



ΤΟΜΕΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

**Ποσοτική μαγνητική τομογραφία και μέτρηση σιδήρου ήπατος
και μυοκαρδίου σε ασθενείς με β' τύπου μεσογειακή αναιμία**

Διπλωματική εργασία της **Κυριακής Σαϊτη**

Επιβλέποντες:

Μυρσίνη Μακροπούλου-Λουκογιαννάκη, Αν. Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Δρ. Ευστάθιος Γκότσης, Διευθυντής του τμήματος
Φυσικής Μαγνητικού Συντονισμού, EUROMEDICA-Εγκέφαλος ΑΕ

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2014

Περίληψη

Με την χρήση ποσοτικής μαγνητικής τομογραφίας είναι δυνατή η μέτρηση συγκέντρωσης σιδήρου σε ήπαρ και μυοκάρδιο με μη-επεμβατικό τρόπο. Εν προκειμένω λαμβάνονται εικόνες σε διαφορετικούς χρόνους ηχούς και υπολογίζονται οι ρυθμοί χαλάρωσης $R2$ και $R2^*$ του ήπατος και του μυοκαρδίου ασθενών που πάσχουν από μεσογειακή αναιμία β' τύπου (β-Θαλασαιμία), με υποψία υπερφόρτωσης σιδήρου λόγω των συχνών μεταγγίσεων αίματος για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι ρυθμοί χαλάρωσης συνδέονται άμεσα με την συγκέντρωση του σιδήρου στους ιστούς και με τις κατάλληλες εξισώσεις - αποτέλεσμα κατάλληλης διαβάθμισης από βιοψίες σε δείγματα των οποίων είχαν υπολογιστοί οι ρυθμοί χαλάρωσης - ο υπολογισμός απόλυτων συγκεντρώσεων σιδήρου στους ιστούς ενδιαφέροντος είναι δυνατός.

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά στα δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της αιμοσφαιρίνης και έπειτα στις αιμοσφαιρινοπάθειες οι οποίες οφείλονται σε κληρονομικές διαταραχές κατά τη διάρκεια δημιουργίας των μορίων της αιμοσφαιρίνης. Συγκεκριμένα, αναφέρονται οι θαλασαιμίες ως ειδικοί τύποι αιμοσφαιρινοπαθειών που αναπτύσσονται ιδιαίτερα στις μεσογειακές χώρες και ένας τύπος τέτοιας θαλασαιμίας είναι ο β'τύπος μεσογειακής αναιμίας ή αλλιώς γνωστός ως νόσος του Cooley.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, ακολουθεί ανάλυση του φαινομένου του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού σύμφωνα με την κλασική και την κβαντομηχανική φυσική και διατυπώνονται οι εμπειρικές εξισώσεις του Bloch οι οποίες είναι απαραίτητες για την κατανόηση του φαινομένου. Επίσης, περιγράφεται η διάταξη του πυρηνικού μαγνητικού τομογράφου με τον οποίο πραγματοποιούνται οι εξετάσεις.

Στο τρίτο κεφάλαιο, γίνεται αναφορά στην διαδικασία της ποσοτικής μαγνητικής τομογραφίας, αναλύεται ο τρόπος με τον οποίο συλλέγονται τα δεδομένα κατά την εξέταση και ο τρόπος επεξεργασίας τους για την διεξαγωγή συμπερασμάτων.

Στο τέταρτο κεφάλαιο δίνονται παραδείγματα από ασθενείς που μετρήθηκαν πρόσφατα στο Ινστιτούτο Euromedica-Εγκέφαλος, με εικόνες, υπολογισμούς των ρυθμών χαλάρωσης και ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του σιδήρου. Δίνεται επίσης μια ταξινόμηση της συγκέντρωσης βασισμένη σε διεθνή έρευνα που συνδέει την υπερφόρτωση σιδήρου με πιθανή παθολογία.

Abstract

The use of quantitative nuclear magnetic resonance can uninvassively measure liver and myocardial iron concentration. In particular multiple images at various echo times are acquired and the relaxation rates R2 and R2* of the liver and the myocardium are calculated for patients suffering from β -Thalassemia Major, suspected of iron overload in their tissues because of the frequent multiple transfusions they are forced to receive as treatment of the anemia. The relaxation rates are proportional to the iron concentration in the tissues of interest and by the use of proper equations - the result of calibration of biopsy results of samples of which the relaxation rates were measured and their iron concentration was determined in the biopsy procedure - the calculation of absolute concentrations of iron in the tissues of interest is possible.

The first chapter demonstrates a detailed report on the structural and functional characteristics of hemoglobin and hemoglobiopathies which are due to hereditary disorders during the formation of hemoglobin molecules. In particular, thalassemias are considered special types of hemoglobin diseases which are endemic in mediterranean countries and such a type is β -mediterranean anemia known as Cooley disease.

In the second chapter follows an analysis of the phenomenon of Nuclear Magnetic Coordination according to the classic and quantum Physics and also Bloch's emperical equations are presented as being essential to fully understand the phenomenon. Additionally, the description of the nuclear magnetic resonance is delineated.

The third chapter refers to the process of quantitative magnetic resonance as well as giving a detailed description of the way the data are collected during the examination and also the way of processing them to reach a conclusion.

In the fourth chapter several examples from patients examined recently at Euromedica-Encephalos, with images, calculations of relaxation rates and determination of iron concentrations are shown. A classification of

ironconcentration versus possible pathology that might result upon extended periods of iron overload, based on international research is also provided.

Ευχαριστίες

Για την διεκπαιρέωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια μου, κα Μυρσίνη Μακροπούλου, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την πολύτιμη συνεργασία της.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τον σεβασμό μου στον κύριο Ευστάθιο Γκότση για τις πολύτιμες συμβουλές του και τα όσα έμαθα κατά τη διάρκεια της πρακτικής άσκησης και, βεβαίως, κατά τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας για την επιστημονική επιμέλειά της και την καθοδήγησή του.

Θα πρέπει ,ακόμα, να ευχαριστήσω θερμά το προσωπικό του διαγνωστικού ιατρικού κέντρου Εγκέφαλος Euromedica για την καλή συνεργασία και τη βοήθειά του.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την στήριξη όλα τα χρόνια των σπουδών μου και βεβαίως για την αστείρευτη υπομονή τους.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

1.1	Δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της αιμοσφαιρίνης	12
1.2	Αιμοσφαιρινοπάθειες	14
1.3	Θαλασσαιμίες	15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

2.1	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός.....	24
2.1α	Κλασική περιγραφή	28
2.1β	Κβαντομηχανική περιγραφή	30
2.1γ	Εμπειρικές εξισώσεις Bloch	33
2.2	Διάταξη Πυρηνικού Μαγνητικού Τομογράφου	36
2.3	Μέθοδος απεικόνισης.....	39
2.3α	Ακολουθία spin-echo.....	42
2.3β	Ακολουθία gradient-echo	44
2.3γ	Ακολουθία αποκατάστασης αναστροφής	46
2.5	Επιλογή τομής.....	48
2.6	Ανακατασκευή εικόνας-Μετασχηματισμός Fourier	50
2.7	Εξειδικευμένες εξετάσεις που μπορούν να γίνουν με τη χρήση Μαγνητικής Τομογραφίας	54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

3.1	Ρυθμοί χαλάρωσης R_2 και R_2^*	55
3.2	Μέθοδοι μέτρησης ρυθμών χαλάρωσης R_2 και R_2^*	56
3.2α	Single Hahn Spin-Echo ακολουθία.....	56
3.2β	Carr and Purcell ακολουθία – Carr, Purcell, Meiboom and Gill ακολουθία	57
3.3	Φεριττίνη και αιμοσιδηρίνη.....	61
3.4	Ήπαρ και μυοκάρδιο.....	63
3.4α	Αλγόριθμοι μετρήσεων	64

3.4β Ποσοτικά Συστήματα Μετρήσεων	66
---	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Β' ΤΥΠΟΥ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

4.1 Αποτελέσματα απο μετρήσεις ασθενών.....	84
Συμπέρασμα.....	85
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	86

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εικόνα 1.1: Το μόριο της αιμοσφαιρίνης	9
Εικόνα 1.2: Καμπύλη συγγένειας της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο. Η σιγμοειδής μορφή της καμπύλης είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των μορίων αίμης, όπου η πρώτη σύνδεση αίμης με οξυγόνο ευνοεί την δεύτερη κ.ο.κ.	9
Εικόνα 1.3: Κατανομή διαφόρων τύπων αιμοσφαιρινοπαθειών.....	10
Εικόνα 1.4: Ποσοστά πασχόντων απο β-θαλασσαιμία,α ^ο -θαλασσαιμία και α ⁺ -θαλασσαιμία ανα τις Ηπείρους.....	11
Εικόνα 1.5: επιδημιολογία β' τύπου μεσογειακής αναιμίας απο εκτεταμένες μελέτες ανίχνευσης ετεροζυγωτών στην Ελλάδα (1966-1975).....	12
Εικόνα 1.6: Πιθανότητες κληρονομικότητας της β-θαλασσαιμίας.....	13

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Εικόνα 2.1:Κατασκευή του πρώτου μαγνητικού τομογράφου απο τους R.Damadian,L. Minkoff και M.Goldsmith και πρώτη ιατρική εικόνα με μαγνητικό τομογράφο απο τη θωρακική χώρα,New York's Downstate Medical Center(Ιούλιος,1977).....	21
Εικόνα 2.2: Βασική αρχή πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.....	22
Εικόνα 2.3:Διεύθυνση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (άξονας z), διεύθυνση εναλλασόμενου μαγνητικού πεδίου (άξονας y).....	22
Εικόνα 2.4: Διεύθυνση μαγνήτισης σε σχέση με τη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου.....	23
Εικόνα 2.5: Ένα περιστρεφόμενο πρωτόνιο συμπεριφέρεται ανάλογα με ένα μαγνητικό δίπολο.....	24
Εικόνα 2.6: Εκθετική συμπεριφορά του χρόνου εξασθένησης (αριστερά), γραφική παράσταση της συχνότητας(δεξιά).....	26
Εικόνα 2.7: Ο αριθμός m δίνει τους πιθανούς προσανατολισμούς (εκφυλισμούς) της μαγνητικής ροπής (αριστερά). Ο διαχωρισμός των καταστάσεων γίνεται υπο την επίδραση μαγνητικού πεδίου(δεξιά).....	27
Εικόνα 2.8: Προσανατολισμός της ολικής στροφορμής υπο την επίδραση εξωτερικού μαγνητικού πεδίουB _ο	28

Εικόνα 2.9: Συμπεριφορά της εγκάρσιας και της διαμήκουσ μαγνήτισης σε σχέση με τους χρόνους χαλάρωσης T_1 και T_2	29
Εικόνα 2.10: Τυπική διάταξη Πυρηνικού Μαγνητικού Τομογράφου.....	32
Εικόνα 2.11: Διάταξη των πηνίων παραγωγής βαθμωτών πεδίων.....	34
Εικόνα 2.12: Τυπική διάταξη ενός πηνίου επιφάνειας για την εξέταση του ήπατος και της καρδιάς.....	35
Εικόνα 2.13: τα τρία επίπεδα κατα τα οποία λαμβάνονται εικόνες της εξεταζόμενης περιοχής.....	37
Εικόνα 2.14: Διαδικασία παραγωγής σήματων FID και spin-echo (αριστερά). Σήμα spin-echo που περιέχει την πληροφορία για τους χρόνους χαλάρωσης (δεξιά).....	38
Εικόνα 2.15: Ακολουθία gradient-echo και μορφή σήματος που λαμβάνεται για παλμό RF οποιασδήποτε γωνίας α°	41
Εικόνα 2.16: Ακολουθία αποκατάστασης αναστροφής. Εφαρμογή παλμού 180° και έπειτα εφαρμογή παλμού 90°	42
Εικόνα 2.17: Χωρική κωδικοποίηση σημάτων στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό.....	44
Εικόνα 2.18: Διαδικασία λήψης εικόνας του σώματος στη Μαγνητική Τομογραφία. Εφαρμόζοντας, για παράδειγμα, έναν παλμό ραδιοσυχνότητας 63.79MHz διεγείρονται μόνο τα πρωτόνια της συγκεκριμένης τομής σε συνδιασμό με την εφαρμογή βαθμωτού πεδίου κατα τον άξονα z(αριστερά). Εξάρτηση του βαθμωτού πεδίου κλίσης ($G(t)$) απο τη ραδιοσυχνότητα (RF) (δεξιά).....	45
Εικόνα 2.19: Διαδικασία κωδικοποίησης σύμφωνα με την τεχνική FT. Το πεδίο G_s ενεργοποιείται μαζί με τον παλμό RF και έπειτα τα πεδία G_f και G_ϕ κωδικοποιούν διαδοχικά την φάση και τη συχνότητα αντίστοιχα του κάθε pixel. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για όσες φορές χρειαστεί.....	48
Εικόνα 2.20: (αριστερά) Τα σήματα που προκύπτουν απο το πεδίο G_ϕ γεμίζουν το χώρο k-space κατα τον άξονα k_y και τα σήματα που προκύπτουν απο το πεδίο G_f γεμίζουν τον χώρο κατα τον άξονα k_x . (δεξιά) Κατασκευή του χώρου k-space με την εφαρμογή του ευθύ μετασχηματισμού FT.....	48
Εικόνα 2.22: Εικόνες k-space και μετατροπή τους με εφαρμογή αντίστροφου FT σε εικόνες του εγκεφάλου.....	49
Εικόνα 2.21: (αριστερά) Με εφαρμογή αντίστροφου μετασχηματισμού Fourier παίρνουμε την εικόνα του εξεταζόμενου δείγματος. (δεξιά) Διαδικασία κατα την οποία με εφαρμογή αντίστροφου FT παίρνουμε την εικόνα του στήθους. Παρατηρούμε τα πιο φωτεινά σημεία που προκύπτουν απο υψηλές συχνότητες και τα λιγότερο φωτεινά που προκύπτουν απο χαμηλότερες συχνότητες.....	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Εικόνα 3.1: Ηαη spin-echo ακολουθία παλμών. Ο χρόνος κατά τον οποίο μετράται η διάχυση συμβολίζεται με Δ και αντιστοιχεί στο χρόνο μεταξύ των κορυφών των δύο εφαρμοζόμενων βαθμωτών παλμών με διάρκεια δ και μέγεθος g_z . Ο παλμός rf εφαρμόζεται με περίοδο τ . Το δεύτερο μισό της ηχούς (echo) ψηφιοποιείται και αποτελεί το σήμα FID ή αλλιώς το σήμα S.....52

Εικόνα 3.2 : Carr, Purcell, Meiboom and Gill (CPMG) ακολουθία.....54

Εικόνα 3.3 : (αριστερά) Το τρισδιάστατο μόριο της φερριτίνης. (δεξιά) Πίνακας με τις φυσιολογικές τιμές της συγκεντρωμένης φερριτίνης ανάλογα με την ηλικία για άντρες και γυναίκες.....58

Εικόνα 3.4: Σύγκριση του σήματος ενός φυσιολογικού ήπατος με το σήμα ενός μύ και τα σήματα υπερσιδηρωμένων ηπατών.....61

Εικόνα 3.5: (αριστερά) Μέτρηση της αιμοσιδήρωσης στην καρδιά.
(δεξιά) Μέτρηση αιμοσιδήρωσης του ήπατος και σύγκριση των διαφόρων μεθόδων που έχουν συστηθεί. Η μέτρηση του σιδήρου πραγματοποιείται ταυτόχρονα σε ήπαρ και μυοκάρδιο.....62

Εικόνα 3.6: Περιβάλλον λογισμικού ReportCard.....63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εικόνα 4.1α: Εικόνα T_2^* (λοξή τομή) στην οποία απεικονίζεται βαριά αιμοσιδηρωμένο ήπαρ και φυσιολογικό μυοκάρδιο

Εικόνα 4.1β: Εικόνα T_2^* (λοξή τομή) στην οποία απεικονίζεται φυσιολογικό ήπαρ και βαριά αιμοσιδηρωμένο μυοκάρδιο.....65

Εικόνα 4.2: Γραφική παράσταση της σταθεράς R_2^* στο ήπαρ και μυοκάρδιο πολυμεταγγιζόμενων ασθενών με β-Μεσογειακή αναιμία.....66

Εικόνα 4.3: Εικόνες που λήφθηκαν ταυτόχρονα σε ένα κράτημα αναπνοής, με cardiac-gating, και παλμοσειρά multi-echo gradient echo. Παρεμπιπτόντως στις εικόνες απεικονίζεται επίσης και το ήπαρ.....67

Εικόνα 4.4: Γραφική επιλογή της περιοχής ενδιαφέροντος για την μέτρηση (το μυοκάρδιο στην μωβ καμπύλη και το ήπαρ στην πράσινη καμπύλη) και η συνθετική έγχρωμη εικόνα βαρύτητας T_2^* αντιστοιχεί. Τα χρώματα (μαύρο για $T_2^* = 2$ και κόκκινο για $T_2^* = 70$, με τα ενδιάμεσα χρώματα στις ενδιάμεσες τιμές T_2^*67

Εικόνα 4.5: Στην πρώτη σειρά εικόνες T_2 από εγκέφαλο ασθενούς με σηραγγώδες αιμαγγείωμα και εναπόθεση αιμοσιδερίνης. Στην δεύτερη σειρά αντιστοιχες εικόνες T_2^* (στην ίδια ανατομική θέση).....68

Εικόνα 4.6. Εικόνες T ₂ που λαμβάνονται με EKG-gating αλλά και αναπνευστική αντιστάθμιση (respiratory compensation) για καταστολή τεχνικών σφαλμάτων οφειλόμενων στην καρδιακή και αναπνευστική κίνηση.....	69
Εικόνα 4.7: Μέθοδος FERRISCAN:5 εικόνες με TE = 6, 9, 12, 15, 18 msec. Κάθε set 11 εικόνων (διαφορετικό TE) λαμβάνεται.....	70
Εικόνα 4.8: Γραφική παράσταση της σταθεράς R ₂ με την συγκέντρωση σιδήρου που μετρήθηκε στις βιοψίες.....	71
Εικόνα 4.9: Η αναφορά της Εταιρίας FERRISCAN για τη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ.....	72
Εικόνα 4.10: Γραφική παράσταση της σταθεράς R ₂ * versus LIC (συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου από βιοψίες που διενήργησε το εργαστήριο του John Wood).....	74
Εικόνα 4.11: Γραφικό για την συγκέντρωση σιδήρου από διαφορετικά εργαστήρια.....	74
Εικόνα 4.12α και 4.12β: Μαγνητική φασματοσκοπία ήπατος με λιπώδη διήθηση (~20% και 40%, αντίστοιχα) που υπολογίζεται από το πηλίκο του σήματος του λίπους ως προς το άθροισμα του σήματος του λίπους και του νερού.....	75
Εικόνα 4.13: Πίνακας με τις πραγματικές τιμές TE που χρησιμοποιούνται σε δύο διαφορετικές εκδοχές της παλμικής ακολουθίας και οι τιμές TE για μέγιστα και ελάχιστα.....	76
Εικόνα 4.14: Μέτρηση του σήματος σε ασθενή χωρίς λιπώδη διήθηση. Least-squares fit των δεδομένων χωρίς και με offset, αντίστοιχα, δείχνει την ανάγκη για τον κατάλληλο αλγόριθμο (με offset B, όπως γράφεται στην εξίσωση). Η τρίτη εικόνα στην πάνω σειρά είναι κατ' ευθείαν από τον μαγνητικό τομογράφο (χωρίς offset) ενώ η εικόνα της δεύτερης σειρά είναι από το πρόγραμμα σε PC (Grafit) με offset B όπως φαίνεται στην εξίσωση που χρησιμοποιείται.....	77
Εικόνα 4.15: Ασθενής με ελάχιστη υπερφόρτωση σιδήρου (καλή αποσιδήρωση), με σημαντική όμως λιπώδη διήθηση (9,4%). Η καμπύλη είναι η εξίσωση από την αδημοσίευτη εργασία του Ε.Δ. Γκότση (με την άδειά του για χρήση στην παρούσα διπλωματική).....	78
Εικόνα 4.16: Multi-echo T ₂ εικόνες και συνθετικές εικόνες T ₂ (άνω δεξιά) και T ₂ * (κάτω δεξιά). Συμπέρασμα: σίδηρος στην αιμοσιδερίνη. (Με την άδεια του Ε.Δ. Γκότση, αδημοσίευτη εργασία).....	79
Εικόνα 4.17: Multi-echo T ₂ εικόνες και συνθετικές εικόνες T ₂ (άνω δεξιά) και T ₂ * (κάτω δεξιά). Συμπέρασμα: σίδηρος κυρίως στην φερριτίνη. (Με την άδεια του Ε.Δ. Γκότση, αδημοσίευτη εργασία).....	80

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

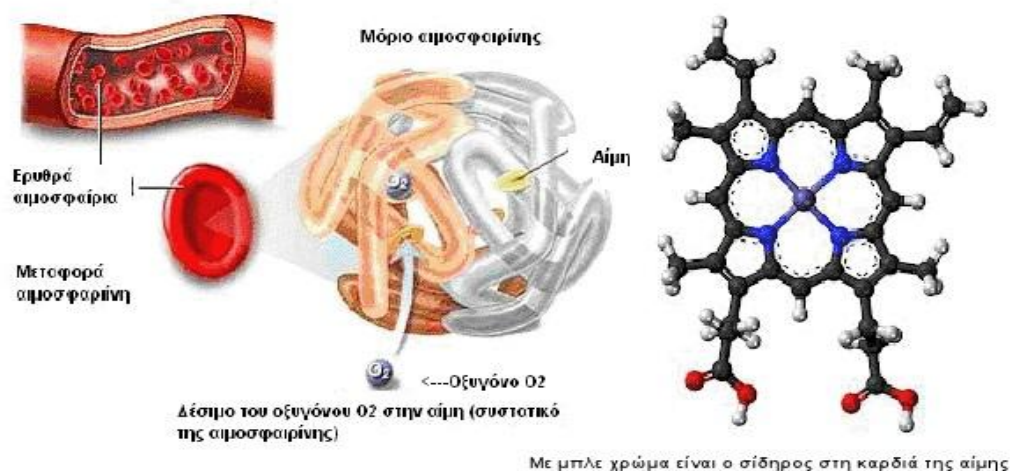
Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η ιατρική φυσική έχει διαδραματίσει ένα σπουδαίο ρόλο στην αντιμετώπιση, την πρόληψη και την διάγνωση ασθενειών που αντιμετωπίζονταν με δυσκολία ή και καθόλου στο παρελθόν. Στο κεφάλαιο που ακολουθεί παρουσιάζεται και επεξηγείται αναλυτικά η αιμοσφαιρίνη και ο ρόλος της στον ανθρώπινο οργανισμό και γίνεται αναφορά στις παθήσεις της αιμοσφαιρίνης οι οποίες θα μας απασχολήσουν στην παρούσα διπλωματική εργασία.

1.1 Δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά της αιμοσφαιρίνης

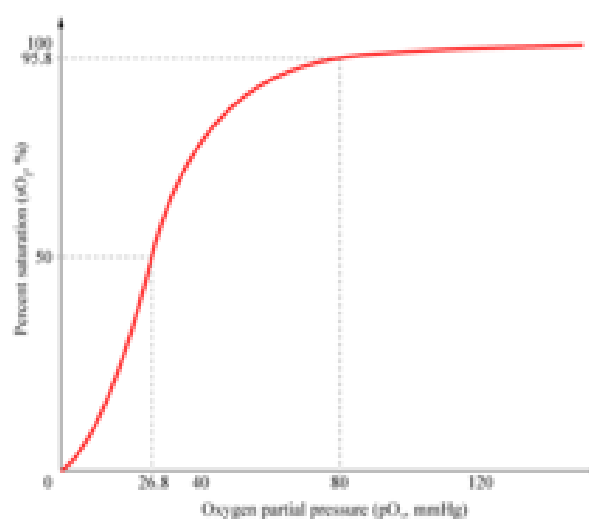
Στους ανώτερους οργανισμούς όπως και στον άνθρωπο η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς γίνεται με τη χρήση μιας πρωτεΐνης, της αιμοσφαιρίνης (Hb). Υπεύθυνα για την αποθήκευση και μεταφορά της αιμοσφαιρίνης είναι τα ερυθροκύτταρα. Ο μηχανισμός της μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς ενισχύει τη μικροκυκλοφορία και την οξυγόνωση των ιστών. Το μοριακό βάρος της αιμοσφαιρίνης είναι περίπου 64kd πράγμα που σημαίνει ότι κάθε ερυθροκύτταρο περιέχει περίπου $300 \cdot 10^6$ μόρια αιμοσφαιρίνης. Όσον αφορά τη δομή του μορίου της αιμοσφαιρίνης, αυτή αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν, διαπλεκόμενες στο χώρο, ένα σχεδόν σφαιρικό μόριο. Κάθε αλυσίδα αποτελείται από 145 περίπου αμινοξέα που ενώνονται μεταξύ τους με πεπτιδικούς δεσμούς. Η αλληλουχία των αμινοξέων στην αλυσίδα είναι αυστηρά καθορισμένη και αναλλοίωτη. Αποτελεί επίσης κανόνα ότι, κάθε μόριο της αιμοσφαιρίνης αποτελείται από δύο ζεύγη αλυσίδων που χαρακτηρίζονται με μικρά γράμματα της ελληνικής αλφαβήτου ως αλυσίδες α, β, γ, δ, ε και ζ. Οι αλυσίδες αυτοί εμφανίζονται διαδοχικά κατά την διάρκεια ανάπτυξης του οργανισμού και συνιστούν ανα δύο τους διάφορους τύπους αιμοσφαιρίνης που σχηματίζονται. Τα ερυθροκύτταρα ενός φυσιολογικού ενήλικου ανθρώπου περιέχουν, σε ποσοστό περίπου 98%, HbA αιμοσφαιρίνη (το A προέρχεται από την αγγλική λέξη adult που σημαίνει ενήλικας). Στο έμβρυο, η κύρια αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων είναι η HbF (το F προέρχεται από την αγγλική λέξη fetus που σημαίνει έμβρυο). Η αιμοσφαιρίνη αυτή, έχει μεγαλύτερη συγγένεια με το οξυγόνο και ως εκ τούτου βοηθάει στο να μεταφέρεται ευκολότερα οξυγόνο στο έμβρυο. Η

αιμοσφαιρίνη HbF υποκαθίσταται σχεδόν πλήρως από την HbA κατά τους πρώτους μήνες της βρεφικής ηλικίας.



Εικόνα 1.1: Το μόριο της αιμοσφαιρίνης (Πηγή: <http://iatropedia.gr>)

No table of figures entries found. Η κύρια λειτουργία της αιμοσφαιρίνης είναι η άμεση σύνδεσή της με το οξυγόνο στα τριχοειδή του πνεύμονα και η βαθμιαία αποδέμευσή του κατά την κυκλοφορία του αίματος στους ιστούς. Η αποτελεσματική λειτουργία της αιμοσφαιρίνης εξασφαλίζεται με την καλά καθορισμένη στερεοδιάταξη του μορίου της. Η παρακάτω καμπύλη γνωστή ως καμπύλη της συγγένειας της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο δείχνει την εξάρτηση της μερικής πίεσης O_2 (PO_2) από τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης.



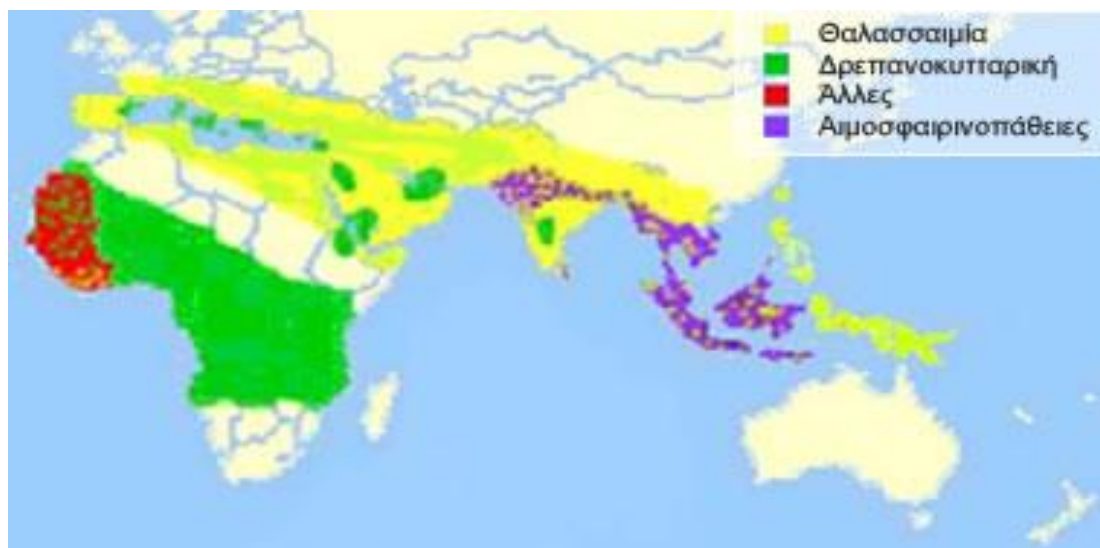
Εικόνα 1.2: Καμπύλη συγγένειας της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο. Η σιγμοειδής μορφή της καμπύλης είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των

μορίων αίμης, όπου η πρώτη σύνδεση αίμης με οξυγόνο ευνοεί την δεύτερη κ.ο.κ. (Πηγή: <http://el.wikipedia.org>)

Συμπεραίνουμε ότι η φυσιολογική και αποδοτική μεταφορά οξυγόνου στον ενήλικο δεν είναι μια απλή διαδικασία, αλλά προϋποθέτει: α. σύνθεση ισάριθμων α και β αλυσών που γεμίζουν τα ερυθροκύτταρα με επαρκή ποσότητα HbA και β. αυστηρά καθορισμένη στερεοδομή των παραπάνω αλυσών που εξασφαλίζει την διαλυτότητα και καλή λειτουργία τους. Οποιαδήποτε ανωμαλία των παραπάνω παραγόντων συνεπάγεται ποικίλες ποσοτικές ή ποιοτικές διαταραχές που ονομάζονται «αιμοσφαιρινοπάθειες» και εκδηλώνονται με πολλούς και ενδιαφέροντες φαινότυπους.

1.2 Αιμοσφαιρινοπάθειες

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες κληρονομούνται με αυτοσωματικό συνεπικρατούντα τρόπο. Επομένως, υπάρχουν «ετεροζυγώτες» που συνεπάγεται βλάβη γονιδίου στο πατρικό ή το μητρικό γονίδιο και «ομοζυγώτες» που συνεπάγεται αντίστοιχα ίδια βλάβη στα αλληλικά γονίδια στα δύο χρωμοσώματα. Στην περίπτωση που η βλάβη είναι διαφορετική στα αλληλικά γονίδια, οι φορείς ονομάζονται «σύνθετοι ετεροζυγώτες». Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι το συχνότερο γενετικό νόσημα του πλανήτη, η συχνότητα εμφάνισής τους όμως ποικίλει στους διάφορους πληθυσμούς. Ο συνολικός αριθμός των ανθρώπων που εμφανίζουν κάποια διαταραχή στη σύνθεση, τη δομή ή τη λειτουργία της αιμοσφαιρίνης υπολογίζεται σε 270.000.000.



Εικόνα 1.3: Κατανομή διαφόρων τύπων αιμοσφαιρινοπαθειών.

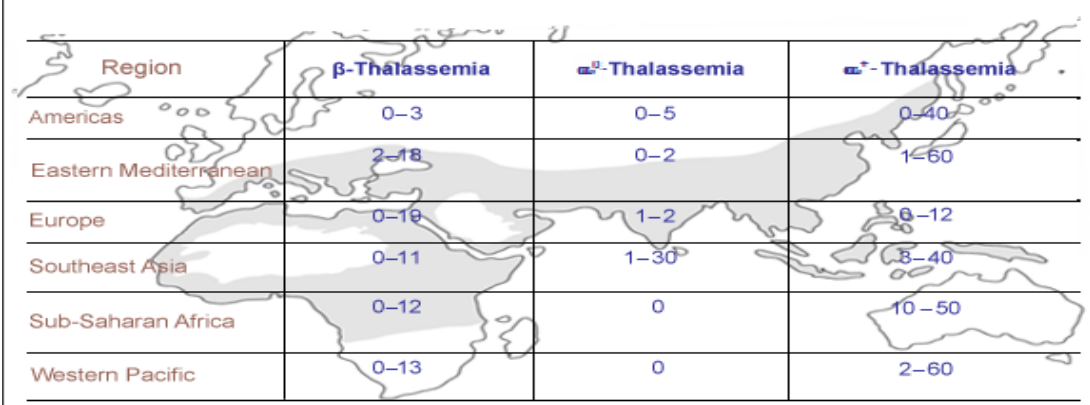
(Πηγή: <http://www.paspama.gr/thalassemia>)

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες κατατάσσονται ανάλογα με την αλυσό που παραβλέπεται (α ή β για τον ενήλικο άνθρωπο) και το αν η διαταραχή επιφέρει μείωση της παραγωγής

ή παραλλαγή της πρωτογενούς δομής της αιμοσφαιρινικής αλυσού. Επομένως, οι αιμοσφαιρινοπάθειες που χαρακτηρίζονται από μείωση παραγωγής ενός τύπου αλυσών ονομάζονται «θαλασσαιμίες», ενώ οι διαταραχές που οφείλονται σε αμινοξικές μεταβολές και έχουν κλινική ή εργαστηριακή έκφραση κρατούν τον όρο «αιμοσφαιρινοπάθειες». Θα αναλυθούν περαιτέρω οι αιμοσφαιρινοπάθειες τύπου «θαλασσαιμίες» έτσι ώστε να κατανοηθεί πλήρως η γενετική σύνθεση τους και οι επιπτώσεις αυτών.

1.3 Θαλασσαιμίες

Ο όρος «θαλασσαιμίες» έχει επικρατήσει γιατί αναφέρεται ως η νόσος των πληθυσμών που ζουν στην λεκάνη της Μεσογείου. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες τύπου «θαλασσαιμίες» εμφανίζονται, με βάση τα στατιστικά στοιχεία, συχνότερα στις μεσογειακές χώρες. Οι «θαλασσαιμίες» διακρίνονται σε α-θαλασσαιμίες και β-θαλασσαιμίες με βάση την κληρονομική διαταραχή στη σύνθεση των α ή β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Επομένως μια διαίρεση των αναιμιών αυτών είναι σε δύο ομάδες, την α και την πιο συχνή β τύπου μεσογειακή αναιμία. Θα αναλυθεί επομένως, περαιτέρω, η β τύπου μεσογειακή αναιμία.

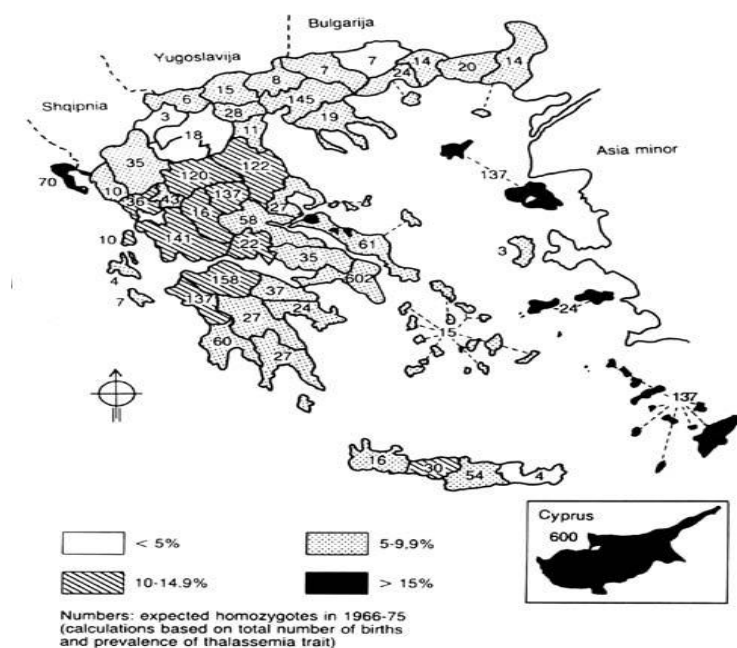


Region	β-Thalassemia	α ⁰ -Thalassemia	α ⁺ -Thalassemia
Americas	0-3	0-5	0-40
Eastern Mediterranean	2-18	0-2	1-60
Europe	0-10	1-2	0-12
Southeast Asia	0-11	1-30	0-40
Sub-Saharan Africa	0-12	0	10-50
Western Pacific	0-13	0	2-60

Εικόνα 1.4: Ποσοστά πασχόντων από β-θαλασσαιμία, α⁰-θαλασσαιμία και α⁺-θαλασσαιμία ανά τις Ηπείρους. (Πηγή: <http://medlabgr.blogspot.com>)

❖ Β' τύπου-Θαλασσαιμίες

Στη β-θαλασσαιμία ή β-Μεσογειακή Αναιμία (ΜΑ) η πεπτιδική αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης έχει φυσιολογική δομή αλλά παράγεται σε μειωμένα ποσοστά.



Εικόνα 1.5: επιδημιολογία β' τύπου μεσογειακής αναιμίας απο εκτεταμένες μελέτες ανίχνευσης ετεροζυγωτών στην Ελλάδα (1966-1975)

(Πηγή: <http://www.iatrikionline.gr>)

Γενετική σύνθεση

Οι β-θαλασσαιμίες έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη μείωση της σύνθεσης β-αλυσών και εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια. Υπάρχει ένα μόνο β γονίδιο σε κάθε χρωμόσωμα. Στην ετερόζυγη μορφή η βλάβη οφείλεται σε πλήρη έλλειψη του β γονιδίου στο αντίστοιχο χρωμόσωμα ή σε μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα πλήρη αναστολή ή υπολειτουργία του. Όταν η βλάβη συνεπάγεται πλήρη αναστολή τότε το θαλασσαιμικό γονίδιο χαρακτηρίζεται ως β⁰, ενώ η μερική αναστολή συμβολίζεται ως β⁺ ή και β⁺⁺ όταν η βλάβη είναι πολύ ήπια. Υπάρχει και η τρίτη περίπτωση όπου υφίσταται μετάλλαξη δύο γονιδίων (β και δ) καθώς και η σύντηξη μεταξύ των γονιδίων β και δ που οδηγεί στη μεσογειακή αναιμία τύπου Lepore. Σε μια πέμπτη μορφή υπάρχει εξάλειψη μεγάλου μέρους του DNA που περιλαμβάνει τα γονίδια γδβ (γδβ-μεσογειακή αναιμία).

Γ ΠΙΝΑΚΑΣ 1

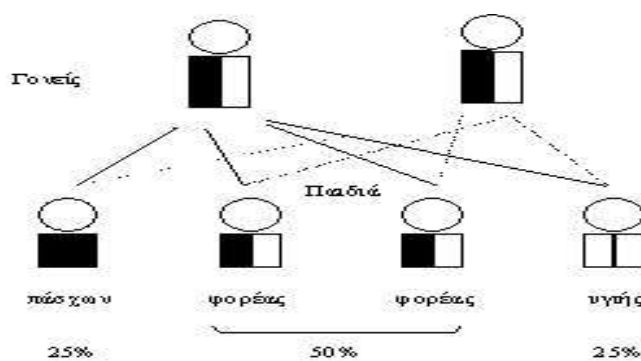
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΝ ΚΑΙ ΟΜΟΖΥΓΩΝ β ΚΑΙ δβ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.

Τύποι β, δβ μεσογειακής αναιμίας	Hb	MCH	MCV	Ετερόζυγοι		Ομόζυγοι		
				αντίσταση ερυθρών	HbA2 %	HbF %	HbA %	HbF %
β ⁰								
--Υψηλή A ₂	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	0	~100
--Υψηλή A ₂ +F (>4%) (Dutch)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	>4	0	~100
β ⁺ (υψηλή A ₂)								
--Βαρύς	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	<40	>60
--Ήπιος								
α) Negro	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	40-70	30-60
β) Mediterranean (β ⁺)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	>3.6	<4	70-85	15-30
β φυσιολογική A ₂ και F								
--Τύπος 1 (β ⁺) (σιωπηρός)	Φ	Φ	Φ	Φ	<3.6	<3		
--Τύπος 2 (β ⁺ ή β ⁰)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	<3.6	<3		80-100
δβ								
--Υψηλή F	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	<3.6	4-20	0	100
--δβ (Lepore)	Φ ή Μ	Μ	Μ	Α	Hb Lepore 8-10		Hb Lepore 8-10	80

Φ: Φυσιολογική, Μ: Μειωμένη, Α: Αυξημένη.

(Πηγή: <http://www.iatrikionline.gr>)

Η ανωμαλία σε μοριακό επίπεδο που οδηγεί στη μειωμένη ή απουσία παραγωγή των β-αλυσών δεν έχει γίνει ακόμα τελείως γνωστή και κατανοητή. Σε μερικές περιπτώσεις πρόκειται για εξάλειψη του γονιδίου β ή και του δ, οπότε δεν παράγονται οι αντίστοιχες πεπτιδικές αλυσίδες, ενώ σε άλλες υπάρχει διαταραχή στον αγγελιοφόρο RNA (mRNA) σε κάποιο στάδιο του μεταβολισμού του με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή της αντίστοιχης αλυσίδας.



Εικόνα 1

Εικόνα 1.6: Πιθανότητες κληρονομικότητας της β-θαλασσαιμίας.

(Πηγή: <http://www.iatrikionline.gr>)

Επίπτώσεις

Η επίπτωση των β-θαλασσαιμιών είναι υψηλή στις χώρες της Ανατολικής Μεσογείου και της Εγγύς Ανατολής ενώ επεκτείνεται προς τις παρακαυκάσιες χώρες,την Ινδία,την Ταϊλάνδη και την Νότια Κίνα. Οι κύριοι τύποι β-μεσογειακής αναιμίας εμφανίζονται στον πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4		
ΛΙΟΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ		
ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΣΕ ΑΡΡΩΣΤΟΥΣ		
ΜΕ ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΙ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ		
β-ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ		
Mutations	Alleles per cent major	Intemedia
β⁰ (severe)		
Cd39	16.5	11.0
IVS1-1	12.2	7.0
IVSII-1	2.7	8.5
FSC-6	2.1	
(δβ ⁰)Sic	2.1	5.0
Cd 6	0.2	3.0
8 others/<2%	3.2	-
Total	39.0	34.5
β⁺ (severe)		
IVS-1-110	44.0	13.0
IVS-II-745	5.6	1.0
IVS-I-5/δ Coriu del	1.1	4.0
3 others/<2%	5	-
Total	51.2	18.0
β⁺ mild and β⁺ very mild		
IVS-1-6	7.0	14.0
-87	1.8	7.0
-28 A→G	0.2	3.0
Poly A	0.2	11.0
+1480 (C→T)	-	2.0
-101 (C→T)	-	9.0
+33 p	-	10
Total	9.2	47.0

(Πηγή: <http://www.iatrikionline.gr>)

Παθογένεια

Οι εργαστηριακές και κλινικές εκδηλώσεις της β-θαλασσαιμίας εξαρτώνται από το ποσό των β-αλύσων που είναι διαθέσιμες,σε κάθε τύπο και συνδυασμό,για να ενωθούν με τις κανονικά συντιθέμενες α-αλύσους και να σχηματίσουν HbA. Οι α-άλυσοι που παραμένουν αδέσμευτες(λόγω ελλείματος β-αλύσων) απομακρύνονται όσο είναι αυτο δυνατόν με ενδοκυττάρια πρωτεόλυση. Όταν όμως η περίσσεια είναι μεγάλη,η παραπάνω διεργασία ανεπαρκεί και οι α-άλυσοι,που είναι άχρηστες για τη μεταφορά οξυγόνου και εξαιρετικά ασταθείς,καταστρέφονται μέσα στα ερυθροκύτταρα και τους ερυθροβλάστες επιφέροντας πλήθος καταστροφικών αντιδράσεων.Για την

αντιμετώπιση του ελλείμματος β-αλύσων ο πάσχων οργανισμός επιστρατεύει όσα αρχέγονα ερυθροποιητικά κύτταρα μπορούν ακόμη να συνθέσουν γ-αλύσους. Οι θαλασσαιμικοί ασθενείς εμφανίζουν επομένως, εκτός από γενετικά καθοριζόμενη μειωμένη ή απύσα HbA, άλλα ποσά HbF. Η δυνατότητα επαναγωγής της σύνθεσης γ-αλύσων σε μερικά κύτταρα επιτρέπει σε αυτά να επιβιώσουν καλύτερα, όχι μόνο γιατί συμπληρώνει την αιμοσφαιρινική τους πλήρωση, αλλά κυρίως γιατί εξουδετερώνει την καταστροφική επίδραση των αδέσμευτων α-αλύσων.

Εργαστηριακές και Κλινικές εκδηλώσεις.

▪ Οι φαινότυποι

Οι ετεροζυγώτες (φορείς) της β-θαλασσαιμίας είναι κλινικά υγιείς και ο οργανισμός εξασφαλίζει την κανονική οξυγόνωση των ιστών. Οι πάσχοντες από β-θαλασσαιμία (μειζων Μεσογειακή Αναιμία(MA) ή νόσος του Cooley) είναι συνήθως σύνθετοι ετεροζυγώτες ενώ η πιθανότητα ομοζυγωτίας είναι πολύ μικρότερη. Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας εξαρτάται από το βαθμό της αναιμίας ($\beta^0, \beta^+, \beta^{++}$) αλλά κύριως θα μπορούσαμε να πούμε ότι εξαρτάται σε πολύ σημαντικό βαθμό από τον αριθμό των α-αλύσων που περισσεύουν και κατακρημνίζονται στα ερυθροκύτταρα και τους ερυθροβλάστες. Τα κύρια ευρήματα στους πάσχοντες από μειζονα Μεσογειακή Αναιμία μπορούν να συνοψισθούν στον πίνακα 3.

Γίνεται σαφές ότι η κλινική εικόνα των πασχόντων είναι ηπιότερη όταν α) οι υποκείμενες μοριακές βλάβες επιφέρουν μικρή μόνον μείωση της σύνθεσης β-αλύσων (γονίδια β^{++}) και β) όταν αυτοί έχουν καλή δυνατότητα επιστράτευσης ερυθροποιητικών κυττάρων που διατηρούν την ικανότητα πρόσθετης σύνθεσης HbF. Η πιο χαρακτηριστική οστική ανωμαλία που χαρακτηρίζει τους θαλασσαιμικούς ασθενείς είναι το μογγολοειδές προσώπιο των πασχόντων με τα προέχοντα ζυγωματικά, την εσοχή στη βάση της ρινός, τη λοξή βλεφαρική σχισμή κλπ. Οι περιπτώσεις ήπιας θαλασσαιμίας που δεν χρήζουν μετάγγισης χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσες αλλά δεν θα μας απασχολήσουν στην παρούσα φάση.

Πίνακας 3: κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα μείζονος β-θαλασσαιμίας(MA)

Εύρημα	Παθογένεια-Σχόλια
Μη αποδοτική ερυθροποίηση	Εντυπωσιακή υπερπλασία του ερυθροποιητικού μυελού σε μία ανεπιτυχή προσπάθεια αντιστάθμισης του πλήθους των ερυθροβλάστων που πεθαίνουν πρώρα in situ λόγω κατακρήμνισης της περίσσειας α-αλύσων.
Αναιμία	Απότοκος της μειωμένης συνολικής παραγωγής ερυθρών, της μείωσης της εμπιερχόμενης αιμοσφαιρίνης και της πρόωρης αιμόλυσης των ερυθρών λόγω κατακρήμνισης της περίσσειας α-αλύσων.
Σπληνομεγαλία	Αναπτύσσεται προοδευτικά λόγω υπερλειτουργίας του οργάνου και επιτείνει την αναιμία με ανάπτυξη “σπληνικής υδραιμίας” (αιμο-αραίωση)
Χολολιθίαση	Η αθρόα προσφορά χολερυθρίνης δημιουργεί πλειόχρωμη χολή και χολολίθους με τυπικά συμπτώματα και προβλήματα
Έλκη ποδών	Απότοκα της αναιμίας, της μειωμένης απόδοσης οξυγόνου απο την HbF και της χρόνιας φλεβικής στάσης, αποτελούν βασανιστικό πρόβλημα για τους ασθενείς.
Οστεοπόρωση	Οστεαλγίες λόγω της πίεσης που οφείλεται στην υπέρμετρη ανάπτυξη ερυθροποιητικού μυελού. Επιφέρουν συχνά πόνους και αυτόματα κατάγματα στους ενήλικους ασθενείς.
Εξωμυελικές μάζες	Απότοκες της ερυθροβλαστικής και υπερπλασίας που ξεχύνεται έξω απο τα οστά. Προκαλούν πίεση των ζωτικών οργάνων και κυρίως του μυελού των οστών.

(Πηγή: ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΛΟΥΚΟΠΟΥΛΟΣ)

▪ Θεραπευτική Προσπέλαση

Στην παρούσα κατάσταση, με τις γνώσεις και τις συνθήκες που επικρατούν η διόρθωση των θαλασσαιμικών βλαβών σε γονιδιακό επίπεδο δεν είναι εφικτή. Η συμβατική θεραπεία είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- i. Μεταγγίσεις αίματος
- ii. Αντιμετώπιση των επιπλοκών λόγω μεταγγίσεων
- iii. Συστηματική αποσιδήρωση για την απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου που συσσωρεύεται με τις μεταγγίσεις
- iv. Συμπτωματική αγωγή

Για την κατανόηση της σημασίας της Ποσοτικής Μαγνητικής Τομογραφίας στην αντιμετώπιση της β-θαλασσαιμίας θα γίνει μια πλήρης ανάλυση των παραπάνω στάδιων της συμβατικής θεραπείας.

Μεταγγίσεις αίματος

Οι μεταγγίσεις αποσκοπούν α) στη μείωση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης με όφελος την πρόληψη των οστικών παραμορφώσεων και την κανονική ανάπτυξη και β) την αύξηση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης ου αίματος με όφελος την κανονική ανάπτυξη και την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς. Οι μεταγγίσεις ξεκινούν απο πολύ νωρίς και συνεχίζονται με ρυθμό που επιτρέπει την εξασφάλιση επιπέδων αιμοσφαιρίνης πάνω απο 10-12 g/dl στη φάση της ανάπτυξης και απο 8-10 g/dl στην ενήλικη ζωή. Η ποσότητα του αίματος που χρειάζεται κάθε φορά κάθε ασθενής εξαρτάται απο το βάρος του αλλά και απο το μέγεθος του σπληνός. Στην περίπτωση επομένως, που το μέγεθος του σπληνός είναι φυσιολογικό, η εξασφάλιση των παραπάνω ορίων αιμοσφαιρίνης απαιτεί μετάγγιση 12ml συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων ανα kg κάθε 25 μέρες περίπου. Οι υπολογισμοί αυτοί επηρεάζονται όταν το μέγεθος του σπληνός δεν είναι φυσιολογικό(σπληνική υδραιμία), όταν ο ασθενής αναπτύσσει αλλοαντισώματα ή όταν το αίμα δεν είναι πρόσφατο.

Επιπλοκές των μεταγγίσεων

- Ισοευαισθητοποίηση των θαλασσαιμικών ασθενών προς διάφορα αντιγόνα των δοτών αίματος που δυσκολεύει και κάποιες φορές καθιστά αδύνατη την εξεύρεση συμβατού αίματος.

- Αλλεργικές αντιδράσεις (κνησμός,πομφώδες εξάνθημα,κ.λ) έναντι ουσιών που βρίσκονται στο χορηγούμενο αίμα.
- Οι πυρετικές αντιδράσεις οι οποίες οφείλονται κυρίως στα λευκά αιμοσφαίρια του αίματος μετάγγισης.
- Η μετάδοση λοιμώξεων, όπως η ηπατίτιδα Β και η ηπατίτιδα C, η επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (HIV), η ελονοσία, η σύφιλη και άλλα σπανιότερα νοσήματα.

Όταν οι ανάγκες των πασχόντων σε μεταγγιζόμενο αίμα υπερβαίνουν κατά 20-25% την ποσότητα που χρειάζεται ο ασθενής τότε ενδείκνυται σπληνεκτομή.

Αιμοσιδήρωση

Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν έχει τη δυνατότητα να απομακρύνει το σίδηρο που περιέχουν τα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα και ο σίδηρος αυτός αποτίθεται στα κύτταρα του ΔΕΣ και στα κύτταρα σημαντικών ζωτικών οργάνων όπως είναι το ήπαρ, το μυοκάρδιο, το πάγκρεας και οι ενδοκρινείς αδένες με τη μορφή φερριτίνης (μη τοξική για τα κύτταρα) ή παραμένει ελεύθερος (είναι πολύ τοξικός και παραβλάπτει την δομή και τη λειτουργία των κυττάρων στόχων ελκύοντας καταστροφικές οξειδωτικές ρίζες). Ένας ασθενής έπειτα από πολλαπλές μεταγγίσεις συγκεντρώνει μέσα σε λίγα χρόνια τεράστιες ποσότητες σιδήρου και πεθαίνει πρόωρα από δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της αιμοσιδήρωσης περιλαμβάνουν:

- ο σακχαρώδη διαβήτη από βλάβη των ινσουλινο-παραγωγών κυττάρων του παγκρέατος,
- ο διαταραχές γονάδων και των παραθυρεοειδών αδένων με εκδηλώσεις την αμηνόρροια και της κρίσεις τετανίας,
- ο βλάβη του ήπατος και βλάβη του μυοκαρδίου.

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών. Κατά συνέπεια, η απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου και κυρίως η μείωση της παρουσίας ελεύθερου σιδήρου στο πλάσμα και τα κύτταρα αποτελούν εδώ και 30 χρόνια κύριο μέλημα στη θεραπευτική αντιμετώπιση των θαλασαιμικών ασθενών. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται διάφοροι “χηλικοί” παράγοντες (χηλή:δαγκάνα) οι οποίοι δεσμεύουν και απεκκρίνουν το σίδηρο με ποικίλη απόδοση αλλά και παρενέργειες. Οι κυριότεροι τέτοιοι παράγοντες είναι η δεσφερριοξαμίνη και η δεφεριπρόνη.

Συμπτωματική αγωγή

Η συμπτωματική αγωγή καλύπτει όλο το φάσμα της θεραπευτικής αγωγής γιατί οι συνέπειες της χρόνιας αναιμίας και της δευτεροπαθούς αιμοσιδήρωσης έχουν ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης και αγωγής. Ακόμη, οι ασθενείς χρήζουν πρόσθετης φροντίδας όσον αφορά την καλή τους διατροφή, την ψυχολογική υποστήριξη και την επαγγελματική και κοινωνική τους ένταξη και επιβίωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

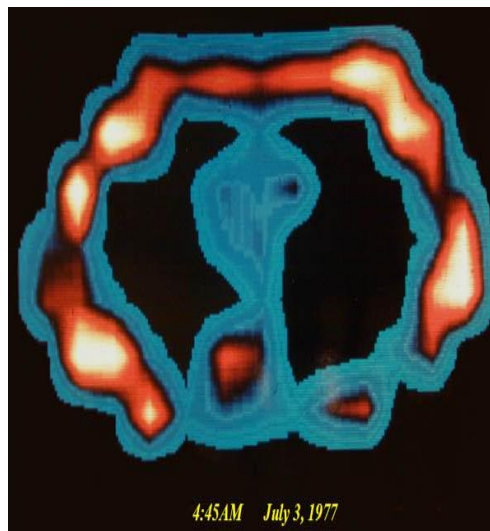
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Εισαγωγή

Οι αρχές του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Π.Μ.Σ) καθώς και η διάταξη του Μαγνητικού Τομογράφου θα μας απασχολήσουν στο κεφάλαιο που ακολουθεί. Για να κατανοηθεί πλήρως το φαινόμενο του Π.Μ.Σ γίνεται προσέγγισή του σύμφωνα με την κλασική και την κβαντομηχανική φυσική καθώς και με τις εμπειρικές εξισώσεις που διατυπώθηκαν από τον «πατέρα» του Π.Μ.Σ Φέλιξ Μπλοχ. Τέλος, γίνεται αναφορά στην διάταξη του Μαγνητικού Τομογράφου και στην διαδικασία που ακολουθείται για την ιατρική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία.

2.1 Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός

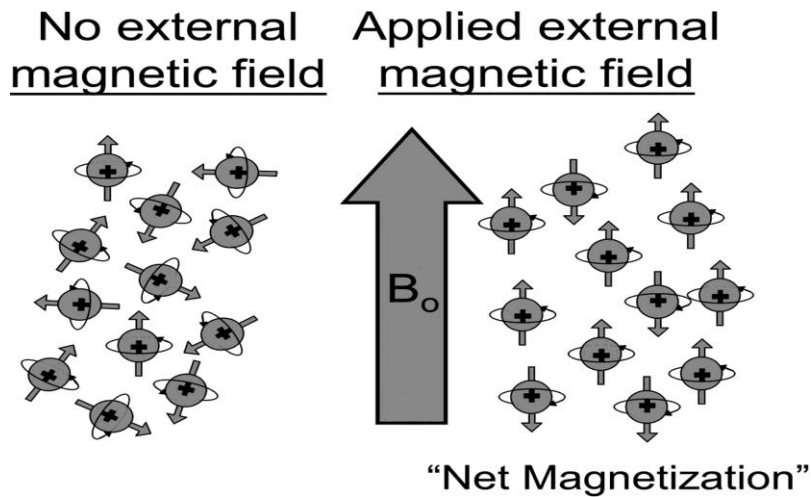
Το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (ΠΜΣ) ανακαλύφθηκε το 1946 από τους Φέλιξ Μπλοχ (Felix Bloch) και Έντουαρτ Πάρσελ (Edward Purcell) οι οποίοι για την ανακάλυψή τους αυτή βραβεύτηκαν με το βραβείο Νόμπελ Φυσικής το 1952. Το 1955-1956 γίνονται οι πρώτες δημοσιεύσεις μελετών που έγιναν με τη χρήση φασματοσκοπίας NMR in vitro αλλά και μελέτης σε ζώϊκους ιστούς. Οι καθηγητές Damadian, Minkoff και Goldsmith, μόλις ολοκλήρωσαν την κατασκευή του πρώτου υποτυπώδους μαγνητικού τομογράφου, στις 3 Ιουλίου 1977, μετά από μέτρηση 6 ωρών και ανακατασκευή 22 ωρών παράγαγαν την πρώτη ιατρική εικόνα με μαγνητικό τομογράφο του ανθρώπινου σώματος (τομή θωρακικής χώρας). Το 1981 η χρήση των απεικονιστικών συστημάτων NMR γίνεται συστηματική ενώ το 1984 περίπου 78 μαγνητικοί τομογράφοι ήταν ήδη εγκατεστημένοι σε νοσοκομεία και ιατρικά κέντρα.



Εικόνα 2.1:Κατασκευή του πρώτου μαγνητικού τομογράφου από τους R.Damadian,L. Minkoff και M.Goldsmith και πρώτη ιατρική εικόνα με μαγνητικό τομογράφο από τη θωρακική χώρα,New York's Downstate Medical Center(Ιούλιος,1977)

(Πηγή: <http://www.fonar.com>)

Ο Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός βασίζεται στην ύπαρξη μαγνητικής ροπής σε πυρήνες που περιέχουν περιττό αριθμό πρωτονίων (π.χ. H, Na, P, F, C). Συγκεκριμένα, θα μας απασχολήσουν κυρίως οι πυρήνες του υδρογόνου που βρίσκονται σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό διότι όπως είναι γνωστό ο οργανισμός μας αποτελείται από νερό σε ποσοστό 75% του οποίου η χημική σύσταση αποτελείται από οξυγόνο και υδρογόνο. Ο πυρήνας του υδρογόνου αποτελείται από ένα πρωτόνιο και έχει εσωτερική στροφορμή (spin) διαφορετική του μηδενός $spin \neq 0$. Σύμφωνα με την κβαντομηχανική, οι πυρήνες με $spin \neq 0$ παρουσιάζουν μαγνητική ροπή (μ) και είναι δυνατόν να παρουσιάσουν το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού. Όταν οι πυρήνες με μαγνητική ροπή (μ) τοποθετηθούν μέσα σε ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, οι μαγνητικές ροπές τους τείνουν να προσανατολιστούν παράλληλα ή αντιπαράλληλα με το πεδίο αυτό. Η παραδοχή αυτή αποτελεί τη **βασική αρχή** του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.

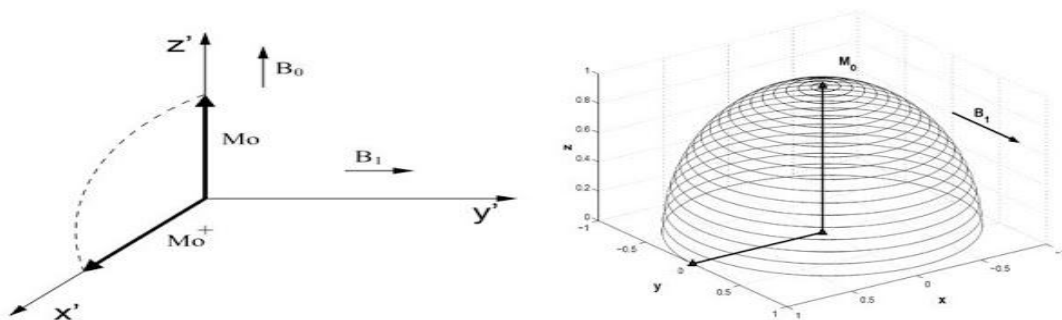


Εικόνα 2.2: Βασική αρχή πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.

(Πηγή: <http://www.chem.ucalgary.ca>)

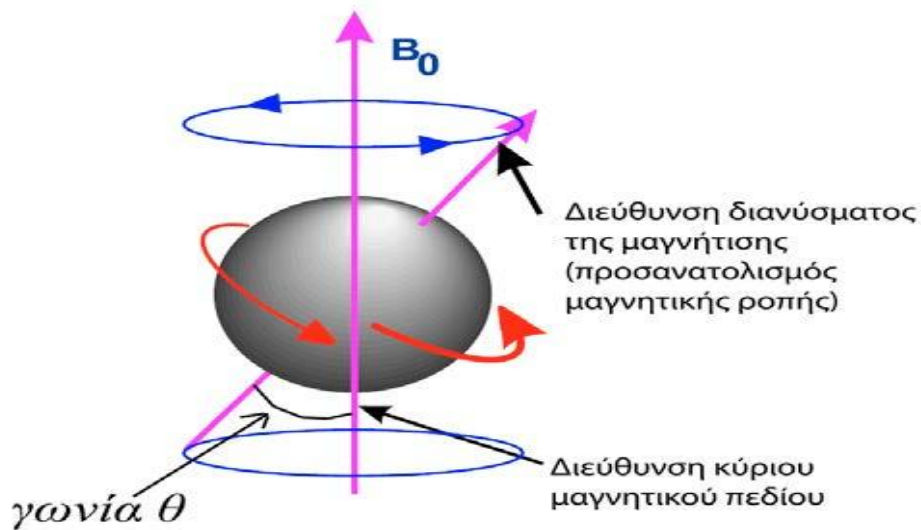
Για να απεικονιστεί ένα υλικό οι πυρήνες του πρέπει να εκπέμπουν κάποιο σήμα(ενέργεια) συχνότητας ω . Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή, εκτός του εξωτερικού στατικού μαγνητικού πεδίου B_0 στη διεύθυνση του άξονα z , και ενός εναλλασόμενου μαγνητικού πεδίου B_1 στη διεύθυνση του επιπέδου xy . Η γωνιακή συχνότητα δίνεται από τον τύπο:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$



Εικόνα 2.3: Διεύθυνση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου (άξονας z), διεύθυνση εναλλασόμενου μαγνητικού πεδίου (άξονας y).

(Πηγή: <http://mriandmedicalimaging.blogspot.gr>)



Εικόνα 2.4: Διεύθυνση μαγνήτισης σε σχέση με τη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου

(Πηγή: <http://mriandmedicalimaging.blogspot.gr>)

Η γωνία εκτροπής μετρούμενη σε ακτίνια (**rad**) από τον άξονα z δίνεται από τον τύπο:

$$\theta = \gamma B_1 t_p \quad (2.2)$$

όπου t_p ορίζεται ως ο χρόνος λειτουργίας του εναλλασόμενου μαγνητικού πεδίου.

Το άνωσμα του συνισταμένου μαγνητικού πεδίου δίνεται από την σχέση:

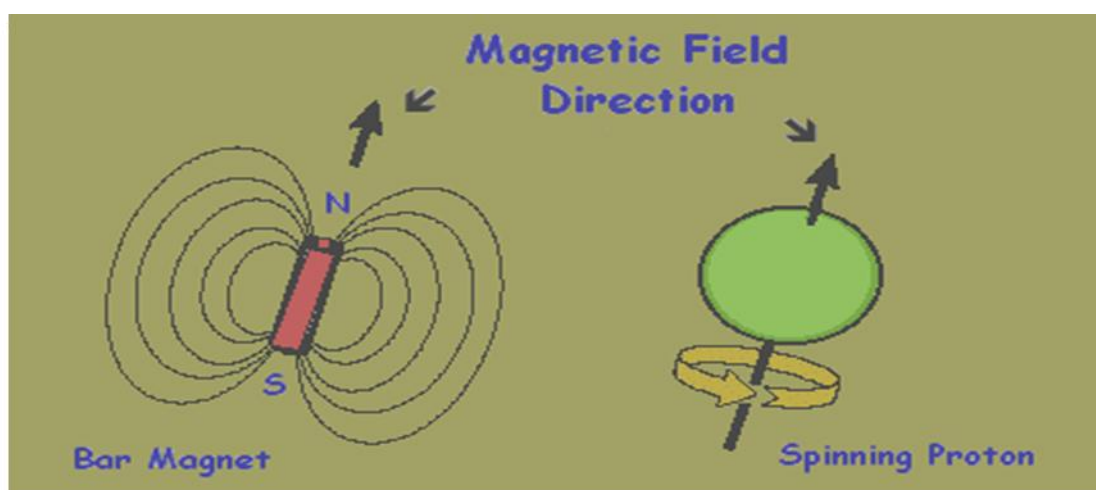
$$\vec{B} = B_0 \hat{z} + B_1 (\cos \omega_0 t \hat{x} + \sin \omega_0 t \hat{y}) \quad (2.3)$$

Όσο διαρκεί η εφαρμογή του εναλλασόμενου μαγνητικού πεδίου, οι πυρήνες απορροφούν ενέργεια μεταπηδώντας σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη. Η ενέργεια απορρόφησης είναι ίση με $E = h\omega_0$ όπου h η σταθερά του Planck. Μόλις πάψει η εφαρμογή του πεδίου B_1 οι πυρήνες παύουν να απορροφούν ενέργεια και επανέρχονται στην αρχική θεμελιώδη ενεργειακή στάθμη εκπέμποντας σήμα συχνότητας ω_0 το οποίο ανιχνεύεται από τα ίδια τα πηνία που δημιούργησαν το εναλλασόμενο πεδίο B_1 . Το σήμα αναλύεται μέσω των μετασχηματισμών Fourier και έτσι δημιουργείται η τελική εικόνα του υλικού που ήταν προς απεικόνιση. Η επαναφορά των πυρήνων από την υψηλή ενεργειακή στάθμη στην χαμηλότερη γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος χαρακτηρίζεται από τον επιμήκη χρόνο χαλάρωσης T_1 (χαλάρωση spin-lattice) ενώ ο

δεύτερος τρόπος χαρακτηρίζεται από τον εγκάρσιο χρόνο επαναφοράς T_2 (χαλάρωση spin-spin). Αυτοί οι δύο χρόνοι είναι πολύ σημαντικοί διότι δίνουν σημαντικές πληροφορίες για τη χημική σύσταση και τη δομή του υπό εξέταση υλικού.

2.1α Κλασική περιγραφή

Για την κλασική περιγραφή του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού θεωρούμε ένα μεμονωμένο πρωτόνιο, ηλεκτρικού φορτίου $+e$ και τροχιακής στροφορμής I . Σύμφωνα με τις παραδοχές του ηλεκτρομαγνητισμού ένα ηλεκτρικό φορτίο που βρίσκεται μέσα σε ένα αγώγιμο βρόγχο παράγει μαγνητικό πεδίο κάθετο στο επίπεδο του ηλεκτρικού πεδίου. Έτσι, λοιπόν, η συμπεριφορά του πρωτονίου μπορεί να θεωρηθεί ανάλογη με ένα μαγνητικό δίπολο.



Εικόνα 2.5: Ένα περιστρεφόμενο πρωτόνιο συμπεριφέρεται ανάλογα με ένα μαγνητικό δίπολο.

(Πηγή: <http://mriandmedicalimaging.blogspot.gr>)

Η μαγνητική διπολική ροπή (μ) ορίζεται από τον τύπο:

$$\mu = \gamma I \quad (2.4)$$

όπου γ ο γυρομαγνητικός λόγος (συγκεκριμένα για το πρωτόνιο, το οποίο έχει τη μεγαλύτερη τιμή γυρομαγνητικού λόγου, έχουμε ότι $\gamma = \frac{e}{2m} = 42.57 \text{ MHz / T}$ και m η μάζα του πρωτονίου). Το στατικό ηλεκτρικό πεδίο B_0 ασκεί στη μαγνητική διπολική ροπή του πυρήνα του πρωτονίου, μηχανική ροπή C που ορίζεται ως το εξωτερικό γινόμενο της μαγνητικής διπολικής ροπής και του ηλεκτρικού πεδίου B_0 :

$$C = \mu \times B_0 = \frac{dI}{dt} \quad (2.5)$$

Συνδυάζοντας τις παραπάνω σχέσεις παίρνουμε τη μορφή της εξίσωσης Larmor και την σχέση για την γωνιακή συχνότητα Larmor:

$$\frac{d\mu}{dt} = \gamma(\mu \times B_0) \quad (2.6)$$

$$\omega_0 = -\gamma B_0 \quad (2.7)$$

Αν θεωρήσουμε ένα δείγμα αποτελούμενο από πολλά πρωτόνια (πυρήνες), η συνολική μαγνήτιση M θα είναι το διανυσματικό άθροισμα των επιμέρους μαγνητικών ροπών (μ). Χωρίς εφαρμογή μαγνητικού πεδίου οι μαγνητικές ροπές είναι τυχαία προσανατολισμένες. Με την εφαρμογή ισχυρού μαγνητικού πεδίου η M ευθυγραμμίζεται με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 και επομένως έχει συνιστώσα μόνο στον άξονα z . Αν εφαρμόσουμε ένα μαγνητικό πεδίο B_1 με διεύθυνση στο επίπεδο xy που ταλαντώνεται στη συχνότητα Larmor, στο διάνυσμα της μαγνήτισης θα ασκηθεί επιπλέον μηχανική ροπή C και αυτό θα εκτραπεί κατά γωνία θ ανάλογα με το πλάτος και τη διάρκεια εφαρμογής του πεδίου B_1 και η μαγνήτιση θα αποκτήσει εγκάρσια συνιστώσα M_{xy} . Όπως και στην περίπτωση του μεμονωμένου πρωτονίου, η ολική μαγνήτιση δίνεται από τη σχέση:

$$\frac{dM}{dt} = \gamma(M \times B) \quad (2.8)$$

Θεωρώντας ένα σύστημα αξόνων που περιστρέφεται με γωνιακή ταχύτητα ω , η ολική μαγνήτιση M υπο την επίδραση του εξωτερικού στατικού πεδίου B_0 και της εφαρμογής του εναλλασσόμενου μαγνητικού πεδίου B_1 :

$$\frac{DM}{Dt} = \gamma M \otimes \left(B_0 + B_1 + \frac{\omega}{\gamma} \right) \quad (2.9)$$

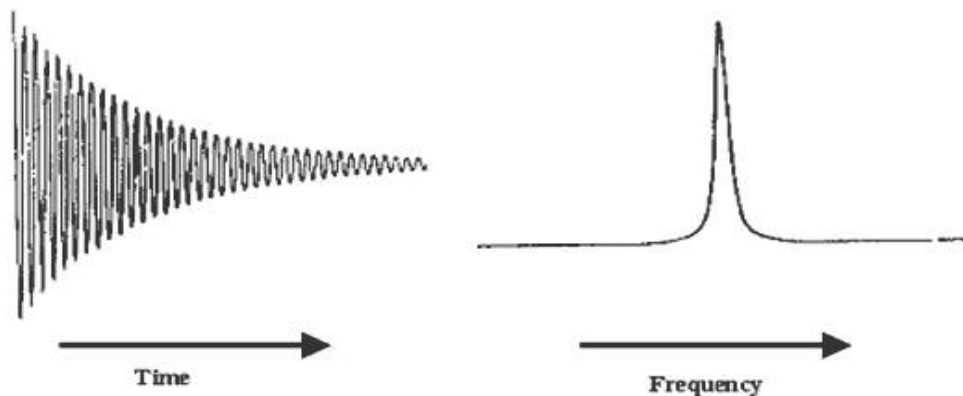
Για $\omega = \omega_0$ (συχνότητα Larmor) η προηγούμενη σχέση γίνεται:

$$\frac{DM}{Dt} = \gamma(M \otimes B_1) \quad (2.10)$$

Επομένως, η ολική μαγνήτιση εκτελεί μεταπτωτική κίνηση γύρω από τη διεύθυνση του πεδίου B_1 με γωνιακή ταχύτητα περιστροφής:

$$\omega_1 = \gamma B_1 \quad \text{όπου } \gamma: \text{γυρομαγνητικός λόγος} \quad (2.11)$$

Το πόσο θα εκτραπεί η ολική μαγνήτιση M από τον άξονα z εξαρτάται από την ένταση και τη διάρκεια του παλμού RF που εφαρμόζεται. Προφανώς, όσο πιο έντονος και μεγαλύτερης διάρκειας είναι ο παλμός που εφαρμόζεται, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η εκτροπή της M . Σταδιακά, και αφού σταματήσει η εφαρμογή του παλμού RF η ολική μαγνήτιση επιστρέφει στην αρχική της κατάσταση. Το σήμα που παρατηρείται μετά το πέρας της διαδικασίας έχει τη μορφή εκθετικής συνάρτησης για αυτό και η διαδικασία αυτή ονομάζεται ελεύθερη επαγωγική εξασθένηση (FID=free induction decay).



Εικόνα 2.6: Εκθετική συμπεριφορά του χρόνου εξασθένησης (αριστερά), γραφική παράσταση της συχνότητας(δεξιά).

(Πηγή: <http://www.cis.rit.edu>)

2.1β Κβαντομηχανική περιγραφή

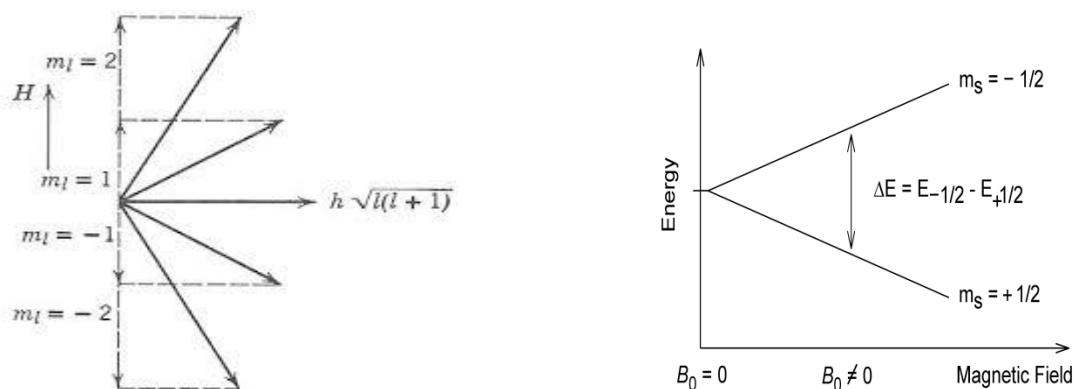
Για να μελετηθεί πλήρως το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και να απαντηθούν όλα τα ερωτήματα πρέπει να γίνει μια μελέτη του σύμφωνα με τις κβαντομηχανικές παραδοχές αφού ο πυρήνας του ατόμου αποτελείται ως

γνωστών από νετρόνια και πρωτόνια(νουκλεόνια) τα οποία ανήκουν στην ομάδα των φερμιονίων. Θεωρούμε ,λοιπόν, έναν πυρήνα υδρογόνου με ολική στροφορμή S,μαγνητική ροπή (μ) και l τροχιακό κβαντικό αριθμό. Το πλάτος της ολικής στροφορμής δίνεται από τον τύπο:

$$|S| = \hbar \sqrt{l(l+1)} \quad (2.12)$$

Ορίζουμε ακόμη τον μαγνητικό κβαντικό αριθμό m:

$$m = \pm 1, \pm(l-1), \dots \quad (2.13)$$

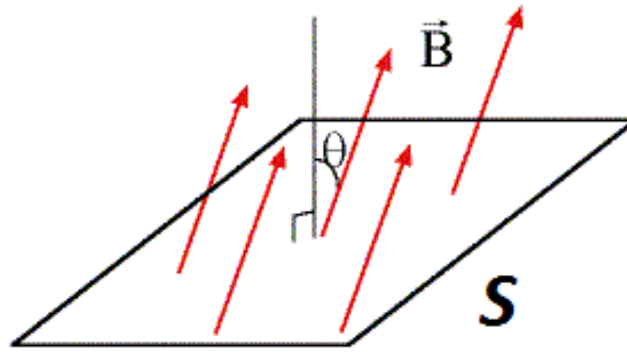


Εικόνα 2.7: Ο αριθμός m δίνει τους πιθανούς προσανατολισμούς (εκφυλισμούς) της μαγνητικής ροπής (αριστερά). Ο διαχωρισμός των καταστάσεων γίνεται υπο την επίδραση μαγνητικού πεδίου(δεξιά).

(Πηγή: <http://www.cis.rit.edu>)

Η στροφορμή S προσανατολίζεται σε σχέση με το μαγνητικό πεδίο B₀ σχηματίζοντας γωνία θ :

$$\cos \theta = m \hbar / |S| \quad (2.14)$$



Εικόνα 2.8: Προσανατολισμός της ολικής στροφορμής υπο την επίδραση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 .

(Πηγή: <http://www.cis.rit.edu>)

Η ενέργεια των καταστάσεων ορίζεται ως:

$$E = -\gamma m \hbar B_0 \quad (2.15)$$

Στην περίπτωση του υδρογόνου όπου $m = \pm 1/2$ η διαφορά ενέργειας μεταξύ δύο καταστάσεων είναι:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (2.16)$$

Για να διεγερθεί ο πυρήνας από τις χαμηλότερες στις υψηλότερες ενεργειακά καταστάσεις πρέπει να δοθεί ενέργεια που να αναλογεί στη συχνότητα Larmor. Όσο δεν εφαρμόζεται κάποιο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο δεν υπάρχει εκφυλισμός καταστάσεων spin άνω και spin κάτω και έτσι δεν μπορούν να οριστούν οι ενεργειακές καταστάσεις. Κατά την εφαρμογή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου B_0 τα spin κατανέμονται στις δύο καταστάσεις (κάτω και πάνω) όπου η κατάσταση spin άνω "προτιμάται" σε σχέση με την κατάσταση spin κάτω και ύστερα από κάποιο χρονικό διάστημα που εξαρτάται από το χρόνο χαλάρωσης T_1 ο πληθυσμός των δύο καταστάσεων θα βρεθεί σε κατάσταση ισορροπίας. Η κατανομή του πληθυσμού στις δύο αυτές καταστάσεις ακολουθεί την στατιστική Boltzmann:

$$\frac{\text{αριθμός spin πάνω (spins up)}}{\text{αριθμός spin κάτω (spins down)}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad (2.17)$$

Στον παραπάνω τύπο, ο αριθμός k αντιστοιχεί στη σταθερά Boltzmann και η τιμή της είναι $k = 1.3806488(13) \times 10^{-23} \text{ (J}\cdot\text{K}^{-1})$ και T είναι η θερμοκρασία δωματίου σε μονάδες K (Kelvin).

2.1γ Εμπειρικές εξισώσεις Bloch

Σύμφωνα με τις αρχές του ηλεκτρομαγνητισμού η ολική μαγνήτιση (M) ενός πρωτονίου που βρίσκεται σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 δίνεται από τη σχέση:

$$\frac{dM}{dt} = \gamma(M \otimes B) \quad (2.18)$$

Αναλύοντας την παραπάνω σχέση σε τρεις συνιστώσες, κατά τον άξονα z στον οποίο εφαρμόζεται το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 και στους άξονες x, y στους οποίους αναλύεται το εναλλασόμενο πεδίο B_1 προκύπτουν οι σχέσεις για τις τρεις συνιστώσες της ολικής μαγνήτισης M η οποία εξαρτάται από τη χρονική διάρκεια εφαρμογής του εναλλασόμενου μαγνητικού πεδίου:

$$\frac{dM_x(t)}{dt} = \gamma(M(t) \otimes B(t)) \hat{x} = -\gamma B_0 M_x$$

$$\frac{dM_y(t)}{dt} = \gamma(M(t) \otimes B(t)) \hat{y} = -\gamma B_0 M_y \quad (2.19)$$

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \gamma(M(t) \otimes B(t)) \hat{z} = 0$$

Για τη λύση των εξισώσεων λαμβάνονται υπόψη οι συνοριακές συνθήκες σύμφωνα με τις οποίες οι τρεις συνιστώσες της ολικής μαγνήτισης μεταβάλλονται ως εξής:

$$\frac{dM_{xy}(t)}{dt} = -i\gamma M_{xy}(t) B_0 \quad (2.20)$$

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = 0 \quad (2.21)$$

Ακόμη, θεωρούμε ότι για $t=0$ δεν εφαρμόζεται εναλλασόμενο πεδίο B_1 επομένως στους τρεις άξονες έχω $(x, y, z) = (0, 0, B_0)$, η τιμή του μαγνητικού πεδίου B_0 είναι θετική και

δεν λαμβάνονται υπόψη οι χρόνοι χαλάρωσης T_1, T_2 .
Οι λύσεις των εξισώσεων (2.20) και (2.21) θέτοντας $\omega_0 = -\gamma B_0$, είναι της μορφής:

$$M_x(t) = M_x \cos(\omega_0 t) - M_y \sin(\omega_0 t) \quad (2.22)$$

$$(2.23)$$

$$M_y(t) = M_x \sin(\omega_0 t) + M_y \cos(\omega_0 t)$$

$$M_z(t) = M_z \quad (2.24)$$

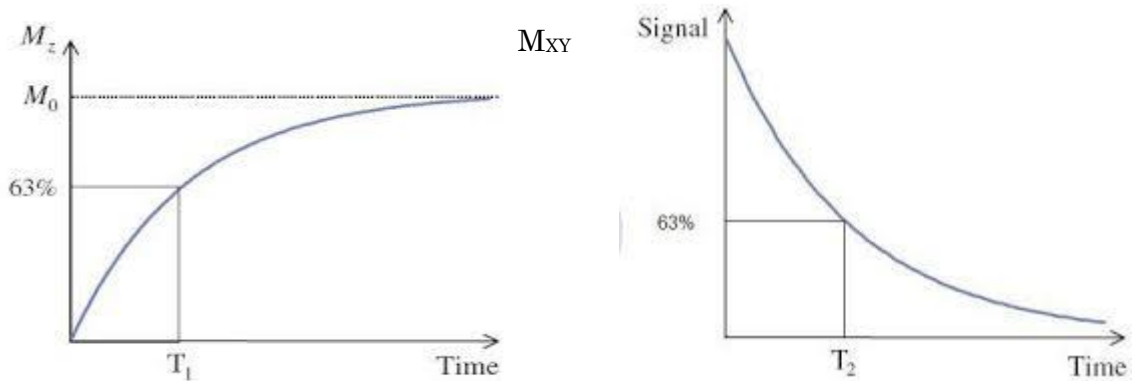
Σύμφωνα με τις παραπάνω σχέσεις προκύπτουν δύο σημαντικά συμπεράσματα:

1^{ον}) Ο ρυθμός της μεταπτωτικής κίνησης του πρωτονίου σε ένα μαγνητικό πεδίο είναι ανάλογος του πλάτους του πεδίου B_0 . Ενδεικτικά, για το υδρογόνο έχουμε ότι για πλάτος εξωτερικού μαγνητικού πεδίου $B_0 = 1.5T$ η συχνότητα μετάπτωσης είναι ίση με $f = 63.9MHz$ και ο γυρομαγνητικός λόγος είναι ίσος με $\gamma = 42.57MHz$.

2^{ον}) Το πρωτόνιο δεν εκπέμπει κανένα σήμα όταν βρίσκεται σε κατάσταση ισορροπίας. Για την εκπομπή σήματος πρέπει να εκτραπεί και η τροχιά κίνησής του να σχηματίζει γωνία θ με το μαγνητικό πεδίο B_0 .

Felix Bloch εισήγαγε στις παραπάνω εξισώσεις δύο εκθετικούς όρους που περιέχουν τους χρόνους διαμήκους και εγκάρσιας χαλάρωσης T_1 και T_2 αντίστοιχα για να εξηγήσει την εκθετική συμπεριφορά του φάσματος του σήματος που παρατηρούσε. Το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο B_1 εφαρμόζεται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα έτσι ώστε το διάνυσμα της ολικής μαγνήτισης M να εκτραπεί από τον άξονα z πάνω στον οποίο επιδρά το εξωτερικό στατικό πεδίο B_0 . Μετά το πέρας αυτής της διαδικασίας η μαγνήτιση M τείνει να επανέλθει σε μια αρχική τιμή M_0 . Η εγκάρσια μαγνήτιση τότε εξασθενεί εκθετικά και εξαρτάται από το χρόνο εγκάρσιας χαλάρωσης T_2 που δείχνει το χρόνο που χρειάζεται η εγκάρσια συνιστώσα για να μειωθεί 63% δηλαδή να φτάσει στο 37% της αρχικής. Εκτός από το χρόνο T_2 , έχουμε και το χρόνο χαλάρωσης T_2^* η οποία οφείλεται στην εξασθένιση του χρόνου T_2 και σε μεγάλες διακυμάνσεις στο εφαρμοζόμενο στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 . Όσο πιο ανομοιογενές είναι αυτό, τόσο πιο γρήγορα η εγκάρσια συνιστώσα οδηγείται σε απώλεια συνάφειας φάσης και εξασθενεί. Οι ανομοιογένειες που δημιουργούνται στο μαγνητικό πεδίο εξαρτώνται από

την ποικιλία στη μαγνητική επιδεκτικότητα των διάφορων περιοχών του εξεταζόμενου σώματος, σε ατέλειες στον κύριο μαγνήτη ή αλλαγές στη σύσταση του αίματος που προκαλούνται από την έγχυση υγρών που ενισχύουν την αντίθεση. Ο χρόνος T_2^* είναι γι' αυτό το λόγο πολύ μικρότερος του T_2 . Ο χρόνος επαναφοράς της διαμήκουσ συνιστώσας της μαγνήτισης M_z στο 63% της τιμής ονομάζεται χρόνος διαμήκουσ χαλάρωσης T_1 .



Εικόνα 2.9: Συμπεριφορά της εγκάρσιας και της διαμήκουσ μαγνήτισης σε σχέση με τους χρόνους χαλάρωσης T_1 και T_2

(Πηγή: <http://www2.warwick.ac.uk>)

Οι παραπάνω εξισώσεις με την εισαγωγή των χρόνων χαλάρωσης παίρνουν την παρακάτω μορφή:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x(t)}{dt} &= \gamma (M(t) \otimes B(t)) \hat{x} - \frac{M_x(t)}{T_2} = -\gamma B_0 M_x \\ \frac{dM_y(t)}{dt} &= \gamma (M(t) \otimes B(t)) \hat{y} - \frac{M_y(t)}{T_2} = -\gamma B_0 M_y \\ \frac{dM_z(t)}{dt} &= \gamma (M(t) \otimes B(t)) \hat{z} - \frac{M_z(t)}{T_1} = 0 \end{aligned} \quad (2.25)$$

Επομένως, οι λύσεις των παραπάνω εξισώσεων εξαρτώνται από τους χρόνους χαλάρωσης σύμφωνα με τις σχέσεις:

$$M_x(t) = e^{-t/T_2} \left[M_x \cos(\omega_0 t) - M_y \sin(\omega_0 t) \right]$$

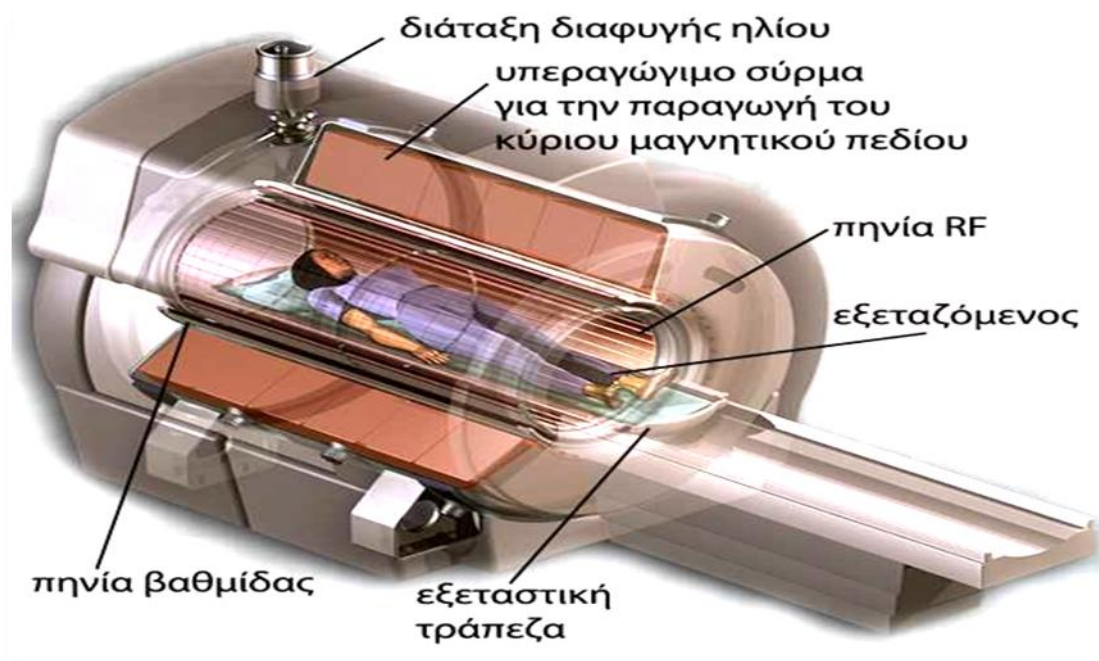
$$M_y(t) = e^{-t/T_2} \left[M_x \sin(\omega_0 t) + M_y \cos(\omega_0 t) \right] \quad (2.26)$$

$$M_z(t) = M_z e^{-t/T_1} + M_0 \left(1 - e^{-t/T_1} \right)$$

Συμπεραίνουμε ότι η εγκάρσια συνιστώσα M_x και M_y περιστρέφονται με συχνότητα ω_0 και φθίνουν στο μηδέν ενώ η διαμήκης συνιστώσα M_z φθίνει από την τιμή M_z έως την τιμή ισορροπίας M_0 .

2.2 Διάταξη Πυρηνικού Μαγνητικού Τομογράφου

Μια τυπική διάταξη μαγνητικού τομογράφου αποτελείται από έναν μαγνήτη (συνήθως υπεραγωγίμου τύπου), τα συστήματα παραγωγής βαθμωτών πεδίων, τον πομπό-δέκτη ραδιοσυχνότητων (RF) και έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή.



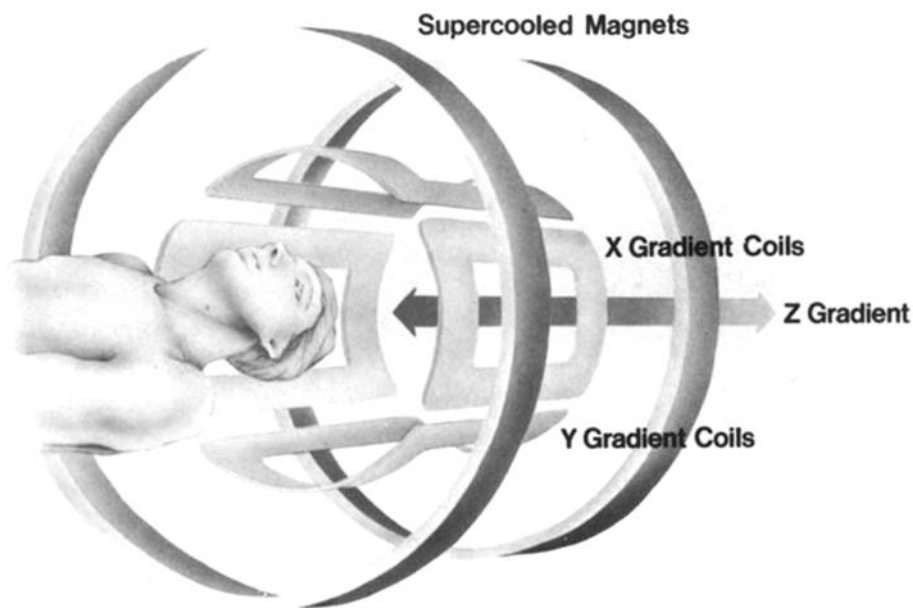
Εικόνα 2.10: Τυπική διάταξη Πυρηνικού Μαγνητικού Τομογράφου

(Πηγή: <http://www.neurocenter.gr>)

Αναλυτικότερα, η διάταξη του Πυρηνικού Μαγνητικού Τομογράφου περιλαμβάνει:

- Έναν υπεραγωγίμο ηλεκτρομαγνήτη που δημιουργεί ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο για τον αρχικό προσανατολισμό των πυρήνων του εξεταζόμενου υλικού. Τα κριτήρια για την καταλληλότητα του μαγνήτη είναι η ομογένεια και η ένταση του πεδίου που δημιουργεί. Η ομογένεια μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση σωληνοειδούς που κατασκευάζεται με το πυκνό τύλιγμα σύρματος ελικοειδώς γύρω την επιφάνεια ενός κυλίνδρου. Για να έχουμε δυνατό μαγνητικό πεδίο πρέπει τα συρμάτινα καλώδια να διαρρέονται από υψηλής έντασης ρεύμα. Τα μεγάλα ποσά ηλεκτρικής ενέργειας σημαίνουν τεράστιο κόστος, γι' αυτό οι σύγχρονοι σαρωτές MRI χρησιμοποιούν υπεραγωγίμους μαγνήτες που τα καλώδιά τους ψύχονται με υγρό ήλιο για να ελαττωθεί η θερμοκρασία τους κοντά στο απόλυτο μηδέν. Τα πηνία των υπεραγωγίμων μαγνητών είναι συνήθως κατασκευασμένα από κράμα Τιτανίου-Νιοβίου (NbTi) και όταν βυθίζονται σε υγρό ήλιο αγγίζουν θερμοκρασίες κάτω των 12 Kelvin με αποτέλεσμα να μηδενίζεται η αντίστασή τους και να επιτρέπουν την παραγωγή δυνατού και διαρκούς ηλεκτρικού ρεύματος χωρίς μεγάλες απαιτήσεις σε ενέργεια και κόστος. Το μαγνητικό πεδίο που είναι σε θέση να παράγουν οι σύγχρονοι διαγνωστικοί μαγνητικοί τομογράφοι είναι της τάξης των 1-9 T.
- Τα πηνία παραγωγής βαθμωτών πεδίων (gradient coils) χρησιμοποιούνται για την παραγωγή σκόπιμων τροποποιήσεων στο κύριο μαγνητικό πεδίο (B_0). Υπάρχουν συνήθως τρεις ομάδες πηνίων κλίσης, ένα για κάθε κατεύθυνση. Η μεταβολή του μαγνητικού πεδίου επιτρέπει την εντόπιση της εικόνας σε φέτες, καθώς και κωδικοποίησης φάσης και της συχνότητας. Το σύνολο των πηνίων κλίσης για τον άξονα Z αποτελείται από ένα ζεύγος πηνίων Helmholtz, και για τους άξονες X και Y
- Τα βαθμωτά πεδία ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται πολλές φορές κατά την διάρκεια λήψης της εικόνας. Τα πεδία αυτά επάγουν ηλεκτρικά πεδία τα οποία μπορεί να διεγείρουν το νευρικό ή/και το μυϊκό σύστημα, όταν η συχνότητα εφαρμογής τους και κατ' επέκταση η μεταβολή του μαγνητικού πεδίου που προκαλούν, υπερβεί κάποιο όριο. Τα πηνία βαθμωτών πεδίων δημιουργούν επίσης θόρυβο λόγω της πρόσκρουσής τους πάνω στα πλαίσια στήριξής τους και αποτελούν την κύρια πηγή θορύβου στην μαγνητική τομογραφία. Τα επίπεδα

θορύβου κυμαίνονται από περίπου 83 dB έως 114 dB . Για το λόγο αυτό κατά την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται ωτασπίδες οι οποίες μειώνουν το επίπεδο θορύβου κατά 10-30 dB. Το υφιστάμενο ανώτατο όριο για το επίπεδο θορύβου κατά την μαγνητική τομογραφία είναι 140 dB και αφορά τη μέγιστη στιγμιαία έκθεση.



Εικόνα 2.11: Διάταξη των πηνίων παραγωγής βαθμωτών πεδίων

(Πηγή: <http://www.magnet.fsu.edu>)

- Τα πηνία ραδιοσυχνότητας (radiofrequency coils) χρησιμοποιούνται για την εκπομπή και τη λήψη παλμών στη συχνότητα συντονισμού των πυρήνων του δείγματος που βρίσκεται μέσα στο στατικό μαγνητικό πεδίο. Επειδή τα πηνία RF χρησιμεύουν ως άμεση διεπαφή μεταξύ της διάταξης της απεικόνισης και του ασθενή, τα χαρακτηριστικά απόδοσης τους είναι ένα κρίσιμο στοιχείο για τον προσδιορισμό της ποιότητας της εικόνας, η οποία εξαρτάται από το λόγο σήματος προς θόρυβο (SNR), την ομοιογένεια του σήματος και τη χωρική ανάλυση. Τα πηνία ραδιοσυχνότητας (RF) είναι ουσιαστικά προηγμένες κεραίες για τη μετάδοση ή τη λήψη των σημάτων RF. Σε γενικές γραμμές, τα πηνία RF λειτουργούν πιο αποτελεσματικά όταν είναι με τέτοιο τρόπο ευθυγραμμισμένα για να λαμβάνουν σήματα που είναι κάθετα προς το μαγνητικό πεδίο B_0 . Οι ραδιοσυχνότητες που χρησιμοποιούνται στη μαγνητική τομογραφία εξαρτώνται άμεσα από την ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου, B_0 . Για $B_0=1T$ η

αντίστοιχη ραδιοσυχνότητα είναι 42.58 MHz. Τα πηνία RF συνήθως ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες : τα πηνία όγκου (volume coils) και τα πηνία επιφανείας (surface coils).



Εικόνα 2.12: Τυπική διάταξη ενός πηνίου επιφανείας για την εξέταση του ήπατος και της καρδιάς
(Πηγή: <http://www.magnet.fsu.edu>)

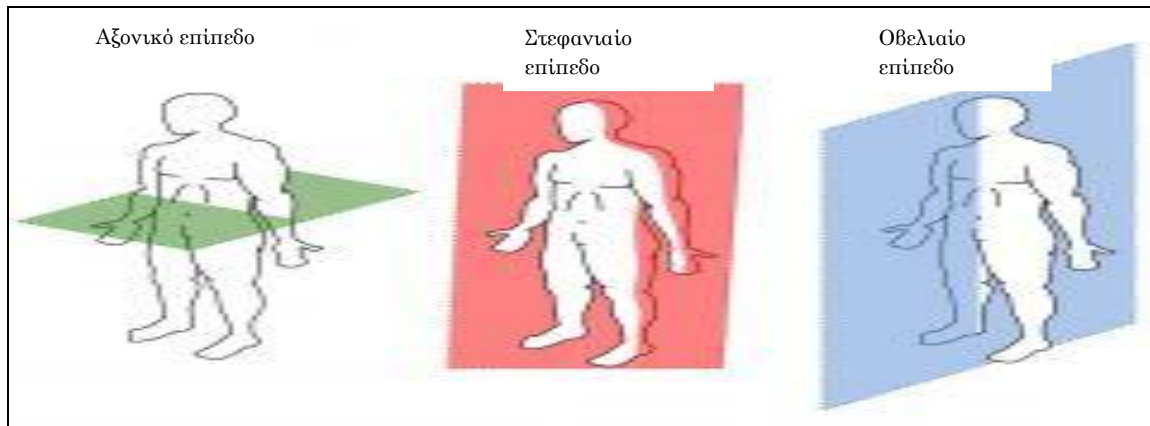
- Το εξεταστικό τραπέζι στο οποίο τοποθετείται ο εξεταζόμενος.
- Τους ενισχυτές των RF παλμών και τους ενισχυτές της κλίσης και τα πηνία εξομάλυνσης (shim coils), για την εξομάλυνση των ανομοιογενειών του στατικού μαγνητικού πεδίου .
- Τον ηλεκτρονικό υπολογιστή που ελέγχει την λειτουργία των υπόλοιπων τμημάτων, εκτελεί τους μετασχηματισμούς Fourier και απεικονίζει τις πληροφορίες που λαμβάνει.

2.3 Μέθοδος απεικόνισης

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται μέσα στο κύριο σώμα του μαγνητικού τομογράφου όπου επικρατεί ισχυρό μαγνητικό πεδίο και «ακτινοβολείται» διαδοχικά με ραδιοκύματα διαφορετικών συχνοτήτων. Τα άτομα του υδρογόνου που βρίσκονται σε διάφορους ιστούς απορροφούν ραδιοκύματα ελαφρά διαφορετικών συχνοτήτων, τα οποία επανεκπέμπουν όταν σταματήσει η ακτινοβολή τους. Η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία επιτρέπει τη λήψη καλών εικόνων μαλακών ιστών όπως είναι οι μύες και

τα διάφορα όργανα (πνεύμονες, καρδιά, νεφροί κ.λπ.) και σε αυτόν τον τομέα υπερισχύει της αξονικής τομογραφίας. Τα επανεκπεμπόμενα ραδιοκύματα καταγράφονται από αισθητήρες και χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για την ανασύνθεση μιας τρισδιάστατης εικόνας της απεικονιζόμενης περιοχής. Όσο διαρκεί η έκθεση του εξεταζόμενου στο στατικό μαγνητικό πεδίο, τα άτομα του υδρογόνου που τυχαίνει να εκτεθούν σε ραδιοκύματα στη συχνότητα Larmor θα εκπέμψουν σήμα ραδιοσυχνότητας(RF). Το σήμα αυτό αποτελείται από πολλαπλές συχνότητες που αντιπροσωπεύουν διαφορετικές θέσεις των πρωτονίων κατά μήκος της βαθμίδας του μαγνητικού πεδίου. Όταν το σήμα χωριστεί στις συχνότητες απ' τις οποίες αποτελείται με την τεχνική του μετασχηματισμού Fourier, η ένταση του σήματος σε κάθε συχνότητα θα είναι ανάλογη της πυκνότητας (συγκέντρωσης) υδρογόνου και κατ' επέκταση της πυκνότητας των πρωτονίων στο αντίστοιχο σημείο. Με την κατάλληλη επιλογή RF παλμοσειράς μπορούμε να πάρουμε πληροφορίες για τον υπό εξέταση ιστό. Οι παλμοσειρές αποτελούνται από μεταβαλλόμενες βαθμίδες μαγνητικού πεδίου και ταλαντώμενα ηλεκτρομαγνητικά κύματα που επιτρέπουν στον σαρωτή να παράγει εικόνες ευαίσθητες σε συγκεκριμένες φυσικές ιδιότητες. Με τον τρόπο αυτό ανιχνεύουμε στο σώμα όγκους, ανωμαλίες στα αιμοφόρα αγγεία, κακώσεις των οστών και διάφορες άλλες παθογόνες καταστάσεις. Κατά τη διαδικασία απεικόνισης μιας περιοχής λαμβάνονται τομές αυτής σε τρία επίπεδα:

- i. Οβελιαίο επίπεδο (sagittal plane): διέρχεται από το κοιλιακό (μπροστά) προς ραχιαία (πίσω) και διαιρεί το σώμα σε δεξί και αριστερό ημιεπίπεδο,
- ii. Στεφανιαίο επίπεδο ή μετωπιαίο (coronal plane): κάθε κατακόρυφο επίπεδο που χωρίζει το σώμα σε κοιλιακό και ραχιαίο τμήμα,
- iii. Εγκάρσιο επίπεδο (axial plane): χωρίζει το σώμα σε ανώτερα και κατώτερα τμήματα. Είναι κάθετο προς το στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο.



Εικόνα 2.13: τα τρία επίπεδα κατά τα οποία λαμβάνονται εικόνες της εξεταζόμενης περιοχής.

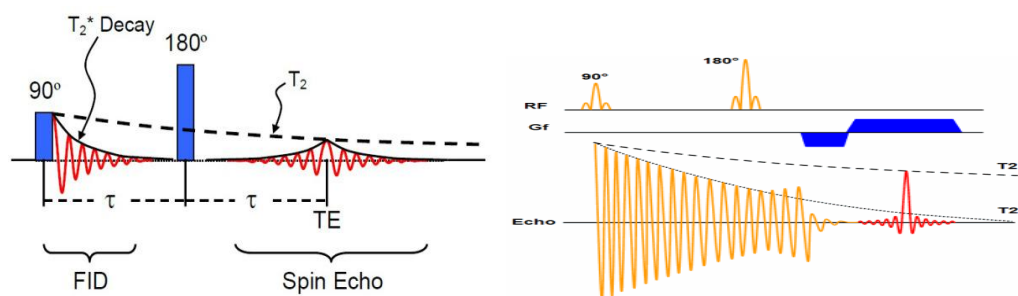
(Πηγή: <http://biolexikon.blogspot.gr>)

Η ένταση του λαμβανόμενου σήματος επηρεάζεται από κάποιες παραμέτρους. Οι παράμετροι αυτοί μπορεί να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, στις παραμέτρους που αφορούν αυτούς καθαυτούς τους ιστούς και στις παραμέτρους που καθορίζει αυτός που κάνει την εξέταση.

Οι πρώτες αφορούν την πυκνότητα των πρωτονίων (proton density) των ιστών που εξετάζονται, τους χρόνους T_1 και T_2 και την ύπαρξη ή όχι ροής στην περιοχή που απεικονίζεται. Η πυκνότητα πρωτονίων αναφέρεται στην ποσότητα των πυρήνων που έχουν προσανατολιστεί με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και άρα καθορίζει την συνολική μαγνήτιση M . Οι χρόνοι T_1 και T_2 αναφέρονται στο μέγεθος της μαγνήτισης M , σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές και άρα καθορίζει την μαγνήτιση M , σ' αυτές τις χρονικές στιγμές. Οι παράμετροι που επιλέγονται από αυτόν που κάνει την εξέταση είναι η ακολουθία παλμών που θα χρησιμοποιηθεί, τα στοιχεία της ακολουθίας (TE , TR , Flip angle θ , TI) και η χρήση ή όχι σκιαγραφικής ουσίας. Η τελική εικόνα και η κλίμακα του γκρι που χρησιμοποιείται βασίζεται στις μεταβολές της έντασης του σήματος που μετράται από το μηχάνημα. Επομένως, όσο πιο υψηλή είναι η ένταση του σήματος που μετράει το μηχάνημα τόσο πιο προς το λευκό θα τείνει η αντιστοιχη θέση στην κλίμακα του γκρι που θα του αποδοθεί. Όσο πιο χαμηλή ένταση σήμα μετράει το μηχάνημα τόσο πιο σκούρα απόχρωση θα της αποδώσει. Η πιο συνηθισμένη ακολουθία παλμών που χρησιμοποιείται είναι η Spin Echo.

2.3α Ακολουθία spin-echo

Η ακολουθία αυτή αποτελείται από έναν παλμό 90° και από έναν παλμό 180° όπου ο δεύτερος ακολουθεί τον πρώτο μετά από χρόνο $TE/2$. Ο χρόνος TE (Echo Time) δείχνει το διάστημα που μεσολαβεί από την εφαρμογή της ραδιοσυχνότητας RF μέχρι την κορυφή του σήματος που διαβάζει το πηνίο-δέκτης και δείχνει πόσο έχει εξασθενήσει η εγκάρσια μαγνήτιση. Η παλμοσειρά spin - echo χρησιμοποιεί τον ραδιοπαλμό των 90° για την εκτροπή της ολικής μαγνήτισης στο εγκάρσιο επίπεδο. Μετά το τέλος του παλμού παράγεται το σήμα FID (σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης) που είναι η πηγή της πληροφορίας στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό και το οποίο εξασθενεί λόγω της T_2^* απώλειας συνάφειας φάσης. Ο ακόλουθος παλμός των 180° επαναστιάζει τη μαγνήτιση M_{xy} μετά την απώλεια συνάφειας φάσης και παράγει την ηχώ (echo). Η διαδικασία αυτή μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές. Ο χρόνος ανάμεσα σε δύο διαδοχικές επαναλήψεις, δηλαδή από την εφαρμογή ενός $\pi/2$ παλμού μέχρι τον επόμενο $\pi/2$ παλμό αποτελεί τον χρόνο TR (Repetition Time). Μετά από την (στιγμιαία) ανάκτηση της συνάφειας φάσης επάγεται στο πηνίο ένα μέγιστο σήμα το οποίο ονομάζεται σήμα spin-echo και περιέχει την πληροφορία για τους χρόνους T_1 και T_2 (ή T_2^*).



Εικόνα 2.14: Διαδικασία παραγωγής σήματων FID και spin-echo (αριστερά). Σήμα spin-echo που περιέχει την πληροφορία για τους χρόνους χαλάρωσης (δεξιά).

(Πηγή: <http://www.revisemri.com>)

Οι παράγοντες που επηρεάζουν το σήμα σε μία spin echo ακολουθία είναι οι χρόνοι TE και TR. Η ένταση του σήματος από κάθε σημείο της εικόνας δίνεται από τον εξής τύπο:

$$S_{se}(TE, TR) = N[H]e^{-TE/T_2}(1 - e^{-TR/T_1}) \quad (2.27)$$

Ορίζουμε ως N τη συνάρτηση των παραμέτρων της εξέτασης (FOV, matrix, NEX), ενώ $[H]$ είναι η πυκνότητα των πρωτονίων στο απεικονιζόμενο pixel.

Από τον παραπάνω τύπο γίνεται φανερό ότι ο παράγοντας TE είναι αυτός που καθορίζει το χρόνο χαλάρωσης T_2 και ο παράγοντας TR την τιμή του χρόνου T_1 . Η πυκνότητα των πρωτονίων είναι πάντα παρούσα σαν παράγοντας που καθορίζει την ένταση του σήματος. Γενικά, θα μπορούσαμε να ομαδοποιήσουμε κάποια συμπεράσματα ως εξής:

- Για μια ακολουθία με βραχύ TR (<700msec περίπου) και βραχύ TE (<20msec περίπου) μπορούμε να ξέρουμε ότι πρόκειται για ακολουθία με T_1 επιβάρυνση (**T_1 weighted**).
- Για μια ακολουθία με μακρύ TR (>2000msec περίπου) και βραχύ TE (<30msec) είναι μία ακολουθία πυκνότητας πρωτονίων (proton density).
- Για μια ακολουθία με μακρύ TR (>2000msec περίπου) και μακρύ TE (>80msec) είναι μία ακολουθία με T_2 επιβάρυνση (**T_2 weighted**).

Παραδείγματα ιστών που έχουν υψηλό σήμα στην Spin Echo ακολουθία όπου μετράται ο χρόνος T_1 είναι το λίπος, υλικά που είναι απόρροια της αποδόμησης του αίματος, όπως η μεθεμογλοβίνη και ιστοί οι οποίοι προσλαμβάνουν σκιαγραφική ουσία. Ιστοί οι οποίοι έχουν χαμηλό σήμα σε μία T_1 ακολουθία είναι το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) και οι κύστες. Παραδείγματα ιστών που έχουν υψηλό σήμα σε μία T_2 ακολουθία είναι το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, οι κύστες, τα έμφρακτα, το οίδημα. Γίνεται φανερό ότι σε μία T_1 ακολουθία η ένταση του σήματος ακολουθεί αντίστροφα τον T_1 χρόνο των ιστών. Ιστοί με βραχύ (short) χρόνο T_1 , όπως το λίπος, θα έχουν μεγάλη ένταση σήματος ('λαμπροί'). Ιστοί με μακρύ (long) T_1 χρόνο, όπως το ENY, θα έχουν χαμηλή ένταση σήματος και ιστοί με ενδιάμεσο T_1 χρόνο, όπως η φαιά και η λευκή ουσία, θα έχουν μία ενδιάμεση ένταση σήματος. Σε μία T_2 ακολουθία, αντίθετα, η ένταση του σήματος είναι ανάλογη με τον T_2 χρόνο των ιστών. Ιστοί με μακρύ (long) T_2 χρόνο, όπως το ENY, έχουν μεγάλη ένταση σήματος ('λαμπροί'). Ιστοί με βραχύ (short) T_2 χρόνο, όπως οι τένοντες, οι μύες, ο αρθρικός θύλακος, έχουν μικρή ένταση σήματος ('σκούροι') και ιστοί με μέσο T_2 χρόνο, όπως η φαιά και η λευκή ουσία, το ήπαρ, τα νεφρά, εμφανίζουν μία ενδιάμεση ένταση σήματος. Σε μία ακολουθία πυκνότητας πρωτονίων (proton density) η ένταση του σήματος ακολουθεί τον αριθμό των πρωτονίων στους ιστούς που απεικονίζονται. Ιστοί με υψηλή συγκέντρωση πρωτονίων, όπως το ENY, τα ούρα, το οίδημα εμφανίζουν υψηλή ένταση σήματος. Ιστοί

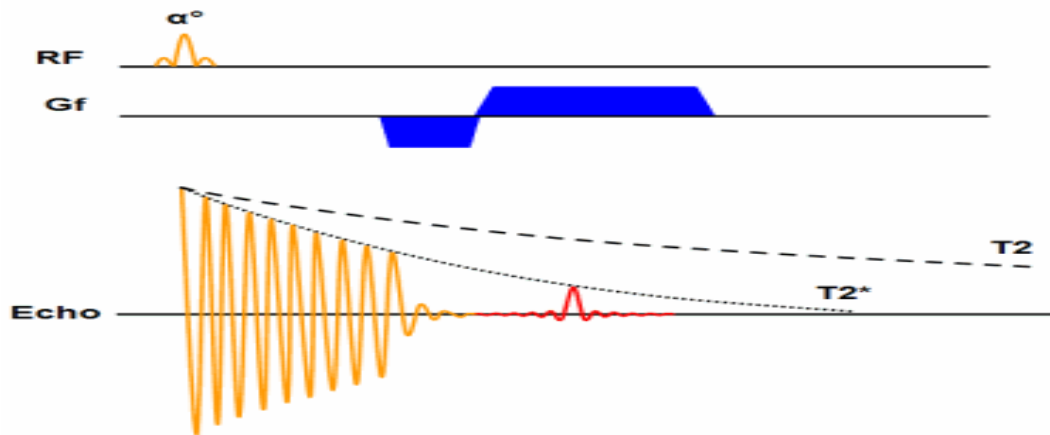
με χαμηλή συγκέντρωση πρωτονίων, όπως ο αέρας, τα οστά, οι τένοντες εμφανίζουν χαμηλή ένταση σήματος. Η ένταση του σήματος σε σχέση με τις διάφορες παραμέτρους φαίνεται στον πίνακα 4:

ΠΙΝΑΚΑΣ 4		
	ΠΑΡΑΜΕΤΡΕΣ	SIGNAL
Εσωτερικοί παράγοντες	T ₁	SHORT ↑
		LONG ↓
	T ₂	SHORT ↓
		LONG ↑
	N	LOW ↑
		HIGH ↓
EXTRINSIC Εξωτερικοί παράγοντες	TR	SHORT ↓
		LONG ↑
	TE	SHORT ↑
		LONG ↓

(Πηγή: <http://www.revisemri.com>)

2.3β Ακολουθία gradient-echo

Η ακολουθία gradient-echo (GRE) δεν περιλαμβάνει τον παλμό των 180°. Αυτή η διαφορά έχει μια σειρά από συνέπειες. Η σημαντικότερη από αυτές είναι η ταχύτητα. Στην gradient-echo εφαρμόζεται μόνο ένας παλμός RF επομένως η ηχώ καταγράφεται πιο γρήγορα. Για μικρότερες γωνίες αναστροφής ο χρόνος TR ελαττώνεται. Οι μικρότεροι χρόνοι TR και TE είναι ο λόγος που αυτή η ακολουθία προτιμάται σε τεχνικές ταχείας απεικόνισης (μικρότερος λόγος TR/TE που συνεπάγεται μικρότερο χρόνο σάρωσης). Μια άλλη συνέπεια είναι ότι η αντίθεση της εικόνας στην gradient-echo υπαγορεύεται από το χρόνο χαλάρωσης T₂^{*}, σε αντίθεση με την spin-echo όπου η αντίθεση της εικόνας υπαγορεύεται από το χρόνο χαλάρωσης T₂. Καθώς οι ακολουθίες gradient-echo χρησιμοποιούν απλό παλμό RF χωρίς παλμό επανεστίασης, η εξασθένηση του σήματος προκύπτει από φαινόμενα χρόνου χαλάρωσης T₂^{*}, δηλαδή χρόνο χαλάρωσης T₂ συνυπολογίζοντας τις επιπτώσεις των ανομοιογενιών του πεδίου και επομένως οι παλμοσειρές αυτές είναι πιο ευαίσθητες σε σφάλματα μαγνητικής επιδεκτικότητας από τις spin-echo.



Εικόνα 2.15: Ακολουθία gradient-echo και μορφή σήματος που λαμβάνεται για παλμό RF οποιασδήποτε γωνίας α° .

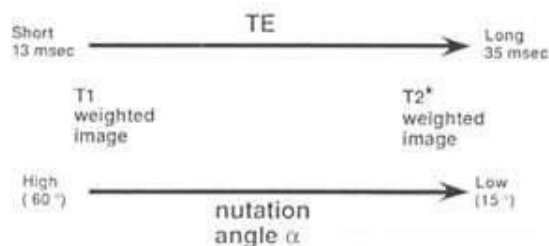
(Πηγή: <http://www.revisemri.com>)

Ο χρόνος T_2 , ο οποίος ονομάζεται T_2^* (T_2 star) σε μία GRE ακολουθία είναι ο χρόνος T_2 του συγκεκριμένου ιστού συν τον χρόνο T_2' που προέρχεται από τις ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Αυτό εκφράζεται από την εξίσωση:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.28)$$

Οι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την αντίθεση (contrast) ανάμεσα σε δύο ιστούς σε μία GRE ακολουθία είναι οι ίδιοι όπως αυτοί σε μία Spin Echo ακολουθία, με την προσθήκη και της γωνίας θ_0 (flip angle), κατά την οποία στρέφεται το άνυσμα της μαγνήτισης. Μεγάλοι χρόνοι επανάληψης (TR) και μεγάλες γωνίες θ_0 (τυπικά 45-70 μοίρες) δίνουν T_1 εικόνες. Μικρές γωνίες θ_0 (5-10 μοίρες) δίνουν εικόνες πυκνότητας πρωτονίων (proton density). Αντίθετα μικρές γωνίες και μεγάλοι χρόνοι ηχούς (TE, περίπου 20-50 msec) με χρόνους επανάληψης (TR, 200-500 msec) δίνουν εικόνες T_2 . Τα συμπεράσματα αυτά φαίνονται και στον πίνακα 5:

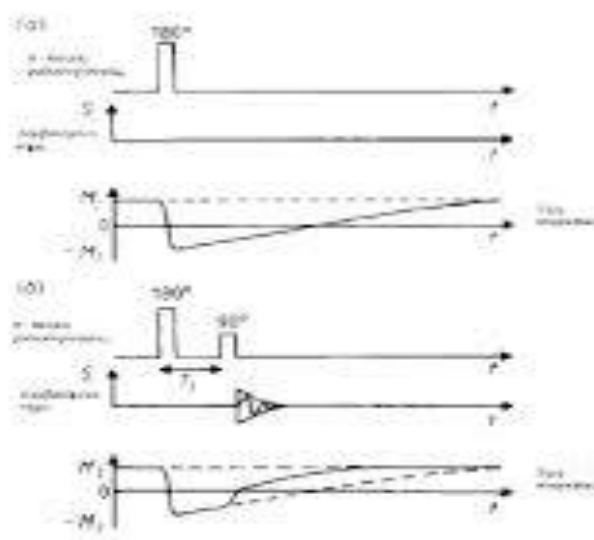
ΠΙΝΑΚΑΣ 5



(Πηγή: <http://www.revisemri.com>)

2.3γ Ακολουθία αποκατάστασης αναστροφής

Όταν θέλουμε να ενισχύσουμε την αντίθεση του χρόνου χαλάρωσης T_1 χρησιμοποιούμε την ακολουθία αποκατάστασης αναστροφής. Στην ακολουθία αυτή εφαρμόζεται αρχικά ένας παλμός 180° που αναστρέφει τη διαμήκη συνιστώσα της μαγνήτισης και την ευθυγραμμίζει με τον αρνητικό ημιάξονα. Η M_z στη συνέχεια επιστρέφει στην αρχική της τιμή στον θετικό ημιάξονα λόγω του χρόνου χαλάρωσης T_1 περνώντας από το εγκάρσιο επίπεδο όπου προσωρινά μηδενίζεται. Σε χρόνο TI (Inversion Time - χρόνος αναστροφής) μετά την εφαρμογή του παλμού 180° εφαρμόζεται ένας δεύτερος παλμός 90° που εκτρέπει την M_z στο xy επίπεδο και αυτή επιστρέφει πάλι μεταπτωτικά στην αρχική της τιμή εκπέμποντας το σήμα FID που παρατηρούμε στο πηνίο λήψης.



Εικόνα 2.16: Ακολουθία αποκατάστασης αναστροφής. Εφαρμογή παλμού 180° και έπειτα εφαρμογή παλμού 90° .

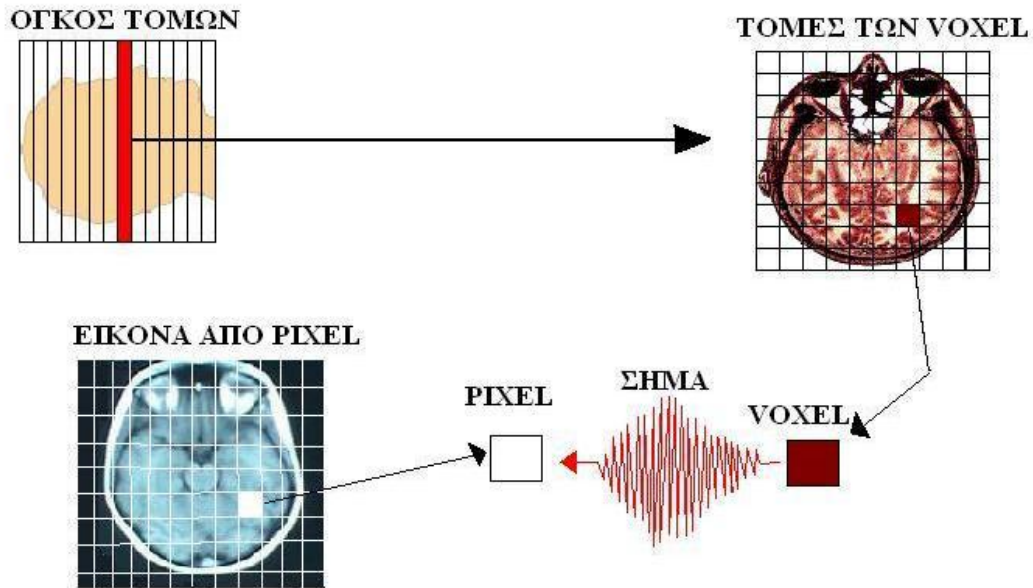
(Πηγή: <http://www.revisemri.com>)

Μπορούμε να πούμε γενικά ότι σε μιά ακολουθία αποκατάστασης αναστροφής (Inversion Recovery) η ένταση του σήματος διαμορφώνεται ως εξής: Για μικρό χρόνο αποκατάστασης (TI) η ένταση του σήματος είναι ανάλογη του T_1 χρόνου του ιστού (ιστοί με βραχύ T_1 χρόνο δίνουν χαμηλή ένταση σήματος, ενώ ιστοί με μακρύ T_1 χρόνο δίνουν υψηλή ένταση σήματος). Για μεγάλο χρόνο αποκατάστασης ($TI > 400-700$ msec) η ένταση του σήματος είναι αντιστρόφως ανάλογη του T_1 χρόνου (ιστοί με

βραχύ T_1 χρόνο δίνουν υψηλή ένταση σήματος, ενώ ιστοί με μακρύ T_1 χρόνο δίνουν χαμηλή ένταση σήματος).

2.4 Μέθοδος κωδικοποίησης

Στην απεικόνιση με μαγνητικό τομογράφο βασικός στόχος είναι η παραγωγή εικόνας με χωρική πληροφορία δηλαδή με πληροφορία της θέσης του πυρήνα του υδρογόνου που έχει διεγερθεί. Για να συμβεί αυτό πρέπει το μαγνητικό πεδίο B_0 να μεταβάλλεται χωρικά έτσι ώστε να μεταβάλλεται με τον ίδιο τρόπο και η συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor) που εξαρτάται από την ένταση του μαγνητικού πεδίου σύμφωνα με τη σχέση (2.1α,δ). Στην περίπτωση αυτή οι πυρήνες υδρογόνου μπορούν να διεγερθούν επιλεκτικά ανάλογα με τη θέση τους και το σήμα που θα καταγραφεί μπορεί να έχει την χωρική πληροφορία που απαιτείται για την παραγωγή της εικόνας. Για να επιτύχω διεγερση του κάθε πυρήνα ξεχωριστά, παράλληλα με το ισχυρό εξωτερικό στατικό πεδίο B_0 εφαρμόζονται επιπλέον βαθμωτά πεδία η ένταση των οποίων μεταβάλλεται γραμμικά κατά μήκος των αξόνων εφαρμογής. Καθώς εφαρμόζονται τα πεδία αυτά κατά τους άξονες x, y και z η συχνότητα Larmor βαθμονομείται χωρικά το οποίο σημαίνει ότι σε κάθε σημείο του χώρου αντιστοιχεί διαφορετική συχνότητα Larmor. Διεγείροντας επιλεκτικά πυρήνες σε συγκεκριμένες χωρικές περιοχές και εφαρμόζοντας κατάλληλους μετασχηματισμούς Fourier προκύπτουν εικόνες με χωρική πληροφορία, οι οποίες αντιστοιχούν σε τομές του σώματος. Οι εικόνες αυτές αναπαριστούν τα μαγνητικά χαρακτηριστικά του ιστού που απεικονίζεται στην κάθε περιοχή-τομή και αποτελούνται από έναν πίνακα εικονοστοιχείων (pixels) όπου η φωτεινότητα (brightness) του καθενός σχετίζεται με τις μαγνητικές ιδιότητες του αντιστοιχού ογκοστοιχείου (voxel). Το σήμα από κάθε voxel είναι η μέση τιμή των σημάτων όλων των πρωτονίων που περιέχει.



Εικόνα 2.17: Χωρική κωδικοποίηση σημάτων στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό.

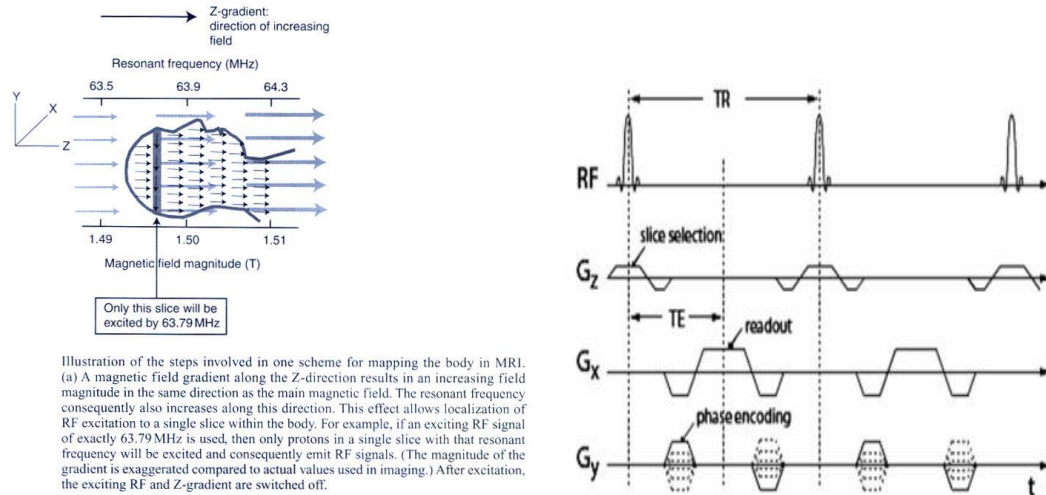
(Πηγή: <http://scien.stanford.edu>)

2.5 Επιλογή τομής

Ενεργοποιώντας τα βαθμωτά πηνία στον άξονα z (z-gradient) τα πρωτόνια κατά μήκος του άξονα “αισθάνονται” διαφορετικό πεδίο και αποκτούν γραμμικά μεταβαλλόμενες συχνότητες Larmor. Τα πρωτόνια της τομής που μας ενδιαφέρει έχουν ένα μοναδικό φάσμα συχνοτήτων το οποίο μας είναι γνωστό. Αν εκπεμφθεί για παράδειγμα, ένας παλμός 90° ειδικά διαμορφωμένος ώστε να περιέχει τις συχνότητες των πρωτονίων της τομής τότε διεγείρονται μόνο τα πρωτόνια της τομής. Η κεντρική συχνότητα του παλμού καθορίζει το ύψος της τομής ενώ το εύρος ζώνης συχνοτήτων (bandwidth) καθορίζει το πάχος της. Οι παράμετροι αυτοί καθορίζονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η ένταση του συνολικού μαγνητικού πεδίου που υφίσταται μια ομάδα πυρήνων σε μια συγκεκριμένη θέση στο επίπεδο (x,y,z) δίνεται από τη σχέση:

$$\mathbf{B}(t) = \mathbf{B}_0 + G_x(t)\hat{x} + G_y(t)\hat{y} + G_z(t)\hat{z} \quad (2.29)$$

Όπου $\mathbf{G}(t) = G_x(t)\hat{x} + G_y(t)\hat{y} + G_z(t)\hat{z}$ είναι το βαθμωτό πεδίο κλίσης που εφαρμόζεται για την χωρική βαθμονόμηση της συχνότητας Larmor.



Εικόνα 2.18: Διαδικασία λήψης εικόνας του σώματος στη Μαγνητική Τομογραφία. Εφαρμόζοντας, για παράδειγμα, έναν παλμό ραδιοσυχνότητας 63.79MHz διεγείρονται μόνο τα πρωτόνια της συγκεκριμένης τομής σε συνδιασμό με την εφαρμογή βαθμωτού πεδίου κατα τον άξονα z(αριστερά). Εξάρτηση του βαθμωτού πεδίου κλίσης ($G(t)$) απο τη ραδιοσυχνότητα (RF) (δεξιά).

(Πηγή: <http://scien.stanford.edu>)

❖ Κωδικοποίηση επιλεγμένης τομής

Ενεργοποιώντας ένα πεδίο κλίσης επιτρέπει να διεγείρεται ένα μοναδικό επίπεδο, κάθετο στον άξονα του ενεργοποιημένου πηνίου κλίσης, το οποίο αντιστοιχεί σε μία τομή του δείγματος εξέτασης. Αυτό το πεδίο κλίσης ονομάζεται πεδίο κλίσης επιλογής τομής (slice selection gradient) και συμβολίζεται με G_s . Επομένως, αν υποθέσουμε ότι η τομή που επιθυμούμε να εξάγουμε είναι εγκάρσια (xy επίπεδο) τότε η κλίση επιλογής τομής θα είναι η G_z . Οι κλίσεις G_x , G_y συνθέτουν τις πληροφορίες που αφορούν την χωρική κωδικοποίηση των pixels (pixel localization) σε κάθετομή. Οι συγκεκριμένες κλίσεις μπορούν να αναλυθούν σε κυκλικές/συντεταγμένες τις οποίες ονομάζουμε πεδίο κλίσης κωδικοποίησης φάσης G_ϕ και συχνότητας G_f (phase and frequency encoding gradient), ενώ μαθηματικά δίνονται από τους τύπους:

$$G_x = G_f \cos(G_\phi) \quad (2.30)$$

$$G_y = G_f \sin(G_\phi) \quad (2.31)$$

Το πεδίο κλίσης G_{ϕ} κωδικοποιεί γραμμικά την φάση της περιστροφής των spins κατά μία διεύθυνση προκειμένου κάθε σειρά από spins στο εξεταζόμενο επίπεδο να αποκτήσει μια μοναδική φάση, η οποία θα την χαρακτηρίζει. Το πεδίο κλίσης G_f κωδικοποιεί την συχνότητα περιστροφής των spins κατά διεύθυνση κάθετη ως προς εκείνη του G_{ϕ} . Σε ένα διδιάστατο σύστημα από spins, στο οποίο έχει ήδη επιδράσει το πεδίο κλίσης G_{ϕ} , κάθε στήλη από spins θα διαθέτει ξεχωριστή φάση περιστροφής. Όταν στο σύστημα των spins επιδράσει το γραμμικό πεδίο κλίσης G_f κάθε γραμμή του συστήματος θα αποκτήσει τη δικιά της συχνότητα. Συνεπώς, κάθε spin στο συγκεκριμένο επίπεδο που έχει αρχικά ορίσει το πεδίο κλίσης επιλογής τομής G_s θα διαθέτει ένα μοναδικό συνδυασμό συχνότητας-φάσης. Όπως είναι αναμενόμενο, πρακτικά, δεν είναι δυνατόν να κωδικοποιηθεί κάθε spin πρωτονίων χωριστά σε ένα δείγμα εξέτασης. Για το λόγο αυτό ορίζεται μία ογκομετρική κυβική μονάδα (voxel), οι διαστάσεις της οποίας εξαρτώνται από την διακριτική ικανότητα του MRI συστήματος. Κάθε voxel περιλαμβάνει μια μεγάλη ποσότητα πρωτονίων, την οποία ο μαγνητικός τομογράφος αντιλαμβάνεται σαν μια μαγνητική ροπή, η οποία αποτελεί το διανυσματικό άθροισμα των μαγνητικών ροπών των συγκεντρωμένων spins.

2.6 Ανακατασκευή εικόνας-Μετασχηματισμός Fourier

Τα πεδία κλίσης μας επιτρέπουν να απεικονίσουμε ένα δείγμα εξέτασης, καθώς πραγματοποιούν χωρική κωδικοποίηση (spatial localization) των voxels σε τρεις διαστάσεις με την βοήθεια των 3 πηνίων κλίσης G_s , G_{ϕ} , G_f . Η συγκεκριμένη τεχνική ονομάζεται Απεικόνιση Μετασχηματισμού Fourier (FT) και μπορεί να εφαρμοστεί σε 2 και σε 3 διαστάσεις (2D FT, 3D FT). Η τεχνική FT στηρίζεται στην διαδοχική εφαρμογή των τριών πεδίων κλίσης (G_s , G_{ϕ} , G_f). Στην περίπτωση που στο εξεταζόμενο δείγμα εφαρμόζουμε ένα παλμό 90° προκαλείται ένα σήμα FID το οποίο κωδικοποιείται από τα τρία πηνία κλίσης και λαμβάνεται από τα πηνία λήψης. Αρχικά, το πρώτο πηνίο κλίσης G_s ενεργοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια εκπομπής του RF παλμού για τον καθορισμό της τομής του δείγματος εξέτασης. Στη συνέχεια το G_{ϕ} επιλέγει μια γωνία φάσης που αντιστοιχεί σε μία γραμμή από pixels. Πάνω στην γραμμή αυτή το G_f κωδικοποιεί τα spins κάθε pixel κατά τη συχνότητα τους. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για διαφορετικές γωνίες φάσης, ώστε να ληφθεί το σήμα μαγνητικού συντονισμού από όλες τις γραμμές του

επιλεγμένου επιπέδου και να γίνει η κωδικοποίηση συχνότητας και φάσης για κάθε γραμμή και στήλη της τομής. Τα φάσματα που προκύπτουν από κάθε σάρωση κατά τη διαδικασία της κωδικοποίησης γεμίζουν το πεδίο χωρικών συχνοτήτων. Το πεδίο ονομάζεται k-χώρος (k-space) και είναι μία μήτρα συχνοτήτων. Η κατακόρυφη διεύθυνση του πίνακα αντιστοιχεί στην κωδικοποίηση φάσης (phase encoding direction) και συμβολίζεται με K_y , ενώ η οριζόντια διεύθυνση αντιστοιχεί στην κωδικοποίηση συχνότητας (frequency encoding direction) και συμβολίζεται με K_x . Η τελική εικόνα της τομής προκύπτει από τον k-χώρο με τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier. Οι μαθηματικοί τύποι του ευθύ και του αντίστροφου FT δίνονται παρακάτω:

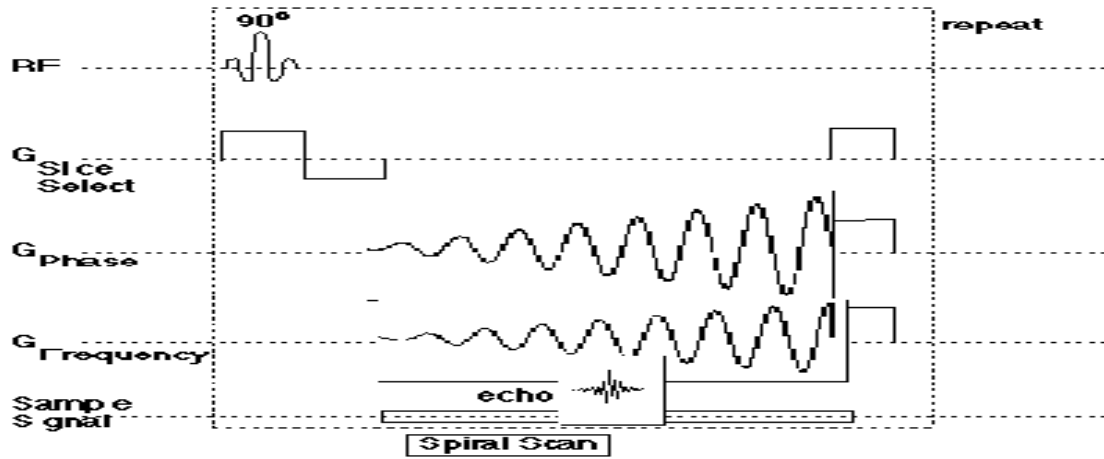
$$S(k_x, k_y) = \iint_{\text{δείγμα}} \rho(x, y) e^{-jk_x x} e^{-jk_y y} dx dy \quad (2.32)$$

$$\rho(x, y) = \iint_{\text{k-space}} S(k_x, k_y) e^{jk_x x} e^{jk_y y} dk_x dk_y \quad (2.33)$$

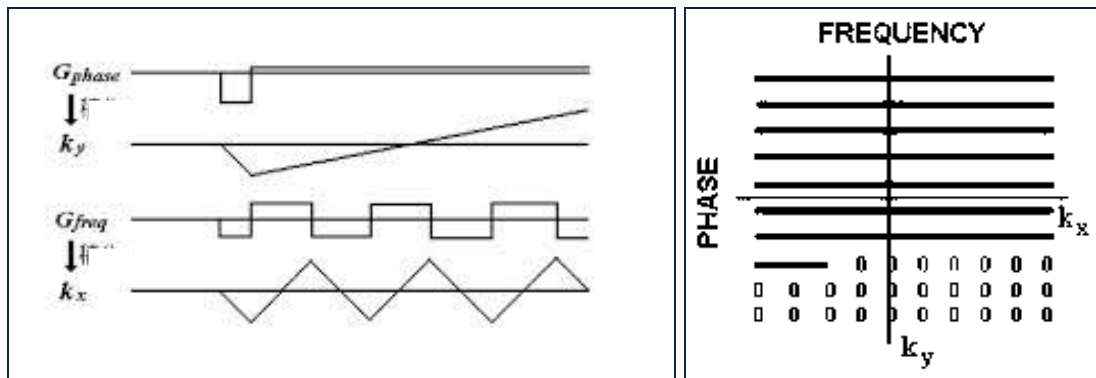
Όπου αφορούν τον μετασχηματισμό Fourier σε δύο διαστάσεις με την ποσότητα $\rho(x, y)$ να είναι η ένταση του σήματος του μαγνητικού συντονισμού σε μια συγκεκριμένη περιοχή του k-space. Οι παραπάνω τύποι, για την απεικόνιση με μετασχηματισμό Fourier σε τρεις διαστάσεις παίρνουν την εξής μορφή:

$$S(k_x, k_y, k_z) = \iiint_{\text{δείγμα}} \rho(x, y, z) e^{-jk_x x} e^{-jk_y y} e^{-jk_z z} dx dy dz \quad (2.34)$$

$$\rho(x, y, z) = \iiint_{\text{k-space}} S(k_x, k_y, k_z) e^{jk_x x} e^{jk_y y} e^{jk_z z} dk_x dk_y dk_z \quad (2.35)$$



Εικόνα 2.19: Διαδικασία κωδικοποίησης σύμφωνα με την τεχνική FT. Το πεδίο G_s ενεργοποιείται μαζί με τον παλμό RF και έπειτα τα πεδία G_f και G_ϕ κωδικοποιούν διαδοχικά την φάση και τη συχνότητα αντίστοιχα του κάθε pixel. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται για όσες φορές χρειαστεί.



Εικόνα 2.20: (αριστερά) Τα σήματα που προκύπτουν από το πεδίο G_ϕ γεμίζουν το χώρο k-space κατά τον άξονα k_y και τα σήματα που προκύπτουν από το πεδίο G_f γεμίζουν τον χώρο κατά τον άξονα k_x . (δεξιά) Κατασκευή του χώρου k-space με την εφαρμογή του ευθύ μετασχηματισμού FT.

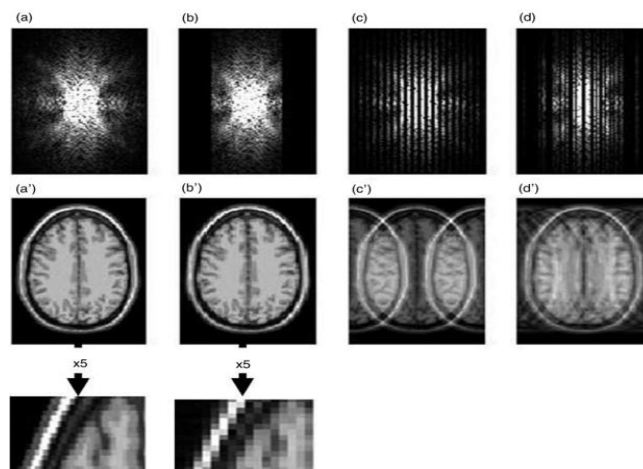
(Πηγή: <http://scien.stanford.edu>)

Οι σχέσεις που συνδέουν τις συνιστώσες του k-space με τα πεδία κωδικοποίησης συχνότητας (G_f) και κωδικοποίησης φάσης (G_ϕ) είναι οι εξής:

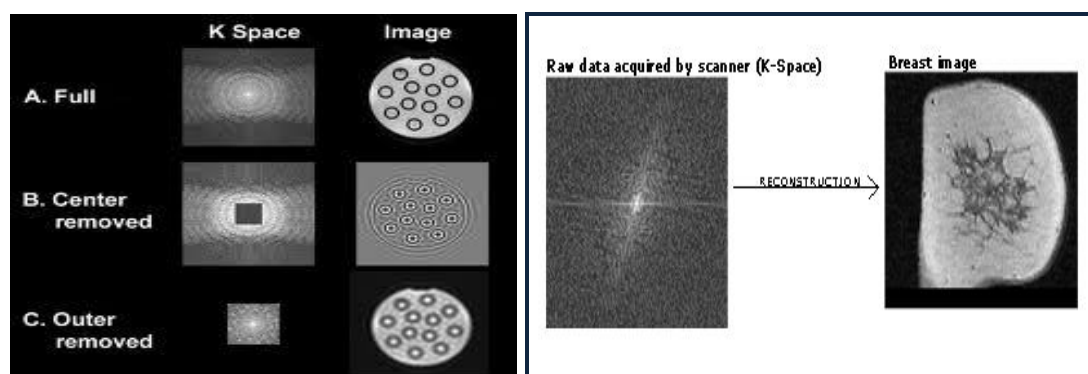
$$k_x = \gamma G_f m \Delta t \quad (2.36)$$

$$k_y = \gamma n \Delta G_\phi \tau \quad (2.37)$$

Όπου στις παραπάνω σχέσεις, ο χρόνος Δt είναι ο χρόνος που διαρκεί η δειγματοληψία, τ είναι ο χρόνος που διαρκεί η εφαρμογή του πεδίου G_ϕ και γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος. Ακόμη, m είναι ο αριθμός του δείγματος που είναι προσανατολισμένος κατα τη διεύθυνση του πεδίου G_x και n είναι ο αριθμός του δείγματος που είναι προσανατολισμένος κατα τη διεύθυνση του πεδίου G_ϕ . Με την εφαρμογή του αντίστροφου μετασχηματισμού από τον k -χώρο θα πάρω την εικόνα του εξεταζόμενου δείγματος σύμφωνα με τη σχέση (2.6,β) που αφορά τις δύο διαστάσεις ή με τη σχέση (2.6,δ) που αφορά τις τρεις διαστάσεις. Οι υψηλές συχνότητες απεικονίζονται στο gray scale με ανοικτό λευκό ενώ οι χαμηλότερες συχνότητες με σκούρο.



Εικόνα 2.22: Εικόνες k -space και μετατροπή τους με εφαρμογή αντίστροφου FT σε εικόνες του εγκεφάλου



Εικόνα 2.21: (αριστερά) Με εφαρμογή αντίστροφου μετασχηματισμού Fourier παίρνουμε την εικόνα του εξεταζόμενου δείγματος. (δεξιά) Διαδικασία κατά την οποία με εφαρμογή αντίστροφου FT παίρνουμε την εικόνα του στήθους. Παρατηρούμε τα πιο φωτεινά σημεία που προκύπτουν από υψηλές συχνότητες και τα λιγότερο φωτεινά που προκύπτουν από χαμηλότερες συχνότητες.

(Πηγή: <http://mindbrain.ucdavis.edu>)

2.7 Εξειδικευμένες εξετάσεις που μπορούν να γίνουν με χρήση της μαγνητικής τομογραφίας

Εκτός από τη συμβατική ανατομική απεικόνιση, η χρήση της (MRI) επιτρέπει μια σειρά από ειδικευμένες εξετάσεις για τη γενικότερη μελέτη του ανθρώπινου σώματος. Έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι όπως η απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging – DTI) που επιτρέπει να μετρήσουμε τη διάχυση του νερού στους βιολογικούς ιστούς σε πολλαπλές κατευθύνσεις και να υπολογίσουμε την κλασματική ανισοτροπία σε κάθε κατεύθυνση για κάθε voxel. Η Μαγνητική Τομογραφία έχει αποδειχθεί, επίσης, πως είναι ένα αποτελεσματικό και μη επεμβατικό εργαλείο για την ανίχνευση και τον ποσοτικό προσδιορισμό του σιδήρου, τόσο στην καρδιά όσο και στο ήπαρ. Η τεχνική αυτή, χρησιμοποιείται τα τελευταία είκοσι χρόνια και αποτελεί την Ποσοτική Μαγνητική Τομογραφία που είναι το αντικείμενο μελέτης της παρούσας διπλωματικής εργασίας και θα περιγραφεί εκτενέστερα στο Κεφάλαιο 3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο που ακολουθεί γίνεται μια προσπάθεια παρουσίασης της συσχέτισης του φαινομένου του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού και της β' τύπου μεσογειακής αναιμίας και πώς με το φυσικό αυτό φαινόμενο μπορούμε να μετρήσουμε τη συγκέντρωση σιδήρου σε ήπαρ και μυοκάρδιο σε ασθενείς που πάσχουν από την ασθένεια που αναφέραμε και να αντιμετωπίσουμε την υπερφόρτωση σιδήρου με μη επεμβατική μέθοδο.

3.1 Ρυθμοί χαλάρωσης R_2 και R_2^*

Η χρησιμότητα και οι διαφορές μεταξύ του ρυθμού εγκάρσιας χαλάρωσης R_2 και R_2^* είναι πολύ σημαντικές για την αποτίμηση της υπερσυγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ και το μυοκάρδιο. Οι χρόνοι εγκάρσιας χαλάρωσης T_2 και T_2^* , οι οποίοι ορίστηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, συνδέονται με τα ποσοστά αυτά σύμφωνα με τις σχέσεις:

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \quad (3.1)$$

$$R_2^* = \frac{1}{T_2^*} \quad (3.2)$$

Ο ρυθμός χαλάρωσης R_2 είναι ευθέως ανάλογος με την συγκέντρωση παραμαγνητικού υλικού (σίδηρος εν προκειμένω), με την προϋπόθεση ότι το νερό (τους ρυθμούς χαλάρωσης του οποίου μετράμε στους ιστούς) μπορεί να πλησιάσει το παραμαγνητικό κέντρο, δηλαδή το παραμαγνητικό κέντρο πρέπει να είναι υδροφιλικό. Αυτό συμβαίνει με τον σίδηρο αποθηκευμένο στην φερριτίνη, όχι όμως και στην αιμοσιδερίνη η οποία είναι υδροφοβικό μόριο. Επομένως Η σχέση της σταθεράς χαλάρωσης R_2 με την συγκέντρωση της φερριτίνης είναι γραμμική ενώ με την συγκέντρωση του συνολικού σιδήρου των ιστών (όταν δηλαδή συνυπάρχει και αιμοσιδερίνη) δεν είναι γραμμική,

όπως αποδείχτηκε με βιοψίες ήπατος για την μέθοδο FERRISCAN και άλλες (references).

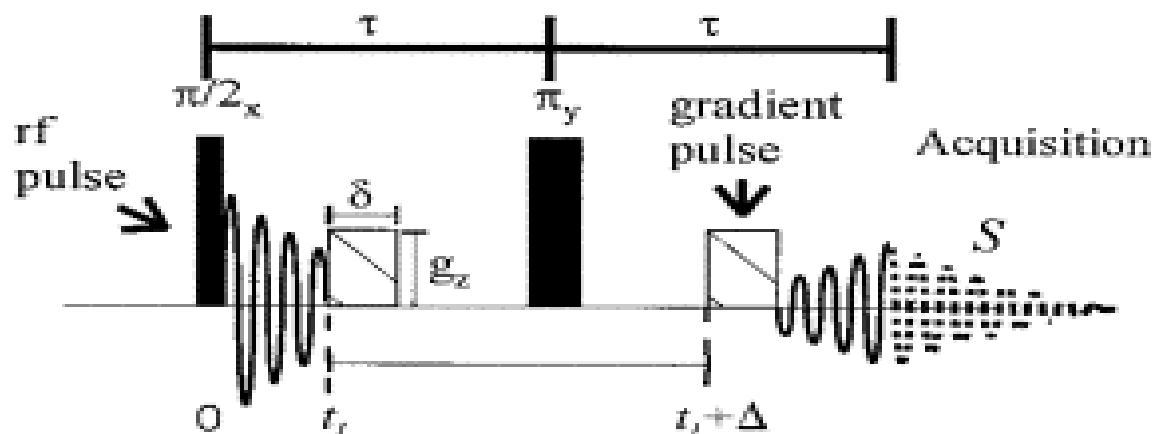
3.2 Μέθοδοι μέτρησης ρυθμών χαλάρωσης R_2 και R_2^*

3.2α Single Hahn Spin-Echo ακολουθία

Η πρώτη ακολουθία μέτρησης του R_2 εισήχθη από τον Erwin L. Hahn και ο τρόπος μέτρησης περιλαμβάνει επανάληψη Hahn spin-echo ακολουθιών με διαφορετικές κάθε φορά τιμές χρόνου TE. Η εξάρτηση του σήματος από το ποσοστό χαλάρωσης R_2 δίνεται από τη σχέση:

$$S(t) = S_0 \left(e^{-R_2 2\tau} \right) e^{(-\gamma^2 G^2 2D\tau^3/3)} \quad (3.3)$$

Όπου S_0 είναι το μέγιστο σήμα για χρόνο $t=0$, R_2 ο εγγενής ρυθμός χαλάρωσης του δείγματος, γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος, D ο συντελεστής διάχυσης των πρωτονίων, G το βαθμωτό πεδίο κλίσης που οφείλεται στις ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου και τ είναι ο χρόνος μεταξύ ραδιοπαλμών ($2\tau = TE$). Από την εξίσωση 3.3 είναι σαφής η εκθετική εξάρτηση του σήματος με τον χρόνο TE και η σταθερά R_2 υπολογίζεται από αυτήν (Linear Least-Squares fit του $\ln(S(t))$ versus τ).



Εικόνα 3.1: Hahn spin-echo ακολουθία παλμών. Ο χρόνος κατά τον οποίο μετράται η διάχυση συμβολίζεται με Δ και αντιστοιχεί στο χρόνο μεταξύ των κορυφών των δύο εφαρμοζόμενων βαθμωτών παλμών με διάρκεια δ και μέγεθος g_z . Ο παλμός rf εφαρμόζεται με περίοδο τ . Το δεύτερο μισό της ηχούς (echo) ψηφιοποιείται και αποτελεί το σήμα FID ή αλλιώς το σήμα S. (Πηγή: <http://www.intechopen.com>)

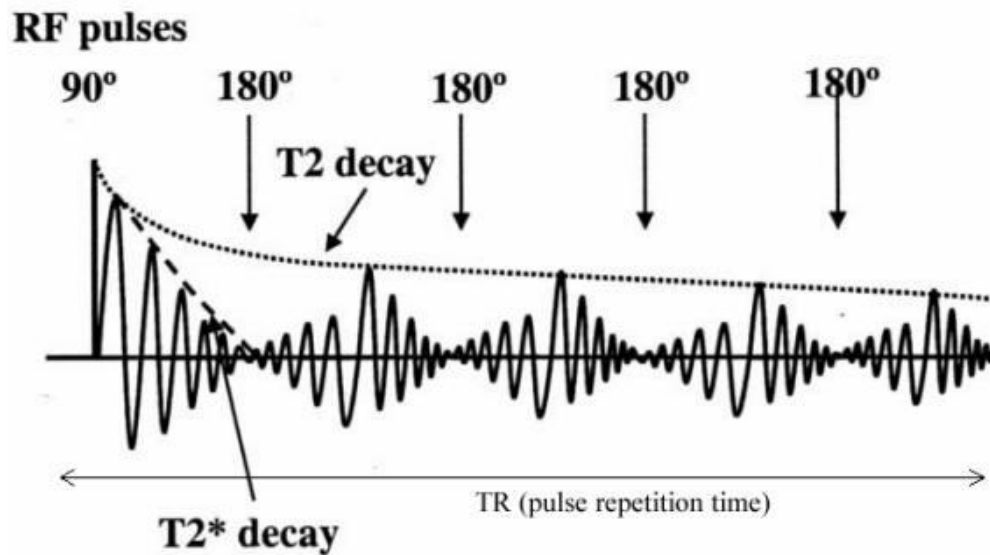
Τα προβλήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι για διαφορετικές τιμές του TE γίνεται ξεχωριστή λήψη, με αποτέλεσμα ο συνολικός χρόνος συλλογής των δεδομένων να είναι μεγάλος. Πχ, η μέθοδος FERRISCAN που απαιτεί την λήψη δεδομένων με 5 διαφορετικές τιμές του TE έχει χρόνο περίπου 25 λεπτά. Τελευταία βερσιόν της FERRISCAN μείωσε τον χρόνο σε 10 περίπου λεπτά., χρόνος σαφώς μεγαλύτερος από άλλες μεθόδους. Το πλεονέκτημά της είναι ότι μπορεί να μετρήσει αρκετά χαμηλές τιμές T_2 (μεγάλες αντίστοιχες τιμές R_2), κάτι που είναι απαραίτητο σε περιπτώσεις μεγάλης υπερφόρτωσης σιδήρου στους ιστούς.

3.2β Carr and Purcell ακολουθία – Carr, Purcell, Meiboom and Gill ακολουθία

Οι Edward Hallett "Ted" Carr και Edward Mills Purcell έθεσαν έναν νέο τρόπο μέτρησης των ρυθμών ο οποίος είναι γρηγορότερος στις μετρήσεις και την ίδια στιγμή μειώνει την πείδραση της διάχυσης στις μετρήσεις. Συγκεκριμένα, οι ακολουθία των παλμών που φέρει το όνομα αυτών αποτελείται από μια σειρά ραδιοπαλμών 180° που ακολουθούν μετά τον αρχικό ραδιοπαλμό 90° και η μεταξύ τους περίοδος είναι τ . Η πρώτη ηχώ δημιουργείται ύστερα από χρόνο 2τ , η δεύτερη μετά από χρόνο 4τ , η τρίτη μετά από χρόνο 6τ κ.ο.κ. Σε κάθε μία μέτρηση καταγράφεται το σύνολο όλων των ηχών μειώνοντας με αυτό τον τρόπο το συνολικό χρόνο διαδικασίας μετρήσεων. Κατά τη διάρκεια της μέτρησης πρέπει να καθοριστεί ο χρόνος επανάληψης TR. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί διάφορους παλμούς ραδιοσυχνότητας 180° οι οποίοι όμως όταν δεν μπορούν να καθοριστούν με ακρίβεια από το όργανο λήψης εικόνας μειώνουν την ακρίβεια προσδιορισμού του ποσοστού R_2 λόγω των διαφορών φάσης που συσσωρεύονται. Οι Meiboom and Gill αντιμετώπισαν το πρόβλημα αυτό επεμβαίνοντας στη μέθοδο των Carr and Purcell.

Η Carr, Purcell, Meiboom and Gill (CPMG) ακολουθία αποτελείται από έναν ραδιοπαλμό 90° που ακολουθείται από μία ηχώ η οποία επάγεται από διαδοχικούς ραδιοπαλμούς 180° . Η τροποποίηση στη μέθοδο των Carr and Purcell έγκειται στο ότι στη μέθοδο CPMG έχουμε μετατόπιση φάσης 90° στο περιστρεφόμενο πλαίσιο

αναφοράς μεταξύ των ραδιοσυχνοτήτων 90° και 180° . Ένας άλλος τρόπος μείωσης των σφαλμάτων είναι με την αλλαγή φάσης των ραδιοπαλμών των 180° κατα 180° .



Εικόνα 3.2 : Carr, Purcell, Meiboom and Gill (CPMG) ακολουθία

(Πηγή: <http://www.intechopen.com>)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6:ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ
ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΠΟΣΟΣΤΟΥ R₂**

Συχνότητα παλμών για τη μέτρηση του ποσοστού χαλάρωσης R₂	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Single Hann spin echo	Οι μικρές τιμές των χρόνων TE μπορούν να εφαρμοστούν στα περισσότερα μηχανήματα μαγνητικής τομογραφίας επομένως μπορούν έτσι να μετρηθούν μικροί χρόνοι χαλάρωσης T ₂ .	Απαιτεί μεγαλύτερους χρόνους μέτρησης διότι κάθε ηχώ πρέπει να μετρηθεί μεμονωμένα. Τα σφάλματα λόγω διάχυσης δεν μπορούν να απομακρυνθούν.
Carr-Purcell (CP)	πολύ ταχύτερη διαδικασία σε σύγκριση με τη μέθοδο Single Hann spin echo γιατί όλες οι μετρήσεις λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας. Το σφάλμα διάχυσης μπορεί να μειωθεί αισθητά με την επιλογή ενός μικρού χρόνου τ. Λόγω λανθασμένων ραδιοπαλμών 180° συσσωρεύονται μετατοπίσεις φάσης.	Στην περίπτωση που οι ραδιοπαλμοί των 180° δεν είναι καλά ορισμένοι οι επιπτώσεις στη μετρούμενη ηχώ μπορεί να οδηγήσουν σε μεγάλα σφάλματα στους χρόνους χαλάρωσης T ₂ .
Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG)	Είναι το ίδιο γρήγορη όσο είναι η CP συχνότητα. Μειώνει αισθητά τα σφάλματα λόγω διάχυσης και δεν είναι ευαίσθητη ως διαδικασία σε λανθασμένους ραδιοπαλμούς 180°. Είναι η μέθοδος που προτιμάται σαν επιλογή για μετρήσεις του χρόνου χαλάρωσης T ₂ .	Απαιτεί καλή σταθερότητα μαγνητών. Απαιτεί επιπλέον ηλεκτρονικό εξοπλισμό για την εφαρμογή μετατοπίσεων φάσης στους ραδιοπαλμούς rf αλλά τα περισσότερα συστήματα πλέον είναι καλά εξοπλισμένα για την εφαρμογή τους.

(Πηγή: www.informaworld.com)

Η εξάρτηση του ρυθμού R_2 από το χρόνο τ (υπενθυμίζουμε ότι $2\tau=TE$) όσον αφορά ανθρώπινα δείγματα ήπατος εξακριβώθηκε σχετικά πρόσφατα. Η συνεισφορά της διάχυσης στις μετρήσεις R_2 είναι μικρότερη από τις άλλες μεθόδους, καθιστώντας την μέθοδο μεγαλύτερης ακριβείας για τον υπολογισμό του R_2 . Όμως δεν μπορεί να μετρήσει χαμηλές τιμές T_2 και ως εκ τούτου δεν μπορεί να γίνει μέθοδος επιλογής.

Πρέπει να τονίσουμε ότι οι παλμικές ακολουθίες από διάφορους κατασκευαστές περιέχουν επιπρόσθετους παλμούς από τους απολύτως απαραίτητους – συνήθως για την καταστολή τεχνικών σφαλμάτων (artifacts) και ως εκ τούτου οι μετρήσεις R_2 δεν είναι συμβατές σε μαγνητικούς τομογράφους από διαφορετικές εταιρίες. Ως εκ τούτου η μέτρηση και χρήση του R_2 δεν έχει ακόμη γίνει ακόμη “universal”.

Αντίθετα η μέτρηση του R_2^* συγκεντρώνει όλα τα στοιχεία της “universal” μεθόδου και ο υπολογισμός αυτής της σταθεράς είναι ίδιος, ανεξαρτήτως μαγνητικού τομογράφου.

Για την μέτρηση της σταθεράς του ρυθμού χαλάρωσης R_2^* υπάρχουν δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούνται συχνά:

- Multi-breath, single-echo gradient echo sequence: Όλα τα δεδομένα συλλέγονται σε ένα κράτημα αναπνοής (15-18 sec). Με ελάχιστο $TE = 1,5$ msec, T_2^* της τάξης των 1,0 msec μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια (που ισοδυναμεί με περίπου 25,6 mg / g ξηρού ιστού)
- Single-breath, multi-echo gradient echo sequence: Ωθούμε το υλικό στα όριά του με ένα μικρό $TE = 0,90$ msec, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και μικρότερα χρονικά διαστήματα (π.χ. 0,05 msec), καταλήγει σε μια "αξιοπρεπή" μέτρηση του $T_2^*=0,4$ msec, που ισοδυναμεί με $\approx 62,8$ mg / g ξηρού ιστού. Ωστόσο, είναι πιο χρονοβόρα. Για να αυξηθεί το SNR για το σοβαρά υπερφορτωμένο ήπατος χρησιμοποιούμε ένα πάχος τομής 10-15 mm.

Η συσχέτιση μεταξύ R_2^* και R_2 , λαμβάνοντας υπόψη την ύπαρξη παραπάνω από μιας μορφής σιδήρου στο δείγμα προς εξέταση δίνεται από τη σχέση:

$$R_2^* = (R_2)_{inh} + R_2 + (R_2)_{mag.sus}^{Ferritin} + (R_2)_{mag.sus}^{Hemosiderin} \quad (3.4)$$

Όπου στη σχέση αυτή:

$(R_2)_{inh}$: σταθερά που δείχνει τις μαγνητικές ανομοιογένειες του μαγνητικού πεδίου αλλά και του ασθενούς (π.χ., παραμαγνητικό υλικό στο παχύ έντερο του ασθενούς).

R_2 : η φυσική σταθερά χαλάρωσης που εξαρτάται από την μοριακή κατάσταση αλλά και από αλληλεπιδράσεις μεταξύ γειτονικών πυρήνων στο μόριο (στην περίπτωση των πρωτονίων αλληλεπιδράσεις dipole-dipole). Επηρεάζεται επίσης μέσω του φαινομένου της χημικής ανταλλαγής από παρακείμενα παραμαγνητικά κέντρα.

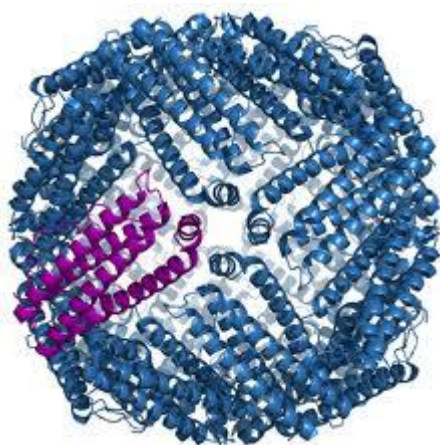
$(R_2)_{mag.sus}^{Ferritin}$: η συνεισφορά της σημαντικά μεγαλύτερης μαγνητικής επιδεκτικότητας της φερριτίνης και αιμοσιδερίνης στην R_2^* .

$(R_2)_{mag.sus}^{Hemosiderin}$: η συνεισφορά της σημαντικά μεγαλύτερης μαγνητικής επιδεκτικότητας της αιμοσιδερίνης στην R_2^* .

3.3 Φερριτίνη και αιμοσιδερίνη

Ο σίδηρος αποτελεί ένα πρόβλημα για τους ζωντανούς οργανισμούς - είναι σημαντικός σε όλα σχεδόν τα κύτταρα, αλλά επίσης είναι αρκετά τοξικός. Ο σίδηρος είναι απαραίτητος σε αντιδράσεις οξειδωσης-αναγωγής και ορισμένων τύπων κατάλυσης. Η τοξικότητά του προέρχεται από την τάση του να σχηματίζει ρίζες οξυγόνου που βλάπτουν τα κύτταρα. Η λύση που η φύση έχει επιλέξει για να αντιμετωπίσει το πρόβλημα του σιδήρου είναι ένα σύνολο πρωτεϊνών αποθήκευσης σιδήρου που δρουν σαν ασπίδα και αποτρέπουν την καταστροφή άλλων μορίων, απελευθερώνοντας το σίδηρο μόνο όταν είναι απαραίτητο. Η Φερριτίνη είναι πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου αποθήκευσης σιδήρου σε βακτηριακά, φυτικά και ζωικά κύτταρα. Σχηματίζουν κοίλα, σφαιρικά σωματίδια στα οποία 2000 - 4500 άτομα σιδήρου μπορεί να αποθηκευτούν ως Fe(III) (δηλαδή Fe^{+++}). Ανάλογα με τον οργανισμό, τα σωματίδια της φερριτίνης έχουν διάμετρο περίπου 8-12 nm διάμετρο. Όλες οι φερριτίνες αποτελούνται από 24 μονομερείς αποφερριτίνες που συνδέονται για να σχηματίσουν ένα σφαιρικό σωματίδιο. Τα 2/3 περίπου του αποθηκευμένου σιδήρου είναι συνδεδεμένα με τη φερριτίνη, ενώ το υπόλοιπο 1/3 περιέχεται στην αιμοσιδερίνη. Διάφορες επιστημονικές μελέτες επιβεβαίωσαν την άμεση σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της φερριτίνης και του αποθηκευμένου σιδήρου στον οργανισμό λειτουργώντας ως δείκτης των ποσοτήτων και αποθεμάτων του

σιδήρου στον οργανισμό. Η συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε άτομα με έλλειψη ή πλεόνασμα σιδήρου, σχετίζεται άμεσα με την ποσότητα του αποθηκευμένου σιδήρου στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). Έτσι, η χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό είναι πάντα ενδεικτική της έλλειψης σιδήρου στον οργανισμό, ενώ υψηλή συγκέντρωση φερριτίνης μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως υπερβολική λήψη σιδήρου, ηπατική νόσος, χρόνιες παθήσεις, νεοπλασίες αίματος, λευχαιμία, νόσος Hodgkin's κ.λ.π. Πάνω από ένα όριο συγκέντρωσης η φερριτίνη εκφυλίζεται σε αιμοσιδηρίνη για ακόμη μεγαλύτερη αποθηκευτική ικανότητα σιδήρου. Η αιμοσιδηρίνη αποτελείται από φωσφορικό άλας και υδροξείδιο και όταν η ποσότητα του σιδήρου αυξάνεται πέρα από τα κανονικά επίπεδα η περίσσεια αιμοσιδηρίνης εναποτίθεται στο ήπαρ και την καρδιά πράγμα το οποίο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την λειτουργία αυτών, να την επιβραδύνει ή και ακόμα να οδηγήσει στο θάνατο. Η φερριτίνη είναι υδατο-διαλυτή και κυκλοφορεί στο αίμα εκτός του ότι αποθηκεύεται στο συκώτι, το μυοκάρδιο και άλλους ιστούς. Η αιμοσιδηρίνη είναι υδρόφοβη (όχι υδατο-διαλυτή) και καθιζάνει στο σημείο της «δημιουργίας» του σιδήρου πυρήνα.



ΕΥΡΟΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ ΦΕΡΡΙΤΙΝΗΣ*

Ηλικία	Άρρεν	Θήλυ
< 1 ετών	22-151μg/l	20-180μg/l
1-2 ετών	9-73μg/l	9-107μg/l
3-10 ετών	16-119μg/l	12-54μg/l
11-18 ετών	22-187μg/l	15-119μg/l
19-42 ετών	46-255μg/l	10-160μg/l
> 42 ετών	30-400μg/l	20-270μg/l

* Μικρές διαφορές από τις αναγραφόμενες τιμές μπορεί να εμφανίζονται ανάλογα με τη μέθοδο προσδιορισμού που χρησιμοποιείται.

Εικόνα 3.3 : (αριστερά) Το τριδιάστατο μόριο της φερριτίνης. (δεξιά) Πίνακας με τις φυσιολογικές τιμές της συγκεντρωμένης φερριτίνης ανάλογα με την ηλικία για άντρες και γυναίκες.

(Πηγή: www.iatrikionline.gr)

Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν έχει κανένα μηχανισμό αποβολής της περίσσειας σιδήρου επομένως σε περιπτώσεις υπερσιδήρωσης όπως είναι η β' τύπου μεσογειακή αναιμία και ο σίδηρος συσσωρεύεται στα ηπατοκύτταρα και σε άλλα ευαίσθητα όργανα επιδρώντας τοξικά σε αυτά με το σχηματισμό του ιδιαίτερα τοξικού σιδήρου Fe^{2+} και

λιγότερο με το σίδηρο Fe^{3+} . Η ποσοτική μαγνητική τομογραφία (quantitative MRI) μας προσφέρει μια μη επεμβατική μέθοδο για τη μέτρηση της συγκέντρωσης του σιδήρου σε αντίθεση με τη βιοψία ήπατος, ενώ οι εργαστηριακές εξετάσεις, για παράδειγμα, η φερριτίνη ορού, σίδηρος ορού και κορεσμός τρασφερίνης είναι σχετικά αναξιόπιστες επειδή περιπλέκονται από διάφορους παράγοντες όπως είναι οι διάφορες μολύνσεις, οι φλεγμονές και οι κακοήθειες. Η μέτρηση της υπερφόρτωσης σιδήρου με τη διαδικασία MRI είναι μια όλο και πιο χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την ανίχνευση της υπερφόρτωσης σιδήρου που είναι μια ισχυρή κλινική ανάγκη. Η ακριβής μέτρηση της συγκέντρωσης του σιδήρου είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της αποσιδήρωσης και την επιλογή της θεραπείας προκειμένου να αποφευχθεί η τοξικότητα του σιδήρου, να αντιμετωπιστεί η αναιμία και, επίσης, να αποφευχθεί η άσκοπη θεραπεία και οι παρενέργειές της.

3.4 Ήπαρ και μυοκάρδιο

Για να κατανοήσουμε την ανάγκη μέτρησης της συγκέντρωσης σιδήρου πρέπει να αναφερθούμε στο ήπαρ και την καρδιά που είναι τα δύο πιο ευαίσθητα όργανα στην υπερφόρτωση σιδήρου.

Ήπαρ

Το πρώτο όργανο που προσβάλλεται από το σίδηρο είναι το ήπαρ. Ο σχηματισμός κολλαγόνου και εν συνεχεία η ίνωση του ήπατος είναι αποτέλεσμα της περίσσειας σιδήρου. Σταδιακά αναπτύσσεται κύρωση του ήπατος που οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και θάνατο λόγω των επιπλοκών αυτής της κατάστασης.

Καρδιά

Η υπερτροφία, η διάταση της καρδιάς, η εκφύλιση των ινών του καρδιακού μυός και σε μερικές περιπτώσεις η ίνωση της καρδιάς είναι αποτέλεσμα της σταδιακής εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί το 71% των αιτιών θανάτου για τους πάσχοντες από β' τύπου μεσογειακή αναιμία ως αποτέλεσμα της χρόνιας αιμοσιδήρωσης της καρδιάς. Οι αρρυθμίες που επιταχύνουν την καρδιακή ανεπάρκεια

αποτελούν εκδήλωση καρδιακής προσβολής λόγω υπερσιδήρωσης. Για την εκτίμηση της καλής λειτουργίας της καρδιάς σε κάθε εξέταση κρίνεται απαραίτητη η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης (ejection fraction). Το κλάσμα εξώθησης (EF) όσον αφορά τη φυσιολογία της καρδιάς, είναι το ποσοστό του αίματος που κενώνεται από την κοιλία σε μία συστολή. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας είναι κατά μέσο όρο 60% με 70% σε φυσιολογικές καρδιές, μπορεί όμως να ελαττωθεί σημαντικά σε περίπτωση νέκρωσης τμήματος του μυοκαρδίου (π.χ. μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου) ή σε καρδιομυο-πάθειες ή βαλβιδικές παθήσεις της καρδιάς. Ο υπολογισμός του γίνεται με την παρακάτω σχέση και όσον αφορά τους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία τιμή του πρέπει να είναι πάνω από 60%.

$$EF(\%) = \frac{SV}{EDV} \times 100 \quad (3.7)$$

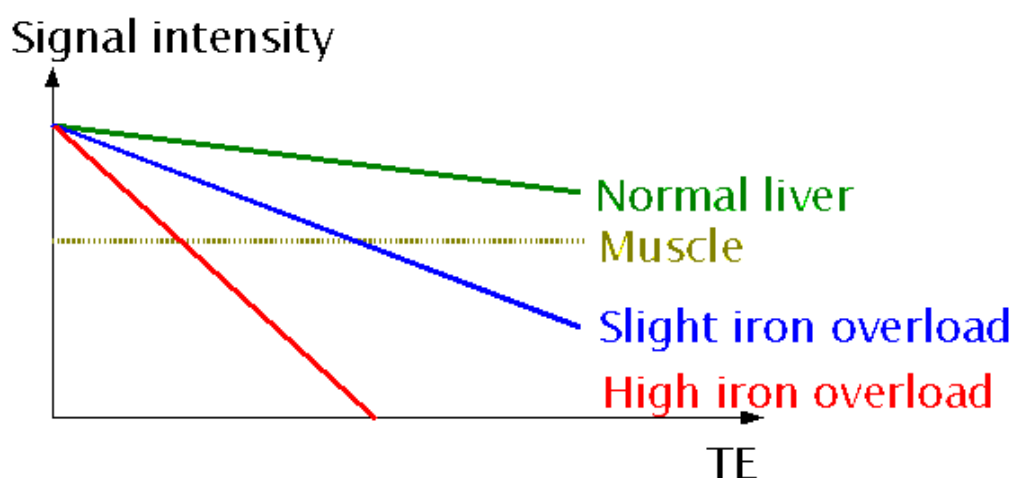
Στη σχέση αυτή ο όρος SV είναι ίσος με τη διαφορά της συστολής του μυοκαρδίου (EDV) και της συστολής του μυοκαρδίου (ESV).

3.4α Αλγόριθμοι μετρήσεων

Οι βιολογικοί ιστοί που παρουσιάζουν υπερφόρτωση σιδήρου λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των συμπλεγμάτων των μορίων που περιέχουν σίδηρο, όπως είναι η φερριτίνη και η αιμοσιδηρίνη, και τα οποία παρουσιάζουν μεγάλο μοριακό βάρος οδηγούν σε γρηγορότερη απώλεια συννάφειας φάσης ελαττώνοντας το χρόνο εξασθένησης του εγκάρσιου χρόνου χαλάρωσης T_2 και T_2^* . Αυτό το γεγονός το αντιλαμβάνεται κανείς ως απώλεια της έντασης του σήματος (SI). Όσο περισσότερο αυξάνεται ο χρόνος TE που καθορίζει τον εγκάρσιο χρόνο χαλάρωσης τόσο πιο σκούρο χρώμα θα έχουν οι ιστοί με περίσσεια σιδήρου στην εικόνα της μαγνητικής τομογραφίας. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της υπερσιδήρωσης είναι αυτή της αναλογίας έντασης σήματος (Signal Intensity Ratio) και της μέτρησης της χαλάρωσης (Relaxometry).

❖ Signal Intensity Ratio (SIR)

Με τη μέθοδο αυτή η ένταση σήματος του οργάνου που μας ενδιαφέρει (ήπαρ ή μυοκάρδιο) διαιρείται με την ένταση σήματος ενός βιολογικού ιστού αναφοράς όπως είναι για παράδειγμα ένας μύς ή το λίπος σχεδιάζοντας έτσι την περιοχή ενδιαφέροντος. Το πιο γνωστό πρωτόκολλο υπολογισμού της αιμοσιδήρωσης είναι εκείνο που χρησιμοποιεί τέσσερις ακολουθίες GRE (Gradient Echo) με διαφορετικά TE και μία ακολουθία SE (Single Echo).



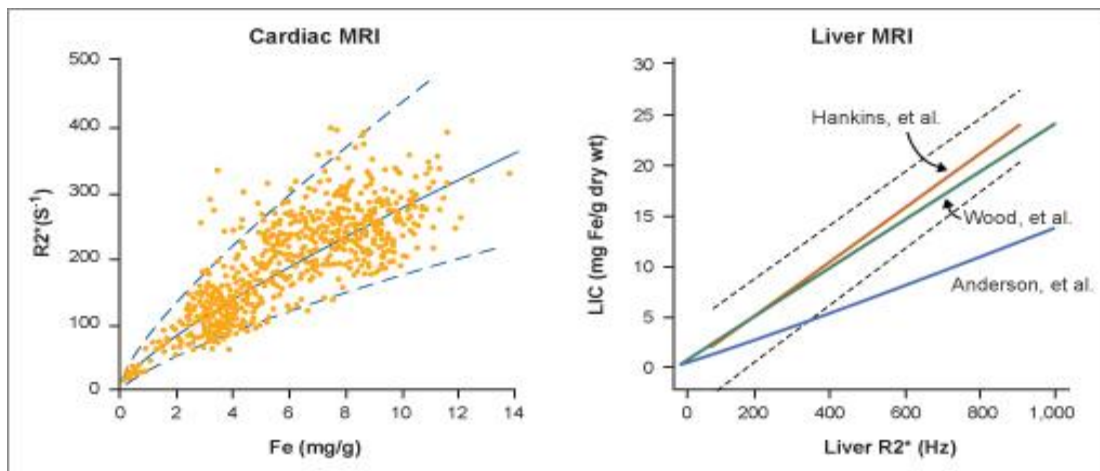
Εικόνα 3.4: Σύγκριση του σήματος ενός φυσιολογικού ήπατος με το σήμα ενός μύ και τα σήματα υπερσιδηρωμένων ηπατών.

(Πηγή: www.ironhealthalliance.com)

❖ Relaxometry

Η απώλεια συνάφειας φάσης της εγκάρσιας μαγνήτισης έχει ως αποτέλεσμα να παρουσιάζει ελάττωση της έντασης του σήματος στις εικόνες. Με τον τρόπο αυτό οι χρονικές σταθερές T_2 και T_2^* (αντίστοιχα οι ρυθμοί R_2 και R_2^*) δίνουν ανάλογα με την τιμή τους διαφορετική σκουρότητα στην εικόνα της μαγνητικής τομογραφίας και λαμβάνονται για τον υπολογισμό τους πολλές διαφορετικές εικόνες με διαφορετικές τιμές TE. Χρησιμοποιούνται διάφορα πρωτόκολλα για την εκτέλεση των μετρήσεων όπως για παράδειγμα, για τον υπολογισμό του ρυθμού R_2 στο ήπαρ χρησιμοποιείται η ακολουθία SE με χρόνο TE μεταξύ 3 έως και 18 msec. Για τον υπολογισμό του

ηπατικού και του καρδιακού χρόνου T_2^* χρησιμοποιείται μια GRE ακολουθία με οκτώ χρόνους TE(2,2- 20,1 msec) για τον υπολογισμό της αιμοσιδήρωσης του ήπατος και εννιά χρόνους TE(5,6-17,6msec) για τον υπολογισμό της αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου. Κατα γενική παραδοχή, όσο αυξάνεται η ποσότητα σιδήρου τόσο μειώνεται προοδευτικά η σχέση έντασης σήματος προς το χρόνο TE. Ενδεικτικά, να αναφέρουμε ότι για $T_2^* < 20$ msec η αιμοσιδήρωση της καρδιάς είναι αρκετά αυξημένη ενώ για $T_2^* > 6,7$ msec η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ κρίνεται φυσιολογική.



Εικόνα 3.5: (αριστερά) Μέτρηση της αιμοσιδήρωσης στην καρδιά. (δεξιά) Μέτρηση αιμοσιδήρωσης του ήπατος και σύγκριση των διαφόρων μεθόδων που έχουν συστηθεί. Η μέτρηση του σιδήρου πραγματοποιείται ταυτόχρονα σε ήπαρ και μυοκάρδιο.

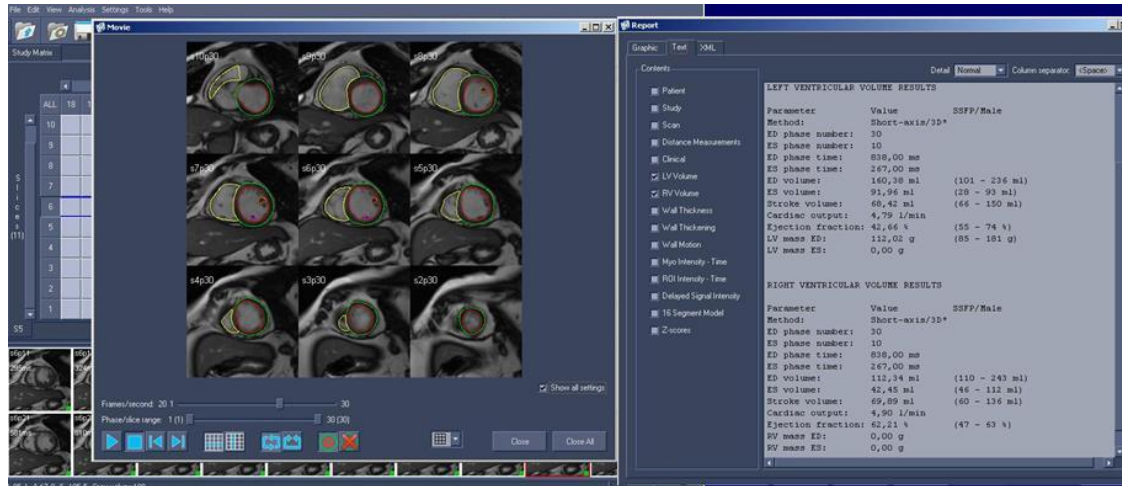
(Πηγή: www.ironhealthalliance.com)

3.4β Ποσοτικά Συστήματα Μετρήσεων

Υπάρχουν πολλά εμπορικά συστήματα λογισμικού για τον υπολογισμό των χρόνων T_2 και T_2^* . Ένα από αυτά, που μας ενδιαφέρει για την διπλωματική αυτή, είναι ένα σύστημα της εταιρείας General Electric με ονομασία ReportCard με τα εξής χαρακτηριστικά:

- Μέτρηση αιμοχρωμάτωσης και θαλασαιμίας με αξιολόγηση ολόκληρου του οργάνου.
- Ακολουθία πολλαπλών TE με ακολουθία multi-echo fast GRE.

- Εύκολη δημιουργία color T_2^*/R_2^* map με το εργαλείο ReportCard StartMap Analysis ή με το Functool.
- Είναι διαθέσιμο για καρδιακή αξιολόγηση (μέτρηση του ejection fraction).



Εικόνα 3.6: Περιβάλλον λογισμικού ReportCard
(Πηγή: <http://www.icicorelab.es>)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ Β' ΤΥΠΟΥ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Εισαγωγή

Έπειτα από την προσπάθεια που έγινε στα προηγούμενα κεφάλαια με σκοπό να παρουσιαστούν οι βασικές αρχές που διέπουν το φαινόμενο του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού και πώς αυτό μπορούμε να το εκμεταλλευτούμε για την καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών όπως είναι η θαλασσαιμία και ειδικότερα η β' τύπου μεσογειακή αναιμία στο κεφάλαιο που ακολουθεί παρουσιάζονται παραδείγματα από ασθενείς που μετρήθηκαν πρόσφατα στο Ινστιτούτο Euromedica-Εγκέφαλος, με εικόνες, υπολογισμούς των ρυθμών χαλάρωσης και ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του σιδήρου. Δίνεται επίσης μια ταξινόμηση της συγκέντρωσης βασισμένη σε διεθνή έρευνα που συνδέει την υπερφόρτωση σιδήρου με πιθανή παθολογία.

Πρωτόκολλο για την ποσοτική αξιολόγηση της υπερσιδήρωσης στο Κέντρο Αναφοράς

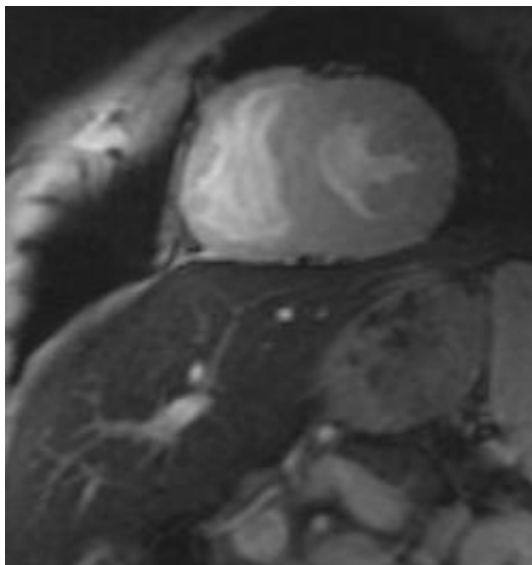
Στο Διαγνωστικό Κέντρο “Euromedica-Εγκέφαλος” που μας παρείχε το υλικό για αυτή την διπλωματική το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται είναι το εξής:

1. Μέτρηση του κλάσματος εξώθησης (ejection fraction) του ασθενούς με παλμική ακολουθία FIESTA σε short-axis, 2-chamber-view και 4-chamber-view της καρδιάς. Κάθε μέτρηση έχει διάρκεια ένα κράτημα αναπνοής και λαμβάνονται 20 τομές μέσα σε έναν καρδιακό κύκλο (συγχρονισμός της λήψης με το ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενούς).
2. Λήψη πολλαπλών εικόνων με παλμική ακολουθία gradient-echo πολλαπλών ηχών (8 διαφορετικές τιμές του TE σε ένα κράτημα αναπνοής) για την μέτρηση της σταθεράς R_2^* .
3. Λήψη εικόνων με παλμική ακολουθία multi-echo spin-echo για τον υπολογισμό της σταθεράς R_2 στο ήπαρ και στο μυοκάρδιο). Χρόνος λήψης 4-5 λεπτά, με

συγχρονισμό της λήψης με το ηλεκτροκαρδιογράφημα του ασθενούς αλλά και με ειδική ζώνη στην κοιλιακή χώρα που ανιχνεύει την αναπνευστική κίνηση (respiratory compensation). Η εξέταση γίνεται χωρίς κράτημα της αναπνοής αλλά με ελεύθερη αναπνοή.

Γιατί να κάνει κάποιος ποσοτική μαγνητική τομογραφία κι όχι μια απλή αιματολογική μέτρηση της φερριτίνης ορού;

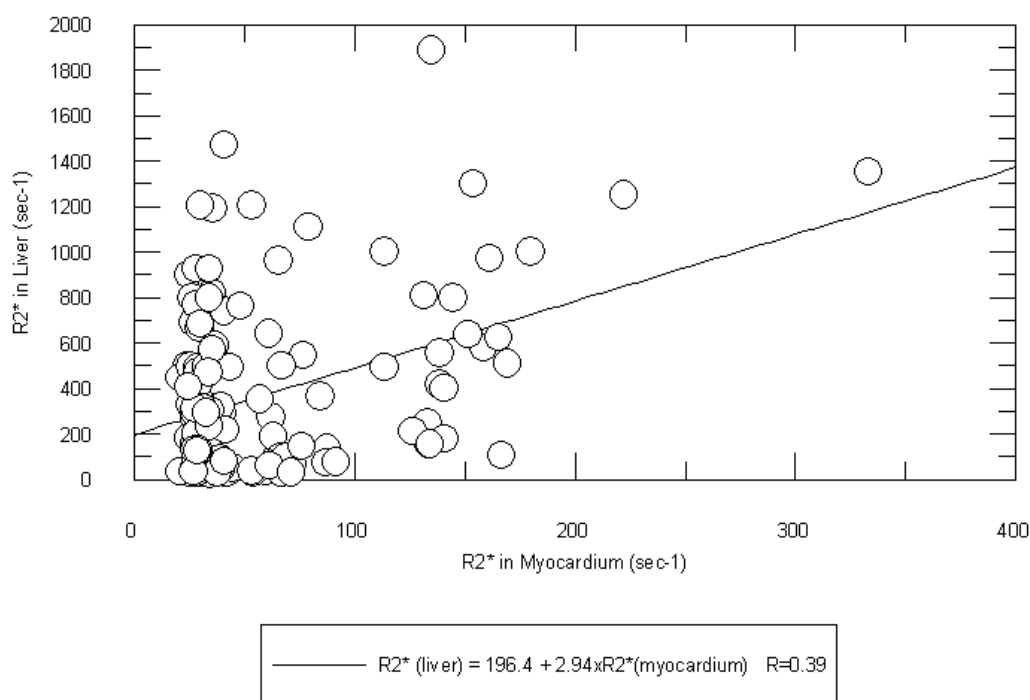
Κατ' αρχάς έχει αποδειχτεί ότι δεν υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ φερριτίνης ορού και σιδήρου αποθηκευμένου στο ήπαρ, και καμία συσχέτιση με την κατάσταση της αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου. Κι επιπρόσθετα, όπως δείχνουν οι δύο εικόνες πάρα κάτω, ακόμη κι αν κάποιος μπορούσε να κάνει συχνά βιοψία ήπατος για την μέτρηση του σιδήρου στο ήπαρ δεν θα μπορούσε να προβλέψει την αιμοσιδήρωση του μυοκαρδίου, η κύρια αιτία θανάτου των θαλασσαιμικών ασθενών μέχρι πρόσφατα.



Εικόνα 4.1α: Εικόνα T₂* (Λοξή τομή) στην οποία απεικονίζεται βαριά αιμοσιδηρωμένο ήπαρ και φυσιολογικό μυοκάρδιο

Εικόνα 4.1β: Εικόνα T₂* (Λοξή τομή) στην οποία απεικονίζεται φυσιολογικό ήπαρ και βαριά αιμοσιδηρωμένο μυοκάρδιο

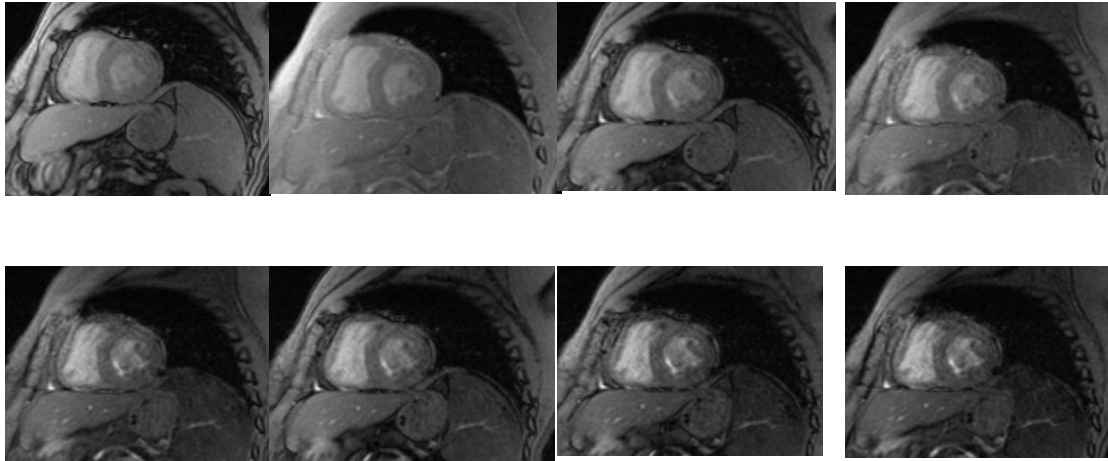
Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του σιδήρου στο ήπαρ και στο μυοκάρδιο απεικονίζεται επίσης και στην εικόνα που ακολουθεί ($r = 0,39$), στην οποία έχουν συσχετισθεί η σταθερά R_2^* για το ήπαρ και το μυοκάρδιο πολλών ασθενών. Η απουσία συσχέτισης καθιστά υποχρεωτική την ταυτόχρονη μέτρηση σιδήρου και του μυοκαρδίου και του ήπατος.



Εικόνα 4.2: Γραφική παράσταση της σταθεράς R_2^* στο ήπαρ και μυοκάρδιο πολυμεταγγιζόμενων ασθενών με β-Μεσογειακή αναιμία.

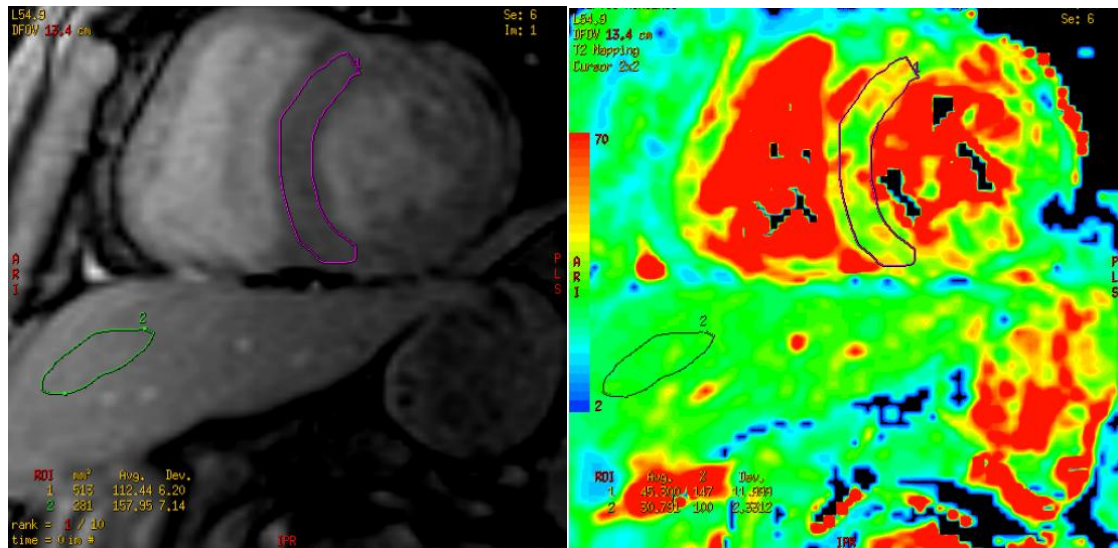
Μέτρηση T_2^* του μυοκαρδίου

Η μέτρηση γίνεται σε λοξές τομές, κάθετες στον επιμήκη άξονα της καρδιάς, στο κέντρο του μυοκαρδίου. Χρησιμοποιείται παλμοσειρά gradient echo πολλαπλών ηχών (συνήθως 8 επαρκούν), με το πρώτο TE να είναι γύρω στα 2 msec και το τελευταίο στα 18-24 msec, ανάλογα με τις υπόλοιπες παραμέτρους που χρησιμοποιούνται (bandwidth, μήτρα απεικόνισης, flow compensation, πεδίο μέτρησης, κ.λ.π.). Η εικόνα που ακολουθεί δείχνει ένα παράδειγμα σε ασθενή χωρίς αιμοσιδήρωση του μυοκαρδίου, σε οκτώ ηχούς από 2,1 έως 18,4 msec, με σταθερή χρονική διαφορά μεταξύ τους (συνήθως όσο το ελάχιστο TE). Η μείωση της έντασης σήματος του μυοκαρδίου από την πρώτη στην τελευταία εικόνα είναι ορατή.



Εικόνα 4.3: Εικόνες που λήφθηκαν ταυτόχρονα σε ένα κράτημα αναπνοής, με cardiac-gating, και παλμοσειρά multi-echo gradient echo. Παρεπιπτόντως στις εικόνες απεικονίζεται επίσης και το ήπαρ.

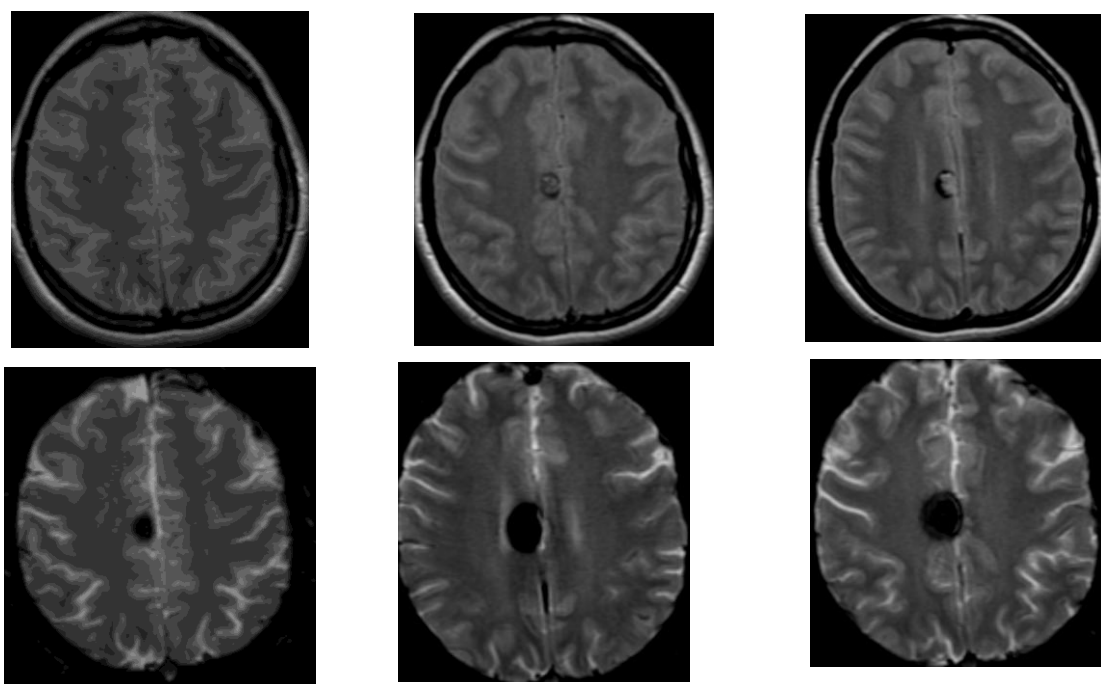
Η επιλογή της περιοχής μέτρησης γίνεται σε ειδικό workstation (GE Advantage Windows, με ειδικό λογισμικό της GE). Η έγχρωμη εικόνα δεξιά είναι συνθετική εικόνα βαρύτητας T_2^* , το λογισμικό δηλαδή υπολογίζει την σταθερά T_2^* και εν συνεχεία δημιουργεί εικόνας βαρύτητας T_2^* .



Εικόνα 4.4: Γραφική επιλογή της περιοχής ενδιαφέροντος για την μέτρηση (το μυοκάρδιο στην μωβ καμπύλη και το ήπαρ στην πράσινη καμπύλη) και η συνθετική έγχρωμη εικόνα βαρύτητας T_2^* αντιστοιχεί. Τα χρώματα (μαύρο για $T_2^* = 2$ και κόκκινο για $T_2^* = 70$, με τα ενδιάμεσα χρώματα στις ενδιάμεσες τιμές T_2^*).

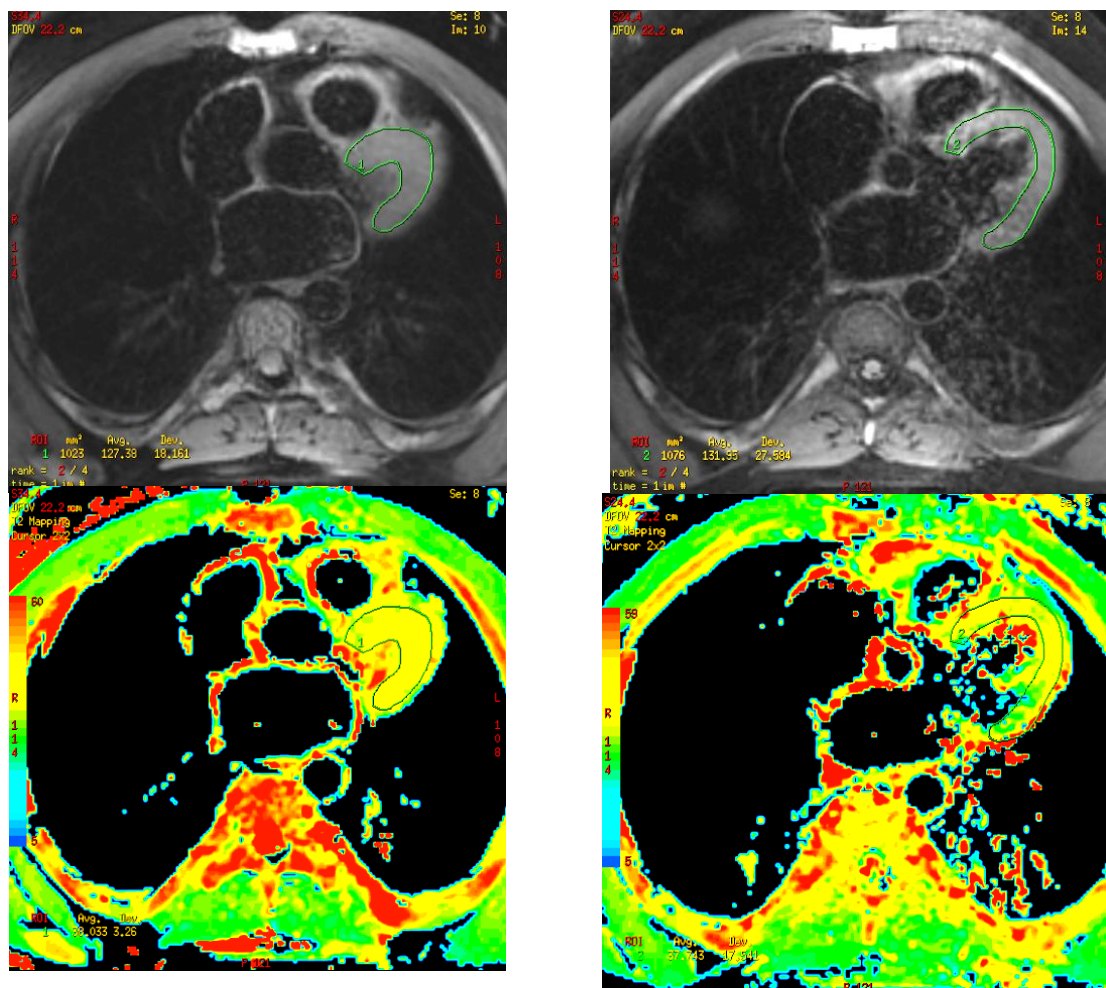
Μέτρηση της Σταθεράς T_2 του μυοκαρδίου

Στο πρωτόκολλο του Κέντρου αναφοράς γίνεται επίσης μέτρηση της σταθεράς T_2 για την καλύτερη αξιολόγηση της πιθανής υπερφόρτωσης σιδήρου, και συγκεκριμένα για να απαντηθεί το ερώτημα αν υπάρχει σίδηρος αποθηκευμένος στην αιμοσιδερίνη και όχι μόνο στην φερριτίνη. Πως; Σε προηγούμενο κεφάλαιο αναφερθήκαμε στην απαραίτητη συνθήκη για την σταθερά R_2 ($= 1/T_2$) για να επηρεαστεί από την παρουσία του σιδήρου: το νερό των ιστών πρέπει να μπορεί να πλησιάσει κοντά στο παραμαγνητικό κέντρο, κάτι που δεν μπορεί να συμβεί με την υδροφοβική αιμοσιδερίνη. Έτσι, η παρουσία της αιμοσιδερίνης περνά «απαρατήρητη» από την σταθερά R_2 , όπως δείχνουν και οι εικόνες από μια παλαιά βλάβη του εγκεφάλου που αιμορράγησε (σηραγγώδες αιμαγγείωμα), με σημαντική εναπόθεση αιμοσιδερίνης. Στις εικόνες T_2^* η «μαύρη τρύπα» οφείλεται στην αιμοσιδερίνη, η οποία προκαλεί σημαντικά υψηλότερη μαγνητική επιδεκτικότητα (magnetic susceptibility) από το υπόλοιπο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Στις αντίστοιχες εικόνες T_2 η βλάβη είναι λιγότερο ορατή (στην πρώτη εικόνα καθόλου ορατή).



Εικόνα 4.5: Στην πρώτη σειρά εικόνες T_2 από εγκέφαλο ασθενούς με σηραγγώδες αιμαγγείωμα και εναπόθεση αιμοσιδερίνης. Στην δεύτερη σειρά αντίστοιχες εικόνες T_2^* (στην ίδια ανατομική θέση).

Οι παρακάτω εικόνες δείχνουν την επιλογή της περιοχής μέτρησης του T2 στο μυοκάρδιο. Οι εικόνες λαμβάνονται με παλμοσειρά multi-echo (4 echoes) spin-echo. Τονίζουμε και πάλι ότι η παλμοσειρά αυτή δεν δίνει ίδιες τιμές με άλλες παλμοσειρές άλλων εταιριών και ισχύει μόνο για το εργαστήριο αναφοράς.



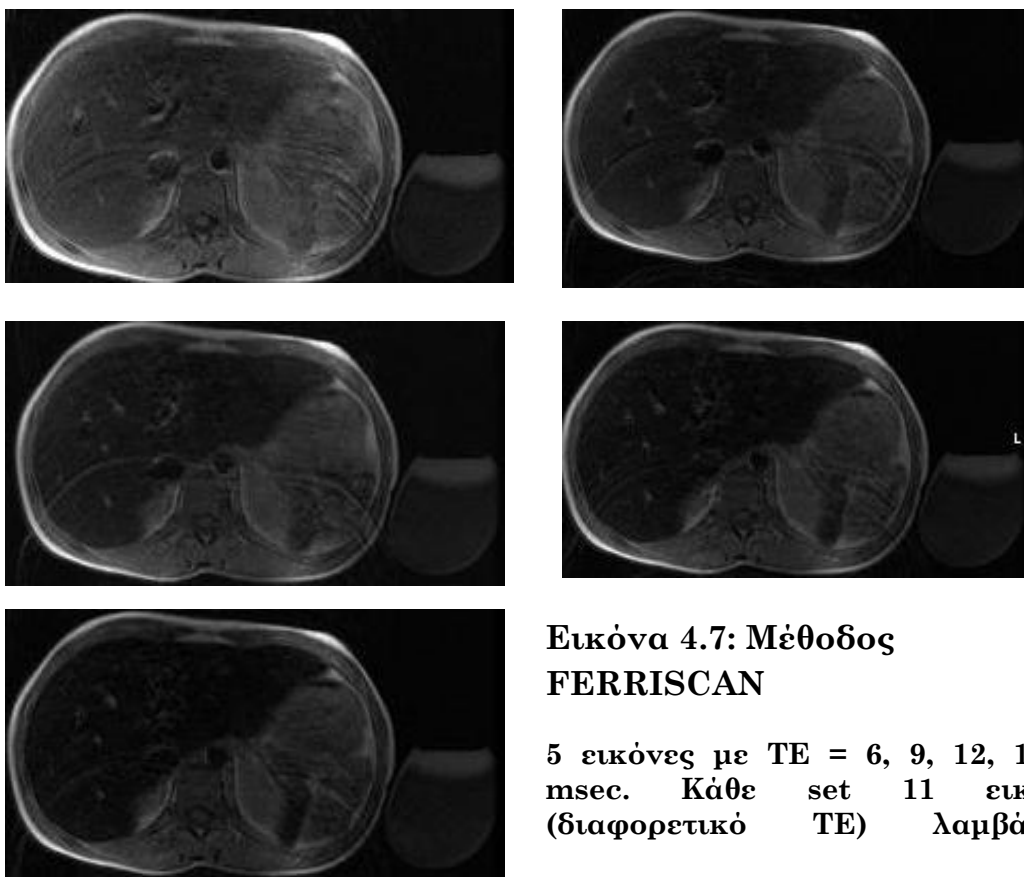
Εικόνα 4.6. Εικόνες T2 που λαμβάνονται με EKG-gating αλλά και αναπνευστική αντιστάθμιση (respiratory compensation) για καταστολή τεχνικών σφαλμάτων οφειλόμενων στην καρδιακή και αναπνευστική κίνηση.

Αξιολόγηση της υπερφόρτωσης σιδήρου στο ήπαρ

Για το ήπαρ έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι που βασίζονται είτε στο πηλίκο του σήματος του ήπατος ως προς το σήμα από κάποιον μυ, είτε με μέτρηση της σταθεράς R_2 , είτε της σταθεράς T_2^* . Η μέθοδος FERRISCAN βασίζεται στην μέτρηση της σταθεράς R_2 .

Η μέθοδος FERRISCAN

Η μόνη μέθοδος που έχει λάβει άδεια για κλινική χρήση από το FDA είναι η μέθοδος FERRISCAN (λήψη 11 εικόνων στο ήπαρ που καλύπτουν περίπου 70-90% του συνόλου του ήπατος, με 5 διαφορετικές τιμές του TE, από 6-18 msec σε βήματα των 3 msec). Τυπικές εικόνες για έναν ασθενή με μεγάλη υπερφόρτωση σιδήρου στο ήπαρ δίνονται πάρα κάτω.



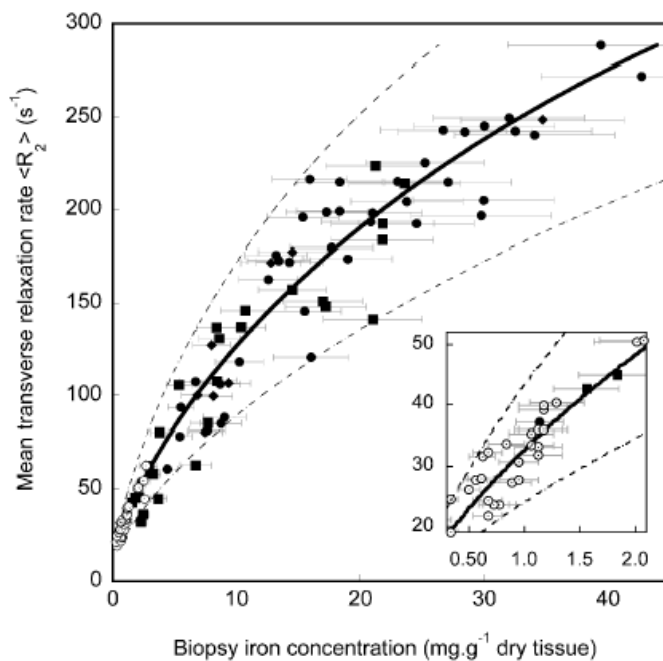
Εικόνα 4.7: Μέθοδος FERRISCAN

5 εικόνες με TE = 6, 9, 12, 15, 18 msec. Κάθε set 11 εικόνων (διαφορετικό TE) λαμβάνεται

Η μέθοδος FERRISCAN είναι δημιούργημα του Αυστραλού φυσικού Tim St. Pierre στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Η μέτρηση του R_2 ($= 1/T_2$) γίνεται σε όλα τα pixels της κάθε εικόνας, και με έναν έξυπνο αλγόριθμο αλλά και την επιτήρηση ενός φυσικού εξειδικευμένου στην τεχνική αφαιρούνται οι μετρήσεις που προέρχονται από αγγεία αλλά και περιοχές με έντονα κινητικά σφάλματα. Εν συνεχεία γίνεται ένα ιστόγραμμα με την συχνότητα των διαφόρων τιμών του R_2 που υπολογίζονται και ορίζεται η μέση τιμή. Με βάση δε την μέση τιμή υπολογίζεται η συγκέντρωση σιδήρου από την εξίσωση που προέκυψε από την συσχέτιση βιοψιών ήπατος και μετρήσεων, αποτέλεσμα των οποίων είναι η εξίσωση:

$$[\text{Fe}]_{R2\text{-SP}} = \left(29.75 - \sqrt{900.7 - 2.283R_2} \right)^{1.424}$$

Η σταθερά R_2 δεν έχει γραμμική συσχέτιση με τον συνολικό σίδηρο (φερριτίνη και αιμοσιδερίνη) στο ήπαρ, αναμενόμενο αν λάβουμε υπ' όψιν ότι ο μηχανισμός R_2 δεν «βλέπει» την αιμοσιδερίνη, και καθώς αυξάνεται η αιμοσιδερίνη με την αύξηση του συνολικού σιδήρου στο ήπαρ η απόκλιση από την γραμμικότητα είναι περισσότερο εμφανής.



Εικόνα 4.8: Γραφική παράσταση της σταθεράς R_2 με την συγκέντρωση σιδήρου που μετρήθηκε στις βιοψίες.

Για να χρησιμοποιήσει κάποιος την τεχνική FERRISCAN και να πάρει πιστοποιημένα αποτελέσματα πρέπει να κάνει κάποιες μετρήσεις με phantoms της Εταιρίας FERRISCAN, να στείλει τις μετρήσεις μέσω Internet στην FERRISCAN και εν συνεχεία να λάβει πιστοποίηση για 6 μήνες. Η πιστοποίηση ανανεώνεται με νέες μετρήσεις σε phantom κάθε 6 μήνες.

Οι εικόνες των ασθενών που λαμβάνονται σε πιστοποιημένο μαγνήτη σύμφωνα με το πρωτόκολλο FERRISCAN αποστέλλονται μέσω Internet στην Εταιρία και σε 2-3 μέρες

η Εταιρία αποστέλλει τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ, όπως φαίνεται στην παρα κάτω εικόνα.



Liver Iron Concentration Report

Report No: 10005272_S06

Scan Date: 12 May 2008

Patient ID:

Analysis Date: 14 May 2008

Name:

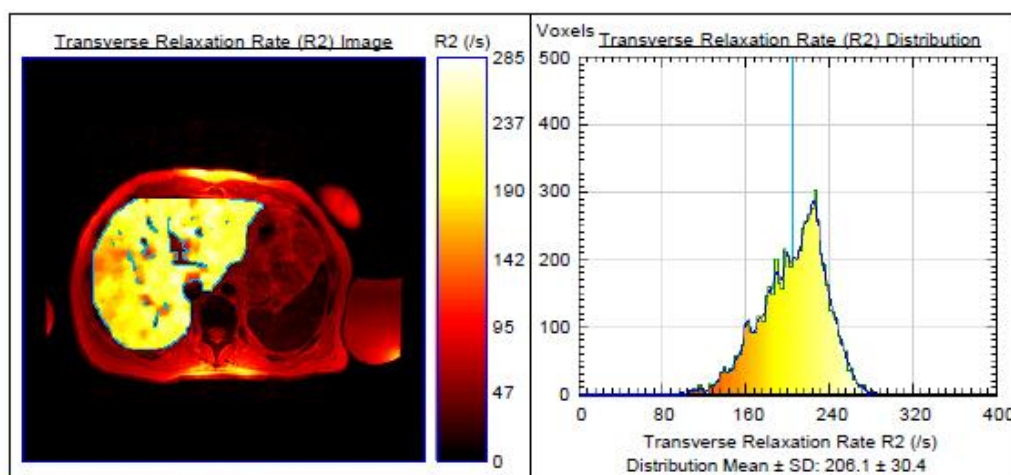
Referrer:

Birth Date: 09 Oct 1971

MRI Centre: Institute Euromedica -
Encephalos, Greece

Average Liver Iron Concentration	23.0 mg/g dry tissue	(NR: 0.17-1.8)
	411 mmol/kg dry tissue	(NR: 3-33)

Normal range (NR) is taken from Bassett et. al., Hepatology 1986; 6: 24-29.



Authorised by: Service Centre Manager

Resonance Health Analysis Services Pty Ltd ABN: 11 092 813 244

Level 1, 216 Stirling Hwy, Claremont, WA 6010, AUSTRALIA. T: +61 (0)8 9286 5300 E: support@ferriscan.com Web: www.ferriscan.com

Εικόνα 4.9: Η αναφορά της Εταιρίας FERRISCAN για τη συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ

Τυπική χρέωση για τις υπηρεσίες της FERRISCAN είναι 200 ευρώ ανά εξέταση, επειδή όμως δεν καλύπτεται από τα Ταμεία προς το παρόν στην Ελλάδα έχει χρησιμοποιηθεί μόνον από Φαρμακευτικές Εταιρίες στα πλαίσια Κλινικών Μελετών.

Υπολογισμός της συγκέντρωσης του ηπατικού σιδήρου με την τεχνική R₂*^{*}

Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής R₂* για το ήπαρ είναι ο εξαιρετικά σύντομος χρόνος εξέτασης (<1 min), η μεγαλύτερη ευαισθησία της μεθόδου για όλους τους αποθηκευτικούς τρόπους σιδήρου (φερριτίνη και αιμοσιδερίνη), η μεγάλη επαναληπτικότητα της μεθόδου αλλά και τα επιπρόσθετα «μυστικά» που κρύβουν τα δεδομένα και μόλις τελευταία αποκωδικοποιήθηκαν στο εργαστήριο αναφοράς (αδημοσίευτα αποτελέσματα από τον Κο Ε.Δ. Γκότση). Συγκεκριμένα τα ίδια δεδομένα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της σταθεράς R₂* εμπεριέχουν πληροφορίες για πιθανή λιπώδη διήθηση του ήπατος και με τον κατάλληλο αλγόριθμο (υπό δημοσίευση από τον Κο. Ε.Δ. Γκότση, υπεύθυνο του Εργαστηρίου αναφοράς) υπολογίζεται επιπρόσθετα ο λόγος λιπώδους διήθησης (fat fraction).

Στο πρωτόκολλο του Εργαστηρίου αναφοράς για τον ηπατικό σίδηρο λαμβάνονται 6-12 τομές που καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος (ανάλογο με εκείνο του FERRISCAN) με παλμική ακολουθία πολλαπλών ηχών (16 echoes) από τις οποίες επιλέγονται οι κατάλληλες περιοχές ενδιαφέροντος (μένουν εκτός αγγεία και προφανείς περιοχές με αυξημένες τιμές μαγνητικής επιδεκτικότητας στην εγγύτητα του παχέος εντέρου). Ο υπολογισμός της σταθεράς R₂* σε κάθε τομή υπολογίζεται σε PC με το πρόγραμμα **GRAFIT**, με ειδικό αλγόριθμο που έγραψε ο Κοσ. Ε.Δ. Γκότσης (multi-exponential least squares fit με offset). Εν συνεχεία υπολογίζεται η μέση τιμή της σταθεράς R₂* (όπως και στην μέθοδο **FERRISCAN**) και εν συνεχεία ο υπολογισμός της συγκέντρωσης του σιδήρου γίνεται με βάση την εξίσωση του John Wood, όπως φαίνεται και στην πάρα κάτω γραφική παράσταση του R₂* versus LIC (συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου από βιοψίες που διενήργησε το εργαστήριο του John Wood)ref. Στην γραφική παράσταση είναι σαφής η γραμμικότητα της σχέσης μεταξύ R₂* και συνολικού σιδήρου, αναμενόμενο αν αναλογιστούμε ότι ο «μηχανισμός» R₂* «βλέπε» όλες τις αποθηκευτικές σιδήρου (φερριτίνη και αιμοσιδερίνη). Για παράδειγμα για έναν φυσιολογικό μάρτυρα με ηπατικό R₂* = 30 s⁻¹ η πάρα πάνω εξίσωση δίνει συγκέντρωση σιδήρου 1,0 mg/g ξηρού ιστού. Ενώ για έναν ασθενή με R₂* = 1000 s⁻¹ (τυπική τιμή βαριάς αιμοσιδήρωσης του ήπατος) δίνει 25,6 mg/g ξηρού ιστού.

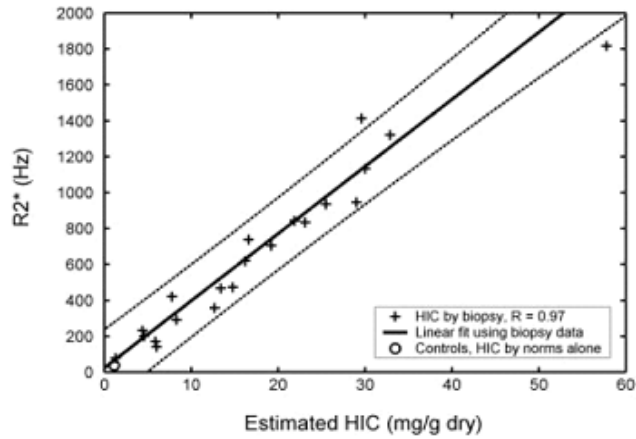
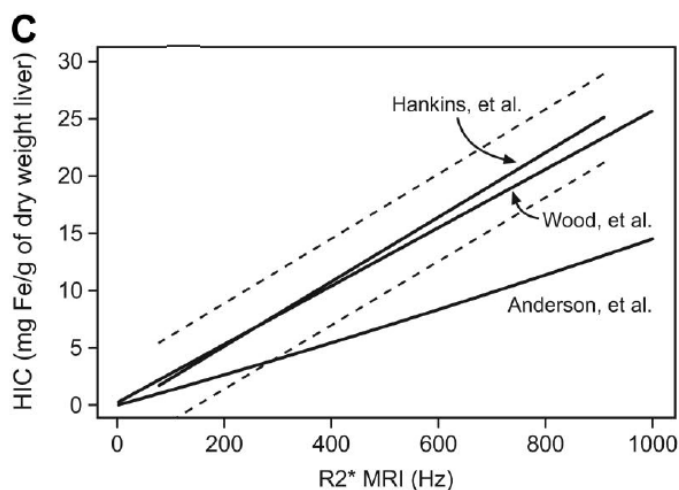


Figure 1. Plot of transverse relaxivity R_2^* ($1/T_2^*$) versus biopsied hepatic iron concentration (HIC) in 21 patients (23 biopsies). R_2^* has units of hertz and HIC has units of milligram per gram dry weight of liver. R value was 0.97, and dashed lines indicate 95% prediction intervals for the regression. Average R_2^* value for 13 healthy controls is shown for comparison \circ , plotted using an HIC value estimated from normative data (no biopsy). Repeat MRI and biopsy examinations as well as control data were excluded from statistical calculations.

$$[Fe]_{R_2^*} = .0254 \times R_2^* + 0.202$$

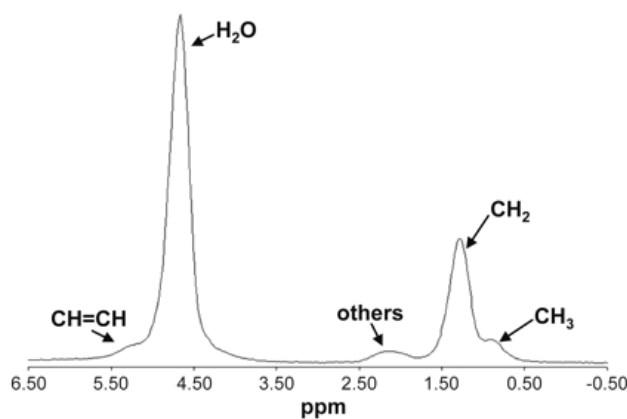
Εικόνα 4.10: Γραφική παράσταση της σταθεράς R_2^* versus LIC (συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου από βιοψίες που διενήργησε το εργαστήριο του John Wood).

Στην πορεία και άλλα εργαστήρια έκαναν βιοψίες ήπατος και συσχέτισαν την σταθερά R_2^* με τα αποτελέσματα των βιοψιών, με σχετικά καλή συμφωνία. Τα παλαιότερα αποτελέσματα της Anderson et al. είχαν βασιστεί σε τιμές R_2^* που ήταν υπερτιμημένες και αυτό δικαιολογεί την μεγάλη απόκλιση από τον Wood et al. και Hankins et al.

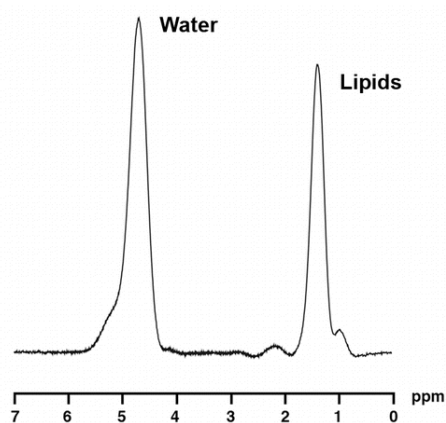


Εικόνα 4.11: Γραφικό για την συγκέντρωση σιδήρου από διαφορετικά εργαστήρια.

Οι τιμές TE που χρησιμοποιούνται στην παλμική ακολουθία για την μέτρηση του R_2^* δίδονται στον παρα κάτω πίνακα. Το σήμα στο ήπαρ είναι κυρίως από τα μόρια του νερού του ήπατος. Σε περιπτώσεις όμως λιπώδους διήθησης του ήπατος υπάρχει συνεισφορά από τα μόρια των λιπιδίων, κυρίως τριγλυκερίδια και VLDL και σε μικρότερο βαθμό LDL και HDL, σε διαφορετικές όμως συχνότητες συντονισμού. Σε μαγνητικό τομογράφο 1,5 T η διαφορά στην συχνότητα συντονισμού για τα τριγλυκερίδια είναι 217 Hz. Το αντίστροφο αυτής της τιμής είναι 4,6 msec. Το σήμα που μετράται στον μαγνητικό τομογράφο είναι το άθροισμα του σήματος του νερού και των λιπιδίων (ιδε επόμενες δύο εικόνες μαγνητικής φασματοσκοπίας) και είναι βέβαια συνάρτηση του TE.



4.12α



4.12β

Εικόνα 4.12α και 4.12β: Μαγνητική φασματοσκοπία ήπατος με λιπώδη διήθηση (~20% και 40%, αντιστοίχα) που υπολογίζεται από το πηλίκο του σήματος του λίπους ως προς το άθροισμα του σήματος του λίπους και του νερού

Η μαγνητική φασματοσκοπία είναι η πιο ακριβής μέθοδος για την μέτρηση της λιπώδους διήθησης, ελάχιστοι όμως μαγνήτες είναι εφοδιασμένοι με το λογισμικό αυτό και ως εκ τούτου η δυνατότητα υπολογισμού της λιπώδους διήθησης από μια standard παλμική ακολουθία είναι επιθυμητό και χρήσιμο.

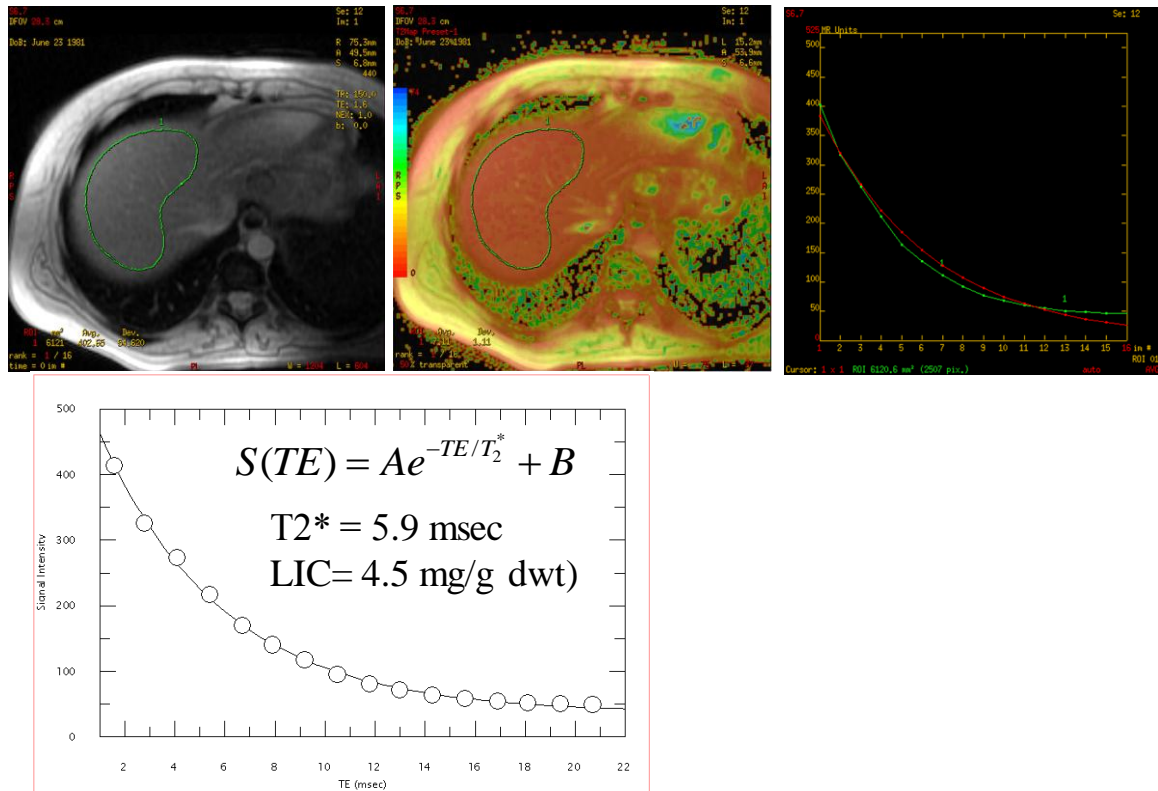
Όταν το TE = 4,6 msec (η αντίστροφη τιμή της διαφοράς συντονισμού νερού και λιπιδίων) και ακέραια πολλαπλάσια αυτής της τιμής το σήμα είναι «σε φάση», το μέγιστο δυνατό. Όταν η τιμή αυτή είναι 2,3 msec ή ακέραια πολλαπλάσια αυτής της

τιμής το σήμα είναι «εκτός φάσης», το ελάχιστο δυνατό. Ανάμεσα σε αυτές τις στιγμές οι τιμές του σήματος ακολουθούν την σταθερά T2* αλλά και ημιτονοειδώς το σήμα του λίπους από την μέγιστη στην ελάχιστη τιμή του. Στον Πίνακα οι τιμές TE κοντά «σε φάση» ή «εκτός φάσης» σημειώνονται με κόκκινο και μπλε χρώμα αντίστοιχα.

Echo number	TE (msec) 160x256 matrix	TE (msec) 128x128 matrix	In phase Out of phase TE values
*****	*****	*****	*****
1	1.6	1.2	
2	2.9	2.0	2.3
3	4.2	2.7	4.6
4	5.4	3.5	
5	6.7	4.3	6.9
6	8.0	5.1	
7	9.3	5.8	9.2
8	10.6	6.6	
9	11.9	7.4	11.5
10	13.2	8.2	13.8
11	14.5	8.9	
12	15.7	9.7	16.1
13	17.0	10.5	
14	18.3	11.3	18.4
15	19.6	12.1	
16	20.9	12.8	20.7

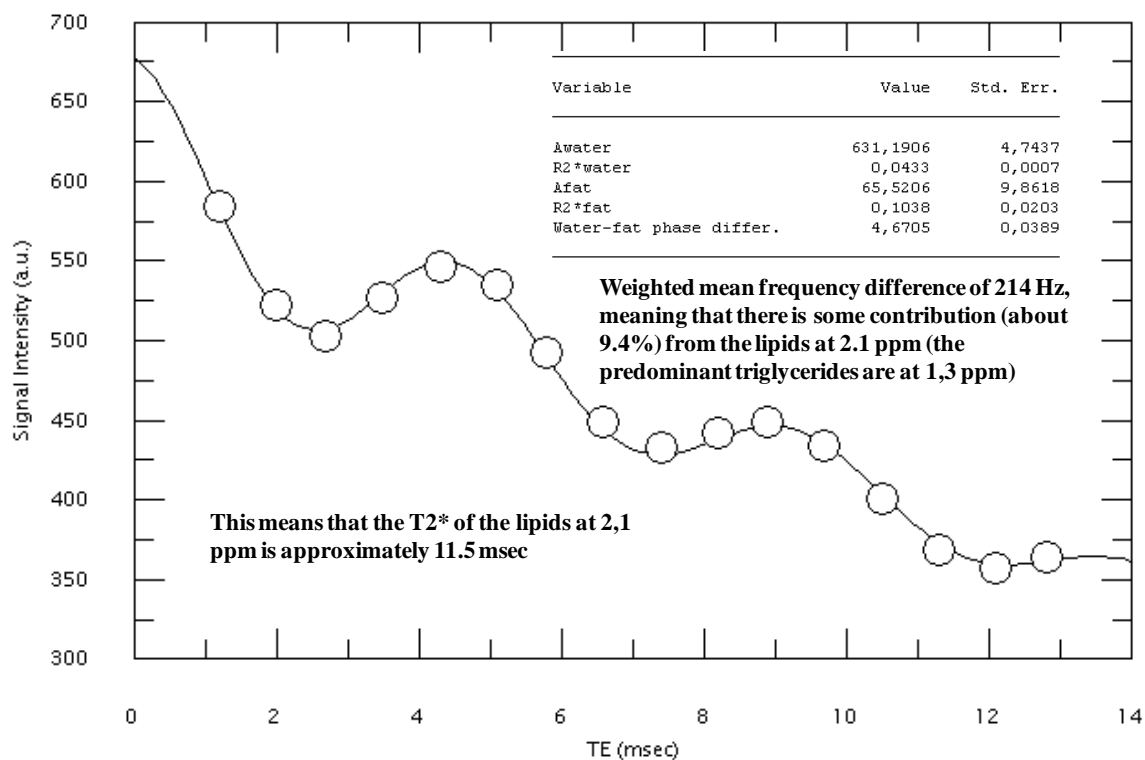
Εικόνα 4.13: Πίνακας με τις πραγματικές τιμές TE που χρησιμοποιούνται σε δύο διαφορετικές εκδοχές της παλμικής ακολουθίας και οι τιμές TE για μέγιστα και ελάχιστα.

Οι εικόνες που ακολουθούν δείχνουν παραδείγματα με και χωρίς λιπώδη διήθηση ήπατος, όπου το σήμα ακολουθεί μια μονοεκθετική φθίνουσα πορεία στην πρώτη περίπτωση και μια πιο περίπλοκη σχέση επί λιπώδους διήθησης.



Εικόνα 4.14: Μέτρηση του σήματος σε ασθενή χωρίς λιπώδη διήθηση. Least-squares fit των δεδομένων χωρίς και με offset, αντίστοιχα, δείχνει την ανάγκη για τον κατάλληλο αλγόριθμο (με offset B, όπως γράφεται στην εξίσωση). Η τρίτη εικόνα στην πάνω σειρά είναι κατ' ευθείαν από τον μαγνητικό τομογράφο (χωρίς offset) ενώ η εικόνα της δεύτερης σειρά είναι από το πρόγραμμα σε PC (Grafitt) με offset B όπως φαίνεται στην εξίσωση που χρησιμοποιείται.

Σε περιπτώσεις ήπατος που εκτός από την υπερφόρτωση σιδήρου υπάρχει και λιπώδης διήθηση είναι σαφές ότι μονο-εκθετική συνάρτηση δεν μπορεί να περάσει επιτυχώς μέσα από τα πειραματικά δεδομένα (επόμενη εικόνα). Όμως η ίδια παλμική ακολουθία εμπεριέχει όλες τις πληροφορίες για την λιπώδη διήθηση, απομένει μόνο να βρεθεί ο κατάλληλος αλγόριθμος για την «άντληση» αυτών των πληροφοριών. Αδημοσίευτη εργασία από το Εργαστήριο αναφοράς (Ε.Δ. Γκότσης, 2014) δείχνει πως μπορούν να αντληθούν αυτές οι πληροφορίες από το ίδιο σετ δεδομένων που λαμβάνονται για την μέτρηση του σιδήρου.



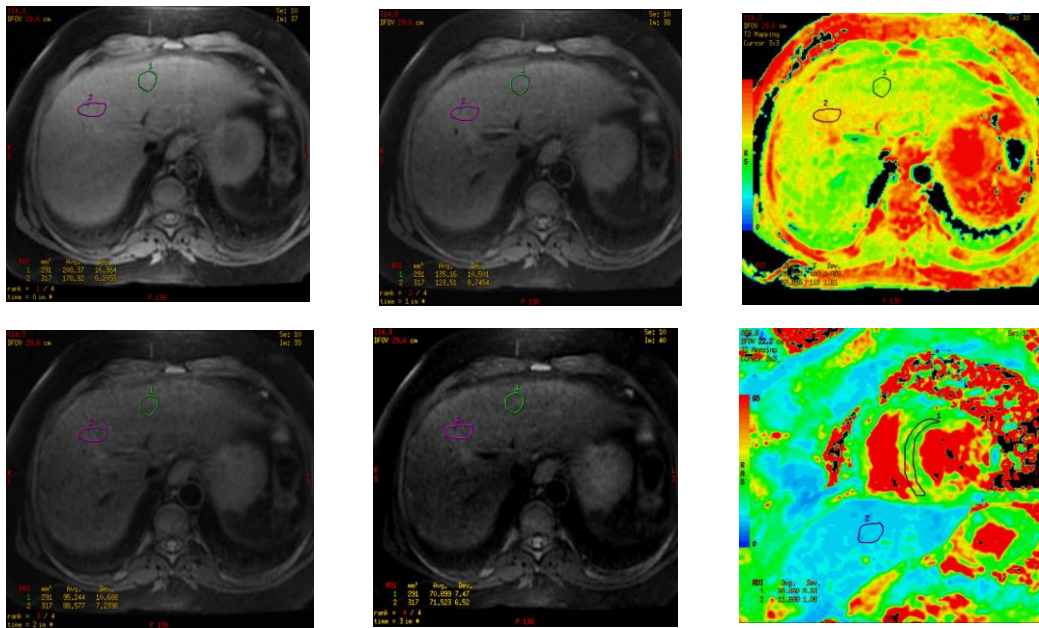
Εικόνα 4.15: Ασθενής με ελάχιστη υπερφόρτωση σιδήρου (καλή αποσιδήρωση), με σημαντική όμως λιπώδη διήθηση (9,4%). Η καμπύλη είναι η εξίσωση από την αδημοσίευτη εργασία του Ε.Δ. Γκότση (με την άδειά του για χρήση στην παρούσα διπλωματική).

Ακολουθούν δύο παραδείγματα με μετρήσεις T_2 και T_2^* σε δύο διαφορετικούς ασθενείς. Στον ασθενή του παραδείγματος 1 η σταθερά T_2^* είναι σαφώς παθολογική (Φ.Τ. > 20 msec), όμως η σταθερά T_2 είναι φυσιολογική (Φ.Τ. > 33,0 msec). Στον ασθενή του παραδείγματος 2 η σταθερά T_2^* είναι ίδια με τον προηγούμενο ασθενή (11,0 msec) και η σταθερά $T_2 = 23,6$ msec, σαφώς παθολογικές και οι δύο τιμές. Τι συμβαίνει;

Αυτό που σημειώσαμε στο θεωρητικό μέρος αυτής της εργασίας: ότι δηλαδή ο μηχανισμός T_2 δεν «βλέπει» την αιμοσιδερίνη ενώ ο μηχανισμός T_2^* «βλέπει» τον σίδηρο και της φερριτίνης και της αιμοσιδερίνης. Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι στον ασθενή του παραδείγματος 1 όλος ο σίδηρος είναι υπό μορφή αιμοσιδερίνης και δεν είναι ορατός από τον μηχανισμό T_2 .

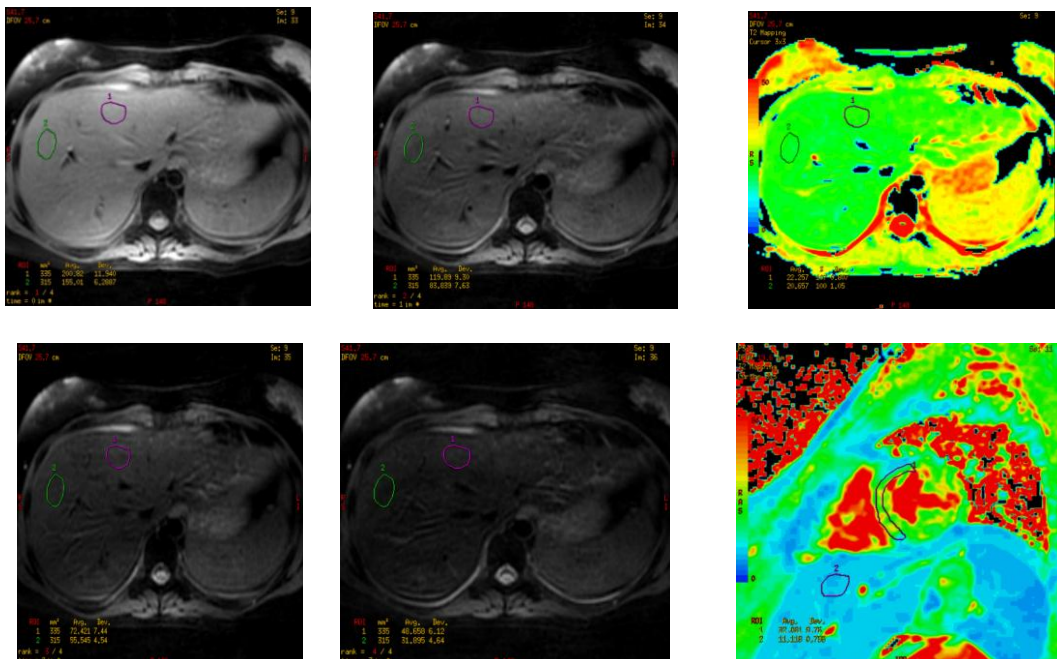
Στον ασθενή του δεύτερου παραδείγματος φαίνεται πως ο σίδηρος αποθηκευμένος στην φερριτίνη και είναι «ορατός» και από τους δύο μηχανισμούς. Χρησιμοποιώντας και τις δύο μετρήσεις το πρωτόκολλο έχει και την υψηλή ευαισθησία του μηχανισμού T_2 αλλά και την υψηλή ευαισθησία του μηχανισμού T_2 (μόνο φερριτίνη). Αυτός είναι και ο λόγος που στο Εργαστήριο αναφοράς γίνονται οι διπλές μετρήσεις του T_2 και του T_2^* .

Example 1: $T_2 = 34,9$ msec (normal), $T_2^* = 11,0$ msec (LIC = 2,5 mg/g dwt)



Εικόνα 4.16: Multi-echo T_2 εικόνες και συνθετικές εικόνες T_2 (άνω δεξιά) και T_2^* (κάτω δεξιά). Συμπέρασμα: σίδηρος στην αιμοσιδερίνη. (Με την άδεια του Ε.Δ. Γκότση, αδημοσίευτη εργασία).

Example 2: $T_2 = 23,6$ msec, $T_2^* = 11,0$ msec



Εικόνα 4.17: Multi-echo T_2 εικόνες και συνθετικές εικόνες T_2 (άνω δεξιά) και T_2^* (κάτω δεξιά). Συμπέρασμα: σίδηρος κυρίως στην φερριτίνη. (Με την άδεια του Ε.Δ. Γκότση, αδημοσίευτη εργασία).

4.1 Αποτελέσματα απο μετρήσεις ασθενών

Στο Κέντρο αναφοράς από το οποίο αντλήσαμε τα δεδομένα για την διπλωματική εξετάζονται από το 2000 έως σήμερα 540-650 πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς κάθε χρόνο, δηλαδή ασθενείς που χρήζουν μετάγγισης αίματος κάθε 10-25 μέρες, με β-Μεσογειακή αναιμία. Συγκρίναμε 542 ασθενείς του 2006 με 603 ασθενείς του 2013 (κυρίως ίδιοι ασθενείς που εξετάζονται μια φορά τον χρόνο). Η μέση συγκέντρωση του ήπατος το 2006 ήταν 13,4 mg/g ξηρού ιστού, ενώ το 2013 ήταν 6,5 mg/g ξηρού ιστού, μείωση κατά περίπου 50%. Αυτή η δραματική μείωση της συγκέντρωσης του σιδήρου στο ήπαρ (LIC) πιστώνεται εν πολλοίς στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπεία αποσιδήρωσης αλλά και στην καλύτερη δοσολογία των χειλικών παραγόντων αποσιδήρωσης που βασίζεται πλέον στην ποσοτική αξιολόγηση της μαγνητικής τομογραφίας.

Μια άλλη σημαντική παράμετρος είναι η τιμή T_2^* στο μυοκάρδιο. Για τους ίδιους προαναφερθέντες ασθενείς η τιμή T_2^* στο μυοκάρδιο το 2006 ήταν 23,8 msec ενώ το 2013 ήταν 30,6 msec. Ο αριθμός των ασθενών με $T_2^* < 10$ msec (το κατώτερο κατώφλι «ασφαλείας») ήσαν 88 το 2006, ενώ το 2013 ο αριθμός των ασθενών μειώθηκε στους 37.

Τέλος, η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης των ασθενών το 2006 ήταν 67,0% (από 27,5-77,4)% ενώ το 2013 βρέθηκε να είναι 68,4% (35,5-78,7)%. Συγκριτικά με τα αποτελέσματα του 2000, στην αρχή της χρήσης της ποσοτικής μαγνητικής τομογραφίας για την μέτρηση του σιδήρου του μυοκαρδίου και του ήπατος σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς η διαφορά είναι πολύ πιο μεγάλη. Αδρά, οι περισσότεροι ασθενείς τότε είχαν βαριά αιμοσιδήρωση του ήπατος (μέση τιμή LIC >20 mg και οι μισοί τουλάχιστον ασθενείς είχαν παθολογικό T_2^* στο μυοκάρδιο. Η καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπεία και η εισαγωγή νέων χειλικών παραγόντων αποσιδήρωσης, καθώς και συνδυαστικές θεραπείες δύο φαρμάκων οδήγησε στην σημαντική αποσιδήρωση των ασθενών, και αύξησε δραματικά το μέσο προσδόκιμο ζωής από 25 την δεκαετία του 80 και τα 35 στην δεκαετία του 90 σε πάνω από 55 σήμερα, καθώς και πολύ καλύτερη ποιότητα ζωής. Πολλοί ασθενείς κατάφεραν και έγιναν γονείς και απαλλάγησαν από πολλές επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης, όπως διαβήτης αλλά και πολλά άλλα ενδοκρινολογικά προβλήματα.

Συμπέρασμα

Η ποσοτική μαγνητική τομογραφία ήπατος και μυοκαρδίου έχει – και δικαίως από τα αποτελέσματα- συμβάλει σημαντικά στην διαχείριση της υπερφόρτωσης σιδήρου πολυμεταγγιζόμενων ασθενών με β-Μεσογειακή αναιμία αλλά και άλλων ομάδων τα τελευταία χρόνια, όπως αιμοχρωμάτωσης αλλά και κάποιων μορφών λευχαιμίας που επίσης μεταγγίζονται συχνά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Κανδαράκης Ι. Ιατρική Φυσική-Βιοϊατρική Τεχνολογία: Πυρηνική Ιατρική. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις “Αράκυνθος”, έκδοση 2008, σελίδες 437, ISBN: 978-960-91034-8-0.
- [2] Κανδαράκης Ι. Ιατρική Φυσική-Βιοϊατρική Τεχνολογία: Ακτινοδιαγνωστική. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις “Αράκυνθος”, έκδοση 2008, σελίδες 352, ISBN: 978-960-89768-1-8.
- [3] Καρατόπης Α.- Κανδαράκης Ι. Ιατρική Φυσική-Βιοϊατρική Τεχνολογία: Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις “Αράκυνθος”, έκδοση 2008, σελίδες 397, ISBN: 978-960-91034-9-7.
- [4] Kandarakis I., Cavouras D., Panayiotakis G.S., Triantis D., and Nomicos C.D. “An experimental method for the determination of spatial frequency dependent detective quantum efficiency (DQE) of scintillators used in x-ray imaging detectors”. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A., (Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment) 399, 335-342, 1997.
- [5] Απόστολος Χ. Καραντάνας, «Μαγνητική τομογραφία», Εκδόσεις ΒΗΤΑ .
- [6] Κουτσούρης, Νικήτα, Παυλόπουλος «Ιατρικά απεικονιστικά συστήματα», Εκδόσεις Τζιόλα, 2004.
- [7] «Foundations of medical imaging», Zang-hee Cho, Joier.Jones, Manbir Singh.
- [8] J. Hennig (2010). How RARE Came to China: Early Days of MRI στην Encyclopedia of Magnetic Resonance.
- [9] J. Hennig (2008). Ultra high field MR: useful instruments or toys for the boys?
- [10] I. P. Gerathanassis, C. Vakka and A. Troganis, “17O NMR Studies of the Solvation State of Cis/Trans Isomers of Amides and Model Protected Peptides”, J.Magn.Reson., (B),111, 220-229 (1996).
- [11] Cao A, Saba L, Galanello R, Rosatelli M. Molecular diagnosis and carrier screening for B-thalassemia. J Am Med Assoc. 2007;278:1273-1277.
- [12] Cappellini M-D, Cohen A, Elefteriou A, Piga A, TaherA. Επιμέλεια:Συντακτική Ομάδα του Ελληνικού Περιοδικού για την Θαλασσαιμία και τη Δρεπανοκυτταρική νόσο. Εκδ., Πλέτσας Κ, Κάρδαρη Ζ, ΟΕ, Αθήνα, 2010.
- [13] Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5: 11.

- [14] Berdoukas V, Farmaki K, Carson S, Wood J, Coates T. Treating thalassemia major-related iron overload: the role of deferiprone. *J Blood Med.* 2012;3:119-29.
- [15] Καράγιωργα-Λαγανά Μ, Βερδούκας Β. Αποσιδήρωση στη Μείζονα Μεσογειακή Αναιμία. *Haema.* 2011;2(3):297-303
- [16] Λαδής Β, Γραφάκος Σ. Θεραπευτική αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας (I) Μεταγγίσεις -Σπληνεκτομή - Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων. *Haema.* 2011;2(3): 304-312.
- [17] Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010;148(3):466–475.
- [18] Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis E, Kattamis C. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:445–450.
- [19] Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in Thalassaemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Saf.* 2003;26(8):553-84.
- [20] Κουτελέκος Ι. Παράγοντες που σχετίζονται με ψυχιατρικές διαταραχές απόμων με μεσογειακή αναιμία. *Το Βήμα του Ασκληπιού.* 2013;12(2):167-174.
- [21] Loukopoulos D. Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years. *Indian J Med Res.* 2011; 134(4): 572–576.
- [22] Jeff W. M. Bulte, Georgina F. Miller, Josef Vymazal, Rodney A. Brooks, Joseph A. Frank, Hepatic Hemosiderosis in Non-Human Primates: Quantification of Liver Iron Using Different Field Strengths.
- [23] John C. Wood, Michelle Aguilar, Maya Otto-Duessel, Hanspeter Nick, Marvin D. Nelson, 2nd and Rex Moats, Influence of Iron Chelation on R1 and R2 Calibration Curves in Gerbil Liver and Heart, *Magnetic Resonance in Medicine* 60:82–89 (2008).
- [24] Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, Loutradi A, Loukopoulos D. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. 2004 Sep;126(5):736-42.

- [25] Vincenzo Positano, Alessia Pepe, Maria Filomena Santarelli, Anna Ramazzotti, Antonella Meloni, Daniele De Marchi, Brunella Favilli, Eliana Cracolici, Massimo Midiri, Anna Spasiano, Massimo Lombardi and Luigi Landini, Multislice multiecho T2 cardiac magnetic resonance for the detection of heterogeneous myocardial iron distribution in thalassaemia Patients, www.interscience.wiley.com) DOI:10.1002/nbm.1382, Published online in Wiley InterScience: 2009
- [26] Efthymia Alexopoulou, MD, Fotini Stripeli, MD, Panagiotis Baras, PhD, Ioannis Seimenis, PhD, Antonis Kattamis, MD, Vasilis Ladis, MD,
- [27] Efstathios Efstathopoulos, MSc, PhD, Elias N. Brountzos, MD, Alexis D. Kelekis, MD, and Nikolaos L. Kelekis, MD, R2 Relaxometry With MRI for the Quantification of Tissue Iron Overload in β -Thalassaemic Patients, *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING* 23:163–170 (2006).
- [28] FLORISM . J. ZUYDERHOUDT, J AN W. SINDRAMJO, ANNESJ . M. MARX, GEORGE G . A. JORNINGA, ND JACOBUS VAN GOOL, The Amount of Ferritin and Hemosiderin in The Livers of Patients with Iron-Loading Diseases, Vol. 3, No. 2, pp. 232-235, 1983, Printed in. U.S.A.
- [29] Alan R. Cohen, Renzo Galanello, Dudley J. Pennell, Melody J. Cunningham, and Elliott Vichinsky, *Thalassaemia*, American Society of Hematology. Hematology 2004.
- [30] Gianvincenzo Sparacia, Aurelia Banco, Massimo Midiri, and Alberto Iaia, MR Imaging Technique for the Diagnosis of Pituitary Iron Overload in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassaemia Major, *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1905–1907, November 1998.
- [31] Yves Gossuin, Pierre Gillis, Robert N. Muller and Aline Hocq, Relaxation by clustered ferritin: a model for ferritin-induced relaxation in vivo, *NMR IN BIOMEDICINE NMR Biomed.* 2007; 20: 749–756 Published online 2 March 2007 in Wiley InterScience, (www.interscience.wiley.com) DOI:10.1002/nbm.1140.
- [32] E.D. Gotsis, *CMR in β -THALASSEMIA*, Institute EUROMEDICA-ENCEPHALOS, HELLENIC OPEN UNIVERSITY, Athens, Greece.

- [33] E.D.Gotsis, K.N.Fountas, E.Z.Kapsalaki, P.Toulas, G.Peristeris, N.Papadakis "In vivo Proton MR Spectroscopy: The diagnostic possibilities of lipid resonances in brain tumors", *Anticancer Research* 16, 1565-1568, 1996.
- [34] K.N. Fountas, E.Z. Kapsalaki, E.D.Gotsis, N.Papadakis, J.S. Robinson Jr., "MR Spectroscopy of Brain Tumors", *Neurosurgery*, Vol 41, pg 763-4, 1997.