

Automaattisen perfuusioanalyysin soveltuvuus kliiniseen potilashoittoon

FM-tutkielma
Turun yliopisto
Fysiikan ja tähtitieteen laitos
Lääketieteellisen tekniikan fysiikka
2023
LuK Nico Lindström
Tarkastajat:
FT Jarno Salonen
FT Teija Sainio

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Fysiikan laitos

Lindström, Nico Automaattisen perfuusioanalyysin soveltuvuus kliiniseen potilashoitoon

FM-tutkielma, 77 s.

Fysiikka

Helmikuu 2023

Syöpäsolut ovat menettäneet normaalin solun kyvyn ohjattuun solukuolemaan, jolloin ne alkavat jakaantumaan hallitsemattomasti muodostaen kasvaimia. Kasvaimet vaikuttavat heikentävästi elimistön toimintakykyyn ja yleiseen hyvinvointiin. Ne muuttavat niitä ympäröivän alueen verenkiertoa muodostamalla uusia verisuonia ravintoaineksen ja hapen kuljettamisen varmistamiseksi. Myoomat, desmoidit ja prostatan hyperplasiat ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, jotka voivat kasvaessaan tuottaa erilaisia vaikeita oireita potilaalle.

Veren virtausta eli perfuusiota elimistössä voidaan kuvata dynaamisella kontrastitehostetulla magneettikuvauksella (*engl. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI*). Tässä noninvaasisessa menetelmässä elimistöön injektoidaan T1-relaksaatioaikaa alentavaa kontrastiaainetta, joka yleensä on gadoliniumpohjainen. Tällä menetelmällä voidaan kvantitatiivisesti määrittää perfuusiosta riippuvia parametreja, jotka kuvaavat kasvainten biologiaa. DCE-MRI:n käyttämät farmakokineettiset mallit tarvitsevat valtimon syöttöfunktion mittaamisen perfuusioparametrikarttojen määrittämiseksi. Parametrikarttojen muodostaminen on aikaa vievää työtä ja vaatii asiantuntevan henkilön luotettavien tulosten varmistamiseksi. Cercare medical:in luoma Cercare-ohjelmiston tekoäly kykenee automaattisesti määrittämään valtimon syöttöfunktion dynaamisesta magneettikuvasarjasta sekä muodostamaan perfuusioparametrikarttoja. Automaattinen perfuusioanalyysi nopeuttaisi potilaiden hoitoa sekä vapauttaisi hoidosta vastaavat asiantuntijat muihin tehtäviin.

Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida automaattisen perfuusioanalyysin tulosten luotettavuutta ja soveltuvuutta kliiniseen potilashoitoon vertaamalla ohjelman saamia arvoja manuaalisen vertailuohjelman arvoihin. Vertailussa käytettiin laajennettuun Toftsin malliin pohjautuvia primäärisiä parametreja siirtovakio ja solunulkoisen ekstravaskulaarisen murto-osatilavuus sekä sekundäärisiä parametreja plasman murto-osatilavuus, signaalin huippuaika ja nopeusvakio.

Tutkimuksessa havaittiin siirto- ja nopeusvakion osoittivan lupaavia tuloksia. Ohjelmien väliset tulokset erosivat muilla parametreilla merkittävästi. Cercaren ja vertailuohjelmalle asetettiin tavoite, jossa lineaarinen sovitus ohjelmien vertailumittauspisteisiin antaisi suoran arvoksi 1. Siirto- ja nopeusvakioiden sovitukset erosivat tavoitteesta 4-37 % ja mittauspisteiden välillä havaittiin merkittävää hajontaa. Cercaren nykyisellä suorituskyvyllä automaattista perfuusioanalyysiä ei suositella kliiniseen potilaskäyttöön.

Asiasanat: DCE-MRI, Perfuusio, AIF, Myooma, Prostatan hyperplasia

Sisällys

Tutkielmassa käytetyt lyhenteet ja termit	1
Johdanto	2
1 Teoriaa	4
1.1 Kasvainten biologinen tausta	4
1.1.1 Myooma	4
1.1.2 Prostata	6
1.1.3 Desmoidi	7
1.1.4 Perfuusion merkitys kasvainten hoidon kannalta	9
1.2 Magneettikuvauksen perusteet	10
1.2.1 Nettomagnetisaatiovektori	11
1.2.2 Resonanssi	13
1.2.3 Gradientit	14
1.2.4 T1-relaksaatio	17
1.2.5 T2-relaksaatio	19
1.2.6 Kuvien kontrasti ja painotukset	22
1.3 Kuvaussekvenssi	24
1.3.1 Spin-kaiku	24
1.3.2 Gradienttikaiku	26
1.3.3 Kuvausparametrit	27
1.4 Dynaaminen kontrastitehostettu magneettikuvaus	29
1.4.1 Metodit ja perfuusiosignaalin lähteet	30
1.4.2 Fysikaaliset periaatteet	31
1.4.3 Kuvaussekvenssit	33
1.4.4 Kuvausparametrit	33
1.4.5 Perfuusiosignaalin dynamiikka	35

1.4.6	Signaalin kvantifointi	36
1.4.7	Virhelähteet	39
1.4.8	Kliiniset sovellukset	40
1.5	Farmakokineettinen mallinnus	42
1.6	Valtimon syöttöfunktio	44
1.6.1	Kultainen standardi	45
1.6.2	Populaatiopohjainen AIF	45
1.6.3	Kohdemääritetty AIF	46
1.6.4	Vertailukudospohjainen AIF	47
1.6.5	Yhteisarvioitu AIF	48
2	Menetelmät	49
2.1	Potilaat	49
2.2	Laitteet	49
2.3	Kuvausprotokollat	49
2.4	Ohjelmat	49
2.4.1	NordicICE	50
2.4.2	Cercare	51
2.4.3	3DSlicer	51
2.5	Kuvausparametrit	52
2.6	Analyysitavat	52
2.6.1	Valtimon syöttöfunktion arvostelu	52
2.6.2	Ohjelmien kuvausparametrien vertailu	53
2.7	Statistiikka	54
3	Tulokset	54
3.1	Valtimonsyöttöfunktio	54
3.1.1	AIF-luokitus	55

3.1.2	Arvosanjakauma	56
3.2	Kasvainten normaalijakautuvuus	56
3.2.1	Myooma	57
3.2.2	Desmoidi	58
3.2.3	Prostata	59
3.2.4	Taulukoidut p-arvot	60
3.3	Kuvausparametrien vertailu	60
3.3.1	Myooma	61
3.3.2	Desmoidi	65
3.3.3	Prostata	68
3.3.4	Kuvausparametrien taulukoidut arvot	73
4	Pohdinta	73
5	Yhteenveto	76

Tutkielmassa käytetyt lyhenteet ja termit

AIF = Arterial Input Function = Valtimon syöttöfunktio

AUC = Area Under Curve = Käyrän alainen pinta-ala

BPH = Benign Prostate Hyperplasia = Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu

CSF = Cerebral Spinal Fluid = Aivoselkäydinneste

DCE = Dynamic Contrast Enhanced = Dynaaminen kontrastitehostettu

DSC = Dynamic Susceptibility contrast = Dynaaminen Suskeptibiliteettikontrasti

DT = Desmoidic Tumour = Desmoidinen kasvain, desmoidi

ETM = Extended Tofts Model = Laajennettu Toftsin malli

GM = Grey Matter = Aivojen harmaa aine

HIFU = High Intensity Focused Ultrasound = Korkeaintensiteettinen kohdistettu ultraääni

HR = High Resolution = Korkea resoluutio

MRI = Magnetic Resonance Imaging = Magneettikuvaus

P = Prostate = Eturauhanen

RF = Radiofrequency Field = Magneettikenttä, joka on asetettu vaihtelevaan kohdeatomien gyrostaattisen vakion taaajuudella

SGRE = Spoiled Gradient Echo = Gradienttisekvenssi, jossa residuaalinen poikittaismagnetisaatio poistetaan viritysten välillä

T_1 = Magneettikuvauksessa havaittava pitkittäinen relaksaatioaika

T_2 = Magneettikuvauksessa havaittava poikittainen relaksaatioaika

TE = Echo Time = Kaiku aika

TR = Repetition time = Toisto aika

TT = Tietokonetomografia

U = Uterine = Kohtu

WM = White matter = Aivojen valkea aine

Johdanto

Elimistön kudoksen kasvaessa tavallisuudesta poikkeavasti on yleistä, että elimistössä havaitaan kasvaimia tai epätyypillistä liikakasvua. Kohdun sileä lihaskudoksen kasvain, jota kutsutaan myös leiomyomaksi ja myoomaksi, on erittäin yleinen hyvänlaatuinen kasvaintyyppi [1]. Ne ovat yleensä oireettomia, mutta pitkittyessään ja kasvaessaan ne voivat tuottaa vakavempiakin oireita. Niitä havaitaan yleensä lisääntymisiässä olevilla naisilla ja ne yleistyvät iän myötä. On havaittu, että 50-vuotiailla valkoihoisilla naisilla, niiden kumulatiivinen esiintyvyys kasvaa jopa 70 %:iin [2]. Prostatan liikakasvu eli hyperplasia on puolestaan yleinen vanhempien miesten vai-va, joka voi sen jatkuessa vaikuttaa merkittävästikin elämän laatuun [3]. Myös hyvänlaatuisen prostatan liikakasvun todennäköisyys kasvaa ikääntyessä jopa niin, että se on kehittynyt lähes kaikille miehille 90 ikävuoteen mennessä [4]. Liikakasvu tapahtuu eturauhasen siirtymävyöhykkeellä. Se on pääosin strooman ja rauhaskudoksen kasvua. Desmoidi, joka tunnetaan myös nimellä syvä fibromatoosi, voi syntyä eri puolille elimistöä. Ne ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, mutta kasvaessaan ne voivat vaikuttaa ympäröiviin elimiin ja rakenteisiin kuten hermoihin niitä puristamalla. Ne kehittyvät pääosin viidentoista ja kuudenkymmenen ikävuoden välissä, mutta niitä havaitaan erityisen paljon nuorilla ja enimmäkseen naisilla. [5-7]

Verenkierto on yksi elimistön tärkeimmistä fysiologisista tekijöistä hengissä pysymisen kannalta muun muassa siksi, etteivät elimistön elimet toimi ilman riittävää verenkulkua. Verenkierto vaikuttaa elimien kasvuun ja toimintaan, ja mikäli elimistössä on jokin tauti, tulehdustila tai jokin muu normaalista poikkeava tila, näkyy tämä yleensä ongelma-alueen verenvirtauksen muutoksena. Perinteisenä virtauksen tai perfuusion kuvaustapana on käytetty tietokonetomografiaa, mutta kun magneettikuvausta (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) alettiin käyttämään anatomiseen kuvantamiseen, alkoi myös tutkimus tekniikoihin, joilla voitaisiin kuvata virtausta. Kehitys tämän jälkeen tapahtunut nopeasti. 80- ja 90-luvuilla kehitettiin MRI-

tekniikoita muuan muassa angiografiaan ja perfuusioon. Perfuusiokuvauksen menetelmät perustuivat elimistöön ruiskutettuun kontrastiaineeseen [8] tai jopa täysin invaasittomaan virtaavan veren magneettiseen kartoitukseen [9]. Perfuusiomagneettikuvaus on erityisen lupaava ja kiinnostava kohde myös sen takia, ettei sen käyttöön vaadita säteilyä. DCE-MRI eli dynaaminen kontrastitehostettu magneettikuvaus on perfuusiokuvantamismenetelmä, joka perustuu dynaamiseen T_1 -painoitettuun kuvantamiseen gadolinium-pohjaisen kontrastiaineen kanssa. Siinä arvioidaan parametreja, jotka riippuvat veren perfuusiosta, eli virtauksesta elimistössä, sekä kudosten läpäisevyydestä. [10, 11]

Perfuusioparametrikarttojen muodostamista varten tarvitaan dynaaminen T_1 -painoitettu 2D- tai 3D-kuvantamismenetelmä. Tässä tutkielmassa on kuvattu käyttämällä Philipsin E-thrive -tekniikkaa, jossa potilaita kuvattiin ennen kontrastiainetta sekä sen injektion ja elimistöstä poistumisen aikana. Perinteisesti parametrikarttoja on tehty käyttämällä esimerkiksi NordicICE-ohjelmaa. Siinä ennen karttojen muodostamista täytyy tarkastaa, että karttoihin liittyvät parametrit kuten kohdekudoksen T_1 -relaksaatioaika ja kiertokulma ovat ohjelmassa samat kuin kuvantamisen aikana käytetyt arvot. Lisäksi siihen tulee manuaalisesti merkitä, milloin kontrastiainetta on havaittavissa ja milloin tämä signaali saavuttaa huippuarvonsa. Muiden hienosäätöjen lisäksi on tärkeää, että dynaamisesta kuvaajasta määritetään valtimonsyöttöfunktio (*Arterial Input Function, AIF*) joko suuresta valtimosta tai kohdekudosta syöttävästä valtimosta, joista jälkimmäinen menetelmä tarjoaa tarkemman tuloksen. Tämän jälkeen ohjelma muodostaa parametrikartat. Tällainen menetelmä vie paljon aikaa ja näin sitoo alan ammattilaisen aktiivista työaikaa muista tehtävistä. Lisäksi jokainen ammattilainen voi määrittää esimerkiksi valtimon syöttöfunktion hieman eri kohtaan tai eri leikkeeseen, joka lisää tulosten vaihtelua ja voi tuoda mittauksiin virhettä ja satunnaisuutta. Cercare Medical on Cercare-ohjelmallaan pyrkinyt ratkomaan tämän ongelman ja näin nopeuttamaan

potilaan diagnosointia. Tässä ohjelmassa on tekoälyalgoritmi, joka itse määrittää AIF:n potilaan kuvasarjoista, sekä muodostaa niiden pohjalta parametrikartat automaattisesti. Tutkijan tai hoitoammattilaisen tarvitsisi tällöin ainoastaan muuttaa ohjelman käyttämän T_1 -arvon ennen datan tuontia ohjelmaan.

Tämän tutkielman tarkoituksena on arvioida Cercaren soveltuvuus kliinisen diagnosoinnin apukeinoksi sekä kuinka hyvin sen saamat arvot vastaavat aikaisempien ohjelmien tuloksia. Vertailut suoritetaan kolmelle eri kasvaintyyppille, jotka ovat myooma, desmoidi ja prostatan hyperplasia. Tavoitteena on siis testata automaattisen analyysin menetelmää, joten testi suoritetaan piirtämällä Cercaren määrittämät AIF:t vastaavaan kohtaan vastaavalla pinta-alalla NordicICE:iin. Näitä tuloksia analysoimalla pyritään vastaamaan, että voidaanko Cercarea käyttää kliinisessä hoidossa.

Tutkielma alkaa perfuusiokuvauksen tarpeellisuuden konkretiosoinnilla kasvaimille, jonka jälkeen siirrytään magneettikuvauksen perusteiden kautta kontrastitehostetun perfuusiokuvauksen aihepiiriin. Teoriaosuuden jälkeen kappaleessa kaksi käsitellään tutkielmassa käytetyt menetelmät ja kappaleessa kolme saadut tulokset. Niitä seuraa kappaleessa neljä pohdintaosuus. Tutkielma päättyy kappaleen viisi yhteenvedoon sekä käytettyihin viitteisiin.

1 Teoriaa

1.1 Kasvainten biologinen tausta

1.1.1 Myooma

Kohdun myoomat ovat kohdun hyvänlaatuisia sileän lihaksen kasvaimia, joita esiintyy pääasiassa lisääntymisiässä olevilla naisilla [12]. Ne voivat olla oireettomia tai aiheuttaa monenlaisia vakavia ja kroonisia oireita. Yleisin oire on runsas kuukautisvuoto, joka pahimmillaan voi johtaa anemiaan, väsymykseen ja kivuliaisiin kuukau-

tisiin [13]. Muihin oireisiin lukeutuvat ei-sykliset kivut, vatsan ulkonemat, lisääntymishäiriöt [14], virtsarakon tai suolen toimintahäiriöt, jotka voivat johtaa pidätyskyvyttömyyteen, kipuun tai ummetukseen [13, 15]. Myoomat ovat yksi yleisimmistä gynekologisten syiden takia sairaalahoitoon joutumisen syistä sekä yleisimpiä syitä kohdunpoistoon [16].

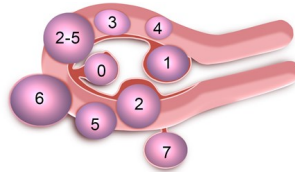
Myoomat ovat rakenteeltaan heterogeenisiä ja niiden koko sekä määrä voivat vaihdella [17]. Ne ovat kohdun sileän lihaksen monoklonaalisia kasvaimia, joten ne ovat peräisin myometriumiin [18]. Myoomat koostuvat laajalti ekstrasellulaarisesta matriisista (*engl. extracellular matrix, ECM*), joka sisältää kollageenia, fibronktiiniä ja proteoglykaaneja [18, 19]. Myoomia voi olla monella eri kohdun alueella (esim. limakalvonalauskudoksessa, kohdun lihaskerroksessa ja kohdun lihaskerroksen ulkopuolella), minkä lisäksi niiden koko ja määrä saattavat vaihdella [1, 13].

Magneettikuvauksen avulla voidaan saada tietoa myoomien lukumäärästä, koosta ja verisuonituksesta. Lisäksi sillä voidaan selvittää myoomien suhde endometriumin onteloon ja seroosin pintaan sekä millaiset rajat niillä on terveen, normaalin myometriumin kanssa [20]. Myoomien riskitekijöitä on tutkittu, ja on huomattu, että joillain roduilla (mm. tummaihoiset) on suurempi riski kehittää myoomia [20, 21]. Muita riskitekijöitä ovat altistuminen hormonitoimintaa häiritseville tekijöille, d-vitamiinin puutos, verenpainetauti, liikalihavuus, ikä ja pariteetti (ollut raskaana elinkelpoiseen raskausikään/synnytykseen asti) [21]. Suun kautta tai ruiskeena otettavien ehkäisyvalmisteiden käyttö voi puolestaan vähentää myoomien kehittymisen riskiä [22].

Päähoitokeinona kohdehenkilöille, jotka ovat jo saaneet lapsia, on kohdunpoisto, mutta myös muita vähemmän radikaaleja vaihtoehtoja löytyy, kuten myooman poisto kohdusta hysteroskopiolla, laparotomialla tai laparoskopialla ja kohdun valtimon embosaatio (UAE) [1, 23-26]. Näiden lisäksi voidaan käyttää ultraääntä kasvainalueen tuhoamiseen. Tällaista menetelmää kutsutaan HIFU:ksi (High Intensity

Focused Ultrasound), ja sen ohjaamiseen käytetään usein magneettikuvausta [27].

Myoomille on jo lukuisia luokittelumenetelmiä, joista jokainen ottaa huomioon kohdun intramuraalisen laajentumisen ja/tai sen ontelon vääristymän [23]. Uudehko FIGO-luokittelu [28] jaottelee myoomat kahdeksaan eri luokkaan alla olevan kuvan 1 mukaisesti niiden sijainnin ja vallitsevien kudosten perusteella.



Kuva 1: FIGO luokittelumentelmä [20].

1.1.2 Prostata

Eturauhanen on elin, joka on dimensioiltaan noin ($3 \times 3 \times 5$) cm tai tilavuudeltaan noin 25 ml, ja joka sijaitsee virtsarakon tyvessä [29]. Sille on tavanomaista, että se muuttuu ja kasvaa miehen ikääntyessä. Eturauhanen voidaan anatomisesti jaotella viiteen eri lohkoon (keskilohko, kaksi lateraalista lohkoa, taka- ja vatsanpuolinen lohko) [30]. Sinne voi kehittyä monenlaisia sairauksia, joista kolme yleisintä ovat eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, eturauhassyöpä ja eturauhastulehdus [31]. Eturauhasessa voi siis esiintyä liikakasvua ja sinne voi kehittyä kasvaimia. Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu (*engl. Benign Prostatic Hyperplasia, BPH*) on yleinen vanhempien miesten ongelma, jolla voi olla suuriakin vaikutuksia elintäsoon. Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu on hyvänlaatuinen laajentuma ja viittaa strooma- ja rauhasepiteelisolujen liikakasvuun, jota esiintyy eturauhasen siirtymävyöhykkeellä [30]. BPH on histologisesti diagnosoitava tauti, jonka esiintyvyys yleistyy miesten ikääntyessä. Vaikka tämän taudin synty ja kehittyminen ei ole täysin vielä tunnettu, on monia riskitekijöitä silti pystytty tunnistamaan. Näihin tekijöihin kuuluvat rotu, suvun syöpähistoria, korkeat testosteroni- ja estradiolitasot, alkoholinkäyttö, etu-

rauhastulehdus sekä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttö [32-36]. BPH:n klassiseen kliiniseen toteamukseen liittyy (hyvänlaatuisen eturauhasen tukkeutumisen kautta) havaittuja alempien virtsateiden ongelmia (*engl. Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS*), joihin kuuluvat virtsaustiheys, runsas virtsaneritys öisin, pidätyskyvyttömyys, hidas tai katkonainen virtsaus, rasittuminen ja virtsausta seuraava vuoto [3].

Mikäli potilaalla on todettu eturauhasen liikakasvua, on yleisimpänä hoitokeinona taudinkulun seuraaminen potilailla, joilla on vain lieviä oireita [37]. Potilaalle suositellaan yleensä elämäntapamuutoksia ja laajentumaa voidaan yrittää hoitaa farmakologisilla aineilla [30]. Yllä olevassa kuvassa nähdään hoidontarpeen arviointia. Invasiivisia hoitoja yleensä viivytetään, kunnes taudin komplikaatioiden riski tai potilaalle taudista aiheutuva haitta on merkittävä. Ensin kokeillaan lääkinnällisiä hoitoja, mutta mikäli ne eivät tehoa, on kokeiltava invasiivista interventiota. Eturauhasen kohdistamaa painetta voidaan pyrkiä pienentämään monilla eri tavoilla. Näihin lukeutuvat esimerkiksi eturauhasen pienentäminen poistamalla osa eturauhaskudoksesta (esimerkiksi TURP) [38], eturauhasen pienentäminen kudosta höyrystämällä (esimerkiksi laserhöyrystystämällä) [39], eturauhasen virtsaputken implantit (esimerkiksi urolift)[40], eturauhasen sileälihashalvaus (esimerkiksi botoxilla) [41] sekä eturauhasen kudosnekroosi (esimerkiksi injektoimalla myrkyllisiä aineita eturauhaseen (muun muassa etanoli) [42], toimittamalla radiotaajuista energiaa eturauhaseen (TUNA) [43], polttamalla eturauhaskudosta (HIFU) [44, 45] tai eturauhasen hapenkuljetuksen vähentäminen (embolisaatio) [46, 47]).

1.1.3 Desmoidi

Desmoidit, joita kutsutaan myös nimellä desmoidiset kasvaimet (*engl. Desmoid Tumors, DT*), ovat harvinaisia klonaalisia fibroplastisia proliferaatioita (kasvuleviämiä), joita voi syntyä joko vatsan alueella, sen ontelossa tai sen ulkopuolella [48, 49],

ja niistä noin 5-10 prosenttia esiintyy peräsuolen ja paksusuolen polyypitaudin yhteydessä [49]. Patologisesta näkökulmasta ne ovat tiivistä kumista harmaanvalkoista pehmytkudosmassaa, joka muistuttaa arven sidekudosta [6]. Desmoidiset kasvaimet ovat melko harvinaisia, sillä niiden osuus kaikista pehmytkudoskasvaimista on alle 3 prosenttia [50]. Niiden kasvu on paikallista sekä hyvinkin aggressiivista, ja ne usein tunkeutuvat ympäröiviin rakenteisiin [51]. Ne kuitenkin harvemmin muodostavat etäpesäkkeitä [50]. Desmoideja havaitaan usein nuorilla aikuisilla ja pääsääntöisesti naisilla (2:1)[7, 52].

Desmoidit kuvataan usein hyvänlaatuisina kasvaimina, mutta ne voivat silti tuottaa potilaalle suuriakin vaikeuksia. Suurin osa potilaista kokee kivutonta turvotusta, mutta joskus tällainen leesio on sitoutunut elimistön syvempiin rakenteisiin. Tällöin potilas voi kokea jäykistymiä, tuntea kipua sekä havaita elimistössään epämuodostumia ja toimintahäiriöitä. Kun kasvain laajentuu, voi se puristaa paikallisia hermoja, joka voi muuttaa alueen neurologiaa ja johtaa hermojuurien sairauksiin, tuntohäiriöihin ja motoriseen heikkouteen [53].

Desmoidien nykyinen hoito on laaja-alaista, mutta sitä tarvitsee usein lähestyä monitieteellisesti. Leesion arvaamattoman luonnollisen kasvun takia hoitostrategiat voivat vaihdella pelkästä tarkkailusta leikkauksiin sekä syöpätautien toissijaisiin hoitoihin. Kirurginen hoito on pitkään ollut vallitseva hoitotapa, sillä sen avulla pystytään saavuttamaan selkeitä tuloksia [5]. Kuitenkin koska nämä leesiot ovat hyvänlaatuisia, on tällaiset silpovat leikkaukset herättäneet keskustelua kirurgien keskuudessa siitä, mikä olisi paras lähestymistapa. Leikkaushoidoilla on esimerkiksi suurempi kasvainten uusiutumisriski [5]. Mitä enemmän desmoidien solukomponentteja ymmärretään, sitä enemmän hoitovaihtoehtoisissa on keskitetty erilaisiin solureseptoreihin ja geeniterapiaan terapeuttisen vasteen saamiseksi ilman leikkausta. Myös sädehoidolla [54] ja kemoterapialla [55] on mahdollinen rooli taudin hoidossa [56]. Muita lupaavia hoitomenetelmiä ovat muun muassa kryoablaatio [57] ja HIFU [48].

Magneettikuvaus on suositeltava kuvantamismenetelmä, sillä sen avulla voidaan arvioida sekä leesiomassan kokoa että sen yhteyksiä ympäröiviin rakenteisiin. Niitä voidaan kuvata käyttämällä T1- ja T2-painotettua kuvantamista. T1-painotetussa kuvantamisessa leesiot ovat homogeenisesti isointensiivisiä korkean heterogeenisen T2-painotetun signaalin kanssa. Pahanlaatuiset tuumorit näkyisivät hyperintensiivisenä. Lisäämällä laskimonsisäistä kontrastiaainetta saadaan leesion signaalia selkeämmäksi [58]. MRI:n etuna muihin kuvantamismenetelmiin on, että sillä voidaan havaita leesion tunkeutumisen ympäröiviin hermo- ja verisuonirakenteisiin. [56]

1.1.4 Perfuusion merkitys kasvainten hoidon kannalta

Kasvaimet tarvitsevat kasvaakseen jatkuvasti enemmän happea ja ravinteita, joita se saa lähettämällä viestejä angiogeenisille tekijöille. Nämä tekijät viestittävät ravintoaineiden tarpeesta, mikä saa uusia verisuonia kasvamaan kasvainalueelle [59]. Perfuusiomagneetikuvauksella tätä angiogeneesiä eli verisuonten uudismuodostumista voidaan arvioida, sillä angiogeneesi muuttaa alueen verenkiertoa [60].

Dynaaminen kontrastitehostettu magneettikuvaus (*engl. Dynamic Contrast Enhanced, DCE-MRI*) voi kvantitatiivisesti arvioida kasvainalueen veren perfuusiota, verisuonten läpäisevyyttä sekä nestetilavuuksien osuuksia ja lisäksi ennustaa kasvaimen reagointia hoitomenetelmiin, kuten esimerkiksi ablaatioon tai sädehoitoon [61-63]. Hoitomenetelmien onnistumisen ennustamisen lisäksi perfuusiota voidaan käyttää hoitotuloksen arvionnissa vertaamalla esimerkiksi kohdealueen verenkierron muutosta. Kasvainten hoitomuotojen valitsemisessa käytetään tämän takia apuna usein kuvantamismenetelmiä, sillä kaikki hoitomuodot eivät ole yhtä tehokkaita kaikille potilaille. Tällöin hoitomenetelmien soveltuvuuksien kartoitus ja arviointi potilaskohtaisesti on tärkeää. On esimerkiksi havaittu, että histologinen heterogeenisyys myoomissa ja niiden välillä voi tuottaa heikentyneitä HIFU-hoitotuloksia [64]. Perfuusiokuvantamista käytetään myös kasvaimien ei-invasiiviseen karakterisointiin.

[65-67]

Mikäli potilaiden soveltuvuuden kartoitus tehdään magneettikuvauksella, käytetään useimmiten kvalitatiivista T2-painoitettujen kuvien signaalin suhteellisiin intensiteetteihin pohjautuvaa menetelmää. Tällaisen menetelmän huonoihin puoliin kuuluvat esimerkiksi, että signaalin intensiteetti ja kuvan kontrasti riippuvat useasta eri tekijästä kuten vastaanottavan kelan herkkyydestä ja kuvantamisparametreista [68]. Kvantitatiivinen T1W-perfuusio ei sen sijaan ole pääosin näistä tekijöistä riippuvainen, ja näin ollen pystyy luotettavampaa ja vertailukykyisempään kudoksen histologian ja hoidon onnistumisen arviointiin. [67]

Perfuusiokuvantamista voidaan lisäksi käyttää muun muassa selvittämään minikäläinen sairaus on kyseessä. Esimerkiksi eturauhastulehduksen ja eturauhaskasvaimen kliiniset ja biokemialliset sairauden merkit ovat laajalti samankaltaisia, joten niiden erottaminen toisistaan on vaativaa. DCE-MRI:n on todettu pystyvän erottamaan nämä sairaudet toisistaan antamalla taudeille kvantitatiivisesti eroavat arvot [69].

1.2 Magneettikuvauksen perusteet

Spin on massan tavoin perustavanlaatuinen luonto-ominaisuus, eikä johdu jostain alkeellisemmasta mekanismista. Sitä voidaan virheellisesti, vaikkakin erittäin osuvasti kuvata pyörimisenä oman akselinsa ympäri kuten pyörimismomentti. Tulee kuitenkin muistaa, että nämä ovat täysin eri käsitteitä. Toisin kuin pyörimismomentti, joka vuorovaikuttaa gravitaatiokenttien kanssa, spin vuorovaikuttaa sähkömagneettisten kenttien kautta. On syytä myös huomioida, että spinin suuruus on kvantittunut, eli se voi saada vain tietynsuuruisia arvoja, jotka noudattavat yhtälöä (1)

$$S = \hbar\sqrt{s(s+1)}, \quad (1)$$

jossa s on joko kokonais- tai puoliluku ja \hbar on Planckin vakio. [70, 71]

1.2.1 Nettomagnetisaatiovektori

Suurin osa magneettikuvantamislaitteistoista käyttää hyödykseen tietoa, että ihminen koostuu suurimmaksi osaksi vedestä, jonka vesimolekyylit koostuvat yhdestä happiatomista ja kahdesta vetyatomista. Nämä vetyatomit ovat perusta MRI-signaalin muodostamiseksi. Vetyatomien ytimet ovat osittaisvarautuneet positiivisesti ja niillä kaikkien atomiydinten ja alkeishiukkasten tapaan on oma spin. Tätä spiniä voidaan ajatella kiertoliikkeenä oman keskiakselinsa ympäri. Spin aiheuttaa näille atomeille myös kiertoliikkeen eli prekession ulkoisessa magneettikentässä, mikä näkyy kuvan 2 kaltaisena liikkeenä. Tämä kiertoliiketaajuus määräytyy kaavan (2) mukaan.

$$\omega = \gamma\beta \quad (2)$$

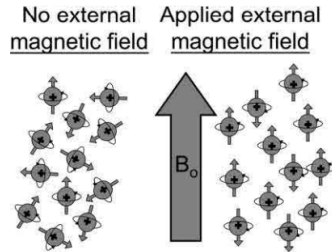
Tässä ω on prekession nopeus eli kulmataajuus, γ on gyromagneettinen vakio (jokaiselle alkuaineelle oma ominaisarvo) ja β on staattisen magneettikentän suuruus. Tätä yhtälöä kutsutaan myös nimellä Larmorin yhtälö ja yhtälön kulmataajuutta Larmorin taajuudeksi. Näillä atomeilla on magneettinen dipolimomentti kohtisuoraan pyörimisliikettä vasten (kuva 2). [72]



Kuva 2: Havainnollistava kuva, josta nähdään spin kiertoliike, prekessio ja magnetisaation suunta [72].

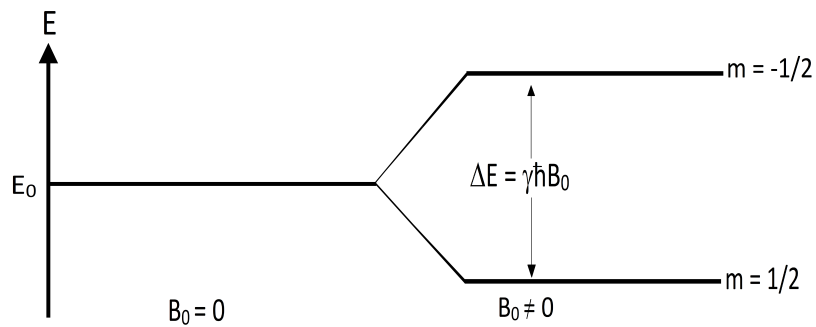
Ilman magneettikenttää näiden magnetisaatioiden suunnat ovat lämpöliikkeen seurauksena satunnaisia, jolloin ne kumoavat toisensa ja kokonaismagnetisaatio eli nettomagnetisaatiovektori on nolla. Kun staattinen magneettikenttä B_0 kytketään

päälle, asettuvat nämä yksittäisten vety-ytimien magneettivektorit magneettikentän suuntaisesti joko vastakkain tai samansuuntaisesti staattisen kentän suuntaan nähden (kuva 3).



Kuva 3: Vety-ytimien spinien suunta ilman ulkoista magneettikenttää (vasen puoli) ja magneettikentän kanssa (oikea puoli) [72]. Vetyatomin ^1H -ydin on yksittäinen protoni, joten joskus MRI-signaalin sanotaan tulevan protoneista.

Näillä atomeilla on kaksi energiatilaa, joista pienempi on B_0 :n suuntainen ja suurempi on sitä vastaan. Tätä energiatilojen jakaantumista kutsutaan Zeemanin ilmiöksi (kuva 4), joka on suoraan verrannollinen magneettivuontiheyden suuruuteen.



Kuva 4: Ytimen, jonka spin kvanttiluku on $1/2$, magneettisten momenttien energiatasojen jakaantuminen ulkoisessa magneettikentässä.

Siirtyäkseen energiatilojen välillä vety-ytimen tulee luovuttaa tai vastaanottaa energiaa, mikä tapahtuu fotonin muodossa. Tämän fotonin energian tulee olla yhtä suuri

kuin energiatilojen välinen energiaero. Tämä yhtälö saa muodon

$$E = \hbar\omega = \gamma\hbar B_0, \quad (3)$$

jossa ω on Larmorin taajuus, ja \hbar on reduced Planckin vakio. Ulkoisen magneettikentän vaikutuksen alaisen spin-populaation jakautuminen noudattaa Maxwellin-Boltzmannin statistiikkaa

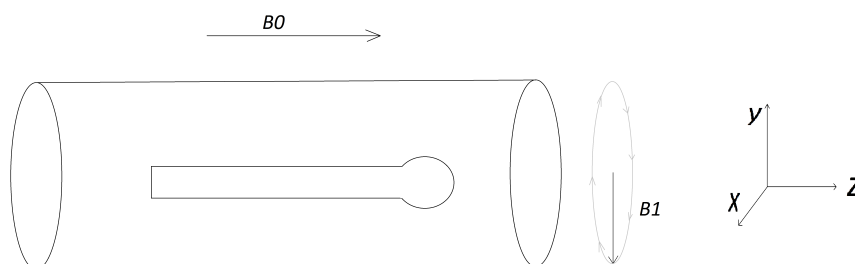
$$\frac{N_k}{N_m} = e^{-\frac{\Delta E}{kT}}, \quad (4)$$

jossa N_k ja N_m edustavat korkean ja matalan energiatilan spinien määrää, ΔE on kahden tilan välinen energiaerotus, k on Boltzmannin vakio ja T on lämpötila. Suurin osa vety-ytimien magneettivektoreista asettuu kentän mukaisesti, jolloin nettomagnetisaatio on kentän mukainen. Tätä nettomagnetisaatiovektoria on mahdollista manipuloida ja sen avulla saadaan useamman vaiheen kautta tuotettua tästä nettomagnetisaation tuottamasta signaalista muun muassa sairaaloissa nähtävissä oleva magneettikuva. [72-74]

1.2.2 Resonanssi

Resonanssi kuvaa ilmiötä, jossa amplitudin kasvu johtuu ulkoisesta jaksollisesta voimasta, jonka taajuus on sama tai lähes sama kuin tarkkailtavan systeemin luonnollinen taajuus. Kaikki partikkelit, joiden spin on nolasta eroava, voivat resonoida. Esimerkiksi magneettikuvauksessa tämä tarkasteltava systeemi olisi kuvattavan potilaan vetyatomit, joilla on niille ominainen kiertotaajuus eli prekessio. Tämä prekessio riippuu magneettikentän voimakkuudesta ja kyseiselle alkuaineelle ominaisesta gyromagneettisesta vakiosta, joka vedylle on noin 42,6 MHz/T [75]. Kun tämä oskilloiva ulkoinen voima kohdistetaan tarkkailtavan systeemiin sen luonnollisella taajuudella, alkaa systeemi oskilloimaan suuremmalla amplitudilla [76]. Tulee huomioida, että tämä radiotaajuinen magneettinen kenttä ei ole jatkuvasti päällä, vaan se kytketään päälle lyhyinä pulsseina, jotka ovat kestoaltaan mikrosekunteja.

MRI:ssä näitä vetyatomeita voidaan virittää korkeammalle energiatilalle staattisessa magneettikentässä käyttämällä toista radiotaajuista magneettikenttää (*engl. Radiofrequency Field, RF*) $B1$, joka on kohdistettu kohtisuoraa $B0$:aan nähden (kuva 5).



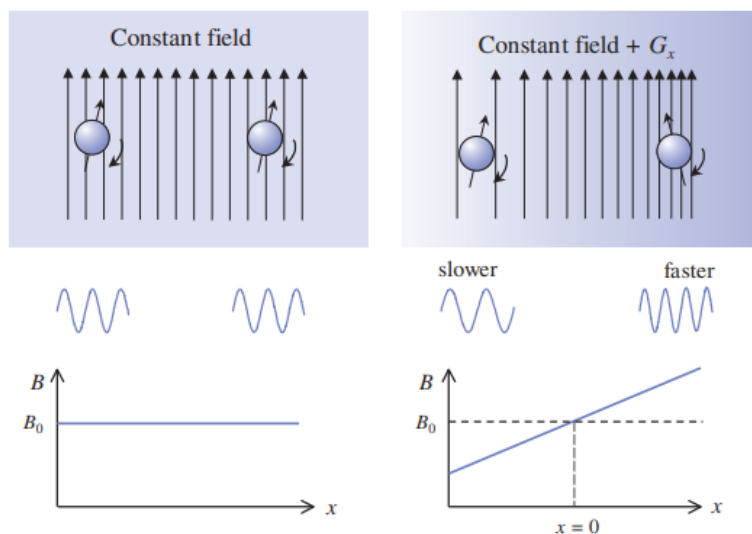
Kuva 5: Havaintokuva, jossa nähdään miten staattinen magneettikenttä $B0$ ja RF-pulssi $B1$ asetetaan toisiinsa nähden. RF-kenttä saa nimensä siitä, että sen samaa taajuus, joka riippuu kohdeatomista, on samaa suuruusluokkaa radiotaajuuksien (\sim MHZ) kanssa.

Tämä energian absorptio saa atomit siirtymään matalemmalla energiatilalta korkeammalle, mikä muuttuu päinvastaiseksi relaksaation aikana. Tämä energia, joka on absorpoitu, saa nettomagnetisaatiovektorin suunnan muuttumaan, mikä voidaan havaita MRI-laitteistolla. Olennaista on, että RF-pulssi annetaan samalla taajuudella kuin millä vetyatomit luonnollisesti pyörivät, eli käyttäen yhtälöä (2) eli Larmorin ehtoa. [77]

1.2.3 Gradientit

Gradientteja käytetään, jotta MR-signaali saataisiin lokalisoitua. Ne ovat ylimääräisiä magneettikenttiä, joilla voidaan aiheuttaa staattiseen magneettikenttään $B0$ lineaarisia vaihteluita. Gradientteja voidaan soveltaa mihin tahansa ortogonaaliseen suuntaan käyttämällä kolmea gradienttikelasarjaa G_x (G_{FE}), G_y (G_{PE}) ja G_z (G_{SS}). Lineaarinen gradientti muuttaa staattista magneettikenttää, jolloin spinit, jotka ko-

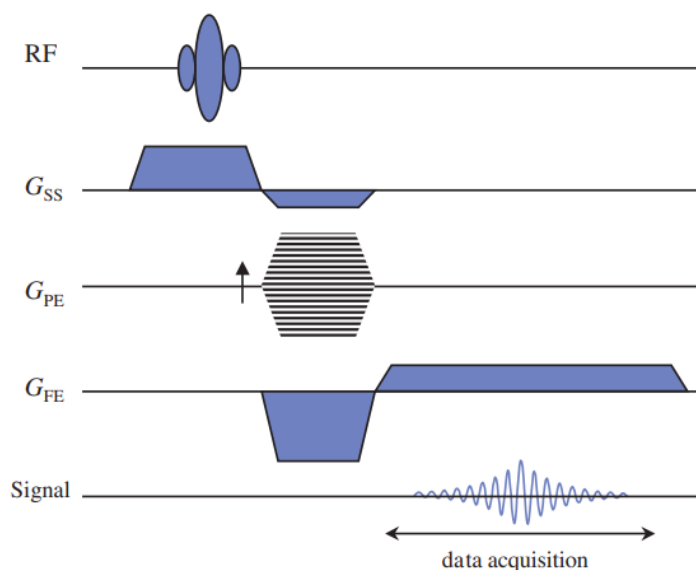
kevat voimaakkaamman magneettikentän prekessoivat nopeammin. Lineaaristen gradienttien avulla voidaan valita leikkeen koko ja sijainti sen perusteella kuinka suurta RF-taajuusaluetta RF-pulssissa lähetetään (kuva 6). Tämä yksistään ei kerro MR-signaalista, vielä muuta kuin miltä alueelta signaali tulee. Jotta leikkeestä saataisiin kuva, tarvitaan vielä kaksi lineaarista gradienttia x- ja y-suuntaan vaihe- ja taajuuskoodausta varten.



Kuva 6: Havaintokuva, jossa nähdään miten lineaarinen gradienttikenttä vaikuttaa staattiseen B_0 magneettikenttään ja spinien prekessioon [78].

Taajuuskoodauksessa lineaarinen gradienttikenttä x-akselilla kytketään päälle, kun signaalia havaitaan. Tällöin spinit x-akselilla prekessoivat hieman eri taajuuksilla. Havaitessa signaalia ajan suhteen on siitä erotettavissa useita eri taajuuksia. Käyttämällä Fourier-muunnosta siirrytään havaitun signaalin intensiteetistä aika-avaruudessa signaalin intensiteettiin taajuus-avaruuteen. Koska taajuus muuttuu x-akselin sijainnin funktiona, tiedetään kutakin taajuutta vastaava sijainti. Tämä ei kuitenkaan kerro, mitään muuta kuin, että samassa kohdassa x-akselia olevat spinit prekessoivat samalla taajuuksella. Y-akselin lokalisointia varten tarvitaan vaihekoodausta.

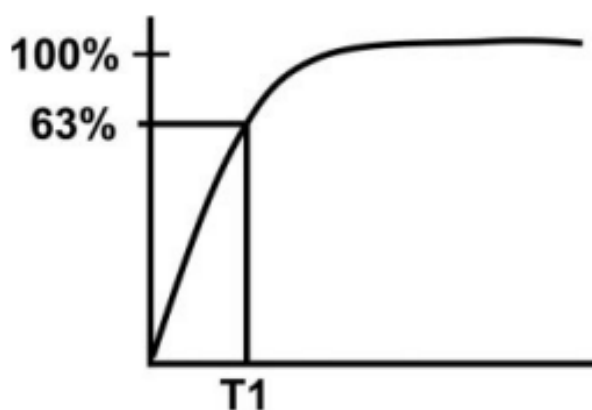
Vaihekoodausta varten G_y -gradientti kytetään päälle, kun leikkeen valintaan käytetty G_z -gradientti on sammutettu ja ennen kuin signaalia havainnoidaan. Y-suuntaisen gradientin ollessa päällä, eri spinit kokevat erisuuruisen magneettikentän, jonka mukaan ne alkavat prekessoimaan. Kun tämä gradientti sammutetaan, palautuu näiden spinien prekessionopeus alkuperäiseen nopeuteen. Erona aikaisempaan on, että spinit ovat nyt eri vaiheessa toisiinsa nähden. Mitä suurempi osa spineistä on vaiheessa sitä voimakkaampi signaali saadaan. Muuntelemalla G_y gradientin voimakkuutta signaalinkeräysten välillä (kuva 7) saadaan eri suuruisia vaihe-eroja spinien välille ja eri suuruisia signaaleita. Kuvan y-akselin resoluution määrää signaalikeräysten määrä eri vaihegradientin voimakkuuksilla. Kun haluttu määrä signaaleita on kerätty, voidaan suorittaa Fourier-muunnos, jonka avulla saadaan informaatiota y-akselista. Näin ollen gradientteja käyttämällä on mahdollista lokalisoida MR-signaali ja koota kuva kolmiulotteiseksi. [73, 78-80]



Kuva 7: Yksinkertainen gradienttikaikusekvenssi, jossa vaihekoodausgradientin suuruus vaihtelee signaalinkeräysten välillä [78].

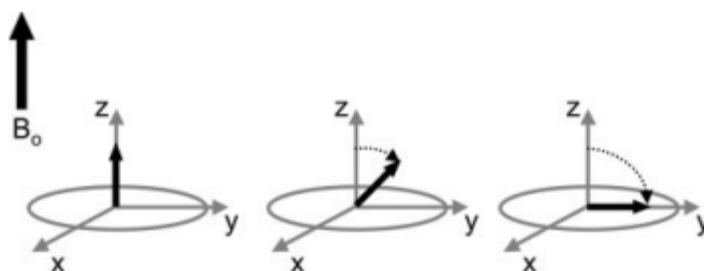
1.2.4 T1-relaksaatio

T1-relaksaatioaika on kudoksen ominaisuus ja määritellään siten, kuinka kauan pitkittäisellä magnetisoitumisella kestää kasvaa takaisin 63 %:iin sen lopullisesta arvosta (kuva 8). T1-relaksaatio alkaa, kun magnettikuvauslaitteen staattinen magneettikenttä B_0 on kytketty päälle ja nettomagneettivektori on saavuttanut halutun suunnan (yleensä välillä 0-180 astetta) kulman RF-pulssin avulla.



Kuva 8: T1-relakstaatioajan määritelmä. [72]

T1 on magneettikuvaukseen ja kudosten kohdealkuaineeseen (yleensä vety) liittyvä pitkittäinen relaksaatioaika [75], ja sen kesto riippuu monista eri tekijöistä, joista tärkeimmät ovat kudostyyppi, staattisen magneettikentän suuruus, lämpötila ja paramagneettisten ionien tai molekyylien kuten gadoliniumin läsnäolo [81, 82]. 90 asteen RF-pulssin jälkeen nettomagneettivektorissa ei ole ollenkaan pitkittäistä magnetisaatiota, vaan kaikki on siirtynyt poikittaiselle tasolle (kuva 9). T1-relaksaatio johtuu siitä, että spinit vuorovaikuttavat niitä ympäröivän hilan kanssa, mikä voi muodostua esimerkiksi ioneista ja molekyyleistä, eli siis protonit luovuttavat viritysenenergiansa ympäröiville makromolekyyleille. Tästä syystä T1-relaksaatiota kutsutaan myös spin-hila -relaksaatioksi [73].

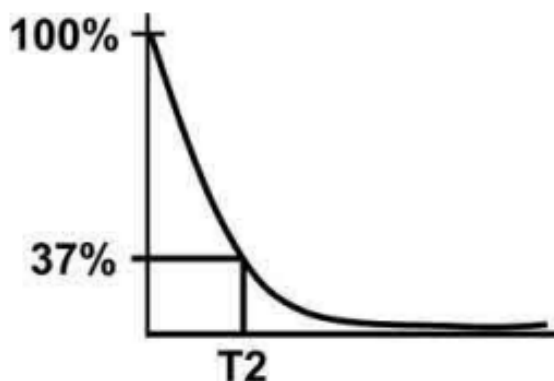


Kuva 9: Kuva RF-energian absorptiosta [72]. Ennen RF-pulssia nettomagnetisaatio on asettunut rinnakkain päämagneettikentän B_0 kanssa ja sen mukaan kuvan koordinaatistoon määritetyn z -akselin kanssa (vasen puoli). Keskimmäisessä ja oikeanpuolisessa osassa Larmorin taajuudella annettu RF-pulssi mahdollistaa, että protonit voivat absorpoida energiaa, joka johtaa nettomagnetisaation siirtymisen pois z -akselilta. 90 asteen RF-pulssi aiheuttaa sen, että nettomagnetisaation pitkittäinen vektori on nolla. Ajan kuluessa tämä pääkentän suuntainen magnetisaatio palautuu ja sitä kutsutaan T1-relaksaatioksi. Tämä kuvasarja on esitetty kiertävässä koordinaatistossa, jossa kierron kulmanopeus vastaa Larmorin taajuutta.

Nettomagnetisaatiovektori ei palaudu z -akselin suuntaiseksi kiertymällä samalla tavalla kuin kuvassa 9, vaan sen palautuminen riippuu T1-relaksaatiosta. T1-relaksaatio on täysin riippumaton T2-relaksaatiosta. Kun RF-pulssi on annettu, alkaa nettomagnetisaatiovektori hitaasti palautua. Tämän voi ajatella z -akselin suuntaisen vektorin hitaana itsenäisenä kasvuna. Tulee myös ottaa huomioon, ettei palautuminen tapahdu vakionopeudella, vaan kaarevana käyränä (kuva 8), jonka kasvu hidastuu lähestyessä sen raja-arvoa (100 % alkuperäisestä arvosta). Eri kudostyypeillä tähän signaalin magnetisaation palautumiseen kuuluu hieman eri aika, joten tunnistamalla milloin kudosten välillä oleva ero on suurimmillaan, voidaan magnetikuviin saada selkeämpi kontrastiero.

1.2.5 T2-relaksaatio

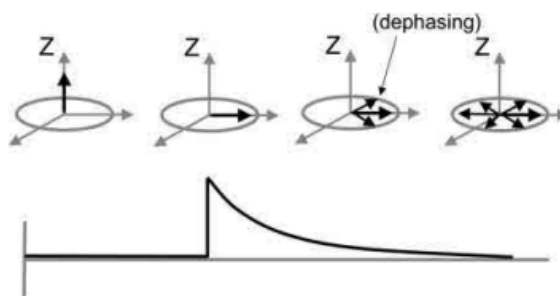
T2-relaksaatioaika on kudoksen ominaisuus ja se määritellään siten, kuinka kauan magnetisaatiolta kestää pienentyä 37 %:iin sen alkuperäisestä arvosta (kuva 10). Kun poikittainen magnetisaatio on täysin vaiheessa eli kaikki protonit prekessoivat samalla nopeudella, mitattava MR-signaali on maksimissaan. Kun epävaiheistuminen alkaa, signaalin suuruus vähenee päättyen lopulta nolla-arvoon epävaiheistumisen ollessa täydellistä. T2-relaksaatiossa protonit (eli vetyatomien protonit) luovuttavat oman viritysenenergiansa niitä ympäröiville spineille. [72]



Kuva 10: T2-relaksaatioajan määritelmä [72].

T2-relaksaatio alkaa, kun RF-pulssi on kääntänyt nettomagneettivektorin poikittaiselle tasolle. Tässä kohdassa tulee muistaa, että nettomagneettivektorin muodostavat kaikkien protonien vektorit, jotka ovat tässä kohdassa samassa vaiheessa. T2-relaksaation aiheuttaa se, että protonit, joilla aiemmin on ollut sama prekessio (pyöriminen pyörimisakselin ympäri), ovat alkaneet muuttaa vaihettaan. Protonien prekessiot ovat muuttuneet, sillä prekessioiden nopeudet ovat muuttuneet epätasaisesti viritystilojen purkautumisten seurauksena. Tämän aiheuttaa epäkoherenttiutta protonien joukossa, mikä samalla vähentää nettomagnetisaatiovektoria poikittaisessa suunnassa (kuva 11). Tämän epävaiheistumisen syyt voidaan jaotella kahteen eri kategoriaan: T2*- ja T2-vaiheistumiseen. T2*-vaiheistumista aiheuttavat kuvauslait-

teen magneettikentän epähomogeenisuus, magneettinen susceptibiliteetti ja kemiallinen siirtymä. T2-relaksaatio johtuu spin-spin-vuorovaikutuksista. Muistettakoon, että spin-spin-vuorovaikutus on myös T2*-vaiheistumisen taustalla. [82]



Kuva 11: T2*-relaksaatiota kuvaava sarja [72].

Heti 90 asteen RF-pulssin jälkeen (kuva 10) poikittainen magnetisaatio on maksimissaan. Tämän jälkeen protonit, jotka olivat samassa vaiheessa, alkavat pyörimään eri taajuuksilla. Tämän vaiheistumisen aiheuttavat aiemmin tässä osiossa mainitut asiat. Näiden vaiheistuneiden protonien aiheuttamat signaalit kumoavat toisiaan, jonka takia MR-signaali laskee.

T2*-relaksaatio eroaa T2-relaksaatiosta esimerkiksi siten, että siihen vaikuttaa magneettikentän epähomogeenisuus. T₂*-relaksaatioaika on määritetty seuraavanlaisesti

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma\Delta\beta, \quad (5)$$

jossa $\Delta\beta$ on magneettikentän pieni tahaton muutos. Yhtälö (2) eli Larmorin yhtälö kertoo, millä taajuudella protoni prekessoi. Yhtälön gyromagneettinen suure on vakio, mutta magneettikenttä puolestaan ei ole täysin ideaali. Tämä johtuu tekniikan rajoituksista, minkä takia kuvantamisalueen magneettikenttä ei ole täysin homogeeninen. Tällöin osa protoneista kokee hieman eri magneettikentänvoimakkuuden, jolloin myös niiden Larmorin taajuus on hieman eri. Tämä johtaa siihen, että RF-pulssin jälkeen ne prekessoivat hieman eri taajudella, mikä tuottaa vaihe-

eroja. Epävaiheistuminen tapahtuu normaalisti neljän aiemmin mainitun vaikutuksen yhteisvaikutuksesta ja niiden yhteisvaikutusta kutsutaan termiksi $T2^*$. Näistä vaikutuksista kolme on mahdollista eliminoida.

Tämän ongelman voidaan selvittää ymmärtämällä, mistä magneettikentän epähomogeenisuus johtuu. Magneettikuvauslaitteen staattinen magneettikenttä ei ole täysin homogeeninen, vaan sen siinä on pieniä epätäydellisyyksiä, jotka eivät liiku. Tätä tietoa voidaan käyttää hyväksi 180 asteen RF-pulssin avulla. Jos protoni kokee paikallisen magneettikentän nousun, jota sen viereinen protoni ei koe, prekessoi se nopeammin kuin sen naapuriprotoni. Koska kentän epätäydellisyys pysyy vakiona, tulee se aina pyörimään nopeammin kuin sen naapuri. Ennen 180 asteen pulssia protonien prekessioiden välinen vaihe-ero kasvaa. 180 asteen pulssin jälkeen, kun spinit ovat kääntyneet, vaihe-ero alkaa pienentyä. Tämä vaihe-eron pienentyminen tapahtuu samalla periaatteella kuin kasvaminen, kunnes prekessiot ovat samassa vaiheessa kaiun kohdalla, jonka jälkeen vaihe-ero alkaa taas kasvamaan. Kaiun kohdalla, jossa magneettikentän aiheuttamat vaihe-erot on hetkellisesti saatu kumottua, jäljelle jää ainoastaan spin-spin -vuorovaikutus, joka kuvaa satunnaisia vuorovaikutuksia protonien välillä ja joka aiheuttaa satunnaisia paikallisia muutoksia magneettikentässä. Koska tämä spin-spin -vuorovaikutus tapahtuu satunnaisesti, ei sitä voida peruuttaa. Tätä epävaiheistumista kutsutaan termiksi $T2$. Samoin kuin $T1$ -relaksaatioaika, myös $T2$ -relaksaatioaika on kudosriippuvainen parametri ja se kuvaa protonien epävaiheistumista kudoksessa. [72, 73]

Poikittaista magnetisaatiota voidaan mitata vastaanottajakäämillä. Muistetaan, että sähkövirta johtimessa muodostaa magneettikentän kohtisuoraan johdinsilmukkaan nähden. Poikittaisen magnetisaation eli MR-signaalin mittausta tapahtuu päinvastaisesti, eli tässä tapauksessa poikittainen magneettikenttä indusoi johdinsilmukkaan virtaa. Tämä sitten digitalisoidaan ja tallennetaan tietokoneelle, josta siitä muodostetaan kuva.

Eri kudoksilla on eri T2-relaksaatioajat ja erilaiset epävaiheistumisnopeudet. Esimerkiksi valkealla aineella (*White Matter, WM*) on lyhyt T2-relaksaatioaika ja se epävaiheistuu nopeasti, kun taas aivoselkäydinnesteellä (*Cerebral Spinal Fluid, CSF*) on pitkä T2-relaksaatioaika, joten sen epävaiheistuu hitaasti. Harmaalla aineella (*Grey Matter, GM*) on puolestaan keskipitkä T2-relaksaatioaika, joten sen epävaiheistuminen tapahtuu keskinopeasti. Nämä asiat ottamalla huomioon voidaan kuviin luoda T2-kontrastieroja. On kuitenkin tärkeää huomioida, että T1- ja T2-relaksaatiot tapahtuvat samanaikaisesti riippumatta toisistaan. 90 asteen RF-pulssin jälkeen epävaiheistuminen alkaa (T2-relaksaatio) samalla kuin pitkittäinen magnetisaatio kasvaa takaisin kohti alkuperäistä arvoaan. Muutaman sekunnin jälkeen poikittainen magnetisaatio on täysin epävaiheistunut ja suurin osa pitkittäisestä magnetisaatiosta on palautunut.

1.2.6 Kuvien kontrasti ja painotukset

Ilman kontrastia ei kuvasta olisi erotettavissa intensiteettieroja, vaan parhaimmassakin tapauksessa voitaisiin erottaa vain eri kudosten rajapintoja. MR-kuvantamisessa kontrasti eli kuvantamisen painotus voidaan jakaa esimerkiksi seuraaviin: T1-, T2- ja PD-painotettu kuva. Aiemmin mainittiin, että eri kudoksilla on erimittainen T1-relaksaatioaika. Kuten taulukosta 1 nähdään valkealla aineella on lyhyt, aivoselkäydinnesteellä pitkä ja harmaalla aineella keskimääräinen T1-relaksaatioaika.

Taulukko 1: Kudostyyppien T1-relaksaatioaikoja [83, 84]. U tarkoittaa kohdun (*engl. Uterine*) T1-relaksaatioaikaa ja P eturauhasen (*engl. Prostate*) aikaa.

Kudostyyppi	WM [ms]	GM [ms]	CSF [ms]	U [ms]	P [ms]
3 T	866,9 ± 95,3	1433,2 ± 186,0	4163 ± 263 [84]	1514	1597
1,5 T	999,9 ± 443,3	1260,8 ± 178,4	4627,3 ± 788,1	1309	1317

Jos kuva tehtäisiin silloin, kun T₁-relaksaatioaikakäyrät ovat hyvin erillään toisis-

taan, saataisiin kuva, jossa on hyvin suuri kontrastiero eri kudosten välillä. Silloin valkea aine näkyisi vaaleina pikseleinä, CSF tummina ja harmaa aine puolestaan harmaan keskisävyinä. Tätä painotustyyppiä kutsutaan T1-painotetuksi kuvantamiseksi (*engl. T1 weighted imaging, T1W*). Jos kuva otettaisiin relaksaatioaikakäyrien ollessa lähempänä toisiaan, ei olisi mahdollista saada aikaan niin suuria kontrastieroja. [72]

Kuten T1-relaksaatioajoilla, eri kudoksilla on myös eri T2-relaksaatioajat. Valkealla aineella on esimerkiksi lyhyt T₂-relaksaatioaika ja se vaiheistuu hyvin nopeasti. Aivoselkäydinnesteellä on pitkä T2-relaksaatioaika ja harmaalla aineella on keskimääräinen T2-relaksaatioaika kuten taulukosta 2 nähdään. Tätä informaatiota pystytään käyttämään hyväksi T2-painotetussa kuvantamisessa (*engl. T2 weighted imaging, T2W*). Jos loisimme kuvan, kun T2-käyrät ovat erillään saisimme suuren kontrastieron kudosten välille. Siinä valkea aine näkyisi tummina pikseleinä, CSF vaaleina ja harmaa aine harmaan keskisävyisinä pikseleinä.

Taulukko 2: Kudostyyppien T2-relaksaatioaikoja [83, 85, 86]. U tarkoittaa tässä kohdun (*engl. Uterine*) T1-relaksaatioaikaa ja P eturauhasen (*engl. Prostate*) aikaa.

Kudostyyppi	WM [ms]	GM [ms]	CSF [ms]	U [ms]	P [ms]
3 T	60,8 ± 13,1	92,6 ± 16,9	503,0 ± 64,3 [85]	79	74
1,5 T	112,3 ± 82,9	109,4 ± 52,9	1577,6 [86]	117	88

T1- ja T2-painotettu kuvantaminen ovat yleisesti käytettyjä menetelmiä erilaisien kudskontrastien saamiseksi, kun tarvitsee rajata pehmytkudosta anatomisista rakenteista ja niihin liittyvistä patologisista olosuhteista. Esimerkiksi aivoissa näitä sekvenssejä voidaan käyttää, joko kontrastiaineen kanssa tai ilman, muutosten näyttämiseen valkeassa tai harmaassa aineessa. [79]

Kudosvokselin makroskooppisen magnetisaation muodostuminen on mukana olevien spinien lukumäärän ja kudoslämpötilan funktio. Vokseli on graafisen informaation

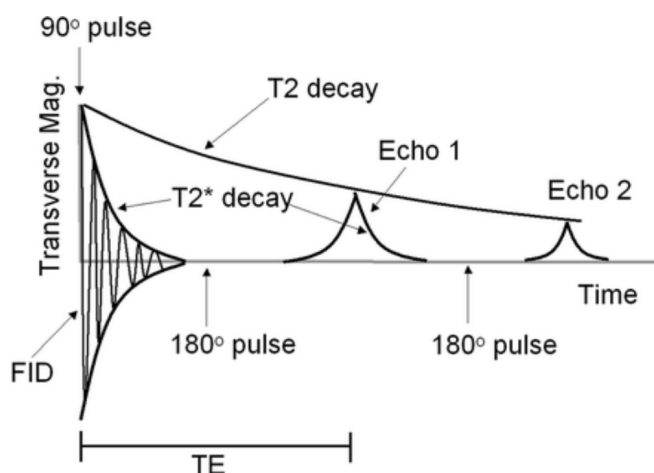
tion yksikkö, joka määrittää pienimmän mahdollisen kolmiulotteisen tilan kuvassa (vrt. kaksiulotteinen pikseli) [87]. Lämpöliike vastustaa spinien taipumusta miehittää alempi energiatila, sillä se pyrkii tasapainottamaan energiatilat. Näiden kahden ilmiön vaikutustua kutsutaan protonitiheydeksi (*engl. Proton Density, PD*). Tätä kolmatta kontrastimekanismia kutsutaan joskus myös vapaaksi vesitiheydeksi (*engl. free water density*) ja se liittyy oleellisesti T1 ja T2:een. Jotta PD olisi suurin vaikuttaja signaalin intensiteetille, sen sekoittuminen T1- ja T2-relaksaatioprosesseihin on minimoitava. Relaksaatioaika molemmilla (T1 ja T2) on selkeästi pienempi kiinteissä aineissa ($\sim 10^{-5}$ s) kuin nesteissä ($\sim 10^{-2} - 1$)s. Perinteinen RF-pulssi järjestää vesiprotonit koherenttiin liikkeeseen riippumatta, ovatko ne kudosedessä vai luussa. Pulssin jälkeen luusta tai muista viskooseista aineista tulleet signaalit häviävät nopeasti, eivätkä ne tällöin osallistu millään tavalla MR-signaalin tuottamiseen. Kaikki pehmytkudosten vesimolekyylit voidaan puolestaan luokitella "vapaksi" tai "sidetuiksi". Nämä pienen viskositeetin omaavien kudosten ja nesteiden vapaita molekyylit tuottavat suurimman osan magneettikuvauksen signaalista. Näiden vapaiden vesimolekyyliden osuus vaihtelee kudoksittain ja erilaiset taudit voivat myös muokata niiden suhteellista määrää. [73, 88]

1.3 Kuvaussekvenssi

1.3.1 Spin-kaiku

Spin-kaiku (*engl. spin echo, SE*) on menetelmä, jolla voidaan eliminoida epävaiheistumisen aiheuttama signaalitappio. Tällöin ainoa vuorovaikutus, joka on tuottanut MR-signaalin vähenemistä, on spin-spin -vuorovaikutus. Kun on annettu 90 asteen RF-pulssi, protonit ovat samassa vaiheessa ja alkavat epävaiheistumaan esimerkiksi magneettikentän epähomogoneisuuden ja kemiallisen siirtymän seurauksena. Osa spineistä alkaa pyörimään hieman nopeammin ja osa hieman hitaammin kuin muut spinit. Kun on kulunut puolet siitä ajasta, jolloin signaali halutaan havaita, anne-

taan 180 asteen RF-pulssi, jolloin samat spinit alkavat liikkumaan samalla taajuudella vastakkaiseen suuntaan. Tällöin spinien välinen vaihe-ero vähenee. Kun spinit ovat samassa vaiheessa ja muodostavat maksimaalisen signaalin, signaali mitataan. Tätä tapahtumaa kutsutaan "kaiuksi" ja siitä menetelmä saa nimensä spin-kaiku. Spinat jatkavat samalla taajuudella liikettään ja alkavat siis taas uudestaan epävaiheistua ohitettuun ideaalipaikkaan, jossa ne olivat hetken samassa vaiheessa. [72]



Kuva 12: Esimerkkikuva T2- ja T2*-relaksaatiokäyristä sekä 180 asteen RF-pulssin vuorovaikutuksesta näiden käyrien välillä.[72]

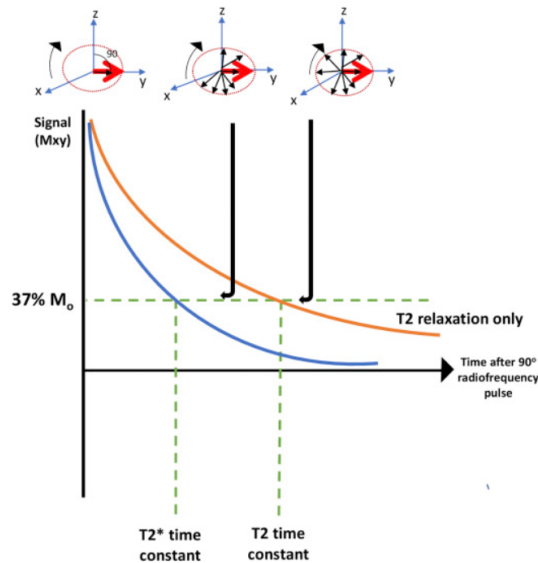
Kuvassa 12 näkyy myös miten 180 asteen RF-pulssin avulla T2* käyrästä voidaan päästä T2-käyrään. 180 asteen RF-pulssi saa T2*-kuvaajan nousemaan ja laskemaan perustasosta muodostaen kaikuhiippuja kuten kuvasta 12 nähdään. Kun näiden kaikujen huippuihin sovitetaan käyrä, havaitaan sen noudattava T2-relaksaatiota. On tärkeää huomata, että 180 asteen RF-pulssin tulee olla puolesta välissä 90 asteen pulssin ja signaalin mittaamisen välillä, jotta kaiku muodostuu signaalia havaittaessa.

Signaali alkaa vaiheistumaan uudelleen, kun kaikuhiippu on ohitettu. Tällöin on mahdollista antaa jälleen uusi 180 asteen RF-pulssi, joka uudelleenvaiheistaisi spinit samaan vaiheeseen uudelleen. Aikaa 90 asteen RF-pulssin ja kaikuhiipun välillä

kutsutaan kaikuajaksi (*engl. echo time, TE*) ja se on olennainen kuvausparametri määrittäessä MR-kuvan ominaisuuksia ja kontrastia.

1.3.2 Gradienttikaiku

Gradient kaiku -sekvenssi (*engl. Gradient Echo, GE*) eli GE-sekvenssi toimii periaatteessa samalla tavalla kuin SE-pulssisekvenssi, paitsi että 180 asteen RF-pulssi puuttuu. Siinä kaiku saadaan aikaan aiheuttamalla epävaiheistuminen gradientilla, jonka jälkeen gradientin suunta muutetaan päinvastaiseksi. Koska 180 asteen RF-pulssia ei tarvitse antaa, on tämä pulssisarja selkeästi nopeampi kuin SE-sarja. Puutteita kuitenkin löytyy, sillä toisin kuin SE-sarjassa, tässä menetelmässä ei koskaan saavuteta T2-relaksaatiokäyrää. Toisin sanoen havaittavan signaalin vahvuus on selkeästi pienempi. Käyrien välinen ero näkyy selkeästi kuvassa 13. [72]

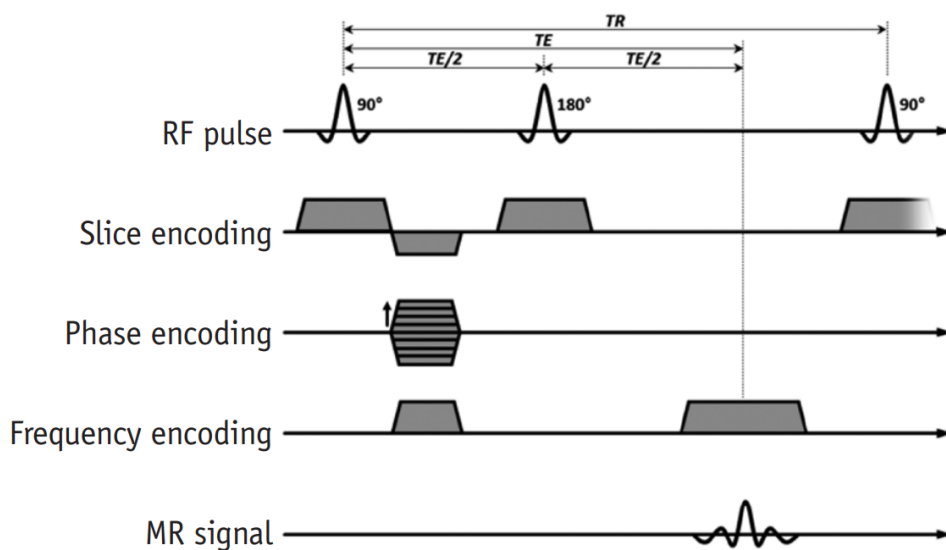


Kuva 13: Esimerkkikuva T2- ja T2*-relaksaatiokäyristä sekä miten aikavakio määritetään. Kuvassa näkyy myös epävaiheistuminen protonien välillä. [89]

1.3.3 Kuvausparametrit

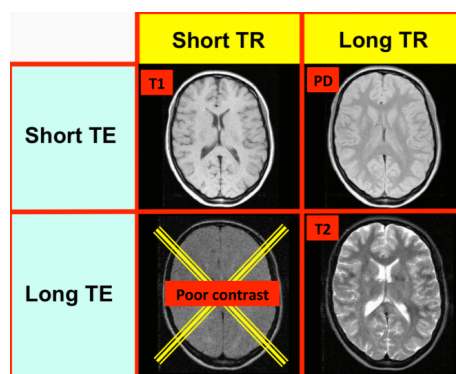
Kaikuaika kertoo, kuinka kauan aikaa kuluu virittävän 90 asteen RF-pulssin keskipisteestä, joka aiheuttaa nettomagnetisaatiovektorin siirtymisen, signaalin havaitsemiin kaiun keskipisteestä (kuva 14). Pulssisarjoille, joilla on useita kaikuja yhdellä 90 asteen RF-pulssilla, määritetään usein kaiut numeroin (esim. TE1, TE2 jne.) [90]. Pitkä kaikuaja johtaa pienempään signaaliin kudoksissa kuten valkea ja harmaa aine, sillä silloin on vety-ytimet ovat ehtineet epävaiheistua kauemmin. Nesteessä olevat vetyprotonit pysyvät kauemmin samassa vaiheessa, sillä rakenteet kuten aksoneit ja neuronit eivät rajoita niitä. Lyhyellä kaikuajalla on puolestaan vähemmän epävaiheistumista. [91]

Toisto-aika on aika, joka kuluu toistuvan pulssi- ja kaikusarjojen vastaavien peräkkäisten pisteiden välillä kuten 90 asteen RF-pulssien välillä (kuva 14) [90]. Pitkä toisto-aika sallii kaikkien kudosten protonien relaksoitua takaisin alkutilaansa eli päämagneettikentän suuntaiseksi. Lyhyt toisto-aika puolestaan saa aikaan sen, ettei osa kudosten protoneista ole täysin relaksoitunut ennen seuraavaa mittausta, minkä vuoksi kudoksesta saatu signaali heikkenee. [91]



Kuva 14: SE-sekvenssi, joissa nähtävissä TE- ja TR-aika. [92]

Kääntökulma (*engl. Flip Angle, FA*), jota kutsutaan myös poikkeutuskulmaksi, kuvaa kuinka paljon nettomagnetisaatio kokee kiertymistä RF-pulssin aikana. Sitä kuvataan yleensä kreikkalaisella kirjaimella α ja sitä mitataan joko asteina ($^{\circ}$) tai radiaaneina (rad). [90]



Kuva 15: Havaintokuva, miten muuttamalla TE- ja TR-aikoja saadaan kontrastipainotusta muutettua [93].

Kuvassa 15 nähdään, kuinka TE ja TR vaikuttavat siihen, millainen painotus kuvalla on. T1 painotetulla kuvalla on yleensä lyhyt TR aika (300-700 ms) ja lyhyt TE aika (5-25 ms), jolloin rasva näkyy kirkkaana (korkea signaali) ja CSF tummana (matala signaali). T2-painotetulla kuvalla puolestaan on sekä pitkä TR (2-4 s) ja TE (60-120 ms), minkä takia CSF näkyy kirkkaana ja rasva tummana alueena. Mikäli TR on pitkä (2-4 s) ja TE on lyhyt (5-30 ms) puhutaan PD painotetusta kuvasta. Sillä on usein korkea signaali, mutta heikko kontrasti. Jos taas molemmat ajat ovat lyhyet, havaitaan singaalin ja kontrastin olevan heikko, jonka lisäksi ne voivat sekoittua paljolti taustaan. [78]

PD:n sekoittuminen T1- ja T2-relaksaatioprosesseihin on minivoitava, mikäli sen halutaan olevan signaalin intensiteetin suurin vaikuttaja. TR:n pitää olla tarpeeksi pitkä, jotta suurin osa pitkittäisestä magnetisaatiosta on ehtinyt relaxoitumaan. Näin saadaan T1-palautumisesta johtuvat erot pieniksi. TE:n puolestaan tulee olla lyhyt, jotta vältetään kontaminaatio, joka johtuu välittömästi virityksen jälkeen

tapahtuvasta T2-relaksaatiosta. TR valitaan usein kliinisissä tapauksissa siten, että saataisiin hyvä kontrasti, mutta ilman että kuvantamisaika kasvaisi liian suureksi. Pienin TE määräytyy yleensä Fourier-kuvantamisen asettamista rajoitteista. Esimerkiksi kuvattavaa siivua määrittävä RF-pulssi tarvitsee muutaman millisekunnin, kuten myös vaihekoodaus ja valitseva RF-uudelleenfokusoitinpulssi. Lisäksi datakeräyksen pituuden määrää mittauksen haluttu kaistanleveys, jossa kaiku aika ohjautuu keräysikkunan keskipisteen mukaan. [88]

1.4 Dynaaminen kontrastitehostettu magneettikuvaus

Perfuusio on fundamentaalinen biologinen toiminto, jossa happea ja ravintoaineita kulkeutuu verenkierron mukana. Magneettikuvauksessa perfuusiolla tarkoitetaan erityisesti kapillaariveren kuljetusta kudokseen, jota mitataan yksikössä $\frac{\text{ml}}{\text{min}\cdot\text{g}}$ [78]. Perfuusio MRI on herkkä havaitsemaan mikroverisuoniston virtausta ja sitä käytetään laajasti erilaisissa kliinisissä käyttökohteissa kuten kasvainten luokittelussa, aivohalvausalueiden tunnistamisessa sekä muiden tautien kartoituksessa. [94]

Perfuusio MRI:n käyttöön on kaksi päälähestymistapaa: menetelmät, jotka käyttävät ja menetelmät, jotka eivät käytä ulkoista kontrastiaainetta. Näistä ensimmäiseen ryhmään kuuluvat DSC-MRI (*Dynamic Susceptibility Contrast, suom. Dynaaminen susceptibiliteettikontrasti*) ja DCE-MRI (*Dynamic Contrast-Enhanced*) ja toiseen ASL (*Arterial Spin-Labeling, suom. Valtimoiden spin-merkintä*). Tässä tutkielmassa käytettiin DCE-menetelmää. Siinä potilaaseen injektoidaan kontrastiaainetta kuvauksen aikana. Tällöin saadaan T1-painoitettuja kuvia ennen kontrastiaainetta sekä sen injektioinnin ja elimistöstä poistumisen aikana. Tästä saatua dataa voidaan tulkita fysiologisten kudosten ominaisuuksien kannalta soveltamalla kontrastiaainemallinnuksen fysikaalisia periaatteita. Tästä menetelmästä on tullut standardi jo monissa sovellutuksissa [94]. Taulukossa 3 näkyy vertailua menetelmien välillä.

Kontrastiainetta käyttävissä perfuusiokuvantamismenetelmissä tarvitaan hyvin korkea aikaresoluutiota, jotta kontrastiaineen kulun seuraaminen elimistössä onnistuu riittävän tarkasti. Tähän vaikuttaa erityisesti se, että suurin osa kontrastiaineesta pysyy suonensisäisenä, eikä vuoda ulos verisuonistosta esimerkiksi solujen välitilaan. Perfuusiomenetelmät auttavat arvioimaan monia tärkeitä hemodynaamisia parametreja kuten verenvirtausta, verentilavuutta ja keskimääräistä kuljetusaikaa. Toistaiseksi tärkeimmät käyttökohteet ovat olleet akuutteja aivohalvauksia ja kasvaimia sairastavien potilaiden arviointi sekä hoito. Muutokset hemodynaamisissa parametreissa voivat edeltää tavanomaisella magneettikuvauksella havaittavia elimistön poikkeavuuksia. Joten tieto siitä, liittyykö leesioon eli kudoshäiriöön lisääntyntä vai vähentyntä verenkiertoa tai veren tilavuutta, voi usein kaventaa erotusdiagnoosia ja helpottaa potilaan hoitoa. Lisäksi kontrastiaineen läpäisevyyden mittaaminen, kuten läpäisevyyden pinta-alaan (K_{trans}) liittyvä kuljetusvakio ja ekstravaskulaarisen ekstraselulaarisen tilan tilavuus (EES, v_e), voi olla hyödyllistä erilaisten sairauksien arvioinnissa. [94]

1.4.1 Metodit ja perfuusiosignaalin lähteet

Dynaaminen kontrastitehostettu MRI on eksogeeninen kontrastipohjainen menetelmä. Kun kontrastiaineannos on injektioitu, DCE-MRI:n hemodynaamiset signaalit riippuvat T1-relaksaatioajasta ja lisääntyvät paramagneettiseen kontrastiaineeseen liittyvän T1:tä lyhentävän vaikutuksen vuoksi [95]. DCE-MRI käyttää nopeita ja toistuvia T1-painotettuja kuvia mittaamaan paramagneettisen kontrastiaineen aiheuttamia signaalimuutoksia kudoksessa ajan funktiona. Tässä menetelmässä kontrastiainetta ruiskutetaan myös suonensisäisesti boluksen (annoksen) muodostamiseksi. Ekstravasaatio (lääkeaineen tai infuusionesteen purkautuminen perifeerisen laskimon ulkopuoliseen tilaan tai verisuonen ulkopuolelle [96]) ei vaikuta T1-painotukseen. Solunulkoiset kontrastiaineet diffusoituvat verestä kudoksen EES:ään

nopeudella, joka määräytyy kudoksen perfuusion sekä kapillaarien ja niiden pinta-
alan läpäisevyyden perusteella. Kontrastiaineen aiheuttama T1-relaksaationopeuden
lyheneminen on kudoksen signaalin tehostusmekanismi (*engl. mechanism of tissue
enhancement* (ns. T1- tai relaksaatiopohjaiset menetelmät). [94]

Taulukko 3: DCE:n ominaisuuksia verrattuna muihin lähestymistapoihin. [94]

Mentelmä	DSC	DCE	ASL
Koko termi	Dynaaminen susceptibiliteettikontrasti	Dynaaminen kontrastitehostettu	Valtimoiden spin-merkintä
Annoksen käsittely	Annoksen jäljitys	Annoksen kulkeutumisen seuranta	Annoksen merkitseminen
Datan keräyskohta	Kontrastiaineen ensimmäinen kulku	Kontrastiaineen keräytyminen	Merkityn veren keräytyminen
Eksogeeninen vai Endogeeninen	Eksogeeninen	Eksogeeninen	Endogeeninen
Kontrastiaineen välitys	Gd-pohjaisen kontrastiaineen injek- tiointi laskimoon	Gd-pohjaisen kontrastiaineen injek- tiointi laskimoon	Ei kontrastiainetta
Kontrastiaine	Veressä diffuusoitumaton kontrastiaine	Virtaus- tai läpäisevyysrajoitettu diffuusoituva kontrastiaine	Diffuusoituva kontrastiaine
Relaksaatiomekanismi	T2/T2*-relaksaatio	T1-relaksaatio	Magnetisoinnilla merkityn veren T1-relaksaatio
Vaikutus	Kasvanut susceptiivisuus	Lyhentynyt T1-relaksaatioaika	Veren magnetisaation inversio
Signaalin käyttäytyminen	Laskenut signaali	Kasvanut signaali	Erotettu signaali

1.4.2 Fysikaaliset periaatteet

DCE-MRI-signaalin ja T1-relaksaatioajan välinen suhde riippuu käytetyn MR-sekvenssin
yksityiskohdista. Kontrastiaine lisää R1-relaksaationopeutta kudoksessa suhteessa,
joka nähdään yhtälöstä (6) ja taulukosta 4.

Taulukko 4: DCE-tekniikan signaalilähteet. [94]

Signaalin lähde	T1-relaksaation muutokset
Mekanismi	Kontrastiaine: - "Dipoli-dipoli-vuorovaikutusten aiheuttama - Vesimolekyylien protonien vuorovaikutuksia - T1-relaksaatioajan lyhentyminen - Tuottaa signaalin tehostumista
Suonensisäinen vaikutus	Suonensisäinen T1-relaksaationopeus R_1 : $R_1 = R_{10} + r_1 \cdot C$
Suonenukopuolinen vaikutus	Suonen ulkopuolinen T1-relaksaatio: - Diffuusiolla tapahtuva vedenvaihto aiheuttaa T1-muutosta - Kontrastiaineen ekstravasaatio - Vuorovaikutus kontrastiainepartikkelien ja protonien spinien välillä lyhentää T1-relaksaatioaikaa

Kontrastiaine vaikuttaa relaksaationopeuteen muodossa

$$R_1 = R_{10} + r_1 \cdot C, \quad (6)$$

jossa $R_1 = 1/T_1$, R_{10} on kudoksen intrinsiittinen (luontainen) pitkittäissuuntainen relaksaationopeus kontrastiaineen poissa ollessa, r_1 on kontrastiaineen pitkittäissuuntainen relaksaatio ja C on kontrastiaineen pitoisuus joko veressä tai EES:ssä. Relaksiivisuus riippuu kentän voimakkuudesta, kontrastiaineen kemiallisesta luonteesta sekä kudoksesta [97]. Kudoksen kontrastiainepitoisuus on laskettavissa, kunhan kudoksen r_1 , T_{10} ja T_1 arvot tunnetaan. Jos oletetaan, että relaksiivisuus on kudostyyppistä riippumaton [98], niin DCE-MRI-tietojen kineettisen analyysin tulos on riippumaton siitä, minkä arvon r_1 :lle valitaan. Todisteet viittaavat siihen, että sopivalla ja asianmukaisella sekvenssien optimoinnilla vedenvaihdon vaikutus on menetelmässä mitätön [99]. Nopeasti kudokseen erittyneitä kontrastiaineita seurataan pääasiassa T1-painotetulla kuvantamisella. Tämä johtuu siitä, että esimerkiksi gad-pohjainen kontrastiaine lyhentää T1-relaksaatioaikaa, mikä nähdään T1W-kuvissa korkeampana signaalina. [88, 94]

1.4.3 Kuvaussekvenssit

DCE-MRI:ssä kuvataan yleensä T1W-kuvantamissekvenssillä, jossa on dynaaminen 2D- tai 3D-kuvausmahdollisuus. Valittavan sekvenssin lisäksi myös käytetty kaiku-menetelmä vaikuttavaa saavutettavaan herkkyyteen. Gradienttikaiku -mittaukset ovat herkkiä kaikille verisuonten ko'oilte, kun taas spin-kaiku -mittaukset ovat herkempiä pienille verisuonille. Yleensä käytetään 3D GE-keräysmenetelmiä, kuten esimerkiksi FSGE (*Fast Spoiled Gradient Echo*), nopea matalan kulman laukaisu (*engl. Fast Low Angle Shot, FLASH*) tai T1W korkearesoluutioista isotrooppista tilavuustutkimusta, kuten e-thrive (Enhanced T1 High-Resolution Isotropic Volume Excitation). Tässä tutkimuksessa käytettiin e-thrive -tekniikkaa. Kvantitatiivisia DCE-MRI tutkimuksia varten tehdään usein T1-relaksaatioaikakartoitus, joka 3D-strategiassa saavutetaan esimerkiksi muuntelemalla kääntökulmaan [100]. Tämä kartoitus tulee tehdä ennen DCE-MRI -sekvenssiä. Tämä on tärkeää, sillä T1-arvot on tiedettävä, jotta kontrastiaineen vaikutus T1-relaksaatioon voidaan määrittää. Kliinisissä sovelluksissa voidaan myös käyttää kirjallisuudesta saatavia T1-arvoja tietyille kudokselle. Kirjallisuusarvojen käyttö lyhentää huomattavasti skannausaika, kun verrataan T1-relaksaatioaikakartoitukseen, jossa kartoitus vie oman aikansa. Suurten suonien sisäänvirtausvaikutukset tulee minimoida, mikäli valtimon syötöfunktio tarvitsee mitata, mikä onnistuu esimerkiksi ei-selektiivisellä inversio- tai saturaatioesipulssilla 2D-kuvauksessa. [94]

1.4.4 Kuvausparametrit

Dynaaminen kontrastitehostettu magneettikuvaus skannataan erittäin lyhyillä TR- ja TE-arvoilla T1-painotettujen kuvien luomiseksi. Kääntökulman tulee myös olla pieni, sillä muuten lyhyen TR:n saavuttaminen on vaikeaa. Optimaalinen järjestely riippuu jossain määrin tutkittavasta kudoksesta sekä kattavuuden ja tilaresoluution kliinisistä rajoituksista. Lisäksi se riippuu erityisesti siitä, mitä mittauksel-

la tavoitellaan. Kuvaussekvenssin aikaresoluutio määräytyy valitun analyysitekniikan mukaan, jonka vuoksi kineettisten parametrien kartoittaminen DCE-MRI:stä vaatii perinteisesti kompromisseja erotuskyvyn (*engl. Spatial resolution*), aikaresoluution ja mitattavan tilavuuden suhteen (*engl. volume coverage*). Nykyisillä HR DCE-MRI -kuvantamistekniikoilla (*High Resolution DCE-MRI, Korkean resoluution DCE-MRI*) aikaresoluutio saadaan jo jopa 1,6 sekuntiin ja perinteisillä keinoilla jopa neljään sekuntiin [101]. Mikäli kuva-ala (*engl. Field-of-View, FOV*) on suurempi, kuten rintojen tai alavatsan kohdalla, tämä aika on yleensä pidempi. Mitä lyhyempi aikaresoluutio saavutetaan, sitä tarkemmin kontrastiaineen seuranta elimistössä onnistuu. Jotta farmakokineettisiä analyysitietoja saadaan riittävästi, jatketaan tietojen keräämistä yleensä yli 5 minuuttia. Kokonaiskeräysajan pituus on erityisen tärkeää EES:n murto-osatilavuuden (*fractional volume*) mittaamiseksi, jota kuvataan suureella v_e . Kontrastiaineen tarkka mallinnus vaatii korkeaa aikaresoluutiota, mikä yleensä tarkoittaa, että erotuskyvystä joudutaan tinkimään. [94, 102]

Vuonna 2012 julkaistiin tutkimus kaksoisaikaresoluutioon perustuvasta kuvantamismenetelmästä [103], jossa on korkea erotuskyky sekä farmakokineettinen parametrinen kartoitusmenetelmä. Sen protokollassa kuvataan ensin korkealla aikaresoluutiolla preboluksen kulku, jonka jälkeen kuvataan uudestaan korkealla erotuskyvyllä pääbolus. Bolus on yksittäinen lääke tai jokin muu aineannos (tässä kontrastiaine), joka annetaan lyhyessä ajassa [104]. Se voidaan antaa esimerkiksi suonensisäisenä injektiona tai suun kautta nieltävänä. Esibolustekniikassa AIF määritetään esiboluksesta, jossa on vain pieni annos kontrastiainetta. Tätä seuraa pääbolus, jossa on normaali kontrastiaineannos ja jonka avulla mitataan kohdealueen korostunut signaali [105]. Tällaisella menetelmällä kasvaimille saadaan tarkka parametri-kartoitus. Kaksoisbolustiedoista mitattuja plasmakonsentraatiokäyriä käytettiin rekonstruoimaan korkean aikaresoluution AIF, joka tarvitaan riittävän tarkkaan ki-

neettiseen analyysiin. Korkean aikaresoluution esibolustietoja voidaan käyttää myös kudospesuusioanalyysiin. Vuoden 2021 tutkimuksessa [101] päästiin erotuskykyyn, jossa vokselin koko oli $(1,1 \times 1,1 \times 1,1)$ mm³ ja aikaresoluutio 1,6 s.

Normaali hengittäminen (4-6 sekunnin välein) tuottaa vaikeuksia dynaamisessa magneettikuvauksessa, sillä DCE-MRI:ssä kerätään tyypillisesti dataa hitaasti. Tätä ongelmaa on pyritty ratkomaan esimerkiksi ohjeistamalla hengityksen pidättämisessä ja erilaisilla liikekorjausohjelmistoilla, mutta liike on silti yksi suurimpia kuvausvirheiden tuottajia. Vuonna 2022 eräessä tutkimuksessa [106] käytettiin uutta GRASP-Pro -kuvausta (*Golden-angle RAdial Sparse Parallel imaging with imProved performance, suom. Kulmaisen kulman radiaalinen niukka samanaikainen kuvantaminen parannetulla suorituskyvyllä*) DCE-MRI -kuvantamiseen. Tällä menetelmällä on päästy alle sekunnin aikaresoluution (0,47 sekuntia maksassa, 0,63 sekuntia eturauhasessa ja 0,76 sekuntia keuhkoissa 3D-tilavuutta kohden) ja se on tulevaisuudessa erittäin kiinnostava ja lupaava tutkimuskohde. Taulukkoon 5 on kerätty DCE-tekniikan parametrialueet.

Taulukko 5: DCE-tekniikan parametrialueet [94, 101, 106].

TR ja TE	Lyhin TR <3,5 ms Lyhin TE <1,55 ms
FA	Pieni FA < 9°
Tilavuuskuvausaika	TR · vaihekoodausten määrä · leikkeiden määrä
Kuvaksen kokonaisaika	Pitkä (noin 3-6 min)

1.4.5 Perfuusiosignaalin dynamiikka

Signaalin tehostumisen ajan suhteen riippuu leesio (häiriön) mikroverisuoniston fysiologisista parametreista sekä eri kudosten tilavuuksien osuuksista. Kolme merkittävintä tekijää, jotka määräävät pienimolekyylipainoisen kontrastiaineen käyttä-

tymisen kudoksissa muutaman ensimmäisien minuutin aikana heti injektion jälkeen, ovat veren perfuusio, kontrastiaineen kuljetus verisuonten seinämien läpi sekä kontrastiaineen diffuusio interstitiaalisessa tilassa. Yleisesti kontrastiaineen injektiossa havaitaan aina kontrastiainepitoisuuden nopea alkunousu plasmassa sekä mahdollista kontrastiaineen vuotoa solujen välitilaan injektion aikana. Injektion jälkeen tämä konsentraatio plasmassa laskee, mikä johtuu kontrastiaineen diffusiosta elimistöön sekä sen poistumisesta munuaisten kautta virtsassa. Kuduskonsentraatio voi sen sijaan nousta hetken aikaa ja sitten laskea, mikä johtuu erilaisista fysiologisista muuttujista ja niiden vaikutuksista. Dynaamisessa kuvausjärjestelmässä (*engl. Dynamic acquisition pattern*) kuvat otetaan ennen kontrastiainetta, sen injektion aikana ja sen poistuessa. Useimmissa hyvän- ja pahanlaatuisissa leesioissa, signaali vahvistuu gadolinium-pohjaisen kontrastiaineen injektion jälkeen muutaman ensimmäisen minuutin aikana. Normaali kudos voi myös osoittaa signaalin tehostumista, mikä tulee tällaisen tilanteen sattuessa muistaa ja ottaa huomioon. [94]

1.4.6 Signaalin kvantifikointi

Signaalin vahvistuminen havaitaan dynaamisella T1-painotetulla kuvantamismenetelmällä, ja sitä voidaan arvioida kahdella tavalla. Ensimmäinen on puolikvantitatiivinen menetelmä, jossa kvantifioidaan signaalin intensiteetin muutoksia. Toisessa kvantifioidaan kontrastiaineen pitoisuuden muutoksia käyttämällä farmakokiineettistä mallinnustekniikkaa. Taulukkoon 6 on kerätty DCE-malliin liittyviä oletuksia, suureita ja menetelmiä. Puolikvantitatiivisessa menetelmässä kudossignaalin intensiteetin kasvua kuvataan käyttämällä useista erilaisia kuvaavia parametreja (*engl. descriptors*) [108]. Näihin parametreihin kuuluvat käyrän alla oleva pinta-ala (*Area Under Curve, AUC*), alkuperäinen AUC, alkuaika T_0 , huipunsaavuttamisaika (*Time-to-Peak, TTP*), signaalin enimmäisero, sisäänottonopeus (kuvaajan jyrkkyys) sekä signaalinvahvistuskerroin [94].

Taulukko 6: DCE:n malliin ja signaalin kvantifointiin liittyviä oletuksia ja suureita [94, 107]. Tässä Hct on hematokriittinen arvo, F on perfuusio, PS on pinnan läpäisevyys.

Mallin huomiot	<ul style="list-style-type: none"> - T1 kartat määritetty ennen kontrastiaainejektiota konsentraation määrittämiseksi - Hyvin sekoittunut kontrastiaine
Lisähuomioita	<p>Aivojen verenkierrolle seuraavat ehdot:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Korkea pinnan alan läpäisevyys - Veriplasman tilavuus ei ole liian suuri (kontrastiainetta ei pystytä mallintamaan kunnolla)
Teoreettinen malli	<p>Virtausrajoittunut tai korkealäpäisevyysmalli kontrastiaainemolekyyleille, joiden molekyyli massa on pieni:</p> <p>$-K_{trans} = F(1 - Hct)$, kun $F \ll PS$</p> <p>Hajoitettu (mixed) Ehto:</p> <p>$-K_{trans} = E \cdot F = F$, jossa $E = (1 - e^{-PS/F})$</p> <p>PS rajoittunut malli tai pienen läpäisevyyden malli aineille, joiden molekyyli massa > 50 kD:</p> <p>$-K_{trans} = PS$, kun $F \gg PS$</p>
Puolikvantitatiiviset parametrit	<p>Kvantitatiiviset ei-fysiologiset parametrit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC - TTP - Maksimi signaaliero - Kudoksen aineenotto (Käyrän maksimijyrkkyys)
Fysiologiaan perustuvat kvantitatiiviset parametrit	<ul style="list-style-type: none"> - K_{trans} - K_{ep} - V_e - V_p

Kvantitatiiviset hemodynaamiset parametrit ovat matemaattisesti johdettavissa, ja näillä indeksiparametreilla on jokin selkeä fysikaalinen perusta, jota ne kuvaavat. Useimmissä menetelmissä käytetään fysiologisten parametrien määrittämiseksi lokeromallianalyysia. Näihin parametreihin kuuluvat esimerkiksi siirtovakio K_{trans} , nopeusvakio (kutsutaan myös refluksivakioksi) k_{ep} ($k_{ep} = K_{trans}/v_e$), EES:n murto-tilavuus v_e ja plasman murtomäärä v_p . Siirtovakiolla on useita fysiologisia tulkintoja riippuen siitä, millainen on kapillaarien läpäisevyyden ja veren virtauksen välinen ta-

sapaino. Nopeusvakiosta käytetään virallisesti nimeä refluksinopeusvakio ja se kuvaa relaatiota EES:n ja plasman välillä. Siirtovakion ja nopeusvakion yksiköt ovat samat eli niitä mitataan 1/minuutti. Nopeusvakio on aina suurempi kuin siirtovakio, sillä EES:n murtotilavuus on aina alle 1. Hemodynaaminen tasapaino kontrastiaineen jälkeen kuvataan yhtälöllä (7) [11].

$$C_t(t) = v_p C_p(t) + K_{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-\frac{K_{trans}}{v_c}(t-\tau)} d\tau \quad (7)$$

Tässä yhtälössä $C_p(t)$ on plasman kontrastiainekonsentraatio ajan funktiona ja $C_t(t)$ kudoksen kokonaiskontrastiainekonsentraatio ajan funktiona. Tätä yhtälöä kutsutaan usein laajennetuksi Tofts-malliksi (*engl. Extended Tofts-model, ETM*). Siinä K_{trans} tulkitaan eri tavalla riippuen onko kyseessä virtaus- vai läpäisyrajoitetut olosuhteet. Mikäli kontrastiaineen kulkeutuminen kudokseen on riittämätön, eli esimerkiksi verisuonten läpäisevyys on suurempi kuin sisäänvirtaus, silloin veren perfuusio on hallitseva tekijä, joka määrää kontrastiaineen kinetiikan. Lisäksi tällöin siirtovakio K_{trans} on likimain sama kuin kudosten verenvirtaus tilavuusyksikköä kohti [108]. Jos kudosperefusio on riittävä ja kuljetus pois verisuonista ei vähennä suonensisäistä kontrastiainepitoisuutta, niin tällöin kuljetus verisuonten seinämän läpi on tärkein tekijä, joka määrää kontrastiaineen kinetiikan. Tässä tapauksessa K_{trans} on likimain sama kuin läpäisevyyden pinta-alatuote. Tietokonesimulaatiot ovat osoittaneet, että näytteenottovälin (*engl. sampling interval*) tulee olla vähintään puolet lyhyempi AIF:n ensikulkuun (*engl. first pass of AIF*) kuluvasta ajasta, jotta ETM:n pohjalta tehty kineettinen analyysi olisi riittävän tarkka [103]. Ensikulkuilmiö on tapahtuma, jossa lääkeaine tai vastaava muuttuu aineenvaihdunnan seurauksena joissain elimistön tietyssä osassa, mikä johtaa sille suunnitellun tapahtumapaikan tai systeemin verenkierron aktiivisen lääkeaineen konsentraation vähenemiseen [109]. Aiemmin näissä tutkimuksissa aikaresoluutio on tavallisesti ollut noin viisi sekuntia [94]. Muita malleja on yritetty kehittää, jotka pystyisivät erottämään erilliset arvot kapillaarien läpäisevyydelle ja perfuusion arviolle, sillä esimerkiksi ETM:n K_{trans} kuvaa

näiden kahden yhdistelmää. Nämä mallit kuitenkin vaativat sekä hyvin korkeaa aikaresoluutiota, että SNR-arvoa (Signal-to-Noise Ratio) datasta, mikä toistaiseksi rajoittaa niiden käyttöä. Uusissa kuvantamismenetelmissä [101, 106] saavutetaan parempia aikaresoluutioita, mikä voi auttaa tulevaisuudessa tehokkaampien mallien kehityksessä ja toteutuksessa.

1.4.7 Virhelähteet

DCE-MRI:n virhelähteet voidaan jakaa kuvantamisartefakteihin, aikaresoluutioon, erotuskykyyn sekä kineettiseen malliin. Kaikutasokuvantaminen (*engl. Echo Planar Imaging*) ei ole optimaalinen dynaamiselle kontrastitehostetulle magneettikuvantamiselle, sillä siinä on korkea susceptibiliteettiin liittyvä artefakti. FLASH ei myöskään ole hyvä, sillä se puolestaan kärsii pistevasteongelmista [110]. Liikeartefaktit aiheuttavat yleensä kuvanlaadun heikkenemistä [94]. Jotta kuvantamismalli voisi toimia, se vaatii korkeaa aikaresoluutiota. Tällöin se pystyy tarvittavaan kuvaustarkkuuteen tarjotakseen kattavan kuvauksen siitä, miksi ja miten kontrastiaine sitoutuu kudokseen. Jos aikaresoluutio on heikko, voidaan saada epätarkkoja AIF:ja. Jos taas erotustarkkuus on huono, voi tämä osittaistilavuusvaikutus (*engl. Partial volume effect*) johtaa jälleen epätarkkoihin AIF-mittauksiin. Kineettisissä malleissa vähempien yksityiskohtien tai epätarkempien mallien käyttö voi tuottaa systemaattisia virheitä arvioitaviin kineettisiin parametreihin. Esimerkiksi verisuonen veriplasman murtotilavuuden v_p jättäminen pois, voi johtaa merkittäviin virheisiin määriteltäessä K_{trans} -arvoa. Toiseksi kontrastiaineen *in vivo* -relaksaation arvo on arvioitava *in vitro* -mittauksista, jotta kontrastiaineen pitoisuus voidaan laskea. Relaksaation arvo kuitenkin riippuu kudostyypistä, solujensisäisestä vedestä sekä veden siirtymisestä solujen ulko- ja sisävesilokeroiden välillä (*engl. water compartments*) [111], mikä johtaa virheisiin pitoisuusarvoissa tällaisia oletuksia tehtäessä. Kolmanneksi kontrastiaineen pitoisuuden mittaaminen voi olla epätarkkaa kineetti-

siä parametreja määritettäessä, kun vedenkiertoa eri lokeroitten välillä ei ole otettu tarpeeksi tarkasti huomioon [112]. Neljänneksi kineettisissä parametreissa voi olla virheitä, jos plasman kulkuaikaa ei ole otettu huomioon kineettisessä mallissa. Lopuksi suurin osa merkittävistä virhelähteistä liittyy käytettyihin T1-arvoihin. Kliinisissä sovelluksissa lisäkannausta T1-relaksaatioajan mittaamiseksi ei yleensä suoriteta aikarajoituksen vuoksi, ellei kyseessä ole harvinaisempi kuvauskohde kuten desmoidit. Tässä tutkielmassa desmoidien T1-relaksaatioajan määrittämiseen käytettiin potilaiden kuvantamisen yhteydessä käytettyjä T1-relaksaatioaikakuvia. Vaikka T1-arvoja mitattaisiin, käytetään usein nopeampia menetelmiä kuten kahden pisteen menetelmää [113], mikä tuottaa epäluotettavia T1-kudosarvoja. Tämä voi aiheuttaa kineettisten parametrien epätarkkoja arvioita. [94]

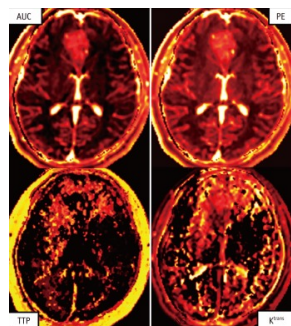
1.4.8 Kliiniset sovellukset

Dynaamista kontrastitehostettua magneettikuvausta käytetään usein aivojen sairauksien, kuten kasvainten, tutkimuksissa. DCE-MRI ei ole aivojen perfuusio kuvantamiseen yhtä käytetty menetelmä kuin dynaaminen susceptibiliteetti kontrasti MRI (*engl. Dynamic Susceptibility Contrast, DSC*). Ennen DSC-kuvantamista verisuonista ja verenvirtauksesta saatiin tietoa esimerkiksi angiografialla ja perfuusio-TT:llä [10]. Monet tutkimukset ovat kuitenkin näyttäneet, että DCE-MRI on käyttökelpoinen vaihtoehto [114-118]. DCE on kuitenkin yhä käytetympi menetelmä permabilitettitutkimuksissa [119]. Nykyään tätä menetelmää käytetään myös aivojen ulkopuolella kuten taulukosta 7a nähdään. Sitä käytetään esimerkiksi yleisesti potilailla, joilla on rinta-, prostata-, lantio- ja lihastauteja. Tämä menetelmä on erittäin hyödyllinen kartoittaessa verimääriä kasvainvauriossa K_{trans} :n lisäksi. Sillä voidaan tutkia, minkä laatuaisia kasvaimet ovat, millaisia vaikutuksia radioterapialla on saatu sekä millainen hoitovaste kemoterapialla on saatu.

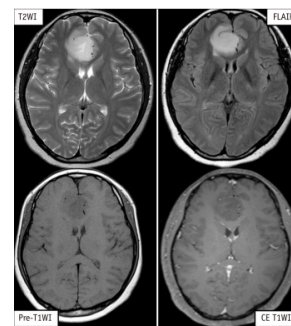
Taulukko 7: DCE-MRI:n tavallisimpia käyttökohteita (a) ja soveltuvuuksia verrattuna tietokonetomografiaan (b) [94].

(a)		(b)		
Sijainti tai käyttökohde	Tarkempi kohde	Menetelmä	DCE	TT
Aivot	- Aivot - Kasvaimet	Perustavuus	T1-relaksaatio	Tiheys
Aivojen ulkopuolella	- Rinnat - Eturauhanen - Lantio - Lihakset	Kontrastiaine	Gd-pohjainen	Jodi-pohjainen
Hyvä indikaattori	Lääketerapian toiminnan arviointi	Singaalin suhde taustaan	Hyvä	Hyvä
		Aivojen verenkierron seurauus	Huono	Hyvä
		Aivojen veren tilavuuden kvantifiointi	Erittäin hyvä	Erittäin hyvä
		Kauttakulku	Erittäin hyvä (K_{trans})	Erittäin hyvä
		Kattavuus	Hyvä	Hyvä
		Kuvausaika	Kohtuullinen	Erittäin hyvä
		Toistettavuus	Kohtuullinen	Hyvä
		Soveltuvuus lapsille	Kohtuullinen	Huono
		Kuva-artefaktit	Erittäin hyvä	Hyvä

Kuvassa 16a näkyy parametrikarttoja, jotka on laskettu DCE-MRI -datasta, jotka puolestaan on saatu kuvan 16b potilaasta. Kasvaneet AUC-, PE- ja K_{trans} -arvot näyttävät merkkejä frontaalileesiosta ja samalla osoittavat tuumorin verenkierron lisääntyneen. Tätä menetelmää käytetään myös yleisesti arvioitaessa lääkehoidon tehoa. [94]



(a) DCE-MRI:llä saatuja parametrikarttoja



(b) Magneettikuvia

Kuva 16: Esimerkki potilaasta, jonka kasvainalue on kuvattu perfuusio MRI:llä. [94]

1.5 Farmakokineettinen mallinnus

Farmakokineettinen (FK) malli on matemaattinen työkalu, jota voidaan käyttää kliinisenä aputyökaluna, kun on tarpeellista tehdä optimaalisia ja yksilöllisiä lääkeannoksia haluttujen tavoitteiden saavuttamiseksi [120]. Ennen kuin FK-analyysi voi alkaa, kontrastiainekonsentraatio pitää löytää MRI-signaalista. Tähän tarvitaan MRI-mallia, jossa on kaksi eri komponenttia. Ensimmäiseksi T_1 on pienentynyt kontrastiaineen vaikutuksesta yhtälön (8) mukaisesti

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1 C. \quad (8)$$

Relaksiivisuuden r_1 oletetaan yleensä olevan yhtä suuri kuin sen *in-vitro* -arvo, vaikka se voi hieman muuttua *in-vivo*:ssa. On myös tärkeää, että kasvaimen natiivi T_1 tiedetään. Toiseksi signaalin mallinnus riippuu siitä, miten T_1 redusointi kasvaa yhtälön (9) mukaisesti. Tämä yhtälö on sekvenssiriippuvainen, jonka lisäksi tarvitaan tarkkaa tietoa sen kääntökulmasta α .

$$S = S_0 \frac{(1 - e^{-TR/T_1}) \cdot \sin \alpha}{1 - e^{-TR/T_1} \cdot \cos \alpha} \quad (9)$$

Yleisin käytetty sekvenssi on yksinkertainen GE sen riittävän nopeuden, tarkkuuden ja tilavuuskartoituksen takia. Tällaisessa menetelmässä jokaisen virityskierroksen jälkeen jäljelle jäänyt poikittainen magnetisaatio poistetaan ennen uutta virittävää 90 asteen pulssia epävaiheistamalla, jotta jäänyt poikittainen magnetisaatio ei vaikuttaisi seuraavaan viritykseen [121]. Tämän vuoksi sekvenssiä kutsutaan pilatuksi gradienttikaiuksi (*engl. Spoiled Gradient Echo, SGRE*) ja joskus epäkoherentiksi gradienttikaiuksi. Lisäksi kun kolme aiemmin mainittua parametria (r_1 , T_{10} , α) ovat tiedossa, voidaan havaita relaatio signaalin ja kontrastiaineen välillä. [122]

FK-mallintamiseen tarvitaan kontrastiainekonsentraation lisäksi valtimoplasma-konsentraatio. Tätä varten tarvitaan ensin verikonsentraatio $c_b(t)$ veren signaalista. Se saadaan käyttämällä yhtälöitä (8) ja (9). Koska kontrastiainetta on ainoastaan solujen ulkopuolisessa välitilassa, plasmakonsentraatio $c_p(t)$ on korkeampi kuin $c_b(t)$

hematokriittisyyteen Hct liittyvän tekijän vuoksi [11]. Hematokriittinen arvo kuvaa punasolujen suhteellista määrää veren tilavuudesta [123]. Näiden välinen relaatio noudattaa yhtälöä 10.

$$c_p = \frac{c_b}{1 - Hct} \quad (10)$$

Farmakokineettinen analyysi voidaan aloittaa, kun kontrastiainekonsentraatio ajan suhteen on saatu määritettyä. Analyysin avulla voidaan mallintaa, miten kontrastiaine jakautuu elimistöön ja miten kasvaimen ominaisuudet tähän vaikuttavat. Useimmat mallinnukset käyttävät lokeromallia. Mallin idea perustuu siihen, että lokeron konsentraatio pysyy lähes vakiona, vaikka sinne tulee ja sieltä poistuu esimerkiksi nestettä tasaisesti. Yksinkertaisin malli sisältää vain yhden kudoslokeron suonistolokeron lisäksi ja sitä kutsutaan Toftsin malliksi [107]. Toftsin mallilla voidaan määrittää erilaisia parametriarvoja kuten k_{trans} ja v_e . Siinä kontrastiainebo-luksen injektio antaa ajan suhteen vaihtelevan veri-plasmakonsentraation, joka puolestaan voidaan mitata jokaiselta kohdehenkilöltä. Yleisesti käytetyt kontrastiaineet ovat pienikokoisia, joten endoteelissa tapahtuva vuoto kapillaarista solujen välitilaan on passiivista ja diffuusoituvaa. Tämän perusteella vuodon voidaan sanoa olevan riippuvainen solujen välitilan ja plasman välisestä konsentraatioerosta. K_{trans} on suhteellisuutta kuvaava vakio, joka näkyy yhtälössä (11)

$$v_e \frac{dc_e(t)}{dt} = k_{trans}(c_p(t) - c_e(t)), \quad (11)$$

jossa $v_e c_e$ on kontrastiaineen määrä EES:ssä, kun taas k_{trans} on edellämainittu riippuvuusvakio. k_{trans} on tilavuudensiirtofunktio veriplasman ja EES:n välillä. Kontrastiaineen kokonaiskonsentraatio saadaan yhtälöllä (6). Kontrastiaineen kokonaiskonsentraatio on siis EES:n osuuden (pääosin v_e) ja suonensisäisen osuuden v_p summa. [11, 122]

Tällainen yksikertainen FK-malli (laajennettu Toftsin malli), jossa on vaskulaarisen lokeron lisäksi ainoastaan yksi kudoslokerokero, pystyy luotettavasti selittämään signaalin muutoksen kovettuneissa kasvaimissa (*engl. sclerosis lesions*) sekä anta-

maan tasaisesti oikeita arvoja tunnetuista kasvaimien k_{trans} - ja v_e -arvoista. ETM kuitenkin eroaa monimutkaisemmista kaksilokeroisista malleista kuten 2CXM (*two-compartment exchange model, kaksilokeroinen vaihtomalli*) siten, että se olettaa plasman virtauksen olevan ääretön. Tämä malli ei välttämättä toimi toivotulla tavalla korkeammilla aikaresoluutioilla (~ 1 s). ETM on rajoitteestaan huolimatta yleisesti käytössä oleva malli ja sitä käytetään myös tässä tutkielmassa. [11, 107, 126]

1.6 Valtimon syöttöfunktio

AIF kuvaa konsentraation muutosta tarkasteltavaa kudosta syöttävässä verisuonessa ajan funktiona. Se on määritettävä tai mitattava melkein kaikissa DCE-MRI-malleissa. Ongelmana on kuitenkin todellisen AIF:n määrittäminen tai arvioiminen. Tämä ongelma johtuu siitä, että määrittämistä vaikeuttavat virtausartefaktit, sisäänvirtaus, korkean kontrastiainepitoisuuden epälineaariset vaikutukset ja osatila- vuusvaikutukset [125]. AIF-kinetiikka eroaa kudonskonsentraatiosta, koska sille on ominaista nopea imeytyminen (*engl. uptake*), jota seuraa lyhyt huippuarvo, jonka jälkeen on pidempi poistojakso (*engl. wash-out period*). AIF:n määrittästekniikat voidaan jakaa viiteen eri ryhmään: kultaiseen standardiin, populaatiopohjaiseen, vertailukudospohjaiseen, yhteisarvioituun ja kohdemääritettyyn tekniikkaan. [126]

DCE-MRI:ssä valtimosyöttöfunktio määritetään samalla tavalla kuin DSC-MRI:ssä. Siinä siis AIF saadaan suuresta syöttävästä valtimosta. Kehityksen kohteena on ollut lähellä leesiota tai kiinnostavaa vokselia olevan AIF:n käyttö globaalin AIF:n (suuren suonon) sijaan [127-129]. Tämä lokaali eli läheltä saatava AIF määritetään pienemmästä verisuonesta, joka olisi lähempänä kohdealuetta. Näin saataisiin minimoitua bolusdispersio [94]. Bolusdispersiolla tarkoitetaan kontrastiaineen avulla mitattavan AIF:n huipun levenemistä esimerkiksi verisuonen ahtauman takia [130, 131]. Tällöin suuresta suonesta mitattava globaali AIF voi erota kohdealueen todellisesta AIF:stä, mikäli dispersiota aiheuttava tekijä on mittausalueen ja todellisen

alueen välissä [132]. Vaihetietojen käyttö AIF:n arvioimisessa on myös herättänyt paljon kiinnostusta ja on myös potentiaalinen vaihtoehto [133].

1.6.1 Kultainen standardi

Kultaisen standardin AIF määritetään analysoimalla verinäytteitä, jotka on kerätty DCE kuvauksen aikana kohdehenkilölle asetetun arteriaalikatedrin avulla. Tämän menetelmän hyötyy tarkasta veriplasmakonsentraation c_p määrittämisestä jokaisessa näytteessä ajan kuluessa, jolloin saadaan AIF:n tarkka määrittäminen ajan funktiona. Menetelmän huonona puolena on, että se on potilaille epämiellyttävä sekä hankala ja sen tarkkuus riippuu aikaresoluutiosta, varsinkin pienille leesioille. Lisäksi sitä ei ole kunnolla mahdollista käyttää, mikäli kohdealueella ei ole suuria verisuonia. [126]

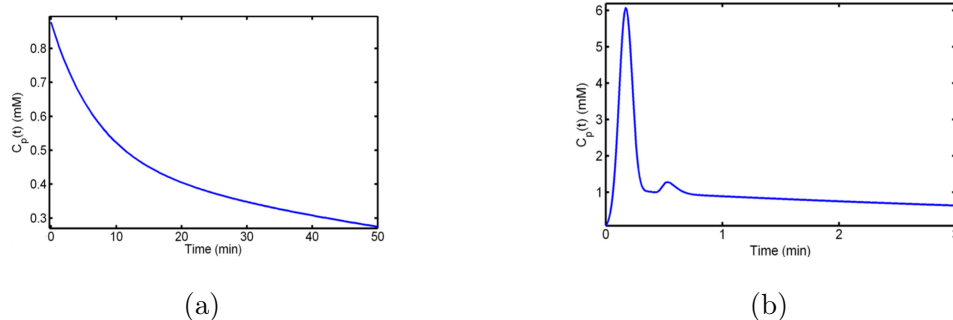
1.6.2 Populaatiopohjainen AIF

Populaatiopohjainen AIF määritetään ottamalla verinäytteitä pienestä ryhmästä kohdehenkilöitä ja käyttämällä heidän keskimääräistä tulosta myöhemmissä tutkimuksissa. Toft ja Kermode käyttivät tällaista mallia ja kuvasivat sitä kahden laskevan eksponentiaalisen summana, jonka parametrit arvioitiin sovittamalla ne plasmakonsentraatiomittauksiin, jotka oli otettu kohderyhmästä [107]. Yhtälöksi muotoutui tällöin

$$C_p(t) = D \left(a_1 e^{-m_1 t} + a_2 e^{-m_2 t} \right). \quad (12)$$

Tämän yhtälön kuvaaja nähdään kuvaajasta 17a. Parker *et al.* ehdotti erilaista ratkaisua [125], jossa käytettiin kahta Gaussista kernelliä sekä sigmafunktiolla moduloitua eksponentiaalia. Niiden sekoitus sovitettiin MRI signaalin mittauksiin, jotka oli saatu 23 syöpäpotilaalta. Tällöin funktiosta saatiin muotoa

$$c_p(t) = \frac{B e^{-m_1 t}}{1 + e^{-m_2(t-t_e)}} + \sum_{i=1}^2 \frac{a_i}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-((t-\mu)/\sigma_i \sqrt{2})^2}. \quad (13)$$



Kuva 17: Populaatiopohjaisia AIF malleja

Kuten kuvasta 17b nähdään Parkerin *et al.* määrittämä AIF on kineettisyydeltään lähempänä todellista AIF, ja näin ollen siksi kuvaa AIF:ia paremmin kuin Toftsin ja Kernellin malli. Populaatioon perustuvia malleja käytetään laajalti niiden yksinkertaisuuden takia, mutta myös siksi ettei ylimääräisiä MRI-mittauksia muilta kohdealueilta tarvitse tehdä. Kuitenkin tällaiset mallit jättävät kontrastiaineiden ruiskutusajat ja -annosten määrät huomioimatta samalla olettaen vähäiset kohdehenkilöiden väliset eroavaisuudet. Nämä tekijät voivat tuottaa isojaakin virheitä sekä AIF:n määrittelyssä että farmakokineettisessä analyysissä. [126]

1.6.3 Kohdemääritetty AIF

Kohdemääritetyssä AIF:ssa yksittäiselle kohdehenkilölle määritetään oma henkilökohtainen AIF tämän omasta potilas-DCE-MRI -datasta. Tyypillisimmin tämä MRI-signaali otetaan alueelta, jossa sijaitsee kohdealueen lähellä oleva suuri syöttävä valtimo. Tämä menetelmä on siis noninvaasinen, ja sillä odotetaan saavan hyvä arvio todellisesta AIF-arvosta. Ongelmana voi olla, että tarvittavaa suurta valtimoa ei kohdealueella (esimerkiksi rintasyöpää tutkittaessa) ole, jolloin voidaan saada virheellinen arvo. Lisäksi saadun arvon tarkkuus riippuu valituista MRI pulssisarjan parametreista, pääosin aikaresoluutiosta, joka tarvitaan arvon tarkkaan määrittämiseen. Mikäli tarvittavaa tarkkuutta ei saada, kärsii silloin myös erotustarkkuus sekä taustan kohinan suhde signaaliin (*engl. Signal-to-Noise -ratio, SNR*). Myös MRI-

signaali suuresta syöttävästä valtimosta lähellä kohdealuetta voi vääristyä muistakin hättäväsikutuksista, kuten osatilavuusvaikutuksesta, sisäänvirtausvaikutuksesta sekä veren virtauksen pulsaatio- ja turbulenssivaikutuksista. Saatu signaali tulee korjata myös hematokriittisellä arvolla, sillä syöttävästä valtimosta saatu AIF kuvaisi muuten koko valtimon verta, eikä vain veriplasman konsentraatiota. [126]

1.6.4 Vertailukudospohjainen AIF

Tässä menetelmässä on pyritty ratkaisemaan kohdemääritetyn AIF:n ja populaatiopohjaisen AIF:n haasteet. Sen sijaan, että MRI-signaali mitattaisiin läheisestä syöttävästä valtimosta tai olettamalla jokin AIF:n muoto, voidaan kontrastiainekonsentraatio mitata terveessä hyvin tunnetussa vertailukudoksessa ja sitä käyttää signaalin muutosten kalibrointiin kohdekudoksessa. Nämä menetelmät voidaan jaotella kahteen eri tyyppiin: yksittäis- ja monivertailukudosmenetelmään. Yksittäismalli olettaa tunnetut farmakokineettisen parametriarvot tälle yksittäisvertailukudokselle ja käyttää sen kontrastiaineen imeytymiskäyrää AIF:n käänteiseen määrittämiseen [134]. Tämä menetelmä ei kuitenkaan ole yleispätevä, sillä kineettisillä parametreilla esiintyy yksilöllisiä vaihteluita, jotka vaikuttavat mittaustarkkuuteen ja heikentävät tulosten toistettavuutta [135]. Tämän lisäksi yksittäiskudosmallissa AIF:n oletetaan olevan sama sekä vertailukudokselle, että kohdekudokselle (kuten kasvain). On myös huomioitava, että tällaisella metodilla saatavaa AIF:ia voi käyttää vain yksinkertaisessa DCE-MRI-mallinnuksessa, eikä se tällöin ota huomioon plasman murto-osuutta kudostilavuutta kohti taikka plasman tilavuutta v_p . Kahden [136] tai useamman [137] vertailukudoksen käyttäminen ei tällaista oletusta tee. Monikudosvertailun avulla määritetty AIF on havaittu olevan sopivan paremmin farmakokineettiseen mallinnukseen kuin populaatiopohjaiset menetelmät [138]. Vaikka kahden vertailukudoksen käyttäminen poistaa kirjallisuusarvojen käyttämisen vertailukudoksen kineettisissä parametreissa, voi niitä käyttää ainoastaan sen tyyppis-

sä kudoksissa, jotka voidaan kuvata kaksilokeroisella FK-mallilla [137]. Kuten yksittäisvertailussa, kahden vertailukudoksen tapausta voidaan myös käyttää ainoastaan yksinkertaisissa DCE-MRI-malleissa, joissa ei ole v_p :tä [138]. Monivertailukudokseen perustuvaa AIF:ia voidaan sen sijaan käyttää, ainakin teoreettisesti, yleisiin DCE-MRI FK-malleihin. Tämän käytännönsovellutukset Toftsin mallilla vaativat EES:n murtotilavuuden v_e ennakkomäärittelyä vertailukudosalueilla [139].

1.6.5 Yhteisarvioitu AIF

Yhteisarvioitu AIF on määritetty siten, että se on hyväksyttävä funktio, jolla on säädettävät parametrit veriplasman konentraatiolle, jotka voidaan arvioida yhdessä FK-parametrien kanssa. AIF:iin liittyviä mittauksia tai oletuksia ei tässä menetelmässä ole. Sekä FK- että AIF-parametrit säädetään yhdessä kudoksen kontrastiainekäyrän sovittamiseksi. Samalla AIF-parametrejä säädetään optimaalisen sovituksen löytämiseksi [140]. Tämän menetelmän pääetuna on, ettei mitään erityisiä DCE-MRI protokollia AIF:n määrittämiseen tarvita. Tämä menetelmä vähentää ennako-oletuksia ja epävarmuuksia verrattuna populaatipohjaiseen tekniikkaan [141, 142]. Monoeksponentiaaliset funktiot ovat yksinkertaisimpia AIF:n muotoja, mutta juuri niiden yksinkertaisuuden takia ne voivat tuottaa merkittäviäkin virheitä FK-parametrien arvioinnissa [122]. Realistisemmat AIF-muodot, joilla on paljon vapaita parametreja, vaativat enemmän prosessointiaikaa, sillä muunneltavia parametreja on enemmän. Tämä nähdään esimerkiksi aikasemmin mainittujen Toftsin ja Parkerin malleista, joilla on yhteensä 12 vapaata parametria (kaksi Toftsin mallissa ja kymmenen AIF:ssa). Tämä tekee kunkin vokselin kudoksenkontraatiokäyrän optimaalisten parametrien hakuavaruudesta erittäin suuren, ja siksi niiden todennäköisyys jäädä paikallisiin minimeihin on suuri. Tämä menetelmä on muihin menetelmiin nähden melko uusi, joten se kehittyyne tulevaisuudessa. [126]

2 Menetelmät

2.1 Potilaat

Tässä tutkielmassa on käytetty 70 potilasta, joista 23 on myoomapotilaita, 11 desmoidipotilaita ja 36 prostatapotilaita. Nämä potilaat valittiin soveltuviksi HIFU-hoitoon Turun yliopistollisessa keskussairaallassa (TYKS) Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä. Nämä potilaat on kuvattu ennen hoitoa, ja näitä kuvia käytetään parametrikarttojen tekemiseen sekä analyyseihin. Valintakriteereinä oli, että potilasta ei ole vielä hoidettu HIFU-hoidolla, ja että hoitoa edeltävät kuvaukset suoritettiin TYKS:ssä ja hoitoa edeltävässä kuvauksessa oli määritetty tarvittavat kuvasarjat.

2.2 Laitteet

Magneettikuvaukseen käytettiin 3 T:n magneettikuvauslaitetta (Ingenia, Philips, Best, the Netherlands) Turun Yliopistollisessa keskussairaalassa.

2.3 Kuvausprotokollat

Myoomapotilaat kuvattiin pronaalisessa asennossa (vatsallaan kasvot alaspain). Eturauhaspotilaat kuvattiin selällään kasvot ylöspäin, ja desmoidit niiden erilaisten sijaintien seurauksena kuvauksesta vastaavan radiologin suunnittelemassa asennossa. Näissä kuvantamisprotokollissa käytettiin seuraavia sarjoja: dynaaminen E-Thrive ja erilaisia T2 painotettuja sarjoja. Desmoideille kuvattiin myös T1-relaksaatioaikakuvat, joiden avulla määritettiin niiden T1-relaksaatioarvot kullekin kasvaimelle erikseen.

2.4 Ohjelmat

Tässä tutkielmassa käytettävät ohjelmat olivat NordicICE, Cercare ja 3D Slicer. NordicICE (Nordic Image Control and Evaluation) on katselu-, analysointi- ja käsittelypaketti funktionaaliselle MR-datalle, jotka on kehitetty helppokäyttöisyyttä

ja korkeaa toimintakykyä silmällä pitäen Windows-käyttöjärjestelmälle. Se tarjoaa laajan valikoiman peruskuvankäsittely- ja analyysitoimintojen lisäksi kattavat toiminnot funktionaalisen MRI-datan dynaamisen kuvan analysointiin (esimerkiksi perfuusioon), käsittelyyn ja esittämiseen. Cercare on puolestaan täysin automaattinen, tekoälykäyttöinen, valmistajaneutraali potilaskohtainen ohjelmisto tietokonetomografialle ja magneettikuvantamiselle. Ohjelmalla voidaan tarkastella ja analysoida dynaamisia ja funktionaalisia kuvasarjoja. Cercare pystyy käsittelemään sekä tietokonetomografia- että magneettikuvia, ja on toimintakykyinen Windows- ja Linux-alustoilla.

2.4.1 NordicICE

NI:ssä käytettiin farmakokineettisenä mallina laajennettua Toftsin mallia (yhtälö (6)). MRI-DCE-analyysiin käytetyt kineettiset mallit olettavat, että kontrastiainepitoisuus tiedetään. Magneettikuvauksessa tätä pitoisuutta ei voida suoraan mitata, vaan se on määritettävä havaitusta MR-signaalin intensiteetin muutoksesta, kun kontrastiaine on halutussa kudoksessa. Yksi yleinen oletus on, että $1/T_1$ -relaksaationopeuden muutos on verrannollinen konsentraatioon. Tämä verrannollisuus säilyy, kunnes kudoksessa olevien vesiprotonien ja kontrastiaineen paramagneettisen keskuksen välinen vedenvaihto (*engl. water exchange*) ei enää tapahdu nopeasti. Tämän oletuksen perusteella konsentraatio voidaan suhteellisesti arvioida, koska $1/T_1$ -relaksaationopeuden muutos on mitattavissa. Voimakkaasti T_1 -painotetuissa sekvensseissä yleensä oletetaan, että $1/T_1$ -muutos on suhteellinen signaalin voimakkuuden kanssa. Tällöin suhteellinen muutos $1/T_1$:sessä ja siten konsentraatiossa voidaan arvioida yksinkertaisesti signaalin suhteellisenä muutoksena, joko absoluuttisena yksikkönä tai prosentuaalisena muutoksena. NordicICE käyttää konsentraatio-aika -käyrän arvioimiseen SGRE-sekvenssiä

$$SI = k \frac{\sin \alpha (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}})}{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \cdot \cos \alpha} e^{-\frac{TR}{T_2^*}}. \quad (14)$$

Tässä yhtälössä k on tuntematon vakio, α on kiertokulma, TR on toisto aika, $T1$ ja $T2^*$ ovat relaksaatioaikoja ja TE luonnollisesti kaiku aika.

2.4.2 Cercare

Raaka perfuusiodata analysoitiin Cercaren (Cercare Medical, Aarhus, Denmark) Capillary Function -moduulilla. Kuten NordicICE Cercare määrittää myös seuraavat parametrit: siirtovakio k_{trans} , plasman murtotilavuus v_p , EES:n murtotilavuus v_e , nopeusvakio k_{ep} ja huipunsaavuttamisaika TTP. Cercare korjaa automaattisesti kuvauksen aikana tapahtunutta liikettä sen omalla liikekorjaustoiminnoillaan.

2.4.3 3DSlicer

Slicer on ohjelma, joka käyttää avointa lähdekoodia. Se on joustava modulaarinen alusta esimerkiksi lääketieteellisten ja biolääketieteellisten kuvien visualisointiin, prosessointiin, segmentointiin, rekisteröintiin ja analysointiin [143]. Slicer:ia käytetään useisiin lääketieteellisiin kohteisiin kuten erilaisten syöpien tutkimiseen sekä neurokirurgiaan [144]. Aluksi tarkoituksena oli käyttää OsiriX-ohjelmistoa Cercaren ja NI:n kuvien vertailuun. OsiriX on ohjelmisto, joka on suunniteltu suoraviivaiseen DICOM (lääketieteen standardi kuvantamistiedostomalli)-tiedostojen visualisointiin. Valitettavasti NordicICE:n DICOM-muodostoon tallennetut parametrikartat menettivät kvantitatiivisen datansa DICOM-muodossa, eivätkä näin olleet vertailukelpoisia. 3DSlicer-ohjelma valittiin korvaavaksi ohjelmaksi sen suorituskyvyn vertailukelpoisuuden OsiriX:in kanssa [145], minkä lisäksi se on yhteensopiva monien eri tiedostomuotojen kanssa.

Slicer mahdollistaa ROI:den (*Region Of Interest, suom. kohdealue*) piirtämiseen kuviin niin sanottuina segmentteinä ja antaa segmentistä tietoa seuraavina parametreina: vokselimäärä, tilavuus (sekä mm^3 että cm^3) sekä intensiteetin minimi, maksimi, keskiarvo, mediaani ja keskihajonta. ROI:t piirrettiin kuviin käyttämällä

pääasiassa T2- ja MaxIP-kuvia (Maximum Intensity Projection, *suom. Maksimi-intensiteettiprojektio*). MaxIP on Cercaren kuvatyyppe, jossa intensiteetti-arvo suodatetaan perfuusiosarjan korkeimmalla intensiteetillä. Tarkemman tuloksen saamiseksi kasvaimiin määritettiin kahdesta kolmeen segmenttiä eri leikkeisiin riippuen niiden koosta.

2.5 Kuvausparametrit

Ohjelmat loivat parametreille arvokartat, joilla ohjelmia arvioitiin. Nämä parametrit olivat k_{trans} , v_e , v_p , TTP ja k_{ep} .

2.6 Analyysitavat

2.6.1 Valtimon syöttöfunktion arvostelu

Vertailua varten molemmilla ohjelmilla tehtiin toisiaan mahdollisimman hyvin vastaavat parametrikartat. Tämän saavuttamiseksi valtimon syöttöfunktioit määritettiin molemmilla ohjelmilla saman leikkeen samasta kohdasta. Tämän kohdan ja alueen koon määräsi Cercaren tekoälyn automaattinen AIF-valinta. Sama kohta ja alueen koko ei kuitenkaan takaa AIF-käyrien yhdenmukaisuutta, mutta takaa ohjelmien vertailukelpoisuuden. Käyttäjän on myös mahdollista määrittää AIF manuaalisesti molemmissa ohjelmissa, mutta koska tarkkailtavana ominaisuuksina on Cercaren automaattisesti määritetyn AIF:n soveltuvuus ja totuudenmukaisuus, piirretään AIF:n ROI:t Cercaren pohjalta NI:hin.

ROI:den avulla määritetyille AIF-kuvaajille suoritettiin kvalitatiivinen arvostelu asteikolla 1-5. Arvostelu suoritettiin vain kvalitatiivisena, sillä Cercaren AIF-käyrää ei ollut mahdollista saada tiedostomuodossa, vaan se oli ainoastaan havaittavissa ohjelmassa näkyvänä käyränä ilman tarkkoja arvoja. NI:ssä puolestaan oli mah-

dollista saada AIF-käyrä myös tiedostomuodossa. Vertailussa arvosana yksi kuvaa olematonta relaatiota, jossa käyrät eivät muistuta toisiaan lainkaan. Arvosana viisi puolestaan tarkoittaa, että kuvaajien muoto ohjelmien välillä on erittäin samanlainen, sekä suhteelliset muutokset käyrissä ovat samaa luokkaa. Suhteelliset muutokset arvioitiin käyttämällä ohjelmien kuvaajien koordinaattiakseleita apuna.

Luokittelua käytetään apuna arvioitaessa tuloksia ja niiden totuudenmukaisuutta. Vertailut ohjelmille suoritetaan kahdella laatutasolla. Ensimmäisessä otetaan kaikkien AIF:ien pohjalta muodostettujen kuvien alueet huomioon. Toisessa huomioidaan ainoastaan arvosanan neljä tai viisi saaneet. Jälkimmäinen laatutaso nähdään parametrien (*)-merkinnästä. Näin voidaan arvioida paremmin myös mittaus-ten sekä niissä tapahtuneiden mahdollisten vaikutusta tuloksiin.

2.6.2 Ohjelmien kuvausparametrien vertailu

Kuvausparametrien pohjalta muodostettuihin parametrikarttoihin piirrettiin ROI:t, joiden perusteella saatiin kasvaimista kuvausparametreille arvot. Näitä arvoja vertaillaan keskenään. Molemmilla ohjelmilla on oma skaalansa, joten vertailua varten datasetit täytyy normalisoida. Tämä tehtiin kaavalla (15)

$$x' = a_0 + \frac{x - b_0}{b_1 - b_0}(a_1 - a_0), \quad (15)$$

jossa x' on normalisoidun koordinaatiston arvo, a_0 on normalisoidun koordinaatiston minimi, a_1 on normalisoidun koordinaatiston maksimi, x on alkuperäisen koordinaatiston arvo, b_0 on alkuperäisen koordinaatiston minimi ja b_1 on alkuperäisen koordinaatiston maksimi. Normalisoitu koordinaatisto sijoitettiin selkeyden vuoksi välillä $[0,100]$.

Oletuksena oli, ettei kasvainten parametrien suuruudella ole relaatiota, joten kutakin kasvainta pidettiin omana yksikkönä. Näin kullakin kasvaimella oli oma koordinaatistonsa, joka normalisoitiin. Kasvaimista otettiin useampi leike, joten kunkin

kasvaimen minimi- ja maksimiarvo oli leikkeiden välinen keskiarvo.

Jokaiselle kuvausparametrille tehtiin normaalijakaumatarkastelu, jonka lisäksi molempien ohjelmien arvot sovitettiin samaan koordinaatistoon analysointia varten. Cercaren ja NI:n parametrit luovat kunkin mittapisteen koordinaatit (olkoon NI x-akselilla ja Cercare y-akselilla), ja ihannetapauksessa pisteet aseittuisivat yhdelle lineaariselle suoralle.

2.7 Statistiikka

Kuvausdatojen analysoinnin apuna käytetään visuaalista tilastollista data-analyysiohjelmaa JMP:tä. Mittauspisteiden väliseen vertailuun ja sovitukseen käytettiin Origin 2016 -ohjelmaa. Origin 2016 on Originlabin valmistama ohjelma, jota voidaan käyttää numeerisen datan analysointiin.

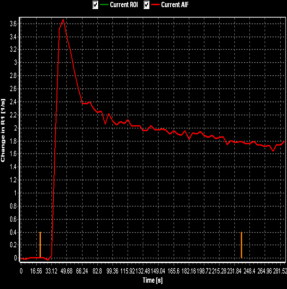
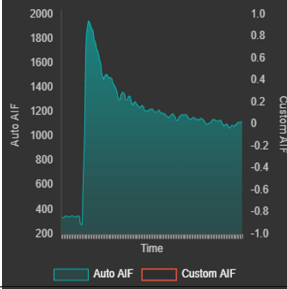
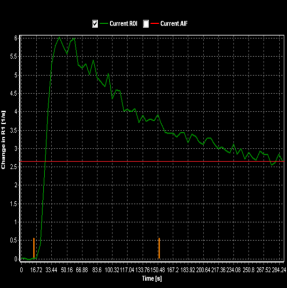
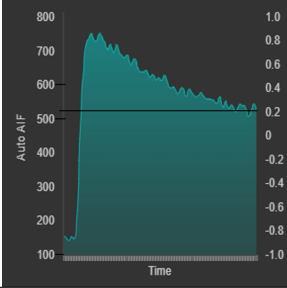
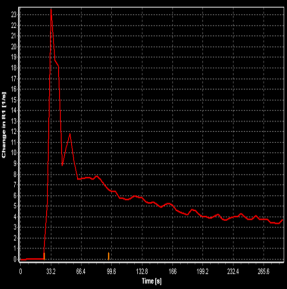
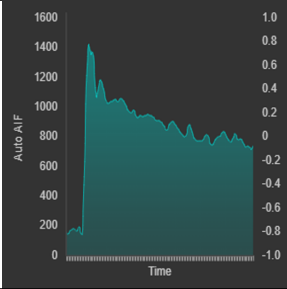
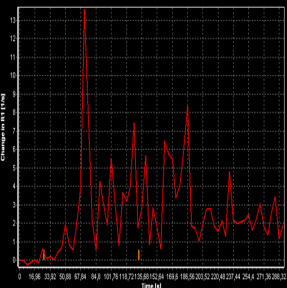
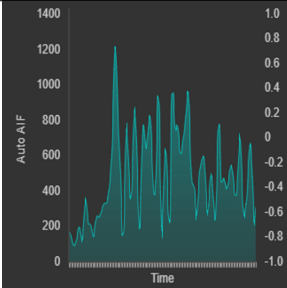
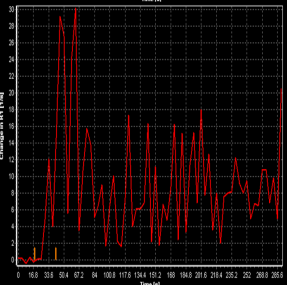
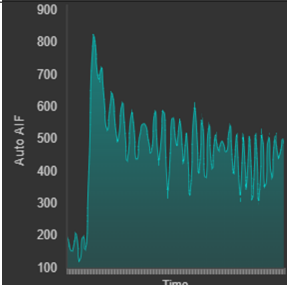
3 Tulokset

3.1 Valtimonsyöttöfunktio

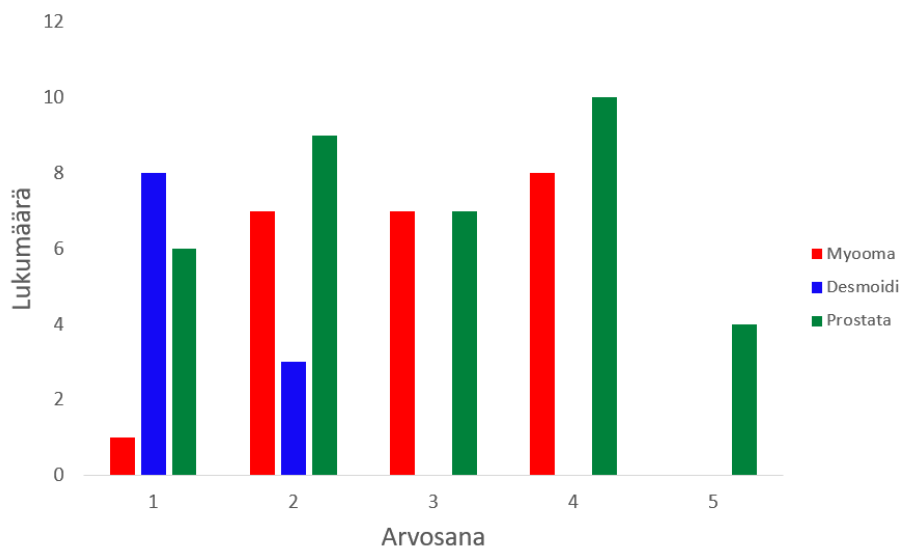
Tässä alakappaleessa on näytetty käytetyt AIF-luokitusehdot sekä kasvainten jakautuminen luokitusten välillä.

3.1.1 AIF-luokitus

Taulukko 8: Esimerkki luokitteluarvoista

Ohjelma Arvosana	NI	Cercare
5		
4		
3		
2		
1		

3.1.2 Arvosanjakauma



Kuva 18: Kasvainten AIF-vertailuiden arvojakauma.

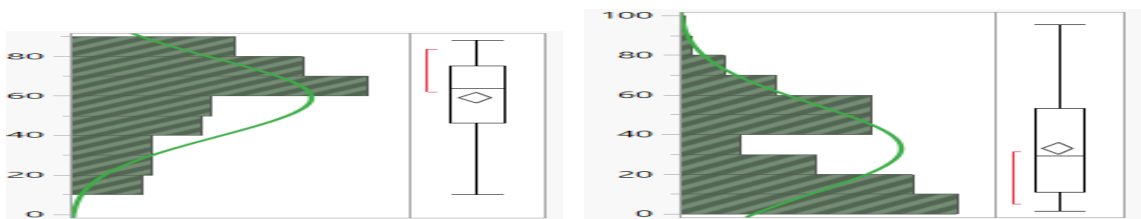
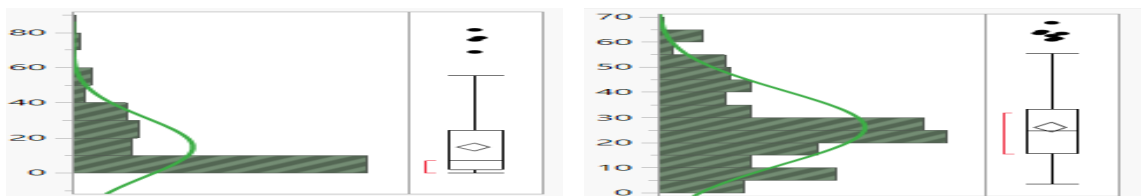
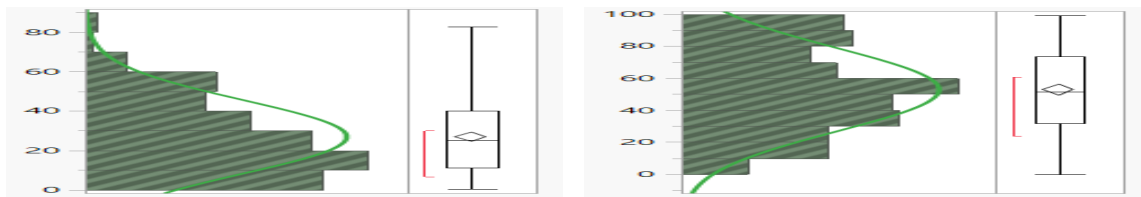
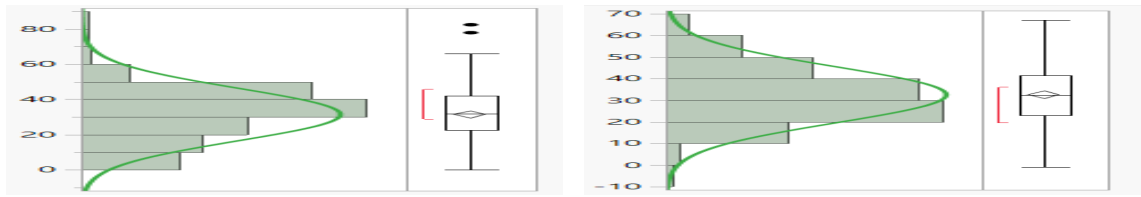
3.2 Kasvainten normaalijakautuvuus

Kasvainten arvoille määritetään normaalijakaumat niiden normalisoiduille arvoille, jotta nähdään onko potilaiden välisten kasvaimien perfuusioparametrien arvoilla yhtäläisyyksiä. Mikäli arvot noudattavat normaalijakaumaa, on kasvainten välillä selkeämmin yhtäläisyyksiä ja ne ovat mahdollisesti helpommin havaittavissa vertaamalla tulevaisuudessa mitattuja arvoja aiempiin havaintoarvoihin. Normalisoiduille kuvausparametrien kasvainalueiden arvoille sovitetaan normaalijakauman yhtälö

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}, \quad (16)$$

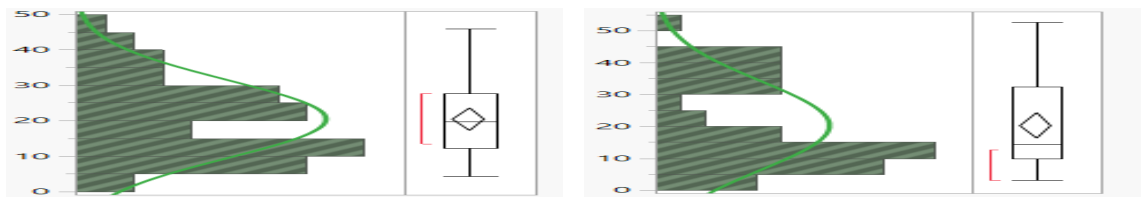
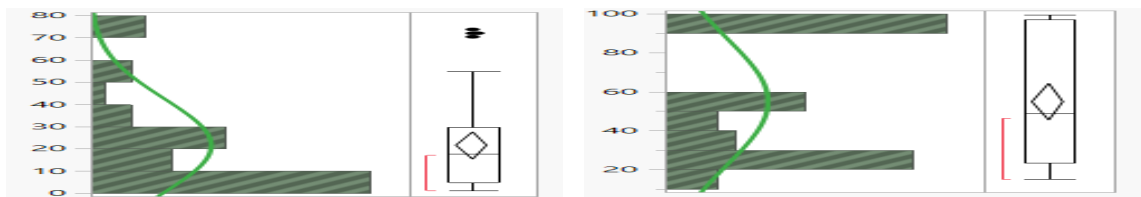
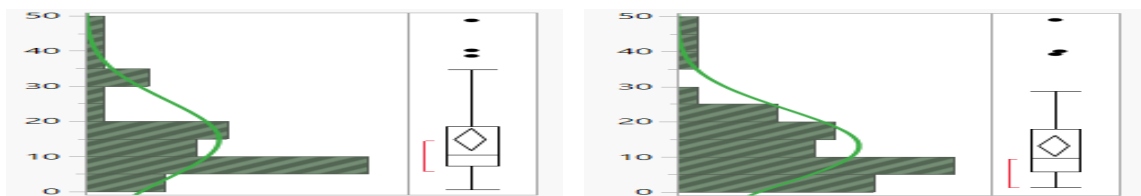
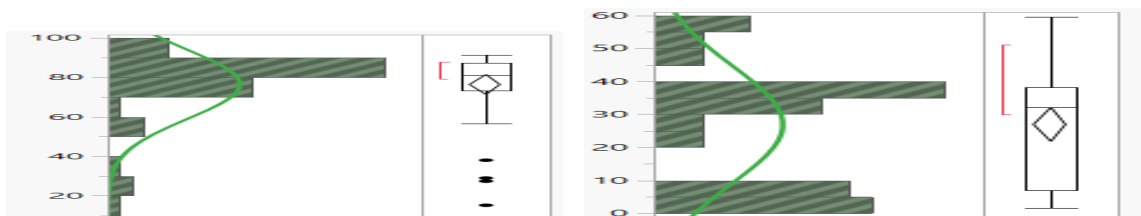
jossa μ on jakauman keskiarvo ja σ on keskihajonta. Normaalijakautuvuuden arviointiin käytettiin JMP:tä, joka on tilastollinen datan analysointiohjelma. JMP antaa jakaumalle p-arvo, joka kertoo kuinka hyvin normaalijakauma siihen sopii. JMP käyttää H_0 -hypoteesina oletusta, että käsitelty data olisi normaalijakautunut. Mikäli p-arvo on alle 0,05, eroaa sovitus merkittävästi H_0 -hypoteesista. Kasvainten kuvausparametrien datalla tehtyjen sovitusten p-arvot on kerätty taulukkoon 9.

3.2.1 Myooma



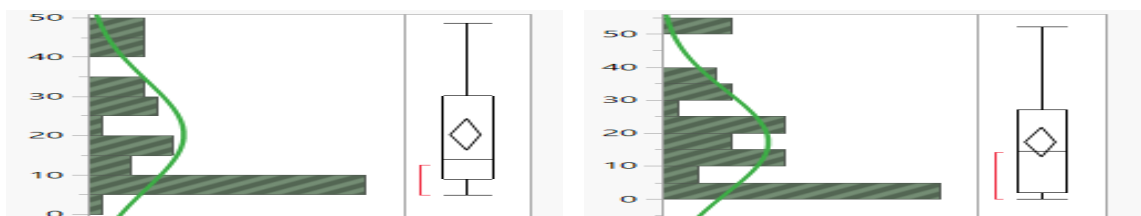
Kuva 19: Kuvausparametrien saamat arvot myoomien kasvainalueelta sekä niihin sovitettu normaalijakauman kuvaaja kummallakin ohjelmalla.

3.2.2 Desmoidi

(a) NI k_{trans} (b) Cercare k_{trans} (c) NI v_e (d) Cercare v_e (e) NI v_p (f) Cercare v_p 

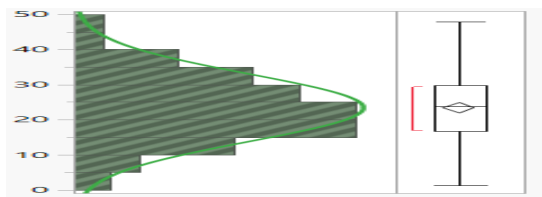
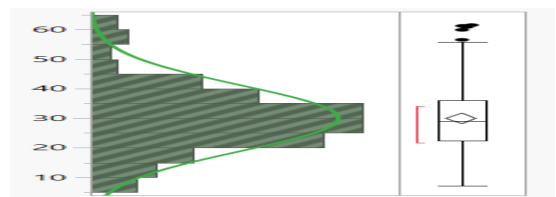
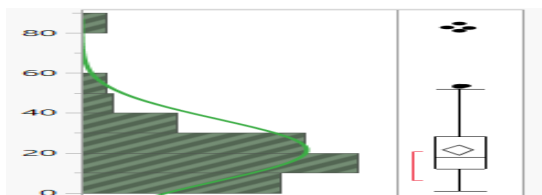
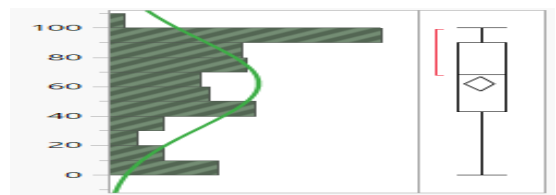
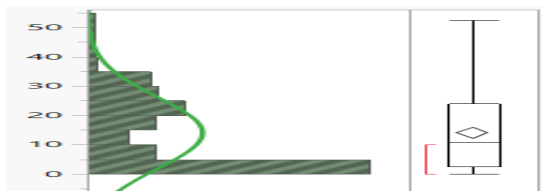
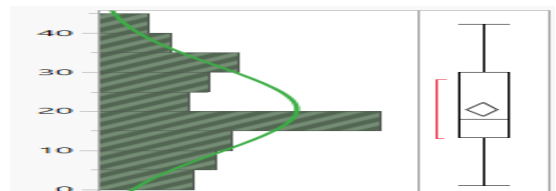
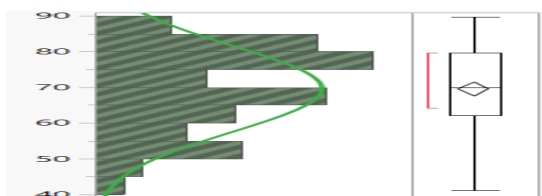
(g) NI TTP

(h) Cercare TTP

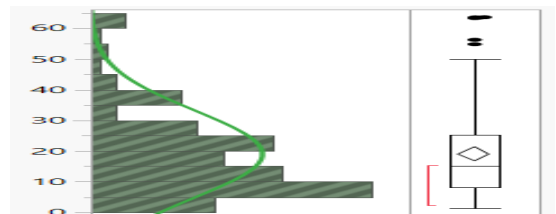
(i) NI k_{ep} (j) Cercare k_{ep}

Kuva 20: Kuvausparametrien saamat arvot desmoidien kasvainalueelta sekä niihin sovitettu normaalijakauman kuvaaja kummallakin ohjelmalla.

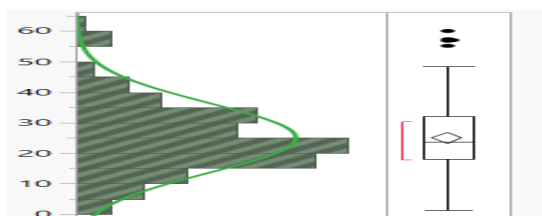
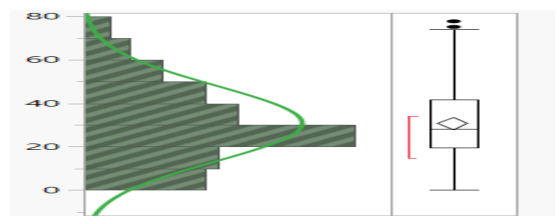
3.2.3 Prostata

(a) NI k_{trans} (b) Cercare k_{trans} (c) NI v_e (d) Cercare v_e (e) NI v_p (f) Cercare v_p 

(g) NI TTP



(h) Cercare TTP

(i) NI k_{ep} (j) Cercare k_{ep}

Kuva 21: Kuvausparametrien saamat arvot prostatan kasvainalueelta sekä niihin sovitettu normaalijakauman kuvaaja kummallakin ohjelmalla.

3.2.4 Taulukoidut p-arvot

Taulukko 9: Kutakin kasvainta vastaavien arvojen normaalijakauman p-arvot molemmille ohjelmille. JMP käyttää H_0 -hypoteesina, että käsitelty data on normaalijakaumasta. Tällöin jos jakauman p-arvo on alle 0,05, hylätään hypoteesi, eikä jakauma ole normaalijakautunut.

Kasvain	Myooma		Desmoidi		Prostata	
Ohjelma	NI	Cercare	NI	Cercare	NI	Cercare
k_{trans}	0,0027	0,2738	0,0908	0,0001	0,6493	0,0018
v_e	<0,0001	0,0003	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
v_p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0014
TTP	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001
k_{ep}	0,0003	<0,0001	<0,0001	0,0004	0,0028	0,0006

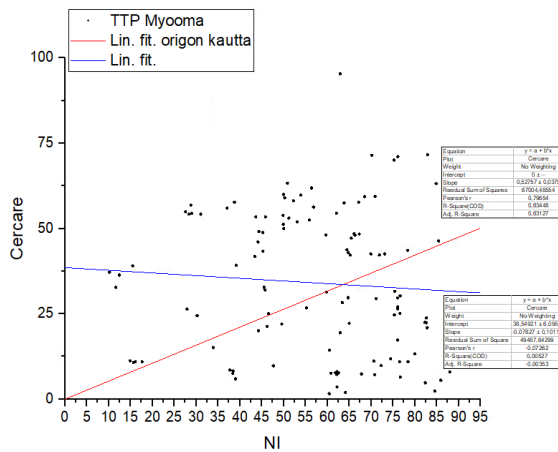
Taulukosta 9 havaitaan, että lukuunottamatta k_{trans} :n arvoja Cercaren myoomalla ja NI:n desmoidilla ja prostatalla, kasvainten kuvausparametrien datojen poikkeavan merkittävästi normaalijakaumasta. Tämä kertoo, ettei siirtovakiota lukuunottamatta ole mahdollista tehdä päätöksiä parametrikarttojen arvoista ainoastaan määritettyjen kasvainten arvojen perusteella vertaamalla niitä kasvainta ympäröivään kudokseen. Lisäksi tämä kertoo, että samanlaisten kasvaimien välillä on havaittavissa merkittäviä perfuusioeroja, mikä vaikeuttaa yksittäisissä tapauksissa tehtäviä johtopäätöksiä kasvaimen kudoksen tilasta.

3.3 Kuvausparametrien vertailu

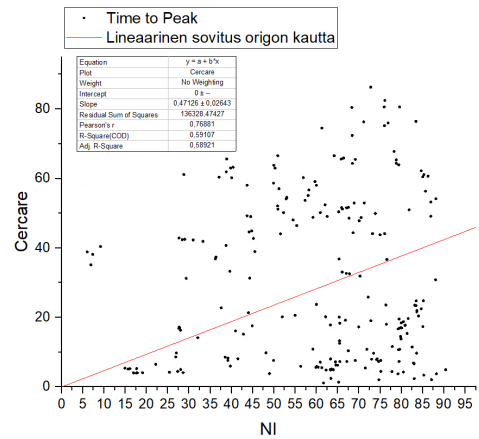
Kasvaintyypeille on määritetty kaksi eri vertailua, joissa toisessa huomioidaan ainoastaan hyväksi todetut AIF-vertailut (luokka neljä tai viisi). Näin saadaan lasketua huonompien arvosanalokkien AIF-kuvaajista johtuvia virheitä. Lisäksi myös

selkeästi muista mittapisteistä eroavat mittaukset jätetään huomioimatta. Tässä osiossa tarkastellaan kuvaajia, joten niiden perusteella tapahtuvat johtopäätökset käydään läpi pääosin pohdinta-osiossa kappaleessa neljä. Kuvaajat on piirretty käytämällä Originlab:in Origin2016 -ohjelmaa.

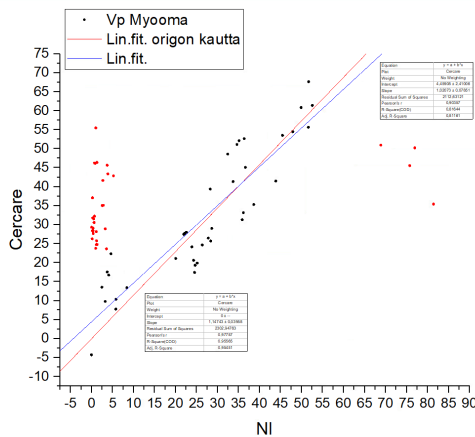
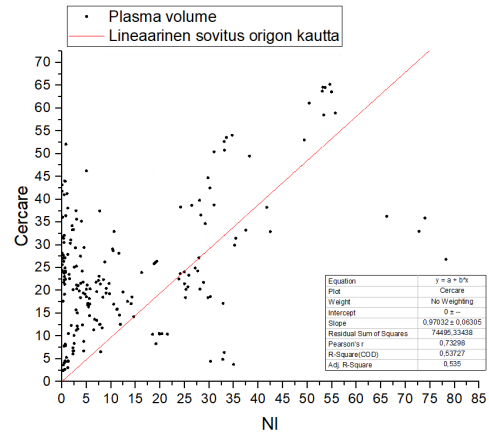
3.3.1 Myooma



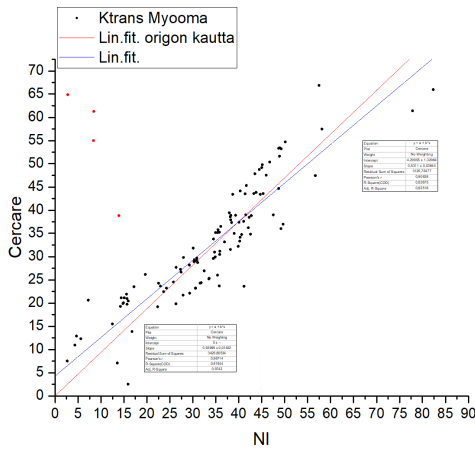
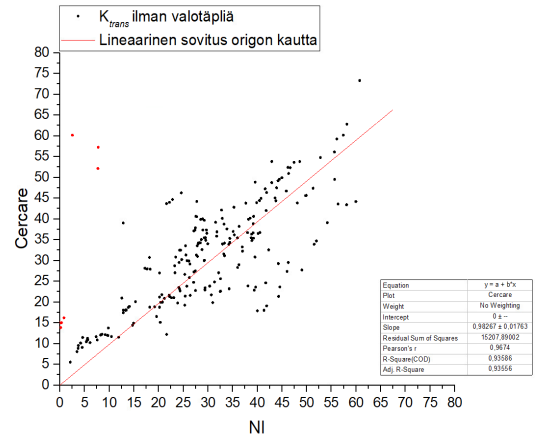
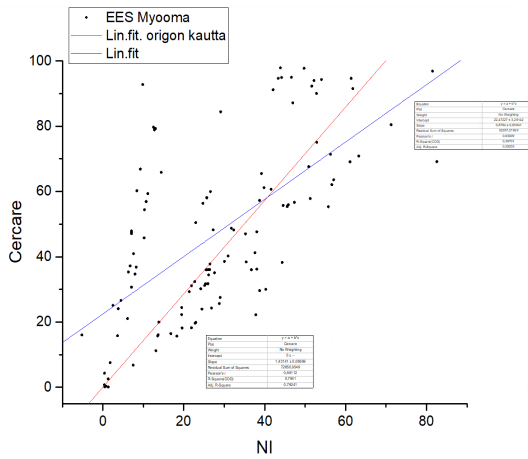
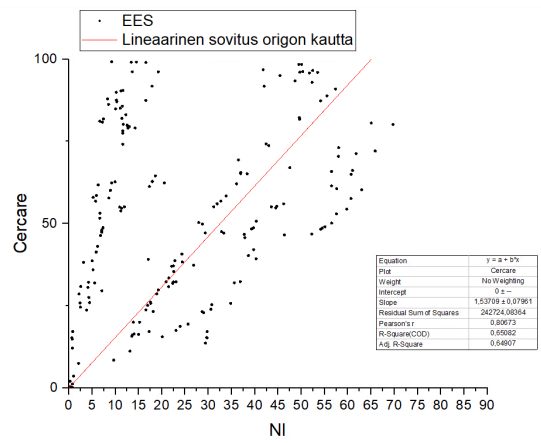
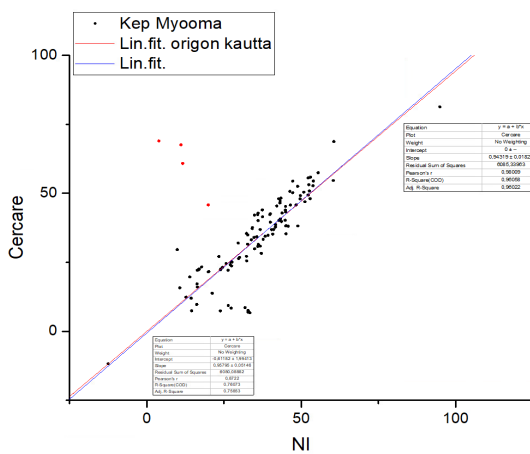
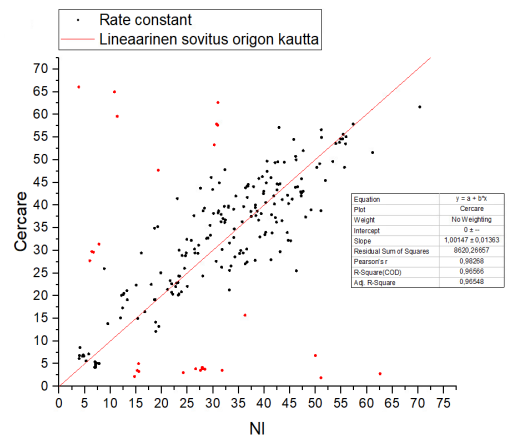
(a) TTP*



(b) TTP

(c) v_p^* (d) v_p

Kuva 22: Myoomien TTP- ja v_p -kuvausparametrien saamat vertailuarvot. Niihin on sitten sovitettu lineaarinen suora, joka on sidottu origoon (punainen suora). Kuviin a ja c on vertailun vuoksi sovitettu origoon kiinnittämön (sininen) suora.

(a) k_{trans}^* (b) k_{trans} (c) v_e^* (d) v_e (e) k_{ep}^* (f) k_{ep}

Kuva 23: Myoomien kvantitatiivisten kuvausparametrien (v_p :tä lukuunottamatta) saamat vertailuarvot. Niihin on sitten sovitettu lineaarinen suora, joka on sidottu origoon (punainen suora). Kuviin a, c ja e on vertailun vuoksi sovitettu origoon kiinnittämön (sininen) suora.

Tarkastelemalla kuvien 22 ja 23 kuvaajia havaitaan, ettei AIF-vertailujen arvosanoilla ole kovin suurta eroa kuvausparametrien arvoihin. Korkeampien luokkien käyttäminen kuitenkin vähentää mittauspisteiden hajontaa, mikä havaitaan parhaiten vertaamalla kuvapareja 23a ja 23b sekä 23e ja 23f. Kuvaajat on sidottu origoon, sillä ideaalitulanteessa, jossa ohjelmia verrattaisiin, olisi ohjelmien väliset mittauspisteiden arvot samat välillä $[0, 100]$ ja saattu lineaarinen kulmakerroin olisi tasan 1. Vaikka k_{trans}^* ja k_{trans} saavat approksimoidut arvot $0,94 \pm 0,02$ ja $0,98 \pm 0,02$, havaitaan monen mittauspisteen poikkeavan sovitetuilta suorilta. Tämä hajonta on suurimmillaan kuvaajien keskikohdassa, johon suurin osa mittauspisteistä sijoittuu. Kuitenkin kuvista 23a ja 23b on havaittavissa kasvava lineaarisuus hajonnasta huolimatta, joka pyrkii noudattamaan edellämainittua ideaalitulannetta. Kuvassa 23a on myös nähtävissä sininen suora, joka näkyy myös muissa ylempien luokituksen kuvaajissa. Tämä kuvaaja on lineaarinen sovitus, jota ei ole kiinnitetty origoon. Tämä suora auttaa ymmärtämään kuinka hyvin mittauspisteet vastaavat toisiaan ilman niille annettua ideaalisuusehtoa. Todelliset mittaukset eivät aina järjestäydy toivotulla tavalla, joten ylempien luokitusten kuvaajille on tehty lineaarinen sovitus, jossa suoraa ei ole kiinnitetty origoon. Mitä paremmin punainen ja sininen lineaarinen sovitus vastaavat toisiaan sekä kulmakerrointa 1, sitä paremmin ohjelmat ovat vertailtavissa kullakin parametrilla. Esimerkiksi k_{trans} :ille tämä sininen origoon sitomaton sovitus saa arvon $0,83 \pm 0,04$ ja se leikkaa y-akselin kohdassa 4,30. Nämä suorat ovat näennäisesti lähellä toisiaan, mutta ne saavat kuitenkin selkeästi erilaisia arvoja.

Samanlaisia havaintoja on nähtävissä myös nopeusvakioiden k_{ep}^* ja k_{ep} kanssa. Korkeiden luokkien kuvaajaan kuvassa 23e saadaan melko tiheästi mittauspistearvoja, ja se saa kulmakertoimekseen $0,94 \pm 0,02$. Kun kaikki AIF-vertailuluokat otetaan huomioon, kulmakerroin saa ihannetulosta vastaavan arvon $1,00 \pm 0,02$, mutta samalla kuvasta havaitaan, että pisteiden välinen hajonta on kasvanut suuresti ja

useampi erittäin paljon poikkeava piste on jätetty lineaarisesta sovituksista huomiomatta (mittauspiste punainen). Myöskin sininen lineaarinen sovitus, joka ei ole kiinnitetty origoon on erittäin lähellä punaista origoon kiinnitettyä sovituksista, mikä kertoo, että ohjelmat saavat melko samanlaisia arvoja nopeusvakiolle.

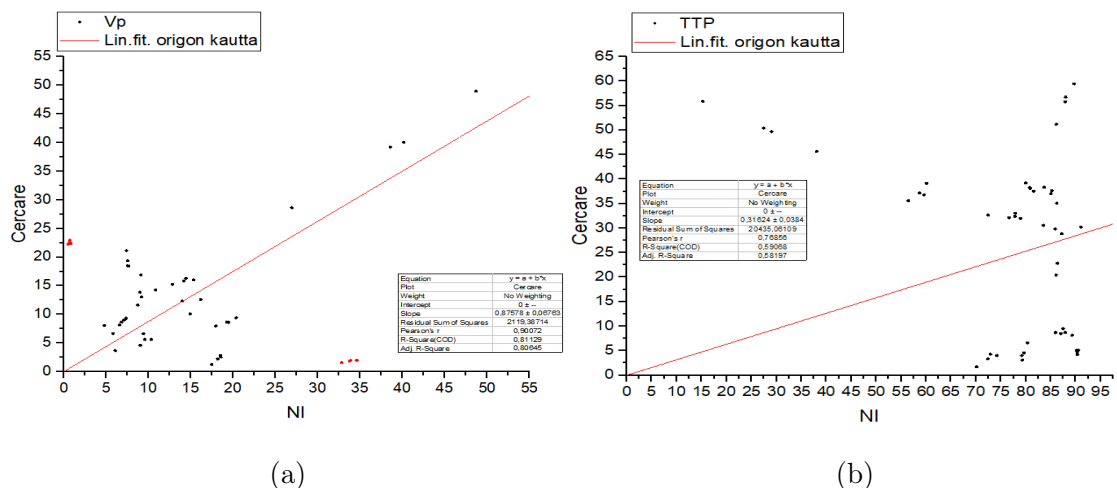
Ekstravaskulaarisen ekstrasellulaarisen tilan tilavuuden (EES) kuvaparin 23c ja 23d mittauspisteet näyttävät kuvien perusteella jakautuvan kolmeen eri osaan. Tämä nähdään selkeästi kuvasta 23d ja hieman heikommin kuvasta 23c. Molempiin kuvaajiin sovitettu suora ottaa huomioon kaikkien kolmen ryppään pisteet, jolloin havaitaan lineaarisen sovituksen (origon kautta, punainen suora) jäljittävän hieman keskimmäistä mittauspistejoukkoa. Kuvaajien 23c ja 23d kulmakertoimet saavat arvoikseen $1,43 \pm 0,07$ ja $1,54 \pm 0,08$, joista kumpikaan ei ole lähellä arvoa 1. Katsottaessa kuvan 23b origoon sitomatonta sinistä sovituksista, havaitaan, ettei se seuraa yhtäkään kolmesta mittauspistejoukosta. Sen sijaan se pyrkii ottamaan näiden keskiarvon, mistä saadaan kulmakertoimeksi $0,88 \pm 0,10$.

Plasman murtomäärän kuvaajista, 22c ja 22d, on vaikea havaita selkeää relaatiota. Molemmissa on havaittavissa, että pienillä NI:n arvoilla saadaan erittäin vaihtelevia arvoja Cercarella. Tämä hajonta vähenee siirryttäessä x-akselilla kohti suurempia arvoja, erityisesti korkeiden luokkien mittapisteissä kuvaajalla 22c. Kuvaajasta 22d on vaikeaa määrittää, mistä kohdasta alkaen mittauspisteet alkavat selkeästi erkanemaan sovituksista, mikä johtuu niiden tasaisista etäisyyksistä toisiinsa nähden. Tämä vuoksi mittauspisteitä ei ole jätetty huomiomatta lineaarisessa sovituksessa kuvaajassa 22d. Korkeiden AIF-vertailuluokkien kuvaajassa 22c on tämä eroavaisuus paljon selkeämmin havaittavissa, joten ne jätetään huomiomatta sovituksista tehdesä. Vaikka kuvaajan 22c mittauspisteet muodostavat myös kuvaajien 23a, 23b, 23e ja 23f tapaan relaation ohjelmien välillä, on kuitenkin siinä havaittava pistehajonta hyvin suurta. Erityisesti pienillä parametrien arvoilla ohjelmien verrattavuus ei ole lainkaan luotettava, sillä sovituksien jouduttiin poistamaan suuri osa mittauspis-

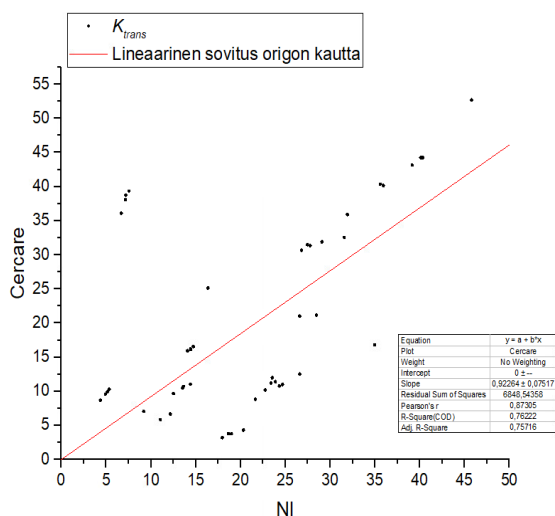
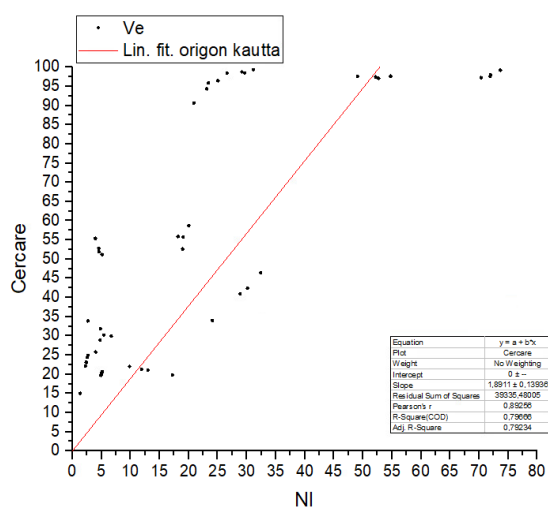
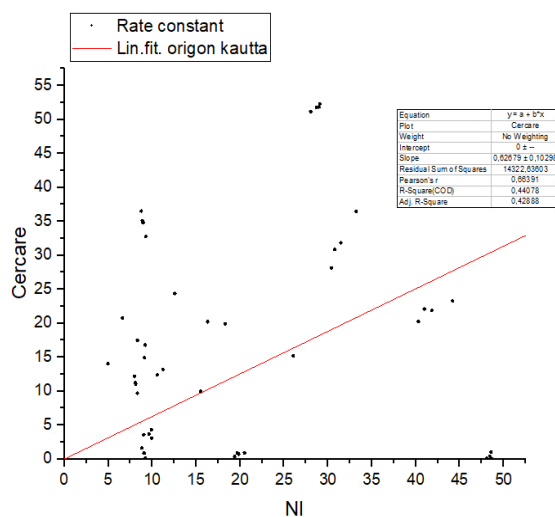
teistä. Kuvaajat 22c ja 22d saavat kulmakertoimet $1,15 \pm 0,04$ ja $0,97 \pm 0,07$. Kun lineaarista sovitusta ei sidota origoon, saa se kulmakertoimeen arvon $1,02 \pm 0,08$ ja se leikkaa y-akselin kohdassa 4,56. Vaikka näillä kuvaajilla (22c sininen ja punainen suora) on havaittava ero, on niiden kulmakerroin paljon lähempänä toisiaan kuin esimerkiksi kuvassa 23c.

Toisin kuin muista kuvausparametreissa signaalin huippusaavuttamisaikojen (TTP) kuvaajista 22a ja 22b ei ole havaittavissa minkäänlaista relaatiota. Pisteet voidaan silmämääräisesti jakaa kahteen vertikaaliin ryhmään, jotka ovat molemmissa kuvissa lineaarisen sovituksen molemmiin puolin. Pisteillä ei näytä olevan johdonmukaisuutta. Kuvaajien 22a ja 22b origon kautta sovitettuihin lineaarisiin sovituksiin saatiin kulmakertoimet $0,53 \pm 0,04$ ja $0,47 \pm 0,03$. Lisäksi kuvaajan 22a vapaan sovituksen kulmakerroin on radikaalisti erilainen saaden jopa negatiivisen arvon $-0,08 \pm 0,10$. Hajonnat ovat niin suuret, ettei ohjelmien välillä voida sanoa olevan minkäänlaista vertailtavuutta.

3.3.2 Desmoidi



Kuva 24: Desmoidien kuvausparametrien saamat vertailuarvot, joissa a) v_p ja (b) TTP. Koska desmoidien AIF-vertailut eivät saaneet hyviä luokituksia, vertaillaan ainoastaan kaikkia luokkia.

(a) k_{trans} (b) v_e (c) k_{ep}

Kuva 25: Desmoidien kvantitatiivisten kuvausparametrien (v_p :tä lukuunottamatta) saamat vertailuarvot, joissa a) k_{trans} (b) v_e (c) k_{ep} .

Desmoidien mittauspisteet, jotka näkyvät eri kuvausparametreille kuvissa 24 ja 25, saavat epätasaisia arvoja eri ohjelmilla. Tämä voi myös johtua siitä, että yhdellekään potilaalle ei AIF-vertailussa voitu antaa korkeampaa arvosanaa kuin 2, sillä ohjelmien AIF-kuvaajat eivät vastanneet toisiaan edes tyydyttävästi. Huomioitavaa on, että desmoideille määritettiin kullekin potilaan kasvaimelle omat T1-relaksaatioajat potilaiden T1-relaksaatioaikakuvista. Nämä ajat päivitettiin jokaista potilasta var-

ten kumpaankin ohjelmaan, ennen kuvausparametrien kuvakarttojen muodostusta. NI:ssä aritmeettisessa kartoissa, johon ROI:t piirrettiin ja joiden perusteella kuvakartat muodostettiin, huomattiin varsinkin matalilla T1-relaksaatioajoilla, että useasta vokselista saatiin "nollasignaalia" (vokselin arvo oli nolla, eikä näyttänyt informaatiota joka siinä mahdollisesti kuuluisi olla). Syytä ongelmaan ei ole tiedossa, mutta kartoituksesta määritettyä T1-relaksaatioaikoja käytettiin molemmissa ohjelmista tästä huolimatta. Tämä kuitenkin todennäköisesti vaikuttaa havaittuihin arvoihin riippuen kuinka paljon nollapikseleitä tuli alueelle, josta Cercare halusi AIF:n määrittää. Myömissä ja prostatassa käytettiin ITIS-tietokannan 3T:n kirjallisuusarvoja [83].

K_{trans} -kuvaajasta havaitaan, että jonkinlaista riippuvuutta ohjelmien välillä on havaittavissa. Korkeammilla arvoilla havaitaan osan mittauspisteistä asettuvan linjalle. Kun suora sovitetaan kaikkiin kaikkien pisteiden ja origon kautta, havaitaan, ettei sovitukset kulje näiden pisteiden muodostaman linjan mukaisesti. Tämä johtuu todennäköisimmin siitä, että linjaa aiemmat mittauspisteet hajautuvat paljon laajemmalle alueelle ja näin painottavat sovitusta poikkeamaan linjan pisteistä. Lineaarinen sovitus sai kulmakertoimekseen $0,92 \pm 0,08$, mikä on melko lähellä arvoa 1, mutta kuten kuvasta huomataan, on ohjelmien parametrin mittauspisteiden keskijajonta hyvin suurta.

Mittauspisteet muodostavat kaikkien kasvainten kahdesta tai kolmesta leikearvosta sekä saman kasvaimen leikkeiden keskiarvosta. Tämän pisteitä voidaan usein havaita kolmen tai neljän pisteen muodostelmina. Näitä nähdään selkeästi kuvaajasta 25b, missä on useita tällaisia neljän pisteen joukkoja. Nämä ovat todennäköisesti saman kasvaimen eri leikkeiden tuloksia sekä niiden keskiarvo. Pääosa datasta on jakautunut joko pienille NI-arvoille ja niitä vastaaville laajalle määrälle Cercaren arvoja sekä suurille Cercaren arvoille ja niitä vastaaville laaja-alaisille NI-arvoille. Saatu lineaarinen sovitus EES:n v_e -parametrille on $1,89 \pm 0,14$, ja pisteiden välinen

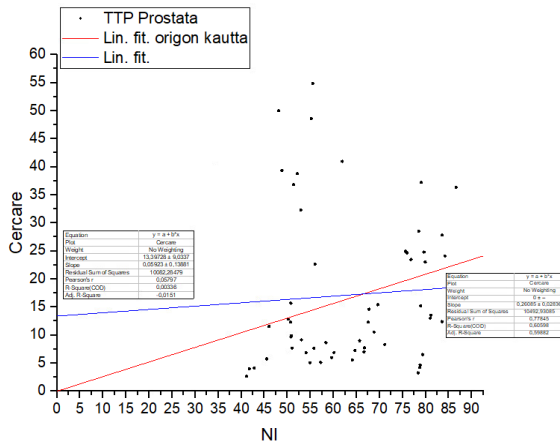
keskihajonta on suurta.

Samoin kuin v_e :ssä myös v_p :ssä eli kuvaajassa 25c ei suurempaa relaatiota ole havaittavissa. Tähän datasettiin sovitettu lineaarinen sovitus sai arvoksi $0,88 \pm 0,07$.

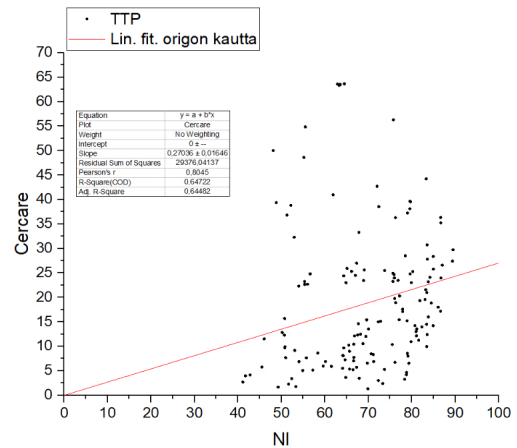
Toisin kuin muissa desmoidikuvaajissa TTP-kuvaajassa 24b on havaittavissa jopa laskevaa relaatiota, jolloin NI-osuuden kasvaessa Cercaren arvot laskevat. Lisäksi suurilla NI-ohjelman arvoilla saadaan laaja-alaisia Cercare-arvoja. Mittauspisteisiin sovitettu lineaarinen suora, jonka arvo on $0,32 \pm 0,04$, ei kuvaa sille asetettujen rajoitteiden takia mittauspisteitä lainkaan. Näin ollen siitä tulee tehdä ainoastaan silmämääräisiä havaintoja. Toivottua relaatiota ei ohjelmien välillä ole havaittavissa.

Nopeusvakiolla oli myoomissa selkeästi havaittavaa relaatiota, mutta desmoideissa tätä ei ole. Kuvaajasta 25c nähdään, että mittauspisteet ovat jakautuneet melko satunnaisesti. Pisteisiin sovitettu suora tukee tätä väitetettä saamalla arvon $0,63 \pm 0,11$, joka on kaukana toivotusta arvosta suurella keskihajonnalla.

3.3.3 Prostata

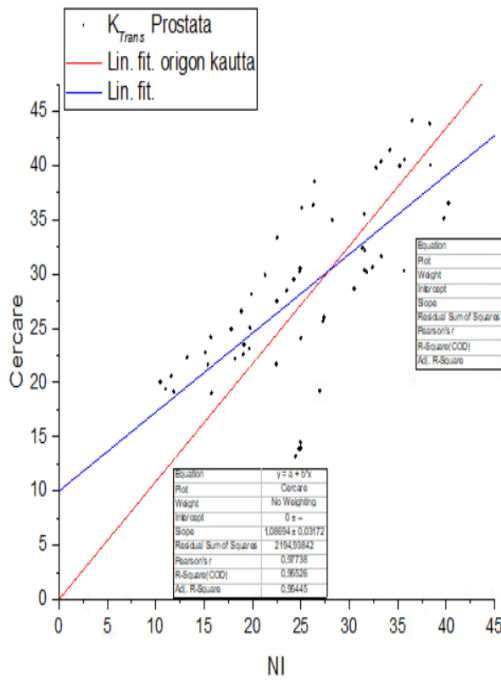


(a) TTP*

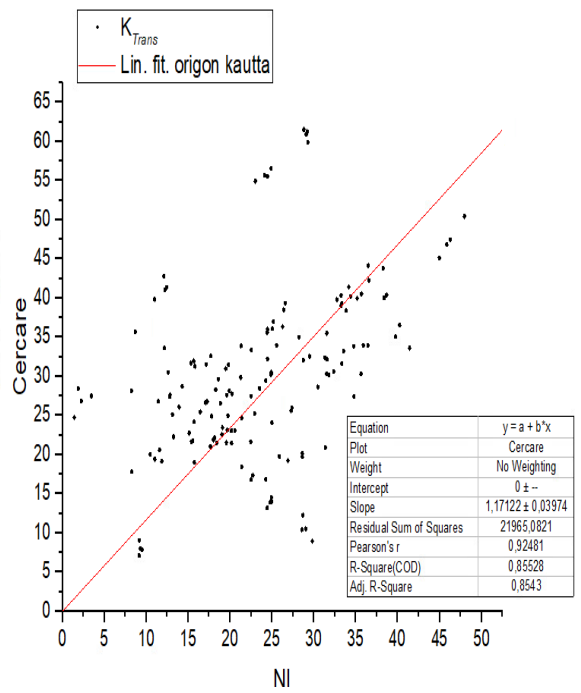


(b) TTP

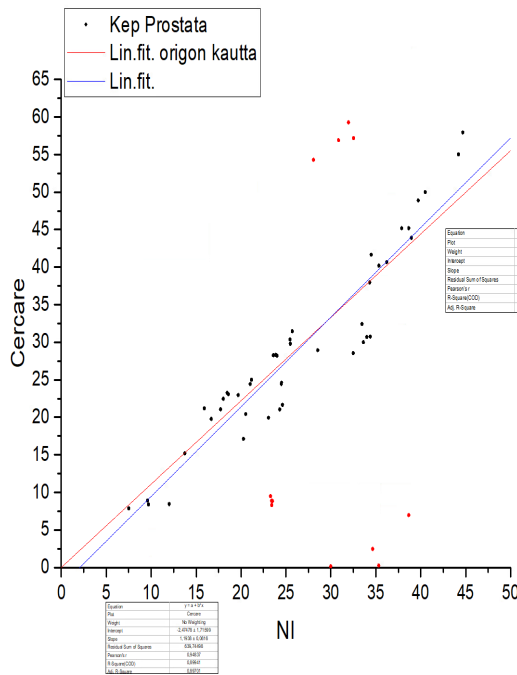
Kuva 26: Prostatan TTP-kuvausparametrien saamat arvot, jossa NI on x-akselilla ja Cercare on y-akselilla. Luokittelu ja suorat toimivat samalla tavalla kuin myoomien kohdalla.



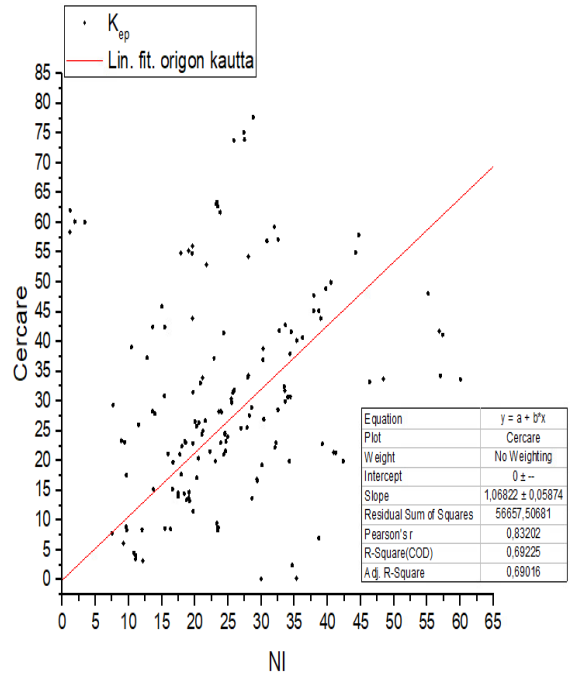
(a) k_{trans}^*



(b) k_{trans}

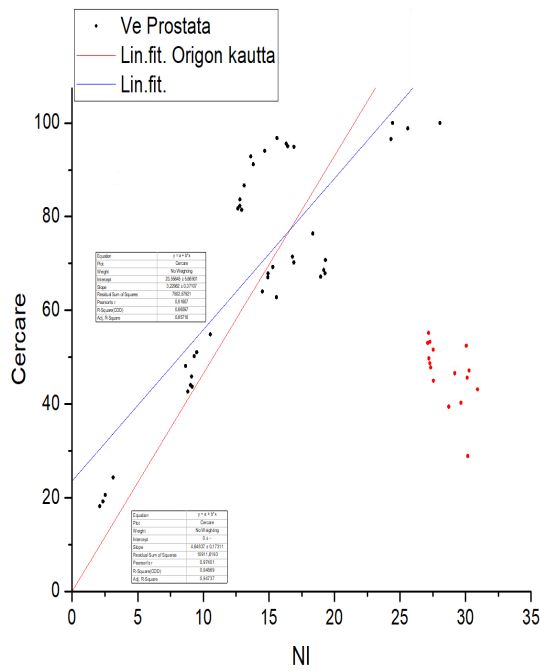
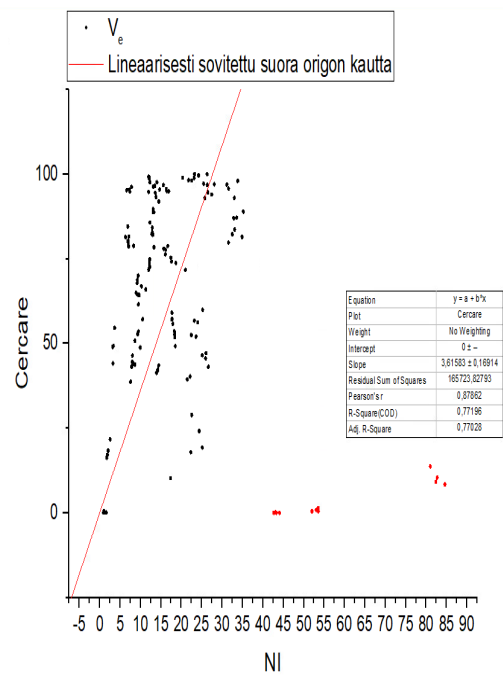
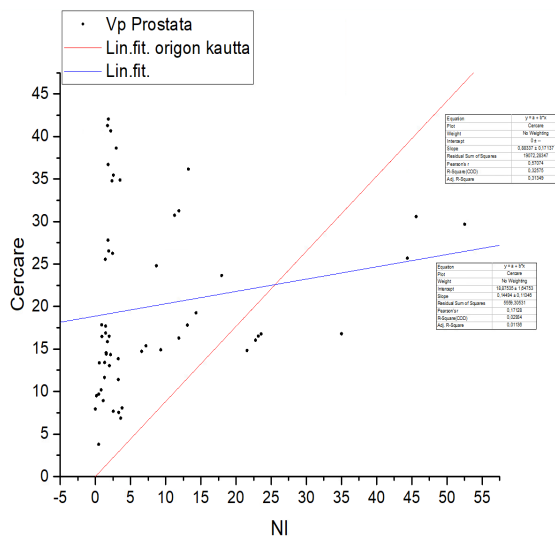
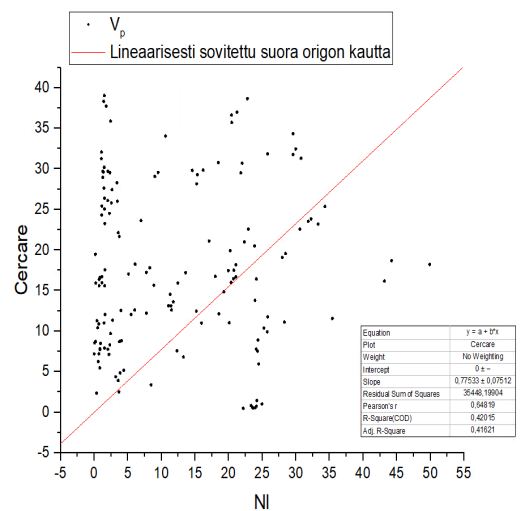


(c) k_{ep}^*



(d) k_{ep}

Kuva 27: Prostatan kvantitatiivisten k_{trans} ja k_{ep} kuvausparametrien saamat vertailuarvot, jossa NI on x-akselilla ja Cercare on y-akselilla. Luokittelu ja suorat toimivat samalla tavalla kuin myoomien kohdalla.

(a) v_e^* (b) v_e (c) v_p^* (d) v_p

Kuva 28: Prostatan kvantitatiivisten kuvausparametrien v_e ja v_p saamat vertailuarvot, jossa NI on x-akselilla ja Cercare on y-akselilla. Luokittelu ja suorat toimivat samalla tavalla kuin myoomien kohdalla.

Prostatan ohjelmien AIF-luokituksessa oli myös havaittavissa erinomaisia ohjelmien AIF-kuvaajien vertailuja, jotka saivat arvosanaksi viisi. Kuten myoomien kohdalla,

myös prostatassa on tehty AIF-luokkien neljä ja viisi datavertailut erikseen. Kuvien 27a ja 27b kuvista nähdään, että k_{trans} -parametrilla on havaittavissa jonkin asteista relaatiota ohjelmien välillä. Kuvaajasta nähdään toisen ohjelman mittauspisteiden arvojen noustessa myös toisen ohjelman arvot nousevat. Kuvaajan mittauspisteiden hajonta on kuitenkin suurta. Käytettäessä hyviä vertailuarvoja mittauspistehajonta pienentyy selkeästi, mutta on kuitenkin huomattavaa. k_{trans}^* ja k_{trans} saavat kulmakertoimikseen arvot $1,09 \pm 0,04$ ja $1,17 \pm 0,04$. Kuvaajaan 27a on myös sovitettu origoon kiinnittämätön suora, joka saa arvokseen $0,73 \pm 0,10$ ja se leikkaa y-akselin pisteessä kohdassa 9,99.

Nopeusvakion kuvaajien 27c ja 27d välillä on selkeästi havaittava ero. 27d kuvaajaan saadaan sovitettua suora, joka saa arvon $1,07 \pm 0,06$, mikä on melko lähellä toivottavaa arvoa 1 varsinkin ottaen huomioon virherajan. Kuitenkin jos tarkastellaan pelkästään kuvaa ja jätetään lineaarinen sovitus huomioimatta, ei pisteiden välillä enää ole selkeästi havaittavaa relaatiota. Kuvaajan mittauspisteiden hajonta on hyvin suurta. Kun taas tarkastellaan kuvaajaa 27c, johon on kelpuutettu ainoastaan korkean luokan AIF-vertailut, havaitaan selkeä ja oletettu mittauspisteiden kasvu molemmissa ohjelmissa. On kuitenkin ilmeistä, että ohjelmien välillä on silti havaittavissa selvää hajontaa. Vaikka ohjelmien välinen relaatio on selkeämmin havaittavissa, on lineaarinen sovitus origon kautta yllättäen heikompi saaden arvon $1,11 \pm 0,03$. Jos lineaarista sovitusta ei kiinnitetä origoon, kasvaa kulmakerroin vielä arvoon $1,19 \pm 0,07$. Positiivista kuitenkin on, että nämä molemmat lineaariset sovitukset (sininen ja punainen) ovat melko lähellä toisiaan.

Prostatan v_e -arvot saavat jonkinlaista relaatiota ohjelmien välillä, vaikka näissä kuvaajissa (28a ja 28b) se onkin yllättävä. Kuvaajassa 28b havaitaan, jo aiemmilla kasvaimilla v_e -arvoille tutuksi tullut, hajanaisuus. Prostatan v_e -arvolla on kuitenkin havaittavissa relaatio, jolla on oletettua suurempi kulmakerroin. Tämä kulmakerroin saa arvon $3,62 \pm 0,17$. Jos tätä verrataan yhteenkään aikasempaan paramet-

rikuvaajan sovitukseen yhdelläkään aiemmalla kasvaintyyppillä, huomataan tämän kertoimen olevan erittäin paljon korkeampi. Lisäksi kun AIF-arvoluokat 1-3 suodatetaan pois, havaitaan vielä suurempi kulmakerroin. Kuvaajasta 28a on jätetty huomiotta useat havaintopisteet (punaiset pisteet), sillä ne poikkeavat havaittavalta suoralta selkeästi. Kuvaaja 28a saa origon kautta kulmakertoimekseen $4,07 \pm 0,11$, ja ilman origokeskeisyyttä puolestaan $3,17 \pm 0,13$ leikaten y-akselin kohdassa 15,87. Nämä hyvän luokan saaneet mittauspisteet havaittan pistejoukkioina, joille on nähtävissä riippuvuus ohjelmien välillä. Sovitusten kulmakerroin on kuitenkin kaukana toivotusta arvosta 1.

Sen sijaan v_p :llä ja TTP:llä ei havaita minkäänäköistä riippuvuutta. v_p -kuvaajien pisteet painottu pitkälti pienille NI-arvoille, joita vastaavat laajalle alueelle sijoittuvat Cercaren arvot. Laaja-alaisuus ei korjaannu korkeampien luokituksen pisteille. Korkeammilla luokituksilla tämä ero korostuu entisestään, sillä suuri osa korkeammista NI-arvoista häviää. Kun v_p^* :een ja v_p :hen sovitetään suorat origon kautta saadaan kulmakertoimiksi $0,88 \pm 0,18$ ja $0,78 \pm 0,08$. Kuvaajista 28c ja 28d kuitenkin nähdään, ettei nämä suorat vastaa havaintopisteitä hyvin. Kun kuvaajan 28c pisteisiin sovitetiin origoon sitomaton suora, jonka sovitusohjelma yrittää sovittaa y-akselin Cercaren mittauspisteiden keskikohtaan, jolloin leikkauskohta nousee arvoon 18,88 ja kulmakertoimeksi tällöin saadaan $0,14 \pm 0,12$. Tämä kertoo myös, ettei ohjelmien välillä ole havaittavissa relaatiota tälle kuvausparametrille.

Vastaavasti TTP:llä ei ole havaittavissa riippuvuutta. TTP:llä tosin tämä laaja pistealue on havaittavissa suuremmilla NI:n arvoilla ja niitä vastaavilla laajoilla Cercaren arvoilla sen sijaan, että NI:n arvot olisivat pieniä. Kummallakin luokitusasteella havaittavat kuvaajat ovat samantyyllisiä, eli pisteet ovat hajautuneita samanlaisesti, mitä kuvaa hyvin myös kuvaajien kulmakertoimet. TTP*:n ja TTP:n saamat kulmakertoimet ovat $0,26 \pm 0,03$ ja $0,27 \pm 0,02$, jotka ovat melkein identtiset. Ja kuten v_p :llä myös TTP:n sitomaton sovitus yrittää löytää sopivan välitien,

jota vaikeuttavat, että lähes samoilla NI-arvoilla on erisuuret Cercaren arvot. Tämä johtaa siihen, että tämän lineaarisen sovituksen y-akselin leikkaus tapahtuu kohdassa 13,40 saaden kulmakertoimen $0,06 \pm 0,14$. Kuten kulmakertoimen virherajoista huomataan, ei tätä kulmakerrointa voida pitää luotettavana, sillä virheen tulisi olla hyvin pieni ja tässä virhe on suurempi kuin itse kulmakerroin.

3.3.4 Kuvausparametrien taulukoidut arvot

Taulukko 10: Ohjelmien vertailukuvaajien sovitussuorien kootut arvot kaikille AIF-luokituksille, korkeille AIF-luokituksille sekä korkeiden luokituksen sovitus ilman origokeskeisyyttä.

Kasvain	Myooma			Desmoidi	Prostata		
Luokitus	Korkea	Kaikki	Sitomaton	Kaikki	Korkea	Kaikki	Sitomaton
k_{trans}	$0,94 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,04, y_0=4,30$	$0,92 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,04$	$0,73 \pm 0,10, y_0=9,99$
k_{ep}	$0,94 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,02$	$0,96 \pm 0,06, y_0=-0,62$	$0,63 \pm 0,11$	$1,11 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,06$	$1,19 \pm 0,07, y_0=-2,47$
v_e	$1,43 \pm 0,07$	$1,54 \pm 0,08$	$0,88 \pm 0,10, y_0=22,47$	$1,89 \pm 0,14$	$4,65 \pm 0,18$	$3,62 \pm 0,17$	$3,23 \pm 0,38, y_0=23,56$
v_p	$1,15 \pm 0,04$	$0,97 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,08, y_0=4,46$	$0,88 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,18$	$0,78 \pm 0,08$	$0,14 \pm 0,12, y_0=0,12$
TTP	$0,53 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,03$	$-0,08 \pm 0,11, y_0=38,55$	$0,32 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,14, y_0=13,40$

4 Pohdinta

Tutkimuksen tarkoituksena oli vertailla NordicICE:n ja Cercaren kasvaimista mitattamia perfuusion parametrien arvoja. Cercare mittaa automaattisesti valtimon syöttöfunktion E-thrive-magneettikuvista, jonka perusteella muodostetaan siirtovakion k_{trans} , EES:n murto-osatilavuuden v_e , plasman murto-osatilavuuden v_p , signaalin huippuajan TTP ja nopeusvakion k_{ep} parametrikartat. NI:llä käyttäjä määrittää, mistä kuvien muodostukseen käytettävä AIF mitataan. Tavoitteena oli verrata kuinka hyvin Cercaren tekoälyn määrittämät parametrikartat vastavat NI:n karttoja, joten NI:n AIF piirretään samankokoisena samaan kohtaan samassa leikkeessä. Näiden samojen alueiden AIF:n perustella muodostetuista kuvista määritetään kas-

vainalueen ROI samanlaisena molemmissa ohjelmissa. Näistä kasvainalueista saatuja tietoja käytettiin ohjelmien välisen suorituskyvyn vertailuun. Lopullisena tavoitteena on pohtia Cercaren automaattisuuden soveltumista kliiniseen potilastyöhön potilashoidon nopeuttamiseksi ja helpottamiseksi.

Tarkastelemalla kunkin kasvaimen keskijakaumien p-arvoja on selkeää, että eri kasvainten ja eri potilaiden kasvainten välillä ei ole havaittavissa selkeää relaatiota, jonka perusteella voitaisiin sanoa kyseisen kudoksen olevan kasvainta. Tämän tarkastelun perusteella, kasvainten normalisoiduilla perfuusioparametriarvoilla ei ole selkeää väliä mihin parametrien arvot määräytyvät. Tähän voi vaikuttaa tarkasteltavien potilaiden vähäinen määrä. Kuitenkin kasvaimen kliininen määrittäminen tulee jättää henkilölle, jolla on riittävä koulutus sekä asiantuntemus kasvainanalyysin määrittämiseksi.

K_{trans} on suosittu DCE-MRI:stä saatava kuvausparametri, sillä se luonnehtii pienmolekyylisten gadoliniumkelaattien diffuusiota kapillaarien endoteelin läpi. Kelaatit ovat kemiallisia renkaita, jotka syntyvät atomiketjun sulkeutuessa koordinatiivisesti sidotun metalliatomin (tässä tapauksessa gadoliniumin) välityksellä. Siirtovakio on yleisesti käytetty kuvantamistutkimuksissa havainnoimaan kasvaimen biologiaa ja lääkevastetta [11]. Antiangiogeenisissä ja verisuoniin liittymättömissä kasvainterapioissa on suositeltu, että k_{trans} :ia pidettäisiin primäärisenä tuloksena. Sekundäärisiin tuloksiin kuuluisivat sen sijaan v_e , v_p (mikäli mukana kuvantamismallissa) ja k_{ep} [146]. Tulee kuitenkin pitää mielessä, että k_{trans} ei ole perfuusion suora mittari, mutta se on yleensä perfuusioherkkä.

Tarkastelemalla kuvien 22-28 kuvaajia voidaan todeta, että plasman murtomäärää v_p ja signaalin huippuaikaa TTP ei tulisi näiden tulosten perusteella käyttää informaationa kasvaimen laadusta ohjelmien välillä. Kummallakaan parametrilla ei ole luokituksesta huolimatta havaittavissa riittävää relaatiota, jotta Cercarea voisi käyttää NI:n ohella näille parametreille. Samoin ekstravaskulaarinen solunulkoinen

murto-osatilavuus v_e ei näiden mittausten perusteella voida käyttää, sillä Cercaren saamat arvot eroavat laajalti NordicICE:n vertailuarvoista. Näiden sijaan sekä siirtovakio k_{trans} että nopeusvakio k_{ep} osoittavat riippuvuutta ohjelmien välillä. Kuitenkin näiden mittaustulosten hajonta on melko suurta, joten yksittäisten potilaiden kohdalla tulosta ei voida pitää luotettavana. Poistamalla havaitopisteet, joiden AIF-arvosanalukuokka on alhainen eli ohjelmien välisten AIF-kuvaajien välillä ei huomattu samankaltaisuutta, saatiin kuvaajien välistä hajontaa pienennettyä huomattavasti. Näin esimerkiksi myooman nopeusvakion mittauspisteellä saatiin selkeä riippuvuussuhde näkyviin, vaikka sen kulmakerroin poikkesi toivotusta 1:1-suhteesta. Korkeiden luokkien kulmakertoimet erosivat normalisoidun datan ideaalisesta kulmakertoimesta 1 seuraavasti. Myooman k_{trans} -arvo oli 6 % pienempi kuin kuin ideaaliarvo, ja sitomaton arvo sen sijaan oli 17 % pienempi. k_{ep} sen sijaan oli myös 6 % pienempi, tosin erona kuitenkin se, että sidottu arvo sai paremman arvon ollen vain 4 % pienempi. Näin ollen tämä sitomaton arvo menee jo toivottavien virherajojen ± 5 %:n sisään. Prostatan mittauksissa havaittiin suurempia eroja. Niissä k_{ep} -arvo oli 11 % suurempi ja sitomaton kulmakerroin oli 19 % suurempi. Prostatan k_{trans} -kulmakertoimet olivat puolestaan 9 % suurempi ja sitomaton 27 % pienempi. Desmoidien mittauspisteet erosivat niin paljon suorilta, ettei niiden antamia tuloksia voi mitään luotettavana.

Tulosten perusteella voidaan sanoa, että sekundäärisiä parametreja ei tule käyttää potilasanalyysissä lukuunottamatta nopeusvakiota. Primäärinen parametri siirtovakio ja sekundäärinen nopeusvakio antavat vertailtavissa olevia tuloksia myoomissa ja prostatan liikakasvussa, mutta kulmakertoimet eroavat osittain toivotusta arvosta liikaa, että luotettavaa yhdenmukaisuutta voitaisiin ohjelmien välille muodostaa. Tulee myös kiinnittää huomiota, että osassa mittauksista saadaan hyvinkin erilaisia arvoja ohjelmien välillä sekä keskihajonta kuvaajien pisteiden välillä on suurta. Ohjelmien saman kasvaimen (prostata, sen saadessa parhaimmat sovi-

tukset) k_{ep} -arvot (normalisoidulla välillä) eroavat keskimäärin 8,4 yksikön verran erojen keskihajonnan ollessa 9,3. Tämän tutkielman tulosten perusteella Cercaren AIF-automatisointia ei siis suositella hoidon nopeuttamiseksi menetelmän muodostamien parametrien huonon vertailtavuuden sekä tulosten epätarkkuuden vuoksi. AIF:n välinen ero voi myös johtua Cercaren tehokkaammasta liikekorjausalgoritmista. Menetelmä oli kuitenkin lupaava, koska sillä päästiin lähelle toivottua tulosta. Mikäli Cercaren arvot saataisiin paremmin vastaamaan vertailuohjelmien arvoja, olisi Cercare erinomainen ohjelma kliinisen potilastyön nopeuttamiseen. Kiinnostava jatkotutkimuskohde olisi tarkastella kuinka usein AIF:t vastaavat toisiaan suuremmalla määrällä potilaita, liikekorjauksen kanssa sekä ilman, ja kuinka hyvin niistä saadut tulokset vastaavat ohjelmien välillä kuin tarkastellaan ainoastaan korkeimpia arvosteluluokkia. Vaikeuksia siinä kuitenkin tuottaa Cercaren AIF-käyrän epätarkkuudet. Toinen kiinnostava tutkimuskohde on, miten tehokkaammat kuvausmenetelmät kuten GraspPro vaikuttavat perfuusioparametrien tarkkuuteen.

5 Yhteenveto

Tässä tutkielmassa tarkasteltiin Cercaren automaattisen AIF-käyrän muodostamisen sekä sen avulla automaattisesti muodostettujen perfuusioparametrikarttojen laatua ja soveltuvuutta kliiniseksi työkaluksi havainnoimaan tuumorien ja sitä ympäröivien kudosten biologiaa. Perfuusioanalyysiin käytettiin ei-invasiivista DCE-MRI -tekniikkaa, joka antaa kasvaimen ominaisuuksista kvantitatiivista dataa. Tämän menetelmän ymmärtämisen helpottamiseksi tutkielmassa perehdyttiin menetelmään olennaisesti liittyviin magneettikuvauksen sekä perfuusiokuvantamisen perusteisiin.

Tulokseksi saatiin, ettei Cercaren käyttöä suositella automaattiseen käyttöön sen nykyisellä suorituskyvyllä, sillä sen saamat arvot eroavat vertailuohjelma NordicICE:n muodostamista vertailuarvoista. Primäärinen siirtovakio k_{trans} sekä sekundäärinen nopeusvakio k_{ep} kuitenkin osoittivat riippuvuuden merkkejä ohjelmien välillä, jo-

ten lupaavia merkkejä automatisointiin on. Nämäkin parametrit kuitenkin osoittivat vielä selvää hajontaa ja eroavaisuutta ideaalisesta 1:1-vertailuarvosta ohjelmien välillä.

Viitteet

- [1] Stewart EA, *Uterine Fibroids*, N Engl Med, 372, pp. 1646-1655, 2015.
- [2] Baird DD, Dunson DB, *et al.*, *High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence*, 188, 1, pp. 100-107, 2003.
- [3] Nimeh T, Magnan B, Almallah YZ, *Benign Prostatic Hyperplasia: Review of Modern Minimally Invasive Surgical Treatments*, Semin Intervent Radiol, 33, 3, pp. 244-250, 2016.
- [4] Berry SJ, Coffey , Walsh PC, *et al.*, *The development of human benign prostatic hyperplasia with age*, J Urol, 132(3), pp. 474-494, 1984.
- [5] Dalén BPM, Gunterberg BUP, *Desmoid tumors: a clinical review of 30 patients with more than 20 years' follow-up*, Acta Orthopaedica Scandinavica, 74(4), pp. 455-459, 2003.
- [6] Robbins SL, Kumar V, Cotran RS, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, (8th ed.), Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, (2010).
- [7] Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P, *Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease*, Oncologist, 16(5), pp. 682–693, 2011.
- [8] Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, *et al.*, *Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects*, Magn Reson Med, 6(2), pp. 164-174, 1988.
- [9] Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP, *Perfusion imaging*, Magn Reson Med, 23(1), pp. 37-45, 1992.
- [10] Ewing JR, Bonekamp D and Barker PB, *Imaging of flow: Basic Principles*, Clinical Perfusion MRI: Techniques and Applications, pp. 1-15, Cambridge Medicine, Cambridge University Press, 2013.
- [11] Tofts PS, Parker GJM, *DCE-MRI: acquisition and analysis techniques*, Clinical Perfusion MRI: techniques, pp. 60, Cambridge Medicine, Cambridge University Press, 2013.
- [12] Kempson RL, Hendrickson MR, *Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Mullerian tumors of the uterus*, Mod Pathol, 13, pp. 328-42, 2000.
- [13] Stewart EA, *Uterine fibroids*, Lancet, 357, pp. 293-298, 2001.
- [14] Klatsky PC *et al.*, *Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery*, Am J Obstet Gynecol, 198, pp. 357-366, 2008.
- [15] Khan AT *et al.*, *Uterine fibroids: current perspectives*, Int J Womens Health, 6, pp. 95-114, 2014.
- [16] Velebil P *et al.*, *Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States*, Obstet Gynecol, 86, pp. 764-769, 1995.
- [17] Hodge JC, Quade BJ, Rubin MA, Stewart EA, Dal Cin P, Morton CC, *Molecular and cytogenetic characterization of pleomorphic leiomyomata provide further evidence for genetic heterogeneity underlying uterine fibroids*, Am J Pathol, 172(5), pp. 1403-1410, 2008.
- [18] Kim J , Sefton EC, *The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma*, Mol Cell Endocrinol, 358, pp. 223–231, 2012.
- [19] Parker WH, *symptomatology, and diagnosis of uterine myomas*, Fertil Steril, 87, pp. 725–736, 2007.
- [20] Donnez J, Dolmans MM, *Uterine fibroid management: from the present to the future*, Human Reproduction Update, 22, 6, pp. 665-686, 2016.
- [21] Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, Al-Hendy A, *Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment*, Endocrine Reviews, 43, 4, pp. 678-719, 2022.
- [22] Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R, *Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review*, BJOG, 124(10), pp. 1501-1512, 2017.

- [23] Donnez J, Jadoul P, *What are the implications of myomas on fertility? A need for debate*, Hum Reprod, 17, pp. 1424-1430, 2002.
- [24] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons, *Myomas and reproductive function*, Fertil Steril, 90, pp. S125-S130, 2008.
- [25] Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M, *Fibroids: diagnosis and management*, BMJ, 351, pp. h4887, 2015.
- [26] Zupi E, Centini G, Sabbioni L, Lazzeri L, Argay IM, Petraglia F, *Nonsurgical alternatives for uterine fibroids*, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, S1521-6934:00227-00228, 2015.
- [27] Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P and David M, *High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids – Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome*, Geburtshilfe Frauenheilkd, 74(2), pp. 139-145, 2014.
- [28] Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, *FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age*, Int J Gynaecol Obstet, 113, pp. 1-2, 2011.
- [29] Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Steppan I, Rehder P & Frauscher F, *Ultrasound of the prostate*, Cancer Imaging, 10(1), pp. 40-48, 2010.
- [30] Lowsley O, *The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder*, Am J Anat, 13(3), pp. 299-349, 1912.
- [31] LaTayia A, et al., *Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia*, Urologic Clinics of North America, 43, 3, pp. 279-288, 2016.
- [32] Negri E, Pelucchi C, Talamini R. et al., *Family history of cancer and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*, Int J Cancer, 114(4), pp. 648-652, 2005.
- [33] Crispo A, Talamini R, Gallus S. et al., *Alcohol and the risk of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia*, Urology, 64(4), pp. 717-722, 2004.
- [34] Kristal AR, Schenk JM, Song Y, et al., *Serum steroid and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of incident benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial*, Am J Epidemiol, 168(12), pp. 1416-1424, 2008.
- [35] St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ, *Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia*, Urology, 71, 3, pp. 475-479, 2008.
- [36] St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ, *Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia*, Am J Epidemiol, 164(8), pp. 760-768, 2006.
- [37] American Urological Association Guideline Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): American Urological Association Education and Research, Inc., 2010.
- [38] Mamoulakis C, Ubbink D T, de la Rosette J J, *Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*, Eur Urol, 56(5), pp. 798-809, 2009.
- [39] Te AE, *The next generation in laser treatments and the role of the green light high-performance system laser*, Rev Urol, 8, 03, pp. S24-S30, 2006.
- [40] Chin PT, Bolton DM, Jack G et al., *Prostatic urethral lift: two-year results after treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*, Urology, 79(1), pp. 5-11, 2012.

- [41] Sacco E, Bientinesi R, Marangi F, *et al.*, *Patient-reported outcomes in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) treated with intraprostatic OnabotulinumtoxinA: 3-month results of a prospective single-armed cohort study*, *BJU Int*, 110(11, Pt C), pp. E837–E844, 2012.
- [42] Ditrolio J, Patel P, Watson RA, Irwin RJ, *Chemo-ablation of the prostate with dehydrated alcohol for the treatment of prostatic obstruction*, *J Urol*, 167,5, pp. 2100–2103, 2002.
- [43] Hill B, Belville W, Bruskevitz R, *et al.*, *Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial*, *J Urol*, 171(6, Pt 1), pp. 2336–2340, 2004.
- [44] Mearini L, Porena M, *Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: Past, present, and future*, *Indian J Urol*, 26(1), pp. 4–11, 2010.
- [45] Aujla M, *HIFU for prostate cancer*, *Nature Reviews Urology*, 6, 463, 2009.
- [46] Carnevale FC & Antuanes AA, *Prostatic artery embolization for enlarged prostates due to benign prostatic hyperplasia. How I do it*, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 36(6), pp. 1452–1463, 2013.
- [47] Bilhim T, Pisco J, Campos Pinheiro L, *et al.*, *Does polyvinyl alcohol particle size change the outcome of prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia? Results from a single-center randomized prospective study*, *J Vasc Interv Radiol*, 24(11), pp. 1595–6020, 2013.
- [48] Shi Y, *et al.*, *High-intensity focused ultrasound treatment for intra-abdominal desmoid tumors: a report of four cases*, *J Med Ultrasonics*, 43, pp. 279–284, 2016.
- [49] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, *WHO classification of tumours of soft tissue and Bone (IARC WHO classification of tumours)*, 4th ed, 2013.
- [50] Kreuzberg B, Koudelova J, Ferda J, *et al.*, *Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various locations*, *Eur J Radiol*, 62, pp. 180–5, 2007.
- [51] Gronchi A, Casali PG, Mariani L, *et al.*, *Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution*, *J Clin Oncol*, 21, pp.1390–7, 2003.
- [52] Eastley NC, Hennig IM, Esler CP, Ashford RU, *Nationwide trends in the current management of desmoid (aggressive) fibromatosis*, *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 27 (6), pp. 362–368, 2015.
- [53] Valesano J, *et al.*, *Desmoid Tumors: A Review of Their Natural History, Imaging, and Treatment*, *J of Rad Nursing*, 36, 4, pp. 211–217, 2017.
- [54] Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Jr., Turrisi AT., *III Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles*, *Cancer*, 88(7), pp. 1517–1523, 2000.
- [55] Cho NL, Carothers AM, Rizvi H, Hasson RM, Redston M, Bertagnolli MM, *Immunohistochemical and molecular analysis of tyrosine kinase activity in desmoid tumors. Journal of Surgical Research* 173(2), pp. 320–326, 2012.
- [56] Molloy AP, *et al.*, *Extra-Abdominal Desmoid Tumours: A Review of the Literature*, *Sarcoma*, 2012, 578052, 2012.
- [57] Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR, *Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors*, *Skeletal Radiology*, 39(2), pp. 175–182, 2010.
- [58] O’Keefe F, Kim EE, Wallace S, *Magnetic resonance imaging in aggressive fibromatosis. Clinical Radiology*, 42(3), pp. 170–173, 1990.
- [59] Fouladzadeh A, *et al.*, *The development of tumour vascular networks*, *Communications Biology*, 4, 1111, 2021.

- [60] Türkbey B, *et al.*, *The role of dynamic contrast-enhanced MRI in cancer diagnosis and treatment*, *Diagn Interv Radiol*, 16(3), pp. 186-192, 2010.
- [61] Kim YS, *et al.*, *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging predicts immediate therapeutic response of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroids*, *Invest Radiol*, 46, pp. 639-647, 2011.
- [62] Gordon Y, *et al.*, *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion*, *Cardiovasc Diagn Ther*, 4(2), pp. 147-167, 2014.
- [63] Hallac RR, *et al.*, *A role for dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting tumour radiation response*, *British Journal of Cancer*, 114, pp. 1206-1211, 2016.
- [64] Funaki K, *et al.*, *Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance image*, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(2), pp. 1-6, 2007.
- [65] Gilbert FJ & Ahearn TS, *Dynamic contrast-enhanced MRI in cancer*, *Imaging in Medicine*, 1, 2, 2009.
- [66] Yoon SW, *Contrast-enhanced dynamic MR imaging of uterine fibroids as a potential predictor of patient eligibility for MR guided focused ultrasound (MRgFUS) treatment for symptomatic uterine fibroids*, *Obstet Gynecol Int*, 2010, 834275, 2010.
- [67] Sainio T, *Quantitative Magnetic Resonance Imaging and High-Intensity Focused Ultrasound Treatment of Uterine Fibroids*, Turun Yliopiston Julkaisuja, 1593, Medica, Odontologica, 2021.
- [68] Bojorquez JZ, *et al.*, *What are normal relaxation times of tissues at 3T*, *Magnetic Resonance Imaging*, 35, pp. 69-80, 2017.
- [69] Sureka B, *et al.*, *Quantitative contrast-enhanced perfusion kinetics in multiparametric MRI in differentiating prostate cancer from chronic prostatitis: results from a pilot study*, *Br J Radiol*, 92(1100), 20190181, 2019.
- [70] *What is spin?*, <<https://mriquestions.com/what-is-spin.html>>, (21.10.2022).
- [71] Weiss M, *Spin*, <<https://math.ucr.edu/home/baez/spin/spin.html>>, 2002, (21.10.2022).
- [72] Pooley RA, *AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents*, *RadioGraphics*, 25, pp. 1087-1099, 2005.
- [73] Guy C, *An Introduction to The Principles of Medical Imaging*, Imperial College Press, pp. 199-266, 2005.
- [74] Constantinides C, *Magnetic Resonance Imaging: The Basics*, CRC Press, Taylor & Francis Group, pp. 15-27, 2014.
- [75] Jacobs MA *et al.*, *MR Imaging: Brief Overview and Emerging Applications*, *AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents*, *RadioGraphics*, 27, 123-1229, 2007.
- [76] Halliday D, Resnick R, Walker J, *Fundamentals of Physics part 2*, (7th ed.), John Wiley & Sons Ltd, (2005).
- [77] Grover VPB, Tognarelli JM, Crossey MME, Cox, IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJW, *Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians*, *J Clin Exp Hepatol*, 5(3), pp. 246-255, 2015.
- [78] McRobbie R, Moore E, Graves M, Prince M, *MRI From Picture to Proton*, 2nd ed., CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, Cambridge University, 2006.
- [79] Jacobs MA *et al.*, *AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents MR Imaging: Brief Overview and Emerging Applications*, *RadioGraphics*, 27, 4, pp. 1213-1230.
- [80] Reiser MF, *et al.*, *Magnetic Resonance Tomography*, 3 ed. (Springer Berlin Heidelberg, 2008).
- [81] Bushberg JT *et al.*, *The Essential Physics of Medical Imaging*, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [82] Baron P *et al.*, *T1 and T2 temperature dependence of female human breast adipose tissue at 1.5 T: groundwork for monitoring thermal therapies in the breast*, *NMR Biomed*, 28(11):1463-70, 2015.

- [83] Information Technologies in Society (ITIS), *Tissue properties*, <<https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/relaxation-times/>>, (9.11.2022).
- [84] Lin C, Bernstein M, *et al.*, *Measurements of T1 relaxation times at 3.0 T: implications for clinical MRA*, Proceedings the 9th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance Medicine (Glasgow, Scotland), Berkeley, Ca: International Society for Magnetic Resonance in Medicine,; 2001:1.
- [85] Piechnik SK, Evans J, *et al.*, *Functional Changes in CSF Volume Estimated Using Measurement of Water T2 Relaxation*, Magn Reson Med, 61, pp. 579-586, 2009.
- [86] Drake-Pérez M, Delattre BMA, *et al.*, *Normal Values of Magnetic Relaxation Parameters of Spine Components with the Synthetic MRI Sequence*, American Journal of Neuroradiology, 39(4), pp. 788-795, 2018.
- [87] Runge VM & Heverhagen JT, *Image Resolution: Pixel and Voxel Size*, The Physics of Clinical MR Taught Through Images. Springer, Cham, 2022.
- [88] Nitz WR, Reimer P, *Contrast mechanisms in MR imaging*, European Radiology, 9, pp. 1032-1046, 1999.
- [89] Radiology Key, *T2* Mapping Techniques*, <<https://radiologykey.com/t2-mapping-techniques/>> (5.4.2022).
- [90] Hendrick RE (ed), *Glossary of MR Terms*, (5th ed), Reston, VA, American College of Radiology, 2005.
- [91] VanMeter J, *Basics of Magnetic Resonance Imaging*, Georgetown University of Medicine Center, <<https://cfmi.georgetown.edu/downloads/training/2/MRI-basics.pdf>>, (30.6.2022).
- [92] Yo J, *et al.*, *Guideline for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging from the Korean Society of Cardiovascular Imaging—Part 1: Standardized Protocol*, Korean J Radiol, 20(9), pp. 1313-1333, 2019.
- [93] MRI questions, *I know long TR/TE gives T2-weighting and short TR/TE gives T1-weighting, but I don't understand why. Can you explain?*, Image contrast, <<https://mriquestions.com/image-contrast-trte.html>>, (29.6.2022).
- [94] Jahng GH *et al.*, *Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques*, Korean journal of radiology, 15, 5 pp. 554-77, 2014.
- [95] Erlemann R, Reiser MF, Peters PE, Vasallo P, Nommensen B, Kusnierz-Glaz CR, *et al.*, *Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging.*, Radiology, 1989, 171, pp.767-773.
- [96] Tuominen S, *TURVALLINEN SUONENSISÄINEN HOITO- Opas sairaanhoitajille*, Savonia University of Applied Sciences, 2015.
- [97] Stanisz GJ, Henkelman RM, *Gd-DTPA relaxivity depends on macromolecular content*, Magn Reson Med, 44,pp. 665-667, 2000.
- [98] Pintaske J, Martirosian P, Graf H, Erb G, Lodemann KP, Claussen CD, *et al.*, *Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in human blood plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla*, Invest Radiol, 41, pp.213-221, 2006.
- [99] Buckley DL, Kershaw LE, Stanisz GJ, *Cellular-interstitial water exchange and its effect on the determination of contrast agent concentration in vivo: dynamic contrast-enhanced MRI of human internal obturator muscle*, Magn Reson Med, 60, pp. 1011-1019, 2008.
- [100] Zhu XP, Li KL, Kamaly-Asl ID, Checkley DR, Tessier JJ, Waterton JC *et al.*, *Quantification of endothelial permeability, leakage space, and blood volume in brain tumors using combined T1 and T2* contrast-enhanced dynamic MR imaging*, Magn Reson Imaging, 11, pp. 575-585, 2000.
- [101] Lim JW, Park JS, Park J & Choi SH, *Assessing the reproducibility of high temporal and spatial resolution dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with gliomas*, Sci Rep, 11, 23217, 2021.
- [102] Georgiou L, *et al.*, *Estimating Breast Tumor Blood Flow During Neoadjuvant Chemotherapy Using Interleaved High Temporal and High Spatial Resolution MRI*, Magnetic Resonance in Medicine, 79, pp. 317-326, 2018.

- [103] Li KL, Buonaccorsi G *et al.*, *An improved coverage and spatial resolution—using dual injection dynamic contrast-enhanced (ICE-DICE) MRI: a novel dynamic contrast-enhanced technique for cerebral tumors*, Magn Reson Med, 68, pp. 452–462, 2012.
- [104] NIH National Cancer Institute, <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bolus-dose>>, (31.10.2022).
- [105] Köstler H, *et al.*, *Prebolus Quantitative MR Heart Perfusion Imaging*, Magnetic Resonance in Medicine, 52, pp. 296–299, 2004.
- [106] Feng L, *4D Golden-Angle Radial MRI at Subsecond Temporal Resolution*, NMR in Biomedicine, e4844, 2022.
- [107] Tofts PS & AG Kermode, *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts*, Magn Reson Med, 17(2), pp. 357–367, 1991.
- [108] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, *et al.*, *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols*, J Magn Reson Imaging, 10, pp. 223–232, 1999.
- [109] Herman TF & C Santos, *First Pass Effect*, (päivitetty 24.9.2022), StatPearls, Treasure Island (FL), 2022, <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551679/>>, (10.12.2022).
- [110] Parker GJ, Baustert I, Tanner SF, Leach MO, *Improving image quality and T(1) measurements using saturation recovery turboFLASH with an approximate K-space normalisation filter*, Magn Reson Imaging, 18, pp. 157–167, 2000.
- [111] Stanisiz GJ, Henkelman RM, *Gd-DTPA relaxivity depends on macromolecular content*, Magn Reson Med, 44, pp. 665–667, 2000.
- [112] Landis CS, Li X, Telang FW, Coderre JA, Micca PL, Rooney WD, *et al.*, *Determination of the MRI contrast agent concentration time course in vivo following bolus injection: effect of equilibrium transcytolemmal water exchange*, Magn Reson Med, 44, pp. 563–574, 2000.
- [113] Imran J, Langevin F, Saint-Jalmes H, *Two-point method for T1 estimation with optimized gradient-echo sequence*, Magn Reson Imaging, Nov,17(9), pp. 1347–56, 1999.
- [114] Sourbron S, Ingrisch M, Siefert A, Reiser M, Herrmann K, *Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI*, Magn Reson Med, 62, pp. 205–17, 2009.
- [115] Moody AR, Martel A, Kenton A, Allder S, Horsfield MA, Delay G, *et al.*, *Contrast-reduced imaging of tissue concentration and arterial level (CRITICAL) for assessment of cerebral hemodynamics in acute stroke by magnetic resonance*, Invest Radiol, 35, pp. 401–11, 2000.
- [116] Martel AL, Allder SJ, Delay GS, Morgan PS, Moody AA, *Perfusion MRI of infarcted and noninfarcted brain tissue in stroke: a comparison of conventional hemodynamic imaging and factor analysis of dynamic studies*, Invest Radiol, 36, pp. 378–85, 2001.
- [117] Singh A, Haris M, Rathore D, Purwar A, Sarma M, Bayu G, *et al.*, *Quantification of physiological and hemodynamic indices using T(1) dynamic contrast-enhanced MRI in intracranial mass lesions*, J Magn Reson Imaging, 26, pp. 871–880, 2007.
- [118] Larsson HB, Hansen AE, Berg HK, Rostrup E, Haraldseth O, *Dynamic contrast-enhanced quantitative perfusion measurement of the brain using T1-weighted MRI at 3T*, J Magn Reson Imaging, 27, pp.754–762, 2008.
- [119] Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH, *Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors*, Oncologist,9, pp. 528–537, 2004.

- [120] Pesenti G, Foppoli M, Savoca A, Manca D, *Application of a Pharmacokinetic Model to Inform the Optimal Dose for Individualized Drug Administration*, Computer Aided Chemical Engineering, 48, pp. 709-714, 2020.
- [121] Ghavhan G, Babyn S, Jankharia B, Cheng HL & Shroff M, *Steady-State MR Imaging Sequences: Physics, Classification, and Clinical Applications*, RadioGraphics, 28, pp. 1147-1160, 2008.
- [122] Tofts P, *T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis*, Magnetom Flash, 3, pp. 31-39, 2010.
- [123] Billett HH, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, chapter 151, 3rd ed., Boston, Butterworths, 1990.
- [124] Ingrisch M & S Sourbron, *Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer*, J Pharmacokinet Pharmacodyn, 40, pp. 281-300, 2013.
- [125] Parker GJM, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, Jackson A, Watson Y, Davies K, & Jayson GC, *Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI*, Magn. Reson. Med, 56(5), pp. 993– 1000 (2006).
- [126] Khalifa F *et al.*, *Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review*, The International Journal of Medicinal Physics Research and Practice, 41, 12, 124301(2014).
- [127] Calamante F, Mørup M, Hansen LK, *Defining a local arterial input function for perfusion MRI using independent component analysis*, Magn Reson Med, 52, pp. 789–797, 2004.
- [128] Willats L, Christensen S, Ma HK, Donnan GA, Connelly A, Calamante F, *Validating a local Arterial Input Function method for improved perfusion quantification in stroke*, J Cereb Blood Flow Metab, 31, pp. 2189–2198, 2011.
- [129] Lorenz C, Benner T, Chen PJ, Lopez CJ, Ay H, Zhu MW, *et al.*, *Automated perfusion-weighted MRI using localized arterial input functions*, J Magn Reson Imaging, 24, pp. 1133–1139, 2006.
- [130] Jochimsen TH, *et al.*, *Fully automated calculation of image-derived input function in simultaneous PET/MRI in a sheep model*, EJNMMI Phys, 3, 2, 2016.
- [131] Sommer J, *et al.*, *Contrast Agent Bolus Dispersion in a Realistic Coronary Artery Geometry: Influence of Outlet Boundary Conditions*, Annals of Biomedical Engineering, 42, 2, pp.787-796, 2014.
- [132] Yin J, Yang J & Guo Q, *Automatic determination of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast MRI: comparison of different reproducible clustering algorithms*, Neuroradiology, 57, pp. 535-545, 2015.
- [133] Bleeker EJ, van Buchem MA, Webb AG, van Osch MJ, *Phase-based arterial input function measurements for dynamic susceptibility contrast MRI*, Magn Reson Med, 64, pp. 358–368, 2010.
- [134] Kovar DA, Lewis M, and Karczmar GS, *A new method for imaging perfusion and contrast extraction fraction: Input functions derived from reference tissues*, J. Magn. Reson. Imaging, 8(5), pp. 1126– 1134, (1998)
- [135] Walker-Samuel S, Parker CC, Leach MO & Collins DJ, *Reproducibility of reference tissue quantification of dynamic contrast-enhanced data: Comparison with a fixed vascular input function*, Phys. Med. Biol, 52(1), pp. 75– 89, (2007).
- [136] Yang C, Karczmar GS, Medved M & Stadler WM, *Estimating the arterial input function using two reference tissues in dynamic contrast-enhanced MRI studies: Fundamental concepts and simulations*, Magn. Reson. Med, 52(5), pp. 1110– 1117, (2004).
- [137] Yang C, Karczmar GS, Medved M & Stadler WM, *Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation*, Magn. Reson. Med, 58(6), pp. 1266–1275, (2007).

- [138] Yang C, Karczmar GS, Medved M, Oto A, Zamora M & Stadler WM, *Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative DCE-MRI analysis*, Magn. Reson. Med, 61(4), pp. 851–859, (2009).
- [139] Steingoetter A *et al.*, *Reference region-based pharmacokinetic modeling in quantitative dynamic contrast-enhanced MRI allows robust treatment monitoring in a rat liver tumor model despite cardiovascular changes*, Magn. Reson. Med, 65(1), pp. 229–238, (2011).
- [140] Fluckiger JU *et al.*, *Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI*, Magn. Reson. Med., 62(6), pp. 1477–1486, (2009).
- [141] Schabel MC, Fluckiger JU & DiBella EVR, *A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations*, Phys. Med. Biol., 55(16), pp. 4783–4806, (2010).
- [142] Schabel MC, DiBella EVR, Jensen RL Salzman KL, *A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: II. In vivo results*, Phys. Med. Biol, 55(16), pp. 4807–4823, (2010).
- [143] 3D Slicer, <<https://www.slicer.org/>>, (2.11.2022).
- [144] Adriaan G, *3dslicer*, Brew Publishing, 2011.
- [145] Durnea C, *et al.*, *3D-Volume Rendering of the Pelvis with Emphasis on Paraurethral Structures Based on MRI Scans and Comparisons between 3D Slicer and OsiriX*, Journal of Medical Systems, 45(3), 2021.
- [146] Leach MO, Bridle KM, Evelhoch JL, *et al.*, *The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations*, Br J Cancer, 92, pp. 1599-1610, 2005.