Antti Korvenoja, Riikka Ruuth ja Linda Kuusela

Kohti kvantitatiivista magneettikuvausta?

Synteettiset kontrastit magneettikuvauksessa

Synteettinen magneettikuvaus on menetelmä, jolla kudoksen magneettisia ominaisuuksia kvantitatiivisesti määrittämällä voidaan luoda kuvia, joiden painotus jäljittelee tavanomaisten magneettikuvien painotuksia, tai luoda aivan uudenlaisia kontrasteja. Aiemmin menetelmän kliinisen käytön esteenä oli kvantitatiivisen magneettikuvauksen hitaus. Nopeampia menetelmiä on kuitenkin kehitetty, ja tuotteistus on edennyt. Yhdellä kuvauksella voidaan suhteellisen lyhyessä ajassa saada useilla eri painotuksilla kuvia, joiden tavanomaiseen kuvaamiseen tarvitaan useita peräkkäisiä erikseen kuvattavia kuvasarjoja. Toisaalta saadaan kvantitatiivista tietoa kudosten ominaisuuksista. Synteettiset kontrastit saattavatkin muodostaa yhteyden kvantitatiivisen magneettikuvauksen ja tavanomaisen kvalitatiiviseen kuvien arviointiin perustuvan diagnostiikan välille.

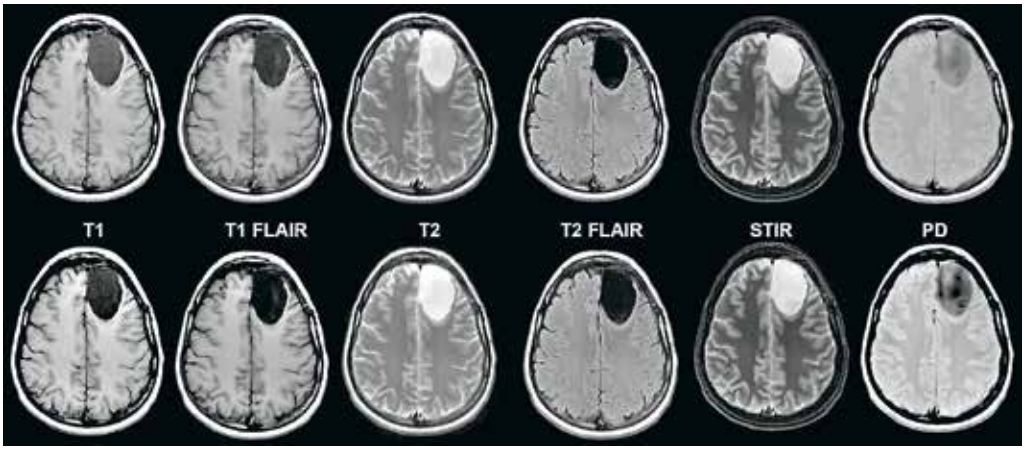
Magneettikuvauksessa saadaan lopputuloksena leikekuvia, joissa kudosten signaali riippuu kuvasarjan kuvauksessa käytetystä sekvenssistä ja kudoksen ominaisuuksista. Sekvenssi on kuvauslaitteen kudokseen lähettämää radiotaajuista energiaa ja kudoksiin kohdistuvaa magneettikenttää sekä kudoksesta tulevan signaalin lukua säätelevä kuvauslaitteen ohjelma. Magneettikuvaussignaali koodataan kuvan kuva-alkioihin harmaasävyinä, jotka eivät yleensä edusta mitään fysikaalista suuretta.

Kliinisen kysymyksenasettelun mukaan kuvausohjelmaan valitaan joukko kuvaussekvenssejä, joilla saadaan kuvissa oleva kudosten signaali vaihtelemaan niin, että kuvista saadaan toisiaan täydentävää diagnostista tietoa kudoksista. Tietynlaisia kudoksen ominaisuuksia korostavia sekvenssejä kutsutaan painotetuiksi sen kulloinkin taustalla olevan ilmiön mukaan, joka vaikuttaa eniten kuvan sävyihin (signaaliin) ja niiden vaihteluun (kontrasti). Esimerkiksi veden lämpöliikkeelle (diffuusio) herkistettyjä kuvia kutsutaan diffuusiopainotteisiksi ja kudoksen magneettisen relaksaatioominaisuuden mukaan esimerkiksi T1- tai T2-painotetuiksi. Jälkikäteen kuvaan ei enää päästä vaikuttamaan, ja näin saadaan yleensä yhdellä kuvauksella yhdenlainen painotus.

Tavallisesti magneettikuvan kuva-alkion signaali on käyttäjän valitsema sekoitus erilaisista kudoksen antamaan signaaliin vaikuttavista ominaisuuksista. Käyttäjien tekemät kuvausasetusvalinnat vaihtelevat huomattavasti samassakin kuvantamislaitoksessa. Myös laitteen magneetti- ja radiotaajuuskenttään aiheutuu potilaan koosta, asennosta ja muodosta riippuvia epätasaisuuksia, jotka vaikuttavat kuvaan. Tämä tekee usein vaikeaksi kahdella eri laitteella tai eri kuvantamislaitoksissa kuvattujen magneettikuvien vertailun. Kuvan signaali-intensiteettiä edustavan harmaasävyn kvantitatiivinen vertailu on yleensä mahdotonta.

Magneettikuvien tulkinnassa onkin aina huomioitava kuvaustekniikasta johtuva vaihtelu, ja käytännön kokemuksen perusteella opitaan tunnistamaan vaihtelu sekä normaalien ja poikkeavien löydöksien rajat. Seurattaessa tautitilojen aiheuttamia muutoksia kuvan signaali-intensiteetin muutokset eivät ole kovin luotettavia. Kliininen radiologinen diagnostiikka perustuukin pääasiassa eräänlaiseen hahmontunnistukseen: kuvissa näkyvien tautitiloille tyypillisten signaalien spatiaalisten jakaumien,

Duodecim 2018;134:621–6



KUVA 1. Ylärivissä tavanomaisia kuvakontrasteja (painotuksia) glioomapotilaan leikkauksenjälkeisestä magneettikuvausohjelmasta. Vasemmassa otsalohkossa kasvaimen resektio-ontelo, jota ympäröi glioosin ja jäännöskasvaimen vyöhyke. Alarivissä kontrastiin vaikuttavien magneettisten relaksaatioparametrien mittauksen perusteella luotuja synteettisiä, ylärivin kuvien tavanomaisia kontrasteja jäljitteleviä kuvia (13). Kuva julkaistaan uudelleen American Journal of Neuroradiologyn luvalla.
STIR = short tau inversion recovery, PD = protonitiheys

tehosteaineen aiheuttamien muutosten sekä usein ajan myötä tapahtuvien signaalin ja anatomisten rakenteiden muutosten tunnistamiseen.

Koska kliiniseen diagnostiikkaan useimmiten tarvitaan erilaisia magneettikuvien painotuksia, joudutaan kuvaamaan useita kuvasarjoja eri painotuksilla. Yhden leikekuvasarjan kuvaamiseen kuluu yleensä useita minuutteja ja tyypilliseen 3–5 kuvasarjan magneettikuvausohjelmaan yhteensä 20–40 minuuttia. Tutkimuksen suhteellisen pitkä kesto onkin keskeinen magneettikuvauksen käyttöä rajoittava tekijä, vaikka kuvaus onkin teknisen kehitystyön kautta huomattavasti nopeutunut.

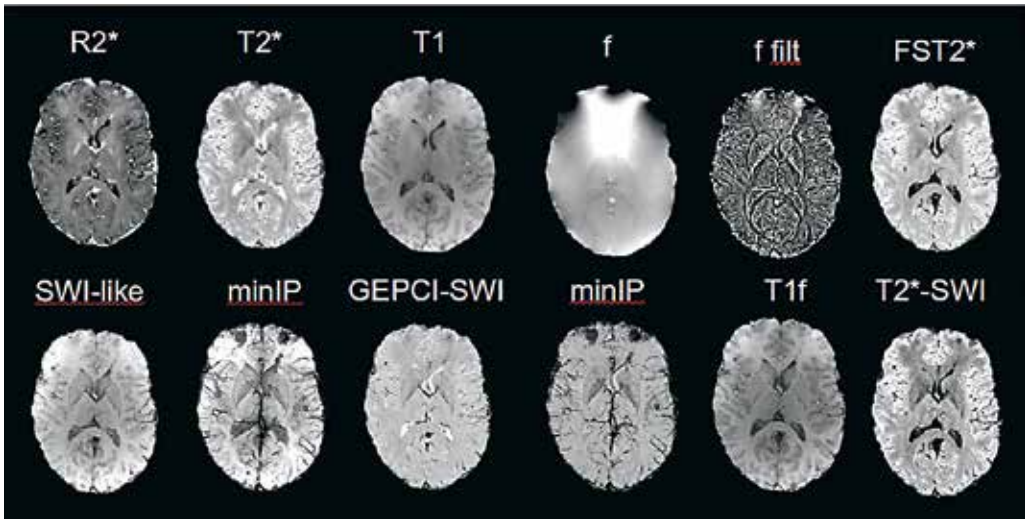
Olisi siis ihanteellista, jos magneettikuvauksella voitaisiin saada paremmin vertailukelpoisia mittauksia terveiden ja poikkeavien kudosten ominaisuuksista. Toisaalta kuvauksen nopeuttaminen on kliinisen toiminnan kannalta hyvin tärkeää. Nyt näköpiirissä on tekniikoita, joilla yhden kuvaussekvenssin aikana voidaan tehdä mittauksia kudoksen ominaisuuksista ja lisäksi luoda niiden perusteella kuvia, jotka voivat jäljitellä tavanomaisia magneettikuvauskontrasteja. Laajemmassa käytössä onkin jo tekniikka, jolla diffuusiopainotteisista kuvista voidaan laskea painotuksia, joita kuvatussa sekvenssissä ei ollut.

Kvantitatiivinen magneettikuvaus

Magneettikuvauksessa on alusta lähtien pyritty kvantitatiivisten mittausten tekemiseen (1). Tavallisesti kvantitatiivisessa magneettikuvauksessa muutetaan yhtä tai useampaa kuvausasetusta ja mitatut kuvasignaalit sovitetaan fysikaaliseen malliin signaalin käyttäytymisestä. Näin saadaan signaaliin vaikuttavan suureen arvo. Tällaiset mitatut arvot ovat vertailukelpoisempia kuin tavanomaisten magneettikuvien mielivaltaiset harmaasävyt. Suurin kvantitatiivisen magneettikuvauksen kliinisen käytön este on ollut kuvauksiin kuluva pitkä aika. Siksi valtaosa eri tautitiloihin liittyvästä kokemuksesta magneettikuvauslöydöksistä on kerääntynyt kvalitatiivisista kuvista.

Kvantitatiivisen ja kvalitatiivisen informaation synteesi

Synteettiseksi kontrastiksi voidaan ymmärtää magneettikuva, joka luodaan määrittämällä kudoksen magneettisia ominaisuuksia kvantitatiivisesti ja luomalla tämän avulla kuvakontrasteja, jotka joko muistuttavat tavanomaisia magneettikuvia ja niissä käytettäviä painotuksia tai ovat kokonaan uudenlaisia. Tässä käytetään hyväksi



KUVA 2. GEPCI-menetelmällä yhdestä 14 minuutin kuvauksesta luotuja lukuisia kontrasteja, joista T1-painotteiset kuvat ja magnetoituvuuskuvat (SWI) ovat kliinisessä rutiinikäytössä (9). Käyttämällä vaihekuvasta saatavaa informaatiota voidaan parantaa harmaan ja valkean aineen erottelua T1-painotteisen kuvan tapaisissa T1f-kuvissa. GEPCI-SWI-kuvista on poistettu T1-painotus, joka on mukana normaaleissa SWI-kuvissa.
FS = nestevaimennettu; FST2* = nestevaimennettu T2*-painotteinen; SWI = susceptibility weighted image, magnetoituvuuspainotteinen; minIP = minimum intensity projection, minimi-intensiteettiprojektio; GEPCI = gradient echo plural contrast imaging; f = taajuus; f filt = suodatettu taajuuskuva

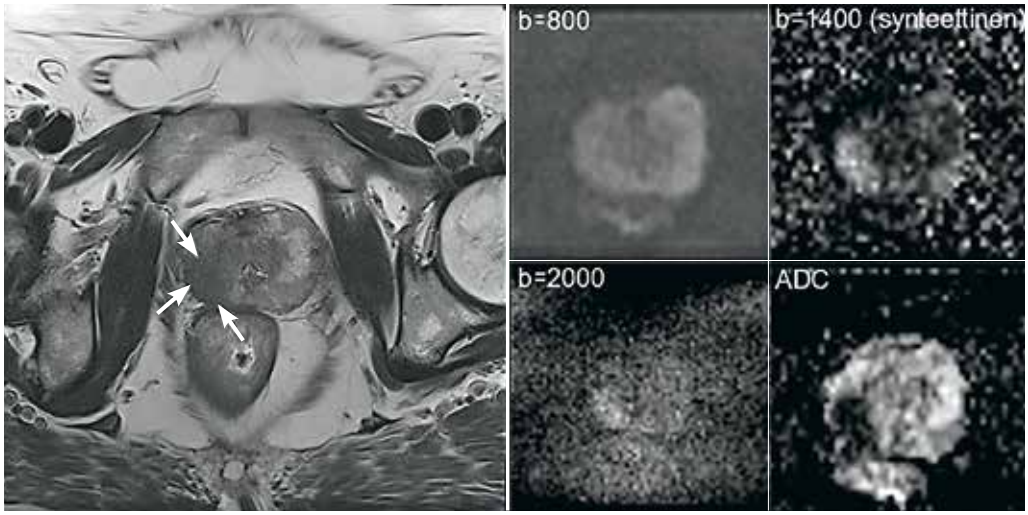
matemaattisia malleja, jotka ennustavat magneettikuvaussignaalin käyttäytymistä kudoksesta riippuvaisten fysikaalisten suureiden perusteella. Synteettisen kontrastin avulla voidaan siten joustavasti jäljitellä sellaisia kuvausparametrien asetuksia, joita tehdyssä kuvauksessa ei ollut toisin kuin tavanomaisessa magneettikuvassa, jossa kuvan signaalia ja sen vaihtelua kuvapisteestä toiseen ei voida jälkikäteen muuttaa.

Kvantitatiivisista magneettikuvista luodut synteettiset kontrastit saattavat auttaa kvalitatiivisista magneettikuvista saadun kokemusperäisen tiedon ja kvantitatiivisten kuvien yhdistämistä kliiniseen käytäntöön. Tämä on tärkeää, koska kokemukset kudoksen fysikaalisten ominaisuuksien käyttäytymisestä eri tautitilojen yhteydessä eivät ole yhtä laajoja kuin kokemukset tavanomaisesta kuvien arvioinnista. Synteettisessä magneettikuvantamisessa mitatun kuvadatan avulla luodaan tietokoneella uusia kontrasteja. Ajatus tästä esitettiin jo vuonna 1985 (2). Kliininen käyttöönotto vei kuitenkin useita vuosikymmeniä, sillä alkuun kuvausajat olivat potilaille liian pitkiä eivätkä tietokoneiden laskentateho ja muistikapasiteetti riittäneet vaativaan analyysiin.

Tekniikan kypsyminen kliiniseen käyttöön

Ensimmäisten mahdollisesti kliiniseen käyttöön soveltuvien synteettisten magneettikuvien saaminen vei lähes 30 vuotta. Ensimmäisessä sovelluksessa yhdellä kuvaussekvenssillä määritettiin T1- ja T2-painotteiset kartat sekä protonitiheys, ja näiden avulla luotiin myös muita kontrasteja, kuten nestevaimennettuja kuvia (FLAIR) (3). Vaikka kuvanlaatu saatiin vastaamaan tyypillisiä magneettikuvia, vaati kliininen käyttöönotto myös kuvausaikojen lyhentymistä, mikä on saavutettu pikkuhiljaa (4,5).

Useimmat laitevalmistajat tarjoavat nykyisin tekniikkaa, jolla synteettistä kuvantamista voidaan hyödyntää. Valmiina saatavat ohjelmat pohjautuvat ruotsalaisen tutkimusryhmän esittämään menetelmään, jolla kudoksen T1- ja T2-relaksaatioajat sekä protonitiheys voidaan määrittää suhteellisen lyhyellä kuvauksella (5). Muitakin menetelmiä useiden kudosten magneettisten ominaisuuksien samanaikaiseksi määrittämiseksi on esitetty, mutta toistaiseksi niitä ei ole tuotteistettu (4,6,7).



KUVA 3. Lantion T2-painotteisessa kuvassa (vasemmanpuoleisin kuva) nuolin merkitty eturauhasen karsinooma. Pienempi diffuusiopainotus (b = 800) tuo kasvaimen heikosti esiin. Synteettisellä diffuusiopainotuksella (b = 1 400) kasvain näkyy paremmin. Vertailussa on myös diffuusiopainotuksella kuvattu kuva (b = 2 000), jossa kasvain tulee selkeästi esiin, mutta kuva sisältää kohinaa. Oikealla alakulmassa on diffuusiovakiokuva (ADC-kartta), joka on laskettu samasta kuvadatasta kuin b-arvon 800 kuva ja synteettinen diffuusiopainotettu kuva. (Kuva: Suvi Marjasuo, HUS-Kuvantaminen)
ADC = apparent diffusion coefficient, diffuusiovakio

Magneettikuvauksella mitattavaan signaaliin vaikuttavat muutkin mekanismit kuin edellä mainitut T1- ja T2-relaksaatio sekä protonitiheys. Magneettikenttien pienet paikalliset vaihtelut, joita esimerkiksi kudoksessa olevat vuodot, rautakertymä tai verisuonet voivat aiheuttaa, saadaan esiin magnetoituvuuskuvantamisella (susceptibility weighted imaging, SWI) (8). Se on kliinisessä rutiinikäytössä muun muassa verenvuotojen paljastamisessa. Käyttämällä SWI-sekvenssin tapaan kuvattua sekvenssiä ja signaalin käyttäytymistä kuvaavia malleja voidaan SWI-tyyppisten kuvien lisäksi luoda lukuisia kontrasteja, kuten T1-painotteisia kuvia (gradient echo plural contrast imaging, GEPCI) (**KUVA 2**) (9). Samalla voidaan saada kvantitatiivista tietoa kudoksen magneettisista ominaisuuksista.

Magneettisella sormenjäljellä nopeutta kvantifiointiin

Kuvauksen nopeuttaminen sujuvoittaa kliinistä käyttöä olennaisesti. Äskettäin esitelty magneettinen sormenjälki (magnetic resonance fingerprinting) on tekniikka, jossa tehokkaasti määritetään kudoksesta samanaikaisesti useita magneettikuvaan vaikuttavia fysikaalisia ominaisuuksia (10). Kun kuvausasetuksia jatkuvasti muutetaan, kuvauksen aikaiset mitatun signaalin muutokset muodostavat sormenjäljen, jota verrataan sormenjälkikirjastoon, jossa on fysiologisesti mahdollisten kudoksen ominaisuuksien yhdistelmien mukaan laskettuja signaaleja. Parhaiten sopiva signaalin käyttäytyminen etsitään sormenjälkikirjastosta. Kun aiemmin on tiedossa, minkälaiset kudoksen magneettiset ominaisuudet kyseiseen sormenjälkeen liittyvät, kuva-alkiolle saadaan määritettyä siihen sopivat fysikaaliset suureet. Menetelmä ei tähtää kuvanmuodostukseen vaan kudoksen fysikaalisten ominaisuuksien nopeaan määrittämiseen, mutta tavanomaisia kuvapainotuksia voidaan luoda noudattamalla synteettisen kuvanmuodostuksen perusteita.

Kokemukset kliinisistä sovelluksista

Eturauhasen magneettikuvauksessa käytetään diffuusiopainotusta paljastamaan runsaasti so-

luja sisältävä kasvainkudos, jossa veden diffuusio on rajoittunut. Voimakas diffuusiopainotus (suuri b-arvo) tuo kasvaimen kuvissa paremmin esiin (**KUVA 3**). On kuitenkin mahdollista laskea pienemmällä diffuusiopainotuksella tehdystä kuvauksesta suurempaa veden diffuusiopainotusta (b-arvoa) ennustava kuva (11). Tämä säästää kuvausaikaa ja helpottaa kuvausta, sillä pienemmät diffuusiopainotukset ovat laiteteknisesti vähemmän vaativia. Meilahden sairaalassa onkin eturauhaskuvantamisessa siirrytty käyttämään synteettistä suuren b-arvon kuvaa (b = 1 400) todellisen suuren b-arvon (b = 2 000) sijasta.

Aivojen kuvantamisessa synteettisiä kuvia on laadullisesti vertailtu tavanomaisiin magneettikuviin, ja vaikka tavanomaiset kuvat arvioitiin laadullisesti hieman paremmiksi, ne olivat diagnostiselta informaatioltaan kuitenkin vastaavat (12,13). Myös polvinivelen kuvantamisessa synteettisiä magneettikuvia on pidetty diagnostiselta laadultaan tavanomaisia vastaavina (14). Kuvanlaatua on vertailtu myös muun muassa aivokasvainten ja MS-taudin osalta (6,15–19). Synteettisten magneettikuvien tärkein ominaisuus ei kuitenkaan lopulta liene kvalitatiivinen kuvan laatu vaan niihin liittyvä kvantitatiivinen informaatio, joka auttaa esimerkiksi kudostyyppien erottelussa ja tilavuusmittauksissa (20–26).

Lopuksi

Synteettiset magneettikuvauskontrastit eivät ole vielä yleisiä kliinisessä käytössä. Vaikka niiden markkinoinnissa korostetaan ajan säästöä ja sitä kautta syntyviä tehostamismahdollisuuksia sekä kustannussäästöjä, saattaa olennaisin etu olla tavanomaisen kvalitatiivisen kuvien arvioinnin ja kvantitatiivisten mittauksien yhdistämisessä. Vähemmän satunnaisvaihtelua ja samalla monipuolisempaa informaatiota sisältävät kvantitatiiviset kuvat saattavat tarjota uusia näkymiä tekoälysovelluksiin. Lähivuosina nähtäneen, tuoko magneettinen sormenjälkitekniikka tehokkaan kvantitatiivisen magneettikuvauksen laajaan käyttöön. ■

Ydinasiat

- Tavanomaisesti magneettikuvauksessa kuva muodostetaan suoraan kuvasignaalista ja yksi mittaus tuottaa yhdenlaisen kudosten ominaisuuksia heijastavan kuvakontrastin eli painotuksen.
- Synteettiset magneettikuvauskontrastit perustuvat kuvasignaalin käyttäytymistä ennustaviin fysikaalisiin malleihin.
- Yhdestä kuvauksesta voidaan tuottaa mallien avulla lukuisia eri kontrasteja ja haluttaessa yhdistää erilaisia painotuksia.

ANTTI KORVENOJA, LT, erikoislääkäri
RIIKKA RUUTH, FM, erikoistutkija
LINDA KUUSELA, FM, erikoistutkija
HUS-Kuvantaminen

SIDONNAISUUDET
Antti Korvenoja: Ei sidonnaisuuksia
Riikka Ruuth: Luottamustoimet (Suomen Fyysiikkoseura ry:n Lääketieteellisen fysiikan jaoston hallituksen jäsen)
Linda Kuusela: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY
Synthetic contrasts in magnetic resonance imaging – towards quantitative MR imaging?
Synthetic magnetic resonance imaging is a method of generating images with a wide range of contrasts based on quantitative mapping of physical tissue properties. With measured tissue proper-ties, it is possible to mimic conventional MR images with commonly used weightings. Further, it is also possible to flexibly generate images with novel weightings. Clinical applicability of this method has been recently enhanced by faster image acquisition techniques and availability as a product. Generation of multiple image contrasts with a single acquisition in a relatively short time is appealing in contrast to conventional multiple acquisitions requiring longer exams. Simultaneous measurement of quantitative information of tissue properties is a unique advantage of this approach and may provide a bridge between conventional qualitative imaging and quantitative MRI.

KIRJALLISUUTTA

1. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 1973;242:190–1.
2. Bobman SA, Riederer SJ, Lee JN, ym. Cerebral magnetic resonance image synthesis. Am J Neuroradiol 1985;6:265–9.
3. Gulani V, Schmitt P, Griswold MA, ym. Towards a single-sequence neurologic magnetic resonance imaging examination: multiple-contrast images from an IR TrueFISP experiment. Invest Radiol 2004;39:767–74.
4. Deoni SCL, Peters TM, Rutt BK. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. Magn Reson Med 2005;53:237–41.
5. Warntjes JBM, Leinhard OD, West J, ym. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: optimization for clinical usage. Magn Reson Med 2008;60:320–9.
6. Nöth U, Hattingen E, Bähr O, ym. Improved visibility of brain tumors in synthetic MP-RAGE anatomies with pure T1 weighting. NMR Biomed 2015;28:818–30.
7. Callaghan MF, Mohammadi S, Weiskopf N. Synthetic quantitative MRI through relaxometry modelling. NMR Biomed 2016;29:1729–38.
8. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, ym. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. Am J Neuroradiol 2009;30:232–52.
9. Luo J, Jagadeesan BD, Cross AH, Yablonskiy DA. Gradient echo plural contrast imaging – signal model and derived contrasts: T2*, T1, phase, SWI, T1f, FST2*and T2*-SWI. Neuroimage 2012;60:1073–82.
10. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, ym. Magnetic resonance fingerprinting. Nature 2013; 495:187–92.
11. Grant KB, Agarwal HK, Shih JH, ym. Comparison of calculated and acquired high b value diffusion-weighted imaging in prostate cancer. Abdom Imaging 2015; 40:578–86.
12. Blystad I, Warntjes J, Smedby O, ym. Synthetic MRI of the brain in a clinical setting. Acta Radiol 2012;53:1158–63.
13. Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, ym. Synthetic MRI for clinical neuroimaging: results of the Magnetic Resonance image Compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial. Am J Neuroradiol 2017;38:1103–10.
14. Park S, Kwack KS, Lee YJ, ym. Initial experience with synthetic MRI of the knee at 3T: comparison with conventional T1-weighted imaging and T2 mapping. Br J Radiol 2017. DOI: 10.1259/bjr.20170350.
15. Hagiwara A, Hori M, Suzuki M, ym. Contrast-enhanced synthetic MRI for the detection of brain metastases. Acta Radiol Open 2016;5. DOI: 10.1177/2058460115626757.
16. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, ym. Synthetic MRI in the detection of multiple sclerosis plaques. Am J Neuroradiol 2017; 38:257–63.
17. West J, Aalto A, Tisell A, ym. Normal appearing and diffusely abnormal white matter in patients with multiple sclerosis assessed with quantitative MR. PLoS One 2014;9. DOI: 10.1371/journal.pone.0095161.
18. Luo J, Yablonskiy DA, Hildebolt CF, ym. Gradient echo magnetic resonance imaging correlates with clinical measures and allows visualization of veins within multiple sclerosis lesions. Mult Scler J 2014;20:349–55.
19. Granberg T, Uppman M, Hashim F, ym. Clinical feasibility of synthetic MRI in multiple sclerosis: a diagnostic and volumetric validation study. Am J Neuroradiol 2016;37:1023–9.
20. Badve C, Yu A, Dastmalchian S, ym. MR Fingerprinting of adult brain tumors: initial experience. Am J Neuroradiol 2017;38:492–9.
21. Wagner M, Helfrich M, Volz S, ym. Quantitative T2, T2*, and T2′ MR imaging in patients with ischemic leukoaraiosis might detect microstructural changes and cortical hypoxia. Neuroradiology 2015;57:1023–30.
22. Stevenson VL, Parker GJM, Barker GJ, ym. Variations in T1 and T2 relaxation times of normal appearing white matter and lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2000;178:81–7.
23. Mamah D, Wen J, Luo J, ym. Subcomponents of brain T2* relaxation in schizophrenia, bipolar disorder and siblings: A Gradient Echo Plural Contrast Imaging (GEPCI) study. Schizophr Res 2015; 169:36–45.
24. Zhao Y, Raichle ME, Wen J, ym. In vivo detection of microstructural correlates of brain pathology in preclinical and early Alzheimer disease with magnetic resonance imaging. NeuroImage 2017; 148:296–304.
25. Ambarki K, Lindqvist T, Wåhlin A, ym. Evaluation of automatic measurement of the intracranial volume based on quantitative MR imaging. Am J Neuroradiol 2012; 33:1951–6.
26. Virhammar J, Warntjes M, Laurell K, ym. Quantitative MRI for rapid and user-independent monitoring of intracranial CSF Volume in hydrocephalus. Am J Neuroradiol 2016;37:797–801.