

ΣΧΟΛΗ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΦΥΣΙΚΟΥ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ



**Ογκομέτρηση του Ιππόκαμπου και της
Αμυγδαλής για Κατάθλιψη και Αλτσχάιμερ.
Σύγκριση με τη Φασματοσκοπία.**

Δημητρίου Ελένη

Αθήνα Ιούλιος 2012

Επιβλέπων Καθηγητής: κ. Αλεξόπουλος Θεόδωρος

.....
Δημητρίου Ελένη

Διπλωματούχος Εφαρμοσμένων Μαθηματικών
και Φυσικών επιστημών.

copyright© Δημητρίου Ελένη 2012

Με επιφύλαξη παντός Δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή αποθήκευση και διανομή της παρούσης εργασίας, εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικό ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σ' αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Στον πατέρα μου που έφυγε νωρίς,
στον Άγιο Εφραίμ
σ' αυτές τις απότομες στροφές
που βρεθήκαμε μαζί.

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Θεόδωρο Αλεξόπουλο Καθηγητή της σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών που μου εμπιστεύτηκε την παρούσα διπλωματική εργασία.

Δεν μπορώ να μην αναφερθώ στον κ. Ευστάθιο Γκότση Διευθυντή του τμήματος Μαγνητικού Τομογράφου στο διαγνωστικό κέντρο Euromedica -Εγκέφαλος ο οποίος με ανέχτηκε παρά το πολύ πιεστικό πρόγραμμα του και με καθοδήγησε στην συγγραφή και εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τους φίλους μου οι οποίοι ήταν πάντα στο πλευρό μου και με τις υποδείξεις αλλά και το ενδιαφέρον τους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτού του πτυχιακού κύκλου. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ντίνα που μ' έμαθε να βλέπω μπροστά, τον πατέρα μου για την δύναμη και την μητέρα μου για τα όνειρα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω το Ελληνικό κράτος, αν και δεν βρίσκεται και στην καλύτερη κατάσταση εξακολουθεί να μορφώνει τα παιδιά του δωρεάν.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ογκομέτρηση των δομών της αμυγδαλής και του Ιππόκαμπου σαν μια οντότητα, για ασθενείς με Αλτσχάιμερ, Κατάθλιψη, περιστατικά που εμφανίζουν ήπιες γνωσιακές διαταραχές καθώς και υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα οι μετρήσεις έγιναν χρησιμοποιώντας T1 σταθμισμένες στεφανιαίες τομές οι οποίες παραχωρήθηκαν από το αρχείο του κ. Γκότση.

Το δείγμα αφορούσε 28 ασθενείς με Αλτσχάιμερ, 23 με Κατάθλιψη, 17 που εμφανίζουν ήπιες γνωσιακές διαταραχές(MCI) και 21 υγιείς μάρτυρες. Το ερώτημα που κληθήκαμε να απαντήσουμε είναι εάν αυτή η απλή και οικονομική μέθοδος ογκομέτρησης δύναται να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για κλινική διάγνωση σε αντιδιαστολή με την ακριβότερη μεν ακριβέστερη δε φασματοσκοπία. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται σ' έναν πίνακα στο τρίτο κεφάλαιο όπου παρατίθεται αναλυτικά και η περιγραφή της μεθόδου την οποία χρησιμοποιήσαμε.

Λέξεις Κλειδιά

Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός, Ογκομέτρηση, Νόσος Αλτσχάιμερ, Κατάθλιψη, Φασματοσκοπία.

Abstract

The purpose of this undergraduate thesis is the volumetry of hippocampus and amygdala as an entity for Alzheimer's disease, Depression and mild cognitive impairment (MCI). In specific, T1-weighted images were used for the measures. The data was provided by the director of Magnetic Resonance Physics, Dr. Efstathios Gotsis at the Diagnostic Institute Euromedica-EGEPHALOS.

Volumetric analysis was performed manually with the usage of coronal MRI images. The data was derived from the case studies of 89 subjects, namely 28 subjects with Alzheimer's disease, 23 suffering from depression, 17 who displayed mild cognitive impairment and 21 healthy controls. The question that we aimed to answer was whether this simple and economic method for measuring the volumes can function as a tool for diagnostic purposes. Volumetric results were compared with spectroscopy and this comparison is illustrated in the third chapter. The scientific process that was followed is presented in the same chapter as well.

Keywords

Nuclear Magnetic Resonance, Volumetry, Alzheimer Disease, Depression, Spectroscopy.

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1

Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού.....	8
1.1 Ιστορική Αναδρομή.....	8
2.0 Βασικές αρχές της μαγνητικής τομογραφίας.....	9
2.1 Γενικά.....	9
2.2 Κλασσική Προσέγγιση.....	13
2.3 Κβαντική Προσέγγιση.....	15
2.3.1 Πως εφαρμόζεται στην πράξη ο μαγνητικός συντονισμός.....	15
2.3.2 Ηλεκτρονικό σπίν και μαγνητική ροπή.....	17
2.3.3 Κβαντομηχανική Περιγραφή.....	19
2.4 Στατιστική Κατανομή των καταστάσεων των σπιν..	21
2.5 Παλμός Εναλλασσόμενου Μαγνητικού Πεδίου B1....	24
2.6 Χρόνοι Χαλάρωσης.....	28
2.6.1 Χρόνος Αποκατάστασης T1.....	29
2.6.2 Χρόνος Αποκατάστασης T2.....	30
2.7 Απεικόνιση με Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό.....	33
2.7.1 Επιλογή Τομής.....	37
2.7.2 Κωδικοποίηση Συχνότητας.....	40
2.7.3 Κωδικοποίηση Φάσης.....	41
2.8 Μετασχηματισμός Fourier.....	42
2.9 Σήμα Μαγνητικού Τομογράφου.....	43
2.10 Ακολουθίες Μαγνητικού Συντονισμού.....	46
2.11 Μαγνητικός Τομογράφος τυπική δομή.....	48
2.12 Τεχνική Λήψης.....	50
2.13 Επίλογος.....	51

Κεφάλαιο 2

Ανάπτυξη φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού.....	53
2.1 Εισαγωγή.....	53
2.2 Χημική Μετατόπιση.....	54

2.3 Τεχνικές Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού.....	56
2.3.1 Single-Voxel φασματοσκοπία.....	57
2.4 Διαδικασίες Εφαρμογής τεχνικών εντοπισμένης Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού.....	61
2.4.1 Υποστήριξη(shimming).....	61
2.4.2 Συγκράτηση του νερού(water suppression).....	62
2.4.3 Ακολουθίες παλμών.....	62
2.5 Χημική Σύσταση.....	64
2.6 Εφαρμογές της Φασματοσκοπίας στην μείζονα Κατάθλιψη και τη νόσο Αλτσχάιμερ.....	66
Κεφάλαιο 3	
Μέθοδος Ογκομέτρησης- Συμπεράσματα και Συζήτηση	
3.1 Εισαγωγή.....	68
3.2 Περιγραφή της Μεθόδου Ογκομετρίας.....	69
3.3 Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	73
3.4 Συμπεράσματα και συζήτηση.....	86
Βιβλιογραφία.....	91

Κεφάλαιο 1 :Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

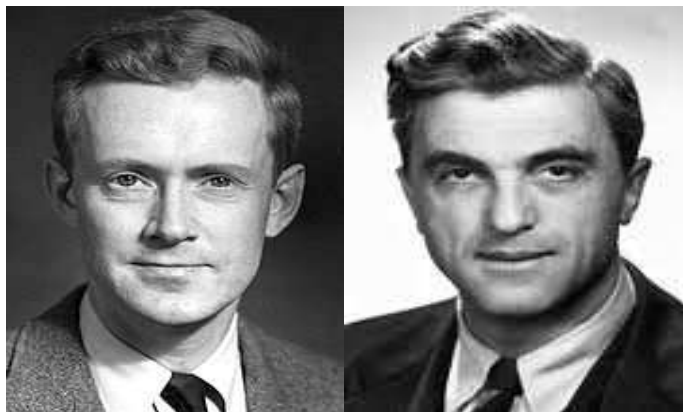
1.1 Ιστορική Αναδρομή

Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός είναι φαινόμενο γνωστό στους φυσικούς, χημικούς και βιολόγους από πολλά χρόνια. Το 1973 ο Lateurbur χρησιμοποίησε το μαγνητικό συντονισμό για καταγραφή της πυκνότητας του υδρογόνου μέσα σε πειραματικό υλικό. Το 1977 μια ομάδα φοιτητών από το πανεπιστήμιο του Nottingham ανακοίνωσε μια νέα μορφή δημιουργίας εικόνας, με πιθανή εφαρμογή στην κλινική ιατρική με το όνομα N.M.R zeugmatography. Η μέθοδος στη συνέχεια έγινε γνωστή ως απεικόνιση με πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό, και σήμερα αναφέρεται σαν απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό.

Η φασματοσκοπία με πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό θεμελιώθηκε πειραματικά από τους Felix Bloch του πανεπιστημίου του Stanford και Edward M.Purcell του πανεπιστημίου Harvard, δουλειά για την οποία οι ερευνητές αυτοί πήραν το βραβείο Νόμπελ το 1952. Ήταν γνωστό από την δεκαετία του 1920 ότι οι πυρήνες ορισμένων ατομικών στοιχείων που έχουν περιττό αριθμό πρωτονίων ή νετρονίων συμπεριφέρονται ουσιαστικά σαν μαγνήτες με χαρακτηριστική μαγνητική ροπή. Στη φυσική τους κατάσταση, περιστρέφονται γύρω από τον άξονα τους και η κατεύθυνση του άξονα κάθε μικρού μαγνήτη είναι τυχαία με αποτέλεσμα η συνισταμένη μαγνητική ροπή να είναι μηδέν.

Η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσες ακτινοβολίες. Οι σημερινές εφαρμογές της απεικόνισης αυτής, βασίζονται κυρίως στη διέγερση πυρήνων του υδρογόνου. Οι πυρήνες του υδρογόνου έχουν ένα πρωτόνιο και βρίσκονται σε αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό, που περιέχει νερό σε μεγάλη ποσότητα.

Από το 1981 ξεκίνησε η συστηματική χρησιμοποίηση των απεικονιστικών συστημάτων μαγνητικού συντονισμού σε νοσοκομεία και ιατρικά κέντρα. Σήμερα η απεικόνιση με μαγνητικό τομογράφο αποτελεί μέθοδο ρουτίνας, ιδιαίτερα σε προβλήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος.



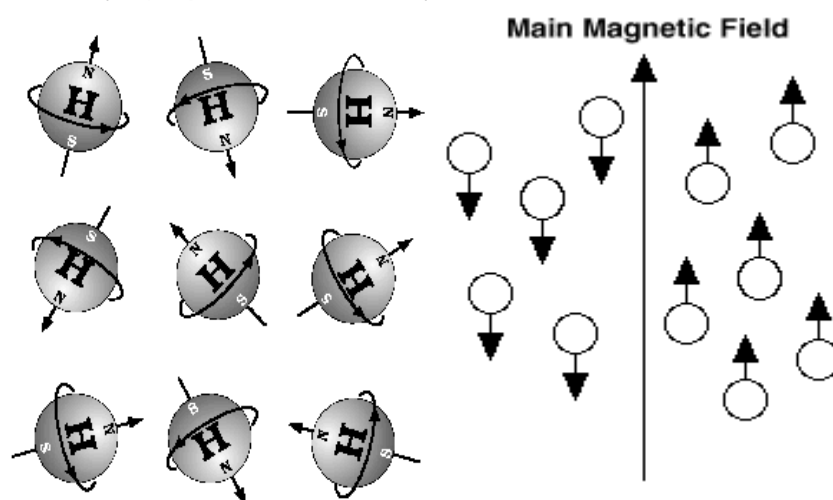
Edward M. Purcell

Felix Bloch

2. Βασικές αρχές της μαγνητικής τομογραφίας

2.1. Γενικά.

Οι πυρήνες όλων των ατόμων αποτελούνται από πρωτόνια και νετρόνια τα οποία ονομάζονται νουκλεόνια. Τα νουκλεόνια περιστρέφονται, έχουν δηλαδή spin και υπακούουν στην απαγορευτική αρχή του Pauli. Οι πυρήνες που έχουν spin διαφορετικό του μηδενός εμφανίζουν μαγνητική ροπή και είναι δυνατό να εμφανίσουν το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού.

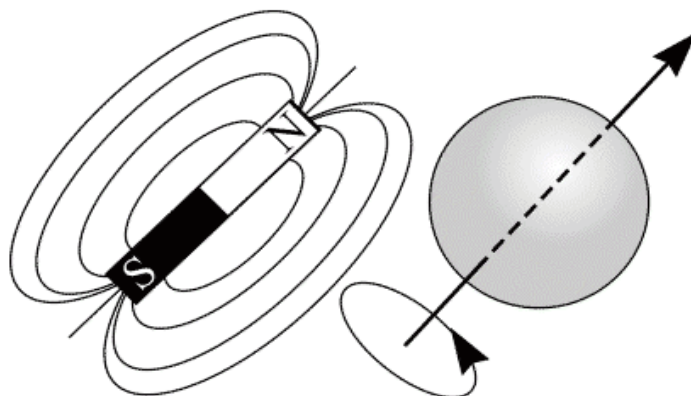


Σχήμα 1: Οι πυρήνες υδρογόνου είναι τυχαία προσανατολισμένοι χωρίς την επιβολή οποιουδήποτε μαγνητικού πεδίου.

Σχήμα 2: Το σύνολο των πρωτονίων του υδρογόνου ευθυγραμμίζεται με το μαγνητικό πεδίο παράλληλα ή αντιπαράλληλα. Η πλειοψηφία αλληλοαναιρείται αλλά όπως φαίνεται πιο πάνω υπάρχουν ένα ή δύο περισσότερα πρωτόνια παράλληλα με το πεδίο.

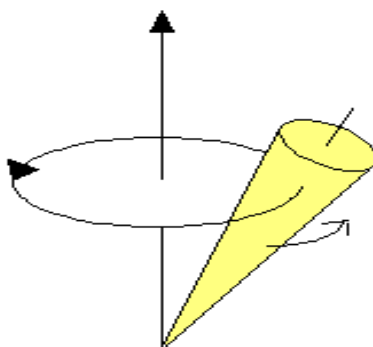
Ο μαγνητικός συντονισμός βασίζεται στην αρχή ότι ένα ισχυρό μαγνητικό πεδίο έχει κάποια δράση πάνω στους πυρήνες με περιττό αριθμό πρωτονίων ή και νετρονίων. Έτσι το πρωτόνιο περιστρέφεται γύρω από τον άξονά του, όπως η Γη περιστρέφεται γύρω από τον εαυτό της. Αυτή η κίνηση λέγεται spin του πρωτονίου (στα ελληνικά λέγεται ιδιοπεριστροφή). Το πρωτόνιο όμως έχει φορτίο (θετικό). Η κίνηση ενός φορτίου δημιουργεί ηλεκτρικό ρεύμα και συνεπώς δημιουργεί γύρω του μαγνητικό πεδίο. Η διεύθυνση και το πλάτος του μαγνητικού πεδίου δηλώνεται από τη μαγνητική ροπή. Η συνολική μαγνητική ροπή ενός πυρήνα είναι το διανυσματικό άθροισμα όλων των μαγνητικών ροπών των πρωτονίων του πυρήνα. Δηλαδή το πρωτόνιο είναι σαν ένας μικρός ραβδόμορφος μαγνήτης. Αυτός ο μαγνήτης έχει έναν τυχαίο προσανατολισμό. Αν όμως ο μαγνήτης βρεθεί μέσα σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, παίρνει έναν καθορισμένο προσανατολισμό όπως για παράδειγμα η πυξίδα, επειδή βρίσκεται μέσα στο μαγνητικό πεδίο της

Γης. Αυτός ο προσανατολισμός είτε είναι παράλληλος με το εφαρμοζόμενο πεδίο δηλαδή χαμηλής ενέργειας είτε ο προσανατολισμός του μαγνήτη είναι ακριβώς αντίθετος. Αυτή όμως η κατάσταση είναι ασταθής δηλαδή υψηλής ενέργειας, γι' αυτό ο μαγνήτης, αν βρεθεί σ' αυτήν, τείνει να επιστρέψει στην προηγούμενη κατάσταση. Επομένως ο πυρήνας συμπεριφέρεται σαν μαγνήτης, και εμφανίζει μια μαγνητική ροπή λόγω της περιστροφής του γύρω από τον άξονα του.



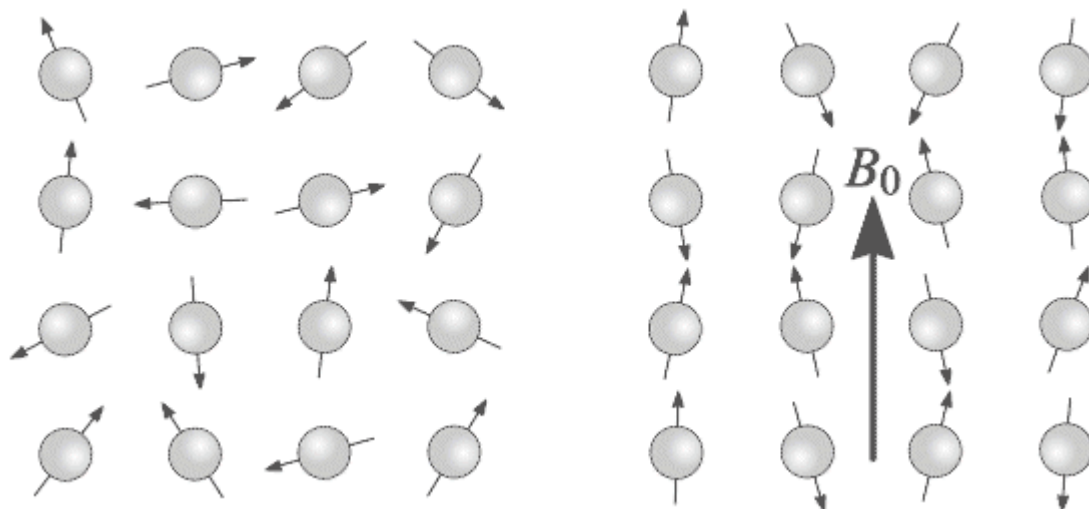
Σχήμα 3 : Ένα περιστρεφόμενο πρωτόνιο παράγει μαγνητική ροπή κατά τρόπο ανάλογο με τη παραγωγή πυκνότητας μαγνητικής ροής από ηλεκτρικό φορτίο κινούμενο σε βρόγχο ρεύματος.

Το διάνυσμα της μαγνητικής ροπής του κάθε πυρήνα δεν παραμένει στατικό και ευθυγραμμισμένο με την κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου, αλλά περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του πεδίου αυτού με μια χαρακτηριστική κίνηση που ονομάζεται μετάπτωση. Η συχνότητα μετάπτωσης γνωστή επίσης και σαν συχνότητα Larmor είναι ανάλογη της έντασης του μαγνητικού πεδίου και διαφέρει από πυρήνα σε πυρήνα καθώς είναι χαρακτηριστική για κάθε χημικό στοιχείο. Συγκεκριμένα η γωνιακή συχνότητα μετάπτωσης ω_0 δίνεται από τη σχέση $\omega_0 = \gamma H_0$ όπου H_0 είναι η ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου και γ είναι μια σταθερά που ονομάζεται γυρομαγνητικός λόγος και έχει διαφορετική τιμή για κάθε πυρήνα.



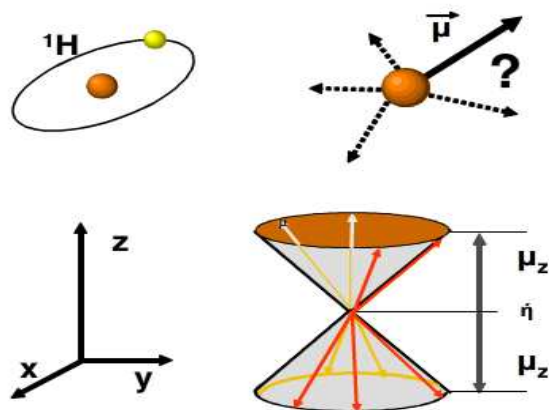
Σχήμα 4: Ο πυρήνας υδρογόνου εκτελεί μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα z.

Με άλλα λόγια όταν οι πυρήνες τοποθετηθούν μέσα σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, οι μαγνητικές τους ροπές τείνουν να τοποθετηθούν παράλληλα όπου έχουμε την χαμηλή ενεργειακή κατάσταση ή αντιπαράλληλα με το πεδίο αυτό όπου προκύπτει η υψηλή ενεργειακή κατάσταση. Ο αριθμός των πυρήνων που παίρνουν παράλληλη θέση είναι μεγαλύτερος και σε αυτόν οφείλεται η δημιουργία της μαγνήτισης.



Σχήμα 5: Πυρήνες πρωτονίων πριν και μετά την εφαρμογή του μαγνητικού πεδίου.

Έτσι οι πυρήνες υδρογόνου τοποθετούνται σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο, και στη συνέχεια ακτινοβολούνται με ραδιοκύματα. Η ενέργεια τους αυξάνεται αν απορροφήσουν ραδιοκύματα της ίδιας συχνότητας με την οποία περιστρέφονται οπότε έχουμε και το φαινόμενο του συντονισμού. Όταν ο RF παλμός σταματήσει να επενεργεί στους πυρήνες, αυτοί επιστρέφουν στην ελάχιστη ενεργειακή τους κατάσταση και εκπέμπουν ραδιοκύματα. Τα ραδιοκύματα που εκπέμπονται από τους πυρήνες συλλαμβάνονται και μετρώνται από ειδικές διατάξεις. Έτσι εντοπίζοντας την ακριβή θέση των πυρήνων υδρογόνου, ο μαγνητικός τομογράφος μπορεί να αναδημιουργήσει την ακριβή εικόνα του οργάνου. Συνοψίζοντας το θεμελιώδες φυσικό μέγεθος στο οποίο οφείλεται το φαινόμενο είναι η μαγνητική ροπή των πυρήνων των ατόμων της ύλης. Το ίδιο το φαινόμενο είναι ο συντονισμός της πυρηνικής μαγνητικής ροπής με εξωτερικά μαγνητικά πεδία. Συντονισμός ονομάζεται η αλληλεπίδραση ενός συστήματος με μια εξωτερική περιοδική διαταραχή, στην περίπτωση που η συχνότητα της διαταραχής συμπίπτει με την ιδιοσυχνότητα του συστήματος. Το σημαντικό χαρακτηριστικό του φαινομένου του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι ότι η συχνότητα συντονισμού της μαγνητικής ροπής καθορίζεται μονοσήμαντα από το είδος του πυρήνα και είναι ανάλογη με την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

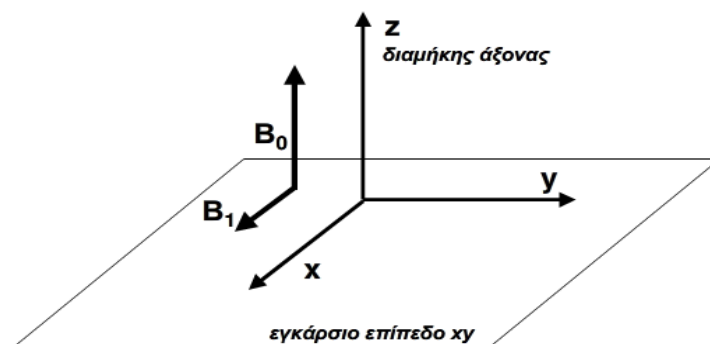


Σχήμα 6: Πυρηνικό σπιν και πυρηνική μαγνητική ροπή για τον πυρήνα υδρογόνου.

Βασικά βήματα NMR:

1. Προετοιμασία των πυρήνων(διαμήκης μαγνήτιση): Δημιουργία συνισταμένης μαγνήτισης παράλληλη σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 , το οποίο είναι στατικό και εφαρμόζεται σ' όλη τη διάρκεια του φαινομένου.
2. Δημιουργία ανιχνεύσιμης μαγνήτισης(εγκάρσια μαγνήτιση): Μεταφορά της συνισταμένης μαγνήτισης σε επίπεδο κάθετο με το B_0 , με την εφαρμογή παλμού εναλλασσομένου ηλεκτρομαγνητικού πεδίου B_1 .
3. Ανίχνευση εγκάρσιας μαγνήτισης: Μέτρηση εναλλασσομένου ρεύματος από επαγωγή, με πηνίο που βρίσκεται σε επίπεδο κάθετο με το B_0 .

Κατά σύμβαση θεωρούμε ότι το στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 είναι παράλληλο με τον άξονα των z (διαμήκης άξονας) ενώ ο παλμός του εναλλασσόμενου ηλεκτρομαγνητικού πεδίου B_1 είναι παράλληλος με το επίπεδο xy (εγκάρσιο επίπεδο).



Σχήμα 7: Σύστημα αναφοράς για το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.

Το πλάτος του εναλλασσόμενου σήματος είναι ανάλογο με τον αριθμό των συντονισμένων πυρήνων. Η συχνότητα εναλλαγής του δυναμικού είναι ίση με την ιδιοσυχνότητα των συντονισμένων πυρήνων και αντιστοιχεί μονοσήμαντα στο είδος των πυρήνων. Από την ανίχνευση του εναλλασσόμενου δυναμικού υπολογίζεται εύκολα το πλάτος και η συχνότητα με τη χρήση των μετασχηματισμών Fourier που στη ουσία δίνουν την ένταση του σήματος για κάθε διαφορετική συχνότητα.

Στην συνέχεια παρουσιάζεται μια πιο αναλυτική περιγραφή όπως ορίζεται πιο αυστηρά από τις αντίστοιχες μαθηματικές σχέσεις.

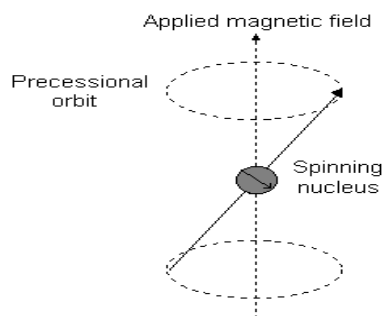
2.2 Κλασσική προσέγγιση.

Χρησιμοποιώντας την **κλασσική θεωρία** του μαγνητισμού μπορούμε να περιγράψουμε πλήρως την συμπεριφορά της πυρηνικής μαγνητικής ροπής. Θεωρούμε ένα πρωτόνιο το οποίο φέρει θετικό ηλεκτρικό φορτίο και έχει και μια τροχιακή στροφορμή I . Επομένως λόγω της τροχιακής στροφορμής μπορούμε να θεωρήσουμε ότι το φορτίο στο πρωτόνιο είναι κατανεμημένο και περιστρέφεται γύρω από ένα κεντρικό άξονα. Σαν αποτέλεσμα αυτού είναι η δημιουργία ενός μαγνητικού πεδίου B και μιας μαγνητικής διπολικής ροπής m_p η οποία για ένα πρωτόνιο είναι αντιπαράλληλη στο διάνυσμα της τροχιακής στροφορμής και άρα κάθετη στο επίπεδο περιστροφής του φορτίου. Η μαγνητική διπολική ροπή δίνεται από την πιο κάτω σχέση $\mu = \gamma I$ όπου I είναι η τροχιακή στροφορμή και $\gamma = e/2m$ ο γυρομαγνητικός λόγος για ένα πρωτόνιο με m την μάζα του. Αυτός ο πυρήνας είναι όπως λέμε σε ηρεμία χωρίς την επιβολή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Εάν εφαρμοστεί εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 θα ασκήσει στη μαγνητική διπολική ροπή, μηχανική ροπή T όπου $T = \mu \times B_0 = dI/dt$. Αντικαθιστώντας την τροχιακή στροφορμή I προκύπτει

$$d\mu/dt = \gamma \mu \times B_0$$

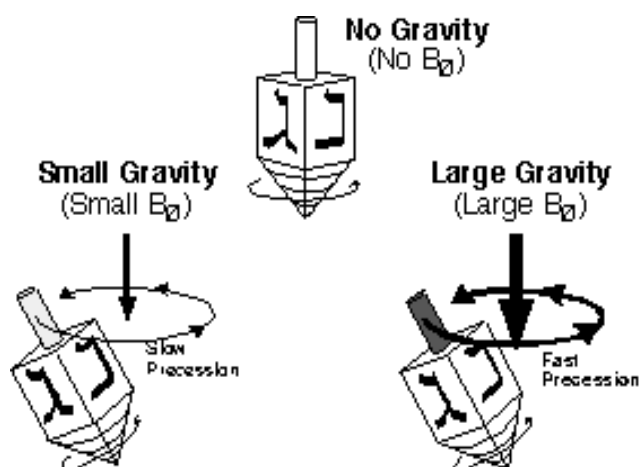
η οποία είναι η εξίσωση Larmor για μεταπτωτική κίνηση της m_p περί τη B_0 με γωνιακή ταχύτητα $\omega_0 = -\gamma B_0$. Δηλαδή ο άξονας περιστροφής της μαγνητικής ροπής μεταπίπτει (precess) γύρω από τη διεύθυνση του B_0 πιο απλά ο άξονας της μαγνητικής ροπής περιστρέφεται γύρω από το B_0 .



Σχήμα 8: Ένα άτομο υδρογόνου εκτελεί μεταπτωτική κίνηση γύρω από το μαγνητικό πεδίο.

Η μαγνητική διπολική ροπή μπορεί να αναλυθεί σε συνιστώσα μ_z παράλληλη στη B_0 και σε μια συνιστώσα μ_{xy} στο επίπεδο που είναι κάθετο στη B_0 . Η συνιστώσα μ_{xy} λόγω της μηχανικής ροπής που υφίσταται από το στατικό μαγνητικό πεδίο περιστρέφεται περίξ του μαγνητικού πεδίο και ως εκ τούτου κατά μέσον όρον στο χρόνο είναι 0. Η μόνη συνιστώσα που απομένει είναι η μ_z .

Μια φυσική εικόνα του μοντέλου του πρωτονίου αποτελεί μια σβούρα η οποία περιστρέφεται γύρω από τον άξονα της και σχηματίζει γωνία α με τον κατακόρυφο. Τότε ο άξονας της σβούρας εκτελεί μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον κατακόρυφο σε αντιστοιχία με το πρωτόνιο το οποίο εκτελεί μεταπτωτική κίνηση γύρω από το στατικό μαγνητικό πεδίο.



Σχήμα 9: Μια φυσική εικόνα του πρωτονίου σαν σβούρα.

Οπότε για ένα δείγμα που περιέχει πολλούς πυρήνες η συνολική μαγνητική ροπή M θα προκύψει από το διανυσματικό άθροισμα όλων των πυρηνικών μαγνητικών ροπών, επίτης ουσίας όμως το άθροισμα των z-συνιστωσών της μαγνητικής ροπής του κάθε πυρήνα. Δηλαδή, η μακροσκοπική μαγνήτιση του δείγματος είναι στατική και παράλληλη με το μαγνητικό πεδίο.

$$M = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \sum_{i=1}^N \mu_z^i / \Delta V$$

Η κλασική θεωρία δεν μπορεί να περιγράψει πλήρως τη συμπεριφορά μεμονωμένων πρωτονίων, εξαιτίας της κβαντικής φύσης των ιδιοτήτων όλων των πυρήνων παρόλα αυτά για ένα μεγάλο σύνολο πυρήνων η κλασική περιγραφή επαρκεί. Για την περιγραφή μιας κατανομής μαγνητικών διπόλων ορίζεται το άθροισμα της διπολικής μαγνητικής ροπής.

Σε πεδίο με πυκνότητα μαγνητικής ροής B_0 , η συνολική μαγνητική ροπή M στην κατάσταση ισορροπίας θα ευθυγραμμίζεται με την B_0 . Η κίνηση της M υπό την επίδραση ενός τυχαίου εξωτερικού πεδίου με πυκνότητα ροής B μπορεί να περιγραφεί για ένα απλό πρωτόνιο από την έκφραση

$$dM/dt = \gamma M \times B$$

Η αντιμετώπιση του φαινομένου στην κβαντομηχανική είναι πληρέστερη καθώς εξηγεί την ύπαρξη της μαγνητικής ροπής και σε ουδέτερα φορτισμένα σωματίδια όπως είναι για παράδειγμα τα νετρόνια.

2.3 Κβαντική Προσέγγιση.

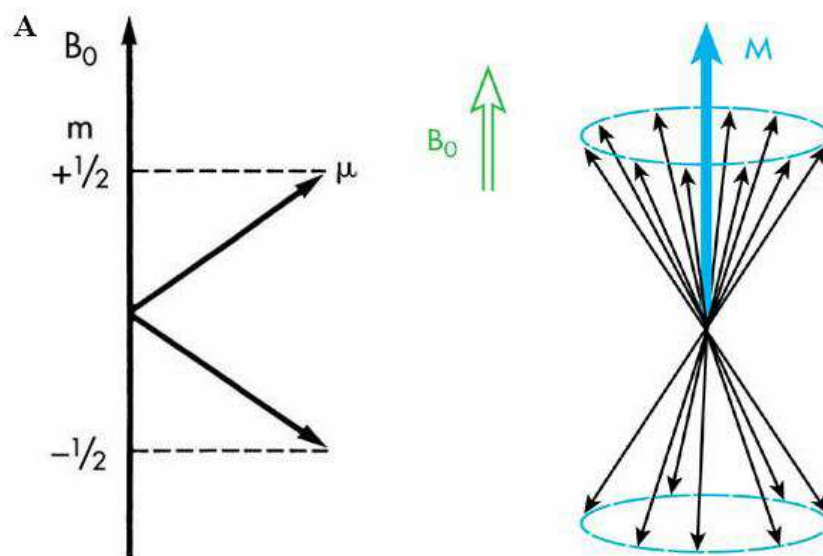
2.3.1. Πως εφαρμόζεται ο μαγνητικός συντονισμός στην πράξη;

Ο πυρήνας του υδρογόνου υπάρχει σε μεγάλη αφθονία στους βιολογικούς ιστούς και έτσι είναι αυτός που χρησιμοποιείται πιο συχνά από κάθε άλλο πυρήνα για την απεικόνιση της ανθρώπινης ανατομίας με βάση το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.

Κάτω υπό την επίδραση στατικού μαγνητικού πεδίου, οι πυρήνες υδρογόνου περιορίζονται σύμφωνα και με την κβαντομηχανική στο να στραφούν σε μία από τις δύο κατευθύνσεις εκείνη του μαγνητικού πεδίου (θεμελιώδης κατάσταση) ή την αντίθετη προς αυτή (διεγερμένη κατάσταση). Οι πυρήνες που βρίσκονται σε θεμελιώδη κατάσταση είναι κατά ένα μικρό ποσοστό 1.4 πυρήνες σε σύνολο 1 000 000 πυρήνων περισσότεροι από εκείνους που βρίσκονται σε διεγερμένη κατάσταση.

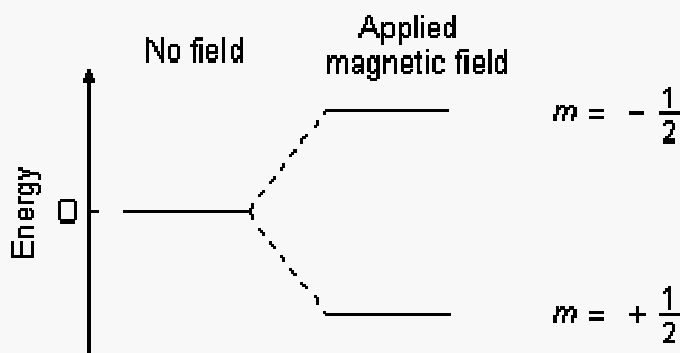
Λόγω του μικρού πλεονάσματος πυρήνων σε θεμελιώδη κατάσταση, έχουμε μια ολική μαγνήτιση μικρού μεγέθους στην κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου και απ' αυτήν προέρχεται τελικά το σήμα στην επεξεργασία του οποίου στηρίζεται η ανακατασκευή της εικόνας. Εάν για παράδειγμα εφαρμόσουμε μαγνητικό πεδίο 1.5 Tesla σε ένα πλήθος δύο εκατομμυρίων πρωτονίων μόλις εννέα περισσότερα πρωτόνια ευθυγραμμίζονται παράλληλα με το μαγνητικό πεδίο σε σύγκριση με αυτά που ευθυγραμμίζονται αντιπαράλληλα σε αυτό.

Η στάθμη με spin προς τα κάτω έχει την μεγαλύτερη ενέργεια και η διαφορά ενέργειας των δύο σταθμών (κάτι σαν υπέρλεπτη υφή) είναι ανάλογη με την ένταση B του μαγνητικού πεδίου. Η μετάπτωση στη στάθμη μεγαλύτερης ενέργειας μπορεί να γίνει με τον γνωστό τρόπο της απορρόφησης ενός φωτονίου, με ενέργεια $hf = \Delta E$, όπου $\Delta E =$ η διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο σταθμών (με spin πάνω και spin κάτω). Τα φωτόνια αυτά προέρχονται από την εφαρμογή ενός ασθενούς αλλά ταλαντούμενου μαγνητικού πεδίου κάθετου στο πρώτο B .



Σχήμα 10: Η εφαρμογή στατικού μαγνητικού πεδίου B_0 έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία μαγνητικής διπολικής ροπής η οποία εκτελεί παράλληλη ή αντιπαράλληλη μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον πυρήνα.

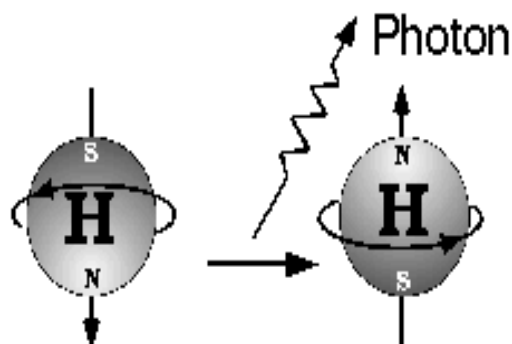
Energy levels for a nucleus with spin quantum number 1/2



Σχήμα 11: Ενεργειακά επίπεδα. Το πρωτόνιο έχει spin $1/2$, μπορεί να καταλάβει μία από τις δύο πιθανές ενεργειακές καταστάσεις όταν βρεθεί σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο.

Όταν η συχνότητα ταλάντωσης του ασθενούς πεδίου γίνει ίση με τη συχνότητα μετάπτωσης, η ροπή που δρα πάνω στις μεταπίπτουσες μαγνητικές ροπές των πυρήνων τις αναγκάζει να αλλάζουν κατάσταση και να μεταβούν από τη μια κατάσταση στην άλλη. Έτσι μόλις αυτό το φωτόνιο πέσει στον πυρήνα με spin πάνω, τότε ο πυρήνας αποκτά spin κάτω (για αυτό λέγεται και διεγερμένος). Μετά από κάποιο χρόνο ο πυρήνας αποδιεγείρεται εκπέμποντας χαρακτηριστική ακτινοβολία φωτονίων στην περιοχή των ραδιοκυμάτων. Το καθαρό αποτέλεσμα των μεταβάσεων αυτών είναι η απορρόφηση ενέργειας από τον πυρήνα, κάτι που ανιχνεύεται πειραματικά.

Επομένως παρατηρούμε ότι ο αριθμός των επιπλέον πρωτονίων είναι τόσο μεγάλος εάν υπολογίσουμε τον αριθμό των πρωτονίων που υπάρχουν σ' ένα voxel νερού ώστε μπορούμε να αγνοήσουμε την κβαντομηχανική και να εστιάσουμε μόνο στη κλασική φυσική.



Σχήμα 12: Ο πυρήνας αποδιεγείρεται επιστρέφοντας στην βασική του κατάσταση εκπέμποντας φωτόνιο στην περιοχή των ραδιοκυμάτων.

2.3.2 Ηλεκτρονικό σπιν και μαγνητική ροπή

Το ηλεκτρόνιο κατέχει μια στροφορμή που δεν έχει καμία σχέση με την τροχιακή του στροφορμή λόγω της κίνησης του γύρω από τον πυρήνα. Συμπεριφέρεται σαν να περιστρέφεται γύρω από ένα δικό του άξονα. Η ιδιότητα αυτή ως γνωστό αναφέρεται ως σπιν. Το σπιν είναι μια βασική ιδιότητα όχι μόνο του ηλεκτρονίου αλλά όλων των στοιχειωδών σωματιδίων και δεν αντιστοιχεί σε κάποιο κλασικό ανάλογο της μηχανικής. Είναι ένα δεδομένο χαρακτηριστικό του κάθε σωματιδίου όπως είναι η μάζα του ή το φορτίο. Όταν μετράμε το μέγεθος της στροφορμής του σπιν, βρίσκουμε πάντα το ίδιο αποτέλεσμα $h/4\pi$, όπου h είναι η σταθερά του Planck. Η σπουδαιότητα του σπιν βρίσκεται στο γεγονός ότι μια μαγνητική ροπή σχετίζεται με αυτή την ενδογενή στροφορμή του ηλεκτρονίου. Το διάνυσμα της μαγνητικής ροπής είναι αντιπαράλληλο προς το διάνυσμα της στροφορμής του σπιν. Η μαγνητική ροπή είναι όμως διπλάσια από αυτή που σχετίζεται με την στροφορμή

στην περίπτωση της τροχιακής κίνησης γύρω από τον πυρήνα. Για το σπιν δεν χρειάζεται να επινοήσουμε ένα κλασικό μοντέλο γιατί οι ιδιότητες του είναι ουσιαστικά κβαντομηχανικές.

Οι ιδιότητες του σπιν είναι οι εξής:

(α) Παράγει μαγνητικό πεδίο που σε μακρινές αποστάσεις είναι το ίδιο με το πεδίο ενός μαγνητικού διπόλου

(β) σε ένα εξωτερικό πεδίο B δέχεται ροπή στρέψεως ίση προς αυτή που θα δεχόταν ένας βρόγχος ρεύματος με ισοδύναμη μαγνητική ροπή

(γ) παντού μέσα στην πηγή ισχύει $\text{div } B=0$.

Το μέτρο της μαγνητικής ροπής του σπιν είναι πάντα το ίδιο, το μόνο πράγμα που μπορεί να επηρεαστεί από την εφαρμογή ενός εξωτερικού πεδίου είναι η διεύθυνση της. Η μαγνητική ροπή στην περίπτωση του ηλεκτρονίου δίνεται:

$$\mu_s = \frac{e}{m} S$$

όπου e , m το φορτίο και η μάζα αντίστοιχα και S ο κβαντικός αριθμός του σπιν.

Αποδεικνύεται ότι η ροπή πάνω σ' ένα βρόγχο ρεύματος που έχει τυχαίο σχήμα με τη διπολική ροπή να συμβολίζεται με m είναι $N = m \times B$. Η ροπή έχει τέτοια φορά, ώστε να τείνει να κάνει το m παράλληλο με το B . Εάν οι ροπές του σπιν του ηλεκτρονίου ενός υλικού είναι ελεύθερες να προσανατολίζονται θα περιμένουμε ότι προτιμούν να προσανατολίζονται κατά τη διεύθυνση του εφαρμοζόμενου πεδίου B που είναι ο προσανατολισμός με τη χαμηλότερη ενέργεια.

Στην περίπτωση που έχουμε σύζευξη πολλών στοιχειωδών σωματιδίων, μιλάμε για ένα συνολικό σπιν. Έτσι κάθε πυρήνας ατόμου που αποτελείται από ένα σύνολο πρωτονίων και νετρονίων έχει δικό του χαρακτηριστικό σπιν. Σύμφωνα με το μοντέλο του Bohr οι πυρήνες γεμίζουν τροχιές όπως ακριβώς και τα ηλεκτρόνια. Είναι δυνατό το σπιν να αλληλοεξουδετερωθεί σ' αυτές τις τροχιές. Στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό θέλουμε το συνολικό πυρηνικό σπιν να είναι μη μηδενικό και μάλιστα το φαινόμενο είναι εντονότερο για πυρήνες με σπιν $\frac{1}{2}$. Το πυρηνικό σπιν δημιουργεί το διάνυσμα της μαγνητικής διπολικής ροπής, το οποίο δίνει ένα μέτρο του μαγνητικού πεδίου. Το διάνυσμα της μαγνητικής διπολικής ροπής είναι ανάλογο με την τιμή του σπιν. Έτσι πυρήνες με μηδενικό σπιν έχουν μηδενική μαγνητική ροπή και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό.

ισότοπο	σύμβολο	αριθμός πρωτονίων	αριθμός νετρονίων	σπιν
υδρογόνο	H ¹	1	0	1/2
δευτέριο	H ²	1	1	1
τρίτιο	H ³	1	2	1/2
ήλιο	He ⁴	2	2	0
βάριο-10	B ¹⁰	5	5	3
άνθρακας-12	C ¹²	6	6	0
άνθρακας-13	C ¹³	6	7	1/2
οξυγόνο-16	O ¹⁶	8	8	0
οξυγόνο-17	O ¹⁷	8	9	5/2
φώσφορος-31	P ³¹	15	16	1/2
ξένιο-129	Xe ¹²⁹	54	75	1/2
ξένιο-131	Xe ¹³¹	54	77	3/2

Σχήμα 13: Μερικά παραδείγματα τιμών πυρηνικού σπιν.

2.3.3 Κβαντομηχανική περιγραφή

Όταν εξετάζαμε το φαινόμενο για μια ομάδα πυρήνων η κλασσική περιγραφή ήταν αρκετά ακριβής όταν όμως εξετάζουμε απομονωμένους πυρήνες τότε απαιτείται κβαντομηχανική περιγραφή.

Για την περιγραφή της κατάστασης ενός σωματιδίου, ενός ηλεκτρονίου και ενός πυρήνα που στην δική μας περίπτωση μας ενδιαφέρει ο πυρήνας χρειάζονται τέσσερις κβαντικοί αριθμοί:

1. Ο κύριος κβαντικός αριθμός n ο οποίος περιγράφει την ενεργειακή κατάσταση E_n .
2. Ο κβαντικός αριθμός της στροφορμής l
3. Ο l_z ο οποίος δίνει την προβολή της γωνιακής στροφορμής στον z άξονα.
4. Το σπιν S .

Αυτό που μας ενδιαφέρει στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό είναι η συνολική στροφορμή του πυρήνα J που αποτελεί το άθροισμα της γωνιακής στροφορμής L και του σπιν S .

$$J=L+S$$

Ο τελεστής της συνολικής στροφορμής μπορεί να πάρει τιμές $|L-S|, |L-S|+1, \dots, |L+S|$.

Βασικό ρόλο όπως έχουμε πει διαδραματίζει ο πυρήνας του υδρογόνου ο οποίος αποτελείται από ένα πρωτόνιο. Λόγω του ότι το

πρωτόνιο είναι μοναδικό και ασύζευκτο η ολική στροφορμή θα καθορίζεται από αυτό.

Έστω ένας πυρήνας υδρογόνου με στροφορμή J και λόγο του ότι $l=0$ η συνολική στροφορμή του πυρήνα θα οφείλεται μόνο στο σπιν. Έτσι ο κβαντικός αριθμός του σπιν συμβολίζεται με S και η μαγνητική ροπή μ τότε το πλάτος της στροφορμής του πυρήνα λόγο σπιν είναι

$|S| = \hbar \sqrt{S(S+1)}$ όπου $\hbar = h/2\pi$, και h είναι η σταθερά του Planck. Η στροφορμή του πυρήνα του υδρογόνου οφείλεται στην περιστροφή του γύρω από ένα κεντρικό άξονα ακριβώς όπως περιγράψαμε προηγουμένως το spin για το ηλεκτρόνιο, αφού η συνιστώσα της τροχιακής στροφορμής είναι μηδέν. Σύμφωνα με την αρχή της αβεβαιότητας, η κατεύθυνση S δεν μπορεί να καθοριστεί πλήρως. Αυτό που μπορούμε να γνωρίζουμε είναι το συνολικό σπιν και την προβολή του πάνω σ' ένα άξονα τον οποίο και ονομάζουμε άξονα κβάντωσης.

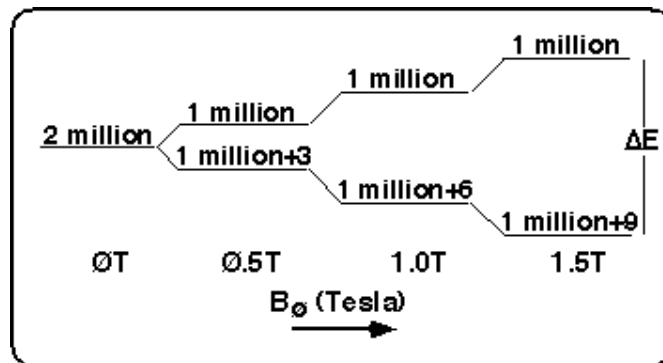
Αν οριστεί ένας άξονας κβαντισμού z , εφαρμόζοντας ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο με πυκνότητα ροής B_0 , τότε η z συνιστώσα της S θα είναι $S_z = m_s \hbar$, όπου m_s είναι ο μαγνητικός κβαντικός αριθμός, ο οποίος παίρνει τιμές $\pm S, \pm(S-1), \dots$ δίνοντας $2S+1$ πιθανούς προσανατολισμούς της μαγνητικής ροπής. Για το πρωτόνιο $S=1/2$ και γι' αυτό το m_s μπορεί να πάρει τιμές $\pm 1/2$, οι οποίες αντιστοιχούν σε spin πάνω και spin κάτω αντίστοιχα. Για ένα πυρήνα πιο περίπλοκο από αυτόν του υδρογόνου, το m_s μπορεί να έχει περισσότερες από δύο τιμές. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω ο προσανατολισμός του spin και κατ' επέκταση της μαγνητικής ροπής του πυρήνα λόγο ακριβώς του σπιν μπορεί να είναι παράλληλος ή αντιπαράλληλος με το εξωτερικό εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Συγκεκριμένα η πυρηνική μαγνητική ροπή μπορεί να έχει $2S+1$ προσανατολισμούς οι οποίοι αντιστοιχούν στα $2S+1$ επιτρεπόμενα ενεργειακά επίπεδα που μπορεί να έχει ο πυρήνας του υδρογόνου. Οι δύο προσανατολισμοί είναι παρόμοιοι με αυτούς που έχει ένας ραβδόμορφος μαγνήτης όταν τοποθετηθεί σ' ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και ονομάζονται παράλληλοι ή αντιπαράλληλοι προσανατολισμοί.

Στην περίπτωση που δεν έχουμε εφαρμογή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου παρατηρείται ένας διπλός εκφυλισμός καθώς οι καταστάσεις των πυρήνων με σπιν πάνω και σπιν κάτω έχουν την ίδια ενέργεια. Με την εφαρμογή του μαγνητικού πεδίου αυτός ο εκφυλισμός αίρεται και διαχωρίζονται δύο ενεργειακές στάθμες μια με σπιν πάνω και μια με σπιν κάτω με διαφορετικές ενέργειες.

Η ενέργεια αυτών των καταστάσεων είναι

$$E = -\mu B_0 = -\gamma m_s B_0 \hbar$$

Για $m_s = \pm 1/2$ η διαφορά ενέργειας μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι $\Delta E = \gamma \hbar B_0$



Σχήμα 14: Καθώς αυξάνεται η ένταση του μαγνητικού πεδίου το χάσμα μεταξύ των ενεργειακών σταθμών φαίνεται να διευρύνεται.

Μεταβιβάσεις από τη χαμηλότερη στην υψηλότερη κατάσταση μπορούν να συμβούν με απορρόφηση ενέργειας $\Delta E = \gamma \hbar B_0$ όπου:

$$\hbar \omega = \gamma \hbar B_0$$

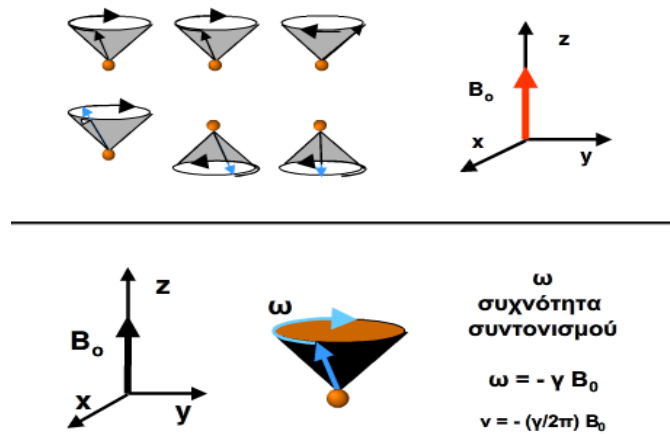
Καθώς η μαγνητική ροπή του πρωτονίου επιτρέπεται να κατέχει μόνο δύο καταστάσεις, που αντιστοιχούν σε spin πάνω και spin κάτω, δεν είναι πάντα προφανές πως μπορεί να προκύψει η παρατηρούμενη εγκάρσια συνιστώσα της πυρηνική μαγνήτισης. Στην κβαντομηχανική, η συμπεριφορά της μαγνητικής ροπής του πρωτονίου περιγράφεται μέσω της πιθανότητας του πρωτονίου να κατέχει μια δοσμένη κατάσταση οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Η αναμενόμενη τιμή που λαμβάνεται από την κυματοσυνάρτηση ενός ελεύθερου spin συμφωνεί με την κλασική εξίσωση.

Η σχέση είναι γραμμική οπότε μεγάλες συγκεντρώσεις ανεξάρτητων πυρήνων θα συμπεριφέρονται επίσης με τον κλασικό τρόπο, και η συνολική μαγνητική ροπή μπορεί να περιγραφεί κλασικά δεδομένου ότι υπάρχει αμελητέα αλληλεπίδραση μεταξύ των spins.

2.4 Στατιστική κατανομή των καταστάσεων των spins

Ένα κομμάτι ύλης το οποίο αποτελείται από πυρήνες υδρογόνου μικροσκοπικά και χωρίς την εφαρμογή εξωτερικού μαγνητικού πεδίου θα μοιάζει μ' ένα σύνολο μαγνητών τυχαία προσανατολισμένων στο χώρο. Δεν υπάρχει κάποια διεύθυνση προτίμησης αφού η θερμική τους ενέργεια και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις αναγκάζουν τους πυρήνες να κινούνται τυχαία.

Όταν δεν υπάρχει πυκνότητα ροής B_0 τότε υπάρχει εκφυλισμός στις καταστάσεις των spins οπότε το spin πάνω και spin κάτω δεν μπορούν να οριστούν. Εάν εφαρμοστεί ένα πεδίο με πυκνότητα ροής B_0 τα spins θα κατανομηθούν στις δύο καταστάσεις με διαφορετικές ενέργειες και ύστερα από μια περίοδο ο πληθυσμός θα φτάσει σε κατάσταση ισορροπίας, με την κατάσταση spin πάνω να προτιμάται περισσότερο.

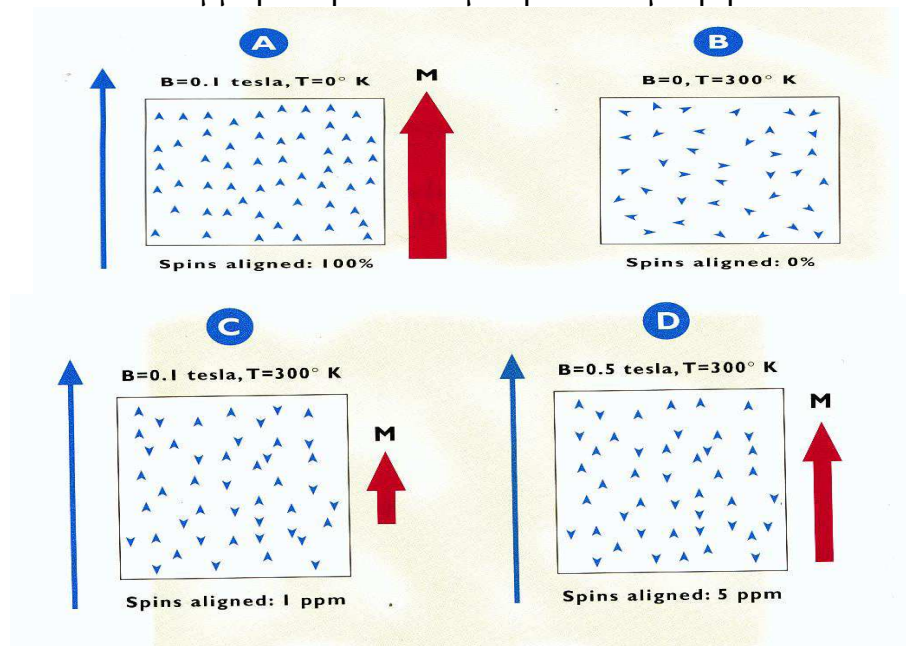


Σχήμα 15: Πληθυσμός πυρήνων μέσα σε στατικό μαγνητικό πεδίο B_0 .

Η διαφορά πληθυσμού ανάμεσα στις δύο καταστάσεις περιγράφεται από την κατανομή Boltzmann

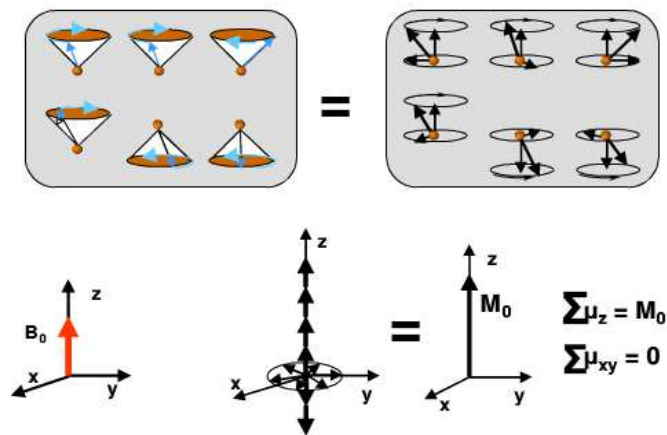
$$n(\text{spin πάνω } +1/2) / n(\text{spin κάτω } -1/2) = \exp(\Delta E/kT_s)$$

όπου k είναι η σταθερά του Boltzmann, T_s η απόλυτη θερμοκρασία του συστήματος, n είναι το πλήθος των spins σε μια δεδομένη κατάσταση και $\Delta E = \gamma \hbar B_0$ είναι η διαφορά ενέργειας ανάμεσα στις δύο καταστάσεις. Σε θερμοκρασία δωματίου και σε κατάσταση ισορροπίας σε ένα πεδίο πυκνότητας μαγνητικής ροής 1T, υπάρχει περίσσεια πρωτονίων στην κατάσταση spin πάνω περίπου 3×10^{-6} . Το γεγονός αυτό εξηγεί την υψηλή ευαισθησία του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, όπου μόνο τρία από ένα εκατομμύριο πρωτόνια μπορούν να μετρηθούν.



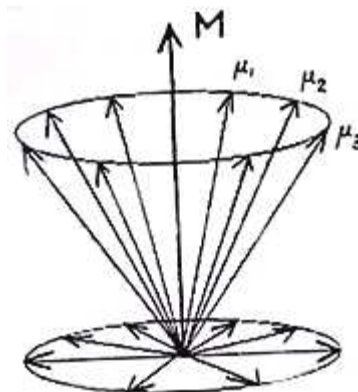
Σχήμα 16: Πληθυσμοί πρωτονίων κατά την εφαρμογή μαγνητικού πεδίου. Διακρίνεται η εξάρτηση της μαγνήτισης από τη θερμοκρασία και την ένταση του μαγνητικού πεδίου.

Όπως έχουμε αναφέρει οι στροφορμές των πυρήνων εκτελούν μεταπτωτική κίνηση με συχνότητα $\omega = -\gamma B_0$. Το διάνυσμα της μαγνητικής ροπής βρίσκεται πάνω σε κώνο και η περιστροφή είναι δεξιόστροφη για πυρήνες με θετικό γυρομαγνητικό λόγο και αριστερόστροφη για πυρήνες με αρνητικό γυρομαγνητικό λόγο. Οπότε εάν αναλύσουμε το διάνυσμα της μαγνητικής ροπής θα υπάρχει μια παράλληλη συνιστώσα στον άξονα z και μια κάθετη συνιστώσα στο xy επίπεδο. Σε κατάσταση θερμικής ισορροπίας όπως έχουμε αναφέρει και πιο πάνω αναμένεται ότι μια μικρή πλειοψηφία των πυρήνων θα είναι παράλληλοι με τη διεύθυνση του μαγνητικού πεδίου. Αυτό συμβαίνει γιατί στο xy επίπεδο, οι κάθετες συνιστώσες είναι ομοιόμορφα κατανομημένες και αλληλοαναιρούνται.



Σχήμα 17: Δημιουργία συνισταμένης μαγνητικής ροπής παράλληλα με το στατικό μαγνητικό πεδίο.

Επειδή δεν μας ενδιαφέρει ένας μεμονωμένος πυρήνας αλλά όλο το σύνολο των πυρήνων παίρνουμε το άθροισμα των μαγνητικών διανυσμάτων των ροπών το οποίο αποτελεί τη συνολική μαγνήτιση M. Το διάνυσμα M_z αναφέρεται σαν διαμήκης μαγνήτιση και το διάνυσμα M_{xy} σαν η εγκάρσια μαγνήτιση. Στην κατάσταση θερμικής ισορροπίας $M_{xy}=0$.

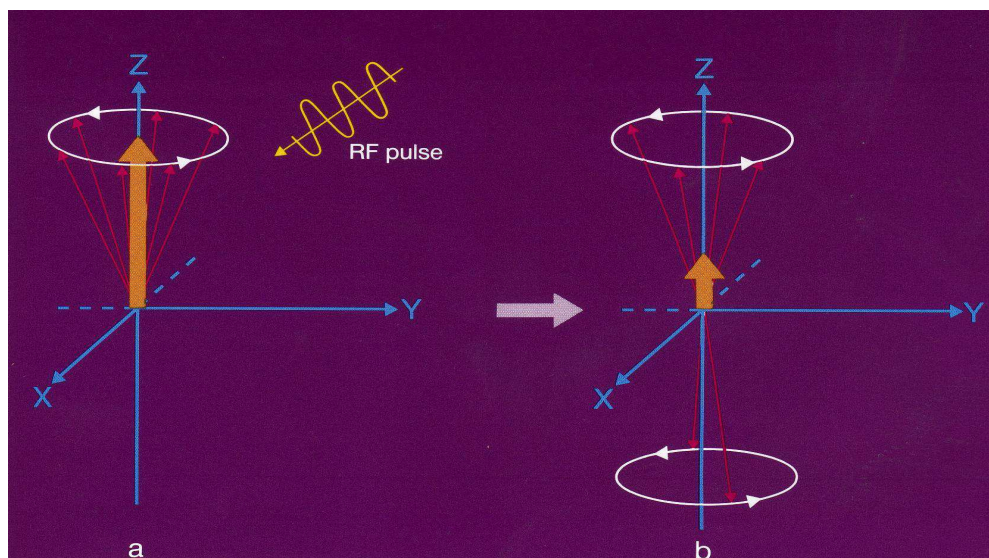


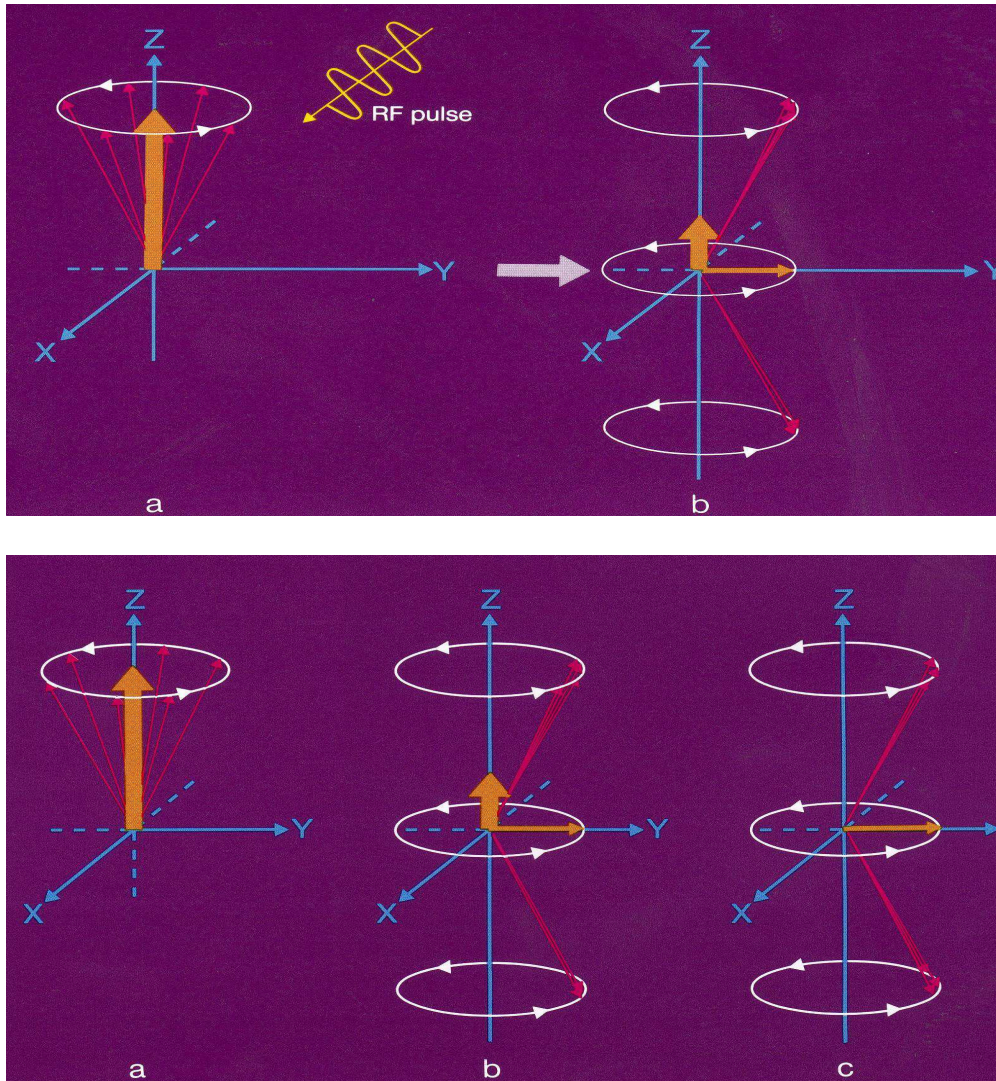
Σχήμα 18: Διανυσματική αναπαράσταση της μαγνήτισης σε κατάσταση ισορροπίας.

Η έννοια της θερμοκρασίας είναι μερικές φορές χρήσιμη. Αν ο πληθυσμός των spins διαταραχθεί, για παράδειγμα με την παροχή ενέργειας, το πλήθος $n(-1/2)$ θα αυξηθεί μεταβάλλοντας τη διαφορά πληθυσμού ανάμεσα στις καταστάσεις. Καθώς η ΔE είναι σταθερή για να ισχύει η εξίσωση η οποία μας δίνει την διαφορά πληθυσμού ανάμεσα στις δύο καταστάσεις η T_s θα πρέπει να αυξηθεί. Η απώλεια ενέργειας χαρακτηρίζεται από την επιστροφή της T_s στην τιμή ισορροπίας. Στην διαγνωστική μαγνητική τομογραφία δεν υπάρχει πρακτική δυνατότητα επιλογής της θερμοκρασίας της ύλης, οπότε ο μόνος τρόπος ενίσχυσης της έντασης του σήματος είναι η αύξηση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Επίσης χαρακτηριστική της περίσσειας πληθυσμού είναι η τιμή του γυρομαγνητικού λόγου. Έτσι είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τη διαγνωστική μαγνητική τομογραφία είναι το γεγονός ότι το υδρογόνο έχει μια από τις μεγαλύτερες τιμές γυρομαγνητικού λόγου, οπότε και η απόκριση του σήματος θα είναι από τις μεγαλύτερες δυνατές.

2.5 Παλμός Εναλλασσόμενου Μαγνητικού πεδίου B1

Στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό αυτό που μετριέται είναι η κάθετη συνιστώσα της μακροσκοπικής μαγνήτισης η M_{xy} (η συνιστώσα που είναι κάθετη στην διεύθυνση του επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου). Έτσι για τη λήψη σήματος από το δείγμα χρειάζεται η στρέψη του διανύσματος της μαγνήτισης κατά $\pi/2$ από τη γωνία που είναι το διάνυσμα όταν το σύστημα είναι σε θερμική ισορροπία. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της διέγερσης του συστήματος με ραδιοκύματα, συγκεκριμένα με παλμούς.

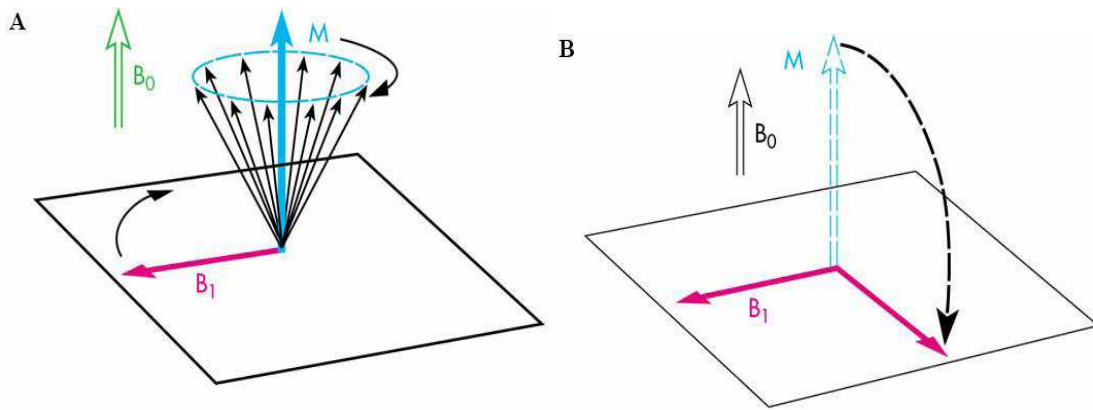




Σχήμα 19: Επιβολή RF παλμού για την δημιουργία εγκάρσιας μαγνήτισης.

Αυτό είναι το πιο σημαντικό στην τεχνική του NMR ο τρόπος με τον οποίο θα μπορέσει κάποιος να διαταράξει τη μεταπτωτική κίνηση της διπολικής ροπής χρησιμοποιώντας μόνο το μικρό μαγνητικό πεδίο ενός ηλεκτρομαγνητικού παλμού που βρίσκεται στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων.

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω η ολική μαγνήτιση στην κατεύθυνση του μαγνητικού πεδίου είναι η συνισταμένη των διανυσμάτων των μαγνητικών ροπών των πυρήνων που βρίσκονται σε μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα του στατικού μαγνητικού πεδίου και με κάποια διαφορά φάσεως ο ένας από τον άλλο.



Σχήμα 20: Εφαρμογή εναλλασσομένου μαγνητικού πεδίου B1

Για να εφαρμόσουμε μια πρόσθετη δύναμη πάνω σε ένα αντικείμενο το οποίο εκτελεί μεταπτωτική κίνηση, η δύναμη αυτή πρέπει να ταλαντούται με τη συχνότητα μετάπτωσης του αντικειμένου (συντονισμός). Στην περίπτωση πυρήνων Υδρογόνου, τη δύναμη αυτή ασκεί ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα, με μορφή παλμού ραδιοσυχνοτήτων RF και με συχνότητα ίση με τη χαρακτηριστική συχνότητα μετάπτωσης των πυρήνων αυτών, που σε ένα μαγνητικό πεδίο ενός Tesla (10 000 Gauss) είναι 42,57 MHz. Όταν δηλαδή η συχνότητα της εξωτερικής ακτινοβολίας συντονιστεί (από αυτό προέρχεται και ο όρος πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός) με τη συχνότητα μετάπτωσης ενός είδους πυρήνων, ασκείται πάνω σ' αυτούς μια πρόσθετη δύναμη που αναγκάζει το διάνυσμα ολικής μαγνήτισης του συστήματος των πυρήνων αυτών να αποκλίνει από την κατεύθυνση z του στατικού μαγνητικού πεδίου.

Η δημιουργία ανιχνεύσιμου σήματος όπως έχει προαναφερθεί γίνεται με την εφαρμογή ενός εναλλασσόμενου ηλεκτρομαγνητικού κύματος B1 το οποίο έχει συχνότητα ίδια με τη συχνότητα συντονισμού των πυρήνων που θέλουμε να ανιχνεύσουμε.

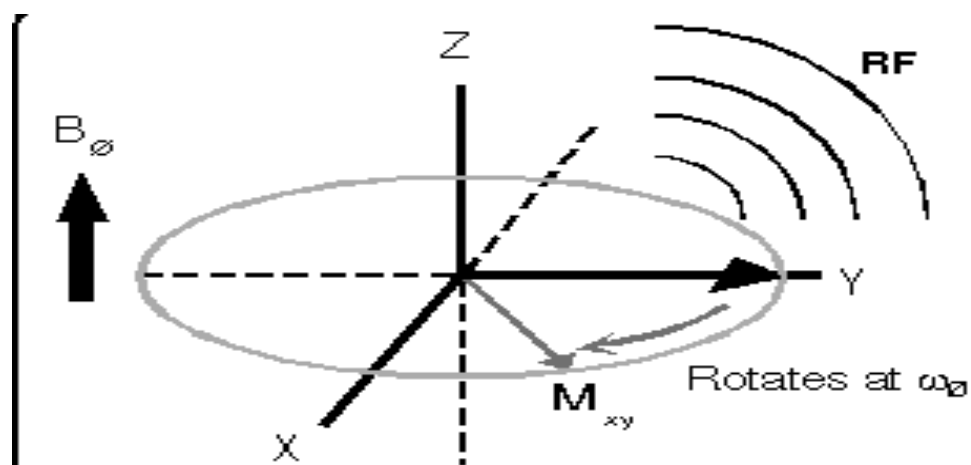
Η εφαρμογή του B1 έχει τα δύο πιο κάτω αποτελέσματα:

1. Διαταράσσει τη θερμική ισορροπία και οι πυρηνικές μαγνητικές ροπές αλλάζουν τον προσανατολισμό τους ως προς το στατικό μαγνητικό πεδίο. Ουσιαστικά αυτό που γίνεται είναι να στέλνονται φωτόνια ενέργειας ίσης με την διαφορά των ενεργειακών καταστάσεων και συχνότητας από το φάσμα των ραδιοσυχνοτήτων. Καθώς στέλνονται τα φωτόνια το υδρογόνο τα απορροφά και μεταβαίνει στην ψηλότερη ενεργειακά κατάσταση δηλαδή η προβολή της διπολικής ροπής γίνεται αντιπαράλληλη με το μαγνητικό πεδίο. Οι πυρήνες οι οποίοι θα απορροφήσουν ενέργεια είναι αυτοί των οποίων η ενεργειακή διαφορά των δύο καταστάσεων είναι ίση με την ενέργεια του φωτονίου. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι ότι ενώ στην κατάσταση ισορροπίας υπήρχε πλεόνασμα πυρήνων που ήταν παράλληλοι με το στατικό μαγνητικό πεδίο αυτοί οι πυρήνες λόγω της επιβολής του B1 απορροφούν ενέργεια και μεταβαίνουν στην αντιπαράλληλη κατάσταση.

Έτσι αφού πλέον οι πληθυσμοί των δύο καταστάσεων εξισώνονται δεν υπάρχει κάποιο πλεόνασμα η μακροσκοπική μαγνήτιση M_z γίνεται σταδιακά μηδέν αφού οι προβολές των διπολικών ροπών αλληλοαναιρούνται.

2. Η εξισορρόπηση των πληθυσμών, έχει ως αποτέλεσμα οι κάθετες προβολές των διπολικών ροπών να αποκτούν την ίδια φάση να γίνονται δηλαδή συμφασικές, με αποτέλεσμα να έχουμε ανάλογα με την ένταση και την διάρκεια του παλμού μια ανιχνεύσιμη συνιστώσα μαγνήτισης στο επίπεδο xy , την οποία ονομάζουμε εγκάρσια μαγνήτιση.

Με άλλα λόγια το μακροσκοπικό διάνυσμα M υφίσταται την επίδραση του κάθετου R_f πεδίου εκτρέπεται από τη διαμήκη κατάσταση ηρεμίας προς τη διεγερμένη εγκάρσια κατάσταση περιστρεφόμενο με τη συχνότητα του Larmor.

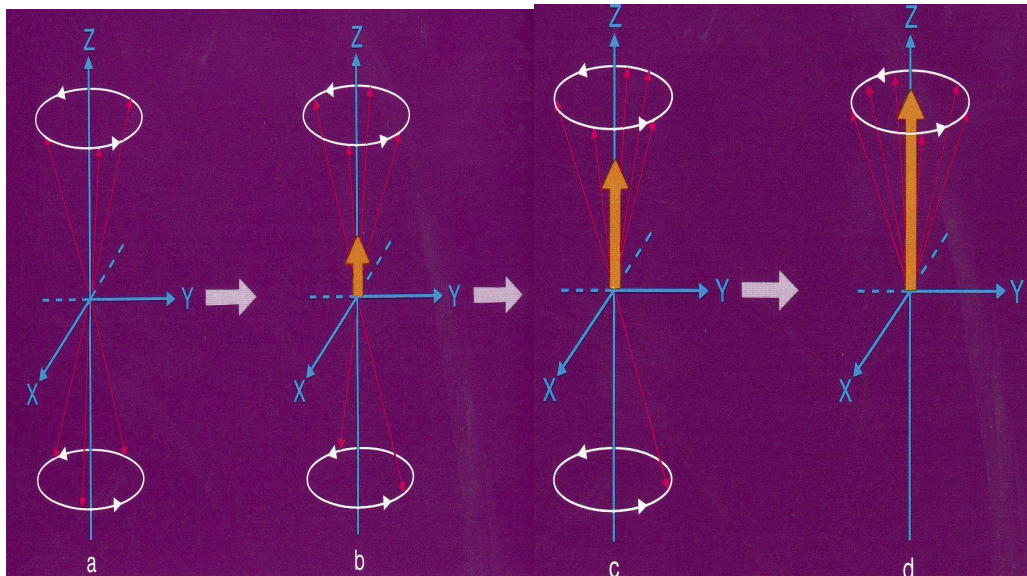


Σχήμα 21: Η M_{xy} εκτελεί μεταπτωτική κίνηση στο xy επίπεδο.

Εάν η διάρκεια εφαρμογής του B_1 πεδίου είναι μεγάλη και η ένταση του αρκετά ισχυρή, τότε το μακροσκοπικό διάνυσμα M μπορεί να εκτραπεί κατά $\pi/2$, μετατρέπόμενο σε εγκάρσιο, κάθετο προς το B_0 . Η γωνιά περιστροφής προσδιορίζεται από τη σχέση: $\theta = \gamma \cdot B_1 \cdot t$

Έτσι μπορούμε να ελέγχουμε την γωνία θ , με την ένταση B_1 ή τη διάρκεια εφαρμογής του B_1 πεδίου. Προφανώς μετά την απόσυρση εφαρμογής του B_1 , τα διεγερμένα πρωτόνια, επαναπροσανατολίζονται παράλληλα προς την κατεύθυνση B_0 του εξωτερικού πεδίου(αποδιεγείρονται), απελευθερώνοντας την πρόσθετη ενέργεια που είχαν προσλάβει για να μεταβούν στην διεγερμένη κατάσταση.

Το εγκάρσια προσανατολισμένο μακροσκοπικό μαγνητικό δίπολο M , υφίσταται πλέον την επίδραση του αρχικού μαγνητικού πεδίου B_0 , αρχίζει να περιστρέφεται μεταπτωτικά γύρω από τον άξονα B_0 , επανερχόμενο στην αρχική επιμήκη κατάσταση ηρεμίας.



Σχήμα 22: Η M_z επανέρχεται στη αρχική κατάσταση ηρεμίας.

Η μεταπτωτική αυτή περιστροφή του μακροσκοπικού μαγνητικού διπόλου προκαλεί την εμφάνιση επαγωγικού δυναμικού το οποίο αποτελεί και το προσλαμβανόμενο σήμα. Το πλάτος του προσλαμβανόμενου σήματος εξαρτάται από την από την ένταση της εγκάρσιας συνιστώσας του M και από το χρόνο που μεσολάβησε ανάμεσα στην κατά $\pi/2$ εκτροπή του M και την καταγραφή του επαγωγικού δυναμικού. Το επαγωγικό δυναμικό, το σήμα δηλαδή αναπαρίσταται με μια συνημιτονοειδή καμπύλη, που το εύρος της είναι ανάλογο με την ένταση της εγκάρσιας μαγνητικής συνιστώσας, και η συχνότητα της είναι ίση με τη συχνότητα συντονισμού του Larmor. Ο χρόνος διάρκειας του παλμού t για τις εφαρμογές της μαγνητικής τομογραφίας είναι της τάξης των μs και η ένταση του παλμού B_1 σε διάγνωση ρουτίνας είναι της τάξης των μT . Συνήθως η αναφορά στους παλμούς γίνεται με βάση τη γωνία θ κατά την οποία στρέφουν την μαγνήτιση. Πιο συχνόί παλμοί στις κλασικές μεθόδους διαγνωστικής τομογραφίας είναι 90° και 180° .

2.6 Χρόνοι χαλάρωσης ή αποκατάστασης

Μια ιδιαίτερα σημαντική έννοια στον πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό είναι το φαινόμενο της επαναφοράς της μαγνήτισης στην κατάσταση θερμικής ισορροπίας μετά από τη διαταραχή του συστήματος με την εφαρμογή ενός ή περισσότερων παλμών. Συχνά το φαινόμενο αυτό αλλά και οι χρόνοι που το χαρακτηρίζουν αναφέρεται και ως αποκατάσταση του συστήματος στην αρχική του θέση. Διακρίνουμε δύο είδη χαλάρωσης την εγκάρσια και τη διαμήκη.

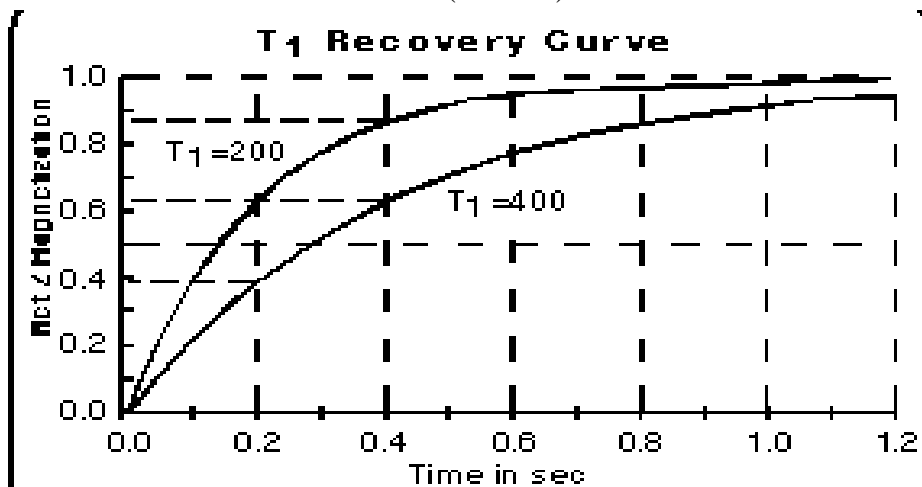
2.6.1 Χρόνος Αποκατάστασης T1.

Η διαμήκης χαλάρωση είναι η επαναφορά της διαμήκους συνιστώσας της μαγνήτισης M_z στην κατάσταση της θερμικής ισορροπίας παράλληλα με τον άξονα z. Όπως έχουμε αναφέρει και προηγουμένως μετά το πέρας του παλμού το σύστημα αποδιεγείρεται εκπέμποντας την προσληφθείσα ενέργεια σε κάποιο χρονικό διάστημα το οποίο αποτελεί τον T1. Η διαμήκης χαλάρωση οφείλεται στην αλληλεπίδραση των πυρηνικών μαγνητικών ροπών με το κρυσταλλικό πλέγμα των ατόμων. Έντονη αλληλεπίδραση των μαγνητικών ροπών με το πλέγμα έχει σαν αποτέλεσμα έντονη διαμήκη χαλάρωση και άρα μικρό χρόνο T1. Γενικά η διαμήκης χαλάρωση περιγράφεται από τη σχέση:

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1}$$

που δίνει τη μεταβολή της διαμήκους μαγνήτισης M_z ως προς το χρόνο t. Επομένως η μεταβολή της διαμήκους μαγνήτισης είναι μια εκθετική διαδικασία. Η διαμήκης συνιστώσα της μακροσκοπικής μαγνήτισης σε μια χρονική στιγμή t μετά από απομάκρυνση από την θέση ισορροπίας με παλμό 90° δίνεται από την πιο κάτω σχέση:

$$M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1})$$



Σχήμα 23: Διαμήκης χαλάρωση και χρόνος T1 μετά την εφαρμογή παλμού 90° .

Αντίστοιχα μετά από απομάκρυνση από τη θέση ισορροπίας με παλμό 180° η διαμήκης μαγνήτιση δίνεται από τη σχέση

$$M_z = M_0(1 - 2e^{-t/T_1})$$

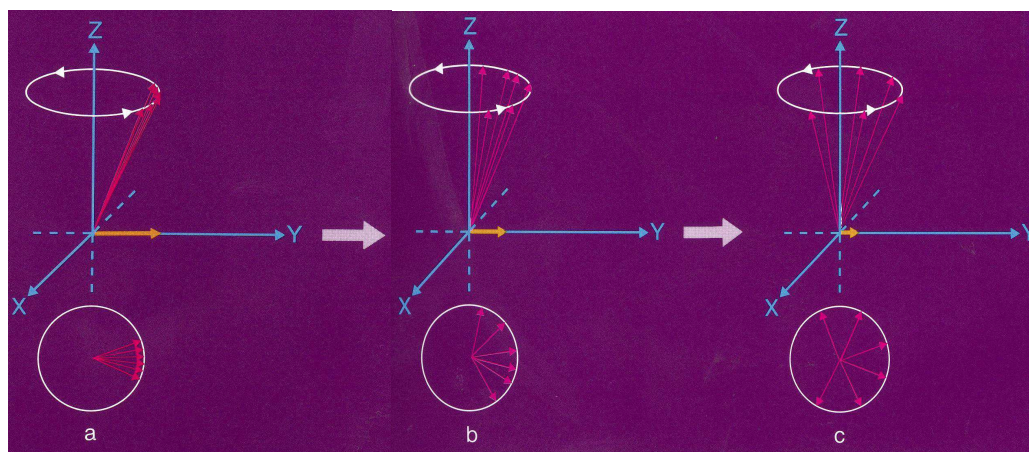
Πρακτικά, ο χρόνος T1 είναι το χρονικό διάστημα μέσα στο οποίο η μαγνήτιση στην επιστροφή της στον άξονα z ανακτά το 63% της αρχικής τιμής M_0 στην περίπτωση διαταραχής με παλμό 90° , ενώ είναι ο χρόνος στον οποίο η μαγνήτιση έχει φτάσει το 26% της αρχικής τιμής M_0 στην περίπτωση διαταραχής με παλμό 180° .

Για να κατανοήσουμε τις δυνατότητες απεικόνισης με mri είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι η ένταση των εκλυόμενων σημάτων δεν

είναι απλά αντανάκλαση της πυκνότητας των πυρήνων υδρογόνου. Στην πραγματικότητα, η παρατηρούμενη ένταση επηρεάζεται, από τοπικούς, φυσικούς και χημικούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την μοριακή και ατομική δομή καθώς και τη θερμοκρασία. Ο ρυθμός με τον οποίο επαναπροσανατολίζονται οι διεγερμένοι μαγνητικοί πυρήνες, εξαρτάται από τη θερμική κίνηση των μορίων, κίνηση Brown η οποία προσδιορίζεται από το μέγεθος του μορίου και ισοδυναμεί με το αντίστροφο του χρόνου χαλάρωσης $1/T1$.

2.6.2 Χρόνος Αποκατάστασης T2

Το δεύτερο φαινόμενο χαλάρωσης είναι η εγκάρσια χαλάρωση και έχει σαν αποτέλεσμα τον μηδενισμό την εγκάρσιας συνιστώσας της μαγνήτισης M_{xy} . Αυτό συμβαίνει όταν σταματήσει η διέγερση μέσω του παλμού επομένως οι πυρήνες θα αρχίσουν να αποδιηγείρονται επιστρέφοντας έτσι στην κατάσταση θερμικής ισορροπίας. Ο μηδενισμός της κάθετης συνιστώσας της μαγνήτισης επέρχεται λόγω έλλειψης φάσης των στροφορμών των πυρήνων. Ακόμη και στην περίπτωση που το πεδίο είναι τελείως ομογενές κάθε πυρήνας στη γειτονιά του θα 'αντιλαμβάνεται' λίγο διαφορετικό μαγνητικό πεδίο χάνοντας ή κερδίζοντας φάση. Έτσι καθώς η κάθετη μακροσκοπική μαγνήτιση περιστρέφεται γύρω από τον άξονα του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου το πλάτος της θα μηδενίζεται και θα εκτελεί ουσιαστικά σπειροειδή κίνηση.



Σχήμα 24: Μηδενισμός της κάθετης συνιστώσας της μαγνήτισης M_{xy} .

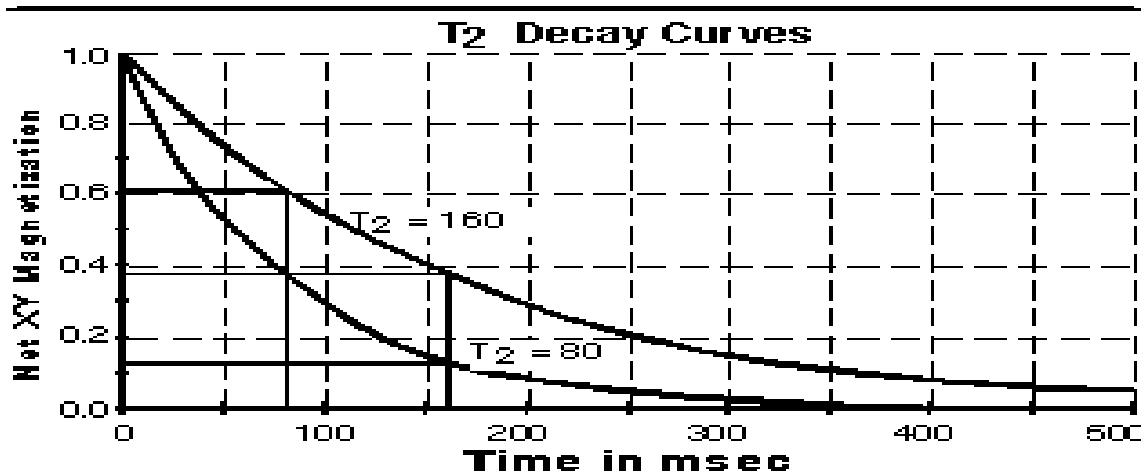
Επομένως η εγκάρσια χαλάρωση οφείλεται σε αλληλεπίδραση των πυρηνικών μαγνητικών ροπών μεταξύ τους. Έντονη αλληλεπίδραση των μαγνητικών ροπών αντιστοιχεί σε έντονη εγκάρσια χαλάρωση άρα μικρή τιμή για τον χρόνο χαλάρωσης $T2$. Γενικά η εγκάρσια χαλάρωση περιγράφεται από τη σχέση:

$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T2}$$

που δίνει τη μεταβολή της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} ως προς το χρόνο t . Η μεταβολή της εγκάρσιας μαγνήτισης είναι μια εκθετική διαδικασία. Με βάση την πιο πάνω σχέση το μέγεθος της εγκάρσιας μαγνήτισης σε μια χρονική στιγμή t μετά την δημιουργία της εγκάρσιας συνιστώσας με παλμό 90° είναι:

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T_2}$$

Ο χρόνος T_2 είναι το χρονικό διάστημα σε (msec) μέσα στο οποίο η τιμή της μαγνήτισης στο εγκάρσιο επίπεδο εξασθενεί και πέφτει στο 37% της τιμής που απέκτησε με την εφαρμογή του παλμού. Πρακτικά η εγκάρσια χαλάρωση καθορίζει το χρονικό διάστημα κατά το οποίο υπάρχει μη μηδενική συνιστώσα εγκάρσιας μαγνήτισης για την ανίχνευση σήματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο χρόνος T_2 έχει σχετικά μικρή τιμή. Συνεπώς το μέγεθος της εγκάρσιας μαγνήτισης ελαττώνεται αισθητά κατά τη διάρκεια ανίχνευσης και το σήμα στον ανιχνευτή παρουσιάζει την αντίστοιχη εκθετική μείωση του μέγιστου πλάτους.



Σχήμα 25: Εγκάρσια χαλάρωση και χρόνος χαλάρωσης T_2 όταν σταματήσει η διέγερση του παλμού.

Η χρονική παράμετρος T_2 εξαρτάται κυρίως από τα ενδογενή μαγνητικά πεδία των παρακειμένων διεγερμένων πρωτονίων με μικρή ή μηδενική τάση επαναπροσανατολισμού και κατά δεύτερο από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο.

Πιο πάνω εξετάσαμε τους δύο χρόνους χαλάρωσης ξεχωριστά αυτό όμως που συμβαίνει είναι ότι οι δύο διαδικασίες της διαμήκους και της εγκάρσιας χαλάρωσης συμβαίνουν ταυτόχρονα. Κατά συνέπεια ο χρόνος της εγκάρσιας χαλάρωσης T_2 δεν μπορεί να υπερβεί τον χρόνο της διαμήκους χαλάρωσης T_1 .

Οι χρόνοι χαλάρωσης εξαρτώνται από το χημικό και φυσικό περιβάλλον των πυρήνων τις ιδιότητες τους καθώς επίσης και από την τιμή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου.

Συγκεκριμένα εξαρτώνται:

- είδος των πυρήνων
- είδος των μορίων στα οποία βρίσκονται συνδεδεμένοι οι πυρήνες που εξετάζονται
- συχνότητα διαταραχών του τοπικού μαγνητικού πεδίου στο μοριακό πλέγμα
- κατάσταση της ύλης
- ένταση του στατικού μαγνητικού πεδίου

Μάλιστα έχουμε μεγαλύτερους χρόνους χαλάρωσης όσο περισσότερο ρευστό είναι το διάλυμα όταν έχουμε δηλαδή μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε νερό, όσο μεγαλύτερη είναι η θερμοκρασία και όσο μεγαλύτερο είναι το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Οι χρόνοι χαλάρωσης είναι ιδιαίτερα σημαντικοί γιατί στις διαφορές τους βασίζεται η σκιαγραφική αντίθεση στη μαγνητική τομογραφία.

Συνοψίζοντας, μετά την διατάραξη από τον RF παλμό το σύστημα των spins επιστρέφει στην κατάσταση ισορροπίας απελευθερώνοντας την περίσσεια ενέργειας στο περιβάλλον. Σύμφωνα με το κλασικό πρότυπο αυτό αντιστοιχεί στην επιστροφή της μαγνήτισης M στη θέση ισορροπίας κατά μήκος του άξονα z . Έτσι κατά την περίοδο χαλάρωσης, κάθε εγκάρσια συνιστώσα μαγνήτισης M_{xy} η οποία δημιουργήθηκε από τον παλμό RF εξασθενεί στο μηδέν και ταυτόχρονα η διαμήκης συνιστώσα M_z επιστρέφει στην τιμή ισορροπίας M_0 . Η εξασθένιση της M_{xy} και η ανάκαμψη της M_z είναι δύο διαφορετικές διαδικασίες μετάπτωσης και αναφέρονται ως spin-spin και spin-lattice relaxation αντίστοιχα. Οι διαδικασίες αυτές αντιστοιχούν στους δύο χρόνους αποκατάστασης T_1 και T_2 όπως έχουμε αναφέρει πιο πάνω.

Αγνοώντας προσωρινά τους όρους T_1 και T_2 γράφουμε την εξίσωση η οποία προκαλεί την μεταπτωτική κίνηση και την λύνουμε.

$$dM/dt = \gamma M \times B_0 \hat{z} \quad \text{όπου} \quad B = B_0 \hat{z}$$

όπου M είναι η μαγνήτιση.

Ο όρος $M \times B$ είναι που προκαλεί την μεταπτωτική κίνηση. Η εξίσωση αναλύεται στις συνιστώσες

$$dM_x/dt = \gamma B_0 M_y$$

$$dM_y/dt = -\gamma B_0 M_x$$

$$dM_z/dt = 0$$

Από τις πιο πάνω εξισώσεις καταλήγουμε σε δύο συμπεράσματα:

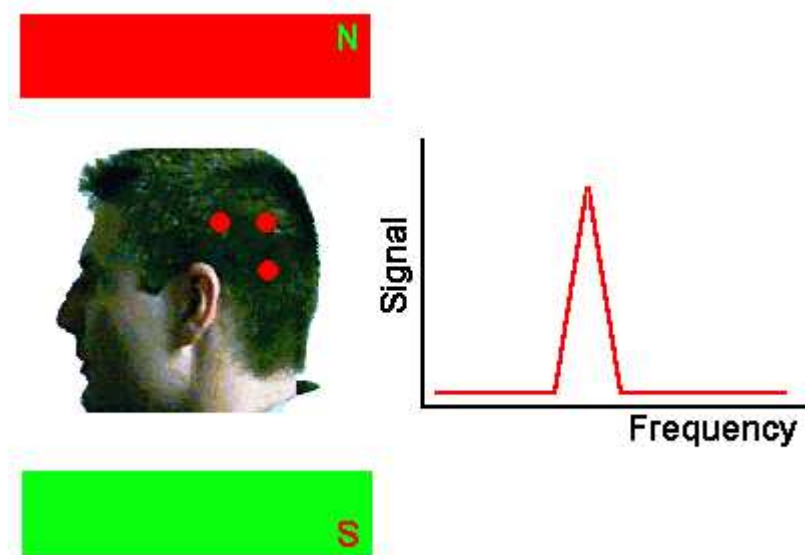
1. Ο ρυθμός μεταπτωτικής κίνησης ενός πρωτονίου σε ένα μαγνητικό πεδίο είναι ανάλογος του πλάτους του πεδίου.
2. Το πρωτόνιο δεν εκπέμπει κανένα σήμα όταν βρίσκεται στην κατάσταση ισορροπίας με το spin του ευθυγραμμισμένο με το μαγνητικό πεδίο. Σήμα εκπέμπεται όταν το spin εκτραπεί από την

ευθυγράμμιση έτσι ώστε να σχηματίζεται κάποια γωνία με το μαγνητικό πεδίο.

2.7 Απεικόνιση με Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό

Είναι προφανές ότι η ταυτόχρονη διέγερση των ιστών μιας περιοχής έχει σαν αποτέλεσμα το τελικό σήμα να είναι μια υπέρθεση σημάτων που προέρχονται από όλη την περιοχή χωρίς να υπάρχει κάποιος τρόπος να ταυτοποιηθεί από ποιο σημείο του χώρου προήλθε το κάθε σήμα.

Ας υποθέσουμε ότι σ' ένα ανθρώπινο κεφάλι υπάρχουν μόνο τρεις περιοχές με ικανοποιητική πυκνότητα υδρογόνου καθώς όπως έχουμε αναφέρει είναι το σήμα από τους πυρήνες υδρογόνου αυτό το οποίο μετράμε. Στην πραγματικότητα ολόκληρο το κεφάλι περιέχει φορείς σήματος. Όταν αυτές οι περιοχές εκτεθούν στο ίδιο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, τότε το σήμα NMR κατά τον μαγνητικό συντονισμό θα περιέχει μόνο μια κορυφή (peak), αφού όλες οι περιοχές θα έχουν την ίδια συχνότητα Larmor.



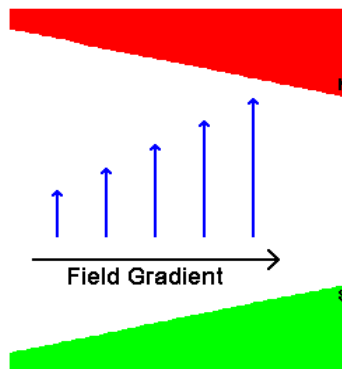
Σχήμα 26: Το υποθετικό φάσμα του σήματος NMR ενός κεφαλιού. Παρατηρούμε το peak το οποίο θα συμβεί στη συχνότητα συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου.

Για τη λύση αυτού του προβλήματος γίνεται χρήση του ενεργειακού χάσματος των 2 καταστάσεων $E = h \gamma B$ και όπως παρατηρούμε η ενέργεια εξαρτάται από το ομογενές μαγνητικό πεδίο B_0 . Έτσι αν μπορούσαμε να εκθέσουμε την κάθε περιοχή σε ξεχωριστό μαγνητικό πεδίο τότε θα μπορούσαμε να απεικονίσουμε την σχετική τους θέση. Έτσι εφαρμόζοντας ένα βαθμωτό μαγνητικό πεδίο λύνεται το πρόβλημα. Το πεδίο αυτό είναι στην ουσία ένα πεδίο με μεταβλητή τιμή της έντασης του μαγνητικού πεδίου σε σχέση με τη θέση που βρίσκεται ένα αντικείμενο μέσα σ' αυτό. Όταν η μεταβολή της έντασης είναι κατά μια κατεύθυνση

στο χώρο τότε το πεδίο είναι βαθμωτό μιας διάστασης ενώ όταν η μεταβολή γίνεται κατά δύο κατευθύνσεις τότε το πεδίο είναι βαθμωτό δύο διαστάσεων.

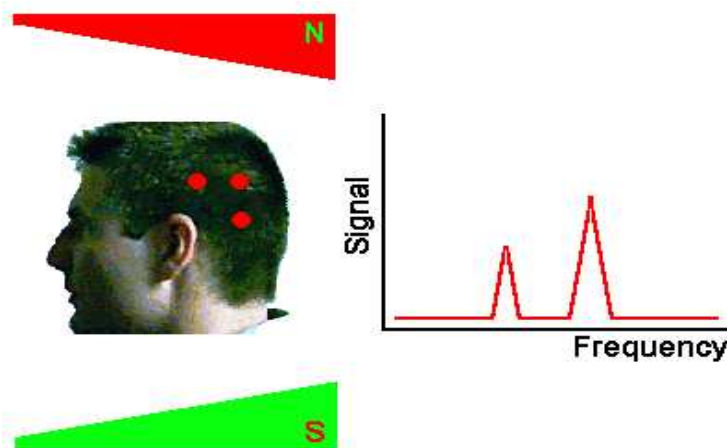
Ο πιο χρήσιμος τύπος βαθμωτού πεδίου στην μαγνητική απεικόνιση είναι το γραμμικό βαθμωτό πεδίο μιας διάστασης. Ένα τέτοιο πεδίο βαθμίδας κατά μήκος του άξονα X σ' ένα μαγνητικό πεδίο έντασης B_0 μας υποδεικνύει ότι η ένταση αλλάζει κατά μήκος του άξονα X.

Έτσι εάν εφαρμόσουμε το βαθμωτό πεδίο στο προηγούμενο παράδειγμα με το κεφάλι, τότε οι τρεις περιοχές που έχουν πυρήνες με σπιν θα βρίσκονται σε διαφορετικά μαγνητικά πεδία όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 27: Βαθμωτό μαγνητικό πεδίο. Το μήκος των διανυσμάτων αναπαριστά το μέγεθος του μαγνητικού πεδίου.

Το αποτέλεσμα είναι ένα σήμα NMR το φάσμα του οποίου περιέχει παραπάνω από ένα μέγιστο. Το πλάτος του σήματος είναι ανάλογο του αριθμού των σπιν που βρίσκονται κάθετα στο βαθμωτό πεδίο που εφαρμόζουμε.



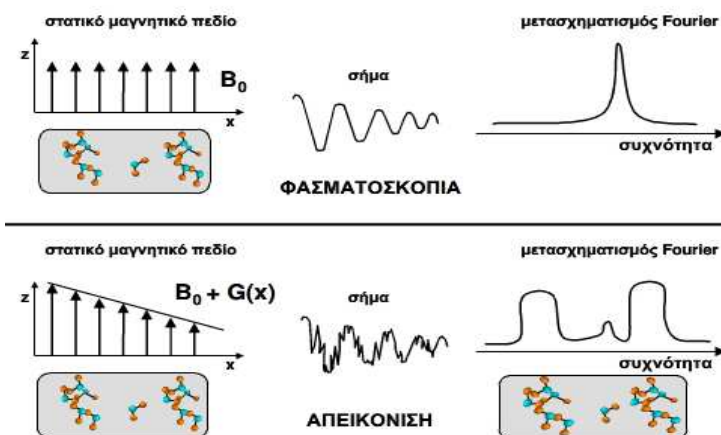
Σχήμα 28: Το αποτέλεσμα εφαρμογής του βαθμωτού μαγνητικό πεδίου φαίνεται στο φάσμα του σήματος το οποίο περιέχει περισσότερες κορυφές.

Έτσι μεταβάλλοντας την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου στο χώρο οι συχνότητες που ανιχνεύουμε από τη σχέση του Larmor εξαρτώνται μόνο από την ένταση του μαγνητικού πεδίου αφού αναφερόμαστε μόνο σε πυρήνες υδρογόνου και έτσι μπορούμε να εξάγουμε πληροφορίες για την εσωτερική δομή της ύλης. Το εκπεμπόμενο σήμα αποτελείται από ένα πλήθος συχνοτήτων. Η κάθε συχνότητα αντιστοιχεί σε διαφορετικό σημείο στο χώρο οπότε μπορούμε να ξεχωρίσουμε την χωρική προέλευση κάθε σήματος. Η ένταση και κάποιες άλλες χαρακτηριστικές παράμετροι του σήματος καθορίζουν το είδος του ιστού που απεικονίζεται καθώς και την παθολογική του κατάσταση.

Η αρχή της μεθόδου απεικόνισης είναι η εφαρμογή της βαθμίδωσης του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου προς μια κατεύθυνση. Η βαθμίδωση αυτή είναι η σταδιακή, γραμμική αλλαγή της τιμής του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και το αποτέλεσμα όπως έχουμε αναφέρει είναι η τιμή του στατικού μαγνητικού πεδίου να είναι διαφορετική σε κάθε σημείο του χώρου.

$$B = B_0 + B(r)$$

όπου r είναι η διεύθυνση εφαρμογής της βαθμίδωσης και μπορεί να είναι οποιοσδήποτε από τους άξονες x, y, z . Στην πραγματικότητα η βαθμίδωση του πεδίου υλοποιείται με την εφαρμογή ενός δεύτερου στατικού μαγνητικού πεδίου επιπλέον του B_0 , με τιμή που μεταβάλλεται γραμμικά με την απόσταση και εκτείνεται από αρνητικές τιμές μέχρι και θετικές τιμές δηλαδή μείωση και αύξηση της τιμής του B_0 και εφαρμόζεται σ' όλη την έκταση του απαιτούμενου πεδίου απεικόνισης.



Σχήμα 29: Βασική αρχή απεικόνισης NMR σε αντιδιαστολή με τη φασματοσκοπία.

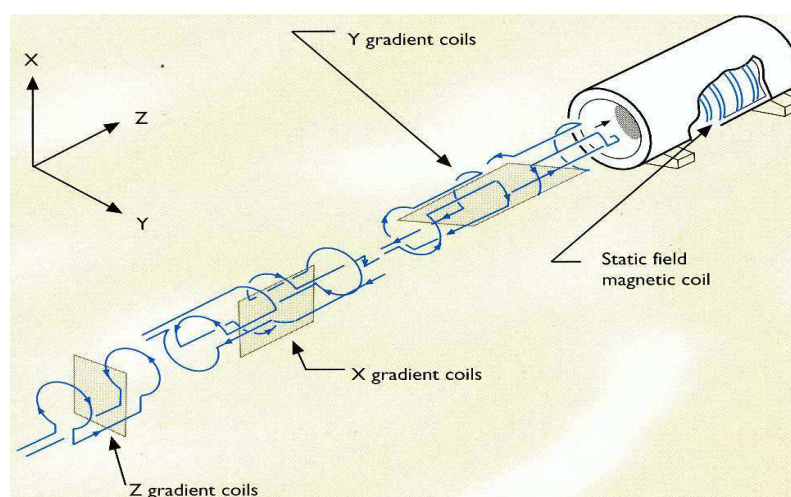
Η τιμή της βαθμίδωσης δίνεται σαν συνάρτηση της θέσης κατά τον άξονα εφαρμογής r

$$B(r) = rGr$$

όπου G είναι η κλίση της ευθείας που χαρακτηρίζει τη μεταβολή της έντασης του πεδίου κατά τη διεύθυνση r . Η τιμή της κλίσης είναι σχετικά μικρή, και συνήθως κυμαίνεται στην περιοχή των 10-25mT/m.

Με τον τρόπο αυτό ανακτούμε την χωρική πληροφορία ως προς μια διεύθυνση. Καθώς ο προσδιορισμός της θέσης στον τρισδιάστατο χώρο απαιτεί τον καθορισμό της θέσης ως προς τις τρεις τουλάχιστο ορθογώνιες μεταξύ τους διευθύνσεις, για την πλήρη ανάκτηση της χωρικής πληροφορίας στην μαγνητική τομογραφία απαιτείται η εφαρμογή βαθμίδωσης του στατικού πεδίου σε τρεις μεταξύ τους κάθετες διευθύνσεις. Η εφαρμογή της βαθμίδωσης του πεδίου μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια εφαρμογής των παλμών B_1 , κατά τη διάρκεια ανάγνωσης του σήματος, ή και στα ενδιάμεσα διαστήματα εφαρμογής των παλμών.

Τα βαθμιδωτά πεδία, εφαρμόζονται μέσω των βαθμιδωτών πηνίων τα οποία αποτελούνται από σύρμα και όταν τα διαπεράσει ρεύμα, αλλάζουν την ένταση του μαγνητικού πεδίου του μαγνήτη με έναν ελεγχόμενο και προβλέψιμο τρόπο. Προσθέτουν ή αφαιρούν από το υπάρχον πεδίο με γραμμικό τρόπο έτσι ώστε η ένταση του μαγνητικού πεδίου να είναι γνωστή σε όλα τα σημεία κατά μήκος του βαθμιδωτού πεδίου.



Σχήμα 30: Βαθμιδωτά πεδία

Όταν εφαρμοστεί ένα βαθμιδωτό πεδίο συμβαίνουν τα ακόλουθα:

- Στο ισόκεντρο, η ένταση του πεδίου παραμένει η ίδια ακόμη και αν τεθεί σε λειτουργία το βαθμιδωτό πεδίο.
- Σε ορισμένη απόσταση μακριά από το ισόκεντρο, η ένταση του πεδίου είτε αυξάνει είτε μειώνεται. Το μέγεθος της αλλαγής βασίζεται στην απόσταση από το ισόκεντρο και την ένταση του βαθμιδωτού πεδίου.
- Η κλίση του βαθμιδωτού πεδίου καθορίζει το βαθμό αλλαγής της έντασης του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του βαθμιδωτού πηνίου. Η ένταση ή το πλάτος του βαθμιδωτού πεδίου καθορίζεται από το πόσο ρεύμα εφαρμόζεται στο βαθμιδωτό πηνίο. Ισχυρότερα ρεύματα δημιουργούν πιο απότομα βαθμιδωτά πεδία έτσι ώστε η αλλαγή

στην ένταση του πεδίου προς την απόσταση να είναι μεγαλύτερη. Το αντίθετο ισχύει για μικρότερα ρεύματα.

- Το μέγιστο πλάτος του βαθμιδωτού πεδίου καθορίζει τη μέγιστη διακριτική ικανότητα που μπορεί να επιτευχθεί.

Η επιβολή ενός βαθμιδωτού μαγνητικού πεδίου ως εκ τούτου αλλάζει:

- Την ένταση του πεδίου γραμμικά κατά μήκος μιας απόστασης από τον ασθενή.
- Τη μεταπτωτική συχνότητα των μαγνητικών ροπών των πυρήνων γραμμικά κατά μήκος μιας απόστασης από τον ασθενή.
- Τη μεταπτωτική φάση των μαγνητικών ροπών των πυρήνων γραμμικά κατά μήκος μιας απόστασης από τον ασθενή.

Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κωδικοποίηση του σήματος στις τρεις διαστάσεις.

Για να γίνει αυτό πρέπει να υπάρχουν τρεις ομάδες ορθογώνιων βαθμιδωτών πεδίων τοποθετημένα στον μαγνήτη.

Επομένως έχουμε:

- Το Z βαθμιδωτό πεδίο το οποίο αλλάζει την ένταση του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του άξονα Z.
- Το Y βαθμιδωτό πεδίο το οποίο αλλάζει την ένταση του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του άξονα Y.
- Το X βαθμιδωτό πεδίο το οποίο αλλάζει την ένταση του μαγνητικού πεδίου κατά μήκος του άξονα X.

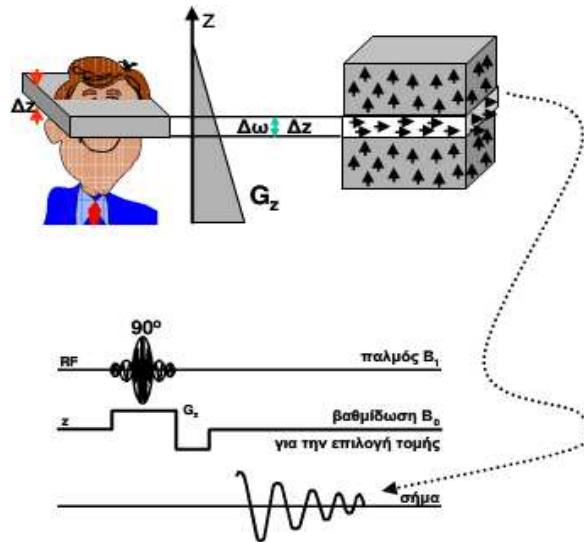
Η σημαντικότερη λειτουργία που επιτελούν τα τρία βαθμιδωτά πεδία είναι η χωρική κωδικοποίηση, δηλαδή ο χωρικός εντοπισμός του σήματος στις 3 διαστάσεις. Για να γίνει αυτό τρεις ξεχωριστές λειτουργίες είναι απαραίτητες:

- Επιλογή τομών-εντοπισμός τομής στον άξονα σάρωσης
- Χωρικός εντοπισμός σήματος κατά μήκος του ενός άξονα της εικόνας. Αυτό αποκαλείται κωδικοποίηση συχνότητας.
- Χωρικός εντοπισμός σήματος κατά μήκος του άλλου άξονα της εικόνας. Αυτό αποκαλείται κωδικοποίηση φάσης.

2.7.1 Επιλογή Τομής

Η επιλογή τομής γίνεται με την εφαρμογή βαθμιδωτού πεδίου ταυτόχρονα με την εφαρμογή παλμών B1. Το βαθμιδωτό πεδίο εφαρμόζεται σε διεύθυνση κάθετη με την επιθυμητή διεύθυνση της τομής, και αναγκάζει τα υδρογόνα του σώματος να συντονίζονται σε διαφορετικές συχνότητες ανάλογα με τη θέση τους πάνω στον άξονα που εφαρμόζεται το βαθμιδωτό πεδίο. Το βαθμιδωτό πεδίο προστίθεται στο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και αυτό προσδίδει στα πρωτόνια μια ανάλογη συχνότητα Larmor. Στο πιο κάτω παράδειγμα που ακολουθεί η διεύθυνση της τομής είναι κάθετη στον z άξονα. Η εφαρμογή του παλμού B1 αναγκάζει σε συντονισμό μόνο τους πυρήνες εκείνους που έχουν την ίδια συχνότητα συντονισμού με τον παλμό. Έτσι η χρήση συγκεκριμένου είδους παλμού B1 μπορεί να συντονίσει μια μικρή περιοχή συχνοτήτων

$\Delta\omega$, έχει σαν αποτέλεσμα τον συντονισμό των πυρήνων ενός λεπτού παραλληλεπίδου που αντιστοιχεί στην παραπάνω περιοχή συχνοτήτων $\Delta\omega$.

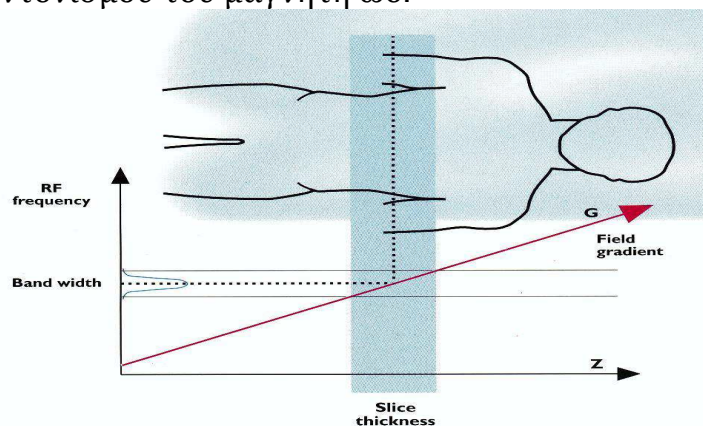


Σχήμα 31: Επιλογή τομής με την εφαρμογή βαθμίδωσης πεδίου με σύγχρονη εφαρμογή του παλμού B1.

Όπως έχουμε αναφέρει και πιο πάνω το σήμα, περιορίζεται σε ένα επιλεγμένο κομμάτι στο δείγμα οπότε έχουμε και την αντίστοιχη τομή. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή του παλμού διέγερσης ταυτόχρονα με κλίση κάθετα προς την επιθυμητή τομή. Έτσι, αν θέλουμε να απεικονίσουμε μια τομή στο xy επίπεδο, η επιλογή της κλίσης θα είναι τέτοια ώστε η συχνότητα συντονισμού να είναι μια συνάρτηση η οποία θα εφαρμόζεται στην κατεύθυνση z.. Η επίδραση της κλίσης είναι να καταστεί η συχνότητα συντονισμού μια συνάρτηση της θέσης κατά τη διεύθυνση

$$\omega(z) = \gamma Bz(z) = \gamma (B_0 + zGz)$$

Όπως φαίνεται και πριν, ο παλμός RF δεν είναι μόνο ένας on - off παλμός των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, αλλά διαμορφώνεται έτσι ώστε να περιέχει μια στενή κατανομή συχνοτήτων κοντά στη θεμελιώδη συχνότητα συντονισμού του μαγνήτη ω_0 .



Σχήμα 32: Τομή κατά την εφαρμογή βαθμιδωτού πεδίου

Τότε, το πλάτος της τομής, Δz , δίνεται από την πιο κάτω σχέση

$$\text{Thickness} = \Delta\omega / \gamma \text{ GZ}$$

όπου $\Delta\omega$ είναι το εύρος ζώνης των συχνοτήτων που περιλαμβάνονται στο παλμό RF. Η $\Delta\omega$ σχετίζεται με το σχήμα και τη διάρκεια του παλμού.

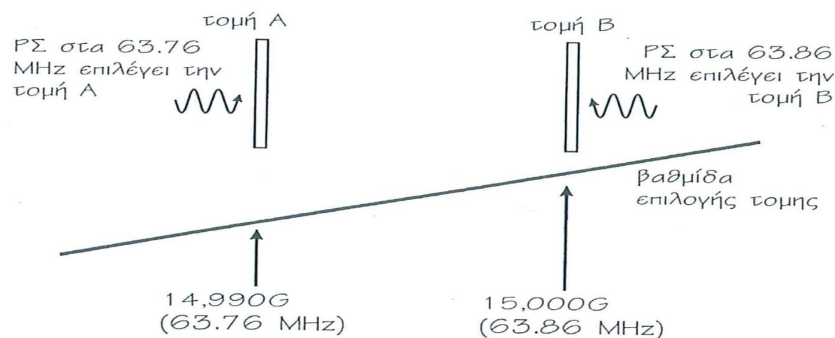
Το πάχος της προς απεικόνιση τομής μπορεί να ρυθμιστεί με κατάλληλες τιμές του εύρους ζώνης του B1 παλμού και της έντασης του βαθμωτού πεδίου. Για να πετύχουμε ένα συγκεκριμένο πάχος τομής ένα φάσμα συχνοτήτων πρέπει να μεταδοθεί για να παραχθεί συντονισμός κατά μήκος ολόκληρης της τομής και ως εκ τούτου να διεγερθεί ολόκληρη η τομή. Αυτό το φάσμα συχνοτήτων το ονομάζουμε εύρος συχνοτήτων εκπομπής.

- Για σταθερή τιμή του πεδίου βαθμίδας, όσο μεγαλύτερο είναι το εύρος ζώνης του B1 παλμού, τόσο περισσότερα πρωτόνια θα διεγείρονται και άρα τόσο πιο παχιά θα είναι και η τομή.
- Για σταθερό εύρος ζώνης, όσο πιο δυνατό είναι το πεδίο βαθμίδας τόσο μεταβάλλεται η συχνότητα μετάπτωσης στον χώρο και άρα τόσο πιο λεπτή θα είναι η τομή.

Παράδειγμα:

Ένας μαγνήτης έντασης 1.5T με την επιβολή ενός βαθμιδωτού πεδίου αλλάζει την ένταση του πεδίου κατά 10 gauss μεταξύ των τομών A και B.

- Το βαθμιδωτό πεδίο έχει αλλάξει την ένταση του πεδίου κατά 10G.
- Η μεταπτωτική συχνότητα των μαγνητικών ροπών έχει αλλάξει κατά 100Hz.
- Για να διεγερθούν οι πυρήνες στην τομή A πρέπει να εφαρμοστεί ένας παλμός 63.76 Hz.
- Η τομή B και όλες οι άλλες τομές δεν διεγείρονται γιατί οι μεταπτωτικές τους συχνότητες είναι διαφορετικές λόγω της επίδρασης του βαθμιδωτού πεδίου.
- Για να διεγερθεί η τομή B, ένας άλλος παλμός με συχνότητα 63.86 Hz πρέπει να εφαρμοστεί. Οι πυρήνες στην τομή A δεν συντονίζονται μετά την εφαρμογή του παλμού αυτού γιατί στροβιλίζονται σε διαφορετική συχνότητα.



Σχήμα 33: Επιλογή τομής

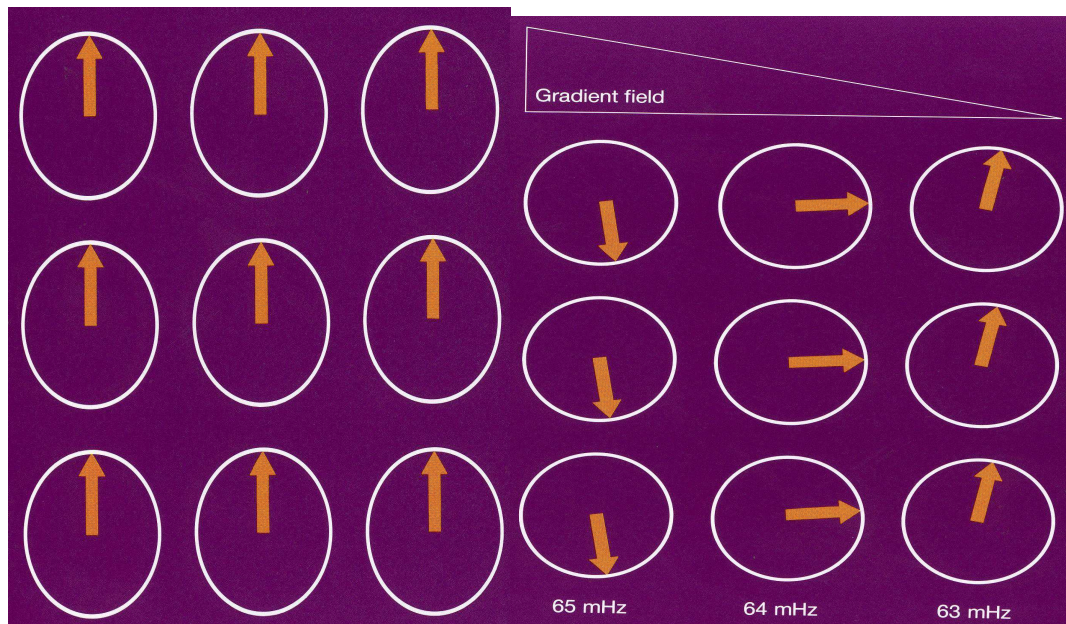
Στην μαγνητική τομογραφία έχουμε τριών ειδών τομές. Ο άξονας σάρωσης που επιλέγεται καθορίζει ποιο βαθμιδωτό πεδίο εκτελεί την επιλογή τομής.

- Το Z βαθμιδωτό πεδίο επιλέγει εγκάρσιες τομές, έτσι ώστε οι πυρήνες στο κεφάλι του ασθενούς να στροβιλίζονται σε διαφορετική συχνότητα από αυτούς στα κάτω άκρα.
- Το Y βαθμιδωτό πεδίο επιλέγει στεφανιαίες τομές, έτσι ώστε οι πυρήνες στην πλάτη του ασθενούς να στροβιλίζονται σε διαφορετική συχνότητα από αυτούς στην πρόσοψη.
- Το X βαθμιδωτό πεδίο επιλέγει οβελιαίες τομές, έτσι ώστε οι πυρήνες στη μεριά του δεξιού χεριού του ασθενή να στροβιλίζονται σε διαφορετική συχνότητα από αυτούς στη μεριά του αριστερού χεριού.

Έτσι σύμφωνα με τα πιο πάνω η βαθμίδωση επιλογής τομής διαρκεί όσο και ο χρόνος εφαρμογής του παλμού, άρα κατά την ανάγνωση του σήματος ο ανιχνευτής δίνει σήματα με μια μόνο συχνότητα, που βέβαια προέρχονται από πυρήνες που βρίσκονται μέσα στην επιλεγμένη φέτα, έχουν δηλαδή γνωστή τη θέση ως προς τη μια διεύθυνση. Ωστόσο, η ακριβής θέση των πυρήνων μέσα στην επιλεγμένη τομή ως προς τις 2 άλλες διευθύνσεις δεν μπορεί να προσδιοριστεί. Για να γίνει ο προσδιορισμός στις 2 υπόλοιπες διευθύνσεις χρησιμοποιούνται ακόμη δύο βαθμιδώσεις του πεδίου. Έτσι με την ίδια λογική την βαθμίδωσης του πεδίου γίνεται ο προσδιορισμός της θέσης από το σήμα που προέρχεται από το επίπεδο xy. Για τον προσδιορισμό της θέσης κατά τον άξονα y χρησιμοποιείται η κωδικοποίηση φάσης ενώ για τον προσδιορισμό της θέσης κατά τον άξονα x η κωδικοποίηση συχνότητας.

2.7.2 Κωδικοποίηση συχνότητας

Η κωδικοποίηση συχνότητας γίνεται με βαθμιδωτά πεδία. Συγκεκριμένα ένα γραμμικό πεδίο εφαρμόζεται κατά τον άξονα x την στιγμή που καταγράφεται το σήμα και έχει τη μορφή $B(x)=Gx$. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα κάθε σημείο στην κατεύθυνση x να έχει την δική του συχνότητα περιστροφής επομένως και το σήμα που θα καταγράφεται από κάθε σημείο x, θα ταλαντώνεται με μια συγκεκριμένη συχνότητα.



Σχήμα 34: Κωδικοποίηση συχνότητας

Συνοψίζοντας ένα βαθμιδωτό πεδίο τίθεται σε λειτουργία για τον εντοπισμό του σήματος. Η μεταβολή της συχνότητας που προκαλείται από το πεδίο αυτό χρησιμοποιείται ακριβώς για τον εντοπισμό κάθε σήματος. Η μεταβολή της συχνότητας γίνεται με τον πιο κάτω τρόπο:

- Οι πυρήνες οι οποίοι αισθάνονται ψηλότερη ένταση μαγνητικού πεδίου λόγω του βαθμιδωτού πεδίου, επιταχύνουν, δηλαδή οι μεταπτώτικές τους συχνότητες αυξάνονται.
- Οι πυρήνες οι οποίοι αισθάνονται χαμηλότερη ένταση μαγνητικού πεδίου λόγω της παρουσίας του βαθμιδωτού πεδίου επιβραδύνουν, δηλαδή οι μεταπτώτικές τους συχνότητες μειώνονται.

Επομένως έχουμε την κωδικοποίηση της συχνότητας των πυρήνων και ως εκ τούτου του σήματος σχετικά με τη θέση του ως προς το βαθμιδωτό πεδίο.

2.7.3 Κωδικοποίηση φάσης

Για τον προσδιορισμό της θέσης στη τρίτη διάσταση χρησιμοποιείται η μέθοδος κωδικοποίησης της φάσης. Χρησιμοποιείται μια τρίτη βαθμίδωση πεδίου κατά την εναπομένουσα διεύθυνση στην συγκεκριμένη περίπτωση την y .

Συνοψίζοντας το βαθμιδωτό πεδίο αλλάζει τη φάση της μαγνητικής ροπής κάθε πυρήνα.

- Ένας πυρήνας που αισθάνεται ψηλότερη ένταση μαγνητικού πεδίου, όταν τεθεί σε λειτουργία το βαθμιδωτό πεδίο κερδίζει φάση σε σχέση με τη θέση του χωρίς τη λειτουργία του βαθμιδωτού πεδίου. Αυτό συμβαίνει γιατί όταν ένας πυρήνας μεταπίπτει σε μια ψηλότερη συχνότητα ταξιδεύει γρηγορότερα.

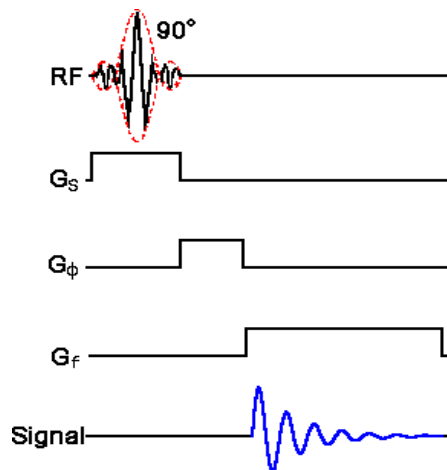
- Αν ένας πυρήνας αισθάνεται χαμηλότερη ένταση μαγνητικού πεδίου όταν ενεργοποιηθεί το βαθμιδωτό πεδίο, η μαγνητική ροπή του επιβραδύνεται σε σχέση με την ταχύτητα ή τη συχνότητα του με το βαθμιδωτό πεδίο εκτός λειτουργίας και άρα χάνει φάση.
- Όταν τεθεί εκτός λειτουργίας το βαθμιδωτό πεδίο, οι πυρήνες επιστρέφουν στην συχνότητα Larmor αλλά η ολίσθηση φάσης τους παραμένει, δηλαδή όλοι ταξιδεύουν στην ίδια ταχύτητα γύρω από το ρολόι αλλά οι θέσεις τους στο ρολόι είναι διαφορετικές. Αυτή η ολίσθηση φάσης χρησιμοποιείται για την εντόπιση πυρήνων και κατ'επέκταση του σήματος χωρικά κατά μήκος μιας διάστασης της εικόνας.
- Η κλίση ή το πλάτος του βαθμιδωτού πεδίου κωδικοποίησης φάσης καθορίζει το ρυθμό της μεταβολής της φάσης. Πιο απότομα βαθμιδωτά πεδία δημιουργούν μεγαλύτερη μεταβολή φάσης μεταξύ δύο σημείων από ότι τα ρηχότερα βαθμιδωτά πεδία.

Ως αποτέλεσμα των δύο κωδικοποιήσεων, κάθε στοιχειώδης περιοχή μέσα στην τομή χαρακτηρίζεται από τη δική της φάση και την δική της συχνότητα περιστροφής. Η εφαρμογή του μετασχηματισμού Fourier σε δύο διαστάσεις μπορεί να αναδείξει την παραπάνω διαφορά σε συχνότητα και φάση, αναδεικνύοντας έτσι και την θέση στο επίπεδο της μαγνήτισης που δημιουργεί το σήμα. Ωστόσο, για να γίνει αυτό πρέπει να επαναληφθεί η διαδικασία της κωδικοποίησης φάσης-συχνότητας για διαφορετικές τιμές της βαθμίδωσης κωδικοποίησης φάσης, ίσες με τον αριθμό των διαφορετικών θέσεων που θέλουμε να ξεχωρίσουμε κατά τη διεύθυνση κωδικοποίησης φάσης. Έτσι συνήθως αυτό επαναλαμβάνεται N φορές.

Τέλος οι παραπάνω διαδικασίες της κωδικοποίησης στις τρεις διαστάσεις (επιλογή τομής, κωδικοποίηση συχνότητας και φάσης) μπορούν να γίνουν σε οποιουδήποτε άξονες κάθετους μεταξύ τους που βρίσκονται σε τυχαία θέση στο χώρο, επιτρέποντας έτσι τη δημιουργία μαγνητικής τομογραφίας σε οποιοδήποτε επίπεδο.

2.8 Μετασχηματισμός Fourier

Η αλληλουχία παλμών που χρησιμοποιείται στην μαγνητική τομογραφία περιλαμβάνει την ραδιοσυχνότητα του παλμού διέγερσης, τους παλμούς των πεδίων βαθμίδας και το σήμα σαν συνάρτηση του χρόνου. Η πιο απλή αλληλουχία παλμών στην απεικόνιση με μετασχηματισμό Fourier είναι ένα RF σήμα 90° , ένα παλμό βαθμίδας slice selection, ένα παλμό κωδικοποίησης φάσης, ένα παλμό κωδικοποίησης συχνότητας και το σήμα το οποίο ανακτάται.



Στην αλληλουχία των γεγονότων πρώτη μπαίνει η ενεργοποίηση της βαθμίδας slice selection. Την ίδια στιγμή εφαρμόζεται ο RF παλμός.

Με το πέρας του παλμού, η βαθμίδα slice selection σβήνει και ταυτόχρονα ενεργοποιείται η βαθμίδα κωδικοποίησης φάσης. Μόλις σβήσει και η βαθμίδα φάσης, ενεργοποιείται η βαθμίδα κωδικοποίησης συχνότητας και τότε καταγράφεται το εκπεμπόμενο σήμα.

Αυτή η αλληλουχία γεγονότων, επαναλαμβάνεται συνήθως 128 ή 256 φορές έτσι ώστε να συλλεχθούν όλα τα απαραίτητα δεδομένα για τη δημιουργία της εικόνας. Ο χρόνος μεταξύ της κάθε επανάληψης καλείται χρόνος επανάληψης TR.

Η βαθμίδα slice selection εφαρμόζεται πάντα κάθετα στο επίπεδο επιλογής ενώ στις άλλες δύο διαστάσεις του επιπέδου απεικόνισης εφαρμόζονται η κωδικοποίηση φάσης και συχνότητας αντίστοιχα.

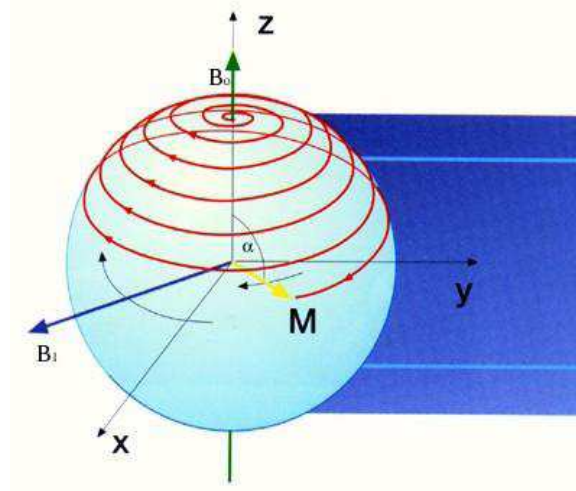
Ο μετασχηματισμός Fourier δεν είναι παρά ένας μαθηματικός μετασχηματισμός που υπολογίζει τις συχνότητες και τη σχετική τους ένταση για ένα εναλλασσόμενο σήμα. Το αποτέλεσμα του μετασχηματισμού είναι μια συνάρτηση της έντασης ως προς τη συχνότητα και δείχνει τις συχνότητες συντονισμού που υπάρχουν στο δείγμα, δηλαδή τι είδους πυρήνες έχουμε καθώς και την ποσότητα των πυρήνων που αντιστοιχούν σε κάθε συχνότητα συντονισμού.

2.9 Σήμα μαγνητικού τομογράφου

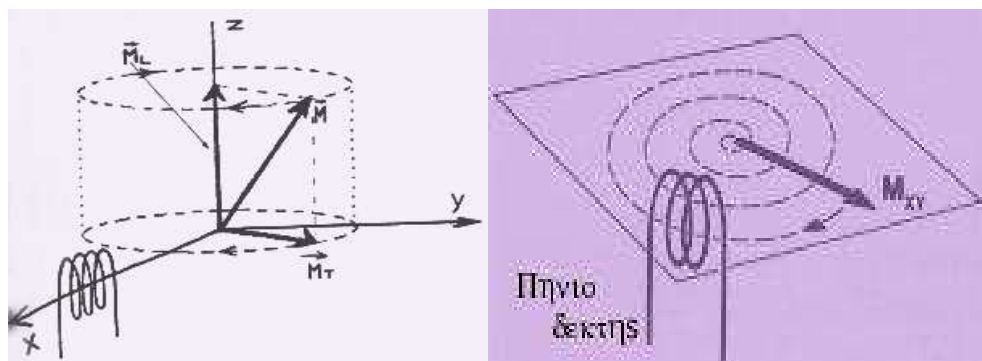
Για να μετρήσουμε τη μαγνήτιση του ιστού πρέπει να προκαλέσουμε κάποια μεταβολή. Θυμίζουμε ότι μόνο μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο μπορεί να επάγει ρεύμα σε έναν αγωγό οπότε δημιουργείται ηλεκτρεγερτική δύναμη ανάλογη με το ρυθμό μεταβολής του πεδίου. Γι' αυτό, αν δώσουμε RF ενέργεια στο ρυθμό της συχνότητας Larmor και οδηγήσουμε το M σε απόκλιση τότε καθίσταται δυνατό να μετρήσουμε τη M_{xy} .

Ο λόγος είναι ότι αυτή περιστρέφεται γύρω απ' τον άξονα z και μεταβάλλεται γρήγορα, ενώ η Mz μεταβάλλεται αργά. Όσο πιο δυνατό είναι το πεδίο B₀, τόσο μεγαλύτερη η συχνότητα Larmor άρα τόσο μεγαλύτερη η μεταβολή του πεδίου και η ηλεκτρεγερτική δύναμη που μπορούμε να μετρήσουμε.

Στην ισορροπία το πεδίο B₀ θα έχει ευθυγραμμίσει το άθροισμα των πεδίων όλων των πρωτονίων του ιστού. Γι' αυτό, αν δώσουμε RF ενέργεια στο ρυθμό της συχνότητας Larmor (42.58 MHz/Tesla) αποκλίνουμε το δείγμα ιστού από την ισορροπία. Το NMR σήμα που θα πάρουμε εξαρτάται από την απόκλιση αυτή. Η RF ενέργεια ισοδυναμεί με ένα εξωτερικά μεταβαλλόμενο πεδίο B₁, το οποίο περιστρέφεται γύρω από τον z με τη συχνότητα Larmor, πάνω στον άξονα x. Το αποτέλεσμα είναι μια 'ελικοειδή' απόκλιση του M προς το επίπεδο xy. Αυτή η μεταβαλλόμενη, ορθογώνια προς το B₀ μαγνήτιση είναι το M_r σήμα που ανιχνεύουμε.



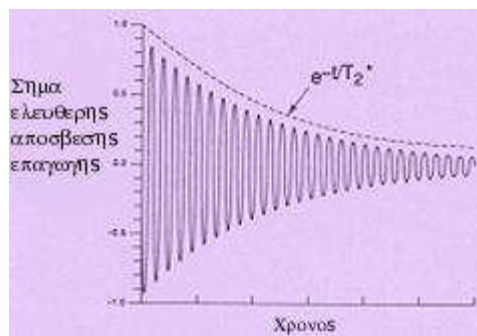
Σχήμα 35: Αναπαράσταση της κίνησης του διανύσματος της μαγνήτισης ενός πυρήνα στο χώρο.



Σχήμα 36: Κίνηση της εγκάρσιας μαγνήτισης σε σχέση με το τοποθετημένο πηνίο για τη μέτρηση της μαγνητικής ροής που θα μας δώσει το χρόνο απόσβεσης.

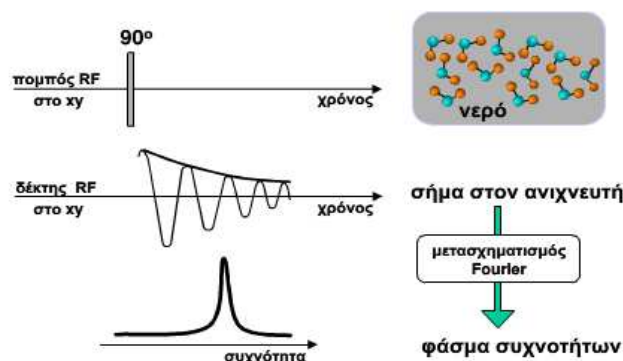
Όταν ο RF παλμός σταματήσει, το σήμα στο πηνίο ξεκινά μια δεδομένη ενίσχυση η οποία καθορίζεται από την ποσότητα του μαγνητισμού που

εκτελεί μεταπτωτική κίνηση στο κάθετο επίπεδο και την συχνότητα μετάπτωσης και εξαφανίζεται γρήγορα. Το σήμα αυτό αναφέρεται σαν Free Induction Decay (Ελεύθερη επαγόμενη εξασθένιση). Το σήμα εξαφανίζεται καθώς η κατανομή των spins της μαγνήτισης δεν είναι σε φάση, ώστε η συνολική μαγνήτιση να τείνει στο μηδέν. Ταυτόχρονα αλλά ανεξάρτητα κάποια spins τα οποία είχαν μετακινηθεί σε υψηλότερα ενεργειακά επίπεδα δίνουν την ενέργεια τους στο πλέγμα και επιστρέφουν στα χαμηλότερα ενεργειακά επίπεδα λόγω του ότι μεγαλώνει η μαγνήτιση στον z άξονα. Το συμπέρασμα που μπορούμε να βγάλουμε είναι ότι η μεταβολή της εγκάρσιας μαγνήτισης θα έχει μια εκθετική απόσβεση.



Σχήμα 37: Γραφική παράσταση του σήματος FID.

Στο πιο πάνω σχήμα δίνεται η κυματομορφή του σήματος όπως ανιχνεύεται από τον δέκτη για πυρήνες υδρογόνου, όπου ασκείται παλμός ανάγνωσης 90° σε ποσότητα μορίων νερού που βρίσκεται σε θερμική ισορροπία μέσα σε εξωτερικό στατικό μαγνητικό πεδίο. Ο παλμός εναλλασσόμενου ηλεκτρομαγνητικού πεδίου έχει συχνότητα που αντιστοιχεί στην συχνότητα συντονισμού του υδρογόνου για τη συγκεκριμένη τιμή στατικού μαγνητικού πεδίου. Η σταδιακή πτώση του πλάτους του σήματος οφείλεται στην αντίστοιχη επαναφορά του συστήματος των μορίων στην κατάσταση θερμικής ισορροπίας μετά τη διέγερση τους από τον παλμό. Η εφαρμογή του μετασχηματισμού Fourier δίνει τη γραφική παράσταση της έντασης σαν συνάρτηση της συχνότητας. Στο συγκεκριμένο παράδειγμα έχουμε μόνο μια κορυφή, δηλαδή μόνο μια συχνότητα συντονισμού που αντιστοιχεί στους πυρήνες υδρογόνου στα μόρια του νερού όπως φαίνεται και στο πιο κάτω σχήμα.



2.10 Ακολουθίες Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού

Σαν ακολουθία παλμών ορίζεται μια σειρά παλμών ραδιοσυχνότητας και βαθμιδωτών πεδίων. Μέσω των ακολουθιών παλμών ελέγχεται ο τρόπος με τον οποίο το σύστημα εφαρμόζει τους παλμούς ραδιοσυχνότητας και τα βαθμιδωτά πεδία. Οι ακολουθίες παλμών είναι απαραίτητες γιατί χωρίς ένα μηχανισμό επανεστίασης των πυρήνων υπάρχει ανεπαρκές σήμα για την παραγωγή εικόνας. Αυτό γίνεται γιατί η απώλεια συμφασικότητας συμβαίνει σχεδόν αμέσως μετά την απομάκρυνση του παλμού RF διέγερσης.

Οι πυρήνες χάνουν τη συμφασικότητα τους με δύο τρόπους:

- Με τις αλληλεπιδράσεις των ενδογενών μαγνητικών πεδίων των γειτονικών πυρήνων
- Με τις ανομοιογένειες του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Μερικές περιοχές του πεδίου B_0 έχουν ένταση λίγο μεγαλύτερη ή μικρότερη από την ένταση του κυρίως πεδίου.

Λόγο της εξίσωσης Larmor, οι πυρήνες που περνούν μέσα από ανομοιογένειες αισθάνονται μια μεταβολή στη μεταπτωτική συχνότητα και φάση και το επακόλουθο σήμα φθίνει εκθετικά.

Οι κύριοι σκοποί των ακολουθιών παλμών είναι:

- Να επανεστιάσουν τη φάση των πυρήνων και να ελαχιστοποιήσουν την επίδραση των ανομοιογενειών και ως εκ τούτου να παραχθεί ένα σήμα που να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά απόσβεσης του ιστού.
- Να δώσουν τη δυνατότητα δημιουργίας διαφορετικών τύπων αντίθεσης.

Οι πυρήνες επανεστιάζουν τη φάση με δύο τρόπους:

- Χρησιμοποιώντας έναν παλμό 180°
- Χρησιμοποιώντας ένα βαθμιδωτό πεδίο.

Στόχος της κάθε ακολουθίας είναι η απεικόνιση ενός συγκεκριμένου ιστού, με τον ελάχιστο χρόνο και θόρυβο. Μερικές από τις παραμέτρους είναι ο χρόνος από την εκπομπή του παλμού ραδιοσυχνότητας μέχρι τη λήψη του σήματος (TE) και ο χρόνος επανάληψης της ακολουθίας (TR).

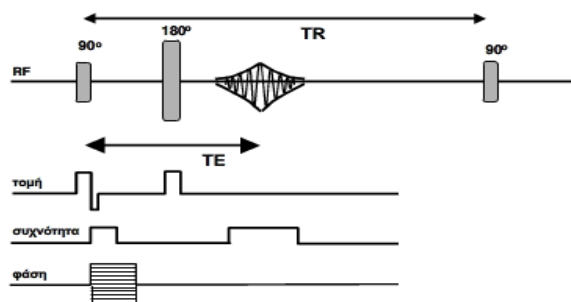
Το σήμα που δημιουργείται από τον μαγνητικό συντονισμό είναι πολύ ασθενές και γι' αυτό μια ακολουθία επαναλαμβάνεται πολλές φορές για την βελτίωση του λόγου θορύβου προς σήμα. Σκοπός της ακολουθίας είναι η ανάδειξη των διαφορετικών χρόνων χαλάρωσης του κάθε ιστού. Κάθε ακολουθία επιδρά με διαφορετικό τρόπο στην εξάρτηση του σήματος από τους χρόνους χαλάρωσης T1 και T2.

Ενδεικτικά περιγράφουμε την κλίση echo και την ακολουθία spin-echo.

Η κλίση echo (Ge) περιλαμβάνει ένα α-μοιρών RF παλμό που ακολουθείται από μια χρονόμεταβαλλόμενη κλίση μαγνητικού πεδίου προκειμένου να παραχθεί ένα σήμα echo αντί του εξασθενούντος FID. Η φυσική ιδέα της δημιουργίας της Ge είναι ότι η κλίση του πεδίου μπορεί να είναι σε φάση και να είναι σε διαφορά φάσης ώστε ένα ελεγχόμενο

σήμα ή πολλαπλά σήματα echo να δημιουργηθούν. Μετά την εφαρμογή αμοιρών παλμού RF, μια αρνητική κλίση ενεργοποιείται σαν αποτέλεσμα τα spins σε διαφορετικές θέσεις του x άξονα να αποκτήσουν διαφορετικές φάσεις. Έτσι ώστε η φάση των spins να χάνεται σταδιακά και με το πέρασμα του χρόνου να γίνεται όλο και χειρότερη μετά τον παλμό διέγερσης. Όταν το σήμα εξασθενεί στο μηδέν, μια θετική κλίση του ίδιου πεδίου εφαρμόζεται και η εγκάρσια συνιστώσα της μαγνήτισης σταδιακά είναι σε φάση με αποτέλεσμα την εκ νέου ανάπτυξη του σήματος. Η διασπορά φάσης που εισήγαγε η αρνητική κλίση μειώνεται σταδιακά με τον χρόνο. Μετά από χρόνο t' η φάση του spin είναι μηδέν για κάθε τιμή του x που σημαίνει ότι όλα τα spins είναι σε φάση και ένα echo σήμα δημιουργείται. Ο χρόνος t' ονομάζεται echo χρόνος.

Στην ακολουθία spin-echo αρχικά εκπέμπεται ένας παλμός ραδιοσυχνότητας $\pi/2$ ο οποίος στρέφει το διάνυσμα της μαγνήτισης στο xy επίπεδο. Ταυτόχρονα ενεργοποιείται το μαγνητικό πεδίο κλίσης στον άξονα z (G_z) για την επιλογή της επιθυμητής τομής. Ακολούθως ενεργοποιείται το μαγνητικό πεδίο κλίσης στον άξονα y για την διαδικασία της κωδικοποίησης φάσης. Μετά στέλνεται ένας παλμός ραδιοσυχνότητας π που στρέφει το διάνυσμα της μαγνήτισης κατά το y. Τέλος ενεργοποιείται το πεδίο κλίσης στον άξονα x και πραγματοποιείται η διαδικασία της κωδικοποίησης συχνότητας. Την ίδια στιγμή λαμβάνεται και το σήμα από το πηνίο λήψης.

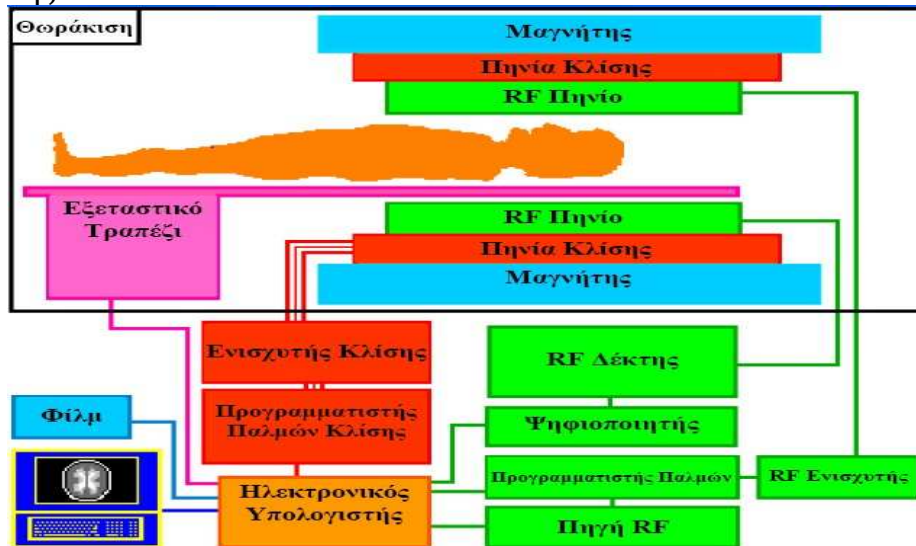


Σχήμα 38: Παλμοσειρά spin-echo.

Κλείνοντας να αναφέρουμε ότι οι χρονικοί μεταβαλλόμενοι παράγοντες TE και TR αποτελούν τα κύρια μέσα με τα οποία ελέγχουμε την αντίθεση των εικόνων, ο δε κατάλληλος συνδυασμός τους επιτρέπει τη δημιουργία εικόνων, η αντίθεση των οποίων μπορεί να εξαρτάται από την T1 ή την T2. Έτσι μεταβάλλοντας κατάλληλα τις τιμές των TE και TR μπορούμε να δημιουργήσουμε διάφορες τεχνικές, έχοντας σα γενικό κανόνα πως επιλέγοντας μικρές τιμές για την TE και τη TR, η αντίθεση της εικόνας δημιουργείται κυρίως από διαφορές των ιστών, ως προς την T1 ενώ αντίθετα επιλέγοντας μεγάλες τιμές για την TE και την TR, η αντίθεση της εικόνας κυριαρχείται από τις διαφορές ως προς την T2.

2.11 Μαγνητικός τομογράφος - τυπική δομή

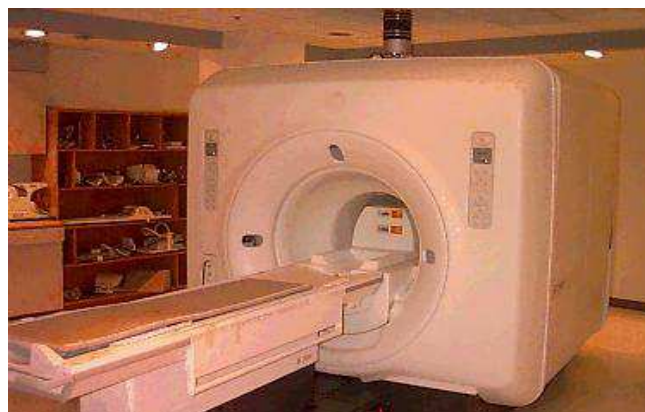
Τα εξαρτήματα ενός μηχανήματος μαγνητικού συντονισμού είναι ο μαγνήτης τα απαραίτητα πηνία , το σύστημα εκπομπής των ραδιοκυμάτων καθώς και η κεραία λήψης των επιστρεφόντων σημάτων. Στα περισσότερα μηχανήματα το σύστημα εκπομπής RF χρησιμεύει επίσης ως κεραία λήψης. Το μηχάνημα συμπληρώνεται με την μονάδα λήψης και επεξεργασίας των στοιχείων και τη μονάδα ελέγχου και προβολής.



Σχήμα 47: Τυπική αρχιτεκτονική δομή ενός συστήματος mri

Η κύρια συνιστώσα του συστήματος είναι ο κύριος μαγνήτης που παράγει το εξωτερικό στατικό πεδίο B_0 , εφόσον η σύλληψη της απεικόνισης της μαγνητικής τομογραφίας βασίζεται στη δυνατότητα δημιουργίας και διατήρησης σταθερών και ομοιογενών μαγνητικών πεδίων γύρω από το εξεταζόμενο υλικό. Υπάρχουν τρεις τύποι μαγνητών που χρησιμοποιούνται στα σύγχρονα συστήματα απεικόνισης:

1. μόνιμοι μαγνήτες (Permanent magnets)
2. υπεραγώγιοι μαγνήτες (Superconductive magnets) και
3. μαγνήτες αντιστάσεως (Resistive magnets).



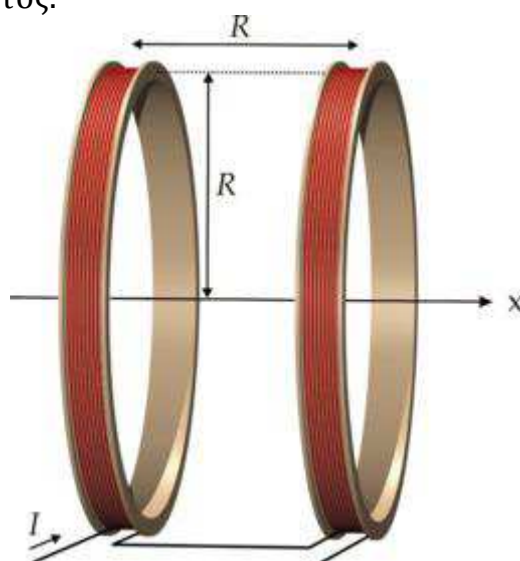
Σχήμα 39: Υπεραγώγιμος μαγνήτης 1.5T.

Οι μόνιμοι μαγνήτες κατασκευάζονται από κάποιο μόνιμα μαγνητισμένο υλικό. Οι υπεραγωγιμοί και οι μαγνήτες αντιστάσεων αποτελούνται από πηνία ή σωληνοειδή που διαρρέονται από ηλεκτρικό ρεύμα. Λειτουργούν με βάση την αρχή της παραγωγής μαγνητικού πεδίου στο περιβάλλον ενός ρευματοφόρου αγωγού. Στην περίπτωση των υπεραγωγιμων μαγνητών το υλικό κατασκευής επιλέγεται ώστε να παρουσιάζει το φαινόμενο της υπεραγωγιμότητας (superconductivity). Δηλαδή το φαινόμενο κατά το οποίο συμβαίνει μηδενισμός της ηλεκτρικής αντίστασης σε χαμηλές θερμοκρασίες (χαμηλότερες από μια ορισμένη τιμή που είναι διαφορετική για κάθε υλικό).

Στην πράξη χρησιμοποιούνται οι υπεραγωγιμοί μαγνήτες, γιατί επιτυγχάνουν μαγνητικά πεδία υψηλής έντασης και ομοιογένειας. Οι μαγνήτες αυτοί ενώ εξοικονομούν ηλεκτρικό ρεύμα απαιτούν τη χρήση αερίου Ηλίου για διατήρηση της θερμοκρασίας στο επιθυμητό επίπεδο. Το πανάκριβο ήλιο απαιτεί ανανέωση σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η ένταση του μαγνητικού πεδίου καθορίζει τη συχνότητα του σήματος. Στη διαγνωστική οι συχνότητες που χρησιμοποιούνται είναι από 0.05 έως 1.5T.

Εκτός από τον βασικό μαγνήτη ένα σύστημα απεικόνισης πρέπει να διαθέτει τέσσερα ακόμα είδη πηνίων:

1. πηνία βαθμίδας (gradient coils), για την παραγωγή της βαθμίδας πεδίου και το χωρικό προσδιορισμό της απεικονιζόμενης περιοχής,
2. πηνία εξομάλυνσης (shim coils), για την εξομάλυνση των ανομοιογενειών του στατικού μαγνητικού πεδίου,
3. πηνία ραδιοσυχνότητας (RF coils), για παραγωγή μαγνητικών παλμών και ανίχνευση σημάτων FID, και
4. πηνία επιφανείας (surface coils), για την διέγερση της επιλεγμένης περιοχής του σώματος.



Σχήμα 40: Σχηματική αναπαράσταση πηνίων Helmholtz.

Τα πηνία είναι απλές ή πολλαπλές σπείρες ηλεκτρικού αγωγού, που αποβλέπουν στην παραγωγή μαγνητικού πεδίου από ρεύμα που διέρχεται δια του αγωγού ή στην ανίχνευση μεταβολών του μαγνητικού πεδίου που επέφερε το σύρμα δια του αγωγού. Τα πηνία αυτά χρειάζονται για μετατροπή των υφιστάμενων πεδίων και αποβλέπουν στον εντοπισμό των σημείων ενδιαφέροντος στο χώρο.

Ο πομπός ή αλλιώς δέκτης ραδιοκυμάτων χρησιμοποιεί σπειράματα χαλκού προσανατολισμένα κάθετα στον άξονα του κυρίως μαγνητικού πεδίου δηλαδή κάθετα προς τον επιμήκη άξονα του σώματος του ασθενούς.

Τέλος το απεικονιστικό σύστημα περιλαμβάνει έναν ισχυρό ηλεκτρονικό υπολογιστή για την ανακατασκευή και την επεξεργασία των λαμβανόμενων σημάτων. Όλο το σύστημα του μαγνήτη, με τα διάφορα πηνία, βρίσκεται στο βασικό σώμα (ή ικρίωμα-gantry) του μηχανήματος. Το σώμα έχει συνήθως σχήμα, κατά προσέγγιση, ορθογωνίου παραλληλεπίπεδου με ένα άνοιγμα-σήραγγα (τούνελ) στο μέσον της πρόσοψής του. Στο άνοιγμα αυτό εισάγεται ο ασθενής. Το άνοιγμα είναι σημαντικά μεγαλύτερο στα λεγόμενα συστήματα ανοικτών μαγνητών (open magnets). Σε τέτοια συστήματα το βασικό σώμα του μηχανήματος μπορεί να έχει τη μορφή δύο κυλινδρικών δακτυλίων. Ανάμεσα στους δακτυλίους υπάρχει επαρκής χώρος ώστε να διευκολύνονται χειρουργικές επεμβάσεις (σε χώρους χειρουργείου).

Σε άλλα συστήματα το σώμα του μηχανήματος έχει δύο κυλινδρικά σώματα (πόλοι), εκ των οποίων το ένα βρίσκεται επάνω από τον ασθενή και το άλλο από κάτω. Συνεπώς μεταξύ των πόλων υπάρχει επαρκής χώρος για επεμβάσεις, για εξετάσεις παιδιών και για διευκόλυνση κλειστοφοβικών ασθενών. Το βασικό σώμα του μηχανήματος είναι τοποθετημένο σε κατάλληλα διευθετημένο χώρο που ονομάζεται χώρος εξέτασης (scan room).

2.12 Τεχνική λήψης

Ο εξεταζόμενος τοποθετείται εντός ισχυρού μαγνητικού πεδίου (τουλάχιστον 1.5 Tesla-15.000 φορές ισχυρότερο από το μαγνητικό πεδίο της γής). Υπό αυτές τις συνθήκες οι πυρήνες υδρογόνου του σώματος (που βρίσκονται σχεδόν σε όλες τις ενώσεις-νερό, λίπος και άλλες οργανικές ενώσεις) προσανατολίζονται παράλληλα ως προς της μαγνητικές γραμμές του πεδίου και εκτελούν μεταπτωτική κίνηση γύρω από τον άξονα των μαγνητικών γραμμών με συγκεκριμένη συχνότητα περιστροφής (συχνότητα Larmor). Η συχνότητα αυτή είναι χαρακτηριστική για κάθε άτομο. Ο λόγος γ ονομάζεται γυρομαγνητικός λόγος του σπιν (gyromagnetic ratio). Είναι φανερό ότι για δεδομένο εξωτερικό πεδίο κάθε τύπος ατομικού πυρήνα εκτελεί μεταπτωτική κίνηση με ορισμένη συχνότητα (ιδιοσυχνότητα), που είναι διαφορετική

για κάθε άτομο. Συνεπώς η μεταπτωτική αυτή κίνηση αποτελεί ένα μέσο διερεύνησης των διαφόρων τύπων πυρήνων που εμπεριέχονται σε ένα σώμα, είτε αυτό είναι δείγμα κάποιας βιολογικής ή χημικής ουσίας είτε είναι ιστός κάποιου εξεταζόμενου. Κατά την διάρκεια της εξέτασης τα πηνία ραδιοσυχνότητας του μαγνητικού τομογράφου εκπέμπουν RF (ραδιοκύματα) με συχνότητα ίση με αυτή της περιστροφής των πυρήνων (συχνότητα Larmor). Οι πυρήνες απορροφούν την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια και αλλάζει η κατάσταση περιστροφής τους. Μετά από την διέγερση με παλμούς RF, ενώ οι τροχιές μεταπίπτουν στην αρχική τους κατάσταση, εκπέμπουν ένα αδύνατο σήμα ραδιοσυχνότητας στην συχνότητα Larmor (με μικρές αποκλίσεις). Το αδύναμο εκπεμπόμενο σήμα RF το οποίο λαμβάνουμε είναι το σήμα μαγνητικού συντονισμού. Το σήμα αυτό φθίνει με την πάροδο του χρόνου και ονομάζεται σήμα ελεύθερης επαγωγικής απόσβεσης (Free Induction Decay). Έπειτα με την εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier στο FID (σήμα στο πεδίο του χρόνου) λαμβάνουμε το σήμα στην τελική του μορφή, δηλαδή στο πεδίο των συχνοτήτων. Κατά την εκτέλεση εξετάσεων MRI ο χωρικός προσδιορισμός των λαμβανόμενων σημάτων γίνεται με την υπέρθεση βαθμιδωτών μαγνητικών πεδίων τα οποία αλλάζουν τοπικά την ισχύ του κύριου πεδίου με αποτέλεσμα την μικρή αλλαγή στην συχνότητα συντονισμού των πυρήνων υδρογόνου. Με αυτό τον τρόπο και την εκπομπή RF παλμών με συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων διεγείρονται συγκεκριμένες περιοχές και μπορεί να προσδιορισθεί η θέση τους με βάση τις διαφορές στην συχνότητα και στον ρυθμό περιστροφής των πρωτονίων. Το ληφθέν σήμα στη συνέχεια επεξεργάζονται ηλεκτρονικοί υπολογιστές με ειδικό λογισμικό με αποτέλεσμα την τελική εικόνα.

2.13 Επίλογος

Είναι επομένως πολλοί οι λόγοι που επιβάλλουν την ανάπτυξη της τεχνολογίας απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Η χρήση μη ιονίζουσας ακτινοβολίας καθιστά την μαγνητική απεικόνιση ιδανική για την απεικόνιση των μαλακών ιστών του ανθρώπινου σώματος. Σε συνδυασμό με την υψηλή διακριτική ικανότητα ανεβάζει την διαγνωστική ικανότητα της ιατρικής σε καινούργια πρωτόγνωρα επίπεδα. Η πολυεπίπεδη απεικόνιση φανερώνει πτυχές του ανθρώπινου οργανισμού που μόνο με επεμβατικές μεθόδους θα μπορούσαν να έρθουν στην επιφάνεια. Η έλλειψη ανάγκης επέμβασης στο ανθρώπινο σώμα αποσβένει πολλούς κινδύνους για τον ασθενή. Οι σκιαγραφικές ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι αντιαλλεργικές προστατεύοντας τον ασθενή από ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Εντούτοις η χρήση μαγνητικού τομογράφου παρουσιάζει και κάποια μειονεκτήματα. Για ασθενείς με βηματοδότη ή μεταλλικά εμφυτεύματα η χρήση της είναι απραγματοποίητη αφού διαταράσσεται σημαντικά το μαγνητικό πεδίο του σαρωτή. Το κόστος της εξέτασης και της συντήρησης

είναι πολύ ψηλό. Αποτελεί απαγορευτική εξέταση για κλειστοφοβικούς ασθενείς, οι οποίοι αποτελούν περίπου το 5% του συνόλου.

Κεφάλαιο 2 : Ανάπτυξη φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού.

2.1 Εισαγωγή

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (ΦΜΣ) είναι μια διαγνωστική μέθοδος στην οποία γίνεται χρήση μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας για την ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση των χημικών συστατικών που αποτελούν τον μαλακό ιστό ενός οργανισμού. Τόσο στην απεικόνιση με μαγνητικό τομογράφο όσο και στην μαγνητική φασματοσκοπία η βασική αρχή είναι η ίδια και αφορά την μεταφορά ενέργειας από συγκεκριμένους πυρήνες όταν τοποθετηθούν σε εξωτερικά εφαρμοζόμενα μαγνητικά πεδία.

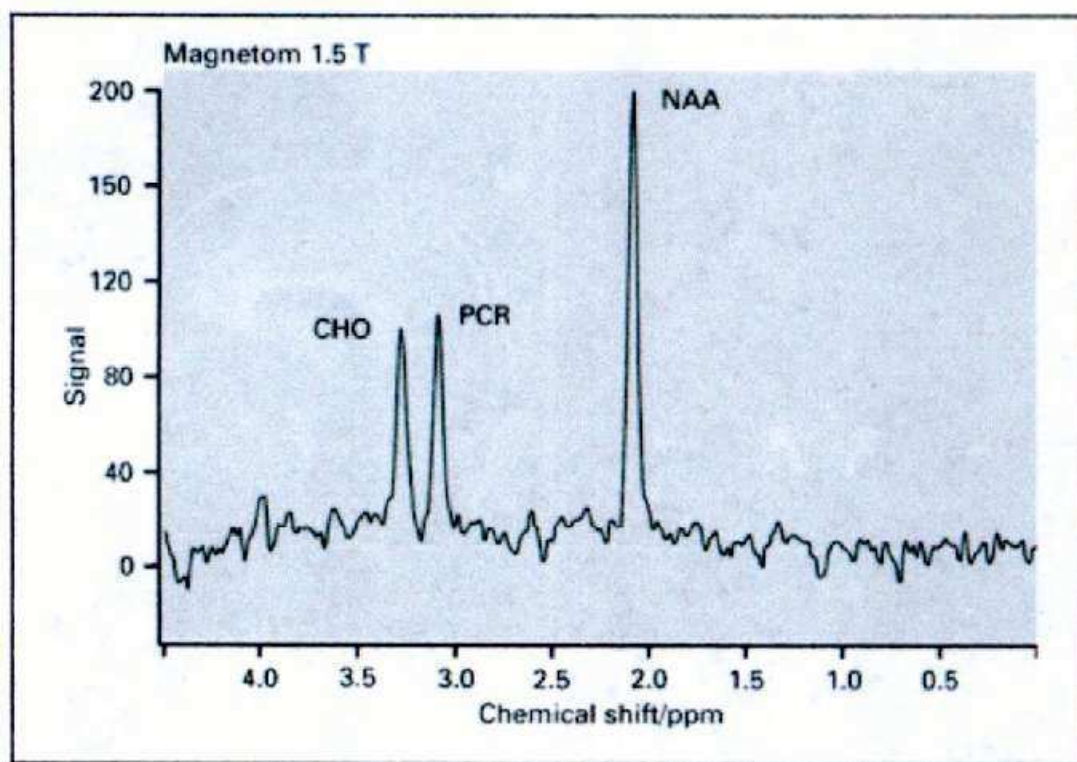
Στον μαγνητικό τομογράφο, η διαφορά της ενέργειας καταγράφεται σαν ένα σήμα ραδιοσυχνοτήτων (RF), το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε μια εικόνα διαβαθμίσεων του γκρι, όπου τα εντονότερα εικονοστοιχεία (pixels) αντιστοιχούν σε υψηλότερης ισχύος λαμβανόμενα σήματα.

Στην απεικόνιση με MRI το σήμα ραδιοσυχνοτήτων, όπως έχει αναλυθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο περιέχει πληροφορίες σχετικά με την χωρική θέση του πυρήνα. Αυτό που γίνεται στη φασματοσκοπία είναι η μελέτη της χημικής σύστασης του διεγερμένου ιστού. Η πληροφορία αυτή απεικονίζεται γραφικά ως ένα φάσμα, όπου οι κορυφές του αντιστοιχούν στις διαφορετικές χημικές ουσίες που καταμετρήθηκαν και ανάλογα με το είδος και την θέση της κάθε κορυφής στον άξονα των συχνοτήτων εξάγονται συμπεράσματα για την σύσταση του ιστού.

Οι πυρήνες που διεγείρονται κατά την φασματοσκοπία πρέπει να περιέχουν περιττό αριθμό πρωτονίων, προκειμένου να χαρακτηρίζονται από μια μαγνητική ροπή, το φαινόμενο της οποίας εκμεταλλευόμαστε όπως άλλωστε και στη συμβατική μαγνητική τομογραφία. Αυτοί που χρησιμοποιούνται συνήθως σε *in vivo* πειράματα είναι οι πυρήνες του υδρογόνου ^1H , του φωσφόρου ^{31}P , του νατρίου ^{23}Na , του φθορίου ^{19}F , του άνθρακα ^{13}C και του αζώτου ^{15}N , γεγονός που φανερώνει το μεγάλο εύρος των εφαρμογών στην χημεία και στην ιατρική. Η MR φασματοσκοπία του υδρογόνου – η οποία ονομάζεται εναλλακτικά φασματοσκοπία πρωτονίου επειδή ο πυρήνας του υδρογόνου αποτελείται από ένα πρωτόνιο – είναι η πιο εύκολη και πιο αποτελεσματική τεχνική συγκριτικά και παρουσιάζει υψηλές τιμές του λόγου σήματος προς θόρυβο (SNR). Παράλληλα, μπορεί να εξάγει αποτελέσματα στο χρονικό διάστημα μερικών μόνο λεπτών, ενώ η διαδικασία έχει ήδη ενσωματωθεί στα συμβατικά MR απεικονιστικά πρωτόκολλα για κλινικές δοκιμές στον ανθρώπινο οργανισμό.

Οι σημαντικότερες ίσως κλινικές εφαρμογές της MR φασματοσκοπίας εντοπίζονται στον μαστό και στον εγκέφαλο. Ιδιαίτερα για τον εγκέφαλο έχουν δημοσιευτεί πολλές εργασίες οι οποίες αφορούν την χρήση της

φασματοσκοπίας στους κλάδους της ογκολογίας, ψυχιατρικής, παιδιατρικής κτλ.



Σχήμα 1: Χαρακτηριστικό φάσμα πρωτονίου ληφθέν από τον ινιακό λοβό σε φυσιολογικό εθελοντή. Απεικονίζονται οι χαρακτηριστικές κορυφές του Ν-ακετυλοασπαρτικού οξέως, της χολίνης και της φωσφοκρεατίνης/κρεατίνης.

Όπως έχει αναφερθεί πιο πάνω η βασική αρχή της φασματοσκοπίας είναι η μεταφορά ενέργειας. Η μεταφορά της ενέργειας προκαλεί τη διέγερση των πυρήνων και ανάλογα με το χημικό περιβάλλον στο οποίο ανήκουν, οι συχνότητες συντονισμού τους παρουσιάζουν μικρές διαφορές (φαινόμενο της χημικής ολίσθησης). Οι συχνότητες αυτές απεικονίζονται σε ένα φάσμα, από το οποίο εξάγονται σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το είδος και την συγκέντρωση των πυρήνων που υπόκεινται σε μεταπτωτική κίνηση κατά την επίδραση των παλμών ραδιοσυχνοτήτων του πειράματος.

2.2. Χημική μετατόπιση.

Η συχνότητα συντονισμού του κάθε πυρήνα είναι μοναδική για το είδος του πυρήνα και εξαρτάται από το εξωτερικό πεδίο, σύμφωνα με τη σχέση $\omega = \gamma B_0$. Στην πράξη όμως το στατικό πεδίο B_0 δεν έχει την ίδια τιμή για όλους τους πυρήνες. Ο λόγος είναι ότι κάθε πυρήνας περιβάλλεται από ένα νέφος ηλεκτρονίων τόσο του δικού του ατόμου αλλά και των άλλων ατόμων στην μοριακή του γειτονιά. Αυτά τα ηλεκτρόνια δημιουργούν

μαγνητικά πεδία αντίθετα με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0 , με αποτέλεσμα το συνιστάμενο μαγνητικό πεδίο που βλέπει ο κάθε πυρήνας να μην έχει ακριβώς την τιμή B_0 αλλά μια ελάχιστα διαφορετική τιμή. Το φαινόμενο της τοπικής αλλαγής του μαγνητικού πεδίου εξαιτίας του μαγνητικού πεδίου των γειτονικών ηλεκτρονίων ονομάζεται και φαινόμενο προάσπισης ηλεκτρονίων. Παρόλο που η αλλαγή του μαγνητικού πεδίου είναι αρκετά μικρή είναι ωστόσο αρκετή για να αναγκάσει τους πυρήνες του ίδιου ισότοπου να συντονίζονται με διαφορετική συχνότητα ανάλογα με την μοριακή ένωση στην οποία βρίσκονται. Η διαφορά αυτή στη συχνότητα συντονισμού πυρήνων από το ίδιο ισότοπο αλλά σε διαφορετική χημική ένωση ονομάζεται χημική μετατόπιση και είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί αποτελεί την βάση της φασματοσκοπίας με πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό. Είναι προφανές ότι η χημική μετατόπιση είναι ανάλογη με την τιμή του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, δηλαδή μεγαλύτερο στατικό μαγνητικό πεδίο προκαλεί αναλόγως μεγαλύτερη μετατόπιση της συχνότητας συντονισμού πυρήνων του ίδιου ισότοπου σε διαφορετικές χημικές ενώσεις.

Με πολύ καλή προσέγγιση μπορούμε να πούμε ότι οι συχνότητες στις οποίες πραγματοποιείται ο συντονισμός των εκάστοτε πυρήνων σε ένα δείγμα μεταβάλλονται αναλογικά με την ένταση του μαγνητικού πεδίου B_0 . Έτσι, αν η κορυφή της τετραμεθυλσιλάνης (TMS) φαινόταν να βρίσκεται με τον φασματομετρητή στην συχνότητα 400MHz, τότε διπλασιάζοντας την ένταση του μαγνητικού πεδίου η κορυφή θα μετακινούταν στα 800MHz. Για την αποδέσμευση της τιμής της χημικής μετατόπισης από το εξωτερικό πεδίο, η χημική μετατόπιση εκφράζεται συχνά σε σχέση με μια συμφωνημένη ουσία αναφοράς. Στην περίπτωση της φασματοσκοπίας ^1H η ουσία αναφοράς είναι η τετραμεθυλσιλάνη (TMS) και η χημική ολίσθηση μιας οποιαδήποτε γραμμής του φάσματος ορίζεται ως η διαφορά ανάμεσα στη συχνότητα συντονισμού ενός πυρήνα και της ουσίας αναφοράς (TMS) ανηγμένη ως προς την συχνότητα συντονισμού της ουσίας αναφοράς. Η παρακάτω σχέση περιγράφει μαθηματικά τον ορισμό της χημικής ολίσθησης.

$$\delta_{ppm} = 10^6 \times \frac{\omega - \omega_{TMS}}{\omega_{TMS}}$$

όπου ω και ω_{TMS} η συχνότητα της τυχαίας γραμμής και της γραμμής της ουσίας TMS σε Hz αντίστοιχα. Όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε η παράμετρος δ_{ppm} είναι ανεξάρτητη της έντασης του μαγνητικού πεδίου και έχει ως μονάδες τα parts per million (ppm). Ο λόγος των συχνοτήτων στη σχέση πολλαπλασιάζεται με 10^6 , επειδή οι διαφορές ανάμεσα στις χημικές ολισθήσεις των πυρήνων είναι συνήθως πολύ μικρές.

Ορισμένες φορές κατά την μελέτη του φάσματος χρειάζεται να υπολογίσουμε την διαφορά συχνότητας $\omega_2 - \omega_1$ ανάμεσα σε δύο κορυφές $\delta_2 - \delta_1$.

$$\delta_2 - \delta_1 = 10^6 \times \frac{\omega_2 - \omega_{TMS}}{\omega_{TMS}} - 10^6 \times \frac{\omega_1 - \omega_{TMS}}{\omega_{TMS}} \quad ==>$$

$$\omega_2 - \omega_1 = 10^{-6} \times (\delta_2 - \delta_1) \times \omega_{TMS}$$

Όπως αναφέραμε στις βασικές αρχές του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού αν εφαρμόσουμε μετασχηματισμό Fourier στις τιμές της εγκάρσιας μαγνήτισης M_{xy} θα λάβουμε ένα φάσμα με μια μοναδική κορυφή στη συχνότητα $Larmor \omega_0$, που αποτελεί το απλούστερο μοντέλο μέτρησης στη μαγνητική φασματοσκοπία. Σε δείγματα ιστού, όπου βρίσκονται πολλοί διαφορετικοί τύποι πυρήνων, ο μετασχηματισμός Fourier δίνει ένα ποικιλόμορφο φάσμα με περισσότερες κορυφές σε διαφορετικά ύψη.

Στη μαγνητική φασματοσκοπία τα φάσματα δεν χρησιμοποιούν την κλίμακα των Hz στον οριζόντιο άξονα παρότι καταγράφονται οι διαφορετικές συχνότητες συντονισμού των μεταβολιτών που περιέχονται σε κάθε δείγμα ιστού. Έτσι χρησιμοποιείται μια διαφορετική κλίμακα, η οποία απλοποιεί σημαντικά την επεξεργασία και ερμηνεία του φάσματος. Η κλίμακα αυτή αναφέρεται στα μέρη ανά εκατομμύριο των μεταβολιτών που περιέχονται σ' ένα δείγμα.

Αν επιθυμούμε να μετατρέψουμε την κλίμακα ppm σε κλίμακα συχνοτήτων (Hz), τότε πρέπει να αποφασίσουμε σε ποιο σημείο θα βρίσκεται η μηδενική τιμή της συχνότητας. Μια επιλογή για το σημείο αυτό θα μπορούσε να είναι η γραμμή της ουσίας αναφοράς.

2.3. Τεχνικές Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού

Έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές για την απεικόνιση των φασματοσκοπικών μετρήσεων. Καταλυτικός παράγοντας για αυτές τις τεχνικές ήταν η πάθηση και κατ'επέκταση, η επιλογή της κατάλληλης τεχνικής ώστε να συγκεντρωθεί ικανοποιητική πληροφορία σχετικά με τη χημική σύσταση του ιστού και τελικά να προκύψει μια αξιόπιστη διάγνωση. Στην μαγνητική φασματοσκοπία υπάρχουν 2 είδη τεχνικών που χρησιμοποιούνται, οι απεντοπισμένες (delocalized) και οι εντοπισμένες (localized). Στην περίπτωση των απεντοπισμένων τεχνικών εξετάζεται όλο το δείγμα σαν σύνολο και εξάγεται από αυτό ένα μοναδικό φάσμα. Στην περίπτωση των εντοπισμένων τεχνικών το δείγμα κατανέμεται σε μικρές ισάριθμες ογκομετρικές μονάδες και η φασματοσκοπία εφαρμόζεται σε εκείνες τις ογκομετρικές μονάδες που θεωρούνται σημαντικές για την διάγνωση της ασθένειας.

Η κλασική περίπτωση εφαρμογής εντοπισμένης φασματοσκοπίας, είναι η περίπτωση ενός όγκου στον εγκέφαλο όπου εφαρμογή της φασματοσκοπίας στο μέρος που βρίσκεται ο όγκος και σύγκριση του φάσματος που προκύπτει από τον υγιή ιστό σε ένα άλλο σημείο στον εγκέφαλο, δίνει μια ικανοποιητική διάγνωση.

Η εντοπισμένη φασματοσκοπία διακρίνεται σε 2 βασικές τεχνικές.

Και οι δύο τεχνικές χρησιμοποιούν την μαγνητική τομογραφική εικόνα που παρέχει το σύστημα MRI για τον καθορισμό των περιοχών εξέτασης. Οι τεχνικές αυτές ονομάζονται single-voxel (SVS) και multi-voxel φασματοσκοπία (αλλιώς MR Spectroscopic Imaging MRSI ή Chemical Shift Imaging CSI). Στην παρούσα εργασία έχει χρησιμοποιηθεί η single voxel φασματοσκοπία και επομένως θα περιγράψουμε μόνο αυτή τη μέθοδο.

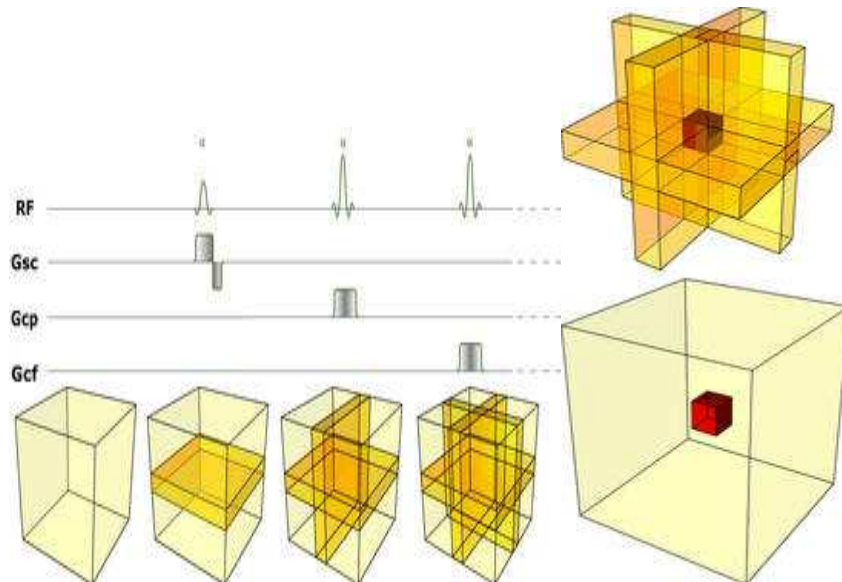
2.3.1 Single-voxel φασματοσκοπία

Η single-voxel (ή single-volume) φασματοσκοπία αποτελεί την πιο απλή τεχνική εφαρμογής της εντοπισμένης φασματοσκοπίας. Χρησιμοποιώντας την τεχνική αυτή το φάσμα προκύπτει από μια μικρή περιοχή ενδιαφέροντος που ονομάζεται VOI (Volume Of Interest) ή voxel, της οποίας τα όρια προσδιορίζονται προηγουμένως σε μια εικόνα MRI. Ο εντοπισμός (localization) στην single-voxel φασματοσκοπία συνιστά την μεγιστοποίηση του σήματος που προκύπτει από την διέγερση των πυρήνων που βρίσκονται στο εσωτερικό του επιλεγμένου VOI και την ελαχιστοποίηση του σήματος που προκαλείται από πυρήνες εκτός του VOI. Φυσικά, ο ιδανικός εντοπισμός προκύπτει από τον μηδενισμό του εξωτερικού σήματος και την απορρόφηση 100% του σήματος που προέρχεται μέσα από το VOI.

Στη Single-Voxel φασματοσκοπία το φάσμα λαμβάνεται από έναν όγκο που περιορίζεται σ' ένα κύβο όγκου ενός voxel. Η διαδικασία είναι αρκετά γρήγορη από 1 έως 3 λεπτά και έτσι επιτυγχάνεται εύκολα η δημιουργία ενός φάσματος. Η διαδικασία αυτή γίνεται σε τρία στάδια:

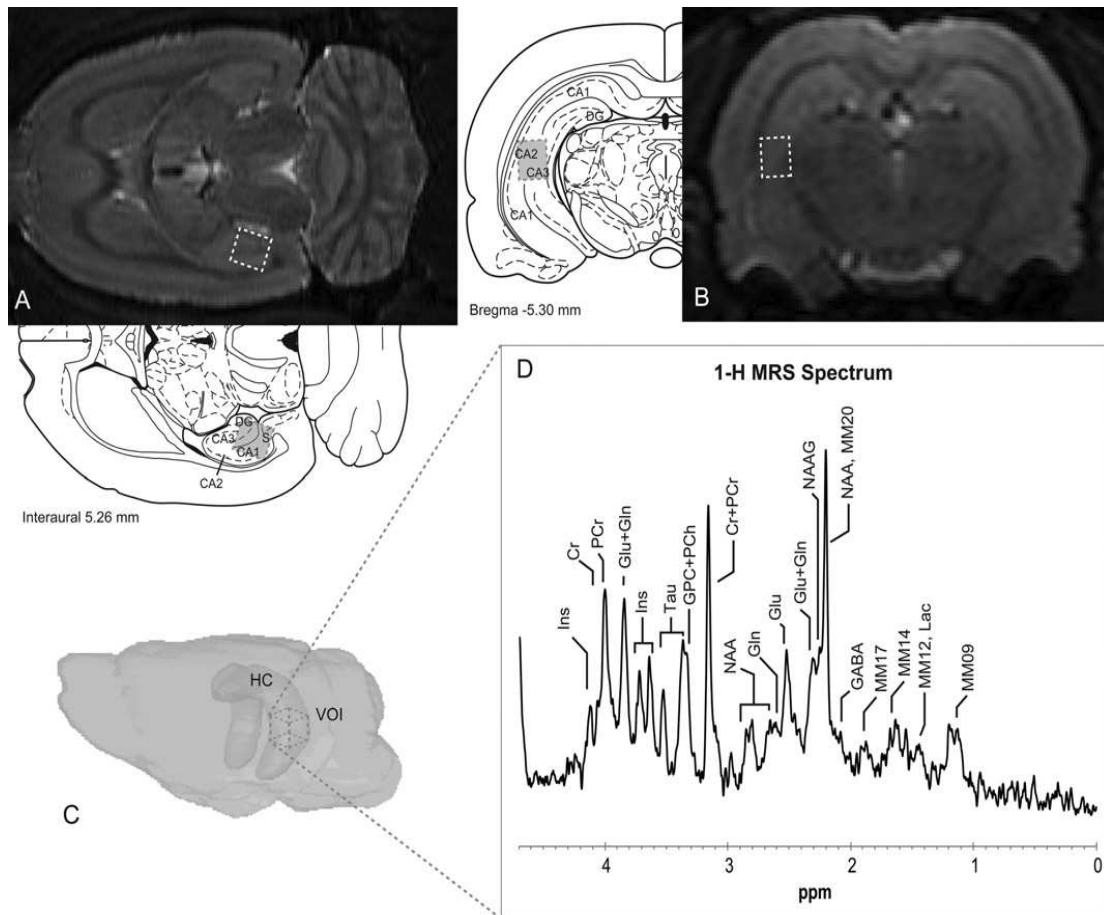
1. **Καταστολή του σήματος του νερού:** Η ποσότητα των πυρήνων υδρογόνου στα μόρια του νερού είναι τέτοια ώστε η κορυφή του νερού στα 4.7ppm να «πνίγει» τα σήματα που προκύπτουν από τους άλλους μεταβολίτες. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την καταστολή των κορυφών του νερού είναι η επιλεκτική χημική μετατόπιση CHESS. Μ αυτή τη μέθοδο εφαρμόζονται 3 διαφορετικοί παλμοί (90° RF παλμοί και dephasing κλίσεις) σε κάθε χωρική κατεύθυνση. Το εύρος ζώνης των RF παλμών είναι στενό με κέντρο τη συχνότητα συντονισμού της κορυφής του νερού για να κορεστεί το σήμα του νερού και να διατηρηθεί το σήμα από τους άλλους μεταβολίτες. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνικές με εφαρμογή ενός 180° ανάστροφου παλμού με προσαρμοσμένο T1 όπως αυτούς που χρησιμοποιούνται σε Flair και STIR ακολουθίες. Στην πράξη η CHESS είναι αυτή που χρησιμοποιείται πιο συχνά.

2. **Επιλογή του όγκου ενδιαφέροντος:** Ο όγκος επιλέγεται από μια σειρά 3 κατάλληλα επιλεγμένων παλμών ραδιοσυχνότητας(συννοδεύεται από κλίσεις) σε τρεις κατευθύνσεις στο χώρο. Αυτοί οι παλμοί καθορίζουν τα τρία ορθογώνια επίπεδα των οποίων η τομή αντιστοιχεί στον υπό μελέτη όγκο. Μόνο το σήμα του voxel θα καταγραφεί επιλέγοντας το σήμα που προκύπτει από την σειρά των τριών παλμών ραδιοσυχνότητας.



Σχήμα 2: Επιλογή του όγκου ενδιαφέροντος.

3. **Απόκτηση του φάσματος** μέσω τριών ακολουθιών PRESS , STEAM και ISIS.



Η πιο πάνω εικόνα είναι από εργασία των Rafael Delgado κ.λ.π όπου γίνεται μελέτη της μείζονος κατάθλιψης σ' ένα πληθυσμό αρουραίων. Απεικονίζεται το φάσμα το οποίο έχει προκύψει από τον αριστερό ιππόκαμπο και είναι εμφανές το VOI το οποίο είναι περίπου 8 μ L. Σ' αυτή την εργασία δηλώνεται η σημασία της χρήσης της φασματοσκοπίας σε συνδυασμό με την μαγνητική απεικόνιση για την μελέτη ανατομικών ανωμαλιών καθώς και βιοχημικών μεταβολών που παρουσιάζονται στην κατάθλιψη.

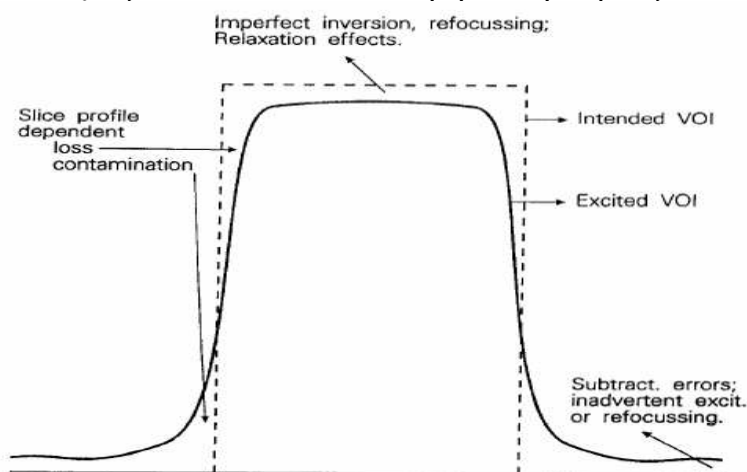
Ο τρόπος της επιλογής της περιοχής ή του όγκου ενδιαφέροντος μας δίνει τη δυνατότητα να τοποθετούμε το VOI σε σημεία της MRI εικόνας που θεωρεί ο ιατρός κρίσιμα είτε επειδή η φωτεινότητα της έντασης στην περιοχή είναι πολύ υψηλή, υποδηλώνοντας ύποπτη αυξημένη κυτταρική δραστηριότητα είτε επειδή ο ιστός στα σημεία αυτά δείχνει να παρουσιάζει κάποιου τύπου ανωμαλία. Αυτό συμβαίνει επειδή οι κρίσιμες περιοχές είναι ευδιάκριτες στην μαγνητική απεικόνιση, καθιστώντας εύκολο τον διαχωρισμό του υγιούς από τον ασθενή ιστό με το μάτι.

Γίνεται εύκολα αντιληπτό, ότι η επιλογή και ο ακριβής τοπικός προσδιορισμός της υπό εξέταση βλάβης αποτελεί τον πρώτο σημαντικό τεχνικό παράγοντα για την ακριβή εφαρμογή της μεθόδου μαγνητικής φασματοσκοπίας. Ο δεύτερος παράγοντας επιτυχημένης

φασματοσκοπικής ανάλυσης αφορά τη σωστή τοποθέτηση του κύβου λήψης (single voxel) σε σχέση με την εξεταζόμενη βλάβη. Εάν ο κύβος λήψης (voxel) περιέχει περιοχές εγκεφαλικού οιδήματος είναι προφανές ότι το ληφθέν φάσμα θα είναι αλλοιωμένο και όχι αντιπροσωπευτικό της εξεταζόμενης βλάβης. Συνεπώς το voxel θα πρέπει να τοποθετείται στο κέντρο της βλάβης, αποφεύγοντας περιφερικά σημεία όπου η πιθανότητα «μόλυνσης» (contamination) του λαμβανομένου φάσματος είναι σαφώς μεγαλύτερη.

Ένας άλλος παράγοντας υπεύθυνος για την ακρίβεια και αξιοπιστία της μεθόδου είναι το μέγεθος του χρησιμοποιούμενου voxel, σε συνάρτηση πάντοτε με το μέγεθος της εξεταζόμενης βλάβης. Ένα απλό παράδειγμα, μιας σφαιρικής βλάβης με ακτίνα 1 cm, μπορεί να καταδείξει με απλότητα και ευκολία τον κίνδυνο «μόλυνσης» του λαμβανομένου φάσματος. Ο όγκος της συγκεκριμένης σφαιρικής βλάβης είναι: V σφαίρας = $4/3 \pi r^3$ όπου r : 1 cm ο όγκος της συγκεκριμένης βλάβης υπολογίζεται σε $4,08 \text{ cm}^3$. Εάν το μέγεθος της πλευράς του χρησιμοποιούμενου voxel είναι 2 cm τότε ο όγκος του εξεταζόμενου κύβου είναι V κύβου = a^3 όπου $a=2\text{cm}$, δηλαδή ο όγκος του voxel είναι 8 cm^3 , το οποίο σημαίνει ότι το φάσμα μας έχει περίπου 50% «μόλυνση». Εάν αντιθέτως η πλευρά του voxel είναι 1,41 cm και ο συνολικός όγκος του voxel θα είναι $2,41 \text{ cm}^3$, γεγονός το οποίο σημαίνει μηδενική «μόλυνση» του φάσματος. Η προσεκτική επιλογή του μεγέθους του voxel αποτελεί λοιπόν απαραίτητη προϋπόθεση για την αξιοπιστία και την ακρίβεια της μεθόδου.

Επιπλέον τα φαινόμενα χαλάρωσης, η κακή εστίαση της μαγνήτισης στο VOI και οι ατέλειες των παλμών 90° και 180° που χρησιμοποιούνται στις παλμοσειρές οδηγούν στην διέγερση πυρήνων εξωτερικά του VOI, η οποία καταγράφεται και υπολογίζεται στο τελικό φάσμα (μόλυνση, contamination), αλλά και στην απώλεια σήματος εσωτερικά του VOI. Συνεπώς πρέπει να είμαστε αρκετά προσεκτικοί κατά την εφαρμογή της μεθόδου για να έχουμε όσο το δυνατό ακριβέστερα φάσματα.



Σχήμα 3: Απώλεια και μόλυνση σήματος που οδηγεί σε ατέλειες της εντοπισμένης παλμοσειράς σε ένα μονοδιάστατο VOI. Με διακεκομμένες γραμμές φαίνεται ο ιδανικός εντοπισμός.

2.4. Διαδικασίες εφαρμογής τεχνικών εντοπισμένης Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού

Όπως έχουμε αναφέρει και στην single-voxel τεχνική η εφαρμογή της γίνεται σε τρία στάδια. Τα δύο πρώτα στάδια αφορούν την αντιμετώπιση ορισμένων παραγόντων που επηρεάζουν τις παραμέτρους της φασματοσκοπίας, όπως είναι οι ανομοιογένειες του σταθερού μαγνητικού πεδίου B_0 στην περιοχή ενδιαφέροντος και η επίδραση των πρωτονίων του νερού. Τα δύο πρώτα στάδια ονομάζονται διαδικασίες υποστήριξης (shimming) και συγκράτησης νερού (water suppression). Το τελευταίο στάδιο αφορά στην εφαρμογή των ακολουθιών παλμών, που αποτελεί το κύριο μέρος της φασματοσκοπίας.

Στη συνέχεια θα αναπτύξουμε τις διαδικασίες οι οποίες εμπλέκονται στην απόκτηση του φάσματος.

2.4.1. Υποστήριξη (Shimming)

Οι γραμμές του φάσματος είναι πολύ λεπτές, της τάξης του 1Hz. Αυτό σημαίνει ότι το μαγνητικό πεδίο πρέπει να είναι όσο περισσότερο ομοιογενές, ώστε να μην μεταβάλλεται η έντασή του στο χώρο. Ο λόγος πίσω από την απαίτηση της ομοιογένειας μπορεί να εξηγηθεί από την σχέση

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \gamma B_0$$

Ο γυρομαγνητικός λόγος είναι $\gamma = 42.58 \text{ MHz/T} = 2.67 \cdot 10^8 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ για τα πρωτόνια. Αν υποθέσουμε ότι η μέγιστη επιτρεπτή απόκλιση στην συχνότητα Larmor είναι 0.1Hz, τότε μπορούμε να υπολογίσουμε την μέγιστη επιτρεπτή απόκλιση του μαγνητικού πεδίου για την συχνότητα αυτή: $\Delta B_0 = 2\pi \cdot 0.1 / \Delta\gamma = 2.4 \cdot 10^{-9} \text{ T}$. Από την τελική τιμή παρατηρούμε ότι η ομοιογένεια του πεδίου οφείλει να είναι πολύ καλή για σωστά αποτελέσματα.

Ο συμβατικός υπεραγωγίμος μαγνήτης που χρησιμοποιείται στα συστήματα MRI δεν μπορεί να παράγει ένα ικανό ομοιογενές πεδίο. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται τα πηνία υποστήριξης (shim coils), κάθε ένα από τα οποία παράγει ένα μικρό μαγνητικό πεδίο με συγκεκριμένη χωρική κατανομή. Το ρεύμα που διαρρέει τα πηνία αυτά προσαρμόζεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε το μαγνητικό πεδίο να αποκτήσει την απαραίτητη ομοιογένεια. Ουσιαστικά, τα παραγόμενα μαγνητικά πεδία των πηνίων υποστήριξης ακυρώνουν τις μικρές ανομοιογένειες του κυρίως μαγνητικού πεδίου.

2.4.2. Συγκράτηση νερού (Water Suppression)

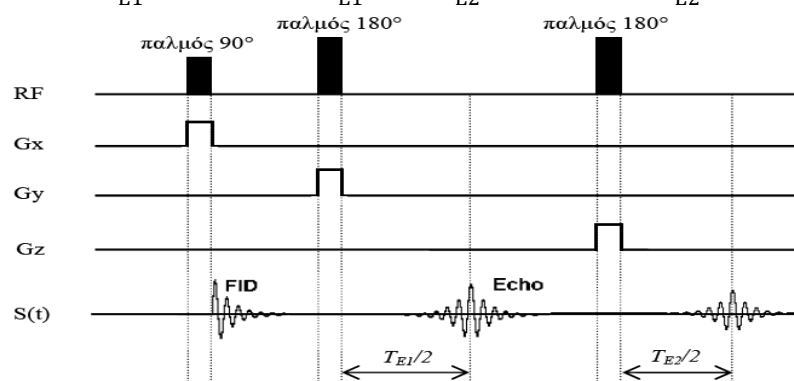
Το φάσμα που προκύπτει από την εφαρμογή της φασματοσκοπίας στον εγκέφαλο αποτελείται από το σήμα που προέρχεται από την διέγερση των πρωτονίων του νερού, δεδομένου ότι η συγκέντρωση του νερού στο κεφάλι είναι περίπου 10,000 φορές μεγαλύτερη από αυτή των υπόλοιπων μεταβολιτών (1-10 mMol/kg). Η συγκράτηση του νερού αποτελεί μια σημαντική διαδικασία για την δημιουργία μιας διακριτής γραμμής στο φάσμα, κυρίως επειδή είναι δύσκολο να αφαιρεθεί το σήμα που προέρχεται από το νερό στα επόμενα στάδια της επεξεργασίας.

Η απλούστερη προσέγγιση για την συγκράτηση του νερού είναι η εφαρμογή RF παλμών επιλεκτικού κορεσμού χημικής ολίσθησης CHESS (CHEMical Shift Selective Suppression) πριν την εφαρμογή της παλμοσειράς εντοπισμού. Η τεχνική CHESS χρησιμοποιεί έναν παλμό επιλογής συχνότητας 90° για την επιλεκτική διέγερση του σήματος του νερού, ακολουθούμενος από ένα πεδίο κλίσης (gradient), το οποίο αναγκάζει την τελική μαγνήτιση σε απώλεια φάσης. Η διαδικασία οδηγεί το σύστημα spin σε μια κατάσταση όπου διατηρούνται ανέπαφες οι μαγνήτισεις των επιθυμητών συστατικών στη μορφή της μαγνήτισης M_z , αντίθετα με την μη επιθυμητή μαγνήτιση των πρωτονίων του νερού.

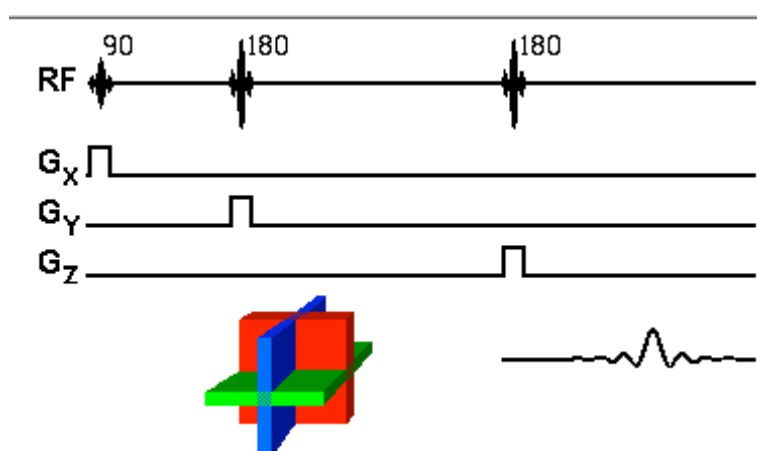
2.4.3 Ακολουθίες παλμών (Pulse sequences)

Οι παλμοσειρές που έχουν κυριαρχήσει στην κλινική εφαρμογή είναι τρεις, η PRESS, η STEAM και η ISIS. Το είδος της παλμοσειράς που επιλέγεται σε κάθε πείραμα φασματοσκοπίας εξαρτάται κυρίως από τους μεταβολίτες στους οποίους επιθυμούμε να δώσουμε έμφαση στο φάσμα, καθώς κάθε παλμοσειρά διεγείρει με διαφορετικό τρόπο τα spins. Κατά την φασματοσκοπία στο παρόν πείραμα εφαρμόστηκε η ακολουθία PRESS λόγω του μεγάλου λόγου σήματος προς θόρυβο που παρουσίασε και κατ' επέκταση το μικρότερο χρονικό διάστημα στο οποίο έχει ληφθεί το σήμα. Επομένως θα αρκεστούμε στην περιγραφή μόνο αυτής της ακολουθίας.

Η παλμοσειρά PRESS (Point-RESolved Spectroscopy) χρησιμοποιεί την ακολουθία: $90^\circ - T_{E1}/2 - 180^\circ - (T_{E1}/2 + T_{E2}/2) - 180^\circ - T_{E2}/2 -$



Η χρήση της στην single-voxel φασματοσκοπία είναι σημαντική, καθώς επιτυγχάνει ικανοποιητικό εντοπισμό στον επιλεγμένο VOI χωρίς την ανάγκη μετεπεξεργασίας. Κάθε ένας από τους τρεις RF παλμούς επιλέγει μια τομή, με αποτέλεσμα ο συνδυασμός τους να αντιστοιχεί σ'ένα VOI. Το πρώτο ζευγάρι παλμών παράγει μια ηχώ σε χρόνο $T_{E1}/2$ μετά από τον πρώτο παλμό 180° από τα spins που βρίσκονται μεταξύ των δύο επιλεγμένων τομών. Ο τρίτος παλμός 180° παράγει μια ηχώ έπειτα από χρόνο $T_{E2}/2$ από την εφαρμογή του από τα spins που διεγείρονται και από τους τρεις RF παλμούς μαζί. Στην ακολουθία είναι ενσωματωμένα πεδία κλίσης απεστίασης (spoiler gradients), προκειμένου να αποφευχθεί η ανίχνευση ανεπιθύμητων σημάτων από spins που διεγείρονται από μόνο ένα ή δύο RF παλμούς. Κατά αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η συγκράτηση των σημάτων που προκύπτουν από το νερό και τα λιπίδια, επιτρέποντας την αξιόπιστη παρατήρηση των σημαντικών ουσιών. Οι μορφές των παλμών κλίσης G_x , G_y , G_z αλλάζουν ανάλογα με την τεχνική φασματοσκοπίας που εφαρμόζουμε κάθε φορά. Ένα πρακτικό πρόβλημα της ακολουθίας είναι ότι απαιτείται μεγάλος χρόνος T_E , καθιστώντας την PRESS ακατάλληλη για σήματα με μικρές τιμές T_2 ή για πολύπλοκες ουσίες των οποίων το σήμα χάνεται έπειτα από χρόνο T_E .



Σχήμα 4: Μια απλή εφαρμογή της ακολουθίας PRESS για single voxel φασματοσκοπία.

Η ακολουθία PRESS είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν επιθυμούμε να μειώσουμε τον χρόνο απόκτησης του σήματος χωρίς να επηρεάσουμε τον σηματοθορυβικό λόγο SNR. Η STEAM επιλέγεται για περιπτώσεις φασματοσκοπίας, όπου ο λόγος SNR και το μέγεθος του VOI δεν αποτελούν κρίσιμες παράμετρους σε αντίθεση με την ακολουθία PRESS. Η χρήση της ISIS συνιστάται σε ετεροπυρηνικές εξετάσεις, όπου μπορεί να αποφευχθεί η χαλάρωση T_2 .

Αφού γίνει εφαρμογή των τριών πιο πάνω βημάτων στη συνέχεια εξάγουμε τα φάσματα. Τα φάσματα αυτά, στην προ επεξεργασμένη τους μορφή παρουσιάζουν σημαντικές ανωμαλίες, οι οποίες σχετίζονται με την απώλεια φάσης, την δυσμορφία των κορυφών, την παρουσία θορύβου και την απώλεια πληροφορίας κατά την ψηφιοποίηση του σήματος. Κατά την επεξεργασία των φασμάτων αντιμετωπίζονται όλα τα παραπάνω προβλήματα με συγκεκριμένες τεχνικές, πολλές από τις οποίες βρίσκονται στο στάδιο αυτοματοποίησής τους σε κλινικό επίπεδο στα συστήματα MRI, ώστε ο χειριστής να μπορεί να λαμβάνει ικανοποιητικά αποτελέσματα αμέσως μετά την εξέταση του ασθενή.

Όπως έχουμε αναφέρει πιο πάνω ο λόγος για τον οποίο έχει επιλεγεί η ακολουθία PRESS είναι ο ψηλός σηματοθορυβικός λόγος SNR (Signal to Noise Ratio), ο οποίος ορίζεται στο πεδίο των συχνοτήτων του φάσματος ως το πλάτος της υψηλότερης κορυφής από τους μεταβολίτες προς το RMS πλάτος του θορύβου μετρούμενο σε ένα σημείο όπου δεν παρεμβάλλεται κάποιο σήμα από τη διέγερση κάποιας ομάδας spins. Ο λόγος αυτός μπορεί να μετρηθεί άμεσα από τον υπολογισμό των συγκεντρώσεων του σήματος και του θορύβου σε μια καθορισμένη περιοχή ενδιαφέροντος και μπορεί να βελτιωθεί αυξάνοντας τον όγκο της περιοχής αυτής ή αυξάνοντας την χρονική διάρκεια της σάρωσης (scan time), δηλαδή τους χρόνους ηχούς T_E για την περίπτωση εφαρμογής των παλμοσειρών PRESS ή STEAM. Αυτό συμβαίνει διότι το SNR εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της ακολουθίας παλμών ως προς τις διαδικασίες εντοπισμού. Επίσης, είναι δυνατόν να αυξήσουμε τον λόγο SNR, βελτιστοποιώντας την απόδοση των μηχανικών μερών του συστήματος του μαγνήτη. Συγκεκριμένα, η τοποθέτηση τοπικών πηνίων λήψης στον ασθενή ή η αύξηση της έντασης του βασικού μαγνητικού πεδίου B_0 βελτιώνει την απόδοση του SNR. Σε ένα εντοπισμένο πείραμα single-volume φασματοσκοπίας το SNR μπορεί να προκύψει ως ο λόγος του σήματος από το εσωτερικό του VOI προς τον θόρυβο από το σήμα που προέρχεται από την εφαρμογή ενός μη εντοπισμένου παλμού 90° . Αν επιθυμούμε τη λήψη μέσης τιμής του σήματος, τότε επαναλαμβάνουμε την διαδικασία εφαρμογής της ακολουθίας παλμών ανά χρονικά διαστήματα που εξαρτώνται από την διαμήκη χαλάρωση του παρατηρούμενου σήματος.

2.5. Χημική σύσταση

Στα πλαίσια της MR φασματοσκοπίας μπορούμε να απλουστεύσουμε την χημική σύσταση του εγκεφάλου θεωρώντας ότι αποτελείται κυρίως από νερό (brain water) και μια σειρά άλλων στοιχείων που ονομάζονται μεταβολίτες. Ο λόγος της συγκεκριμένης απλούστευσης κρύβεται πίσω από το γεγονός ότι η φασματοσκοπία δεν έχει την ικανότητα να ανιχνεύσει εύκολα ξηρά ουσία (dry-matter), με αποτέλεσμα περίπου μόνο

το 20% του εγκεφαλικού ιστού που μας ενδιαφέρει να είναι ορατό στο φάσμα. Ανάλογα με την τεχνική της φασματοσκοπίας που εφαρμόζουμε, δηλαδή τους διαφορετικούς πυρήνες που μπορούμε να διεγείρουμε στον μαλακό ιστό του εγκεφάλου μπορούμε να αξιολογήσουμε και να ποσοτικοποιήσουμε διάφορους μεταβολίτες.

Σε αυτό το σημείο, είναι χρήσιμο να αναφερθούμε σε μερικούς από τους κυριότερους μεταβολίτες που ανιχνεύονται με την συνηθέστερη μορφή φασματοσκοπίας, την ^1H φασματοσκοπία. Από τους βασικότερους μεταβολίτες είναι το N-ακετυλ ασπαρτικό (NAA), το οποίο παρουσιάζει μια κορυφή στα 2.05 ppm, όπου ppm σημαίνει parts per million και είναι μια μονάδα που χρησιμοποιείται έναντι των Hz για λόγους ευκολίας. Η ουσία NAA εντοπίζεται μόνο στους νευρώνες.

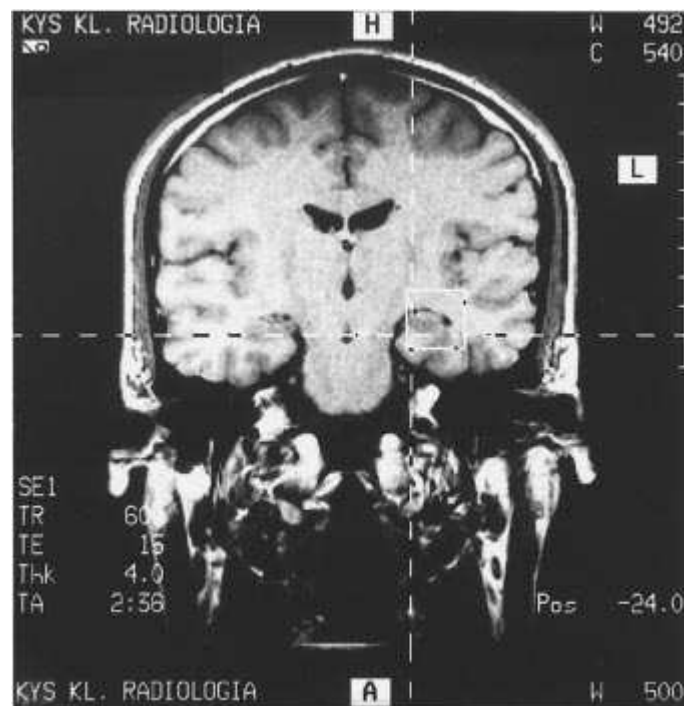
Η χολίνη (Cho) παρουσιάζει την κορυφή της στη συχνότητα ~ 3.22 ppm. Σε υψηλές τιμές συγκέντρωσης υποδεικνύει την επιταχυνόμενη σύνθεση μεμβράνης των πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων και αποτελεί μια ένδειξη της παρουσίας όγκου στο σημείο της φασματοσκοπικής εξέτασης. Χρησιμοποιείται σαν δείκτης ζημιάς των μεμβρανών.

Ένας άλλος σημαντικός μεταβολίτης που παίζει σημαντικό ρόλο στην διάγνωση παθήσεων μέσω της ΦΜΣ είναι η κρεατίνη, η οποία δίνει 2 κορυφές στα 3.04 και στα 3.9 ppm μαζί με την φωσφοκρεατίνη. Οι κορυφές αυτές παρέχουν ένα μέτρο των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού.

Εκτός από τους τρεις παραπάνω βασικούς μεταβολίτες, οι συγκεντρώσεις των οποίων αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για την διάγνωση πολλών παθήσεων στον εγκέφαλο, μια σειρά άλλων μεταβολιτών μπορούν να ανιχνευθούν από την φασματοσκοπία και να βοηθήσουν στην εξαγωγή σημαντικών διαγνωστικών συμπερασμάτων βάσει των φυσιολογικών δραστηριοτήτων στις οποίες κάθε ένας εμπλέκεται. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της μυο-ινοσιτόλης (~ 3.56 ppm) αποτελεί μια ένδειξη της ανάπτυξης νευρογλοιακών κυττάρων, ενώ από την γλουταμίνη (μεταξύ 2.2 - 2.4 και 3.8 ppm) μπορούμε να πάρουμε πληροφορίες για τους νευροδιαβιβαστές, καθώς η ίδια η γλουταμίνη είναι ένας από αυτούς. Το γαλακτικό οξύ (1.33 ppm), ως προϊόν αναερόβιας γλυκόλυσης δίνει τη δυνατότητα ελέγχου των οξειδωαναγωγικών λειτουργιών. Επίσης, η αυξημένη συγκέντρωση των λιπιδίων (0.9 και 1.3 ppm), τα οποία αποτελούν προϊόντα καταστροφής εγκεφαλικών κυττάρων, έχει άμεση σχέση με την δημιουργία όγκου. Άλλοι ανιχνεύσιμοι μεταβολίτες στο φάσμα ^1H είναι η αιθανόλη, η αλανίνη, η γλυκόζη και η μαννιτόλη, κάθε ένας από τους οποίους μπορεί να αποδειχθεί σημαντική ένδειξη για συγκεκριμένες παθήσεις.

2.6. Εφαρμογές της φασματοσκοπίας στην μείζονα κατάθλιψη και στη νόσο Αλτζχάιμερ.

Σύμφωνα με την εργασία των E.Mervala και υπολοίπων το 2000 οι οποίοι υπέβαλαν 34 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη εκ των οποίων 18 ήταν γυναίκες και 16 άνδρες ηλικίας 40-42 ετών σε ογκομετρία του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής και σύγκριναν τα αποτελέσματα τους με την φασματοσκοπία παρατήρησαν τα πιο κάτω. Στους ασθενείς υπήρξε ψηλή συγκέντρωση του λόγου χολίνης/κρεατίνης σε σχέση με τους 17 φυσιολογικούς μάρτυρες αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στους λόγους NAA/κρεατίνης και NAA/χολίνης. Αυτό δεν δείχνει σημαντική αύξηση της χολίνης και σημαντική μείωση της κρεατίνης αλλά το συνδυασμένο αποτέλεσμα της ελαφρώς αυξημένης χολίνης και ελαφρώς μειωμένης συγκέντρωσης της κρεατίνης. Από προηγούμενες μελέτες φασματοσκοπίας έχει διαπιστωθεί ψηλός λόγος χολίνης/NAA σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη. Επίσης έχουν καταγραφεί μειωμένοι λόγοι χολίνης/κρεατίνης και ψηλός λόγος χολίνης/ NAA στους ασθενείς. Δεν υπάρχουν εντούτοις αρκετά δεδομένα τα οποία μπορούν να εξηγήσουν τις παρατηρούμενες φασματοσκοπικές αλλαγές οι οποίες οφείλονται σε αντιψυχωτικά φάρμακα. Το φύλο ή η ηλικία δεν φαίνονται να εξηγούν αυτές τις παρατηρήσεις.



Σχήμα 5: Φασματοσκοπία αριστερού ιππόκαμπου.

Ο Naren Rao και οι συνεργάτες του σε σχετικό άρθρο αναφέρουν ότι ο λόγος του γλουταμινικού οξέως προς τη γλουταμίνη Glu/Cln σε ασθενείς με κατάθλιψη ήταν μειωμένος. Δηλαδή παρατηρήθηκε μειωμένη συγκέντρωση του πιο πάνω λόγου στην αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Καμία αλλαγή εντούτοις δεν φαίνεται να έχει παρατηρηθεί στη συγκέντρωση της χολίνης και του NAA στην αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και στους υγιείς μάρτυρες. Σε κάποιες όμως εργασίες αναφέρεται μείωση της συγκέντρωσης του NAA η οποία ενδεχομένως αντανακλά μια υποκειμενική νευροεκφυλιστική διαδικασία στην μείζονα κατάθλιψη.

Όσον αφορά την άνοια και συγκεκριμένα την ΝΑ μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα του NAA μειώνονται κυρίως σε περιοχές του κροταφικού και του βρεγματικού λοβού. Επίσης, τα επίπεδα της μυο-ινσιτόλης είναι αρκετά υψηλά σε άτομα με άνοια παρόλο που αυτό μπορεί να προκληθεί και από άλλες συνυπάρχουσες ασθένειες. Πολλές μελέτες συνέδεσαν τα επίπεδα μεταβολιτών με διάφορα γνωσιακά τεστ, τα συσχέτισαν με το στάδιο της άνοιας και προτείνουν τη χρήση τους σαν διαγνωστικό εργαλείο για τη διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων με τη νόσο Alzheimer και φυσιολογικών.

Κεφάλαιο 3: Μέθοδος Ογκομέτρησης του Ιππόκαμπου και της αμυγδαλής για Alzheimer και Κατάθλιψη.

3.1.Εισαγωγή.

Η μείζων κατάθλιψη είναι μια διαταραχή η οποία περιγράφεται με διάφορα κλινικά συμπτώματα μερικά από τα οποία είναι η έλλειψη ευχαρίστησης, η έντονη μελαγχολία, η ανορεξία, η έντονη ψυχοκινητική ανησυχία ή επιβράδυνση και η υπερβολική ενοχή. Εκτός από τα παραπάνω κλινικά στοιχεία, ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με βιοχημικές, ορμονικές και νευρογνωσιακές εκδηλώσεις μπορούν να παρατηρηθούν. Την τελευταία δεκαετία η σχετική έρευνα με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης έχει διευρυνθεί μέσω της χρήσης νευροαπεικονιστικών μεθόδων. Συγκεκριμένα αναφέρονται δομικές μεταβολές διαφόρων εγκεφαλικών σχηματισμών, συχνότερα του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής. Πιο συγκεκριμένα αναφέρονται μικρότεροι όγκοι των δομών αυτών σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου διερευνούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των ανατομικών δομών και των ψυχικών ασθενειών. Παρόλα αυτά οι μελέτες για κατάθλιψη με μαγνητική τομογραφία παραμένουν σποραδικές ή παρουσιάζουν ασυνέπειες. Ο ιππόκαμπος και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας φαίνεται να κατέχουν σημαντικό ρόλο στην διαμόρφωση της διάθεσης. Πρόσφατα στοιχεία συνδέουν τη μη ομαλή λειτουργία τους με συναισθηματικές διαταραχές.

Η νόσος Alzheimer (NA) είναι μια εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου, η οποία εξελίσσεται αργά και προοδευτικά καταστρέφοντας εγκεφαλικά κύτταρα. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, όπως μνήμης, σκέψης, αντίληψης, υπολογισμού, ομιλίας, ικανότητας μάθησης και κρίσης, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει και σε άλλα προβλήματα, όπως σε σύγχυση, αλλαγές στη διάθεση και αποπροσανατολισμό σε χρόνο και χώρο. Η NA συχνά αρχίζει να εμφανίζεται μετά τα 65 έτη, αλλά πολλές φορές και νωρίτερα. Αυτό έχει προφανή επακόλουθα ως προς τον συνολικό αριθμό των ατόμων με αυτή τη διαταραχή, καθώς το προσδόκιμο ζωής του πληθυσμού μεγαλώνει. Η αιτιολογία της ασθένειας παραμένει άγνωστη, αν και έχει μελετηθεί ένας αριθμός αιτιολογικών παραγόντων. Η φυλή, το επάγγελμα, το επίπεδο της μόρφωσης, το φύλο, ο τρόπος ζωής, η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου αλλά δεν θεωρούνται καθοριστικοί παράγοντες. Για παράδειγμα, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο κινδυνεύουν λιγότερο, ή ότι υπάρχουν περισσότερες γυναίκες με τη νόσο Alzheimer από ότι άνδρες. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κανένας ειδικός βιολογικός δείκτης για την ακριβή και πρώιμη διάγνωση της νόσου Alzheimer. Σημαντικός είναι ο ρόλος της απεικόνισης στην αξιολόγηση των ασθενών με υποψία της νόσου

Alzheimer. Συγκεκριμένα με την μαγνητική τομογραφία σχηματισμοί όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή φαίνεται να συρρικνώνονται. Έτσι έχουν αναπτυχθεί διάφορες ποσοτικές τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας οι οποίες ακριβώς μετρούν τον όγκο των σχηματισμών αυτών και διαφαίνονται προς τη διάγνωση η μη της νόσου.

Η κλινική χρησιμότητα της ογκομετρίας τόσο της αμυγδαλής όσο και του ιππόκαμπου φαίνεται να αποτελούν ένα χρήσιμο εργαλείο όπου μαζί και με το σύνολο των συμπτωμάτων αλλά και των υπολοίπων απεικονιστικών τεχνικών φαίνεται να πιστοποιούν τον συσχετισμό ασθενειών όπως η ΝΑ και η κατάθλιψη με δομικές μεταβολές στον εγκέφαλο.

3.2. Περιγραφή της μεθόδου ογκομετρίας.

3.2.1 Αναφορά σε διάφορες μεθόδους ογκομετρίας που χρησιμοποιούνται.

Όσον αφορά τις μεθόδους ογκομετρίας υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις. Οι περισσότερες βασίζονται στην κατάτμηση της περιοχής ενδιαφέροντος από τις ανατομικές εικόνες, με τη χρήση κάποιου αυτόματου ή όχι τρόπου και στη συνέχεια στον υπολογισμό του όγκου της περιοχής αυτής. Ο υπολογισμός του όγκου περιλαμβάνει την εύρεση του αριθμού των εικονοστοιχείων που σχηματίζουν την περιοχή ενδιαφέροντος και τον πολλαπλασιασμό του με το μέγεθος του εικονοστοιχείου.

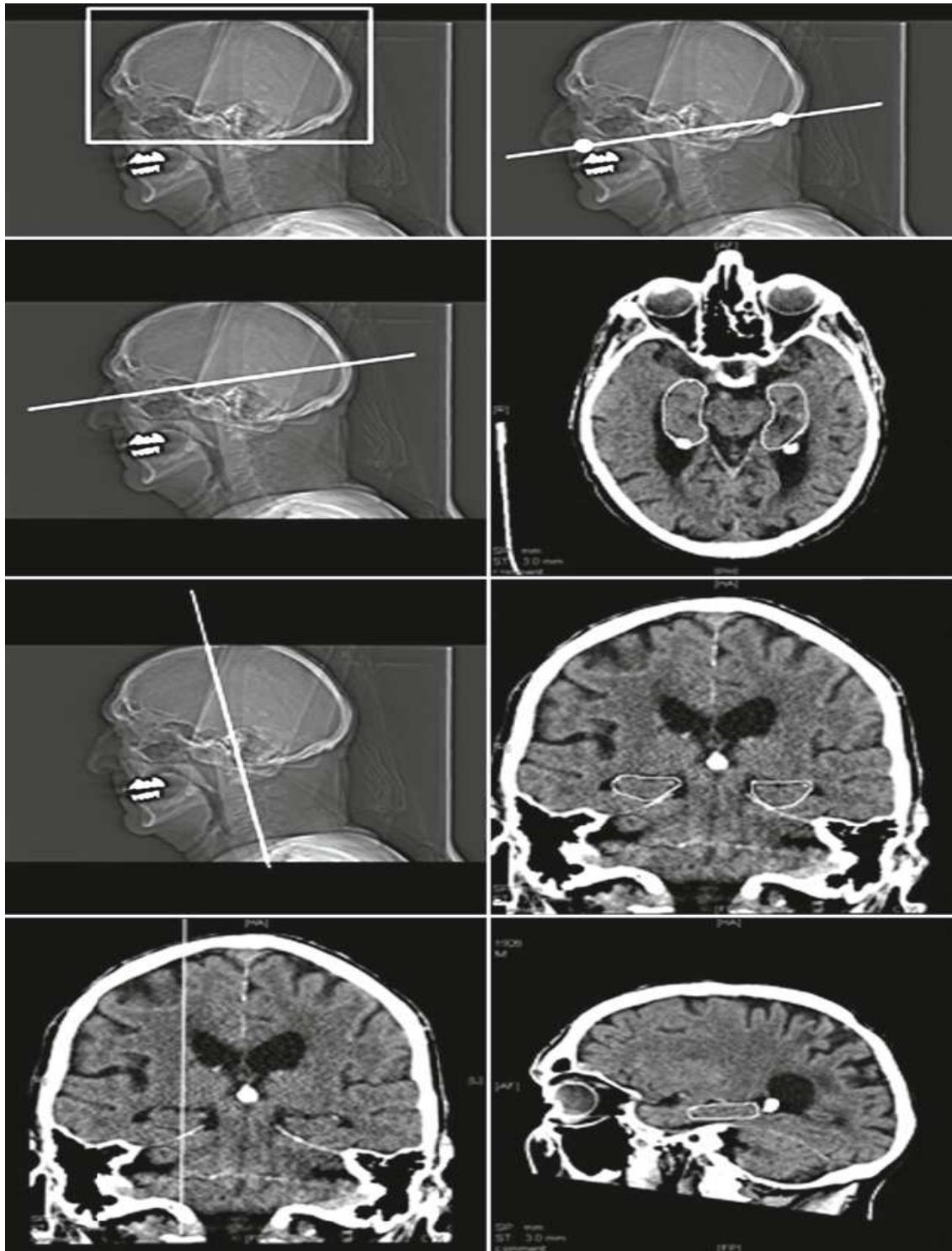
Μια άλλη κατηγορία προσεγγίσεων εστιάζεται σε κατάτμηση της ανατομικής εικόνας σε λευκή, φαιά ουσία και εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στη συνέχεια στον υπολογισμό του όγκου που περιλαμβάνει η φαιά ουσία. Η νόσος Alzheimer επηρεάζει κατά κύριο λόγο τη φαιά ουσία η οποία είναι υπεύθυνη για την επεξεργασία των πληροφοριών.

Η τρίτη κατηγορία αποτελεί επέκταση των δύο προηγούμενων. Πιο συγκεκριμένα, οι μετρήσεις είτε του όγκου της περιοχής ενδιαφέροντος, είτε της φαιά ουσίας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι ο όγκος μειώνεται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Αυτό με τη σειρά του συνεπάγεται μεταβολή της ανατομίας του εγκεφάλου. Οι προσεγγίσεις της τρίτης κατηγορίας τείνουν να εκφράσουν τη μεταβολή αυτή χρησιμοποιώντας δείκτες ατροφίας και δείκτες ασυμμετρίας. Οι δείκτες ατροφίας αφορούν είτε όλο τον εγκέφαλο είτε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου ενώ οι δείκτες ασυμμετρίας εκφράζουν τη διαφοροποίηση της ανατομίας μιας περιοχής μεταξύ του αριστερού και του δεξιού ημισφαιρίου.

Η χρησιμοποίηση της ογκομετρίας του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής σε διάφορες κλινικές είναι καλά τεκμηριωμένη με διάφορες τεχνικές αλλά οι πλείστες από αυτές είναι διαθέσιμες στα μεγάλα ερευνητικά κέντρα. Σ' αυτή την εργασία έχουμε εφαρμόσει μια απλή μέθοδο για ογκομετρικό υπολογισμό της περιοχής ενδιαφέροντος. Για ένα έμπειρο ερευνητή μέσα από τις μαγνητικές τομογραφίες και μόνο είναι δυνατή η ανίχνευση της ασυμμετρίας που παρατηρείται σε αυτές τις δομές. Εντούτοις η ποσοτική ογκομετρία μας δίνει την δυνατότητα να προσδιορίσουμε ακριβώς πόση είναι αυτή η ατροφία η απώλεια δηλαδή του όγκου που παρατηρείται σε ασθενείς με κατάθλιψη και Αλτσχάιμερ συγκρίνοντας τους με υγιείς μάρτυρες. Από την άλλη πλευρά η ογκομετρία μπορεί να είναι μια χρονοβόρα μέθοδος και μπορεί να είναι ιδιαίτερα ακριβή η χρήση της από τα διάφορα ερευνητικά κέντρα αφού εφαρμόζεται μέσω segmentation αλγορίθμων για μεγαλύτερη ακρίβεια. Στην εργασία αυτή χρησιμοποιήσαμε μια απλή και οικονομική μέθοδο της οποίας η περιγραφή θα γίνει παρακάτω. Η σωστή αναγνώριση των ανατομικών ορίων των δομών της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου έγινε μετά από υπόδειξη από τον κ.Γκότση καθώς επίσης χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι ανατομικοί άτλαντες για εξοικείωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κατάλληλη επιλογή των ορίων βελτιωνόταν με την εξάσκηση. Εντούτοις δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τον υποκειμενικό παράγοντα της ανθρώπινης χρήσης της μεθόδου αυτής μιας και η εφαρμογή της έγινε μόνο από ένα παρατηρητή. Το ερώτημα το οποίο καλούμαστε να απαντήσουμε σ' αυτή την εργασία είναι εάν αυτή η απλή και οικονομική μέθοδος ογκομετρίας μπορεί να διασφαλίσει με συνέπεια και αξιοπίστετες μετρήσεις την ατροφία των δομών του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής οι οποίες να συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί για την διαγνώση. Ένα δεύτερο ερώτημα αφορά το πόσο καλά μπορούν να ανιχνευτούν με την μέθοδο αυτή οι ποσοτικές διαφορές στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή. Στη συνέχεια ακολουθεί μια πιο εκτενής περιγραφή της μεθόδου.

Στην μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν συνολικά 23 ασθενείς με κατάθλιψη 28 που έπασχαν από τη νόσο Αλτσχάιμερ και 17 που εμφάνιζαν ήπιες γνωσιακές διαταραχές. Οι υγιείς μάρτυρες ήταν 21. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών με κατάθλιψη ήταν η ηλικία και η διάγνωση του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου χωρίς να παρουσιάζουν καμιά άλλη ψυχική διαταραχή, και απουσία οποιουδήποτε ιστορικού νευρολογικής διαταραχής καθώς και οποιονδήποτε μεταλλικών στοιχείων στο σώμα. Αντίστοιχα τα κριτήρια επιλογής των ασθενών με τη ΝΑ ήταν η ηλικία και η εμφάνιση της νόσου όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας. Εδώ αξίζει να σημειωθεί ότι ήταν μια τυφλή μελέτη καθώς δεν γνώριζα ποίοι έπασχαν από κατάθλιψη ποίοι έπασχαν από Αλτσχάιμερ και ποίοι από αυτούς ήταν υγιείς μάρτυρες.

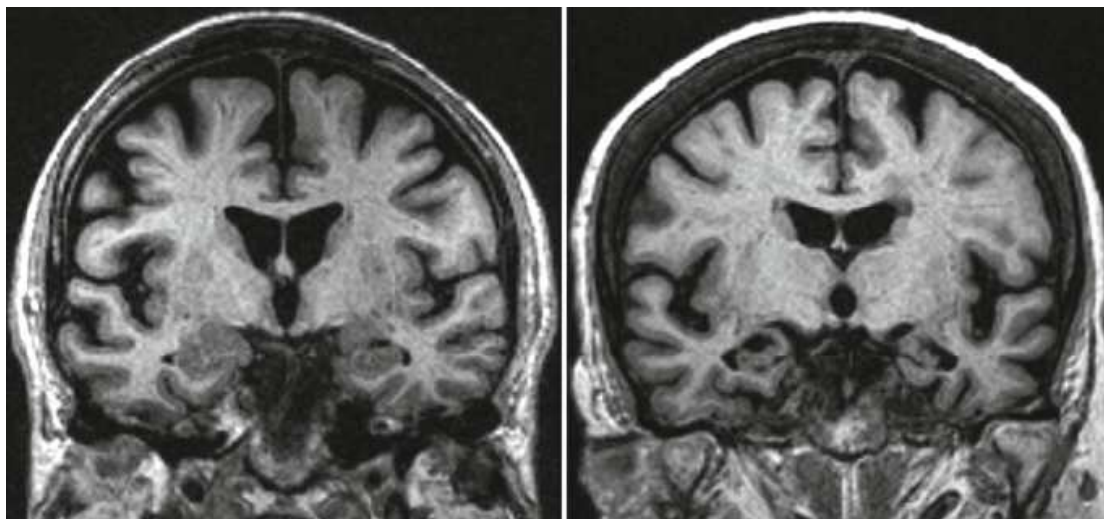
Υψηλής ευκρίνειας T1 εικόνες οι οποίες έχουν ληφθεί από μαγνήτη 1.5 T (GE, Signa HDtx, USA) χρησιμοποιήθηκαν. Οι εικόνες ελήφθησαν με την τεχνική BRAVO(Μήτρα 320x320) ,slice thickness 0.7mm με 256 τομές που κάλυπταν όλον τον εγκέφαλο. Συγκεκριμένα οι τομές οι οποίες επιλέξαμε ήταν η στεφανιαία και η οβελιαία και είχαν ληφθεί σε πλάγιο στεφανιαίο και οβελιαίο άξονα αντίστοιχα κάθετο στον άξονα του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής ώστε να αυξηθεί η αξιοπιστία.



Σχήμα 1: Σχεδιασμός τομών για τον εντοπισμό των σχηματισμών της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου με πρωτόκολλο άνοιας.

Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι έχουν τηρηθεί τα ίδια ανατομικά όρια ιδίως στην πρώτη και την τελευταία τομή έτσι ώστε να καταστούν σαφή τα όρια μέσα στα οποία βρίσκονται οι δομές αυτές. Πιο απλά από τις οβελιαίες και τις στεφανιαίες τομές γινόταν εμφανής η τομή στην οποία εμφανίζονταν και τελείωναν οι σχηματισμοί αυτοί, μέσα από μια σειρά διαδοχικών τομών του εγκεφάλου. Η εμφάνιση και ο υπολογισμός των όγκων των δομών γινόταν σ' ένα υπολογιστή στον οποίο υπήρχαν αποθηκευμένες οι εξετάσεις με τις μαγνητικές τομογραφίες. Οι όγκοι μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα εσωτερικό πρόγραμμα ενσωματωμένο στην κονσόλα. Τα όρια της περιοχής ενδιαφέροντος έγιναν χειροκίνητα με το mouse αφού προηγουμένως είχε γίνει χρήση ενός σχεδιαστικού εργαλείου το οποίο ήταν ενσωματωμένο στον υπολογιστή και με το οποίο μπορούσαμε να σχεδιάσουμε ελεύθερα πάνω σε οποιοδήποτε σημείο της τομής απεικόνισης. Για καλύτερη διακριτική ικανότητα χρησιμοποιήσαμε ένα manual windowing grayscale το οποίο ρύθμιζε τη φωτεινότητα της εικόνας και μεγεθύνουμε την εικόνα στο κατάλληλο βαθμό ώστε να είναι ευδιάκριτες οι δομές. Ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή εμφανίζονται σε δύο τμήματα ένα αριστερά και ένα δεξιά. Έτσι ο σχεδιασμός της περιοχής ενδιαφέροντος έγινε και στις δύο περιοχές από τις οποίες προέκυψαν 2 διαφορετικοί όγκοι ένας όγκος των δομών αριστερά και ένας όγκος δεξιά. Εδώ να αναφέρουμε ότι συμπεριλάβαμε όλη την περιοχή του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής μαζί και όχι ξεχωριστά όπως έγινε από αρκετούς ερευνητές λόγω ακριβώς της δυσκολίας επαρκούς διαχωρισμού των δομών. Συνοψίζοντας αφού έγινε εμφανής η περιοχή ενδιαφέροντος, με τη χρήση του σχεδιαστικού εργαλείου χαράξαμε σε μια σειρά τομών στο οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο αντίστοιχα τις περιοχές στις οποίες βρίσκονταν ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή. Στη συνέχεια μέσα από τον αριθμό των pixels που βρίσκονταν μέσα στην περιχαραγμένη περιοχή ο υπολογιστής μας εμφάνιζε το εμβαδό επιφάνειας. Το εμβαδό επιφάνειας αυτό ήταν αντίστοιχα ένα εμβαδό επιφάνειας για το δεξί τμήμα της τομής και ένα για το αριστερό τμήμα της τομής. Επομένως από μια σειρά τομών (αρχή-τέλος των σχηματισμών) προέκυπτε μια σειρά από εμβαδά δεξιά και αριστερά τα οποία αθροίστηκαν κατά περίπτωση και είχαμε ένα συνολικό εμβαδό για το αριστερό και ένα συνολικό εμβαδό για το δεξί τμήμα. Τέλος το εμβαδό αυτό πολλαπλασιάστηκε μ' ένα χάσμα το οποίο υπολογίστηκε από το αρχικό σημείο εμφάνισης μέχρι και τη τελευταία τομή εμφάνισης των δομών αυτών συν το πάχος της τομής εξέτασης. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε για όλες τις περιπτώσεις τόσο στο στεφανιαίο όσο και στο οβελιαίο επίπεδο. Εδώ θα πρέπει να αναφέρουμε ότι για τους ασθενείς με Αλτσχάιμερ και για όσους από αυτούς ήταν δεξιόχειρες το επικρατούν ημισφαίριο ήταν το αριστερό και επομένως με την μέθοδο αυτή θα περιμέναμε μικρότερους όγκους αριστερά και μεγαλύτερους δεξιά. Αντίστοιχα για τους δεξιόχειρες ασθενείς με

κατάθλιψη το μη επικρατούν ημισφαίριο ήταν το δεξί και έτσι περιμένουμε μικρότερους όγκους δεξιά από ότι αριστερά. Τα αποτελέσματα της ογκομέτρησης στη συνέχεια συγκρίθηκαν με αυτά της φασματοσκοπίας.



Σχήμα 2: Ατροφία ιπποκάμπου σε ασθενή με ΝΑ. Εικόνες T1 σε υγιή εθελοντή αριστερά και σε ασθενή με ΝΑ δεξιά, όπου αναδεικνύεται η ατροφία στον ιππόκαμπο στην περίπτωση του δεύτερου.

3.3. Βιβλιογραφικές Αναφορές

Για μια πληρέστερη μελέτη της ογκομετρίας θα αναφερθούμε σε εφαρμογές της μεθόδου αυτής μέσα από εργασίες άλλων επιστημόνων. Ως γνωστό η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται συχνά για την εξέταση της ατροφίας που παρατηρείται στον κροταφικό λοβό αλλά και σε δομές του εγκεφάλου όπως ο ιππόκαμπος και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας. Στην εργασία των Michael Basso και των συνεργατών του μελετήθηκαν 56 ασθενείς με Αλτσχάιμερ και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με 42 υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα είχαν μετρήσει τους όγκους του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής ξεχωριστά και μάλιστα τους είχαν κανονικοποιήσει με τον συνολικό όγκο του εγκεφάλου. Συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με αλτσχάιμερ και υγιών μαρτύρων αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές στους κανονικοποιημένους όγκους του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής ακόμη και στο σύνολο των ασθενών με αλτσχάιμερ που εμφάνιζε τα ηπιότερα συμπτώματα. Ανάμεσα στα νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η νευρωνική και συναπτική απώλεια σε μια σειρά από δομές του εγκεφάλου. Η περιοχή που φαίνεται να σχετίζεται με την ταχύτερη και σοβαρότερη παθολογία είναι η περιοχή του κροταφικού λοβού (medial temporal lobe). Σ' αυτά τα παθολογικά χαρακτηριστικά ενδέχεται να ευθύνεται η εξασθένιση της μνήμης που αποτελεί και το

πρώτο προεξέχον σύμπτωμα της νόσου. Σε διάφορες μελέτες που έχουν γίνει για την νόσο Αλτσχάιμερ οι ερευνητές επικεντρώνονται στον όγκο του ιππόκαμπου παραμελώντας τον όγκο της αμυγδαλής παρόλο που η διαφορά στον όγκο της αμυγδαλής που παρατηρείται ακόμη και στα πρόδρομα στάδια της νόσου φαίνεται να σχετίζεται με την εξασθένιση της μνήμης. Ο Michael Basso και οι συνεργάτες του συνέκριναν κανονικοποιημένους όγκους του ιππόκαμπου και του αμυγδαλοειδούς πυρήνα από μαγνητικές τομογραφίες μεταξύ ηλικιωμένων υγιών μαρτύρων και ασθενών με Αλτσχάιμερ συμπεριλαμβανομένου και του δείγματος των ασθενών που εμφάνιζαν τα ηπιότερα συμπτώματα. Στους 56 ασθενείς έγιναν μαγνητικές τομογραφίες στο Yale Alzheimer's Disease Research Unit όπως και στους υγιείς μάρτυρες οι περισσότεροι από τους οποίους ήταν σύζυγοι των ασθενών. Όλοι ασθενείς και μη υποβλήθηκαν σε ελέγχους και αξιολογήσεις από το ειδικό προσωπικό συμπεριλαμβανομένων ιατρικού ιστορικού, κλινικές και νευρολογικές εξετάσεις, γνωσιακά τεστ. Οι ασθενείς με Αλτσχάιμερ είχαν διαγνωστεί με τη νόσο και οι υγιείς μάρτυρες ήταν σε καλή υγεία για την ηλικία τους. Οι μαγνητικές τομογραφίες είχαν γίνει σε 1.5T General Electric Signa Scanner. Το πρωτόκολλο περιλάμβανε T1 σταθμισμένες οβελιαίες τομές και η ακολουθία των παλμών που χρησιμοποιήθηκε ήταν μια T1 σταθμισμένη τρισδιάστατη ακολουθία κλίσης ηχούς κάθετα στον κροταφικό λοβό(1.5mm συνεχόμενες τομές,TR=24ms, TE=5ms). Οι ογκομετρήσεις των δομών έγιναν από έναν έμπειρο εκτιμητή ο οποίος δεν γνώριζε ποιοι ήταν οι ασθενείς και ποιοι οι υγιείς μάρτυρες. Τα σύνορα του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής έγιναν σ' ένα υπολογιστή με το χέρι χρησιμοποιώντας το ποντίκι. Στην συνέχεια υπολογίστηκε ο όγκος όλου του κρανίου σαν το εσωτερικό όλων των ιστών συμπεριλαμβανομένης της υπόφυσης και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού σε μια οβελιαία τομή. Ο όγκος του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής όπως αναφέραμε και πιο πάνω υπολογίστηκαν ξεχωριστά και υπολογίστηκαν διαδοχικά από κάθε τομή και στη συνέχεια αθροίστηκαν οι όγκοι κάθε τομής για την κάθε δομή για την εύρεση του συνολικού όγκου. Για το κάθε περιστατικό ο όγκος του ιππόκαμπου και ο όγκος της αμυγδαλής διαιρέθηκε με τον συνολικό όγκο του κρανίου οπότε και προκύπτουν οι κανονικοποιημένες τιμές για τους όγκους των δομών. Για τα νευροανατομικά σύνορα χρησιμοποιήθηκαν οι άτλαντες του Watson(1992) και Duvernoy(1991) σε συνδυασμό με έμπειρους νευροακτινολόγους για την ανατομία του μέσου κροταφικού λοβού. Στον όγκο του ιππόκαμπου είχαν συμπεριλάβει το σώμα, την κεφαλή, και την ουρά. Ξεχωριστά από τον ιππόκαμπο συμπεριλήφθηκε ο αμυγδαλοειδής πυρήνας. Για την αξιολόγηση των μετρήσεων των όγκων των δύο αυτών δομών μετρήσεις έγιναν και από έναν δεύτερο εκτιμητή σ' ένα υποσύνολο ασθενών με αλτσχάιμερ. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν συμφωνούσαν σε ικανοποιητικό βαθμό με τα αποτελέσματα του πρώτου εκτιμητή. Στην συνέχεια τα αποτελέσματα αναλύθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS. Οι δύο ομάδες, οι ασθενείς με Αλτσχάιμερ

και οι υγιείς μάρτυρες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο, ως προς το αν ήταν δεξιόχειρες ή αριστερόχειρες και ως προς τα χρόνια εκπαίδευσης. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν και κάποια τεστ μνήμης για να αξιολογηθούν οι επιδόσεις των ασθενών και να συγκριθούν με τους υγιείς μάρτυρες και να γίνει οποιοσδήποτε συσχετισμός των αποτελεσμάτων των τεστ με τη ατροφία που παρατηρήθηκε στις δομές. Οι ασθενείς με AD όπως αναμενόταν απέδωσαν χειρότερα σε αυτά τα τεστ. Τα αποτελέσματα των κανονικοποιημένων όγκων για τους υγιείς μάρτυρες ήταν:

Αριστερός ιππόκαμπος 2.158 ± 0.359 ml

Δεξής Ιππόκαμπος 2.247 ± 0.377 ml

Αριστερά αμύγδαλα 2.032 ± 0.435 ml

Δεξιά αμύγδαλα 2.160 ± 0.497 ml

Για τους ασθενείς με AD:

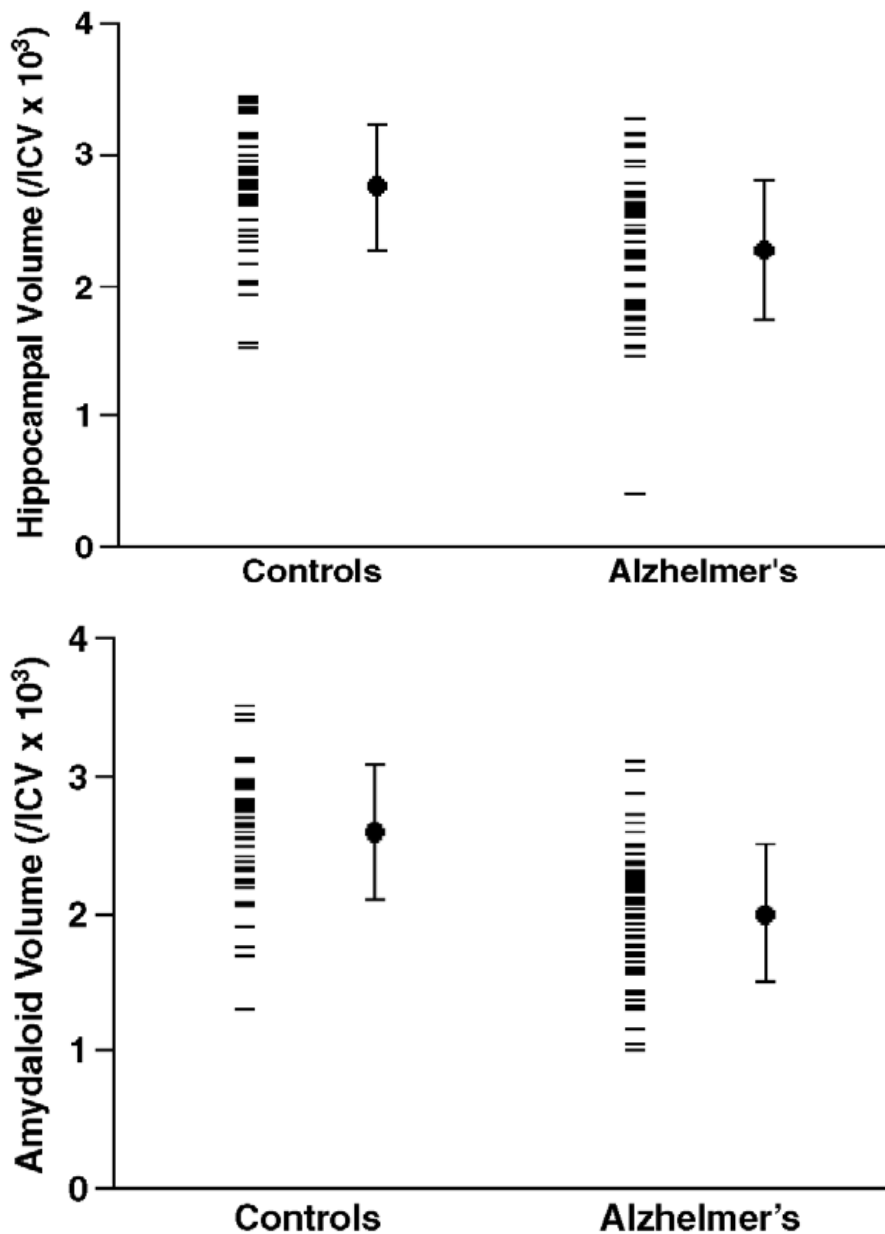
Αριστερός ιππόκαμπος 1.737 ± 0.486 ml

Δεξής ιππόκαμπος 1.813 ± 0.478 ml

Αριστερά αμύγδαλα 1.530 ± 0.410 ml

Δεξιά Αμύγδαλα 1.580 ± 0.475 ml

Παρατηρήθηκαν επομένως σημαντικές διαφορές στους κανονικοποιημένους όγκους του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής των ασθενών με AD και των υγιών μαρτύρων. Υπήρξαν διαφορές στους όγκους των δύο δομών αυτών και όταν τα συμπτώματα της νόσου ήταν ηπιότερα. Τα τεστ μνήμης παρουσίασαν μια συσχέτιση με τους όγκους των αμυγδαλών αλλά καμία συσχέτιση με τους όγκους του ιππόκαμπου στο σύνολο των ασθενών. Σε αντιστοιχία με προηγούμενες μελέτες του Jack και των συνεργατών του (1992), του Laakso (1995), του Pennanen (2004) παρατηρήθηκε διαφορά στους όγκους του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής και σε πρώιμα στάδια της νόσου. Ο Mizuro και οι συνεργάτες του το 2000 έδειξαν ότι η εξασθένηση της μνήμης σχετίζεται με το όγκο των αμυγδαλών και όχι με τον όγκο του ιππόκαμπου. Άρα με τη μέθοδο της ογκομέτρησης μπορούν να ληφθούν σημαντικά αποτελέσματα τα οποία συσχετίζουν τις διαφορές που παρατηρούνται στον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή με την νόσο αλτσχάιμερ. Αν και στα γνωσιακά τεστ φαίνεται να επικρατούν οι όγκοι των αμυγδαλών ως ιθύνοντες παράγοντες για την εξασθένηση της μνήμης εντούτοις ο ρόλος του ιππόκαμπου δεν μπορεί να υποβαθμιστεί.



Σχήμα 3: Κανονικοποιημένοι όγκοι του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής(συμπεριλαμβανομένης της δεξιάς και της αριστερής πλευράς). Η κάθε γραμμή υποδηλώνει έναν ασθενή ή έναν υγιή μάρτυρα και η κουκίδα υποδηλώνει την μέση τιμή των μετρήσεων.

Σε μια άλλη εργασία του Etsuro Mori και των συνεργατών του γίνεται επίσης συσχέτιση της μνήμης και της ατροφίας που παρατηρείται σε δομές όπως ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή. Ο Mori και οι συνεργάτες του εξέτασαν 46 ιάπωνες ασθενείς με Αλτσχάιμερ με ήπια έως πιο έντονα συμπτώματα. Δεκαεννέα από τους οποίους ήταν άντρες και 27 γυναίκες με μέση ηλικία 70.3 και ένα εύρος 44-79 χρόνια και μέση εκπαίδευση 8.7 χρόνια με ένα εύρος 6 έως 16 χρόνια. Όλοι οι ασθενείς ήταν δεξιόχειρες . Για σύγκριση εξετάστηκαν 12 υγιείς μάρτυρες 7 γυναίκες και 5 άντρες με μέση ηλικία 66.2 χρόνια και μέση εκπαίδευση 10.1 χρόνια. Για την λήψη

των μαγνητικών χρησιμοποιήθηκε 1.5 MRI Scanner και η ογκομετρία έγινε σε στεφανιαία τομή από το πρόσθιο μέχρι το οπίσθιο τμήμα των δομών. Η ογκομέτρηση έγινε σε έναν υπολογιστή αφού προηγουμένως είχαν μεταφερθεί όλα τα δεδομένα και χρησιμοποιήθηκε ένα πρόγραμμα τμηματοποίησης (segmentation) το οποίο ήταν ενσωματωμένο στον υπολογιστή και ο όγκος προέκυπτε από τον αριθμό των pixel που περιέχονταν στην περιγεγραμμένη περιοχή επί τον όγκο του κάθε voxel. Το περίγραμμα της κάθε δομής έγινε με το χέρι χρησιμοποιώντας τον κέρσορα του ποντικιού. Στον όγκο του ιππόκαμπου συμπεριλήφθηκε και ο παραϊπποκάμπιος γύρος (parahippocampal gyrus). Υπολογίστηκε ο κανονικοποιημένος όγκος ο οποίος ήταν το γινόμενο του όγκου της κάθε δομής επί το μέσο όγκο του κρανίου στην περίπτωση των ασθενών και το μέσο όγκο του κρανίου των υγιών μαρτύρων στην αντίθετη περίπτωση. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

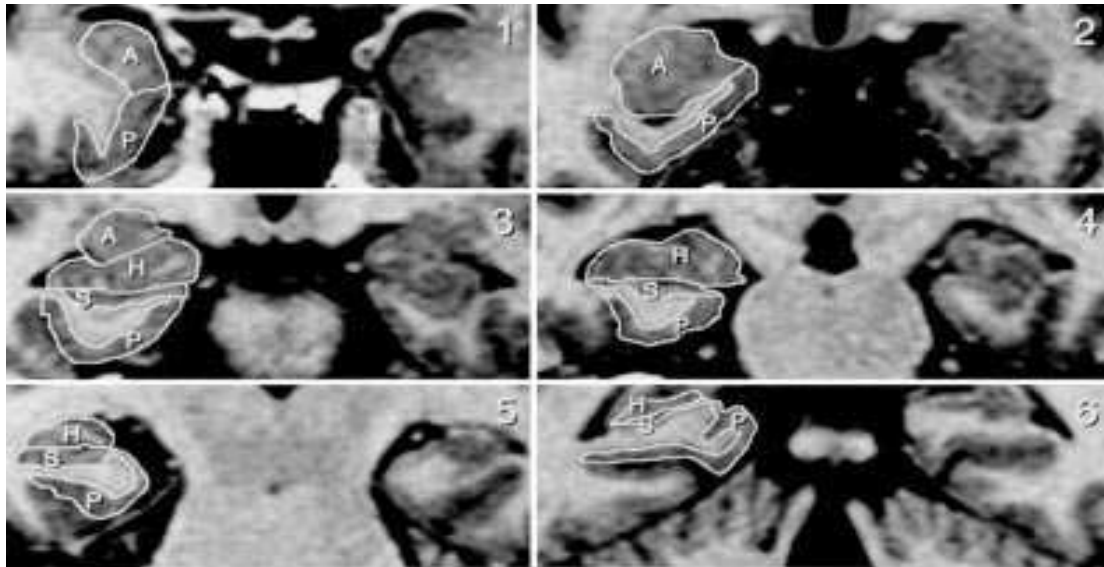
Table 1 Volumes of medial temporal structures in normal subjects and patients with Alzheimer's disease

	<i>Normal subjects</i>	<i>Patients</i>	<i>P value*</i>
Hippocampal formation:			
Right	2411 (229)	2030 (459)	0.0002
Left	2218 (208)	1873 (355)	<0.001
Subiculum:			
Right	893 (121)	737 (159)	<0.001
Left	882 (117)	761 (148)	0.004
Amygdaloid complex:			
Right	1941 (170)	1572 (303)	<0.001
Left	1761 (127)	1433 (339)	<0.001
Parahippocampal cortex:			
Right	1946 (513)	1549 (561)	0.002
Left	2237 (551)	1649 (519)	<0.001

Results are means (SD) mm³.

*Difference between normal subjects and patients with Alzheimer's disease (two way ANOVA and post hoc Tukey test).

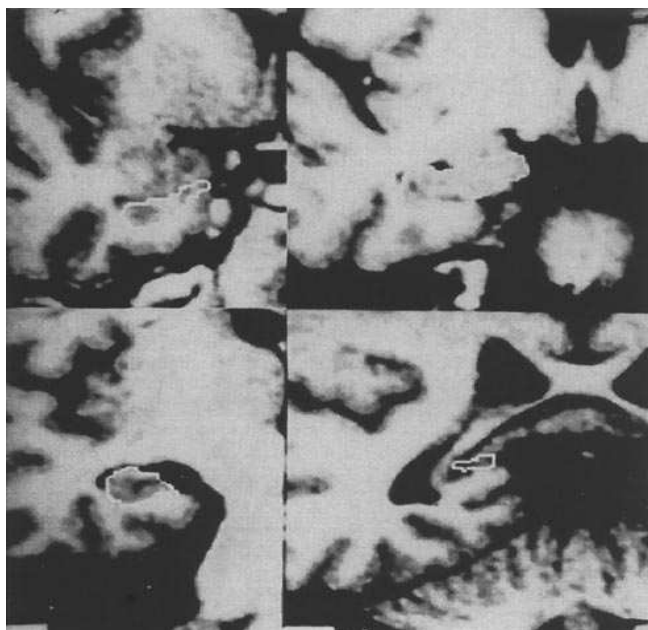
Οι όγκοι του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής ήταν σημαντικά μικρότεροι στους ασθενείς με AD από ότι στους υγιείς μάρτυρες. Ο συνολικός μέσος ενδοκρανιακός όγκος ήταν περίπου ο ίδιος τόσο για τους υγιείς όσο και για τους πάσχοντες. Στους ασθενείς με Αλτσχάιμερ η διαφορά στους όγκους των δομών δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία και τα χρόνια εκπαίδευσης αλλά ούτε φαίνεται οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών. Από την άλλη η μείωση του όγκου της αμυγδαλής φαίνεται να σχετίζεται με την εξασθένηση της μνήμης που παρατηρείται στους ασθενείς με αλτσχάιμερ. Η ατροφία του ιππόκαμπου δεν κατέδειξε οποιαδήποτε συσχέτιση με την εξασθένηση της μνήμης. Εντούτοις αυτό δεν έρχεται σε αντίθεση με τον ρόλο του ιππόκαμπου στην μνήμη καθώς αλλοιώσεις στο σχηματισμό του δύναται να προκαλέσουν αλλαγές οι οποίες να οδηγήσουν στη συνέχεια σε εξασθένηση της μνήμης.



Σχήμα 4: Τα σύνορα των δομών όπως φαίνονται από μαγνητικές τομογραφίες μιας ασθενούς με ήπια συμπτώματα Αλτσχάιμερ 59 χρονών.
 Α=αμυγδαλοειδής πυρήνας, Η= Ιππόκαμπος, S=Subiculum, Ρ= παραιπποκάμπιος σχηματισμός.

Διάφορες μελέτες για το Αλτσχάιμερ έχουν γίνει μετρώντας μόνο τον όγκο του ιππόκαμπου καθώς σχετίζεται άμεσα με τη μνήμη αλλά και επειδή συμπεριλαμβάνεται στις πρώτες περιοχές οι οποίες επηρεάζονται από το Αλτσχάιμερ. Η ατροφία που παρατηρείται στον ιππόκαμπο ακόμη και από τα πρώτα στάδια του AD μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο. Στην εργασία του ο Laakso και οι συνεργάτες του έχουν συμπεριλάβει 160 περιστατικά εκ των οποίων οι 55 είχαν πρόσφατα διαγνωστεί με Αλτσχάιμερ και επομένως έγινε μελέτη στα αρχικά στάδια της νόσου, 43 οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια εξασθένησης της μνήμης αλλά δεν έχουν διαγνωστεί με Αλτσχάιμερ, 42 υγιείς μάρτυρες οι οποίοι σχετίζονται ηλικιακά με τους ασθενείς με Αλτσχάιμερ και οι υπόλοιποι 20 είναι μικρότεροι από 50 έτη. Οι μαγνητικές τομογραφίες είχαν ληφθεί από 1.5 T Magnetom(Siemens Erlangen) και για ογκομέτρηση του ιππόκαμπου είχαν χρησιμοποιηθεί T1- σταθμισμένες εικόνες οι οποίες είχαν ληφθεί κάθετα στον άξονα του ιππόκαμπου με πάχος τομής 1.5-2.0mm. Η ογκομέτρηση του ιππόκαμπου έγινε με το χέρι από έναν έμπειρο εκτιμητή ο οποίος δεν γνώριζε ποιοι ήταν οι ασθενείς και ποιοι όχι, το μόνο που γνώριζε ήταν το φύλο και η ηλικία. Στον όγκο του ιππόκαμπου είχαν συμπεριληφθεί η κεφαλή το σώμα και η ουρά. Επίσης είχαν γίνει και κανονικοποιήσεις του όγκου του ιππόκαμπου ακριβώς για να εξετάσουν εάν η ακρίβεια των αποτελεσμάτων ήταν μεγαλύτερη. Για την κανονικοποίηση του όγκου υπολογίστηκαν οι περιοχές του κρανίου σε οβελιαίο και στεφανιαίο επίπεδο. Μια τρίτη κανονικοποίηση έγινε πολλαπλασιάζοντας τους όγκους του ιππόκαμπου με την περιοχή του εγκεφάλου προς την περιοχή του κρανίου δηλαδή brain area/ ICA1.

Τα αποτελέσματα στα οποία κατέληξαν ο Laakso και οι συνεργάτες του ήταν ότι οι ασθενείς με αλτσχάιμερ είχαν σημαντικά μικρότερους όγκους του ιππόκαμπου τόσο αριστερά όσο και δεξιά σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι τιμές των όγκων και μετά την κανονικοποίηση με την περιοχή του κρανίου φαίνεται να είναι σημαντικά μικρότερες στους ασθενείς. Δεν διακρίνεται καμιά διαφορά στους όγκους μεταξύ γυναικών και αντρών της ίδιας ομάδας ούτε μεταξύ των νεοτέρων και ηλικιωμένων υγιών μαρτύρων παρατηρούνται ουσιαστικές διαφορές. Στην ομάδα των 105 υγιών μαρτύρων συμπεριλαμβανομένου και αυτούς με εξασθένηση μνήμης σημαντική ατροφία του ιππόκαμπου παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς με αλτσχάιμερ με καμιά σημαντική διαφορά του όγκου στους υπόλοιπους. Όσον αφορά την ακρίβεια της ογκομετρίας οι κανονικοποιήσεις δεν φαίνονται να αυξάνουν την ακρίβεια καθώς στους ασθενείς με AD χάνεται περίπου το 1/3 του όγκου του ιππόκαμπου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Παρόλα αυτά η τρίτη κανονικοποίηση με τη συνολική περιοχή του εγκεφάλου βελτίωσε την ακρίβεια του όγκου καθώς παρείχε πληροφορίες σχετικά με τη γενική ατροφία του εγκεφάλου.



Σχήμα 5: Ανατομικά όρια του ιππόκαμπου όπως φαίνονται από μαγνητικές τομογραφίες.

Επίσης οι μελέτες που περιλαμβάνουν όλο τον όγκο του ιππόκαμπου φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια από μελέτες που έχουν συμπεριλάβει μόνο μερικά τμήματα της δομής του. Αυτό οφείλεται στην πολυπλοκότητα της δομής και τη δυσκολία ακριβούς διαχωρισμού των τμημάτων του ιππόκαμπου. Το πιο σημαντικό σ' αυτή την εργασία είναι ότι με την ογκομέτρηση του ιππόκαμπου μπορούν να διαχωριστούν οι ασθενείς με Αλτσχάιμερ από αυτούς που παρουσιάζουν εξασθένηση της

μνήμης ακριβώς λόγω της μεγάλης ατροφίας που παρατηρείται και επομένως η ογκομετρία του ιππόκαμπου είναι ένα χρήσιμο εργαλείο διάγνωσης της νόσου Αλτσχάιμερ ακόμη και σε πρώιμο στάδιο. Εδώ να τονίσουμε ότι ακριβώς λόγω της δυσκολίας που παρατηρήθηκε για τον διαχωρισμό του ιππόκαμπου από τον αμυγδαλοειδή πυρήνα στην δική μας περίπτωση είχαμε συμπεριλάβει όλη την περιοχή του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής για ογκομετρία.

Στη συνέχεια ακολουθούν οι πίνακες με στοιχεία για τους ασθενείς με AD και τους υγιείς μάρτυρες αλλά και τους όγκους του ιππόκαμπου όπως έχουν προσδιοριστεί με τις δύο μεθόδους κανονικοποίησης.

TABLE 1
CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS

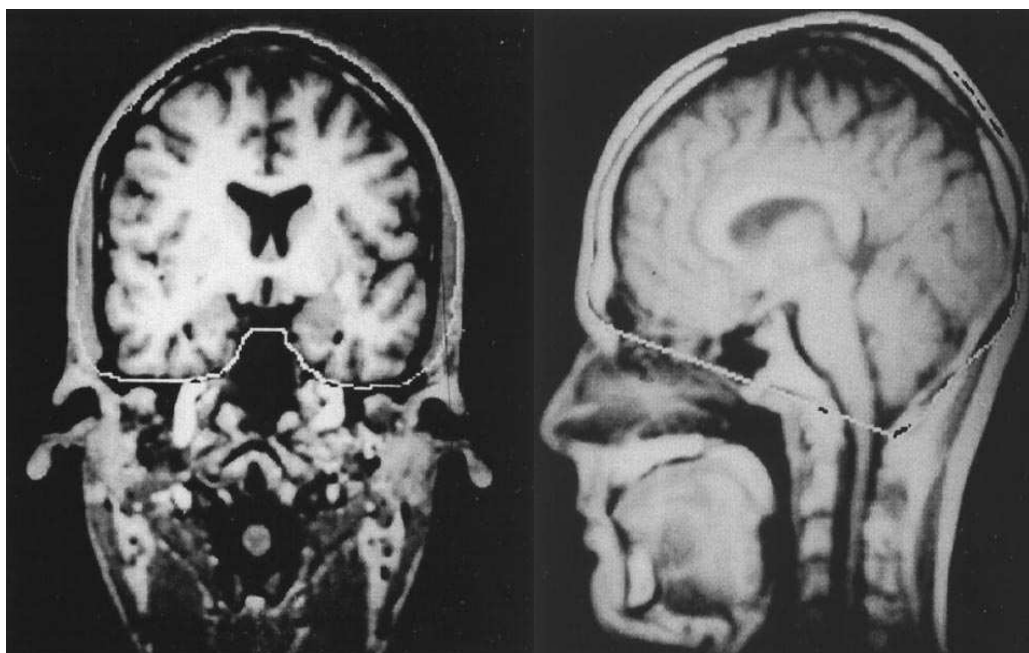
	AD	AAMI	OC	YC	ANOVA F
Number	55	44	42	20	–
Male/Female	28/27	11/32	19/23	10/10	–
Age, years	70 ± 8	70 ± 5	72 ± 4	28 ± 7 [‡]	273*
Age range	48–83	51–78	64–79	21–43	
Education, years	7 ± 3	8 ± 3	10 ± 3 [‡]	16 ± 3 [‡]	47*
MMSE	22 ± 4 [†]	28 ± 2	28 ± 1	–	77*

Results are expressed as mean age ± SD. ANOVA over the study groups: * $p < 0.0001$; Duncan post hoc analysis: [†]differs from AAMI and OC, $p < 0.05$; [‡]differs from all other groups, $p < 0.05$.

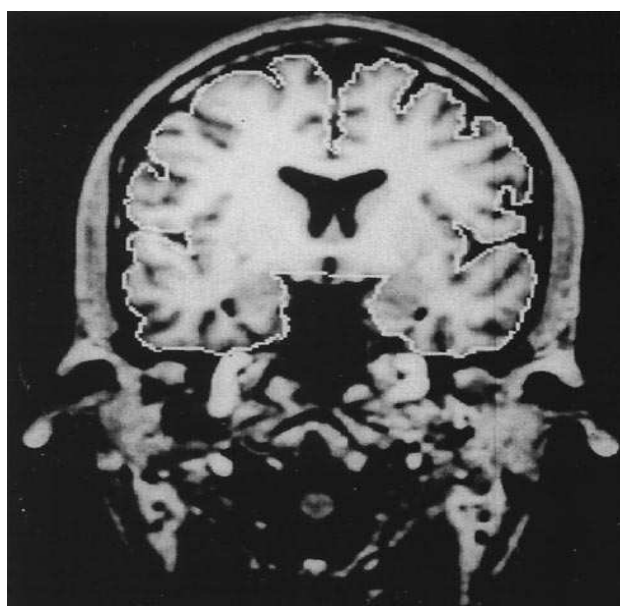
TABLE 2
RAW AND NORMALIZED HIPPOCAMPAL VOLUMES AND HIPPOCAMPAL AREAS (mm²).
RAW VOLUMES (mm³) ARE PRESENTED BY GROUP AND GENDER

	AD	AAMI	OC	YC	ANOVA
HR, all	2322 ± 683 [†]	3319 ± 447	3394 ± 519	3554 ± 607	41.5*
HR, male	2488 ± 717 [†]	3613 ± 211	3459 ± 551	3700 ± 617	17.4*
HR, female	2150 ± 612 [†]	3218 ± 464	3340 ± 497	3408 ± 592	29.5*
HL, all	2054 ± 553 [†]	3100 ± 399	3189 ± 536	3298 ± 467	59.8*
HL, male	2140 ± 561 [†]	3360 ± 306	3435 ± 536	3478 ± 466	34.5*
HL, female	1965 ± 542 [†]	3011 ± 392	2985 ± 453	3118 ± 413	33.8*
HR/ICA1	17.9 ± 4.7 [†]	26.7 ± 3.1	26.8 ± 3.7	27.6 ± 3.9	60.1*
HL/ICA1	15.9 ± 3.9 [†]	25.0 ± 3.0	25.1 ± 3.6	25.6 ± 2.8	84.8*
HR/ICA2	11.7 ± 3.3 [†]	17.7 ± 2.8	17.3 ± 2.5	17.3 ± 2.9	45.7*
HL/ICA2	10.4 ± 2.7 [†]	16.6 ± 2.5	16.2 ± 2.2	16.1 ± 2.3	68.3*
HRarea	99 ± 35 [‡]	112 ± 43 [‡]	140 ± 32	142 ± 39	11.3*
HLarea	79 ± 30 [‡]	101 ± 31 [‡]	121 ± 37	129 ± 45	15.3*

Results are expressed as mean ± SD. HR right and HL left hippocampal volume; ICA1 and ICA2 coronal and sagittal intracranial area. ANOVA over the study groups, * $p < 0.0001$; Duncan post hoc analysis [†] $p < 0.0001$ AD vs. all other groups; [‡] $p < 0.05$ AD vs. OC and YC.



Σχήμα 6: Τα ανατομικά όρια της περιοχής του κρανίου σε 1.στεφανιαία τομή (ICA1) αριστερά και 2. οβελιαία τομή(ICA2)δεξιά.



Σχήμα 7: Ανατομικά όρια της περιοχής του εγκεφάλου.

Συνεχίζοντας τις βιβλιογραφικές αναφορές παραθέτουμε και ορισμένα άρθρα που έχουν γίνει για ογκομέτρηση του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής για κατάθλιψη. Στην εργασία των Mervala και των συνεργατών του χρησιμοποιήθηκε ποσοτική μαγνητική τομογραφία για τις δομές του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής και τα αποτελέσματα σχετίστηκαν με τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας. Συγκεκριμένα είχαν μελετηθεί 34 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη εκ των οποίων 18 ήταν γυναίκες και 16 άντρες ηλικίας 42 ± 2 χρόνων στους οποίους χορηγούνταν φάρμακα και είχαν συγκριθεί με 17 από την ομάδα ελέγχου οι οποίοι ταίριαζαν ηλικιακά. Η ογκομέτρηση έγινε με το χέρι ξεχωριστά για την κάθε δομή. Τα όρια της περιοχής ενδιαφέροντος έγιναν με το ποντίκι σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή αφού προηγουμένως είχαν μεταφερθεί όλα τα δεδομένα. Οι όγκοι μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα εσωτερικό πρόγραμμα ενσωματωμένο στην κονσόλα. Αυτό επαναλήφθηκε για όλες τις τομές καλύπτοντας ολόκληρη την περιοχή του αμυγδαλοειδούς πυρήνα και του ιππόκαμπου. Η ογκομέτρηση έγινε από έναν εκτιμητή ο οποίος δεν γνώριζε ποιοι έπασχαν από κατάθλιψη και ποιοι ήταν οι υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα της ογκομετρίας ήταν ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν μικρότερους όγκους στον αριστερό ιππόκαμπο από τους φυσιολογικούς. Υπήρχε επίσης και μια τάση για μικρότερο όγκο και στον δεξιό ιππόκαμπο των ασθενών αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Μόνο στους ασθενείς με κατάθλιψη υπήρξε μια ασυμμετρία του όγκου της αμυγδαλής η οποία χαρακτηριζόταν από μικρότερους όγκους στη δεξιά περιοχή σε σχέση με αριστερά εντούτοις οι όγκοι της αμυγδαλής δεν είχαν συρρικνωθεί σε καμία από τις 2 πλευρές. Σε παρόμοιες μελέτες για μεσήλικες ενήλικες με μείζονα κατάθλιψη που έγιναν από τον Coffee(1993) παρατηρήθηκαν μειωμένοι όγκοι του μετωπιαίου λοβού(frontal lobe) εντούτοις δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στους όγκους της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου. Τα αποτελέσματα αυτά δεν διαφοροποιήθηκαν από την ηλικία το φύλο την εκπαίδευση ή το μέγεθος του κρανίου. Προηγούμενες ογκομετρικές μελέτες είχαν δείξει ότι οι όγκοι της αμυγδαλής στους νέους ελέγχους με μέση ηλικία 29 ετών ήταν συμμετρικοί ενώ στους ηλικιωμένους με μέση ηλικία 72 χρόνια ο δεξιάς όγκος της αμυγδαλής ήταν σημαντικά μικρότερος από τον αριστερό. Επειδή η ηλικία βρέθηκε να έχει μια σημαντική συσχέτιση με τον μέσο όγκο της αμυγδαλής στην εργασία των Mervala οι ηλικίες των ασθενών και των ελέγχων συμφωνούσαν. Ο Laakso το 1995 διαπίστωσε στους νέους υγιείς μάρτυρες ότι οι όγκοι της αριστερής αμυγδαλής σχετίζονταν με το επίπεδο της μόρφωσης. Είναι επομένως πολύ πιθανών η δεξιά ασυμμετρία που παρατηρείται στους ασθενείς να οφείλεται στο επίπεδο της μόρφωσης. Εντούτοις τα στοιχεία για τους όγκους της αμυγδαλής σε ασθενείς με κατάθλιψη είναι αντιφατικά. Είτε δεν παρατηρείται καμιά αλλαγή στον όγκο της αμυγδαλής είτε παρατηρείται μια συνολική μείωση του όγκου του κροταφικού λοβού. Αυτές οι διαφορές που παρατηρούνται στα

αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στον πληθυσμό των ασθενών όπως είναι η σοβαρότητα της κλινικής συμπτωματολογίας, η ηλικία των ασθενών, καθώς και οι απεικονιστικές τεχνικές. Στην εργασία τώρα των Merzala δεν έχει παρατηρηθεί καμιά συσχέτιση του όγκου του ιππόκαμπου με την ηλικία ή το επίπεδο μόρφωσης. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι ο όγκος του ιππόκαμπου είναι ανεξάρτητος από το πάχος της τομής που στην προκειμένη περίπτωση ήταν 3.0 mm. Τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας έδειξαν ότι στους ασθενείς υπάρχει μια ψηλή συγκέντρωση του λόγου χολίνης/ κρεατίνης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες αλλά καμιά αλλαγή δεν φαίνεται να παρατηρείται στους λόγους NAA /κρεατίνης, NAA /χολίνης. Από προηγούμενες μελέτες φασματοσκοπίας έχει παρατηρηθεί υψηλός λόγος χολίνης /NAA σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη. Επίσης έχουν καταγραφεί μειωμένοι λόγοι χολίνης /κρεατίνης. Δεν υπάρχουν εντούτοις αρκετά δεδομένα τα οποία μπορούν να εξηγήσουν τις παρατηρούμενες φασματοσκοπικές αλλαγές οι οποίες οφείλονται σε αντιψυχωτικά φάρμακα. Η ηλικία ή το φύλο δεν φαίνονται να εξηγούν αυτές τις παρατηρήσεις. Στην συνέχεια ακολουθούν οι πίνακες με τους υπολογισμένους όγκους και τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας.

Table 1. *Normalized volumetric values (mm³) of amygdalas (Amyg.) and hippocampi (HC)*

	Volumetric data (mm ³)			
	R Amyg.	L Amyg.	RHC	LHC
Patients (N = 34)				
Mean	2226**	2369	3462***	3104*
(s.D.)	(286)	(302)	(405)	(391)
Controls (N = 17)				
Mean	2241	2341	3700	3441
(s.D.)	(275)	(424)	(467)	(436)

* Hippocampus: Left (patients < controls), $P = 0.007$; Right (patients < controls), $P = 0.067$ (NS) (Student's t test for independent samples, 2-tailed P value).

** Amygdala: patients, Right < Left, $P = 0.0012$; controls, Right < Left, $P = 0.123$ (NS) (Student's t test for paired samples, 2-tailed P value).

*** Hippocampus: patients, Right > Left, $P = 0.000$; controls, Right > Left, $P = 0.000$ (Student's t test for paired samples, 2-tailed P value).

Στην εργασία του Βασιλόπουλου και των συνεργατών του(2011) για ογκομετρική μελέτη στους σχηματισμούς της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου μελετήθηκαν δύο τύποι μείζονος κατάθλιψης ο μελαγχολικός και ο ψυχωτικός τύπος. Τα αποτελέσματα όσο αφορά την κατάθλιψη είναι αντικρουόμενα και έτσι ενώ σε ορισμένες εργασίες αναφέρονται μικρότεροι όγκοι του ιππόκαμπου σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με υγιείς μάρτυρες σε κάποιες άλλες δεν αναφέρεται καμιά αλλαγή. Ως προς την αμυγδαλή τα αποτελέσματα είναι ακόμη πιο ασαφή καθώς σε ορισμένες εργασίες δεν αναφέρονται σχετικές διαφορές στους όγκους ενώ σε άλλες αναφέρονται μεγαλύτεροι όγκοι της αμυγδαλής στους καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Στην εργασία του Βασιλόπουλου και των συνεργατών του μελετήθηκαν 39 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και 18 φυσιολογικοί μάρτυρες. Οι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας 20-65 χρονών. Όλα τα δεδομένα από τις μαγνητικές τομογραφίες λήφθηκαν σε στεφανιαίες τομές. Όλοι οι όγκοι υπολογίστηκαν με χειροκίνητο σχεδιασμό συγκεκριμένα υπολογίστηκαν τα εμβαδά της αντίστοιχης περιοχής σε όλες τις στεφανιαίες τομές, στις οποίες εμφανίζονταν οι σχηματισμοί. Τα εμβαδά όλων των τομών που αντιστοιχούσαν στον ίδιο σχηματισμό αθροίστηκαν και το άθροισμα τους πολλαπλασιάστηκε επί το πάχος τομής προκειμένου να καθοριστεί ο όγκος όλων των εγκεφαλικών σχηματισμών για το κάθε άτομο. Στον ιππόκαμπο είχαν συμπεριλάβει την κεφαλή, το σώμα και την ουρά ενώ ξεχωριστά λήφθηκε και όλη η περιοχή του αμυγδαλοειδούς πυρήνα.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	<i>Μελαγχολική κατάθλιψη (n=22)</i>	<i>Ψυχωτική κατάθλιψη (n=17)</i>	<i>Φυσιολογικοί Μάρτυρες (n=18)</i>	<i>p</i>
Ηλικία (έτη) (mean, SD)	52,09±8,2	52,88±10,8	46,61±7,5	0,08
Φύλο (Α/Γ)	17/5	12/5	13/5	0,8
Εκπαίδευση (έτη) (mean, SD)	10,32±3,4	9,65±3,9	16,06±2,81	<0,01
Ηλικία έναρξης (mean, SD)	41,23±8,06	52,88±10,83		0,64
Διάρκεια διαταραχής (mean, SD)	10,82±10,86	9,54±9,95		0,7
Επεισόδια (αριθμός) (mean, SD)	3,14±3,9	2,47±1,7		0,58
Νοσηλείες (mean, SD)	0,73±1,12	1,06±1,02		0,34
Κατάσταση (επεισόδιο/ανάρρωση)	11/11	13/4		0,1
Μοναδικό επεισόδιο/ Υποτροπιάζουσα κατάθλιψη	6/16	8/9		0,3

Τα αποτελέσματα της ογκομετρίας ήταν ότι και στις 2 ομάδες ασθενών καθώς και στους φυσιολογικούς μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς τους όγκους του δεξιού και του αριστερού ιππόκαμπου. Εντούτοις βρέθηκαν σημαντικά αυξημένοι οι όγκοι της αριστερής και της δεξιάς αμυγδαλής και στις 2 ομάδες των ασθενών σε σύγκριση με τους όγκους των υγιών μαρτύρων. Δεν ήταν όμως δυνατό να διακριθεί η μορφή της κατάθλιψης εάν δηλαδή ήταν μελαγχολικού ή ψυχωτικού τύπου από την ασυμμετρία που παρατηρήθηκε στη δομή της αμυγδαλής.

Πίνακας 3. Μέσες τιμές όγκων σε mm³ και σταθερές αποκλίσεις (SD) στους τύπους της κατάθλιψης και τους φυσιολογικούς μάρτυρες (όλοι οι όγκοι έχουν διορθωθεί βάσει του ενδοκρανιακού όγκου).

Όγκοι (Mean, SD)	Μελαγχολική κατάθλιψη (n=22)	Ψυχωτική κατάθλιψη (n=17)	Φυσιολογικοί μάρτυρες (n=18)	p
Δ. Ιππόκαμπος	2792±260,0	2826±213,3	2859±237,5	0,58
Α. Ιππόκαμπος	2757±246,1	2770±249,2	2797±240,3	0,82
Δ. Αμυγδαλή	1230±257,6	1168±218,0	881±121,7	<0,001
Α. Αμυγδαλή	1223±198,3	1219±225,1	893±133,7	<0,001

Κλείνοντας το κομμάτι των βιβλιογραφικών αναφορών να αναφέρουμε ότι η ογκομετρία των δομών του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής μπορεί να γίνει και με τη χρήση ειδικών υπολογιστικών προγραμμάτων. Τα προγράμματα αυτά τα αναπτύσσει εσωτερικά το κάθε ερευνητικό κέντρο εισάγοντας τα ανατομικά όρια των δομών μέσα από ειδικούς αλγόριθμους. Τα προγράμματα έχουν πολλές φορές ελεγχθεί για την ακρίβεια των μετρήσεων αλλά επίσης έχουν συγκριθεί και τα αποτελέσματα μεταξύ τέτοιων διαφορετικών προγραμμάτων. Στην παρούσα εργασία δεν είχαμε τέτοια δυνατότητα καθώς είναι ένα ιδιαίτερα ακριβό εργαλείο. Εντούτοις η ακρίβεια διάκρισης τέτοιων πολύπλοκων δομών μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας και αυτού του είδους τις τεχνικές.

3.4. Συμπεράσματα και συζήτηση.

Σ' αυτό το τμήμα θα παραθέσουμε τα αποτελέσματα και για τις τέσσερις ομάδες ενδιαφέροντος, τους υγιείς μάρτυρες, τους ασθενείς με αλτσχάιμερ, αυτούς που έπασχαν από κατάθλιψη και αυτούς που εμφάνιζαν ήπιες γνωσιακές διαταραχές.

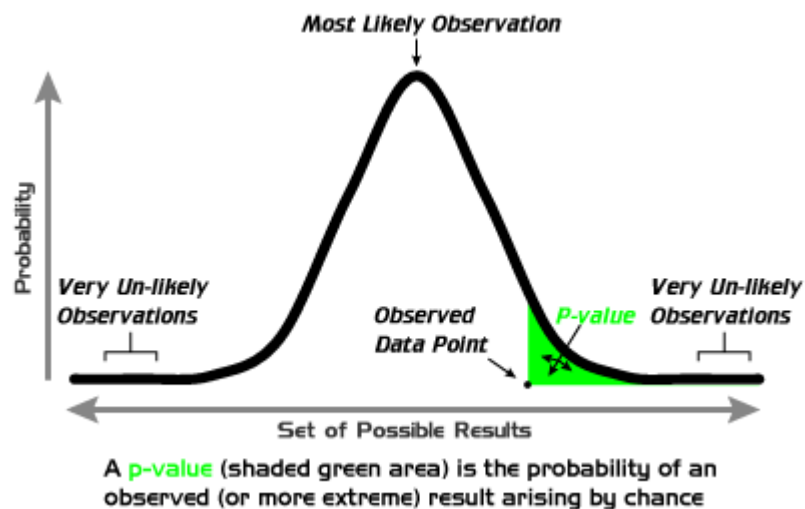
Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS και τα αποτελέσματα παραθέτονται συνοπτικά στον πιο κάτω πίνακα:

Παράμετρος n	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ MARTYRES		ALZHEIMER'S		ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ		MCI	
	Δεξ.	Αριστ.	Δεξ.	Αριστ.	Δεξ.	Αριστ.	Δεξ.	Αριστ.
age	21	21	28	28	23	23	17	17
Mean	62.5 ±11.27	(42-80)	66.00 ± 3.18	(47-82)	54.53 ±13.88	(25-74)	65.76 ± 8.67	(49-82)
St. Dev.	±0,73	±0,67	±0,65	±0,65	±0,55	±0,65	±1,00	±1,05
Range	1,78- 4,39	1,83- 4,22	1,35- 3,88	1,10- 3,46	1,53- 3,76	1,39- 3,25	1,54- 4,77	1,41- 4,53
p-value (Αρ.-Δεξ.)	0,0003		0,0009		0,031		0,02	
p-value (με φυσιολ. τιμές)			0,0004	0,0002	0,0001	0,0007	0,145	0,16
Βαθμός επιτυχίας συγκριτικά με την Φασματο- σκοπία			73,3%		44,4%		65%	

Πίνακας 1. Στατιστική ανάλυση και σύγκριση των ογκομετρικών δεδομένων με την Φασματοσκοπία *In Vivo*.

Στις περιπτώσεις που δεν υπήρξε συμφωνία με τα αποτελέσματα της Μαγνητικής Φασματοσκοπίας περιλαμβάνονται και περιπτώσεις όπου οι διαφορές μεταξύ αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου δεν ήταν στατιστικά σημαντικές αλλά και περιπτώσεις όπου η ογκομέτρηση έδειχνε με σημαντική στατιστική διαφορά λάθος πλαγίωση.

Προτού καταφύγουμε στον σχολιασμό του πίνακα να αναφέρουμε τι εκφράζει η p-value. Η τιμή αυτή αποτελεί τη στατιστική σημαντικότητα ενός αποτελέσματος και είναι η πιθανότητα της διαφοράς για παράδειγμα μεταξύ των μέσων τιμών σε ένα δείγμα η τιμή αυτή να εμφανίστηκε από καθαρή τύχη και ότι στον πληθυσμό από τον οποίο το δείγμα προήλθε, καμία τέτοια σχέση ή διαφορά δεν υπάρχει. Χρησιμοποιώντας λιγότερο τεχνικούς όρους, κάποιος θα μπορούσε να πει ότι η στατιστική σημασία ενός αποτελέσματος μας λέει κάτι για το βαθμό στον οποίο το αποτέλεσμα είναι "αληθινό". Πιο τεχνικά, η τιμή της p-value αντιπροσωπεύει έναν δείκτη της αξιοπιστίας ενός αποτελέσματος. Όσο υψηλότερη είναι η τιμή της p-value, μεταξύ των μεταβλητών στο δείγμα τόσο μικρότερος είναι ο δείκτης αξιοπιστίας για τη σχέση μεταξύ των αντίστοιχων μεταβλητών στον πληθυσμό. Συγκεκριμένα, η p-value αντιπροσωπεύει την πιθανότητα του λάθους που περιλαμβάνεται στην αποδοχή του παρατηρηθέντος αποτελέσματός. Παραδείγματος χάριν, μια p-value του 0.05 (δηλ., 1/20) δείχνει ότι υπάρχει μια πιθανότητα 5% ότι η σχέση μεταξύ των μεταβλητών που βρίσκονται στο δείγμα μας να είναι "ψευδής".



Το p-value βασικά είναι η πιθανότητα να έχω απορρίψει την αρχική υπόθεση ενώ αυτή είναι σωστή. Για να έχουμε σημαντικά στατιστικά ένα αποτέλεσμα θέλουμε η τιμή του p-value να είναι μικρότερη από 0.05 και άρα έχουμε απορρίψει την μηδενική υπόθεση. Η τιμή του p-value εξαρτάται από την τυπική απόκλιση, τον αριθμό του δείγματος και την μέση τιμή.

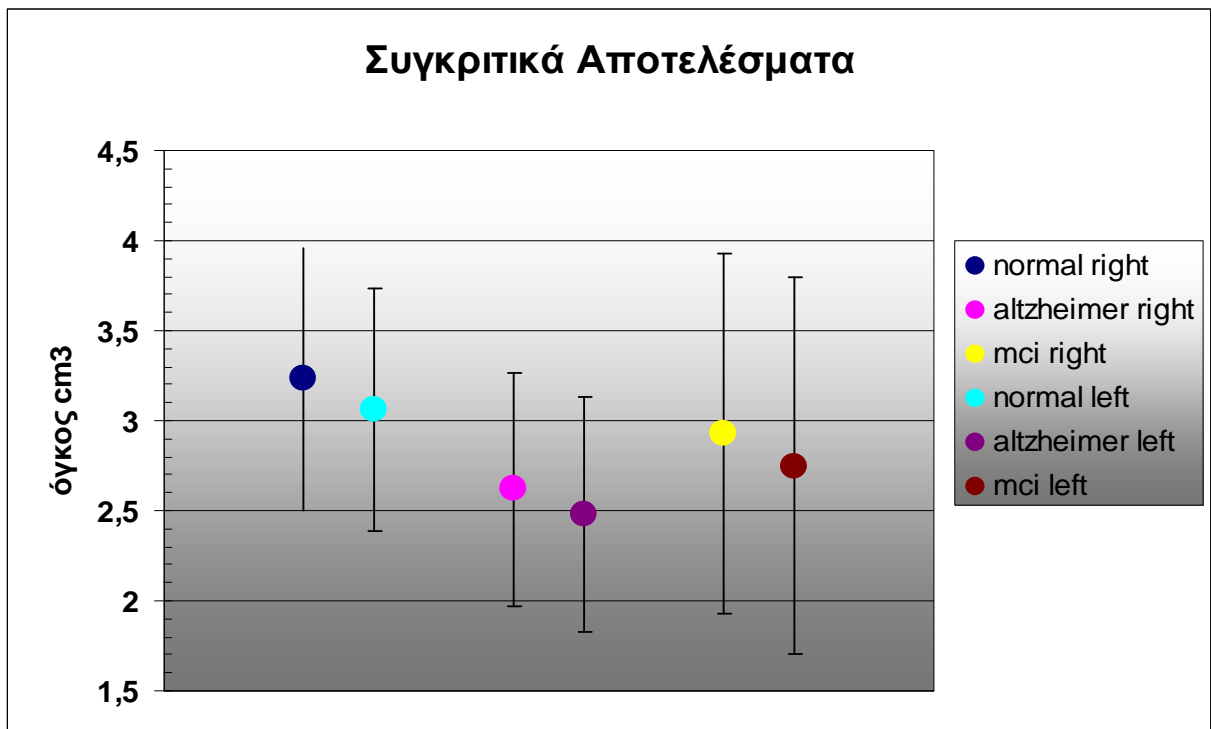
Στην παραπάνω στατιστική μελέτη έγιναν οι υπολογισμοί για δύο p-value. Στην πρώτη περίπτωση συγκρίθηκαν οι τιμές της μέσης τιμής του όγκου του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής και για τα δύο ημισφαίρια δεξι-

αριστερό με την μηδενική υπόθεση ότι οι 2 αυτές μέσες τιμές είναι ίσες. Οι τιμές του p-value που προκύπτουν δείχνουν ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει και μάλιστα με πολύ μικρή έως μηδενική πιθανότητα να έχουμε απορρίψει την μηδενική υπόθεση ενώ είναι σωστή.

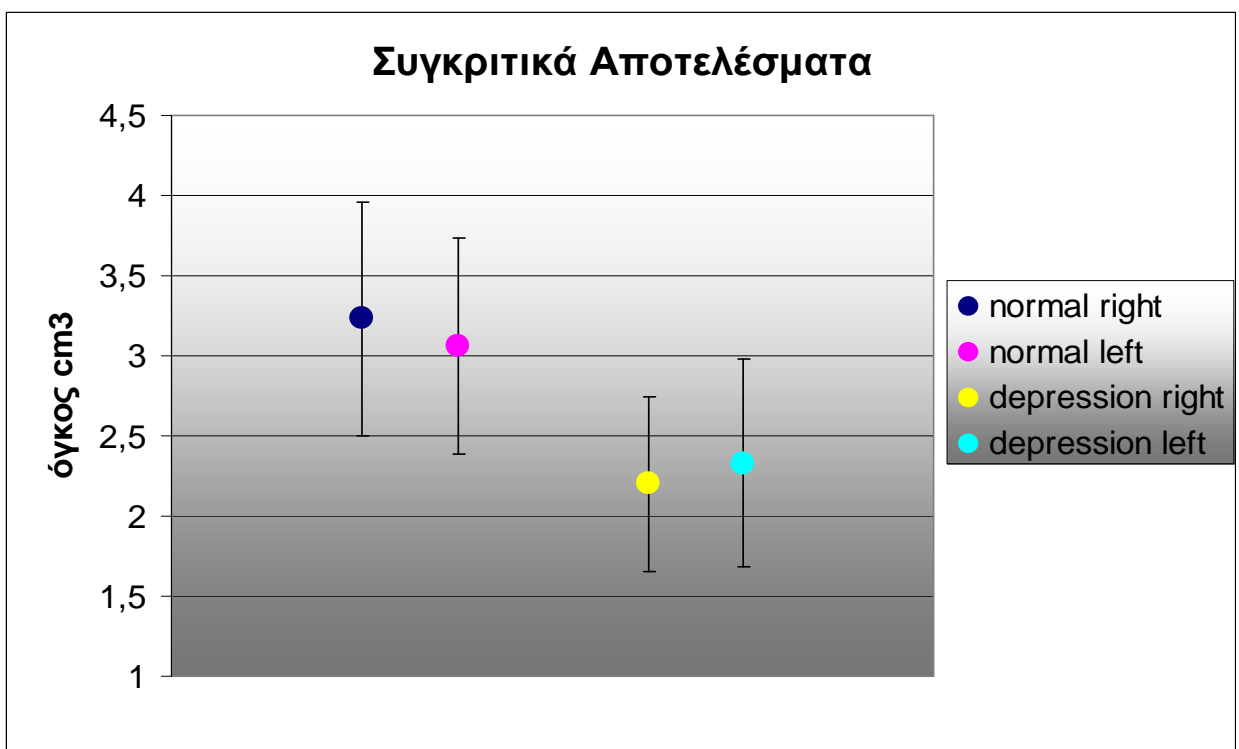
Στη δεύτερη περίπτωση έχουμε υπολογίσει την τιμή του p-value για το κάθε ημισφαίριο ξεχωριστά σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Εδώ σε κάθε ομάδα φαίνεται να απορρίπτουμε την μηδενική υπόθεση ότι δηλαδή οι όγκοι των δομών δεν παρατηρούσαν διαφορά σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Δηλαδή ότι όντως η παθολογία της ασθένειας φαίνεται να επηρεάζει τις δομές του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής τόσο για αλτσχάιμερ όσο και για κατάθλιψη. Στην περίπτωση εντούτοις του MCI φαίνεται να μην απορρίπτουμε την μηδενική αυτή υπόθεση αφού οι τιμές του p-value είναι 0.145 και 0.16 για δεξί και αριστερό ημισφαίριο αντίστοιχα. Οι τιμές αυτές υπερβαίνουν το 0.05 που ήταν και το κατώφλι για διαφοροποίηση από τους υγιείς μάρτυρες.

Ο Πίνακας 1 παραθέτει λεπτομερώς την στατιστική ανάλυση των ογκομετρικών μετρήσεων και την σύγκρισή τους με τα συμπεράσματα της Μαγνητικής Φασματοσκοπίας. Κάποια προφανή συμπεράσματα είναι:

1. Υπάρχει σαφής πλαγίωση της παθολογίας στην Νόσο Alzheimer και στην Κατάθλιψη, και συγκεκριμένα υψηλότερου βαθμού παθολογία στο επικρατούν ημισφαίριο στην Νόσο Alzheimer (αριστερά στους δεξιόχειρες ασθενείς) και στο μη επικρατούν ημισφαίριο (δεξιά σε δεξιόχειρες ασθενείς) στην Κατάθλιψη.
2. Συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες υπάρχει σαφής διαφορά στον όγκο του αριστερού και δεξιού ιπποκάμπου και αμυγδαλής σε όλους τους εξεταζόμενους, συμπεριλαμβανομένων και των υγιών μαρτύρων (p-values 0,0003 - 0.031).
3. Τα αρκετά υψηλά ποσοστά επιτυχίας στην Νόσο Alzheimer και στις Ήπιες Γνωσιακές Διαταραχές (MCI) πλησιάζουν τα επίπεδα μιας Κλινικής Μεθόδου (>75%).



Γράφημα 1: Σύγκριση αποτεσμάτων για φυσιολογικούς μάρτυρες, ασθενείς με κατάθλιψη και πάσχοντες από ήπιες γνωσιακές διαταραχές.



Γράφημα 2: Συγκριτικά αποτελέσματα για ασθενείς με κατάθλιψη και υγιείς μάρτυρες.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα μας με εργασίες των Michael Basso, Jack(1992), Laakso(1995) και Pennanen(2004) για τη νόσο Αλτσχάιμερ παρατηρήσαμε διαφορά στον όγκο των δομών ακόμα και όταν τα συμπτώματα της νόσου ήταν ηπιότερα(MCI). Διαπιστώσαμε ότι στο αριστερό ημισφαίριο η παθολογία της δομής ήταν μεγαλύτερη με μεγαλύτερη ατροφία στους όγκους. Τα αποτελέσματα μας είναι σύμφωνα με τα γενικά συμπεράσματα των παραπάνω επιστημόνων όπως έχουν περιγραφεί στις βιβλιογραφικές αναφορές.

Σε σύγκριση τώρα με την κατάθλιψη τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα. Στην εργασία του Coffee(1993) τα συμπεράσματα ήταν ότι δεν παρατηρείται σημαντική αλλαγή στους όγκους του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής ενώ ο Mervala και οι συνεργάτες του παρατήρησαν μικρότερους όγκους στον αριστερό ιππόκαμπο ενώ ο αμυγδαλοειδής πυρήνας είχε μικρότερο όγκο δεξιά. Στην δική μας περίπτωση παρατηρήσαμε μικρότερο όγκο δεξιά σε σχέση με το αριστερό ημισφαίριο όμως η συμφωνία μας με τη φασματοσκοπία ήταν μόλις 44.4%.

Εκτιμούμε ότι με περισσότερη εξάσκηση και ακριβέστερες μετρήσεις, κάτι που απαιτεί επίσης πολύ καλή γνώση της ανατομίας του ιππόκαμπου και του αμυγδαλοειδούς πυρήνα, θα μπορούσε να είχε υπάρξει και καλύτερη συμφωνία με την Μαγνητική Φασματοσκοπία.

Εδώ να αναφέρουμε ότι οι μετρήσεις που έχουν γίνει από τις οβελιαίες τομές δεν έχουν αναλυθεί καθώς ήταν μικρότερης ακρίβειας από τις μετρήσεις των στεφανιαίων τομών.

Οι ογκομετρικές μετρήσεις των ιππόκαμπων και της αμυγδαλής είναι σχετικά εύκολες, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει σχετική εμπειρία με την ανατομία και τα απεικονιστικά δεδομένα είναι υψηλής ποιότητας (υψηλή αντίθεση προς θόρυβο). Δεν χρειάζεται κάποιο εξειδικευμένο λογισμικό εκτός από το standard λογισμικό που μπορεί να βρει κανείς σε όλους τους σταθμούς εργασίας εξειδικευμένους στην απεικόνιση. Αντίθετα, η ακριβέστερη μεν, ακριβότερη όμως Μαγνητική Φασματοσκοπία απαιτεί ακριβό λογισμικό στον Μαγνητικό Τομογράφο, μαγνητικό πεδίο 1,5 T ή μεγαλύτερο και έναν εξειδικευμένο στην Φασματοσκοπία επιστήμονα για την λήψη και επεξεργασία των φασμάτων.

Τέλος στην συγκεκριμένη μελέτη, και σε αντιδιαστολή με άλλες δημοσιευμένες μελέτες ογκομέτρησης ιππόκαμπων μετρήσαμε τον όγκο του ιπποκάμπου και αμυγδαλοειδούς πυρήνα ως μία οντότητα, γιατί λόγω της γειτνίασης της κεφαλής του ιπποκάμπου με τον αμυγδαλοειδή πυρήνα συχνά είναι δύσκολη η οριοθέτηση του ιπποκάμπου.

Κλείνοντας αυτή την εργασία συμπερασματικά να αναφέρουμε ότι πράγματι η ογκομέτρηση με την κατάλληλη γνώση της ανατομίας των δομών του ιππόκαμπου και της αμυγδαλής μπορεί να αποτελέσει ένα επιπλέον κριτήριο αξιολόγησης για διάγνωση ασθενειών όπως η κατάθλιψη και το αλτσχάιμερ εύκολα και ανέξοδα.

Βιβλιογραφία

1. Εισαγωγή στην ακτινοδιαγνωστική απεικόνιση.
Βιογυλίου Μπενάκη
2. Ιατρικά απεικονιστικά συστήματα. Κ. Νικήτα,
Δ. Κουτσούρης, Σ. Παυλόπουλος.
3. Basic prinisples of MR. Wm. Faulkner
4. Magnetic resonance Imaging (Wikipedia webpage)
5. Introduction to Mri physics (simply physics webpage)
6. Ιατρική Απεικόνιση Διαφάνειες
Κώστας Μαριάς Πανεπιστήμιο Κρήτης
7. Abraham A. Principles of Nuclear Magnetism Oxford
8. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
9. <http://health.howstuffworks.com/mri1.htm>
10. <http://www.biosim.ntua.gr/>
11. Ηλεκτρισμός και Μαγνητισμός. Edward Purcell
12. Μαγνητική τομογραφία. Χαράλαμπου Παπαδόπουλου
13. Callagham PT, 'Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy'
Clarendon Press 1991
14. Chen C-N Hoult DI, 'Biomedical Magnetic Resonance technology' Adam
Hilger 1989
15. Ernst RR, Bodenhausen G, Wokaun A, 'Principles of Nuclear Magnetic
Resonance in one and two dimensions' Clarendon Press Oxford 1987
16. Freeman R, 'A Handbook of Nuclear Magnetic Resonance' Longman
Scientific and Technical 1987.
17. Hornak JP, 'The Basics of MRI' Rochester Institute of Technology 1996-
2004
<hp://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>
18. Slichter CP 'Principles of Magnetic Resonance' Springer-Verlay Berlin
1990.
19. Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός : Φασματοσκοπία και
απεικόνιση. Ε. Καλδούδη.
20. Understanding NMR Spectroscopy, James Keeler, University of
Cambridge, Department of Chemistry, 2002
21. The Basics of MRI, Joseph P. Hornak, Chemistry and Imaging Science, The
Rocheste Institute of Technology, 2002
(<http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>)
22. Magnetic Resonance Spectroscopy of the brain, Jeffry R. Alger,
Department of Radiology, University of California, 2002

23. Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain, Stefan Blüml, Brian Ross, The Anatomical Record.
24. Quality Assessment in in vivo NMR Spectroscopy: II. A protocol for Quality Assessment, W.M.M.J. Bovée, S.F. Keevil, M.O. Leach, F. Podo, Magnetic Resonance Imaging.
25. Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression, M. Mescher, H. Merkle, J. Kirsch, M. Garwood and R. Gruetter, NMR in Biomedicine.
26. Selective point method for performing localized NMR spectroscopy, P.A. Bottomley, U.S. Patent 4480228, 1984
27. Localised proton spectroscopy using stimulated echoes, J. Frahm, K.D. Merboldt, W.J. Hänicke, Magnetic Resonance.
28. Single-Voxel Proton MRS of the Human Brain at 1.5T and 3.0T, Peter B. Barker, David O. Hearshen, Michael D. Boska, Magnetic Resonance in Medicine.
29. Reliable Detection of Macromolecules in Single-Volume ¹H NMR Spectra of the Human Brain, Uwe Seeger, Irina Mader, Thomas Nägele, Wolfgang Grodd, Otto Lutz, Uwe Klose, Magnetic Resonance in Medicine.
30. Understanding NMR Spectroscopy, James Keeler, University of Cambridge, Department of Chemistry, 2002 Magnetic Resonance in Medicine.
31. Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Reveal Differential Hippocampal Changes in Anhedonic and Resilient Subtypes of the chronic Mild stress rat model.
32. Proton magnetic resonance spectroscopy in depression Nare P.Rao
33. Press based proton and single-voxel spectroscopic imaging with very short echotimes using asymmetric RF pulses.
34. nemertes.lis.upatras.gr Φασματοσκοπία και ελαστογραφία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού στην διάγνωση. Φώτιος Βλάχος
35. Διδακτορική διατριβή Κωνσταντίνου Φούντα 'Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της προεγχειρητικής εκτιμήσεως των όγκων του εγκεφάλου με τη βοήθεια της μαγνητικής φασματοσκοπίας πρωτονίου και της ανοικτής χειρουργικής βιοψίας.'
36. <http://irc.cchmc.org/research/spect.php>
37. www.imaio.com/enle-courses/e-MRI/MRS
38. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: Sensitivity, Specificity and Analysis of the incorrect classified Subjects M. P. Laakso
39. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. E. Merval
40. Volumetry of amygdala and hippocampus and memory performance in Alzheimer's disease. Michael Basso
41. Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. Etsuro Mori

42. Ογκομετρική μελέτη εγκεφαλικών σχηματισμών στην μελαγχολική και ψυχωτική κατάθλιψη. Κ. Βασιλόπουλου και συνεργατών.
43. Διπλωματική Εργασία 'Δείκτες ατροφίας στις νευροεκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου. Συγκριτική αξιολόγηση.' Μανουβέλου Στάμω.