

Preoperativ bestemmelse av konsistens på makroadenomer - med fokus på relaksometri

Masteroppgave i fysikk

Ingvar Andersen



Biofysikk og medisinsk fysikk,
Fysisk Institutt,
Universitetet i Oslo

Juni 2009

Førord

Denne oppgave ble skrevet på Rikshospitalet ved Intervensjonssenteret. Først vil jeg takke Atle Bjørnerud som har vært veilederen i dette prosjektet og som alltid har svart på spørsmål jeg har hatt. En takk rekkes også til Frederic Courivaud som har stilt opp i forbindelse med de MR-teknologiske aspekter. Begge er i besittelse av kunnskaper innenfor feltene sine man kan drømme om. :) I tillegg vil jeg takke Terje Tillung som har vist og lært meg hvordan man scanner pasienter. Takk til kirurgene Jon Ramm-Pettersen og Torstein Meling som har utført konsistensgraderingen på tumorene.

Det har vært flott å være på Intervensjonssenteret. Miljøet er bra, folk er hyggelige og anbefales til andre som måtte ønske ta oppgave i medisinsk fysikk.

Jeg vil også takke de som har lest gjennom oppgaven og korrigert alle skrivefeilene. Spesielt gjelder dette Oddbjørn, den beste broren man kan tenke seg.

Ingvar Andersen
Intervesjonssenteret, Juni 2009.

Innhold

1	Innledning	3
1.1	Prosjekt mål	5
2	Teori	7
2.1	Basal MR-fysikk	8
2.1.1	Radiofrekvenspulser	10
2.2	Relaksasjon	11
2.2.1	T_1 -relaksasjon	11
2.2.2	T_2 -relaksasjon	13
2.2.3	Molekylærdynamikk	13
2.2.4	Seleksjonspuls og gradienter	14
2.2.5	Gradient Ekko og Spinn Ekko sekvenser	15
2.3	2D vs 3D-opptak	16
2.4	Diffusjon	18
2.5	Hypofysen	19
2.5.1	Forekomst av hypofyseadenomer	19
3	Metoder	23
3.1	Estimering av T_2 -tider	23
3.2	Estimering av T_1 -tider	25
3.3	Segmentering av svulst og analyse	28
3.4	Minste kvadraters metode	30
3.5	Estimering av massesenter	33
3.6	Validering av metoder	34
3.7	Konsistensgradering	36
4	Resultater	39
4.1	Sammenligning mellom nordicICE og Matlab	39
4.2	Optimalisering av Diffusjonsekvens	42
4.3	Optimalisering av T_2 -sekvens	44
4.4	Validering av relaksasjonstider på fantomstudier	44
4.5	Estimering av T_1 og T_2 for hvit- og grå hjernesubstans	47
4.6	Kvantitative studier	49

<i>INNHold</i>	1
4.7 Resultater fra pasientstudiet	49
4.8 Forslag til optimalisert hypofyseprotokoll	57
5 Diskusjon	59
6 Konklusjon	63
A Ordliste	65
B Matlabkode	67

Kapittel 1

Innledning

I dette prosjektet har oppgaven vært å se om det går an å bestemme hvor hard hypofysesvulster er ved å se på MRI-bilder (Magnetic Resonance Imaging). Grunnen til dette er at hardheten på slike svulster har betydning for hvordan de kan fjernes ved kirurgi. Hvis svulsten er bløt, så kan den lett tas ut gjennom nesen. Er den hard så må man i verste konsekvens åpne kraniet for å få operert den ut. Sistnevne ønsker man å unngå fordi inngrepet kan gi skader på hjernen. Hvis man klarer å bestemme konsistensen ved hjelp av MRI, så vil man kunne si på forhånd om svulsten skal fjernes via nesen eller ved åpning av kraniet.

Hypofysen er lokalisert i hjernen like under synsnervekrysningen. Hvis man får svulst på hypofysen, så kan den vokse og bli så stor at den trykker på synsnerven slik at man får synsforstyrrelser. Man kan for eksempel se dobbelt eller miste synet på grunn av dette. I tillegg kan en slik svulst forårsake overproduksjon av hormoner som kan føre til symptomer som hodepine, sterilitet, uteblivelse av menstruasjon, benskjørhet, mindre sexlyst, dårlig søvn, større hender, føtter, ansikt eller tunge, vondt i ryggen, intoleranse for kulde, kvalme, humørsvingninger, økt hårvekst, skjelving, forstoppelse, utmatelse også videre. Dette er symptomer de fleste ønsker å være foruten og det er derfor ønskelig å fjerne slike svulster ved hjelp av kirurgi.

For å undersøke om det er mulig å bedømme konsistensen ved hjelp av MR-bilder, er det blitt utført relaksometri på svulstene. Siden forskjellige svulster består av forskjellig type vev vil man kunne kvantifisere relaksasjonsparametere for disse vevstypene i en MR-maskin. Vannforekomsten i biologisk vev er høy og når protonene i disse vannholdige molekylene blir utsatt for et magnetfelt samt radiofrekvenspulser, vil protonene få tilført energi som gjør at de skifter posisjon i forhold til magnetfeltet. Relaksasjon er grovt sagt et mål på hvor lang tid disse molekylene bruker på å gi fra seg energien de fikk fra RF-pulsen til omgivelsene, og dette kan måles. Det er en sammenheng

mellom konsistensen på vev og relaksasjonsparametere. Dette er grunnen til at relaksometri ble utført. I tillegg ble noen av disse parameterene sammenlignet mot signalintensiteten i MR-bildene.

I teorikapittelet er noen av de enkle fundamentene som beskriver fysikken MRI baserer seg på forklart. Her blir også det mest basale som ligger til grunn for hvordan MRI-bilder genereres gått gjennom. I kapittelet om metode, er metodene som ble brukt i prosjektet for å finne svar på gåten om svulstens konsistens forklart, og i resultatdelen foreligger resultatene fra studiene. I diskusjonsdelen foreligger betydningen av resultatene, og i konklusjonen er det beskrevet hva som er funnet og hva som anbefales i fremtidige studier basert på erfaringene gjort i dette prosjektet. En ordliste er lagt ved i appendiks og viser forklaringene på noen av forkortelsene og ordene som er blitt brukt i oppgaven. Her er også egenprodusert programkode vedlagt som ble laget for å gjøre analysen.

Resultatene fra dette studiet er at man ved hjelp av MRI kan bestemme konsistensen på hypofysesvulster ved å kun se på MR-bilder. Ettersom dette studiet kun er basert på syv pasienter, er det imidlertid vanskelig å konkludere sikkert. Man ser en overbevisende trend, men det trengs videre forskning for å kunne sikker på at funnene er generaliserbare og gyldige for et større pasientmateriale.

Hypofyseadenomer utgår fra adenohypofysen og utgjør 8-10% av intrakranielle svulster i kirurgiske materialer. Det er stor variasjon i størrelse, veksthastighet, klinisk presentasjon og innvekst i omliggende vev. Infiltrasjonen skjer først og fremst i veggene i sella turcica (sinus cavernosus), og omkring 10% er lokalt invasive. Hypofyseadenomene inndeles etter hormonproduksjon, hvor 20-25% er ikke-hormonproduserende mens resten produserer ett eller flere hypofysehormoner. I tillegg inndeles svulstene etter størrelse: mikroadenom (< 10 mm) og makroadenom (≥ 10 mm).

Majoriteten av alle hypofyseadenomer som krever kirurgisk intervensjon kan fjernes via en transsphenoidal tilgang. Denne tilgangen foretrekkes fremfor en kraniotomi ettersom den er en mer direkte tilgang, og man unngår retraksjon av hjernen, synsnerve og synsnervekrysningen. Den er også forbundet med kortere operasjonstid og raskere mobilisering og restituering av pasientene.

For makroadenomene er svulstens konsistens helt avgjørende for hvorvidt den kan fjernes via transsphenoidal tilgang eller ikke. Selv store svulster kan fjernes slik dersom de er bløte. Imidlertid kan noen adenomer være faste eller seige i konsistensen, noe som gjør transsphenoidal tilgang mindre egnet. Disse pasientene bør derfor opereres med kraniotomi.

Det foreligger i dag ingen validert metode for å avgjøre hypofyseadenomets konsistens preoperativt. En ny sikker metode vil derfor presentere et betydelig fremskritt ettersom man vil kunne unngå forsøk på transspenoidal adenectomi hos pasienter med store og faste svulster. MR kan si noe om væskeinnhold i svulster og dermed indirekte noe om konsistens. Det finnes imidlertid et meget begrenset antall studier gjort innen dette feltet. Yang et al. (2002) [1]) undersøkte 20 pasienter med hypofyseadenomer, og fant at adenomer med hypointenst signal på T_2 var faste i konsistensen, uttrykt ved høyt innhold av kollagen type 1 ved immunhistokjemisk bildeanalyse av histologipreparatene. Imidlertid ble dette funnet ikke korrelert med preoperative funn, noe som gjør studien lite nyttig rent klinisk. Nylig har Pierallini et al. [2] funnet at diffusjonsvektede MR-bilder (DW) med ADC- (apparent diffusion coefficient) kart kan gi nyttig informasjon om konsistensen av makroadenomer. Denne undersøkelsen ble gjort med 1.5T.

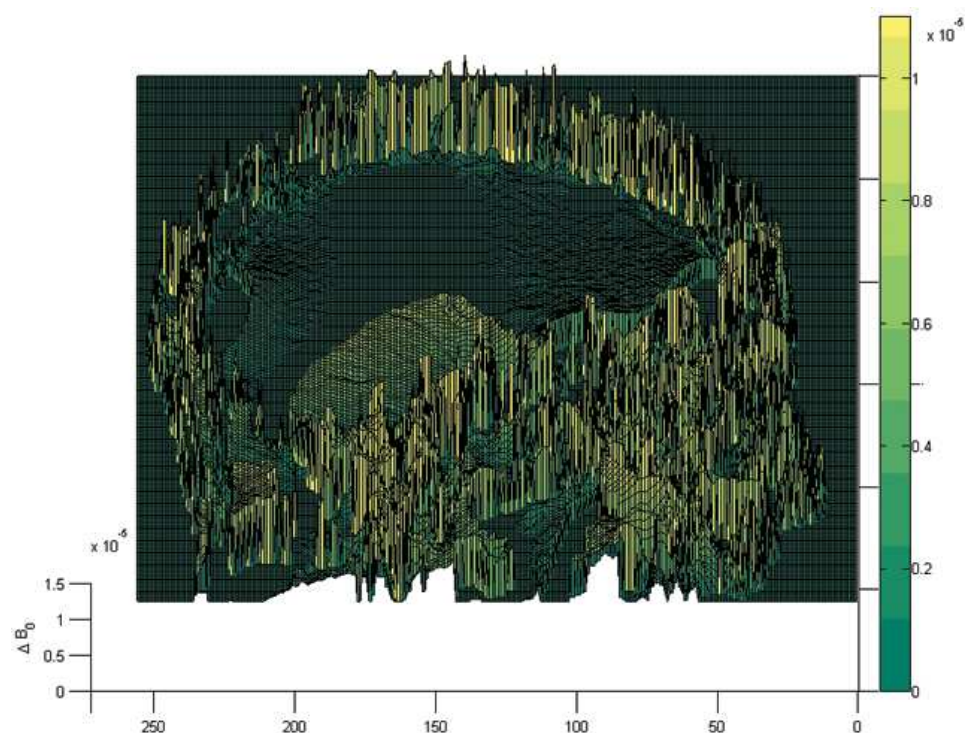
Det finnes ingen studier i litteraturen om kvantitative T_1 - og T_2 -målinger av hypofyseadenomer. I følge relaksasjonsteori (Se seksjon 2.2.3) forventes kortere T_1 -tider og høyere T_2 -verdier i hardt vev enn bløtt.

Mulige fremgangsmåter for etablering av sekvenser og metoder for klassifisering av konsistens preoperativt av hypofyseadenomer er å generere kart over variasjoner i magnetfeltet (B_0) (figur 1.1) og eksitasjonsfelt (B_1) i målområdet. Basert på disse kartene vil man kunne optimalisere sekvensparametre for opptaksmetoder som Magnetization Transfer Contrast (MTC) opptak. MTC er et resultat av interaksjoner mellom makromolekyler og frie protoner. Basert på hypotesen om at harde og bløte adenomer har forskjellig populasjon av proton-holdige makromolekyler og det kan muligens forventes en forskjell i MTC mellom de to subklassene.

Hypofysen er lokalisert i et område med nærliggende benstruktur og kaviteter som gjør det vanskelig å få gode bilder. Tradisjonelle EPI-sekvenser som brukes til å lage ADC-kart er svært følsomme for magnetiske susceptibilitetsforskjeller i vev, og slike susceptibilitetsforskjeller er spesielt store i området rundt hypofysen.

1.1 Prosjektmål

Målet med prosjektet var å etablere en optimal protokoll for kvantitativ analyse av relaksasjon- og diffusjonsparametre i hypofysen ved 3 Tesla for prediksjon av konsistensen på makroadenomer. Et undermål var å sammen-



Figur 1.1: Figuren er en illustrasjon på hvordan B_0 varierer over hjernen. Utregningen er gjort ved: $\Delta B(\vec{r}) = \frac{\phi(\vec{r}, T_{E_2}) - \phi(\vec{r}, T_{E_1})}{\gamma(T_{E_1} - T_{E_2})}$

lignende et antall potensielle sekvenser for T_1 - og T_2 - analyse med hensyn på bildekvalitet og kvantitativ nøyaktighet.

En optimalisert diffusjonsvektet sekvens ble forsøkt etablert som muliggjør robust kvantifisering av diffusivitet (ADC) i hypofyseadenomene. Det var forventet at DWI (Diffusion Weighted Imaging) i hypofyseområdet ville bli krevende ved 3T grunnet store susceptibilitetsvariasjoner.

Kvantitative T_1 og T_2 målinger ble også utført. Disse opptakene ble gjort under hypotesen at det er forskjeller i underliggende proton relaksasjonsparmetre mellom 'myke' og 'harde' hypofyseadenomer, men at disse forskjellene ikke er store nok til å gi kontrast i standard T_1 - og T_2 -vektet avbildning. T_1 -analyse ble utført med en Look Locker sekvens.

Kapittel 2

Teori

MRI (Magnetic Resonance Imaging) er en ikke-invasiv avbildningsteknikk som anvendes for å fremstille eller differensiere normalvev fra patologisk vev hos mennesker og dyr. Kontrastene på ulike typer vev i kroppsdeler kan fremheves på forskjellige måter etter eget ønske. MRI er en utmerket metode for avbildning av bløtvev og. I motsetning til CT (Computed Tomography) bruker man ikke-ioniserende stråling, hvilket er heldig for pasienten med tanke på skade av normalvev. Bruksområdene til MRI er mange og her følger noen eksempler på hva teknikkene kan brukes til.

En teknikk, fMRI (funksjonell MRI) brukes til å få kunnskap om hvilken spesifikk del av hjernen som aktiveres ved forskjellige stimuli. På denne måten kan man kartlegge hvilke deler av hjernen som er involvert i visuell persepsjon, motorisk aktivitet eller andre mentale operasjoner. Blodtilførselen øker når en gitt hjernedel aktiveres hvilket fører til at blodet blir deoksygenert. Deoksyhemoglobin gir forandring i MR-signalet (cirka 3%) og dette er detekterbart. Et klinisk eksempel på bruk av fMRI er for eksempel kartlegging av språkfunksjon dersom man har mistanke om at språkområdet hos pasienten har skiftet posisjon grunnet hjernesvulst og man ønsker å unngå og ødelegge språkforståelsen.

MRI muliggjør avbildning av blodårer. Ved en slik undersøkelse vil man kunne se om det er utposninger i blodårer - enten i hjernen eller andre steder i kroppen. Videre kan blodgjennomstrømmingen i hjernen kvantifiseres, dvs man kan se på karstrukturene i hjernesvulster. Hvis det er mye gjennomstrømming, kan det være med på å hjelpe radiologene å forstå hva slags type tumor det er, samt alvorlighetsgrad.

MRI brukes også til spektroskopi. I denne teknikken undersøkes hva slags type molekyler et volum av partikler er laget av. Anvendelsesområdet på

dette kan være å se på forekomsten av laktat, kolin og NAA (N-acetyl aspartate) som er en indikasjon på om det er patologi eller frisk vev i et gitt område.

MRI er altså et kraftig diagnostisk verktøy, og i takt med ny forskning kommer stadig nye anvendelsesområder til.

2.1 Basal MR-fysikk

MRI hviler på det kvantemekaniske prinsippet om atomers spinn. I klassisk mekanikk har rigide objekter to typer angulærmomenter: Det ene er assosiert med bevegelse av massesenteret, samt spinn som er assosiert med bevegelse om massesenteret. En analogi vil være å se på jorden som roterer rundt solen. I tillegg til sin sirkulære bane rundt solen, så roterer også jorden om sin egen akse.

Et atom kan beskrives ved flere parametre. Det har masse og elektrisk ladning. Wolfgang Pauli foreslo i 1924 at man måtte tilordne atomer en egenskap man i dag kaller spinn for å kunne beskrive eksperimenter som ikke lot seg forklare utfra klassisk mekanikk. Den matematiske formalismen for spinn ble fullført av samme fysiker i 1927.

Fundamentet for MRI er at enkelte atomkjerner har spinn ulik null. Den mest vanlige kjernen å avbilde i MRI er hydrogenatomer. Dette er fordi hydrogen har halvtallig spinn samt at menneskekroppen består av henholdsvis 60% vann hos menn og 55% hos kvinner. Andre kjerner som 2H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{19}F , ^{23}N , ^{31}P og ^{39}K lar seg avbilde men, den biologiske forekomsten er så lav at det er vanskelig å få et tilfredsstillende MR-signal.

Hvis en partikkel roterer om en akse vil angulærmomentet assosiert til denne rotasjonen være gitt ved

$$\vec{L} = \vec{r} \wedge \vec{p}, \quad (2.1)$$

hvor \vec{L} er angulærmomentet, \vec{r} er posisjonsvektoren til partikkelen relativt til rotasjonsaksen og \vec{p} er momentet. Ved å derivere angulærmomentet får man et uttrykk for dreiemomentet (eng: torque) som genereres i det man anvender en kraft for å enten stoppe eller starte rotasjonen av en partikkel.

$$\begin{aligned} \frac{d\vec{L}}{dt} &= \frac{d}{dt}(\vec{r} \wedge \vec{p}) = \frac{d\vec{r}}{dt} \wedge m\vec{v} + r \wedge m \frac{d\vec{v}}{dt} \\ \frac{d\vec{L}}{dt} &= r \wedge F = \tau \end{aligned} \quad (2.2)$$

Siden $\frac{d\vec{r}}{dt} = \vec{v}$ og kryssproduktet med to parallelle enheter er 0 forsvinner første ledd i den deriverte av kryssproduktet. På andre ledd brukes Newtons

2. lov, $\vec{F} = m \cdot \frac{d\vec{v}}{dt}$. Resultatet er ligning 2.2 som er et uttrykk for dreiemomentet.

Et spinn kan sees på som en en sirkulær elektrisk strøm og har dermed et magnetisk moment. Eksperimentelt finner man at sammenhengen mellom et magnetisk moment og angulærmomentet er gitt ved

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{L} \quad (2.3)$$

hvor γ er den gyromagnetiske ratio. Den er unik for hver partikkel med spinn. For protoner (som brukes i diagnostiske undersøkelser) er denne gitt ved $\frac{\gamma}{2\pi} = 42.6 \cdot 10^6$ Hz/Tesla. Dreiemomentet til en strømloop med magnetisk moment μ i et uniformt eksternt magnetfelt \vec{B} er gitt ved

$$\tau = \vec{\mu} \wedge \vec{B} \quad (2.4)$$

Relasjonen i ligning 2.3 deriveres,

$$\frac{d\vec{L}}{dt} = \frac{1}{\gamma} \frac{d\vec{\mu}}{dt}, \quad (2.5)$$

setter dette inn i ligning 2.4 og bruker at $\tau = \frac{d\vec{L}}{dt}$. Dette gir

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \wedge \vec{B} \quad (2.6)$$

som er en sentral ligning, som beskriver bevegelsen av et magnetisk dipolmoment i et magnetfelt. I ligningen over er bevegelsen relatert til et enkelt moment, men kan generalisere for alle spinnene, \vec{M} , hvilket gir

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \wedge \vec{B}. \quad (2.7)$$

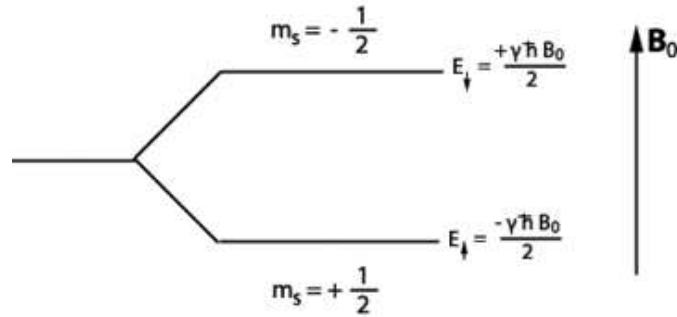
Denne ligningen kalles Bloch-ligningen. Protoner har spinn- $\frac{1}{2}$, og det magnetiske momentet er diskretisert, som fører til diskrete energiverdier:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z B_z = -\gamma m_s \hbar B_z \quad (2.8)$$

hvor $m_s = \pm \frac{1}{2}$. Når protonet eller andre partikler med spinn blir utsatt for et ytre magnetfelt, vil energinivåene splittes (figur 2.1). Dette kalles Zeeman-effekten og for fullstendig forklaring rundt fenomenet refereres det til Griffiths: An Introduction to Quantum Mechanics [3].

Energidifferansen mellom disse to tilstandene er gitt ved:

$$\Delta E = E_{\downarrow} - E_{\uparrow} = \frac{\gamma \hbar B_0}{2} - \left(-\frac{\gamma \hbar B_0}{2} \right) = \gamma \hbar B_0. \quad (2.9)$$



Figur 2.1: Her ser vi hvordan energinivået til et proton med spinn $-\frac{1}{2}$ får sine energinivåer splittet ved at man setter på et ytre magnetfelt \vec{B} .

Det er en statistisk distribusjon mellom disse to tilstandene, og det finnes flere protoner i spinn-ned enn spinn-opp tilstanden. Det vil si det er flere protoner som spinner parallelt enn anti-parallelt med det ytre magnetfeltet \vec{B}_0 . Forholdet mellom antall spin-opp og spin-ned er gitt ved Boltzmanns ligning:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) = \exp\left(\frac{\gamma\hbar B_0}{kT}\right). \quad (2.10)$$

Siden $\gamma\hbar B_0$ er liten sammenlignet med kT kan uttrykket taylorutvikles:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} \approx 1 + \frac{\gamma\hbar B_0}{kT} = 1 + 2.0470 \cdot 10^{-5} \quad (2.11)$$

Dette innebærer at for hvert 200 000 proton som står anti-parallelt med B_0 , så er 200 001 protoner parallelt ved 3 Tesla.

Vinkelfrekvensen til protonet som står i magnetfeltet er beskrevet av Larmors ligning,

$$\omega_0 = \gamma B_0, \quad (2.12)$$

hvor ω_0 er Larmor-frekvensen.

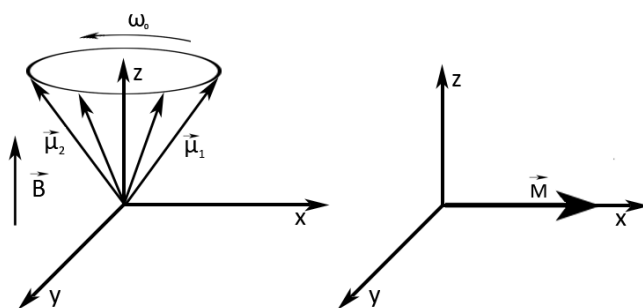
Det er som nevnt en større populasjon av spinn-opp enn spinn-ned. Siden det eksterne magnetfeltet er enormt mye større enn bidragene fra enkeltmomentene vil man ikke kunne måle noe som ligger i samme retning som B-feltet. Den totale magnetiseringen i transversalplanet er null, $\sum_i \mu_i = 0$. Her kan man heller ikke detektere et signal. I neste avsnitt følger en beskrivelse på hvordan man kan lese dette signalet ved hjelp av radiofrekvenspulser.

2.1.1 Radiofrekvenspulser

Ved å generere en RF-puls med Larmorfrekvensen gitt ved ligning 2.12 vil alle spinnene \vec{M} få samme fase. Den totale magnetiseringen vil dreies ned i

xy-planet med en vinkel α i forhold til retningen på B_0 -feltet. α avhenger av varigheten og styrken på pulsen.

Ved å anvende en 90-graderpuls vil alle spinnene vippes 90 grader. Nå har man en situasjon hvor den totale magnetiseringen ligger i xy-planet (se figur 2.2). Det antas nå at \vec{M} er parallell med x-aksen og står ortogonal på y-aksen. Umiddelbart etter RF-pulsen er slått av vil magnetiseringen avta. For å detektere signalet, legger man en deteksjonsspole i xy-planet. På grunn av en forandring av den magnetiske fluksen gjennom denne spolen, vil det genereres en strøm. Denne strømmen er opphavet til bildet man ser på skjermen.



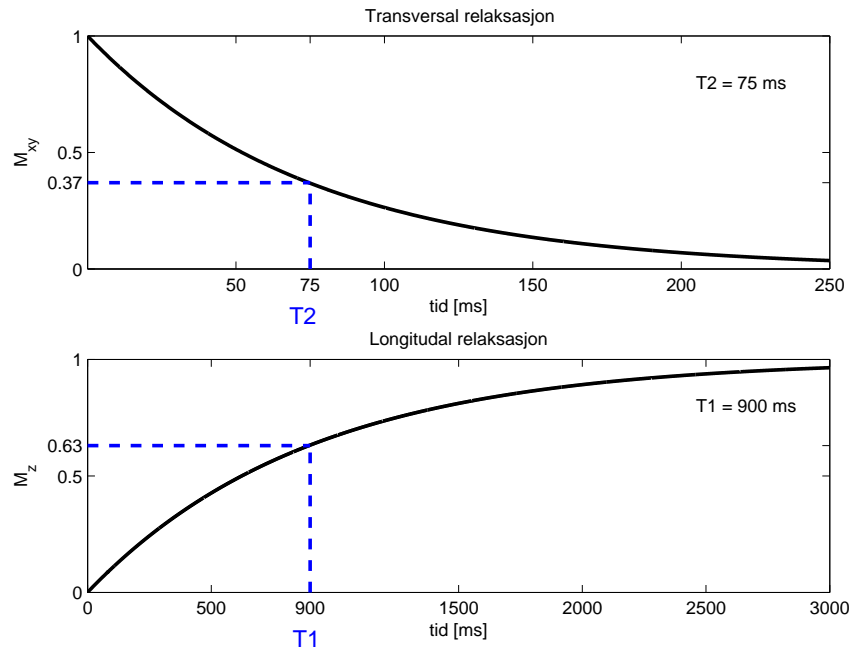
Figur 2.2: Figuren viser hvordan alle dipolmomentene roterer med forskjellig fase på illustrasjonen til venstre. Til høyre vises situasjonen etter man har anvendt en 90^0 RF-puls med samme frekvens som Larmor-frekvensen. Den totale magnetiseringen \vec{M} , er rotert ned i xy-planet hvor alle har samme fase.

2.2 Relaksasjon

Som nevnt ovenfor vil det genereres strøm i spolen når magnetiseringen \vec{M} går tilbake til utgangspunktet. Like etter RF-pulsen vil spinnene begynne å relaksere. Protonene vekselvirker med hverandre og eksitasjonsenergien avtar. Det er to prosesser som skjer samtidig. Magnetiseringen i xy-planet vil gå tilbake til null mens magnetiseringen i z-retning vil øke mot den samme som før RF-pulsen. En tommelfingerregel er at det tar minst 5 ganger lengre tid å gjenvinne forventet M_z enn å defase M_{xy} for biologisk vev (se figur 2.3 på neste side for illustrasjon av relakseringen i xy-retning og z-retning).

2.2.1 T_1 -relaksasjon

I litteraturen kalles T_1 -relaksasjon for spinn-gitter relaksasjon eller longitudinal relaksasjon. Systemet vil etter eksitasjon gå tilbake til likevekt på grunn av molekylære bevegelser, mens det lokale feltet varierer med tid.



Figur 2.3: Figuren viser en simulering av transversal og longitudinal relaksasjon etter en 90° RF-puls hvor $T_2 = 75$ ms og $T_1 = 900$ ms for henholdsvis den øverste og nederste grafen.

Frekvenskomponenten til bevegelsen som er lik resonansfrekvensen induserer overganger mellom energinivåene. Overgangen fra grunntilstanden til den eksiterte tilstanden krever absorpsjon av energi gitt ved Larmorfrekvensen. For å få relaksasjon må overgangen fra eksitert tilstand til grunntilstanden foregå ved et stimulert radiofrekvensfelt. De tilfeldige fluktuerende feltene i omegn av et moment gjør akkurat dette. Dette omegnet heter gitteret. Derav spinn-gitter relaksasjon. Fluktuasjonene er grunnet bevegelse av molekyler som inneholder protoner. Feltene som tilfeldigvis har en frekvens nærme Larmorfrekvensen bidrar til relaksasjon. Hastigheten på tromlingen (eng: tumbling) er hva som bestemmer T_1 -relaksasjon.

Magnetiseringen i z -retning etter en tid t etter RF-pulsen er gitt ved:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) + M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}}, \quad (2.13)$$

hvor T_1 er den longitudinale relaksasjonstiden. T_1 er et mål på når M_z har økt med en faktor $1 - e^{-1} = 0.63$.

2.2.2 T_2 -relaksasjon

Magnetfeltet hvert spinn 'føler' er summen av det eksterne magnetfeltet og det lokale feltet som settes opp av nabospinnene. Det lokale feltet vil variere som funksjon av orienteringen til nabospinnene. Larmorfrekvensen til et spinn er proporsjonalt med magnetfeltet den blir utsatt for og i et område med høyt lokalt felt, vil spinnene rotere raskere enn hvor det lokale feltet er lite. Dette fører til at spinnene får en fasedispersjon og momentene vil spres ut i xy-planet og på sikt vil signalet dø ut. T_2 -tiden kalles spinnspinn relaksasjonstid grunnet dette. Ligningen som beskriver prosessen er gitt ved:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}}, \quad (2.14)$$

hvor T_2 er den transversale relaksasjonstiden. T_2 er et mål på når M_{xy} har falt med en faktor $e^{-1} = 0.37$. En illustrasjon er gitt ved figur 2.3 på forrige side.

2.2.3 Molekylærdynamikk

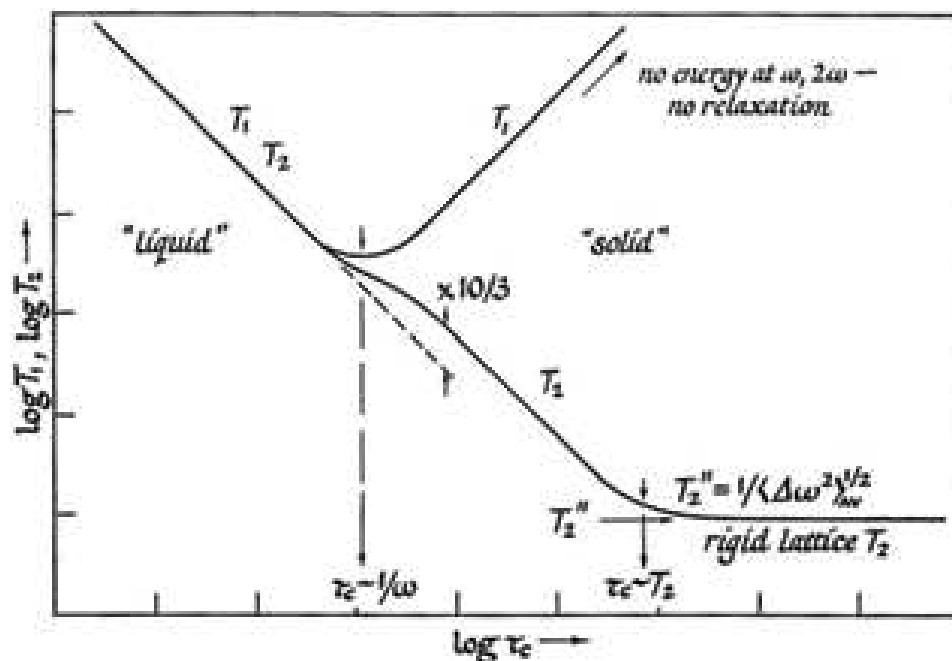
Mekanismen bak relaksasjonstider for væsker og rigide legemer er beskrevet i Bloembergen-Purcell-Poung (BPP) teorien. Her tar man hensyn til hvordan molekyler tromler og hvordan dette påvirker lokale feltperturbasjoner. Det kan vises at relaksasjonstidene er gitt ved

$$\frac{1}{T_1} = \frac{3\hbar^2\gamma^4}{10r^6} \left(\frac{\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1 + 4\omega^2\tau_c^2} \right) \quad (2.15)$$

$$\frac{1}{T_2} = \frac{3}{20} \frac{\hbar^2\gamma^4}{r^6} \left(3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega^2\tau_c^2} \right) \quad (2.16)$$

hvor ω er Larmorfrekvensen, γ er gyromagnetisk ratio, \hbar er den reduserte Plancks konstant og τ_c er korrelasjonstiden. Figur 2.4 viser hvordan forløpet utarter seg. For høye verdier av τ_c vil ikke dette være gyldig siden det makroskopiske systemet ikke er beskrevet som en Debye-væske[4]. Når τ_c nærmer seg T_2 -verdien vil denne gå mot en konstant verdi.

Relaksasjonstiden til de magnetiske momentene som er ortogonal på det ytre magnetfeltet T_2 , er ikke nødvendigvis den samme som longitudinal relaksasjonstid T_1 , fordi sistnevnte involverer energiutveksling mellom spinnene og gitteret. Fra grafen ser vi at jo mer fast legemet som avbildes er, jo større er forskjellen mellom T_1 og T_2 relaksasjonstider. Siden konsistensen på vevet forandrer seg ved tumorvekst er det naturlig å anta at relaksasjonstidene også forandrer seg og ut fra dette forventer man å se lavere T_1 -tider og kortere T_2 -tider jo hardere konsistensen på tumor er.



Figur 2.4: Figuren viser sammenhengen mellom kollerasjonstiden τ og T_1 - og T_2 -tider.

I vev er det små, intermediære og store molekyler som representerer gitteret. Små molekyler roterer hurtig, har en liten korrelasjonstid og dermed et lite spekter av frekvenser som kan indusere faseovergang hos de magnetiske momentene. Hos store molekyler vil korrelasjonstiden være stor og rotasjonshastigheten lav i forhold til Larmorfrekvensen, og følgelig vil man ikke få indusert overgang her heller. Det motsatte gjelder for intermediære molekyler. Derfor vil slike molekyler ha kortest T_1 -tid og dette gjelder biologisk vev som for eksempel fett, hvit- og grå hjernesubstans og muskler.

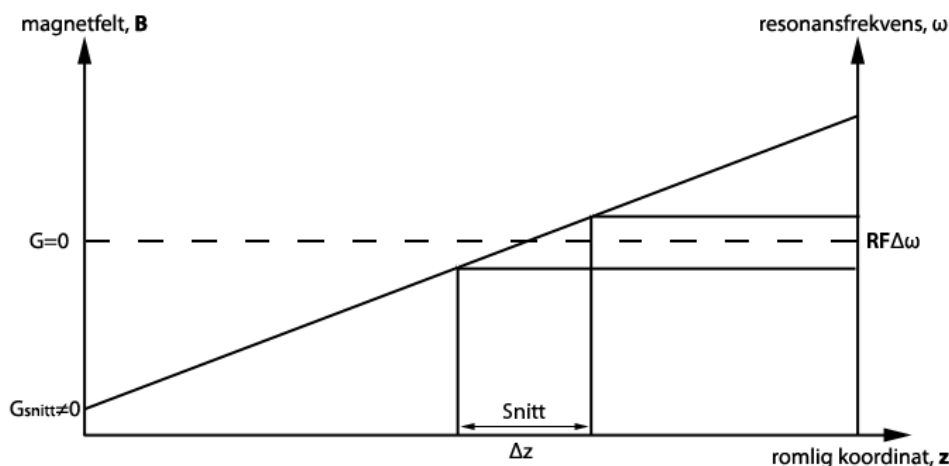
2.2.4 Seleksjonspuls og gradienter

Det er spesielt to ting som er viktig for selektivt å velge ut hvilket snitt man vil avbilde. Den ene er anvendelse av RF-puls og den andre er bruken av gradienter. La oss anta vi vil avbilde et transversalt snitt. For å gjøre dette settes det på en gradient i z-retning. Genereres det en RF-puls som tilsvarer Larmorfrekvensen i akkurat dette snittet, vil alle spinnene bli eksitert her. Figur 2.5 på neste side[5] er en illustrasjon over hvordan en RF-puls med båndbredde $\Delta\omega$ eksiterer et snitt med tykkelse Δz . Området utenfor vil ikke bli eksitert siden Larmorfrekvensen henholdsvis er mindre og større til venstre og høyre for Δz på figuren. Neste steg er å sette på gradient i x-

retning. Dette fører til at man får en faseforskjell over snittet. Mens signalet leses ut setter man på en ny gradient i y-retning. Denne koder for frekvens. Nå har hvert punkt i samme snitt forskjellig fase og frekvens. Det lar seg gjøre å konstruere et bilde ved å Fouriertransformere informasjonen man har for fase og frekvens i et snitt eller volum. Domenet som beskriver frekvens- og fase omtales som k-space og er en beskrivelse av datainnsamlingsprosessen der posisjonen i dette domenet er gitt av integralet av appliserte gradienter over tid:

$$\vec{k} = \gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau. \quad (2.17)$$

Den matematiske formalismen angående dette står beskrevet i lærebøker og



Figur 2.5: Selektiv eksitasjon eller snittseleksjon er når man kombinerer en magnetisk gradient (G_{snitt}) og en radiofrekvenspuls ($RF\Delta\omega$). I denne illustrasjonen er det resonans av spinn innenfor et snitt med tykkelse Δz når en radiofrekvenspuls med frekvensområde $\Delta\omega$ sendes ut.

det henvises til *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design* [6] for utfyllende informasjon om metoden.

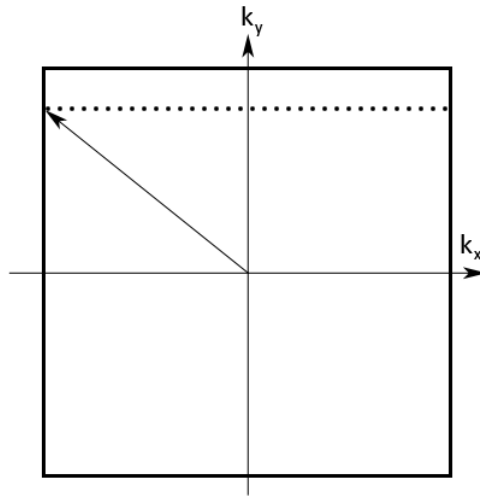
De to viktigste metodene som brukes for å hente informasjon om fase og frekvens i et snitt er GRE (Gradient Ekko) og SE (Spin Ekko) sekvenser.

2.2.5 Gradient Ekko og Spinn Ekko sekvenser

I en GRE-sekvens genereres en 90-graderspuls som vipper magnetiseringen ned i xy-planet. Like etter spinnene er eksitert settes det på en negativ gradient i x-retning og positiv gradient i y-retning. Dette fører til at $k(t)$ beveger seg fra sentrum av k-space til 2. kvadrant. Hvis G_y slås av og G_x skifter

polaritet vil man bevege oss over til første kvadrant. Mens G_x er på, samples punktene. På denne måten fylles en linje i k-space. Dette er mye raskere enn å ta punkt for punkt siden det tar lang tid å generere en RF-puls. Avlesingen kan gjøres enda raskere ved å lese ut flere k_y linjer per RF-puls. Figur 2.6 viser hvordan man leser ut en linje i k-space på denne måten.

I en SE-sekvens brukes en ekstra RF-puls i stedet for å skifte polariteten



Figur 2.6: Figuren viser hvordan en hel linje kan avleses i k-space ved bruk av passende gradienter.

til utlesningsgradienten. 180 graderspulsene inverterer fasen - dvs flytter k-vektoren til negativ verdi og man sampler en hel k_x -linje i hvert TR-interval. Scannetiden øker ved Spin Echo sekvenser men den har andre fordeler. 180 graderspulsene refaser statiske inhomogeniteter hvilket fører til intra-voxel fasedispersjoner og dette fører til mindre uskarphet og bedre kontrast.

2.3 2D vs 3D-opptak

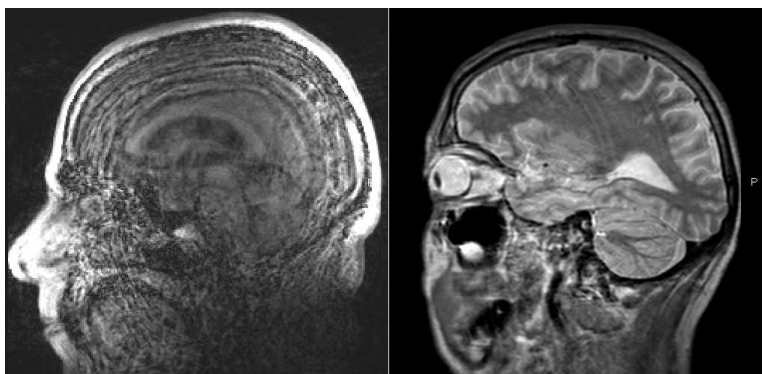
Ved scanning av pasienter avbilder man ofte mange snitt i løpet av en eller flere sekvenser og ofte kan dette ta lang tid. Et mål for en hver sekvens vil være å gjøre opptaktstiden så kort som mulig, men likevel få bra kontrast, signal og romlig oppløsning på bildene.

For 2-dimensjonal avbildning tar man et snitt av gangen før man suksessivt beveger seg videre til de neste snittene gjennom volumet. Hvis TR er mye lengre enn TE kan man bruke dødtiden mellom hver eksitasjonspuls til å påbegynne avbildningen av neste snitt ved å justere Larmor-frekvensen i

dette snittet i forhold til gradientstyrken, $\omega = \gamma(B_0 + zG_z)$, hvor z er relativ avstand til neste snitt langs snittseleksjonsgradientretningen.

Det er to problemer med denne metoden. Siden eksitasjonspulsen ikke er perfekt vil et snitt 'høre' det nærliggende snittet. Dette fører til 'cross talk' mellom snittene men kan unngås ved enten ha stort nok gap mellom snittene eller man kan velge å eksitere et snitt langt unna. Sistnevnte omtales i litteraturen som 'interleaved slice ordering'. For å unngå problemene med slike 2D-sekvenser kan man gjøre avbildningen i 3D. I stedet for å bruke seleksjonsgradient, eksiterer man hele volumet i en 3D-sekvens. Man benytter seg heller ikke av seleksjonsgradient, men derimot en ekstra fasekodegradient.

Vokselstørrelsen i 3D-sekvenser avhenger kun av gradientstyrken man har tilgjengelig og antall anvendte fasekodingsnivåer brukt i snittretningen. Man slipper 'cross talk' og konsekvensene en ikke-perfekt snittprofilpuls medfører. Ved å gå over fra 2D til 3D avbildning kan romlig oppløsning økes, men en 3D-sekvens kan likevel medføre problemer. En ting som er viktig med 3D-sekvenser er at pasienten ligger stille under hele opptaket siden alle signalutlesninger påvirker alle bildene i 3D-volumet. Selv ved relativt små bevegelser kan alle bildene bli ødelagt og undersøkelsen må gjøres om igjen. Å avbilde et helt hode tar gjerne mellom 6-10 minutter, alt etter hvor stort hode er og hvilken sekvens man bruker. En undersøkelse bør ikke ta for lang tid og total scantid kan fort øke hvis sekvenser må tas om igjen. Til venstre på figur 2.7 ser man et eksempel på en 10-minutters lang 3D-sekvens om er blitt ødelagt på grunn av pasientbevegelse. Til høyre har kun ett snitt fått distorsjoner i en 2D-sekvens grunnet bevegelse.



Figur 2.7: Figuren viser konsekvensen av bevegelse under avbildning. Til venstre er en hel 3D-sekvens på 10 minutters opptakstid blitt ødelagt og til høyre har kun ett snitt i en sekvens fått distorsjoner.

2.4 Diffusjon

Hvis konditorfarge helles i et vannbad vil partiklene diffundere i alle retninger, og sannsynligheten er størst for bevegelse mot et område hvor forholdet mellom konsentrasjon av fargepartikler og rent vann er størst, det vil si i retningen der gradienten er størst. Fargepartiklene vil ha en naturlig tendens til å distribuere seg selv homogent. På den måten avtar konsentrasjonsgradienten og etter en stund vil diffusjonen stoppe. En slik situasjon er beskrevet av Fick's første lov og gjelder for likevekstdiffusjon (steady state diffusion), det vil si når konsentrasjonen innenfor diffusjonsvolumet ikke forandret seg over tid ($J_{in} = J_{out}$). Ficks første lov i to eller flere dimensjoner er gitt ved:

$$J = -D\Delta\phi. \quad (2.18)$$

Minustegnet indikerer at diffusjonen skjer mot lavere konsentrasjon av fargestoffet. Fick's 1. lov tar ikke hensyn til at gradienten og lokal konsentrasjon av fargepartikler avtar når tiden øker - et aspekt som er viktig i diffusjonsprosesser. Fick's 2. lov brukes i ikke-steady-state diffusion - det vil si når konsentrasjonen innenfor diffusjonsvolumet forandret seg med tiden. Den sier at forandringen av partikkelkonsentrasjonen over tiden er lik lokal forandring i lokal diffusjonsfluks. Ved å bruke dette samt Ficks's 1.lov finner vi:

$$\begin{aligned} \frac{\partial\phi}{\partial t} &= \Delta J \\ \frac{\partial\phi}{\partial t} &= \Delta(-D\Delta\phi) \\ \frac{\partial\phi}{\partial t} &= D\Delta^2\phi \end{aligned} \quad (2.19)$$

D kalles diffusjonkoeffisient eller diffusivitet og har måleenhet m^2/s . D er gitt ved Einstein-Smoluchowski relasjonen $D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$ hvor k_B er Boltzmanns konstant, T er absolutt temperatur, η er viskositet og R er partikkelradius. Dette er en partiell differensialligning på samme form som varmeligningen og kan løses ved kjente metoder. Løsningen for i én dimensjon er gitt ved:

$$\phi(x, t) = \alpha \frac{1}{\sqrt{Dt}} e^{\left(\frac{-x^2}{4Dt}\right)} \quad (2.20)$$

Siden diffusjon kun påvirker den transversale komponenten, kan diffusjonsleddet introduseres i Bloch-ligningen:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2} - i\gamma(G(t) \cdot r)M_{xy} + D\Delta^2 M_{xy} \quad (2.21)$$

Det kan vises at løsningen på denne differensialligningen er gitt ved:

$$M_{xy}(\vec{q}) = \int \rho(r)P(\vec{r}, t)\exp(-iq \cdot \vec{r})d\vec{r} \quad (2.22)$$

hvor $M_{xy}(r, 0)$ er byttet ut proton tettheten $\rho(r)$ og $q = \gamma G\tau$ som representerer bølgenummer og $P(\vec{r}, t)$ er sannsynligheten for en molekylær bevegelse

innenfor et tidsintervall t i en retning \vec{r} . Sannsynlighetsfordelingen er den samme som konsentrasjonsdistribusjonen av molekyler og derfor er det legalt å bytte ut $\phi(x, t)$ med $P(x, t)$. Ved å Fouriertransformere dette uttrykket samt sette inn for q får man:

$$M_{xy}(q) = M_{xy}(0)e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \Delta D} = M_{xy}(0)e^{-bD}, \quad (2.23)$$

eller

$$SI(b) = SI(0)e^{-bD}, \quad (2.24)$$

Her er b-faktoren et mål på hvor mye diffusjonen er i et volumelement. Signalintensiteten følger en avtagende eksponentialkurve. For et sett med b-verdier (tre eller mer) kan diffusiviteten regnes ut ved å gjøre en ikke-lineær kurvetilpasning. For 2 b-verdier er D gitt analytisk ved

$$D = -\ln\left(\frac{SI(b)}{SI(0)}\right) / b \quad (2.25)$$

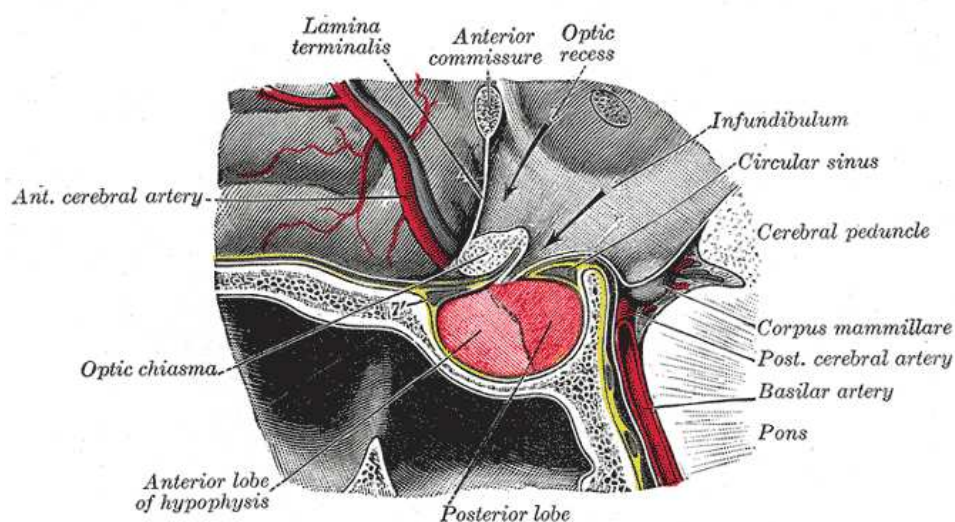
2.5 Hypofysen

Hypofysen er en liten kjertel på 1-1.5 cm i diameter som er lokalisert i sella turcica i sphenoidal-benet. Hypofysen har to anatomiske og funksjonelt atskilte lapper, adeno- og neurohypofysen. Adenohypofysen - den fremre (anterior) hypofysen er delt inn i to anatomiske regioner, pars tuberalis og pars distalis. Nevrohypofysen omtales som den bakre (posterior) hypofysen. Nevrohypofysen er funksjonelt koblet sammen med hypothalamus via infundibulum. Hypofysen er en hormonregulator og har mange viktige oppgaver som å stimulere vekst av lever, muskler, brusk, ben, blodceller, sekresjon av østrogen hos kvinner og produksjon av sperm hos menn, testosteron hvilket, er vesentlig for normal seksualfunksjon og ereksjon, kontraksjon av glatte muskelceller til livmoren under fødsel og stimulerer fra brystkjertel. Hypofysen har med andre ord et mangfold av reguleringsmekanismer.

2.5.1 Forekomst av hypofyseadenomer

Kreftregisteret utleverte informasjon om antall adenomer i hypofyse meldt inn per år i perioden 1998-2007, antallet av disse som er blitt operert og 5-års relativ overlevelse etter hypofyseadenomer i perioden 1999-2003 (oppfølging ut 2008). Kreftregisteret har ikke mulighet til å skille mellom makroadenomer og andre adenomer og tallene presentert i tabell 2.1 er alle mulige adenomer i hypofysen.

Kreftregisteret (2009): *vi gjør oppmerksom på at adenomer i hypofyse dessverre*

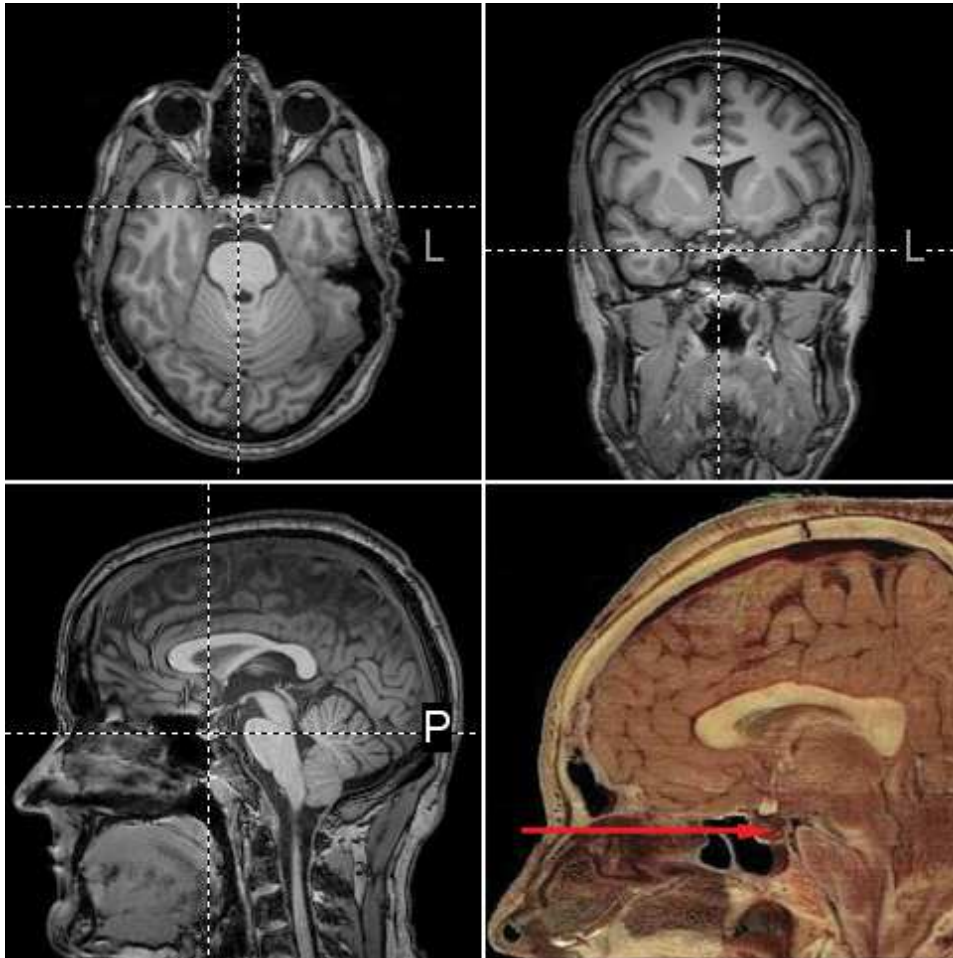


Figur 2.8: Figuren viser hypofysen og omkringliggende strukturer. Bildet er hentet fra *Anatomy of the Human Body*[7]

er en av de diagnoser som er underrapportert til Krefregisteret. Dette har bedret seg etter at vi begynte å hente inn sykehusenes pasientadministrative data (fra og med 1998) og bruke dette som purregrunnlag, men det er fortsatt en del klinikere som unnlater å sende inn meldinger om adenomer i hypofysen, dette til tross for at diagnosen er meldepliktig (vi regner hypofysen som en del av SNS (sentralnervesystemet), og alle svulster i SNS er klinisk meldepliktig til oss). De adenomer som er kirurgisk fjernet eller er biopsiert vil vi som regel få informasjon om via patologimeldingene, men adenomer som kun er radiologisk diagnostisert blir ikke alltid meldt fra klinikerne.

Tabell 2.1: Statistikk over hypofyseadenomer

		Antall hypofyseadenomer per år:									
		1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Menn		34	39	33	41	47	49	34	43	43	45
Kvinner		31	34	23	31	41	45	39	39	46	44
		Antall opererte per år:									
Menn		29	26	25	28	38	39	25	40	38	36
Kvinner		21	22	18	26	28	37	27	26	38	30
		5-års relativ overlevelse i perioden 1999-2003, med oppfølging ut 2008:									
Menn		98.20%									
Kvinner		97.20%									



Figur 2.9: Figurene i 1. til 3. kvadrant viser et T_1 3D-opptak hvor bildene er henholdsvis et coronalt, transversalt og sagittalt snitt gjennom hypofysen. Pilen på bildet i 4. kvadrant viser hypofysen på en virkelig hjerne.

Kapittel 3

Metoder

Metodene som ble brukt for å beregne T_1 , T_2 , ADC-kart, distribusjoner, figurer og andre utregninger ble gjort av egenproduserte programmer i Matlab mens, segmentering ble utført i nordicICE. For å gjøre relaksasjonsanalysen er 'lsqcurvefit'-metoden i Matlab essensiell. Denne metoden løser ikke-lineære kurvetilpasningsproblemer og finner koeffisient \mathbf{x} som best passer til ligningen

$$\min_x \|F(x, xdata) - ydata\|_2^2 = \min_x \sum_i (F(x_i, xdata_i) - ydata_i)^2, \quad (3.1)$$

hvor xdata er input-verdier og ydata er observerte verdier. Hvordan denne utregningen foregår er skrevet om i seksjonen om kurvetilpasninger.

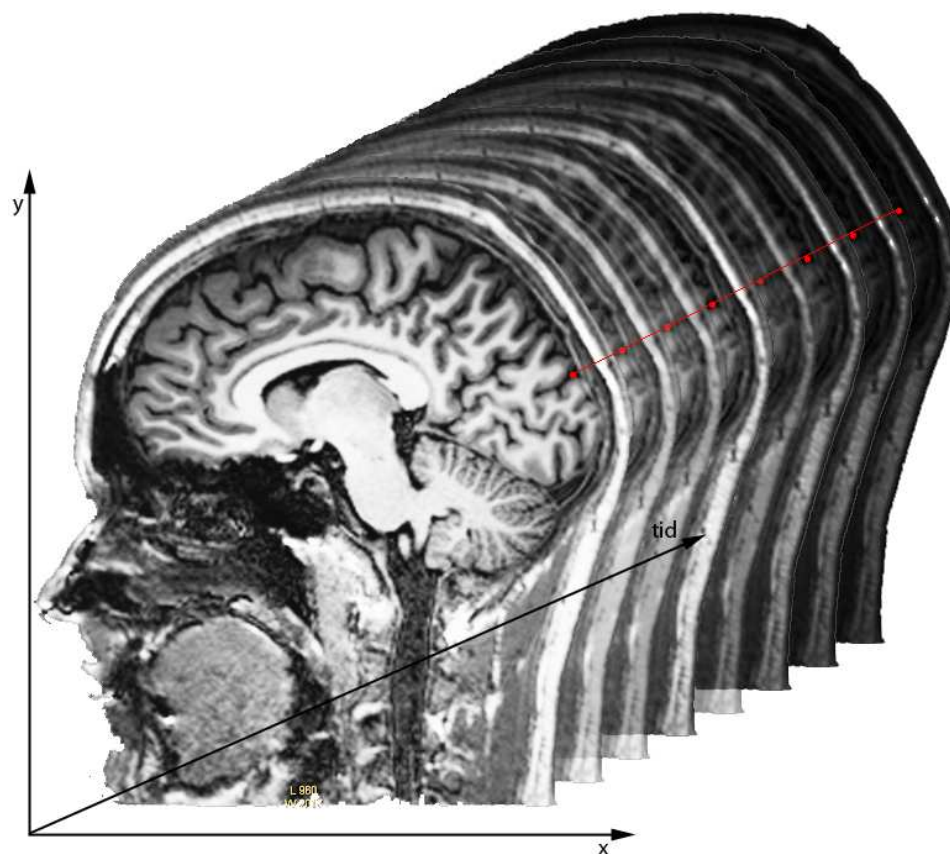
3.1 Estimering av T_2 -tider

For å kunne beregne T_2 -verdier utfra bildene er det blitt antatt et eksponentielt avtagende forløp gitt ved

$$M_{xy} = x_1 + x_2 \cdot \exp(-x_3 \cdot TE), \quad (3.2)$$

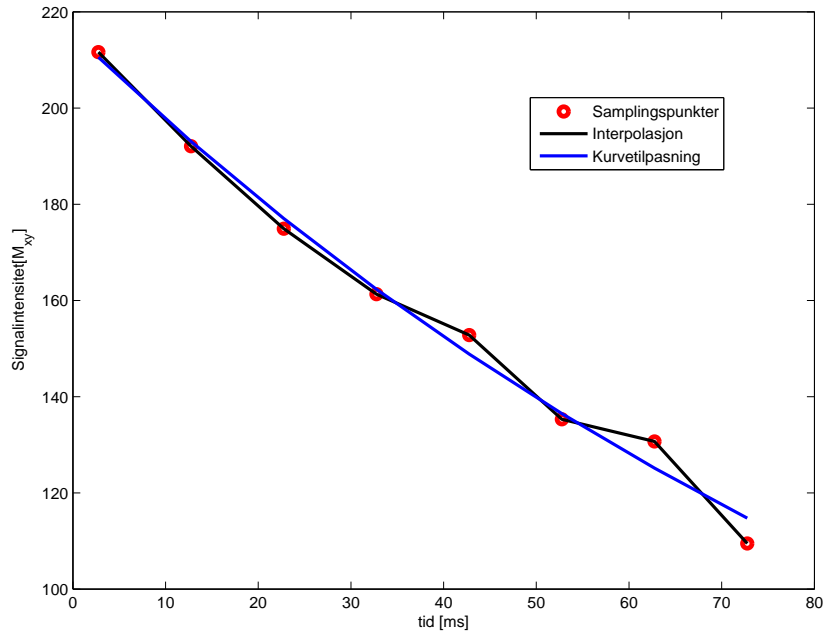
hvor x_1 , x_2 er konstanter og T_2 -tiden vil være den inverse av x_3 . Matlab har en metode som heter 'lsqcurvefit' som er basert på Levenberg-Marquardt algoritme som består i å minimalisere kvadratsummen av residualene. Denne metoden er beskrevet nærmere i neste avsnitt. For å kunne beregne T_2 -relaksasjonstider er det blitt høstet bilder med en Multishot Spin Echo 3D-sekvens med tilsammen åtte ekkoter per snitt som har blitt samlet ved ehotidene: TE = 5.662, 11.32, 16.99, 22.65, 28.31, 33.97, 39.63 og 45.3, hvor alle verdiene er målt i millisekunder. I hver piksel i et bilde vil signalintensiteten ideelt avta som funksjon av ekkotiden (se figur 3.1). Den røde linjen går gjennom samme anatomiske posisjon, det vil si at x- og y-verdien for alle bildene er den samme. Det som forandrer seg derimot, er, som figuren viser, tiden vi samler. Hvis vi plukker ut intensiteten for hver (x, y) for alle

ekkotidene, vil vi få en vektor som viser signaltapet.



Figur 3.1: Figuren er en illustrasjon og viser pixelposisjonene (x, y) planet og en tidsakse som representerer forskjellige echo-tider. De røde punktene brukes til kurvetilpasning for å finne T_2 -verdien for en gitt (x, y)

Forløpet skal ideelt sett være gitt ved eksponentialfunksjonen i ligning 2.14. Figur 3.2 viser relaksasjonsvektoren gjennom en posisjon (x, y) . I dette tilfellet ser vi at det er fullstendig overenstemmelse mellom det teoretiske forløpet og selve samplingspunktene. Dette viser at kurvetilpasningsmetoden gjør det den skal. Dette er ikke alltid tilfellet og vi må derfor forkaste vektorer som har et ikke-eksponentielt forløp. I figur 3.3 ser man fire tilfeldige eksempler på relaksasjonsvektorer som på ingen måte lar seg tilpasse en eksponentialfunksjon. Noen ganger konvergerer ikke løsningen metoden har gitt, og blir da forkastet. Det er derfor blitt lagt inn flere betingelser som blir sjekket før relaksasjonsanalysen starter. På denne måten kan vi forhindre Matlab å gå inn i en itereringsprosess som tar lang tid og som returnerer ulogiske verdier. De viktigste betingelsene for forkastelse er som følger:



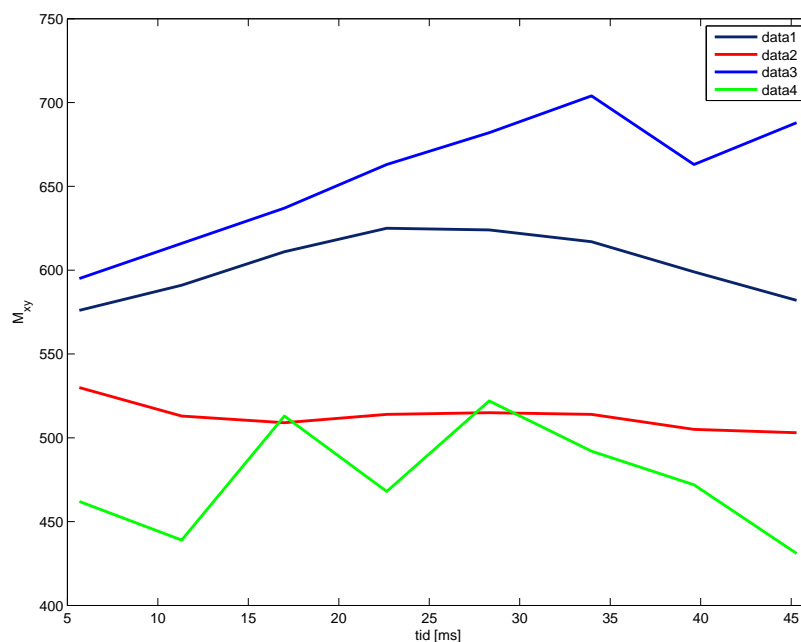
Figur 3.2: Figuren viser en relaksasjonsvektor. Den blå kurven er tilpasningen som er blitt gjort til de røde samplingspunktene.

- at den første verdien i vektoren er mindre enn støyet i bildet
- at den første verdien i vektoren er mindre eller lik den siste verdien
- at summen av de tre første verdiene i vektoren er mindre enn summen av 4., 5. og 6. verdi.

Ved å kjøre programmet i Matlab er det ved testing funnet at disse betingelsene er nok til at de 'rette' vektorene blir forkastet. Når alle posisjonene (x, y) er gjennomgått og T_2 -verdiene er utregnet, mappes verdiene i (x, y) til et nytt bilde. Dette bildet er et T_2 -bilde og figur 3.4 er et eksempel.

3.2 Estimering av T_1 -tider

For å beregne T_1 -tidene har vi brukt en Look-Locker (LL fra nå av) sekvens. Se [8] for mer informasjon om LL. I en slik sekvens blir punktene samlet på en T_1 -gjenvinningskurve hvor punktene er jevnt fordelt i tid. Eksitasjonspulser med lav α blir sendt ut under hele M_z -gjenvinningsprosessen. Disse bidrar til forskjellige dynamiske bilder med forskjellige inversjonstider TI. Nok punkter blir samlet per eksitasjon slik at man klarer å produsere et

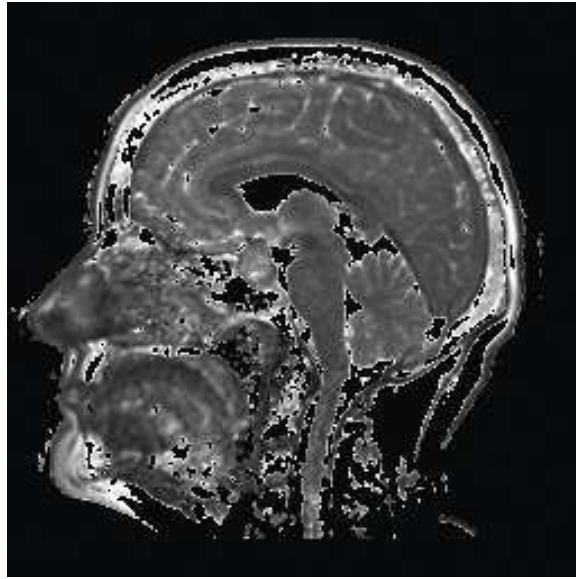


Figur 3.3: Her er fire eksempler på vektorer det ikke går an å utføre relaksometri på, som forklar over.

helt bilde. SNR (Signal Noise Ratio) i bildene blir lavere enn i en vanlig inversion recovery på grunn lav α , men lav flippvinkel er nødvendig for ikke å påvirke M_z for mye. LL startes med en inversjonspuls på 180 grader som blir påfulgt av N RF-pulser med flippvinkel α , som er jevnt fordelt med et tidsinterval τ . Hver α -puls tipper litt av den longitudinale magnetiseringen M_z ned i transversalplanet og lager et signal som er proporsjonalt med størrelsen på M_z før α -puls. Magnetiseringen mellom hver α -puls vil følge en vanlig T_1 -relaksasjonskurve. Figur 3.5 viser en skisse over Look Locker sekvensen for T_1 -målinger. Figur 3.6 viser en simulering og illustrasjon av en true inversion recovery og Look-Locker.

På grunn av at magnetiseringen blir litt 'forstyrret' av hver RF puls fører dette til en systematisk feil i T_1 -estimeringen. Den korrekte T_1 kan derimot ekstraheres i postprosesseringen. I dette prosjektet er $\alpha = 4^\circ$ blitt brukt. Det kan vises at signalet etter hver $N\alpha$ -puls er gitt ved

$$S_i = \beta(1 - DR \exp(-(i\tau)/T_1^*)), \quad (3.3)$$



Figur 3.4: Figuren viser et T_2 -kart beregnet som beskrevet over.

hvor ρ er protontettheten,

$$\begin{aligned} \beta &= \rho \frac{1-u}{1-uv} w & u &= \exp(-\tau/T_1) \\ DR &= - \left(\frac{v(1-(uv)^{N-1}}{1+v(uv)^{N-1}} + 1 \right) & v &= \cos \alpha \\ T_1^* &= \frac{\tau}{\tau/T_1 - \ln(v)} & w &= \sin \alpha \end{aligned} \quad (3.4)$$

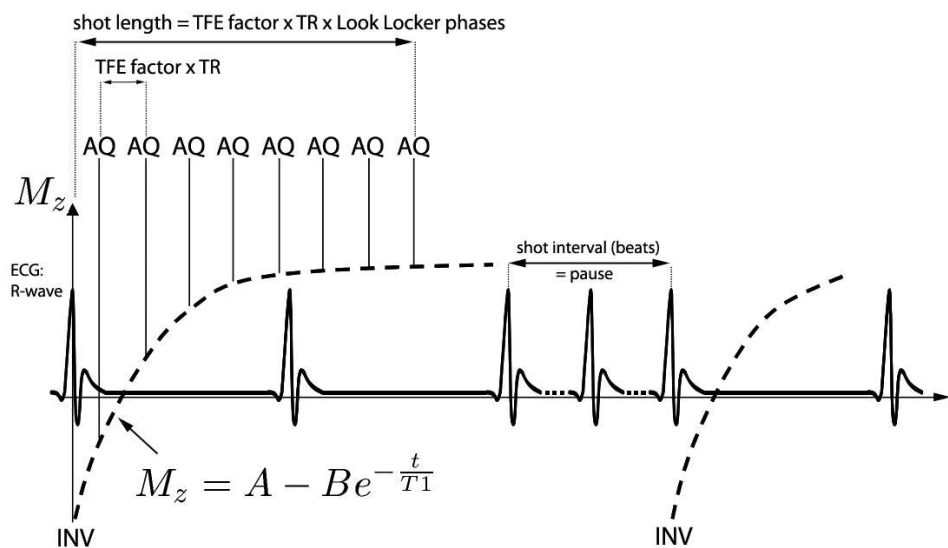
De korrekte T_1 -tidene kan regnes ut ved å løse T_1^* med hensyn på T_1 .

$$T_1 = \frac{\tau}{\frac{\tau}{T_1^*} + \ln(v)} \quad (3.5)$$

Bildene som fås ut fra tomografen er absoluttverdien av signalet som detekteres av spolen. Dette innebærer at kurven som utgjør signalintensiteten i et punkt for de forskjellige ekkotidene har en litt annen form enn figur 3.6. Signalintensiteten er aldri negativ og ved å ta absoluttverdien, så mapper vi i prinsippet alle negative verdier om x-aksen slik at de blir positive. Figur 3.8 viser hvordan signalet for hvert bilde i praksis ser ut. I figur 3.7 er de røde punktene verdiene i en gitt posisjon for økende ekkotider. Den blå linjen viser kurvetilpasningen som er blitt utført. Siden man får ut absoluttverdien, må det gjøres en annen kurvetilpasning enn formen på grafen gitt i figur 3.6,

$$M_z = x_1 |1 - x_2 e^{-x_3 TE}|, \quad (3.6)$$

hvor x_3 er den inverse av T_1^* . Prinsippet for å lage T_1 -kart er akkurat det



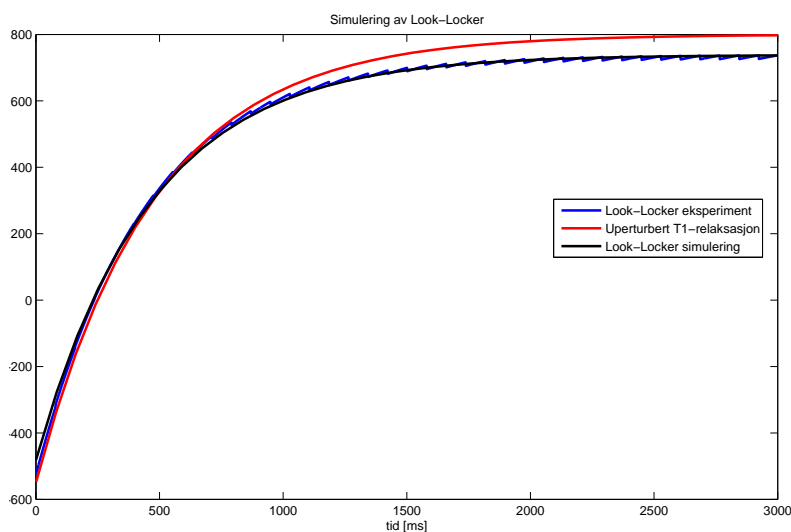
Figur 3.5: Figuren viser en skisse av Look Locker for T_1 -målinger

samme som for hvordan T_2 -kartene ble generert: Signalintensiteten for hver (x, y) for hver TI-tid lager vi en vektor av. Denne vektoren gjør vi en ikke-lineær kurvetilpasning på og ekstraherer T_1 -verdien for så å avbilde denne verdien til et nytt bilde for samme (x, y) . Figur 3.9 viser hvordan et T_1 -bilde ser ut.

3.3 Segmentering av svulst og analyse

Vår Look-Locker består av 32 bilder per snitt. Det tar cirka 5 minutter å lage et T_1 kart per snitt i Matlab på et slikt datasett. For å gjøre denne utregningen betraktelig kortere, rundt 10 sekunder, har vi segmentert ut svulsten og kun gjort relaksasjonsanalysen på dette området.

Det kan være problematisk å se hva som avgrenser hypofysesvulstene på en Look-Locker. Derfor er segmenteringen utført på et 3D-sett av T_1 -vektede bilder som i forkant er blitt lagt som overlay på Look-Locker. Disse bildene består kun av første ekko per snitt. På denne måten kan samme svulstsegmentering brukes på de resterende 31 bildene i samme snitt videre i analysen. Segmenteringen har blitt gjort i nordicICE og figur 3.10 viser eksempel på hvordan dette først har blitt utført på 3D-serien og deretter hvordan den samme segmenteringen har blitt mappet over til LL-bildet. Videre lages en maske av det segmenterte området. Det vil si at alle pikslene på bildet som er innenfor det segmenterte området får verdi 1 og alle verdiene utenfor får verdi 0. På denne måten kan alle bildene i LL multiplisere for hvert snitt

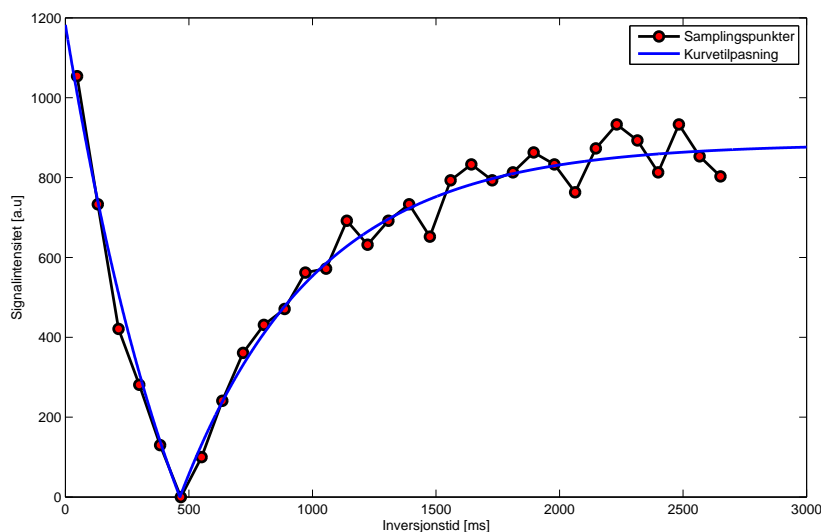


Figur 3.6: Figuren viser simulering av LL-sekvens med $\alpha = 4^\circ$, LL-eksperiment og en vanlig T_1 -relaksasjonskurve.

tatt ved forskjellige ekkotider med denne masken. Da har man sikret seg at 'uinteressante' områder som normalvev ikke blir med når T_1 -kartene lages. I tumoren vil hver piksel beholde sin intensitetsverdi.

T_2 -relaksasjonsanalysen er utført på hele bildet. Den samme segmenteringen på T_2 -bildene som på T13D er brukt. Etter analysen av disse bildene er den binære masken brukt på T_1 -kartene multiplisert med T_2 -kartene. Dette fører til at det foreligger informasjon om relaksasjonsparameterne i samme piksler.

Ved å plotte hver (x, y) i T_2 -kartet mot hver (x, y) i T_1 -kartet kan man fremstille et 2-dimensjonalt plot som viser hvordan distribusjonen av T_1 - og T_2 -verdier i tumor er. Siden det er størst sjanse for at verdier blir forkastet på T_2 -bildene (grunnet korte ehotider og støy relatert til foldover-artefakter) er følgende blitt gjort: Hvis $T_1(i, j) = 0$, ikke plott $T_2(i, j)$. Hvis $T_1(i, j) \neq 0$, plott $T_2(i, j)$. På denne måten får man en T_1 -verdi med sin tilhørende T_2 -verdi for hver piksel i tumor. De genererte T_1 -kartene er lagt som underlag på T_2 -kartene slik at man er sikre på at man er på samme anatomiske plass i begge bildene. NordicICE interpolerer mellom snittene når man gjør dette. Alle bildene er blitt koregistrert utifra forskjeller i opptaks-geometrien.

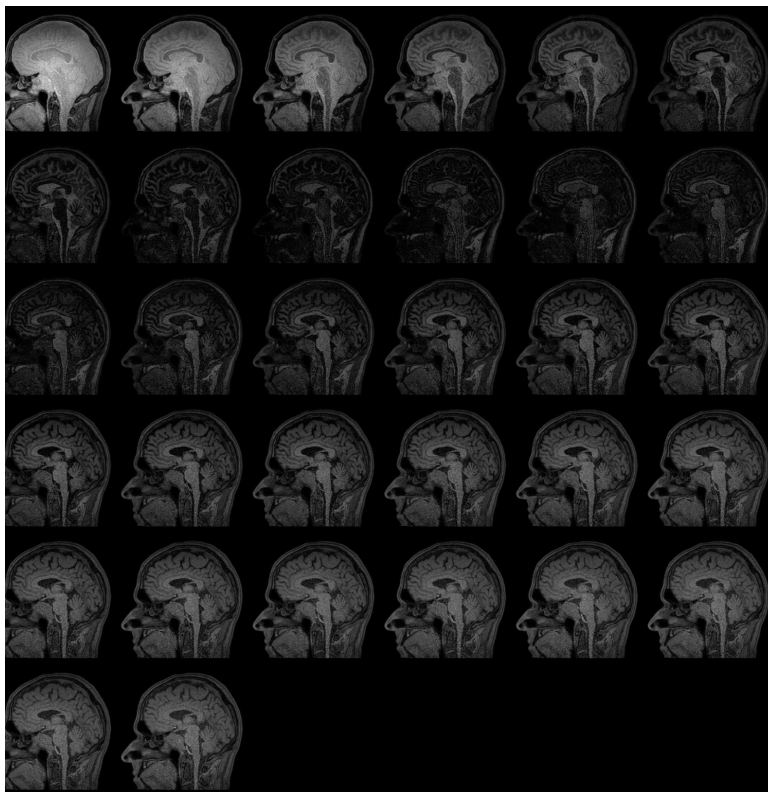


Figur 3.7: Figuren viser signalintensiteten til en piksel som funksjon av inversjonstidene. Samplingspunktene er markert i rødt og den blå linjen er kurvetilpasningen.

3.4 Minste kvadraters metode

Datamodellering går ut på å tilpasse en matematisk modell til eksperimentelle data slik at parameterene modellen består av kan bestemmes. Den enkleste sammenhengen mellom to variabler x og y er gitt ved ligning $y = ax + b$. Gjør man et eksperiment, for eksempel måler strekningen en har beveget seg som funksjon av tiden, så vil det være en viss usikkerhet mellom lengden s man måler og den reelle lengden man har beveget seg. Hvis man plotter disse punktene som funksjon av tiden ser man at punktene ligger fordelt rundt en rett linje. Oppgaven er å finne en linje som beskriver sammenhengen på best mulig måte. Med best mulig menes at man ønsker å minimere summen av residualene. Med residual menes differansen mellom målingene man har gjort og modellens verdi, $\epsilon = |y(x_i) - y_i|$. Målefeilene man gjør antas å kun ligge i y -variablene. Koeffisientene a og b , som man ønsker å finne heter regresjonskoeffisienter. Modellen trenger ikke være lineær og argumentet gjelder også for ikke-lineære systemer.

Chi-square er en såkalt merit-funksjon og er et mål på hvor bra tilpasning

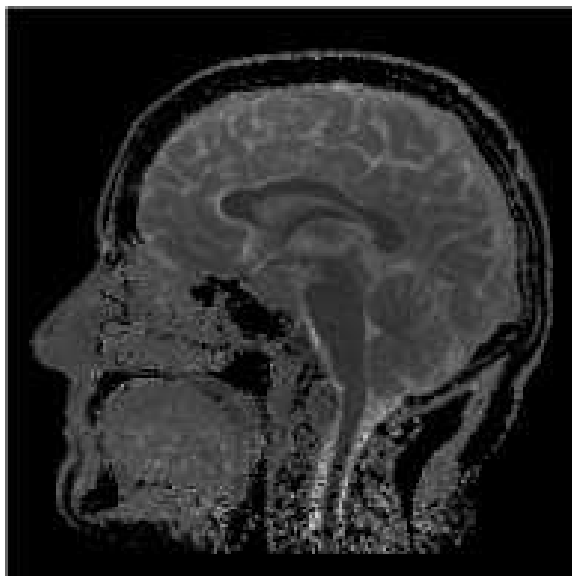


Figur 3.8: Figuren viser multiple inversjonstider i samme snitt på en Look-Locker sekvens med 32 TI-tider som brukt i denne oppgaven. Merk at signalet i hjernen går mot null når M_z passerer null.

man har gjort. Funksjonen er gitt ved:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{y_i - y(x_i, \mathbf{a})}{\sigma_i} \right)^2, \quad (3.7)$$

og det er denne man ønsker å minimere i kurvetilpasningsproblemer. σ_i er standardavviket i målepunktet i , det vil si forventet 'usikkerhet' i denne måleverdien. I modellen i prosjektet settes denne til 1 for alle målepunkter. Det finnes forskjellige tilnærminger til hvordan dette kan gjøres, men den mest robuste og oftest anvendte metoden heter Levenberg-Marquadts (LM) metode. Grunnen til at den er hyppigst brukt er nettopp dens robusthet at den konvergerer mot riktig svar i større grad enn andre metoder selv om initielle gjetteverdier er dårlige. LM brukes kun for ikke-lineære ut-



Figur 3.9: Figuren viser et T_1 -kart beregnet i Matlab.

trykk. Lineære uttrykk kan løses analytisk ved matriseinversjon mens ikke-lineære uttrykk må løses iterativt. En robust løsning avhenger dog av 'riktige' startverdier.

Anta vi har gitt en funksjon $f(x)$ og ønsker å utføre en Taylor-ekspansjon i punktet q .

$$f(x) = f(q) + \sum_i \frac{\partial f}{\partial x_i} x_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j} + \dots \quad (3.8)$$

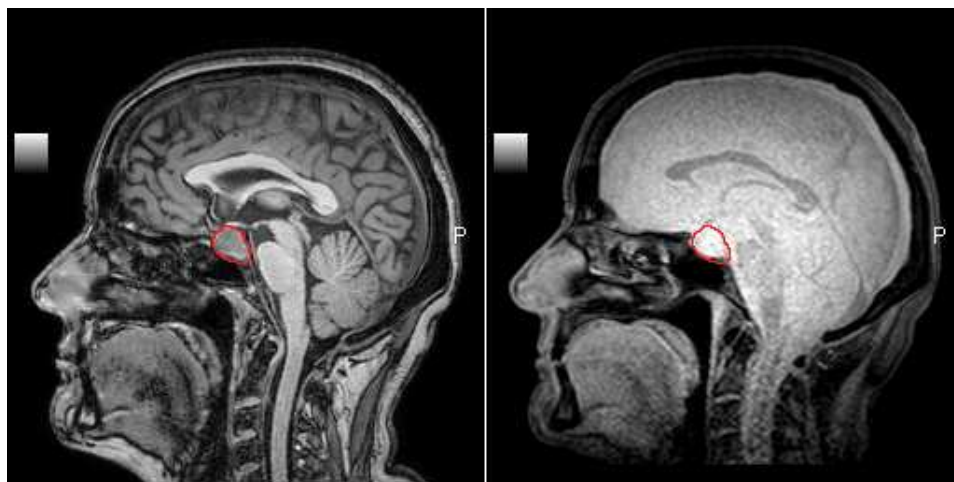
$$\approx c - bx + \frac{1}{2} xAx, \quad (3.9)$$

hvor $c = f(q)$, $b = -\Delta f|_q$ og $A = \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}|_q$. Matrisen A kalles 'Hessian matrix' og er den andre ordens partialderiverte til funksjonen.

En funksjon har nådd et minimum når den deriverte er 0. For å finne neste punkt x_{n+1} , kan man utføre iterasjonen

$$x_{n+1} = x_n - \gamma \Delta \chi^2(x_n). \quad (3.10)$$

Når denne nærmer seg et minimum vil gradienten være null og hoppet man har gjort fra $x_{n+1} \rightarrow x_n$ er mindre enn en valgt cut-off verdi. Man kan da avslutte itereringen og håpe korrekt minimum er funnet. Det er viktig å ikke la γ være for stor i og med dette kan føre til at man risikerer å hoppe over minimumet. Modellen i dette prosjektet er at T_1 , T_2 og ADC-verdiene følger

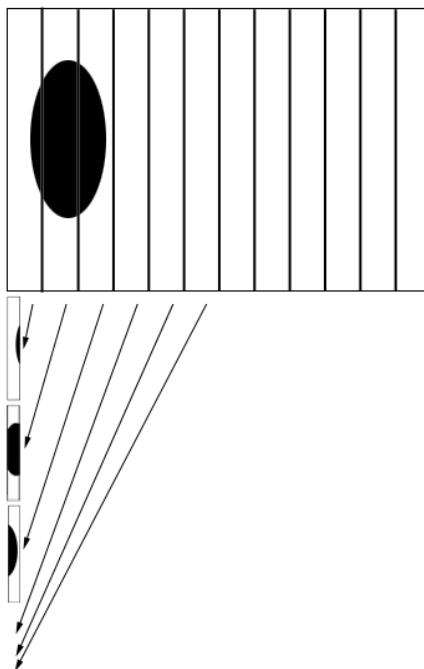


Figur 3.10: Figuren viser hvordan segmenteringen med ROI (region of interest) på et snitt på en pasient med tumor er først blitt utført på T13D-settet og hvordan det ser ut når samme ROI legges på en Look-Locker.

et eksponentielt forløp. En detaljert beskrivelse på hvordan man skal minimere ligning 3.7 med Levenberg-Marquadt er skrevet i 'Numerical Recipes in C' [9].

3.5 Estimering av massesenter

For å beregne massesenteret til en matrise (parameterdistribusjon med T_1 - og T_2 -verdier i dette prosjektet) er det blitt brukt en metode som heter k-means. Generelt går metoden ut på å partisjonere en $N \times M$ -matrise til k grupper. Den iterative grupperingen går ut på å minimere summen over alle distanser fra datapunktene innenfor en gruppering til k . I prosjektet er $k = 1$ blitt brukt. Dette er fordi hypofysetumor er segmentert fra resten av hjernen og derfor regnes som én gruppe. Metoden er implementert i Matlab, og det er blitt laget en 2-dimensjonal vektor hvor hele tumor på T_1 - og T_2 kartet er rekonfigurert til hver sin kolonne i denne vektoren (se figur 3.11 for illustrasjon). Hver kolonne for hvert snitt blir fortløpende addert til en vektor. Hver rad i $2 \times N$ -vektoren består av T_1 - og T_2 -verdien for samme pikselposisjon i tumor. Ved å ekskludere alle rader som inneholder en eller to nuller, tas bare områder av hypofysen hvor både T_1 og T_2 -verdier foreligger i analysen. Dette er fordi T_1 -bildene kun består av tumor siden binærmasken ble brukt for å slette alt annet enn tumorvev. I forkant av dette er T_1 - og T_2 -kartene blitt registrert mot hverandre slik at de befinner seg i samme snitt og at dimensjonene er den samme for alle bildene.



Figur 3.11: Figuren viser hvordan et bilde reformes til vektor slik at den kan brukes i kmeans-prosedyren for estimering av massesenteret.

k-means er blitt brukt for å finne massesentrene til (T_1, T_2) -og (SI_{rel}, T_1) -fordelingen (se ligning 3.11 for definisjon av SI_{rel}).

3.6 Validering av metoder

T_1 - og T_2 -tidene i vev er feltavhengig men også til en viss grad avhengig av opptaksmetode. Kvantitative studier i litteraturen viser dette og man ser også at opptaksmetode gir relativt store variasjoner i resultatene. I tillegg er det av betydning hvor i hjernen man gjør målinger på grå- og hvit substans. Årsaken til dette er at de samme substansene har forskjellig jern- og vanninnhold. Jernnivået er korrelert med relaksasjonen i grå substans mens vanninnholdet har betydning for tidene i hvit substans[10]. T_2 -relaksasjonstidene er også høyt korrelert mot jern- og vanninnholdet samt cellearkitekturen[11].

For å validere resultatene i prosjektet er to ting blitt gjort:

- Gjøre relaksasjonsanalysen i nordicICE for å se om resultatet samsvarer med resultatet programmene kodet i Matlab.
- Gjøre postprosesseringen på bilder tatt med referansemeter for å

teste om sekvensene brukt i pasientstudiet korrelerer med verdiene estimert fra LL,T2-ME og studier fra litteraturen.

For å validere gyldigheten av resultatene i studiet er sekvensene blitt testet mot referansemeterer på fantomer, hvit- og grå hjernesubstans hos frivillige. Sekvensene som ble brukt til sammenligning for T_1 -estimerer var en 3D LL (Look Locker, som brukt på samtlige pasienter), 3D LL FOS (fold over suppression), 3D LL FSSI (foler over slice selective inversion), IR-FFE (inversion recovery fast field echo) og T1w-IR. For estimering av T_2 ble 3D multi ekko sekvensen testet mot en 2D multi ekko for estimat av relaksasjonstider i hvit- og grå substans. I denne kvalitetssjekken ble det gjort en sagittal snittføring tatt paramedialt for å være i et snitt med mest mulig grå hjernesubstans samt for å unngå partiell volumeffekt.

For å være sikker på området relaksasjonsanalysen er blitt utført på ikke er kontaminert av CSF (Cerebrospinal fluid) frontalt, er ROI-en blitt plassert i et snitt for inversjonstiden i sekvensen hvor grå hjernesubstans var mest nullet ut på LL. CSF vil da være synlig på LL-bildet siden T_1 -tiden er lengre og GM (Grey matter, grå hjernesubstans fra nå av) er nullet ut og det blir enklere å segmentere GM. For å beregne T_1 -verdien for WM (White matter, hvit hjernesubstans fra nå av) er ROI-en blitt plassert frontalt i Corpus Callosum. For å regne ut T_2 -tidene på sekvensen brukt på hypofysepasientene er samme segmenteringsprosedyre brukt.

For å se om GM og WM skiller seg fra hverandre i et parameterplot på sekvensene som er blitt brukt på pasientene, ble deler av hjernen frontalt segmentert ut for så å lage en projeksjon av $T_1 - T_2$ distribusjonen ned i $T_1 - T_2$ planet. Midtlinjen ble ikke tatt med i denne segmenteringen siden de genererte kartene har en del støy her. Grunnen for at ikke hele hjernen er tatt med er at Matlab krever mer minne enn det man har tilgjengelig for å utføre kalkulasjonene som trengs til 3D-distribusjon. Størrelsen på totalt areal brukt var cirka $11cm^2$.

For å se om hypofysene lar seg differensiere med hensyn på konsistensgraderingen er relaksasjonsverdiene plottet i et parametrisk rom hvor aksene er T_1 og T_2 . Grunnlaget for estimering av massesenter, standardavvik¹ og andre variabler har bestått av pikselverdier i hele tumor.

For å se på distribusjonsfordelingen er hver T_1 og T_2 for hele tumor plottet mot hverandre. Pasientene med samme grad er addert sammen. Standardavviket i T_1 -og T_2 retning er indikert på figurene og er regnet ut i forholdet til gjennomsnittet av alle pikslene, ikke massesenteret som er vist med svarte

¹Standardavviket er estimert fra piksler hvor det forekommer både T_1 - og T_2 -verdi. Noen piksler mangler enten T_1 eller T_2 i tumor grunnet forkastelse i utregningsprosessen.

kryss. En slik distribusjon forteller ikke hvor mange ganger hvert sett med piksel forekommer. For å anskueliggjøre dette, er det tilordnet en fargeintensitet som øker i takt med forekomsten.

Det ble også testet ut om signalintensiteten på en FlairVISTA-sekvens differensierte T_2 i hypofysesvulstene fordi sekvensen har høy T_2 -kontrast. Signalintensiteten i hele hjernen ble normalisert mot hvit hjernesubstans siden signalet er relativt konstant her. Signalintensiteten er gitt ved SI_{rel} og er definert som

$$SI_{rel} = \frac{SI_{FlairVISTA}}{SI_{WM}} \cdot 100. \quad (3.11)$$

Massesentrene til pasientene fordelingene hvor SI_{rel} inngår ble regnet ut på samme måte for som (T_1, T_2) .

Det er også laget en projeksjon av denne 3D-distribusjonen for hver piksel ned i (T_1, SI_{rel}) -planet for å anskueliggjøre hvor mange ganger samme (T_1, SI_{rel}) forekommer i tumor. Fargeintensiteten i bildet øker i takt med forekomsten og stolpen viser hvor høyt skalaen går. For å fremstille slike fargeplot, er 3D-distribusjonene tilpasset en overflate på formen $z = f(T_1, SI_{rel})$ og $z = f(T_1, T_2)$ som interpolerer punktene til fordelingen. Deretter ble projeksjonen til punktene til (T_1, T_2) - og (SI_{rel}, T_2) -distribusjonen tilordnet en fargeintensitet som representerer hyppigheten av forekomsten til samme sett med verdier.

Gullstandarden for kvantifisering av T_1 -tider er en true-inversion-recovery (IR fra nå av). I denne sekvensen genereres multiple uavhengige IR-opptak med forskjellig inversjonstid. TR bør være lik minst 5x forventet T_1 -verdi. Ved å vente denne tiden før neste inversjonspuls generes, er man sikker på at hele magnetiseringsvektoren ligger langs z-retning og at ingen komponenter ligger i det transversale planet.

For estimering av T_2 er gullstandarden en CPMG-sekvens (Carr Purcell Meiboom Gill). Dette er en spin echo som består av en 90-graders RF-puls etterfulgt av flere 180-graderspulser. Ved anvendelse av 180-graderspulser refaser man spinnene som skyldes T_2^* -effekter, det vil si fasedispersjon som skyldes inhomogeniteter i B_0 -feltet og magnetisk susceptibilitetsforskjeller i overgangen mellom vann, luft og ben.

3.7 Konsistensgradering

Graderingen av hypofysetumorene er gjort av kirurgene som har utført operasjonene og er delt inn i tre kategorier: Bløt (grad 1), intermediær (grad 2) og hard (grad 3). Bløte svulster er flytende i konsistensen og lar seg lett

suge ut. Intermediær konsistensgradering innebærer geléaktige tumor og ved skraping av ringkurette kommer tumor klumpvis ut. Ved hard gradering klarer man ikke skrape svulsten løs og biopsitenger må brukes for å bite svulsten i deler. Man klarer heller ikke få ut alt av tumorvev for harde svulster. For grad 3 foretrekker man å gjøre transphenoidal reseksjon flere ganger i stedet for å åpne kraniet.

Det kliniske utvalget i denne undersøkelsen har bestått av i alt syv pasienter med hypofyseadenomer som ble kategorisert i fire ulike grupper avhengig av makroadenoms konsistens. Én tumor ble av kirurgene vurdert å være bløt, én ble bedømt til å ha to komponenter; både bløt og intermediær, én ble vurdert som intermediær og fire pasienter hadde tumorer kategorisert som hard. Dette innebærer én pasient i hver av gruppene bortsett fra grad 3 som bestod av fire pasienter.

Kapittel 4

Resultater

4.1 Sammenligning mellom nordicICE og Matlab

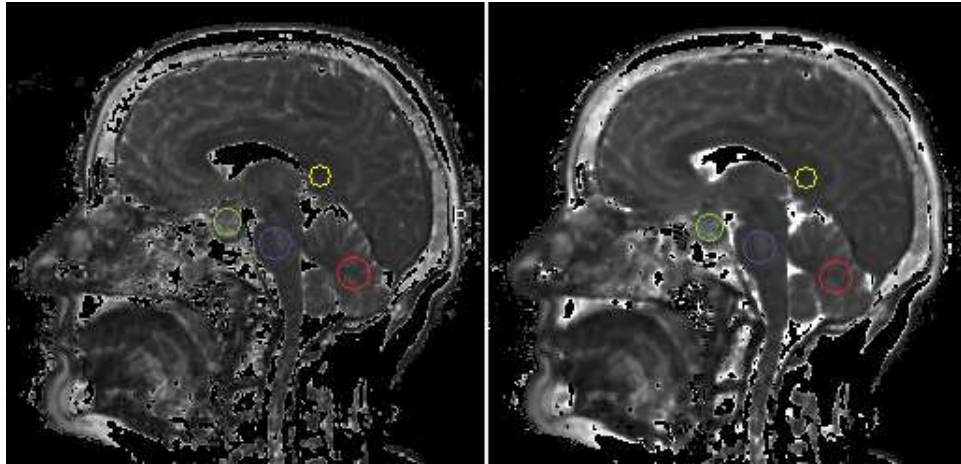
For å sjekke om relaksasjonsanalysen for estimering av T_1 - og T_2 -tider samt ADC-verdier er korrekt, er det laget kart for disse parameterne i Matlab og nordicICE. ROI-en (Region Of Interest) er plassert på samme plass. Figur 4.1 viser hvor ROI-ene er plassert for utregning av T_2 -verdier og resultatet er gitt i tabell 4.1. En sammeligning mellom nordicICE og Matlab for T_1 er

Tabell 4.1: Resultater fra sammenligning mellom T_2 -verdier generert av nordicICE og Matlab ved 3 Tesla.

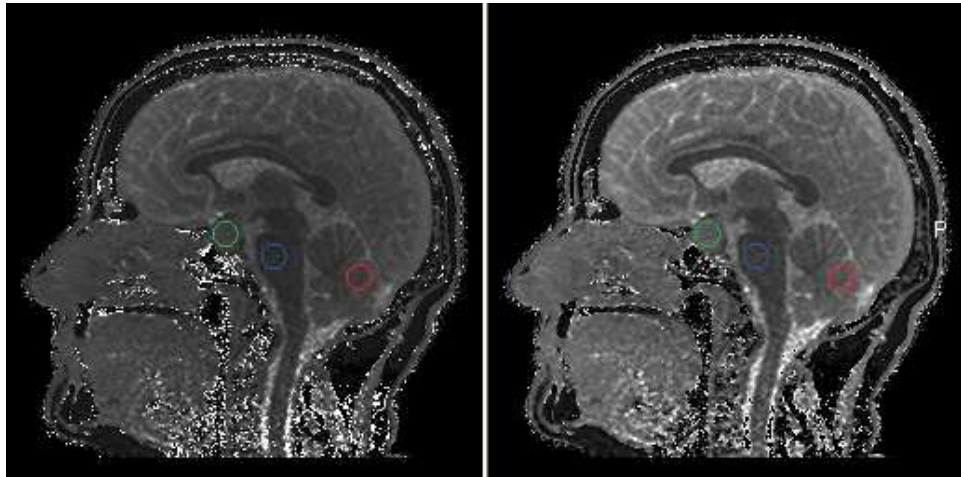
	Mean [ms]	SD	Max	Min	Median
Matlab					
Hypofyse	105.7	19.3	162	70	104
Cerebellum	69.4	8.5	94	53	69
Pons	67.3	8.6	88	47	65
Corpus Callosum	56	4.9	76	48	54
nordicICE					
Hypofyse	105.7	15.5	147	61.5	105.5
Cerebellum	70.0	7.2	87.7	55.8	69.6
Pons	67	7.4	84.6	51.4	65.5
Corpus Callosum	56.3	3.6	66.7	50.4	55.8

gjengitt i tabell

ADC-kartene generert i Matlab er også blitt testet mot nordicICE og resultatet er gjengitt i tabell 4.3.



Figur 4.1: Figuren viser utvalgte området av hjernen som har blitt brukt til sammenligning av T_2 -verdier. Figuren til høyre viser T_2 -kartet nordicICE genererte og til venstre er hva programmet i Matlab genererte.



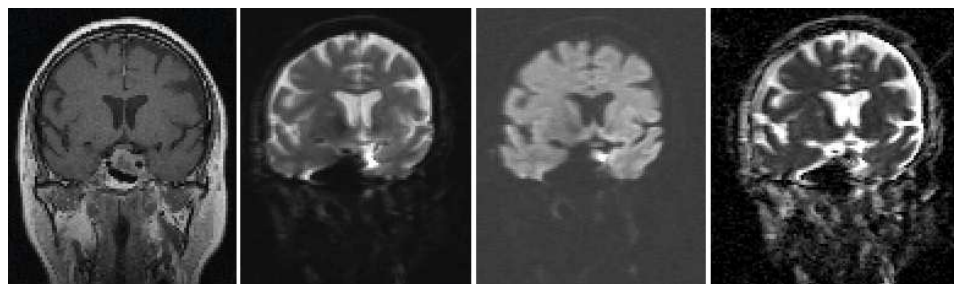
Figur 4.2: Figuren viser T_1 -kart generert av Matlab (venstre) og nordicICE (høyre) samt ROI-ene brukt til sammenligning av av utregnede verdier.

Tabell 4.2: Resultater fra sammenligning mellom T_1 -verdier generert av nordicICE og Matlab på 3T.

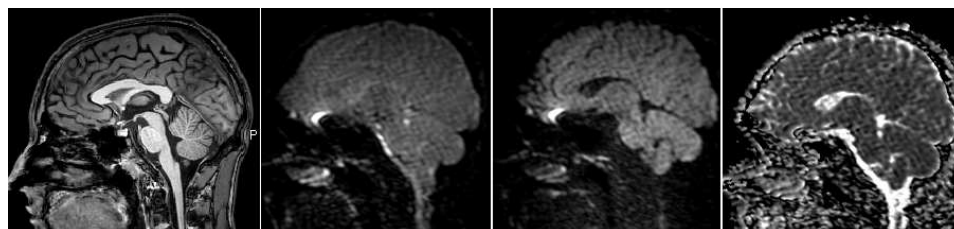
	Mean [ms]	SD	Max	Min	Median
Matlab					
Hypofyse	772.2	51.9	906	641	778
Pons	571	34.6	650	485	566
Cerebellum	775	74	961	622	769
nordicICE					
Hypofyse	792.5	54.0	927	654	801
Pons	584	37	662	494	591
Cerebellum	790	76	989	635	784

Tabell 4.3: Resultater fra sammenligning mellom ADC-verdier generert av nordicICE og Matlab på 3T.

	Mean [10^{-5} mm ² /s]	SD	Max	Min	Median
Matlab					
Hypofyse	104.7	22.2	107	61	105
Cerebellum	97	15	131	70	96
Pons	136.7	23.9	202	79	136
nordicICE					
Hypofyse	105.61	22.97	171.90	57.70	106.20
Cerebellum	98.90	16.88	136.40	67	96.80
Pons	139.56	24.76	204.80	77.90	137.80



Figur 4.3: Figuren viser et coronalt snitt gjennom hypofysen. Fra venstre mot høyre ser man: et oversiktsbilde, diffusjonsvektet bilde med $b = 0$, $b = 1000$ og det genererte ADC-kartet. Diffusjonsserien er tatt med en HASTE-basert Single Shot EPI sekvens hvor $NSA = 10$ på en 1.5 Tesla MR-maskin. ($b = 500$ ble brukt i utregning av ADC-kartet, men ikke vist på figuren).

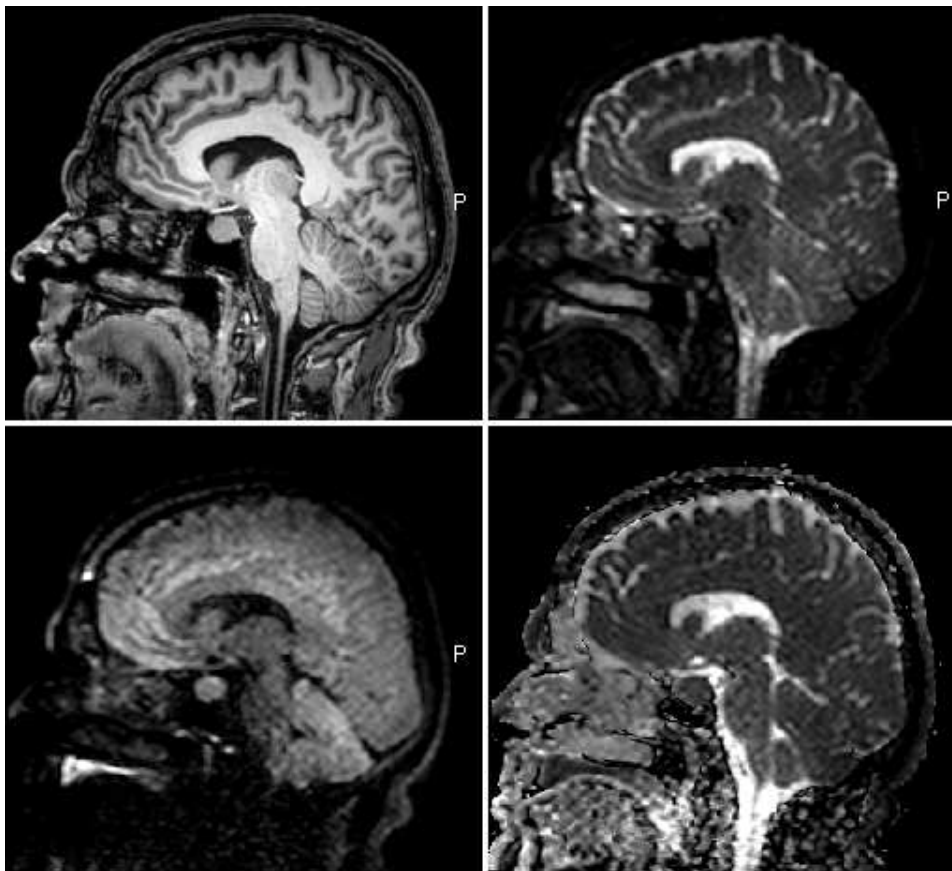


Figur 4.4: Figuren viser sagittalt snitt gjennom hypofysen. Fra venstre mot høyre ser man: et oversiktsbilde, diffusjonsvektet bilde med $b = 0$, $b = 800$ og det genererte ADC-kartet. Diffusjonsserien er Multi Slice SE Single Shot EPI-sekvens som fulgte med Philips' protokoller. ($b = 400$ ble brukt i utregning av ADC-kartet, men ikke vist på figuren)

4.2 Optimalisering av Diffusjonsekvens

Som nevnt i innledningen er hypofysen lokalisert i et område med luft og ben. Dette innebærer store susceptibilitetsartefakter for single shot SE-EPI baserte sekvenser som måling av diffusjon ofte er basert på.

Figur 4.3 viser eksempel på bilde tatt med en HASTE-basert (Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo) diffusjonsssekvens ved 1.5 Tesla for kvantifisering av diffusivitet av hypofysetumor hos en pasient. Bildet er hentet fra en klinikk ved Rikshospitalet, og representerer det beste man per tid klarer å utføre i klinisk praksis. Her kommer susceptibilitetsartefaktene tydelig frem i området rundt hypofysen, som resulterer i store geometriske distorsjoner. Figur 4.4 viser eksempel på en Multi Slice SE Single Shot EPI-sekvens som fulgte med diffusjonsprotokollen til Philips. Man ser susceptibilitetsartefakter i omegn av hypofysen her på samme måte som for den HASTE-baserte EPI sekvensen.



Figur 4.5: Figuren viser optimalisert diffusjonssekvens. Figuren øverst til venstre viser oversiktsbilde, øverst til høyre $b=0$, nederst til venstre $b=800$ og nede til høyre er genererte ADC-kartet i Matlab. ($b = 400$ ble brukt i uregning av ADC-kartet, men ikke vist på figuren). Merk mye bedre fremstilling av hypofysen grunnet redusert følsomhet for susceptibilitets-artefakter

Som man ser er det store artefakter i bildene fra begge sekvensene. Ved å lage en Multi Shot diffusjonsvektet sekvens med TSE-utlesning (Turbo Spin Echo) klarer man ved 3 Tesla å eliminere disse artefaktene og hypofysen kommer tydelig frem. Figur 4.5 viser bildet fra denne sekvensen. Et anatomisk bilde samt b -verdiene 0 og 800 er vist samt ADC-kartet generert i Matlab. $b = 400$ er ikke vist, men ble brukt til å regne ut ADC-kartet.

4.3 Optimalisering av T_2 -sekvens

Figur 4.6 viser et scan av to pasienter. Den øverste raden viser tre snitt tatt paramedialt på en frivillig. Fra venstre mot høyre vises snittet nærmest midtlinjen, i midten og nærmest ytterkanten. Kolonnen nederst viser ytterkantene og midtlinjen til en hypofysepasient.

Ved å benytte en 2DME sekvens med $TR = 3000ms$, snittgap = 1 mm, og 8 ekkoer fordelt med 20 ms intervaller hvor første ekko er ved $TE = 20ms$ fås resultat gitt i figur 4.7. Scannetiden for 2D-sekvensen er 4min og 15 sek mens den er 10 min og 30 sek for 3D-serien.

Figur 4.8 viser signalforløpet for to sekvenser: T2ME-3D (T2 Multi Echo) som ble brukt på hypofysepasientene og T2ME-2D. Ekkotiden på T2ME-3D er jevnt fordelt hvor TE-intervallene er 10 ms og første ekko er ved 5.8 ms. For T2ME-3D er TE-intervallene 20 ms og første ekko er ved 20 ms. Bildene som ble tatt på en frivillig bestod av 16 snitt for begge sekvensene og tiden undersøkelsen tok var i overkant av 10 minutter for T2ME-3D (NSA = 2) og i overkant av 4 minutter på T2ME-2D (NSA=1).

T_2 -tiden på T2ME-3D for grå hjernesubstans på denne pasienten ble målt til 84.5 ± 6.3 ms og hvit substans 60.5 ± 3.93 . T_2 -tiden for T2ME-3D ble målt til 110.8 ± 6.9 for grå substans og 72.0 ± 7.6 for hvit substans.

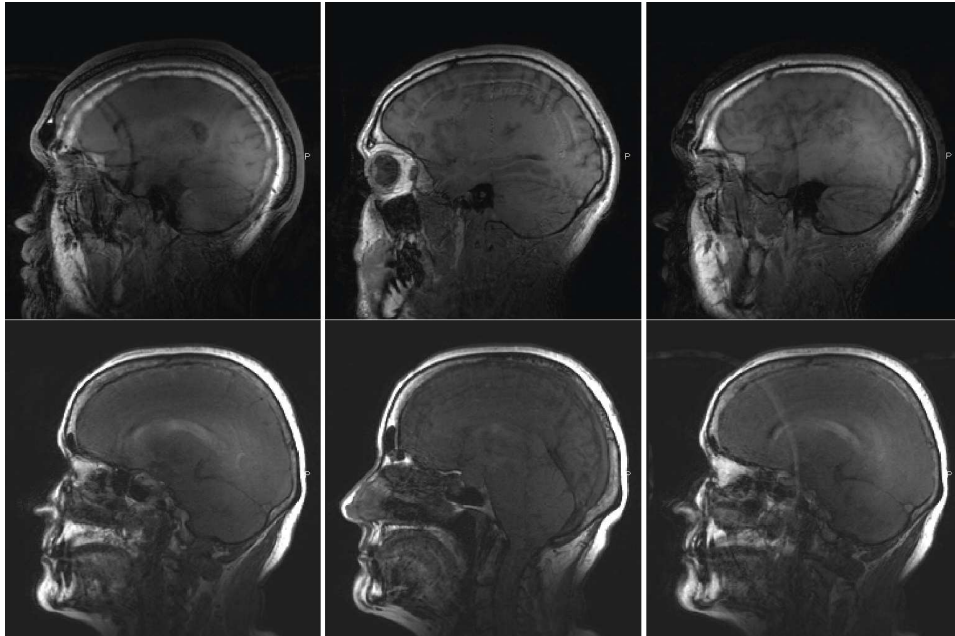
4.4 Validering av relaksasjonstider på fantomstudier

Sekvensene er blitt testet på et Siemens-fantom med fem kammer bestående av forskjellig konsentrasjon av $MnCl_2 \cdot 4H_2O$, Mangan diklorid tetrahydrat i vann. Look Locker-sekvensen brukt på pasientene samt tre andre LL-baserte sekvenser er blitt testet mot en IR på fantomet. I tillegg ble det testkjørt en T1wIR. Resultatet fra sammenligningen er gitt i tabell 4.4. Forkortelsene i tabellen er som følger:

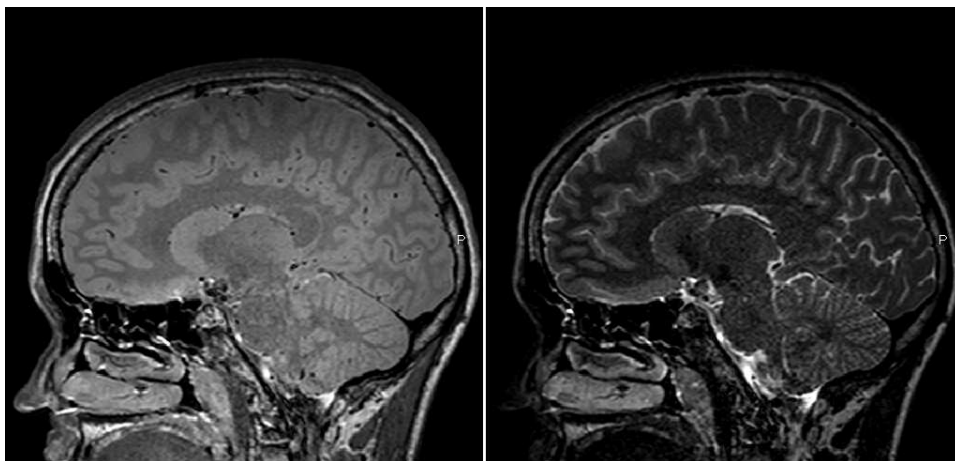
- LL3D FOS = Look Locker 3D Fold Over Supression
- LL3D FSSI = Look Locker 3D Foldover Slice Selective Inversion
- LLM2D = Multi Slice 2D.

LL sekvensen ble også testet på et fantom med forskjellige konsentrasjoner av saltvann og magnevist. Det er tilfeldig at undersøkelsen ble gjort på et annet fantom enn Siemens-fantomet. Her er sekvensen kjørt to ganger hvor $TR = 6000$ ms for det første studiet og $TR = 15000$ ms for det andre studiet. Undersøkelsen ble utført for å teste saturasjonseffekt. Resultatet foreligger i

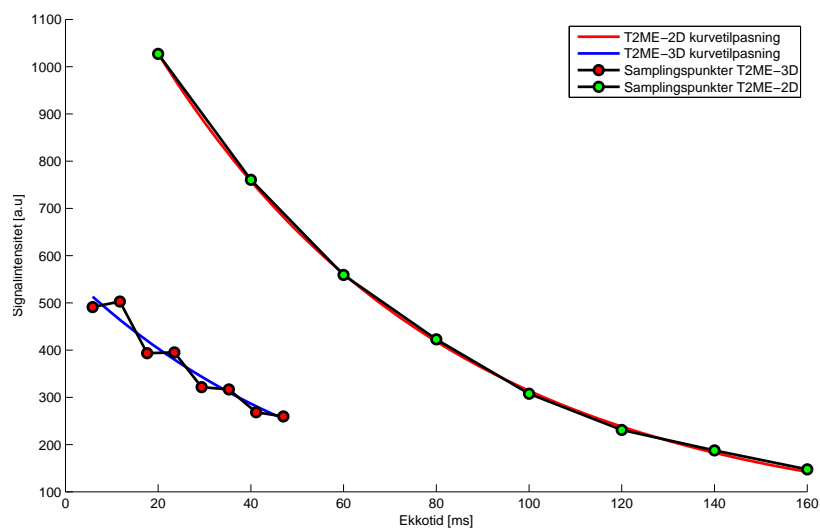
4.4. VALIDERING AV RELAKSASJONSTIDER PÅ FANTOMSTUDIER⁴⁵



Figur 4.6: Kolonnen øverst viser en sagittal paramedial snittføring på snittet nærmest midtlinjen, snittet midt i og snittet nærmest ytterkanten. Kolonnen nederst er ytterkantene og midten på en hypofysepasient.



Figur 4.7: Figuren viser en alternativ T2 Multi Echo konfigurert som 2D med TR=3000ms og TE = 20 og 100ms henholdsvis til venstre og høyre.



Figur 4.8: Figuren viser signalforløpet som funksjon av ekkotiden i en ROI plassert i WM hos samme pasient i samme posisjon med to sekvenser.

Tabell 4.4: Sammenligning mellom LL3D, LL3D FOS, LL3D FSSI, LLM2D,IR og T1wIR for T_1 -målinger på fantom. Alle verdier er i ms \pm standardavvik.

ROI #	LL3D	LL3D FOS	LL3D FSSI	LLM2D	IR	T1wIR
1	290 \pm 9	296 \pm 13	290 \pm 7	302 \pm 71	167 \pm 9	184 \pm 6
2	438 \pm 10	449 \pm 8	440 \pm 8	486 \pm 53	339 \pm 16	336 \pm 3
3	614 \pm 13	648 \pm 12	626 \pm 8	744 \pm 86	561 \pm 21	540 \pm 5
4	859 \pm 24	938 \pm 28	882 \pm 18	1176 \pm 332	1000 \pm 34	922 \pm 14
5	1031 \pm 31	1144 \pm 42	1075 \pm 33	1814 \pm 655	1486 \pm 61	1275 \pm 19

4.5. ESTIMERING AV T_1 OG T_2 FOR HVIT- OG GRÅ HJERNESUBSTANS⁴⁷

tabell 4.5.

Tabell 4.5: Resultat fra testing av saturasjonseffekt på fantom med saltvann blandet i magnevist på LL. Tilpasningen er gjort til funksjonen $f(t) = A|1 - B \exp(-t/TI)|$ og alle verdiene er målt i ms.

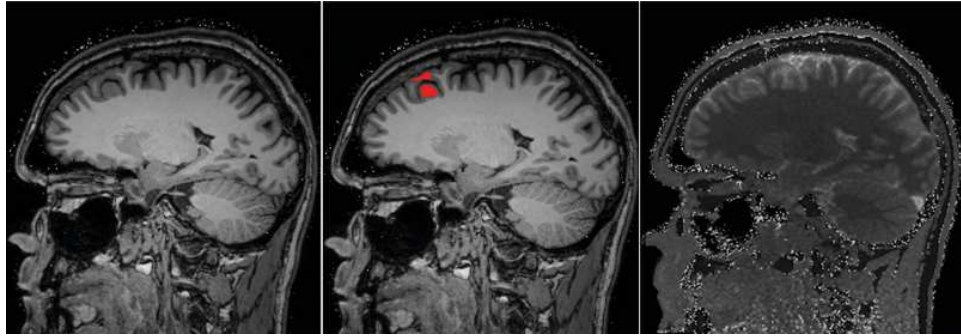
TR=6000 ms						
Magnevist [μl]	2	6	10	18	26	34
T_1	992	845	777	623	510	452
T_1 std	45	29	15	13	10	7
A	769	908	1023	1224	1389	1429
B	3.3618	3.1485	2.943	2.7058	2.4925	2.4097
$ M_0 $	1816	1951	1988	2088	2073	2014

TR = 15000 ms						
Magnevist [μl]	2	6	10	18	26	34
T_1	987	878	779	623	505	452
T_1 std	43	29	17	13	10	7
A	727	878	973	1160	1304	1349
B	3.7904	3.2754	3.0114	2.7173	2.5116	2.4102
$ M_0 $	2029	1998	1957	1992	1971	1902

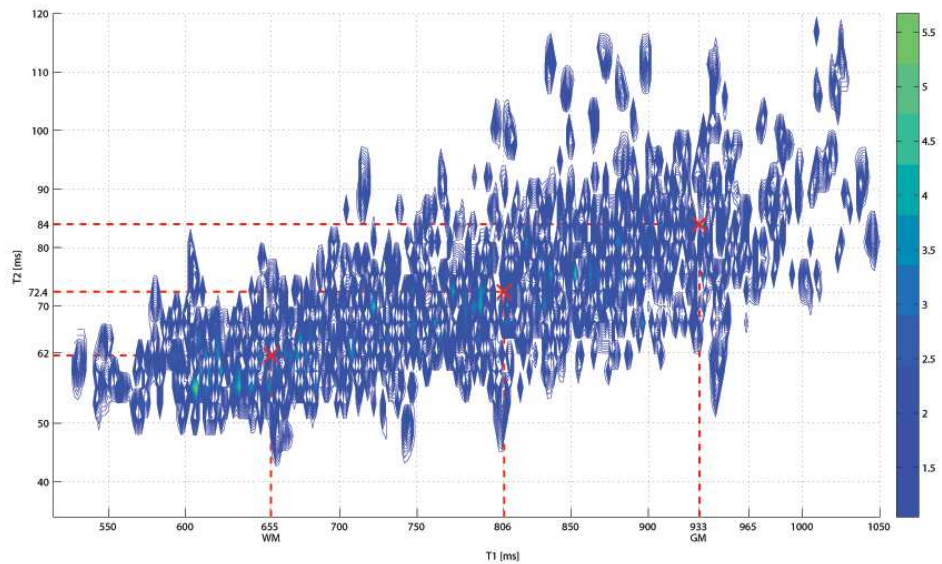
4.5 Estimering av T_1 og T_2 for hvit- og grå hjerne- substans

Resultatet fra studiet på T_1 -og T_2 -tider for hvit- og grå hjernesubstans tatt med følgende sekvenser: 3D LL, 3D LL FOS, 3D LL FSSI og IR-FFE.

Figur 4.9 viser bilde for hvor ROI-en er plassert på et T_1 -bilde med T_1 -kart som underlag for estimering av T_1 . Vi finner at T_1 for GM og WM er henholdsvis 995 ± 61 ms og 651 ± 46 ms. For sammenligning mot litteraturen refereres det til tabell 4.6. For WM er ROI-en plassert i Corpus Callosum mens for GM er den plassert frontalt paramedialt. Resultatene ble at T_2 for GM og WM er henholdsvis 85 ± 12 ms og 64.7 ± 7 ms. Figur 4.10 viser en illustrasjon over distribusjonen man får ved å segmentere ut et område frontalt i hjernen som består av både hvit- og grå hjernesubstans. Dette ble gjort for å se om man klarer å differensiere komponentene i hjernene i et slikt plot. De røde kryssene på figuren er tre massesentre til fordelingen og koordinatene til dem er følger: (655, 62), (933, 85) og (806, 72).



Figur 4.9: Figuren viser hvor ROI-en er plassert på et T_1 -vektet bilde med T_1 -kartet til høyre som underlag. Resultatet ble at $T_1 = 995 \pm 61$ for grå hjernesubstans



Figur 4.10: Figure viser distribusjonen av T_1 og T_2 -verdier fra ROI-er plassert frontalt i hjernen.

4.6 Kvantitative studier

For å se om sekvensene brukt til validering av relaksasjonstider for WM og GM er sammenlignbare med kvantitative studier gjort ved 3 Tesla, er dette blitt testet mot litteraturen. Resultatene fra dette studiet samt studier i litteraturen er ført inn i tabell 4.6.

Briellmann et al. [12] utførte en studie på pasienter med forkalkning på hippocampus. I studiet ble blant annet 30 friske testpersoner scannet hvor det ble brukt en multi ekko CPMG-sekvens med 8 ekkoer hvor TE var fordelt fra 28-231 ms med echo-spacing på 25.375 ms. Snittverdien for hvit hjernemasse målt frontalt var 76 ± 3.4 og for Hippocampus 98 ± 2.8 . Parietal WM ble målt til 91 ± 4.0 . Lu et al.[13] gjorde en studie som mål å blant annet etablere protokoll for estimering av T_1 - og T_2 -tider. 10 friske pasienter ble undersøkt for å bestemme relaksasjonstider i WM- og GM. Det ble gjort estimater i en rekke deler av hjernen. Frontal WM- og GM og Occipital WM- og GM er presentert i tabellen. Man ser at også i dene undersøkelsen varierer T_1 og T_2 med hvor i hjernen man måler samme substans. Schmitt et al. [14] utførte en studie med en IR TrueFISP-sekvens (sekvensen omtales også som 'balansert FFE' i litteraturen) til å estimere både T_1 - og T_2 med samme sekvens. Estimaten med denne sekvensen stemmer overens med referansesstudier fra litteraturen. Resultatene er presentert i 4.6. Wansapura et al. [15] undersøkte 19 personer for estimering av T_1 - og T_2 . Undersøkelsen ble utført med en SR (saturation recovery)-sekvens for estimering av T_1 og MSE (multi spinn-ekko) for T_2 .

4.7 Resultater fra pasientstudiet

For å visualisere fordelingene som kom frem fra pasientstudiet ble det laget forskjellige illustrasjoner over resultatene.

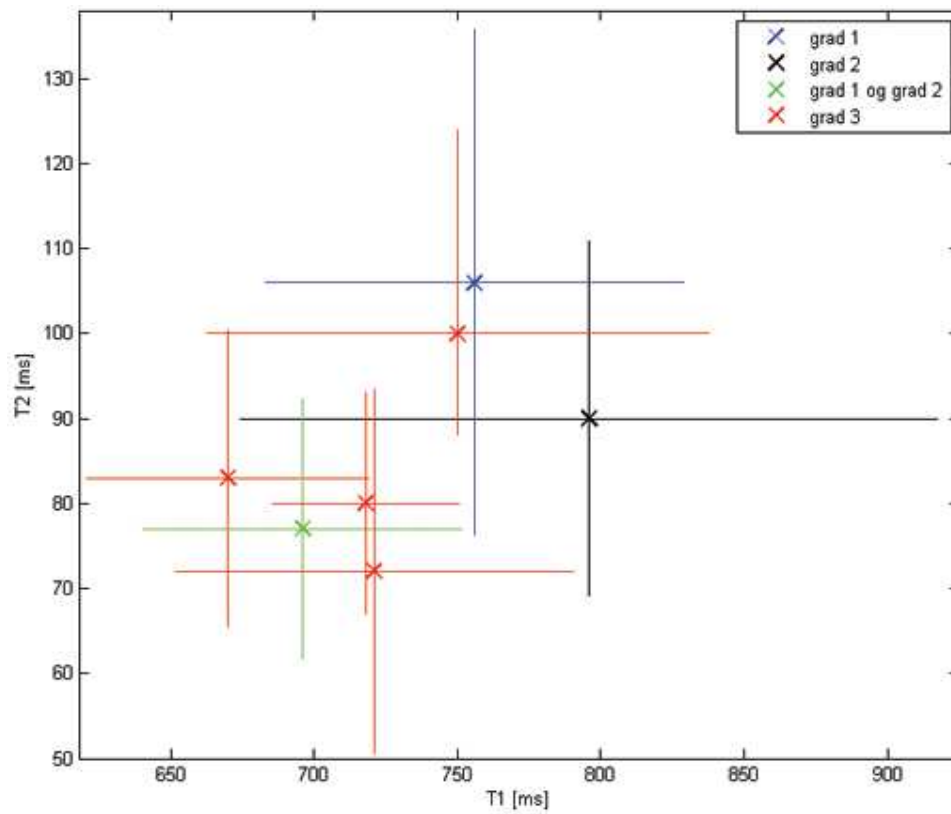
Massesenteret, samt standardavviket for T_1 og T_2 til hver enkelt pasient er vist i 4.11. Distribusjonsfordeling for hver gruppe er vist i figur 4.12. Tabell 4.7 viser gradering, massesenter, standardavvik for T_1 og T_2 samt median til verdiene figur 4.12 baserer seg på. Figur 4.12 viser projeksjonen av 3D-fordeling ned i $T_1 - T_2$ planet og jo større forekomsten av samme (T_1, T_2) er, jo høyere fargeintensitet har punktet. Fargestolpen viser hvor høyt skalaen går. Resultatet fra sammenligningen mellom massesentrene og signalintensitetene for FlairVISTA-sekvensen og T_1 -tidene er presentert i figur 4.14. merk at det er én mindre pasient her. Det er fordi FlairVISTA ikke ble tatt på den ene pasienten.

Tabell 4.6: T_1 og T_2 tider fra dette studiet og kvantitative studier fra litteraturen ved 3T. Verdiene er snittverdi \pm standardavvik, målt i ms.

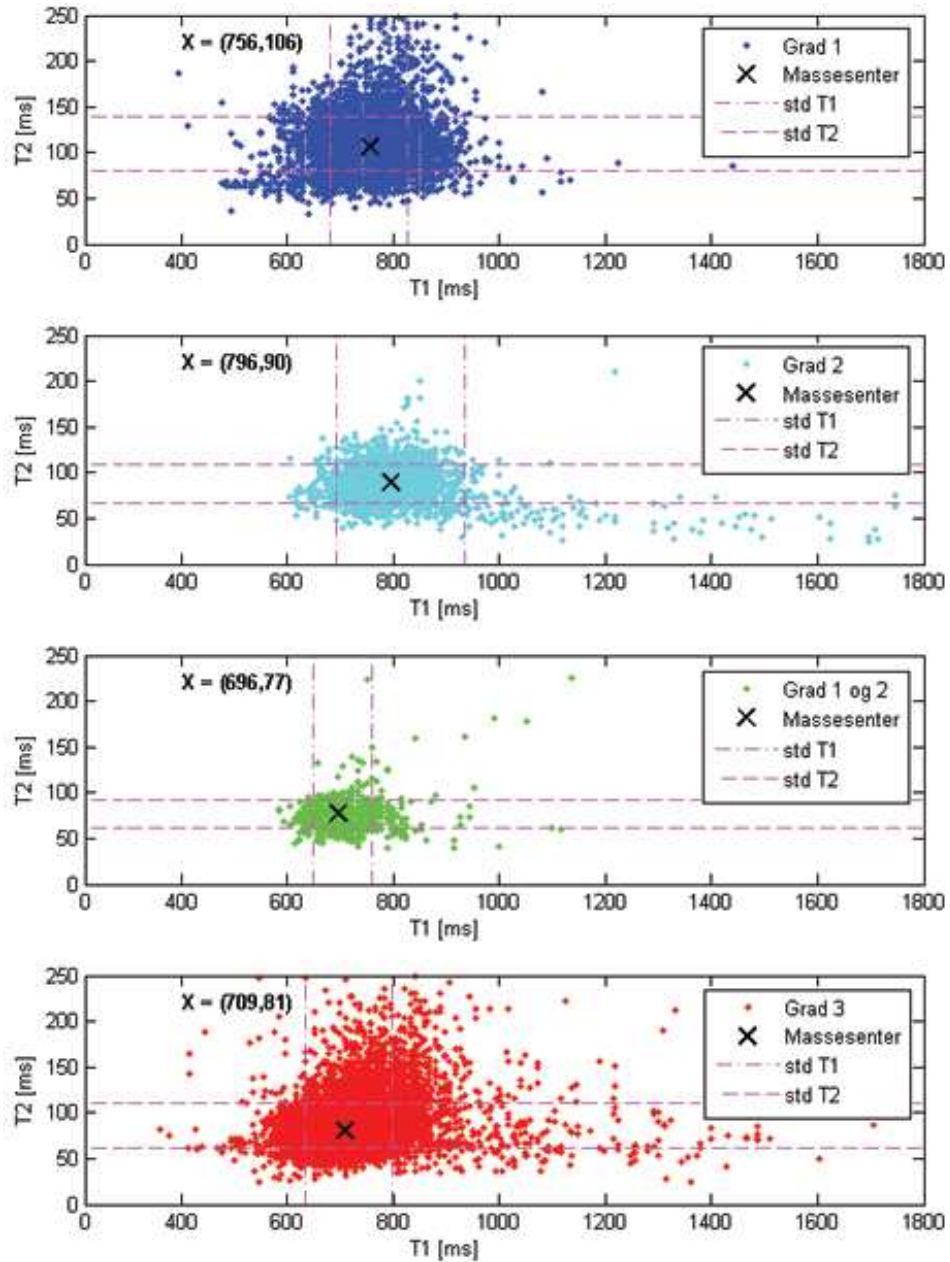
	GM	WM	Metode
T_1 [ms]			
Schmitt [14]	1165 \pm 88	719 \pm 33	IR TrueFISP
Wansapura [15]	1331 \pm 13	832 \pm 10	SR, snittverdi
Lu [13]	1209 \pm 109	699 \pm 38	IR, Frontal GM/WM
Lu [13]	1122 \pm 117	758 \pm 49	IR, Occipital GM/WM
Wright [16]	1600 \pm 110	840 \pm 50	MPRAGE
Gelman [10]	1763 \pm 64	847 \pm 43	Multislice Look Locker Sequence
Wang [17]	1337 \pm 8	900 \pm 3	FA, snittverdi
<hr/>			
Dette studiet	995 \pm 61	651 \pm 46	3D LL, Frontal GM/CC
Dette studiet	1004 \pm 58	600 \pm 38	3D LL FOS, Frontal GM/CC
Dette studiet	1561 \pm 46	752 \pm 35	3D LL FSSI, Frontal GM/CC
Dette studiet	1508 \pm 26	968 \pm 14	IR-FFE, Frontal GM/CC
T_2 [ms]			
Schmitt[14]	92 \pm 11	73 \pm 6	IR TrueFISP
Wansapura[15]	110 \pm 2	79.6 \pm 0.6	MSE, snittverdi
Lu[13]	79 \pm 5	81 \pm 3	CPMG, Occipital GM/WM
Lu[13]	88 \pm 3	69 \pm 2	CPMG, Frontal GM/WM
Briellmann[12]	98 \pm 2.8	76 \pm 3.4	CPMG, Hippocampus/Frontal WM
Briellmann[12]		91 \pm 4.0	CPMG, Parietal WM
Dette studiet	85 \pm 12	64.7 \pm 7	3D ME, Frontal GM/CC
Dette studiet	90.4 \pm 6	66.5 \pm 5.2	2D ME Frontal GM/CC

Tabell 4.7: Resultater for hvor massesenteret befinner seg og hva standardavviket for T_1 - og T_2 er hos alle pasientene.

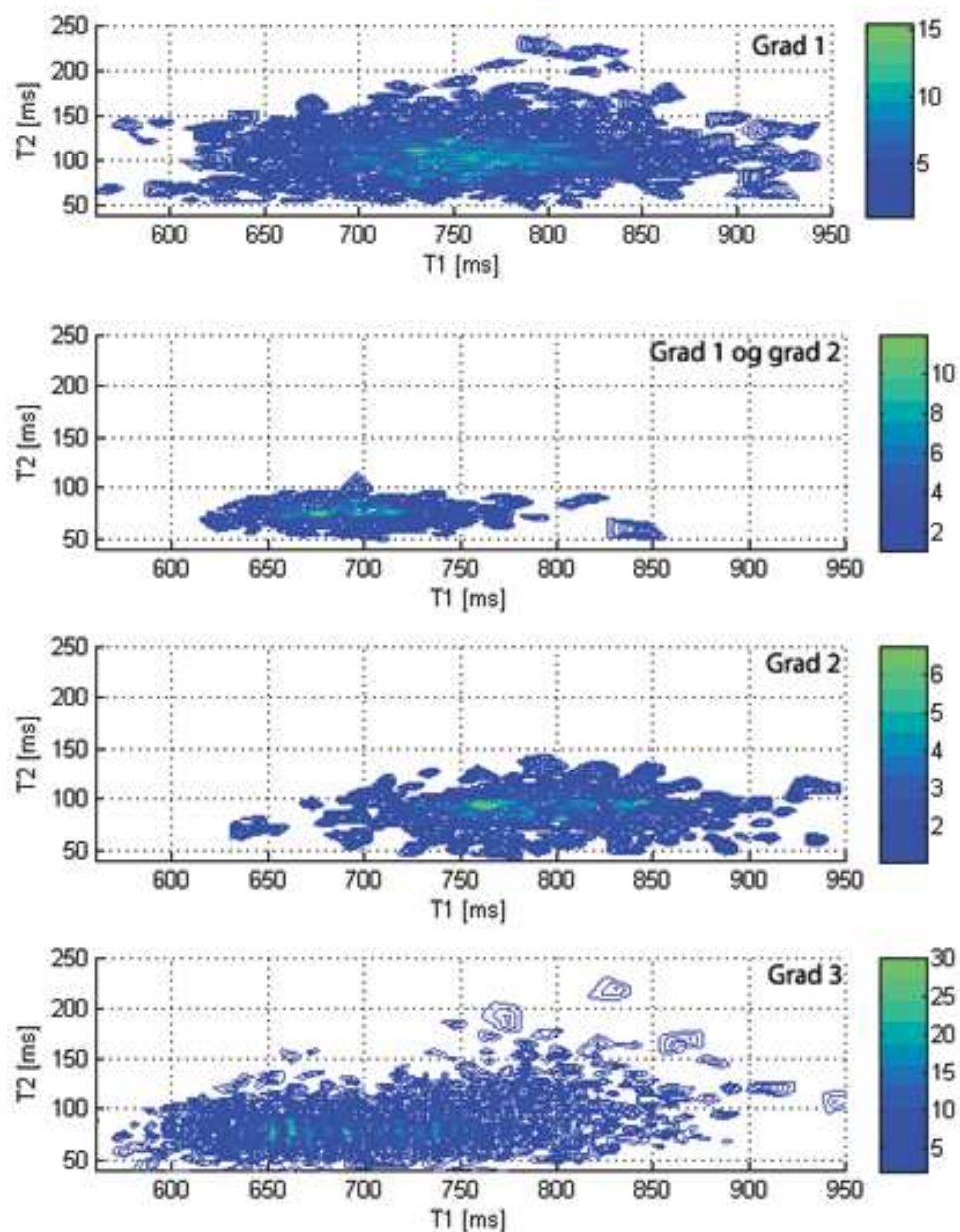
Pasient #	Grad	Massesenter	Std T_1	Std T_2	Median
1	1	(756,106)	73	30	(755,110)
2	1 og 2	(696,77)	55	15	(704,76)
3	2	(796,90)	122	21	(813,88)
4	3	(670,83)	49	17	(672,85)
5	3	(750,100)	88	24	(751,100)
6	3	(718,80)	65	26	(724,86)
7	3	(721,72)	139	20	(750,76)



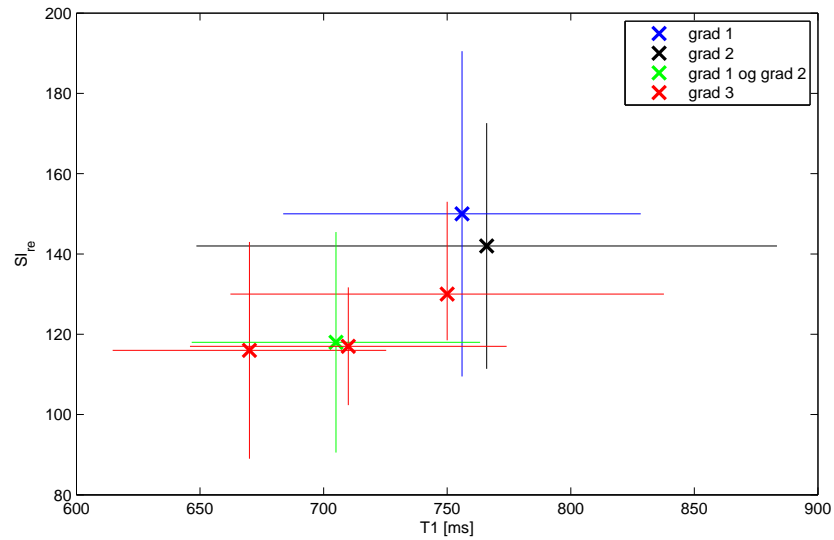
Figur 4.11: Figuren viser massesenteret til pikseldistribusjonen for T_1 og T_2 samt tilhørende standardavvik i T_1 - og T_2 retning for alle pasientene i studiet.



Figur 4.12: Figuren viser et 2-dimensjonalt parametrisk kart hvor x-aksen er T_1 -verdiene og y-aksen er T_2 -verdiene. Hvert punkt korresponderer til en spesifikk piksel i tumor. Standardavviket i T_1 og T_2 til relaksasjonsdistribusjonen for gruppene er også vist. Grad 1, grad 2, grad 1 og 2, og grad 3 består av henholdsvis 1, 1, 1 og 4 pasienter.

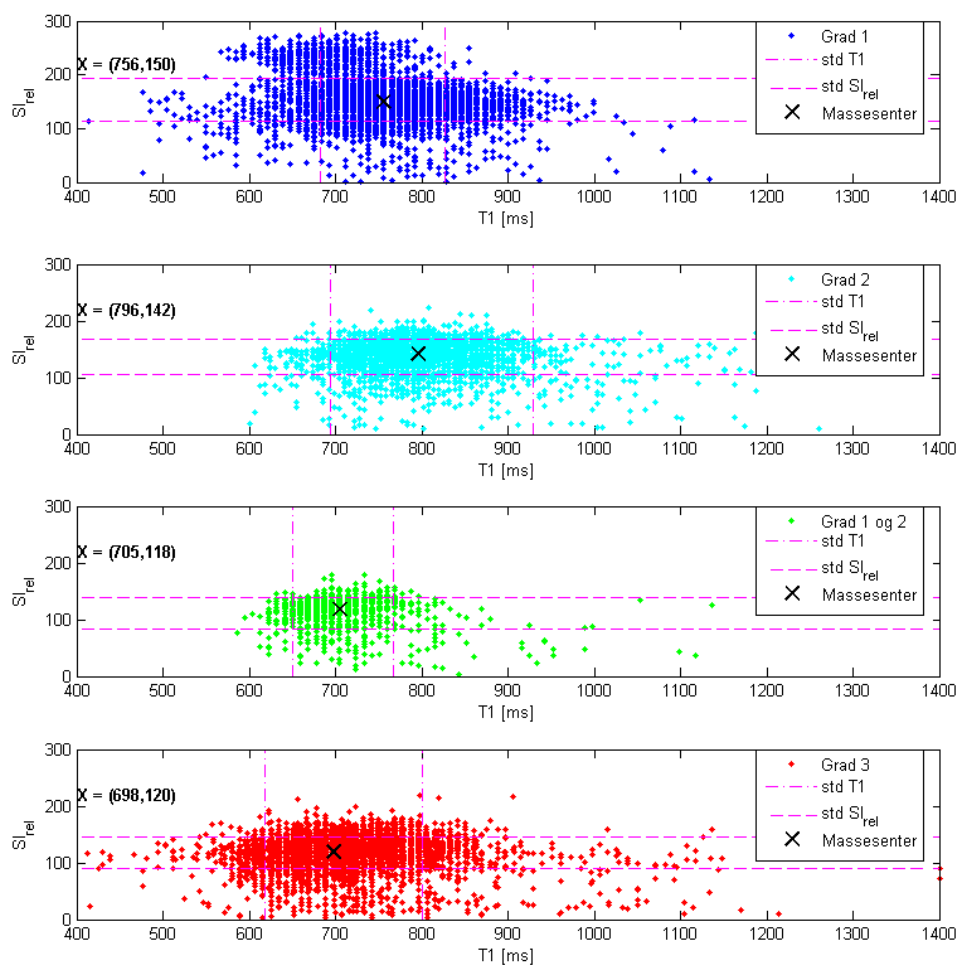


Figur 4.13: Distribusjonen på figuren er en projeksjon av parameterfordelingen til tumor ned i $T_1 - T_2$ planet og viser hvor mange ganger samme sett med (T_1, T_2) -verdier forekommer. Høy fargeintensitet representerer høy forekomst av samme (T_1, T_2) -verdi som vist på fargestolpen.

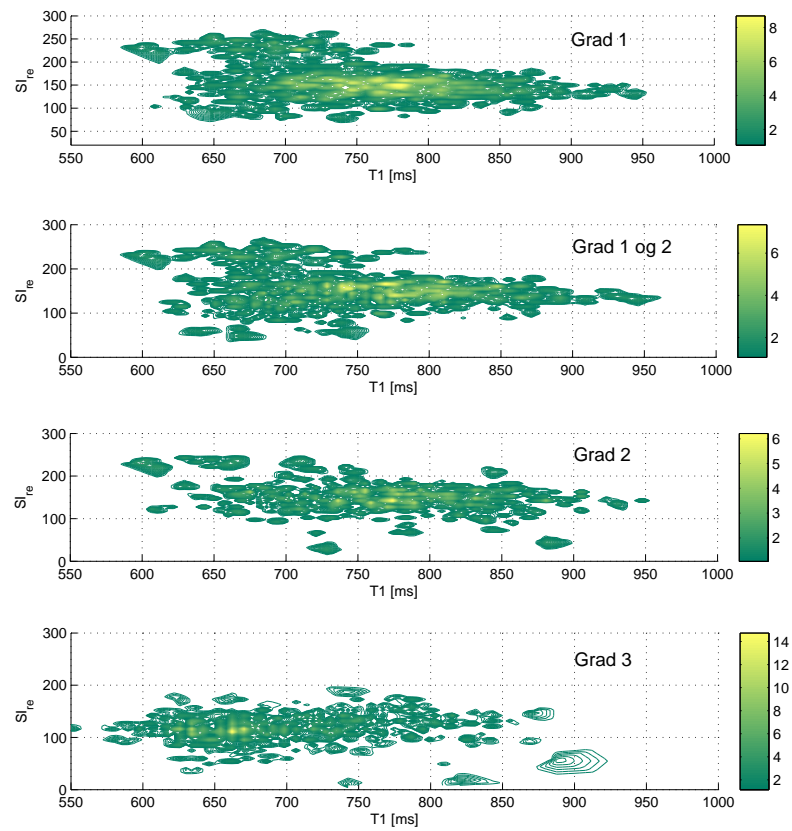


Figur 4.14: Figuren viser massesenteret til distribusjonen bestående av T_1 -verdier og normalisert signalintensitet mot hvit hjernesubstans i hypofysetumorene hos pasientene.

Figur 4.15 viser pikseldistribusjonen til T_1 og SI_{rel} . Hvert punkt korresponderer en spesifikk piksel i tumor med T_1 -verdi og signalintensitet som vist på figuren.



Figur 4.15: Figuren viser pikseldistribusjonen til T_1 og SI_{rel} . Hvert punkt korresponderer til en spesifikk piksel i tumor. Standardavviket i T_1 og SI_{rel} for gruppene er også vist. Grad 1, grad 2, grad 1 og 2, og grad 3 består av henholdsvis 1, 1, 1 og 3 pasienter.



Figur 4.16: Figuren viser distribusjonen bestående av T_1 -verdier og normalisert signalintensitet mot hvit hjernesubstans i hypofysetumorene hos pasientene. Intensiteten i hvert plott øker i takt med forekomsten av samme (T_1, SI_{rel}).

4.8 Forslag til optimalisert hypofyseprotokoll

Etter sekvensoptimalisering og erfaringer gjort i dette prosjektet anbefales det at følgende sekvenser brukes for scanning i fremtiden på pasienter med tumor på hypofysen:

- T13D for anatomisk kart.
- FLAIRVISTA for videre studier hvorvidt distribusjonen i T_2 -vektede bilder kan differensiere konsistensen på adenomer.
- T2-VISTA for bruk til segmentering av svulst.
- 2D T2ME for estimering av T_2 -tider.
- DWI-TSE-Msh med lav TSE-faktor for estimering av diffusiviten.
- 3D LL for estimering av T_1 -tider

Tabell 4.8 og 4.9 viser oversikt av parameterne brukt for henholdsvis DWI, T_2 og Look-Locker.

Tabell 4.8: Parametre brukt for DWI og T2ME

	DWI	T2ME
TR [ms]	2059	3000
TE [ms]	100	8· 20 ms
voxelsize[mm]	2.00/2.25/3.00	0.9/1.14/1.0
NSA	4	2
SENSE P reduction (AP)	1.7	No
slices	6	15
scan mode/technique	MS/SE	MS/SE
fast imaging mode	TSE multishot	GraSE
flip angle	90	90
diffusion mode	DWI	
b-factors	0/400/800	
scan time	10 min	4 min 15 sek

Tabell 4.9: Parametre brukt for Look-Locker

	Look Locker
TR [ms]	3.3
TE [ms]	1.64
voxelsize[mm]	1.34/1.16/2.00
SENSE P reduction (AP)	2.2
scan mode/technique	3D/FFE
slices	18
flip angle	4
TFE-factor	25
TFE-shots	69
beats	2
Look-Locker phases	32
min TI-delay [ms]	47
phase interval [ms]	84
scan time[min]	7 min

Kapittel 5

Diskusjon

Hovedfunnet i dette studiet er at harde og bløte hypofysesvulster sannsynligvis lar seg skille fra hverandre ved bruk av MRI. Av det som ble testet i dette prosjektet, er det T_1 -tidene sammen med signalintensiteten fra en FlairVISTA-sekvens som forutsier best konsistensen på hypofysesvulstene. Det viste seg ikke å være fruktbart og bruke massesentrene eller standardavvikene til noen av fordelingene for å avgjøre konsistensen. Figur 4.16 viser T_1 langs x-aksen og SI_{rel} langs y-aksen. SI_{rel} er et mål på hvordan signalintensiteten i hypofysetumoren er. Figuren viser en mer sentrert ansamling av T_1 -tider og SI_{rel} -verdier. I tillegg er fordelingen forskyvet mot lavere T_1 -tider og lavere SI_{rel} -verdier enn hos de øvrige svulstene. Fordelingen er med andre ord mer homogen for grad 3. Senteret for 'høy' forekomst ser ut til å ligge fordelt rundt 650 ms i T_1 -tid for grad 3, mens det ligger fordelt rundt 750-800 ms for de øvrige gruppene.

Videre ble det funnet at standardavvikene til fordelingene viser seg ikke å være en egnet indikator i differensieringen siden disse i stor grad overlapper hverandre for både (T_1, T_2) og (T_1, SI_{rel}) , som henholdsvis figur 4.12 og figur 4.15 viser. Fra disse figurene ser man også at massesentrene ligger innenfor samme intervall, og korrelerer dermed ikke mot konsistensen. Ved å se på standardavvikene og massesentrene for hver enkelt pasient for (T_1, T_2) -fordelingen, ser man fra figur 4.11 at massesentrene for tre av pasientene med grad 3 ligger forskøvet mot lavere T_1 - og T_2 -verdier enn de øvrige pasientene. Her er en trend til differensierbarhet. Den ene pasienten med hard gradering ligger forskøvet mot høye T_1 - og T_2 -verdier mens pasienten med to komponenter i svulsten ligger i samme område som hard gradering. Ut fra dette plottet kan det virke som dette er to avvikere. Massesenteret for graderingen til pasienten med to komponenter er neppe en god indikator siden spennet til høy forekomst av samme (T_1, T_2) -verdi er spredt utover et langt T_1 -intervall, som vist i figur 4.13. (T_1, SI_{rel}) -fordelingen vist i figur 4.14 tyder på at signalintensiteten i tumor på FlairVISTA normalisert mot hvit hjernesubstans

viser lavere verdi for harde tumorer enn bløte. Her ligger også pasienten med to tumorkomponenter, hvilket gjør det vanskelig å konkludere med noe. I figur 4.13 er T_2 plottet mot T_1 . Her er forekomsten av høye parameterverdier forskøvet mot lavere T_1 - og T_2 -verdier for grad 3 og tumoren med to komponenter. Trenden er til stede, men ikke like klar som fordelingen i figur 4.16.

For å kvalitetssjekke resultatene, ble en rekke sekvenser testet ut for å bestemme T_1 - og T_2 -tidene i fantom og hvit-og grå hjernesubstans. Resultatene foreligger i tabell 4.4 og 4.6. Fra tabell 4.6 ser man at LL-sekvensen brukt i prosjektet har underestimert T_1 -tidene for WM og GM i forhold til referansesekvenser, og fra fantomstudiet i tabell 4.4 har LL overestimert T_1 for lave tider sammenlignet med referansesekvensene, IR og T1wIR. Siden TR var 5000 ms for IR FFE-sekvensen er relaksasjonstiden for ROI 5 usikker. Man bør ha TR lik 5x forventet T_1 og hvis T1wIR viser korrekt verdi bør TR justeres opp til minst 6500 ms. For å finne den absolutt korrekte T_1 -tiden er fantomet avbildet med en T1wIR-TSE (T_1 weighted Inversion Recovery Turbo Spin Echo) sekvens med TR = 5000 ms IR delay = 50,80,120,180,250,250,350, 800, 1600, 3000 og 4000 hvor alle verdiene er målt i ms. Man ser også at at 3DLL FOS-sekvensen underestimerer T_1 mens 3DLL FSSI ikke gjør det. Grunnen til dette er ikke åpenbar, men kan være relatert til Philips-spesifikke sekvensimplementeringer og er en av tingene som bør undersøkes nærmere. Verdiene fra tabellene tyder på at LL brukt i prosjektet kun gir korrekte relaksasjonstider innenfor et ukjent T_1 -intervall og at feilestimatet øker mer jo høyere T_1 -verdiene er. Forutsatt at repeterbarheten¹ er den samme for en rekke fantomer med et spenn i relaksasjonstidene tilsvarende spennet i biologiske tider, kan man beregne en funksjon som beskriver sammenhengen mellom feilestimatene og reell verdi og korrigere T_1 -tidene med hensyn på denne. Dette er ikke blitt gjort i dette studiet.

Først tenkte man at underestimering av T_1 -tidene var grunnet saturasjonseffekter, det vil si at signalet ble 'mettet' og at den totale magnetiseringen ikke har nok tid på å gjenvinnes helt til neste inversjonspuls anvendes. For å teste om dette var tilfellet, ble det gjort målinger på en rekke fantomer med forskjellige konsentrasjoner av saltvann og magnevist. Det er tilfeldig at undersøkelsen ble gjort på et annet fantom. Hos hypofysepasientene ble $TR = 6000ms$ brukt. For å være sikker på at magnetiseringen ble gjenvunnet frem til neste inversjonspuls ble sekvensen også testet ut med $TR = 15000ms$. Resultatet er gitt i tabell 4.5. T_1 er ikke signifikant forskjellig mellom de to forsøkene og vi kan dermed konkludere fra dette at saturasjon ikke forklarer hvorfor T_1 er blitt underestimert. I prinsippet gjør det ikke noe at anvendt sekvens har underestimert tidene. Det viktigste er at den

¹Med repeterbarhet menes at målingene er gjort flere ganger med samme måleprosedyre ved forskjellige tidspunkter

klarer å differensiere *forskjellige* relaksasjonstider, hvilket er vist i fantom- og pasientstudiet. Konsekvensene av underestimeringen fører til at massesentrene og fordelingene forskyves mot lavere T_1 -tider. Et problem dette fører med seg er at gruppene blir mindre differensierbare hvis de i utgangspunktet hadde T_1 -tider som var 'nærme' hverandre.

Problematikken med foldover-artefakter for 3DT2ME sekvensen kan ha ført til systematiske feil i estimeringen av T_2 -tider. Siden svulsten alltid har ligget i midten av bildevolumet for alle opptakene er dette området mindre utsatt for foldover-artefakter enn ytterpunktene. Hvorvidt dette har mye å si for T_2 -verdiene som er blitt estimert må testes ut på en hypofysepasient med en alternativ sekvens slik at man kan beregne påvirkningen av artefaktene i tumorvolumet. Figur 4.8 viser signalforløpet på samme pasient tatt med en T2ME-3D- og T2ME-2D sekvens. En ROI er plassert på samme posisjon for samme pasient for begge sekvensene. Det avtagende forløpet for 3D-sekvensen mer ustabil enn foreløpet for 2D-sekvensen. I tillegg er ekkosintervallet kortere for 2D-sekvensen. Dette er to faktorer som sannsynligvis har gjort T_2 -estimatene fra kurvetilpasningen mindre nøyaktig for 3D-sekvensen. Effekten av dette er ikke blitt kvantifisert i studiet. Alle pasienter i studiet ble scannet med en 3D T2-sekvens. Som nevnt i seksjon 2.3 er 3D-sekvenser sensibel for foldover-artefakter. For bilder som blir tatt sagittalt i midtlinjen er ikke alltid foldover-artefakter like enkelt å se for det utrente øyet. Dette er fordi strukturen er nogenlunde symmetrisk om midtlinjen. Ved å scanne bilder paramedialt kommer disse artefaktene mer tydelig frem på sekvensen brukt for estimering av T_2 -tider i prosjektet (se figur 4.6). Bildekvaliteten er merkbart bedre for denne sekvensen sammenlignet mot sekvens brukt i prosjektet for estimering av T_2 -tider. Se tabell 4.6 for sammenligning mot litteraturen. Basert på resultatet av sekvensoptimaliseringsstudiet anbefales det å bruke Multi Slice 2D og ikke 3D-baserte sekvenser for T_2 -analyse. Dette er fordi man vil lettere unngå foldoverartefakter, kontrasten på bildene er bedre, og signalet er høyere.

For å finne ut om egenproduserte metoder kodet i Matlab gir samme estimat for relaksasjonstider og ADC-verdier som nordicICE, hvilket er et kvalitetssjekk produkt, ble dette testet. Det er blitt antatt at nordicICE gir 'fasitsvaret' i og med at metodene brukt for utregning er kvalitetssjekk. Tabell 4.2 viser utregnede verdier for ROI-er plassert på T_1 -kart som vist i figur 4.2. Tabell 4.1 viser utregnede verdier for ROI-er plassert på T_2 -kart som vist i figur 4.1 og tabell 4.3 viser utregnede verdier for ADC-kartene. Verdiene for alle utregningene er sammenfallende, hvilket innebærer at programmet kodet i Matlab gir korrekte estimater av T_1 , T_2 og ADC.

Fra tabell 4.6 ser man at estimatet gjort av 3D LL FSSI-sekvensen gir

resultater for T_1 tider som er nærmere kvantitative studier enn de øvrige sekvensene som ble brukt. Tidsbruket 3D LL FSSI-sekvensen ble målt til rundt 12 minutter på samme geometri som 3D LL brukte cirka 7 minutter å avbilde. 12 minutter er forholdsvis lang scannetid. Det virker som at en 3D LL-sekvens fint går an å bruke siden den differensierer forskjellige relaksasjonstider godt nok til å avgjøre tumors konsistens sammen med FlairVISTA. Det anbefales derfor at man bruker 3D LL i eventuelle videre studier av hypofysesvulster.

Kapittel 6

Konklusjon

Fra pasientstudiet kan man skille harde svulster fra bløte svulster. Dette resultatet er basert på syv pasienter fordelt på fire grupper. Pasientmaterialet er med andre ord svært begrenset i forhold til hva som trengs for å kunne gi en sikker konklusjon fra statistiske metoder. Med andre ord trenger man erfaring fra et større pasientmateriale. Det foreslås derfor at studiet fortsettes til man har et tilfredsstillende antall pasienter fordelt likt i alle grupper.

Den kliniske betydningen av funnet er at kirurgene kan få kunnskap om konsistensen *før* de begynner å operere ut hypofysesvulsten. Dette vil igjen ha betydning for om svulsten skal opereres gjennom nesen eller om kraniet skal åpnes. Å operere en svulst gjennom nesen er tryggere og bedre for pasienten siden man slipper å måtte åpne hodet og gå gjennom nerver hvilket er forbundet med fare for å skade hjernen. I dag starter man alltid operasjonen med å gå gjennom nesen. Hvis det viser seg at hypofysen er for hard til at den kan fjernes, så må kirurgene gjøre to inngrep. Først gjennom nesen, så gjennom kraniet. Grunnen for at de alltid starter med å gå gjennom nesen er at det er et fåtall av pasientene som har hard tumor. Hos pasienter med hard tumor vil man da slippe å gå gjennom nesen. Dette er forbundet med kortere operasjonstid, raskere mobilisering og restituering av pasientene.

Opprinnelig var det 11 pasienter med svulst på hypofysen som ble scannet før operasjon siden prosjektet startet. På grunn av bevegelse av hodet under MRI-opptaket ble bildene ubrukelige for den ene pasienten. To av pasientene ble ikke analysert på grunn av teknisk svikt under scanning. Den siste pasienten ble ikke scannet med sekvensene som trengs for å gjøre analysen siden undertegnede ikke var tilstede ved tidspunktet scanningen foregikk.

Ved fremtidige studier anbefales det å implementere optimalisert protokoll. Dette inkluderer DWI-sekvensen. Diffusjonssekvensen gir gode resultater i forhold til hva som anvendes i klinikken på kontrollscanning av hypofyse-

asienter ved 1.5 Tesla. Data fra denne sekvensen vil føre til at man har flere parametere som kan være med på å bestemme konsistensen. Dette vil sannsynligvis føre til en sikrere kvantifisering av konsistensgraderingen. I tillegg anbefales at man utvikler en sekvens for bestemmelse av MTC. Som nevnt i innledningen er MTC et resultat av interaksjoner mellom makromolekyler og frie protoner. Basert på hypotesen om at harde og bløte svulster har forskjellig populasjon av proton-holdige makromolekyler kan det muligens forventes en forskjell i MTC mellom klassene.

Appendiks

Tillegg A

Ordliste

ADC - Aparent Diffusion Coefficient.

Adenom - godartet kjertelsvulst i tarmkanalen, lunger, lever eller indre sekretoriske organer.

Angiografi - medisinsk billediagnostisk metode, hvor et MR-bilde blir tatt for å fremstille innsiden av blodfylte strukturer som arterier og vener.

Adenectomi - Kirurgisk fjerning av adenom.

B_0 - statisk magnetfelt i MR-maskinen.

B_1 - Eksitasjonspuls fra RF-transmitter.

Båndbredde: Mål på bredden av frekvenser som genereres i en RF-puls

CPMG - Carr Purcell Meiboom Gill. Spin ekko som består av en 90-graders RF-puls etterfulgt av flere 180-graderspulser.

CSF - Cerebrospinalvæske.

CT - Computer Tomography. Røntgenapparat som roterer rundt pasienten og danner 3D-volum av kroppen.

DTI - Diffusion Tensor Imaging.

DWI - Diffusion weighted imaging

EPI - Echo Planar Imaging.

fMRI - Functional MRI.

Fourier-transformasjon - Matematisk operasjon som transformerer frekvens og fase til posisjon i MRI.

HASTE - Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo

Koronal - vertikalt plan som deler kroppen i en fremre og bakre del.

LL = Look Locker

LL3D FOS = Look Locker 3D Fold Over Suppression

LL3D FSSI = Look Locker 3D Foldover Slice Selective Inversion

LLM2D = Look Locker Multi Slice 2D.

MRI - Magnetic Resonance Imaging.

MTC - Magnetization Transfer contrast

Partiell volumeffekt - tap av kontrast mellom to nærliggende vev i et bilde grunnet for liten oppløsning slik at mer enn en vevstype befinner seg i samme vekslel.

ROI - Region of interest

Sagittalt plan - plan som går loddrett gjennom legemets midtlinje forfra og bakover

T = Tesla, måleenhet for magnetisk flukstetthet (omtales som magnetisk feltstyrke)

T1 - Longitudal relaksasjonstid, spinn-gitter relaksasjon. Gjenvinning av z-magnetisering

T2 - Transversal relaksasjonstid, spinn-spinn relaksasjon. Tap av xy-magnetisering.
TOF - Time of Flight Angiography, brukes til å avbilde blodkar.
TE - Time Echo, representerer tiden mellom 90 graders RF-puls og midtpunktet på ekkot i spin echo og inversion recovery sekvenser.
TR - Time repetition. Tiden mellom hver 180 graders inversjonspuls.
TI - Tid mellom hver inversjonspuls
Transversal - på tvers av
TSE - Turbo Spin Echo
TI - Inversjonstid - tiden fra inversjonspuls til utlesing av senter av k-space.
Transphenoidal = gjennom bihulene.
SNS = sentralnervesystemet.

Tillegg B

Matlabkode

Her er koden skrevet i Matlab til å gjøre analysen med presentert:

```
function T1LookLocker
%program for å regne ut T1-tider
clear all
%Laster inn hvert LL-snitt
directory = 'E:\NEW\pasienter\Pasient1\LL_snitt\'
for var=1:18
    var_string = int2str(var)
    g = strcat(directory,var_string)

    cd(g)

        metadata=dicominfo('Image#001.dcm');
        row = metadata.(dicomlookup('0028', '0010'));
        col = metadata.(dicomlookup('0028', '0011'));

matrix_3D=zeros(row,col,32);
options = optimset('Display','off');

str1='image#00';
str4='image#0';
str3='.dcm';
for k=1:32
    str2= int2str(k);
    if k<10

        str_end=strcat(str1,str2,str3);
        matrix_3D(:,:,k)=dicomread(str_end);

    elseif k>=10
        str_final = strcat(str4,str2,str3);
        matrix_3D(:,:,k)=dicomread(str_final);

    end

end
```

```

end

matrix_3D_gaussian = zeros(row,col,32);
%Gaussisk filter med str 12x12:
gaussian_filter = fspecial('gaussian',[12 12]);
for k=1:32
    matrix_3D_gaussian(:,:,k) = imfilter(matrix_3D(:,:,k),...
    gaussian_filter);
end
assignin('base','matrix_3D_gaussian',matrix_3D_gaussian);

%%%%% READ NIFIT-FILES%%%%%
%Leser inn Binærfilter:
Start = 'E:\NEW\pasienter\Pasient1\BinaryROI\';
img_files = dir(Start);
img_files = img_files(3:end);
image_vol = spm_vol(fullfile(Start,img_files(1).name));
%laster hele nifti-volumet(dvs alle bildene)
%OBS: pass da på å bare ha nifit-filen i denne katalogen
%samt SPM installert

cat_matrix = [];

for n=1:image_vol.dim(3) %for n=1
%laster et bestemt slice, hvor n bestemmer hvilket
    image_slice = spm_slice_vol(image_vol,spm_matrix([0 0 n]),...
    image_vol.dim(1:2),1)';
    cat_matrix(:,:,n) = image_slice; %%Bildematrix
    %figure,imagesc(image_slice),colormap(gray)
end

%NB: verdiene på binærfilteret er 0 og 1000 -
% må reskalere til 0 og 1.
for i=1:row
    for j=1:col
        for n=1:18
            if cat_matrix(i,j,n)==1000
                cat_matrix(i,j,n)=1;
            end
        end
    end
end

segmented_matrix=zeros(row,col,32);
for n=1:32
    segmented_matrix(:,:,n) = (cat_matrix(:,:,var)).*...
    (matrix_3D_gaussian(:,:,n));
end

```

```

min_TI_delay = 47.1; % varierer for
phase_interval = 84; % hver pasient, må bruke informasjon fra consol.

Time_echo(1)=min_TI_delay;
for i=1:31
    Time_echo(i+1)=min_TI_delay+i*phase_interval;
end
TE = (squeeze(Time_echo))'; %ECHO TIME
deltaTE = phase_interval;

LL_image = double(zeros(row,col));
LL_image2 = double(zeros(row,col));

alpha = 4; %flip angel
%tau = 84; %time between each alpha pulse.
v = cosd(alpha);

%curvefit using lsqcurve
tic % tar tiden og avsluttes med toc.

a=1;
for i=1:row
    for j=1:col %options = optimset('Display','off');

        relaxation_vector = squeeze(segmented_matrix(i,j,:));
        [position_min,I]=min(relaxation_vector);

%I = posisjon hvor min(relaxation_vector) befinner seg
%Tipper initialverdier som kurvetilpasningen bruker.

        a1 = relaxation_vector(1);
        a2 = 2;
        a3 = 1/(TE(I)/log(2));

%betingelser for forkastelse av vektorer:
        if relaxation_vector(1)==0 || ...
            relaxation_vector(end)>relaxation_vector(1)||...
                relaxation_vector(end)<10;
            continue
        else

            x_initial = [a1 a2 a3];
            assignin('base','x_initial',x_initial);
%kaller lsqcurvefit og bruker funksjonen i Matlabfilen "LookLockerFit.m"
            x = lsqcurvefit(@LookLockerFit,x_initial,TE,...
                relaxation_vector,[],[],options);
            %Forkaster T1 under 350 og over 2000.
            if ((1/x(3))<350) || ((1/x(3))>2000)

```



```

        continue
    else
        LL_image(i,j) = 1/x(3);
        LL_image2(i,j)= (phase_interval/x(3)+log(v))...
        /phase_interval;
    end
end
end
end
end
toc

LookLocker = uint16(LL_image2);
metadata=dicominfo('Image#001.dcm');
% Må bruke RescaleSlope slik at pixelverdiene får rett verdi i
% nordicICE siden vi kopierer headeren slik at z-posisjonen
% til bildet er tilgjengelig for koregistrering.

RescaleSlope = metadata.(dicomlookup('0028', '1053'));
dicomwrite(LookLocker./RescaleSlope,'LookLocker.dcm',metadata,...
'CreateMode','copy')
assignin('base','LL_image',LL_image);
end

```

Funksjon som beskriver tilpasningsfunksjon er gitt i filen LookLockerFit.m og består av:

```

function fun = T1LookLocker(x,TE)
fun = x(1)*abs(1-x(2))*exp(-x(3).*TE);

```

Koden for å regne ut T_2 -kartene er presentert her:

```

function T2
cd('E:\NEW\pasienter\Pasient1\T2_snitt\1\')

%Laster inn headeren for bildene:
metadata1=dicominfo('Image#001.dcm');
metadata2=dicominfo('Image#002.dcm');
metadata3=dicominfo('Image#003.dcm');
metadata4=dicominfo('Image#004.dcm');
metadata5=dicominfo('Image#005.dcm');
metadata6=dicominfo('Image#006.dcm');
metadata7=dicominfo('Image#007.dcm');
metadata8=dicominfo('Image#008.dcm');

%Henter ut echotidene fra headere:
TE = ...
[metadata1.(dicomlookup('0018', '0081'))...
metadata2.(dicomlookup('0018', '0081'))...
metadata3.(dicomlookup('0018', '0081'))...
metadata4.(dicomlookup('0018', '0081'))...

```

```

metadata5.(dicomlookup('0018', '0081'))...
metadata6.(dicomlookup('0018', '0081'))...
metadata7.(dicomlookup('0018', '0081'))...
metadata8.(dicomlookup('0018', '0081'))]';

directory = 'E:\NEW\pasienter\Pasient1\T2_snitt\'

options = optimset('Display','off');
for var = 1:15 %Antall snitt
    var_string = int2str(var);
    g = strcat(directory,var_string);
    cd(g)

    row = metadata1.(dicomlookup('0028', '0010'));
    col = metadata1.(dicomlookup('0028', '0011'));
    matrix_3D=zeros(row,col,8);

    for k=1:8
        str1='Image#00';
        str2= int2str(k);
        str3='.dcm';
        str_final=strcat(str1,str2,str3);
        matrix_3D(:,:,k)=dicomread(str_final);
    end

    matrix_3D_gaussian = zeros(row,col,8);
    gaussian_filter = fspecial('gaussian',[12 12]);
    for k=1:8
        matrix_3D_gaussian(:,:,k) = imfilter(matrix_3D(:,:,k),gaussian_filter);
    end
    assignin('base','matrix_3D_gaussian',matrix_3D_gaussian);

    t2_image = double(zeros(row,col));
    t2_image2 = double(zeros(row,col));

    deltaTE = 10;
    assignin('base','TE',TE);

    %finne cutoff verdi ved hjelp av Otsus metode.
    maximus=squeeze(max(max(matrix_3D(:,:,1))));
    threshold_image = dicomread('image#001.dcm');
    threshold_level = graythresh(threshold_image);
    cutoff = maximus*threshold_level;

    tic
    for i=1:row %for i=1:240
        for j=1:col %options = optimset('Display','off');

```



```

for i=1:row
    for j=1:col
        if (t2_image(i,j)<0 || t2_image(i,j)>250)
            t2_image(i,j)=0;
        else
            continue
        end
    end
end
end
toc

assignin('base','t2_image',t2_image);
%assignin('base','t2_image2',t2_image2);
t2_image_uint = uint16(t2_image);
metadata=dicominfo('Image#001.dcm');
RescaleSlope = metadata.(dicomlookup('0028', '1053'));
%deler på rescaleslope for at verdien som vises skal bli
%korrekt i nordicICE. vist i matlab blir T2-filene feil.
dicomwrite(t2_image_uint./RescaleSlope,'t2_image_uint.dcm',...
metadata,'CreateMode','copy')
end

```

Programmet skrevet for å lage mesh, contour-plot og 3D-distribusjon over fordelingen:

```

clear all
clc

Start = 'E:\NEW\WMGM\T1\';
laster hele nifti-volumet (OBS: pass da på å bare ha nifit-filen i denne katalogen)
img_files = dir(Start);
img_files = img_files(3:end);
image_vol = spm_vol(fullfile(Start,img_files(1).name));

cat_matrix = [];

%laster et bestemt slice, hvor n bestemmer hvilket:
for n=1:image_vol.dim(3)% for n=1
    image_slice = spm_slice_vol(image_vol,spm_matrix([0 0 n]), ...
    image_vol.dim(1:2),1)';
    LL_matrix(:, :,n) = image_slice; %%Bildematrise
end

Start = 'E:\NEW\WMGM\T2\';noImages=15,m=240;
img_files = dir(Start);
img_files = img_files(3:end);
image_vol = spm_vol(fullfile(Start,img_files(1).name));

cat_matrix = [];
%laster et bestemt slice, hvor n bestemmer hvilket

```

```

    for n=1:image_vol.dim(3)% for n=1
        image_slice = spm_slice_vol(image_vol,spm_matrix([0 0 n]),...
            image_vol.dim(1:2),1)';
        T2_matrix(:,:,n) = image_slice; %%Bildematrise
    end

%vektorisere bildematrise:

res = m;
LL_vector = zeros(res^2*noImages, 1);
T2_vector = zeros(res^2*noImages, 1);

for i = 1:noImages
    gg = reshape(LL_matrix(:,:,i),1,[])';
    LL_vector((res^2*(i-1)+1):(res^2*i)) = gg;
end
for j = 1:noImages
    qq = reshape(T2_matrix(:,:,j),1,[])';
    T2_vector((res^2*(j-1)+1):(res^2*j)) = qq;
end
T1_T2 = cat(2,LL_vector,T2_vector);

%Ekskludere radene hvor 0 forekommer på en eller begge col:
%Finner posisjonen der alle er ikke 0:
index = find(T1_T2(:,1)~=0);
% ny matrise der alle 0-ere i kolonne 1 (samt kolonne 2) er fjernet:
new = [T1_T2(index,1) T1_T2(index,2)];
%Gjør det samme for 2. kolonne.
index_new = find(new(:,2)~=0);
final = [new(index_new,1) new(index_new,2)];
% Det går også an å skrive følgende
% final=gg(all(gg~=0,2),:) mest elegant.

opts = statset('Display','final');
%bruker k-means til å finne massesentrene
%hvor n er antall man vil ha ut.
[idx,ctrs,sumd] = kmeans(final,n,'Distance','city',...
    'Replicates',1,'Options',opts);

stdT1 = std(final(:,1));
stdT2 = std(final(:,2));
StandardDeviation = [stdT1 stdT2]
meanT1 = mean(final(:,1));
meanT2 = mean(final(:,2));
mean=[meanT1 meanT2]
final=round(final);
k=1;
%beregne hvor mange ganger samme T1,T2 forekommer.
for i=1:length(final)

```

```

if(final(i,1)~=0)
x=final(i,1);
y=final(i,2);

    G = find(final(:,1)==x & final(:,2)==y);

    kor_x(k)=x;
    kor_y(k)=y;
    kor_z(k)=length(G);

    for j=1:length(G);
        final(G(j),1)=0;
        final(G(j),2)=0;

    end;

    k=k+1;

else
    continue

end;

end;

plot3(kor_x,kor_y,kor_z,'.') %plotter 3D-distribusjon

%Mesh/Surf/3DPLLOT:
figure,

[X Y] = meshgrid(kor_x,kor_y);

xmin = (min(kor_x));
ymin = (min(kor_y));
xmax = (max(kor_x));
ymax = (max(kor_y));

xres = (xmax/3);
yres = (ymax/3);

xv = linspace(xmin, xmax, xres);
yv = linspace(ymin, ymax, yres);
[Xinterp,Yinterp] = meshgrid(xv,yv);

Zinterp = griddata(kor_x,kor_y,kor_z,Xinterp,Yinterp);

colormap summer
konturplot i 3D:

```

```
h=contour3(Xinterp,Yinterp,Zinterp,100);  
h=surf(Xinterp,Yinterp,Zinterp);  
xlabel('T1 [ms]')  
ylabel('T2 [ms]')  
  
colormap(winter(10))  
  
shading interp  
%END Mesh/Surf/3DPL0T
```

Bibliografi

- [1] C. Yang, H. Zhang, H. Wang, M. Chen, D. He, and C. Ke, “[Controlled pathological study and preoperative MRI evaluation of the consistency of pituitary adenomas],” *Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer*, vol. 21, no. 6, p. 675, 2002.
- [2] A. Pierallini, F. Caramia, C. Falcone, E. Tinelli, A. Paonessa, A. Ciddio, M. Fiorelli, F. Bianco, S. Natalizi, L. Ferrante, *et al.*, “Pituitary Macroadenomas: Preoperative Evaluation of Consistency with Diffusion-weighted MR Imaging-Initial Experience 1,” *Radiology*, vol. 239, no. 1, pp. 223–231, 2006.
- [3] D. J. Griffiths, *Introduction to Quantum Mechanics*. Pearson Prentice Hall, 2nd, ed., 2005.
- [4] E. Stejskal and J. Memory, *High Resolution NMR in the Solid State*. Oxford, 1st ed., 1994.
- [5] A. Fransson, P. Andreo, and R. Pötter, “Aspects of MR image distortions in radiotherapy treatment planning,” *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 177, no. 2, pp. 59–73, 2001.
- [6] E. Mark, M. Haacke, and R. Brown, *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Wiley-Liss, 1999.
- [7] H. Gray, *Anatomy of the human body*. Lea & Febiger, 1918.
- [8] I. Kay and R. Henkelman, “Practical implementation and optimization of one-shot T1 imaging,” *Magn Reson Med*, vol. 22, no. 2, pp. 414–24, 1991.
- [9] W. V. W.H. Press, S.A. Teukolsky and B. Flannery, *Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 3rd ed., 2007.
- [10] N. Gelman, J. Ewing, J. Gorell, E. Spickler, and E. Solomon, “Interregional variation of longitudinal relaxation rates in human brain at 3.0 T: relation to estimated iron and water contents,” *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 45, no. 1, pp. 71–79, 2001.
- [11] C. Georgiades, R. Itoh, X. Golay, P. van Zijl, and E. Melhem, “MR imaging of the human brain at 1.5 T: regional variations in transverse relaxation rates in the cerebral cortex,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 22, no. 9, pp. 1732–1737, 2001.

- [12] R. Briellmann, A. Syngeniotes, S. Fleming, R. Kalnins, D. Abbott, and G. Jackson, "Increased anterior temporal lobe T2 times in cases of hippocampal sclerosis: a multi-echo T2 relaxometry study at 3 T," *American Journal of Neuroradiology*, vol. 25, no. 3, p. 389, 2004.
- [13] H. Lu, L. Nagae-Poetscher, X. Golay, D. Lin, M. Pomper, and P. van Zijl, "Routine clinical brain MRI sequences for use at 3.0 Tesla," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 22, no. 1, 2005.
- [14] P. Schmitt, M. Griswold, P. Jakob, M. Kotas, V. Gulani, M. Flentje, and A. Haase, "Inversion recovery TrueFISP: quantification of T 1, T 2, and spin density," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 51, no. 4, 2004.
- [15] J. Wansapura, S. Holland, R. Dunn, and W. Ball Jr, "NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla.," *J Magn Reson Imaging*, vol. 9, no. 4, pp. 531–8, 1999.
- [16] P. Wright, O. Mougin, J. Totman, A. Peters, M. Brookes, R. Coxon, P. Morris, M. Clemence, S. Francis, R. Bowtell, *et al.*, "Water proton T 1 measurements in brain tissue at 7, 3, and 1.5 T using IR-EPI, IR-TSE, and MPRAGE: results and optimization," *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 121–130, 2008.
- [17] J. Wang, M. Qiu, H. Kim, and R. Constable, "T1 Measurements incorporating flip angle calibration and correction in vivo," *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 182, no. 2, pp. 283–292, 2006.