

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ'NİN TÜMÖR VE HASTALIK TANIMLANMASINDAKİ ROLÜ

Yard.Doç.Dr. Ayşegül YURT

Dokuz Eylül Üniversitesi, Medikal Fizik AD.



16. Medikal Fizik Kongresi, 28-30 Ekim.2017, ANTALYA

SUNUM

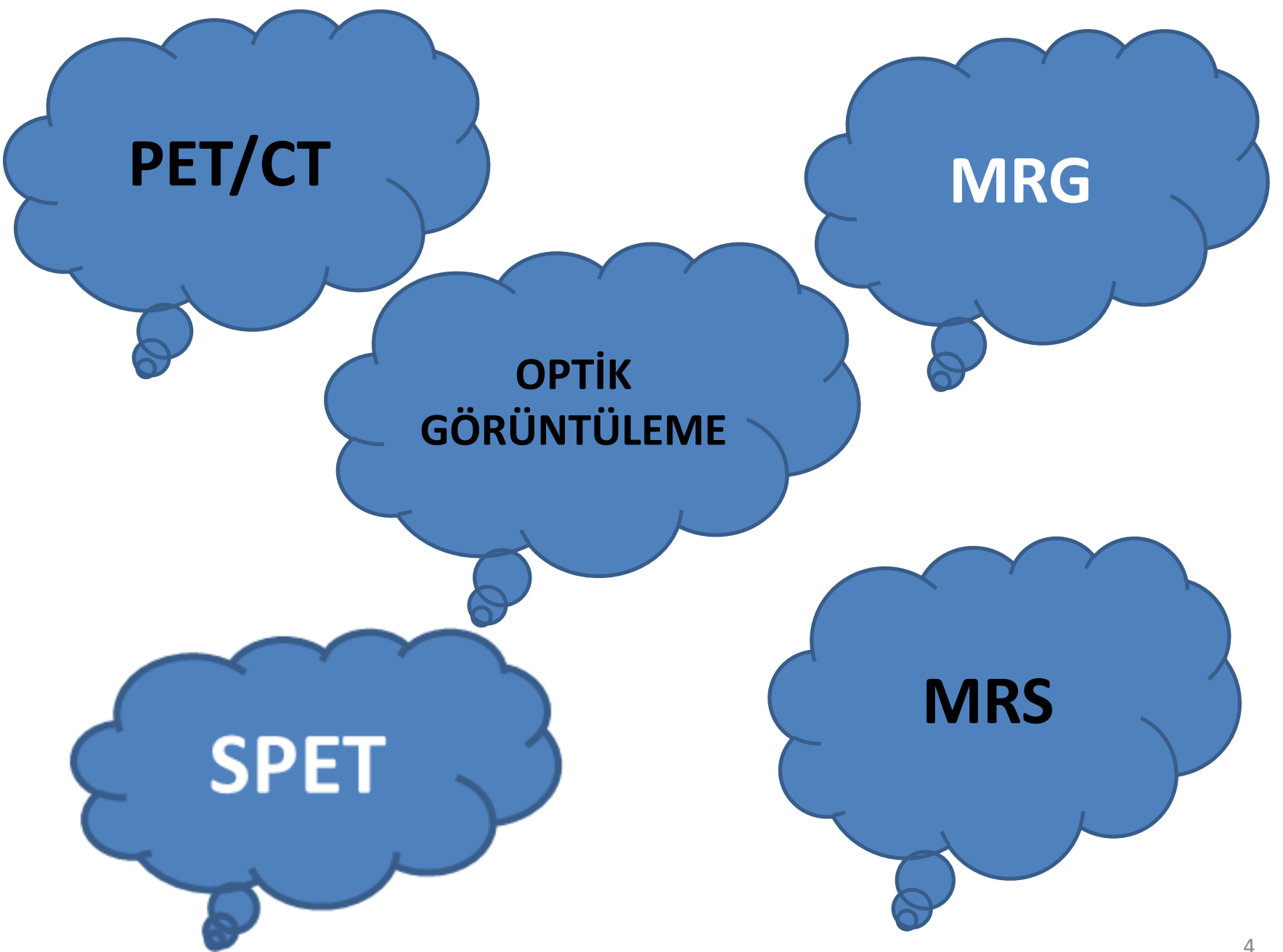
- Giriş
- Kimyasal Kayma
- Lokalizasyon
- Yöntem ve Görüntüleme Parametreleri
- Spektroskopik Görüntüleme
- Beyin Metabolitleri
- Tümör ve hastalıkların tanımlanması

Kanser

```
graph TD; Kanser --> MOLEKÜLER; Kanser --> HÜCRESEL;
```

MOLEKÜLER

HÜCRESEL



PET/CT

MRG

**OPTİK
GÖRÜNTÜLEME**

SPET

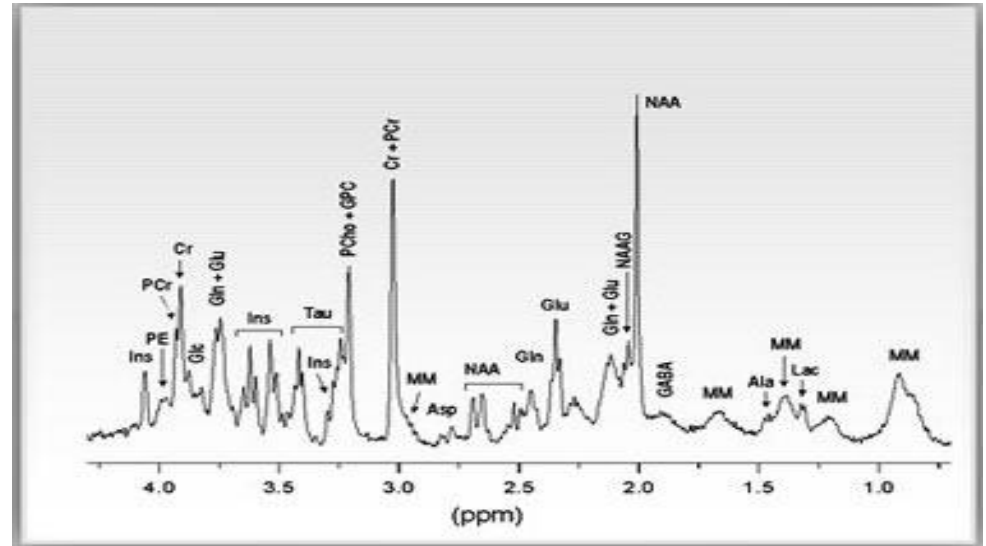
MRS

MRS'in Temeli

MR Görüntüleme ve Spektroskopi aynı fiziksel prensibi paylaşır.

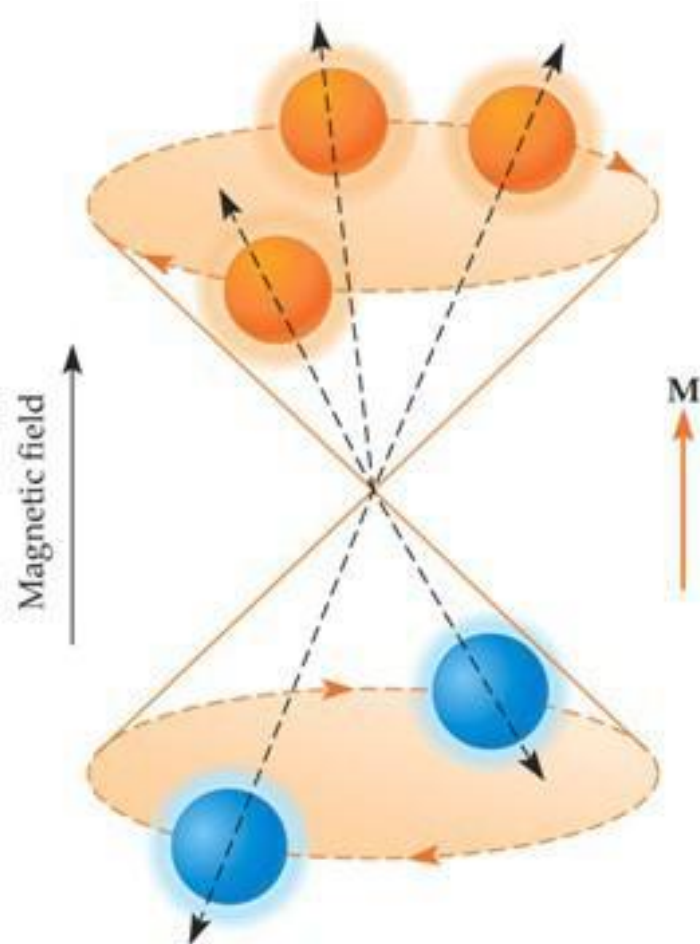


MRG'de su moleküllerinin geometrik dağılımları



MRS de ise ilgilenilen dokunun kimyasal yapısı

- **^1H MRS**
- **^{31}P MRS**
- **^{13}C MRS**
- **^{19}F MRS**



Larmor Frekansı

Larmor Eşitliği

$$\omega_o = \gamma B_o$$

ω_o ; presesyon frekansı

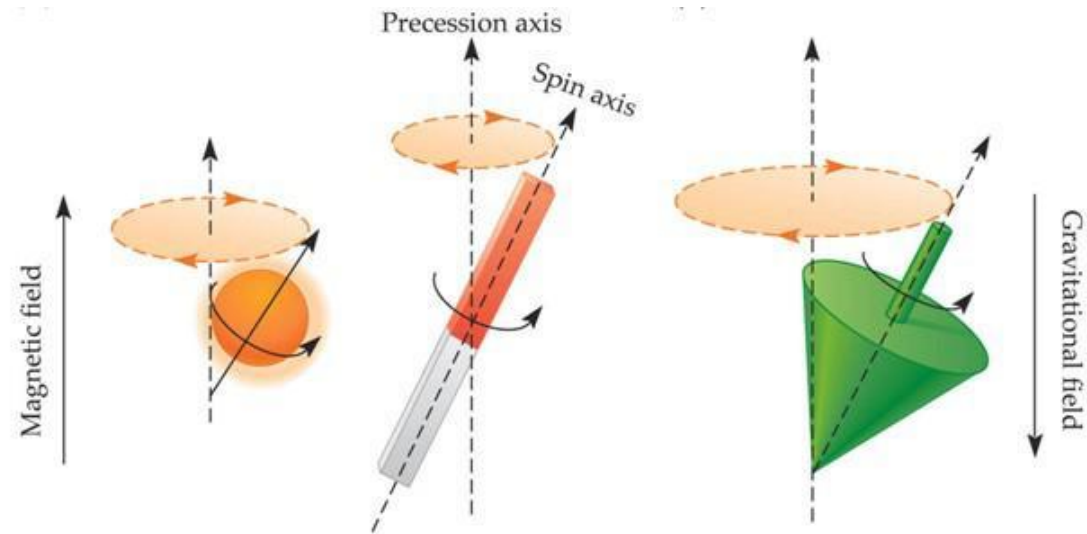
B_o = magnetik alan (Tesla)

γ ; gyromagnetik oran (MHz/Tesla)

$\gamma_H=42,577$ MHz/T

Larmor Frekansı

	1.5 T	3 T
^1H	63,86MHz	127,73MHz
^{31}p	25,85MHz	51,7MHz



Magnetik Rezonans Spektroskopi

Bir MR sinyali elde etmek için ne gereklidir?

- Magnetik moment $\neq 0$
- Yüksek gyromagnetik oran $\gamma \Rightarrow$ yeterli sensitivite
- İzotopların doğal zenginliği
- Vücutta mmol/l olarak konsantrasyonun fazlalığı

Biyolojik yapıdaki çekirdek

	Spin Kuantum sayısı	Gyromagnetik oran	Doğal bolluğu (%)	Doğal bolluk için görece düzeltme
^1H	$\frac{1}{2}$	42.58	99.98	1.00
^{13}C	$\frac{1}{2}$	10.71	1.11	1.8×10^{-4}
^{14}N	1	3.08	99.64	1.0×10^{-3}
^{17}O	$\frac{5}{2}$	5.77	0.04	1.1×10^{-5}
^{19}F	$\frac{1}{2}$	40.06	100.00	8.3×10^{-1}
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	11.26	100.00	9.3×10^{-2}
^{31}P	$\frac{1}{2}$	17.24	100.00	6.6×10^{-2}
^{39}K	$\frac{3}{2}$	1.99	93.08	4.7×10^{-4}



Biyolojik yapıdaki çekirdek

- 1H ; Vücutta yaklaşık olarak 1-11 mmol/l, yüksek duyarlılığa sahiptir.

Problem: water suppression, fat suppression, metabolite piklerinin üst üste binmesi

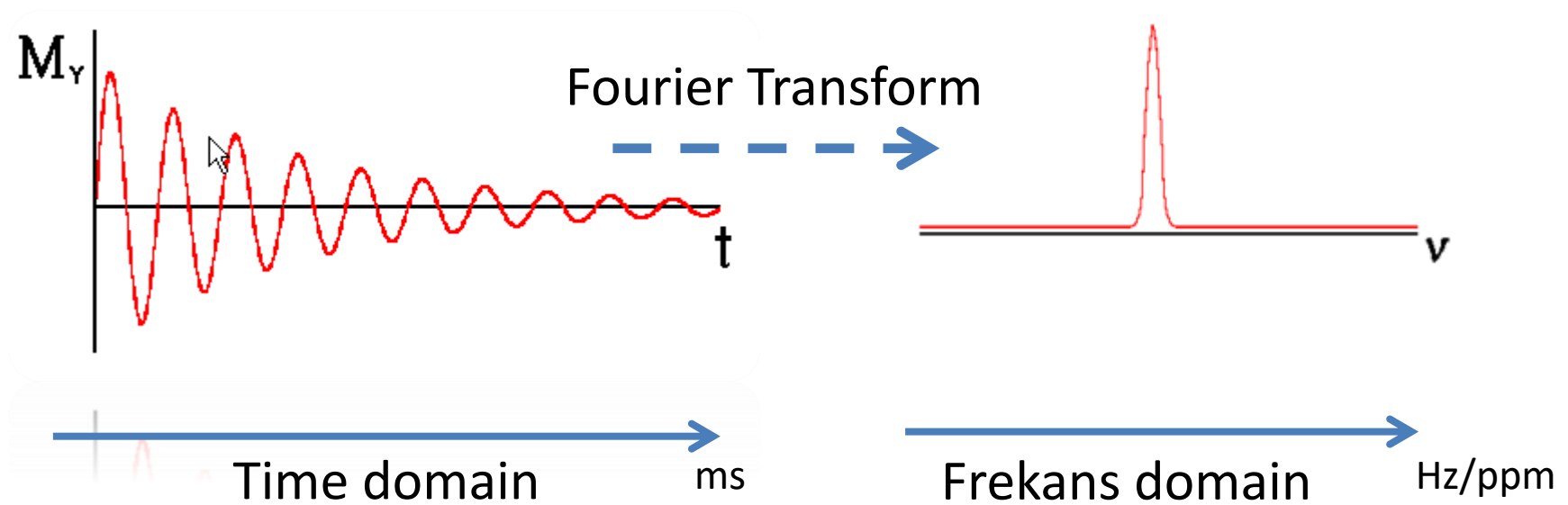
- ^{31}P ; ~10 mmol/l, enerji metabolizması çalışma için önemli

Problem: düşük sensitivite

- ^{13}C ; organik moleküllerde temel atom

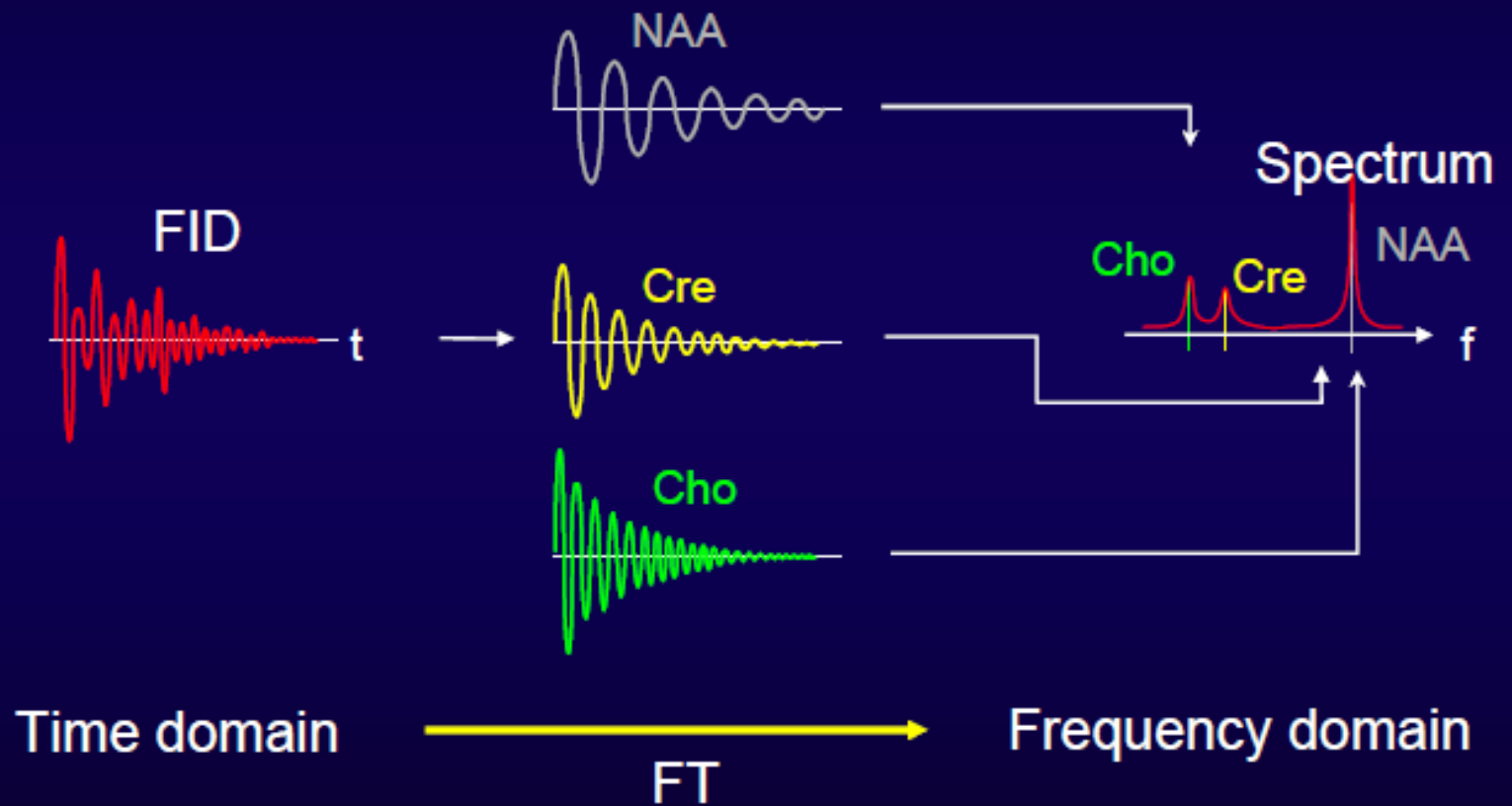
problem : ^{13}C 'ün doğal zenginliği yalnızca %1 ve çok düşük bir duyarlılığa sahiptir.

FID and Spektrum

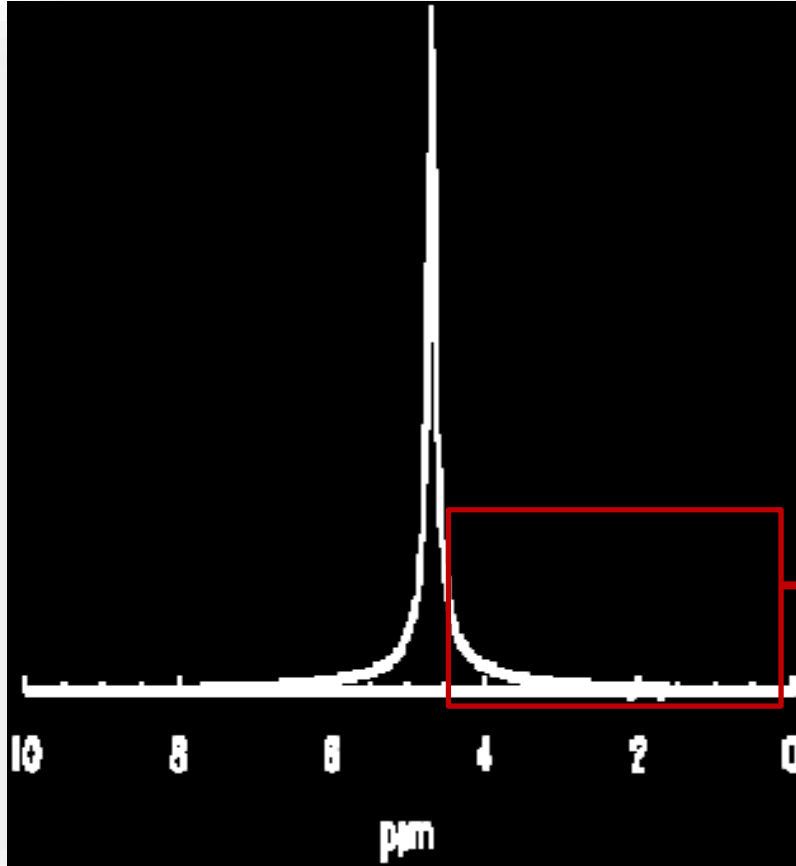


- Sinyal, free induction decay (FID) diye isimlendirilir.
- FID, frekans domain spektruma dönüştürülür.

FID and Spektrum

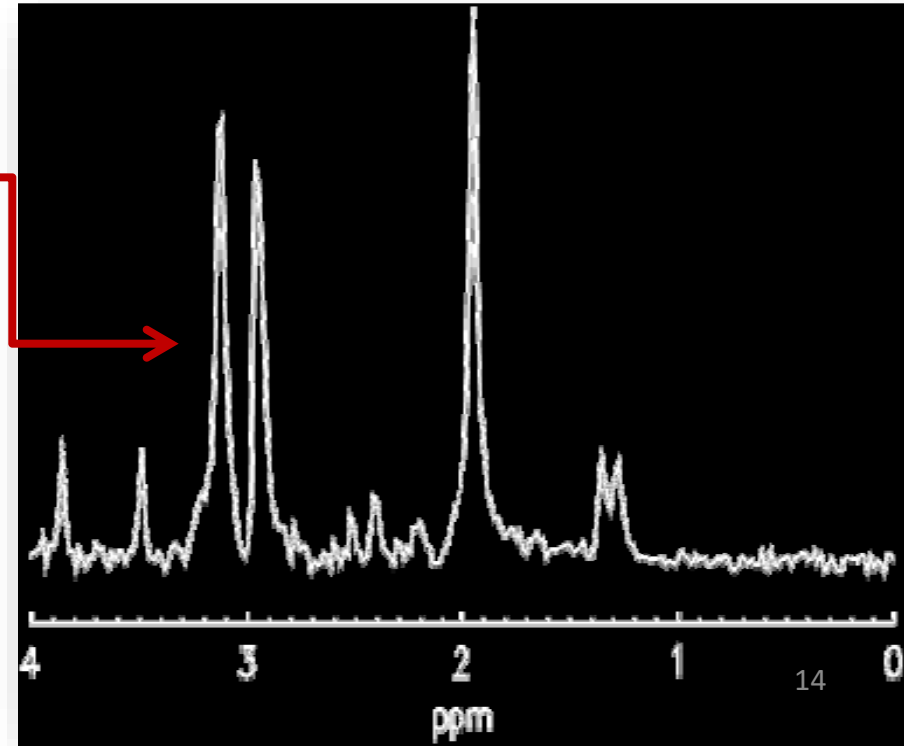


In vivo ^1H MR Spektroskopisi



Su protonları (1H) belli bir frekansta pik gösterir.

Ancak bu pike çok yakından bakıldığında daha fazla pik olduğu görülür.



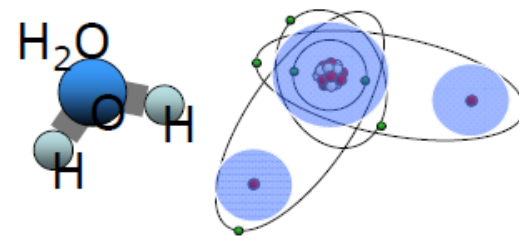
Bir çekirdeğin kimyasal çevresi, nasıldır?

Kimyasal kayma ve spin-spin yarılmasını
nasıl meydana gelir?

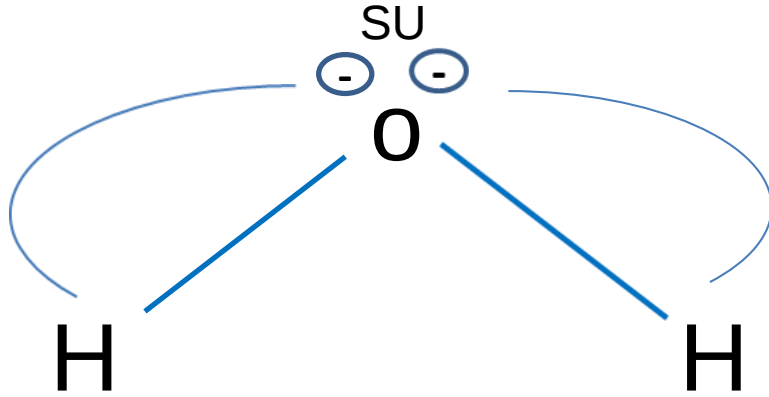


Kimyasal Kayma

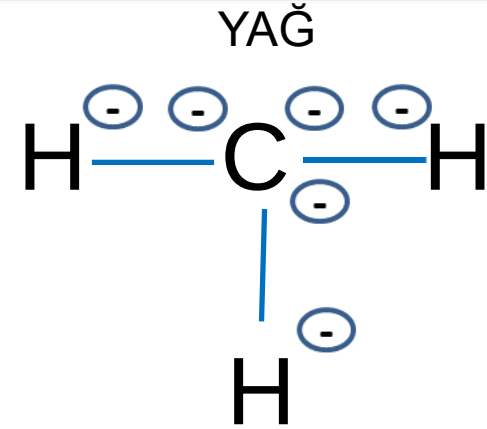
- ⊕ ^1H çekirdeğinin farklı kimyasal çevresi
 - farklı lokal magnetik alana
 - farklı Larmor frekansı, f
- ⊕ Rezonans frekansı kayması kimyasal kayma olarak ifade edilir.
- ⊕ Kimyasal kaymanın sebebi,
 - elektron shell'nin meydana getirdiği shielding/deshielding
 - J-coupling/spin-spin coupling



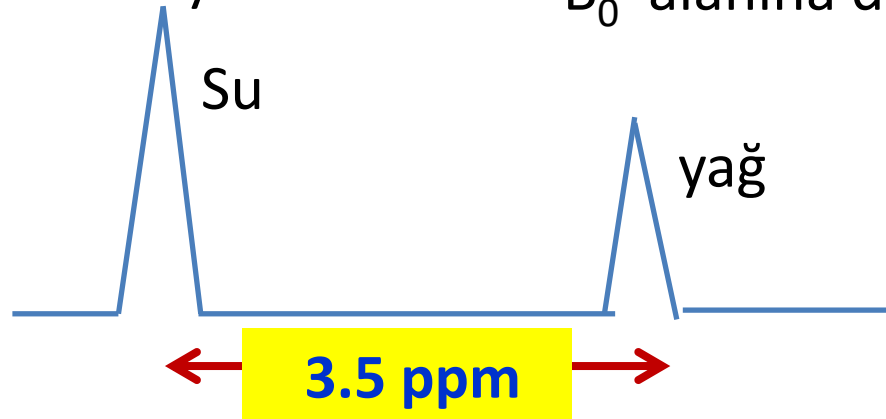
Kimyasal Kayma



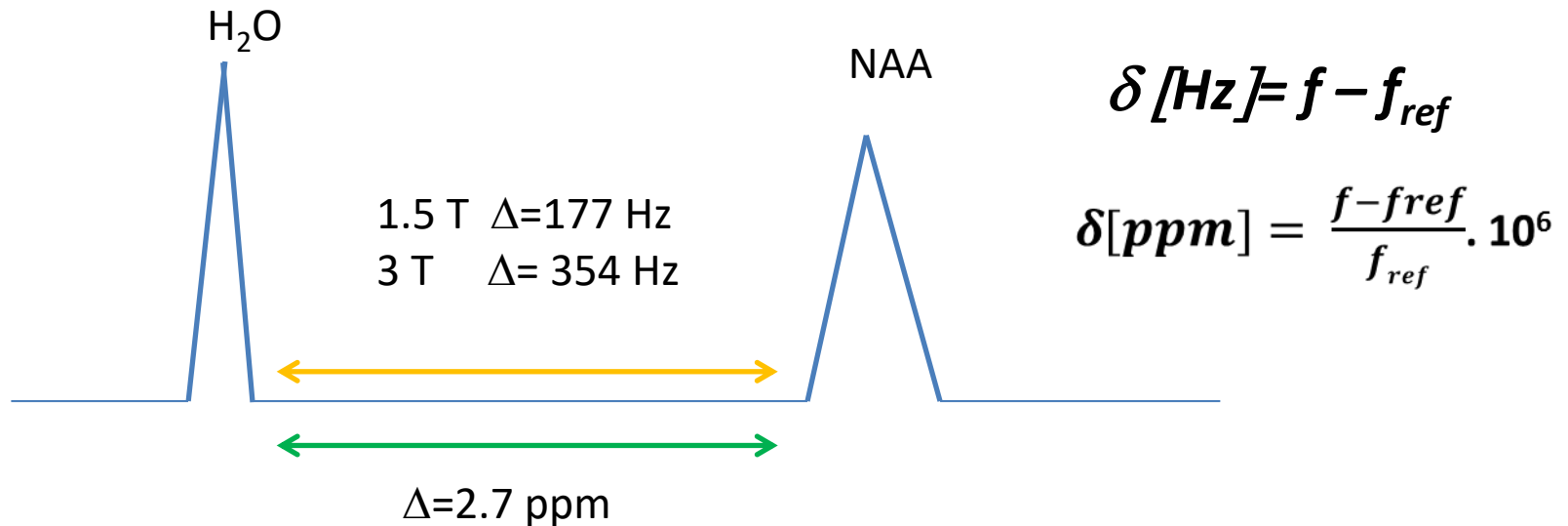
- İyon bağlanması
- H elektrondan yoksun olması
- zayıf shilding
- B_0 alanına yüksek duyarlılık



- Kovalent bağlanma
- Paylaşılan elektronlar
- güçlü shilding
- B_0 alanına düşük duyarlılık



Kimyasal Kayma



$^1\text{H } f_{ref} = f_{TMS}$ TMS; tetramethylsilane $\text{Si}(\text{CH}_3)_4 \Rightarrow f_{NAA} = 2.02\text{ ppm}$

- Sinyaller referans tetrametilsilan (TMS) bileşiği sinyaline göre ölçülür.
- Kimyasal kayma (δ) iki metabolitleri arasındaki mesafe ppm veya Hz olarak ifade edilir.

Kimyasal Kayma

- ppm cinsinden ifade edilen kimyasal kayma manyetik alan büyüklüğünden bağımsızdır.
 - Örneğin, NAA $\longrightarrow$ 2.00 ppm
- 1ppm'in Hz değeri farklı alan şiddeti ve farklı çekirdekler için farklıdır:

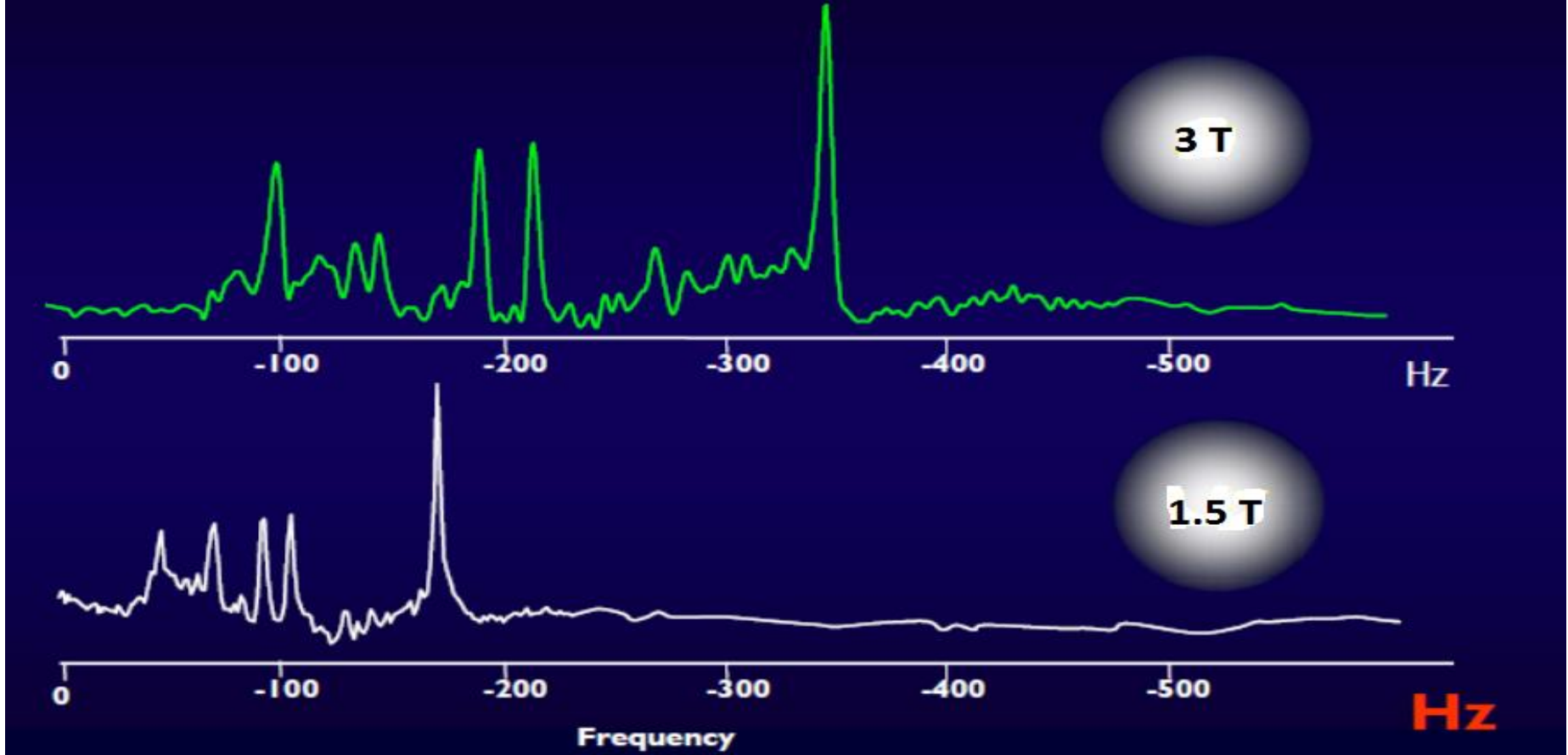
1.5 T

^1H 1ppm=63,87 Hz

3T

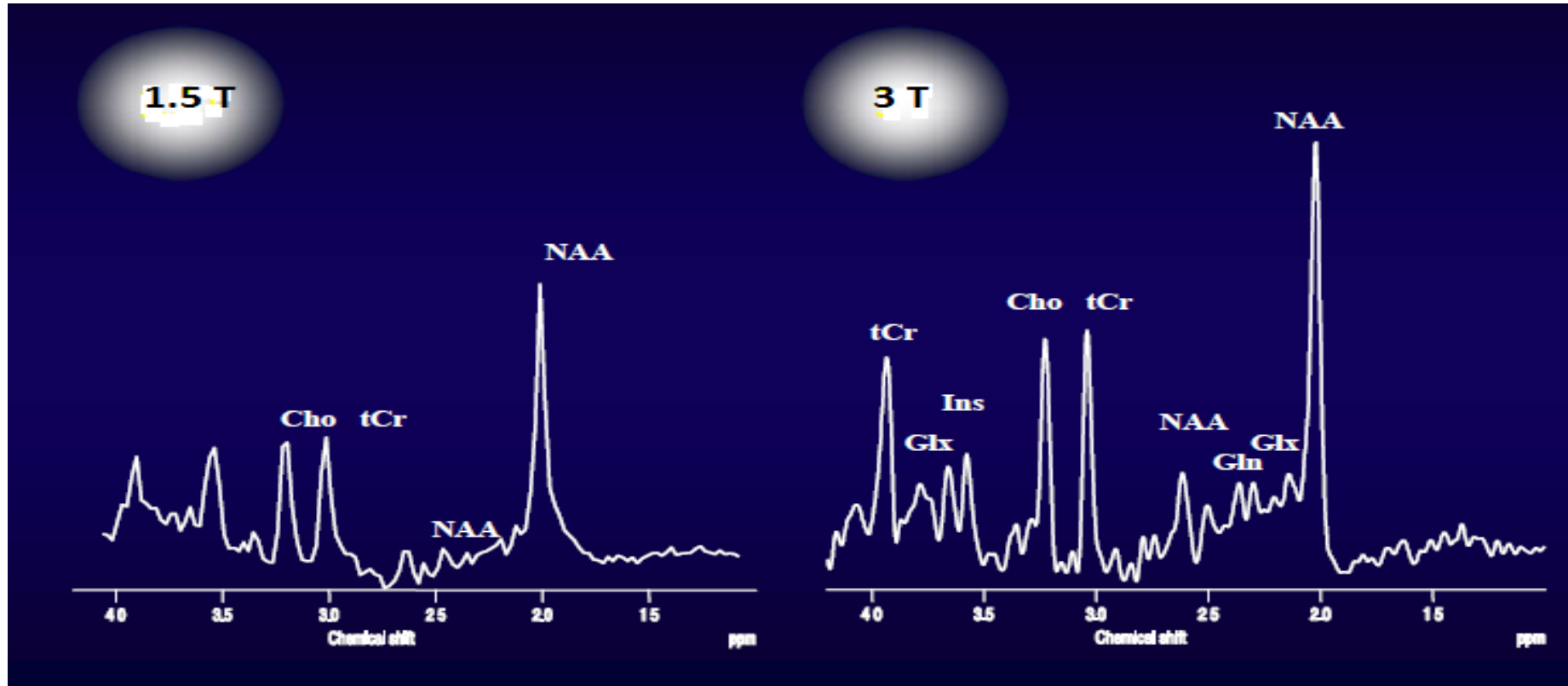
1ppm= 127,74 Hz

Hz skalası



Hz olarak kimyasal kaymalar, alan ve frekansa bağımlıdır.

ppm scaling



ppm olarak kimyasal kaymalar, uygulanan manyetik alan ve ilişkili olarak cihaz frekansının büyüklüğünden bağımsızdır.

Proton MRS elde etmek için neler gerekli?



1. Manyetik alan büyüklüğü

- 1.5 T ve üstü
- Yüksek alan gücü üst üste piklerin daha iyi çözünürlüğünü sağlar.

2. Magnetik Alan Homojenitesi

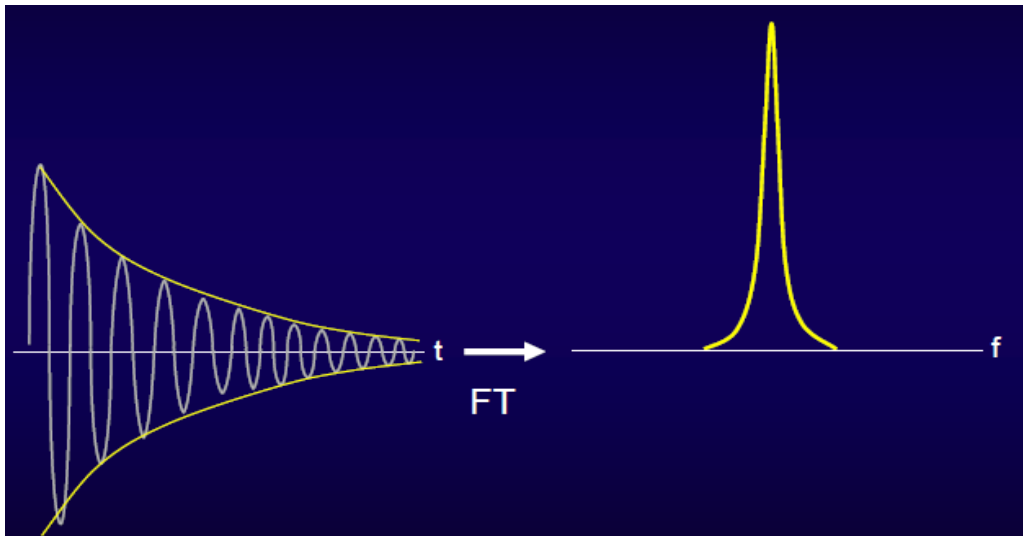
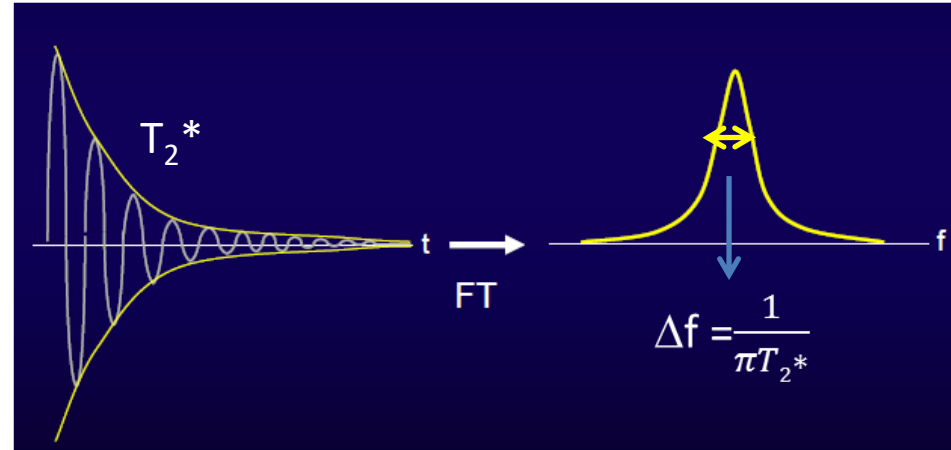
- MRS prosedürleri nükleer manyetik alanın iç inhomojenitelerinin neden olan kimyasal kayma bağlıdır.
- Homojen dış manyetik alanında pikleri çözmedeki yetersizlik ile elde edilen spektrumlarının bozulması olarak ifade edilebilir.

2. Magnetik Alan Homojenitesi

- Shimming manyetik alanın daha homojen bir yapıda olması için yapılan elektrik ve mekanik ayarlamadır.
- Bu uygulamada shim coiller kullanılır.
 - Her çalışma öncesi Manuel shimming
 - Otomatik shimming
 - Daha önce kurulan shim dosyaları kullanılır.

Shimming

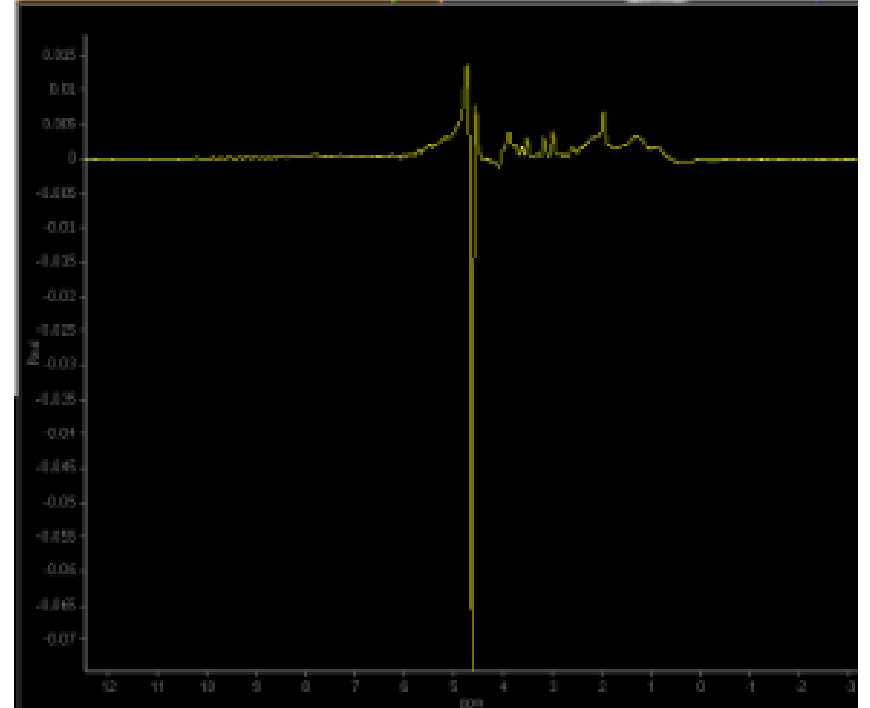
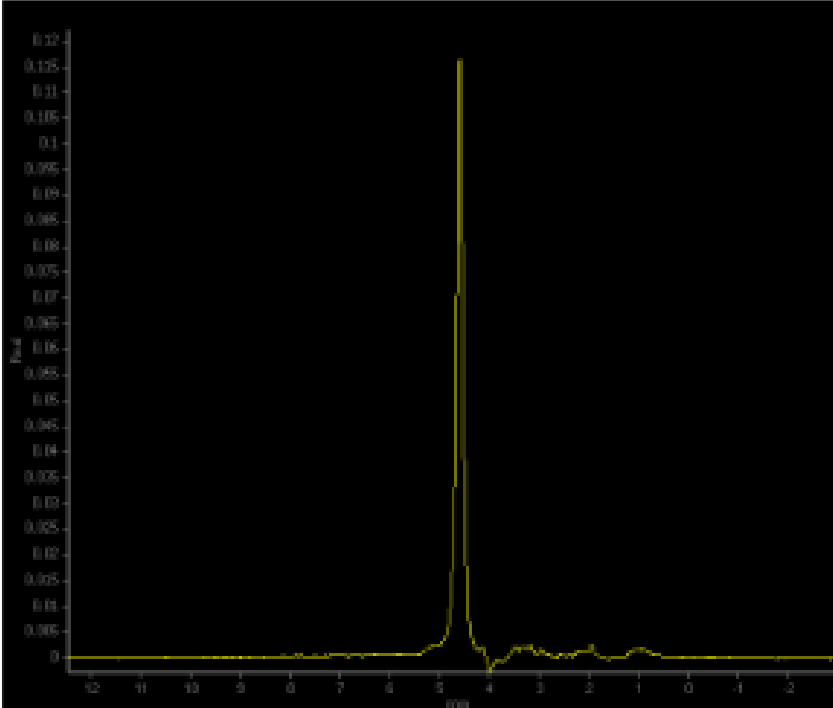
- İnhomojeniteleri azaltma
 - Daha uzun T_2^*
 - Daha küçük linewidth and daha yüksek amplitude
- Bu S/N oranı ve rezolüsyonu geliştirir.



3. Su sinyalinin baskılanması

- Su piki sinyali diğer metabolitlerle kıyaslandığında çok büyüktür.
- Su sinyalinin diğer pikleri çözmek için baskılanması gerekir.
- Su sinyalini baskılamak için en yaygın kullanılan metot, **chemical shift selective pulse (CHESS)** dır.

Su sinyalinin baskılanması



İlgilenilen metabolitler su pikinden yüzlerce kez daha küçük bir sinyale sahiptir.

4. Yağ sinyalinin baskılanması

- Diğer metabolitlerle kıyaslandığında yağ pikinin sinyali de oldukça büyüktür.
- Yağ sinyali, diğer pikleri çözümlmek için baskılanmaya ihtiyaç duyulur.
- Yağ genellikle lokalizasyon teknikleri kullanarak VOI dışında tutulur.

5. Spatial Lokalizasyon

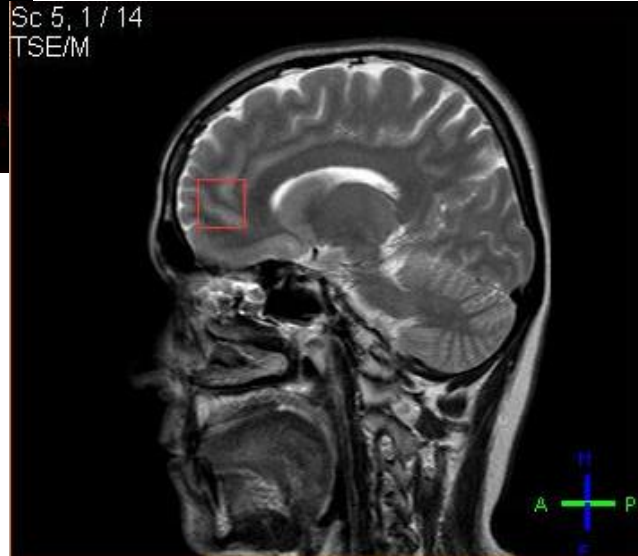
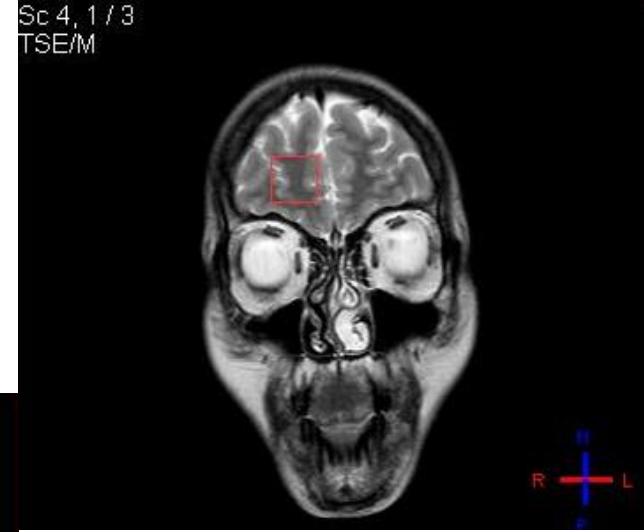
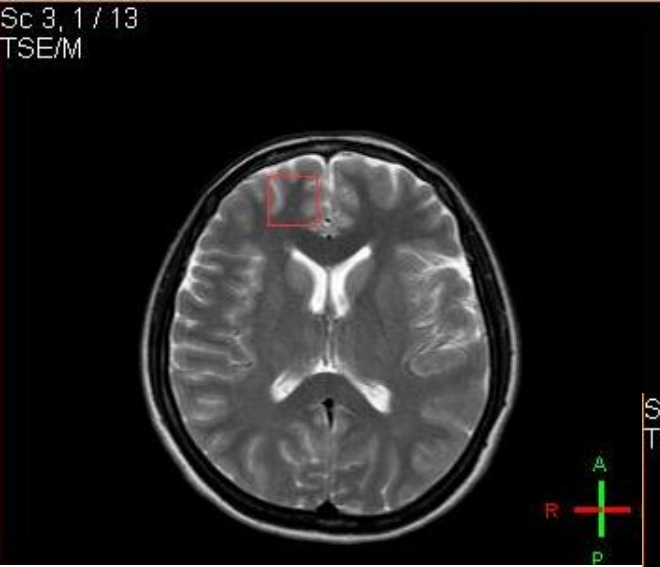
- Spatial rezolüsyon, sinyalin elde edildiği yerde lokalizasyonu tanımlamak anlamına gelir.
- Bu lokalizasyon statik veya pulsed gradientlerin kullanılmasıyla elde edilir.
- H-MRS de spatial rezolüsyon için kullanılan en yaygın metotlar **PRESS ve STEAM**

Lokalizasyon (Voxel boyutu)

- Voxel örneklenen hacim elementlerini tanımlar (genişlik, uzunluk ve derinlik ile tanımlanır). Klinik MRS'de voxel boyutu 2 - 8cc arasında değişir.
- Bir voxel boyutu normal dokunun en azını ve anormallikleri ise mümkün olduğu kadar yüksek olmalıdır.
- Hava, yağ, kemik, damarlar dışında tutulmalıdır.

Lokalizasyon

Sağ Frontal



Bu lokalizasyon için anatomik bölge veya tümöre mükemmel bir şekilde voksel yerleştirilmelidir.

IN VIVO MRS METOTLARI VE ÖLÇÜM PARAMETRELERİ



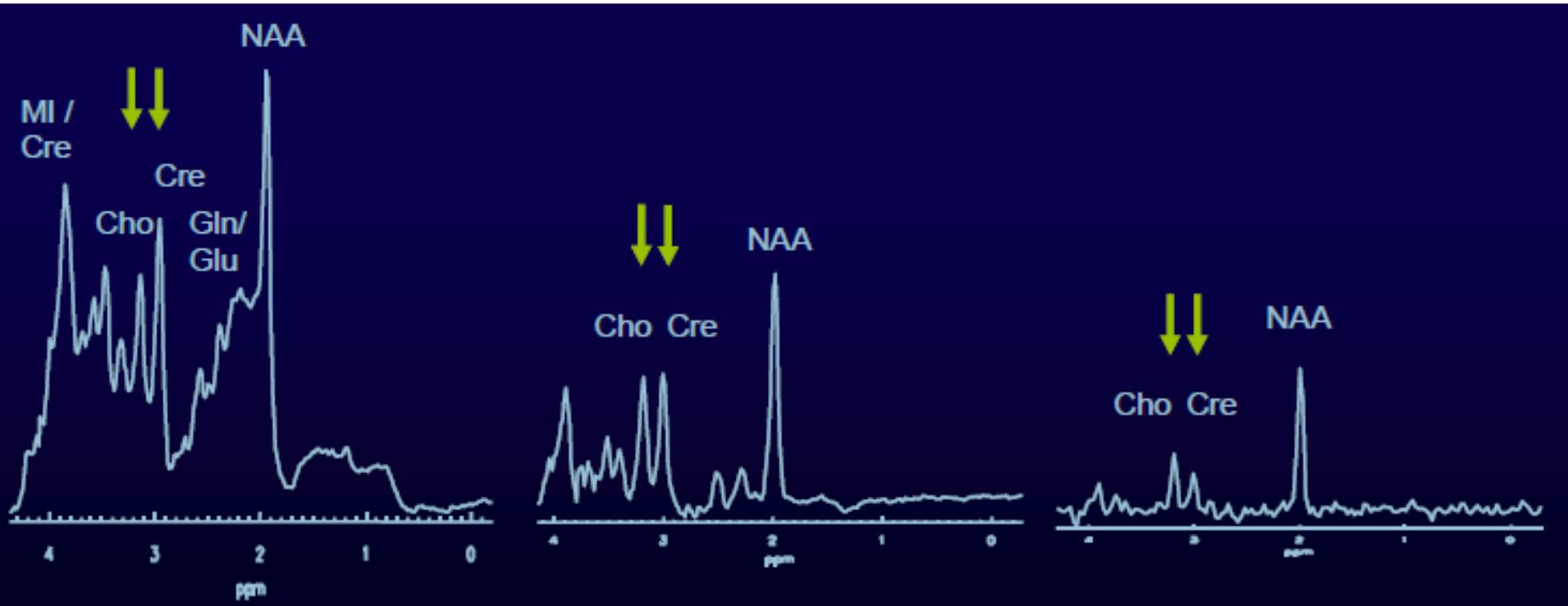
Spektroskopi ölçümünün planlanması

Typical parameters for ^1H MRS (SV)

✱ Volume selection	PRESS/STEAM
✱ TE	19/30/144/288ms
✱ TR	1000/1500/2000ms
✱ Averages	128/192/256/..
✱ Spectral bandwidth	1000 Hz
✱ Samples	512/1024/2024

Echo Time etkisi

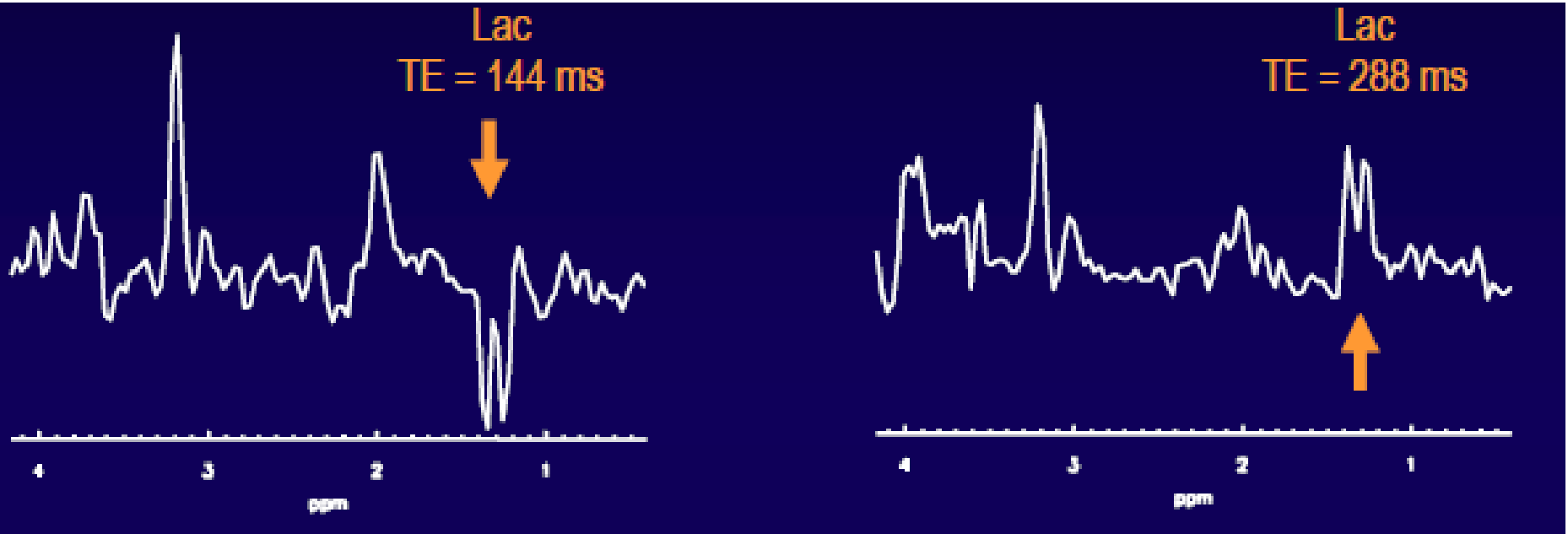
Short TE (30ms) long TE (144ms) long TE(288ms)



TE=144 ms

- + temiz baseline
- + kolay değerlendirme
- T2 ile SNR kaybı
- kısa TE'de bazı metabolitler görülür.

Echo Time etkisi



- Kısa TE seçilirse, Lactate(coupled spin) doublet olarak aşağı doğrudur.
- J coupling tüm alan büyüklüklerinde eşittir.

Klinik olarak kullanılan ^1H MRS sekasları;

❑ Single Voxel Teknikleri

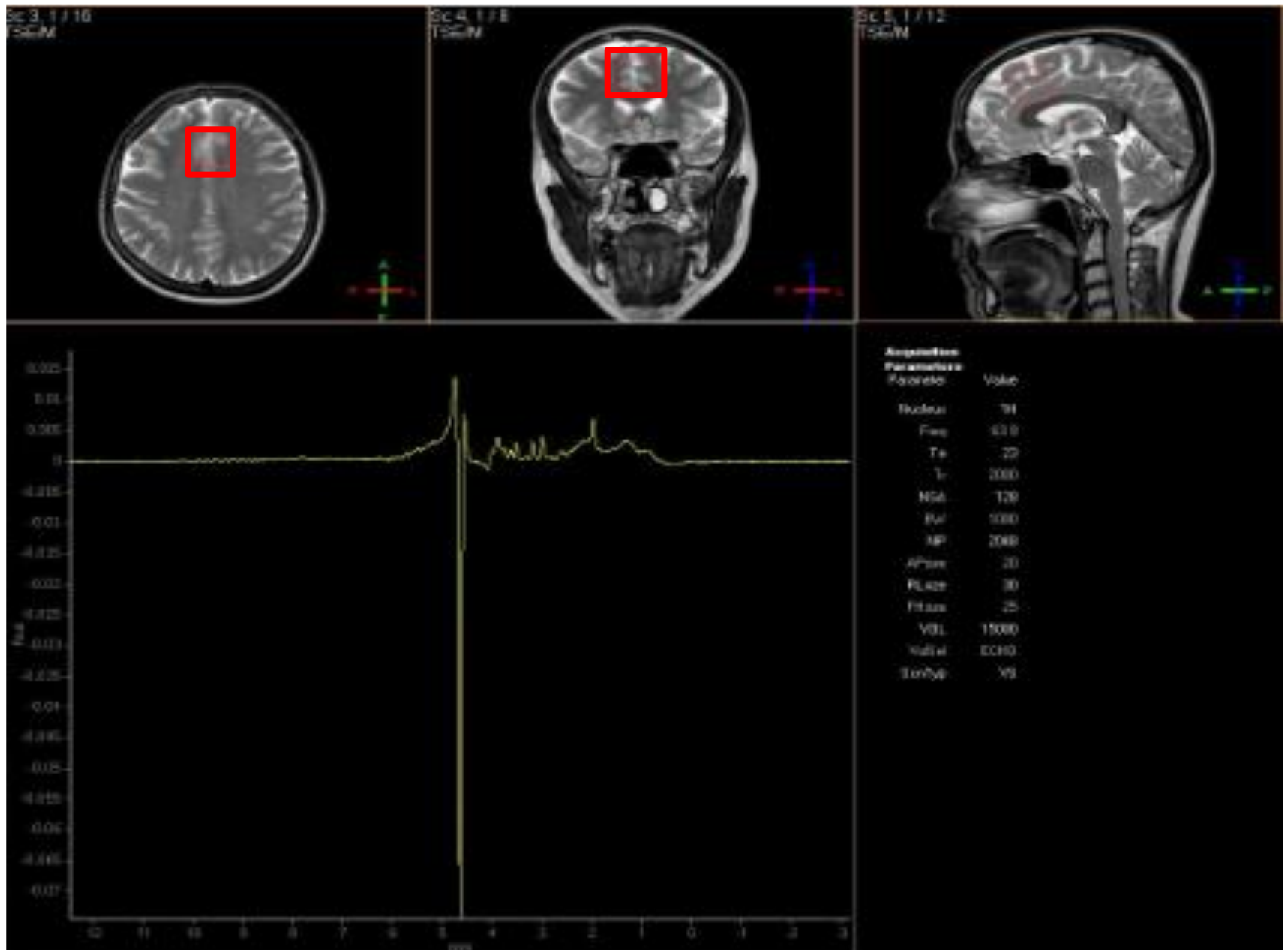
- Point Resolve Spectroscopy (PRESS)
- Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)

❑ Multivoxel Teknikleri

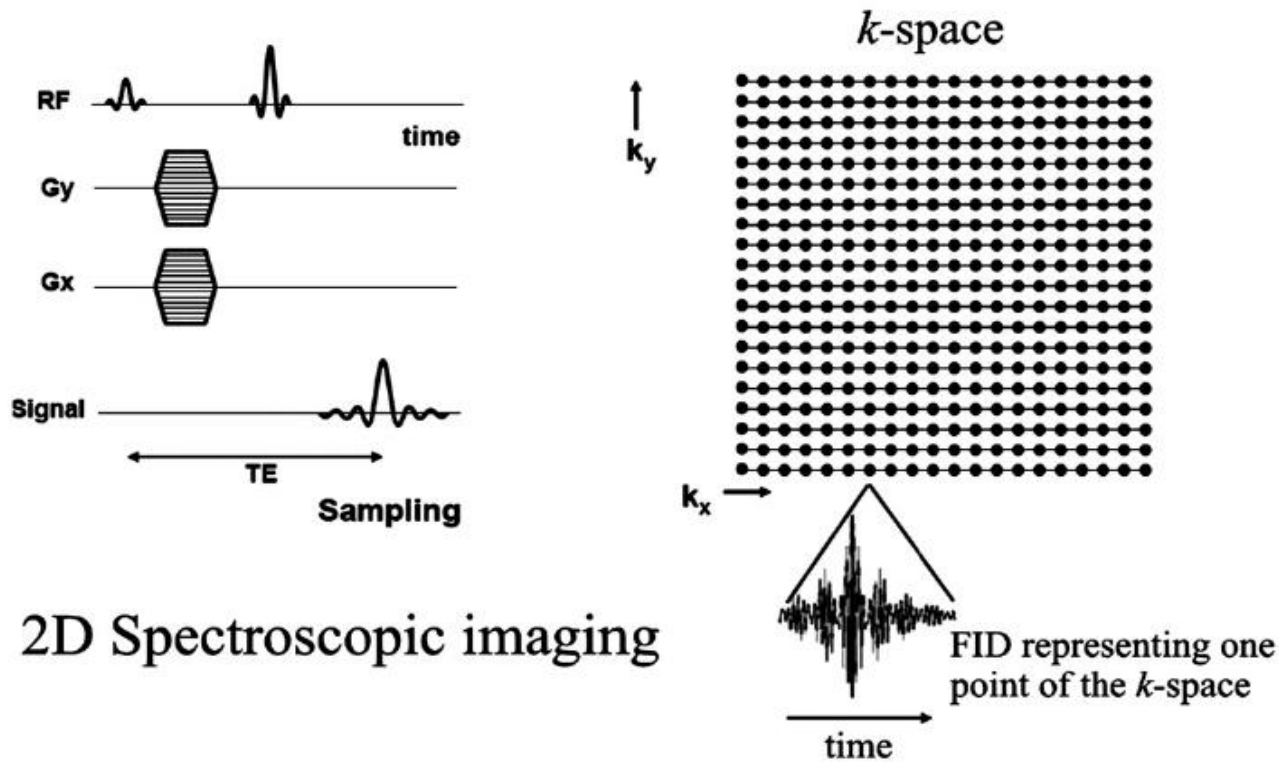
- Spectroscopic Imaging/Chemical Shift Imaging (CSI)

SINGLE VOXEL MRS

STEAM(Stimulated Echo Acquisition Mode)	PRESS (Point Resolved Spectroscopy)
PRESS'den daha kısa echo time sürelerine izin verir. (~10ms) Glutamin-glutamate, myeinotol gibi metabolitlerin belirlenebilir.	Bir ölçümde seçilen hacmin dışındaki sinyalin güçlü bir şekilde baskılanması ve iyi lokalizasyon
PRESS'den daha iyi su baskılaması yapar.	STEAM' den harekete daha az duyarlıdır.
Daha az kimyasal kayma artefaktı	Sinyal yüksektir.
Sinyal intensiteleri PRESS ile elde edilenin yarısıdır.	Minimum TE:19ms 31P spektroskopisi için uygun değildir.



CHEMICAL SHIFT IMAGING (CSI)



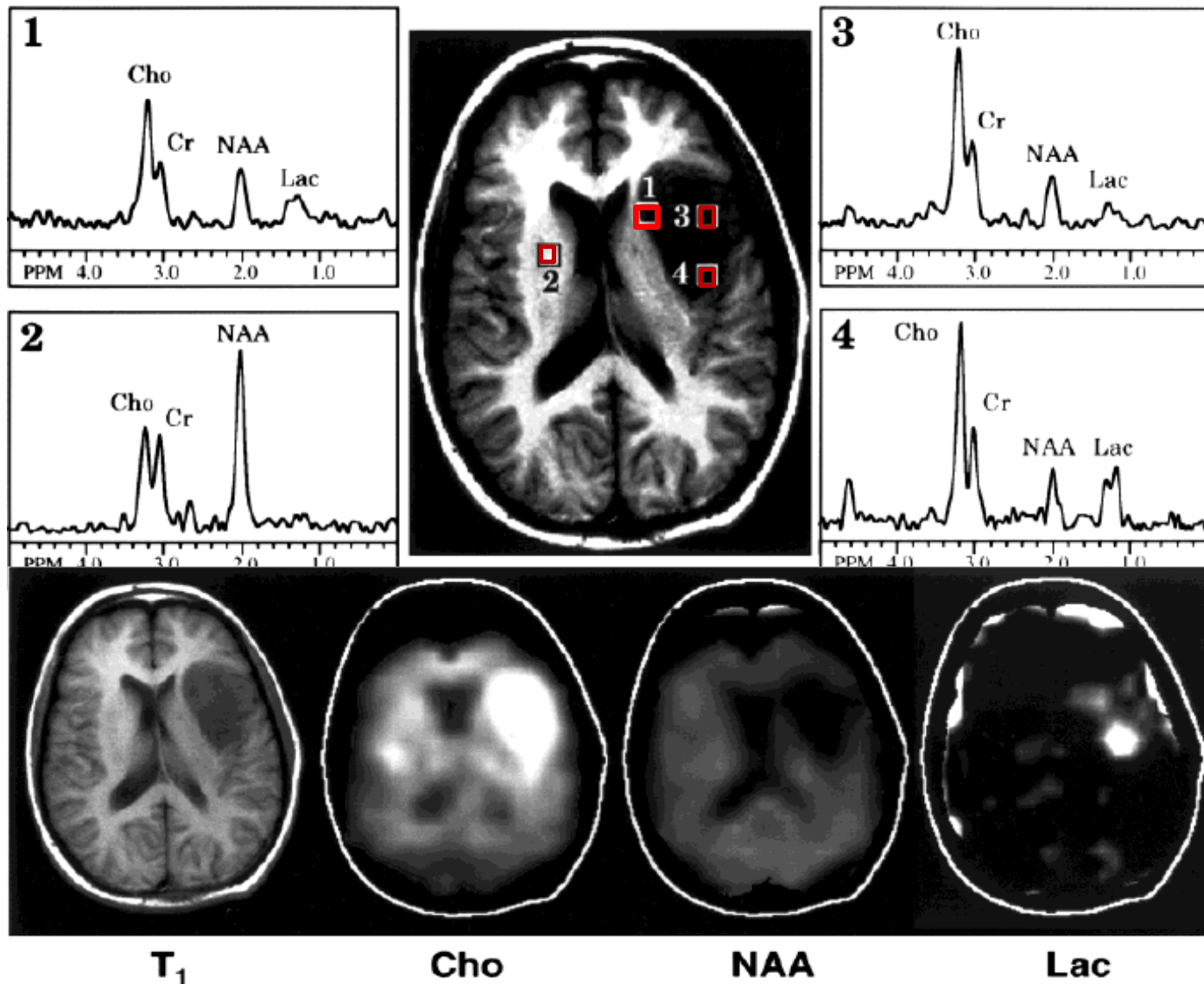
Spatial matrix size ölçüm süresini belirleyecektir.



Multi voxel MRS'in avantajları;

- Tek bir uygulamada dokuların büyük bir hacmi değerlendirilecektir.
- Post processing sırasında hacim içinden herhangi bir nokta seçilebilir.
- CSI metabolit görüntüleri elde edilir.
- Haritalarda kompleks bir lezyon renkli kodlanacak ve bu da metabolitlerin dağılımının anlaşılmasına yardımcı olacaktır.

Spektroskopik Görüntüleme



Metabolitlerin bazıları nelerdir?????



Beyin Spektroskopisi

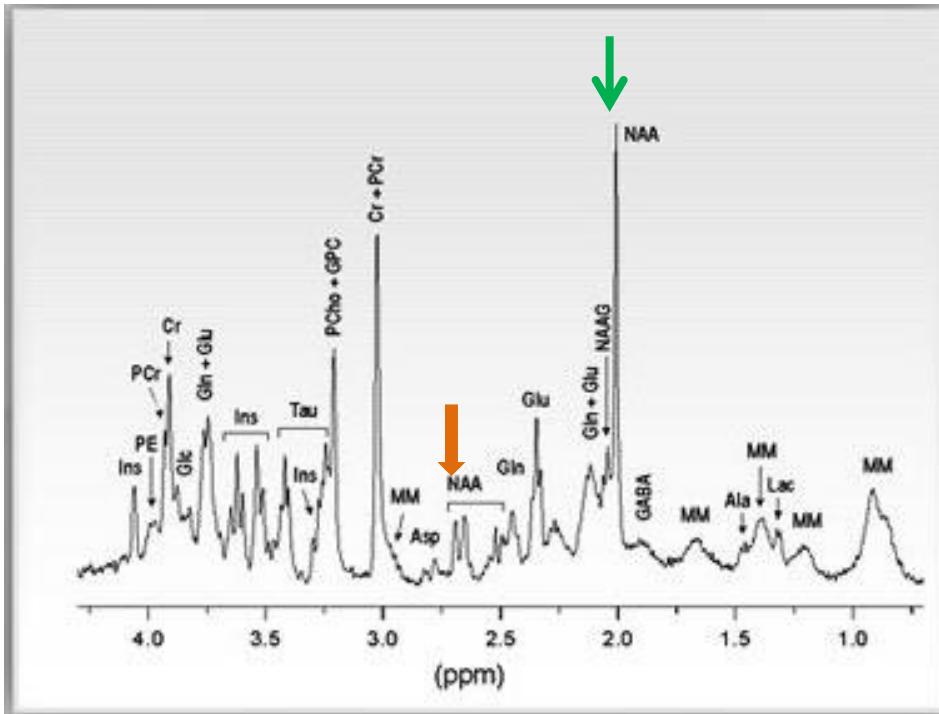
- Beyin spektrumu iki önemli durumu belirler;
 - Kimyasal metabolitlerin doğası ve konsatrasyonunu belirler.
 - Sağlıklı ve hastalıklı bölümlerin belirlenmesini sağlar.

Spektral Analiz

- **NAA, Cr, Cho, ml, Lactate, Lipids, etc.** gibi değişik metabolitler
- Metabolit miktarları, Cre referans alınarak değerlendirilir.

N-Acetyl Aspartate:NAA

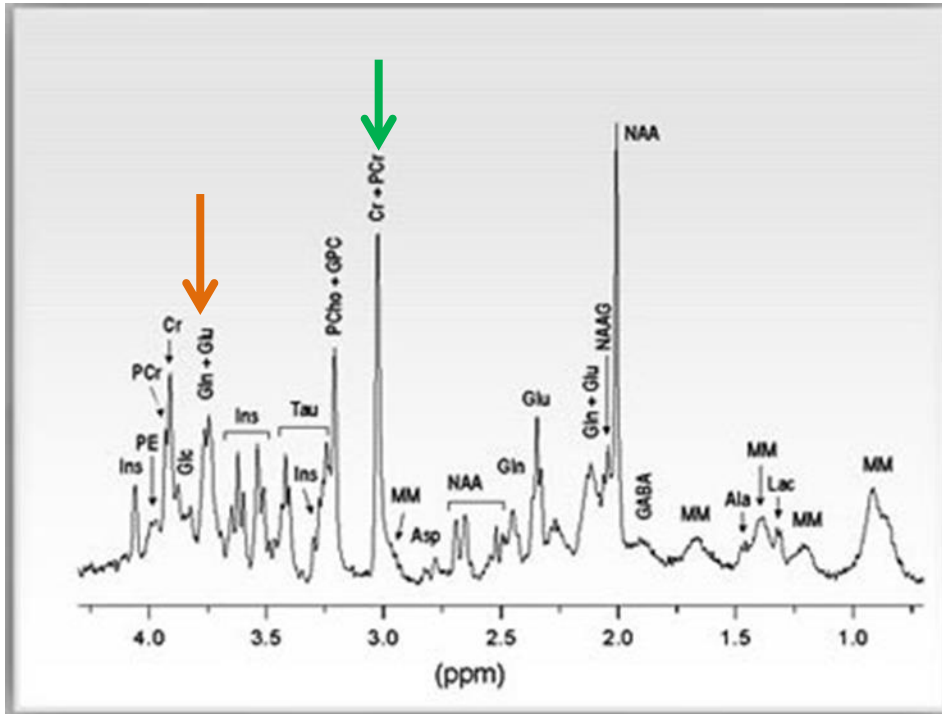
~6-12 mM



- ❖ Metil grubunu temsil eder, rezonans frekansı 2.0 ppm'dir.
- ❖ “nöral marker “ olarak görevleri vardır.
- ❖ Azalması beyin hasarlarını gösterir.

Creatine/Phosphocreatine= Cre

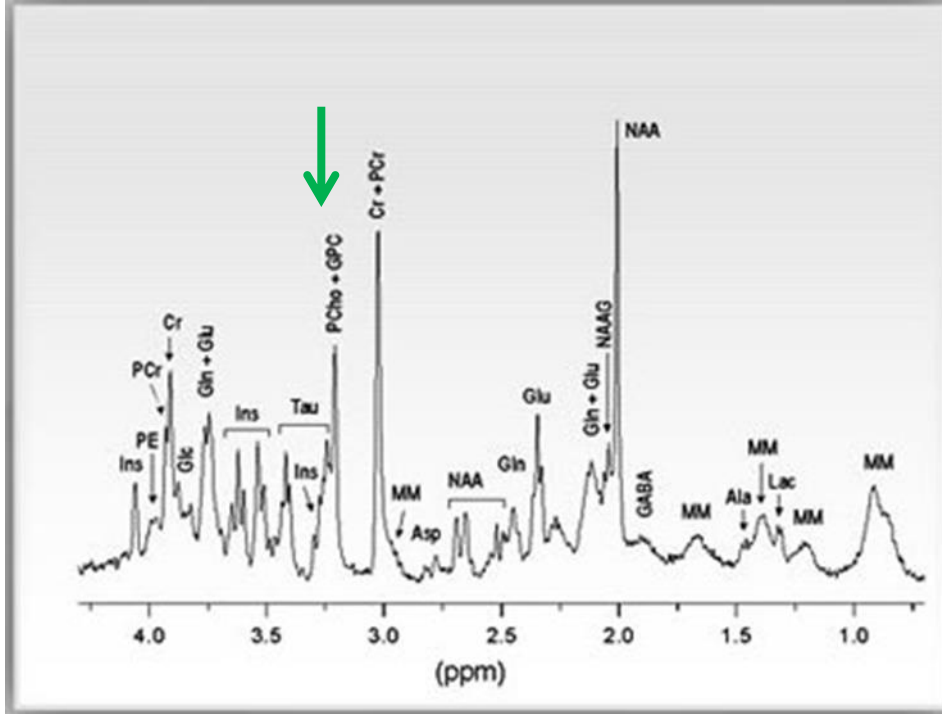
~6-12 mM



- ❖ Rezonans frekansı 3.02ppm'dir.
- ❖ Beyin hücrelerinde enerji sağlayan sistemlerde rolü vardır.
- ❖ Trauma, hepatic transplant durumlarında artar.
- ❖ Enfeksiyon, stroke, necrosis gibi durumlarda azalır.

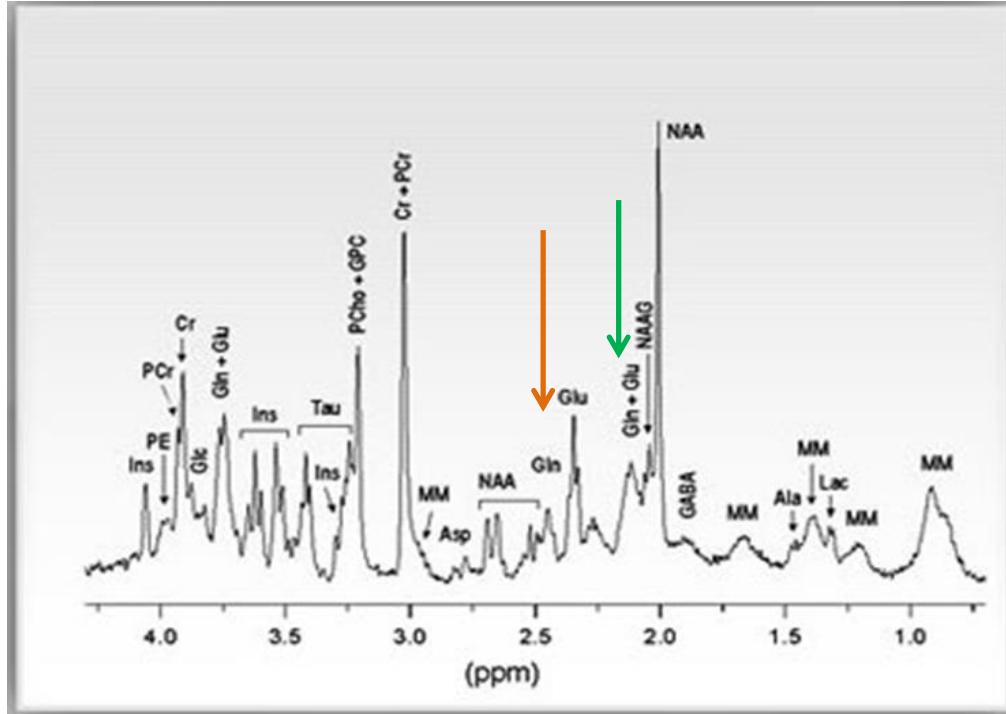
Cholin-Cho

~2 mM



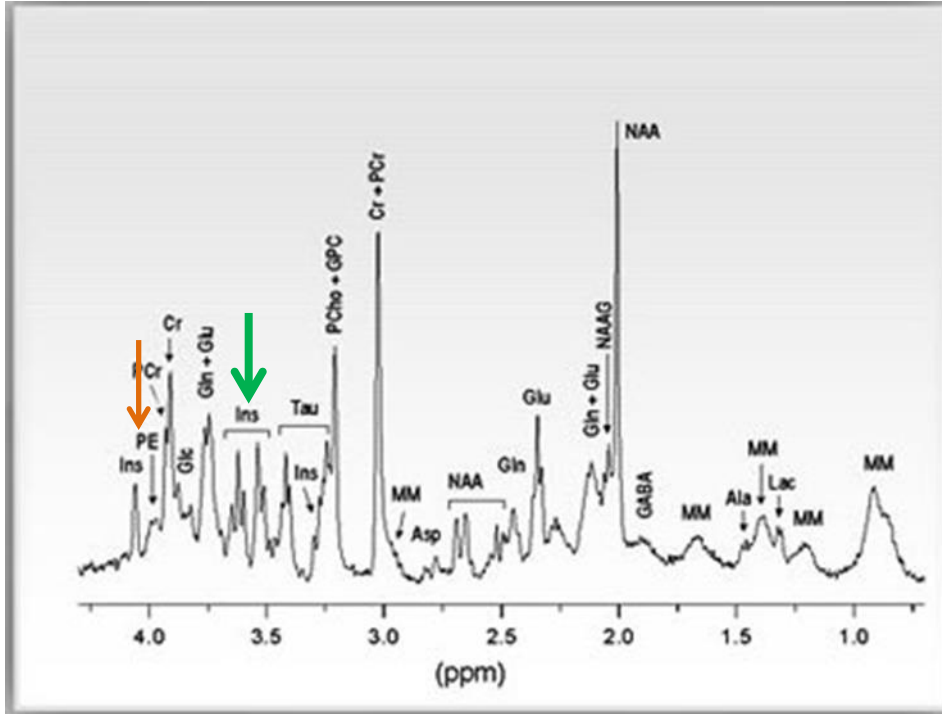
- ❖ Rezonans frekansı 3.2 ppm'dir.
- ❖ Hücre membranında fosfolipid metabolizmasında etkindir, membran yıkımı göstergesidir.
- ❖ Beyin tümörler, MS plak, stroke, beyaz cevher hastalığı vb. artar.
- ❖ Hepatic anselopati, necrosis gibi durumlarda düşer.

Glutamine/Glutamate (Glu/Glx)



- ❖ Rezonans frekansı 2.1-2.5 ppm'dir.
- ❖ neurotransmitter
- ❖ stroke, lymphoma, hypoxia yükselir.

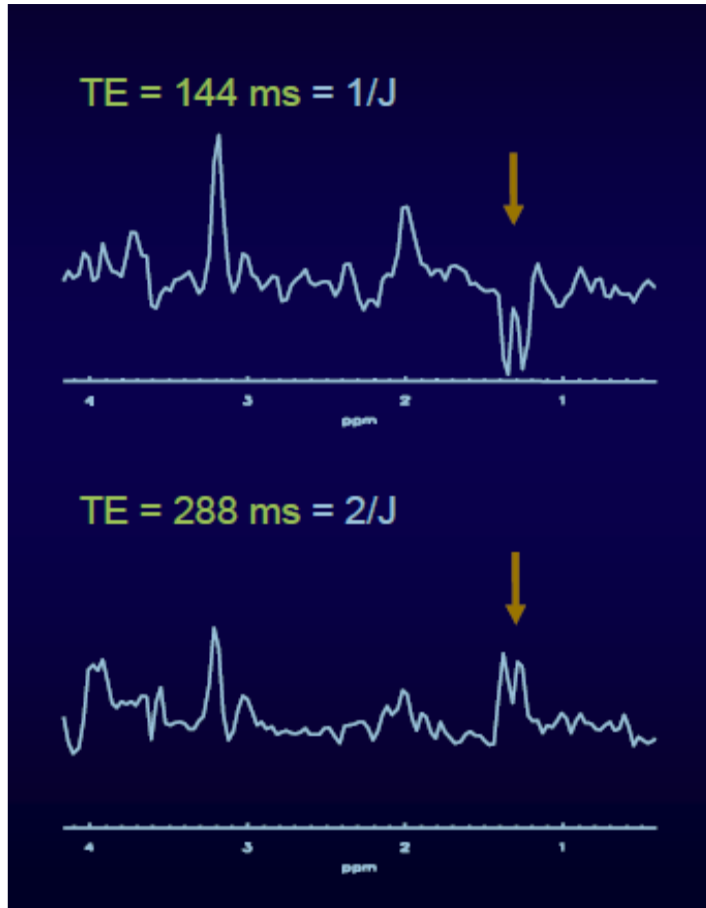
Myo-Inositol



- ❖ Rezonans frekansı 3.56 ppm ve 4.06 ppm'dir
- ❖ myelin degradation üretir.
- ❖ multiple sclerosis, Alzhemir's HIV etc. artar.
- ❖ tümör, hepatic and hypoxic encaphalopathy azalır.

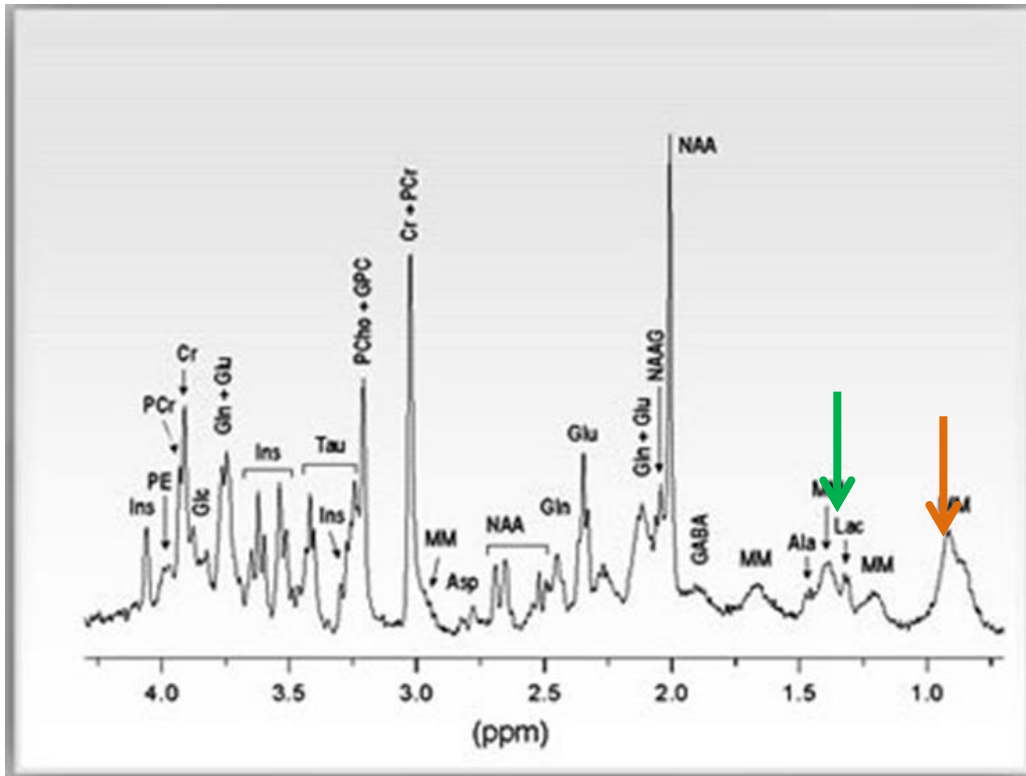
Lactate

~1 mM



- ❖ Rezonans frekansı 1.33 ppm'dir.
- ❖ Normal solunum mekanizmasını temsil eden bir nöromodülatördür.
- ❖ Lactate, doublet bir pik sunar.

Lipids

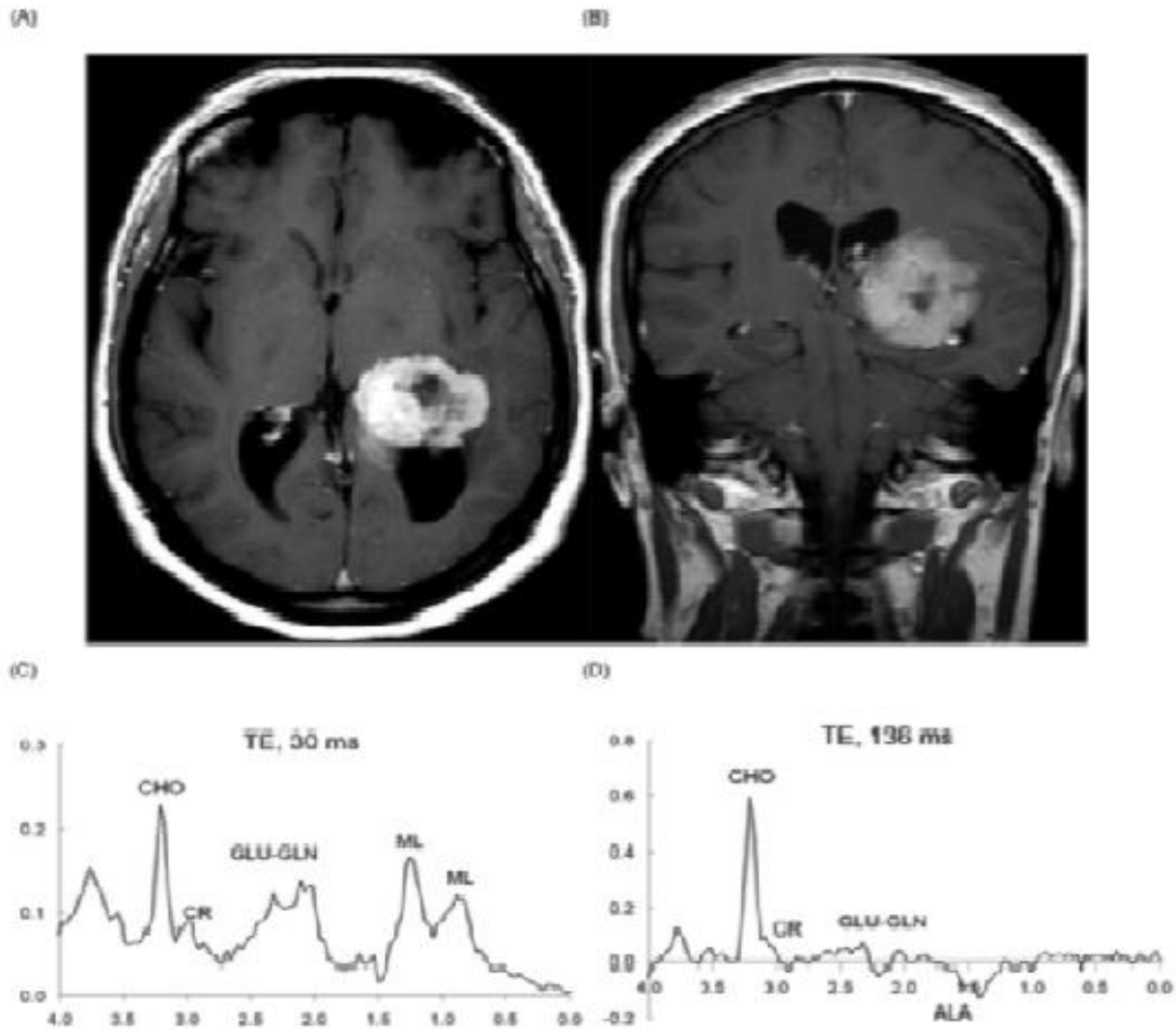


- ❖ Rezonans frekansı 1.33 ppm'dir.
- ❖ Doku nekrozuna ve myelin degradation
- ❖ tümör, tuberklozis, toxoplasma

Bazı hastalıklardaki önemli ^1H beyin metabolitlerinin değişimi

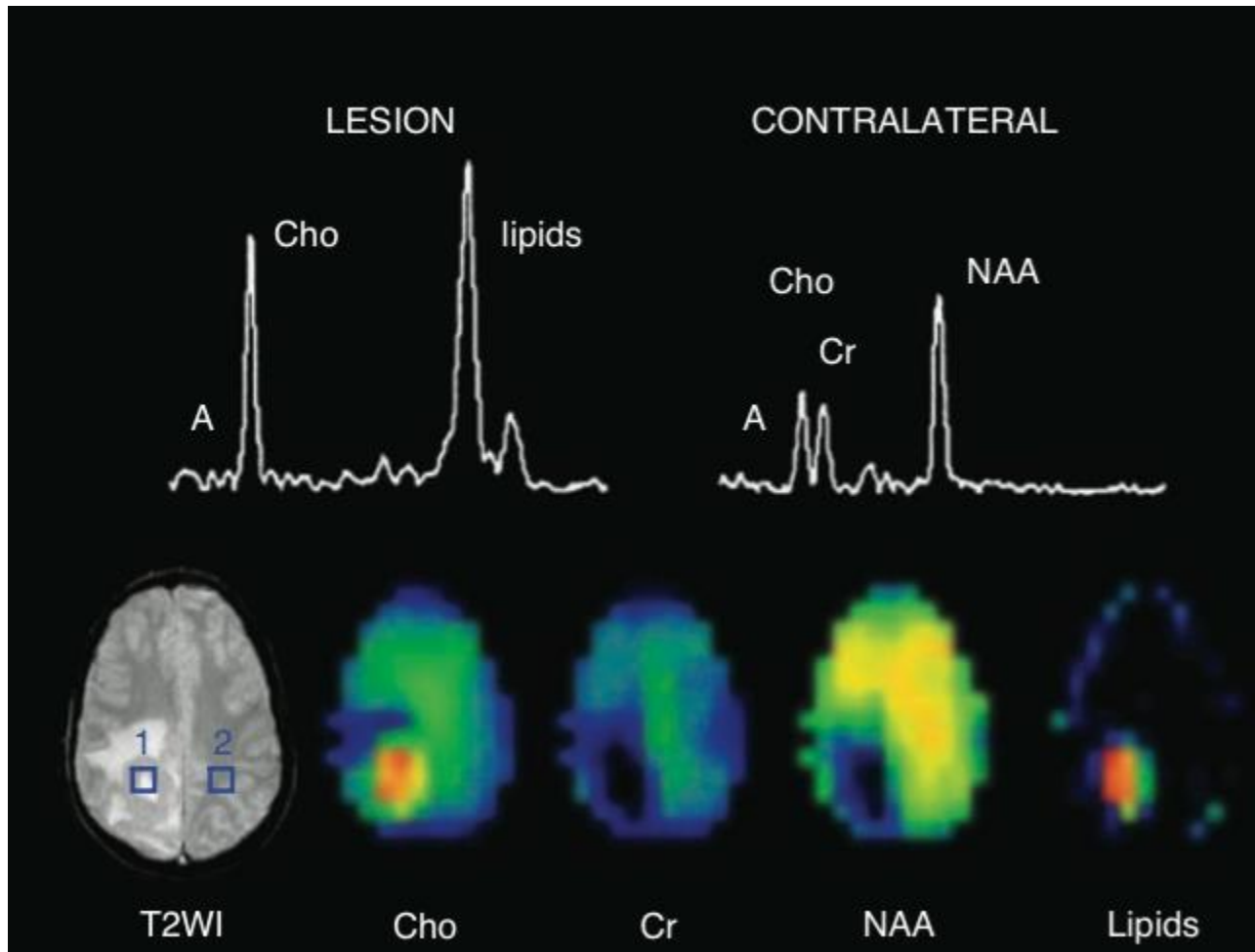
HASTALIKLAR	METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER				
Stroke	↓ NAA	↓ Cr	↓ Im	↑ Lac	
Glial tümörler	↓ NAA ,	↓ Cr	↑ Cho	↑ Lac	↑ Lipidler
Meningiomlar	↓ NAA	↓↓ Cr	↑ Cho	↑ alanine	
Nekroz	↓↓↓ NAA	↓↓↓ Cr		↓↓↓ Cho	
HIV ve ilişkili hastalıklar	↓ NAA	↓ Cr	↑ Cho	↑ Lac	
Multiple sekleroz	↓ NAA	↑ Cho	↑ Lac (aktif plak)	↑ Lipid	
Alzheimer's	↓ NAA	↑ Cho	↑ Im		
Epilepsi	↓ NAA	↑ Cho			
Hepatik Anselopati		↓ Cho	↓ Im	↑ Glx	

Meningioma



Stagg and Rothman

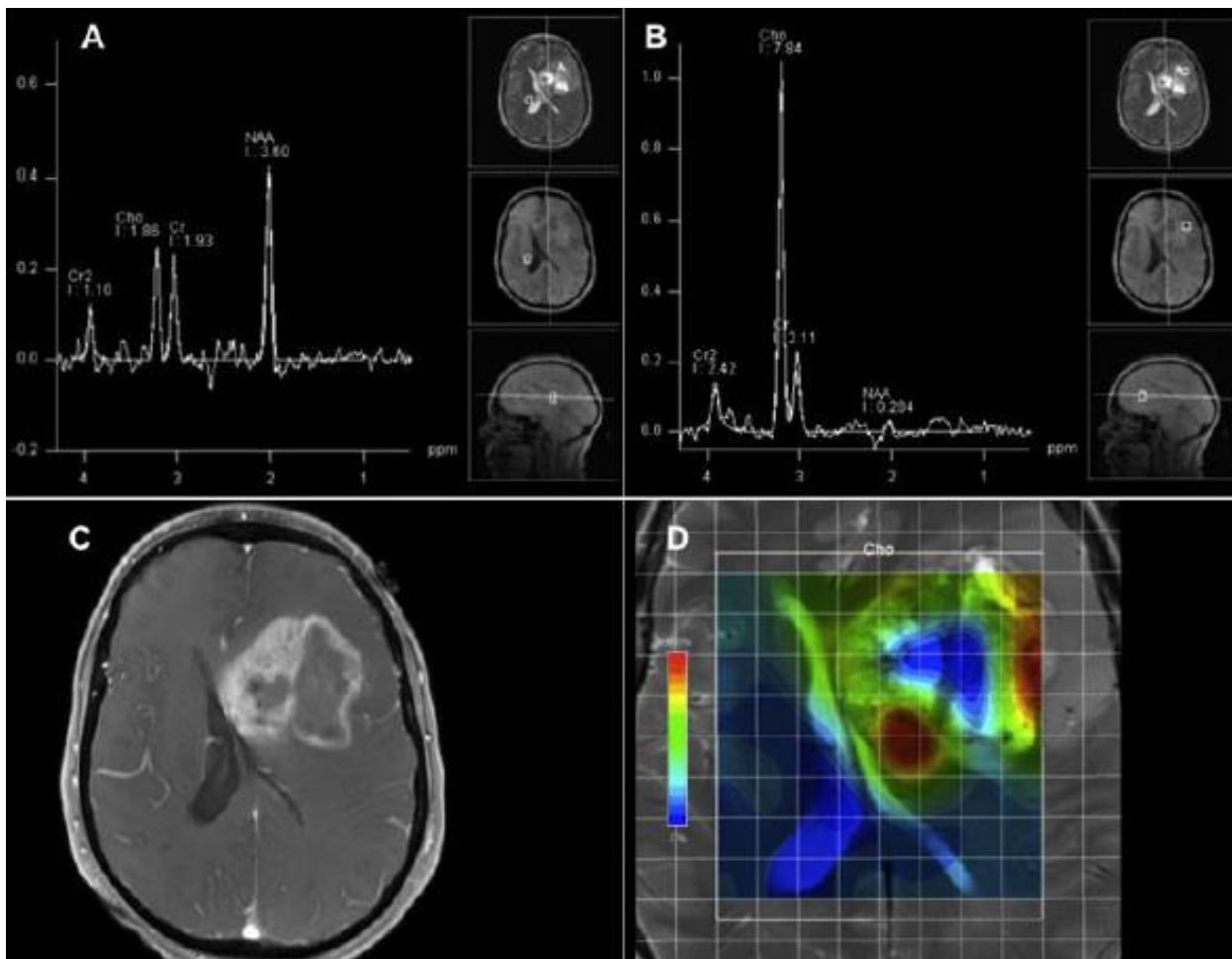
Lenfoma



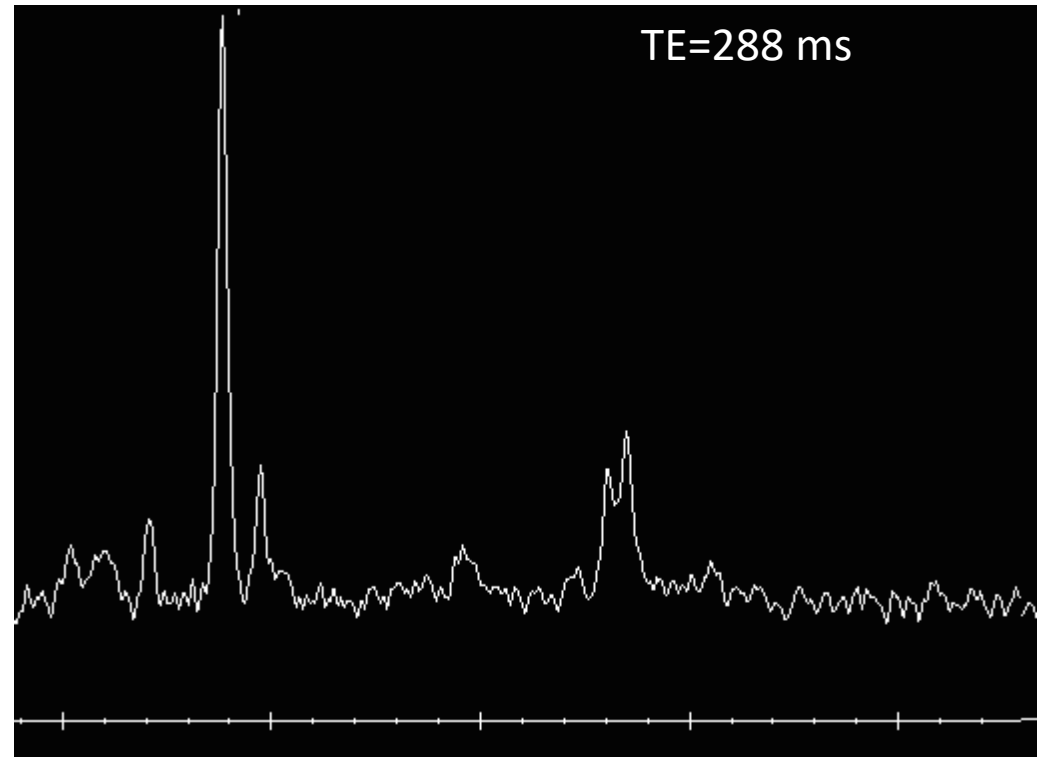
Stagg and Rothman

Glioblastoma

D: renkli Cho görüntüsü



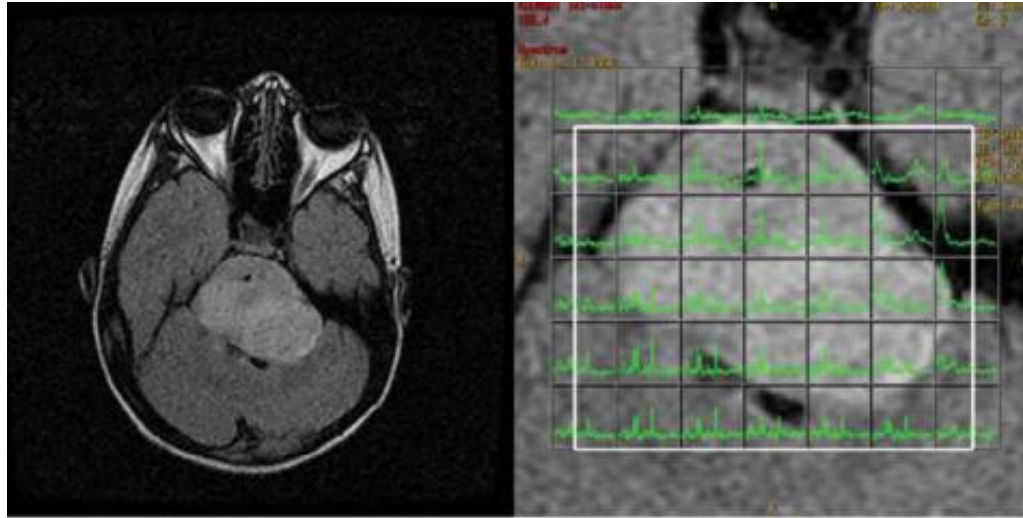
Example: Glioblastoma Multiforme



Courtesy: Kim M Cecil, PhD, Cincinnati

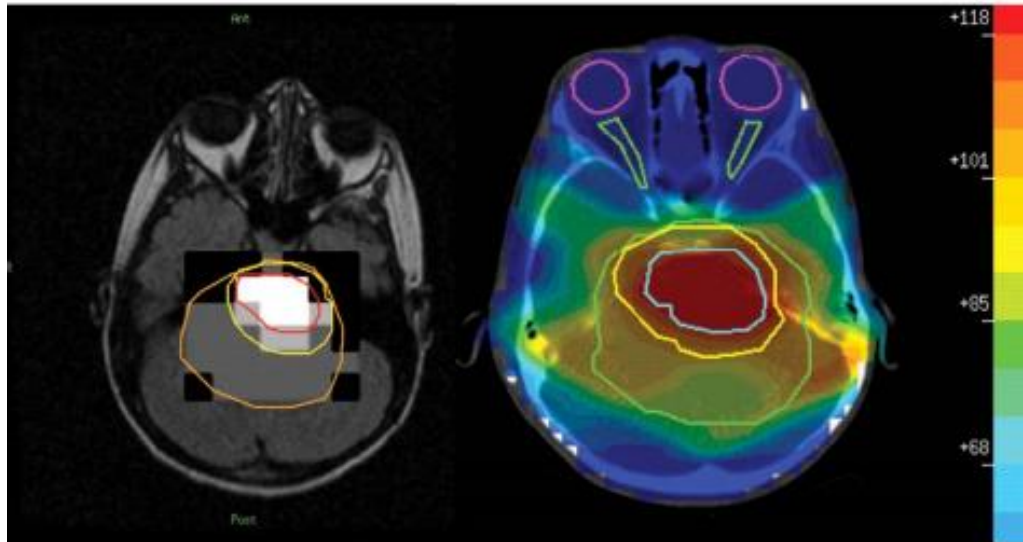
Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR spektroskopisi– radyoterapide kullanımı



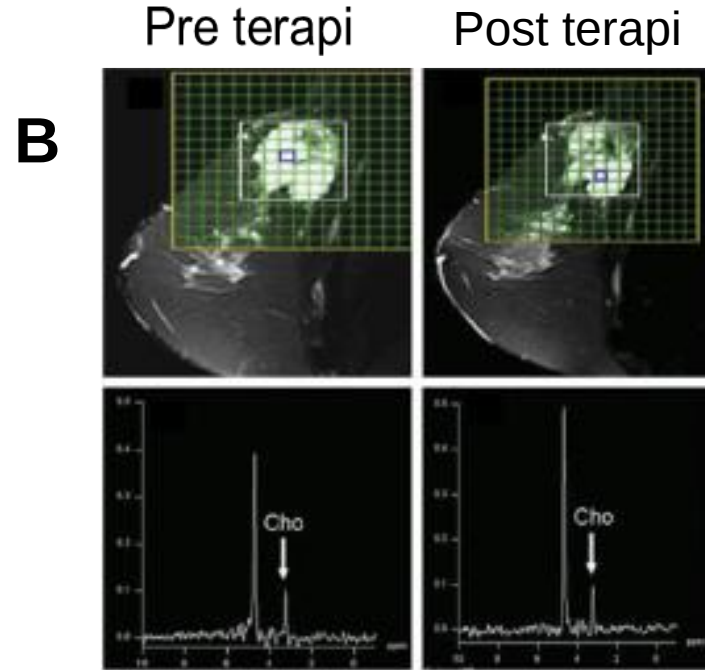
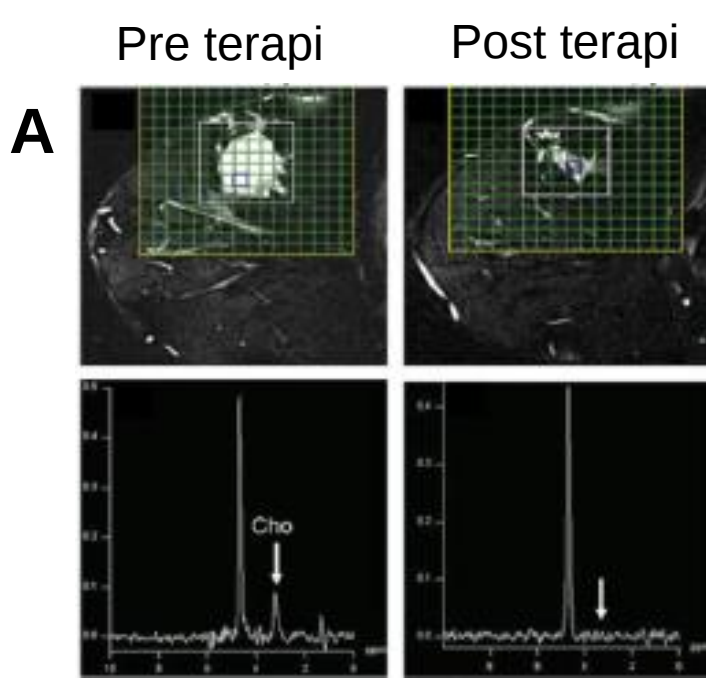
(a)

(b)



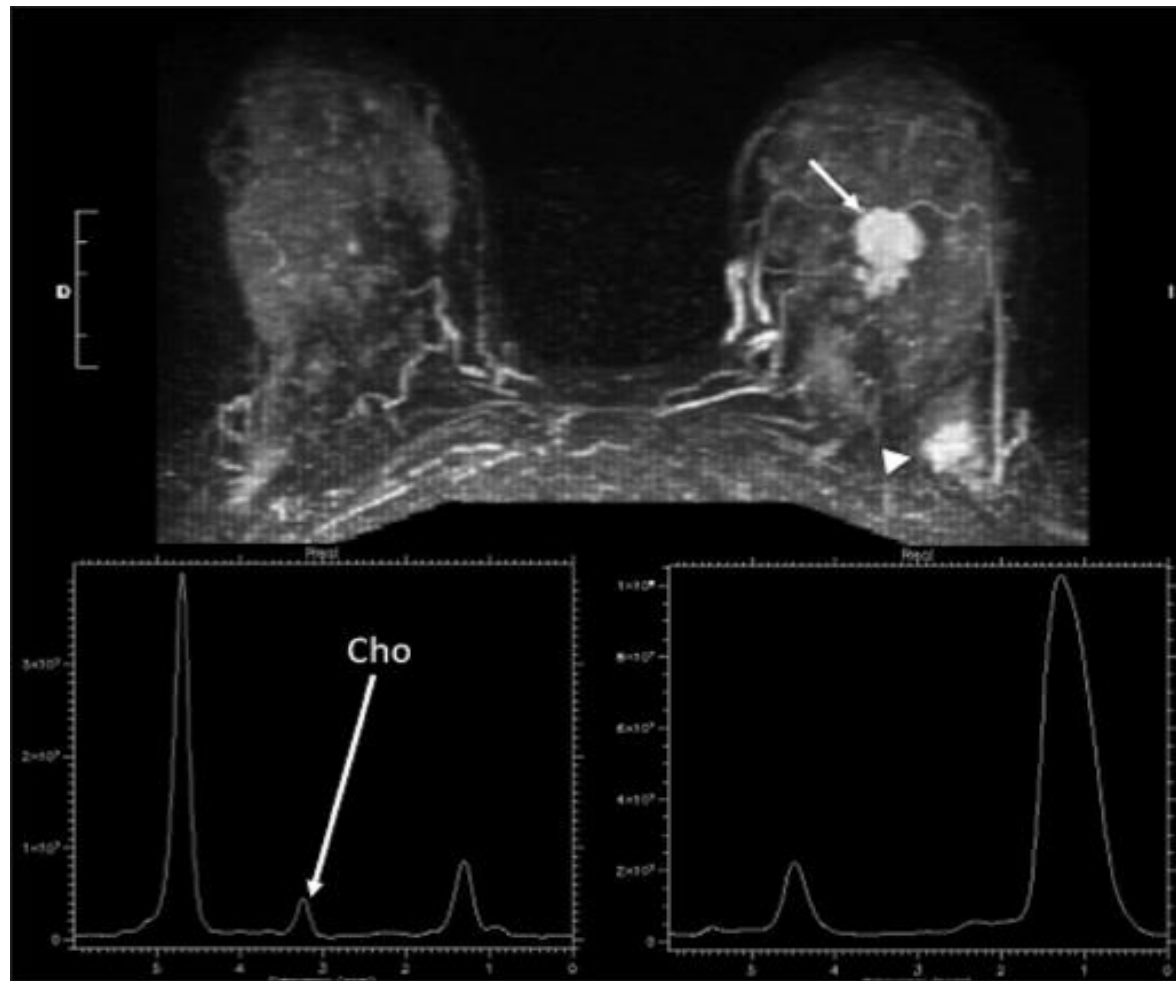
(c)

(d)

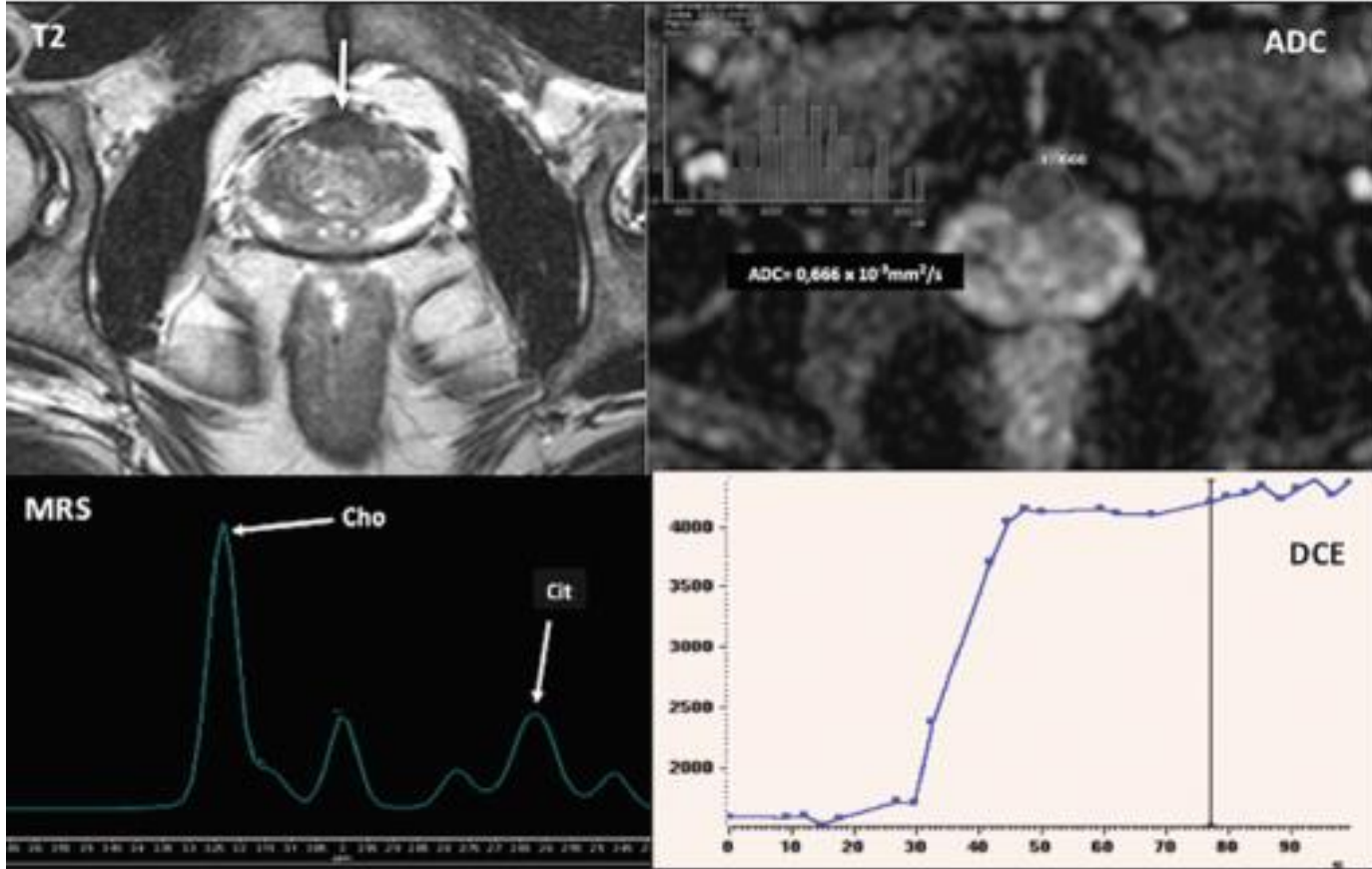


İki farklı meme tümöründe A, neoadjuvant kemoterapiye cevap verdiği görülürken B tümörünün olumsuz cevabı MR spektrumunda görülmektedir.

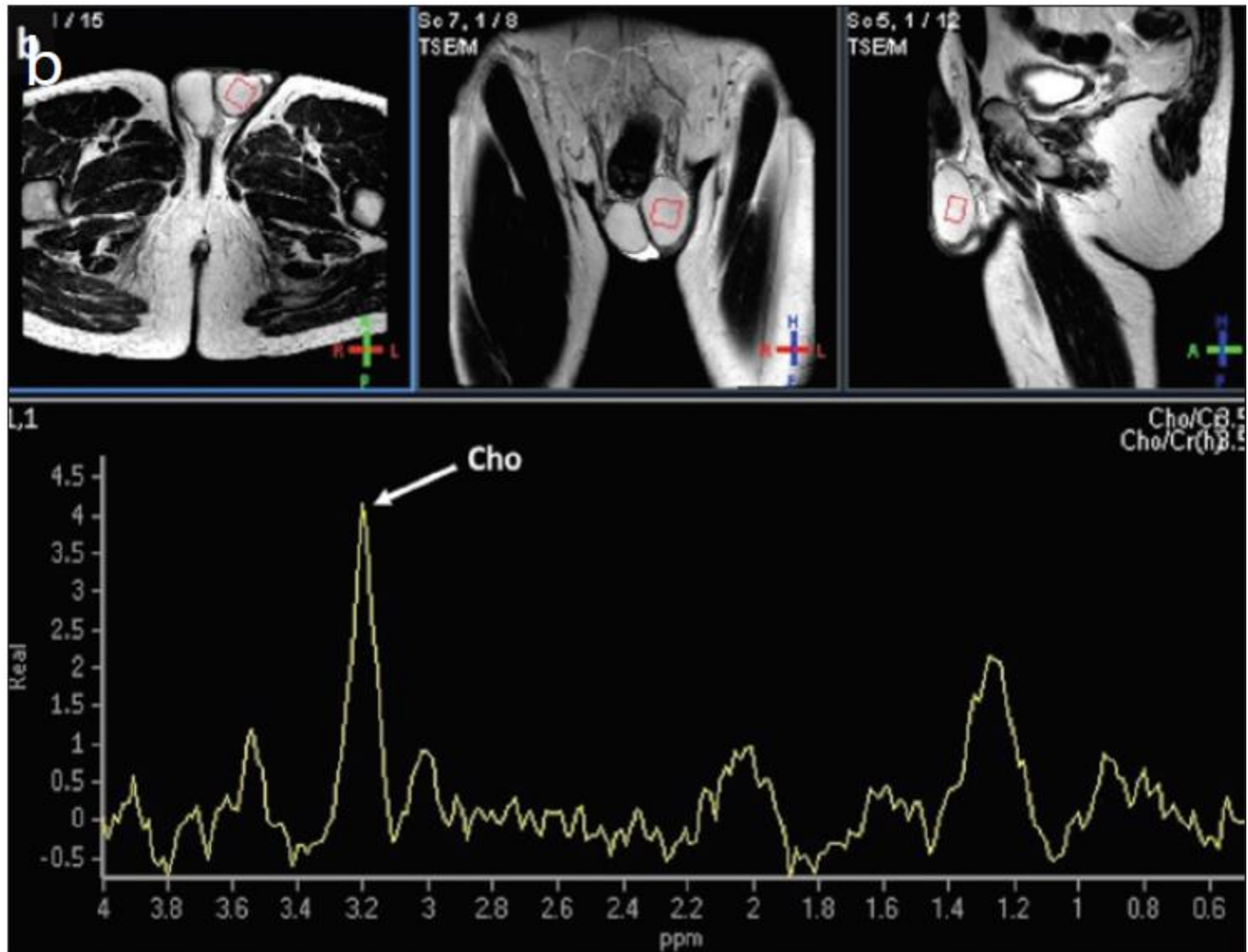
John Wiley and Sons

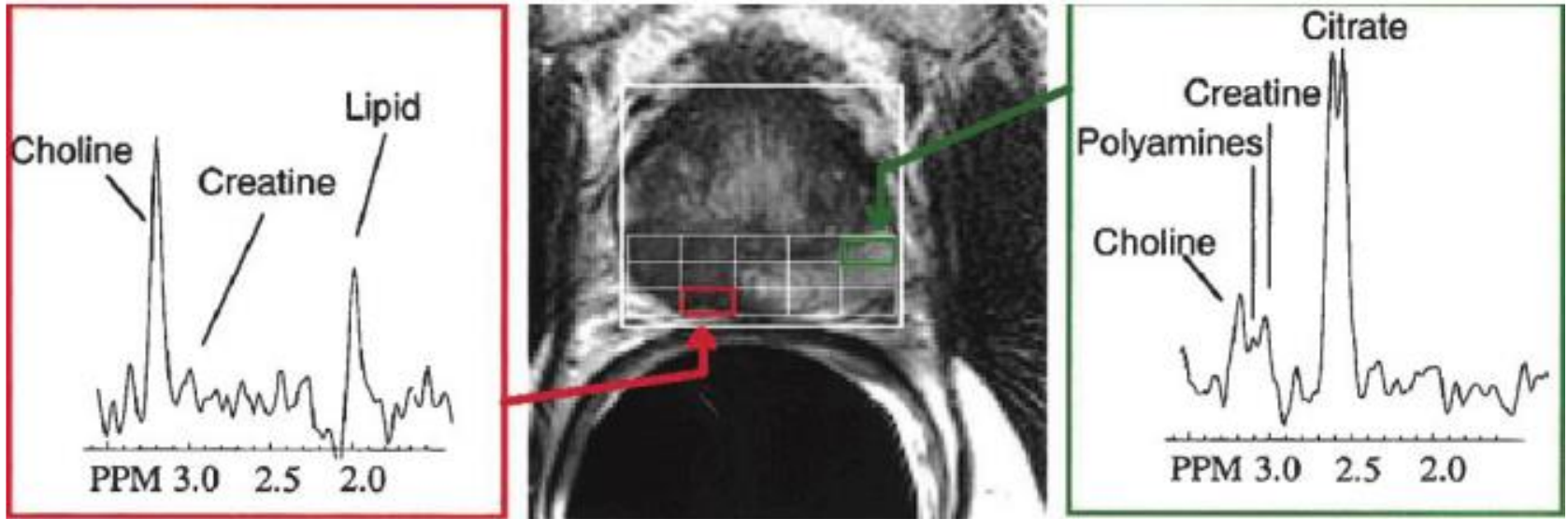


anterior invasive ductal carcinoma



Anterior prostat kitle; MRS'de Cholin ve Citrat pikleri yüksek





Sağdaki sağlıklı prostat spektrumunu göstermektedir.

Payne GY, Leach MO. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning, BJR, 79 (2006), S16–S26

SONUÇ

- ^1H -MRS tekniği, tümör metabolizmasının non invaziv bir biyolojik belirteçi olarak kanser hastalarının yönetimine yardımcı olabilir.
- ^1H -MRS, dünden bugüne moleküler görüntüleme tekniği olarak büyük yollar aldı ve klinik senaryo ve araştırmalarda kapsamı da artıyor.
- Klinik uygulanabilirliğini sınırlayan MRS'nin uzmanlığa ihtiyacı vardır ve zaman alıcıdır.
- Gelecekteki çalışmalar, malign hastalıkların tedavisi sırasındaki yanıtın bir göstergesi olarak spektral paterndeki değışikliklerin değerlendirilmesine yoğunlaşacaktır.

Kaynaklar

- *Imaging Science Educational Workshop 2008*

Ulrike Dydak, PhD

- *Magnetic Resonance Spectroscopy, Center for Advanced Imaging and Radiology*

S. Sendhil Velan, Ph.D.

- *Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain. New Anat. 265:54–84, 2001*

Brian Ross and Stefan Bluml

- *Spectroscopic imaging: Basic principles. Euro J Radiol 67 (2008) 230–239*

Antonin Skoch, Filip Jiru, Jürgen Bunke

- *Magnetic Resonance Spectroscopy in the Brain. Imaging(2012) 10(7): 1-6*

Janet Cochrane Miller, D. Phil

- *Proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: the fingerprints of cancer?*

Diagn Interv Radiol 2016; 22: 75–89

Roberto GF, Sandra BG, Anwar RP, Laura O, Joan CV, Antonio L, Juan CCG.



29 EKİM CUMHURİYET BAYRAMIMIZ KUTLU OLSUN