

UNIVERZITA KARLOVA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

ZOBRAZOVÁNÍ DISTRIBUCE MOLEKUL VE TKÁNI JAKO  
BIOMARKER PATOLOGICKÝCH STAVŮ

MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.

Plzeň 2017

# Obsah

1. Obecná část .....	4
1.1. Úvod .....	4
1.2. Hodnocení mikrostruktury tkáně pomocí DWI .....	4
1.2.1. DWI v diagnostice mozkové ischemie .....	7
1.2.2. Využití DWI v onkologii.....	8
1.3. Hodnocení koncentrace metabolitů ve tkáni pomocí MRS.....	14
1.4. Zobrazení využívající BOLD efektu.....	18
1.5. Hodnocení perfuze pomocí dynamického kontrastního vyšetření .....	20
1.5.1. Perfuzní CT.....	21
1.5.2. Perfuzní MR .....	21
1.5.3. Perfuzní CEUS .....	22
1.5.4. Hodnocení mozkové ischemie.....	23
1.5.5. Hodnocení nádorových onemocnění .....	24
1.5.6. Další aplikace vyšetření perfuze .....	26
1.6. Hodnocení perfuze pomocí techniky ASL.....	27
1.7. CT s duální energií záření.....	28
1.7.1. Separace materiálů.....	29
1.7.2. Hodnocení plicní perfuze.....	29
1.7.3. Charakterizace nádorové tkáně.....	30
1.7.4. Chemická analýza močových konkrémentů .....	30
1.7.5. Další aplikace DECT.....	31
1.8. Shrnutí a výhledy do budoucnosti.....	31
1.9. Seznam literatury .....	32

2. Publikované práce ..... 39

- 2.1. Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors
- 2.2. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA
- 2.3. Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance
- 2.4. Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point Dixon, multiecho Dixon s T2\* relaxometrií a <sup>1</sup>H MR spektroskopie s T2 relaxometrií
- 2.5. Assessment of myocardial enhancement during coronary CT angiography in critically ill patients
- 2.6. Perfuzní CT jater
- 2.7. Zátěžová perfuzní výpočetní tomografie mozku s podáním acetazolamidu
- 2.8. The assessment of intracranial bleeding with virtual unenhanced imaging by means of dual-energy CT angiography
- 2.9. Iodine Content Analysis Using Dual-Energy Computed Tomography as a Biomarker of Transitional Cell Carcinoma, an Experience with Separation of the Clotted Blood and Tumorous Tissue
- 2.10. Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution

## Použité zkratky

ADC – apparent diffusion coefficient (aparentní difuzní koeficient)  
ASL – arterial spin labeling (značení arteriálních spinů)  
BOLD – blood oxygen level dependent (závislý na kyslíku v krvi)  
CEUS – contrast enhanced ultrasonography (kontrastní ultrasonografie)  
CSI – chemical shift imaging (zobrazování chemického posunu)  
CT – výpočetní tomografie (computed tomography)  
DECT – dual-energy CT (CT s duální energií záření)  
DWI – diffusion weighted Imaging (difuzně vážené zobrazení)  
DWIBS – diffusion weighted whole body imaging with background body supression (difuzně vážené celotělové zobrazení s potlačením signálního pozadí těla)  
EPI – echoplanar imaging (echoplanární zobrazení)  
FDG – fluorodeoxyglukóza  
FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery (inverzní zotavení s potlačením tekutiny)  
FGF – fibroblast growth factor (fibroblastický růstový faktor)  
Glut-1 – glukózový transportér  
HASTE – half fourier acquisiton single shot turbo spin echo  
HCC – hepatocellular carcinoma (hepatocelulární karcinom)  
HIF-1- hypoxia inducible factor 1 (hypoxií indukovaný faktor 1)  
iAUC – initial area under the curve (iniciální plocha pod křivkou)  
 $K^{trans}$  – transferová konstanta  
 $k_{ep}$  – eliminační konstanta  
KL – kontrastní látka  
MR – magnetická rezonance  
MRS – magnetic resonance spectroscopy (spektroskopie pomocí magnetické rezonance)  
NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease (nealkoholové jaterní tukové onemocnění)  
PET – positron emission tomography (pozitronová emisní tomografie)  
PCT – perfuzní CT  
PIRADS – prostate imaging reporting and data system (systém pro zobrazování a popisování prostaty)  
PMR – perfuzní MR  
ppm – parts per milion (díly na milion)  
PRESS – point resolved spectroscopy (spektroskopie s bodovým rozlišením)  
RECIST – response evaluation criteria in solid tumors (hodnocení odpovědi solidních nádorů na léčbu)  
vRECIST – volume RECIST (objemové RECIST)  
STEAM – stimulated-echo acquisition mode (akviziční mód se stimulovaným echem)  
TTP – time to peak (čas do maxima)  
SVS – single voxel spectroscopy (jednoobjemová spektroskopie)  
TAC – time attenuation curve (křivka sycení v čase)  
TE – time to echo (čas do echa)  
 $V_e$  – objemová frakce extracelulárního prostoru  
VEGF – vasoactive growth endothelial factor (vazoaktivní endoteliální růstový faktor)  
 $V_p$  – objemová frakce plazmy  
WHO – World health organisation (Světová zdravotnická organizace)

# 1. Obecná část

## 1.1. Úvod

Zobrazovací metody prodělávají v poslední době rychlý vývoj jdoucí ruku v ruce s rozvojem ostatních medicínských oborů a počítačových technologií. Po roce 2000 se ve stále větší míře uplatňují nové vyšetřovací postupy umožňující hodnotit tkáň nejen z makroskopického pohledu, ale také na úrovni mikroskopické a funkční. Tímto způsobem lze nejen zásadně zpřesnit diagnostiku některých onemocnění, ale také rozpoznat stavy, které nemají zobrazitelný anatomický korelát. Jedním z příkladů je posuzování efektu léčby nádorů. Ten se v některých případech nemusí projevat změnou velikosti patologické masy, ale pouze odlišným charakterem perfuze nebo metabolismu. Jako vhodné řešení takové situace se nabízí využití multiparametrického zobrazování, které kombinuje hodnocení morfologických, funkčních a molekulárních parametrů získaných pomocí různých zobrazovacích metod a přibližuje diagnostické zobrazování konceptu personalizované (nebo také precizní) medicíny, která nehledá jeden univerzální lék na určitou nemoc, ale zohledňuje rozdíly mezi jedinci a jejich onemocněními a snaží se jim léčbu přizpůsobit.

Mezi radiologické metody hodnotící rozložení a pohyby látek, které jsou ve tkáni přítomné přirozeně nebo jsou do ní vpraveny jako indikátor v podobě kontrastní látky (KL) patří zobrazení pohybu molekul vody pomocí difúzně váženého zobrazení (DWI) magnetickou rezonancí (MR), analýza koncentrace metabolitů ve tkáni MR spektroskopií (MRS), hodnocení oxygenace krve pomocí MR (zobrazení BOLD efektu), vyšetření perfuze tkání pomocí dynamických kontrastních metod, nebo pomocí techniky arterial spin labeling (ASL) a výpočetní tomografie (CT) s duální energií záření, které lze využít k separaci substancí ve tkáni na základě rozdílů v absorpci rentgenového záření s různou energií.

## 1.2. Hodnocení mikrostruktury tkáně pomocí DWI

DWI hodnotí změny signálu tkáně spojené s náhodným tepelným pohybem molekul vody, který úzce souvisí s celularitou tkáně [1]. Základními východisky teorií zabývajících se molekulární difúzí jsou Brownův pohyb a Fickův princip. Na ně navázal Albert Einstein, který ve své kinetické teorii prokázal, že tyto dva pouhým okem viditelné jevy spolu souvisejí a jsou následkem pohybu atomů a molekul spjatého s tepelnou výměnou [2]. Míru difuzivity molekul vyjadřuje difúzní koeficient, jehož hodnota pro vodu při 37 °C je  $3,0 \times 10^{-9} \text{ mm}^2/\text{s}$  [3]. Pokud je voda uložena v nádobě je pohyb molekul

zcela volný a omezuje jej pouze její stěna. Distribuce posuvu molekul uvnitř obsahu nádoby pak odpovídá Gaussově křivce. V biologických tkáních, vzhledem k tomu, že obsahují řadu překážek, jako jsou hydrofobní membrány nebo makromolekuly, je difuze molekul vody ve značné míře omezená. Difuzní koeficienty dosahují nižších hodnot a distribuce posuvu není Gaussovská [4,5]. Ve tkáních můžeme rozlišit dva kompartmenty podílející se na difuzi molekul vody – intracelulární a extracelulární. Intracelulární kompartment zahrnuje v cytoplazmu a vnitřek organel, do extracelulárního kompartmentu patří intersticiium, krevní a lymfatické cévy nebo preformované dutiny. Molekuly vody se navíc přesunují mezi oběma prostory přes biologické membrány. V závislosti na druhu tkáně a patologickém stavu se oba kompartmenty různou měrou podílejí na celkové difuzi molekul vody, kterou zobrazujeme. Například u mozkové ischemie dochází v akutní fázi k intracelulárnímu edému, který je spojen s přesunem tekutiny do intracelulárního prostoru a zvětšováním objemu buněk. Na restrikci difuze se podílí nejen zmenšení extracelulárního prostoru, ale také zvětšení objemu tekutiny uvnitř buněk, kde je její pohyb více omezený. U vysoce buněčných nádorů, které rovněž vykazují restrikci difuze (exemplárním příkladem jsou lymfomy) nacházíme velký počet menších buněk s relativně velkými organelami a těsným mezibuněčným prostorem. V organizované tkáni, jako je například bílá hmota mozková nebo dřevě ledvin, probíhá difuze za normální situace převážně v jednom směru. Pokud měříme difuzi ve více směrech, je možné zobrazit tenzory difuze molekul vody a například rekonstruovat průběh mozkových drah [5, 6].

Pomocí magnetické rezonance lze mapovat difuzi molekul vody ve tkáni na základě prostorové a časové variace magnetického pole generovaného pomocí gradientních pulzů. Měření je velmi citlivé, protože umožňuje rozlišit přesuny molekul v řádu mikrometrů. Pro srovnání, rozlišení standardních MR obrazů se pohybuje v řádu milimetrů. Možnost měření difuze pomocí MR publikovali poprvé, ještě před érou zobrazování, v roce 1954 Carr a Purcell [7]. V roce 1965 Stejskal a Tanner představili schéma pulsního spinového gradientního echa, které měření difuze usnadnilo a stalo se základem pro většinu do současnosti užívaných technik. Metoda je založená na aplikaci dvou gradientních elektromagnetických pulzů oddělených  $180^\circ$  pulzem. V úvodu sekvence je aplikován  $90^\circ$  pulz, díky kterému se precesní pohyby rotující protonů dostanou do stejné fáze. Po aplikaci gradientního pulzu se v závislosti na pozici vůči gradientu buď zrychlí anebo zpomalí a rozfázují se. Poté je  $180^\circ$  pulz otočí kolem vertikální osy. Následně aplikovaný druhý gradientní pulz způsobí, že u molekul vody, které se nacházejí ve stejné pozici, jako na začátku, dojde ke stejné změně rotace jako po aplikaci prvního gradientního pulzu a ocitnou se opět ve fázi. V molekulách, které se přesunuly do jiného místa, je změna rotace vyvolaná druhým gradientem jiná než po prvním gradientním pulzu a precesní pohyby magnetických polí protonů se dostanou mimo fázi, což způsobí snížení signálu, které je úměrné míře pohybu molekul a také síle aplikovaného gradientu [8,9].

Ztráta signálu je funkcí takzvané  $b$  hodnoty, která vyjadřuje míru difuzního vážení obrazů. Čím je  $b$  hodnota vyšší, tím jsou obrazy citlivější k difuzi molekul vody a naopak. Pokud je  $b$  hodnota 0 s/mm<sup>2</sup>, odpovídají obrazy T2 váženým. Problémem obrazů s nízkou  $b$  hodnotou je prosvěcování T2 obrazu, který může arteficiálně zvyšovat intenzitu signálu [10]. Tento efekt je možné eliminovat pomocí exponenciálních map. Dalším problémem difuzního zobrazování jsou další pohyby ve tkáních na makroskopické i mikroskopické úrovni. Kromě pohybů způsobených dýcháním a pulzacemi (které lze do značené míry překonat rychlými sekvencemi a synchronizací se srdeční akcí nebo dýcháním) sem patří především mikroperfuze. Ta ovlivňuje nejvíce obrazy s nižší  $b$  hodnotou – do 200 až 300 s/mm<sup>2</sup> [11]. Difuzně vážené obrazy jsou poměrně náchylné k nízkým hodnotám poměru signál – šum. Z tohoto důvodu se doporučuje použít sekvence s krátkým časem do echa (TE) a co největších gradientů. V tom mají výhodu 3T přístroje. Poměr signál/šum je také příznivější při použití větší šířky pásma.

V současných moderních systémech se Stejskal-Tannerova technika v podobě, ve které byla původně publikovaná, využívá jen zřídka. Setkáváme se s jejími modifikacemi využívajícími jiné typy nebo počty gradientních pulzů u nichž je výpočet  $b$  hodnoty ve skutečnosti komplikovanější.

Aby bylo možné difuzi vody kvantifikovat, byl zaveden aparentní difuzní koeficient (ADC), který je počítán z hodnot intenzity signálu o minimálně dvou různých  $b$  hodnotách obvykle v intervalu 0-1000 s/mm<sup>2</sup> [3]. Výsledné hodnoty mohou být vyjádřeny číselně nebo pomocí parametrické mapy zobrazující ADC ve všech voxelech vyšetřené oblasti převedené do šedoškálového nebo barevného obrazu. Jak již bylo uvedeno, na výsledné hodnotě ADC se kromě difuze molekul vody podílí i mikroperfuze [11]. Z tohoto důvodu jsou zkoumané nové matematické modely, které dokáží vliv mikroperfuze eliminovat, například biexponenciální model [12, 13].

Kromě ADC map se také využívají výše zmíněné exponenciální mapy, zobrazující negativní exponenciál ADC. Vypočítají se jako podíl intenzity signálu v obrazech s nevyšší  $b$  hodnotou a intenzity signálu. Kontrast obrazů má stejné vlastnosti jako na obrazech s vysokou  $b$  hodnotou, ale je eliminován efekt prosvěcování T2 obrazu.

První popsanou praktickou aplikací DWI bylo v roce 1984, ještě před érou KL pro MR, odlišení jaterních hemangiomů od maligních nádorů [3]. Tehdy používané sekvence ovšem byly velmi pomalé a výrazně zatížené pohybovými artefakty. Proto se DWI zprvu zdálo být spíše zklamáním než perspektivou. To se změnilo po zavedení echoplanárního zobrazení (EPI), které bylo uvedeno do praxe v 90. letech minulého století. Díky své rychlosti zčásti vyřešilo problémy s pohybovými artefakty a nehomogenitami magnetického pole a umožnilo rychlejší rozvoj zobrazování difuze i v oblastech mimo mozek [14]. I když je možné difuzně vážené zobrazení aplikovat i na jiné druhy pulzních sekvencí,

je EPI stále nejpopulárnější technikou v této oblasti. Přes uvedené pokroky bojuje zobrazování pomocí DWI, zejména v oblasti hrudníku a břicha, stále do určité míry s pohybem vyšetřovaných struktur a susceptibilitou. Z tohoto důvodu byly v nedávné době vyvinuty speciální sekvence s vysokou rozlišovací schopností a nízkou citlivostí k susceptibilním artefaktům jako jsou multi-shot difuzně vážené sekvence. Příkladem je RESOLVE (Siemens, Erlangen, Německo) nebo DWI with segmented EPI (Philips, Eindhoven, Nizozemí) [15]. V některých případech se používají jiné než echoplanární sekvence, například HASTE DWI (Siemens) a PROPELLER DWI (GE, Milwaukee, Wisconsin, USA). Další možností jsou difuzně vážené celotělové sekvence s potlačením signálu pozadí (diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression) určené pro celotělové zobrazení bez nutnosti synchronizace s dechovými pohyby, například REVEAL (Siemens), DWIBS (Philips), enhanced DWI (GE). Především poslední zmíněná skupina technik znamená průlom v difuzně váženém zobrazování a výrazně zlepšuje jeho použitelnost v oblastech zatížených pohybem. Je založená na skutečnosti, že i když se břišní a hrudní orgány během vyšetření pohybují, konají tak synchronně a jejich pohyby jsou cyklické. Zatímco způsobují pohybové rozmazání obrazů, neovlivňují významněji signál DWI [16].

#### 1.2.1. DWI v diagnostice mozkové ischemie

Výhodou DWI při diagnostice mozkové ischemie je možnost zobrazit časně i relativně malé infarkty. Konvenční sekvence nemusí v prvních šesti hodinách po začátku onemocnění zobrazit žádné změny. Oproti tomu v difuzně vážených obrazech dochází již v prvních minutách ke zvýšení signálu a snížení hodnoty ADC díky nastupujícímu intracelulárnímu edému. Hodnota ADC je nejnižší během prvních čtyř dnů. Poté se začne vytvářet vazogenní edém, při němž voda uniká z cév do extracelulárního extravaskulárního prostoru, zvětší se tak mezi buněčný prostor a ADC se zvyšuje. Týden až dva týdny po začátku ischemie dochází k pseudonormalizaci, kdy je hodnota ADC je podobná okolní tkáni. Po dvou týdnech se začíná zvyšovat nad úroveň okolí [17]. Díky popsaným změnám je možné ischemii nejen časně detekovat, ale také určit její stáří [18]. Pro časnou ischemii trvající méně než 6 hodin je typická přítomnost restrikce difuze a negativní nález na T2 nebo FLAIR obrazech. Byly ale publikované i případy, kdy je difuzně vážené zobrazení v prvních 24 hodinách falešně negativní. Častěji se tento problém vyskytuje u malých infarktů v zadní cirkulaci [19].



### 1.2.2. Využití DWI v onkologii

Při diagnostice nádorových onemocnění posuzujeme pomocí DWI celularitu tkáně, která je nepřímo úměrná ADC. Pokud problém zjednodušíme, lze říci že ve viabilní nádorové tkáni je ADC obvykle snížený a pokud dojde k nekróze jeho hodnota následkem ztráty integrity membrán zvyšuje. Výše uvedené skutečnosti lze využít při vyhledávání maligních nádorů, jejich bližší charakterizaci a hodnocení účinku léčby. Při odlišení benigních a maligních lézí bohužel není DWI zcela spolehlivé. I když se většina autorů shoduje na rozdílech v ADC u obou skupin (maligní nádory je mají nižší), řada k tomu dodává, že existuje významný překryv hodnot [20-22]. Pokud je ovšem maligní onemocnění již prokázané, může ADC dobře reflektovat jeho biologické chování, pomoci při bližší charakterizaci a být i využitelným prognostickým biomarkerem [23]. Na základě stanovení míry úbytku restrikce difuze souvisejícím s nekrózou tkáně lze provádět hodnocení léčebné odpovědi. Efekt v DWI se může projevit dříve než zmenšení velikosti nebo snížení kontrastního sycení. Řada nádorů má však smíšenou strukturu danou kombinací viabilní nádorové tkáně, granulační tkáně a nekrózy, jejíž hodnocení je komplikované. Z tohoto důvodu jsou zaváděny nové způsoby hodnocení, jako je analýza subtrahovaných obrazů nebo koregistrace ADC map před léčbou a po léčbě, které zvýrazňují rozdíly ve srovnávaných obrazech a zlepšují kvalitu hodnocení i v případech výrazné heterogenity struktury.

#### 1.2.2.1. Vyhledávání maligních nádorů

Difuzně vážené obrazy poskytují velmi dobrý kontrast mezi vysoce celulární nádorovou tkání a potlačeným pozadím, proto je lze s výhodou použít při detekci maligních onemocnění [24]. Tento efekt je známý u nádorů jater. Obrazy s nízkými hodnotami mají díky vysokému signálu ložisek a potlačení signálu cév vyšší senzitivitu při detekci maligních jaterních nádorů než T2 vážené obrazy. Benigní léze oproti tomu mají intenzitu signálu podobnou normálnímu jaternímu parenchymu [25]. Více studií prokázalo, že DWI zlepšuje senzitivitu při detekci jaterních metastáz i v kombinaci s postkontrastním vyšetřením za použití hepatocytární specifické KL (Gd-EOB-DTPA) [26,27]. Oblastí, kde se DWI standardně využívají k detekci nádorů je prostata. Difuzně vážené obrazy mají vyšší senzitivitu než T2 vážené obrazy. Nejlepším způsobem je ale, v soulasu s naším vlastním pozorováním, hodnocení jejich kombinace, které je základem klasifikace PIRADS určující pravděpodobnost malignity u ložiskových lézí [28,29]. Dle aktuální PIRADS 2 jsou difuzně vážené obrazy prvořadě v periferní zóně [30].

Vzhledem k možnosti celotělového zobrazení se nabízí využití DWI při detekci kostních metastáz nebo ložisek mnohočetného myelomu. Difuzně vážené obrazy mají sice vysokou senzitivitu, ale mohou být zatížené falešnými pozitivitami, které snižují specifitu. Ke zvýšení specifity by mohlo pomoci srovnávání intenzity signálu s intenzitou signálu v některých orgánech břicha jako referenční hodnoty [31]. Dle studií srovnávající celotělové DWI se scintigrafií skeletu je zřejmý nárůst senzitivity především u nemocných s větším počtem ložisek [32, 33]. Výhodou je samozřejmě absence ionizujícího záření. Při srovnání s jinými metodami celotělového vyšetření pomocí MR mohou DWI přinést také přesnější informace o postižení hůře dostupných oblastí, jako je sternum a žebra. Na rozdíl od scintigrafie lze zachytit i postižení lymfatických uzlin nebo nádory v jiných částech těla [34,35].

Zajímavou aplikací DWI je detekce plicního tumoru v terénu poststenoticky kolabované plíce. Studie publikovaná již v roce 2009 prokázala, že senzitivita T2 vážených obrazů doplněných o DWI je vyšší než senzitivita samotných T2 vážených obrazů i senzitivita CT [36]. Difuzního vážení bylo použito také pro zvýšení senzitivity MR při detekci peritoneálních metastáz [37] nebo při vyhledávání synchronních tumorů močových cest u karcinomu močového měchýře. Druhá uvedená aplikace byla ale zatížena vysokým procentem falešných pozitivit. Skutečný synchronní tumor byl nalezen pouze v polovině případů positivity na DWI [38].

#### 1.2.2.2. Charakterizace nádorů

Současné zobrazování nádorů mozku standardně zahrnuje DWI a MRS. Stále častěji se také využívá dynamické vyšetření s hodnocením farmakokinetických parametrů. DWI umožňuje zpřesnit hodnocení mozkových gliomů a podle změny restrikce difuze lze hodnotit jejich vývoj v čase nebo reakci na léčbu. Nádory vyššího grade (stupeň III. a IV. dle WHO klasifikace) mají nižší hodnoty ADC než ostatní varianty. Nižší hodnota ADC také ukazuje na větší tendenci k progresi [39]. Mozkové gliomy jsou často heterogenní a pomocí analýzy restrikce difuze je možné odlišit oblasti s nejvyšším grade, ze kterých je například nejvýhodnější provést biopsii. Pokles ADC také při sledování vývoje v čase reflektuje přechod původně nízkostupňového nádoru do vysokostupňového (tzv. upgrading).

Jako přínosný diferenciativně diagnostický znak se přítomnost restrikce difuze uplatňuje u mozkových lymfomů. Tyto nádory, vzhledem ke svému histologickému složení, vykazují zřetelně nižší hodnoty ADC než vysokostupňové gliomy, od nichž mohou být jinak těžko odlišitelné [40-41]. Restrikce difuze je také typickou vlastností meningeomů, což potenciálně může pomoci při odlišení jejich atypických forem o jiných typech nádorů.

DWI je rovněž efektivní metodou při odlišení benigních onemocnění, jako je arachnoideální cysta a epidermoid. Obě léze mohou mít podobné signální charakteristiky v T1 i T2 vážených obrazech. ADC je ovšem u epidermoidů zřetelně nižší než u cyst, jejichž zobrazovací vlastnosti včetně difuzivity molekul vody, jsou shodné s mozkomíšním mokem.

I přes první optimistické zprávy se ukázalo, že DWI neumožňuje jednoznačně odlišit benigní a maligní jaterní léze. Hemangiomy nečiní, až na atypické výjimky, potíže [42]. Mají většinou výrazně vyšší hodnoty ADC. Problémy mohou vznikat při odlišování fokální nodulární hyperplazie nebo adenomu. První práce zřejmě nedostatečně zohlednily skutečnost, že tyto léze, u nichž existuje významný překryv s maligními nádory, byly zařazeny do stejné skupiny s četnějšími hemangiomy, které mají hodnoty ADC výrazně vyšší. Pokud ovšem byly jednotlivé benigní léze hodnocené zvlášť, ukázaly se výše zmíněné problémy a někteří autoři byli dokonce nuceni přehodnotit své původní závěry [43,44]. Naopak u dobře diferencovaného hepatocelulárního karcinomu (HCC), jehož buňky se podobají normálním hepatocytům nemusí být restrikce difuze přítomná. K nárůstu restrikce difuze dochází i u jaterní fibrózy. V jejích pokročilejších stádiích může být zkreslené srovnání difuze v jaterním parenchymu a ložiskovou lézí. V terénu jaterní cirhózy mohou být zdrojem diferenciálně diagnostických problémů kvůli silnému zkrácení T2 relaxačního času také siderotické uzly [45].

Karcinogeneze HCC je vícefázový proces s postupnou progresí od regeneračních přes dysplastické uzly k dobře diferencovanému HCC. Rozlišení jednotlivých typů uzlů je významné kvůli indikaci další léčby a stanovení prognózy. Standardní MR zobrazení nemusí jejich odlišení vždy umožňovat. To platí především pro uzly vykazující nízké sycení KL, jehož míra nemusí vždy reflektovat histologickou stavbu. Pokud jsou při hodnocení využívané obrazy po aplikaci hepatobiliární specifické KL v kombinaci s difuzně váženými obrazy, lze při průkazu maligních uzlů velikosti mezi 10 a 40 mm dosáhnout hodnot senzitivity a specifity vyšších než 90 % [46, 47]. U původně hypovaskulárních ložisek se restrikce difuze také ukazuje jako slibný prediktor přechodu do hypervaskulárního HCC [48]. Více autorů uvádí, že se stoupajícím grade hepatocelulárního karcinomu dochází ke snižování hodnot ADC a míra restrikce difuze koreluje s jinými biomarkery nádorových onemocnění, jako je exprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) nebo mikrovaskulární invaze [49-51]. Jsou ale zmiňované problémy s velkým překryvem hodnot, které neumožňují tuto metodu zatím využít jako náhradu histologie [52]. Vždy je třeba si uvědomit, že snížená hodnota ADC se vyskytuje i u dalších typů maligních nádorů jater, z nichž nejčastější jsou metastázy nebo cholangiogenní karcinom a v některých případech i u benigních procesů [53]. Další zkoumanou indikací DWI v souvislosti s HCC je odlišení blandního a nádorového trombu v portální žíle, které může být důležitým faktorem při rozhodování o chirurgické léčbě nebo indikaci k transplantaci. Názory na to, zda difuzně vážené zobrazení přináší nebo nepřináší zpřesnění diagnostiky nejsou jednotné. Některé starší studie uvádějí,

že blandní tromby mají významně vyšší hodnoty ADC než nádorové [54]. Novější práce ale docházejí k závěru, že na základě měření ADC nelze spolehlivě obě entity odlišit a spolehlivějším kritériem je velikost nádorové léze a přítomnost sycení patologických hmot [55].

Předoperační rozlišení mezi benigními a maligními nádory ledvin a odlišení jednotlivých histologických typů malignit je, i přes zlepšující se kvality standardních zobrazovacích metod, stále trvající problém. Mezi resekovanými nádory je až třetina benigních [56]. Největší potíže činí rozlišení onkocytomu od světlobuněčného renálního karcinomu, které mohou mít zcela stejné morfologické vlastnosti. Publikované práce uvádějí vyšší ADC u onkocytomů. Až na výjimky se ale autoři shodují na tom, že jejich odlišení od světlobuněčného karcinomu ani při použití této techniky není spolehlivé. Důvodem je patrně vysoká celularita a velká hustota organel v buňkách onkocytomu, které mohou způsobit restrikcí difuze. Podobně jako u jater byly první optimisticky vyznívající práce [45, 57, 58] vystřídané více či méně kritickými, mezi které patří i naše studie [21,59].

Informace o histologickém typu renálního karcinomu jsou důležité pro stanovení léčebného postupu a prognózy [60]. Při odlišování světlobuněčného karcinomu od ostatních typů intrarenálních karcinomů se ADC ukazuje jako spolehlivý parametr. Jak ukazuje i náš výzkum, mezi jednotlivými typy ostatních nejčastějších histologických typů nádorů (chromofobní renální karcinom, papilární renální karcinom a intrarenálním uroteliální karcinom) však nejsou rozdíly signifikantní [21, 61, 62]. Míra difuze molekul vody dle našich zkušeností rovněž do určité míry koreluje s grade nádoru dle Fuhrmanové, které má význam především u světlobuněčného karcinomu. Nádory nižšího stupně (I. a II.) mají vyšší ADC než nádory vyššího stupně (III. a IV.). Histologické hodnocení je přitom založené na morfologii buněčného jádra a nemá přímou souvislost s celularitou. Nádory nízkého grade ale mají objemné buňky s velkým množstvím glykogenu na rozdíl od nádorů vyššího grade, kde je glykogenu méně a přibývá organel. Je možné, že tento rozdíl ovlivňuje intracelulární difuzi, která se podílí na hodnotě ADC [21].

U karcinomu prsu dochází od poloviny 90. let minulého století, i přes stále stoupající incidenci, k pozvolnému poklesu mortality [63], který souvisí nejen se zlepšením léčebných možností, ale také kvalitnější a dostupnější diagnostikou. MR je již delší dobu využívána pro odlišení benigních a maligních změn především u žen po operaci nebo při vyhledávání vícečetných lézí u lobulárního karcinomu. V poslední době začíná být aktuální skrínig rizikových žen s pozitivní rodinnou anamnézou nebo prokázanými genovými mutacemi, jako je BRCA1 a BRCA2 pomocí kombinace mamografie a MR. Práce zabývající se využitím multiparametrického zobrazování, včetně naší, ukazují, že přítomnost restrikce difuze je nejvýznamnějším parametrem při určování dignity léze a jeho senzitivita a specifita předčí farmakokinetickou analýzu i MRS [64-66].

Cílem zobrazovacích metod u karcinomu rekta není obvykle detekce nádoru, ale určení jeho rozsahu a klinického stádia. Správné stanovení stádia je nezbytné pro určení adekvátního léčebného postupu, především pro indikaci neoadjuvantní léčby, která je vhodná u stádií T 3-4. Zde dochází k extramurální invazi, jejíž hodnocení mohou DWI díky vysokému kontrastu oproti normálním anatomickým strukturám nebo jizevnaté tkáni výrazně zpřesnit. Problematické je hodnocení mucinózních typů karcinomů, které díky velkému zastoupení mucinózního materiálu nemusí restriktci difuze vůbec vykazovat [67, 68].

DWI se stalo velmi často používanou metodou v oblasti pánve. Kromě karcinomu prostaty a rekta bylo použité například při hodnocení nádoru močového měchýře od normální stěny a fibrózních změn po léčbě [62,69] nebo při hodnocení gynekologických nádorů [70-72].

Odlišení maligních lymfatických uzlin je velmi zásadní určování stádia maligních nádorů. Metoda je poměrně spolehlivá u větších uzlin, kde se ovšem vyskytují i jiná zobrazovací kritéria malignity. Uzliny malé velikosti jsou ale stále přetrvávajícím problémem [73].

Difuzně vážené obrazy mohou významně pomoci při odlišení nekrotických nebo cystických nádorů od abscesů. Restrikce difuze v tekuté složce abscesů je dobře známým faktem, který se běžně používá v praxi [74]. Existují zde ale výjimky jako je například invazivní aspergilóza, která sice vytváří ložiskové léze, které jsou obdobou abscesů, na rozdíl od nich ale obsahují nekrotickou tkáň a vlákna houby, nikoliv hnis, a je pro ně typické zvýšení ADC [75].

### 1.2.2.3. Hodnocení efektu léčby

Predikce účinku léčby a detekce reziduální nádorové tkáně patří mezi základní úkoly zobrazovacích metod u onkologicky nemocných. Nekróza buněk jako výsledek protinádorové léčby vede k uvolnění difuze molekul vody a zvýšení ADC, které obvykle nastává 1-4 týdny po jejím zahájení. Časový vývoj difuze závisí na druhu léčby. V současnosti je v souvislosti s moderními zobrazovacími metodami často zkoumaná možnost časné predikce efektu léčby, jejímž cílem je časně identifikovat nemocné, kteří z dané léčby nebudou profitovat a vyhnout se u nich například problémům s toxicitou. V iniciální fázi nekrózy tkáně může vlivem preapoptického intracelulárního edému buněk dojít k přechodnému snížení ADC (tzv. pseudoprogrese), které je pak vystřídáno zvýšením odpovídajícím destrukci membrán. Míra tohoto zvýšení koresponduje s mírou léčebné odpovědi. Pozdější pokles ADC naopak znamená progresi nádoru. Schopnost predikce efektu léčby byla prokázána experimentálně i v klinických studiích například u glioblastomu [76], karcinomu rekta po neoadjuvantní léčbě [77,78],

u karcinomu děložního čípku, prsu, jícnu, plic nebo prostaty [79-83]. U některých typů nádorů byla také zkoumaná možnost předpovědi reakce na léčbu podle hodnoty ADC na vstupním vyšetření. Nižší hodnoty ADC se například zdají být prediktorem lepší odpovědi u tumorů horní části gastrointestinálního traktu [84]. Podobné výsledky byly publikované také u pokročilého karcinomu rekta léčeného neoadjuvantní léčbou [85]. Jiní autoři ale publikovali zcela opačné výsledky což ilustruje skutečnost, že se zatím jedná o problematiku, která před eventuálním použitím v klinické praxi vyžaduje další výzkum [86, 87].

DWI se ukazuje jako vhodný biomarker efektu chirurgické a lokoregionální léčby hepatocelulárního karcinomu. Přítomnost restrikce difuze po lokoregionální léčbě umožňuje zpřesnit odlišení rezidua nebo recidivy nádoru od nekrózy vzniklé léčebným zákrokem, která může být značně nehomogenní a v časných fázích je obklopená reaktivním hypervaskulárním zánětlivým lemem někdy až imponujícím jako viabilní nádorová tkáň. Některé výzkumy naznačují, že nižší hodnoty ADC před léčbou mohou být prediktorem vyšší pravděpodobnosti recidivy po resekci a také horšího efektu TACE [50].

#### 1.2.2.4. Zobrazení tenzorů difuze

Zobrazení tenzorů difuze je pokročilou aplikací DWI, která umožňuje na základě analýzy difuzivity molekul vody v různých směrech (v počtu 6-256) hodnotit frakční anizotropii, analyzovat převažující směr difuze a tak například rekonstruovat mozkové dráhy. Frakční anizotropie reflektuje směrovost difuze molekul vody a je vyjádřena hodnotami od nuly do jedné, přičemž nula představuje izotropní difuzi (bez omezení směru) a jedna izotropní difuzi (v jednom směru). Modely drah v bílé hmotě lze vytvářet pomocí deterministických a probablistických metod. Deterministické metody rekonstruují trajektorii dráhy, která je určena převažujícím směrem frakční anizotropie v jednotlivých voxelích. Probabilistické metody předpokládají v každém voxelu izotropní složku a jednu a více anizotropních. Dráhy se rekonstruují na základě pravděpodobnostní distribuce [88]. Tenzory difuze mohou být zobrazeny černobíle nebo pomocí barevného kódování podle převládajícího směru difuze – červená pro pravolevý, zelená pro předozadní a modrá pro kraniokaudální. Traktografie názorně prezentuje anatomické poměry a lépe odliší dislokaci mozkových od přerušení mozkových drah. Tím lze zlepšit předoperační plánování a také lépe posoudit biologickou povahu mozkového nádoru. Klesající frakční anizotropie v peritumorozní tkáni ve srovnání s korespondující oblastí na druhé straně je indikátor nádorové invaze typické pro glioblastom. Vazogenní peritumorozní edém, nacházející se častěji u metastáz, je spojený s dislokací drah bez přerušení [89].

### 1.3. Hodnocení koncentrace metabolitů ve tkáni pomocí MRS

MRS je základní analytická chemická metoda, hodnotící na základě posunu v rezonanční frekvenci tkáně přítomnost určitých látek ve vzorku. Je založená na skutečnosti, že elektrony kolem jader atomů v různých molekulách mění v závislosti na složení mírně magnetické pole a molekuly rezonují na různých frekvencích (tzv. chemický posun). Rezonanční frekvence je lineárně závislá na síle externího magnetického pole, do kterého je zkoumaný vzorek umístěn a gyromagnetickém poměru daného atomu. Velkou výhodou MRS je neinvazivita a s ní spojená možnost analyzovat živé tkáně, aniž by je poškodila. Spektroskopickou analýzu může být prováděná u všech typů atomů, které jsou „MR aktivní“ nejčastěji jsou to protony ( $^1\text{H}$ ), dále jádra fosforu ( $^{31}\text{P}$ ), fluoru ( $^{19}\text{F}$ ) nebo uhlíku ( $^{13}\text{C}$ ). První práce zabývající se spektroskopií byly publikované ještě před érou MR zobrazování. V současnosti dodávají všichni výrobci MR přístrojů sekvenční pro  $^1\text{H}$  MRS. Její použití se posunulo z výzkumných aplikací do běžné klinické praxe a stala se obvyklou součástí multiparametrického zobrazování.

Techniku měření rezonanční frekvence si lze zjednodušeně představit jako ladění rádia. Výsledkem je spektrum, které vyjadřuje posun rezonanční frekvence vůči referenční substanci (například vodě), která je buď součástí těla vyšetřované osoby anebo je uložena ve fantomu (druhá možnost se používá například při vyšetřování karcinomu prsu). Posun se vyjadřuje v jednotkách frekvence (Hz) nebo ppm (parts per milion). Vyjádření v ppm má výhodu v tom, že hodnota je, na rozdíl od Hz, nezávislá na síle magnetického pole. Koncentraci metabolitu odpovídá výška vrcholu na křivce (peaku). Hodnotí se obvykle její integrál. Pokud se měří přímo hodnoty koncentrace metabolitů, je třeba provést korekce [90]. Při interpretaci MRS se často používají poměry metabolitů, například N-acetyl aspartátu a cholinu u nádorů mozku, nebo poměr cholinu a citrátu u karcinomu prostaty.

Dvě základní techniky MRS jsou jednoobjemová spektroskopie (single voxel spectroscopy – SVS) a zobrazování chemického posunu (chemical shift imaging – CSI). Metodou SVS se spektrum měří v jednom objemu zájmu obvykle o velikosti několika kubických centimetrů. Používá se především tam, kde chceme získat celkový přehled o složení tkáně bez nutnosti zohlednění heterogenity její struktury (například při kvantifikaci tuku v jaterní tkáni). CSI měří současně spektra ve více objemech najednou. Z tohoto důvodu jsou do sekvenční zabudované fázi kódující gradienty, které se aplikují v jednom, dvou nebo třech směrech. Tato metoda se více hodí pro heterogenní tkáně jako jsou tumory [91]. Nejznámějšími sekvencemi pro MRS jsou point-resolved spectroscopy (PRESS) nebo stimulated-echo acquisition mode (STEAM). Sekvence PRESS využívá, podobně jako spin-echo k refokusaci spinů  $180^\circ$  pulz. Její výhodou je lepší poměr signál/šum. Sekvence STEAM využívá  $90^\circ$  pulzy a je podobná sekvencím gradientového echa. Umožňuje použití kratšího TE, ovšem za cenu horšího poměru signál/šum.

MRS je nejčastěji využívaná u onemocnění mozku. Z více než 20 metabolitů, které lze detekovat se běžně sleduje N-acetylaspartát (2,0 ppm), kreatin (3,0, 3,9 ppm), celkový cholin (3,2 ppm), laktát (1,3 ppm) a lipidy (1,3 ppm). N-acetylaspartát je druhý nejhojnější metabolit v mozku. Jeho význam není zcela objasněný. Je ale známé, že je potřebný pro syntézu neuropeptidu N-acetylaspartylglutamátu, který je nezbytný pro komunikační funkce neuronů. Za normální situace dává při MRS silný signál a je markerem neuronální aktivity a při posuzování nádorů slouží jako referenční hodnota. K jeho poklesu dochází při různých patologických stavech spojených s destrukcí neuronů. Kreatin je aminokyselina významná při recyklaci adenosindifosfátu na adenosintrifosfát, který slouží jako zásobárna energie především ve svalových a mozkových buňkách. Ukazuje tedy na míru ukládání a přenos energie, jeho pokles je spojen rovněž se zánikem buněk. Zvýšené hodnoty cholinu nacházíme u stavů, které jsou se zvýšenou syntézou nebo naopak degradací biologických membrán. V téměř jakékoliv nádorové tkáni lze prokázat zvýšenou aktivitu cholinkinázy, která zvyšuje přesun cholinu přes membrány a fosfolipázy C a D, které souvisejí s tvorbou a rozkladem biologických membrán. Z tohoto důvodu se zde při MRS nachází se zvýšená koncentrace celkového cholinu. Ve skutečnosti se jedná o trojitý peak složený z cholinu, fosfocholinu a glycerofosfocholinu, jejichž rezonanční frekvence se jen velmi mírně liší (3,2 – 3,3 ppm). Pomocí běžné  $^1\text{H}$  MR nebo  $^{31}\text{P}$  MRS je nelze odlišit. To umožňují ale speciální in vivo a in vitro metody jako je  $^1\text{H}$  oddělená  $^{31}\text{P}$  MRS ( $^1\text{H}$  – decoupled  $^{31}\text{P}$  MRS) nebo metoda přenosu polarizace z  $^1\text{H}$  na  $^{31}\text{P}$  ( $^1\text{H}$  to  $^{31}\text{P}$  polarization transfer method) [91]. Zvýšená hladina laktátu produktu anaerobní glykolýzy, se objevuje u ischemie a zánětu. Volné lipidy se nacházejí v některých typech nádorů. Podle toho, jestli obsahují metylenovou ( $\text{CH}_2$ ) nebo metylovou ( $\text{CH}_3$ ) skupinu, rezonují na frekvencích 1,3 nebo 0,9 ppm. V mozku se nacházejí u některých typů nádorů, jejichž buňky obsahují tukové kapénky. Vyšší hodnoty lipidů se nacházejí také ve tkáních postižených hypoxií, degenerací mitochondrií nebo apoptózou.

U nádorových onemocnění mozku nacházíme se stoupajícím grade pokles N-acetylaspartátu s kreatinem a vyšší hodnoty cholinu, laktátu a lipidů. Nejvyšší koncentrace cholinu lze detekovat v nejrychleji proliferujících oblastech. Zvýšené hladiny lipidů jsou typické pro nekrotické změny, ale vidíme je také v buňkách vysokostupňových gliomů. Vzestup koncentrace laktátu je charakteristický pro oblasti s hypoxií nádorové tkáně způsobené nedostačujícím cévním zásobením.

Zásadním problémem při nádorové diagnostice je, kromě určení jednotlivých histologických typů, odlišení nádorů nízkého a vysokého stupně a odlišení nádorů od nenádorových lézí, které je mohou imitovat. Nejvíce byly tyto možnosti studované u astrocytomů. Některé studie prokázaly vztah mezi stupněm diferenciací a koncentrací cholinu [92]. Jako hranice pro odlišení nízkostupňových a vysokostupňových gliomů je často uváděná hodnota poměru N-acetyl aspartátu a cholinu větší než 1,6 [93]. Ne všechny studie ale tento závěr potvrzují. Další metabolity, které se zdají být přínosné při



stanovení gradu jsou již výše zmíněné lipidy a laktát, ale také myoinositol a glycin. Koncentrace glycinu je vyšší u vysokostupňových gliomů, zatímco nízkostupňové gliomy vykazují vyšší hodnoty myoinozitolu. V praxi kromě rozlišení nízkostupňového a vysokostupňového gliomu může být MRS také přínosná při určení oblasti s nejvyšším grade, která je vhodná k odběru reprezentativní biopsie [94]. MRS jednou z metod s potenciálem rozlišit mezi peritumorozním edémem, u mozkových metastáz a nádorovou infiltrací u gliomů. V případě nádorové infiltrace se v peritumorozní tkáni nacházejí zvýšené koncentrace cholinu a snížené koncentrace kreatinu [95].

Významným problémem u mozkových nádorů léčených radioterapií je rozlišení radiační nekrózy od reziduálního nebo rekurentního nádoru. Žádná z použitých metod MR zobrazení se zatím neukazuje jako zcela spolehlivá. MRS ale, spolu s vyšetřením perfuze, má potenciál zvýšit přesnost rozlišení obou entit. U rekurentního tumoru se nacházejí vyšší hodnoty poměru cholinu a kreatinu, nižší poměry cholinu ku N-acetyl aspartátu a maligní charakter křivky sycení spojený se zvýšenou permeabilitou. Výsledky publikovaných studií ale zatím nejsou konzistentní a uváděné cut-off hodnoty poměrů metabolitů se liší [96].

Určité možnosti skýtá MRS také při odlišování jiných primárních mozkových nádorů od gliomů. Většina negliových nádorů vykazuje, na rozdíl od gliomů, velmi nízké nebo nulové peaky N-acetylaspartátu. Pro meningeom je také typická zvýšená hladina alaninu. To může pomoci především při odlišení jeho atypických forem [97]. U maligních meningeomů byly také popsány vyšší hladiny lipidů [98]. Ty byly prokázány také u lymfomů, což se vysvětluje kumulací makrofágů a zvýšenou koncentrací volných lipidů související s výstavbou membrán [99].

Další patologické stavy mozku, u nichž lze využít informace získané pomocí MR spektroskopie jsou ischemie, infekční a metabolická onemocnění.

V nádorové diagnostice mimo oblast mozku se MRS uplatňuje například u karcinomu prostaty, prsu nebo dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku. Ve všech případech se diagnostika, podobně jako u nádorů mozku opírá o průkaz zvýšené koncentrace cholinu.

Nejvíce koncentrovaným metabolitem v prostatice tkáni je citrát rezonující na frekvenci 2,6 ppm. Jedná se o produkt epiteliálních buněk, který se hromadí ve tkáni. Jeho funkcí je pravděpodobně aktivace spermie a zvyšování jejich mobility. Citrát má v MRS prostaty podobnou funkci jako N-acetylaspartát v mozku. Využívá se jako referenční hodnota pro stanovení koncentrace cholinu. Peak cholinu je z anormální situace nízký (3,2 ppm) a je spojený s peakem kreatinu (3,0 ppm). U 3T přístrojů lze mezi nimi ještě identifikovat peak polyaminů (3,1 ppm), který má vzhled můstku mezi dvěma předchozími. Vyšetření se provádí standardně technikou CSI s pokrytím celého objemu žlázy. U nádorových onemocněních dochází nejen ke zvýšení hladiny cholinu, ale i ke snížení koncentrace

citrátů, který je se díky expanzivnímu chování nádoru nemůže ve tkáni hromadit a také je využíván jako zdroj energie pro proliferující nádorové buňky. V některých případech lze také pozorovat snížení koncentrace polyaminů, což se projevuje výraznější separací peaků kreatinu a cholinu. Jako podezřelý z karcinomu se považuje poměr cholin+kreatin/citrát nad úroveň dvojnásobné hodnoty standardní odchylky. A jako vysoce pravděpodobné zvýšení hodnoty nad její trojnásobek.

Diagnostika karcinomu prostaty za využití spektroskopie je ale spojená s řadou problémů, z tohoto důvodu byla vyřazena z aktuální PIRADS klasifikace. Důvěryhodné vyšetření je náročné na optimalizaci kvality zobrazení a vyžaduje čas a značnou zkušenost vyšetřujícího. Automatizované nastavení parametrů a rychlé techniky hodnocení zatím nedosahují dostatečně konzistentních výsledků. Potíže může činit také nehomogenní distribuce metabolitů v jednotlivých částech žlázy. MR prostaty je často indikované při neprůkazné biopsii u nemocných se zvýšenými laboratorními parametry budícími podezření na nádor. Krvácení po biopsii způsobuje distorze magnetického pole, které mohou významně modifikovat vzhled spektra. Z tohoto důvodu by mělo být MR prováděné po biopsii s co největším odstupem. Pokles koncentrace citrátu pozorujeme také u hormonálně léčených nádorů. Tento nálezní spolu s poklesem hladiny citrátů může být indikátorem efektivní léčby [100].

Publikace zabývající se spektroskopií nádorů prsu uvádějí že pokud je toto vyšetření zapojeno do algoritmu multiparametrického zobrazování, podílí se na zvýšení senzitivity a specificity, i když se jedná o faktor, který je méně významný než hodnocení míry difuze, je přínosnější než farmakokinetická analýza. Vyšší koncentrace cholinu také koreluje s diferenciací nádoru. V naší, ale i jiných studiích měly níže diferencované formy duktálního a lobulárního karcinomu mají významně vyšší hodnoty integrálu cholinu než formy dobře diferencované [69, 101]. Oblast zájmu pro MRS je nutné umístit do prsu až po provedení dynamického kontrastního vyšetření, které určí suspektní lézi. Bylo prokázáno, že ionické KL (dimeglumin gadopentetát, dimeglumin gadobenát a gadoterová kyselina) interagují s cholinem a mohou až o 40 % snížit jeho peak při MR spektroskopii. Z tohoto důvodu jsou preferované neionické KL. U chemoresponzivních pokročilých nádorů může pacientka profitovat z neoadjuvantní léčby, která sníží stádium nádoru a umožní provedení prs šetřícího chirurgického zákroku. Pro časnou detekci dostatečné reakce na léčbu, kde nelze použít klasické zobrazovací metody, mamografii a ultrasonografii, se více hodí magnetická rezonance. Technika založená na hodnocení T1 a T2 vážených obrazů a dynamického postkontrastního vyšetření nemá dostatečně spolehlivé výsledky v časných fázích léčby. Z toho důvodu se hledají další cesty, jak posouzení terapeutické odpovědi zpřesnit. Jednou z nich je MRS. Výsledky zatím menších studií na toto téma ukazují, že MRS umožňuje v časném období po nasazení léčby odlišit pacientky s dobrou klinickou odpovědí na neoadjuvantní léčbu [102,103].

U dlaždicobuněčných nádorů hlavy a krku lze spektroskopii využít při předoperačním plánování a stanovení prognózy. Jedna ze studií uvádí silnou pozitivní korelaci mezi poměrem cholinu a vody a akumulací 18-F fluorodeoxyglukózy při PET a negativní korelaci s farmakokinetickými parametry  $k_{ep}$  a  $V_e$  [104].

Chronická jaterní onemocnění jsou v populaci stále častější. Pokud nejsou včas zachycená a léčená, mohou vést k rozvoji jaterní fibrózy a cirhózy s komplikacemi, jako je portální hypertenze, selhání jater a hepatocelulárního karcinomu. Nejčastější z nich je nealkoholové tukové jaterní onemocnění (Non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). Vzhledem k tomu, že metoda zlatého standardu, jaterní biopsie, je invazivní a spojená s rizikem závažných komplikací, jsou zkoumané metody neinvazivní kvantifikace procenta tuku v jaterní tkáni. MRS je v současnosti v této oblasti považována za nejlepší techniku, která dosahuje dostatečné přesnosti [105]. Provádí se obvykle formou SVI s porovnáním výšky peaku vody a tuku. Nevýhodou je, že měření probíhá v malé oblasti jaterní tkáně a nemůže tedy reflektovat nehomogenitu distribuce tuku. Z tohoto důvodu se prosazují další způsoby, jako je Dixonova metoda (two-point Dixon a multi-echo Dixon), které mohou hodnotit celý objem jater s přijatelnou spolehlivostí výsledků. Někteří výrobci dodávají softwarové balíky zahrnující obě metody a umožňující spolu s obsahem tuku na základě T2 nebo T2\* relaxometrie hodnotit i koncentraci železa [106]. První zkušenosti s využitím jednoho z nich a srovnání významu jednotlivých metod při kvantifikaci jaterní steatózy a siderózy bylo také předmětem jedné z našich publikací, která také potvrzuje, že výsledky vyšetření pomocí Dixonovy metody má srovnatelné výsledky s MR spektroskopii, ale Dixonova technika navíc umožňuje lépe posoudit játra s nerovnoměrnou distribucí tuku [107].

#### 1.4. Zobrazení využívající BOLD efektu

Zobrazování BOLD (blood oxygen level dependent) efektu je základní metoda funkčního zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance. Používá se pro vizualizaci anatomických struktur zapojených do procesů vnímání, řízení motoriky a myšlení. Metoda je založená na rozdílech signálu způsobených změnou koncentrace oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu v krevním řečišti, ke které dochází po aktivaci neuronů (BOLD efekt). Magnetické vlastnosti molekuly železa závisí na stavu elektronů. Železo v deoxyhemoglobinu obsahuje čtyři nepárové elektrony a z tohoto důvodu se chová paramagneticky. Jeho přítomnost ve tkáni způsobí lokální defázování protonů, a tak snižuje signál v T2\* vážených obrazech. Oxyhemoglobin neobsahuje žádné nepárové elektrony, proto je její molekula diamagnetická. Aktivita mozkové tkáně je spojená s aktivním přesunem iontů přes membrány, který

vyžaduje přísun energie v podobě glukózy. Ta ovšem není v neuronech skladovaná a poptávka po ní musí být uspokojena zvýšeným přítokem krve, se kterým je spjatý i vyšší přísun oxyhemoglobinu. Po nástupu aktivity neuronu dochází nejprve k přechodnému poklesu koncentrace oxyhemoglobinu a vzestupu koncentrace oxidu uhličitého a deoxyhemoglobinu. K hemodynamické odpovědi (tedy zvýšení průtoku krve) dojde za 2-6 sekund. V této fázi dojde ke zvýšení koncentrace oxyhemoglobinu, spojenému se vzestupem signálu. Pro zobrazování BOLD efektu se obvykle využívají těžce T2\* vážené gradientní echoplanární sekvence, které jsou schopné rozlišit změny v řádu 1-5 % [108]. Metoda neumožňuje přímo měřit aktivitu mozkové tkáně, ale zobrazuje statistickou mapu, která ukazuje na rozdíl mezi mozkovou aktivitou za určitých podmínek. Obvykle se jedná o srovnání stavu klidu a aktivace zkoumaného centra pomocí zevních podnětů nebo specifických úkolů, které vyšetřovaný dostává. Tato kombinace podmínek se nazývá paradigmatickým funkčním MR. Vyšetření se obvykle provádí ve více cyklech, ve kterých se střídají fáze stimulace a klidu.

Funkční magnetická rezonance mozku se v klinické praxi využívá především při mapování funkčních center mozku před neurochirurgickými zákroky. Je ale také velmi významné při výzkumu neurologických a psychiatrických onemocnění (například schizofrenie) a mapování normálních mozkových funkcí [109].

Stav oxygenace krve je také důležitým faktorem při funkci dalších orgánů. Mezi nejčastěji zkoumané patří ledviny. Funkčně je lze chápat jako dva orgány – kůru a dřev. Průtok krve ledvinou kůrou je velký a zabezpečuje vyšší přísun kyslíku, než je její skutečná potřeba. Oproti tomu průtok krve ledvinou dřev je mnohem menší, její oxygenace je nižší, a proto je méně tolerantní k hypoxii. Porucha intrarenální oxygenace je důležitým determinantem řady akutních i chronických onemocnění. Dochází k ní při sníženém průtoku ledvinovým řečištěm způsobeným cévními onemocněními nebo poruchami funkce endotelu, které vedou ke zvýšení produkce vazokonstrikčních faktorů (například endotelinu) a snížení produkce vazodilatačních substancí (například oxid dusný). Zobrazování BOLD efektu bylo využito při zkoumání patofyziologických změn při stenóze renální tepny, obstrukční uropatii, hypertenzi nebo poškození ledvin při diabetu. V praxi lze takto získané informace využít například při rozlišení reverzibilního a ireverzibilního poškození. U transplantované ledviny je zkoumaná možnost odlišení akutní rejekce a akutní tubulární nekrózy v časném potransplantačním období [110].

## 1.5. Hodnocení perfuze pomocí dynamického kontrastního vyšetření

Určitou informaci o perfuze tkáně je možné získat ze všech zobrazovacích vyšetření, která jsou provedena po aplikaci KL [111]. Tímto jednoduchým způsobem ale nelze získat informace použitelné pro funkční vyšetření. Pokud je třeba přesněji hodnotit stav mikrocirkulace, je nezbytné průchod KL tkání zmapovat ve více fázích. Z takto získaných dat lze pak konstruovat křivky syčení v jednotlivých voxelech reflektující změny koncentrace KL v čase. Hodnocení se provádí pomocí kvalitativních, semikvantitativních a kvantitativních metod. Kvalitativní hodnocení spočívá ve vizuální v analýze křivky syčení. Její tvar umožňuje rozlišit mezi maligními a benigními patologickými procesy podle tvaru křivky. Maligní křivka syčení má rychlý nástup, který je vystřídán vymýváním (wash-out) nebo stagnací KL (plateau). U benigních procesů naopak dochází k pozvolnému syčení až do pozdní fáze. Tento způsob hodnocení se již delší dobu využívá u nádorů prsu a prostaty. Při semikvantitativním hodnocení se měří rozdíl mezi stavem před a po aplikaci KL. Míru kontrastního syčení lze vyjádřit například v procentech. Kvantitativní hodnocení je založené na aplikaci některého z matematických modelů, umožňujícího výpočet farmakokinetických parametrů, které jsou vyjádřené parametrickými mapami nebo číselnými hodnotami. Hovoříme pak o farmakokinetické analýze.

Zobrazení perfuze lze provést více způsoby. Historicky nejstarší je využití metod nukleární medicíny. Perfuze může být v těchto případech vyjádřena pouze relativně na základě srovnání aktivity v místě zájmu a referenční oblasti. V posledním desetiletí je však rutinně využíváno zobrazení perfuze pomocí radiologických metod, především CT, MR a nověji i kontrastní ultrasonografie (CEUS). Oproti metodám nukleární medicíny lze hodnotit více parametrů a v některých případech je i přesněji kvantifikovat. Nejstarší radiologickou metodou používanou k zobrazení perfuze je perfuzní CT. Jeho výhodou je lineární vztah mezi denzitou a koncentrací KL v krvi, na jehož základě lze relativně snadno kvantifikovat farmakokinetické parametry. Nevýhodou je poměrně vysoká radiační zátěž, která může až desetkrát převýšit standardní způsoby skenování [112]. Z tohoto důvodu se v poslední době stále častěji používá perfuzní MR nebo perfuzní CEUS. Ty sice nejsou zatížené radiační dávkou, ale vyšetření je technicky obtížnější a více náchylné k artefaktům.

Perfuzní vyšetření má relativně nízkou míru variability mezi jednotlivými pozorovateli (interobserver variability) i při opakovaných hodnoceních jedním pozorovatelem (intraobserver variability). Podmínkou je ovšem využití shodného softwaru, matematického modelu a protokolu vyšetření [113].

### 1.5.1. Perfuzní CT

Měření tkáňové perfuze pomocí perfuzního CT (PCT), známé od začátku 80. Let minulého století, vychází z hodnocení vztahu mezi vývojem denzity tepen, tkáně a u některých matematických modelů i žil během prvního oběhu jodové KL krevním řečištěm. Základem pro výpočet perfuzních parametrů je křivka sycení v čase (time attenuation curve – TAC) [114]. Ta se sestavuje z měření denzity v sérii opakovaných skenů těsně po rychlé aplikaci malého objemu KL (40-50 ml). Vysoká rychlost aplikace (v rozmezí 5-9 ml/s) je nutná pro vyloučení vlivu recirkulace. Nejstarším matematickým modelem pro výpočet farmakokinetických parametrů je momentová metoda, novější jsou kompartmentová analýza, Patlakova metoda, slope a dekonvoluční metoda. Základními měřenými parametry jsou objem krve (ml/100 g), průtok (ml/min) a střední tranzitní čas (s). Pro posuzování cirkulace je dále možno využít času do maximálního nasycení tkáně, zkráceně času do maxima (s), který vypovídá, podobně jako střední tranzitní čas o rychlosti cirkulace, ale je méně zatížený artefakty a drenážního času (s), ukazujícího na rychlost vymývání KL. Pro potřeby nádorové diagnostiky se využívá parametr permeability (ml/100 g/min), který vyjadřuje míru přestupu KL do extracelulárního extravaskulárního prostoru a v podstatě koreluje s méněcenností stěny novotvořených cév. U jater se používají specifické parametry – arteriální jaterní perfuze (ml/100 g/min), portální jaterní perfuze (ml/100 g/min) a jaterní perfuzní index (%), které lze stanovit pomocí tzv. dual-input slope metody. Podobným způsobem lze také odlišit duální zásobení parenchymu plic [111, 115, 116]. Před érou multidetektorových přístrojů bylo možné vyšetřovat perfuzi pouze v malém objemu tkáně odpovídajícím jednomu nebo několika řežům. Současné přístroje s velkým počtem řad detektorů nebo možností kyvadlových pohybů stolu umožňují provést vyšetření v rozsahu několika desítek centimetrů a zobrazit tak celé orgány nebo větší anatomické oblasti. Podrobněji je teorie, technika a hodnocení perfuzního CT rozebrána v naší monografii [112].

### 1.5.2. Perfuzní MR

Výhodou magnetické rezonance je minimální zátěž nemocného a vysoký tkáňový kontrast, který umožní detekovat léze špatně zobrazitelné jinými metodami a lépe posoudit míru sycení KL. Na druhou stranu technika perfuzní MR (PMR) je složitější než PCT. K zobrazení perfuze lze použít tři metody: T2\* vážené zobrazení susceptibility, T1 vážené dynamické zobrazení a technika arterial spin labeling (ASL). První dvě metody se provádějí po aplikaci KL a podobají se PCT. Největším rozdílem je skutečnost, že u gadoliniové KL neexistuje lineární vztah mezi její koncentrací ve tkáni a intenzitou signálu. Proto

je výpočet perfuzních parametrů složitější a ne vždy je možná kvantifikace. Metoda ASL se provádí nativně.

T2\* vážené zobrazení susceptibilitě hodnotí susceptibilní efekt gadolinia obsaženého ve tkáni, který se projeví zkrácením T2 relaxačního času. Aplikuje se větší objem KL (přibližně dvojnásobek oproti standardnímu vyšetření) vyšší rychlostí (3-7 ml/s). Poté je provedena dynamická akvizice dat během prvního oběhu KL. Křivka sycení, která má ve srovnání s křivkou získanou pomocí CT horizontálně překlopený tvar [108]. Tato technika se používá především v hodnocení mozkové ischemie.

T1 vážené kontrastní zobrazení využívá menší objem KL než u T2\* vážené techniky a nižší aplikační rychlost. KL v tomto případě zvyšuje intenzitu signálu tkáně a vzniká křivka sycení podobná jako při CT vyšetření. Tato metoda má velmi dobré časové rozlišení, ale umožňuje vyšetřit menší objem tkáně než T2\* vážené zobrazení susceptibilitě [117]. Především pro nádorovou diagnostiku je v současnosti nejčastěji využíván Toftsův model, který hodnotí výměnu mezi dvěma základními kompartmenty ve tkáni – intravaskulárním prostorem a extracelulárním extravaskulárním prostorem. Umožňuje stanovit parametry  $K^{trans}$  (obdoba permeability při PCT, jednotka  $s^{-1}$ ),  $k_{ep}$  – eliminační konstanta (přestup KL z extracelulárního extravaskulárního prostoru do cévního řečiště, jednotka  $s^{-1}$ ),  $V_e$  – frakce extravaskulárního extracelulárního prostoru v procentech,  $V_p$  – objemová frakce plazmy v procentech, a  $iAUC$  – iniciální plocha pod křivkou (koreluje s objemem krve). Tato techniku je již běžnou součástí vyšetření nádorů prostaty, mozku nebo prsu [118].

### 1.5.3. Perfuzní CEUS

CEUS využívá k zesílení odrazů z krve suspenzi mikroskopických bublin plynu, které představují výrazná akustická rozhraní a navíc rezonují s ultrazvukovým vlněním, čímž se odrazy ještě více zesilují. Takto lze za pomoci metody pulzního inverzního zobrazení detekovat KL a současně potlačit signál okolní tkáně. Zobrazení perfuze lze provést při prvním oběhu KL nebo v reperfuzi. Při vyšetření během prvního oběhu KL se aplikuje rychlý bolus a snímá se první nasycení oblasti zájmu. Při reperfuzní technice se KL aplikuje pomalou infuzí po dobu několika minut, kdy je dosaženo maximálního nasycení a poté je aplikován destrukční puls o vysoké mechanické energii, který rozbije bubliny v místě zájmu a sleduje se opětovné vysycení tkáně. V obou případech se vyšetření ukládá v podobě videosmyčky s frekvencí několika snímků za sekundu (podstatně vyšší než u PCT a PMR). Perfuzní CEUS se využívá nejčastěji k posuzování míry neoangiogeneze v nádorové tkáni a její změně po terapii. Umožňuje ale také objektivněji posoudit míru a přítomnost vymývání KL, což je typická diferencielně diagnostická známka

maligních tumorů, která při měnící se echogenitě pozadí nemusí být pouhým okem jednoznačně posouditelná. Vzhledem k tomu, že KL není vylučovaná ledvinami, lze ji s výhodou použít i u nemocných s ledvinným selháním.

Perfuzní software vytvoří v oblasti zájmu křivku intenzity videosignálu (video intensity curve), jíž je proložena negativní exponenciální křivka, z níž se počítají parametry perfuze a je možno vytvářet i barevné parametrické mapy. Vzhledem k tomu, že neexistuje jasně daná závislost mezi intenzitou signálu a množstvím krve, neumožňuje perfuzní vyšetření objektivní kvantifikaci perfuzních parametrů, ale jen jejich relativní hodnocení. Základními měřenými parametry jsou procento maximálního nasycení ( $A$ ), čas do dosažení plateau (time to plateau) a rychlost proudění mikrobublin ( $\beta$ ). Z těchto hodnot je možno získat koreláty k perfuzním parametrům známým z perfuzního CT nebo MR. Objem krve koreluje s parametrem  $A$ , průtok koreluje se součinem  $A * \beta$ , čas do dosažení plateau je ekvivalentem času do maximálního nasycení. Z křivky sycení lze rovněž stanovovat střední tranzitní čas, iniciální plochu pod křivkou, rychlost vymývání KL a další parametry. Perfuzí ultrasonografie ale neumí, vzhledem k čistě intravaskulárnímu charakteru KL posuzovat permeabilitu [119].

#### 1.5.4. Hodnocení mozkové ischemie

Časná detekce mozkové ischemie je historicky první aplikací PCT [120]. Dle současných doporučení není povinnou součástí vyšetření u nemocných s cévní mozkovou příhodou, ale je možno ji využít jako doplňující metodu zejména u ischemické cévní mozkové příhody na hranici terapeutického okna a v klinicky nejasných případech.

Při klinických známkách cévní mozkové příhody je metodou první volby CT bez aplikace KL. V akutní fázi slouží především k vyloučení krvácení. V případě ischemického původu příhody (asi 85 % případů) je nález v prvních šesti hodinách buď negativní nebo prokazuje poměrně diskrétní změny, které často nelze jednoznačně interpretovat a neumožňují přesné hodnocení rozsahu postižení. Pokud se zvažuje lokální léčba (mechanická trombektomie), je nutné doplnění zobrazení cév, obvykle formou CT angiografie. Změny je ale samozřejmě také, v případě, že lze vyšetření realizovat bez zdržení, prokázat pomocí MR. Perfuzní vyšetření umožňuje v tomto časném období vyhledat ischemické ložisko a posoudit míru porušení perfuze, což je významné při indikaci léčby (především trombolýzy) a stanovování prognózy nemocného. Základními parametry, které se stanovují je průtok mozkem (CBF), objem krve v mozkové tkáni (CBV) a čas do maxima (TTP). Minimální hodnotou průtoku krve šedou hmotou, která je nezbytná pro zachování funkce neuronů je 50 ml/100g/min, normální objem



krve v šedé hmotě je 4 ml/100 g a tranzitní čas 5 s. Pro bílou hmotu jsou hodnoty průtoku a objemu přibližně poloviční a tranzitní čas je delší. Při redukci mozkové perfuze na hodnoty mezi 50-20 ml/100g/min nebo ml hovoříme o oligémii. Je provázena kompenzatorní dilatací mozkových cév. Projeví se proto mírnou redukcí CBF a nárůstem CBV a prodloužením TTP. Funkce neuronů bývá v tomto stádiu zachována nebo jen minimálně porušená. Při větší redukci perfuze kompenzatorní mechanismy selhávají a dochází k rozvoji ischémie spojené se ztrátou funkce neuronů. Oblast se snížením CBF na 20-12 ml/100g/min se nazývá polostín (penumbra). Neurony zde nejsou ještě strukturálně změněné a jejich poškození je ovlivnitelné léčbou. Nacházíme zde snížení průtoku při zachování CBV a prodloužení TTP. Při poklesu perfuze pod 12 ml/100g/min dochází k ireverzibilnímu poškození mozkové tkáně spojenému s nekrózou buněk. Takto postižená zóna se nazývá jádrem ischémie a je léčbou neovlivnitelná. Při perfuzním vyšetření zde nacházíme výpadek ve všech parametrech [115].

PCT má význam také při detekci spazmů mozkových tepen (například u subarachnoideálního krvácení) a hodnocení cerebrovaskulární rezervy u stenóz mozkových tepen (formou farmakologického zátěžového testu) při posuzování vhodnosti neurochirurgického revaskularizačního výkonu, například bypassu mezi extrakraniální a intrakraniální tepnou. Zkušenostmi s druhou uvedenou indikací se zabývá jedna z našich publikací [121].

#### 1.5.5. Hodnocení nádorových onemocnění

Pro růst primárních i sekundárních nádorů je od velikosti 2-3 mm nezbytná neoangiogeneze. Jejím facilitátorem je nedostatečný přísun kyslíku dalších potřebných látek z okolních tkání. Buňky začínají vytvářet faktory podporující novotvorbu cév, mimo jiné vazoaktivní endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) nebo fibroblastický růstový faktor (Fibroblast growth factor – FGF) a angiopoetiny. Maligní novotvořené cévy mají zpravidla nedostatečně vyvinutou stěnu s defekty, které usnadňují přestup krve do extracelulárního extravaskulárního prostoru projevující se zvýšenou permeabilitou. Velká míra cévní novotvorby je známkou agresivity nádoru a souvisí také s jeho tendencí k diseminaci do dalších částí těla. Na druhou stranu umožňuje efektivní použití cílené léčby, která se zaměřuje na její potlačení (monoklonální protilátka bevacizumab, inhibitor tyrozinkinázy sorafenib a podobně).

Využití perfuzního vyšetření v onkologii vychází ze skutečnosti, že mikrovaskulární změny v nádorové tkáni korelují se změnami parametrů perfuze [122]. U nádorů s vysokou mírnou

neoangiogeneze nacházíme zvýšení průtoku a zvětšení objemu krve, vyšší hodnoty permeability a kratší tranzitní čas. Praktický význam metody spočívá především v hodnocení vývoje mikrovaskularizace v průběhu terapie [123,124]. Efekt léčby se nemusí projevit změnou velikosti ložiska nebo denzity v jedné cirkulační fázi a změna perfuze tak může být podstatně lepším ukazatelem léčebné odpovědi. Optimální je, pokud může být hodnocení provedené v časně fázi po několika úvodních cyklech. Pokud je efekt dostatečný, je léčba dokončena, v opačném případě může být neefektivní léčebná metoda s vysokým rizikem vedlejších účinků, ukončena a nebo změněna [123,125]. Dalšími aktuálně zkoumanými možnostmi perfuzního vyšetření ve vztahu k cílené léčbě je stanovení prognózy ještě jejím zahájením, výběr vhodných kandidátů, nebo časně odhalení rekurence [126].

U imunoterapie (například pomocí preparátů jako je ipilimumab, pembrolizumab a novolumab) dochází v časném období po zahájení léčby u části nemocných k přechodnému zvětšení nádorové masy – pseudoprogresi. Tento efekt je také známý u glioblastomu léčeného chemoterapií a radioterapií. Jeho neodhalení může vést k nesprávnému rozhodnutí o dalším pokračování léčby nebo ke zbytečné indikaci biopsie. Studie zabývající se možností rozlišení pseudoprogrese a pravé progresie u mozkových metastáz maligního melanomu a glioblastomu ukazují, že při PMR se v případech pseudoprogrese zvyšují hodnoty objemu plazmy ( $V_p$ ) a u skutečné progresie jsou signifikantně vyšší hodnoty  $K^{trans}$  [127].

Pomocí vyšetření perfuze lze zefektivit posuzování účinku lokoregionální léčby jaterních (nebo i jiných) nádorů, jako je ablační léčba nebo chemo- či radioembolizace [128]. Absence perfuze svědčí pro její dobrý účinek. Parapetrické mapy lze využít také pro volumetrii reziduální nádorové tkáně a tím zpřesnit hodnocení efektu (vRECIST kritéria) nebo časněji odhalit recidivu. To platí především pro hypovaskulární nádory, jako jsou metastázy kolorektálního karcinomu, kde při standardním zobrazení nemusí být nádorová tkáň dobře detekovatelná.

Změny parametrů perfuze umožňují u některých typů nádorů zpřesnit hodnocení míry diferenciace. Příkladem je hepatocelulární karcinom, kde bylo u dobře diferencované formy oproti středně a špatně diferencované zjištěné zvýšení průtoku, objemu krve a permeability a zkrácení tranzitního času [129]. U astrocytomů byla prokázána souvislost mezi parametry  $K^{trans}$  a  $V_e$  a stupněm diferenciace. Nádory vysokého grade vykazují jejich zvýšení [130]. I když tímto způsobem nelze zcela nahradit histologické vyšetření, může být metoda, mimo jiné, vhodná, při plánování biopsie, kdy u heterogenních nádorů vyhledá vhodná místa pro odběr vzorku a zabrání podhodnocení nálezu. U renálních nádorů lze vyšetření perfuze použít při rozlišení hypervaskularizovaného konvenčního renálního karcinomu od papilárního renálního karcinomu nebo přesněji detekovat přítomnost perfuze

u komplexních cyst. Podobně jako u difuzně váženého zobrazení, není tato metoda spolehlivá při rozlišení světlobuněčného renálního karcinomu a onkocytomu [131].

Zajímavou možností je využití perfuzního vyšetření jako biomarkeru tkáňové hypoxie. Pokud nádor rychle roste, dostává se do situace, kdy jeho cévní zásobení přestává odpovídat objemu nádorových buněk, koncentrace kyslíku se snižuje na hodnoty nižší než u normální tkáně a dochází k poškození buněčného metabolismu. Jedním z faktorů, který se v podmínkách hypoxie vytváří, je hypoxií indukovaný faktor (HIF-1), který se podílí na komplexním mechanismu hypoxické adaptace nádoru. Kromě jiného má vliv na stimulaci erytropoézy, neoangiogeneze, deregulaci glykolýzy (exprese glukózového transportéru GLUT-1 a hexokinázy) nebo inhibici apoptózy a buněčné diferenciaci. Tyto změny vedou ke vzniku klonů nádorových buněk, které jsou schopné více vzdorovat nedostatku kyslíku a chovají se agresivněji. To má za následek rozšiřování nádoru a jeho metastazování. Hypoxická adaptace nádorové tkáně také souvisí s resistencí na léčbu, především radioterapii. Nedostatek kyslíku totiž snižuje efekt oxidačního stresu na němž je mechanismus účinku terapie ionizujícím zářením závislý. Při perfuzním vyšetření se v těchto případech nachází atypická kombinace snížení průtoku v kombinaci se zvýšením objemu krve (tzv. perfusion mismatch). To je dané vazodilatací, která vzniká jako následek zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého a koncentrace laktátu. Tyto změny se také dají hodnotit kombinací perfuzního zobrazení a PET, kdy na hypoxickou adaptaci nádorové tkáně ukazuje přítomnost vysoké akumulace <sup>18</sup>F FDG v kombinaci se snížením průtoku. Zatím mimo běžnou klinickou praxi existují také radiofarmaka pro PET specifická pro hypoxickou tkáň založená na 2-nitromidazolu. Poznání mechanismu hypoxické adaptace nádorové tkáně vedlo k výzkumu nových léků, které jsou cílené na hypoxickou tkáň, popřípadě zvyšují radiosenzitivitu nádorů nebo difuzi kyslíku do nádorové tkáně [132].

#### 1.5.6. Další aplikace vyšetření perfuze

Perfuzní vyšetření myokardu je prováděné ve velké míře pomocí metod nukleární medicíny. V současnosti ale zaznamenáváme posun k jednodušším technikám, jako je vyšetření pomocí dynamické kontrastní CT nebo MR, které umožňují semikvantitativně detekovat oblasti s poruchou perfuze myokardu a zároveň přinášejí anatomickou informaci. Velkou výhodou perfuzního CT je možnost kombinace s CT koronarografií, která obvykle perfuznímu vyšetření předchází. Perfuzní vyšetření lze provádět i po farmakologické zátěži navozené intravenzně podanou vazoaktivní látkou (regadenoson) u nemocných kde není jasné jaký je vztah mezi nálezem na věnčitých tepnách a poruchou perfuze srdečního svalu nebo před velkými cévními rekonstrukčními výkony. Před

vyšetřením v zátěži musí být provedená CT koronarografie, která vyloučí významné postižení kmene levé koronární tepny spojené s významným rizikem fatální akutní ischemie myokardu. Dalším potenciálním přínosem CT koronarografie před zátěžovým perfuzním vyšetřením je odhalení negativních nálezů nebo minimálních změn, u nichž není pravděpodobné funkční postižení myokardu a zátěžové vyšetření není nutné [133]. Informaci o distribuci nasycení KL a tedy i změněné perfuzi myokardu je možné získat i z pouhé CT angiografie koronárních tepen. Využívá se toho zejména u pacientů v kritickém stavu například při akutním bezvědomí neznámého původu, s poraněním nebo při vyšetřování nejasných bolestí na hrudi [111].

Neinvazivní diagnostika jaterní fibrózy a cirhózy pomocí zobrazovacích metod je problematická a vyžaduje speciální techniky. Na základě běžného anatomického zobrazování lze detekovat pouze pokročilá stadia onemocnění, kde již obvykle není možné terapeuticky zakročit. Zlatým standardem v neinvazivní diagnostice jaterní fibrózy je v současnosti MR nebo ultrazvuková elastografie. Na úrovni mikrocirkulace dochází následkem zvýšené produkce vaziva k takzvané kapilarizaci sinusoid spojenou s defenestrací a obliterací Disseho prostoru. To se projevuje redukcí portální perfuze, zvýšením arteriální perfuze a prodloužením tranzitního času. Změny farmakokinetických parametrů korelují se stádiem jaterní fibrózy a s Childovou-Pughovou klasifikací. Toto hodnocení se ale, vzhledem k relativně velké radiační zátěži, provádí obvykle jako vedlejší výstup vyšetření za účelem charakterizace hepatocelulárního karcinomu, kdy mimo jiné může sloužit jako pomocná metoda při stanovení funkční rezervy v rámci předoperačního plánování [134].

Skutečnost, že je KL vylučovaná ledvinami dala vznik myšlenky kvantifikace glomerulární filtrace pomocí perfuzního vyšetření. Pro tyto účely je vhodný Patlakův farmakokinetický model, který předpokládá jednosměrný transfer indikátoru mezi krví v cévách a extracelulárním prostorem. KL z cév je poté vymyta, její zbytek v parenchymu odpovídá množství v extracelulárním prostoru a koreluje s mírou glomerulární filtrace. Ta se počítá jako podíl permeability a objemu ledvinné kůry, který lze změřit volumetrií. Nevýhodou je samozřejmě použití nefrotropní KL, které je u nemocných s poruchou funkce ledvin kontraproduktivní [135].

## 1.6. Hodnocení perfuze pomocí techniky ASL

Metoda ASL umožňuje vyšetřit perfuzi v oblastech s vyšším průtokem bez použití KL pomocí magnetického označení arteriální krve před přítokem do oblasti vyšetření. Toho se dosáhne aplikací 180° inverzního pulzu. Výsledkem je opačná magnetizace vody. Ta za určitý čas, který odpovídá TTP, přitéká do oblasti měření a snižuje magnetizaci krve a tkáně, která ji obsahuje [136]. Prakticky se ASL využívá především při hodnocení mozkové ischemie, ale objevují se i práce zabývající se jejím využitím

v ostatních částech těla, například u onemocnění ledvin. ASL může být použité také pro perfuzní funkční MR mozku.

Jsou známé dvě techniky ASL, kontinuální a pulzní. U kontinuální ASL se používá delší radiofrekvenční pulz průběžně označující arteriální krev až do dosažení ustáleného stavu ve tkáni. Tato metoda umožňuje dosáhnout vyššího kontrastu, může ale být zatížená chybou způsobenou efektem magnetizačního transferu, který vzniká při dlouhých radiofrekvenčních pulzech a vede k nadhodnocení objemu krve. Pulzní ASL je technicky jednodušší. Používá opakované krátké radiofrekvenční pulzy označující tenčí vrstvy tkáně. Oproti kontinuálním ASL sice dosahuje nižšího kontrastu, ale není zatížená rizikem nadhodnocení perfuze. Určitým kompromisem s dobrou efektivitou označování krve a současně nízkým poměrem signál-šum je novější technika zvaná pseudokontinuální ASL. Pomocí ASL lze běžně hodnotit parametr objem krve. Existují také i způsoby, jak pomocí ASL hodnotit průtok krve a tranzitní čas, zatím ale běžně klinicky používané [137].

## 1.7. CT s duální energií záření

Běžné CT vyšetření se provádí pomocí jednoho svazku záření emitovaného jednou rentgenkou a detekovaného jednou sadou detektorů. Absorbce rentgenového záření ve tkáni se kvantifikuje pomocí Hounsfieldových jednotek nebo pomocí šedoškálového obrazu. Principem CT s duální energií záření (DECT) je skenování pomocí záření se dvojí energií. To může být realizované buď systémem se dvěma rentgenkami a dvěma sadami detektorů (dual source DECT – Siemens), pomocí jedné rentgenky, u které je rychle přepínaná hodnota napětí nebo pomocí systému s jednou rentgenkou a dvěma řadami detektorů (single source DECT - GE), z nichž jedna je citlivá k záření o nízké energii a druhá k záření o vysoké energii (detector based spectral CT - Philips). Výsledkem jsou vždy dvě sady dat získané při odlišných hodnotách kilovoltů. Pokud jsou například použity hodnoty napětí na rentgence 80 a 140 kV, pohybuje se energetické spektrum záření u prvního zdroje mezi 25 a 80 keV a u druhého zdroje mezi 25 a 140 keV. U vyšších voltáží je navíc ve vyzářeném spektru větší podíl charakteristického záření oproti brzdnému a u nižších je tomu naopak. Za těchto podmínek se míra absorbce rentgenového záření v různých materiálech liší. Z obrazů je navíc možné vypočítat zprůměrované obrazy z různým příspěvkem obrazem o nízké a vysoké energii, které simulují obrazy získané při běžném napětí, například 120 kV, (virtuální monoenergetické obrazy), které lze použít pro běžné hodnocení denzity jako u monoenergetického záření [138].

### 1.7.1. Separace materiálů

Separace materiálů na základě CT s duální energií záření využívá výše zmíněných odlišností atenuačních profilů různých tkání při odlišných energiích záření. Substance s nízkými atomovými čísly (například voda) mají malé rozdíly v absorpci záření s vysokou a nízkou energií fotonů. U materiálů s vysokým atomovým číslem (například jódová KL) je rozdíl větší. Zatímco u kalcia nebo vody absorpce záření se vzrůstající energií absorpce lineárně klesá, u jódové KL je tento vztah nelineární, při nižších energiích (kolem 50 keV) dochází k jejímu výraznému vzestupu. Pro dekompozici materiálů se používají techniky dvoumateriálové a třímateriálové dekompozice. Výsledkem zpracování dat jsou mapy materiálové hustoty [139,140]. Ze všech možných druhů materiálově specifických obrazů se v praxi nejvíce využívají mapy distribuce vody a mapy distribuce jódu (umožňující kvantifikovat obsah jódu v mgI/ml). Mapy distribuce vody, takzvané virtuální nativní zobrazení, vytvářejí z postkontrastních obrazů simulované nativní obrazy a jejich hlavní význam spočívá ve zkrácení vyšetřovacího času a snížení radiační zátěže vyšetřovaných osob v případech, kdy je za jinak nezbytné provést nativní i postkontrastní vyšetření. Dalšími námi publikovanými příklady praktického použití je detekce mozkového krvácení z obrazů CT angiografie, nebo rozlišení nádorové tkáně od koagul u tumorů močových cest [141, 142]. DECT je schopná rovněž vyřešit problémy s rozlišením prosakující KL a krvácením nemocných po intraarteriální tromboembolii mozkových tepen.

### 1.7.2. Hodnocení plicní perfuze

Klasickým způsobem zobrazení ventilačních a perfuzních změn v plicním parenchymu je provedení ventilačně-perfuzní scintigrafie. Pokud je při CT vyšetření použita duální energie záření, je dle našich publikovaných zkušeností možné při srovnávání map distribuce jódu a minimum intensity projection rekonstrukcí získat obdobné informace a rozlišit tak onemocnění jako je plicní embolie (podle závažnosti normální nebo redukováná perfuze při normální ventilaci), onemocnění malých dýchacích cest nebo emfyzém (redukováná perfuze a zvýšený obsah vzduchu), intersticiální edém (zvýšená perfuze a redukováný obsah vzduchu) a intersticiální plicní onemocnění (redukováná perfuze a redukováný obsah vzduchu). Výhodou CT oproti metodám nukleární medicíny je možnost korelace zjištěných funkčních změn s anatomickým zobrazením, které se vytváří ze stejné sady dat [143].

### 1.7.3. Charakterizace nádorové tkáně

DECT přináší díky možnosti vytváření map distribuce jódu zkvalitnění detekce patologických lézí a jejich charakterizace. Zobrazují se buďto jako šedoškálové obrazy nebo jako barevné mapy, které lze fúzovat s virtuálními nativními obrazy. Vzhledem k tomu, že je eliminované ovlivnění nativní denzitou tkáně, je možné rozpoznat i velmi diskrétní sycení KL, které by za jiných okolností nebylo detekovatelné. Tyto schopnosti vyšetření pomocí duální energie záření lze využít například při hodnocení subcentimetrových lézí v jaterním parenchymu. Ty jsou obvykle označovány jako "příliš malé na to, aby mohly být charakterizované". Často se jedná o drobné cysty. Ty je však nutno odlišit od malých nádorů. DECT má potenciál snížit potřebu dalšího sledování nebo podrobnějšího vyšetřování dalšími metodami [144]. Na detekci kontrastního sycení závisí také odlišení zakalených cyst od cystických nebo hypovaskulárních solidních nádorů. Hyperdenzní cysty se zakaleným obsahem mají zvýšenou denzitu, ale na rozdíl od nádorů, nevykazují kontrastní sycení [145]. DECT lze využít také k lepšímu určení hranic nádoru, což umožňuje přesnější měření jeho velikosti významné při stanovování léčebné odpovědi podle WHO nebo RECIST kritérií. Pomocí kvantitativního hodnocení obsahu jódu lze rovněž posoudit perfuze nádorové tkáně po chemo- nebo radioterapii. Dvoufázové vyšetření za využití duální energie záření může do jisté míry nahradit komplikovanější perfuzní zobrazení [146]. Slibné výsledky byly publikované například u nádorů plic léčených antineoangiogenetickou léčbou nebo uzlinových metastáz [147]. Pomocí DECT lze lépe analyzovat sycení KL u nádorů léčených lokoregionální léčbou například v oblasti jater, plic [148].

### 1.7.4. Chemická analýza močových konkrementů

Analýza chemického složení močových konkrementů je spolu s lokalizací a klinickými symptomy je důležitá při rozhodování o způsobu léčby. Pro urologa je zásadní především odlišení urátových a neurátových konkrementů. Urátové obsahují lehčí chemické prvky (vodík, uhlík, kyslík a dusík) a je pro ně typické zvýšení absorpce při vysokých hodnotách kV vlivem Comptonova rozptylu, zatímco neurátové konkrementy jsou složeny z prvků s vyšším atomovým číslem (kalcium, fosfor, síra) a nacházejí se u nich naopak zvýšení denzity při nízkém napětí, za které je odpovědný především větší fotoelektrický efekt. U dvoumateriálové dekompozice jsou generované mapy jódu a vody. Neurátové konkrementy jsou viditelné na obou typech map, zatímco urátové pouze na mapách vody. Třímateriálová dekompozice předpokládá, že každá voxel je složený ze směsi kalcia, kyseliny močové a vody. Hodnotí se zastoupení jednotlivých substancí a výsledné obrazy jsou podle atenuačního profilu konkrementu kódovány jako červené, pokud jsou urátové nebo jako modré v případě kalciových.

Poměry atenuace jsou navíc vyznačené v grafu, kde mohou být srovnané s referenčními hodnotami pro jednotlivé typy kamenů [149,150].

#### 1.7.5. Další aplikace DECT

Data získaná pomocí DECT jsou také využitelná při CT angiografiích, kde umožňuje docílit vyššího kontrastu aplikované jódomé KL a na základě odlišení jódu a kalcia také lépe odstranit rušivý vliv sumace skeletu a kalcifikací. Benefitem DECT je také potlačení artefaktů z utvrzení svazku záření, které se vyskytují v okolí kovových objektů. Z toho lze profitovat především při vyšetřování pacientů s implantáty, jako jsou dlahy a endoprotézy nebo při CT angiografiích po embolizaci aneurysmat kovovými spirálami. Předmětem výzkumu je rovněž možnost využití DECT při virtuálním čištění střeva pro účely CT kolografie, odlišení jaterní fibrózy a cirhózy, detekce dnavých tofů nebo odlišení edému kostní dřeně při vyšetřování fraktur obratlů [151].

#### 1.8. Shrnutí a výhledy do budoucnosti

Moderní zobrazovací metody jsou schopné poskytnout množství informací funkčního i molekulárního charakteru. Ty ale zatím (kromě vyšetření tkáňového metabolismu pomocí PET) nejsou ve větším rozsahu akceptované v běžné praxi. Existují samozřejmě výjimky, jako je karcinom prostaty, kde je multiparametrické MR vyšetření již oficiálně doporučované. Problémem ve většině ostatních případů je malý počet rozsáhlejších studií a nekonzistence výsledků daná chybějící standardizací, technickou obtížností a nepřenositelností mezi jednotlivými modalitami a zařízeními od různých výrobců. V současnosti (a pravděpodobně tomu nebude jinak ani v dohledné budoucnosti) nelze říci, že existuje jedna nejlepší metoda, která by byla ideální pro řešení většiny diagnostických problémů. Metody používané v multiparametrickém zobrazování proto nelze chápat jako kompetitivní, ale jako komplementární. Ukazuje se, že cestou k jejich většímu rozšíření je, spíše než snaha o vytvoření univerzálních protokolů a způsobů hodnocení, jejich dokonalejší přizpůsobení jednotlivými klinickým otázkám. Výzkum se musí zaměřit na identifikaci relevantních biologických procesů, které lze zobrazit a mají skutečný význam pro prognózu pacienta a také rozpoznat v datech ze zobrazovacích vyšetření odlišné vzorce chování konkrétních patologických stavů umožňující individualizaci léčby v souladu s konceptem precizní medicíny.



## 1.9. Seznam literatury

1. Boujraf S. Strategies for Assessing Diffusion Anisotropy on the Basis of Magnetic Resonance Images: Comparison of Systematic Errors. *J Med Signals Sens.* 2014 Apr-Jun; 4(2): 85–93.
2. Einstein A. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*: Courier Dover Publications; 1956.
3. Le Bihan D. Apparent Diffusion Coefficient and Beyond: What Diffusion MR Imaging Can Tell Us about Tissue Structure. *Radiology* 2013; 268(2): 318-322.
4. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage* 2012 Jun; 61(2): 324-41.
5. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4(3): 316–329.
6. Palmucci S, Cappello G, Attinà G et al. Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the evaluation of transplanted kidneys. *Eur J Radiol Open.* 2015; 2: 71–80.
7. Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev* 1954; 94:630–638.
8. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics* 1965; 42 (1): 288.
9. Thoeny HC, De Keyser F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007; 17(6): 1385–1393.
10. Provenzale JM, Engelter ST, Petrella JR, et al. Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 “shine-through” effect. *Amer J Roentgenol* 1998; 172: 537-539.
11. Padhani AR, Miles KA. Multiparametric imaging of tumor response to therapy. *Radiology* 2010; 256(2): 348-364.
12. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999; 210: 617–623.
13. Dijkstra H, Baron P, Kappert P, Oudkerk M, Sijens PE. Effects of microperfusion in hepatic diffusion weighted Imaging. *Eur Radiol* 2012 Apr; 22(4): 891–899.
14. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology.* 1990; 177: 407–414.
15. Tupý R, Ferda J, Süß R, Kastner J. Difušní zobrazení tkání na 3T MR pomocí techniky RESOLVE (Readout Segmentation Of Long Variable Echo-trains). *Ces Radiol* 2016; 70(1):9–15.
16. Wisner DJ, Rogers N, Deshpande VS, et al. High-resolution diffusion-weighted imaging for the separation of benign from malignant BI-RADS 4/5 lesions found on breast MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2014 Sep; 40(3): 674-681.
17. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(4): 637–644.
18. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics* 2012; 32(5): 1285-1297.
19. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D et al. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(8): 1434-1440.
20. Girometti R, Del Pin M, Pullini S et al. Accuracy of visual analysis vs. Apparent diffusion coefficient quantification in differentiating solid benign and malignant focal liver lesions with diffusion-weighted imaging. *Radiol Med* 2013; 118(3): 343–355.
21. Mirka H, Korcakova E, Kastner J et al. Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors. *Anticancer Research* 2015; 35(4): 2351-2357.
22. Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkus R, Van Beers BE, Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology* 2012; 262(2): 511–519.

23. Hedayati V, Tunariu N, Collins D, Koh DM. Diffusion-Weighted MR Imaging in Oncology. *Curr Rad Rep* 2014; 2.
24. Blackledge MD, Leach MO, Collins DJ, Koh DM. Computed Diffusion-weighted MR Imaging May Improve Tumor Detection. *Radiology* 2011; 261(2): 573-581.
25. Bruegel M, Gaa J, Waldt S et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five T2-weighted turbo spin-echo sequences. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 1421–1429.
26. Kim YK, Lee MW, Lee WJ et al. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis ( $\leq 1.5$  cm in diameter) *Invest Radiol* 2012; 47: 159–166.
27. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2012; 85: 980–989.
28. Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014; 24: 1929–1941.
29. Ferda J, Hora M, Hes O, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Baxa J, Heidenreich F, Fínek J, Kreuzberg B. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
30. Steiger P, Thoeny HC. Prostate MRI based on PI-RADS version 2: how we review and report. *Cancer Imaging* 2016; 16.
31. Sedláková J, Keřkovský M, Pavlík T, Mechl M. Difuzně vážené obrazy při celotělovém zobrazování magnetickou rezonancí (DWIBS) v diagnostice mnohočetného myelomu. *Ces Radiol* 2014; 68(1): 16-21.
32. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010; 39(4): 333–343.
33. Khoo MMY, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 665–681.
34. Mechl M, Neubauer J, Krejčířík P, Sedláková J. Celotělové vyšetření pomocí magnetické rezonance se zobrazením difuze u nemocných s mnohočetným myelomem – první zkušenosti. *Čes Radiol* 2007; 61(4): 364–369.
35. Heřman M, Hrbek J, Ščudla V, Bačovský J, Pika T, Minařík J. Korelace nálezů celotělové MR se stážovacím systémem Durie/Salmon u pacientů s monoklonální gamapatií nejistého významu a mnohočetným myelomem. *Ces Radiol* 2010; 64(3): 203–212.
36. Qi LP, Zhang XP, Tang L, Li J, Sun YS, Zhu GY. Using diffusion-weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 333–341.
37. Low RN, Sebrechts CP, Barone RM, Muller W. Diffusion-Weighted MRI of Peritoneal Tumors: Comparison With Conventional MRI and Surgical and Histopathologic Findings—A Feasibility Study. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 461–470.
38. Takeuchi M, Suzuki T, Sasaki S, et al. Clinicopathologic significance of high signal intensity on diffusion-weighted MR imaging in the ureter, urethra, prostate and bone of patients with bladder cancer. *Acad Radiol* 2012; 19(7): 827–833.
39. Higano S, Yun X, Kumabe T et al. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. *Radiology* 2006; 241(3): 839–846.
40. Tupý R, Ferda J, Kastner J, Mírka H, Vokurka S. Lymfomy mozku, zobrazovací charakteristiky. *Ces Radiol* 2014; 68(1): 64–68.
41. Malikova H, Koubska E, Weichet J et al. Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma? *Cancer Imaging* 2016; 16: 40.
42. Galea N, Cantisani V, Taouli B. Liver lesion detection and characterization: role of diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37(6): 1260-1267.
43. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR 33maging of the liver. *Radiology* 2010; 254(1): 47-66.
44. Taouli B. Diffusion-weighted MR Imaging for Liver Lesion Characterization: A Critical Look. *Radiology* 2012; 262: 378-380.

45. Zhang J, Tehrani YM, Wang L, Ishill NM, Schwartz LH, Hricak H. Renal Masses: Characterization with Diffusion-weighted MR Imaging—A Preliminary Experience. *Radiology* 2008; 247(2): 458-464.
46. Inchingolo R, De Gaetano AM, Curione D et al. Role of diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient and correlation with hepatobiliary phase findings in the differentiation of hepatocellular carcinoma from dysplastic nodules in cirrhotic liver. *Eur Radiol* 2015; 25(4): 1087-1096.
47. Gluskin JS, Chegai F, Monti S, Squillaci E, Mannelli L. Hepatocellular Carcinoma and Diffusion-Weighted MRI: Detection and Evaluation of Treatment Response. *J Cancer* 2016; 13; 7(11): 1565-1570.
48. Kim YK, Lee WJ, Park MJ, Kim SH, Rhim H, Choi D. Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoteric acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC. *Radiology* 2012; 265: 104–114.
49. An C, Park MS, Jeon HM. Et al. Prediction of the histopathological grade of hepatocellular carcinoma using qualitative diffusion-weighted, dynamic, and hepatobiliary phase MRI. *Eur Radiol* 2012; 22: 1701–1708.
50. Nakanishi M, Chuma M, Hige S. et al. Relationship between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and histological tumor grading of hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Imaging* 2012; 19: 1302–1309.
51. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Taouli B. Systém diffusion-weighted MRI in patients with hepatocellular carcinoma: Prediction and assessment of response to transarterial chemoembolization. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2013; 82: 577–582.
52. Shankar S, Kalra N, Bhatia A et al. Role of Diffusion Weighted Imaging (DWI) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) Detection and its Grading on 3T MRI: A Prospective Study. *JCEH* 2016; 6(4): 303–310.
53. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32(1): 138-147.
54. Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2010 Jan; 254(1): 154-162.
55. Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K et al. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. *Am J Roentgenol* 2013; 201(6): 1211-1219.
56. Snyder ME, Bach A, Kattan MW, Raj GV, Reuter VE, Russo P. Incidence of benign lesions for clinically localized renal masses smaller than 7 cm in radiological diameter: influence of sex. *J Urol* 2006; 176(6): 2391-2395.
57. Squillaci E, Manenti G, Cova M et al. Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer research* 2004; 24: 4175-4180.
58. Doganay S, Kocakoc E, Cicekci M, Aglamis S, Akpolat N, Orhan I. Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. *Clin Radiol* 2011; 66: 420–425.
59. Sevcenco S, Heinz-Peerb G, Ponholdb L et al. Utility and limitations of 3-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of renal tumors. *Eur J Radiol* 2014; 83: 909–913.
60. Steffens S, Janssen M, Roos FC et al. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma—a multicentre study. *Eur J Cancer* 2012; 48(15): 2347-2352.
61. Paudyal B, Paudyal P, Tsushima Y et al. The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *The British Journal of Radiology* 2010; 83: 336–343.
62. Wang H, Cheng L, Zhang X et al. Renal Cell Carcinoma: Diffusion weighted MR Imaging for Subtype Differentiation at 3.0 T. *Radiology* 2010; 257(1): 135-143.
63. NOR – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) [17. 3. 2017]. <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
64. Cipolla V, Santucci D, Guerrieri D et al. Correlation between 3T apparent diffusion coefficient values and grading of invasive breast carcinoma. *Eur J Radiol* 2014; 83(12): 2144-2150.

65. Aribal E, Asadov R, Ramazan A, Ugurlu MÜ, Kaya H. Multiparametric breast MRI with 3T: Effectivity of combination of contrast enhanced MRI, DWI and 1H single voxel spectroscopy in differentiation of Breast tumors. *Eur J Radiol* 2016; 85(5): 979-986.
66. Mirka, Hynek; Tupy Radek; Narsanska, Andrea; Hes, Ondrej; Ferda, Jiri: Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. *Anticancer research* 2017; 37: přijato, v tisku.
67. Boone D, Taylor SA, Halligan S. Diffusion weighted MRI: overview and implications for rectal cancer management. *Colorectal Dis* 2013; 15(6): 655-661.
68. Jung SH, Heo SH, Kim JW, et al. Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted 3 Tesla MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35(1): 110–116.
69. Kiliçkesmez O, Cimilli T, Inci E, et al. Diffusion-weighted MRI of urinary bladder and prostate cancers. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15: 104-110.
70. Chen X1, Xu Y, Duan J, Li C, Sun H, Wang W. Correlation of iodine uptake and perfusion parameters between dual-energy CT imaging and first-pass dual-input perfusion CT in lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(28): e7479.
71. Kreuzberg B, Ferda J. Současné trendy diagnostického zobrazování gynekologických onemocnění. *Ces Radiol* 2012; 66(3): 261–267.
72. Rockall AG. Diffusion weighted MRI in ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 2014 Sep; 26(5): 529-535.
73. Lim HK, Lee JH, BaekHJ et al. Is Diffusion-Weighted MRI Useful for Differentiation of Small Non-Necrotic Cervical Lymph Nodes in Patients with Head and Neck Malignancies? *Korean J Radiol* 2014; 15(6): 810–816.
74. Park HJ, Kim SH, Jang KM, Lee SJ, Park MJ, Choi D. Differentiating hepatic abscess from malignant mimickers: value of diffusion-weighted imaging with an emphasis on the periphery of the lesion. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38(6): 1333-1341.
75. Charlot M, Pialat J-B, Obadia N et al. Diffusion-weighted imaging in brain aspergillosis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 912–916.
76. Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M et al. Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report. *Int J Clin Oncol* 2014; 19(1): 16-23.
77. Monguzzi L, Ippolito D, Bernasconi DP, et al. Locally advanced rectal cancer: value of ADC mapping in prediction of tumor response to chemotherapy. *European J Radiol* 2013; 82: 234–240.
78. Korčáková E, Mírka H, Kastner J, Novák P, Svoboda T, Daum O. Hodnocení léčebné odpovědi karcinomu rekta na neoadjuvantní léčbu pomocí multiparametrického MR zobrazení na 3T přístroji. *Ces Radiol* 2015; 69(3): 165–173.
79. Kim HS, Kim CK, Park BK, Huh SJ, Kim B. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013 Jan; 37(1): 187-193.
80. Fujimoto H, Kazama T, Nagashima T et al. Diffusion-weighted imaging reflects pathological therapeutic response and relapse in breast cancer. *Breast Cancer* 2013; 21(6): 724-731.
81. Wang L, Liu L, Han C et al. The diffusion-weighted magnetic resonance 35maging (DWI) predicts the early response of esophageal squamous cell carcinoma to concurrent chemoradiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2016; 121(2): 246–251.
82. Yu J, Li W, Zhang Z, Yu T, Li D. Prediction of Early Response to Chemotherapy in Lung Cancer by Using Diffusion-Weighted MR Imaging. *The Scientific World Journal* 2014; 2014, Article ID 135841.
83. Thiele J, Scheibe J. Diffusion Weighted Imaging (DWI) at 3 Tesla MRI to Evaluate the Tumor Response of the Prostate Carcinoma after Radiation or Antiandrogen Therapy. *Cancer Sci Res Open Access* 2014; 1(1): 1-2.

84. De Cobelli F, Giganti F, Orsenigo E, et al. Apparent diffusion coefficient modifications in assessing gastro-oesophageal cancer response to neoadjuvant treatment: comparison with tumour regression grade at histology. *Eur Radiol* 2013; 23(8): 2165–2174.
85. Lambrecht M, Vandecaveye V, De Keyzer F, et al. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(2): 863–870.
86. Barbaro B, Vitale R, Valentini V, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(2): 594–599.
87. Elmi A, Hedgire SS, Covarrubias D, et al. Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. *Clinical Radiology* 2013; 68: e524–e531.
88. Bucci M, Mandelli ML, Berman JI et al. Quantifying diffusion MRI tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. *Neuroimage Clin* 2013 Aug 20; 3: 361–368.
89. Sternberg EJ, Lipton ML, Burns J. Utility of Diffusion Tensor Imaging in Evaluation of the Peritumoral Region in Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 2014; 35: 439–444.
90. Wagnerová D, Urgošík D, Syrůček M, Hájek M. Využití kombinace metod magnetické rezonance pro diagnostiku tumorů. *Cesk Slov Neurol* 2011; 74/107(2): 150–156.
91. Glunde K, Bhujwalla ZM. Metabolic Tumor Imaging Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Semin Oncol* 2011; 38(1): 26–41.
92. Arnold DL, Shoubridge EA, Villemure JG, et al. Proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy of human astrocytomas in vivo. Preliminary observations on tumor grading. *NMR Biomed* 1990; 3(4): 184–189.
93. Porto L, Kieslich M. MR spectroscopy differentiation between high and low grade astrocytomas: a comparison between paediatric and adult tumours. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15(3): 214–221.
94. Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, et al. Multiparametric 3T MR approach to the assessment of cerebral gliomas: tumor extent and malignancy. *Neuroradiology*. 2006; 48(9): 622–631.
95. Server A, Josefsen R. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol* 2010; 51(3): 316–325.
96. Chuang MT, Liu YS, Tsai YS, Chen YC, Wang CK. Differentiating Radiation-Induced Necrosis from Recurrent Brain Tumor Using MR Perfusion and Spectroscopy: A Meta-Analysis. *PloS One* 2016; 11(1): e0141438.
97. Demir M.K., Iplikcioglu A.C., Dincer A., Arslan M., Sav A. Single voxel proton MR spectroscopy findings of typical and atypical intracranial meningiomas. *Eur J Radiol* 2006; 60(1): 48–55.
98. García-Gómez JM, Luts J, Julià-Sapé M. Multiproject-multicenter evaluation of automatic brain tumor classification by magnetic resonance spectroscopy. *MAGMA* 2009; 22(1): 5–18.
99. Tang YZ, Booth TC, Bhogal P. Imaging of primary central nervous system lymphoma. *Clin Radiol* 2011; 66(8): 768–777.
100. Le HC, Lupu M, Kotedia K et al. Proton MRS detects Metabolic Changes in Hormone Sensitive and Resistant Human Prostate Cancer Model CWR22 and CWR22r. *Magn Reson Med*. 2009 Nov; 62(5): 1112–1119.
101. Begley JKP, Redpath TW, Bolan PJ, Gilbert FJ. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast cancer: a review of the literature. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): 207.
102. Kvistad KA, Bakken IJ, Gribbestad IS, Ehrnholm B, Lundgren S, Fjøsne HE, Haraldseth O. Characterization of neoplastic and normal human breast tissues with in vivo <sup>1</sup>H MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 1999; 10: 159–164.
103. Danishad KKA, Sharma U, Sah RG, Seenu V, Parshad R, Jagannathan NR. Assessment of therapeutic response of locally advanced breast cancer (LABC) patients undergoing neoadjuvant chemotherapy (NACT) monitored using sequential magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI) *NMR Biomed* 2010; 23: 233–241.
104. Jansen JFA, Schöder H, Lee NY et al. Tumor Metabolism and Perfusion in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Pretreatment Multimodality Imaging with <sup>1</sup>H-Magnetic Resonance Spectroscopy, Dynamic Contrast-Enhanced MRI and <sup>18</sup>F-FDG PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): 299–307.

105. Puneet Sharma, Maria Altbach, Jean-Philippe Galons, Bobby Kalb, and Diego R. Martin. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy technique. *Diagn Interv Radiol*. 2014; 20(1): 17–26.
106. Zhong X, Nickel MD, Kannengiesser SAR, Dále BM, Kiefer B, Bashir MR. Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE Imaging. *MRM* 2014; 72:1353–1365.
107. Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V. Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point Dixon, multiecho Dixon s T2\* relaxometrií a 1H MR spektroskopie s T2 relaxometrií. *Ces Radiol* 2015; 69(4): 238-246.
108. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, Techniques, and Applications of T2\*-based MR Imaging and Its Special Applications. *RadioGraphics* 2009; 29(5), 1433-1449.
109. Mier W, Mier D. Advantages in functional imaging of the brain. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 249.
110. Li LP, Halter S, Prasad PV. BOLD MRI of the Kidneys. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16(4): 613.
111. Mírka H, Ferda J, Baxa J. Assessment of myocardial enhancement during coronary CT angiography in critically ill patients. *Eur J Radiol* 2016; 85(10): 1909–1913.
112. Mírka H., Ferda J. Multidetektorová výpočetní tomografie Perfuzní vyšetření. Galén, Praha 2015.
113. Zussman BM, Boghosian G, Gorniak RJ et al. The relative effect of vendor variability in CT perfusion results: a method comparison study. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197(2): 468-473.
114. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed-tomography: theoretical analysis. *Radiology* 1980; 137: 679-686.
115. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? *Br J Radiol* 2003; 76: 220–231.
116. Mírka H, Ferda J, Baxa J et al. Perfuzní CT jater. *Ces Radiol* 2010; 64 (4): 281-289.
117. Petrella JR, Provenzale JM. MR Perfusion Imaging of the Brain Techniques and Applications. *Am J Roentgenol* 2000; 175(1): 207-219.
118. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(1): 91-101.
119. Quaia E. Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2011 21:604–615.
120. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology* 1998; 209(1): 85-93.
121. Ferda J, Baxa J, Mírka H, Mraček J, Přibáň V. Zátěžová perfuzní výpočetní tomografie mozku s podáním acetazolamidu. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
122. Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol* 1999; 30: 198–205.
123. Vignot S, Spano J, Bloch J et al. CT perfusion as index of imaging of antiangiogenic treatment of metastatic carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (suppl): abstr 3548.
124. Hermans R, Lambin P, Van den Bogaert W, Haustermans K, Van der Goten A, Baert AL. Non-invasive tumour perfusion measurement by dynamic CT: preliminary results. *Radiother Oncol* 1997; 44: 159–162.
125. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol* 2010; 11: 92–102.
126. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro Oncol*. 2013 May; 15(5): 515–534.
127. Thomas AA, Arevalo-Perez J, Kaley T et al. Dynamic contrast enhanced T1 MRI perfusion differentiates pseudoprogression from recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2015; 125(1): 183-90.
128. Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L. Early detection of local RFA site recurrence using total liver volume perfusion CT initial experience. *Acad Radiol* 2009; 16(10): 1215-1222.
129. Sahani DV, Holalkere NS, Mueller PR, Zh AX. Advanced Hepatocellular Carcinoma: CT Perfusion of Liver and Tumor Tissue—Initial Experience. *Radiology* 2007; 243(3), 736-743.
130. Li X, Zhu Y, Kang H, et al. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted Imaging. *Cancer Imaging* 2015; 15(1): 4.

131. Sun MR, Ngo L, Genega EM, et al. Renal cell carcinoma: dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation of tumor subtypes—correlation with pathologic findings. *Radiology*. 2009; 250: 793–802.
132. Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, Brüne B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Letters* 2006; 237(1): 10–21.
133. Varga-Szemes A, Meinel FG, De Cecco CN, Fuller SR, Bayer RR, Schoepf UJ. CT Myocardial Perfusion Imaging. *Am J Roentgenol* 2015; 204: 487-497.
134. Hashimoto K, Murakami T, Dono K et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep* 2006; 16: 677-683.
135. Helck A, Schönermarck A, Habicht A et al. Determination of split renal function using dynamic CT-angiography: preliminary results. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e91774.
136. Kawashima M, Katada Y, Shukuya T, Kojima M, Nozaki M. MR perfusion imaging using the arterial spin labeling technique for breast cancer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012; 35(2): 436–440.
137. Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-Free Arterial Spin Labeling Quantification Approach for Perfusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2006; 55: 219–232.
138. Seidensticker PR., Hofmann LK. *Dual source CT Imaging*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008.
139. Grajo JR, Patino M, Prochowski A, Sahani DV. Dual energy CT in practice: Basic principles and applications. *Appl Radiol* 2016; 45(7): 6-12.
140. Ferda J, Flohr T, Kreuzberg B. Zobrazení tkání výpočetní tomografií s duální energií záření – první zkušenosti z klinického využití. *Ces Radiol* 2008; 62(1): 11–22.
141. Ferda J, Novák M, Mírka H et al. The assessment of intracranial bleeding with virtual unenhanced imaging by means of dual-energy CT angiography. *Eur Radiol*. 2009; 19(10): 2518-2522.
142. Mírka H, Baxa J, Hora M, Hes O, Topolcan O, Ferda J. Iodine Content Analysis Using Dual-Energy Computed Tomography as a Biomarker of Transitional Cell Carcinoma, an Experience with Separation of the Clotted Blood and Tumorous Tissue. *Anticancer Research* 2018; 38: (v tisku).
143. Ferda J, Ferdová E, Mírka H et al. Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution. *Eur J Radiol* 2011; 77(2): 287-293.
144. Caruso D, De Cecco CN, Schoepf UJ et al. Can dual-energy computed tomography improve visualization of hypoenhancing liver lesions in portal venous phase? Assessment of advanced image-based virtual monoenergetic images. *Clin Imaging* 2017; 41: 118-124.
145. Neville AM, Gupta RT, Miller CM, et al. Detection of renal lesion enhancement with dual-energy multidetector CT. *Radiology* 2011; 259(1): 173–183.
146. Chen X, Xu Y, Duan J, Li C, Sun H, Wang W. Correlation of iodine uptake and perfusion parameters between dual-energy CT imaging and first-pass dual-input perfusion CT in lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(28): e7479.
147. Baxa J, Matouskova T, Krakorova G et al. Dual-Phase Dual-Energy CT in Patients Treated with Erlotinib for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Possible Benefits of Iodine Quantification in Response Assessment. *Eur Radiol* 2016;26(8): 2828-2836.
148. Lee SH, Lee JM, Kim KW, et al. Dual-energy computed tomography to assess tumor response to hepatic radiofrequency ablation: potential diagnostic value of imaging noncontrast images and iodine maps. *Invest Radiol* 2011; 46(2): 77–84.
149. Andrabi Y, Patino M, Das CJ, Eisner B, Sahani DV, Kambadakone A. Advances in CT maging for urolithiasis. *Indian J Urol*. 2015 Jul-Sep; 31(3): 185–193.
150. Bednářová A, Ferda J, Kreuzberg B, Klečka J, Hora M. Chemická analýza ledvinných konkrementů pomocí CT s duální energií záření – naše zkušenosti. *Ces Radiol* 2011; 65(4): 251–255.
151. Grajo JR, Patino M, Prochowski A, Sahani DV. Dual energy CT in practice: Basic principles and applications. *Appl Radiol* 2016; 45(7): 6-12.

## 2. Publikované práce

- 2.1. Mírka H, Korčáková E, Kastner J, Hora M, Hes O, Hošek P, Ferda J. Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors. *Anticancer Research* 2015; 35(4): 2351-2357.
- 2.2. Ferda J, Hora M, Hes O, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Baxa J, Heidenreich F, Fínek J, Kreuzberg B. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA. *Česká radiologie* 2012; 66(1): 9-17.
- 2.3. Mírka, Hynek; Tupy Radek; Narsanska, Andrea; Hes, Ondrej; Ferda, Jiri: Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance. *Anticancer research* 2017; 37: v tisku.
- 2.4. Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V: Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point Dixon, multiechoDixon s T2\* relaxometrií a 1H MR spektroskopie s T2 relaxometrií. *Česká radiologie* 2015; 69(4): 238-246.
- 2.5. Mírka H, Ferda J, Baxa J. Assessment of myocardial enhancement during coronary CT angiography in critically ill patients. *European Journal of Radiology* 2016; 85(10): 1909–1913.
- 2.6. Mírka H, Ferda J, Baxa J, Třeška V, Liška V, Schmidt B, Flohr T: Perfuzní CT jater. *Česká radiologie* 2010; 64 (4): 281-289.
- 2.7. Ferda J, Baxa J, Mírka H, Mraček J, Přibáň V. Zátěžová perfuzní výpočetní tomografie mozku s podáním acetazolamidu. *Česká radiologie* 2012; 66(1): 9-17.
- 2.8. Ferda J, Novák M, Mírka H, Baxa J, Ferdová E, Bednářová A, Flohr T, Schmidt B, Klotz E, Kreuzberg B. The assessment of intracranial bleeding with virtual unenhanced imaging by means of dual-energy CT angiography. *European Radiology* 2009; 19(10): 2518-2522.
- 2.9. Mírka H, Baxa J, Hora M, Hes O, Topolcan O, Ferda J. Iodine Content Analysis Using Dual-Energy Computed Tomography as a Biomarker of Transitional Cell Carcinoma, an Experience with Separation of the Clotted Blood and Tumorous Tissue. *Anticancer Research* 2018; 38: v tisku.
- 2.10. Ferda J, Ferdová E, Mírka H, Baxa J, Bednářová A, Flohr T, Schmidt B, Matějovič M, Kreuzberg B. Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution. *European Journal of Radiology* 2011; 77(2): 287-293.



## Diffusion-weighted Imaging Using 3.0 T MRI as a Possible Biomarker of Renal Tumors

HYNEK MIRKA<sup>1,5</sup>, EVA KORCAKOVA<sup>1</sup>, JAN KASTNER<sup>1</sup>, MILAN HORA<sup>2</sup>,  
ONDREJ HES<sup>3,5</sup>, PETR HOSEK<sup>4,5</sup> and JIRI FERDA<sup>1,5</sup>

Departments of <sup>1</sup>Radiology and <sup>2</sup>Urology, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic;

<sup>3</sup>Sikl's Department of Pathology, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic;

<sup>4</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic;

<sup>5</sup>Biomedical Centre, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic

**Abstract.** *Background/Aim:* Diffusion-weighted imaging (DWI) allows for differentiation of benign from malignant tumors, histological tumor types and their grade. The aim of the study was to evaluate the capabilities of DWI using 3 Tesla Magnetic resonance imaging (3T MRI) in the preoperative assessment of renal tumors. *Patients and Methods:* This retrospective study included 143 tumors in 139 patients (130 malignant tumors and 13 benign tumors) that were examined using DWI with *b* values of 50, 400 and 800 s/mm<sup>2</sup>. In all tumors, the lowest value of apparent diffusion coefficient (ADC) in the solid tissue was measured and correlated with the histological finding. *Results:* A significant difference between ADCs of malignant and benign tumors was found ( $p < 0.001$ ). Comparison of the most common malignant and benign tumors clear-cell renal carcinoma (CCRCC) grade I and oncocytoma resulted in a difference of borderline significance with a marked overlap ( $p = 0.046$ ). By assessing the histological types of malignant tumors, we detected a significant difference between CCRCC and all other histological types ( $p = 0.048$  for chromophobe (CH) RCC,  $p = 0.002$  for papillary (P) RCC and  $p = 0.002$  for urothelial carcinoma (UC)). Mutual differentiation of other types of carcinomas was not feasible ( $p = 1.0$  in all cases). The differences between low-grade (grade I+II) and high-

grade (grade III+IV) CCRCC was significant ( $p < 0.001$ ). A significant difference was found even between CCRCC grade I and others ( $p = 0.01$  for grade II,  $p < 0.001$  for grade III+IV, respectively). *Conclusion:* DWI may contribute in distinguishing CCRCC from other histological types and to determine its grade. The method has certain potential for distinguishing benign from malignant tumors; however, differentiation of the most frequently represented types, CCRCC grade I and oncocytoma, remains difficult.

Worldwide, renal carcinomas represent approximately 3% of all malignancies (1). These tumors are most frequently encountered in developed countries of temperate climate, especially in Central and Eastern Europe. In the last twenty years, the detection rate of disease in the lower, asymptomatic stages has increased and improved the prognosis due to development of imaging techniques (2). However, despite improving imaging modalities, the differentiation between benign and malignant tumors in certain cases still remains a problem. According to published studies, benign tumors comprise up to one third of those resected (3, 4). An even bigger problem is the non-invasive differentiation between histological types of tumors and grade determination. Such information is important for the selection of appropriate therapeutic methods and prognosis estimation. For example, patients with clear-cell renal carcinoma (CCRCC) have a worse prognosis than patients with chromophobe (CHRCC) or papillary RCC (PRCC) (5, 6). In urothelial carcinoma (UC), different surgical treatments are used.

Modern imaging techniques allow for assessment of not only the morphological characteristics, such as size, contrast enhancement and relationship to surrounding structures, but also functional and molecular parameters. One of the parameters is the diffusion of water molecules, which can be

*Correspondence to:* Hynek Mirka, MD, Ph.D., Department of Radiology, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Alej Svobody 80, 304 60 Plzen, Czech Republic. Tel: +420 377103456, Fax: +420 377103438, e-mail: mirka@fnplzen.cz

*Key Words:* Renal tumor, magnetic resonance imaging, diffusion weighted MRI, apparent diffusion coefficient, biomarker.

Table I. MRI examination protocol.

	T1 VIBE In-phase/ Opposed -phase	T1 FLASH 2D	T2 trueFISP	T2 HASTE	T2 TSE	EPI 2D Diffusion weighted	T1 FLASH 3D	T1 VIBE
Orientation	Axial	Coronal	Coronal	Coronal	Axial	Axial	Coronal	Coronal, axial
Time to repeat (ms)	4.35	162.0	3.52	1300	2200	6100	2.99	4.30
Time to echo (ms)	1.33, 2.45	3.69	1.54	91	100	61	1.06	1.89
Flip angle (degrees)	9	70	70	160	160	N/A	16	9.0
Paralell imaging acceleration factor	2	2	2	3	2	2	3	2
Pixel size (mm)	0.6x0.6	1.0x1.0	1.3x1.3	1.6x1.6	0.9x0.9	2.0x2.0	1.2x1.2	1.2x1.2
Slice thickness (mm)	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	1.1	3.0
Fat supression (mm)	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
b-value (s/mm <sup>2</sup> )	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	50, 400, 800	N/A	N/A
Postcontrast circulation phase	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Precontrast, arterial, arteriovenous, venous	Delayed, excretory
Acquisition time (min:s)	0:18	0:46	0:13	0:35	5:25	4:10	0:16	0:21

VIBE, Volumetric interpolated breath-hold examination; 2D, two dimensional; FLASH, fast low angle shot; trueFISP, true fast imaging with steady precession; HASTE, half-fourier acquisition single-shot turbo spin echo; TSE, turbo spin echo; EPI echo planar Imaging; 3D, three dimensional.

evaluated using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW MRI). This method has previously been associated almost entirely with imaging of cerebral pathologies. Due to the use of stronger gradients and faster pulse sequences, DW MRI has recently been used more frequently in other organs, especially in oncological indications. Application of diffusion-weighted imaging to characterize the tissue is based on differences of diffusion of water molecules in benign and malignant lesions (Figure 1). The reason for this difference has not been yet fully explained. It is assumed that this difference is caused by tumor cellularity, extracellular space tortuosity, degree of tissue disorganization and, presumably, the cellular structure (7, 8). Diffusion-weighted imaging (DWI) can also be affected by perfusion (9, 10).

Images are obtained using diffusion-weighted sequences (the most common imaging is echo planar imaging (EPI)) with different b-values. The b-value expresses the impact of gradients on diffusion-weighted images. The higher the b-value is, the greater the diffusion weighting and, subsequently, the sensitivity of the movement of water are. To express the rate of diffusion of water molecules, an apparent diffusion coefficient (ADC) is used, which is expressed in unit mm<sup>2</sup>/s (11). The ADC values are automatically calculated from diffusion-weighted images

with at least two b-values and they are expressed either numerically or using the grayscale parametric maps.

The aim of the present study is to assess the possibility of diffusion-weighted imaging for the preoperative determination of dignity, histological type and grade of renal tumors using 3.0 Tesla (3T) MRI and comparison of the results with previously published studies.

### Patients and Methods

From a group of 161 patients, who underwent MRI of kidneys for a suspected tumor between 2011-2014, we selected 139 patients with 143 tumors (61 females, 78 males, average age 65 years, range=37-86 years). Twenty-two patients with cysts (n=15), typical angiomyolipomas with fat content (n=5) and low quality DWI (n=2) were excluded. All tumors were resected and examined by a pathologist who is specialized in assessment of kidney tumors. In addition, for CCRCC the grade was specified according to Fuhrman (12).

All the examinations were carried-out with the 3.0 T MR scanner Siemens Magnetom Skyra (Siemens, Erlangen, Germany) using the matrix body coil with the standard protocol of our department for imaging of the renal carcinoma. Diffusion weighted images were obtained using echo planar sequences with b values of 50, 400 and 800 s/mm<sup>2</sup>. From these three values, we automatically generated parametric maps of ADC, which were used to measure numeric values (Table I).

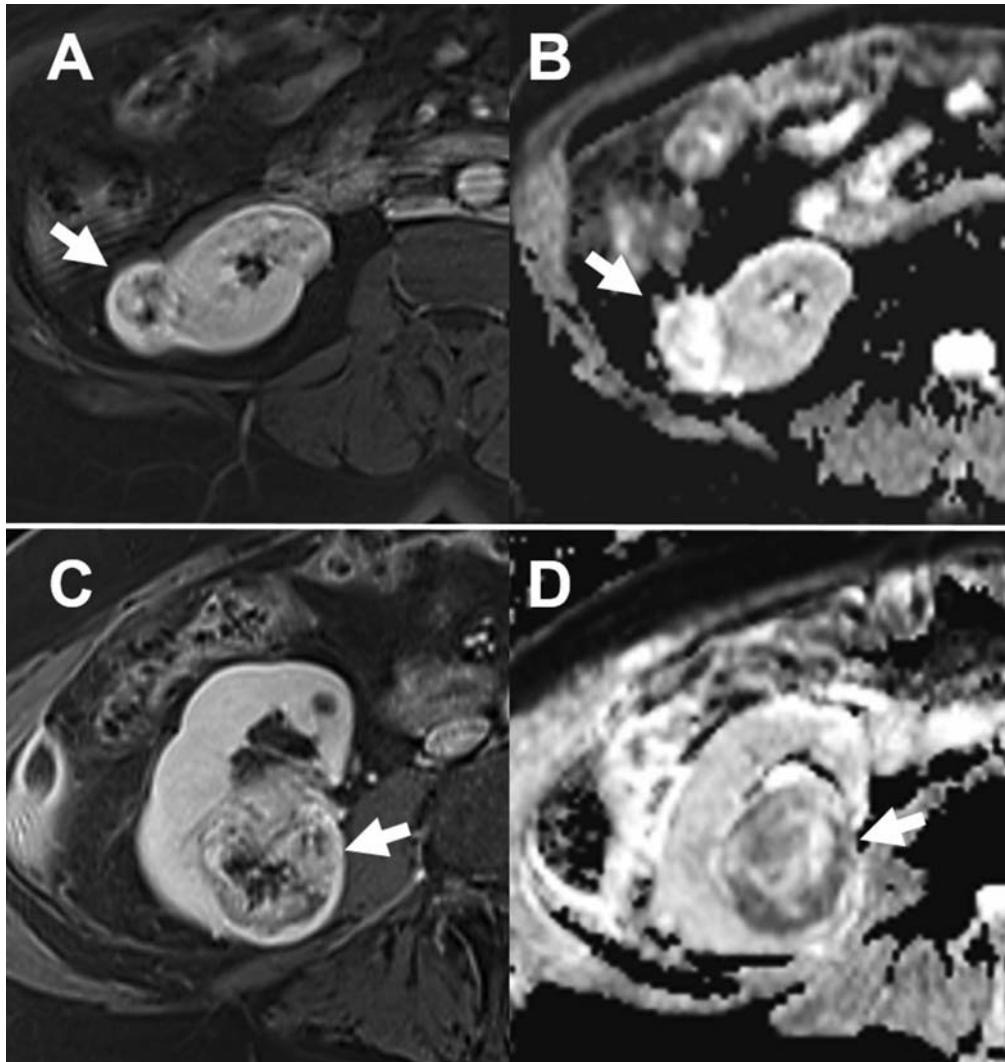


Figure 1. Example of two patients with oncycytoma (A, B) and clear-cell RCC grade 1 (C, D). A similar appearance in postcontrast T1 weighted images (A, C) is observed. Apparent diffusion coefficient maps show high value for oncycytoma ( $1.868 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (C) and low value for clear-cell RCC ( $1.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) (D).

Image analysis was performed retrospectively by the two radiologists with 11 and 4 years of experience in the field of abdominal MRI without knowledge of the histological findings. For each tumor, three to five circular areas of interest with a diameter of at least 1 cm were selected based on the size of the tumor. The areas of interest had been selected to include only the solid tissue with contrast enhancement. Based on consensus, both radiologists selected areas of interest with the lowest value of the ADC that was included in the statistical analysis.

Statistical analysis was carried-out using the Statistica software (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Due to the non-normal distribution of the ADC values, non-parametric methods were used. Assessment of the differences between the two groups of tumors (between malignant and benign tumors and between low-grade CCRCC and oncycytoma) was performed using the Mann-Whitney U test. For the assessment of the difference in the ADC among other carcinoma groups (individual

histological types of tumors and the grade of CCRCC), we used the Kruskal-Wallis ANOVA test. The difference between the ADC of tumors and normal renal parenchyma was assessed using the Wilcoxon paired test. The Fischer exact test was used for testing of the impact tumor grade on the differentiation of various histological types. In all cases, the significance level of 5% was predetermined.

## Results

In total, 130 malignant tumors were found. This number included 123 RCC and 7 intrarenal UC. The most frequent histological variant of RCC was CCRCC (n=102). CHRCC and PRCC were represented significantly less (n=8 and n=14, respectively). Furthermore, the CCRCCs were divided according to the grade. Grade I (n=48) was the most

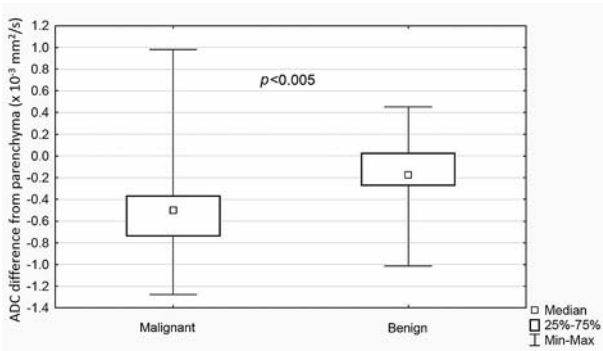


Figure 2. Box and Whisker plot of ADC values difference of malignant and benign tumors from normal renal parenchyma shows significant difference between both groups of tumors. The difference between benign tumors and renal parenchyma is, contrary to malignant tumors, insignificant.

frequently encountered grade; the number of carcinomas of grades II and III accounted for approximately half (n=25 and n=27, respectively). There was a very small number of grade IV carcinomas (n=2). Thirteen benign carcinomas included 11 oncocytomas and 2 mixed epithelial and stromal tumors. Measured ADC values are summarized in Table II.

**Differentiation between benign and malignant tumors.** Compared to the normal renal parenchyma in malignant and benign tumors, a tendency towards a lower ADC was found (median=1.825, interquartile range (IQR)= $0.118 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  vs. median=1.305, IQR= $0.365 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  and median=1.671, IQR= $0.415 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , respectively). The difference was significant for malignant tumors ( $p < 0.005$ ). In the benign tumors, the difference between the ADC in tumors and renal parenchyma was insignificant ( $p = 0.10$ ) (Figure 2). The difference between the ADC values of all the malignant and benign tumors was significant ( $p < 0.001$ ) (Figure 3). Since CCRCC grade I, which was the most common type of malignant tumor in the group, had the highest ADC value of all malignant tumors (median=1.467, IQR= $0.201 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ), we compared this group with the most common benign tumor-oncocytoma (median=1.652, IQR= $0.362 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). In this case, the difference was only on the border of statistical significance ( $p = 0.046$ ) with a marked overlap of ADC values (Figure 4).

**Differentiation of histological types of tumors.** We observed a tendency towards a decrease in the ADC from CCRCC (median=1.365, IQR= $0.302 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) over CHRCC (median=1.068, IQR= $0.232 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) and PRCC (median=1.006, IQR= $0.549 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) to UC (median=1.028, IQR= $0.189 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ). The ADC in CCRCC was significantly higher than in any of the other groups. For CHRCC, the finding achieved the border of statistical

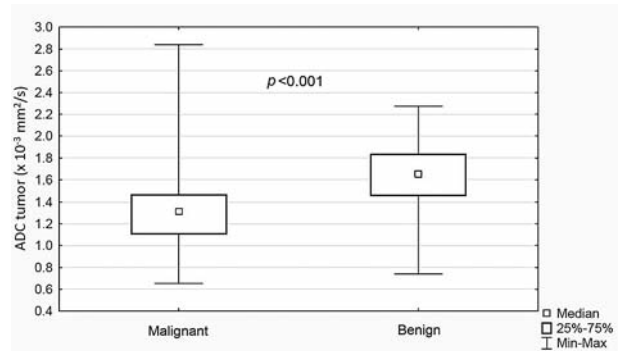


Figure 3. Box and Whisker plot of ADC values in all malignant and benign tumors shows significant difference.

significance ( $p = 0.048$ ), in PRCC ( $p = 0.002$ ) and UC ( $p = 0.002$ ) the finding was unambiguously significant. The mutual difference between CHRCC, PRCC and UC was not significant ( $p = 1.0$  in all cases) (Figure 5). In addition, it excluded that the differentiation of histological types of carcinomas was affected by the unequal representation of grade in each group ( $p = 1.00$ ).

**Differentiation of grade.** Statistical analysis of the grade of tumors was performed only in CCRCC. The results show that an increase in the grade of the tumor causes a tendency to reduce the value of the ADC. At first, the differences between tumors of high (grade I+II) and low grades (grade III+IV) were assessed (median=1.430 vs.  $1.189 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $p < 0.001$ ) (Figure 6). The result was statistically significant ( $p < 0.001$ ). A significant difference was found also between tumors of grade I and other grades (median=1.324, IQR= $0.283 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $p = 0.01$  for grade II and median=1.189, IQR= $0.290 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ,  $p < 0.001$  for grade III+IV, respectively). The grade II tumors did not differ significantly from grade III and IV tumors ( $p = 0.057$ ). In this group, there were only two grade IV tumors; therefore, this group was not assessed separately (Figure 7).

**Discussion**

According to the authors' best knowledge, this is the largest published set of renal carcinomas examined using DW MRI from a single center.

Due to the expected higher quality of diffusion-weighted images, we used the 3T system and calculated the ADC value from three b-values, with the highest b value at  $800 \text{ s}/\text{mm}^2$  (8, 13). The considerable heterogeneity in structure can cause a problem in the assessment of diffusion in the renal tumors. A recommended technique for analysis of diffusion-weighted images has not been established; therefore, the approach of individual authors differs. In recent studies, the area of interest is focused on a solid portion of the lesion. Subsequently, the mean value (14-16) or the lowest ADC

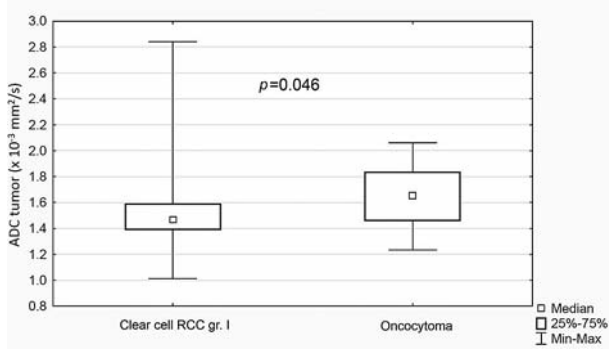


Figure 4. Box and Whisker plot of ADC values in clear-cell RCC grade I and oncocytoma shows difference of borderline significance.

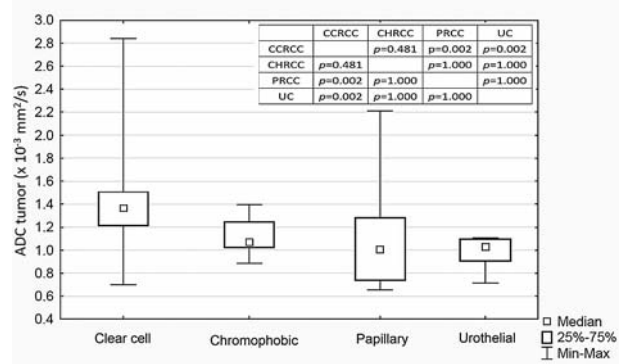


Figure 5. Box and Whisker plot of ADC values in different types of malignant tumors. Difference between clear cell RCC and chromophobe RCC is of borderline significance, difference between clear cell RCC and other tumor is clearly significant.

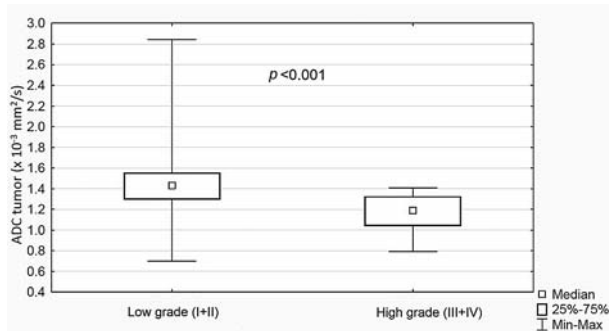


Figure 6. Box and Whisker plot of ADC values in low-grade (GI+GII) and high-grade (GIII+GIV) clear cell RCCs shows significant difference.

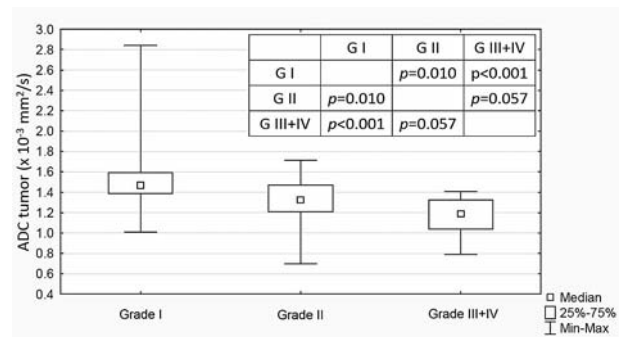


Figure 7. Box and Whisker plot of ADC values distribution among clear cell RCC grade I, grade II and grade III+IV. Insignificant difference between grade II and grade III+IV; other differences are significant.

value (9, 17-21) have been assessed by measuring multiple areas, with the number of considered areas depending on the size of the tumor. In one study, the authors focused on a histogram of the entire lesion to distinguish RCC and angiomyolipoma without visible fat content (22). Our technology of ADC assessment was based on selection of one area of interest with the lowest measured value, which in our opinion is appropriate for routine clinical assessment. We chose the region of interest for ADC measurement based on the consensus of two radiologists; therefore, analysis of interobserver agreement was not performed.

Comparison of ADC for each lesion with other studies is difficult due to differences in the equipment used and the design of diffusion-weighted sequences. This can be documented with the mean ADC in the renal parenchyma. In recent literature, these values vary between  $1.64 \times 10^{-3}$  and  $2.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (14, 15, 18-23). In our group of patients, we found a median of  $1.825 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  with an IRQ of  $0.118 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Similar differences can be observed even in pathological lesions (24).

Preoperative differentiation between benign and malignant tumors has been an ongoing problem. Some of the earlier

publications have shown that DWI can be particularly useful in differentiating oncocytomas, which may look similar to carcinomas on other types of MR imaging (24). We proved a statistically significant difference in ADC values between all benign and malignant tumors ( $p < 0.001$ ). When we assessed the most frequently abundant malignant tumors with the highest ADC values (CCRCC G I) and the most frequently benign tumor (oncocytoma) in isolation, the result had borderline statistical significance ( $p=0.046$ ) with marked overlap. This finding demonstrates the problematic utility of ADC for safe differentiation of these two entities, which is also mentioned in another study with 10 oncocytomas from one center (14). In other studies, which present significant differences, the oncocytomas were represented only in very small numbers; therefore, the results might be distorted (16, 19, 25-27). An interesting fact is that cellularity, which is significantly higher than in CHRCC, does not become a factor determining the diffusion of water molecules in oncocytoma (19). The group of benign lesions did not

Table II. Apparent diffusion coefficients in renal parenchyma and different tumor types.

Tumor type	Number of patients	ADC (median, IQR) ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)
Renal parenchyma	139	1.825, 0.118
Malignant tumors	130	1.305, 0.365
Benign tumors	13	1.671, 0.415
Clear-cell RCC	102	1.365, 0.302
Chromophobe RCC	8	1.068, 0.232
Papillary RCC	14	1.006, 0.549
Urothelial carcinoma	7	1.028, 0.189
Oncocytoma	11	1.652, 0.362
Clear-cell RCC GI	48	1.467, 0.201
Clear-cell RCC GII	25	1.324, 0.283
Clear-cell RCC GIII	27	1.206, 0.221
Clear-cell RCC GIV	2	1.011, N/A
Clear-cell RCC GI+II	73	1.430, 0.262
Clear-cell RCC GIII+IV	29	1.189, 0.290

ADC, Apparent diffusion coefficient; IQR, interquartile range; RCC, renal cell carcinoma; G, grade.

include cysts and angiomyolipoma that could be specifically distinguished by the presence of liquid or fat by other sequences and the ADC is either significantly higher (cysts) or lower (angiomyolipoma) and could modify the results.

When differentiating the histological types of carcinoma, we found higher ADC values in CCRCC compared to all other malignant tumors, similar to most published studies (15, 18, 21, 22). In our group, the difference was statistically significant. Other histological types of tumors were not distinguishable based on measurements of ADC to distinguish. Slightly higher, but not significantly different, the values are still found in CHRCC. This result does not correlate with histological characteristics of presented tumors because CCRCC has a higher cellularity than PRCC and CHRCC. A likely explanation is the difference in perfusion, which also affects the diffusion-weighted images. CHRCC and PRCC are typically hypovascular compared to CCRCC (15, 22, 28). We did not even prove significant difference between UC and non-clear RCCs ( $p=1.00$ ). This is most likely related to the higher cellularity of this tumor type. The surprising fact is represented in this year's published study that presents a significantly higher ADC in CHRCC and PRCC than in CCRCC ( $1.59 \pm 0.55 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s vs.  $6.72 \pm 1.85 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) (18). To our knowledge, this observation is unique.

In the observed group, a tendency to decrease the ADC was correlated with increasing tumor grade. Using the simplified differentiation of the low-grade and high-grade tumors, which is recommended to reduce the variability among observers assessing the histology (29), the difference was statistically very significant. A significant difference was even observed

between grade I and grade II tumors ( $p=0.01$ ). Grade II tumors did not show a significant difference compared to grade III+IV. The assessment of the grade according to Fuhrman is important, particularly in CCRCC, where it is based on the morphology of the cell nuclei and does not have a direct link with the cellularity of the tumor. Low-grade tumors have large cells with large amounts of glycogen, unlike the higher-grade tumors with less amount of glycogen and more organelles. It is possible that this difference affects intracellular diffusion, which may also contribute to the value of the ADC (9).

The presented study suffers four main limitations. The first one is its retrospective character. The second one is based on the unequal representation of different histological variants of carcinomas arising from their prevalence (30). A third limitation is represented with the absence of interobserver agreement, an important point that has to be aimed at due to the great heterogeneity of carcinoma structures and inconsistent methodology for future separate studies. The fourth limitation is represented by an independent ADC assessment, without other types of MR imaging that could contribute to better differentiation of the individual groups.

## Conclusion

Assessment of diffusion of water molecules in renal tumors using ADC may help to distinguish CCRCC from other histological variants of renal carcinomas and to determine its grade. The method has also some potential for differentiating benign from malignant tumors, especially between the most common representatives, oncocytoma and CCRCC grade I. It is not currently possible to reduce the number of unnecessary resections of these benign lesions based on ADC assessment. To use DWI in common practice, it is necessary to define a suitable and proper methodology for measuring ADC. Due to differences of measured values using different equipment and different designs of pulse sequences, we can determine limit values transferable within differently equipped institutions.

## Acknowledgements

Supported by the project of the Ministry of Health - Conceptual Development of research institutions 00669806-FN Plzen, by research project IGA MZ ČR 13326 (2012-2015) and by the project CZ.1.05/2.1.00/03.0076 from European Regional Development Fund.

## References

- 1 Chow WH, Dong LM and Devesa SS: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 7: 245-257, 2010.
- 2 Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, Kernion JB and Belldegrin A: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 163: 426-430, 2000.

- 3 Snyder ME, Bach A, Kattan MW, Raj GV, Reuter VE and Russo P: Incidence of benign lesions for clinically localized renal masses smaller than 7 cm in radiological diameter: influence of sex. *J Urol* 176: 2391-2395, 2006.
- 4 Marszalek M, Ponholzer A, Brössner C, Wachter J, Maier U and Madersbacher S: Elective open nephron-sparing surgery for renal masses: single-center experience with 129 consecutive patients. *Urology* 64: 38-42, 2004.
- 5 Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guillé F, Chopin DK, Mulders PFA, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS and Pantuck AJ: Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 23: 2763-2771, 2005.
- 6 Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, Wegener G, Thüroff JW, Hofmann R, Stöckle M, Siemer S, Schrader M, Hartmann A, Kuczyk MA, Junker K and Schrader AJ: Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma-a multicentre study. *Eur J Cancer* 48: 2347-2352, 2012.
- 7 Thoeny HC and De Keyser F: Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 17: 1385-1393, 2007.
- 8 Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJS, Taouli B and Choyke PL: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 11: 102-125, 2009.
- 9 Rosenkrantz AB, Niver BE, Fitzgerald EF, Babb JS, Chandarana H and Melamed J: Utility of the apparent diffusion coefficient for distinguishing clear cell renal cell carcinoma of low and high nuclear grade. *Am J Roentgenol* 195: W344-W351, 2010.
- 10 Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, Nakagawa T, Ohtani S, Annaka Y, Hayashi T and Shibuya H: Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *JMRI-J Magn Reson Im* 11: 156-160, 2000.
- 11 El Kady RM, Choudhary AK and Tappouni R: Accuracy of apparent diffusion coefficient value measurement on PACS workstation: a comparative analysis. *Am J Roentgenol* 196: W280-W284, 2011.
- 12 Fuhrman SA, Lasky LC and Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6: 655-663, 1982.
- 13 Kingsley PB and Monahan WG: Selection of the Optimum b factor for diffusion-weighted magnetic resonance imaging assessment of ischemic stroke. *MRM* 51: 996-1001, 2004.
- 14 Sevcenco S, Heinz-Peerb G, Ponholdb L, Javorb D, Kuehhasa FE, Klinglera HC, Remzia M, Weibla P, Shariata SF and Baltzerb PA: Utility and limitations of 3-Tesla diffusion-weighted magnetic resonance imaging for differentiation of renal tumors. *Eur J Radiol* 83: 909-913, 2014.
- 15 Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A, Iyer VK and Das P: Diffusion-weighted MRI in renal cell carcinoma: A surrogate marker for predicting nuclear grade and histological subtype. *Acta Radiol* 53: 349-358, 2012.
- 16 Zhang J, Tehrani YM, Wang L, Ishill NM, Schwartz LH and Hricak H: Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging-a preliminary experience. *Radiology* 247: 458-464, 2008.
- 17 Sandrasegaran K, Sundaram CP, Ramaswamy R, Akisik FM, Rydberg MP, Lin C and Aisen AM: Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses. *Am J Roentgenol* 194: 438-445, 2010.
- 18 Paudyal B, Paudyal P, Tsushima Y, Oriuchi N, Amanuma M, Miyazaki M, Taketomi-Takahashi A, Nakazato Y and Endo K: The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *Br J Radiol* 83: 336-343, 2010.
- 19 Squillaci E, Manenti G, Cova M, Di Roma M, Miano R, Palmieri G and Simonetti G: Correlation of diffusion-weighted MR imaging with cellularity of renal tumours. *Anticancer res* 24: 4175-4180, 2004.
- 20 Squillaci E, Manenti G, Di Stefano F, Miano R, Strigari L and Simonetti G: Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumours. *J Exp Clin Cancer Res* 23: 39-45, 2004.
- 21 Wang H, Cheng L, Zhang X, Wang D, Guo A, Gao Y and Ye H: Renal Cell Carcinoma: Diffusion weighted MR Imaging for Subtype Differentiation at 3.0 T. *Radiology* 257: 135-143, 2010.
- 22 Tanaka H, Yoshida S, Fujii Y, Ishii C, Tanaka H, Koga F, Saito K, Masuda H, Kawakami S and Kihara K: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of angiomyolipoma with minimal fat from clear cell renal cell carcinoma. *Int J Urol* 18: 727-730, 2011.
- 23 Manenti G, Di Roma M, Mancino S, Bartolucci DA, Palmieri G, Mastrangeli R, Miano R, Squillaci E and Simonetti G: Malignant renal neoplasms: correlation between ADC values and cellularity in diffusion weighted magnetic resonance imaging at 3T. *Radiol Med* 113: 199-213, 2008.
- 24 Lassel EA, Rao R, Schwenke C, Schoenberg SO and Michael HJ: Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol* 24: 241-249, 2014.
- 25 Doganay S, Kocakoc E, Cicekci M, Aglamis S, Akpolat N and Orhan I: Ability and utility of diffusion-weighted MRI with different b values in the evaluation of benign and malignant renal lesions. *Clin Radiol* 66: 420-425, 2011.
- 26 Inci E, Hocaoglu E, Aydin S and Cimilli T: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in evaluation of primary solid and cystic renal masses using the Bosniak classification. *Eur J Radiol* 81: 815-820, 2012.
- 27 Razek AA, Farouk A, Mousa A and Nabil N: Role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in characterization of renal tumors. *J Comput Assist Tomogr* 35: 332-336, 2011.
- 28 Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, Lee VS and Israel GM: Renal lesions: characterization with diffusion-weighted imaging versus contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 251: 398-407, 2009.
- 29 Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinié V, Letourneux H, Meyer N, Martin M and Jacqmin D: Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with >15-year follow-up. *Cancer* 103: 625-629, 2005.
- 30 Prasad SR, Humphrey PA, Catena JR, Narra VR, Srigley JR, Cortez AD, Dalrymple NC and Chintapalli KN: Common and Uncommon Histologic Subtypes of Renal Cell Carcinoma: Imaging Spectrum with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 26: 1795-1810, 2006.

Received December 15, 2014

Revised January 11, 2015

Accepted January 16, 2015

# ZOBRAZENÍ PROSTATY NA 3T MRI U NEMOCNÝCH SE ZVÝŠENOU HLADINOU PSA

PROSTATE IMAGING WITH 3T MRI IN PATIENS WITH ELEVATED PSA LEVELS

původní práce

Jiří Ferda<sup>1</sup>  
Milan Hora<sup>2</sup>  
Ondřej Hes<sup>3</sup>  
Jan Kastner<sup>1</sup>  
Eva Ferdová<sup>1</sup>  
Hynek Mírka<sup>1</sup>  
Jan Baxa<sup>1</sup>  
Filip Heidenreich<sup>1</sup>  
Jindřich Fínek<sup>4</sup>  
Boris Kreuzberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

<sup>2</sup>Urologická klinika LF UK a FN, Plzeň

<sup>3</sup>Šiklův ústav patologické anatomie LF UK a FN, Plzeň

<sup>4</sup>Onkologické a radioterapeutické oddělení FN, Plzeň

Přijato 15. 1. 2012.

## Korespondenční adresa:

prim. doc. MUDr. Jiří Ferda, PhD.  
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN  
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň  
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným projektem MSM 0021620819.

## SOUHRN

Ferda J, Hora M, Hes O, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Baxa J, Heidenreich F, Fínek J, Kreuzberg B. Zobrazení prostaty na 3T MRI u nemocných se zvýšenou hladinou PSA

**Cíl.** Posoudit klinický význam zobrazení prostaty na 3T MRI při detekci prostatického karcinomu a konfrontovat nálezy MRI s biotickými.

**Metoda.** 86 mužů s elevací PSA a nízkým free-to-total poměrem podstoupilo 3TMRI zahrnující T2 vážené zobrazení, difúzně vážené zobrazení, 3D-zobrazení chemického posunu pro spektroskopickou analýzu a dále dynamické T1 vážené zobrazení po podání gadoliniové kontrastní látky. Hodnotící protokol zahrnoval posouzení morfologie prostaty, restrikce difúze, podílu cholinu ve spektru a farmakodynamických parametrů gadoliniové k.l. ve žláze. U všech mužů ze souboru byla provedena následně biopsie s histologickým hodnocením nálezu.

**Výsledky.** V souboru bylo dosaženo 97,62% senzitivity, 68,18% specifity, 74,55% pozitivní prediktivní hodnoty a 96,77% negativní prediktivní hodnoty. Čtrnáct falešně pozitivních nálezů zahrnovalo dva případy prostatitidy, tři případy high-grade prostatické intraduktální neoplazie a devět případů adenomyomatózní hyperplazie.

**Závěr.** Komplexní protokol zobrazení pomocí magnetické rezonance je robustním nástrojem k detekci karcinomu prostaty u mužů s patologickými hodnotami PSA.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, 3T MRI, MR spektroskopie, difúzní zobrazení.

## SUMMARY

Ferda J, Hora M, Hes O, Kastner J, Ferdová E, Mírka H, Baxa J, Heidenreich F, Fínek J, Kreuzberg B. Prostate imaging with 3T MRI in patients with elevated PSA levels

**Aim.** To assess the clinical value of magnetic resonance with 3T (3TMRI) in detection of the prostate carcinoma and to confront the results with those of trans-rectal biopsy.

**Method.** 86 men with elevated PSA with low free-to-total ratio underwent the 3TMRI including T2 weighted images, diffusion weighted imaging, 3D-chemical-shift imaging and contrast-enhanced dynamic T1 weighted imaging. The evaluation protocol consists of the assessments of morphology, diffusion restriction, choline concentration and the pharmacokinetic of gadolinium-based contrast agent. The bioptic assessment was performed in every case.

**Results.** The overall sensitivity reached 97.62%, specificity 68.18%, positive predictive value 74.55% and negative predictive value 96.77%. Fourteen false positive cases included two cases of prostatitis, three cases of high-grade prostatic intraductal neoplasia and nine cases of the adenomyomatous hyperplasia.

**Conclusion.** The integral imaging protocol using 3T MRI is a robust tool to detect prostatic carcinoma in men with pathological PSA values.

**Key words:** prostate carcinoma, 3T MRI, MR-spectroscopy, diffusion weighted imaging.



## ÚVOD

Karcinom prostaty je v České republice třetí nejčastější nádorovou příčinou úmrtí v mužské populaci, ve světovém měřítku zaujímá místo dokonce druhé. V celkové incidenci nádorových onemocnění jde o vedoucí diagnózu v celosvětovém měřítku. Diagnostické algoritmy u karcinomu prostaty se zaměřují na detekci přítomnosti nádoru, ohodnocení agresivity nádorového onemocnění, ale také na lokalizaci nádoru v prostatě a hodnocení vývoje onemocnění a odpovědi na léčbu (1).

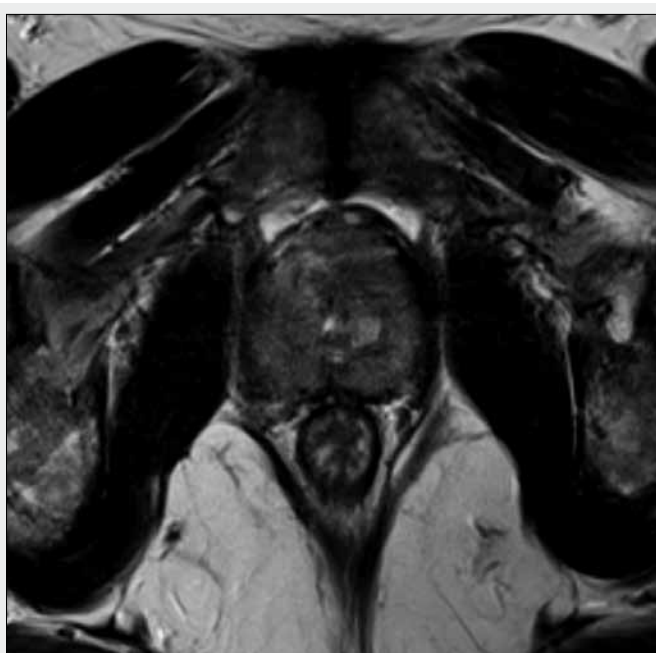
Vývoj zobrazení prostaty magnetickou rezonancí prochází v posledním desetiletí výrazným urychlením. Od protokolů s T2 váženými obrazy doplněnými T1 váženými obrazy před a po podání kontrastní látky, přes zapojení difuzního vážení, 1H-spektroskopie až po nejnovější protokoly s hodnocením

farmakodynamických parametrů nebo hybridních zobrazení (2, 3). Kromě protokolů se mění i technické vybavení používané k zobrazení prostaty magnetickou rezonancí, v současné době dochází k ústupu od používání dedikovaných endorektálních cívek a k využívání přístrojů s indukci magnetického pole 3T (4–7).

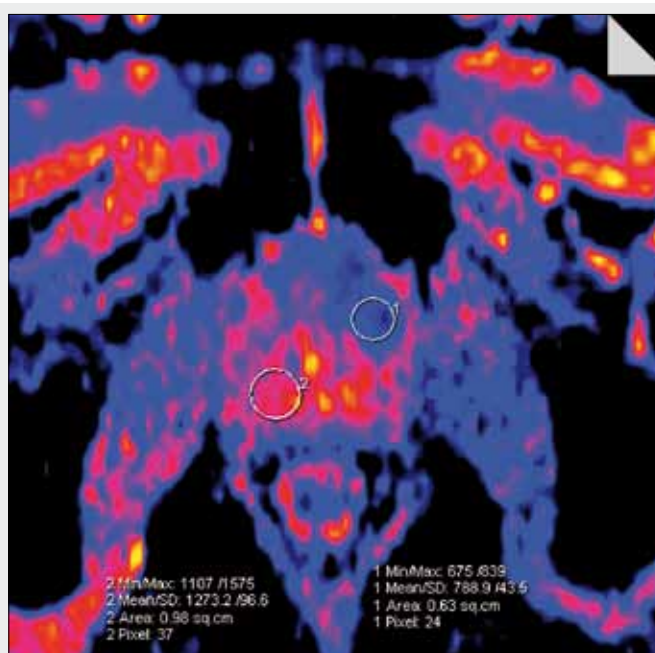
Práce hodnotí zkušenosti se zobrazením prostaty u nemocných, u nichž je indikována biopsie prostaty kvůli zvýšené hladině prostatického specifického antigenu.

## MATERIÁL A METODA

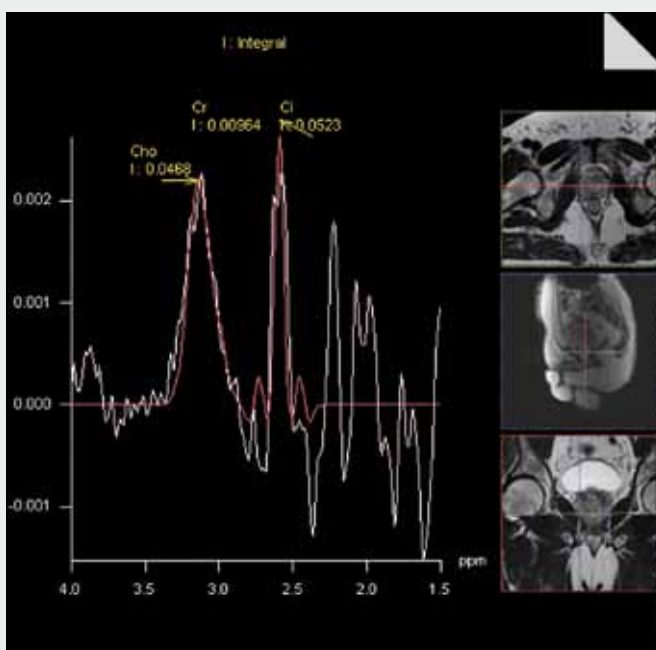
Byl získán prospektivně koncipovaný soubor 86 mužů (věkové rozpětí 49–75 let) indikovaných k biopsii prostaty z jediného



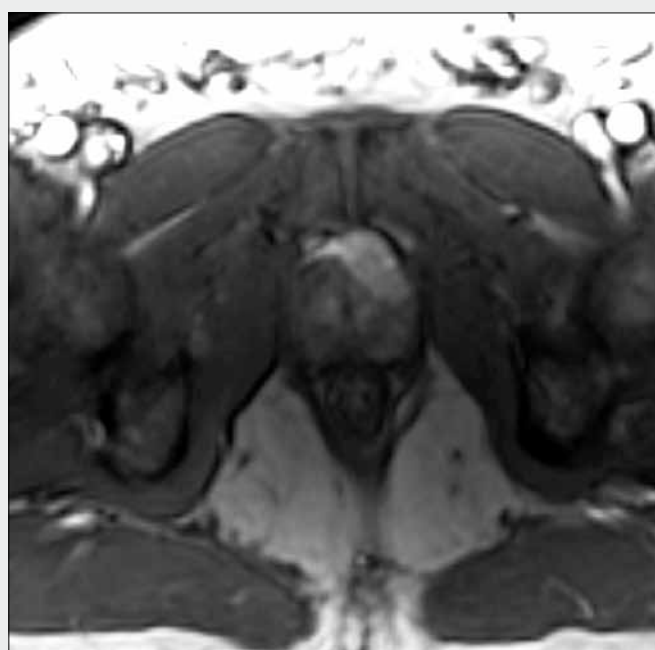
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D

pracoviště, u nichž se hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA) 4,2–156 ng/ml s patologickými hodnotami poměru volného a vázaného antigenu pod 20%. Všichni nemocní podstoupili komplexní zobrazení prostaty na 3T systému magnetické rezonance (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Německo) na základě informovaného souhlasu. K vyšetření byla využita povrchová osmnáctikanálová phased-array cívka. Vlastnímu vyšetření předcházela kanylace antekubitální žíly plastickou kanylou 18 gauge.

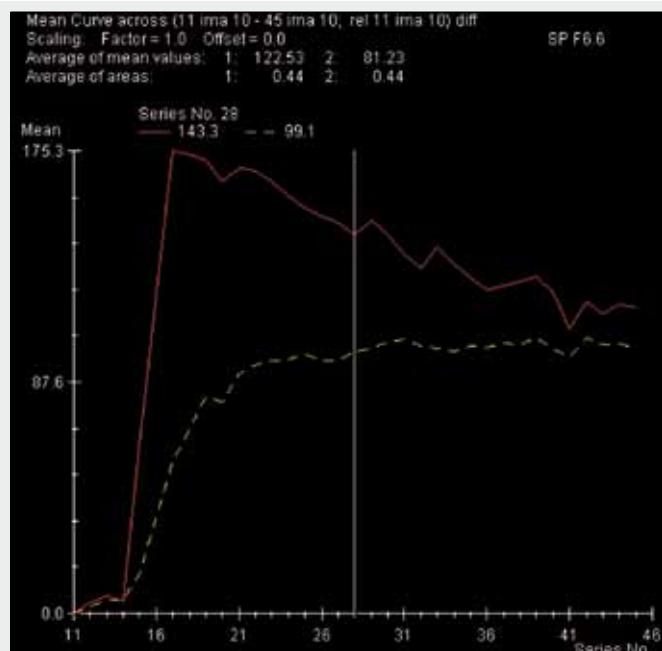
Zobrazovací protokol se skládal ze zobrazení T2 váženými obrazy rychlého spinového echa (TSE T2) ve třech ortogonálních rovinách, jež byla následována T1 váženými obrazy gradientního echa (VIBE – volume interpolated breath-hold examination). Další sekvencí je zobrazení difúzně váženými obrazy echoplanární sekvencí s kalkulací aparentního difúzního koeficientu (ADC) a výpočtu map kvantifikujících b-value. Následujícím krokem bylo provedení MR spektroskopie, kdy bylo použito varianty akvizice dat 3D zobrazení chemického posunu (3D-chemical shift imaging). Následovalo dynamické zobrazení po podání bolu kontrastní látky. U všech vyšetření byla použita k.l. s vysokou relaxivitou – gadobenát dimeglumin (Multihance, Bracco, Milano, Itálie) v dávce 0,5 mmol/kg. Během aplikace byla spuštěna akvizice dat 46 sérií T1 vážených obrazů gradientního echa (VIBE), která ukončila akvizici dat.

Při hodnocení byl měřen objem prostaty s kalkulací objemu v mililitrech aproximovanou z výpočtu pomocí poloviny násobku velikosti v ortogonálních rovinách. Dále byla hodnocena struktura žlázy na TSE T2 obrazech, hodnocena přítomnost vysokého signálu na T1 vážených obrazech. Při posuzování difúzního zobrazení byly hledány nehomogeni-

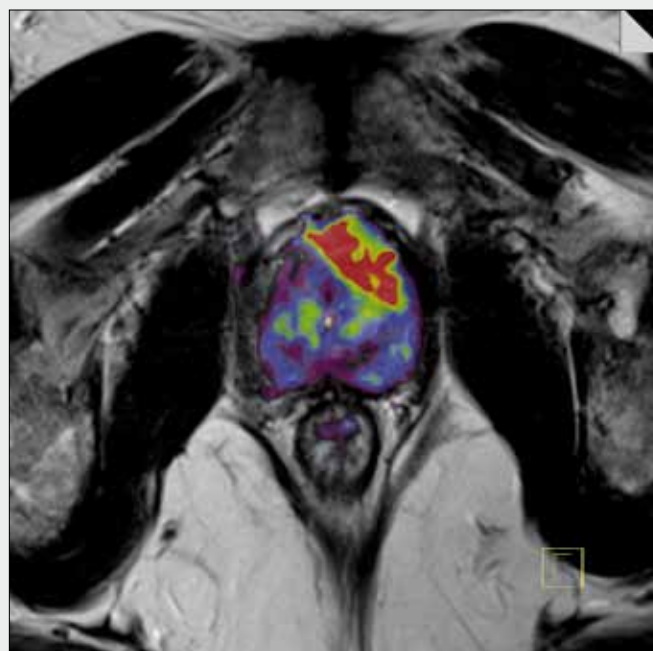
ty se známkami restrikce difuzivity. Pro hodnocení spektroskopie byla volena analýza voxel-by-voxel v celém objemu prostaty. Za patologické byly označeny nálezy ve voxelích, kde kmit cholinu s kreatinem dosahovaly více než polovinu výše kmitu citrátu. Při farmakodynamickém hodnocení byl používán analytický software Tissue4D (Siemens, Erlangen, Německo) dovolující vytvořit na základě analýzy dynamické T1 vážené série mapy objemu krve ve tkáni (vypočítaný integrálem z dynamické křivky, tj. area under the curve), dále mapu transferové konstanty ( $K_{trans}$ ), objemu extracelulárního prostoru ( $V_e$ ) a konečně mapu eliminační konstanty ( $K_e$ ). Kromě hodnocení map byla v podezřelých oblastech hodnocena křivka syčení kontrastní látkou, za patologický nálezy byla označena křivka s hypervaskularizací a rychlým wash-outem.

Vyhodnocení, zda jsou v prostatě přítomny známky karcinomu, spočívalo na konkordantním nálezu nejméně tří z následujících čtyř nálezu: 1. hypointenzivní ložisko na T2, 2. ložisko restrikce difuze, 3. pozitivní nálezy na spektroskopii, 4. patologický nálezy při farmakodynamické analýze, tj. patologická křivka syčení + ložisko hypervaskularizace společně se zvýšením  $K_{trans}$ .

Všichni nemocní podstoupili v rozmezí jednoho dne a 92 dní punkční biopsii naváděnou transrektální ultrasonografií, u devíti nemocných byla dále provedena i radikální prostatektomie. Nálezy biotické byly porovnány s nálezy MRI. Byla stanovena senzitivita, specifita, negativní a pozitivní prediktivní hodnota MRI vztažená k biotickému nálezu. Kromě stanovení statistických ukazatelů za celé sledované období byly porovnány hodnoty získané v prvních čtyřech a dalších čtyřech měsících vyšetřování.



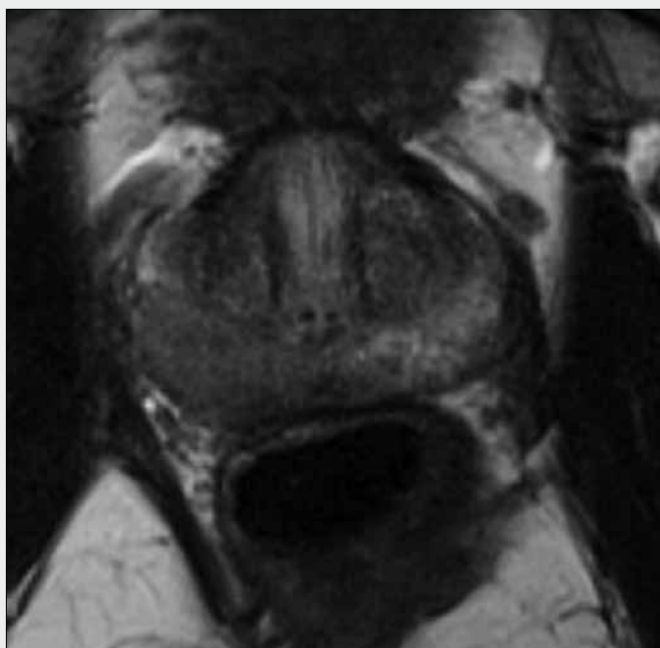
▲ Obr. 1E



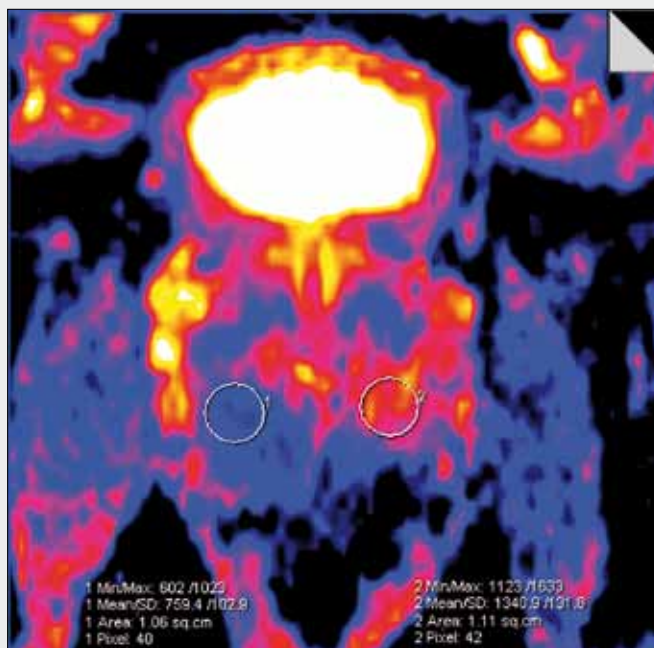
▲ Obr. 1F

Obr. 1. Karcinom prostaty v přední části levého laloku. A – TSE T2; B – ADC mapa; C – spektrum z tumoru; D – postkontrastní T1 vážený obraz; E – typická křivka syčení tumoru (červeně) ve srovnání s normální tkání (žlutě); F – mapa průtočného objemu (iAUC)

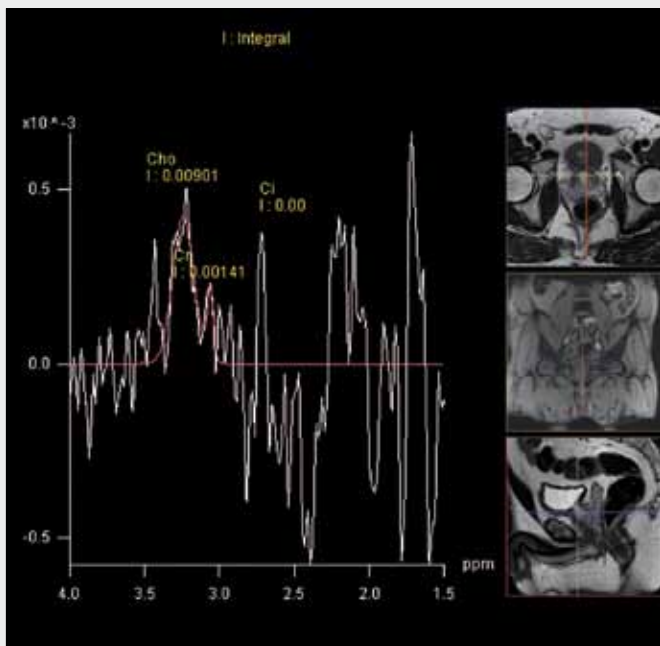
Fig. 1. Carcinoma in the anterior corner of the left lobe. A – TSE T2; B – ADC map; C – spectrum within the tumor; D – contrast enhanced T1 weighted image; E – typical curves of the enhancement within the tumor (red) and within the normal gland (yellow); F – map of the flow volume (iAUC)



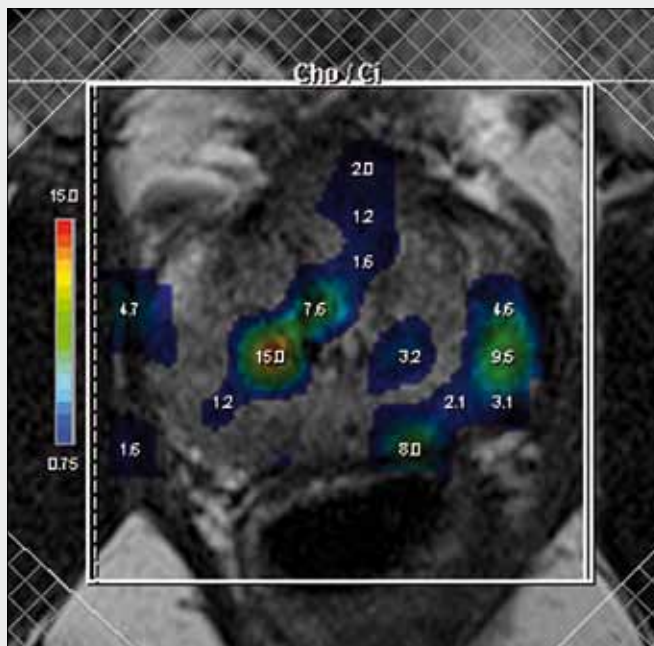
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D

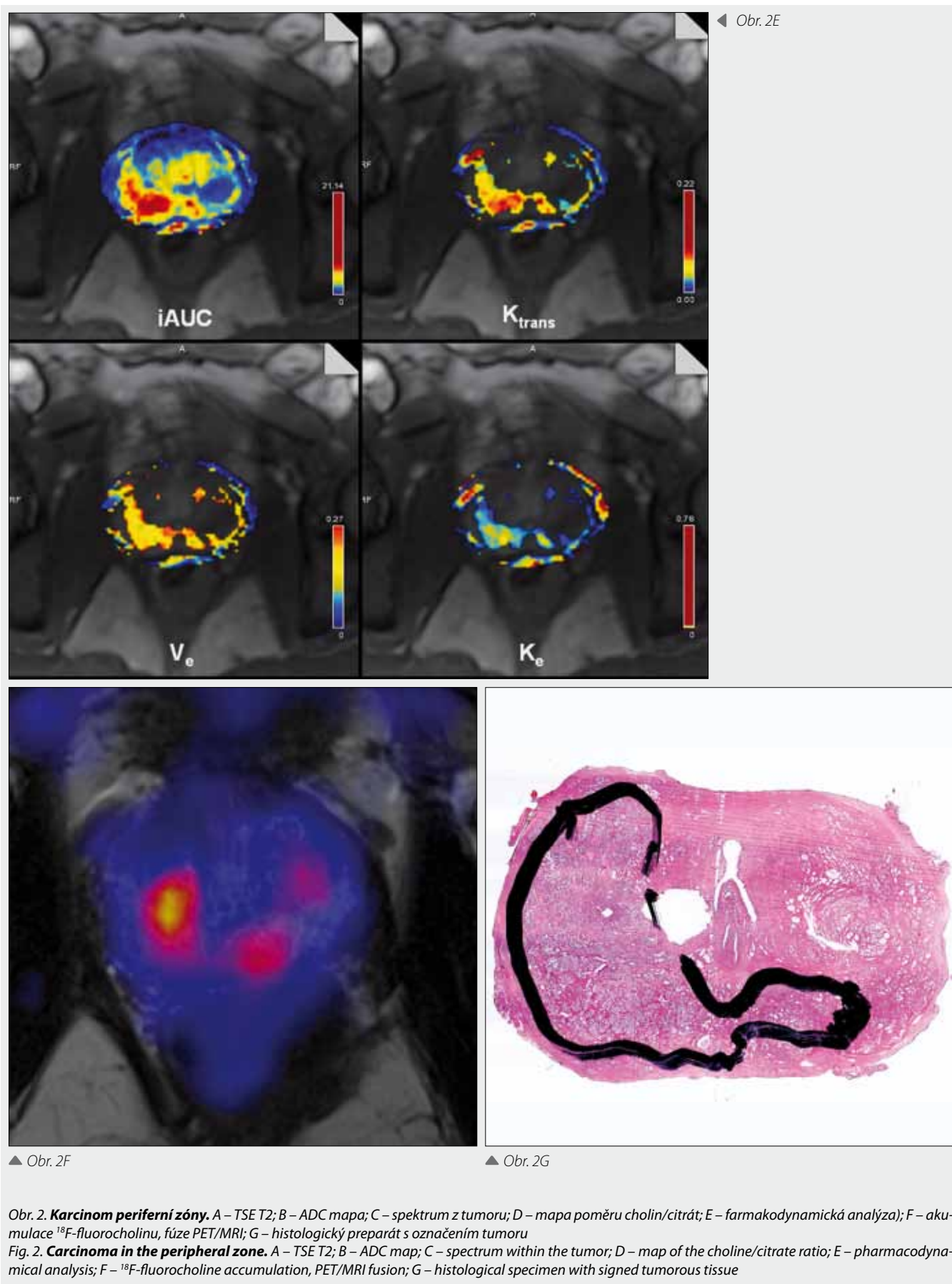
## VÝSLEDKY

V prvních čtyřech měsících byla provedena vyšetření v počtu 30, ve druhém období 56 vyšetření, dohromady tedy 86 vyšetření. Celkem bylo v souboru přítomno 42 biopsicky potvrzených karcinomů prostaty, nálezy shrnuje tabulka 1. Statistické výsledky shrnuje tabulka 2. Při analýze dat bylo dosaženo v celkovém souboru vysoké senzitivity (97,62 %) a vysoké negativní prediktivní hodnoty (96,77 %). Relativně vysoká falešná pozitivita se promítla do nižších hodnot specifity (68,18 %) a pozitivní prediktivní hodnoty (74,55 %). Z falešně pozitivních nálezů je nutné zmínit prostatitidu ve dvou případech, high-grade prostatickou intraduktální neoplazii (PIN) ve třech případech a devět nálezů, kdy biopsie ukáza-

Tab. 1. **Diagnózy**  
Table 1. **Diagnoses**

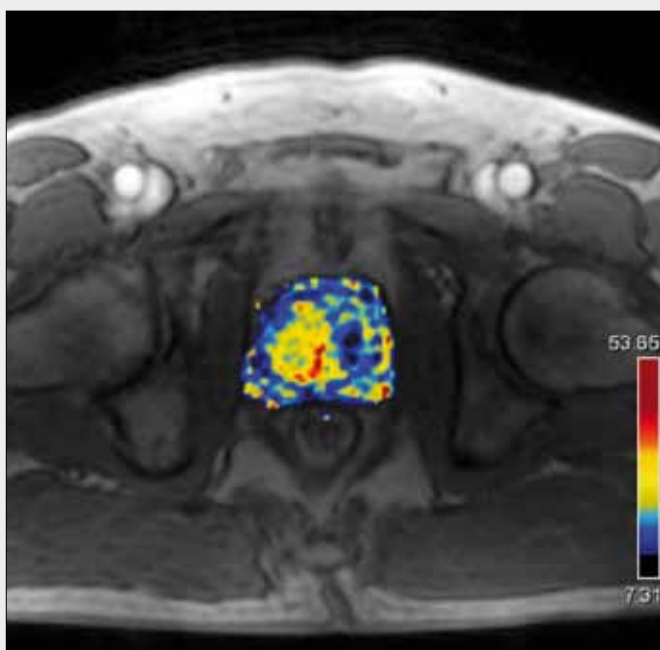
acinární karcinom	42
high-grade PIN	3
prostatitis	2
adenomyomatózní hyperplazie a další benigní nálezy	41

la na adenomyomatózní hyperplazii. Ve třech případech byl nález z MRI vysoce pravděpodobný pro karcinom, v jednom případě měl nemocný dokonce hodnoty PSA 113 ng/ml. Falešně pozitivní nálezy shrnuje tabulka 3.

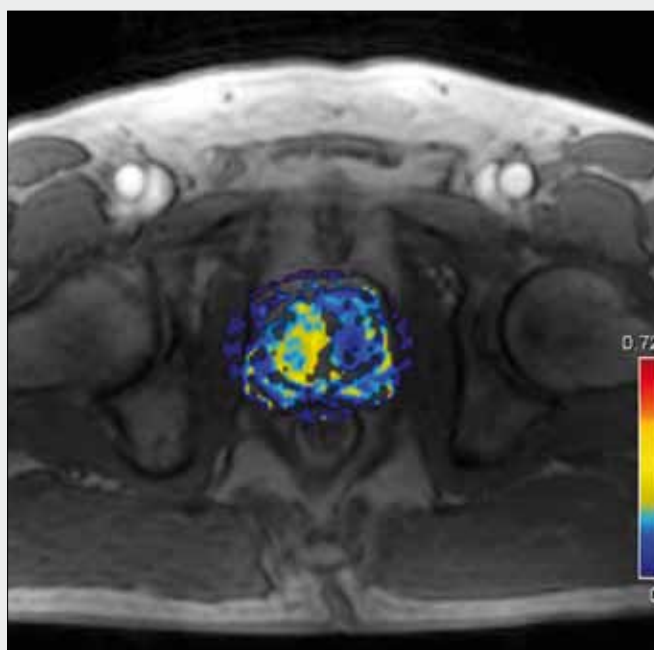


Naopak jediný falešně negativní případ ukázal velmi malý periferně uložený karcinom, kdy při zpětném hodnocení bylo

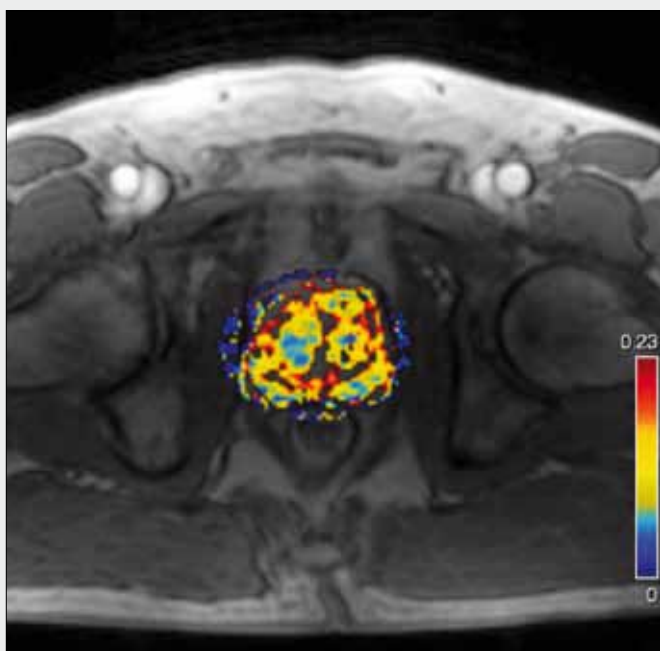
možné nalézt na mapách farmakodynamické analýzy a difuzního vážení diskrétní nález.



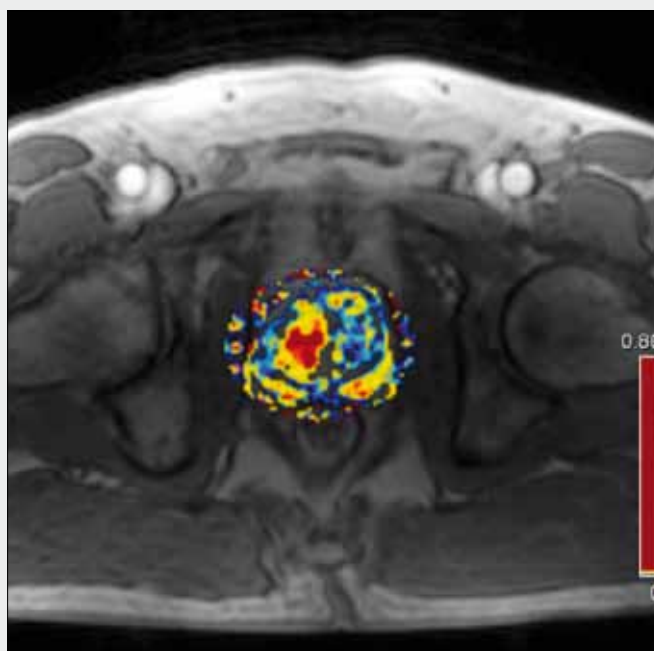
▲ Obr. 3A



▲ Obr. 3B



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D

Tab. 2. Výsledky

Table 2. Results

	První 4M	Druhé 4M	Celkem
správně pozitivní	13	28	41
správně negativní	8	22	30
falešně pozitivní	9	5	14
falešně negativní	0	1	1
počet vyšetření	30	56	86
<b>senzitivita (%)</b>	<b>100,00</b>	<b>96,55</b>	<b>97,62</b>
<b>specifická (%)</b>	<b>47,06</b>	<b>81,48</b>	<b>68,18</b>
<b>PPV (%)</b>	<b>59,09</b>	<b>84,85</b>	<b>74,55</b>
<b>NPV (%)</b>	<b>100,00</b>	<b>95,65</b>	<b>96,77</b>

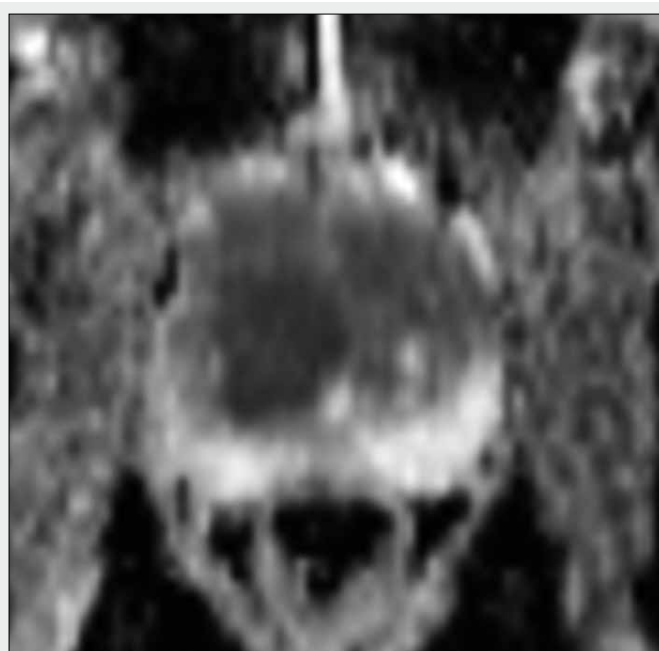
Tab. 3. Falešně pozitivní nálezy

Table 3. False positive findings

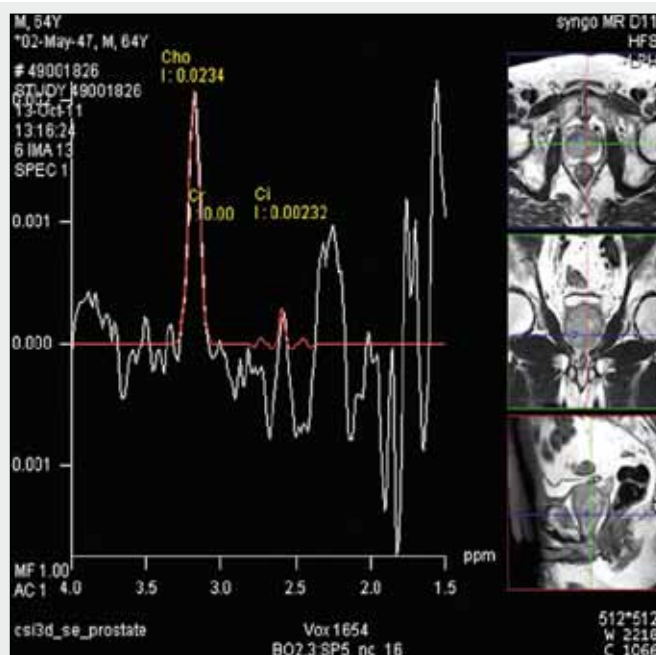
Falešně pozitivní nálezy	14
prostatitis	2
high-grade PIN	3
adenomyomatózní hyperplazie	9
z toho velmi suspektní MRI nález	3

## DISKUSE

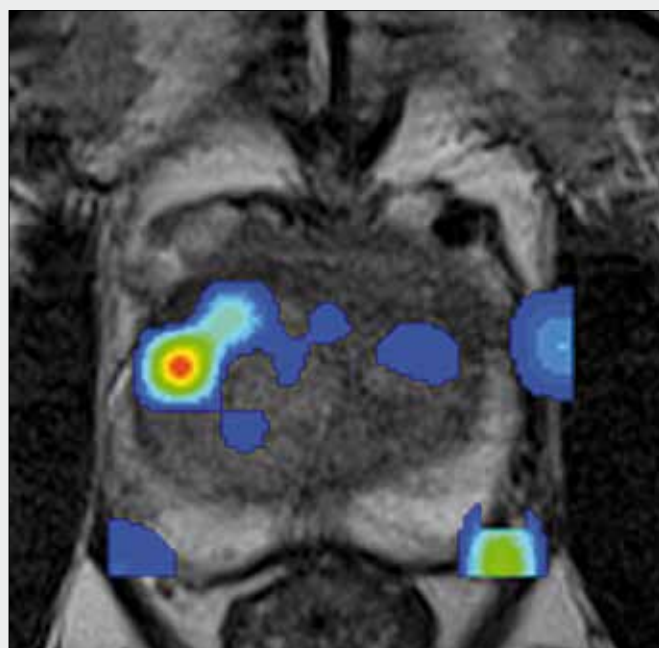
Zobrazení prostaty a detekce karcinomu prostaty (PCA) je v radiodiagnostice dlouhodobě velmi problematickou záležitostí. Kromě magnetické rezonance neposkytují ostatní



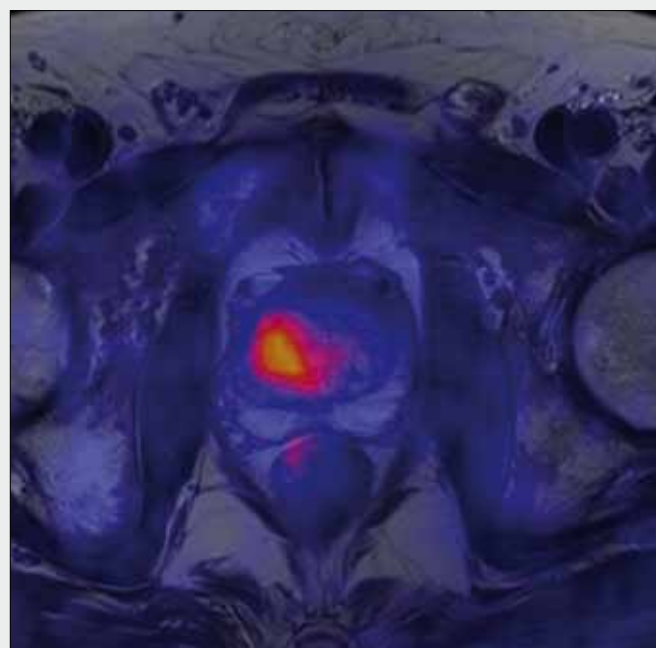
▲ Obr. 3E



▲ Obr. 3F



▲ Obr. 3G



▲ Obr. 3H

Obr. 3. „Falešně“ negativní nález na MRI, nemocný s hladinou PSA 113 ng/l. A–D – farmakodynamická analýza; E – ADC mapa s restrikcí difuze; F – pozitivní spektrální nález; G – mapa poměru cholin/citrate; H – akumulace  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu, fúze PET/MRI; u nemocného byly provedeny tři negativní punkční biopsie

Fig. 3. “False” positive finding of MRI, PSA level 113 ng/l. A–D – pharmacodynamical analysis; E – ADC map; F – positive spectral finding; G – map of the choline/citrate ratio; H –  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine accumulation, PET/MRI fusion; in patient were performed three biopsies with negative findings

metody dostatečné kontrastní rozlišení. Sama metodika magnetické rezonance dlouhodobě postrádala rovněž dostatečné technické podmínky k získání kvalitního odstupu signálu od šumu za přijatelných skenovacích časů. V polovině minulé dekády byly postupně zavedeny do klinické praxe endorektální dedikované cívký, které měly za účel zvýšení kontrastního rozlišení a homogenity signálu v blízkém poli za cenu zvýšení invazivity vyšetření. Postupně byly do klinické praxe rovněž

produkovány systémy s vyšší magnetickou indukci, namísto 1,5 T se začaly prosazovat v zobrazování pánve včetně prostaty systémy 3 T (8, 9). Se zvýšením kvality rozlišení byly postupně vyzkoušeny povrchové cívký a byla dokázána shodná reprodukovatelnost obrazů i spektroskopického nálezu, získaných jak povrchovými, tak endorektálními cívkami (4, 5, 7, 9).

Vývojem skenovacích technik byly postupně kompletovány protokoly morfoloické, protokoly molekulárního zobrazení

se spektroskopii a difuzním zobrazením. Nejnověji byly zavedeny do klinické praxe dynamické skenovací protokoly, které je možné využít jako zdrojová data pro farmakodynamickou analýzu. Posunem v hodnocení je jednoznačně i možnost nových analytických postupů pro vytváření map distribučních parametrů kontrastní látky (2, 6, 7, 11).

Z hlediska nálezu magnetické rezonance bývá typickým karcinomem prostaty označován tumor vznikající v periferní zóně žlázy, hypointenzivní v T2 (3), vykazující restriktci difuze při spektroskopickém nálezu, obsahující vysoký kmit cholinu s kreatinem, v dynamickém postkontrastním obraze rapidně se sytící kontrastní látkou, ale současně s jejím rychlým vymýváním (12). Nalezení typického obrazu bývá jednoznačné, avšak existuje velká skupina obrazů, které se od ideálního značně liší.

T2 hypointenzivní léze v tkáni prostaty v přechodové zóně jsou velmi časté u adenomyomatózní přestavby, dále u kalcifikací ve žláze. Adenomyomatózní hyperplazie způsobí často vytlačení tkáně periferní zóny do podoby úzké slupky.

Problém hodnocení restriktce difuzivity spočívá v přítomnosti nehomogenit způsobených krváceními po předchozí biopsii. Dále restriktce difuzivity bývá přítomna u zánětlivé infiltrace s vysokou buněčností (hnisavá prostatitida). Problémem mohou být také artefakty na přechodu prostaty v okolní tukové lůžko nebo silná vrstva vaziva na povrchu, kdy chybným hodnocením může být přehlédnuta léze na samé periférii, jak se stalo i v našem jediném falešně negativním nálezu. Pro lepší orientaci může být použito mapy b-value, která je dle našich zkušeností méně citlivá k těmto artefaktům (12).

Ani hodnocení spektroskopie není prosto potíží; nejvýznamnějším problémem je dle našich zkušeností problém parciálního objemu. Jelikož tumory prostaty často tvoří hnízda o velikosti jen několik málo milimetrů, voxel, který je tvořen zobrazením použitým v protokolu a je krychlí o hraně 0,5 cm, může být pro přesné posouzení hladiny cholinu ve tkáni nedostatečný (10). Tvoří-li karcinom jen menší část objemu měřeného voxelu, nebo přesahuje-li zčásti navíc mimo něj, nemusí být získané spektrum určující přítomnost karcinomu. Tento problém je ještě více zesílen v oblasti hypertrofické tkáně v přechodové zóně nebo na okraji prostaty (8).

Dynamické zobrazení po podání gadoliniové kontrastní látky je standardním postupem při zobrazování mnoha nádorových procesů – za mnohé je třeba jmenovat zobrazení prsů. U karcinomu až na výjimečné situace platí, že se nádorová tkáň díky neovaskularizaci velmi rychle sytí podanou kontrastní látkou a později dochází k časnému vymývání kontrastní látky. V nádorové tkáni je možné aplikovat kompartmentový model distribuce látky s extracelulární distribucí (6). Nádorová tkáň obsahuje cévní prostor, dále extracelulární prostor tvořený mezibuněčnými prostory. U karcinomu prostaty bývá někdy zvažován jako další prostor acinární prostor žlázek. Při dynamickém zobrazení registrujeme díky neovaskularizaci časnou hypervaskularizaci, která se odráží ke zvětšenému objemu kontrastní látky ve tkáni. Objem je vypočítán jako plocha pod křivkou vzniklou dle intenzity v jednom každém voxelu (area under the curve). Současně však, protože nedostatečností stěny novotvořených cév molekuly rychleji pronikají do extracelulárního prostoru, uniká rychleji kontrastní látka do extracelulárního prostoru. Rychlost přestupu k.l. mimo cévní prostor charakterizuje tzv. transferová konstanta ( $K_{trans}$ ). Rychlé zpětné uvolnění molekuly do cévního prostoru charakterizuje eliminační konstanta ( $K_e$ ). Ve-

likost extracelulárního objemu ( $V_e$ ) je závislá na buněčnosti nádorové tkáně. Obecně lze konstatovat, že mapy farmakodynamických parametrů pomáhají identifikovat v prostatické tkáni oblasti hypervaskularizace. Ty, ve kterých je rychlejší přestup kontrastní látky do intersticia, a kde je její rychlejší eliminace zpět do krevního oběhu. Tyto mapy jsou tedy dobrým vodítkem k tomu, aby bylo možné hodnotit křivku syčení tkáně v oblasti zájmu. Samotné hodnocení charakteru křivky má význačné postavení v odlišení hypervaskularizace z neovaskularizace u karcinomu od uzlovitých vyskularizovaných ložisek adenomyomatózní hyperplazie.

Ke správnému určení místa podezřelého z karcinomu není možné použít pouze jediného pozitivního příznaku, většina autorů přisuzuje nálezu váhu, pokud jsou kombinovány patologické nálezy z difuzního zobrazení s nálezem patologického zastoupení cholinu ve spektru a s nálezem morfologickým na T2 obrazech (11). Naše zkušenosti ukazují na mimořádnou váhu nálezu hypervaskularizace s rapidním nasycením a rychlým vymýváním tkáně, kdy farmakokinetické mapy ukazují na oblast podezřelou, kdy by mělo být vlastní precizní zhodnocení provedeno pomocí konstrukce křivky syčení.

Velmi zajímavým aspektem analýzy souboru porovnávacího nálezu magnetické rezonance s biopsickými závěry vzorků získaných transrektální punkcí jsou falešně pozitivní nálezy. V rozsáhlých kohortách nemocných byla získána data, že u nemocných s patologickou hladinou PSA je 66–71 % biopsií negativních, a navíc až 23 % karcinomu prostaty není zastíženo v první biopsii. Tento fakt je velmi významným u tzv. šedé zóny – hodnoty PSA 4–10 ng/ml (1). Je obtížné se tedy seriózně postavit k faktu, že téměř každý čtvrtý případ falešně pozitivního nálezu MRI může být ve skutečnosti biopsií nediodagnostikovaným karcinomem. Tento problém dokumentuje náš pozitivní nález u muže s hladinou PSA 113 a negativní biopsií i s cílením dle jednoznačně vysoce pozitivního nálezu na MRI a dále případy celkem pěti nemocných, u nichž byla diagnóza karcinomu prostaty prokázána až opakovanou biopsií.

Stejně závažným problémem, jako je neodhalení karcinomu prostaty, může být jeho diagnostikování. Pozitivní diagnóza karcinomu prostaty dle studií ze Spojených států amerických vede ke zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality a také ke zvýšení incidence suicidálního chování (1). Jelikož rizika plynoucí z karcinomu prostaty jsou závislá na agresivitě procesu a dále také na věku nemocného, bude v budoucnosti zapotřebí také hodnotit riziko agresivního chování nádoru. V budoucnosti bude možné ve studii kvantifikovat, eventuálně navrhnout skóre dle restriktce difuzivity, charakteru neovaskularizace a úrovně podílu cholinu ve spektru (10). U nádorů prostaty je rutinně užívaným způsobem hodnocení gradingu nádorů prostaty pomocí Gleasonova skóre, ke kterému by srovnání mohlo být vztahováno.

## ZÁVĚR

Naše analýza relativně velkého prospektivně sledovaného souboru dovoluje konstatovat, že komplexní zobrazení prostaty na 3T MRI zahrnující morfologické zobrazení, zobrazení difuze molekul vody, biochemické hodnocení pomocí MR spektroskopie a hodnocení postkontrastního syčení je robustní diagnostická metoda s velmi slibnými výsledky při odhalování karcinomu prostaty u nemocných s patologickými hodnotami PSA včetně nízkého free-to-total poměru PSA.

## LITERATURA

1. **Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ.** Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167: 2435–2439.
2. **Franiel T, Hamm B, Hricag H.** Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. *Eur Radiol* 2011; 21: 6116–6126.
3. **Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al.** Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2 weighted MR imaging: initial results. *Radiology* 2007; 245: 176–185.
4. **Scheenen TWJ, Heijmink SWTPJ, Roell SA, et al.** Three-dimensional proton MR spectroscopy of human prostate at 3 T without endorectal coil: feasibility. *Radiology* 2007; 245: 507–516.
5. **Heijmink SW, Futerer JJ, Hambrock T, et al.** Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3.0 T – comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology* 2007; 244: 184–195.
6. **Ocak I, Bernardo M, Metzger G, et al.** Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer at 3T: a study of pharmacokinetic parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 849.
7. **Franiel T, Luedemeyan L, Rudolph B, et al.** Prostate MR imaging: tissue characterization with pharmacokinetic volume and blood flow parameters and correlation with histologic parameters. *Radiology* 2009; 252: 101–108.
8. **Ryznarová Z, Horák M, Dvořák J, et al.** Význam magnetické rezonance v diagnostice karcinomu prostaty a první zkušenosti s využitím MR spektroskopie. *Ces Radiol* 2009; 63(1): 80–88.
9. **Beyersdorf D, Taymoorian K, Knose T, et al.** MRI of the prostate cancer at 1.5 and 3.0T: comparison of image quality in tumor detection and staging. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1214–1220.
10. **Kobus T, Hambrock T, Hulsberger – van de Kaa CA, et al.** In vivo assessment of prostate cancer aggressiveness using magnetic resonance spectroscopy imaging at 3 T with an endorectal coil. *European Urology*, e-pub March 11, 2011 doi:10.1016/j.eururo.2011.03.02.
11. **Turkbey B, Pinto PA, Mani H, et al.** Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection – histopathologic correlation. *Radiology* 2010; 255: 89–99.
12. **Vilanova JC, Comet J, Barcelo-Vidal C, et al.** Periphreal zone prostate cancer in patients with elevated PSA and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 253: 135–143.



# Pre-surgical Multiparametric Assessment of Breast Lesions Using 3-Tesla Magnetic Resonance

HYNEK MIRKA<sup>1,2</sup>, RADEK TUPY<sup>1</sup>, ANDREA NARSANSKA<sup>3</sup>, ONDREJ HES<sup>4</sup> and JIRI FERDA<sup>2</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Imaging Methods and <sup>3</sup>Surgery, and <sup>4</sup>Sikl's Department of Pathology, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic;*

*<sup>2</sup>Biomedical Centre, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic*

**Abstract.** *Background/Aim: The aim of this work was to evaluate experience with multiparametric breast imaging on 3-Tesla magnetic resonance (3T-MRI) scanner using a dedicated 18-channel coil compared to histological findings in women after surgery. Materials and Methods: The study included 100 women with 105 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4 to 6 lesions by mammography who were examined using 3T-MRI and subsequently underwent surgery. MRI included non-contrast T1, T2 and T2 short tau inversion recovery (STIR) sequences, diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient maps, postcontrast dynamic study and single-voxel MRI spectroscopy. The results were compared to those of histopathological examination. Results: A sensitivity of 98.68% was found for the whole population, with specificity of 86.20%. The most valuable findings were diffusion restriction with sensitivity of 90.79% and specificity of 89.66%, and increased choline in the spectrum with sensitivity of 68.42% and specificity of 93.10%. Evaluation of the enhancement curve had sensitivity of 45.05% and specificity of 72.41%. In examination of lymph nodes, 3T-MRI had sensitivity of 92.59% and specificity of 93.87%. Conclusion: Multiparametric 3T-MRI breast imaging shows excellent results in evaluation of breast cancer compared to histological findings, both for primary tumor and nodal metastases. The greatest contribution to improving diagnostic performance is the evaluation of diffusion.*

*Correspondence to:* Hynek Mírka, MD, Ph.D., Department of Radiology, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Alej Svobody 80, 304 60 Plzen, Czech Republic. Tel: +420 377103456, Fax: +420 377103438, e-mail: mirka@fnplzen.cz

**Key Words:** Breast cancer, magnetic resonance imaging, multiparametric imaging, diffusion weighted imaging, magnetic resonance spectroscopy, dynamic contrast enhanced magnetic resonance.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the imaging modality of choice for advanced assessment of changes in the mammary gland to confirm benignity or malignancy of the lesion and for precise staging before surgery, in particular to confirm or rule out multifocal and multilateral carcinoma (1, 2). Although targeted MRI of the breast is well-established in clinical practice, the introduction of 3T scanners into clinical routine use, recent advances in receiving coil design, and new scanning sequences has brought new options for multiparametric high-resolution breast imaging. Conventional protocols combining morphological T1-weighted images, T2-weighted images including T2 short tau inversion recovery (STIR) sequences and finally dynamic T1-weighted gradient echo images after administration of gadolinium contrast media are routinely used today. New techniques, widely used in other indications for tumor imaging, diffusion-weighted imaging (DWI), <sup>1</sup>H MR spectroscopy (MRS) and pharmacokinetic analysis methods, have minimally been used for breast imaging. The aim of the work was to evaluate our experience with multiparametric breast imaging using a 3T-MRI scanner with dedicated 18-channel coil compared to histological findings in women after surgery. At the same time, we evaluated the benefits of the individual parameters for the detection of breast carcinoma.

## Materials and Methods

The study included 100 women (aged 23 to 71 years, mean age=52.7 years) with Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) 4 to 6 lesions in mammography who were examined on 3T-MRI and subsequently underwent surgery. Five women had surgery on both breasts. All patients underwent a simultaneous multiparametric breast examination on 3T-MRI (Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using an 18-channel dedicated coil (Breast 18, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The imaging protocol included T1-weighted images, T2-weighted images with suppression of the signal from adipose tissue by STIR, DWI acquired by echo planar sequences with suppression of the signal from adipose tissue by spectrally adiabatic inversion recovery (SPAIR), including the calculation of the apparent diffusion

coefficient (ADC) map. All images were made in the transverse plane. The protocol continued with dynamic gradient echo T1-weighted images (DynaViews) with suppression of the signal from adipose tissue by the spectral attenuated inversion recovery (SPAIR) technique after administration of contrast agent in six cycles, where the contrast agent gadoterate meglumine (Dotarem, Guerbet, Paris, France; relaxivity  $r_1=3.4\pm 0.4$  mmol/s at 3T) was administered at 0.1 mmol/kg between the first and second acquisition, and image subtractions and whole-volume breast reconstructions were also made in-line using the maximum intensity projection (MIP) algorithm in the transverse and coronal planes. After the evaluation of the post-contrast phase, lesions were selected and spectroscopic measurements were performed by single voxel spectroscopy (SVS) using the turbo gradient-spin-echo (GRASE) sequence with selective pulse suppression of water and lipid signals.

The findings were evaluated using the double reading method. Both evaluations were performed by radiologists with 20 years of experience in breast MRI. The shape and internal structure of the lesion were evaluated. In DWI, the ADC maps were evaluated, and signs of diffusion restriction were monitored in relation to the focal lesions enhanced after the administration of the contrast agent, significant decrease of ADC value suspected from carcinoma was set below the level of  $1,000\times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s. Visual evaluation of the metabolite spectra was performed as part of the assessment, with a special focus on choline, using the total-choline-peak (tpCho) method and evaluation of the tpCho peak integral and the level of the arbitrary value (AU) significant for malignancy was set to 7 AU. An essential part of the evaluation was the use of pharmacokinetic analysis (Tissue4D; Siemens Healthcare).

Breast surgery, *i.e.* partial resection or subcutaneous or total mastectomy, was performed in all patients, while patients with malignant findings underwent resection of axillary lymph nodes based on the results of a sentinel node biopsy or axillary lymph node dissection in the case of severe preoperative findings. All resected tissue samples were subjected to histopathological examination, including an evaluation of structure, nuclear grading, proliferation activity, presence of estrogen and progesterone receptors, and the presence of human epidermal growth factor receptor 2 neu (*HER2/neu*) gene mutation.

The findings obtained by pathologist were compared with preoperative findings on MRI, and sensitivity and specificity was evaluated in the entire population and for the individual findings.

All imaging and surgical procedures were performed after informed consent was obtained, the study was carried out in accordance with Helsinki declaration.

## Results

There were 105 surgeries to be compared with results of breast MRI. A total of 76 malignant findings were detected in the group of breasts operated on, and benign lesions were found in 29 breasts (Table I). In 76 surgeries, lymph nodes were removed from the axilla, and metastatic involvement was confirmed by a pathological anatomist in six cases.

When comparing MRI results with pathological and anatomical findings, a sensitivity of 98.68% (75/76) was found throughout the population, with specificity of 86.20% (25/29), when all evaluation parameters were considered, such as lesion shape, the presence of diffusion restriction, increased choline

Table I. Summary of diagnoses proven by biopsy.

Diagnosis	N
Invasive ductal carcinoma	38
Invasive lobular carcinoma	31
Ductal carcinoma <i>in situ</i>	7
Sclerosing adenosis	11
Papilloma/papillomatosis	8
Fibroadenoma	7
Abscess	2
Granuloma	1
Total	105

in the spectrum and enhancement of the lesion. Four false-positive results were detected in the population, which were confirmed as ductal fibroadenoma in one case by histology and showed enhancement characteristics corresponding to rapid enhancement, slow elution of the contrast medium and an increased percentage of choline in the spectrum, on the other hand, its shape was round and its diffusivity was relatively high, higher than that of the *pectoralis major* muscle; with additional false-positive findings confirmed as two cases of sclerosing adenosis and one case of papilloma.

In a more detailed analysis of the sensitivity and specificity of signs for breast cancer detection in the study population, the most valuable findings were diffusion restriction with the highest sensitivity and specificity: sensitivity of 90.79% (69/76), specificity of 89.66% (26/29), and increased choline in the spectrum above 7 AU when assessing the tpCho integral, with sensitivity of 68.42% (52/76) and specificity of 93.10% (27/29).

Traditional evaluation of the enhancement curve characteristics was affected by a very low sensitivity (45.05%, 35/76) with a relatively high specificity (72.41%, 21/29) (Tables II and III). Subjective criteria were used to evaluate the lymph nodes based on the shape and size of the nodes and the character of their enhancement. Even for precise assessment in multiple lymph node involvement, and in solitary nodal metastases the results were very good, with satisfactory values of sensitivity (92.59%, 25/27) and specificity (93.87%, 46/49) being achieved in the entire population of women who underwent surgeries including axillary lymph node removal (Table IV).

## Discussion

Non-contrast-enhanced morphological imaging based on T1- and T2-weighted images have only limited value in detection and characterization of breast carcinoma. We use T1 fast low-angle single shot (FLASH) for the detection of adipose tissue in the lesions, and in cases after biopsy, for the detection of

Table II. Results of magnetic resonance imaging versus biopsy findings.

	Multi-parametric assessment	Spiculated or irregular lesion margins	ADC value <math>1000 \times 10^{-6}</math> mm <sup>2</sup> /s	tpCho integral >7 AU	Enhancement curve wash out or plateau	Enhancement curve progressive or logarithmic
True positive, n	75	46	69	52	35	41
False negative, n	1	30	7	24	41	35
True negative, n	25	17	26	27	21	8
False positive, n	4	12	3	2	8	21
Total, n	105	105	105	105	105	105
Sensitivity	98.68%	60.53%	90.79%	68.42%	46.05%	53.95%
Specificity	86.21%	58.62%	89.66%	93.10%	72.41%	27.59%
Positive predictive value	94.94%	79.31%	95.83%	96.30%	81.40%	66.13%
Negative predictive value	96.15%	36.17%	78.79%	52.94%	33.87%	18.60%

ADC: Apparent diffusion coefficient; AU: arbitrary unit; tpCho: total-choline-peak.

hemoglobin degradation products, especially methemoglobin (1). T2-Weighted images are aimed at imaging tissues with relatively high or very high water content such as cysts or fluid collections in abscesses. When evaluating the shape of a pathological lesion, post-contrast T1-weighted images with adipose tissue signal suppression are of the utmost importance, as they allow better differentiation between smooth oval, lobular and stellar lesions (2). When using isotropic or near isotropic imaging, the shape of the lesion can be evaluated in any plane by multiplanar reconstruction.

DWI in breast diseases is useful for assessing tissue microstructure. Highly cellular tumors with small cells and small intercellular space lead to a limitation of Brown's free movement of water molecules, resulting in diffusion restriction (3-5). However, the character of malignant tumor growth may differ. In particular, higher grade tumors exhibit the highest degree of diffusion restriction compared to lower grade tumors. For tumors of grade 3 or more, the ADC is about  $1,000 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s or even lower (4-7). If an ADC value of  $1,270 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s or lower is chosen for the detection of a malignant lesion in the breast, the sensitivity of carcinoma detection is 100% and the positive predictive value is 65%. With decreasing ADC value, sensitivity decreases (well-differentiated carcinomas types are falsely negative), but positive predictive value increases. In contrast, for benign lesions, the ADC values are above  $1,500 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s up to  $2,000 \times 10^{-6}$  mm<sup>2</sup>/s (6).

Dynamic post-contrast imaging has been used in the diagnosis of breast cancer by MRI since the early 1990s. At present, high spatial resolution techniques with voxel size of 1x1 mm are preferred as they allow detection of small lesions of less than 5 mm (1). Conventional imaging algorithms used data acquisition at 1 min. intervals of up to 9 to 10 minutes after contrast agent administration. In our practice, we used five post-contrast series to calculate the enhancement curve

Table III. Enhancement curves in invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma.

Finding	Enhancement curve wash out or plateau	
	IDC	ILC
True positive, n	26	10
False negative, n	12	21
Total	38	31
Sensitivity*	68.42%	32.26%

IDC: Invasive ductal carcinoma; ILC: invasive lobular carcinoma. \*Specificity and other parameters cannot be calculated.

Table IV. Axillary lymph node assessment: magnetic resonance imaging versus biopsy findings.

Finding	N
True positive	26
False negative	2
True negative	46
False positive	2
Total	76
Sensitivity	92.86%
Specificity	95.83%
Positive predictive value	92.86%
Negative predictive value	95.83%

and also to evaluate the pharmacokinetic parameters. When evaluating the findings, it is important to assess the initial skewness of the curve and its subsequent development. For carcinoma, a typical tissue intensity curve is traditionally rapid

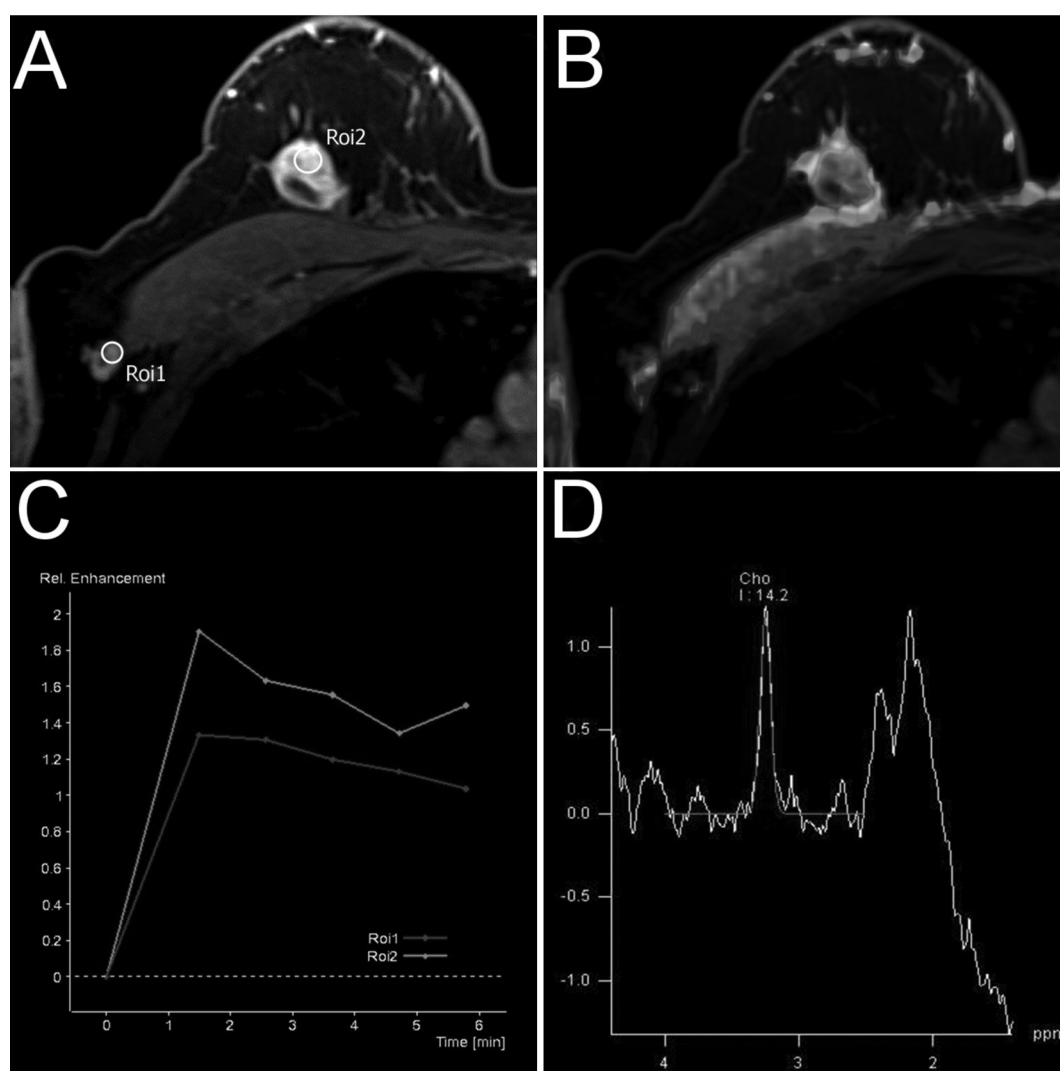


Figure 1. Ductal invasive carcinoma with activated (benign) axillary lymph node. A: T1-Weighted postcontrast image (Roi1: lymph node, Roi2: carcinoma). B: Diffusion-weighted image showing restriction of diffusion within the tumor. C: Enhancement curves for the lymph node (Roi1) and tumorous tissue (Roi2). D: Magnetic resonance imaging spectroscopy shows high choline (Cho) peak integral.

rising with a subsequent decrease in intensity (washout) (2), while a slow continuous increase in tissue intensity resembling the shape of a logarithmic curve is typical for benign lesions. However, our results show that the traditional 'malignant' curve is relatively rare for lobular carcinomas, although it describes slightly more than half of ductal carcinomas cases (Figure 1). For these reasons, an evaluation based on the enhancement curve alone is not sufficient. Finding of a 'benign' curve in malignant tumors might be explained by desmoplasia, or infiltrative growth, which may be the cause of relatively low vascularity (Figure 2). Overall, it can be stated that the character of breast enhancement is relatively

variable and should always be evaluated in the wider context of other findings. The sensitivity of dynamic post-contrast imaging usually exceeds 90% in expansive tumors but the specificity varies from 37% to 95% (1). The values of these parameters are significantly lower for infiltrative tumors. The relative larger count for lobular carcinoma and ductal carcinoma *in situ* leads to lower sensitivity and specificity for detection of carcinoma using enhancement alone.

Examination of breast tissue is a relatively new use of MRS. When assessing focal breast lesions, the method is based on the presence of choline derivatives, as with other tissues. Their resonance appears at around 3.2 ppm (8).

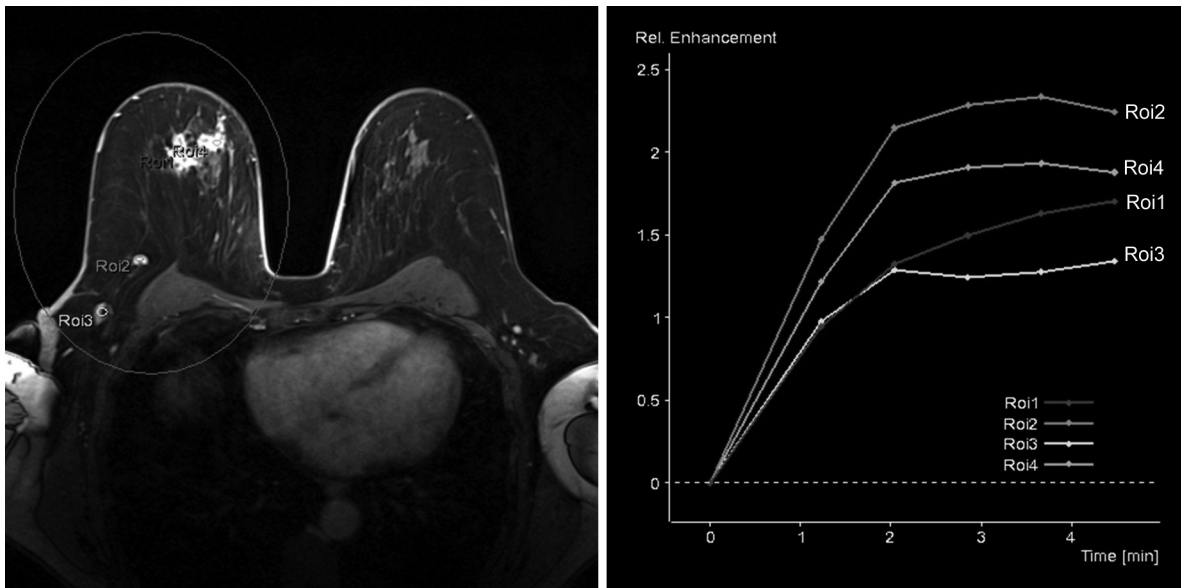


Figure 2. A: Lobular invasive carcinoma (Roi1 and Roi4) with metastases to the axillary lymph nodes (Roi2 and Roi3). B: Note the logarithmic shape of the enhancement curves.

Choline, phosphocholine, glycerophosphocholine and taurine, substances involved in the building and destruction of biomembranes composed of the phospholipid bilayer, are believed to contribute to the resonance signal. Choline oscillation is complex in breast tissue and is termed tpCho. SVS is more commonly used than chemical shift imaging (CSI). The voxel volume is customized to the volume of the lesion, and the quality of the obtained spectrum is higher. There are relatively few studies using CSI, but these show results similar to those with SVS. While values of the tpCho integral greater than 7 were considered pathological here, we nevertheless achieved similar sensitivity as when the cut-off level was 2.6 (9). In other comparable studies, higher choline levels were found in some fibroadenomas, similar to the results of our study, as opposed to benign lesions, such as inflammation or sclerosing adenosis. These lesions have been found to have low integral values, with a median of about 2. However, values above 4.5 have not been found in fibroadenomas in published reports, but in our population fibroadenoma (false-positive finding) had an integral value of 8.02. The value of the tpCho integral has a marked relationship with the differentiation of lesions and increases in dedifferentiated carcinoma types, with high proliferative activity, and then reaches a significantly higher value than for well-differentiated lesions, both in lobular and ductal carcinomas (8, 9). In contrast, in tumors with very low proliferative activity, especially lobular, the choline fraction in the spectrum is scarce in lesions with a benign character. Spectroscopy therefore has a significant additive role in the

detection of carcinoma but also is of great importance in assessing the aggressiveness and biological behavior of the carcinoma.

Our patient sample was affected by an imbalance in the frequency of lobular carcinomas in reality, the reason being that MRI is more often indicated for biopsy-confirmed lobular carcinomas due to the more probable presence of multifocality and bilaterality. We achieved very satisfactory results by combining examinations of multiple parameters. DWI and spectroscopy should be considered as the most valuable in the evaluation of lesions, while dynamic imaging appears to be of less importance for the differentiation of benign and malignant lesions. However, it is a necessary part of the examination, which is used to target spectroscopic imaging and other methods of targeted evaluation. One way of the future development of breast imaging could be positron-emission tomography-MRI, which will further improvement of multiparametric diagnostics by including energy metabolism (13, 14).

## Conclusion

Multiparametric 3T-MRI breast imaging shows excellent results in breast cancer evaluation compared to histological findings, both for primary tumor and nodal metastases. The greatest contribution to improving diagnostic performance is the evaluation of water molecule diffusion, where the T2-weighting nature exploits the greatest benefits of 3T-MRI, despite distortion problems.

## Acknowledgements

This study was supported by the project of the Ministry of Health - Conceptual Development of Research Institutions 00669806 – FN Plzen, by the project of the Charles University Prague Progress Q39 and by the project CZ.1.05/2.1.00/03.0076 from European Regional Development Fund.

## References

- 1 Kuhl CK: Breast MR imaging at 3T. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 15(3): 315-320, 2007.
- 2 Lehotska V, Rauova K and Vanovcanova L: MR-mammography - impact on disease extent determination and surgical treatment of invasive ductal and lobular breast cancers. *Neoplasma* 62(2): 269-277, 2015.
- 3 Al Rashidi N, Waiter G, Redpath T and Gilbert FJ: Assessment of the apparent diffusion coefficient (ADC) of normal breast tissue during the menstrual cycle at 3T using image segmentation. *Eur J Radiol* 81(Suppl 1): S1-3, 2012.
- 4 Cakir O, Arslan A, Inan N, Anik Y, Sarisoy T, Gumustas S and Akansel G: Comparison of the diagnostic performances of diffusion parameters in diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging of breast lesions. *Eur J Radiol* 82(12): e801-806, 2013.
- 5 De Felice C, Cipolla V, Guerrieri D, Santucci D, Musella A, Porfiri LM and Meggiorini ML: Apparent diffusion coefficient on 3.0 Tesla magnetic resonance imaging and prognostic factors in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 35(4): 408-414, 2014.
- 6 Cipolla V, Santucci D, Guerrieri D, Chen J, Guan W, Wang H, Yu H, Liu S, Zhou Z, Yang X and Liu T: Correlation between 3T apparent diffusion coefficient values and grading of invasive breast carcinoma. *Eur J Radiol* 83(12): 2144-2150, 2014.
- 7 Wisner DJ, Rogers N, Deshpande VS, Newitt DN, Laub GA, Porter DA, Kornak J, Joe BN and Hylton NM: High-resolution diffusion-weighted imaging for the separation of benign from malignant BI-RADS 4/5 lesions found on breast MRI at 3T. *J Magn Reson Imaging* 40(3): 674-681, 2014.
- 8 Battal B, Akgun V and Karaman B: Value of 3T <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy in the differentiation of benign and malignant breast tumors. *Acta Radiol* 55(4): 416-417, 2014.
- 9 Gruber S, Debski BK, Pinker K, Chmelik M, Grabner G, Helbich T, Trattnig S and Bogner W: Three-dimensional proton MR spectroscopic imaging at 3T for the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Radiology* 261(3): 752-761, 2011.
- 10 Le Y, Kipfer H, Majidi S, Holz S, Dale B, Geppert C, Kroeker R and Lin C: Application of time-resolved angiography with stochastic trajectories (TWIST)-Dixon in dynamic contrast-enhanced (DCE) breast MRI. *J Magn Reson Imaging* 38(5): 1033-1042, 2013.
- 11 Lourenco AP, Donegan L, Khalil H and Mainiero MB: Improving outcomes of screening breast MRI with practice evolution: initial clinical experience with 3T compared to 1.5T. *J Magn Reson Imaging* 39(3): 535-539, 2014.
- 12 Rahbar H, DeMartini WB, Lee AY, Partridge SC, Peacock S and Lehman CD: Accuracy of 3T *versus* 1.5T breast MRI for pre-operative assessment of extent of disease in newly diagnosed DCIS. *Eur J Radiol* 84(4): 611-616, 2015.
- 13 Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Karanikas G, Magometschnigg H, Brader P, Gruber S, Bickel H, Dubsy P, Bago-Horvath Z, Bartsch R, Weber M, Trattnig S and Helbich TH: Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric <sup>18</sup>fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study. *Clin Cancer Res* 20(13): 3540-3549, 2014.
- 14 Taneja S, Jena A, Goel R, Sarin R and Kaul S: Simultaneous whole-body <sup>18</sup>F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol* 83(12): 2231-2239, 2014.

*Received September 6, 2017*  
*Revised September 25, 2017*  
*Accepted September 27, 2017*

# KVANTIFIKACE JATERNÍ STEATÓZY A SIDERÓZY NA 3T MR PŘÍSTROJI POMOCÍ METOD TWO-POINT DIXON, MULTIECHO DIXON S T2\* RELAXOMETRIÍ A <sup>1</sup>H MR SPEKTROSKOPIE S T2 RELAXOMETRIÍ

QUANTIFICATION OF HEPATIC STEATOSIS AND SIDEROSIS ON 3T MR USING METHODS OF TWO-POINT DIXON, MULTIECHO DIXON WITH T2\* RELAXOMETRY AND <sup>1</sup>H MR SPECTROSCOPY WITH T2 RELAXOMETRY

původní práce

**Hynek Mírka<sup>1,2</sup>**  
**Jiří Ferda<sup>1</sup>**  
**Pavel Jindra<sup>3</sup>**  
**Kateřina Steinerová<sup>3</sup>**  
**Václav Hejda<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

<sup>2</sup>Biomedicinské centrum lékařské fakulty UK, Plzeň

<sup>3</sup>Hematoonkologické oddělení FN, Plzeň

<sup>4</sup>I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 8. 2015.

## **Korespondenční adresa:**

MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.  
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN  
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: mirka@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň, grantem IGA MZ ČR 13326 a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Konflikt zájmů: žádný.

## **SOUHRN**

**Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V. Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point Dixon, multiecho Dixon s T2\* relaxometrií a <sup>1</sup>H MR spektroskopie s T2 relaxometrií**

**Cíl:** Práce shrnuje naše první zkušenosti se stanovením obsahu tuku a železa v játrech na 3T přístroji pomocí softwaru využívajícího současně techniku two-point Dixon, techniku multiechoDixon kombinovanou s T2\* relaxometrií a single voxel <sup>1</sup>H spektroskopii v kombinaci s T2 relaxometrií.

**Metodika:** Do studie bylo zahrnuto 55 MR vyšetření jater provedených na 3T přístroji za použití softwarového balíku LiverLab (Siemens, Erlangen, Německo), který obsahuje sekvence a postprocessingové nástroje umožňující stanovit obsah tuku a železa pomocí výše uvedených technik. Jako referenční metody jsme použili <sup>1</sup>H single voxel spektroskopii a sérovou hladinu feritinu.

**Výsledky:** Technika two-point Dixon dosáhla při rozhodování o přítomnosti steatózy ve srovnání se spektroskopií senzitivity (SE) 72,4% a specificity (SP) 80,7%. Technika multiecho Dixon v oblasti zájmu, která se shodovala s oblastí zájmu pro spektroskopii, měla při rozhodování o přítomnosti steatózy SE 72,4% a SP 92,3%. Při kvantifikaci dosáhla velmi vysoké shody se spektroskopií  $r = 0,93$ . Při rozhodování o přítomnosti jaterní siderózy měla technika two-point Dixon SE

## **SUMMARY**

**Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V. Quantification of hepatic steatosis and siderosis on 3T MR using methods of two-point Dixon, multiecho Dixon with T2\* relaxometry and <sup>1</sup>H MR spectroscopy with T2 relaxometry**

**Aim:** Our study deals with our first experience with quantification of liver fat and iron concentration at 3T MRI using two-point Dixon technique, multiecho Dixon technique combined with T2\* relaxometry and single voxel <sup>1</sup>H spectroscopy in combination with T2 relaxometry.

**Methods:** 55 MR examinations were included into the study. The examinations were performed using a software package LiverLab (Siemens, Erlangen, Germany), which contains the sequence and postprocessing tools enabling evaluation using techniques that are mentioned above. As reference methods we used <sup>1</sup>H single voxel spectroscopy and serum ferritin.

**Results:** In decision on the presence of steatosis two-point Dixon reached sensitivity (SE) 72.4% and specificity (SP) 80.7% compared to MR spectroscopy. Multiecho Dixon with measurement in the regio of interest that coincide with the area of interest for spectroscopy, had in decision on the presence of steatosis SE 72.4% and 92.3% SP. In quantification it reached a very high agreement with spectroscopy,  $r = 0.93$ . When deciding on the presence of hepatic siderosis

69,2% a SP 60,0%. T2\* relaxometrie měla při rozhodování o přítomnosti siderózy SE 92,3% a SP 100%. Při kvantifikaci dosáhla vysoké shody se sérovými hladinami feritinu,  $r = 0,74$ . U T2 relaxometrie byla při rozhodování o přítomnosti siderózy SE 61,5% a SP 80,0%. Shoda se sérovými hladinami feritinu byla nízká,  $r = 0,28$ . Při srovnání T2 a T2\* relaxometrie byla shoda obou metod nízká,  $r = 0,38$ .

**Závěr:** Ve studii se ukazuje, že ze srovnávaných metod pro současné stanovení koncentrace tuku a železa v játrech je z praktického hlediska nevhodnější technika multiecho Dixon spojená s T2\* relaxometrií.

**Klíčová slova:** magnetická rezonance, two-point Dixon, Multiecho Dixon, <sup>1</sup>H MR spektroskopie, T2\* relaxometrie, T2 relaxometrie.

two-point Dixon compared to serum ferritin level reached SE 69,2% and SP 60,0%. T2\* relaxometry had in decision on the presence of siderosis SE 92.3% and SP 100%. In quantification it reached a high agreement with serum ferritin,  $r = 0.74$ . At T2 relaxometry was when deciding on the presence siderosis SE 61.5% and 80.0% SP. Agreement with serum ferritin was low,  $r = 0.28$ . When comparing T2 and T2\* relaxometry the agreement of both methods was low,  $r = 0.38$ .

**Conclusion:** Our study shows that multiecho Dixon technique combined with T2\* relaxometry is from practical point of view the most suitable technique for simultaneous estimation of the liver steatosis and siderosis.

**Key words:** magnetic resonance, two-point Dixon, multiecho Dixon, <sup>1</sup>H MR spectroscopy, T2\* relaxometry, T2 relaxometry.

## ÚVOD

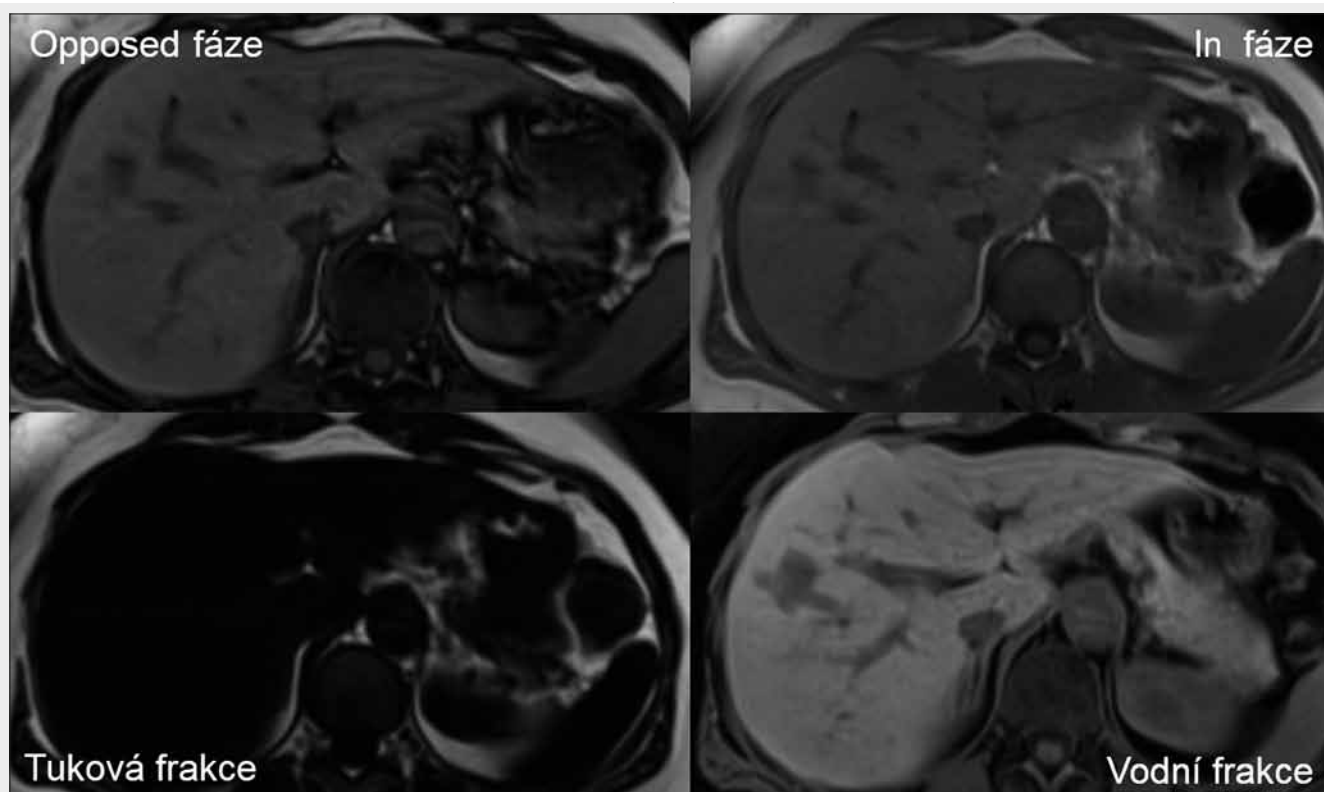
Řada chronických onemocnění jater je spojena s patologickou akumulací tuku (steatózou), železa (siderózou) nebo jejich kombinací. Pokud tyto stavy nejsou včas zachycené a léčené, mohou vést k rozvoji jaterní fibrózy a cirhózy s komplikacemi, jako je portální hypertenze, selhání jater a hepatocelulární karcinom. Jaterní steatóza se nejčastěji vyskytuje u nemocných s nealkoholovým tukovým jaterním onemocněním (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) a abúzem alkoholu. Pozornost klinických lékařů je nasměrována především k NAFLD, což je v současnosti nejčastější chronické jaterní postižení v industrializovaných zemích. Jedná se o dynamicky se vyvíjející onemocnění bez klinických symptomů, které je rizikovým faktorem rozvoje metabolického syndromu (obezita, hyperlipidemie, diabetes mellitus 2. typu, hypertenze). Asi ve čtvrtině případů onemocnění bez léčby progreduje do nealkoholické steatohepatitidy (NASH), která pak přechází do jaterní fibrózy a cirhózy. Předpokládá se, že spouštěcím mechanismem této transformace může být přetížení železem, infekce, genetická dispozice nebo stres. Pokud je jaterní postižení včas odhaleno a léčeno, lze vhodnou léčbou agresivnímu průběhu onemocnění zabránit (1, 2). Jaterní sideróza je spojena s onemocněními způsobujícími zvýšenou absorpci železa ve střevech (hereditární hemochromatóza, chronická jaterní onemocnění včetně NASH), zvýšenou destrukci erytrocytů (srpkovitá anemie), hemolýzu (thalasemie) nebo s opakovanými transfuzemi. Zvýšená koncentrace železa v jaterní tkáni vede k rozvoji oxidačního stresu, který opět provokuje vznik fibrózy a cirhózy (3, 4). Magnetická rezonance je vysoce citlivá ke zvýšení obsahu tuku i železa v jaterní tkáni a pomocí níže uvedených speciálních metod jej umožňuje i kvantifikovat.

## STANOVENÍ OBSAHU TUKU

### Technika two-point Dixon (dual echo zobrazení, zobrazení pomocí chemického posunu)

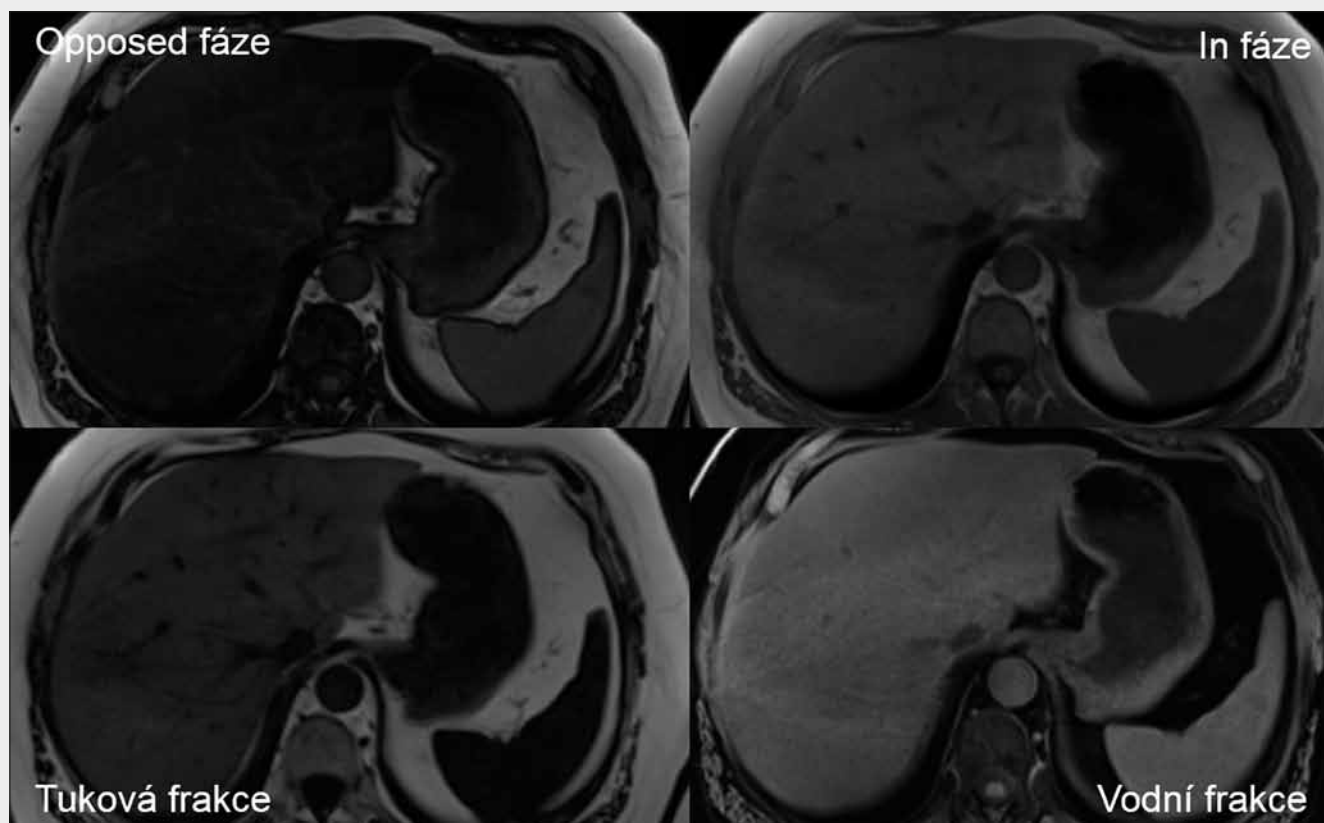
Tato metoda je založena na zobrazení pomocí T1 gradient echo sekvence v in-fázi (IF) a opposed-fázi (OF), které je běžnou součástí vyšetření jater. Během jedné akvizice jsou získány dva obrazy za pomoci různých echo časů (TE), které reflektují odlišnou rezonanční frekvenci protonů vody a tuku (tuk cca 1,2 parts per milion (ppm), voda 4,7 ppm, rozdíl 3,5 ppm). V IF je zvolen takový TE, ve kterém mají peak signálu vody a dominantní peak signálu tuku stejnou fázi a společně se podílejí na signálu jater. V OF jsou tyto dva peaky v opačné fázi a dochází k subtrakci signálu tukové tkáně. Hodnoty TE závisí na síle magnetického pole. V 1,5T magnetickém poli je perioda oscilace peaku vody 2,4 ms a dominantního peaku tuku 4,8 ms. Proto se pro zobrazení v IF používá TE 4,8 ms nebo jeho násobky a pro zobrazení v OF čas TE 2,4 ms nebo jeho násobky. U 3T systémů jsou hodnoty TE poloviční, tedy pro IF 2,3 ms a pro OF 1,15 ms. U různých systémů se tyto časy mohou mírně lišit, což je patrné i v protokolu našeho vyšetření (5). Kvantifikaci obsahu tuku lze z takto získaných obrazů provést pomocí Dixonovy techniky (two-point Dixon), která vychází z předpokladu, že obrazy v in-fázi (IF) jsou tvořené součtem signálu tuku (F) a vody (W):  $IF = W + F$ , kdežto obrazy v opposed-fázi (OF) jsou jejich rozdílem:  $OF = W - F$ . Mapy signálu vody a tuku jsou rekonstruovány podle následujících vzorců:  $W = 1/2 [IF + OF] = 1/2 [(W + F) + (W - F)]$  a  $F = 1/2 [IF - OF] = 1/2 [(W + F) - (W - F)]$  (6). Výhodou této metody je rychlost, technická nenáročnost a možnost hodnocení celého objemu jater (obr. 1, 2). Nevýhodou je niž-





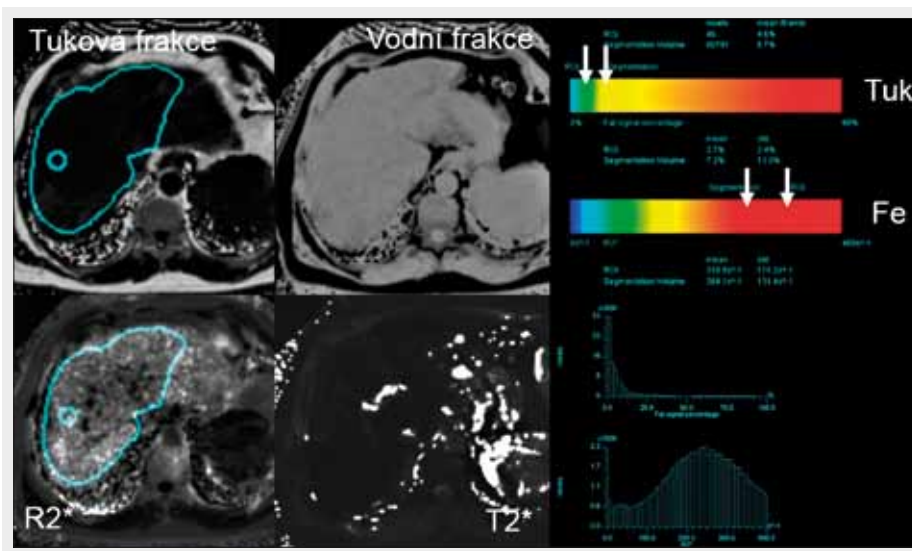
▲ Obr. 1

Obr. 1. *Two-point Dixon* – normální nález  
Fig. 1. *Two-point Dixon* – normal finding



▲ Obr. 2

Obr. 2. *Two-point Dixon*, steatóza – zvýšení intenzity signálu v mapě tukové frakce  
Fig. 2. *Two-point Dixon*, steatosis – increased signal intensity in fat fraction map



Obr. 3

Obr. 3. Multiecho Dixon, sideróza – vysoký signál v mapě R2\*; na obrázcích vlevo je vyznačena segmentace jaterního parenchymu a menší oblasti zájmu, na obrázcích vpravo jsou výsledky měření a histogramy, poloha v barevném spektru je zvýrazněna bílými šipkami

Fig. 3. Multiecho Dixon, siderosis – increased signal intensity in R2\* map; segmentation of the liver and smaller region of interest in the figures on the left side, results of quantification a histograms on the right, position in the color spectrum is highlighted by white arrows

ší dynamický rozsah hodnocení tukové frakce (0–50 %), variabilita výsledků při použití různých systémů a skenovacích parametrů a také skutečnost, že se hodnotí pouze dominantní peak signálu tuku, protože ve skutečnosti má tuková tkáň další menší přídatné peaky rezonující na odlišných frekvencích (0,94–1,5 ppm) (7–9).

### Technika multiecho Dixon

Tato metoda využívá pro stanovení obsahu tuku, na rozdíl od předchozí, nejen magnitudu signálu, ale i fázovou informaci z minimálně tří obrazů získaných s různými TE. Obvykle se využívají tři páry obrazů v IF a OF. Vzhledem k tomu, že lze takto identifikovat více peaků tuku, je separace signálu tuku a vody přesnější než u předchozí metody. Využívají se T1 gradientové sekvence s malými sklápěcími úhly. Tukovou frakci lze určit ze vztahu  $FF = Sf / (Sw + Sf)$ , kde FF je tuková frakce, Sf intenzita signálu tuku a Sw intenzita signálu vody (obr. 3). Vzhledem k tomu, že jsou k dispozici obrazy s více TE, je možné současně se stanovením tukové frakce určit za použití matematické metody nejmenších čtverců T2\* relaxační čas tkáně, který umožňuje hodnocení obsahu železa. Tímto způsobem lze rovněž zachytit celá játra, ovšem, na rozdíl od předchozí techniky, je rozsah hodnocení v rozmezí 0–100 % tuku. Nevýhodou je větší technická náročnost a nutnost korekce T1, T2\* a šumového zkreslení a vířivých proudů, které vznikají díky rychlému přepínání gradientů. Vzhledem k relativně nízké citlivosti k B0 i B1 nehomogenitám magnetického pole je metoda vhodná i pro 3T přístroje (5, 10, 11).

### MR spektroskopie

MR spektroskopie je považována za zlatý standard při neinvazivním stanovení obsahu tuku v játrech. Identifikuje chemické substance ve tkáni na základě jejich rezonanční frekvence (tj. pozice ve spektru), která je vyjádřena pomocí posunu frekvence relativně k signálu vody v Hz nebo ppm. V praxi se pro spektroskopické měření nejčastěji využívají protony. Protonová (<sup>1</sup>H) MR spektroskopie je relativně jednoduchá a má dobrý poměr signálu k šumu. Pro hodnocení tuku v játrech se vyu-

žívá single voxel měření pomocí metod PRESS (point-resolved spectroscopy) nebo STEAM (stimulated-echo acquisition mode). Nevýhodou MR spektroskopie je, že vyšetří obsah tuku pouze v malé části jaterní tkáně a nemůže reflektovat nehomogenní distribuci steatózy (obr. 4). Stejným problémem je ovšem zatíženo i bioptické vyšetření (5, 9, 12–14).

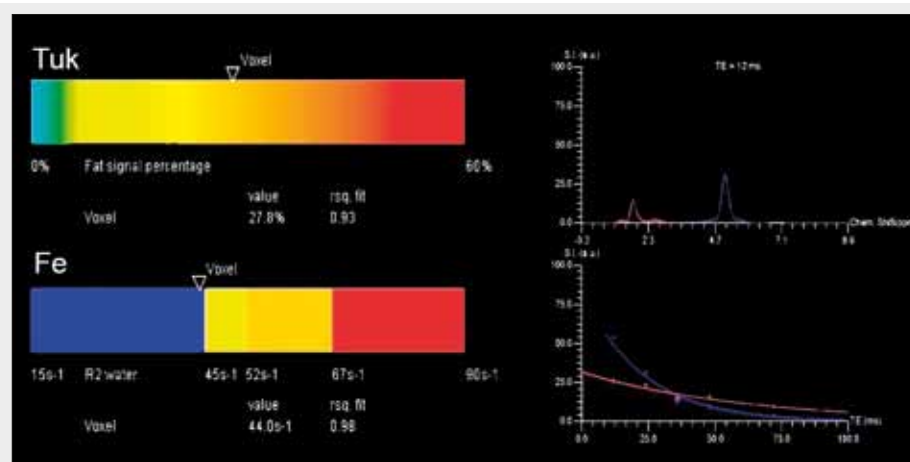
## STANOVENÍ OBSAHU ŽELEZA

### Hodnocení poměru intenzity signálu jater a referenční tkáně

Tento princip vychází ze skutečnosti, že železo způsobuje zkrácení T2 a T2\* relaxačního času tkáně. Signální intenzita jater se srovnává s intenzitou jiných tkání, které železo neakumulují (paraspinnální svaly, ledviny, slezina). Přednostně se využívají T2\* obrazy, které mají vyšší senzitivitu. Za nejlépe zpracovanou je považovaná metoda publikovaná Gandonem, která využívá pět gradientových sekvencí s různým TE a sklápěcím úhlem, které generují T1, protondenzitně, lehce, středně a těžce T2\*-vážené obrazy. Problémem je především variabilita výsledků v závislosti na použitých sekvencích, typech přístrojů a cívek. Interpretace výsledků může být také zkreslená jaterní steatózou a patologickými stavy svalů. Horním limitem pro hodnocení je koncentrace železa 375 μmol/kg (15, 16).

### T2 a T2\* relaxometrie

Relaxometrie je robustnější než předchozí metoda. Zhotovují se série řezů sekvencemi spinového nebo gradientového echa s narůstajícími TE, z nichž je možné určit T2 nebo T2\* relaxační čas tkáně (17). Intenzita signálu jater je funkcí TE a konstanty úbytku signálu pro T2 nebo T2\*. Kratší hodnoty relaxačních časů znamenají vyšší obsah železa. Místo hodnot T2 a T2\* relaxačního času se často používají hodnoty R2 nebo R2\*, které odpovídají tisícínásobku převrácené hodnoty příslušného relaxačního času ( $R2 = 1000/T2$  a  $R2^* = 1000/T2^*$ ), jednotkou je s<sup>-1</sup>. Vzhledem k tomu, že míra úbytku sig-



Obr. 4

Obr. 4. Kvantifikace pomocí spektroskopie – steatóza; vlevo výsledky měření, vpravo nahoře spektrum (tuk červeně, voda modře), vpravo dole grafické vyjádření měření T2 relaxace

Fig. 4. Quantification of fat and Iron using spectroscopy – stosis; quantification results on the left, resonance spectrum and graphical representation of T2 relaxation measurement on the right (fat red, water blue)

nálu závisí na síle magnetického pole (u 3T je rychlejší než u 1,5T), musí být pro kvantifikaci použity kalibrační křivky vhodné pro dané magnetické pole. T2\* relaxometrie může být kombinovaná s výše popsanou technikou multiecho Dixon, neboť měření může být provedeno i na T1-vážených obrazech (obr. 3) (15). Relaxometrie je kombinovatelná rovněž se spektroskopii, pokud je provedena s více hodnotami TE (multiecho MR spektroskopie) (obr. 4). Zobrazení na 3T přístrojích, má oproti 1,5T přístrojům vyšší senzitivitu, ale je více zatížené vlivem susceptibilních artefaktů, méně citlivé k nehomogenní distribuci železa a má nižší kvantifikační limit (od určité koncentrace železa dochází k efektu plateau), který je ale vyšší než u předchozí metody. Problémem u všech systémů může být současná přítomnost steatózy nebo fibrózy, kdy tuk zkracuje a vazivo prodlužuje T2 a T2\* relaxační časy tkáně, a mohou tak nepříznivě ovlivnit měření (3, 18).

## CÍL PRÁCE

Práce shrnuje první zkušenosti se stanovením obsahu tuku a železa v játrech na 3T přístroji pomocí softwarového balíku využívajícího současně techniku two-point Dixon, techniku multiecho Dixon kombinovanou s T2\* relaxometrií a single voxel <sup>1</sup>H spektroskopii v kombinaci s T2 relaxometrií. Tímto způsobem bylo možné srovnat výsledky uvedených metod a zhodnotit jejich praktickou využitelnost.

## METODIKA

Do studie bylo zahrnuto celkem 60 nemocných (24 mužů, 36 žen, věkový průměr 54 let), kteří byli indikováni k MR vyšetření jater na 3T přístroji (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Německo) v období od března do května 2015 a neměli v játrech rozsáhlejší ložiskové změny, které by mohly modifikovat výsledky. U 25 nemocných bylo cíleně požadováno stanovení obsahu tuku nebo železa v játrech, u zbylých bylo prováděno vyšetření jater z jiného důvodu a sekvence pro stanovení obsahu tuku a železa byly přidány ke standardnímu protokolu pro vyšetření jater. Po vyřazení pěti vyšetření z důvodu špatné kvality zobrazení (dva případy: jednou pohybové artefakty a jednou fat-water swap artefakt) nebo selhání

segmentace jater (tři případy) zbylo 55 vyšetření, která jsme statisticky zpracovali. Mezi nemocnými se zvýšenou hladinou feritinu (celkem 13 pacientů) bylo 12 po opakovaných krevních převodech a jeden s jaterní cirhózou. Pro hodnocení byl využit softwarový balík LiverLab (Siemens, Erlangen, Německo), který obsahuje sekvence a postprocessingové nástroje umožňující stanovit ve třech krocích obsah tuku a železa. Balík je navržen tak, že pokud je v prvním kroku spočívajícím v provedení vyšetření technikou two-point Dixon (tzv. screening Dixon) normální nález, vyšetření se ukončuje, v opačném případě je automaticky doporučeno pokračování dalším krokem, kterým je buď vyšetření pomocí techniky multiecho Dixon spojené s T2\* relaxometrií (tzv. quantification Dixon), nebo single voxel <sup>1</sup>H multiecho spektroskopii kombinovanou s T2 relaxometrií (tzv. Histo). V naší studii byly z důvodu ověření spolehlivosti techniky multiecho Dixon vždy aplikovány všechny tři kroky.

### Two-point Dixon (screeningový Dixon)

V prvním kroku byly získány T1-vážené obrazy pomocí gradientové sekvence v IF a OF (čas do opakování (TR) 3,97 ms, TE 1,25 a 2,52 ms, sklápěcí úhel (FA) 11°, čas akvizice (TA) 11 s, matice 196 × 320, šíře vrstvy 3 mm, paralelní akvizice (PAT) CAIPIRINHA s faktorem 4), z nichž byly automaticky vypočítány mapy tukové a vodní frakce a orientačně zhodnocen obsah tuku a železa v celém objemu jater. Software automaticky segmentoval jaterní parenchymu a na základě analýzy intenzity signálu v obrazech tukové a vodní frakce rozdělil pacienty do čtyř skupin: 1. normální nález, 2. zvýšený obsah tuku, 3. zvýšený obsah železa nebo 4. kombinované postižení.

### Multiecho Dixon (kvantifikační Dixon)

V dalším kroku byla aplikována technika multiecho Dixon umožňující stanovit procento tuku v jaterním parenchymu a pomocí T2\* relaxometrie hodnotit i obsah železa (TR 9 ms, TE 1,09 2,45, 3,69, 4,92, 6,15 a 7,36 ms, FA 4°, TA 13 s, matice 208 × 320, šíře vrstvy 3,5 mm, PAT CAIPIRINHA s faktorem 4). Obsah tuku byl vyjádřen v procentech, T2\* relaxační čas pomocí hodnoty R2\*. Kvantifikace byla provedena automaticky v celém objemu jater a v menší, manuálně určené, oblasti zájmu, která byla následně použita pro spektroskopii.

Za patologické nálezy jsme považovali obsah tuku nad 5 %, což je hranice používaná při histologické kvantifikaci a  $R2^*$  nad  $70 \text{ s}^{-1}$ , která je uváděná v Henningerově publikaci (3).

## MR spektroskopie (Histo)

Ve třetím kroku byla provedena single voxel  $^1\text{H}$  multiecho MR spektroskopie sekvencí STEAM s pěti TE sloužícími současně k T2 relaxometrii v oblasti zájmu, která korespondovala s oblastí zájmu zvolenou v předchozím kroku (TR 3000 ms, TE 12, 24, 34, 48 a 72 ms, TA 13 s, voxel  $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}$ , rozsah, 17–9,57 ppm). Bylo stanoveno procento tuku a T2 relaxační čas vyjádřený pomocí hodnoty R2. Jako patologické byly hodnoceny nálezy s obsahem tuku, stejně jako u předchozí metody, větším než 5 % a hodnotou R2 přesahující  $45 \text{ s}^{-1}$  (dle doporučení výrobce).

Jako standard pro hodnocení obsahu tuku byly u všech pacientů použity výsledky spektroskopie. U 18 pacientů byly navíc k dispozici hodnoty sérového feritinu, které jsme použili pro korelaci s  $T2^*$  a T2 relaxometrií. Za patologické byly považovány sérové hladiny feritinu nad  $284 \mu\text{g/l}$ .

Při statistickém hodnocení jsme stanovili senzitivitu, specifitu, negativní a pozitivní prediktivní hodnotu pro určení, zda je nebo není přítomen patologický stav a dále Pearsonův korelační koeficient ( $r$ ) pro posouzení vzájemné závislosti výsledků za použití MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgie).

## VÝSLEDKY

### Hodnocení obsahu tuku

Měření jsme provedli u 55 nemocných. Technika two-point Dixon při rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti steatózy dosáhla ve srovnání se spektroskopií senzitivity (SE) 72,4 %, specifity (SP) a pozitivní prediktivní hodnoty (PPV)

Tab. 1. Srovnání metod pro stanovení jaterní steatózy se spektroskopií  
Table 1. Comparison of methods to decide on the presence of liver steatosis in and spectroscopy

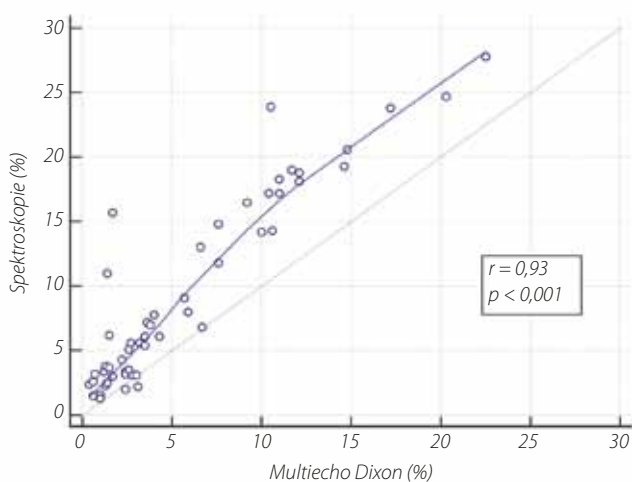
Metoda	Two-point Dixon	Multiecho Dixon ROI	Multiecho Dixon celá játra
SE	72,4 %	72,4 %	82,4 %
SP	80,7 %	92,3 %	92,1 %
PPV	80,7 %	91,3 %	92,1 %
NPV	72,4 %	75,0 %	83,3 %

ROI – oblasti zájmu

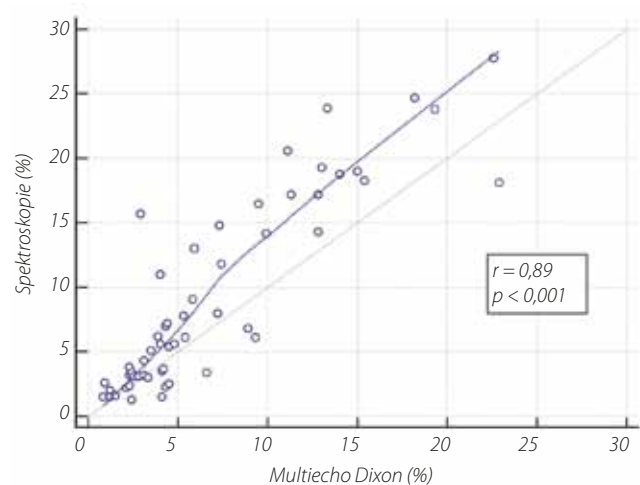
shodně 80,7 % a negativní prediktivní hodnoty (NPV) 72,4 % (tab. 1). Osm vyšetření bylo falešně negativních a pět falešně pozitivních, vždy se jednalo o nemocné s hodnotami procenta tuku blízkými hranici normy. Při měření pomocí multiecho Dixon v oblasti zájmu, která se shodovala s oblastí zájmu pro spektroskopii, byla pro rozhodování o přítomnosti steatózy SE 72,4 %, SP 92,3 %, PPV 91,3 % a NPV 75,0 % (tab. 1). Při kvantifikaci vykazovaly výsledky ve srovnání se spektroskopií velmi vysokou závislost ( $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ) (graf 1). Bylo zaznamenáno osm falešných negativit a dvě falešné pozitivity, opět se jednalo o nálezy blízké hranici normy. Pokud byly se spektroskopií srovnávány hodnoty naměřené v celém objemu jater, byla při rozhodování o přítomnosti steatózy SE 82,4 %, SP a PPV shodně 92,1 % a NPV 83,3 % (tab. 1). Při kvantifikaci byla ve srovnání se spektroskopií vzájemná závislost hodnot vysoká ( $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ) (graf 2). Bylo pět falešných negativit a jedna falešná pozitivita.

### Hodnocení obsahu železa

Ve skupině 18 nemocných byla v pěti případech zjištěna normální sérová hladina feritinu, ve zbylých 13 případech byla jeho hladina zvýšená. Při rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti jaterní siderózy za použití two-point Dixon byla SE 69,2 %, SP 60,0 %, PPV 81,8 % a NPV 57,1 % (tab. 2). Zaznamenali jsme čtyři falešné negativity, falešně pozitivní nález



Graf 1. Korelace MR spektroskopie a techniky multiecho Dixon při stanovení tukové frakce s měřením v oblasti zájmu shodně se spektroskopií  
Graph 1. Correlation between MR spectroscopy and multiecho Dixon method in the measurement of the fat fraction in the same region of interest



Graf 2. Korelace MR spektroskopie a techniky multiecho Dixon při stanovení tukové frakce s měřením v celém objemu jater  
Graph 2. Correlation between MR spectroscopy and multiecho Dixon method in the measurement of the fat fraction in the whole liver volume

Tab. 2. Srovnání metod při rozhodování o přítomnosti jaterní siderózy se sérovými hladinami feritinu

Table 2. Comparison of methods to decide on the presence of hepatic siderosis with serum ferritin

Metoda	Two-point Dixon	T2* relaxometrie ROI	T2* relaxometrie celá játra	T2 relaxometrie
SE	69,2 %	92,3 %	92,3 %	61,5 %
SP	60,0 %	100 %	100 %	80 %
PPV	81,8 %	100 %	100 %	88,9 %
NPV	57,1 %	83,3 %	83,3 %	44,4 %

ROI – oblast zájmu

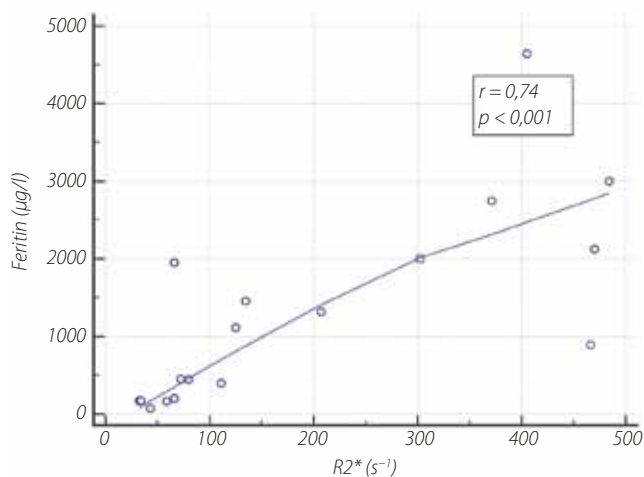
se nevyskytl. U T2\* relaxometrie při hodnocení celých jater i menší oblasti zájmu shodně s oblastí zájmu pro spektroskopii bylo při rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti jaterní siderózy shodně dosaženo SE 92,3 %, SP a PPV shodně 100 % a NPV 83,3 % (tab. 2). Při korelaci se sérovou koncentrací feritinu vykazovaly hodnoty vysokou závislost ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ) (graf 3), byla zjištěna jedna falešná negativita a žádná falešná pozitivita. Pomocí T2 relaxometrie byla při rozhodování o přítomnosti siderózy SE 61,5 %, SP 80 %, PPV 88,9 % a NPV 44,4 % (tab. 2). Při korelaci se sérovými hladinami feritinu byla závislost hodnot nízká ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,27$ ) (graf 4). Falešná negativita se vyskytla v pěti případech a falešná pozitivita v jednom případě. Závislost naměřených hodnot při srovnání T2 a T2\* relaxometrie byla, stejně jako při srovnání T2 relaxometrie a hladiny feritinu nízká ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,12$ ) (graf 5).

## DISKUSE

Při rozhodování o přítomnosti steatózy byla ve srovnání se spektroskopii nejméně přesná metoda two-point Dixon, která umožňuje pouze orientační hodnocení jaterního parenchymu bez kvantifikace. Problémy byly především s falešnými negativitami u pacientů s mírnějším stupněm postižení.

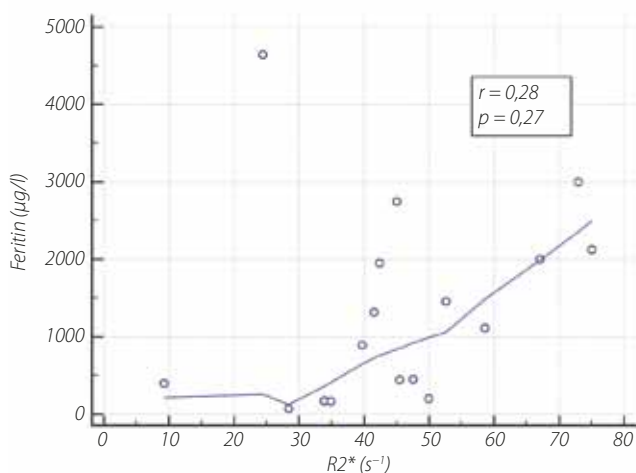
Technika multiecho Dixon při stanovení procenta tuku dobře korelovala se spektroskopii, která je považována za metodu nejpřesnější. Byla však zaznamenána tendence k mírnému podhodnocování, která může, podobně jako u screeningové Dixonovy techniky vést k falešným negativitám u pacientů s mírným stupněm postižení. Pokud by se tato tendence prokázala na větším souboru nemocných korelovaných s biopsií, bylo by zřejmě na místě upravit kalibraci nebo upravit hraniční hodnotu. Metoda byla zkoumána ve více studiích, z nichž větší část prokázala dobrou shodu s histologickým vyšetřením (11, 14, 19), významné neshody byly publikovány jen výjimečně (20).

Oproti spektroskopii má multiecho Dixon zásadní výhodu v tom, že umožňuje provést měření v celém objemu jater nebo v libovolné oblasti zájmu. Měření v oblasti zájmu shodně se spektroskopii mělo paradoxně nižší senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu při určení, zda má pacient steatózu než měření v celých játrech, což odpovídá rozdílu v počtu falešných negativit. Jednalo se opět o pacienty s nálezy blízkými námi stanovené hranici normy. Významnější je v tomto případě hodnocení korelačních koeficientů, které nezohledňuje námi stanovenou hranici normy a ukazuje vyšší shodu při měření ve stejné oblasti zájmu. Nižší shodu při srovnání



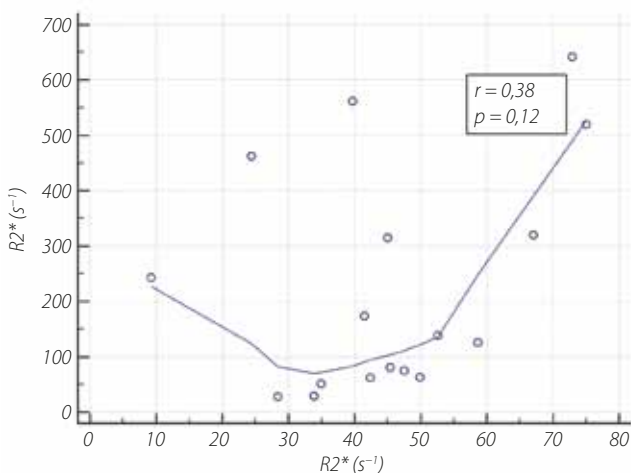
Graf 3. Korelace sérové koncentrace feritinu a R2\*

Graph 3. Correlation between serum ferritin level and R2\*



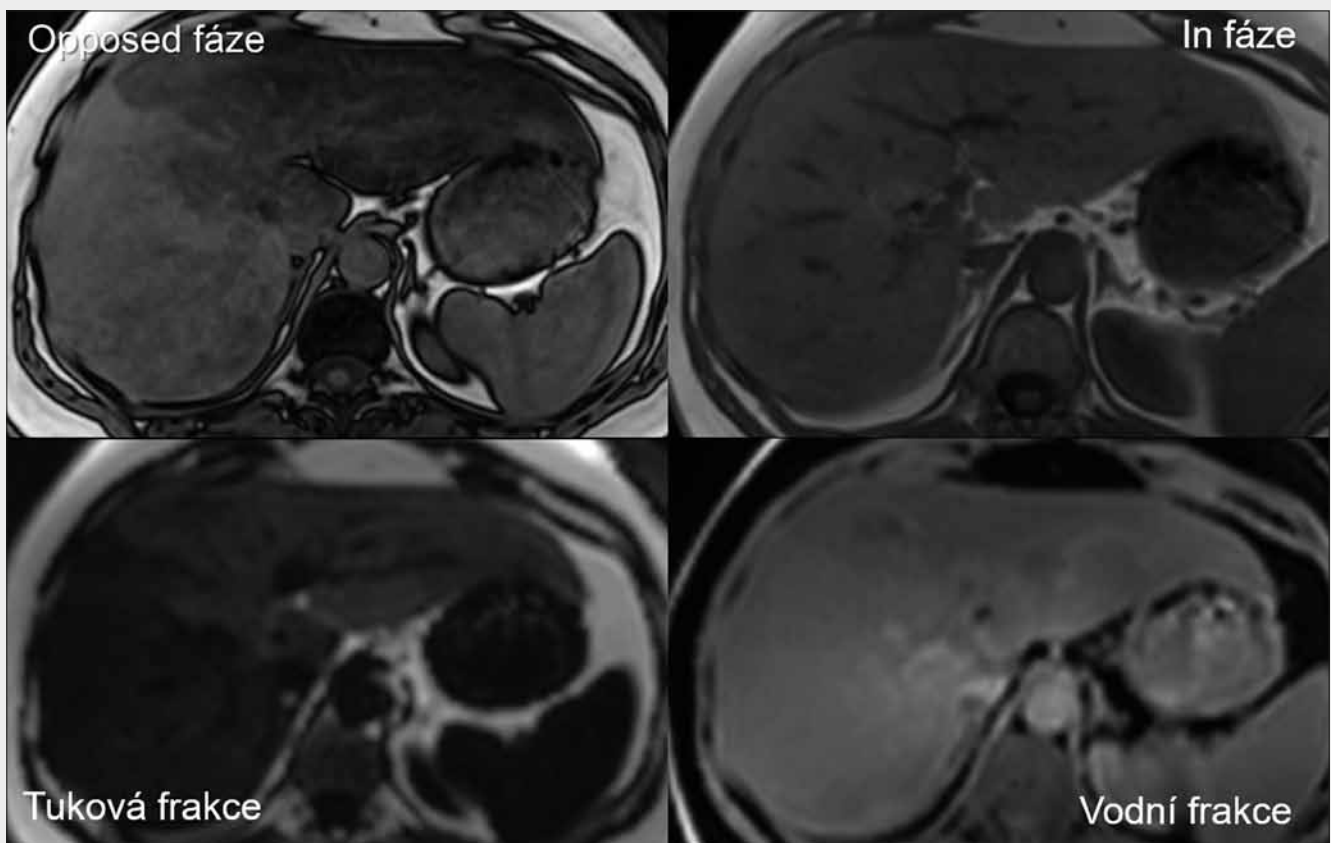
Graf 4. Korelace sérové koncentrace feritinu a R2

Graph 4. Correlation between serum ferritin level and R2



Graf 5. Korelace R2\* a R2

Graph 5. Correlation between R2\* and R2



▲ Obr. 5

Obr. 5. *Nehomogenní jaterní steatóza patrná v opposed fázi a mapě tukové frakce*  
 Fig. 5. *Inhomogenous steatosis visible in Opposed-phase and fat fraction images*

s měření v celém objemu jater lze vysvětlit nejspíše ne zcela homogenní distribucí změn.

Při hodnocení siderózy byla ve srovnání se sérovou hladinou feritinu nejpřesnější metoda multiecho Dixon, u které jsme zjistili vysokou shodu. Two-point Dixon byla ale v tomto případě dokonce přesnější než T2 relaxometrie, která vykazovala ze všech metod nejmenší shodu s laboratorním nálezem. Tato skutečnost koreluje s literárními údaji uvádějícími u T2 relaxometrie nižší senzitivitu (15).

Jak již bylo uvedeno výše, významnou výhodou techniky multiecho Dixon je možnost stanovení obsahu tuku i železa v celém orgánu. I přes to, že segmentace jater byla prováděna pouze automaticky, bez možnosti korekce uživatelem, zaznamenali jsme jen malý počet případů, kdy zahrnovala větší rozsah tkáně mimo játra, což by mohlo modifikovat měření v celém objemu. Pokud k takové chybě dojde, máme stále možnost provést měření manuálně.

Nejvýznamnější limitací studie, kromě menšího souboru nemocných (především při kvantifikaci siderózy), je skutečnost, že nálezy nebyly korelovány s histologickým vyšetřením, ale pouze s jinou, prověřenou, zobrazovací metodou nebo hladinou sérového markeru.

Histologické vyšetření lze považovat za nejpřesnější metodu při kvantifikaci tuku a železa v játrech. Distribuce změn obsahu železa i tuku v jaterním parenchymu může být nehomogenní, proto by při srovnání s biopsií muselo být MR měření

provedeno přesně v místě odběru vzorku, čehož lze v běžné praxi jen těžko dosáhnout (obr. 5). Zobrazení celého jaterního parenchymu může vést k objektivnějším výsledkům, ověření by ale vyžadovalo animální experiment s možností histologického hodnocení více oblastí jater (14, 20, 21). Na druhou stranu více studií ukazuje velmi dobrou korelaci spektroskopie s histologickou kvantifikací jaterní steatózy (9, 11, 13, 14).

Hladina feritinu se ukazuje jako jeden z vhodných markerů ukládání železa v těle. Studie zabývající se touto problematikou prokázaly, že sérové koncentrace přes 1000 až 1500  $\mu\text{g/l}$  jsou spojené se zvýšeným rizikem jaterních komplikací a zároveň je, stejně jako u NAFLD důležité sledování vývoje v čase, které může být pomocí MR snadno provedeno (22, 23).

Nepotvrdila se nám zkušenost publikovaná Henningerem, která uvádí mezi metodami two-point Dixon a multiecho Dixon velmi vysokou shodu při hodnocení obsahu tuku i železa (3). Z tohoto důvodu se nám v situaci, kdy máme současně k dispozici techniku two-point Dixon jako screeningové vyšetření a Multiecho Dixon pro kvantifikaci s podobnými akvizičními časy, jeví jako výhodnější přeskočit první krok a použít rovnou druhou, přesnější, metodu. Kombinace  $^1\text{H}$  spektroskopie a T2 relaxometrie se vzhledem k horším výsledkům T2 relaxometrie jeví jako méně vhodná pro hodnocení obou parametrů, může však být použita k samostatnému hodnocení obsahu tuku.

## ZÁVĚR

V naší studii na menším souboru pacientů se ukazuje, že ze srovnávaných metod pro současné stanovení koncentrace tuku a železa v játrech je z praktického hlediska nevyhodnější techni-

ka multiecho Dixon spojená s T2\* relaxometrií, která poskytuje přijatelnou přesnost výsledků v obou parametrech, umožňuje vyšetřit celý objem jater a lze ji snadno použít pro sledování vývoje onemocnění v čase. <sup>1</sup>H single voxel multiecho spektroskopie se zdá být vhodná pouze ke stanovení obsahu tuku.

## LITERATURA

1. **Ma X, Holalkere NS, Kambadakone A, et al.** Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *RadioGraphics* 2009; 29: 1253–1280.
2. **Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA.** Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 861–879.
3. **Henninger B, Zoller H, Rauch S, et al.** Automated two-point dixon screening for the evaluation of hepatic steatosis and siderosis: comparison with R2-relaxometry and chemical shift-based sequences. *Eur Radiol* 2015; 25(5): 1356–1365.
4. **Deugnier Y, Turlin B.** Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4755–4760.
5. **Gangadhar K, Chintapalli KN, Cortez G, Nair SV.** MRI evaluation of fatty liver in day to day practice: Quantitative and qualitative methods. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014; 45: 619–626.
6. **Dixon WT.** Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153(1): 189–194.
7. **Bley TA, Wieben O, Francois CJ, Brittain JH, Reeder SB.** Fat and Water Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 4–18.
8. **Boll DT, Redmon DMGM, Zink SI, Merkle EM.** Pilot Study Assessing differentiation of steatosis hepatitis, hepatic iron overload, and combined disease using two-point Dixon MRI at 3T: In Vitro and In Vivo Results of a 2D Decomposition Technique. *AJR* 2010; 194: 964–971.
9. **Sijens PE.** Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *WJG* 2010; 16 (13): 1560–1566.
10. **Glover GH.** Multipoint dixon technique for water and fat proton and susceptibility Imaging. *J Magn Reson Imaging* 1991; 1(5): 521–530.
11. **Zhong X, Nickel MD, Kannengiesser SAR, Dale BM, Kiefer B, Bashir MR.** Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE Imaging. *MRM* 2014; 72: 1353–1365.
12. **Pineda N, Sharma P, Xu Q, Hu X, Vos M, Martin DR.** Measurement of hepatic lipid: high-speed T2-corrected multiecho acquisition at 1H MR spectroscopy – a rapid and accurate technique. *Radiology* 2009; 252: 568–576.
13. **Sharma P, Altbach M, Galons JP, Kalb B, Martin DR.** Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques. *Diagn Interv Radiol* 2014; 20: 17–26.
14. **Peng XG, Ju S, Qin Y, et al.** Quantification of liver fat in mice: comparing dual-echo Dixon imaging, chemical shift imaging, and 1H-MR spectroscopy. *J Lipid Res* 2011; 52: 1847–1855.
15. **Sirlin CB, Reeder SB.** Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010; 18(3): 359–381.
16. **Gandon Y, Ollivier D, Guyader D, et al.** Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363: 357–362.
17. **Kuhn JP, Evert M, Friedrich N, et al.** Noninvasive quantification of hepatic fat content using three-echo Dixon magnetic resonance imaging with correction for T2\* relaxation effects. *Invest Radiol* 2011; 46: 783–789.
18. **Echeverría JMA, Castiella A, Empanaza JI.** Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights Imaging* 2012; 3: 173–180.
19. **Paparo F, Cenderello G, Revelli M, et al.** Diagnostic value of MRI proton density fat fraction for assessing liver steatosis in chronic viral C hepatitis. *BioMed Research International Volume* 2015, Article ID 758164.
20. **Levene AP, Kudo H, Armstrong MJ, et al.** Quantifying hepatic steatosis – more than meets the eye. *Histopathology* 2012; 60: 971–981.
21. **Positano V, Salani B, Pepe A, et al.** Improved T2\* assessment in liver iron overload by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 188–197.
22. **Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al.** Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd rev ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation 2008.
23. **Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B.** Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4): 971–977.



## Assessment of myocardial enhancement during coronary CT angiography in critically ill patients



Hynek Mírka (M.D. Ph.D.)<sup>a,b,\*</sup>, Jiří Ferda (M.D. Ph.D.) (Prof.)<sup>a</sup>,  
Jan Baxa (M.D. Ph.D.) (Assoc. Prof.)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Imaging Methods, Faculty of Medicine and University Teaching Hospital in Pilsen, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, Czech Republic

<sup>b</sup> Biomedical Centre, Faculty of Medicine in Plzeň, Charles University in Prague, Alej Svobody 76, 304 60 Plzeň, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 2 June 2016

Accepted 11 July 2016

#### Keywords:

Coronary CT angiography

Myocardium enhancement

Critically ill patient

### ABSTRACT

There are still challenges and unmet needs for the imaging techniques, such as conditions of uncertain origin in patients with clinically serious, life-threatening conditions with unknown cause that are not associated with dominant chest pain, ECG changes or other symptoms indicating a possible primarily cardiac or coronary cause. The contribution of the myocardial enhancement evaluation of urgent cardiac CTA scans significantly improves to determining the diagnosis of acute myocardial injury and choosing appropriate treatment. When incorporating the myocardial enhancement assessment into the imaging algorithm of an emergency department, emphasis is placed on a uniform imaging procedure and a uniform evaluation approach. The color coded images of the myocardial enhancement in emergency situations help identify the most serious pathologies and shorten the time to adequate targeted therapy in patients.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Urgent cardiac imaging using computed tomography is a relatively new indication of CT coronary angiography. Its introduction into clinical practice resulted in the requirement that healthcare facilities meet several important criteria, such as adequate instrumentation, equipment and personnel, interdisciplinary cooperation with the cardiology department and emergency and logistics expertise [1,2]. Patients with acute heart disease who have a confirmed acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) are immediately scheduled for an urgent percutaneous coronary intervention. Other groups of acute patients are those who have no ST segment elevation, but have positive cardiac markers. These may include patients with a history of myocardial revascularization or those with atypical chest pain [3–5]. The biggest challenge for acute imaging is patients with critical life-threatening conditions or failing vital functions. Patients in critical condition are usually non-compliant or unconscious with controlled ventilation. The usual symptoms in patients undergoing urgent examination of the heart are tachycardia and/or arrhythmia. CT angiography of

the heart has undergone 15 years of development, and the last ten years have seen the resolution of almost all technical limitations that previously interfered with the sufficient technical quality of CT angiography (CTA) [6–8]. All important structures and functional characteristics, including heart valves, myocardium, left ventricular kinetics and coronary arteries, can now be evaluated with sufficient precision. In particular, low time resolution has been gradually overcome (the currently achieved acquisition time is below 80 ms), which previously had not allowed sufficient quality of imaging in patients with a heart rate of 70/min (3). The sufficient temporal resolution of imaging is the most important technical factor for urgent examination. Imaging of coronary arteries, the aorta and pulmonary arteries in patients with chest pain without ST segment elevation on ECG, as well as imaging in patients with complications after cardiac surgery on the heart, are relatively well-established indications for ECG-synchronized acute cardiac imaging [9,10]. However, there are still challenges and unmet needs for the imaging techniques, such as conditions of uncertain origin in patients with clinically serious, life-threatening conditions with unknown cause that are not associated with dominant chest pain, ECG changes or other symptoms indicating a possible primarily cardiac or coronary cause. This article presents the contribution of the myocardial enhancement evaluation of urgent cardiac CTA scans, which significantly improves to determining the diagnosis of acute myocardial injury and choosing appropriate treatment.

\* Corresponding author at: Department of Imaging Methods, University Teaching Hospital Pilsen, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, Czech Republic.

E-mail addresses: [mirka@fnplzen.cz](mailto:mirka@fnplzen.cz) (H. Mírka), [ferda@fnplzen.cz](mailto:ferda@fnplzen.cz) (J. Ferda), [baxaj@fnplzen.cz](mailto:baxaj@fnplzen.cz) (J. Baxa).



## 2. Imaging

Our experience resulted from eight years of the clinical use of dual-source CT within the emergency department [9]. All examinations should be performed using equipment, which is installed directly at the emergency facility. The examinations are recommended to be performed using ECG-synchronized continuous exposure with dose reduction in the diastolic phase throughout the heart using voltage and current modulation. Adapted for the patient habitus, about 80 ml of the iodinated contrast agent at an iodine concentration of 350 mg/ml or more with the flow rate 4–5 ml/s could be used with volume corrected to BMI correction. Image reconstruction is carried out at a reduced field-of-view and targeted at the heart, using retrospective gating in end-diastolic and end-systolic phases with high resolution using the reconstruction matrix of  $512 \times 512$  pixels, and datasets are reconstructed in ten phases from 0% to 100% of the RR interval with a reduced matrix of  $256 \times 256$  pixels. Soft tissue reconstruction algorithms (soft kernel) is recommended for cardiac imaging. Since a pulmonary parenchyma assessment is an integral part of the imaging, data reconstruction was made across the entire chest width using a high-frequency algorithm with ultra-sharp resolution (sharp kernel) [11].

### 2.1. Assessment

An evaluation of the findings should be carried out comprehensively using a multi-parametric tool with the coronary module and cardiac functional evaluation module, including kinetic imaging of the heart valves, automatic calculation of cardiac volumes, generating myocardial kinetics polar maps and polar maps of myocardial first-pass perfusion. Coronary circulation should be evaluated using VRT reconstruction with an assessment of all segments of the right and left coronary arteries, primarily including evaluation of the complete occlusion of the coronary artery, or signs of critical stenosis, stable or instable atherosclerotic plaque with present or suspected plaque rupture [11–13]. For a detailed assessment of the nature of coronary involvement, it is recommended to use targeted projections and targeted coronary artery imaging using advanced vascular analysis with navigated curved reconstructions. In addition to the coronary circulation, the myocardial kinetic analysis with the calculation of heart volumes and generated polar maps of myocardial kinetics and contractility have to be included into the evaluation. As an auxiliary method of evaluating the relevance of coronary pathological findings, the color myocardial perfusion maps for evaluation of myocardial first-pass perfusion aided to assess the impact of the coronary involvement on global myocardial perfusion (Fig. 1).

### 2.2. Evaluation of the coronary circulation

The first steps to be performed, an analysis of the coronary circulation and evaluation of the first global image using the volume rendering technique (VRT) for 3D reconstruction of the coronary tree are used. For the assessment of the coronary tree, imaging in the systolic phase is sometimes preferable in patients with high heart rates, or targeted reconstruction can be used in an optimal time window. A 3D model can be used to identify places with gross pathology and to document anatomical segmentation of the coronary vasculature. An essential part of the evaluation is the analysis of planar images, especially for the detection of other findings, such as aortic dissection, pulmonary embolism or pathological pulmonary findings [11]. We can use a basic evaluation in a 3D environment with reconstructed multiplanar reconstruction (MPR) sloped according to the current tangent line to the artery and perpendicular to it, or using the advanced vascular analysis program,

including curved planar reconstruction alongside the streamline of the artery and sequence of plane images of the arterial wall perpendicular to the current vector of the streamline [12]. These planar images make it possible to evaluate the quality of the vascular wall, intraluminal changes, and changes in the surrounding of the artery, and help to assess the impact of these changes on the hemodynamics of the coronary circulation. They are especially useful in assessing arterial dissection or detecting the presence of soft unstable atherosclerotic plaque [14,15]. As the visual equivalent of the fractional flow reserve, the attenuation changes along the artery could be assessed and could display the hemodynamic relevance of the narrowing. The decreased enhancement in lumen of the artery could have an equivalent in myocardial enhancement, more pronounced when artery is occluded or critically narrowed [16,17] (Fig. 2).

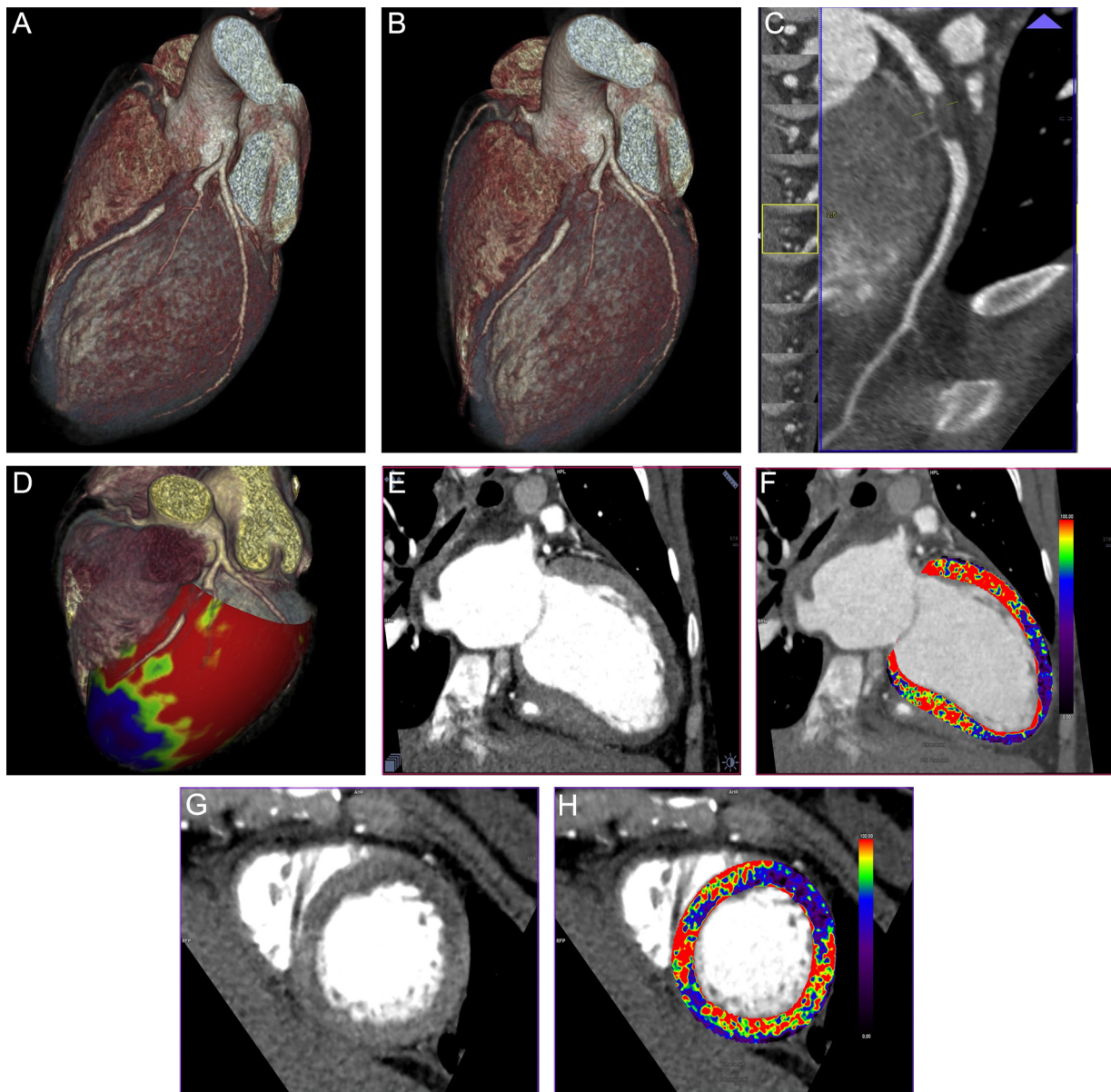
When performing an examination with a reduced volume of contrast agent, the evaluation of myocardial enhancement is virtually impossible in the window set for vascular lumen imaging used for the evaluation of coronary arteries. The window should be adjusted to abdominal setting, or even narrower with a window level of 0 HU and a width 25–350 HU. Density changes caused by acute or chronic changes in myocardial perfusion can be better seen with this window setting. Since the differences in the myocardial density are often very small, it may be helpful to create a color map to normalize the myocardial density compared to the density achieved in the thoracic aorta. Color polar maps, as well as color myocardial imaging in the color scale on multiplanar reconstructions, help determine the differences in perfusion of the heart muscle [18]. For differential diagnosis, it is important to assess the reduction in myocardial enhancement in the territories related to the respective coronary arteries, especially in those locations where normal myocardium is wide, since such findings suggest a potential ischemia in the given territory. It is also necessary to compare the differences in the enhancement between the systole and diastole.

### 2.3. Evaluation of left ventricular function and kinetics

Evaluation of left ventricular function is used to analyze cardiac performance, but also contributes to the differential diagnosis of the causes of life-threatening conditions [18]. An essential part of the analysis is the evaluation of cardiac volumes. At present, automatic calculation is a very robust and fast tool that is used as a background during the evaluation of coronary circulation to independently and reliably calculate ejection fraction of the left ventricle (EFLV) from the end-systolic volume (ESV) and end-diastolic volume (EDV), as well as the stroke volume (SV) and cardiac output (CO) from the known heart rate values. In addition to the evaluation of cardiac volumes, another tool used in the differential diagnosis is regional analysis of myocardial kinetics. Polar maps showing thickening of the myocardium and its width in the systole and diastole enable territorial differentiation of myocardial disorders and distinguish local and global kinetics changes. Monitoring individual volumes is important for differential diagnosis. ESV is indicative of sufficient myocardial contractility, or, vice-versa, increased ESV suggests myocardial contractility impairment. Increased EDV values are indicative of left ventricular volume overload.

### 2.4. Pathological findings and clinical images in patients with urgent heart disease

In patients with serious life-threatening conditions, the true cause of patient state is sometimes masked by clinical symptoms resulting from causal pathological changes in the heart. Coronary artery disease, myocardial disorder and valvular disorder are relatively rarely reported as the cause of unconsciousness or severe



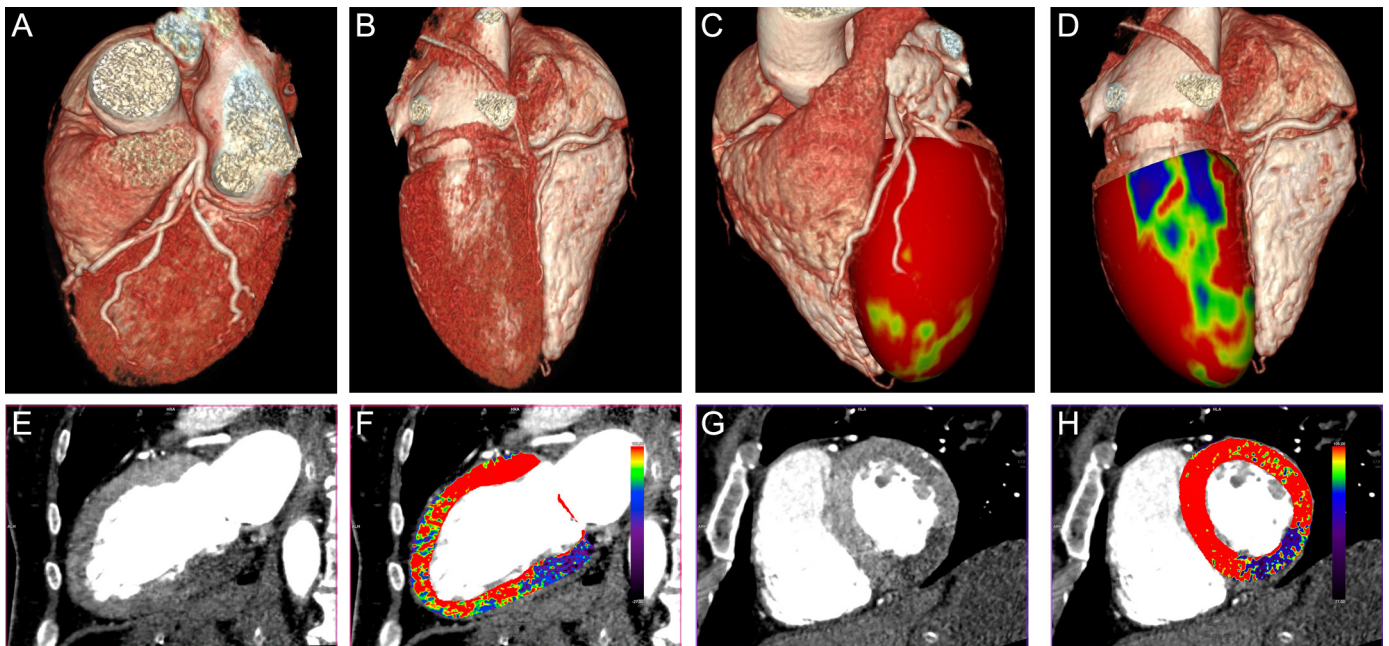
**Fig. 1.** Young female after car crash suffering from the seat-belt chest injury. During the post-trauma period in the intensive care unit increased levels of troponin. CTA detected dissection of left descending artery. A, B – volume rendering images showing narrowing of the involved artery, C – curved planar analysis of the affected artery, D – 3D-display of the decreased enhancement in the apex and the anterior wall of the left ventricle, E – long axis view in gray scale, F – long axis view in color scale showing the decreased enhancement in blue color within the myocardial infarction, G – short axis view in gray scale, H – short axis view in color scale showing the decreased enhancement in blue color within the myocardial infarction.

overall condition in patients with a negative history of cardiovascular disease. In the critical analysis of the clinical condition, its progression and differentiation of subsequent symptoms from the original symptoms, it is very important to know the development of individual symptoms, including the potential development of laboratory or ECG findings. Of great importance is the knowledge of the levels of cardiac and inflammatory markers [19,20]. A model situation is an unconsciousness of unknown etiology in which intracranial cause or occlusion of arteries supplying the brain has been excluded as a cause of unconsciousness. After ruling out an endovascular etiology of cerebral ischemia, it is necessary to search for a cardiac cause, including hemodynamically significant pulmonary embolism and acute onset myocardial ischemia followed by asystole or ventricular fibrillation. If resuscitation is successful, imaging studies can be used, if possible in the initial period of devel-

opment of the clinical condition, with a special focus on coronary and pulmonary circulation.

As with any other diagnostic imaging techniques that use multiparameter data combined with imaging studies, it is necessary to perform synthesis of all data. Combining the evaluation of enhancement (perfusion) characteristics with an analysis of cardiac function and myocardial contractility makes it possible to assess which changes have hemodynamic effects, which are acute and which are likely to be of a chronic nature.

Color maps of enhancement distribution may be used to identify significant hypoperfusion or a perfusion in all patients with acute myocardial infarction, including those in critical condition, which typically included changes in the normally wide layer of the myocardium [18]. When comparing perfusion in the systolic and diastolic phases, differences can be observed in areas of hypoperfusion depending on changes in tissue pressure dur-



**Fig. 2.** Middle-aged female, sudden asystolia during sleeping, reanimated by the husband. A, B – volume rendering images showing occlusion of the posterolateral branch of the right coronary artery, C, D – 3D-display of the decreased enhancement in the basal two thirds of the inferior wall of the left ventricle, E – long axis view in gray scale, F – long axis view in color scale showing the decreased enhancement in blue color within the myocardial infarction, G – short axis view in gray scale, H – short axis view in color scale showing the decreased enhancement in blue color within the myocardial infarction.

ing the contraction, with alternations of the character of changes in the systole and diastole and during complete (concordant) standstills in global ischemia. Conversely, no concordant hypoperfusion/ischemia was found in patients without MI. In patients after revascularization, hypoperfusion could be detected even in areas of old post-infarction changes. However, a marked difference in the perfusion was present, when older changes after myocardial infarction featured a preserved partial enhancement of a contrast agent in both systole and diastole. In acute contractility disorders, concordant findings for perfusion and contractility are present on kinetic and perfusion maps, whereas in chronic changes, myocardium width reductions are present both in systole and diastole – the findings that suggest an area of older post-infarction scar.

Evaluation of color perfusion and kinetics maps are beneficial for evaluation of acute hemodynamic effects of critical disability or coronary artery occlusion in all cases, and enables a clear assessment of the impact of morphological changes on myocardial perfusion.

When evaluating cardiac volumes, left ventricular volume overload with increased EDV is observed in patients with acute changes in the left ventricular performance, and the influence of impaired myocardial function on global circulation is indicated by cardiac output. In patients with severe global circulation disorders, acute heart failure is manifested particularly by reduced cardiac output, while patients with less severe conditions have preserved cardiac output (mainly due to heart rate compensation). In contrast, acute failure of aortic valve function results in an extreme overload of the left ventricle due to inefficient ejection of blood from the left ventricle, and increased heart rate may also have serious consequences for the diastolic filling of the heart.

### 3. Conclusion

Comprehensive cardiac imaging in emergency medical conditions combines the advantages of rapid imaging with evaluation of the heart pumping function and simultaneous evaluation of the response of pathophysiological changes to myocardial perfu-

sion and the global situation. When incorporating the myocardial enhancement assessment into the imaging algorithm of an emergency department, emphasis is placed on a uniform imaging procedure and a uniform evaluation approach. The color coded images of the myocardial enhancement in emergency situations helps identify the most serious pathologies and shorten the time to adequate targeted therapy in patients. Further improvement of this approach could be driven by the introduction of low-kilovolt acquisition techniques and the novel visualization tools [21].

### Conflict of interest

Dr. Ferda and Dr. Baxa are consultants for and receive research support from Siemens. The other author has no conflict of interest to disclose.

### Acknowledgements

Supported by the project of the Czech Ministry of Health – Conceptual Development of research institutions No. 0066986 – FN Plzeň and by Program of the Development of the Charles University – P 36.

### References

- [1] T.G. Flohr, C.N. De Cecco, B. Schmidt, R. Wang, U.J. Schoepf, F.G. Meinel, Computed tomographic assessment of coronary artery disease: state-of-the-art imaging techniques, *Radiol. Clin. North Am.* 53 (2015) 271–285.
- [2] C.N. Cecco, U.J. Schoepf, Future of cardiac computed tomography, *World J. Radiol.* 7 (12) (2015) 421–423.
- [3] F. Bamberg, The whole is greater than the sum of its parts: combining CT angiography and highly sensitive troponin in the diagnostic work-up of patients with acute chest pain, *JACC Cardiovasc. Imaging* 8 (2015) 1282–1284.
- [4] N.J. Lee, H. Litt, Cardiac CT angiography for evaluation of acute chest pain, *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 32 (September (5)) (2016) 101–112 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26342713.
- [5] F.X. Scheuermeyer, B. Grunau, R. Raju, S. Choy, C. Naoum, P. Blanke, C. Hague, B. Heilbron, C. Taylor, D. Kalla, J. Christenson, G. Innes, M. Hanakova, J. Leipsic, Safety and efficiency of outpatient versus emergency department-based coronary CT angiography for evaluation of patients with potential ischemic

- chest pain, *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 9 (August (17)) (2015) 534–537, pii: S1934-5925(15)30001-0.
- [6] J. Gruettner, C. Fink, T. Walter, M. Meyer, P. Apfaltrer, U.J. Schoepf, J. Saur, T. Sueselbeck, D. Traunwieser, R. Takx, S. Kralev, M. Borggreffe, S.O. Schoenberg, T. Henzler, Coronary computed tomography and triple rule out CT in patients with acute chest pain and an intermediate cardiac risk profile. Part 1: impact on patient management, *Eur. J. Radiol.* 82 (2013) 100–105.
- [7] T. Henzler, J. Gruettner, M. Meyer, B. Rothhaar, P. Apfaltrer, F. Metzger, M. Borggreffe, U.J. Schoepf, S.O. Schoenberg, C. Fink, Coronary computed tomography and triple rule out CT in patients with acute chest pain and an intermediate cardiac risk for acute coronary syndrome: part 2: economic aspects, *Eur. J. Radiol.* 82 (2013) 106–111.
- [8] J.J. Linde, J.D. Hove, M. Sørgaard, H. Kelbæk, G.B. Jensen, J.T. Kühl, L. Hindsø, L. Køber, W.B. Nielsen, K.F. Kofoed, Long-term clinical impact of coronary CT angiography in patients with recent acute-onset chest pain: the randomized controlled CATCH trial, *JACC Cardiovasc. Imaging* 8 (2015) 1404–1413.
- [9] H.Y. Lee, S.M. Yoo, C.S. White, Coronary CT angiography in emergency department patients with acute chest pain: triple rule-out protocol versus dedicated coronary CT angiography, *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 25 (2009) 319–326.
- [10] M. Renker, S. Baumann, J. Rier, U. Ebersberger, S.R. Fuller, N.I. Batalis, U.J. Schoepf, S.A. Chiaramida, Imaging coronary artery disease and the myocardial ischemic cascade: clinical principles and scope, *Radiol. Clin. North Am.* 53 (2015) 261–269.
- [11] S.A. Qahtani, A.Y. Kandeel, S. Breault, A.M. Jouannic, S.D. Qanadli, Prevalence of acute coronary syndrome in patients suspected for pulmonary embolism or acute aortic syndrome: rationale for the triple rule-out concept, *J. Clin. Med. Res.* 7 (2015) 627–631.
- [12] C. Tesche, C.N. De Cecco, D. Caruso, S. Baumann, M. Renker, S. Mangold, K.T. Dyer, D.H. Steinberg, U.J. Schoepf, Coronary CT angiography derived morphological and functional quantitative plaque markers correlated with invasive fractional flow reserve for detecting hemodynamically significant stenosis, *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 10 (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2016.03.002>, S1934-5925(16)30019-3 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26993434.
- [13] M. Ferencik, T. Mayrhofer, S.B. Puchner, M.T. Lu, P. Maurovich-Horvat, T. Liu, K. Ghemigian, P. Kitslaar, A. Broersen, F. Bamberg, Q.A. Truong, C.L. Schlett, U. Hoffmann, Computed tomography-based high-risk coronary plaque score to predict acute coronary syndrome among patients with acute chest pain – results from the ROMICAT II trial, *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 10 (2015), S1934-5925(15)00223-3.
- [14] A.N. Bilollikar, J.A. Goldstein, R.D. Madder, K.M. Chinnaiyan, Plaque disruption by coronary computed tomographic angiography in stable patients vs acute coronary syndrome: a feasibility study, *Eur Heart J Cardiovasc. Imaging* 17 (2016) 247–259.
- [15] S. Fujimoto, T. Kondo, K. Takamura, U. Baber, T. Shinozaki, Y. Nishizaki, Y. Kawaguchi, R. Matsumori, M. Hiki, K. Miyauchi, H. Daida, H. Hecht, G.W. Stone, J. Narula, Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography high-risk plaque characteristics in newly symptomatic patients, *J. Cardiol.* 6 (2016) 538–544.
- [16] A.C. Lardo, A.A. Rahsepar, J.H. Seo, P. Eslami, F. Korley, S. Kishi, T. Abd. R. Mittal, R.T. George, Estimating coronary blood flow using CT transluminal attenuation flow encoding: formulation preclinical validation, and clinical feasibility, *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 9 (2015) 559–566.
- [17] R. Wang, M. Renker, U.J. Schoepf, J.L. Wichmann, S.R. Fuller, J.D. Rier, Bayer R.R. 2nd, D.H. Steinberg, C.N. De Cecco, S. Baumann, Diagnostic value of quantitative stenosis predictors with coronary CT angiography compared to invasive fractional flow reserve, *Eur. J. Radiol.* 84 (2015) 1509–1515.
- [18] A.C. Burris 2nd, J.A. Boura, G.L. Raff, K.M. Chinnaiyan, Triple rule out versus Coronary CT angiography in patients with acute chest pain: results from the ACIC consortium, *JACC Cardiovasc. Imaging* 8 (2015) 817–825.
- [19] M. Ferencik, U. Hoffmann, F. Bamberg, J.L. Januzzi, Highly sensitive troponin and coronary computed tomography angiography in the evaluation of suspected acute coronary syndrome in the emergency department, *Eur. Heart J.* (February 2) (2016), pii: ehw005 [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID 26843275.
- [20] M. Ferencik, T. Liu, T. Mayrhofer, S.B. Puchner, M.T. Lu, P. Maurovich-Horvat, J.H. Pope, Q.A. Truong, J.E. Udelson, W.F. Peacock, C.S. White, P.K. Woodard, J.L. Fleg, J.T. Nagurney, J.L. Januzzi, U. Hoffmann, hs-Troponin I followed by CT angiography improves acute coronary syndrome risk stratification accuracy and work-up in acute chest pain patients: results from ROMICAT II trial, *JACC Cardiovasc. Imaging* 8 (2015) 1272–1281.
- [21] L.J. Zhang, Y. Wang, U.J. Schoepf, F.G. Meinel, Bayer R.R. 2nd, L. Qi, J. Cao, C.S. Zhou, Y.E. Zhao, X. Li, J.B. Gong, Z. Jin, G.M. Lu, Image quality radiation dose, and diagnostic accuracy of prospectively ECG-triggered high-pitch coronary CT angiography at 70 kVp in a clinical setting: comparison with invasive coronary angiography, *Eur. Radiol.* 23 (2016) 797–806.

# PERFUZNÍ CT JATER

## PERFUSION CT OF THE LIVER

přehledový článek

Hynek Mírka<sup>1</sup>  
 Jiří Ferda<sup>1</sup>  
 Jan Baxa<sup>1</sup>  
 Vladislav Třeška<sup>2</sup>  
 Václav Liška<sup>2</sup>  
 Bernard Schmidt<sup>3</sup>  
 Thomas Flohr<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

<sup>2</sup>Chirurgická klinika LF UK a FN, Plzeň

<sup>3</sup>Siemens Medical Solutions, CT Division, Department of Research and Development, Forchheim, Germany

Přijato: 1. 11. 2010

### Korespondenční adresa:

MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.  
 Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN  
 Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
 e-mail: mirka@fnplzen.cz

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 0021620819 a granty IGA MZ ČR 10230, IGA MZ NS 9727-4, IGA MZ NS 10240-3.

## SOUHRN

Mírka H, Ferda J, Baxa J, Třeška V, Liška V, Schmidt B, Flohr T. Perfuzní CT jater

Perfuzní CT (PCT) je metoda využívaná k hodnocení mikrovaskularizace orgánů. V oblasti jater umožňuje posoudit nejen celkovou perfuzi, ale i odlišit její arteriální a portální složku. Díky tomu je možné hodnotit míru neoangiogeneze v nádorových ložiscích a její změny v rámci terapie. PCT také přispívá k hodnocení změn vaskularizace u chronických hepatopatií. Zásadní kvalitativní posun nastal se zavedením přístrojů s velkým počtem řad detektorů, které umožňují zobrazit perfuzi v rozsahu celého orgánu. Perfuzní CT tak lze využít nejen pro podrobnější hodnocení již známých nádorových ložisek, ale i k jejich vyhledávání.

**Klíčová slova:** jaterní nádory, cirhóza, perfuze, počítačová tomografie.

## SUMMARY

Mírka H, Ferda J, Baxa J, Třeška V, Liška V, Schmidt B, Flohr T. Perfusion CT of the liver

Perfusion CT (PCT) is a method used for the assessment of microvascularisation. In liver it enables to evaluate not only total perfusion, but also to distinguish between its arterial and portal component. Thanks to this possibility is this method able to evaluate neoangiogenesis in tumorous tissue and its reaction to the therapy. It is also contributing in the diagnostics of chronic hepatoopathies. Substantial qualitative shift arose after introduction of multidetector computed tomography with high number of detector rows, that allows to examine the whole volume of the liver and so perfusion CT can be utilized not only for more detailed evaluation of known tumors but also for their detection.

**Key words:** cirrhosis, computed tomography, liver tumors, perfusion.

## ÚVOD

Pokrok ve výzkumu nádorových onemocnění přináší nejen zlepšení možností léčby, ale i zvyšující se nároky na diagnostické zobrazování, jehož metody se posouvají z čistě morfologické úrovně na úroveň funkční. Jednou z takových funkčních metod je perfuzní CT (PCT), které se používá k hodnocení ložiskových a difuzních odchylek mikrovaskularizace orgánů. Teoretické a experimentální základy metody byly položeny již na přelomu sedmdesátých a osmdesátých let 20. století.

Komerčně se začala využívat se zavedením spirálních přístrojů v první polovině devadesátých let (1–6).

V oblasti jater má PCT velký význam pro diagnostiku, predikci vývoje a hodnocení efektu léčby maligních nádorů a lze ji využít i pro diagnostiku chronických hepatopatií. Umožňuje nejen kvantifikovat celkovou perfuzi, ale i odlišit její arteriální a portální složku. Kvantifikace perfuzních parametrů vychází z měření změn denzity tkáně během prvního oběhu malého množství rychle podané extracelulární kontrastní látky a jejího porovnání s denzitou cév a sleziny. Kontrastní

látka je distribuována nejen cévním systémem, ale přechází i do extracelulárního extravaskulárního prostoru. Perfuzní vyšetření tedy umožňuje hodnotit jak průtok cévami, tak výměnu s extravaskulárním prostorem (7). I když se jedná dle našich zkušeností i literatury o perspektivní metodu, neexistují zatím rozsáhlejší studie a metanalýzy, které by objektivně potvrdily její přínos a místo v diagnostickém algoritmu.

Až do nedávné doby bylo možno hodnotit pouze malý objem tkáně (jednu nebo několik vrstev), což limitovalo možnosti využití PCT jako nástroje pro detekci ložiskových změn. Toto zásadní omezení bylo odstraněno se zavedením multi-detektorových přístrojů s velkým počtem řad detektorů, které jsou schopné vyšetřit perfuzi celého orgánu (objemové perfuzní CT – VPCT). To se děje buď současným náběrem velkého množství datových stop při konstantní poloze nemocného, nebo postupným náběrem menšího množství datových stop během kyvadlového pohybu stolu. Příklad vyšetřovacího protokolu pro přístroj s kyvadlovým pohybem stolu (Siemens Somatom Definition) je uveden v tabulce 1.

Výpočet perfuzních parametrů vychází z lineárního vztahu mezi koncentrací kontrastní látky a densitou. Software vyhodnocuje změnu denzity parenchymu v čase a srovnává ji s vývojem denzity aorty, portální žíly a sleziny. Výstupem jsou barevné mapy a číselné hodnoty. Základními perfuzními parametry společnými pro všechny orgány jsou objem a průtok krve, střední tranzitní čas, čas do maximálního nasycení a permeabilita. V játrech je navíc nezbytné odlišení arteriálního a portálního zásobení, které jsou vyjádřeny parametry arteriální a portální perfuze a jaterním perfuzním indexem (obr. 3). Pro tento účel se jako referenční hodnota využívá denzita parenchymu sleziny. Moment jeho maximálního nasycení určuje hranici mezi výpočtem arteriální a portální složky.

Významným zdrojem nepřesností v hodnocení může být pohyb jater, který, vzhledem k minimálně minutu trvající akvizici, musí být zákonitě přítomen. Současný software umožňuje pohyb jater korigovat a synchronizovat řezy ve všech cyklech. Proto je lepší nenutit pacienty k zadržování dechu, ale nechat je během vyšetření zvolna pravidelně dýchat.

Dynamická vyšetření jsou ve srovnání s běžnými vyšetřovacími technikami vždy spojena se zvýšenou radiační zátěží. PCT jater představuje v závislosti na technice provedení 3–10× vyšší radiační dávku než standardní CT. Redukce dávky je možné dosáhnout snížením expozičních parametrů nebo počtu skenovacích cyklů.

## PŘEHLED PERFUZNÍCH PARAMETRŮ

**Průtok krve (blood flow – BF)** – rychlost průtoku krve cévním řečištěm (ml/100 g/min nebo ml/100 ml/min).

**Objem krve (blood volume – BV)** – objem tekoucí krve v cévách (ml/100 g nebo ml/100 ml).

**Střední tranzitní čas (mean transit time – MTT)** – doba průtoku krevních elementů od arteriálního po venózní konec krevního řečiště (s).

**Čas do maximálního nasycení (time to peak – TTP)** – doba do maximálního nasycení tkáně kontrastní látkou (s).

**Permeabilita (PMB)** – rychlost přestupu kontrastní látky do extravaskulárního prostoru (ml/100 g/min nebo ml/100 ml/min).

Tab. 1. **Vyšetřovací protokol, kyvadlový mód – přístroj Somatom Definition (Siemens, Forchheim, SRN)**

Table 1. **Examination protocol, shuttle mode – machine Somatom Definition (Siemens, Forchheim, Germany)**

Parametr	Hodnota
kV	100
mAs	130
dávková modulace	vypnuto
kolimace	24 × 1,2 mm
perioda rotace	0,33 s
rozsah vyšetření	20 cm
rekonstruovaná šíře vrstvy	1,5/5 mm
increment	0,7/3 mm
rekonstrukční algoritmus	potlačení rozhraní
počet cyklů	25
perioda	2,5 s
koncentrace KL	400 mg/ml
objem KL	40 ml
rychlost aplikace KL	6 ml/s
dose length product (VPCT)	2815 mGy . cm
dose length product (dvoufázové CT)*	500–700 mGy . cm **

\* hodnota u dvoufázového CT jater, pro srovnání; \*\* u dvoufázového CT jater je, na rozdíl od VPCT, zapnut systém dávkové modulace a nemají stejnou délku v ose z.

**Arteriální perfuze (arterial liver perfusion – ALP)** – průtok arteriálním řečištěm (ml/100 g/min nebo ml/100 ml/min).

**Portální perfuze (portal vein liver perfusion – PVP)** – průtok portálním řečištěm (ml/100 g/min nebo ml/100 ml/min).

**Jaterní perfuzní index (hepatic perfusion index – HPI)** – podíl arteriální perfuze na celkové perfuzi jater (%).

**Časová MIP rekonstrukce (time MIP)** – nejedná se o perfuzní parametr, ale o maximum intenzity projekcion rekonstrukci vytvořenou sloučením všech fází vyšetření do jednoho obrazu. Užívá se pro detekci ložiskových změn a zobrazení jejich vztahu k cévám.

Normální hodnoty jsou uvedeny v tabulce 2.

## CÉVNÍ ZÁSOBENÍ JATER

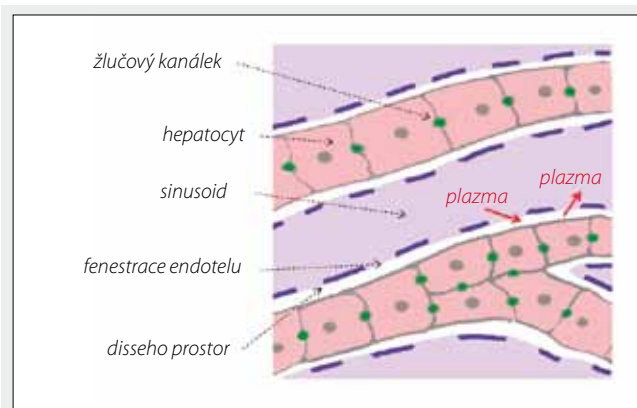
Játra je možné chápat jako systém dvou vzájemně komunikujících kompartmentů – intravaskulárního a extravaskulárního (Disseho prostor) (obr. 1). Zvláštností intravaskulárního kompartmentu je, že má dva přítoky – větve portální žíly a jaterní tepny (obr. 2). U nádorových procesů a cirhózy dochází ke změnám v cévním řečišti, které ovlivňují arteriální

Tab. 2. **Změny perfuzních parametrů u jaterních lézí**

Table 2. **Changes in perfusion parameters in liver lesions**

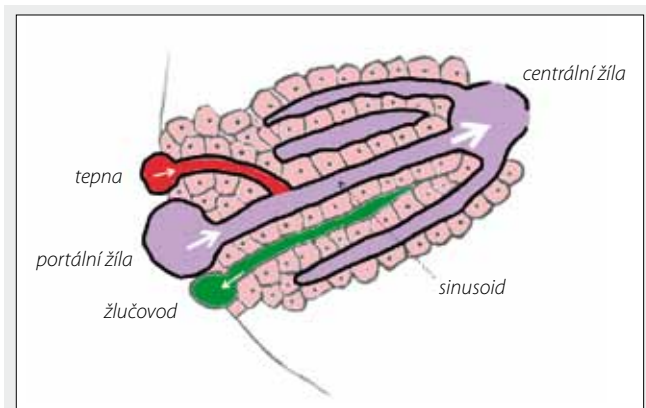
Typ léze	BF	BV	TTP	MTT	PMB	ALP	PVP	HPI
HCC, hypervaskularizované meta	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↓	↑
hypovaskularizované meta	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↑
cirhóza	↓	↓	x	↑	↑	↑	↓	↑

↑ – zvýšení; ↓ – snížení; x – údaje chybí



▲ Obr. 1

Obr. 1. **Jaterní sinusoid a Disseho prostor**  
Fig. 1. **Liver sinusoid and space of Disse**



▲ Obr. 2

Obr. 2. **Cévní anatomie jaterního lalůčku**  
Fig. 2. **Vascular anatomy of the liver lobule**

a portální průtok a jejich vzájemný poměr, který je za normálních okolností 1 : 3 (8).

U nádorů je hlavním podkladem perfuzních změn neoangiogeneze, jejímž hlavním projevem je zvýšené arteriální zásobení. Hepatocelulární karcinom vzniká většinou v terénu jaterní cirhózy přeměnou regeneračního uzlu v uzel dysplastický a následně karcinom. Během tohoto vývoje se z buněk endotelu sinusoid vytváří síť arteriol, které nemají napojení na portální systém a běží mimo jaterní triádu. Důležitou roli zde hraje cévní endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF), jehož zvýšená hladina je současně ukazatelem aktivity tumoru a prognostickým faktorem (7, 9).

Metastázy vznikají extravazací nádorových buněk cirkulujících v krvi. S postupným růstem nádorového ložiska se zvyšuje potřeba výživy a od určité velikosti je k jejímu udržení nezbytná novotvorba cév. Jejím podkladem je, stejně jako u hepatocelulárního karcinomu, proliferace buněk endotelu sinusoidů za účasti cévního endoteliálního růstového faktoru. Zároveň bylo zjištěno, že u jaterních metastáz dochází ke globálnímu zvýšení arteriální perfuze jater, což se vysvětluje pravděpodobným uvolňováním nádorových vazoaktivních mediátorů (7, 10, 11).

Při cirhóze dochází ke kapilarizaci sinusoidů, pro kterou je charakteristická defenestrace endotelu a depozice kolagenu v Disseho prostoru. Výsledkem je zvýšení nitrojaterní cévní rezistence a pokles portálního průtoku spojený s otevřením portosystémových kolaterál. Nedostatek portálního krevního zásobení je kompenzován dilatací tepenného systému a zvýšením arteriálního průtoku (7, 9).

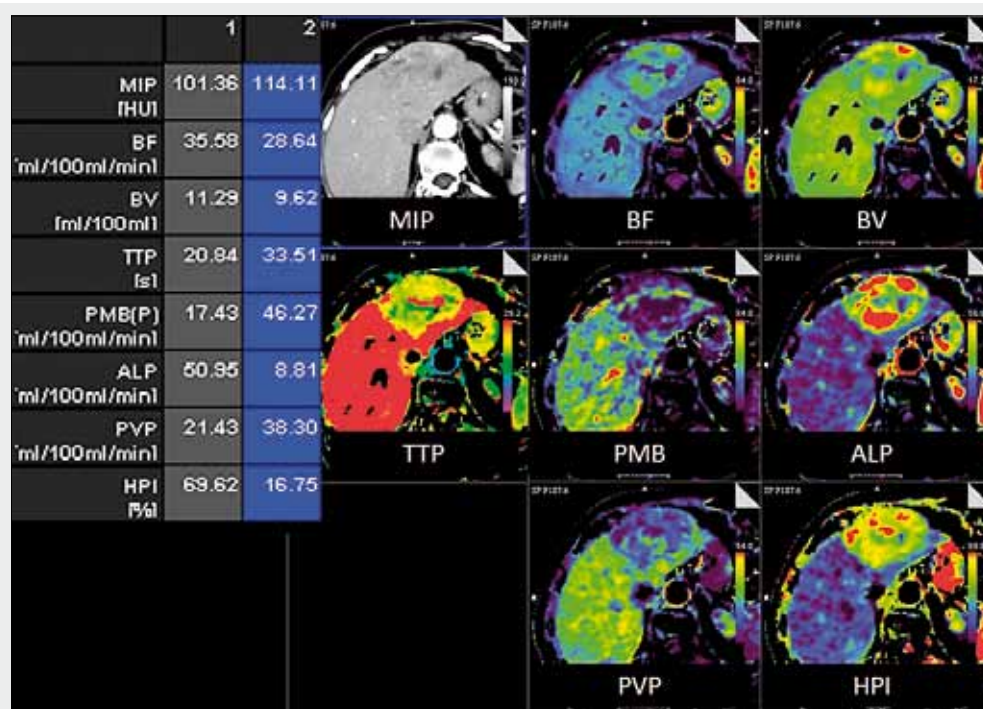
## HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM

Práce zabývající se detekcí hepatocelulárního karcinomu pomocí PCT dokazují, že tato metoda odliší spolehlivě hepatocelulární karcinom od normálního i cirhotického jaterního parenchymu především na základě zvýšení arteriální perfuze (arteriální perfuze, jaterní perfuzní index), snížení portální perfuze a zkrácení tranzitního času (tab. 3) (12–16). Je rovněž popisováno zvětšení objemu krve (obr. 3). Vyskytují se diskrepance v hodnotách průtoku a permeability, které jsou

vysvětlovány malými počty pacientů v souborech a odlišnou metodikou (12, 17). Autoři jedné z těchto studií zjistili, že perfuzní parametry se také významně liší podle stupně diferenciace nádoru. U dobře diferencovaného karcinomu našli oproti ostatním formám statisticky významně vyšší hodnoty celkového průtoku, objemu a permeability a kratší tranzitní čas. PCT se tedy může do jisté míry podílet i na určení stupně diferenciace. Nebyla ale prokázána souvislost změn perfuzních parametrů s hladinou alfa fetoproteinu a mírou angioin vazé (17). Experimentálně na zvířecím modelu bylo potvrzeno, že PCT může nádor detekovat již v době, kdy ještě nejsou zjištěné morfologické změny (18). PCT je přínosné i při plánování biopsie nádoru. Tím, že určí místo nejvyšší míry neoangiogeneze (a tedy i růstové aktivity nádoru), předejde arteficiálnímu podhodnocení grade způsobenému nevhodným výběrem místa odběru materiálu (19).

## METASTÁZY

Játra jsou velmi častým místem metastazování maligních nádorů. Detekce metastáz je zásadní pro staging onemocnění a pro plánování terapie. PCT se nejvíce uplatňuje u metastáz kolorektálního karcinomu, kde bylo prokázáno, stejně jako u hepatocelulárního karcinomu, zvýšení arteriální perfuze a jaterního perfuzního indexu, snížení portální perfuze, zkrácení tranzitního času a snížení permeability. Odlišné je snížení celkového objemu a průtoku krve. Tyto změny jsou charakteristické pro všechny hypovaskularizované metastázy (obr. 4). U hypervaskularizovaných metastáz nacházíme změny obdobné jako u hepatocelulárního karcinomu (tab. 3) (6, 20, 21). Dle práce srovnávající přesnost standardního CT a PCT při detekci metastáz bylo prokázáno zvýšení senzitivity CT ze 78,4 na 89,2% a specifity ze 78,3 na 83,6% (22). Ve studii, která probíhá na našem pracovišti, bylo dle předběžných výsledků u 74 metastáz kolorektálního karcinomu zjištěno zvýšení senzitivity z 86 na 97,3%. Další práce prokazují, že je PCT schopné detekovat i mikrometastázy, které nelze jiným způsobem zobrazit. Projevují pouze zvýšením rezistence v jaterních sinusoidech, které lze detekovat na základě difuzních změn perfuze podobných jako u ložiskových lézí (23, 24).



◀ Obr. 3

Obr. 3. Hepatocelulární karcinom levého jaterního laloku, barevné mapy a číselné vyjádření perfuzních parametrů. Sloupec 1 (šedý) – nádor; sloupec 2 (modrý) – jaterní parenchym  
 Fig. 3. Hepatocellular carcinoma of the left liver lobe, colour maps and numerical quantification. Column 1 (grey) – tumor, column 2 (blue) – liver parenchyma

Tab. 3. Perfuzní parametry normálního parenchymu (střední hodnoty)  
 Table 3. Perfusion parameters of normal liver parenchyma (mean values)

Studie	BF (ml/100 g/min*) (ml/100 ml/min**)	BV (ml/100 g*) (ml/100 ml**)	TTP (s)	MTT (s)	PMB (ml/100 ml/min)	ALP (ml/100 ml/min)	PVP (ml/100 ml/min)	HPI (%)
Weidekann (39)						20	102	
Zhou (16)	106,2*	20,2*		15,1		17	90	16
Hashimoto (36)	103,9*	12,5*		11,1				18,4
Chen (32)				15,6	18,9			
Miles (6)						17	34	
Blomley (21)						19	43	
Van Beers (35)	108**			16				17
FN Plzeň ***	34,9**	11,0**	26,2		15,6	14,8	44,8	25,8

\*\*\* zatím nepublikované předběžné výsledky; výraznější diskrepance v některých parametrech jsou způsobené odlišnou metodikou

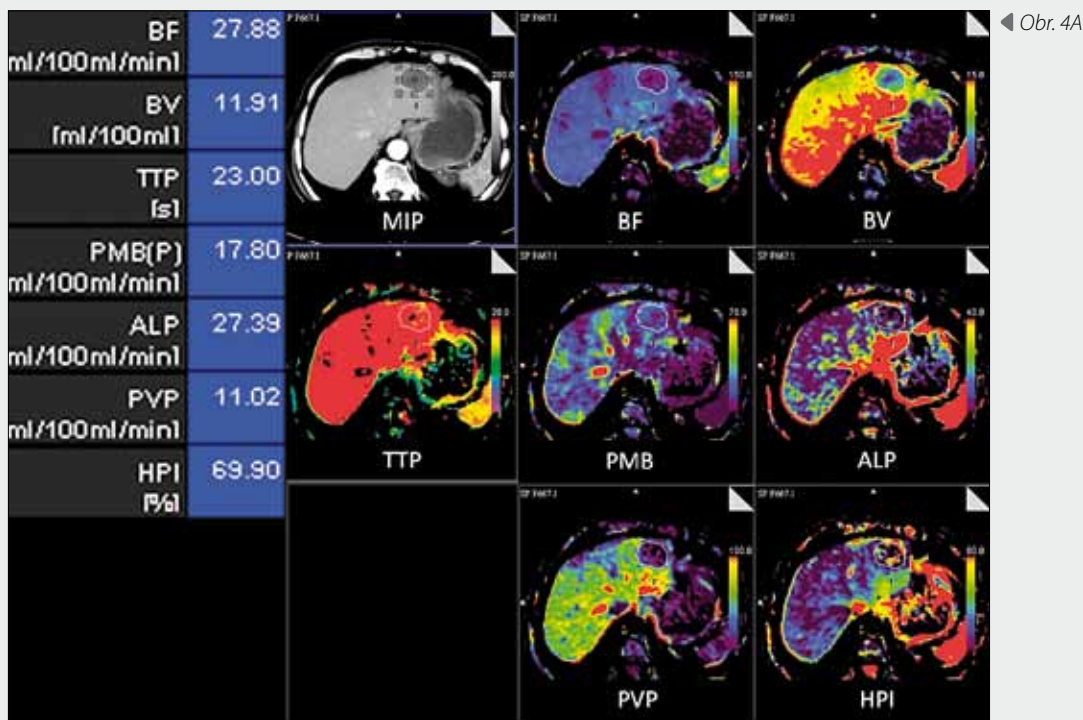
## THERAPIE JATERNÍCH NÁDORŮ

PCT je vhodnou metodou ke kontrole efektu lokální i celkové terapie jaterních nádorů. Pozitivní odpověď na léčbu je prováděna snížením parametrů ukazujících na přítomnost neoangiogeneze. V současnosti je často využívána biologická léčba zaměřená právě na její potlačení (preparáty sorafenid, bevacizumab a další). Informace, kterou poskytuje PCT, tedy přesně koresponduje s účinkem léčby a umožňuje jej posoudit dříve než ostatní metody (obr. 4) (25, 26). Pro validní hodnocení je nezbytné provést vstupní vyšetření před léčbou. Poté se během léčby, po několika cyklech chemoterapie, provádí kon-

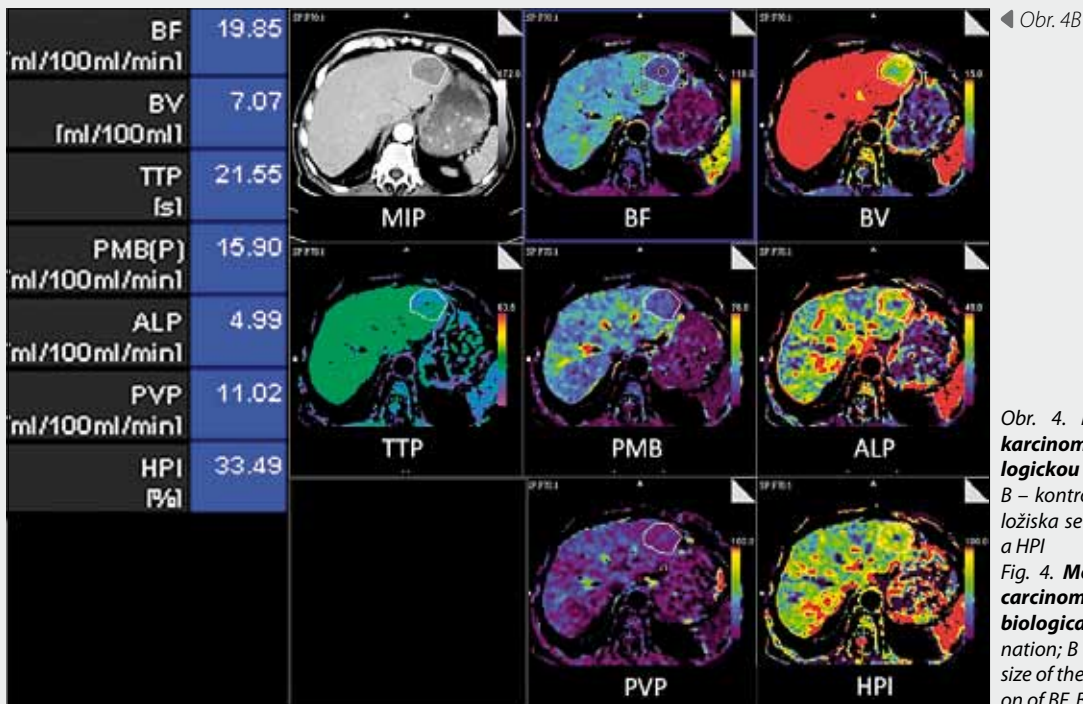
trola, která určí, zda nádor na léčbu reaguje. Pokud je efekt pozitivní, je léčba dokončena, v opačném případě je změněna (27, 28).

Při úspěšné destrukční léčbě nádoru (RFA apod.) dochází ke kompletní nekróze nádorové tkáně, která je prováděna výpadkem všech perfuzních parametrů. Recidiva nebo non-ablace se projeví ložiskovým zvýšením arteriální perfuze a dalšími změnami typickými pro přítomnost viabilní nádorové tkáně (29). V časném období po výkonu (1–3 měsíce) se objevuje v periferii nekrózy zánětlivá reakce, která má v PCT obraze podobné vlastnosti jako nádorová tkáň a v některých případech ji není možné odlišit od recidivy nebo non-ablace





◀ Obr. 4A



◀ Obr. 4B

Obr. 4. **Metastáza kolorektálního karcinomu – pozitivní reakce na biologickou léčbu.** A – vstupní vyšetření; B – kontrola po třech cyklech, velikost ložiska se nemění, redukce BF, BV, ALP a HPI

Fig. 4. **Metastasis of the colorectal carcinoma – positive reaction to the biological therapy.** A – initial examination; B – examination after 3 cycles, size of the lesion is unchanged, reduction of BF, BV, ALP and HPI

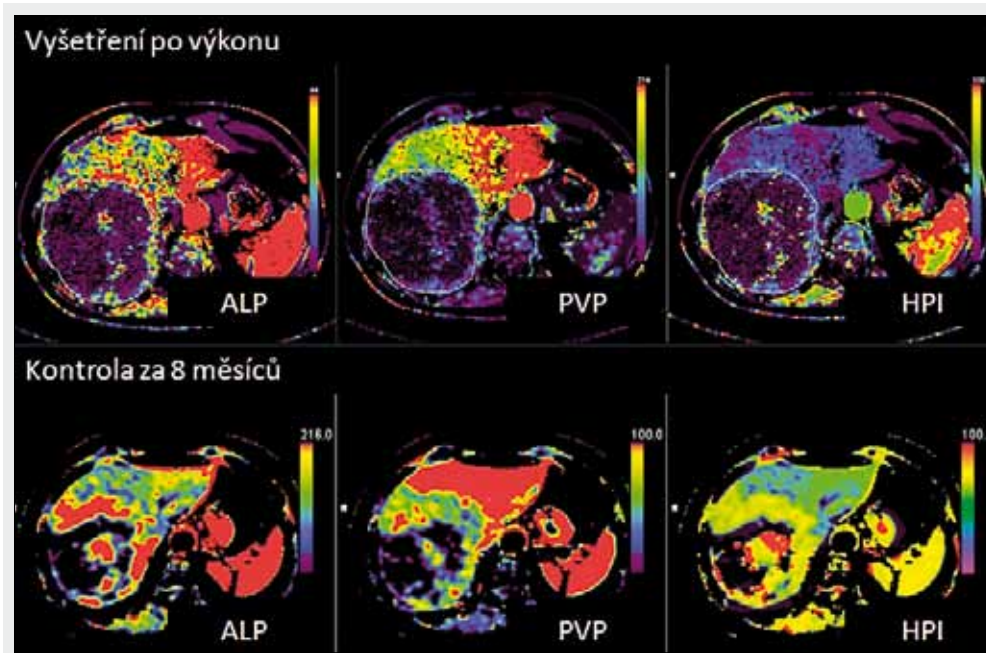
nádoru. Hodnocení efektu léčby se proto provádí až po třetím měsíci.

Po chemoembolizaci se zjišťuje rozsah nekrózy nádoru a změny perfuze jeho eventuálních viabilních zbytků (obr. 5) (30–32). Pomocí PCT je rovněž možno kontrolovat efekt embolizace portální žíly za účelem posílení regenerace zdravé jaterní tkáně u nemocných před jaterní resekcí s nedostatečným předpokládaným reziduem jaterní tkáně. V embolizované části dochází ke snížení portální perfuze a kompenzačnímu zvýšení perfuze arteriální (obdobně jako u cirhózy), ve zbylé části jaterního parenchymu dochází k opačným změnám portální a arteriální perfuze (33). Předmětem výzkumu

je, zda tyto změny perfuze mohou pomoci predikovat míru regerace zdravé jaterní tkáně.

## JATERNÍ FIBRÓZA A CIRHÓZA

Diagnostika chronických hepatopatií pomocí zobrazovacích metod je problematická, protože se v některých případech neprojevují morfologickými změnami, které by byly detekovatelné běžným způsobem. Určení míry přestavby parenchymu a jejího vývoje v čase je přitom důležité pro volbu léčby a stanovení prognózy onemocnění. Má také význam pro urč-



◀ Obr. 5

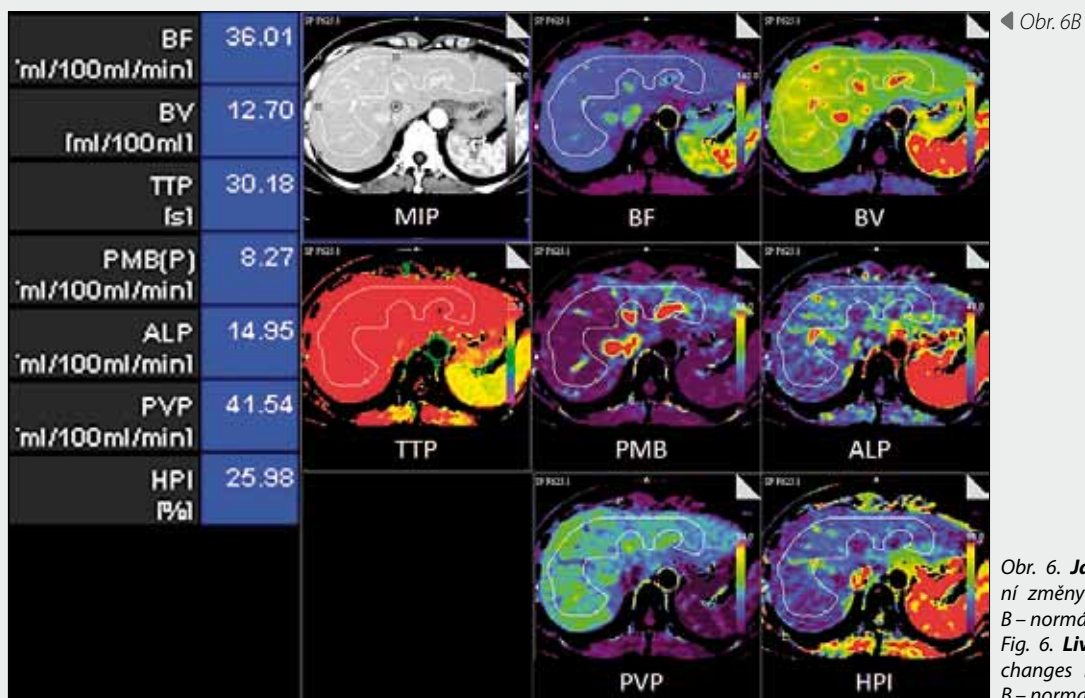
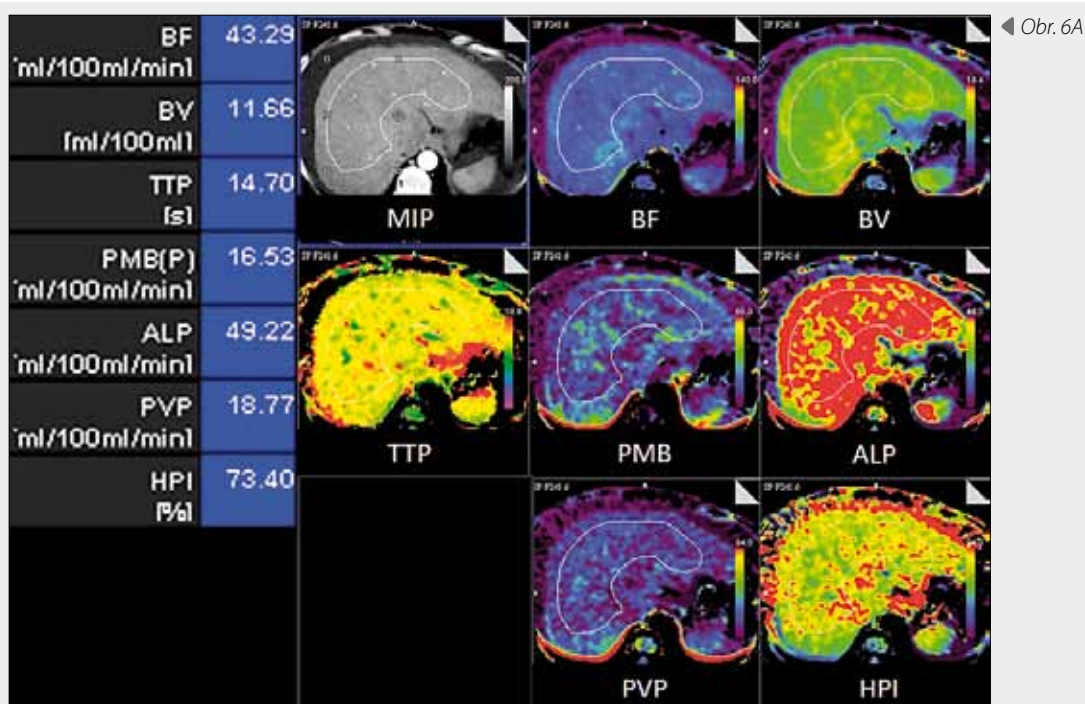
Obr. 5. **Hepatocelulární karcinom léčený chemoembolizací.** Horní řada – vyšetření těsně po výkonu, výpadek perfuze v rozsahu téměř celého nádoru; dolní řada – recidiva po 8 měsících, v periferii i centru ložiska se objevují oblasti s arteriální hyperperfuzí  
 Fig. 5. **Hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization.** Upper row – examination immediately after the procedure, perfusion defect of almost entire tumor; lower row – recurrence after 8 months, zones of increased arterial perfusion in the periphery and in the centre of the tumor

Tab. 4. **Perfuzní parametry u patologických jaterních procesů (střední hodnoty)**

Table 4. **Perfusion parameters in pathological liver processes (mean values)**

Léze	Studie	Měřená oblast	BF (ml/100 g/min)* (ml/100 ml/min)**	BV (ml/100 g)* (ml/100 ml)**	TTP (s)	MTT (s)	PMB (ml/100 g/min)* (ml/100 ml/min)**	ALP (ml/100 ml/min)	PVP (ml/100 ml/min)	HPI (%)
HCC	Sahani (17)	tumor	92,8*	4,9**		8,1	34,5*			
		parenchym	14,9*	2,6**		14,9	23,5*			
	Long (12)	tumor	46,9**					27,5	19,4	60,4
		parenchym	86,78**					12,2	74,56	14
	FN Plzeň *	tumor	41,5**	10,7**	17,3		19**	52,5	16,3	76,3
		parenchym	27,0**	9,08**	28,9		31,2**	9,44	35,0	20,4
metastázy CRC	Miles (6)	tumor						43		
		parenchym						19		
	Blomley (21)	tumor						50		
		parenchym						17		
	Legett (40)	tumor						> 25		
	Perkins (41)	tumor								> 37
FN Plzeň *	tumor	28,8**	9,1	21,1		13,6**	27,4	22,8	57,3	
	parenchym	34,9**	11,0**	26,2		15,6	14,8	44,8	25,8	
cirhóza	Chen (32)	cirhoza				12,2	24,9			
		kontrolní sk.				15,6	18,9			
	Blomley (21)	cirhoza						25	93	
		kontrolní sk.						19	43	
	Miles (6)	cirhoza						36	17	
		kontrolní sk.						17	34	
Van Beers (35)	cirhoza	67**			51				41	
	kontrolní sk.	108**			16				17	

\*\*\* zatím nepublikované předběžné výsledky



Obr. 6. **Jaterní cirhoza.** A – perfuzní změny u pokročilé jaterní cirrózy; B – normální parenchym  
 Fig. 6. **Liver cirrhosis.** A – perfusion changes in advanced liver cirrhosis; B – normal liver parenchyma

ní funkční rezervy jater před resekci pro hepatocelulární karcinom v terénu cirhózy. Jedinou známkou difúzního onemocnění jsou v těchto případech odchylky jaterní perfuze, které je možno neinvazivně diagnostikovat pomocí PCT.

Změny mikrovaskularizace u fibrózy a cirhózy se projevují snížením portální perfuze a zvýšením arteriální perfuze, která však nedokáže plně kompenzovat snížený přísun krve portálním řečištěm. Proto jsou parametry celkový průtok a objem sniženy. Vlivem zvýšené cévní rezistence se prodlužuje tranzitní čas. Obliterace Disseho prostoru kolagenem se odráží ve zvýšení permeability (obr. 6) (6, 17, 21, 32, 34, 35). Bylo prokázáno, že PCT umožňuje časnou detekci jaterní fibrózy a cirhózy a zároveň dokáže odlišit fibrózu od cirhózy (17). Jiná práce ukazuje, že změny perfuzních parametrů se liší

u jednotlivých stádiích cirhózy dle Childovy klasifikace (36). Vzhledem ke zvýšené radiační zátěži je vhodné hodnocení chronické hepatopatie provádět pouze jako vedlejší výstup vyšetření prováděných za účelem detekce a charakterizace hepatocelulárního karcinomu. V jiných případech je vhodnější zvolit méně zatěžující a levnější alternativu v podobě elastografie nebo biopsie.

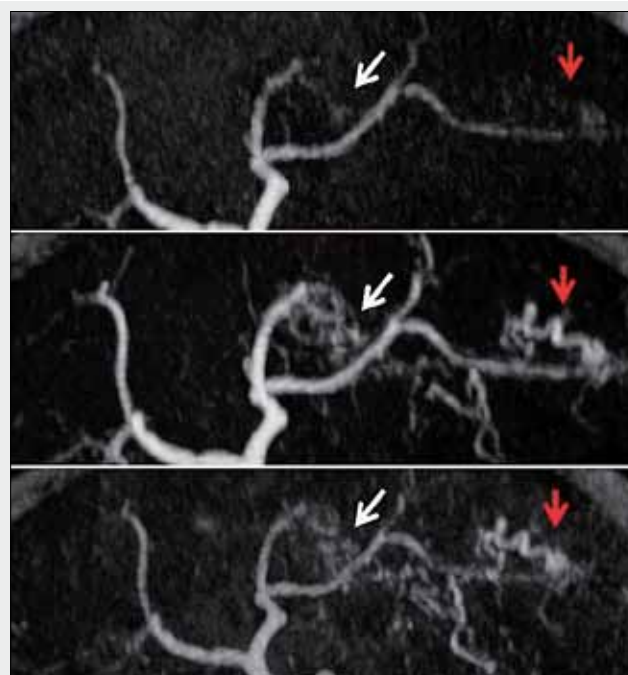
## DALŠÍ APLIKACE METODY

PCT je možno využít i v dalších situacích, kdy je třeba posuzovat a časně detekovat odchylky perfuze jater, jako je stav po transplantaci nebo po vytvoření portosystémového zkra-

tu (TIPS apod.). Literární údaje o využití v těchto indikacích jsou ale zatím jen ojedinělé (37–39). Z dat získaných při objemovém perfuzním vyšetření je možno vytvářet dynamické CT angiografie (4D CT angiografie), které jsou přínosné při podrobném hodnocení cévních abnormalit, jako je patologická vaskularizace nádorů, arteriovenózní zkratky nebo kolaterální oběh (obr. 7).

## ZÁVĚR

Perfuzní CT jater je funkční metoda, která umožňuje hodnotit perfuzní změny u ložiskových a difuzních jaterních procesů. Přispívá k jejich časnější a přesnější detekci a bližší charakterizaci. U maligních nádorů je vhodná i k hodnocení odpovědi na léčbu. Zásadním mezníkem ve vývoji této metody je zavedení CT přístrojů s velkým počtem řad detektorů, které umožňují vyšetřit perfuzi celého orgánu. Vzhledem k tomu, že je spojena s vyšší radiační zátěží, je třeba ji indikovat pouze v odůvodněných případech. Zatím neexistují rozsáhlejší studie a metaanalýzy, které by objektivně zhodnotily skutečný přínos PCT a určily jeho místo v diagnostickém algoritmu. Nicméně dle našich i jiných zkušeností se jeví jako perspektivní.



▲ Obr. 7

Obr. 7. 4D CT angiografie, hepatocelulární karcinom. Postupné plnění arterioportálního zkratu (bílé šipky) a nádorové tepny (červené šipky). Obrázky jsou řazeny shora dolů.

Fig. 7. 4D CT angiography, hepatocellular carcinoma. Progressive filling of arterioportal shunt (white arrows) and tumorous artery (red arrows). Figures are arranged up to down.

## LITERATURA

- Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT. a worthwhile enhancement? The British Journal of Radiology 2003; 76: 220–231.
- Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. Radiology 1980; 137: 679–686.
- Wolfkiel CJ, Ferguson JL, Chomka EV, et al. Measurement of myocardial blood flow by ultrafast computed tomography. Circulation 1987; 76:1262–1273.
- Jaschke W, Sievers RS, Lipton MJ, Cogan MG. Cinecomputed tomographic assessment of regional renal blood flow. Acta Radiol 1990; 31: 77–81.
- Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. Lancet 1991; 337: 643–645.
- Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. Radiology 1993; 188: 405–411.
- Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H, et al. Perfusion Imaging of the Liver: Current Challenges and Future Goals. Radiology 2005; 234: 661–673.
- Tsushima Y, Funabasama S, Aoki J, Sanada S, Endo K. Quantitative perfusion map of malignant liver tumors, created from dynamic computed tomography data. Acad Radiol 2004; 11(2): 215–223.
- Anjali D, Amarapurkar, Vibhav S, Kim V. Angiogenesis in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Indian J Pathol Microbiol 2008; 51(3): 323–328.
- Dezso K, Bugyik E, Papp V, et al. Development of Arterial Blood Supply in Experimental Liver Metastases. Am J Pathol 2009; 175(2): 835–843.
- Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. Eur J Radiol 1999; 30: 198–205.
- Long X, Cao J, Shi L, Li W, Liu H. MSCT perfusion imaging and its correlation with perfusion parameters, survivin expression, MVD, and pathologic grade in hepatocellular carcinomas. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2009; 34(11): 1096–1102.
- Yang HF, Du Y, Ni JX et al. Perfusion computed tomography evaluation of angiogenesis in liver cancer. Eur Radiol 2010; 20(6): 1424–1430.
- Ippolito D, Sironi S, Pozzi M, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver disease: functional computed tomography with perfusion imaging in the assessment of tumor vascularization. Acad Radiol 2008; 15(7): 919–927.
- Komemushi A, Tanigawa N, Kojima H, Kariya S, Sawada S. CT perfusion of the liver during selective hepatic arteriography: pure arterial blood perfusion of liver tumor and parenchyma. Radiat Med 2003; 21: 246–251.
- Zhou ZF, Huang HL, Xu B, et al. Clinic application with MSCT perfusion in liver tumor. Linchuang Fangshexue Zazhi 2006; 25: 233–237.

17. **Sahani DV, Holalkere NS, Mueller PR, Zhu AX.** Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue – initial experience. *Radiology* 2007; 243 (3): 736–743.
18. **Fournier LS, Cuenod CA, de Bazelaire C, et al.** Early modifications of hepatic perfusion measured by functional CT in a rat model of hepatocellular carcinoma using a blood pool contrast agent. *Eur Radiol* 2004; 14: 2125–2133.
19. **Zhong L, Wang WJ, Xu JR.** Clinical application of hepatic CT perfusion. *World J Gastroenterol* 2009; 15(8): 907–911.
20. **Dugdale PE, Miles KA.** Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography. *Eur J Radiol* 1999; 30(3): 206–213.
21. **Blomley MJ, Coulden R, Dawson P, et al.** Liver perfusion studied with ultrafast CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 424–433.
22. **Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, et al.** Total-liver-volume perfusion CT using 3-D image fusion to improve detection and characterization of liver metastases. *Eur Radiol* 2008; 18(10): 2345–2354.
23. **Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, Miles KA.** Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implications for contrast enhancement protocols. *Radiology* 1997; 205: 716–720.
24. **Cuenod C, Leconte I, Siauve N, et al.** Early changes in liver perfusion caused by occult metastases in rats: detection with quantitative CT. *Radiology* 2001; 218: 556–561.
25. **Meijerink MR, van Crujjsen H, Hoekman K, et al.** The use of perfusion CT for the evaluation of therapy combining AZD2171 with gefitinib in cancer patients. *Eur Radiol* 2007; 17(7): 1700–1713.
26. **Ferda J, Mírka H, Duras P, Kreuzberg B.** Diagnostické zobrazení mikrosvětla a makrosvětla nádorů. *Ces Radiol* 2010; 64(Suppl 1): 7–23.
27. **Pauls S, Gabelmann A, Heinz W, et al.** Liver perfusion with dynamic multidetector-row computed tomography as an objective method to evaluate the efficacy of chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Clinical Imaging* 2009; 33: 289–294.
28. **Vignot S, Spano J, Bloch J, et al.** CT perfusion as index of activity of antiangiogenic treatment of metastatic carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl): Abstr. 3548.
29. **Meijerink MR, van Waesberghe JH, van der Weide L, et al.** Early detection of local RFA site recurrence using total liver volume perfusion CT initial experience. *Acad Radiol* 2009; 16(10): 1215–1222.
30. **Tsushima Y, Unno Y, Koizumi J, Kusano S.** Hepatic perfusion changes after transcatheter arterial embolization (TAE) of hepatocellular carcinoma: measurement by dynamic computed tomography (CT). *Dig Dis Sci* 1998; 43: 317–322.
31. **Kan Z, Kobayashi S, Phongkitkarun S, Charnsangavej C.** Functional CT quantification of tumor perfusion after transhepatic arterial embolization in a rat model. *Radiology* 2005; 237: 144–150.
32. **Chen G, Ma DO, He W, et al.** Computed tomography perfusion in evaluating the therapeutic effect of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14(37): 5738–5743.
33. **Wakabayashi H, Nakano S, Ishimura K, et al.** Changes in arterial and portal perfusion in embolized and nonembolized hepatic lobes after portal vein embolization evaluated by helical computed tomography. *Surg Today* 2001; 31(11): 991–995.
34. **Tsushima Y, Blomley JK, Kusano S, Endo K.** The portal component of hepatic perfusion measured by dynamic CT: an indicator of hepatic parenchymal damage. *Dig Dis Sci* 1999; 44(8): 1632–1638.
35. **Van Beers BE, Leconte I, Materne R, et al.** Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *Am J Roentgenol* 2001; 176: 667–673.
36. **Hashimoto K, Murakami T, Dono K, et al.** Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep* 2006; 16: 677–683.
37. **Huang YH, Yang JY, Chen W, et al.** Assessment of hepatic hemodynamics with dynamic computed tomography in end stage liver disease after transplantation. *Linchuang Fangshexue Zazhi* 2005; 24: 40–45.
38. **Bader TR, Herneth AM, Blaicher W, et al.** Hepatic perfusion after liver transplantation: noninvasive measurement with dynamic single-section CT. *Radiology* 1998; 209: 129–134.
39. **Weidekamm C, Cejna M, Kramer L, Peck-Radosavljevic M, Bader TR.** Effects of TIPS on liver perfusion measured by dynamic CT. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 505–510.
40. **Leggett DA, Kelley BB, Bunce IH, Miles KA.** Colorectal cancer: diagnostic potential of CT measurements of hepatic perfusion and implications for contrast enhancement protocols. *Radiology* 1997; 205: 716–720.
41. **Perkins AC, Whalley DR, Ballantyne KC, Hardcastle JD.** Reliability of the hepatic perfusion index for the detection of liver metastases. *Nucl Med Commun* 1987; 8: 982–989.

# ZÁTĚŽOVÁ PERFUZNÍ VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE MOZKU S PODÁNÍM ACETAZOLAMIDU

## ACETAZOLAMIDE CHALLENGE TEST DURING PERFUSION COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE BRAIN

původní práce

Jiří Ferda<sup>1</sup>  
Jan Baxa<sup>1</sup>  
Hynek Mírka<sup>1</sup>  
Jan Mraček<sup>2</sup>  
Vladimír Přibáň<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika zobrazovacích metod LF UK  
a FN, Plzeň

<sup>2</sup>Neurochirurgické oddělení FN,  
Plzeň

Přijato: 15. 6. 2013.

### Korespondenční adresa:

prim. prof. MUDr. Jiří Ferda, PhD.  
Klinika zobrazovacích metod  
LF UK a FN  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: Autor neuvádí  
žádný konflikt zájmů.

Podpořeno Projektem rozvoje  
Univerzity Karlovy P36 a projektem  
Koncepčního rozvoje výzkumné  
instituce 00669806 Fakultní  
nemocnice v Plzni.

### SOUHRN

Ferda J, Baxa J, Mírka H, Mraček J, Přibáň V. Zátěžová perfuzní výpočetní tomografie mozku s podáním acetazolamidu

**Cíl:** Zhodnotit možnosti provedení zátěžové perfuze mozku po aplikaci acetazolamidu a možnosti posouzení cerebrovaskulární rezervy (CVR).

**Metoda:** Během 12 měsíců bylo provedeno celkem deset vyšetření objemového perfuzního CT mozku v zátěži po podání 1000 mg acetazolamidu intravenózně, jednalo se o sedm mužů a tři ženy (průměrný věk 54,4 let, rozpětí 28–72 let). V souboru byl sledován stav cerebrovaskulární rezervy pomocí porovnání klidové a zátěžové perfuzní mapy s hodnocením perfuzního objemu (CBV) a středního tranzitního času (MTT).

**Výsledky:** U všech čtyř nemocných s okluzí vnitřní krkavice na podkladě spontánní disekce nebylo prokázáno snížení CVR. Ze šesti nemocných s aterosklerotickou okluzí vnitřní krkavice nebylo snížení CVR přítomné u dvou nemocných, ze čtyř nemocných s vyčerpáním CVR byl u třech nemocných proveden EC-IC bypass.

**Závěr:** Zátěžové perfuzní zobrazení mozku s podáním acetazolamidu pomocí CT je testem vhodným k posouzení CVR u nemocných, u nichž je zvažována indikace EC-IC bypassu. Nejvhodnějšími mapami pro posuzování CVR jsou mapy MTT.

**Klíčová slova:** perfuzní CT mozku, acetazolamid, extra-intrakraniální bypass.

### SUMMARY

Ferda J, Baxa J, Mírka H, Mraček J, Přibáň V. Acetazolamide challenge test during perfusion computed tomography of the brain

**Aim:** To assess the effectiveness of acetazolamide challenge perfusion CT of the brain in detection of cerebrovascular reserve.

**Method:** During twelve months, 10 examinations of volume perfusion CT of the brain was performed during acetazolamide challenge. The sample of patients consisted of 7 males and 3 females (mean age 54,4 years, range 28–72). The cerebrovascular reserve (CVR) was assessed using the comparison of perfusion maps during rest and challenge, cerebral blood volume (CBV) and mean transit time (MTT) were used.

**Results:** Significant decrease of CVR was not found in any of four patients with occlusion of internal carotid after spontaneous dissection. In four of six patients with atherosclerotic occlusion of internal carotid, the significant decrease of CVR was found; three of them underwent EC-IC bypass graft surgery. In remaining two patients was found no decrease of CVR.

**Conclusion:** Acetazolamide challenge test is useful test in detection of CVR, according tis test is possible to stratify the patients in whom the EC-IC surgery may improve the brain blood perfusion.

**Key words:** brain CT perfusion, acetazolamide, extra-intracranial bypass.

## ÚVOD

Kvantitativní hodnocení cerebrovaskulární rezervy (CVR) umožňuje hodnotit míru možnosti autoregulace mozkové perfuze v zátěži, a tím odhadnout riziko hrozící mozkové ischemie. Posouzení CVR je důležitým ukazatelem kumulativního rizika ischemie mozku u nemocných s okluzí vnitřní krkavice. Riziko ischemického iktu stoupá u nemocných se sníženou CVR ve srovnání s nemocnými, u nichž je CVR zachována.

Provedení extra-intrakraniálního karotido-karotického (EC-IC) bypassu umožňuje efektivně zvýšit průtok krve mozkovou tkání u nemocných s redukovanou cerebrovaskulární kapacitou, a tak efektivně snížit riziko mozkové ischemie. Posouzení cerebrovaskulární rezervy umožňuje selektovat skupinu nemocných, u nichž operační výkon může mít na cirkulační poměry efekt a převáží rizika operačního výkonu.

Perfuzní výpočetní tomografie (PCT) se stala běžnou součástí vyšetřovacích protokolů v detekci mozkové ischemie. Pro posouzení cerebrovaskulární rezervy je zapotřebí porovnat klidové perfuzní parametry s perfuzními parametry v zátěži. Hlavním mediátorem autoregulace průtoku krve mozkem je zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého, resp. koncentrace vodíkových kationů v krvi. Proto se pro simulaci podobného stavu využívá postupů zvýšení koncentrace  $H^+$  v krvi – jedním z takových mechanismů je zablokování funkce karboanhydrázy v renálních tubulech podáním acetazolamidu (1, 2).

## METODIKA

V průběhu 12 měsíců jsme provedli celkem deset vyšetření perfuzní výpočetní tomografie s podáním acetazolamidu, jednalo se o sedm mužů a tři ženy (průměrný věk 54,4 let, rozpětí 28–72 let). U nemocných bylo indikováno zátěžové perfuzní CT vyšetření na základě prokázané okluze krčního úseku vnitřní krkavice, v šesti případech původu ateroskleroticko-trombotického a ve čtyřech případech u nemocných s uzávěrem na podkladě spontánní disekce. Retrospektivní charakter studie nevyžadoval v dané instituci schválení etickou komisí.

Vyšetření byla prováděna na základě informovaného souhlasu pomocí objemového perfuzního CT na dvou dvouzdrojových CT přístrojích (Somatom Definition DSCT a Somatom Definition Flash, Siemens, Forchheim, SRN) použitím protokolu s pokrytím celého objemu mozkovny technikou kývačného pohybu stolu (tzv. shuttle-mode). Protokol se sestává ze zobrazení v 24 cyklech po dvou s kolimací  $32 \times 1,5$  mm, resp.  $64 \times 1,5$  mm s použitím 100 kV napětí na rentgence. Vyšetření byla prováděna po podání 30 ml iomeprolu (Iomeron 400, Bracco, Milano, Itálie) s průtokem 6 ml/s. Jako klidová zobrazení byla provedena recentní perfuzní zobrazení u nemocných, kteří byli vyšetřováni v nedávné době pro mozkovou ischemii nebo podezření na ni, u ostatních bylo provedeno klidové vyšetření den předem. Následující den bylo provedeno zátěžové vyšetření s acetazolamidem (ACZ). Vlastní perfuzní vyšetření bylo provedeno 20 minut po pomalé infuzi 1000 mg po aplikaci ACZ (Diamox, Mercury Pharma, Wyeth, USA).

Pomocí programu pro perfuzní analýzu byly vytvořeny perfuzní mapy (Syngo Volume Brain Perfusion, Siemens, Forchheim, SRN) s použitím map cerebral blood flow (CBF), ce-

rebral blood volume (CBV), time to peak (TTP), mean transit time (MTT) a permeabilita. Hodnocení perfuzních map bylo prováděno vizuálně a s kvantifikací parametrů pomocí oblasti zájmu (region of interest – ROI) zvláště v klidu a zvláště v zátěži a následně byly mapy porovnány vizuálně. Barevné mapy byly zhotoveny ve stejném rozsahu hodnot, aby bylo umožněno vizuální hodnocení.

Jako vyčerpaná cerebrovaskulární rezerva byl hodnocen stav, kdy došlo v zátěži k rozšíření oblasti s prodloužením MTT, prodloužení MTT více než o 3,5 a současně nedošlo ke zvýšení CBV, nebo k jeho poklesu (dle kritérií Eicker et al.) (3).

## VÝSLEDKY

U všech vyšetření bylo možné CVR hodnotit, všechna vyšetření byla diagnostická. Všichni nemocní tolerovali vyšetření dobře, beze známek subjektivních obtíží. Provedením zátěžového hodnocení perfuze byly zjištěny celkem čtyři případy vyčerpané cerebrovaskulární rezervy, u kterých bylo ve třech případech následně přistoupeno k provedení EC-IC bypassu, jeden nemocný s provedením operace nesouhlasil. Ve všech případech se jednalo o chronickou okluzi vnitřní krkavice na podkladě aterosklerotického postižení. Ve všech operovaných případech bylo prokázáno prodloužení MTT o více než o 3,5 s, současně u jednoho z nemocných bylo prokázáno, že po podání ACZ dochází k výraznému snížení CBV na rozhraní teritoria levé střední a přední mozkové tepny. U všech operovaných nemocných bylo snížení CVR nejvýraznější v teritoriu přední cirkulace na rozhraní teritorií přední a střední tepny. U neoperovaného nemocného bylo prokázáno vyčerpání rezervy v oblasti celého teritoria střední mozkové tepny a angulární oblasti vpravo.

U jednoho nemocného bylo pozorováno nevýznamné prodloužení MTT na rozvodí přední a střední tepny, u jednoho na pomezí teritoria zadní a střední tepny.

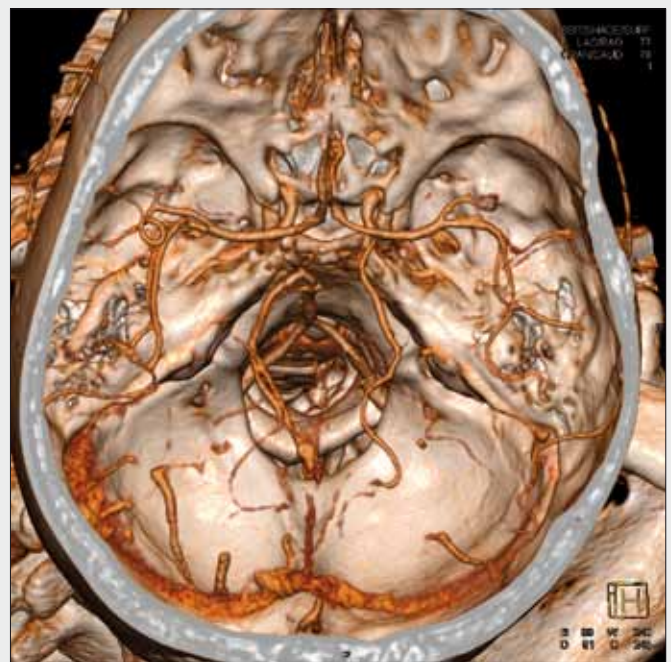
Ani v jediném případě okluze krkavice, kdy jejím podkladem byla disekce tepny, nebylo prokázáno, že dochází k signifikantnímu snížení cerebrovaskulární rezervy. Objevovalo jen nepatrné prodloužení MTT na okraji teritoria střední mozkové tepny. Výsledky shrnuje tabulka.

## DISKUSE

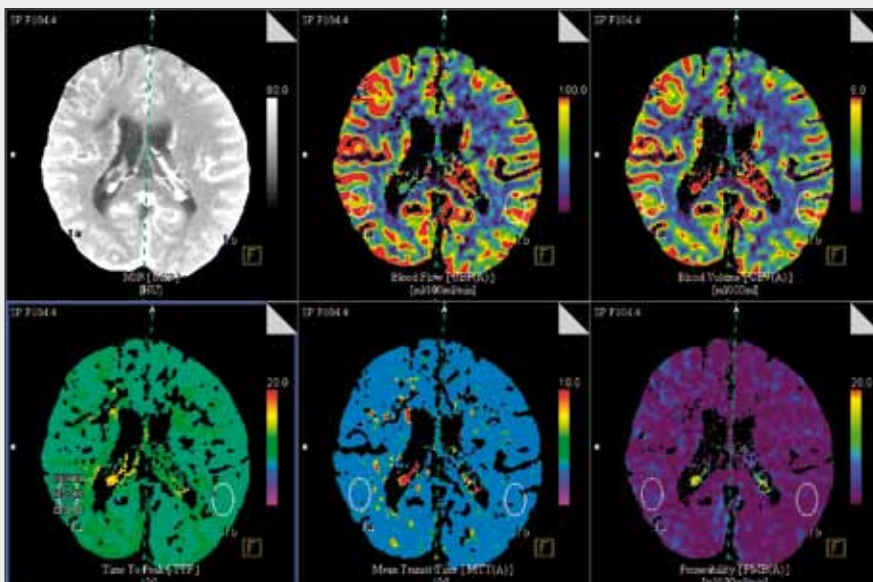
Základním mechanismem autoregulace mozkové cirkulace je reakce na zvýšení acidity krve v mozkové tkáni. Zvýšení koncentrace vodíkových kationů vede k prekapilární dilataci, a tím ke snížení perfuzního odporu, současně se zvyšuje objem krve ve tkáni. Posouzení stavu mozkové cirkulace a její reakce na zátěž je možné navozením situace, která simuluje snížení perfuzního tlaku. Metodami jak zvýšit koncentraci  $H^+$  v krvi jsou inhalace oxidu uhličitého nebo farmakologické vyvolání acidózy acetazolamidem. Acetazolamid inhibuje karboanhydrázu, která katalyzuje první část reverzibilní reakce, kdy jsou  $CO_2$  a  $H_2O$  konvertovány na bikarbonát. Zablokováním karboanhydrázy v renálních tubulech vede ke zpomalení zpětné konverze bikarbonátu na  $CO_2$  a k reabsorpci  $H^+$  paralelně s chloridovým aniontem. Současně je zvýšena exkrece bikarbonátů. Následkem účinku reabsorpce vodíkových kationů je zvýšení acidity krve, dochází tedy k imaginárnímu



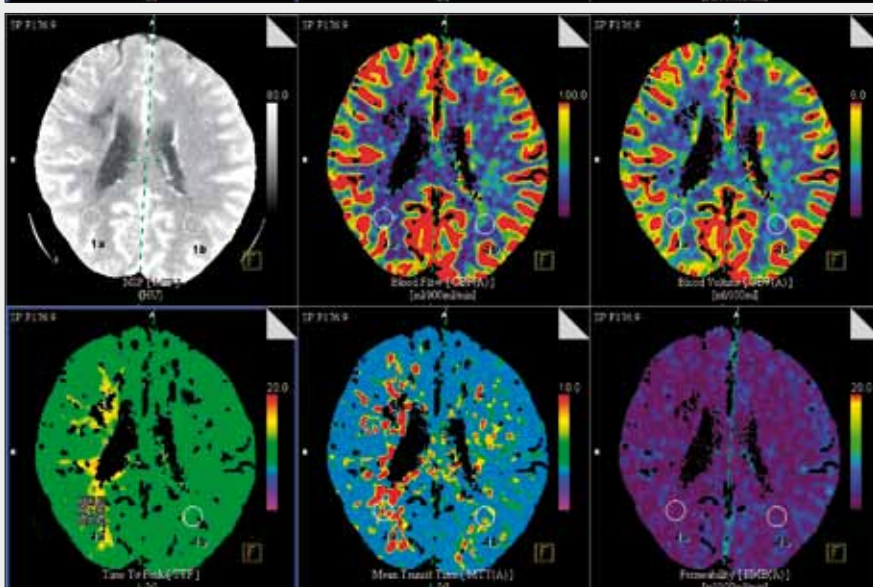
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B



◀ Obr. 1C



◀ Obr. 1D

Obr. 1. Spontánní disekce s okluzí pravé vnitřní krkavice na krku se zachovanou cerebrovaskulární rezervou. A, B – CT angiografie; C – klidová perfuze; D – perfuze s podání acetazolamidu  
 Fig. 1. Spontaneous dissection with occlusion of the right internal carotid, preserved cerebrovascular reserve. A, B – CT angiography; C – rest perfusion; D – perfusion with acetazolamide application

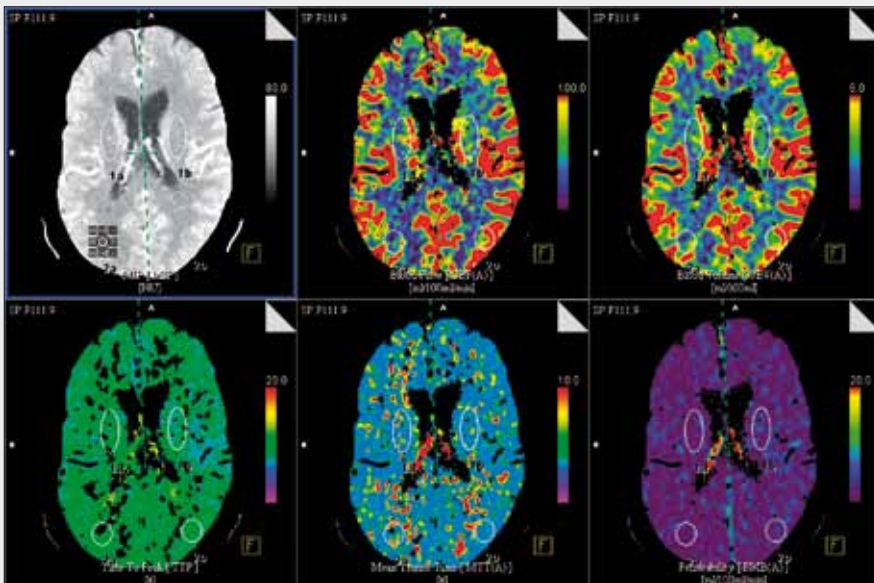




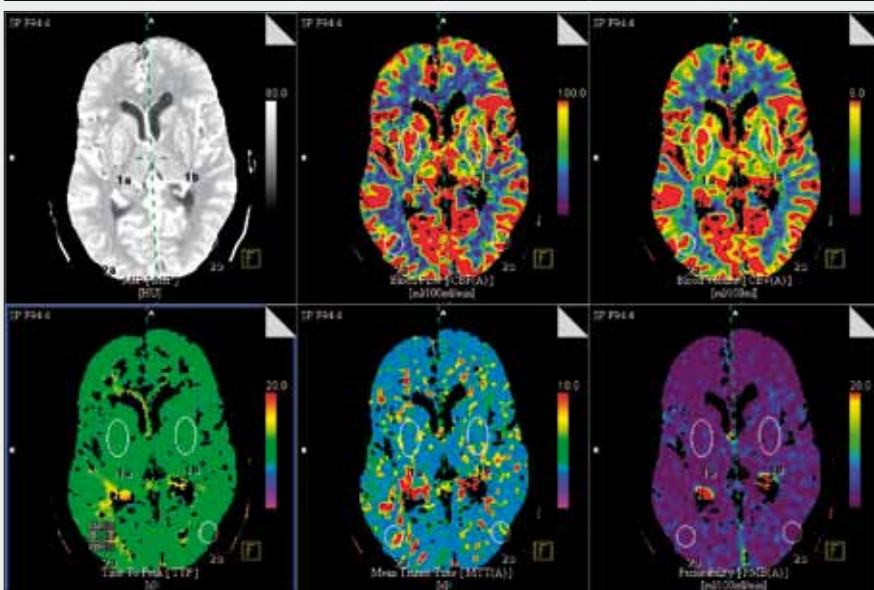
▲ Obr. 2A



▲ Obr. 2B

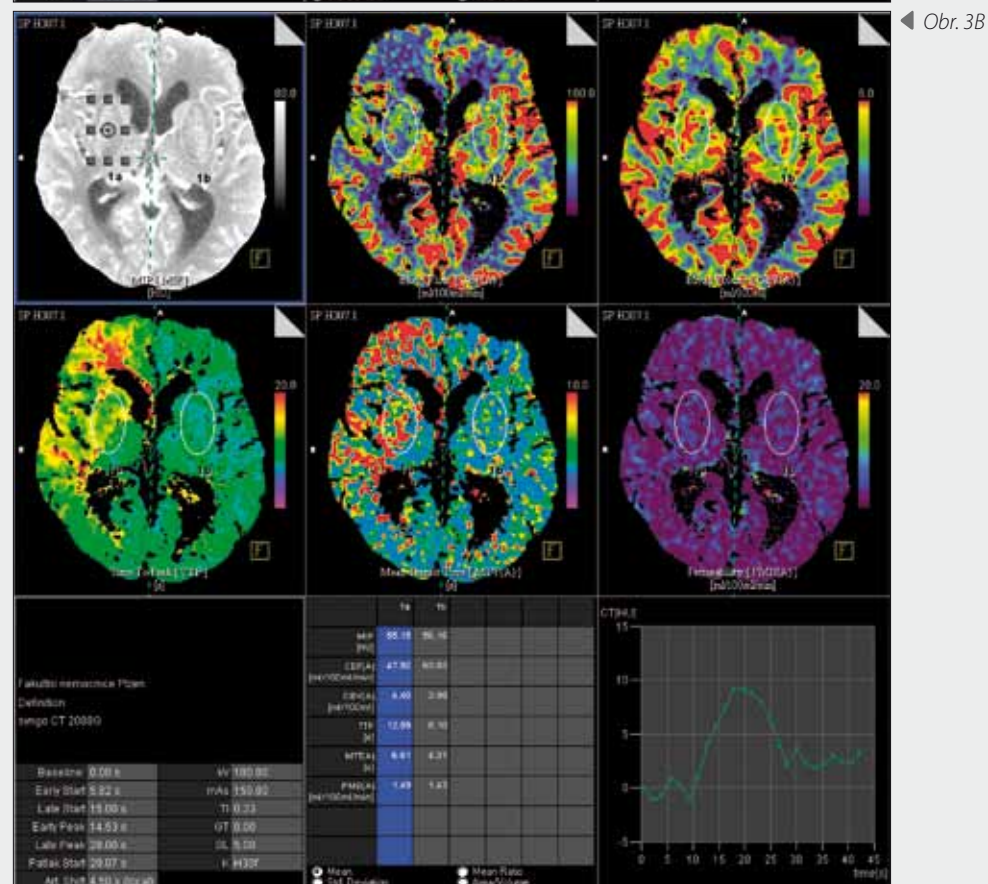
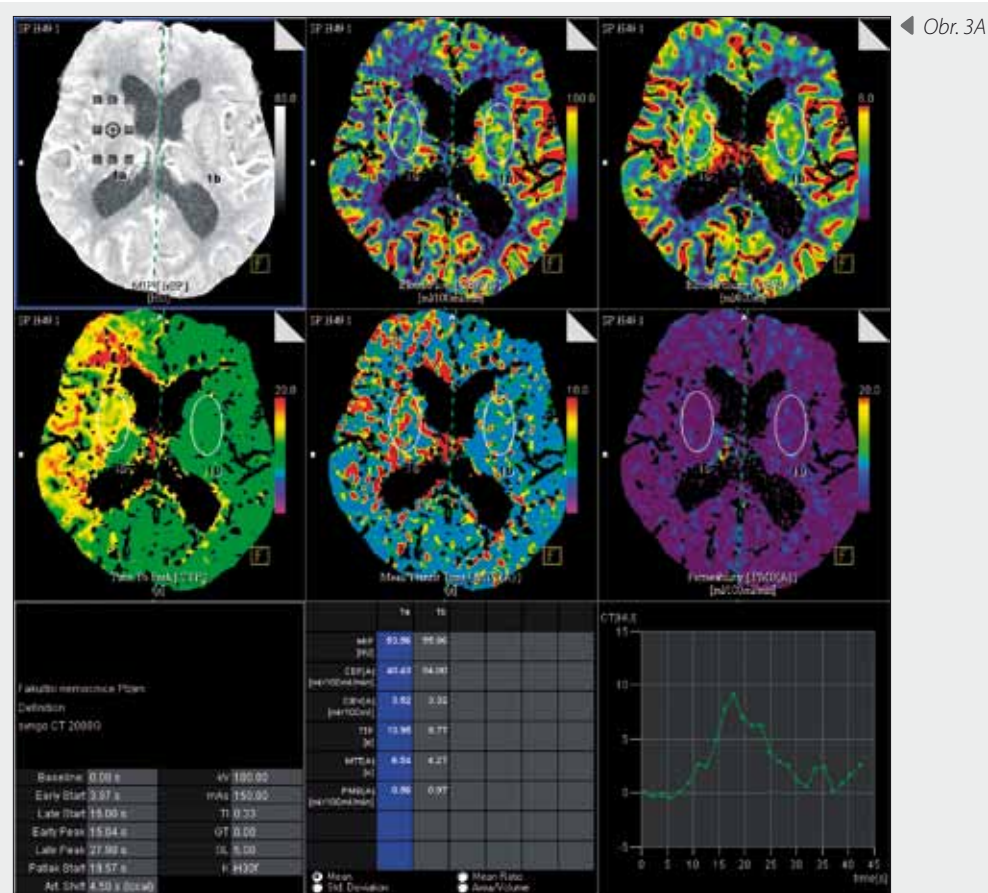


◀ Obr. 2C

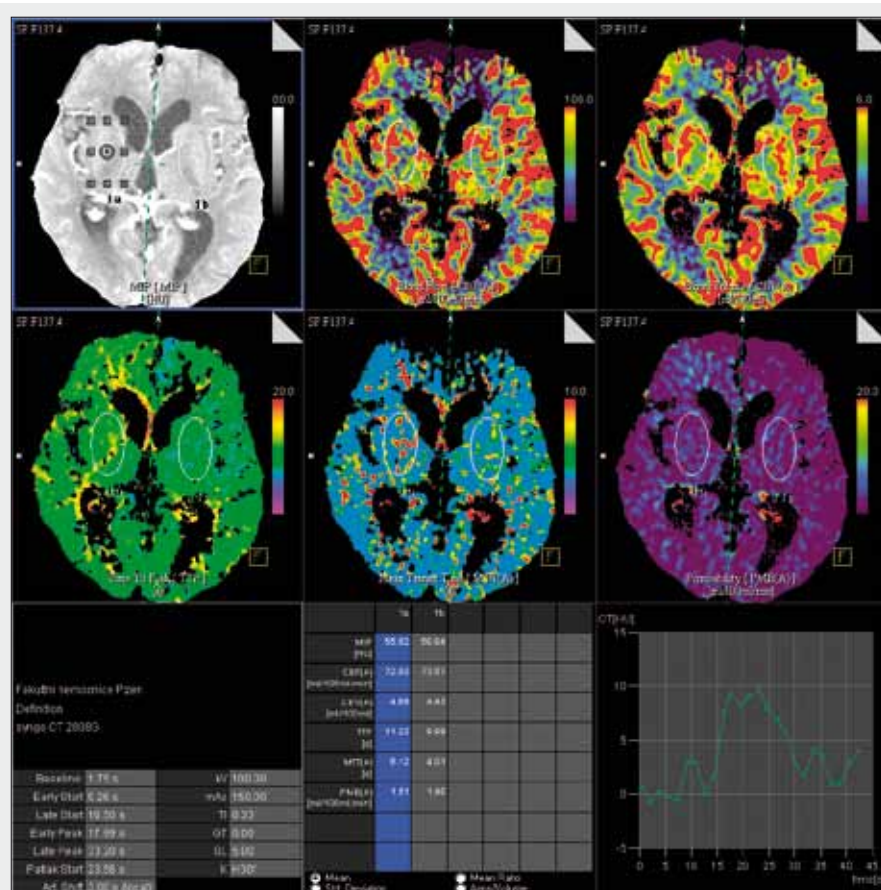


◀ Obr. 2D

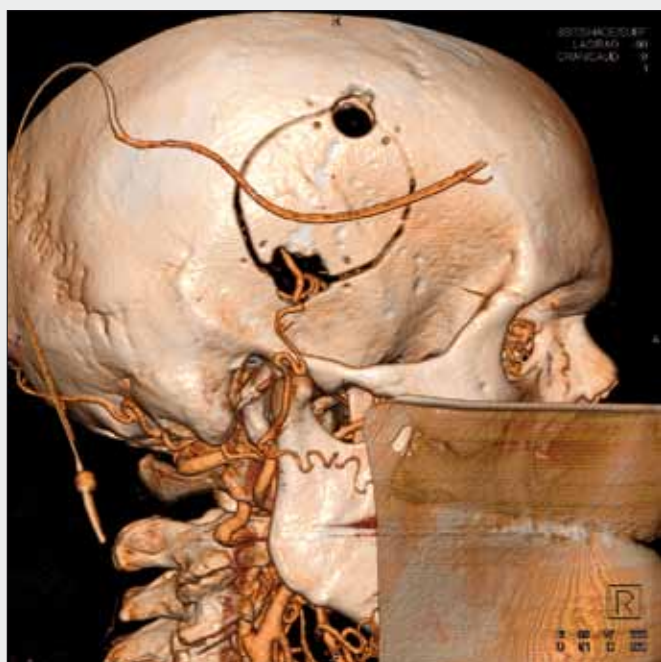
Obr. 2. Aterosklerotická okluze pravé vnitřní krkavice na krku se zachovanou cerebrovaskulární rezervou. A, B – CT angiografie; C – klidová perfuze; D – perfuze s podání acetazolamidu  
 Fig. 2. Atherosclerotic occlusion of the right internal carotid, preserved cerebrovascular reserve. A, B – CT angiography; C – rest perfusion; D – perfusion with acetazolamide application



Obr. 3. Aterosklerotická okluze pravé vnitřní krkavice na krku s vyčerpanou cerebrovaskulární rezervou. A – klidová perfuze; B – perfuze s podání acetazolamidu. C – klidová perfuze po provedení EC-IC bypassu ukazuje vylepšení perfuzních parametrů; D, E – CT angiografie EC-IC bypassu  
 Fig. 3. Atherosclerotic occlusion of the right internal carotid, severe decrease of cerebrovascular reserve. A – rest perfusion; B – perfusion with acetazolamide application; C – restoration of perfusion parameters after EC-IC bypass surgery; D, E – CT angiography after EC-IC bypass surgery



◀ Obr. 3C



▲ Obr. 3D



▲ Obr. 3E

zvýšení pCO<sub>2</sub> a následně dochází k autoregulačním změnám v moku, shodným se situací nedostatečné perfuze (2).

Konvenční metodou k posouzení CVR je provedení SPECT mozku s aplikací <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, která však neumožňuje kvantifikovat perfuzní parametry a je založena především na semikvantitativním hodnocení. Eicker et al. (3) prokázali shodu v hodnocení CVR mezi SPECT a perfuzním CT. V podmínkách České republiky nebylo provozováno zobraze-

ní mozkové perfuze pomocí CT s aplikací xenonu ani perfuzní zobrazení mozku založené na extrakci <sup>15</sup>O, nebo po aplikaci <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O (4, 5).

Perfuzní CT se zavedením celobjemového skenovacího protokolu je metodou, kdy pomocí dekonvolučního algoritmu lze kvantifikovat základní i odvozené perfuzní i cirkulační parametry. Metoda umožňuje přímé měření MTT i kalkulaci CBV jako plochy pod křivkou. Z patofyziologického mecha-

Tab. 1. **Soubor nemocných**  
Table 1. **Sample of patients**

	Pohlaví	Věk	Okluze ACI	CBV klid ml/100ml	CBV acetazolamid ml/100ml	CBV rozdíl ml/100 ml	MTT klid s	MTT acetazolamid s	MTT rozdíl s	Cerebro-vaskulární rezerva	Léčba
1	muž	72	ateroskleróza	4,3	4,5	0,2	5,3	8,9	3,6	snížená	konzervativně
2	muž	65	ateroskleróza	5,3	4,8	-0,5	4,3	5,7	1,5	zachovaná	konzervativně
3	muž	64	ateroskleróza	3,4	4,4	1,0	4,0	7,9	3,9	vyčerpaná	EC-IC bypass
4	muž	62	ateroskleróza	5,3	2,9	-2,4	4,1	8,1	4,0	vyčerpaná	EC-IC bypass
5	žena	55	ateroskleróza	4,9	5,1	0,2	3,9	4,8	0,9	zachovaná	konzervativně
6	muž	60	ateroskleróza	4,6	4,7	0,1	4,6	9,1	4,5	vyčerpaná	EC-IC bypass
7	žena	49	disekce	3,2	3,4	0,2	3,8	3,7	-0,1	zachovaná	konzervativně
8	žena	45	disekce	2,1	2,3	0,2	3,3	6,4	3,1	zachovaná	konzervativně
9	žena	45	disekce	3,6	3,7	0,1	4,1	4,5	0,4	zachovaná	konzervativně
10	muž	28	disekce	2,3	2,6	0,3	4,0	3,2	-0,8	zachovaná	konzervativně

nismu vyplývá, že prvním indikátorem narušení cerebrovaskulární rezervy je tedy při perfuzním vyšetření zvýšení CBV, jakožto ukazatel snížení perfuzního tlaku. Kaneko et al. (6) prokázali ve studiích, že přesnější posouzení porušení CVR je měření MTT.

Ve srovnání s vyšetřeními využívajícími metody nukleární medicíny (SPECT, ale i PET) i s vyšetřením pomocí magnetické rezonance poskytuje CT zobrazení lepší informaci o teritoriu postižení, včetně možnosti zobrazení dynamické 4DCTA, která poskytuje operatérovi i trojrozměrnou představu o anatomii tepenného zásobení mozku. Současně je perfuzní objemové CT metodou, která dovoluje kvantifikovat perfuzní parametry i parametry cirkulace. Dynamické skenování dovoluje velmi dobře měřit střední transitní čas (mean transit time, MTT), který, jak bylo výše uvedeno, nejlépe koreluje se změnami v mozkové cirkulaci při chronických hypoxicko-ischemických změnách (7–9). Současné algoritmy hodnocení perfuzní analýzy dovolují i spolehlivě hodnotit objem krve ve tkáni na rozdíl od metod kvantifikace perfuze u magnetické rezonance nebo SPECT a starších algoritmů pro CT, kdy je užíván jen parametr relativního objemu rCBV (5–7). Použití magnetické rezonance s hodnocením toku krve pomocí fázového kontrast je jednou

z novějších možností jak hodnotit tok krve v cévách intrakraniálně, trpí však špatným rozlišením prostorovým a navíc nejde o perfuzní vyšetření tkáně metodou indikátorovou – není možné tedy kvantifikovat MTT ani CBV. Podobným problémem trpí i technika arterial spin labeling (6).

Naše vlastní zkušenosti ukazují na skutečnost, na kterou již poukázaly jiné práce, na rozdílnou reakci CBV při zátěži (8, 9). Z pozorování jednoho následně vzniklého iktu po operaci v teritoriu se snížením CBV v zátěži by bylo možné do budoucna posoudit i případné riziko ohrožení tkáně perioperačně. Vzhledem k relativně malému souboru nemocných je sledování souvislosti reakce tkáně v parametru CBV dalším možným cílem hodnocení dále se zvětšujícího souboru nemocných.

## ZÁVĚR

Zátěžové perfuzní CT vyšetření mozku s podáním acetazolamidu je důležitým nástrojem k přítomnosti a posouzení tíže perfuzního deficitu u nemocných s okluzí vnitřní krkavice, pomáhá v identifikaci nemocných, u nichž může mít pozitivní efekt provedení extra-intrakraniálního bypassu.

## LITERATURA

1. Kaneko K, Kuwabara Y, Muñhara F, et al. Validation of the CBF, CBV, and MTT values by perfusion MRI in chronic occlusive cerebrovascular disease: a comparison with 15O-PET. *Acad Radiol* 2004; 11: 489–498.
2. Eastwood JD, Alexander MJ, Petrella JR, et al. Dynamic CT perfusion imaging with acetazolamide challenge for preprocedural evaluation of a patient with symptomatic middle cerebral artery occlusive disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 285–287.
3. Yamauchi H, Ozawa H, Sugimoto K, et al. The effect of deafferentation on cerebral blood flow response to acetazolamide. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 92–96.
4. Wintermark M, Maeder P, Thiran JP, et al. Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models. *Eur Radiol* 2001; 11: 1220–1230.
5. Rim NJ, Kim HS, Shin YS, Kim SY. Which CT perfusion parameter best reflects cerebrovascular reserve: Correlation of acetazolamide-challenged CT perfusion with single-photon emission CT in moyamoya patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1658–1663.
6. Eicker S, Turowski B, Heiroth HJ, Steiger HJ, Hänggi D. A comparative study of perfusion CT and 99m-TC-HMPAO SPECT measurement to assess cerebrovascular reserve capacity in patients with internal carotid occlusion. *Eur J Med Res* 2011; 16: 484–490.
7. Smith LM, Elkins JS, Diplom WP, Schaefer S, Wintermark M. Perfusion-CT assessment of the cerebrovascular reserve: a revisit to the acetazolamide challenges. *J Neuroradiol* 2008; 35: 157–164.
8. Schubert GA, Weinmann C, Seiz M, Gerigk L, Weis C, Horn P, Thomé C. Cerebrovascular insufficiency as the criterion for revascularization procedures in selected patients: a correlation study of xenon contrast enhanced CT and PWI. *Neurosurg Rev* 2009; 32: 29–36.
9. Tadashi N, Sužuji R, Hirakawa K, Mahara T, Ishii K, Senda M. Vascular reserve in chronic cerebral ischemia measured by the acetazolamide challenge test: comparison with positron emission tomography. *Am J Neuroradiol*. 1995; 16: 563–570.

Jiří Ferda  
Milan Novák  
Hynek Mírka  
Jan Baxa  
Eva Ferdová  
Alena Bednářová  
Thomas Flohr  
Bernhard Schmidt  
Ernst Klotz  
Boris Kreuzberg

## The assessment of intracranial bleeding with virtual unenhanced imaging by means of dual-energy CT angiography

Received: 17 February 2009  
Revised: 18 May 2009  
Accepted: 4 June 2009  
Published online: 8 July 2009  
© European Society of Radiology 2009

J. Ferda (✉) · M. Novák · H. Mírka ·  
J. Baxa · E. Ferdová · A. Bednářová ·  
B. Kreuzberg  
Radiodiagnostic Clinic,  
Charles University Teaching  
Hospital Plzeň,  
Alej Svobody 80,  
30640 Plzeň, Czech Republic  
e-mail: ferda@fnplzen.cz

T. Flohr · B. Schmidt · E. Klotz  
Siemens Healthcare,  
Computed Tomography,  
91301 Forchheim,  
Siemensstr. 1, Germany

**Abstract** The purpose of this study was to assess virtual unenhanced brain computed tomography (CT) images obtained by dual-energy CT angiography (CTA) for the detection of intracranial bleeding. In total, 25 patients were included in the study (average age 53.2 years, range 25–75 years, 14 male, 11 female), all with intracranial bleeding on unenhanced brain CT and who underwent additional CTA performed on a dual-source CT in a dual-energy acquisition mode. The two X-ray tubes were operated at 140 and 80 kV, respectively. Data were analyzed using dual-energy evaluation software. Virtual unenhanced images were calculated by removing the relative iodine content from each voxel. The virtual unenhanced images were evaluated by a radiologist blinded to the findings of

the conventional images related to the presence of intracranial bleeding. The image quality and contrast-to-noise ratio (CNR) between bleeding and brain tissue were assessed. The virtual image quality was found to be sufficient in 96%. The agreement in detection of intracranial bleeding on virtual and conventional unenhanced images reached 96% in per-lesion analysis and 100% in per-patient analysis. The averaged CNR reached 2.63 in virtual unenhanced images and 3.27 in conventional. Virtual unenhanced images are sufficient for the detection of intracranial bleeding.

**Keywords** Dual-energy CT · Brain hemorrhage · Cerebral aneurysm · Subarachnoid hemorrhage · Virtual imaging

### Introduction

One of the oldest clinical applications of computed tomography is the detection of intracranial bleeding. CT without intravenous administration of a contrast agent represents the gold standard in cases of suspicion of intracranial bleeding, since the CT density of intracranial blood is markedly different from the CT density of brain tissue, cerebrospinal fluid, and bone [1]. Examinations involving the intravenous administration of a contrast medium did not belong to the diagnostic work-up for intracranial bleeding until the 1990s. In recent years, CT angiography (CTA) has become a significant part of the imaging methods in the diagnosis of subarachnoid hemor-

rhage (SAH), and it has completely replaced digital subtraction angiography for the primary diagnosis of the source of intracranial bleeding [2, 3]. Brain imaging has been supplemented by routine contrast-enhanced examinations in the arterial phase for imaging of aneurysms or vascular malformations. If these examinations are performed using a dual-source CT, it is possible to acquire dual-energy data by operating both X-ray sources at different voltages (different kV settings) [4, 5]. Dual-energy CT (DECT) allows for an analysis of different tissue types according to their different X-ray attenuations at lower and higher X-ray energies. First clinical studies have been published on the use of DECT analysis for virtual unenhanced imaging of tissues in the abdominal area

and imaging of the pulmonary tissue [6–9]. The aim of this study is to evaluate the diagnostic value of virtual unenhanced brain imaging obtained from dual-energy CT angiography (DECT angiography) acquisitions in cases of intracranial bleeding.

## Materials and methods

In total, 25 patients were included in the study (the average age was 53.2 years, range 25–75 years, 14 males, 11 females) who were diagnosed with intracranial bleeding on unenhanced brain CT and who underwent additional CT angiography to clarify the source of the bleeding.

Informed consent could not be obtained from some of the patients, as all examinations were emergent under a serious, generally life-threatening condition. In patients whose condition allowed obtaining informed consent, informed consent was received. Retrospective evaluation of the patient's image data was approved by the local ethics committee. All examinations were performed using a dual-source CT (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). First, an unenhanced brain CT using a spiral technique with the following parameters was performed in all patients: collimation  $2 \times (32 \times 0.6 \text{ mm})$  with simultaneous acquisition of 64 slices by means of a z-flying focal spot (double z-sampling), reconstruction slice width 6 mm without overlap, and—in addition—0.75 mm with a reconstruction increment of 0.5 mm. A medium-smooth head kernel (H25) was used for all reconstructions.

All CT angiography, ranging from the aortic arch to the vertex of the head, was performed in a dual-energy (DE) mode using 140-kV tube voltage for measurement system A and 80-kV tube voltage for measurement system B. Collimation was again  $2 \times (32 \times 0.6 \text{ mm})$  with simultaneous acquisition of 64 slices by means of a z-flying focal spot (double z-sampling). The examinations were performed after application of an iodine contrast medium (60 ml) of 400 mg/ml at a flow of 4 ml/s with subsequent saline flush using 50 ml of saline solution. An overpressure injector system was used for the application of the contrast medium and flushing (Ohio, Ulrich, Ulm, Germany). CT data acquisition was automatically started after the administration of the i.v. contrast agent as soon as the CT density in the ascending aorta exceeded 100 HU.

For each examination, we reconstructed two image data sets, one at 140 kV and one at 80 kV. Additional averaged images, obtained by weighted addition of the 80 and 140 kV images (ratio factor of  $80 \text{ kV}/140 \text{ kV} = 0.3$ ), were not used in further image evaluation. These averaged CT images are about equivalent to standard CT images acquired at a tube voltage of 120 kV. A medium-smooth head kernel (H25) was used for all dual-energy reconstructions.

For the purpose of the study, the 80 and 140 kV images were further processed using dual-energy evaluation software (syngo Dual Energy, Siemens Healthcare, Forchheim,

Germany). By means of a three-material decomposition algorithm [4], both virtual unenhanced images were calculated from the DECT-angiography data. The findings on conventional unenhanced images (reconstruction slice width 6 mm) were compared to the virtual unenhanced images. Virtual unenhanced (VU) images were reconstructed in identical orientation and slice width. The virtual unenhanced images were reconstructed, then anonymized and stored by one radiologist (14 years of experience with CT, of which 6 years were with MDCT) who evaluated the “conventional” unenhanced (CU) images. The virtual unenhanced images were evaluated retrospectively and independently by another radiologist (23 years of experience with CT, of which 6 years were with MDCT) blinded to the patients' clinical data and blinded to the findings of conventional unenhanced brain images. Both radiologists evaluated the presence of intracranial bleeding, differentiated particular locations of subarachnoid bleeding and the presence of intracerebral hematoma, the presence of blood in the ventricular system, and the presence of other types of intracranial bleeding. The evaluations were recorded by each radiologist in a table and the two tables were compared. Finally, the image quality was rated by the blinded radiologist using a three-point scale: 1 = excellent, when the VU-CT images were comparable with CU-CT images; 2 = sufficient, when images were usable in detection of intracranial bleeding; and 3 = insufficient, when the images were insufficient for detection of intracranial bleeding.

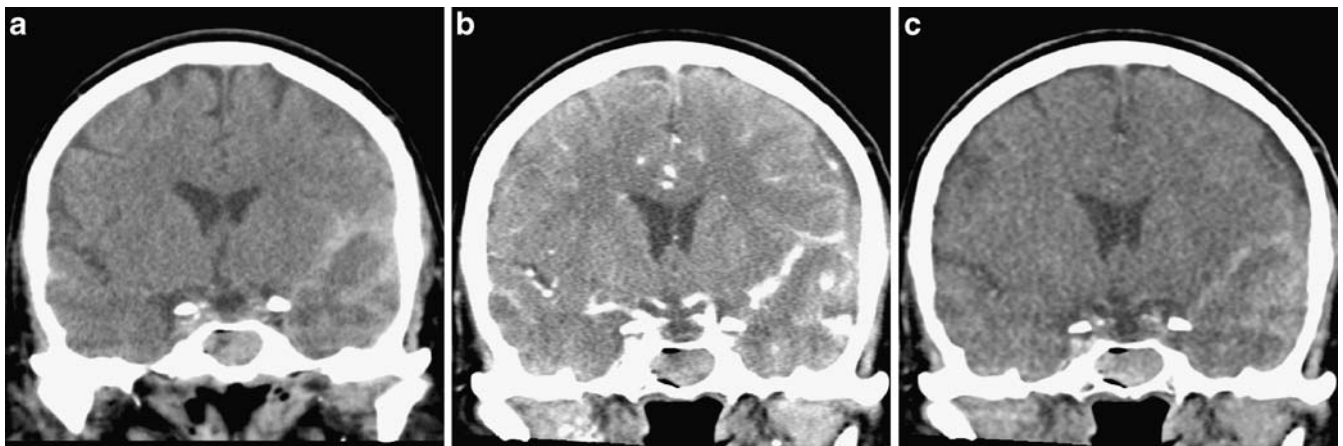
The contrast-to-noise ratio between hematoma and brain tissue was calculated within the virtual unenhanced and conventional unenhanced images.

## Results

In the study group, there were 15 cases of pure subarachnoid bleeding, 4 cases of subarachnoid bleeding combined with presence of blood in the ventricular system, 5 cases of subarachnoid bleeding combined with intracerebral and intraventricular bleeding, and finally 1 case of combined subarachnoid, intracerebral, and subdural bleeding.

Our study group included four patients with subarachnoid bleeding together with traumatic medical history. In three cases, vascular abnormality was not found to be the etiological factor and thus the source of the post-traumatic bleeding. A bleeding aneurysm was found in the one patient with combined subarachnoid, intracerebral, and subdural bleeding. In this case, hemorrhage was the primary reason for the fall (included in the subset of complicated bleedings with aneurysm as a cause).

In total, 19 patients were found to have vascular abnormalities as the cause of bleeding. Two cases involved an arteriovenous malformation as a cause of bleeding with intracerebral and intraventricular bleeding. Nine cases were purely subarachnoid bleeding from a rupture of an aneurysm without blood in the ventricular system or intracerebral



**Fig. 1a–c** Traumatic subarachnoid bleeding. **a** Conventional unenhanced image, **b** DE CT-angiography averaged image, **c** virtual unenhanced image

hematoma. The bleeding was due to a rupture of an aneurysm complicated by the presence of blood in the ventricular system (four cases), blood in the ventricular system combined with intracerebral hematoma (three cases), or a combination of intraventricular, intracerebral, and subdural bleeding (one case).

Three patients were found to have perimesencephalic bleeding in the typical location, but repeated DECT angiography did not find any vascular abnormality.

The virtual unenhanced images showed a higher image noise level and markedly reduced contrast between gray and white matter compared to the measured unenhanced images (Figs. 1, 2, 3). Nevertheless, all locations of subarachnoid bleeding, identical locations and size of the intracerebral hematomas, as well as the presence of blood in the the ventricular system could be identified on the virtual unenhanced images. In all cases, the hemorrhage was displayed on both the virtual unenhanced images and the real unenhanced images at the same location and with the same extent except one case, when the small amount of

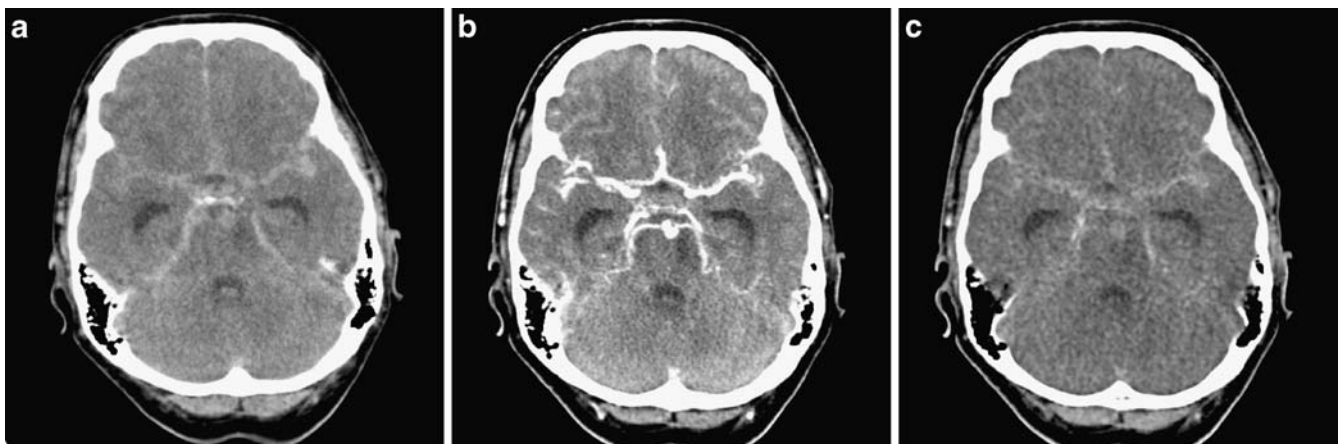
blood sediment was not detectable on VU-CT. The virtual unenhanced brain imaging with regard to the detection of intracranial bleeding reached complete agreement between VU-CT and CU-CT in 96%. For the general presence of any intracranial bleeding, accuracy reached 100% in per-patient analysis.

In terms of image quality, 13 sets of virtual unenhanced images were of excellent quality, 12 were sufficient, and no set was rated as insufficient. The average rating was 1.48, suggesting that some worsening of the image quality was noted on virtual unenhanced images.

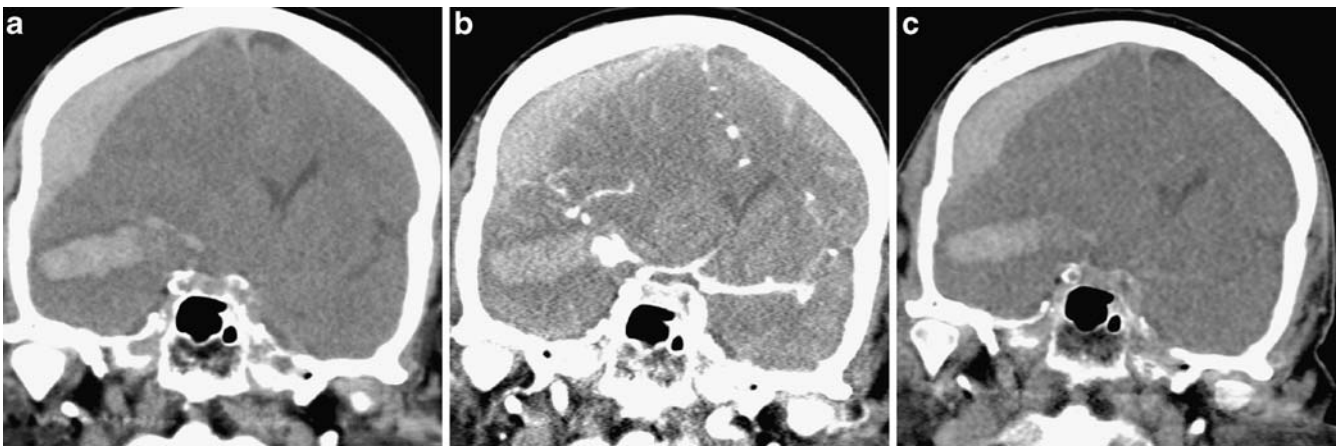
The averaged contrast-to-noise ratio between hematoma and brain tissue reached 2.63 (range 1.92–3.34) in VU-CT and 3.27 (range 2.74–3.80) in CU-CT.

## Discussion

Unenhanced brain imaging belongs within the basic work-up for the diagnosis of intracranial disease [1]. Unenhanced



**Fig. 2a–c** Spontaneous subarachnoid bleeding caused by the ruptured aneurysm of the basilar artery with presence of the blood in the ventricular system. **a** Conventional unenhanced image, **b** DE CT-angiography averaged image, **c** virtual unenhanced image



**Fig. 3a–c** Intracerebral and subdural bleeding caused by the ruptured aneurysm of the middle artery. **a** Conventional unenhanced image, **b** DE CT-angiography averaged image, **c** virtual unenhanced image

brain imaging helps to detect structures with high density, especially calcium in calcifications and ossified tissues, and it allows for the evaluation of bleeding, where the high CT density is caused by a high protein content. In addition to its use in determining the presence of calcium and bleeding, unenhanced imaging is used to compare the increased density of tissue on the enhanced images after the intravenous application of an iodine contrast medium. While the evidence of bleeding (including subarachnoid) is classically supported by unenhanced CT, CT angiography is currently the first-line method indicated to find the cause of the bleeding. The first experience using CTA in the detection of the sources of intracranial bleeding was published in the early 1990s [10]. Currently, the clinical routine for subarachnoid bleeding firmly includes CT angiography, which is performed after previous unenhanced brain CT. Recent studies show that CTA using 16- and greater multi-detector-row CT systems can fully replace intra-arterial catheterization digital subtraction angiography (DSA) in the therapeutic decision process. Aneurysm as a cause of subarachnoid bleeding can be diagnosed with more than 96% sensitivity, more than 98% sensitivity, and with a positive predictive value of more than 99% [3]. Perimesencephalic bleeding can be differentiated with a high accuracy of up to 100% [2]. DSA is added only in nondecisive cases. The current role of CTA is, therefore, firmly established in evaluating the source of subarachnoid bleeding.

The results of our study demonstrate the usability of contrast-enhanced brain imaging such as DECT angiography for the detection and description of intracranial bleeding if virtual unenhanced imaging is used for visualization of the hemorrhage. Virtual unenhanced CT scans can be reconstructed from dual-energy CT data acquired after the previous intravenous application of the contrast medium. The correct location and extent of intracranial bleeding could be detected on the virtual unenhanced images in 24 of 25

patients, but the presence of bleeding was found in all of them. These results show a significant potential for the detection of bleeding using only the postcontrast dual-energy scans and, therefore, suggest the possibility of omitting the conventionally performed unenhanced brain scan. With regard to the radiation dose to the patient, the current dual-energy CTA scan protocol of the head and neck is not different from a conventional single-energy CTA protocol (see Table 1).

Dual-energy data acquisition enables the reconstruction of virtual unenhanced images in which the iodine content of each voxel is subtracted. The corresponding algorithm is based on the markedly increased X-ray attenuation of iodine at 80 kV compared to 140 kV, as a result of the significant contribution of the photoelectric effect due to the high atomic number of iodine [4]. Other tissues in the brain show a much less pronounced change in X-ray attenuation since they consist of elements with low atomic number. Therefore it is possible to calculate, for any given voxel, how the iodine content and the tissue itself contribute to the final density [4], and to create a map corresponding to the

**Table 1** Comparison of the acquisition parameters: CTA with the use of the unenhanced data subtraction and CTA using dual-energy CT

	64-DCTA	DE CTA (system A/system B)
eff. mAs	150	56/250
kV	120	140/80
Data traces	2×32×0.6 mm	2×32×0.6 mm
Pitch	1	0.65
Gantry rotation (s)	0.33	0.33
Acquisition time (s)	7	9
CTDIvol (mGy)	10.8	11.1



unenanced densities of tissues [4, 5]. This virtual unenhanced image created by DECT angiography displays the neurocranium, brain tissue, and cerebrospinal fluid, and the bleeding in patients with intracranial bleeding.

In our study, the virtual unenhanced scan showed decreased contrast-to-noise ratio between hematoma and brain tissue compared to conventionally performed unenhanced brain imaging. The reduced contrast-to-noise ratio did not result in poorer differentiation of blood, but was subjectively felt to worsen the image quality. However, no influence on the detectability of bleeding was found, indicating the potential for omitting the unenhanced brain scan from the diagnostic work-up.

There are some limitations to our study. To generalize the role of virtual unenhanced brain imaging for the detection of bleeding, it will be necessary to use a larger study group by adding patients with other indications for brain imaging. For the next level of evaluation of the possibility of replacing unenhanced brain imaging with DECT, patients with ischemic cerebrovascular events or patients with intracranial expansive masses have to be included. The second diagnostic imaging modality (VU-CT) was only performed when the first imaging modality (CU-CT) was positive for intracranial bleeding. This approach confers an

increased awareness of the presence of intracranial bleeding and thus perhaps an overestimation of the sensitivity. In addition, no negative cases were included and therefore specificity can not be reported.

In the future, we plan more extensive study including patients without intracranial bleeding to definitively determine the significance of virtual unenhanced brain imaging.

## Conclusion

Based on the data from a single contrast-enhanced dual-energy CT acquisition, it is possible to reveal the presence of intracranial bleeding with high detectability. Our study indicated some potential for contrast-enhanced dual-energy CT including analysis of virtual unenhanced imaging to replace generally conventional unenhanced brain imaging in the future, and therefore, to significantly reduce the overall radiation burden on the patient.

**Acknowledgements** This study was supported by the Czech MSM research project no. 0021620819.

## References

1. Biller J, Godersky JC, Adams HP Jr (1988) Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19:1300–1305
2. Westerlaan HE, Gravendeel J, Fiore D et al (2007) Multislice CT angiography in the selection of patients with ruptured intracranial aneurysms suitable for clipping or coiling. *Neuroradiology* 49:997–1007
3. Agid R, Lee SK, Willinsky RA, Fard RI, Brugge KG (2006) Acute subarachnoid hemorrhage: using 64-slice multidetector CT angiography to “triage” patients’ treatment. *Neuroradiology* 48:787–794
4. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M et al (2007) Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol* 17:1510–1517
5. Ferda J, Flohr T, Kreuzberg B (2008) Tissue imaging with dual-energy computed tomography – initial clinical experience. *Ces Radiol* 62:11–22
6. Thieme SF, Becker CR, Hacker M et al (2008) Dual energy CT for the assessment of lung perfusion – correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol* 68(3):369–374
7. Ferda J, Baxa J, Mírka H et al (2008) “Ventilation-perfusion” imaging of the lung using dual-energy CT. *Ces Radiol* 62:277–284
8. Stolzmann P, Frauenfelder T, Pfammatter T et al (2008) Endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: detection with dual-energy dual-source CT. *Radiology* 249:682–691
9. Chae EJ, Song J-W, Seo JB, Krauss B, Jang YM, Song K-S (2008) Clinical utility of dual-energy CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules: initial experience. *Radiology* 249:671–681
10. Schwartz RB, Tice HM, Hooten SM, Hsu L, Stieg PE (1994) Evaluation of cerebral aneurysms with helical CT: correlation with conventional angiography and MR angiography. *Radiology* 192(3):717–722

# Iodine Content Analysis Using Dual-Energy Computed Tomography as a Biomarker of Transitional Cell Carcinoma, an Experience with Separation of the Clotted Blood and Tumorous Tissue

HYNEK MIRKA<sup>1,2</sup>, JAN BAXA<sup>1</sup>, MILAN HORA<sup>3</sup>, ONDREJ HES<sup>4</sup>, ONDREJ TOPOLCAN<sup>5</sup> and JIRI FERDA<sup>1</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Imaging Methods and <sup>3</sup>Urology, <sup>4</sup>Sikl's Department of Pathology, and <sup>5</sup>Central Laboratory for Immunoanalysis, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic;*

*<sup>2</sup>Biomedical Centre, Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University in Prague, Pilsen, Czech Republic*

**Abstract.** *Background/Aim: The aim of this study was to evaluate the possibility to discriminate the blood clot from tumorous tissue in the assessment of transitional cell carcinoma (TCC), when CT data are used only from single phase dual-energy CT (DECT). Materials and Methods: A total of 18 patients were included into the retrospective analysis of the prospectively collected data (the average age was 67.3 years, range=62-79 years, 12 males, 6 females). DECT was performed in all patients after intravenous administration of the iodinated contrast material. DECT analysis using three-material decomposition algorithm was used to discriminate blood and enhancing tumorous tissue. In all patients, TCC was detected and subsequently kidney surgery or endoscopy was performed within the next two weeks. The findings were compared with DECT results. Results: In our cohort of patients we found 9 TCC of the renal pelvis or ureter and 7 TCC of the urinary bladder. The accuracy of the TCC detection was 94% (17/18). The presence of coagulated blood within the urinary collecting system together with a tumor was detected in 7 CT examinations. The blood coagulum without a confirmed malignant tumor was found in one case with false positive DECT finding. In other 6 cases bleeding was confirmed during surgery or endoscopy (accuracy 87%). Conclusion: The dual-energy data analysis enables discrimination of a blood clot from tumorous tissue.*

*It helps in detection of UCC in cases when the excretion potential of the kidneys is decreased due to fulfillment of the collecting system with blood clots.*

Transitional cell carcinoma (TCC) is a malignant tumor arising from the transitional epithelial cells lining the urinary tract from the renal calyces to the urethra. TCC is the most common tumor of the renal pelvis. Bladder cancer is diagnosed annually in the western world with increasing incidence. Upper urinary tract TCC is estimated to occur in 5% of all TCC, TCC of the renal pelvis forms less than 10% of all renal tumors. Evidence indicates that the frequency of urinary collecting system malignancies is increasing. Massive hematuria occurs in many TCC cases, so the detection of the tumor within the collecting system fulfilled with clotted blood is an important diagnostic goal.

Non-contrast CT still represents the gold standard in cases of suspected bleeding in most institutions, since the CT density of coagulated blood is markedly different from those of the soft tissues urine and calcified tissues. Examinations after intravenous administration of a contrast medium are used in detection of vascular structures and enhanced tissue. Kidney imaging has been supplemented by routine contrast-enhanced examinations in the arterial, venous and nephrographic phases for imaging of tumors including vascular kidney supply. In recent years, CT urography has become a significant part of the imaging methods in the assessment of the urinary collecting system and it has replaced intravenous urography (1, 2), however the role of CT urography in cases of decreasing excretion of urine is still limiting. If CT examination is performed using a dual-source CT, it is possible to acquire dual-energy data by operating two X-ray sources at different voltages (different kV-settings) (3-7). Dual-energy CT (DECT) improves the

*Correspondence to:* Dr. Hynek Mirka, Department of Radiology, Medical School and Teaching Hospital Pilsen, Charles University in Prague, Alej Svobody 80, 304 60 Pilsen, Czech Republic. Tel: +420 377103456, Fax: +420 377103438, e-mail: mirka@fnplzen.cz

**Key Words:** Dual-energy CT, hematuria, transitional cell carcinoma, urinary tract tumors.

evaluation of examination when an analysis of different tissue types according to their different X-ray attenuation at lower and higher X-ray energies is used. Several clinical studies have been published on the use of DECT analysis for virtual unenhanced imaging of tissues in the abdominal area, lungs and brain (3-11). The aim of this study was to evaluate the possibility to discriminate the blood clot from tumorous tissue in the assessment of transitional cell carcinoma using CT data from single phase postcontrast dual-energy CT.

## Materials and Methods

In total, 18 patients were included in the retrospective study (the average age was 67.3 years, range=62-79 years, 12 males, 6 females). All of them underwent DECT and subsequently received surgery or endoscopy due to the suspected TCC. Informed consent was obtained in all patients. Retrospective evaluation of the patient's image data was approved by the Local Ethic Committee. All examinations were performed using a dual-source CT (Somatom Definition, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) operating in dual-energy data acquisition regime.

All dual-energy abdominal CT, ranging from the dome of the diaphragm to the pelvis floor, were performed using 140 kV tube voltage for measurement system A and 80 kV tube voltage for measurement system B. Collimation was  $2 \times (32 \times 0.6 \text{ mm})$  with simultaneous acquisition of 64-slices by means of a z-flying focal spot (double z-sampling). The examinations were performed after application of an iodine contrast medium with a concentration of 400 mg of iodine per ml (Iomeron 400, Bracco, Milan, Italy) with flow rate of 4 ml/s followed by flush of 50 ml of saline solution. A power injector system was used for the application of the contrast medium and saline solution flushing (Ohio, Ulrich Medical, Ulm, Germany). CT data acquisition was automatically started with the delay of fifteen seconds after the CT-density in the distal descending aorta exceeded the threshold of 100 HU. In this circulation phase after the intravenous administration of the iodinated contrast agent we achieved optimal enhancement of the vessels, kidney parenchyma and collecting system wall.

For each examination, we reconstructed two image data sets, first at 140 kV and second at 80 kV. For estimation of the quality of the examination and further evaluation we reconstructed averaged image series with contribution of 80 kV and 140 kV images with ratio of 0.3. These averaged CT images are almost equivalent to standard CT images acquired at a tube voltage of 120 kV. A medium-smooth body kernel (B31) was used for all reconstructions.

For the purpose of the study, the 80 kV and 140 kV images were further processed using dual energy evaluation software (Syngo Dual Energy – Liver VNC algorithm; Siemens Healthineers). By means of a three-material decomposition algorithm (4) both virtual unenhanced images and maps of iodine distribution were calculated from the DECT data.

The images were anonymized and further evaluated retrospectively and independently by two radiologists (one 15 years' experience with CT, of which 8 years were with MDCT, second with 14 years' experience with CT, of which 8 years were with MDCT). Both radiologists evaluated the presence, location and extent of coagulated blood and tumorous tissue within the urinary collecting system. The evaluation was recorded by each radiologist in a table and both tables were compared. Finally, the image quality of virtual-unenhanced

images was rated using three-point scale: 1 – excellent, when the contrast-to-noise virtual-unenhanced images were comparable with averaged CT images; 2 – sufficient, when images were usable in detection of bleeding, stones or masses; and 3 – insufficient, when the images were insufficient for detection of bleeding, stones and masses.

The findings were compared with the results of investigation of the resected organ or with results of endoscopy performed by an experienced urologist. The histological examinations were performed by a pathologist who was an experienced specialist in genitourinary pathology.

## Results

In our cohort of patients, we found 7 cases of TCC within the renal pelvis (Figure 1), 2 TCC in the distal ureter (Figure 2), and 7 TCC of the urinary bladder. The presence of clotted blood within the urinary collecting system was detected in 7 cases. In one patient, only chronic cystitis and no tumorous tissue was identified during cystoscopy.

The virtual unenhanced images showed a higher image noise level. Nevertheless, all locations of coagulated blood were well detectable. In the urinary collecting system, the intra-luminal growth of the tumorous tissue differed from coagula on the iodine distribution map with its detectable iodine uptake. The bleeding in the collecting system was identified due to the increased density compared to the surrounding structures on virtual unenhanced images; the tumorous tissue disappeared within the pelvis or ureter due to the subtraction of the density value added by the iodine respectively.

The blood clots were found twice within the renal pelvis, twice both within ureter and urinary bladder and once in the urinary bladder only. All locations were confirmed except from one that was not found in the pelvis during surgery.

The tumorous lesion was confirmed by surgery or endoscopy in 17 cases. The virtual unenhanced imaging regarding the detection of coagulated blood reached the complete agreement between DECT and endoscopy in 87% (7 of 8 patients). All tumors were correctly found, so the sensitivity reached 100%. The specificity estimation was biased due to the small number of negative cases, so its value of zero showed low validity and is not reported. Regarding the image quality, 13 sets of virtual unenhanced images were of excellent quality, 4 sufficient, and none insufficient. The average rating was 1.25, which means that the image quality was slightly deteriorated, but the ability to assess it was not significantly impaired.

The averaged contrast-to-noise ratio between urine and muscle tissue reached 2.25 (ranged=1.73-3.12) in virtual unenhanced CT images, and 4.32 (ranged=2.92-5.80) in contrast enhanced original CT images respectively.

## Discussion

Unenhanced abdominal imaging belongs within the basic algorithms of the diagnosis of urinary calculi (1, 2, 10).

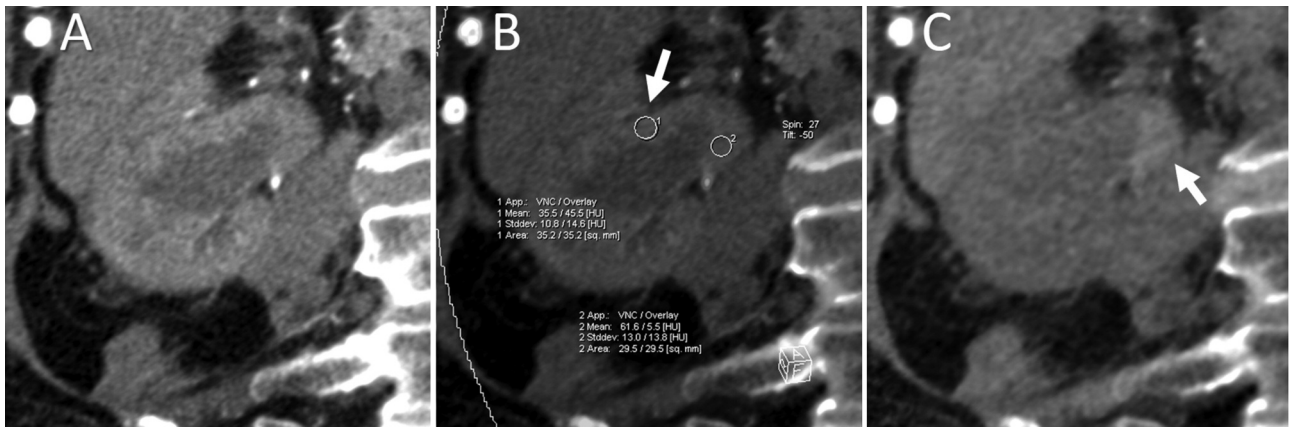


Figure 1. *Transition cell carcinoma of the renal pelvis. A – Conventional enhanced image (DECT averaged image), B – DECT iodine map showing an enhancement of tumorous tissue (arrow), no enhancement in coagulated blood, C – DECT virtual unenhanced image showing the hyperdense coagula within pelvis (arrow) and absence of increased in density of tumorous tissue.*

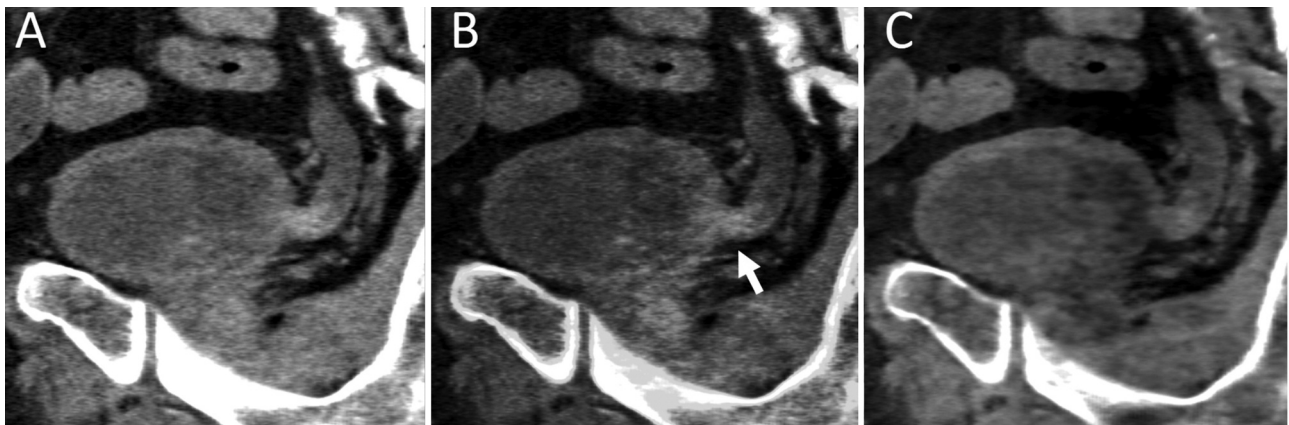


Figure 2. *Very small transition cell carcinoma of the distal ureter. A – Conventional enhanced image (DECT averaged image), B – DECT iodine map showing an enhancement of tumorous tissue (arrow) and absence of enhancement in coagulated blood localized inside distal ureter, C – DECT virtual unenhanced image showing the coagula within the distal ureter and low density of tumorous tissue.*

Unenhanced imaging helps to detect all structures with high density, not only calcium containing urinary stones and ossified tissues, but also uric acid stones. Furthermore, it allows evaluation of bleeding, the high CT density of which is caused by a high content of proteins. In addition to the determination of the presence of calcium and bleeding, unenhanced imaging is used in the assessment of tissue enhancement, when unenhanced images are compared with those after the intravenous application of an iodine contrast medium. While the detection of urinary stones is classically performed by unenhanced CT, multiphase multi-detector CT (MDCT) is currently the first-line method indicated in

differential diagnosis of renal masses. Recent studies show that multi-detector-row CT systems can fully cover the clinical requests in the therapeutic decision process in renal tumors (10, 12). The algorithm of CT examination in patients suffering from hematuria firmly includes unenhanced imaging, followed by contrast enhanced MDCT, finished by excretory imaging called CT-urography (1, 2, 10). The current role of CT is, therefore, firmly established in evaluation of the possible sources of bleeding into the urinary collecting system – tumors and calculi.

Implementation of DECT in the imaging algorithms provides the reduction of the needed number of scans (3, 5-

7) with the additional improvement of data evaluation by means of the evaluation of iodine content within the tissues and by the means of chemical analysis of the urinary stones. The results of our study demonstrate the usability of contrast-enhanced abdominal imaging such as single contrast enhanced DECT for the detection and description of tumors growing into the collecting system including discrimination of the tumorous tissue and clotted blood if virtual unenhanced imaging is used for visualization of the hemorrhage and iodine distribution map for visualization of tumorous tissue. Virtual unenhanced CT scans can be reconstructed from dual-energy CT data acquired after the previous intravenous application of the contrast medium. The correct location of the tumorous tissue could be detected using combined imaging with the virtual unenhanced images and iodine distribution maps in high accuracy of 94% (Figure 1, 2). These results show a significant potential for the detection of TCC only from one post-contrast dual-energy scan and, therefore, the possibility to omit the conventionally performed unenhanced abdominal scan and in some cases scans in the excretory phase. Regarding the radiation dose to the patient, the current dual-energy CT scan protocol exceeded 1.2 times the dose obtained from a conventional single-energy CT protocol (13).

Dual-energy data acquisition enables the reconstruction of virtual unenhanced images and iodine distribution maps, when the density of each voxel is splitting in those derived from the iodine content and those derived from natural tissue. The corresponding algorithm is based on the markedly increased X-ray attenuation of iodine at 80 kV compared to 140 kV, because of the significant contribution of the photoelectric effect due to the high atomic number of iodine (3, 4, 14). Other tissues show a much less pronounced change in X-ray attenuation since they consist of elements with a lower atomic number. Therefore, it is possible to calculate, for any given voxel, how the iodine content and the tissue itself contribute to the final density (3, 4), and to create a map corresponding to the unenhanced enhanced densities of tissues (3-5). This virtual unenhanced image created from DECT data displays the soft tissues, kidney parenchyma, clear urine, blood or calculi.

The reduced contrast-to-noise ratio did not result in poorer differentiation of structures, but influenced in some subjectively felt worsening of the imaging quality (15-17). However, no influence on the detectability of tumor or urinary stone was found, indicating the potential of omission of the unenhanced scan from the diagnostic algorithm (6).

The CT-urography is thought to be the first method of choice in the imaging of the collecting system. Being the cause of urine outflow obstruction, the massive content of coagulated blood or tumorous tissue may result in the markedly delayed excretion of the iodine. However, in some cases the imaging in the excretory phase must be repeated,

which increases dose burden to the patient. Our DECT data analysis showed, that the imaging in the excretory phase has added value in the detection of hematuria cause, only in few cases, therefore it can be omitted.

Our study indicates the potential of contrast enhanced DECT analysis of virtual unenhanced imaging to replace the generally conventional approach in urinary imaging, and therefore, to significantly reduce the overall radiation burden on the patient. Further decrease of the radiation dose could be achieved using novel approaches in data reconstruction using iterative reconstruction algorithms and using the pre-filtration of X rays on tube using the effect of spectral shaping by high energy tin filtration (17-20).

Limitations of our study include the relative small cohort of patients which reduces the possibility to generalize the role of single phase iodine enhanced DECT in indication in patients with bleeding. In addition, no negative cases were included and therefore specificity cannot be reported. For these reasons, further studies on this issue are needed.

## Conclusion

Based on the complex data derived from a single contrast-enhanced dual-energy CT acquisition, it is possible to distinguish with high accuracy TCC from bleeding into the urinary collecting system in patients suspected for a urinary collecting system tumor with a significant reduction of the radiation dose.

## Acknowledgements

This study was supported by the project of the Ministry of Health of the Czech Republic - Conceptual Development of Research Institutions 00669806 – FN Plzen, by the project of the Charles University Prague Progress Q39 and by the project CZ.1.05/2.1.00/03.0076 from European Regional Development Fund.

## References

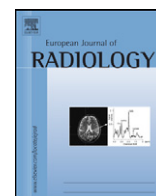
- 1 Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL, Hinterberger J, Schneede P, Meindl T and Reiser MF: Multidetector-row computed tomography (MDCT) in patients with a history of previous urothelial cancer or painless macroscopic haematuria. *Eur Radiol* 17(11): 2794-2803, 2007.
- 2 Tsili AC, Efremidis SC, Kalef-Ezra J, Giannakis D, Alamanos Y, Sofikitis N and Tsampoulas C: Multi-detector row CT urography on a 16-row CT scanner in the evaluation of urothelial tumors. *Eur Radiol* 17(4): 1046-1054, 2007.
- 3 Leschka S, Stolzmann P, Baumüller S, Scheffel H, Desbiolles L, Schmid B, Marincek B and Alkadhi H: Performance of dual-energy CT with tin filter technology for the discrimination of renal cysts and enhancing masses. *Acad Radiol* 17(4): 526-534, 2010.
- 4 Graser A, Becker CR, Staehler M, Clevert DA, Macari M, Arndt N, Nikolaou K, Sommer W, Stief C, Reiser MF and Johnson TR:

- Single-phase dual-energy CT allows for characterization of renal masses as benign or malignant. *Invest Radiol* 45(7): 399-405, 2010.
- 5 Graser A, Johnson TR, Hecht EM, Becker CR, Leidecker C, Staehler M, Stief CG, Hildebrandt H, Godoy MC, Finn ME, Stepansky F, Reiser MF and Macari M: Dual-energy CT in patients suspected of having renal masses: can virtual nonenhanced images replace true nonenhanced images? *Radiology* 252(2): 433-440, 2009.
  - 6 Ascenti G, Mileto A, Gaeta M, Blandino A, Mazziotti S and Scribano E: Single-phase dual-energy CT urography in the evaluation of haematuria. *Clin Radiol* 68(2): e87-94, 2013.
  - 7 Karlo C, Lauber A, Götti RP, Baumüller S, Stolzmann P, Scheffel H, Desbiolles L, Schmidt B, Marincek B, Alkadhi H and Leschka S: Dual-energy CT with tin filter technology for the discrimination of renal lesion proxies containing blood, protein, and contrast-agent. An experimental phantom study. *Eur Radiol* 21(2): 385-392, 2011.
  - 8 Altenbernd J, Heusner TA, Ringelstein A, Ladd SC, Forsting M and Antoch G: Dual-energy-CT of hypervascular liver lesions in patients with HCC: investigation of image quality and sensitivity. *Eur Radiol* 21(4): 738-743, 2011.
  - 9 Ferda J, Novak M, Mirka H, Baxa J, Ferdova E, Bednarova A, Flohr T, Schmidt B, Klotz E and Kreuzberg B: The assessment of intracranial bleeding with virtual unenhanced imaging by means of dual-energy CT angiography. *Eur Radiol* 19(10): 2518-2522, 2009.
  - 10 Fritz GA, Schoellnast H, Deutschmann HA, Quehenberger F and Tillich M: Multiphasic multidetector-row CT (MDCT) in detection and staging of transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. *Eur Radiol* 16(6): 1244-1252, 2006.
  - 11 Hansen C, Becker CD, Montet X and Botsikas D: Diagnosis of urothelial tumors with a dedicated dual-source dual-energy MDCT protocol: Preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 202: W357-W364, 2014.
  - 12 Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E and Kreuzberg B: Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 62(2): 295-301, 2007.
  - 13 Mileto A and Marin D: Dual-Energy Computed Tomography in Genitourinary Imaging. *Radiol Clin N Am* 55: 373-391, 2017.
  - 14 Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR and Sahani DV: Oncologic applications of dual-energy CT in the abdomen. *Radiographics* 34(3): 589-612, 2014.
  - 15 Sommer WH, Graser A, Becker CR, Clevert DA, Reiser MF, Nikolaou K and Johnson TR: Image quality of virtual noncontrast images derived from dual-energy CT angiography after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol* 21(3): 315-321, 2010.
  - 16 Guimarães LS, Fletcher JG, Harmsen WS, Yu L, Siddiki H, Melton Z, Huprich JE, Hough D, Hartman R and McCollough CH: Appropriate patient selection at abdominal dual-energy CT using 80 kV: relationship between patient size, image noise, and image quality. *Radiology* 257(3): 732-742, 2010.
  - 17 Vrtiska TJ, Takahashi N, Fletcher JG, Hartman RP, Yu L and Kawashima A: Genitourinary applications of dual-energy CT. *AJR Am J Roentgenol* 194(6): 1434-1442, 2010.
  - 18 Thomas C, Krauss B, Ketelsen D, Tsiflikas I, Reimann A, Werner M, Schilling D, Hennenlotter J, Claussen CD, Schlemmer HP and Heuschmid M: Differentiation of urinary calculi with dual energy CT: effect of spectral shaping by high energy tin filtration. *Invest Radiol* 45(7): 393-398, 2010.
  - 19 Apel A, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Yu L, Guimaraes LS, Bellemann ME, McCollough CH, Holmes DR 3rd and Eusemann CD: Pilot multi-reader study demonstrating potential for dose reduction in dual energy hepatic CT using non-linear blending of mixed kV image datasets. *Eur Radiol* 21(3): 644-652, 2011.
  - 20 Primak AN, Giraldo JC, Eusemann CD, Schmidt B, Kantor B, Fletcher JG and McCollough CH: Dual-source dual-energy CT with additional tin filtration: Dose and image quality evaluation in phantoms and *in vivo*. *AJR Am J Roentgenol* 195(5): 1164-1174, 2010.

*Received October 26, 2017*

*Revised November 11, 2017*

*Accepted November 13, 2017*



## Pulmonary imaging using dual-energy CT, a role of the assessment of iodine and air distribution

Jiří Ferda<sup>a,\*</sup>, Eva Ferdová<sup>a</sup>, Hynek Mírka<sup>a</sup>, Jan Baxa<sup>a</sup>, Alena Bednářová<sup>a</sup>, Thomas Flohr<sup>b,1</sup>, Bernhard Schmidt<sup>b,1</sup>, Martin Matějovič<sup>c</sup>, Boris Kreuzberg<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Radiodiagnostic Clinic, Charles University Teaching Hospital Plzen, Alej Svobody 80, 30640 Plzeň, Czech Republic

<sup>b</sup> Siemens Healthcare, Computed Tomography, 91301 Siemensstr. 1, Forchheim, Germany

<sup>c</sup> 1st Internal Department, Charles University Teaching Hospital Plzen, Alej Svobody 80, 30640 Plzeň, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 16 February 2009

Received in revised form 1 August 2009

Accepted 3 August 2009

#### Keywords:

Dual-source computed tomography

Dual-energy computed tomography

Pulmonary circulation

Lung perfusion

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of the study is to present the feasibility of using dual-energy CT and the evaluation of iodine and air distribution in differentiation of pathological conditions.

**Material and method:** We used the data of 50 CT examinations performed due to suspected pulmonary embolism with any pathological finding except consolidation of the parenchyma. The patients underwent CT angiography of the pulmonary arteries on a dual-source CT (DSCT), with the two tubes independently operated at 140 and 80 kV. By exploiting the dual-energy information, iodine distribution maps were obtained in addition to the conventional CT images which served as a marker of pulmonary perfusion. Minimum intensity projections (MinIP) were used as a marker of air content.

**Results:** By comparing the iodine distribution maps and MinIP images, it was possible to differentiate between the following templates of lung parenchyma: A – normal iodine and air distribution; B – iodine content deficit with minimal or with no redistribution of air; C – reduced iodine content and increased content of air; D – deficit of iodine content and increased content of air; E – increased iodine content and normal content of air; F – increased iodine content and reduced content of air; G – reduced perfusion and reduced content of air. The type A (five cases) was typical for the pulmonary embolism with preserved normal conditions of perfusion and ventilation. Type B (18 cases) occurred in pulmonary embolism; type C was found in case of inflammation of small respiratory airways (five cases); emphysema was typical for type D (nine cases); increased perfusion was observed in the parenchyma preserved from emphysema or preserved from embolism in cases of emphysema or pulmonary embolism; type F occurred in pulmonary interstitial edema (four cases) both with pulmonary infection; finally type G was found in interstitial lung diseases (five cases).

**Conclusion:** Imaging of the pulmonary circulation by means of dual-energy CT opens the potential to study pathological changes of circulatory and pulmonary perfusion impairments, our presented work signs the important relations between iodine and air distribution which have to be thought in the interpretation of dual-energy perfusion imaging of the lungs.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Under normal circumstances, pulmonary ventilation and perfusion have a very close relation [1,2]. Most pathological conditions of the pulmonary parenchyma change the blood flow in the pulmonary capillary system or aeration of the alveolar system. The most commonly used imaging methods are those which are based on imaging of the pulmonary vascular system or indirect imaging of the pulmonary tissue perfusion. Only a few radiolog-

ical imaging methods allow for a depiction of ventilation, some by means of the inhalation of rare gases [3,4]. Currently, there is no routinely used imaging method which would enable the imaging of aeration and blood perfusion during one examination.

When the pulmonary parenchyma is displayed by means of computer tomography with intravenous application of a contrast medium, the final density of the pulmonary parenchyma depends on the iodine and air tissue distribution – therefore it is dependent on substances whose distribution in the pulmonary parenchyma is expressed by pulmonary ventilation and perfusion. In cases of impaired perfusion both in pulmonary embolism and emphysema, the simple perfusion map assessment is not sufficient to differentiate between those causes of perfusion deficit, so the parallel

\* Corresponding author. Tel.: +420377103436.

E-mail address: [e-mail@fnplzen.cz](mailto:e-mail@fnplzen.cz) (J. Ferda).

<sup>1</sup> These are employees of the Siemens Healthcare company as signed in affiliation.

comparison of the iodine distribution and air distribution promises an improvement of the image interpretation.

Dual-source CT (DSCT) allows us to perform an analysis of the chemical composition of tissues by means of dual-energy data acquisition and tissue decomposition [5,6]. CT data analysis with dual-energy CT (DECT) is based on the different X-ray absorption of heavy elements at lower and higher energies of the radiation used. Recently published applications of DECT [5,6] included evaluation of the iodine content in tissue after intravenous application of contrast medium and chemical analysis of urinary calculi. The aim of this work is to present first results of dual-energy CT angiography of the pulmonary arteries for an analysis of disorders of the aeration–perfusion relation.

## 2. Material and method

We used the data from 50 CT examinations of patients who had no signs of consolidation of the pulmonary tissue with diagnoses subsequently proved by hematology tests, microbiology, histology or clinical course. In any case, CT angiography of the pulmonary arteries was performed due to suspicion of pulmonary embolism, using a technique with dual-energy CT. The informed consent was obtained from all patients; the study was approved by local ethic committee. The group of patients included 23 males and 27 females with a mean age of 45.6 years range 18–82 years.

All examinations were performed using the dual-energy acquisition mode of a DSCT system (Somatom Definition, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany), which is equipped with two X-ray tubes and two corresponding detectors (A and B) offset by 90°. For the CT chest examinations, measurement system A, which covers a scan field of view (SFOV) of 500 mm, was operated at 140 kV tube voltage, while measurement system B, which is restricted to a central SFOV of 260 mm, was operated at 80 kV. Both detectors have a collimation of 32 mm × 0.6 mm and acquire 64 slices per rotation by means of a z-flying focal spot (double z-sampling). The quality reference mAs settings were 8 mAs in tube A, 340 mAs in tube B, respectively. The gantry rotation time was 330 ms; we used a pitch of 0.9 for our examinations. The dose index (CTDI) reached 7.7 mGy/cm – comparable to the CTA protocol exploiting 120 kV.

All examinations were performed after intravenous application of iodine contrast medium (100 ml) with a flow rate of 4 ml/s and a concentration of 400 mg of iodine per milliliter followed by 50 ml of saline flush by means of a power injector (Ohio, Ulrich, Ulm, Germany).

For each examination, we reconstructed two image data sets, one at 140 kV and another at 80 kV, and additional averaged images, which were obtained by weighted addition of the 80 and 140 kV images (ratio factor of 80/140 kV = 0.3). These averaged CT images are about equivalent to standard CT images acquired at a tube voltage of 120 kV. The reconstruction slice widths were 2 and 0.6 mm, we used both a standard reconstruction kernel for CT angiography (B26) and a high resolution kernel (B60) for pulmonary high resolution CT (HRCT). For the purpose of the study, the 80 and 140 kV images were further processed using a dual-energy evaluation software (syngo Dual Energy, Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). By means of a three material decomposition algorithm [5], iodine distribution maps were calculated, which depict the iodine content in each image voxel (algorithm lung perfused blood volume PBV). The iodine distribution maps reconstructed in 5 mm thin slabs represented the distribution of the blood volume in the lung parenchyma and were used as an indicator of pulmonary perfusion. Additionally we calculated 5 mm thin slabs minimum intensity projections (MinIP) from the averaged images to evaluate the aeration of the pulmonary parenchyma. Although the images of MinIP could be affected by the reduced density due to the decreased iodine dis-

tribution, they were used as the aeration distribution maps of the lung.

In total, we evaluated four types of image data sets and compared the findings for each patient:

- Maximum intensity projections (MIP) of the averaged 80/140 kV images, using a window for pulmonary CT angiography.
- HRCT reconstructions of the averaged 80/140 kV images.
- Iodine maps of the lung parenchyma (PBV images).
- MinIP reconstructions of the averaged 80/140 kV images.

## 3. Results

Even if the field of view of 80 kV images is restricted to 260 mm and the peripheral rim of parenchyma is left from dual-energy analysis, the comparison of the MinIP and iodine distribution maps could be performed. By comparing the iodine distribution maps and MinIP reconstructions it was possible to differentiate between some templates of the mutual relation of the aeration and perfusion of the pulmonary tissue. According to the air and iodine distribution in the lungs, the findings were divided into the following types: A – normal iodine and air distribution of; B – iodine content defect with minimal or with no redistribution of air; C – reduced iodine content and increased content of air; D – defect of iodine content and increased content of air; E – increased iodine content and normal content of air; F – increased iodine content and reduced content of air; G – reduced iodine content and reduced content of air. The type A (five cases) was typical for pulmonary embolism with preserved normal conditions of perfusion and aeration, no case of other pathology was found. Type B (18 cases) occurred in pulmonary embolism, in three patients were found signs of mild emphysema; type C was found in cases of the inflammation of small respiratory airways (five cases); advanced emphysema was typically found in type D (nine cases); increased perfusion was observed in the parenchyma preserved from emphysema or preserved from embolism in cases of emphysema or pulmonary embolism; type F occurred in pulmonary interstitial edema (four cases) both with pulmonary infection; finally type G was found in interstitial lung diseases (five cases). The characteristics of the iodine content and distribution of air in the particular pathological conditions are summarized in Table 1. According to the templates, a direct or counter change of the aeration and perfusion ratio of the pulmonary tissue can be presumed. Therefore, a certain type of behavior could be seen in the single diagnoses' group, even though it was impossible to generalize the results due to the small sample size in groups except pulmonary embolism.

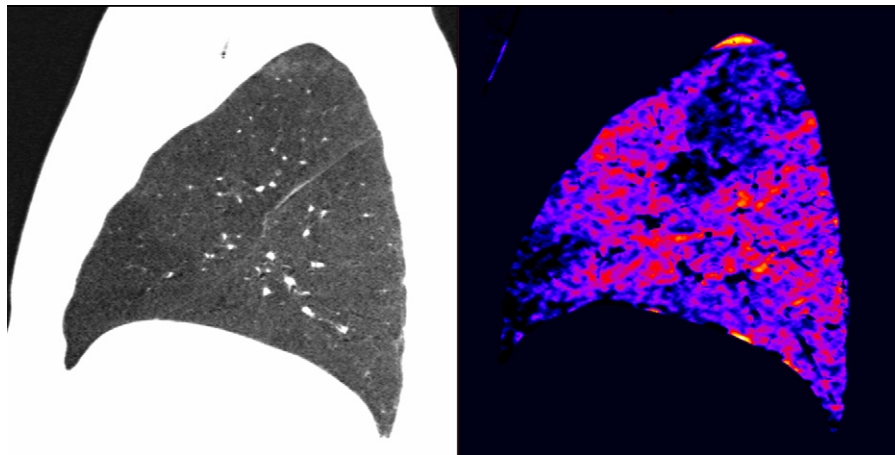
### 3.1. Pulmonary embolism

Pulmonary embolism was found in a total of 23 patients. Extensive central pulmonary embolism occurred in 15 patients who had impairment of the lobar and segmental branches; three patients were diagnosed with multiple sub-segmental embolisms with free main and lobar branches and five patients were diagnosed with embolism within only one affected segment. The perfusion maps showed the perfusion defect mainly by affection on the segmental and more peripheral level. Some perfusion defect was found in any patient suffering from pulmonary embolism (Fig. 1). In case of extensive pulmonary embolism with affection of the main branches, it was possible to see a failure of perfusion in the segments with full occlusion of branches of the pulmonary arteries, with only minimally reduced perfusion in the incompletely obstructed segments, and with preserved perfusion in those without embolism. The perfusion defects correspond to the location of the occlusion of the pulmonary arteries, addition-



**Table 1**  
Behavior templates of perfusion and aeration.

Finding	Perfusion (DE PBV)	Aeration (MinIP)
Central embolism, incomplete arterial occlusion	Normal	Normal
Central embolism, complete arterial occlusion	Segmentary hypoperfusion	Minimally increased
Periferal embolism	Periferal hypoperfusion	Minimally increased
Air trapping	Minor hypoperfusion	Increased
Emphysema – dead space	Hypoperfusion	Extremely increased
Emphysema – spared parenchyma	Hyperperfusion	Relatively decreased
Interstitial edema	Hyperperfusion	Relatively decreased
Inflammation – ground-glass opacity	Hyperperfusion	Opacity
Interstitial lung diseases	Hypoperfusion	Decreased



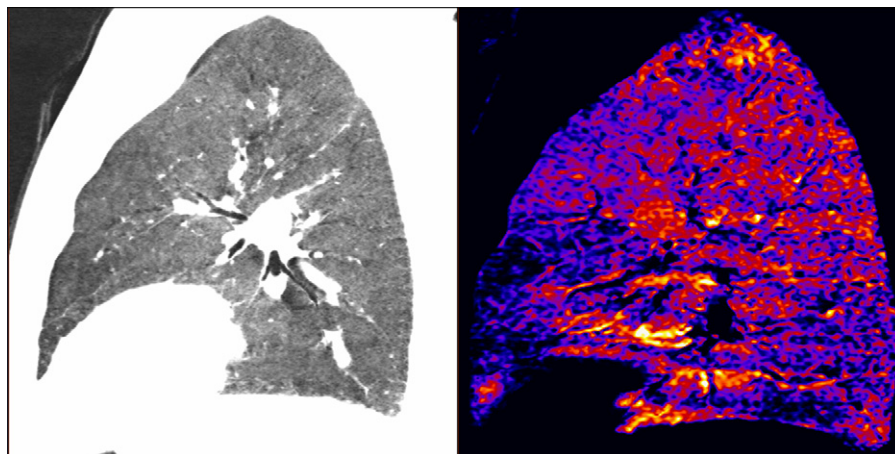
**Fig. 1.** Segmental perfusion defects in pulmonary embolism with minimally increased aeration, comparison of MinIP image (left) and perfusion map (right).

ally we found in two patients with multiple embolism perfusion defects without affection of the segmental branches of pulmonary arteries. Due to the extent of the perfusion changes it was possible to upgrade the embolism as extensive – the cause of the finding was probably micro-emboli behind the spatial resolution (Figs. 2 and 3).

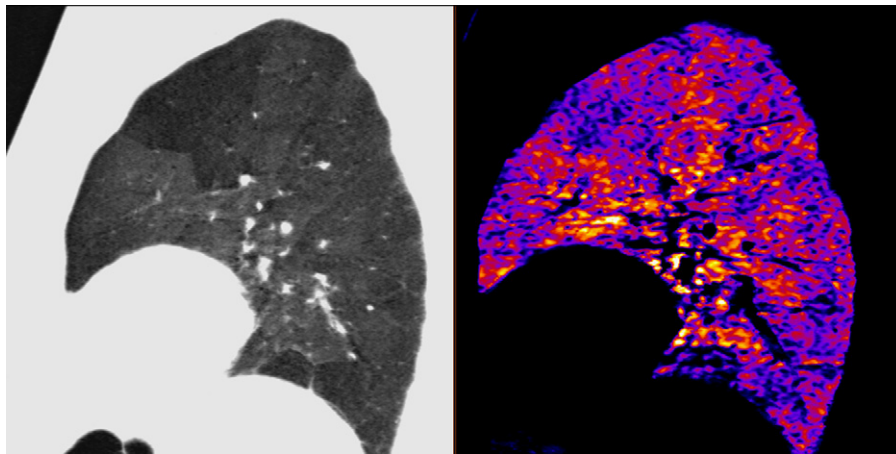
When the MinIP images were evaluated, the density was only minimally reduced in the hypo-perfused areas (due to the decreased of the iodine concentration), or the reduction of perfusion and the reduction of MinIP density were identical – therefore, no significant changes of redistribution of the air content occurred also in three patients with mild signs of centrilobular emphysema.

### 3.2. Air trapping

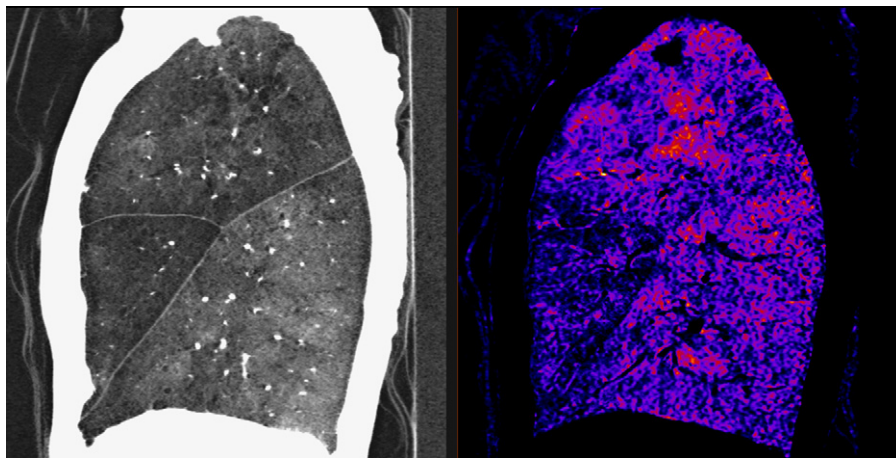
In five patients, it was possible to differentiate changes corresponding to air trapping, even the expiration scans were not conducted. Three patients with obstructive bronchitis, one patient with bronchiolitis and one male patient with asthma were included in our study (the level of the D-dimers was found normal in all of them at a later stage). None of the patients was diagnosed with pulmonary embolism by means of evaluation of the pulmonary artery lumen and its branches on CTA images. Reduction of perfusion in the peripheral pulmonary areas could be differentiated in the perfusion scans with a compensatory mild increase of perfusion in the central part of the pulmonary parenchyma. Reduction of per-



**Fig. 2.** Peripheral perfusion defects in pulmonary embolism with respecting increased air content in affected parenchyma, comparison of MinIP image (left) and perfusion map (right).



**Fig. 3.** Decreased perfusion in the areas of increased aeration in air trapping during bronchitis, comparison of MinIP image (left) and perfusion map (right).



**Fig. 4.** Severe pulmonary emphysema leads to the severe perfusion deficit in areas of dead space, comparison of MinIP image (left) and perfusion map (right).

fusion was not as dramatic as in the case of pulmonary embolism – a typical finding is shown in Fig. 4. By evaluation of the MinIP scans, it was possible to see a mosaic-like increase of the content of air in the peripheral pulmonary parenchyma, which respected the lobulary arrangement of the lungs and the hypo-perfused area. By evaluation of the HRCT scans, dilated bronchial walls were seen on the level of the segmental and sub-segmental generations in both patients.

### 3.3. Emphysema – pulmonary dead space

In 10 cases of affection of the pulmonary parenchyma by emphysema, normal or slightly increased perfusion was observed in areas which were not affected or relatively spared by emphysema. On the other hand, a very significant reduction of the pulmonary perfusion occurred in the areas of increased affection of the pulmonary tissue. Markedly reduced density in the MinIP images matched the areas with reduction of perfusion in the iodine maps. A marked reduction of the pulmonary parenchyma density corresponded to increased dead alveolar space.

### 3.4. Pulmonary edema

Three patients were diagnosed with left heart failure in the phase of interstitial edema with interlobular septal thickening on the HRCT images of the lung parenchyma. Depending on gravitation, hyper-perfusion in the affected area was found in all the

patients in the dorsal part of the lung tissue. The level of perfusion corresponded to higher values compared to the parenchyma without interstitial edema. Reduced aeration was seen during evaluation of the MinIP images in the areas of affected tissue. A typical finding is shown in Fig. 5.

### 3.5. Inflammation

Four patients were diagnosed with pulmonary infection in the phase of intra-alveolar exudation with ground-glass opacification on HRCT images of the lung parenchyma. Hyper-perfusion in the affected area was found in all patients (Fig. 6). The level of perfusion corresponded to higher values compared to the healthy parenchyma. Reduced aeration was seen during evaluation of the MinIP images in the areas of inflammation.

### 3.6. Interstitial lung diseases

Idiopathic pulmonary fibrosis with affection similar to the usual interstitial pneumonia, UIP occurred in three cases of interstitial processes with fibroproduction. In two cases, sarcoidosis was confirmed later in a pulmonary biopsy. Reduced perfusion of the pulmonary parenchyma was found in both cases together with reduced aeration of the pulmonary tissue (Fig. 7). A possible reason for these findings is the traction forces of the fibrous tissue in the interstitium.

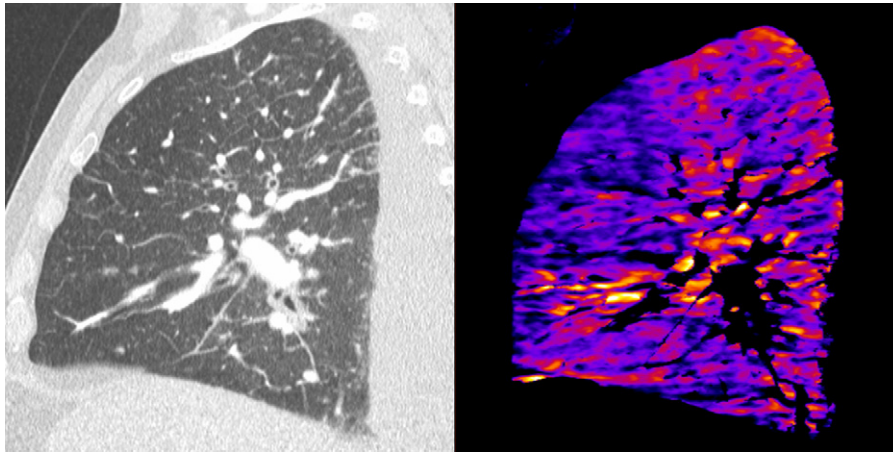


Fig. 5. Dorsal gravitation depended increased perfusion in areas of interstitial edema, comparison of sagittal high resolution image (left) and perfusion map (right).

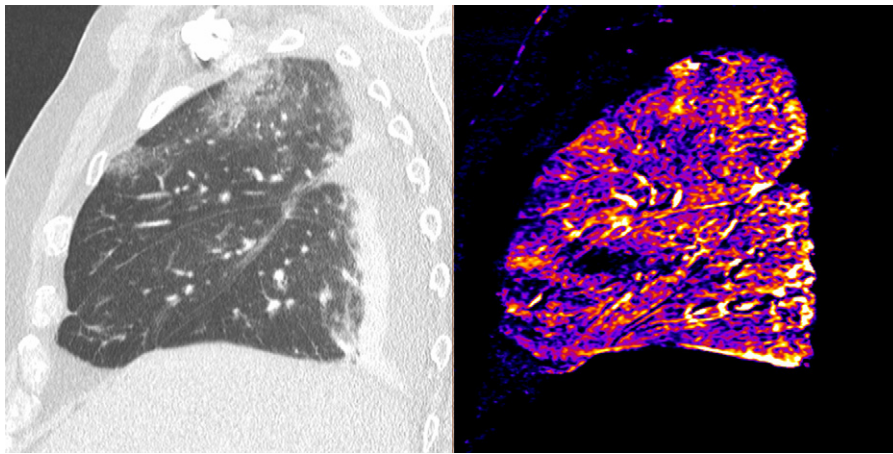


Fig. 6. Locally increased perfusion in areas of inflammation, comparison of sagittal high resolution image (left) and perfusion map (right).

#### 4. Discussion

In our study, we provide a concept of imaging the aeration (term means the static distribution of the air in a given time) and the pulmonary perfused blood volume by means of the distribution of intravascular deposited iodine and intra-alveolar air. The limitation of the study is depending on field of view of 80 kV images restricted to 260 mm so the peripheral rim of parenchyma is left

from dual-energy analysis, this disadvantage could be overcome in next generation of dual-energy capable scanners with increased field of view of second detector sector.

Ventilation–perfusion imaging of the lungs has been used mainly in combined imaging in pulmonary scintigraphy, in which two examinations were performed separately for evaluation of the perfusion and ventilation. The discrepancy in a deficit of distribution of a radiopharmaceutical served as a marker for identification

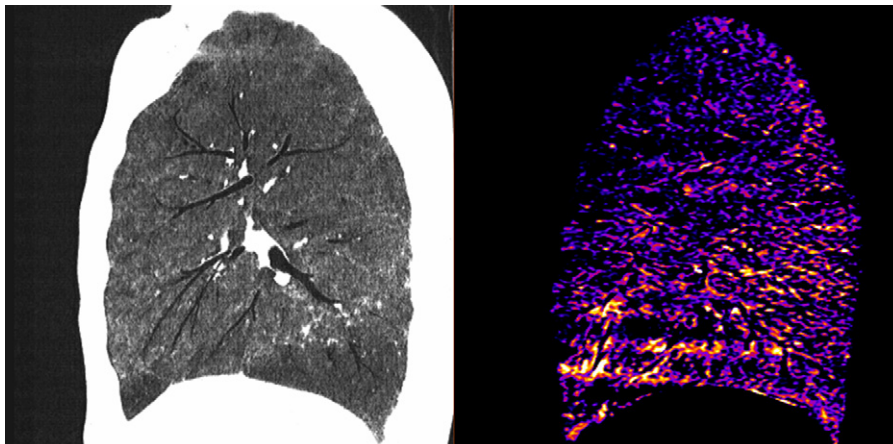


Fig. 7. Diffuse decrease of perfusion in patient with disseminated sarcoidosis involvement of the lung, comparison of MinIP image (left) and perfusion map (right).

of the areas with pulmonary embolism. Established imaging methods use mainly rare elements for evaluation of the ventilation, for example, krypton in ventilation scintigraphy, hyperpolarized helium in magnetic resonance or xenon in computer tomography [3,4]. Use of these gasses (except krypton in nuclear medicine) is expensive and logistically very demanding, and depends on the use of special inhalators and pressurized gas bottles as well.

Imaging pulmonary perfusion using DECT is based on the assumption that the iodine concentration in the arterial phase of imaging the pulmonary parenchyma is mainly caused by intravascular iodine distribution and not by extravascular distribution. Therefore, the iodine distribution map represents only, with a minor simplification, the pulmonary vascular volume map – pulmonary blood perfusion volume (PBPV). The calculation of the iodine distribution map in the pulmonary tissue is based on tissue decomposition of three materials (air–tissue–iodine) by analysis of the data acquired using 140 and 80 kV. The decomposition is possible because the density of air – the predominant substance in the pulmonary parenchyma – is identical for 80 and 140 kV (–1000 HU) [5]. The relative proportion of the tissue density related to iodine can be determined due to its special properties – a very high increase of X-ray attenuation with decreasing tube voltage (80 kV vs. 140 kV). [5,6].

Air is a natural contrast substance in the pulmonary parenchyma in the case of CT. The density of the pulmonary parenchyma depends mainly on its air content. If the minimum intensity projection algorithm MinIP is used, even it depicts the distribution of air in the pulmonary tissue with the effect of suppression of other lung structures, mainly vessels filled by contrast agent [7–9], the reduction of the density could be observed in reduction of the iodine content in the vessels affected by embolism. Application of MinIP reconstructions in the pulmonary tissue highlights those areas with an increased air content compared to the surrounding tissue. The known paradox is that the reduced density of the pulmonary parenchyma is caused by an increased air content which is not ventilated – the alveolar dead space or air trapped in the lung tissue. The hyperventilation of the dyspneic patients prior to the examinations improved the differences in those with air trapping affected lung parts. By the minimal simplification, pulmonary vessels participate minimally in the final low density of the lung tissue. On the contrary, the areas with increased intra-alveolar fluid or the areas of pulmonary consolidation have a high final density, as well as the soft mediastinal tissues or chest wall. By means of MinIP, it is possible to display not the well-ventilated but, conversely, the poorly ventilated areas – the air trapping area of air retention behind the collapsed bronchial tree in expiration or the area in which ventilation impairment is caused by dead alveolar space in emphysema [8,9]. Reduced ventilation is also manifested reactively in the areas with reduced blood perfusion – reactive bronchial constriction and mild reduction of the volume of ventilated air occur in a paradoxically slightly increased volume of air in the pulmonary tissue. By means of different densities in MinIP reconstructions, it is possible to distinguish the areas with limited air exchange from normally ventilated lungs. Although the examinations were performed during mild inspiration, the patients examined due to a suspicion of pulmonary embolism generally hyperventilate due to dyspnea, and therefore, the areas with air trapping are highlighted. CT angiography of the pulmonary artery in expiration can be considered, but it is more stressful for patients with dyspnea.

The physiological and patho-physiological mutual interactions of ventilation and perfusion are very complex [1,2,10,11]. Therefore, it is impossible to simplify them. In order to understand single patho-physiological changes which can be seen during CT examinations displaying both perfusion and ventilation, it is necessary to

consider certain basic procedures that affect pulmonary blood flow [12,13].

Interstitial strengths have a significant influence on perfusion in the capillary circulation as well [14]. The interstitial connective tissue causes high radial traction during inspiration, which causes a collapse of the capillary circulation and dilatation of the vessels with a bigger lumen. This effect is very marked in the interstitial pulmonary processes in inspiration and takes part in the reduction of the perfusion in the affected pulmonary tissue, which can be seen in the perfusion maps in our patients with interstitial affection.

In inflammatory affection of the pulmonary parenchyma, there is, rather, hyper-perfusion in the initial phases due to local inflammatory mediators, and therefore local hyper-perfusion of the pulmonary tissue occurs, which could also be seen on the perfusion maps.

Thieme et al. [15] found that imaging of pulmonary perfusion using DECT is technically feasible and is able to identify perfusion defects; however the comparison with perfusion scintigraphy reveals only 75% sensitivity and 80% specificity per patient. Our own observations confirmed the usefulness of a comparison of the aeration and perfusion especially in cases where no visible pulmonary emboli could be distinguished even in the sub-segmental arteries. In order to overcome limitations in the interpretation of perfusion deficits (as mentioned by Thieme et al.) we routinely used the comparison of aeration (ventilation?) and perfusion images. Using a detailed investigation of the changes in actual cases, we could specify pulmonary affection in more detail, in particular in acute states of dyspnoe or to correctly distinguish reactive impairments of pulmonary circulation from disorders of pulmonary perfusion due to pulmonary embolism. However, it could be possible to differentiate the sites affected by microscopic embolism in pulmonary embolism which have impaired pulmonary perfusion on the basis of obliteration of the microcirculation – the assessments of the perfusion involved the estimation of the severity of pulmonary embolism.

## 5. Conclusion

Imaging of the pulmonary circulation by means of dual-energy CT opens the potential to study pathological changes of circulatory and pulmonary perfusion impairments, our presented work signs the important relations between iodine and air distribution which have to be thought in the interpretation of dual-energy perfusion imaging of the lungs.

## Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

## Acknowledgement

This study was supported by the Czech MSM research project no: 0021620819.

## References

- [1] Fishman AP, editor. The pulmonary circulation: normal and abnormal. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1990.
- [2] Herget J. Pathophysiology of the pulmonary blood vessels in chronic lung disease. *Physiol Res* 1991;40:129–37.
- [3] Chae EJ, Seo JB, Goo HW, Kim N, Song KS, Lee SD, Hong SJ, Krauss B. Xenon ventilation CT with a dual-energy technique of dual-source CT: initial experience. *Radiology* 2008;248(2):615–24.
- [4] Nakagawa T, Sakuma H, Murashima S, Ishida N, Matsumura K, Takeda K. Pulmonary ventilation-perfusion MR imaging in clinical patients. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(4):419–24.

- [5] Johnson TRC, Krauss B, Sedlmair M, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol* 2007;17:1510–7.
- [6] Ferda J, Flohr T, Kreuzberg B. Tissue imaging with dual-energy computed tomography – initial clinical experience. *Ces Radiol* 2008;62:11–22.
- [7] Satoh S, Kitazume Y, Taura S, Kimura Y, Shirai T, Ohdama S. Pulmonary emphysema: histopathologic correlation with minimum intensity projection imaging, high-resolution computed tomography, and pulmonary function test results. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(4):576–82.
- [8] Satoh S, Ohdama S, Shibuya H. Sliding thin slab, minimum intensity projection imaging for objective analysis of emphysema. *Radiat Med* 2006;24(6):415–21.
- [9] Endo S, Murayama F, Hasegawa T, Sohara Y, Fuse K. Helical computed tomographic minimum-intensity projection of a slit in an airway obstruction. *Ann Thorac Surg* 1999;67(3):847–9.
- [10] Cope DK, Grimbert F, Downey JM, et al. Pulmonary capillary pressure: a review. *Crit Care Med* 1992;20:1043–56.
- [11] Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, et al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during episode of peripheral edema. *Chest* 1994;105:1377–82.
- [12] Hoffman EA, Chon D. Computed tomography studies of lung ventilation and perfusion. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(6):492–8.
- [13] Harris B, Bailey DI, Chicco P, et al. Objective analysis of whole lung and lobar ventilation/perfusion relationships in pulmonary embolism. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008:14–26.
- [14] Strickland NH, Hughes JM, Hart Da, et al. Cause of regional ventilation perfusion mismatching in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a combined CT and scintigraphic study. *AJR* 1993;161(4):719–25.
- [15] Thieme VF, Becker CR, Hacker M, et al. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion—correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol* 2008;68(3):369–74.