Difuzijske MR tehnike

Bulić, Maria

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:176:788815

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

Repository of the University Department for Health Studies, University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Maria Bulić

DIFUZIJSKE MR TEHNIKE

Završni rad

Split, 2018.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
RADIOLOŠKA TEHNOLOGIJA

Maria Bulić

DIFUZIJSKE MR TEHNIKE
DIFFUSION MR TECHNIQUES

Završni rad/ bachelor's thesis

Mentor:

Doc. dr. sc. Krešimir Dolić

Split, 2018.

Sadržaj

1. UVOD 4
   1.1. Povijesni razvoj MR-a 4
   1.2. MR- uređaj 5
   1.3. Fizikalni aspekti MR-a 8
2. Cilj 14
3. Rasprava 15
   3.1.1. Osnove difuzijske MR 15
   3.2. Difuzijski mjerene sekvence 17
   3.2.1. Mjerenje difuzije u tkivu MR-om 17
   3.2.2. ADC i pojavni difuzijski koeficijent 18
   3.2.3. Difuzijski tenzor- anizotropija difuzije u tkivu 19
   3.2.4. Oslikavanje difuzijskim tenzorom i skalarne varijacije 21
   3.2.5. Oslikavanje difuzijskog tenzora i oslikavanje u difuzijskom spektru 23
   3.2.6. Povećana kutna rezolucija s „q-ball“ oslikavanje 23
   3.3. Tkivna heterogenost i kompleksno modeliranje (više od difuzijskog tenzor) 25
   3.4. MR traktografija 25
   3.5. Kliničke aplikacije 27
   3.5.1. Anatomija i fiziologija 28
   3.5.2. Neurološki poremećaj 29
   3.5.3. Pred-kirurško planiranje 30
   3.5.4. Validacije i ograničenja difuzijske MRI traktografije 31
   3.5.5. Integrirani pristupi 32
   3.5.6. Difuzija s fMRI 32
   3.5.7. Difuzija s moždanom stimulacijom 33
   3.5.8. Difuzija s EEG-om 33
   3.5.9. Difuzija s neuropsihološkim testovima 34
4. Zaključak 35
5. Literatura 37
6. Sažetak 38
7. Summary 39
8. Životopis 40

Uvod

1.1. Povijesni razvoj MR-a

Razvojem tehnologije, dolazi do poboljšanja metoda oslikavanja i praćenja fizikalnih i patoloških procesa. Izlaskom prvog tržišnog mikroprocesora 1971. god otvorio se put razvoju digitalnim tehnikama snimanja. Magnetna rezonancija (MR, engl. Magnetic resonance) ili MRI (engl. Magnetic resonance imaging) dijagnostička je metoda kojom se ljudsko tijelo može prikazati u sve tri ravnine, sagitalna, koronarna i transverzalna. U spektru elektromagnetskih valova, valovi MR imaju vrlo nisku energiju te se nalaze u frekvencijskom rasponu iznad 3×10^4 Hz, što je daleko ispod X-zraka koje imaju frekvenciju iznad 3×10^{18} Hz. U osnovi to znači da najveća kvaliteta MR-a, je neionizirajuće zračenje.

Osnove MR je postavio sir Joseph Larmor pomoću „Larmorove formule“ kojom je dokazao izravnu povezanost frekvencije impulsa vrtnje atomskih jezgara ovisno o snazi magnetskog polja. Larmorova frekvencija: 42,578 MHz u Bo = 1T za jezgru ^{1}H.

Wolfgang Pauli i sur. 1920. g. postavili su teoriju da jezgre atoma npr. vodika i dušika, imaju kvantunutarnji impuls vrtnje, te da je ta frekvencija vrtnje ovisna o jezgri atoma. Za ovo otkriće Wolfgang Pauli je 1945. g. dobio je Nobelovu nagradu.

Otto Stern i Walter Gerlach dokazali su ovu istu teoriju na čistim plinovima. Otto Stern je 1943. god. dobio Nobelovu nagradu za fiziku zbog otkrića magnetskog momenta protona.

Za svoj rad kojim je postavio fizikalne osnove MR-a, Isidor Rabi dobiva Nobelovu nagradu za fiziku 1944. g. Najme, 1937. g. otkrio je da jezgre atoma apsorbiraju energiju čija je frekvencija jednaka rezonantnoj frekvenciji jezgre (tj. frekvenciji impulsa vrtnje jezgre atoma). Izmjerio je rezonantnu frekvenciju na jezgru litija.

Samo godinu kasnije 1945 g., dvije istraživačke grupe neovisne jedna od druge,vođene od strane Felixa Blochom (Stanford University) i Edward Purcellom (Harvard University) su razvile uređaje koje omogućuju praktičnu primjenu fenomena MR-a u kasnijim istraživanjima. Detaljnije rečeno, oni su otkrili da jezgre atoma koje se nalaze u magnetskom polju mogu primiti energiju vanjskog radiofrekventnog izvora pri

čemu mijenjaju svoj položaj u magnetskom polju, te da tu energiju mogu ponovno predati i vratiti se u prvobitni položaj. Za svoje otkriće 1952. g. nagrađeni su Nobelovom nagradom.

Tijekom '60-ih i '70-ih godina, MR se primjenjuje u kemijskoj i fizikalnoj analizi molekula.

U medicini MR-a postepeno se primjenjuje 1970-ih godina kad Raymond Damadian (State University of New York) vodi prve pokuse za dokazivanje razlike relaksacijskog vremena T1 između normalnog i patološkog tkiva štakora. Nakon Damadian-ovih uspješnih pokusa slijedi razvoj i primjena gradijenata osnovnog magnetskog polja koje samo dio tkiva dovodi u rezonanciju sa uređajem. Godine 1973. Paul Lauterbur, te godine 1974. g. sir Peter Mansfield uspješno razvijaju uporabu gradijenata magnetskog polja radi odabira tražene debljine i položaja sloja u traženom volumenu tkiva (engl. slice selective). Za svoja otkrića Paul Lauterbur i sir Peter Mansfield su 2003. god. nagrađeni su Nobelovom nagradom za medicinu.

Richard Ernest 1975. g. uvodi Fourierovu transformaciju u proces analize i obrade signala radi dobivanja kvalitetnog 2D prikaza.

Raymond Damadian 1977. g. je konstruirao prvi MR uređaj „Indomitable scanner“ u obliku kakav ga poznajemo danas. Bio je jačine Bo= 0,05 T te sa ovim uređajem se dobilo prvi prikaz ljudskog tijela. Za dobivanje jednog sloja bila su potrebna četiri sata akvizicije podataka.

Prvi komercijalni MR uređaj je proizveden 1980. g. Od tada ubrzani razvoj tehnologije, osobito povećanje snage magnetskog polja, snage gradijenta, snage i mogućnosti kompjutera, te razvoj naprednih računalnih programa omogućili su brži i kvalitetniji pregled. Sve to nas je vodilo do današnjih kvalitetnih morfoloških i funkcionalnih prikaza fizioloških i patoloških procesa (1).

1.2. MR- uređaj

Pomoću MR-a mogu se prikazati anatomske strukture poput središnji živčani sustav, trbušnih i zdjeličnih organa, srca, krvnih žila te koštano-mišićnog sustava, s dosada nedostignutom kontrastnom razlučivošću u otkrivanju patoloških promjena istih (2).

Temeljni princip MR-a zasniva se na međuodnosu radio valova i jezgre atoma vodika. To zahtjeva jako, jednoliko i stabilno magnetno polje koje magnetizira onaj dio tijela koji želimo snimiti. Prema tipu magnetskog pola MR uređaje dijelimo na permanentne, rezistivne, hibridne i supravodljive MR uređaje. Danas u kliničkoj uporabi 90% MR uređaja su supravodljivog tipa. Jakost magnetskog polja se određuje mjernom jedinicom Tesla (T). Prema jakosti magnetnog polja koje stvaraju, MR uređaji se dijele na uređaje niske jakosti (0,1 - 0,3 T), uređaje srednje jakosti (0,5 – 1 T) te uređaje visoke jakosti (1,5 – 9 T). Danas se dijagnostičke svrhe koriste uređaji jačine od 0,2- 4 T.

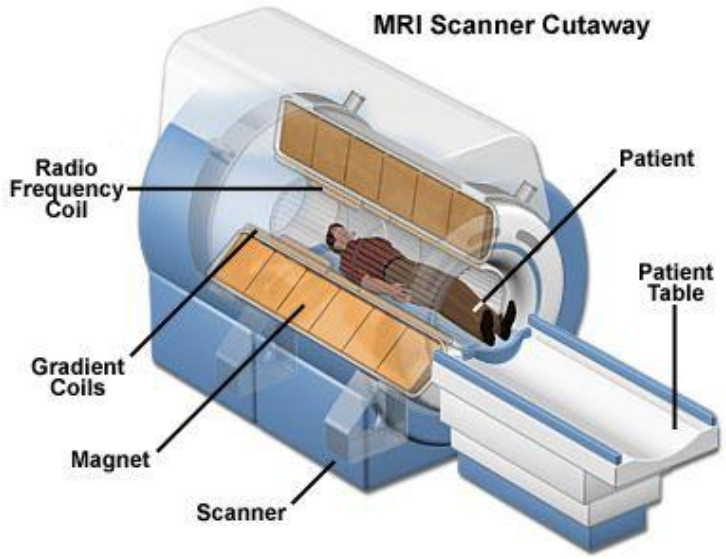
Prostor u kojem se nalazi MR uređaj sastoji se od nekoliko međusobno povezanih prostorija. Imamo prostoriju radiološkog tehnologa u kojoj se nalazi radna konzola, HOST- kompjuter, procesor filma (engl. hard copy), upravljački sklop automatske brizgalice kontrastnog sredstva, kontrolni uređaji za mjerenje vitalnih funkcija (npr. EKG, pulsnioksimetar, itd) i uređaj za audio-video kontrolu pacijenta. Prostorija specijaliste radiologa ne mora se fizički nalaziti uz prostorije MR uređaja, ali mora imati radnu stanicu sa programskom nadgradnjom, tj. paket programskih aplikacija za naknadnu obradu prikupljenih podataka (engl. postprocessing). U odvojenoj prostoriji su smješteni dijelovi MR uređaja potrebnih za njegovo pravilno funkcioniranje, dijelovi poput gradijentna pojačala, kompresor kriostata te razni upravljačko-kontrolni sustavi. Prostorija u kojoj se nalaz MR uređaj je Faradayev kavez. To je posebno izgrađena prostorija kako bi se zaštito MR uređaj od vanjskih utjecaja koje bi ometale njegov pravilan rad. Drugi elektromagnetski valovi, radio i televizijski valovi, mobilna telefonija, dalekovodi, TD. Sve bi moglo utjecalo na kvalitetu prikaza. Također, ova prostorija štiti druge okolne uređaje od utjecaja snažnog magnetskog polja koje MR uređaj stvara oko sebe. (2).

MR uređaj se sastoji od nekoliko međusobno povezanih sklopova (Slika 1).

- **magnet** - njegova funkcija je da osigura konstantno, homogeno i stabilno magnetsko polje pokrivajući što veći dio tijela pacijenta; mjerna jedinica jakosti magnetskog polja je Tesla (T). Sam magnet izgrađen je tako da formira prostor s homogenim magnetskim poljem. Obično je to magnetski tunel (engl. bore tube) oko koga su gusto namotani cilindrični supravodljivi navoji kroz koje protječe vrlo jaka električna struja. Ona stvara homogeno magnetsko polje unutar tunela.

Unutrarnji promjer magnetskog tunela mora biti dovoljno velik da u njega stanje ljudsko tijelo (50- 80 cm), a dubina tunela je 1-2 m. Unutar tunela nalazi se homogeno magnetsko polje (Bo polje), koje može biti različite jakosti, od 0,2 do 4 T.

- **kriostat**- uređaj za održavanje temperature s pomoću ukapljenih plinova (helij)
- **gradijenti zavojnice i pojačala** - služe za odabir ravnine snimanja, debljinu i lokalizaciju sloja pri akviziciju podataka
- **oklop** (engl. shielding) - na najmanju moguću mjeru smanjuje utjecaj rubnog magnetskog polja koji se pojavi pored snažnog magnetskog polja unutar tunela
- **radiofrekventni sustav** (RF) - sastoji se od RF- pojačala, RF- zavojnice te RF-pretpojačala. RF-pojačalo emitira dovoljno jak signal po točno određenoj frekvenciji koja je ovisna o jakosti magnetskog polja. Larmorova frekvencija: 42,578 MHz u Bo = 1T za jezgru ^{1}H. RF-zavojnice emitiraju RF-puls te detektiraju signal iz snimanog dijela tijela. RF-pretpojačalo prevodi prikupljeni signal do RF-pretpojačala gdje se dodatno pojačava i pošalje na daljnju obradu u digitalno-analogni pretvarač.



Slika 1. Shematski prikaz dijelova MR uređaja

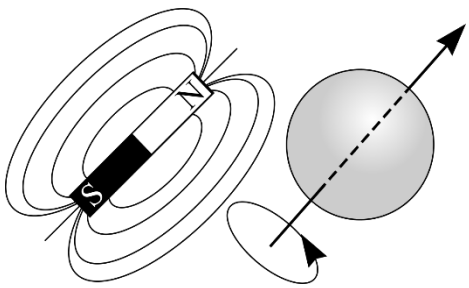
Izvor: *http://wiki.engr.illinois.edu/display/BIOE414/Team+4+-MRI+Radio+Frequency+Coils*

Osim osnovnih dijelova MR uređaja tu su još i stol za pacijenta, automatska brizgalica za apliciranje paramagnetskog kontrastnog sredstva, te odvojene RF zavojnice manjih dimenzija za pojedine dijelove tijela. Svi gore navedeni dijelovi MR uređaja su izrađeni od posebnih materijala koje su usklađeni sa iznimno jakim magnetskim poljem koje se stvara oko magneta (1).

1.3. Fizikalni aspekti MR-a

Način na koji MR uređaj snima u potpunosti se razlikuje od svih drugih metoda snimanja u radiologiji. Ono se zasniva na principima nuklearne magnetne rezonance (NMR), spektroskopske tehnike koje se koristi kako bi se dobio uvid u kemijske i fizikalne podatke o molekulama. Iz komercijalnih razloga i zbog asocijacije na ionizirajuće zračenje, naziv NMR je napušten tako da danas koristimo naziv MR. Ova spektroskopska tehnika snimanja bazira se na apsorpciji i emisiji energije radiofrekventih (RF) valova elektromagnetskog spektra.

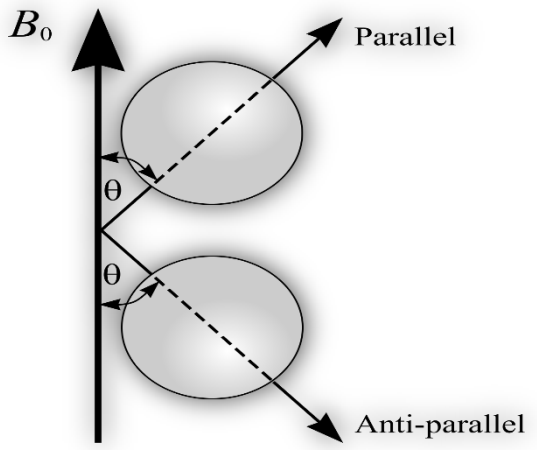
Znamo da se MR-a koristi prirodnim magnetskim svojstvom atomskih jezgara različitih elementa iz našeg tijela. Najme, protoni i neutroni u atomskoj jezgri su u trajnom gibanju te oni kruže ne samo po orbitama već i oko vlastite osi (engl. spin), stvarajući magnetsko polje oko sebe (Slika 2).



Slika 2. Vrtnja vodikova atoma

Izvor: http://www.voxelcube.com/pages/84/the-principles-of-magnetic-resonance-imaging

Kad u jednom atomu imamo jednak broj protona i neutrona oni se međusobno privlače i poništavaju magnetne momente, što znači da oni nemaju magnetna svojstva. Osovina sjever-jug svake jezgre predstavlja magnetski moment. Suprotno tome, čak oko 2/3 jezgara imaju neparni broj protona i neutrona te se ponašaju kao mali magneti (3). Zbog toga, se u medicini najviše koristi jezgra vodika (^{1}H), koja je ujedno i najviše prisutna u tijelu. Orijentacija takvih jezgara je slučajna sve do trenutka kad su izloženi određenom vanjskog magnetnom polju. U tom trenutku magnetni momenti jezgara poslože se u pravcu vanjskog magnetnog polja i zauzimaju jednu od dvije moguće orijentacije: paralelnu (stanje niže energije) ili antiparalelnu (stanje više energije) (Slika 3). Većina protona tako poništavaju jedni druge. Ipak, zbog stanja niže energije uvijek postoje više jezgara u paralelnom stanju nego antiparalelnom stanju.

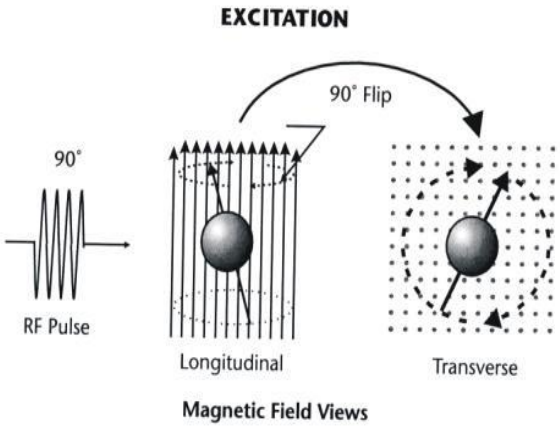


Slika 3. Orijentacija jezgara u prisutnost vanjskog magnetskog polja.

Izvor: http://www.voxelcube.com/pages/84/the-principles-of-magnetic-resonance-imaging

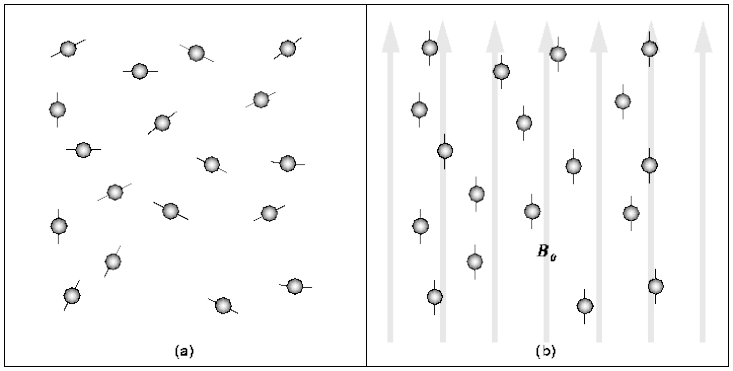
Gledajući na uzorak od jednog milijuna jezgri vodika koji su izloženi magnetskom polju od 2T, samo njih 16 će se nalaziti u stanju niže energije, tj. paralelne orijentacije (3). Možemo lako zaključiti da signal magnetske rezonancije je združen i slab. Dodatno zbog toga moramo posebno paziti na omjer šum-signal. Kad govorimo o signalu magnetske rezonancije i njegovom nastanku, moram naglasiti da je presudna činjenica razlika energijskih stanja jezgara, te da je povoljno da razlika bude što veća.

Kao što je i ranije spomenuto, u ravnoteži se nalazi nešto više jezgara paralelne orijentacije. Taj mali broj protona je dovoljan da stvori magnetsko polje pri čemu nastaje magnetski moment koji je orijentiran u pravcu vanjskog magnetnog polja. Razlika energije između paralelnih i antiparalelnih jezgara vodika je proporcionalna vanjskom magnetnom polju. Razlika između magnetskog polja i jezgara vodika odgovara energiji radiofrekventnog fotona što u MR uređaju igra važnu ulogu pobuđivača i signala ujedno. Izlaganjem nekom vanjskom radiofrekventnom elektromagnetskom polju, jezgre promjene svoje energijsko stanje. One jezgre što su se nalazile u nižem energijskom stanju (paralelne orijentacije) „upijaju" energiju radiofrekventnih fotona te prelaze u stanje više energije (antiparalelne orijentacije). Znači da kad se primjeni neki vanjski RF val, magnetsko stanje protona vodika se izmijeni tako da se oni otklonjene iz svoje longitudinalne ravnine u transverzalnu ravninu. To se postiže djelovanjem RF vala koji ima istu frekvenciju kao i vodikove jezgre (vidi Larmourova frekvencija). Ta pojava se zove rezonanca. Protoni se vrte oko svoje osi u osovini glavnog magnetskog polja. Frekvencija vrtnje (dalje, precesije) je zapravo rezonantna frekvencija. Jedna posljedica djelovanja RF pulsa je pomak magnetizacijskog vektora iz longitudinalne ravnine u transverzalne, dok je druga posljedica postavljanje vektora magnetizacije vodikovih jezgara u istom magnetskom polju i u istu fazu tako da se vrte jednakom brzinom i jednakim smjerom (Slika 4 i Slika 5).



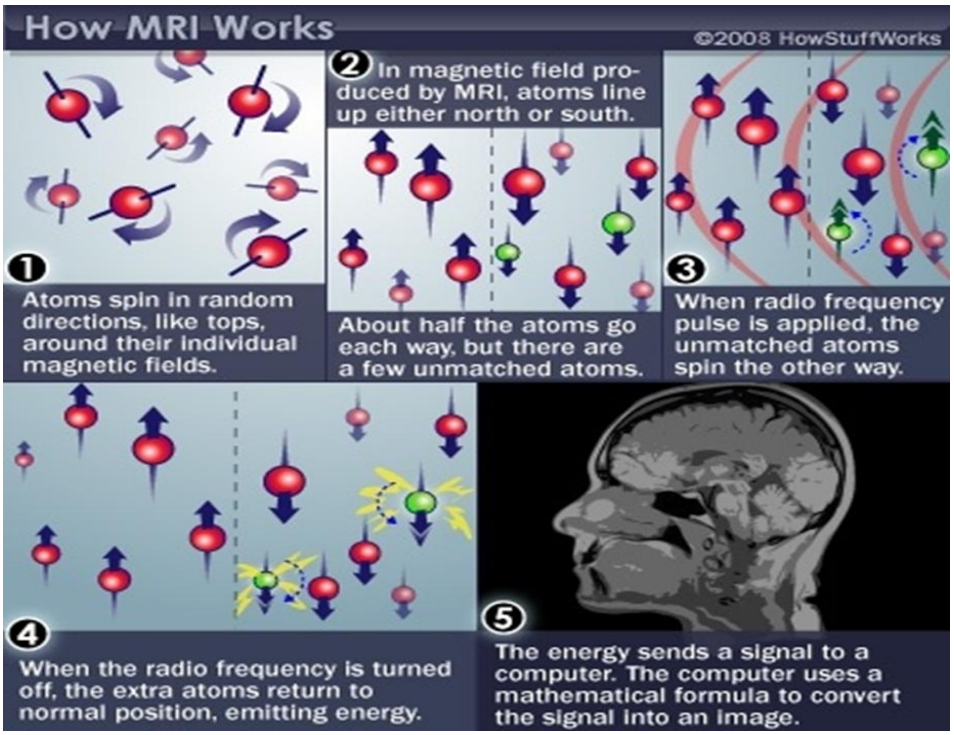
Slika 4. Longitudinalni i transverzalni pomak

Izvor: *http://www.voxelcube.com/pages/84/the-principles-of-magnetic-resonance-imaging*



Slika 5. Osnovni princip rada MRI; a) jezgre vodika u prirodnom stanje;
b) jezgre vodika nakon uključivanje vanjskog magnetskog polja.
Izvor: *http://www.voxelcube.com/pages/84/the-principles-of-magnetic-resonance-imaging:*

Nakon prestanka djelovanja RF vala (pulsni signal), magnetizacijski vektor se vraća iz transverzalne ravnine u longitudinalnu ravninu, pri čemu dolazi do oslobađanja energije pobuđenih protona u svoje okruženje. Ta pojava se zove oporavak longitudinalne magnetizacije ili T1 relaksacijsko vrijeme (oporavak). Za to vrijeme dolazi i do gubitka vrtnje magnetizacijskih vektora pojedinih vodikova jezgara koji su bili u istoj fazi (defaziranje) što se očituje kao raspadanje transverzalne magnetizacije ili T2 relaksacijsko vrijeme (raspadanje). Kada se prekine RF puls otklonjeni protoni se vraćaju u prvobitno stanje oslobađajući prikupljenu energiju. Ta pojava se zove relaksacija. Energija se može osloboditi kao toplina, može se apsorbirati od ostalih protona ili osloboditi kao RF val. Energija oslobođena kao RF val može se onda detektirati pomoću prijemnih zavojnica te se prevoditi u MR signal (Slika 6).



Slika 6. Princip rada MR uređaja; *1.atomi se nasumično vrte oko vlastite osi; 2. u magnetskom polju proizvedeno MRI-a, atomi se usmjeravaju sjever-jug, pola atoma se usmjeravaju na sjever, pola na jug, mali broj ostane nesparen; 3. pošalje se radiofrekventni puls te nespareni atomi se vrte u suprotnom smjeru; 4. radiofrekventni puls je isključen, višak atoma se vraćaju u prvobitno stanje oslobađajući energiju; 5. energija šalje signal kompjuteru, kompjuter koristi matematičku formulu da pretvori signal u sliku*

Izvor: http://www.voxelcube.com/pages/94/MRI ,*basic principle,how to identify image,artifacts*

RF valovi se ponavljaju u određenim vremenskim razmacima, tzv. vrijeme ponavljanja (engl. reptition time- TR). Od velike važnosti je i vrijeme signala (engl. echo time- TE), tj. vrijeme između djelovanja RF vala i nastanka MR signala. Vrijeme signala određuje koliko će transverzalne magnetizacije izgubiti prije

nastanka MR signala. Zbog razlike u TR, TE i RF vala možemo odvojiti dva vremena relaksacije, tj dvije sekvence:

- **T1 vrijeme relaksacije** ili „spin rešetka relaksacije“ pri kojoj se originalna longitudinalna magnetizacija počinje oporavljati. To je vrijeme potrebno da se 63% protona vodika vrati u prvobitno stanje longitudinalne magnetizacije. Nakon ekscitacije protona s RF pulsom, oni se otklanjaju iz paralelnog položaja s magnetskim tunelom. Kad se RF puls zaustavi oni se ponovno poredaju s magnetskim poljem i to se zove T1 relaksacija
- **T2 vrijeme relaksacije** ili „spin spin relaksacija“ pri kojom se magnetizacija u X-Y planu raspada prema nuli na eksponencijalan način. To je vrijeme u kojem je 63% protona defazirano. Zbog inkoherencije vodikovih jezgara dođe do gubitka precesije magnetizacijskih vektora pojedinih vodikovih jezgara u istoj fazi znači, dolazi do defaziranja što je zapravo raspadanje transverzalne magnetizacije (T2 raspad)

Različiti istraživači su ukazali na nemogućnost razlikovanja stanja poput tumora mozga i edema mozga, benigne ili maligne lezije itd. Iskustveno se pokazalo da vrijednosti vremena relaksacije T1 i T2 u benignom i malignom tkivu, mogu prikazati ne samo slične nego čak iste vrijednosti. Posebice se to događa u području torakalnih organa, trbušnih organa i zdjelice, što direktno ukazuje na nisku specifičnost magnetske rezonance u karakteriziranju patoloških promjena te lokalizacije (3). To je razlog primjene kontrastnog sredstva. Upotreba kontrastnog sredstva omogućava bolje razlikovanje zdravog od patološki promijenjenog tkiva, procjenu proširenosti bolesti i omogućuje procjenu funkcije pojedinih organa. Specifična kontrastna sredstva za magnetnu rezonancu su paramagnetne tvari koje djeluju tako da mijenjaju magnetizaciju tkiva, to znači da mijenjaju relaksacijska vremena u različitim tkivima. Osnova za pojačavanje signala pomoću kontrastnih sredstava je zapravo promjena osnovnih vrijednosti vremena relaksacije T1 i T2 u tkivima. Najjače paramagnetno djelovanje pokazao je ion gadolinija i molekule nosača tj. kelat (različita za različite preglede).

2. Cilj

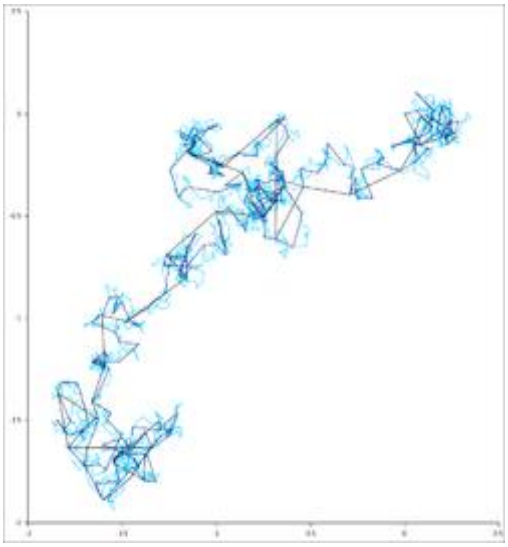
U ovom radu cilj je prikazati cjelokupni opis pristupa difuzijskog MRI. Također, cilj je prikazati teoretske osnove difuzije i opisati glavne kliničke primjene takvih metoda, pojedinačno ili u kombinaciji s drugim preglednim tehnikama, te ukazati na razlike i moguća poboljšanja analize koje se nude korištenjem naprednijih algoritama difuzije.

3. Rasprava

U našem tijelu na molekularnom nivou, najčešće susrećemo molekulu vodika. Nukleusi molekule vodika rotiraju oko svoje osi stvarajući jedan magnetski moment. U normalnim uvjetima, rotacija nukleusa vodika je nasumična. Kad u jednom atomu imamo jednak broj protona i neutrona oni se međusobno privlače te poništavaju svoje magnetne momente, što znači da oni nemaju magnetna svojstva. Orijentacija jezgara je dakle, slučajna sve do trenutka kad su izloženi konstantnom vanjskog magnetnom polju. U tom trenutku magnetni momenti jezgara se počinju vrtiti u pravcu vanjskog magnetnog polja po točno određenoj frekvenciji (Larmorova frekvencija) i zauzimaju jednu od dvije moguće orijentacije: paralelnu (stanje niže energije) ili antiparalelnu (stanje više energije). Nakon zaustavljanja emitiranog pulsa, rotacije nukleusa se vraćaju u svoje prvobitno stanje inducirajući jedno električno polje koje se može mjeriti pomoću antena postavljenih blizu tijela. Dakle, ako apliciramo jedan RF puls pri pravoj frekvenciji, moći ćemo izmjeriti intenzitet signala koji dolazi samo iz područje tijela u koje smo inducirali signal. Na taj način možemo dobiti prikaz strukture koje nas zanima. Difuzijski mjerene snimke (engl. Diffusion weighted imaging, DWI) je zapravo skup metoda koje su razvijene da bi se istraživale strukturalne karakteristike moždanog tkiva. Analizira se proces difuzije molekule vode. Prisutnost bioloških barijera utječe na kretanje atoma vode, tj na faktor brzine i smjer. DWI posjeduje jedinstvenu sposobnost pružiti ne-invazivne i in-vivo podatke na molekularnoj razini. U literaturi su ponuđeni brojni načini kako bi se istakli različiti aspekti difuzije. Ovdje je naglasak stavljen na bijelu tvar jer zahvaljujući posebnim tehnikama pod nazivom „traktografija“ moguće je vizualizirati njezin put. Također, DWI je uspješno primijenjena metoda u ispitivanju i sive tvari, ali i drugih tkiva poput koštano mišićnog sustava, perifernog živčanog sustava, miokarda ili bubrega (5).

3.1.1. Osnove difuzijske MR

Difuzija je fizikalni proces kojim se opisuje nasumično gibanje molekula bez specifičnih mehanizama transporta (Slika 7) (8).



Slika 7. Nasumično Brownovo gibanje molekule u prostoru.

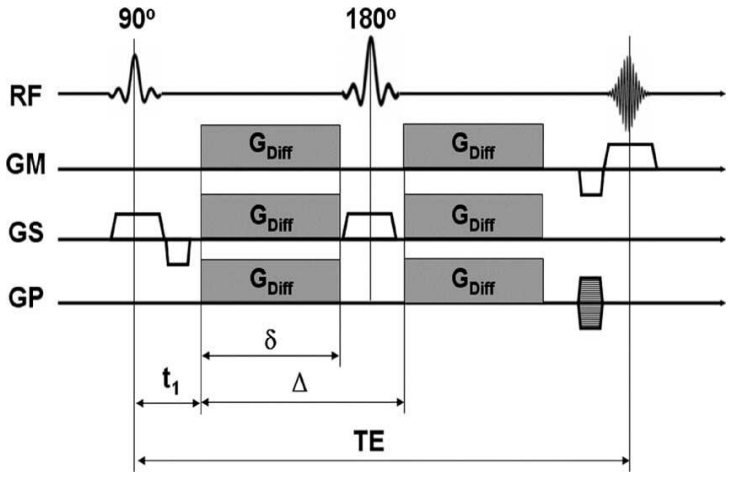
Izvor: *https://hr.wikipedia.org/wiki/Brownovo_gibanje*

Na molekularnoj razini ovako nasumično gibanje individualnih molekula rezultira neto pomakom tvari. Neto pomak prema Fickovom zakonu difuzije je proporcionalan gradijentu koncentracije, a konstanta proporcionalnosti je difuzijski koeficijent (8). U pretragama MR-om zapravo pratimo kretanje molekule vode. Treba napomenuti i činjenicu da na difuziju vode u živim tkivima utječu i ograničavajući čimbenici mikrookoliša kao što su stanične pregrade, gustoća staničnih membrana, makromolekule u citosolu i citoplazmi, tip i broj stanica. Važan čimbenik koji može dovesti do poremećaja difuzije molekula vode su patološke promjene. Pojava citotoksičnog edema u akutnoj fazi cerebrovaskularnog inzulta uzrokuje da difuzija vode naglo pada, dok kod slučajevima vazogenog edema, odnosno povećanog volumena izvanstanične tekućine, difuzija vode raste (8).

3.2. Difuzijski mjerene sekvence

3.2.1. Mjerenje difuzije u tkivu MR-om

Osnovne principe mjerenja difuzije pomoću MR-a su postavili Stejskal i Tanner. Ovisno o svom prostornom smještaju, protoni molekula vode izloženi su malenim razlikama magnetnog polja zbog inhomogenosti osnovnog magnetnog polja. Iz razloga što je frekvencija vrtnje protona izravno proporcionalna snazi polja, oni protoni koji se kreću u magnetnom polju, za razliku od statičnih protona, razvijaju pomak u fazi precesije, odnosno dolazi do gubitka fazne koherencije. Gubitak fazne koherencije protona koja je uvjetovana inhomogenošću magnetskog polja u tkivima, dovodi do gubitka signala. U SE sekvenci (engl. Spin Echo), signal tkiva ovisi o statičnim protonima jer protoni koji se gibaju emitiraju vrlo slab signal jer ne postižu svoj maksimum transverzalne magnetizacije u trenutku prikupljanja signala TE (Slika 8) (2). Dakle, možemo zaključiti da u SE sekvenci, utjecaj difuzije protona vode u tkivu na signala postoji, ali je nemjerljiv. Osjetljivost na difuziju se postiže pojačavanjem inhomogenosti magnetnog polja pomoću difuzijskih gradijentnih pulseva (DGP) koji se onda superponiraju na osnovno magnetno polje.



Slika 8. Shematski prikaz DWI spin echo sekvence (2)

U DWI oslikavanju SE EPI (engl. Spin Echo Echo Planar Imaging) sekvence se najčešće koriste kao jednostruka tehnika, gdje se cijeli k-prostor prikuplja nakon samo jedne ekscitacije tkiva. K-prostor je apstraktni matematički prostor iz kojeg se računalnim algoritmom rekonstruira snimka iz signala prikupljenim određenom sekvencom (8). EPI sekvenca je kratka sekvenca i zbog toga ona nije osjetljiva na artefakte poput pomicanja pacijenta, fiziološke pulsacije tkiva i dr. Ova karakteristika omogućuje mjerenje čak i vrlo malih prostornih pomaka molekula pri difuzije što kod na primjer kod SE sekvence nije bilo moguće. Za dobiti snimku EPI sekvencom potreban nam je uređaj visoke jakosti gradijentnih zavojnica, odnosno uređaj koji ima mogućnost brzo prebacivanje iz visokih pozitivnih u visoke negativne amplitude gradijenata magnetnog polja. Nedostatci EPI sekvence su relativno niska prostorna rezolucija i sklonost artefakatima, točnije rečeno lažnim strukturama na snimci koje nastaju zbog nesavršenosti MR procedure. Također se mogu susresti i artefakti kemijskog pomaka, artefakti magnetske osjetljivosti susjednih tkiva i to posebno na bazi lubanje, te geometrijska distorzija. Spomenuta geometrijska distorzija nastaje zbog induciranih električnih struja ili inhomogenosti magnetnog polja. Svi navedeni artefakti su izraženiji pri jačim gradijentima.

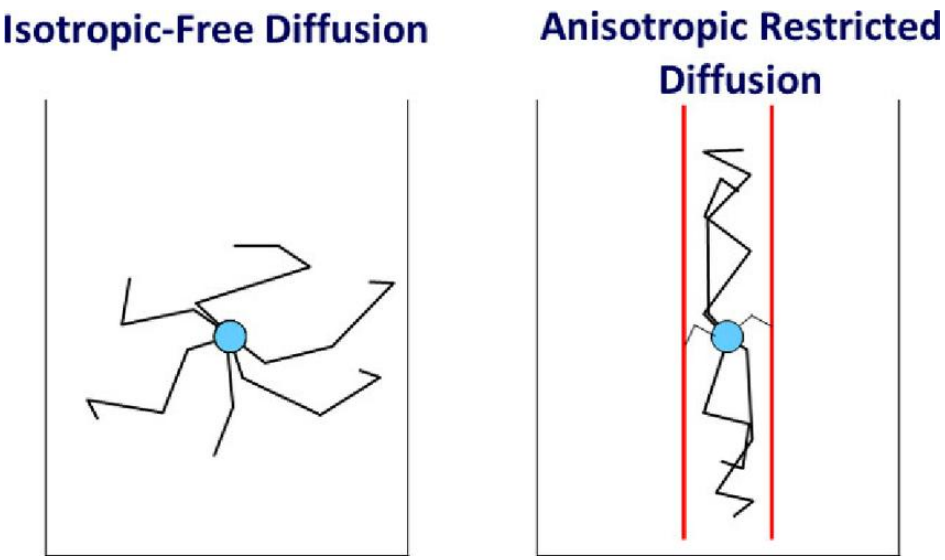
3.2.2. ADC i pojavni difuzijski koeficijent

Pojavni koeficijent (engl. apparent diffusion coefficient, ADC) se izračunava usporedbom snimaka s dva ili više različite vrijednosti b faktora čime se difuzija može kvantificirati. Faktor b je mjerna osjetljivosti sekvence na difuziju, te s njegovim povećanjem raste kontrast tkiva različitih difuzijskih karakteristika. ADC mape su snimke na kojima je nijansa sive skale svakog piksela (pojedini element 2D slike) proporcionalna vrijednostima pojavnog difuzijskog koeficijenta. Intenzitetu signala kod difuzijske mjerenim snimke (DWI), pridonose difuzija i rezidualni T2 mjereni kontrast tkiva, tzv. *T2 prosijavanje*. Hiperintenzitet na DWI snimkama može biti dakle rezidualni T2 kontrast tkiva ili može biti posljedica ograničenje difuzije molekula vode u tkivu. Ta pojava je prisutna zbog neizbježno prilično dugog vremena odjeka (engl. time to echo, TE), što je posljedica trajanja primjene difuzijskih pulsa. Stoga su DWI

snimke istodobno i T2 mjerene i difuzijski mjerene. Na snimkama s visokim b-faktorom, kontrast između različitih tkiva pretežno je određen difuzijom molekula vode. Kvantifikacijom difuzije na ADC mapi, intenzitet signala ovisi samo o nekoherentnom difuzijskom gibanju protona unutar voksela (pojedini element 3D slike). Kombinacijom ADC mape s DWI snimkama s visokim b-faktorom, može se prepoznati utjecaj T2 kontrasta. Matematičku vrijednost pojavnog difuzijskog koeficijenta može se dobiti pomoću izvedbom Stejskal-Tanner-ove jednadžbe(8). U ADC mapi, intenzitet signala predstavlja difuzijski koeficijent što znači da područja jače difuzije imaju viši signal, a to je suprotno signalu kod DWI snimkama. Iz razloga što MR ne razlikuje gibanje molekula vode uzrokovanih koncentracijskim gradijentnom od gibanja zbog gradijenta tlaka, topline i međudjelovanja iona ili od gibanja zbog protoka krvi, perfuzije i pulsacije tkiva, ne može se izračunati apsolutni koeficijent, već samo primjetni odnosno pojavni difuzijski koeficijent (ADC). Također, pomoću MR-a ne može se korigirati izračun prema dostupnoj frakciji volumena ili „zakrivljenost“ puta koji u konačnici povećava udaljenost koju molekula prijeđe difuzijom. Brojčana vrijednost pojavnog difuzijskog koeficijenta mjeri se u m^2/s te može se izmjeriti postavljanjem mjernog područja (engl. region of interest, ROI) u strukturu na ADC mapi (8).

3.2.3. Difuzijski tenzor- anizotropija difuzije u tkivu

Difuzija vode u tkivu je ograničena strukturalnim svojstvima tkiva te nije jednako moguća u svim smjerovima, odnosno ona je anizotropna (Slika 9).



Slika 9. Primjer difuzije: lijevo- neograničena difuzija; desno- ograničena difuzija.

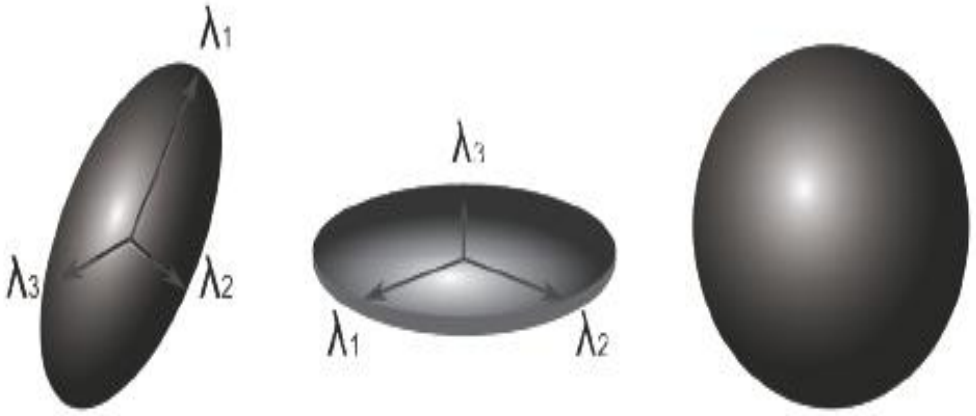
Izvor: https://www.researchgate.net/figure/270342727

Anizotropija difuzije je izražena u mijeliniziranoj bijeloj tvari i snažnija je u smjeru vlakana nego okomito na njihov tijek. Ipak, nije potpuno jasno što uzrokuje anizotropiju jer je primijećena i u dječjoj dobi prije histološki ili MR-om dokazane mijelinizacije. Moguće je da anizotropiji pridonose cjelokupni izvanstanični protok tekućine, kapilarni protok krvi i unutarstanično strujanje. Difuzija se mjeri u tri ortogonalna smjera, pa se onda srednja vrijednost koristi za aproksimaciju. Srednja vrijednost je trag (engl. trace) difuzijskog tenzora koji je matematički objekt potpunog prikaza ovisnosti difuzije o orijentaciji u prostoru (8). Kako bi mogli sasvim odredili tenzor, difuziju moramo izmjeriti u najmanje šest različitih smjerova, a ta svojstva se koriste u oslikavanju difuzijskim tenzorom, odnosno u traktografiji. Trag difuzije predstavlja srednji difuzijski koeficijent (ADC) u svim smjerovima i ovisi o veličini, a ne o usmjerenosti ADC-a. Snimka koja rezultira iz tri ortogonalna smjera je izotropna difuzijska snimka, a matematički gledano ona je korijen umnoška intenziteta signala pojedinih snimaka. Zbog preciznijih rezultata u praksi se kombiniraju izotropne difuzijske mjere, zbog visoke osjetljivosti na difuziju, kontrast bijele i sive tvari kao posljedica rezidualnog T2 kontrasta i ADC mape zbog isključivog prikaza učinka difuzije.

3.2.4. Oslikavanje difuzijskim tenzorom i skalarne varijacije

Difuzijske karakteristike nisu više ograničene na to da budu skalarne po prirodi (tj. izotropne). Tako difuzijski koeficijent može biti povišen na oblik tenzora. U obliku tenzora, difuzijski koeficijent može sadržati tri glavne vrijednosti D_{xx}, D_{yy} i D_{zz}. Još više, ako izmjerene vrijednosti osi ne odgovaraju prirodnoj simetriji osi objekta koji je izmjereno, tenzor neće poprimiti dijagonalni oblik tako da će usporedna mjerenja biti ukrižena.

Zbog svoje jednostavnosti, sekvence poput ADC ne pružaju potrebne informacije kad istražujemo smjer aksonskih snopova gdje očekujemo da je difuzija anizotriopna, odnosno nije ista u svim smjerovima. Zbog toga moramo naći model rada koji bi mogao ispuniti zahtjeve. Uzimajući u obzir sve vrijednosti, potrebno je riješiti set od šest poravnanja kako bi dobili rezultantu kao difuzijski tenzor, a ne koeficijent(6). Matematičke karakteristike difuzijskog tenzora daju mogućnost da se iz DTI-a (engl. Diffusion tensor image) dobiju korisna skalarna mjerenja. Srednja vrijednost difuzije, poznata kao „trace“ (trag, zapis) je izračunata kao srednja vrijednost dijagonalnih elemenata matriksa. Rezultat ovoga je isti kao onaj koji se dobiva procjenom ADC-a iz triju ortogonalnim smjerova. Smjer difuzijskog maksimuma je poznat kao glavni smjer difuzije. Može se dobiti izravno izračunom vektorima i vlastitim vrijednostima tenzora. Vektori su ortogonalni jedan prema drugom i uz vrijednost oni opisuju svojstva tenzora. Odnos među vrijednostima reflektira karakteristike difuzije. Kad su sve vrijednosti približno ekvivalentne, onda je difuzija izotropna, te može biti prikazana kao sfera. Elipsoid ili funkcija orijentacijske distribucijske je najtočnija metoda vizualizacije podataka difuzijskog tenzora, ali ponekad je teško prikazati je preko snimke na monitoru (Slika 10).



Slika 10. Difuzijski tenzor i geometrijski značaj.

Izvor: *https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2014.00266/full*

Tenzor je rezultat simulacije u kojoj se aksoni koherentno pokazuju u zadanom smjeru. Sličan ploči je tenzor koji prikazuje anizotropnu difuziju i koji je dobiven iz jednom vokselu. U izotropnom scenariju elipsoid je sferično oblikovan, glavni difuzijski smjer nije detektiran tenzorom (Slika 10) .

Kodiranje podataka difuzije u boji prema glavnom smjeru difuzije može biti bolji način vizualizacije podataka. U sustavu kodiranja u boji crvena boja odgovara difuziji uzduž inferiorne-superiorne osi (x- os), plava boja odgovara transverzalnoj osi (y- os), a zelena boja odgovara difuziji uzduž antero- posteriorne osi (z- os). Intenzitet boje je proporcionalan frakciji anizotropije. Model difuzijskog tenzora je dobar na mjestima gdje postoji samo jedna vrsta vlakana (npr. vlakna su posložena u smjeru jedne osi), gdje daje dobar opis orijentacijskog smjera vlakana. Ipak, na mjestima s više vrsta vlakana uzduž osi koje se ispresijecaju, nije dobar jer ne može opisati više difuzijskih maksima istovremeno. Za takva područja su potrebna tehnike snimanja koje nude veće kutne rezolucije.

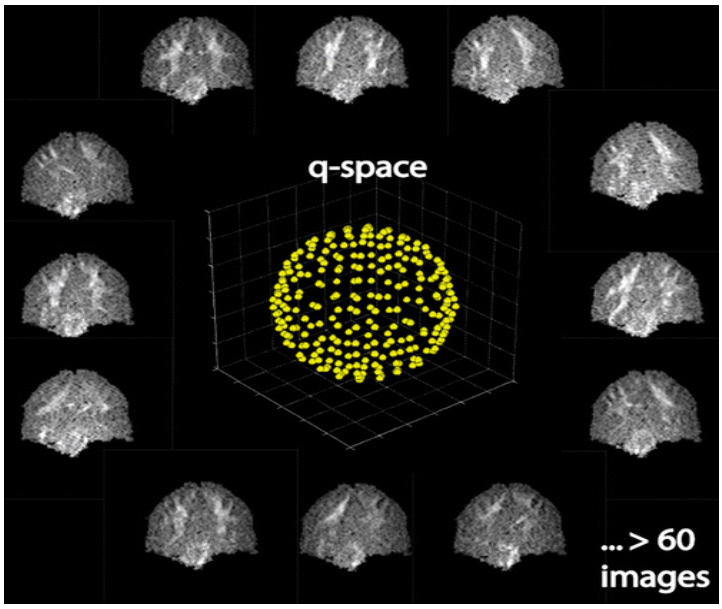
3.2.5. Oslikavanje difuzijskog tenzora i oslikavanje u difuzijskom spektru

Zbog ograničene slobode i broja primjenjivih difuzijskih gradijenata, model difuzijskog tenzora ne može riješiti problem ukriženih vlakana. Prema tome, njegova sposobnost da riješi vjerojatnost funkcije difuzijske gustoće ovisi jedino o rezoluciji u q-prostoru, te njezina sposobnosti da riješi križanje vlakana ovisi jedino o pripadajućoj kutnoj rezoluciji.

Obzirom na akvizicijsko vrijeme, oslikavanje difuzijskom tenzor ima jasnu prednost pred oslikavanjem u difuzijskom spektru. Potreban je minimum od samo sedam snimaka, dok je za oslikavanje u difuzijskom spektru potrebno nekoliko stotina snimaka. U početku, oslikavanje difuzijskom spektru je zahtijevalo dugo akvizicijsko vrijeme, ali s razvojem tehnologije to akvizicijsko vrijeme se smanjuje.

3.2.6. Povećana kutna rezolucija s „q-ball“ oslikavanje

Oslikavanje difuzijskim tenzorom je nedovoljno za mnoga moždana područja. Tehnika difuzijskog spektra zahtjeva velika vremenska ulaganja i za uobičajenu kliničku primjenu čak i uz sva tehnološka poboljšanja. Zbog toga bi bilo poželjno raspolagati tehnikom oslikavanja bržom od difuzijskog spektra. Oslikavanje pomoću q-ball je pokušaj kombiniranje najboljih atributa te dvije tehnike. Pretpostavljamo da su odjeljci unutar voksela sastavljeni od niza ravnih i vrlo tankih cijevi s nepropusnim zidovima. Molekule vode unutar cijevi difundiraju uniformno uz dužinu cijevi i nemaju nikakvu transverzalnu kretnju. Uz ovaj model difuzija može biti rekonstruirana prikazom točaka u q-prostoru sferom s konstantnim radijusom (Slika 11).



Slika 11. Dijagram pokazuje da oslikavanjem sa q-ball; točke na ljusci s konstantnom vrijednost su dobivene u q-prostoru.

Izvor:*http://pubs.rsna.org/doi/figure/10.1148/rg.26si065510*

Podatci se rekonstruiraju pomoću algoritma koji se može opisati na sljedeći način. Recimo da želimo saznati intenzitet difuzije (tj. vrijednost orijentacije distribucijske funkcije) u smjeru koji odgovara sjevernom polu i da je signal MR-a je pušten preko cijelog svijeta. Ako zbrojimo vrijednosti intenziteta signala izmjerenog uz ekvator, zbroj će biti proporcionalan intenzitetu difuzije na sjevernom polu. Ako redefiniramo lokaciju sjevernog pola s npr. Lausanne, te redefiniramo ekvator prema tome, vrijednost funkcije orijentacijske distribucije kod Lausanne može biti izračunat na sličan način. Tako možemo rekonstruirati funkciju orijentacijske distribucije za bilo koju točku na svijetu. Za razliku od oslikavanja difuzijskom tenzorom, q-ball oslikavanje može izračunati višestruka križanja unutar jednog voksela i tako može pružiti realan opis područja složenog spleta vlakna. S q-ball oslikavanjem dobivene snimke sliče slikama dobivenima difuzijskim spektrom. Za sada još uvijek su potrebna daljnja istraživanja s kojima bi se utvrdilo da li q-ball oslikavanje nudi dovoljno kvalitetno opisivanje svih područja mozga i da li su rekonstruirane snimke točne (6).

3.3. Tkivna heterogenost i kompleksno modeliranje (više od difuzijskog tenzor)

U standardnim skalama za oslikavanje, tipičan voksel bijele tvari sadrži nekoliko bioloških struktura poput aksona, astrocite i glija stanica. Pri ovakvoj perspektivi, difuzija vodenih molekula je limitirana na intraaksonski prostor. Ako je unutar jednog voksela jedinstvena struktura detektirana, samo jedna vrsta aksona (snop vlakana), tenzorski model je prikladan kako bi proučavao difuziju. Suprotno tome, ako se naiđe na složena geometrijska vlakna poput križanja, ramifikacija ili snopove poput „kissing bundles“, onda model tenzora izgubi svoj značaj.

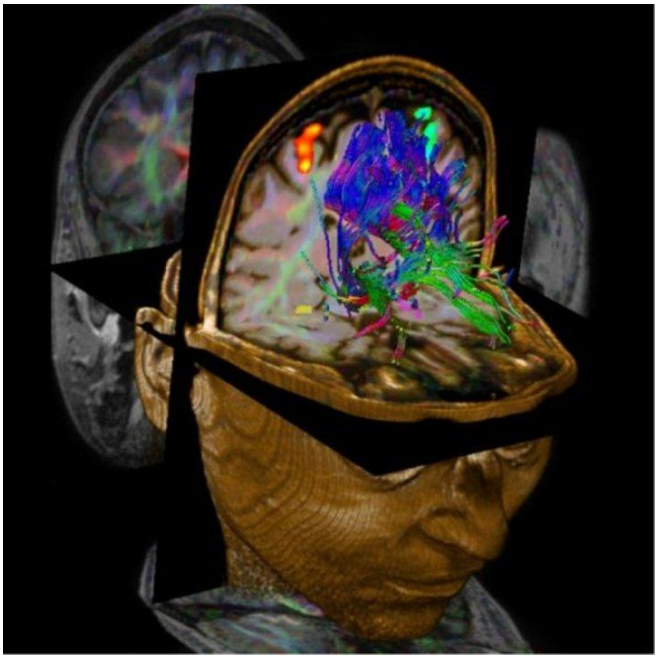
Dokazano je da više od 90 % voksela bijele tvari zapravo sadrže vlakna s složenom konfiguracijom. Iz ovih razloga u dijagnostici se predlažu sofisticiraniji modeli oslikavanja. Neke od modela još proučavaju deplasman vodenih spinova. Tu možemo spomenuti multitenzor-a ili kugla-i-štap modeli, QBI, DSI (5). Neke metode direktno pokušavaju odvojiti pojedine snopove vlakana, kao u slučaju sferične dekonvolucije (smanjivanja). Nedavno, je uveden model više-odjeljaka (multi-compartment) koji se zove (engl.) NODDI s ciljem da nam ponudi novi radni prozor za analizu bijele i sive tvari. Važno je primijetiti da većina ovih modela zahtijevaju sekvence i vrijeme akvizicije koje rijetko mogu biti dostignute u kliničkoj praksi. Iz ovog razloga difuzijski tenzor je još uvijek najbolji izbor u kliničkoj primjeni.

U zaključku, želim napomenuti da za difuziju koja se drži principa kvantifikacije moždanog tkiva, treba jasno imati na umu da ne postoji jedinstveno rješenje. Izbor modela ovisi o tehnološkim ograničenjima kao i o kliničko/biološkim pitanjima za koje se traži odgovor.

3.4. MR traktografija

Traktografija je skup tehnika koje imaju sposobnost detektiranja i praćenja snopova vlakana bijele tvari u smislu dMRI. Bez obzira na izabrani model difuzije, glavni cilj je individualizirati i pratiti određene skupine vlakana počevši od određene prostorne lokacije (tzv. sjeme, engl. seed). Izlazni podatci su skupine provodnih linija

koje naglašavaju glavne putove bijele tvari (Slika 12). Pomoću tenzornih modela unutar jednog voksela možemo odrediti samo jedan glavni put. Pomoću više sofisticiranih tehnika poput Q-ball, CSD ili DSI, možemo raspoznati vlakna koja su geometrijski formirana kompleksnije. Kako bi izbjegli da putovi dosegnu neželjene zone poput sive tvari ili kortikospinalni trakt primjenjujemo kriterije za zaustavljanje. Traktografija je široko primijenjena u zadnjih godina kako bi se istraživala povezanost normalne moždane strukture i patologije mozga.

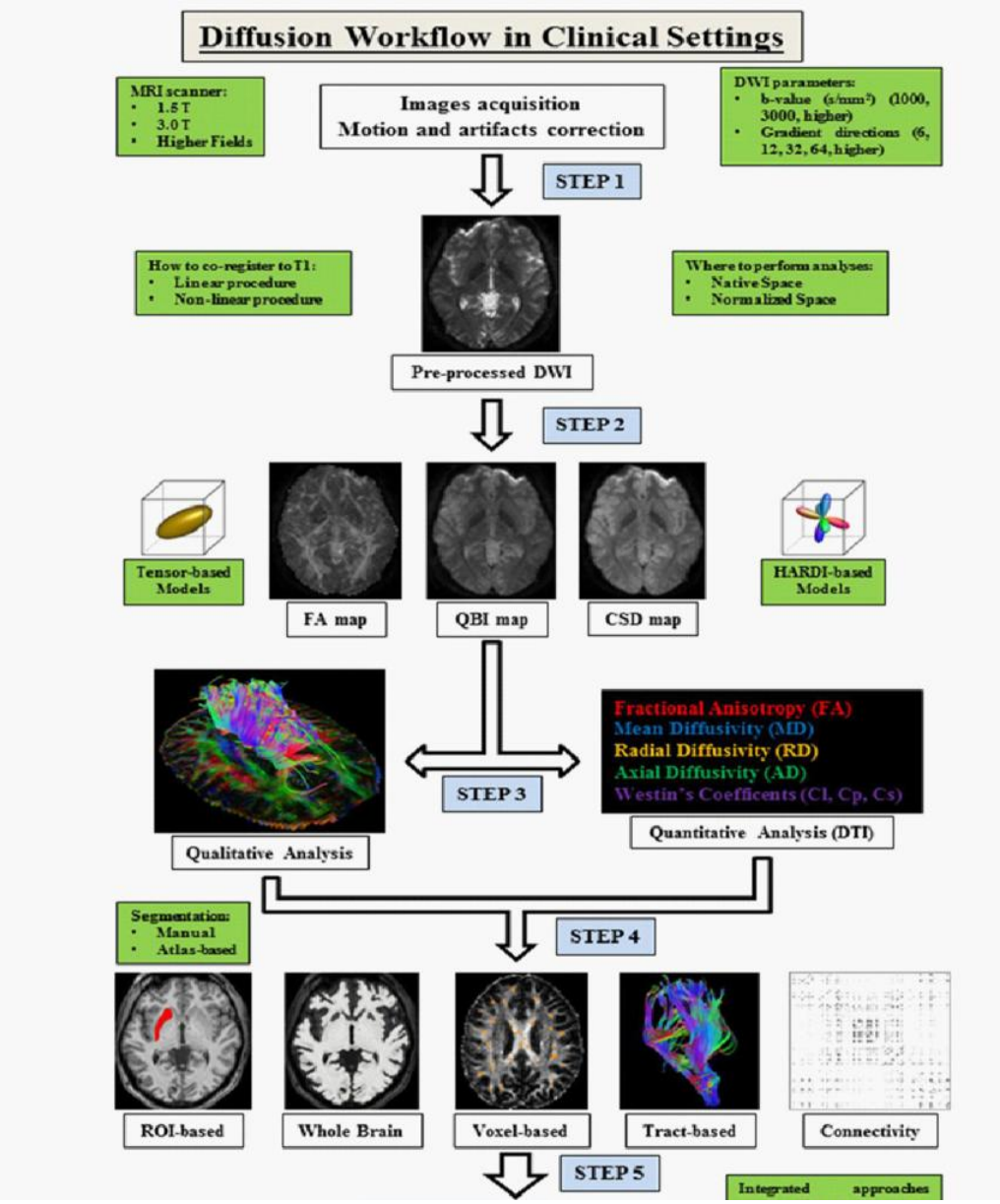


Slika 12. Vlakna bijele tvari prikazana pomoću traktografije.

Izvor: *https://www.healthcare.siemens.com/magnetic-resonance-imaging/options-and-upgrades/clinical-applications/syngo-dti-tractography*

3.5. Kliničke aplikacije

Tehnike temeljene na difuziji široko se primjenjuju u kliničkim postavkama. Ove tehnike imaju mogućnost pružiti vrlo korisne informacije u fiziološkom i patološkom kontekstu. Jedan standardni tok rada difuzijske studije s mogućim varijacijama koje bi se trebale uzeti u obzir od strane radiološkog tehnologa.



Slika13. Tijek rada difuzijske studije ovisno o kliničkim smjernicama postavkama (5).

Na slici 13. prikazani su glavni koraci koji se poduzimaju pri jednoj snimanju. Prikazane se glavne varijable koje se mogu izabrati prije ili za vrijeme analize. Za početak DWI slike su prikupljene te korigirane od distorzijskih artefakata. Pri tome izbor MRI uređaja i akvizicijski parametri mogu utjecati na mogućnost ponavljanja ispitivanja kao i na osjetljivost i pouzdanost koje se postiže post-procesingom. Nadalje, radiološki tehnolog mora odlučiti koji će način rada izabrati tj. izvorni (nativni) ili normaliziran prostor, te izabrati metode za co-registriranje DWI slike za T1 (ovaj korak je koristan kako bi se dobilo anatomski biljeg). Izabrani difuzijski model je primijenjen kako bi se pripremila obrada DWI slike, te kako bi dobili mape s željenih parametrima. Izabrani modeli mogu imati utjecaj na analizu podataka prvenstveno na odstupanja i osjetljivost. Potom se izabere vrsta informacije (kvalitativnu i/ili kvantitativnu) koje se želi prikazati iz baze podataka kao i način kako ih dobiti. Ako je za pretragu potrebno prikupiti i ROI, onda se može koristiti ili manualni ili anatomski (ATLAS-BASED APPROACHES) pristup. Na kraju, dobiveni rezultati se interpretiraju kako bi se pretraga zaključila ili podatci se integriraju sa drugim tehnikama (5).

3.5.1. Anatomija i fiziologija

Difuzijske tehnike predstavljaju najsnažniji, ne-invazivni istraživački pristup u proučavanju povezanosti između moždanih struktura. Kvalitativne analize moždanih putova prikazane pomoću traktografije su pomogle pri razumijevanju temeljnih strukturalnih moždanih funkcija. Traktografija je pružila nekoliko odgovora vezano za neispitane moždane putove što može pomoći boljem razumijevanju funkcije mozga (5).

Traktografija je široko primijenjena u detekciji dobro poznatih snopova vlakna bijele tvari poput „corpus callosum“, „arcuate fasciculus“ i kortikospinalni put. Najintrigantniji aspekt traktografije je mogućnost izoliranja i proučavanja snopova vlakna neinvazivno i „ in vivo“. U početku ovakvo proučavanje je bilo moguće jedino na invazivan način i to obdukcijom. Zbog ove činjenice za traktografske analize se

ponekad koristi termin „virtualna disekcija“. No, istraživanja novih putova uvelike se kritiziraju zbog intrinzičnog ograničenja traktografije, stoga se zaključci moraju donesiti oprezno na osnovu navedenoga.

Ono što za sada sigurno znamo je da traktografija kao metoda može postići rezultate usporedive s rezultatima dobivenim invazivnim tehnikama kod životinja, npr studije za praćenje virusa. Pretrage temeljene na difuziji su ponudile zanimljive informacije i o pacijentima s kongenitalnim malformacijama poput cerebralne ili kalosalne ageneze, gdje su omogućile strukturalnu podlogu u objašnjavanju i praćenju kliničkog deficita i njegovom funkcionalnom nadomještanju.

3.5.2. Neurološki poremećaj

DWI je veoma osjetljiva tehnika u detekciji promjene bijele tvari. Radiolozi i doktori medicine mogu dobiti točnu procjenu integriteta tj. cjelovitosti aksona kroz kvantitativni pregled temeljen na tenzorskim parametrima koje smo ranije opisali. U ovom kontekstu želimo se posebno usredotočiti na frakcionalnu anizotropiju (engl, fractional anisotropy- FA) i srednju vrijednost difuzije (engl. mean diffusivity- MD). Ova dva markera smatraju se indikatori aksonske cjelovitosti. Pri tome MD nudi informacije o prosjeku lokalne difuzije, dok je FA mjera vodene anizotropije. Ako je cjelovitost aksona kompromitirana nekim patološkim procesom, prekid membrane uzrokuje promjene odnosa intra-aksonske difuzije koja opada (opadanje FA) i kasnijeg povećanja sveukupne difuzije zbog smanjene prepreke (MD povećanje). Prisutnost edema aksona, ishemične ozljede ili druga stanja poput alteracije glija stanica također sudjeluju u promjeni parametara difuzije. Kombinacijom FA i MD s drugim parametara poput AD i RD može se povećati osjetljivost u detekciji i raspoznavanju različitih tipova moždanog oštećenja. Zahvaljujući takvoj tehnologiji s kojima raspolažemo, većina neuroloških poremećaja može biti istražena i objašnjena. Npr. Parkinsonova bolest je neurološki poremećaj karakteriziran gubitkom funkcije dopaminergičnih neurona. Promatranjem promjena osnovanih na difuziji pridonijelo je razumijevanju strukturalnih promjenama različitih stadija Parkinsonove bolest. Analizom promjene tenzorskih parametara na razini voksela, dMRI moguće je

razlikovati tipičnu Parkinsonovu bolesti od sindroma Parkinsonove bolesti. Ove tehnike mogu razlikovati degenerativne oblike Parkinsonovog sindroma od vaskularne bolesti ili od esencijalnog tremora. U pacijenata s Parkinsonovom bolešću traktografske rekonstrukcije su vrlo učinkovite pri evaluacije bijele tvari, kao i u pred-operacijskom planiranju za duboku stimulaciju mozga.

Pregledi osnovani na difuziji također se široko primjenjuju u kognitivnim poremećajima. Na primjer, one pomažu u dokazivanju povezanosti Alzheimerova bolest povezana s promjenama sive tvari. U Alzheimerovoj bolesti analiza bijele i sive tvari pomaže u etiopatogenezi, klinikom opisivanju i određivanju progresije bolesti. Evaluacija parametara moždanih putova traktografijom i difuzijom, otkrivene su velike promjene između spojeva sive tvari, što pomaže u određivanju patološki promijenjenih moždanih krugova. Omogućeno je razlikovanje Alzheimerove bolesti od drugih kognitivnih bolesti poput vaskularne demencije i blagog kognitivnog oštećenja. U predkliničkim studijama postoje i pokušaji ranog otkrivanja promjena unutar bijele tvari što bi moglo predvidjeti progresiju atrofije.

dMRI je dokazao svoju sposobnost da bolje karakterizira i razumije moždani udar. Veliko otkriće je postignuto u preciznijem dijagnosticiranju i određivanju stadija ishemičnog moždanog udara. Još više, kombinacija akvizicije utemeljene na difuziji s akvizicijom utemeljenom na perfuziji omogućuje procjenu takozvanih „ishemičnih sjena“, to jest slabo opskrbljenih zona oko ishemičnog područje koja se mogu oporaviti hitnom intervencijom. Slične korisne informacije se mogu dobiti i u slučaju hemoragičnog inzulta. Traktografija i kvantitativna evaluacija moždanih putova može pomoći u predviđanju funkcionalnog oporavaka nakon akutnih patoloških epizoda.

3.5.3. Pred-kirurško planiranje

DWI se primjenjuje u pretragama moždanih putova pri planiranju neurokirurških zahvata, tzv. pred-kirurško planiranje. To se primjenjuje kod operacija tumora mozga, epilepsije i u postavljanju elektroda kod duboke moždane stimulacije. Cilj je optimilizirati operativni zahvat i očuvati sve funkcije mozga. Ovo je od iznimne važnosti za moždane putove poput kortikospinalnog puta, *arcuate fasciculus* i optičke

radijacije, čija oštećenja imaju loš ishod te značajno utječu na kvalitetu bolesnikovog života.

U kombinaciji s drugim tehnikama poput intra-operativne stimulacije i neuronavigacijskih sistema, dokazalo se da traktografsko predkirurško planiranje kod tumora mozga poboljšava ishod. Optimizira maksimalno granice sigurne resekcije i također značajno smanjuje postoperativne deficite. Zahvaljujući dMRI, postignuta su operativna poboljšanja i očuvanje moždane funkcije u pacijenata s epilepsijom rezistentnom na lijekove, te kod pacijenata s malformacijama moždanog kavernoznog krvotoka.

Korištenjem naprednijih modela difuzije (poput CDS) smanjuje se ograničenje koji se temelji na DTI. Mogu se još više poboljšati informacije potrebne za predkirurško planiranje. Ovako dobiveni podatci povećavaju osjetljivost u prepoznavanju različitih neoplastičnih učinaka na bijelu tvar, kao što su dislokacija, infiltracija, disrupcija i okolni edem.

3.5.4. Validacije i ograničenja difuzijske MRI Traktografije

Od samog početka otkrivanja difuzijske MRI traktografije postavlja se pitanje mjerodavnog dokaza valjanosti. S obzirom da primjeren „zlatni standard“ nedostaje, različite studije su pokušavale ocijeniti ispravno prepoznavanje kompleksnih aksonskih konfiguracije kod ljudi i životinja. Koristeći svinjski mozak, Dyrby i suradnici su usporedili anatomsku valjanost invazivnog nasuprot mogućnosti traktografije(5). Potvrdili su da se s MRI traktografijom s visokom sigurnošću mogu detektirati specifični moždani putovi.

Ipak dMRI traktografija ima brojne limite. Ponekad ih možemo nadvladati korištenjem različitih MR sekvenci, izborom rekonstrukcijskih algoritama traktografije i odgovarajućim postavkama MRI uređaja. Još su uvijek, nažalost, prisutna brojna ograničenja koja ne mogu biti nadvladana današnjom tehnologijom, što značajno utječe na samu metodu. Većina njih su povezana sa intrinzičnom nemogućnosti da prikažu prisutnost sinapsa i smjer transmisije signala unutar puta. Stoga, moramo imati na umu da se rekonstruirani put ne bi trebalo smatrati kao pravi put bijele tvari, nego

više kao matematički najvjerojatniji ishod koji može sugerirati prisutnost osnovnog anatomskog puta. Sva navedena ograničenja moraju se posebice uzimati u obzir u procjeni patoloških stanja poput moždanog udara, demijelinizacije ili moždane neoplazme.

3.5.5. Integrirani pristupi

Integracija dMRI s drugim istraživačkim pristupima te njihovo združivanje omogućilo je istraživanje različitih karakteristika mozga u pogledu fiziologije i patologije. Sve to pruža poboljšanje u spoznaji raznih moždanih procesa i neuroloških bolesti. Kao temeljna pretpostavka, premda je ovaj dio razvijen smatrajući da su ove tehnike spojene kako bi pojednostavili raspravu, mora biti naglašeno da često puta integrirane metode uključuju više od dva različita pristupa.

3.5.6. Difuzija s fMRI

Funkcionalni MRI (fMRI) je tehnika koja nam omogućuje analizirati signal koji je ovisan o nivou kisika u krvi (engl. blood oxygenation level dependent, BOLD) na nivo pojedinog piksela, kako bi lokalizirao moždane strukture izabrane u određenim zadatcima. Kombiniranjem funkcionalne i strukturalne informacije koju dobijemo difuzijom, možemo dostići različite ciljeve. Kao prvo, jedna od najzahtjevnijih pitanja u vezi traktografije se nadovezuje na plasiranje ROI-a u praćenju snopova vlakana. Koriste se manualni i automatski pristupi koji imaju svojih ograničenja, tj. ograničenja ovisna o radiološkom tehnologu u odabiru manualnog pristupa, te nesavršen sklad ROI-a u automatskom pristupu. U ovom kontekstu, korištenje izvedenih ROI-a kod fMRI za rekonstrukciju određene strukture može dati jedan pristup pretraživanja više specifičan za subjekt, premda to zahtjeva produljenje vremena skeniranje. Moguće je kombinirati funkcionalnu i strukturalnu povezanost kako bi dobili sveukupan pogled na specifične moždane procese istraživajući odnos između funkcije i strukture. Kombinirani pristup difuzijskog fMRI se dokazao kao jako koristan u proučavanje

moždanih bolesti, jer dopušta korelaciju između promjene signala fMRI i promjene strukturalnog integriteta kao i u detekciju neprirodnih krugova.

3.5.7. Difuzija s moždanom stimulacijom

U kliničkim, istraživačkim i operativnim kontekstu široko se primjenjuje integracija tehnikama utemeljenima na difuziji s obje ne-invazivne te invazivne moždane simulacije. Difuzija kombinirana s trans-kranijalnom magnetskom stimulacijom (TMS) može pružiti korisnu informaciju u fiziološkom aspektu određenog moždanog kruga kao i promjene u spojevima potaknutim neuroplastičnim procesima. Ovaj multi-modalni ne-invazivni pristup je pokazao svoju korist u procjeni funkcionalnog oporavka nakon različitih akutna stanja.

Osim gore navedene primjene duboka moždana stimulacija vođena uz dMRI, je omogućila bolju detekciju „*eloquent"* čvorova predoperativno i operativno, kao i bolje operacijsko vođenje operacija tumora u smislu bolje uspješnosti i smanjenja postoperativnih deficita. Iz ovog pogleda, vrijedi primijetiti da integriranje podataka difuzijskog MRI-a u neuro-navigacijskim sistemima je značajno poboljšalo ishod operativnih zahvata u neurokirurgiju.

3.5.8. Difuzija s EEG-om

Elektroencefalografija (EEG) u kombinacije s DWI, nudi istraživačima i kliničarima nekoliko zanimljivih pogleda. Informacije dobivene ovim više metodološkim pristupom integrirane su kako bi se istraživale moždane mreže i moždani spojevi. U patološkom zbivanju kao kod Alzheimerove bolesti, blagih traumatskih moždanih ozljeda i epilepsije, dMRI-EEG kombinirani pristup je omogućio nove spoznaje u dijagnostici, lokaliziranju izmijenjenih putova i procjene progresije bolesti.

3.5.9. Difuzija s neuropsihološkim testovima

Često se neuropsihološki testovi koriste kako bi se procijenile kognitivne funkcije. Dodavanjem ocjene za svaku istraženu vještinu, moguće je dobiti sliku kognitivnih deficita u moždanim bolestima. U ovom kontekstu, difuzijska traktografija i kvantitativna evaluacija su korištene kako bi se provjerilo da li je klinička procjena neuropsihološkim testovima podržana moždanim strukturalnim promjenama. Evaluacijom parametara difuzijskog tenzora nudi se korelacije između gubljenja moždano strukturalnog integriteta i kognitivnog oštećenja. Ova kombinirana analiza može također provjeriti progresiju kognitivnog oštećenja kao i razumijevanje da li protokoli kognitivne rehabilitacije pomažu u kliničkom oporavku. Ovaj tip procjene je dokazao da može dati informacije s obzirom na psihološku progresiju kod starenje na moždane funkcije.

4. Zaključak

Difuzija vode nastaje zbog nasumičnog kretanja vodenih molekula potaknutog termalnom energijom. Molekularni pomak kod difuzijske MR tehnike najbolje je opisan na razini izabranog broja molekula. Najčešće je to broj molekula vode koje obuhvaća jedan voksel- tako da se izračuna vjerojatnost difuzijske gustoće ili pomak raspodjele čestica. 3D funkcija vjerojatnosti difuzijske gustoće je oblikovana strukturom lokalnog tkiva čija struktura ometa molekularni pomak. Znamo da je biološko tkivo heterogeno i imamo različita tkiva na različitim anatomskim položajima. Kako bi dobili snimku koja opisuje položaj i pomak određene strukture potrebno je izračunati 3D pomak raspodjele za svaki 3D voksel. Takva snimka dobiva se oslikavanjem u difuzijskom spektru što je standardna referenca. Jedina ograničenja ove tehnike su faktori poput k- i q- prostorne rezolucije te omjer signal-šum. Ova metoda je složena i hardverski zahtjevna tehnika.

Postoje brojne jednostavne difuzijske tehnike koje također mogu ponuditi podatke o difuziji i strukturi tkiva. Takve tehnike su vremenski i hardverski manje zahtjevne. No nažalost tako dobiveni podatci su djelomični, često puta osnovani samo na hipotezama, te je potrebno imati na umu ova ograničenja pri korištenjem podataka dobivenih iz takvih difuzijskih tehnika. Jedne od jednostavnih metoda su ADC i pojavni koeficijent koje nude osnovne podatke i to uglavnom procjenu odstupanja difuzijske funkcije. Oslikavanje difuzijskim tenzorom i „q-ball“ oslikavanje su pojednostavljene tehnike osnovane na hipotezi, koje se koriste kako bi se skratilo akvizicijsko vrijeme i smanjilo hardverske zahtjeve. Poput oslikavanja u difuzijskom spektru, one mogu se koristiti kako bi dobili mapu funkcija orijentacijske distribucije. Pažnju treba pridavati interpretaciji podataka dobivenih pomoću oslikavanja difuzijskom tenzorom i oslikavanja s „q-ball“, jer u mozgu postoje područja gdje osnovne hipoteze nisu primjenjive.

Traktografija je vizualizacijska tehnika koje se koristi kako bi se dobile linije maksimalne difuzijske usklađenosti iz bilo koje orijentacijsko distribucije funkcijske mape. Ove linije prikazuju anatomiju aksonskih puteva. Traktografijom moždanih vlakana moguće su analize od jednog snopa do analize povezanost cijelog mozga.

Radiolog je onaj koji mora izabrati između pozitivnih i negativnih strana svake tehnike te ovisno o pretrazi i dostupnoj opremi izabrati adekvatnu tehniku snimanja.

5. Literatura

1. Fučkan I. Magnetska rezonancija: Priprema i planiranje pregleda. Tko zna zna. Zagreb:Denona d.o.o;2012.
2. Hebrang A, Lovrenčić M. Radiologija. Zagreb:Medicinska naklada; 2001.
3. Janković S, Eterović D.Fizikalne osnove i klinički aspekti medicinske dijagnostike. Zagreb:Medicinska naklada;2002.
4. Janković S, Mihanović F. Radiološki uređaji i oprema u radiologiji, radioterapiji i nuklearnoj medicini. Split: Sveučilište u Splitu;2015.
5. Arrigo A, Calamuneri A, Mormina E. Diffusion MRI: From principles to modeling and clinical applications. In: Biomedical Imaging. SmGroup;2016. p 1-18.
6. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyound. Radiographics. 2016;1: 205-23.
7. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, Carlos RC, Maly-Sundergren P, Gomez-Hassan DM, et all. Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. J. Magn Reson Imaging.2004;19:6-18.
8. Pavliša G. Karakterizacija intrakranjiskih tumora difuzijski mjerenim snimkama magnetne rezonancije i kvantifikacijom pojavnog difuzijskog koeficijenta. Zagreb:Sveučilište u Zagrebu;2008.
9. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. European Journal of Radiology.2003;10:169-184.

6. Sažetak

Difuzijski mjerene snimke (DWI) su doživile brz i veliki napredak, počevši od jednog eksperimentalnog alata do dobro utvrđene kliničke metodologije koja je prvenstveno iskorištena za procjenu akutne cerebralne ishemije. Poput T1 i T2 vremena relaksacije, difuzija se može gledati kao intrinzična osobina tkiva. Kao tako, DWI može biti korisna i u oslikavanju ekstrakranijalnih organa poput solidnih organa u trbušnoj šupljini ili u osteomuskulatornom sustavu.

Sposobnost da se odredi difuzijski koeficijent in-vivo ima velik potencijal da unaprijedi naše razumijevanje normalnog od patološkog, fokalnu od difuzne bolesti unutar ljudskog tijela. Povijesno, većina fizioloških procesa sprječavaju korisnu primjenu DWI-a u klinici. No unatoč tome, razvojem kompjuterske tehnologije i programskih rješenja, pulsnih sekvenci itd., došlo se do snažnog alata s prihvatljivim slikovnim kvalitetama i izvrsnog dijagnostičnog potencijala. Uz sve ovo i uz daljnja klinička istraživanja DWI tehnike će sigurno olakšati dijagnostička istraživanja različitih bolesti.

7. Summary

DWI tehniques have quickly grown from a simple experimental tool to a well established clinical method which was firstly been used to evaluate acute cerebral ischemia. Just as T1 and T2 relaxation time, diffusion can be seen as an intrisic tissue characteristic. For this reason, DWI can be used in imaging of extracranial organs like solid organs within the abdomen or the muskoloskeletal system.

The ability to determine in-vivo diffusion coefficients has great potential to forwarding our understanding of normal from pathotogical tissue, focal from diffuse disease within the body. Looking back, most of the physiological processes have come between the useful application of DWI in answering clinical questions. But despite that, with the developement of computer technologie, hardware and software, pulse sequences and other, has lead to a strong tool with acceptable image quality and excellent diagnostic potential. With all of this and with further clinical trails, DWI tehniques will surely ease the diagnostic of different diseases.

8. Životopis

Ime i prezime Maria Bulić

Adresa Visoka 56, 21000 Split

Telefon 0958715020

E-mail milia_mb@yahoo.com

Datum rođenja 31.01.1985.

Radno iskustvo

1999. - 2002. god. - Volonterski rad u Barnaba, Oradea, Rumunjska. Rad sa siročadi.

2005. - 2006. god. - Volonterski rad u Ashburnham Christian Place, Ashburnham-Battle, Velika Britanija. Radila sam kao pomoćnik u kuhinji, konobar, u vrtu, i dr.

2006. - 2007. god. - Komercijalist u DR LUIGI, proizvodnja i trgovina d.o.o., Split, Hrvatska. Prodaja, import-eksport i distribucija anatomskih cipela na rumunjskom tržištu.

2008. god. - Vanjski član zbora u HNK, Split, Hrvatska. Zborist

2008. - 2009. god. – Turistički vodič u turističkoj agenciji „F-tours".

2009. god. - Komercijalist u Zlatarna Peristil, Split, Hrvatska. Prodaja nakita.

2011. - 2013. god. - Direktorica u PATRIMONIUM d.o.o., Split, Hrvatska. Nabava i prodaja umjetnina za Galeriju Patrimonium.

Obrazovanje

Stručna sprema: Srednja stručna sprema

1991 - 1999. god. Gimnazija Alexandru Roman – Rumunjska

1999 - 2003. god. Srednja Glazbena Škola- smjer Klasično pjevanje

Nagrade

2001. god. - 3 mjesto u natjecanju između maturanata Srednje Glazbene škole

2002. god. - 2 mjesto u Nacionalnom natjecanju između Glazbene srednje škole iz Rumunjske

2003. god. - 2 mjesto u natjecanju zbora u Beč-u

2004. god. - Universiteta "Emanuel", Gradskom Kazalištu Oradea- Rumunjska

2004. god. - Universiteta "Emanuel", Sankt Petersburg

Poznavanje jezika

Rumunjski-materinski jezik

Engleski, Hrvatski- aktivno

Španjolski, Francuski,Talijanski - pasivno

Ostale informacije

Komunikativna sam, ambiciozna i optimistična osoba. Volim nove izazove jer smatram da uvijek mogu više.

Vozačka dozvola B