

**Biomedicínské technologie v neuroonkologii:
MOLEKULÁRNÍ A BUNĚČNÉ ZOBRAZOVÁNÍ
IN VIVO U NÁDORŮ MOZKU**

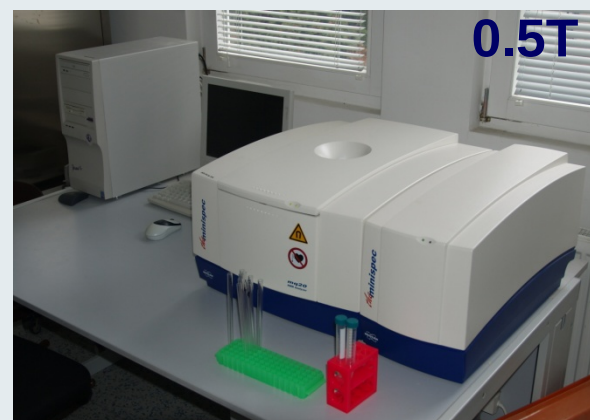
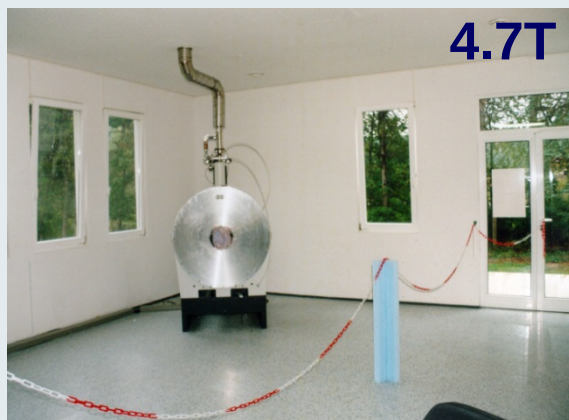
Hradec Králové 1. 12. 2022

Milan Hájek, Dita Pajuelo
MR spektroskopie, ZRIR, IKEM Praha

- Molekulární a buněčné zobrazování
- Molekulární a buněčné zobrazování – kontrastní látky
- Molekulární a buněčné zobrazování – MR spektroskopie
- MR spektroskopie mozku (nejen tumorů)
- MR techniky a jejich koregistrace
- Nové možnosti

MR skupina, ZRIR IKEM, Praha

<https://mrs.ikem.cz>



Siemens Avanto FIT 1.5T

Siemens VIDA 3T

Bruker Biospec 4.7/20

Bruker Minispec 0.5T-1T

Molekulární a buněčné zobrazování

**diagnostická metoda založená
na pozorování buněk a
molekulárních struktur *in vivo*
pomocí různých zobrazovacích modalit
a s použitím nových diagnostických
a terapeutických markerů a technik**

Molekulární a buněčné zobrazování

Základní postupy

Přímé pozorování molekulárních struktur

Optické metody

MR spektroskopie

Nepřímé pozorování (PET, SPECT, MR, US...)

využití vazby mezi buněčnou strukturou
a markerem (endo- nebo exogenní látkou)

SPECIFICKÉ KONTRASNÍ LÁTKY

Buněčné transplantace

STEM cell research opens new possibilities for repairing the nervous system

(Rosario C.M. et al. 1997, Lu D et al. 2001, Nakano K. et al. 2001...etc)

Buněčné MR zobrazování Prelabeling of cells by contrast agents in vitro
before transplantation and in vivo observation
of their fate

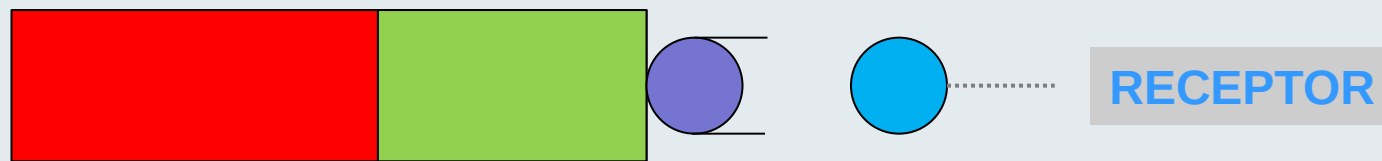
For review: Modo M et al. Molecular Imaging 4:143-164, 2005

Metabolický profil
in vivo MR spektroskopii

Production of endogenous compounds,
changes in metabolite concentrations

Bollard ME et al. 2005

Molekulární a buněčné značení



NOSIČ

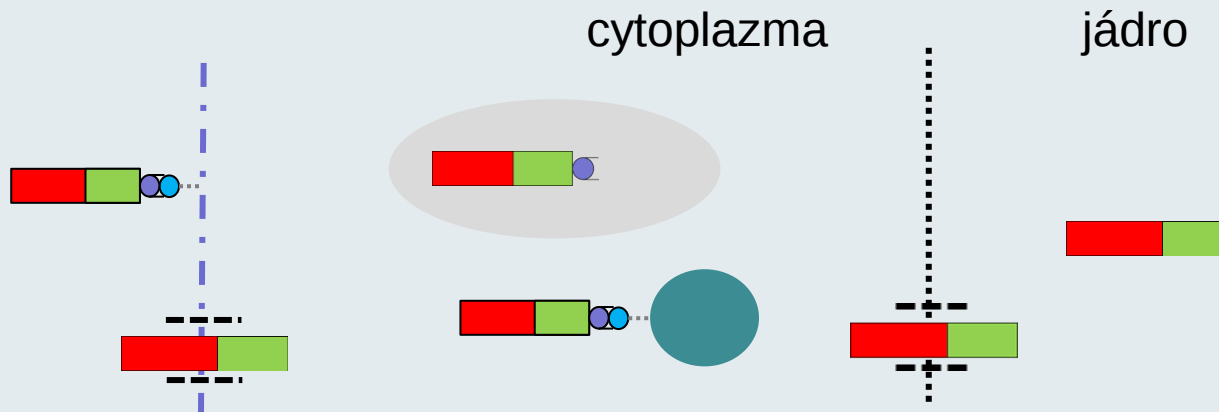
Fe nanočástice
Ln komplexy...
atd.

LIGAND

povrch nanočástice
Komplex...

ZNAČKA

Funkční skupina
specifická sloučenina...



Endocytóza: fagocytóza, pinocytóza, endocytóza zprostředkovaná receptory

Zobrazování mozku

Strukturní – sledování struktury mozku, tj. kontrastu mezi různými tkáněmi

CT – výpočetní tomografie

MR – magnetická rezonance

US – sonografie

Funkční – sledování mozkové činnosti – metabolismus
– funkce

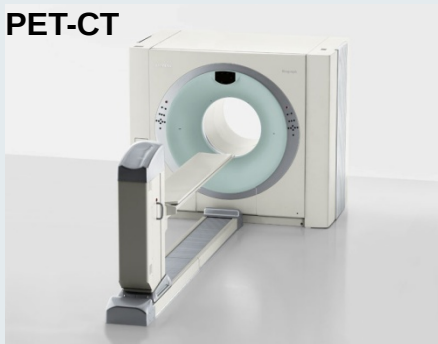
fMR, MRS, MR difúze, MR perfúze ...

PET

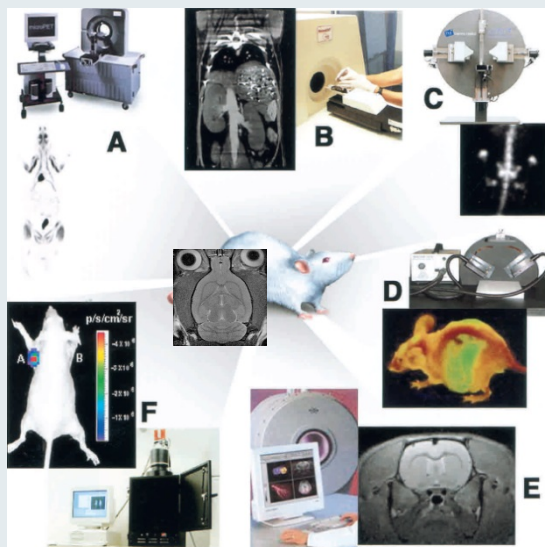
SPECT

Neuroradiologické zobrazovací metody

PET-CT



pozitronová emisní
tomografie - PET



SPECT-CT



jednofotonová
emisní výpočetní
tomografie - SPECT



počítačová tomografie
CT



magnetická rezonance
MR



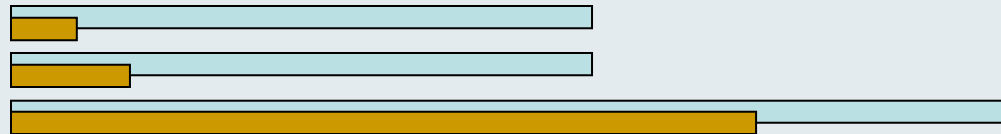
ultrazvuk - US

Molekulární zobrazování

Citlivost	Nízká		Vysoká	
Detekční oblast	orgány	tkáňové struktury	buňky	molekuly

Radioizotopy

- Gamma kamera
- SPECT
- PET



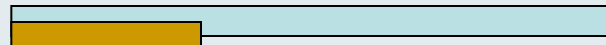
MR

- MR zobrazování(MRI)
- MR spektroskopie(MRS)
- MRI s kontrastními látkami



CT

- CT s kontrastními látkami



Optické zobrazování

- Fluorescence
- Bioluminiscence



Zobrazovací techniky - klinické

	EM spectrum	resolution	Sensitivity	λ , f	cost
PET	γ rays (high energy)	10 mm	10^{-11} - 10^{-12} mol/L	>0.01 nm >40000THz	\$\$\$\$
SPECT	γ rays (lower energy)	15 mm	10^{-11} - 10^{-12} mol/L	>0.01 nm >40000THz	\$\$\$
OPTICAL Bioluminescence	visible	3-5 mm	10^{-15} - 10^{-17} mol/L	300GHz- 380THz 360-790nm	\$
OPTICAL Bioluminescence	visible IR	3-5 mm	10^{-9} - 10^{-12} mol/L	700-900nm 300GHz- 380THz	\$\$
MRI	radiowaves	1 mm	10^{-3} - 10^{-5} mol/L	60-300 MHz 5-0.4m	\$\$\$\$
MRS	radiowaves	1 cm	10^{-2} - 10^{-3} mol/L	60-300 MHz 5-1m	\$\$\$\$
CT	X-ray	0.5 mm	?	10-0.01 nm 40000THz	\$\$
US	hf sound	1cm	?	20Hz-20kHz ~km $\lambda = 2.998 \cdot 10^8 \text{ m/s} \cdot f[\text{Hz}]$	\$

MR a PET diagnostika tumorů



MRI

Struktura (T1,T2 obrazy)

fMRI, DWI

rCBF Regional Cerebral Blood Flow

rCBV Relative Cerebral Blood Volume

PET (SPECT)

Metabolismus glukózy

Transport aminokyselin

Proliferace

Hustota receptorů

Koncentrace léčiv

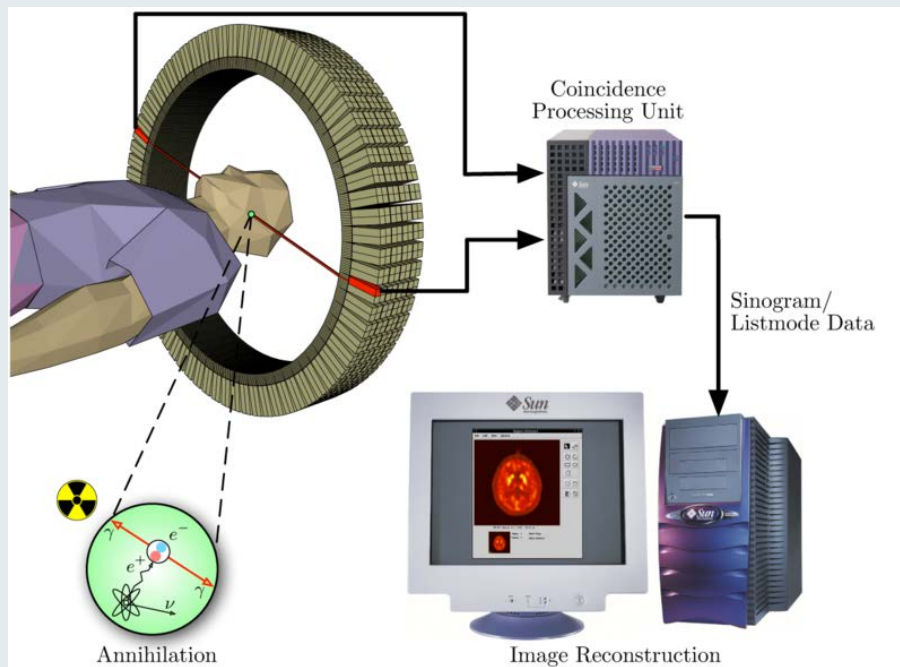
MRS/CSI

pH tkání, hypoxie

Koncentrace metabolitů

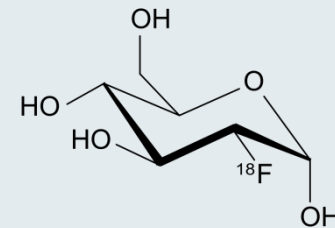
Pozitronová emisní tomografie - PET

1974 - 1. PET pacienta (Michael E. Phelps)



1. $^+e + ^-e \longrightarrow \gamma$ záření

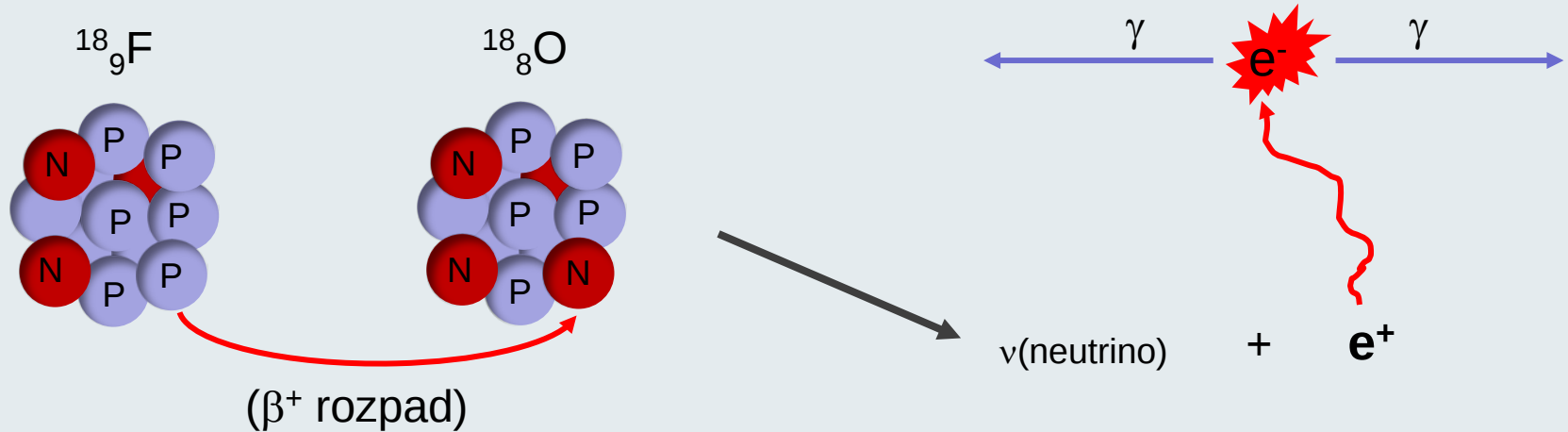
2. metabolismus glukózy



Fluorodeoxyglukóza (^{18}F FDG) –

• 2-deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glukosa

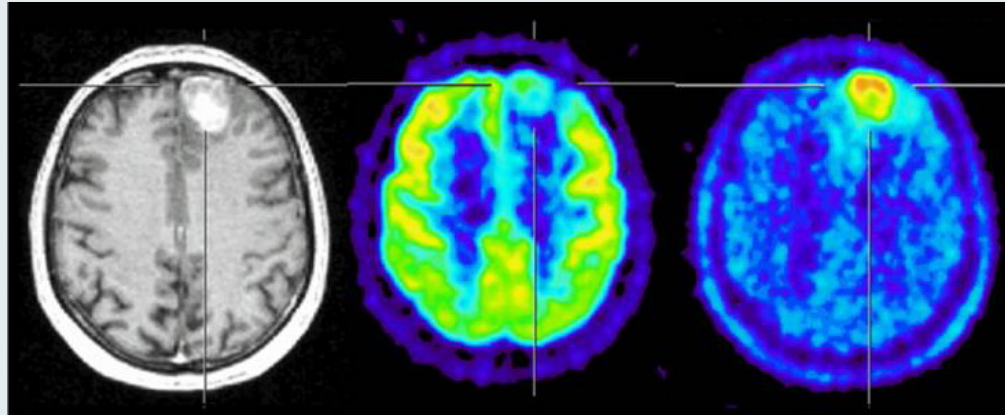
Pozitronová emisní tomografie - PET



glukóza → glukóza $\rightleftharpoons$ glukóza-6-fosfát $\rightleftharpoons$ buněčný metabolismus

18F-FDG → 18F-FDG $\rightleftharpoons$ 18F-FDG-6P $\not\rightleftharpoons$ buněčný metabolismus

Pozitronová emisní tomografie - PET



MRI T1

^{18}F FDG

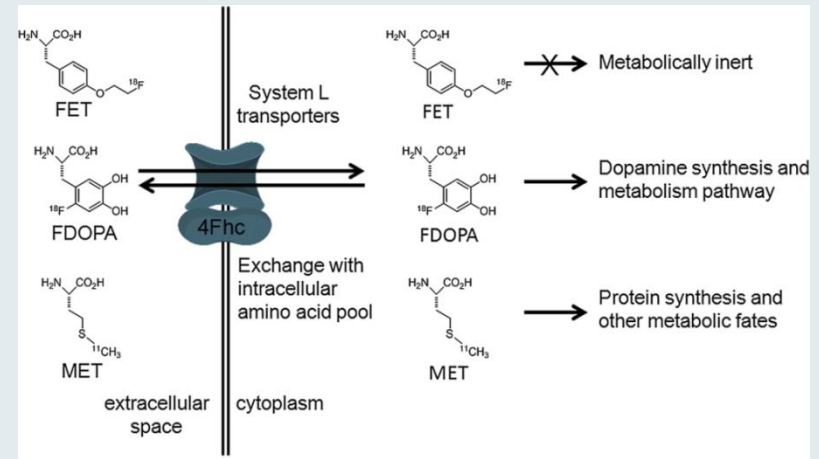
FET

Aminokyseliny ^{18}F , ^{11}C :

FET (^{18}F Fluoroethyl-L-Tyrosine)

FDOPA (6-(^{18}F)-L-DOPA)

MET (methionin ^{11}C)

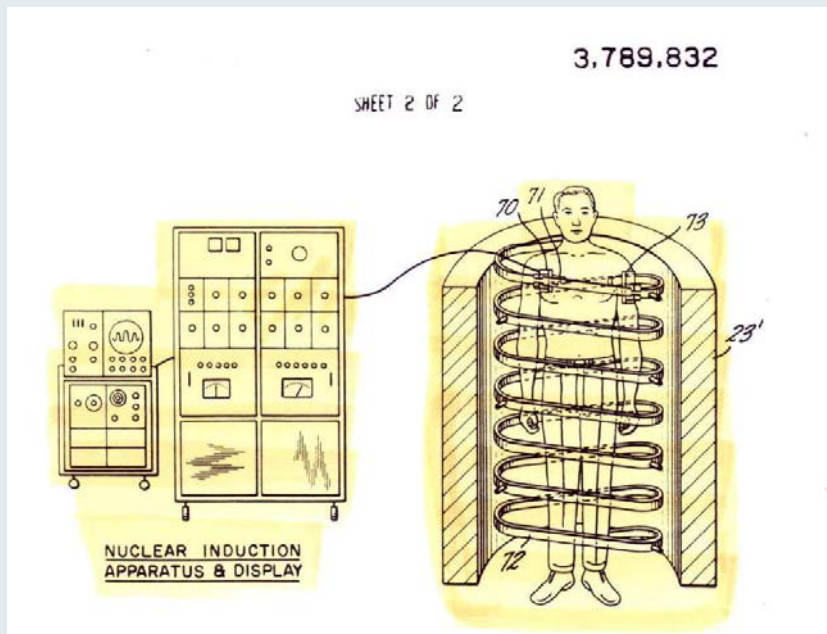


Magnetická rezonance – MR

1945 – objev nukleární magnetické rezonance

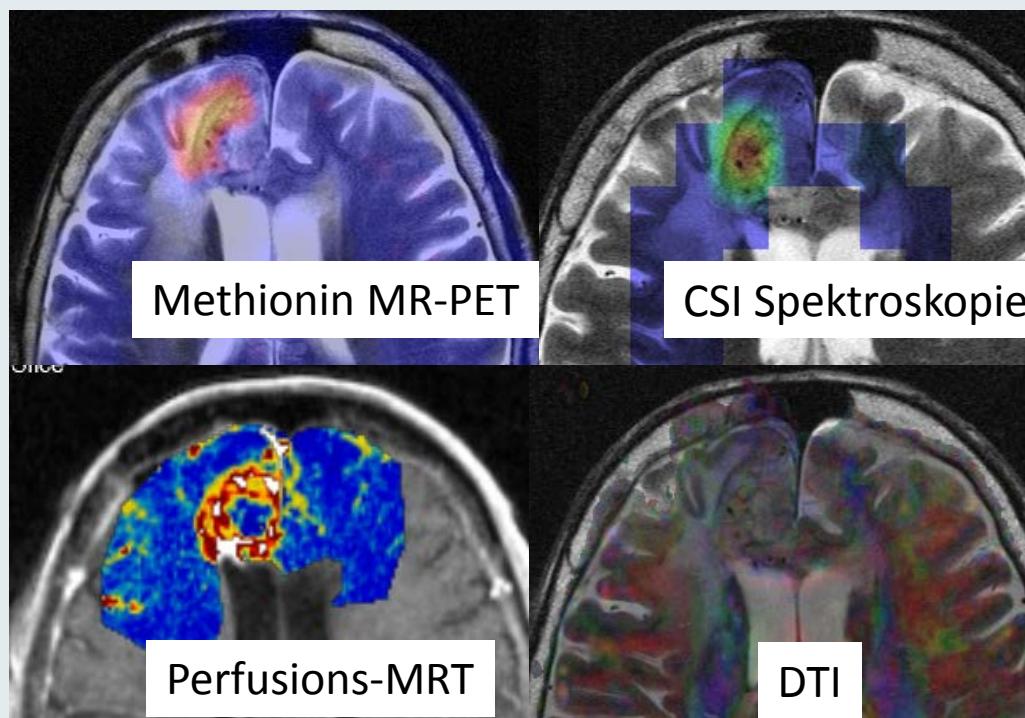
1971-1975 – první zobrazovací experimenty

Vytvoření mapy intenzity signálu metabolitů (zejména vody) za použití gradientů magn. pole

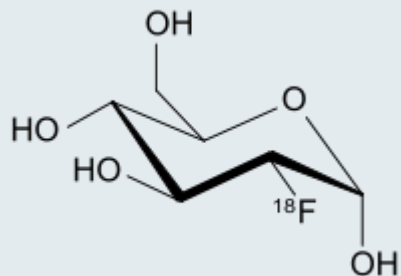


Od roku 2010 – klinické testy hybridního PET–MR

- ekonomika provozu ?
- význam pro pacienty a výzkum ?



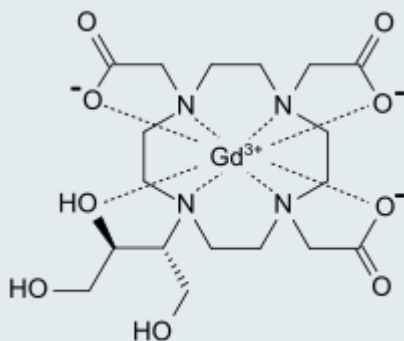
MI – koncentrace KL (probe)



MV 181,14

potřebné množství pro „zviditelnění“ u
člověka $\approx 10\text{-}20\text{ ng}$

18F - fluorodeoxyglukóza



MV 604.72

Dóza 0,1-0,2 mmol/kg

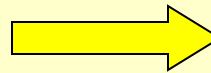
Na 70 kg člověka $\approx 10\text{g}$

GADOVIST

MR molekulární zobrazování

Přímé pozorování

- MR zobrazování
- **MR spektroskopie**



Nízká citlivost

Nepřímé pozorování

- Kontrastní látky
- **Specifické kontrastní látky**



Zvýšení citlivosti
specificity

Konstrukce kontrastních látek

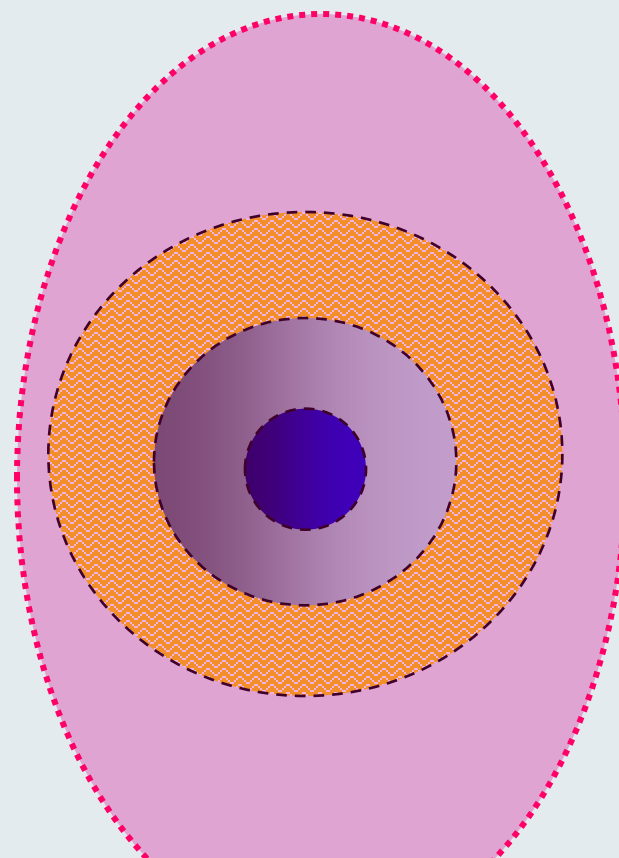
(nespecifické, specifické, buněčné)

Jádro (nanočástice Fe, molekuly s Ln...)
(zdroj změn magnetického pole)

povrch
(kontrola základních biochemických parametrů)

ligandy
(kontrola připojení k buňkám)

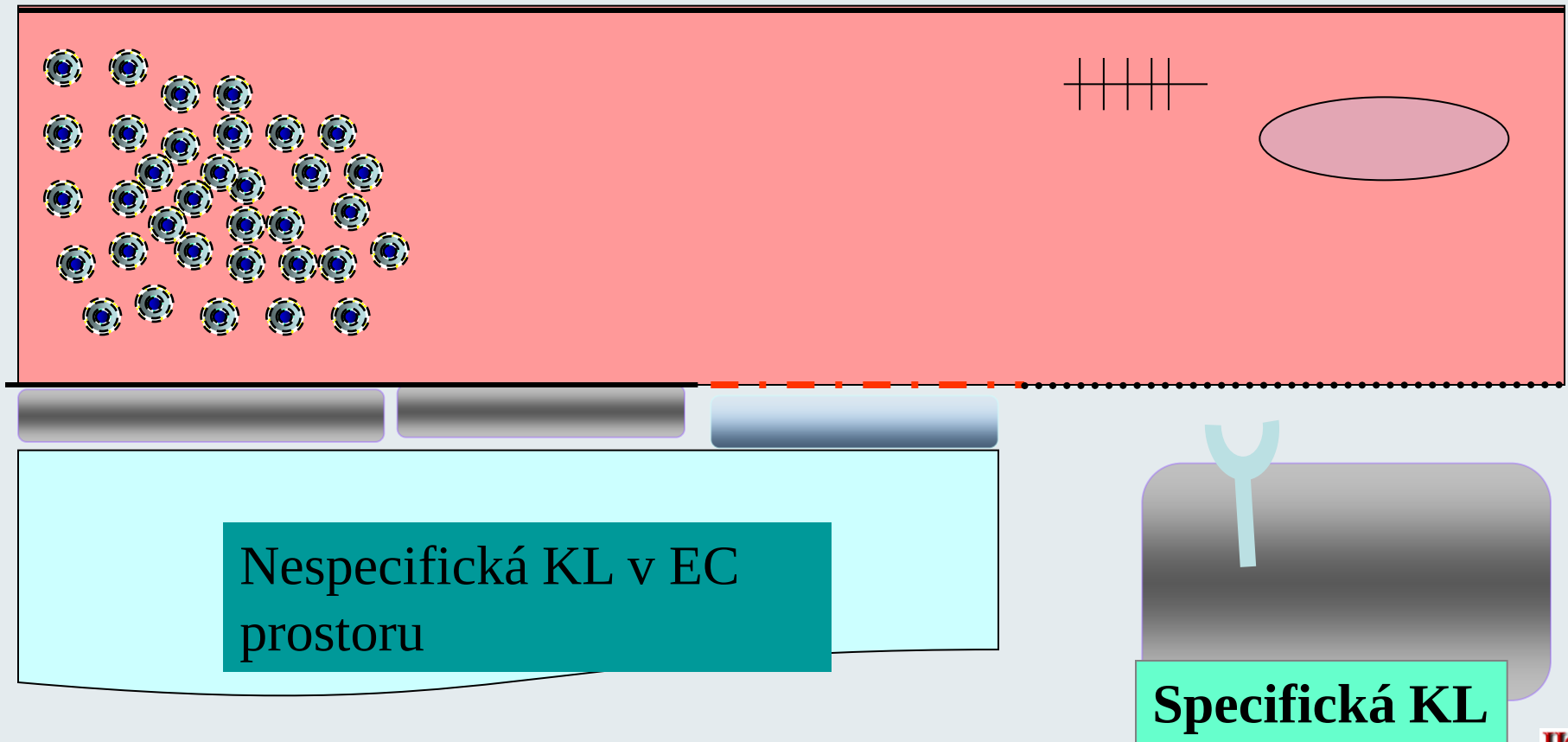
SPECIFICKÁ KONTRASTNÍ LÁTKA



+ Buňky → Buněčná kontrastní látka

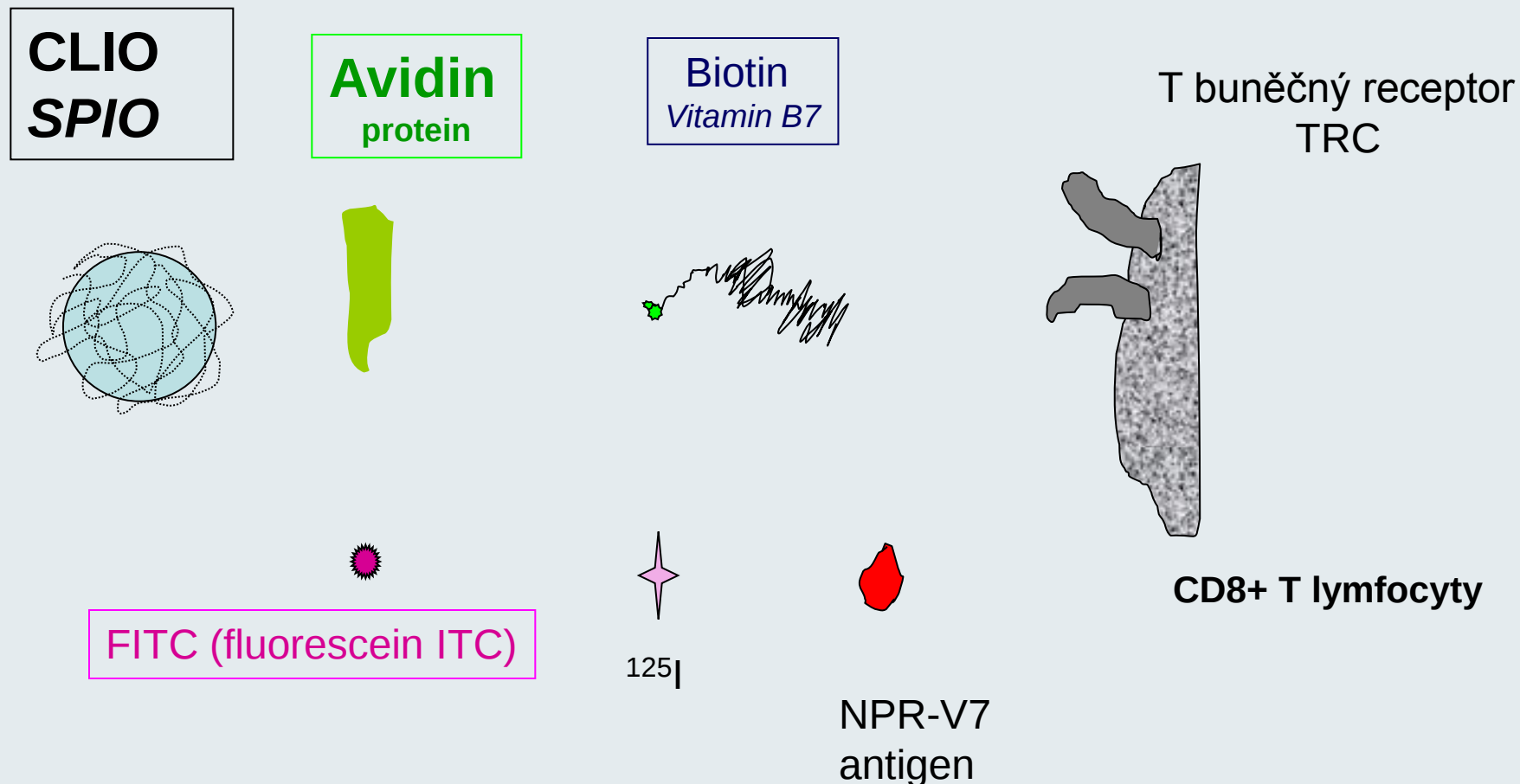
Transport KL v těle

Vazba na makromolekuly - angiografie s KL



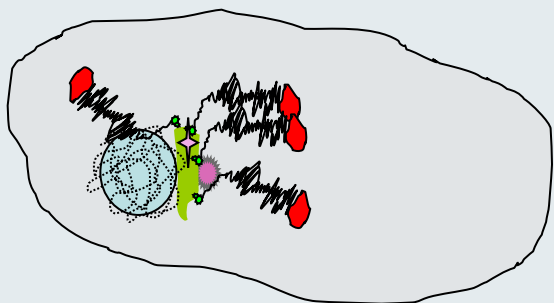
Buněčné KL - “chytré KL”

CLIO-NRP-V7 + FITC + ^{125}I $\Rightarrow$ MR+Optické+Isotopové

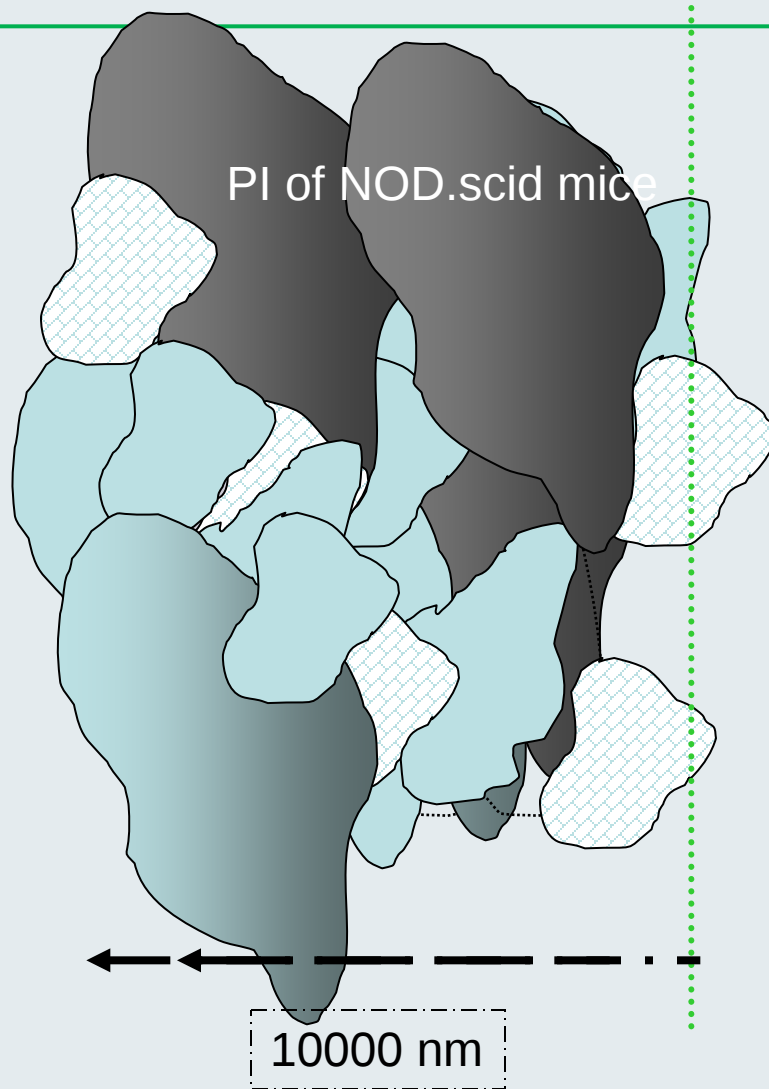


Infiltrace označených 8.3-CD8⁺ buněk do pankreatických ostrůvků

CLIO-NRP-V7-labeled
8.3-CD8⁺ T-cells



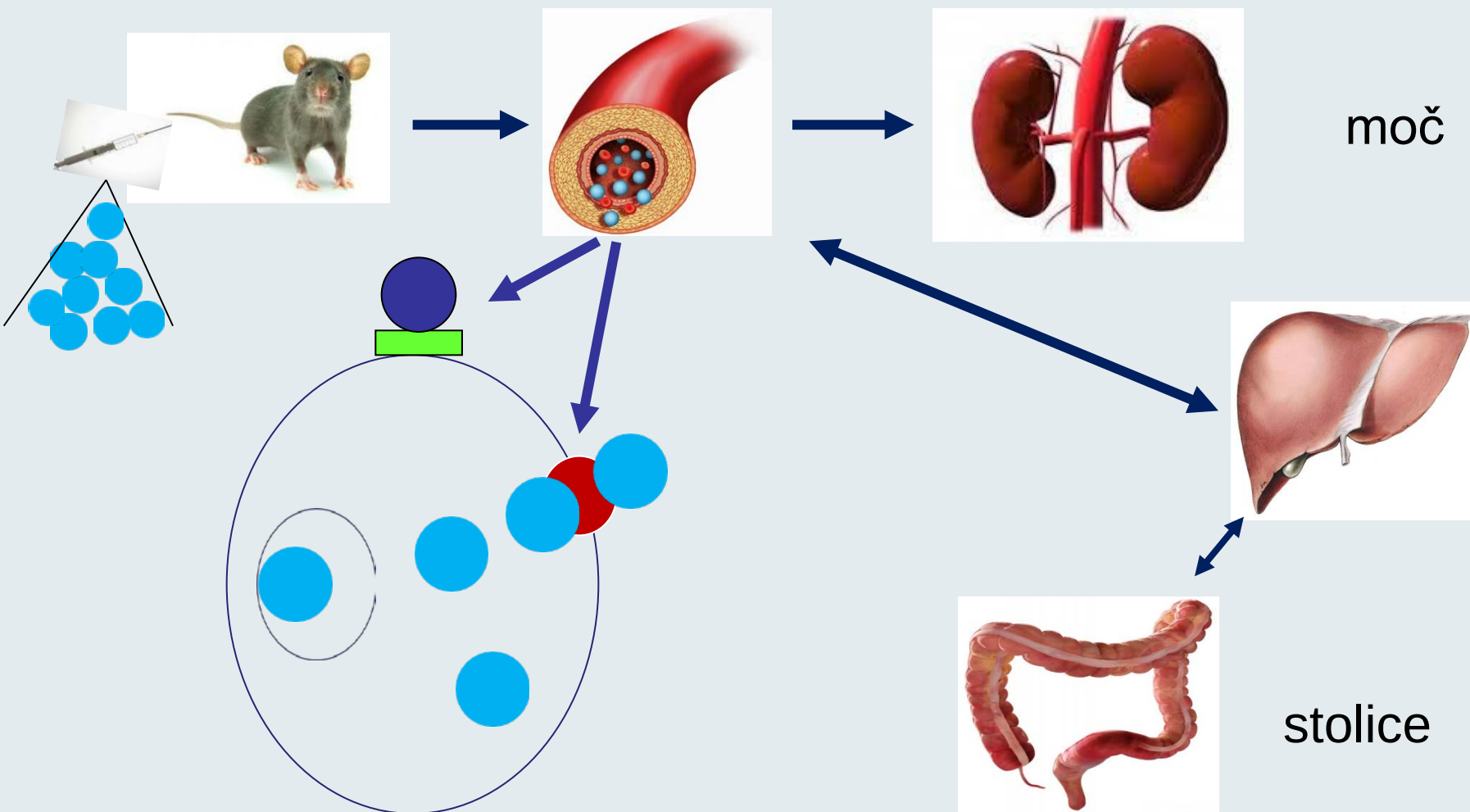
120 nm



PI of NOD.scid mice

10000 nm

Osud markerů



Kontrastní látky (KL)

(nespecifické, buněčné, molekulární)

Injekce kontrastní látky do těla změní relaxační časy molekul vody. Výsledek je změna kontrastu v MR obraze.

- **Struktura kontrastních látek**
 - Paramagnetické KL
 - Superparamagnetické KL
- **MR buněčné KL**

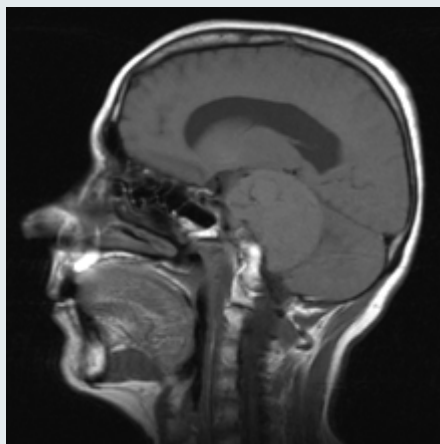
Molekulární zobrazování

Kontrastní látky

Relaxivita (R_1 , R_2) = $1/T_1$, $1/T_2$



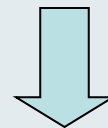
T1
obraz



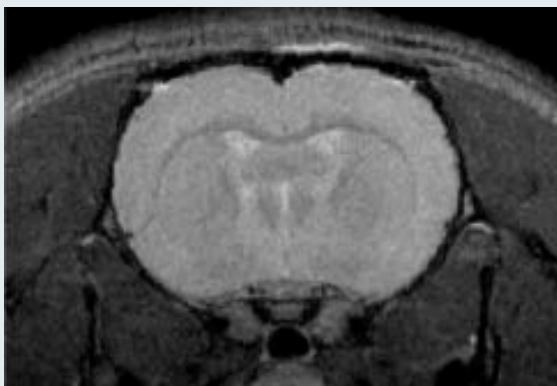
+ KL



T1



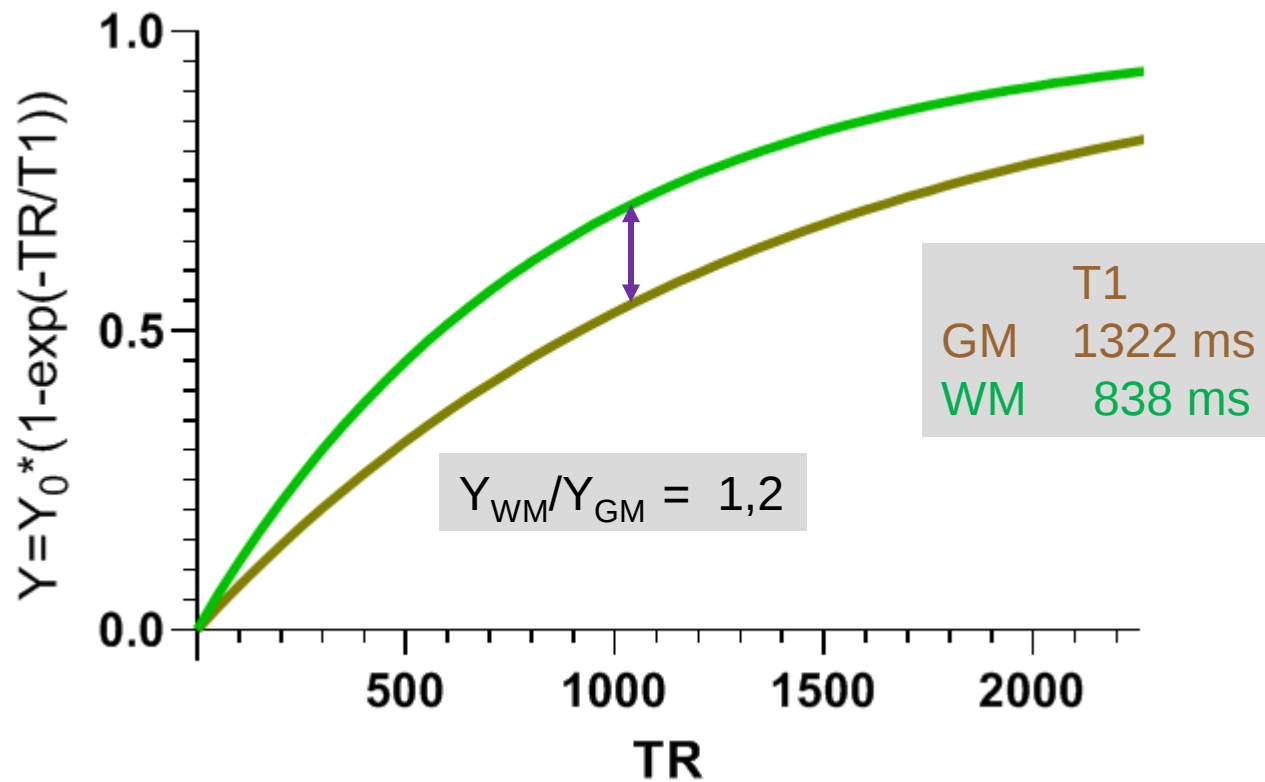
T2
obraz



T2

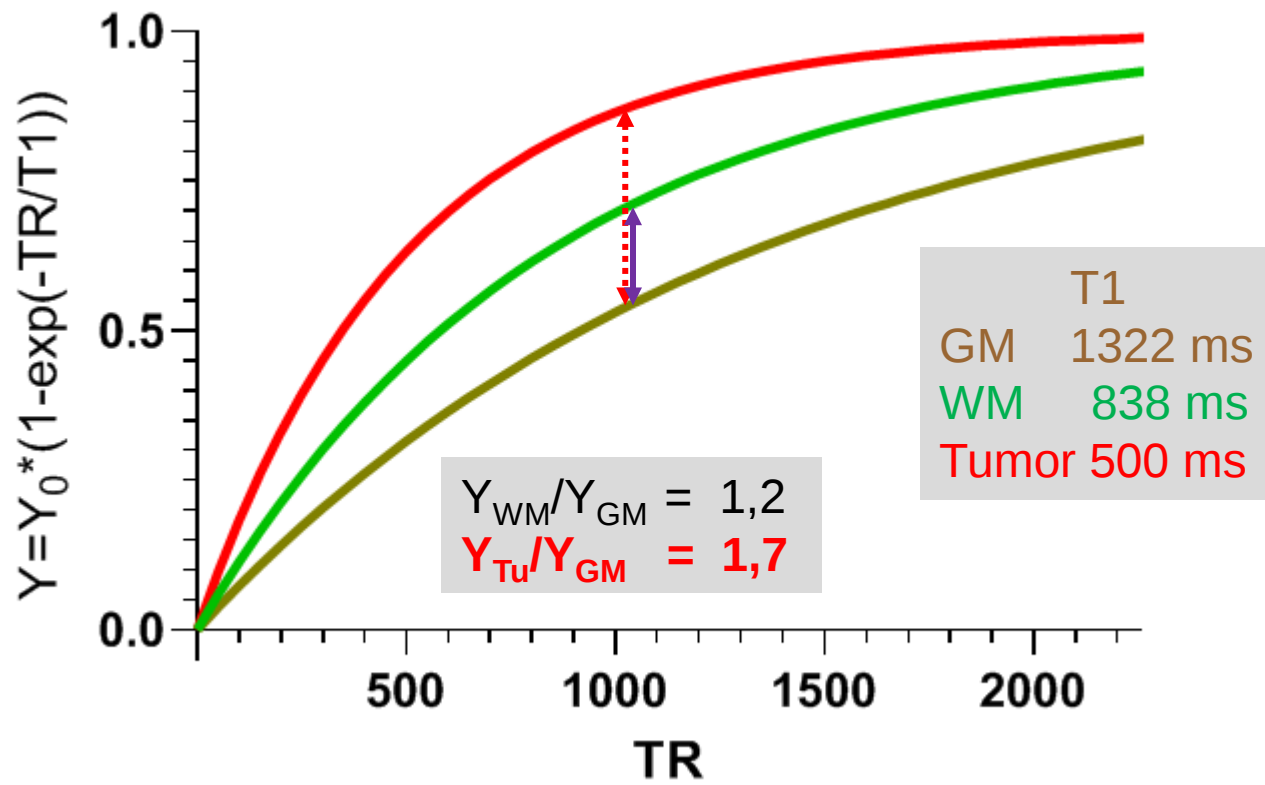


T1 vážený obraz

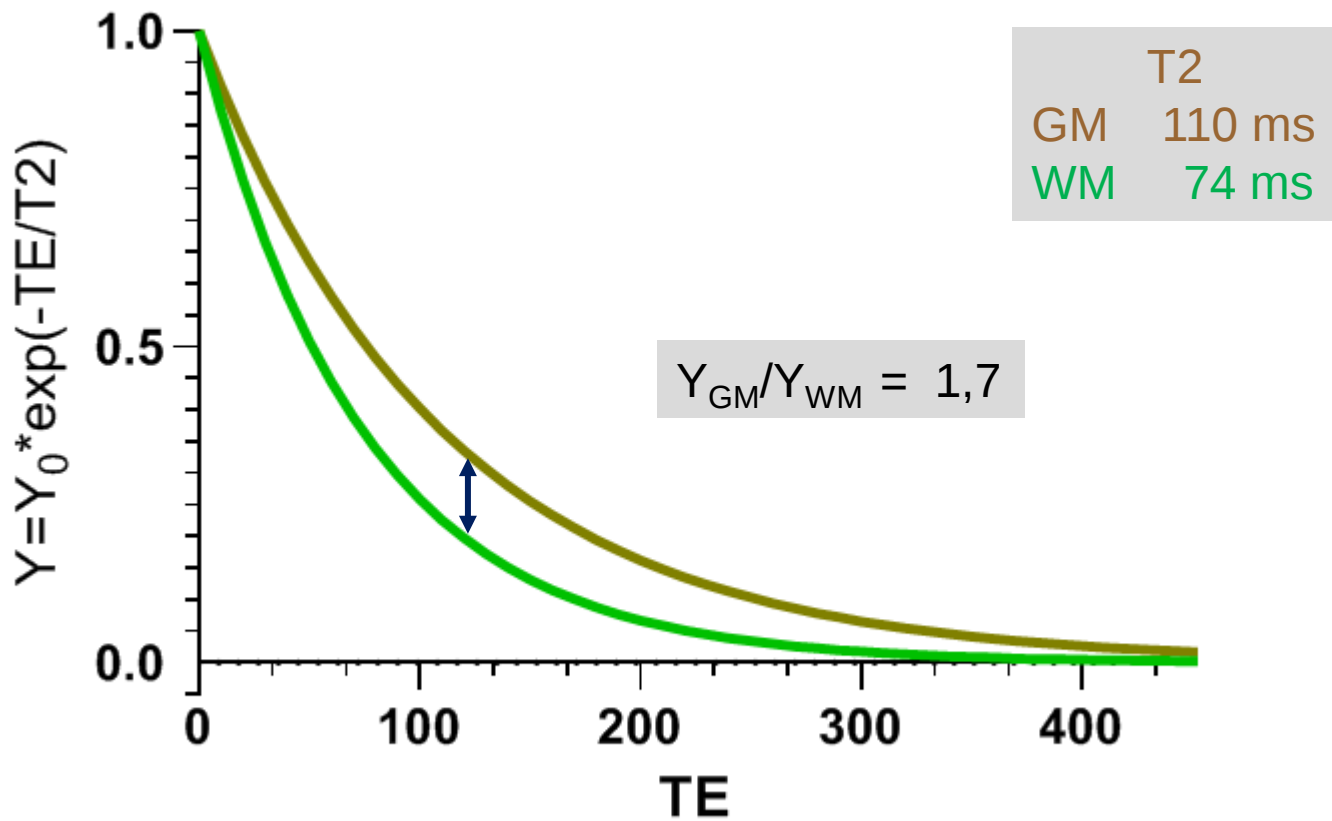


T1 vážený obraz

- + kontrastní látka

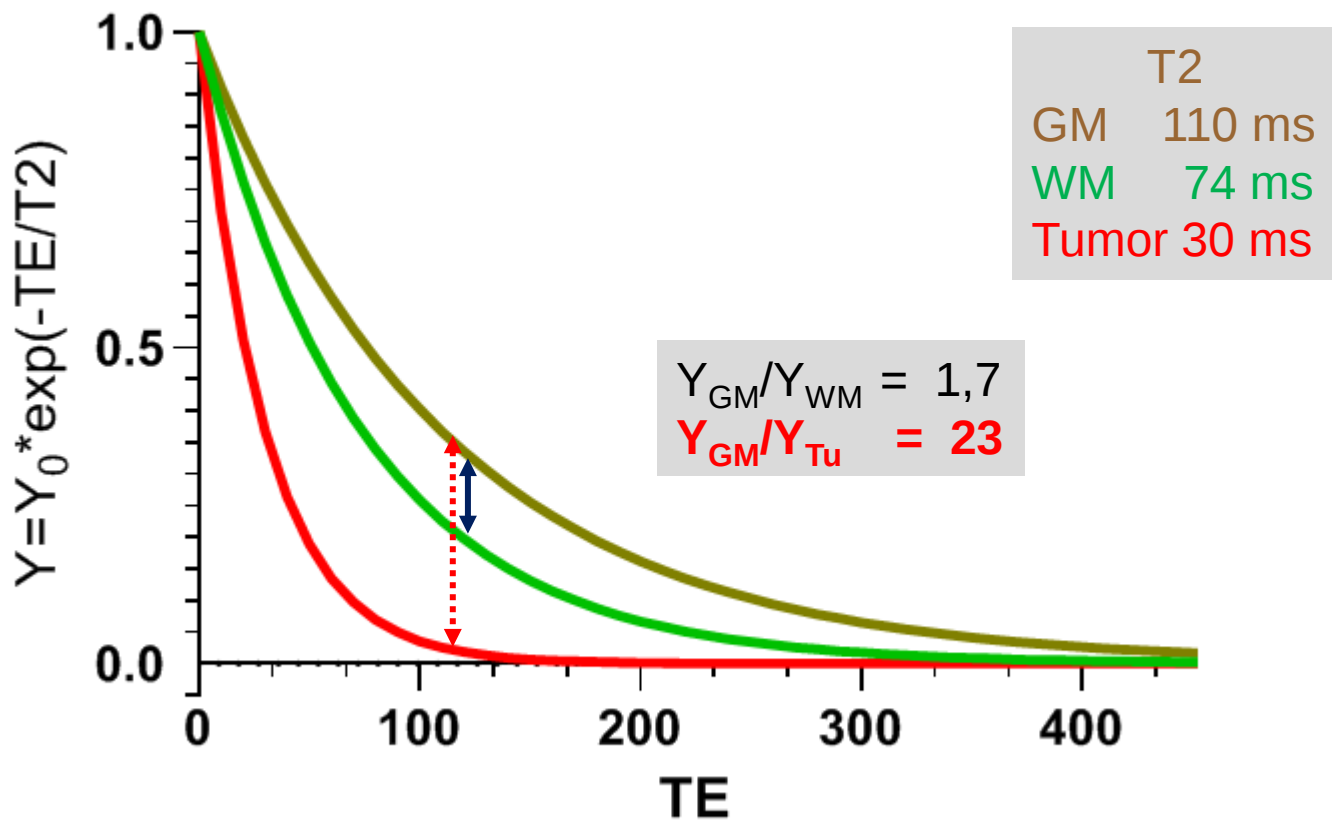


T2 vážený obraz



T2 vážený obraz

- + kontrastní látka



Relaxivita (R) - je vlastnost kontrastních látek měnit relaxaci vody v závislosti na jejich koncentraci

$$R_1 [s^{-1}] = T_1 [s^{-1}] = 1/T_1^0 + [C_{kl}]^* r_1$$

$$R_2 [s^{-1}] = T_2 [s^{-1}] = 1/T_2^0 + [C_{kl}]^* r_2$$

r - molární relaxivita [$s^{-1} \text{ mol}^{-1}$]

C_k - koncentrace kontrastní látky

Magnetické materiály pro konstrukci KL

Relativní magnetická susceptibilita χ_r

• Diamagnetické	-1
• Paramagnetické	+10
• Superparamagnetické	+5000
• Ferromagnetické	+25000

Paramagnetický ion - ^{64}Gd

Orbitaly

K	1s	
L	2s 2p	
M	3s 3p 3d	
N	4s 4p 4d 4f	
O	5s 5p 5d 5f	
P	6s 6p 6d	
Q	7s	

Relaxivita kontrastních látek

$$R = R1 + R2 = 1/T1 + 1/T2 \quad [\text{mM}^{-1} \text{ s}^{-1}]$$

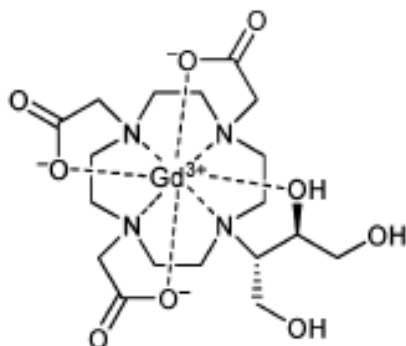
$$R2 > R1$$

	R1	R2
Gd ³⁺ cheláty	~ 4	~ 6
Ln ³⁺ , Fe ³⁺ makromol	> 10	> 10
Fe nanočástice	~ 20	~100

Pozitivní kontrastní látky

cheláty Gd(3+)

Makrocyclic - neiontové

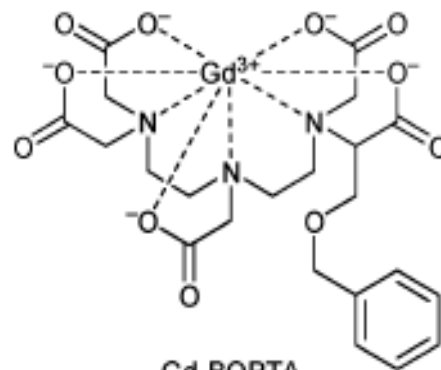


Gd-BT-DO3A
Gadovist®
(Schering)

Gadovist

$R_1 = 5,3 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$

Lineární - iontové



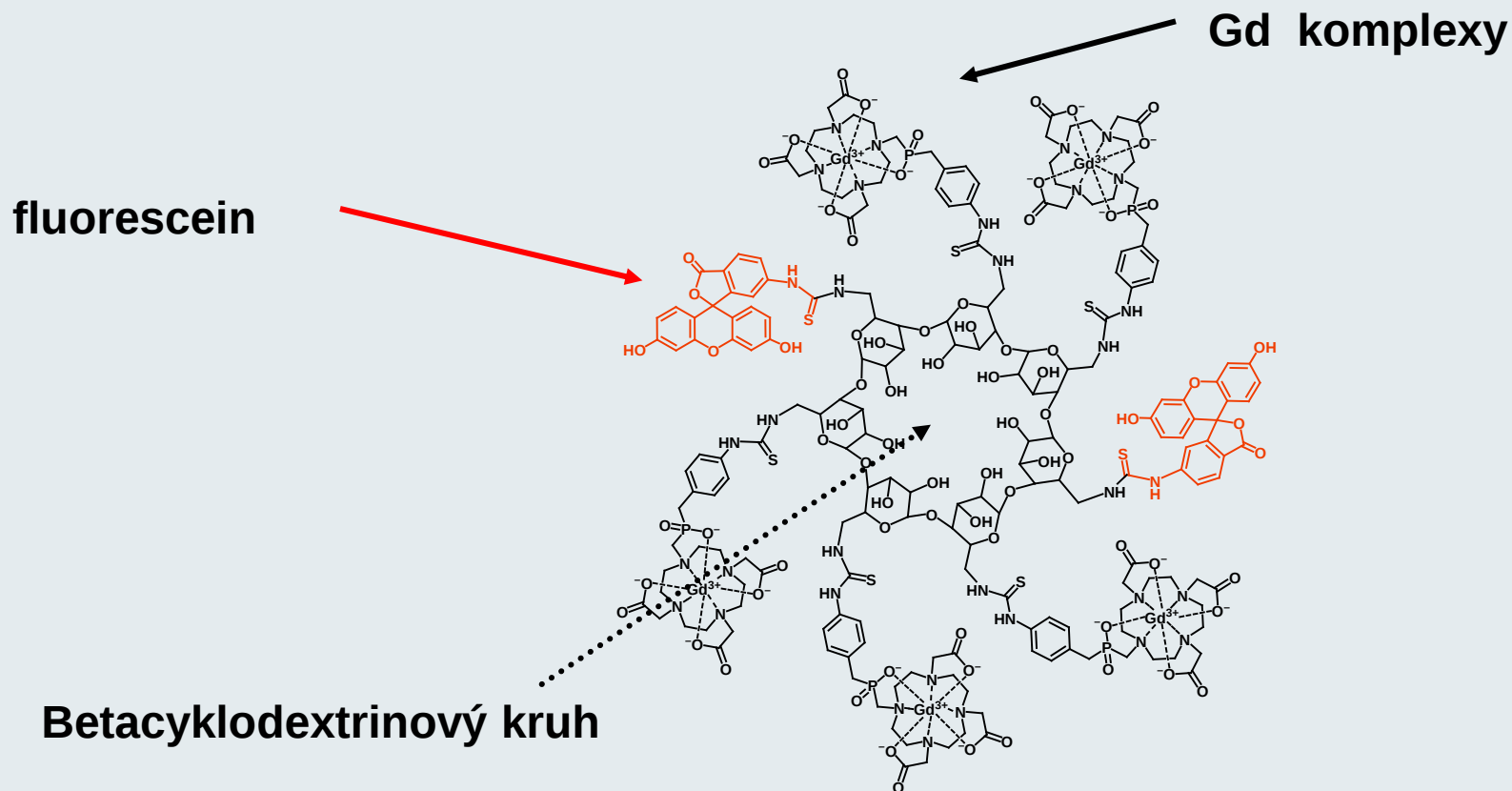
Gd-BOPTA
MultiHance®
(Bracco)

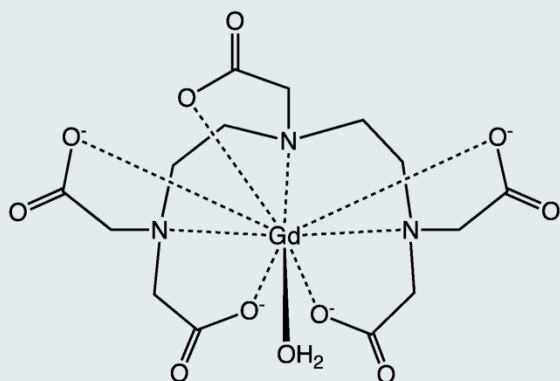
MultiHance

$R_1 = 6,7 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$

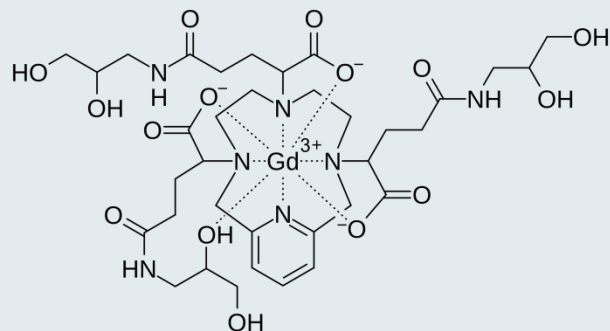
Pozitivní kontrastní látky bimodální KL

Bimodální kontrastní látka: $R_2 \ 22 \text{ s}^{-1}\text{mmol}^{-1}$





1988 Magnevist GdDTPA
(gadopentetate dimeglumine)



Brand Name	T1 Relaxivity (L/mmol-s)	T2 Relaxivity (L/mmol-s)
Magnevist®	4.1	4.6
MultiHance®	6.3	8.7
Omniscan™	4.3	5.2
Dotarem®	3.6	4.3
ProHance®	4.1	5.0
Gadavist®	5.2	6.1
Eovist®	6.9	8.7
Vueway™	12.8	15.1

- 2022 - Vueway (Elucirem Gadopiclemol)

Studie efektů Gd KL kolem roku 2000

nefrogenní systémová fibróza

Vyskytuje se asi u 3,5% pacientů s renálním onemocněním, kteří dostali při vyšetření Gd kontrastní látku

Doporučení Evropské lékové agentury (EMA/625317/2017)
o omezení používání Gd kontrastních látek s lineární
chelátovou vazbou



Hledání nových kontrastních látek T2 (Fe ...)

Možnost MR zobrazování jader ^{19}F , ^{31}P , ^{23}Na ...

Rozvoj teranostiky

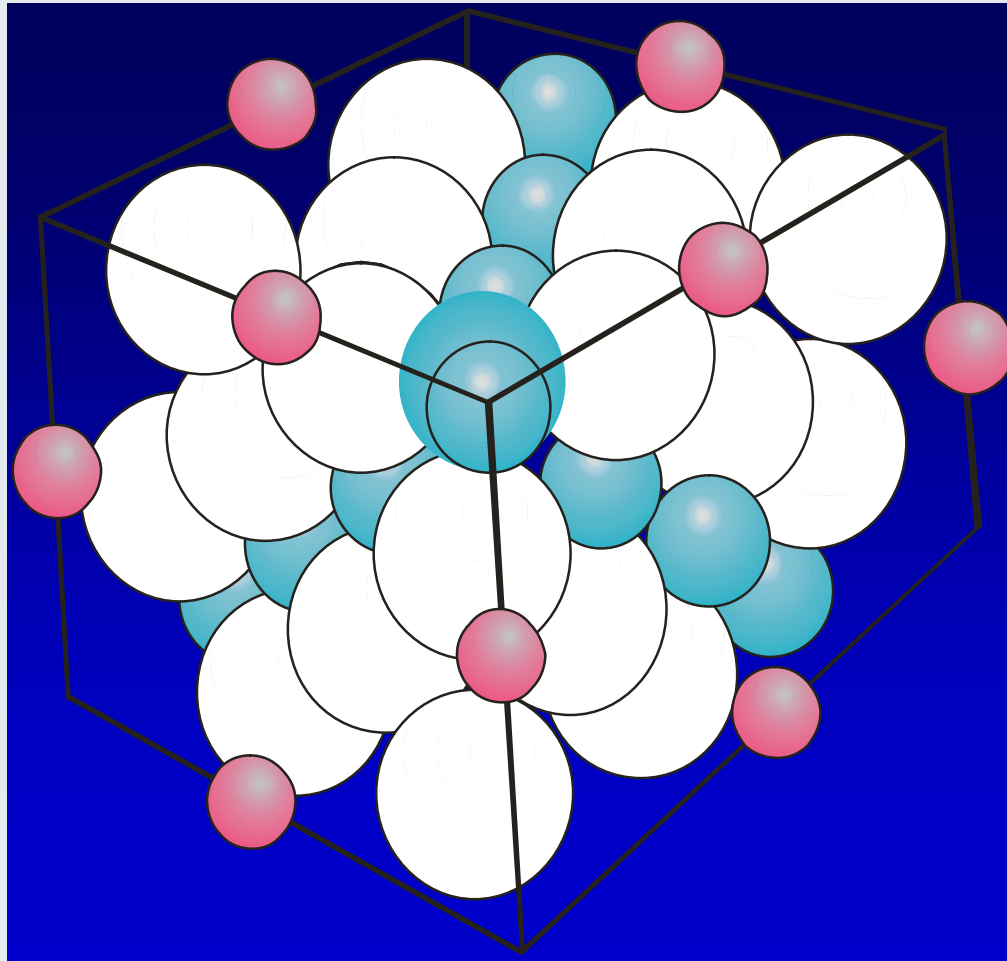
Superparamagnetické kontrastní látky

negativní KL

Materiál s velkou magnetickou susceptibilitou

- ➡ Místní nehomogenity magnetického pole („homogeneity spoilers“)
- ➡ Defázování protonů v blízkosti magnetického jádra
- ➡ silný T2 efekt

Superparamagnetické nanočástice Fe_3O_4

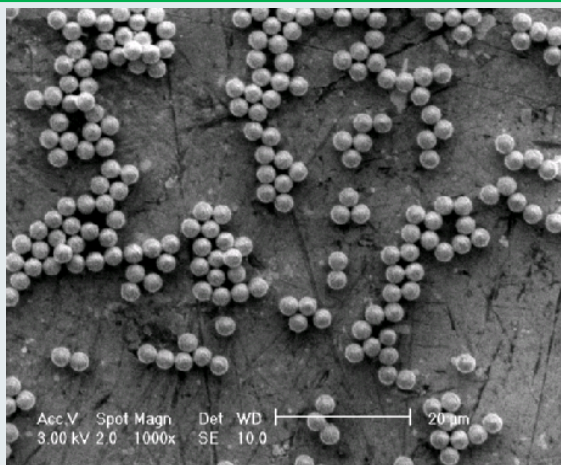


O

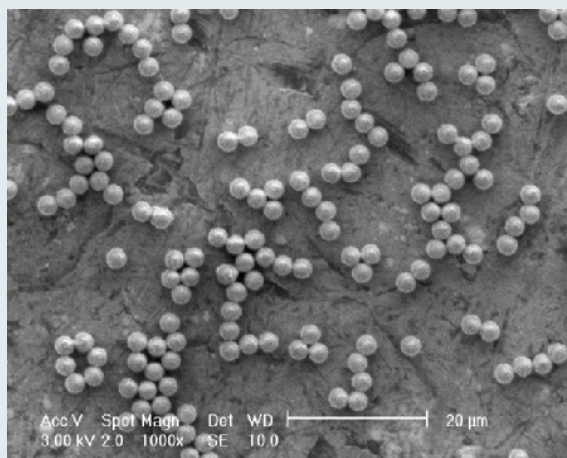
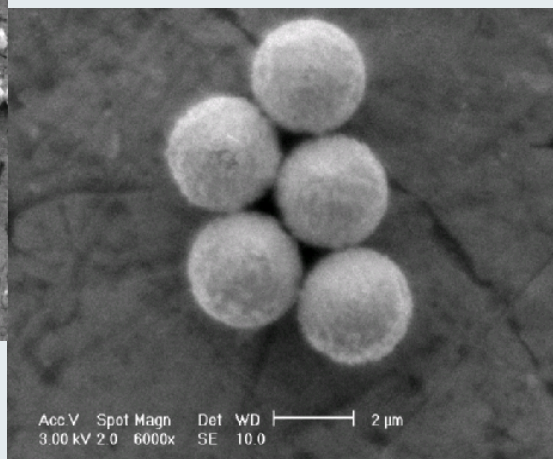
Fe^{2+}

Fe^{3+}

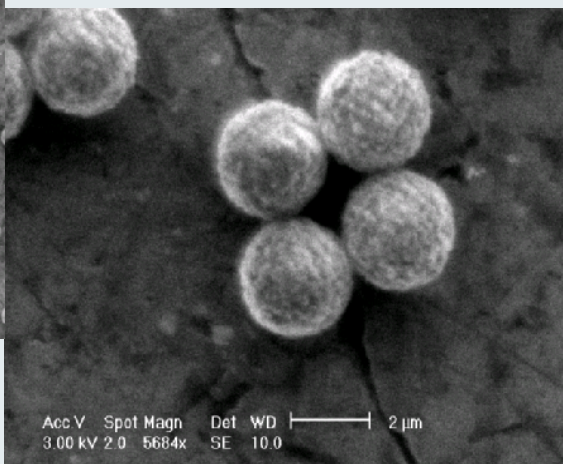
Dynabeads M-280 (2.8 μ m)



Částice bez obalu



Částice obalené protilátkou



Konstrukce povrchu nanočástic

electrostatická vazba

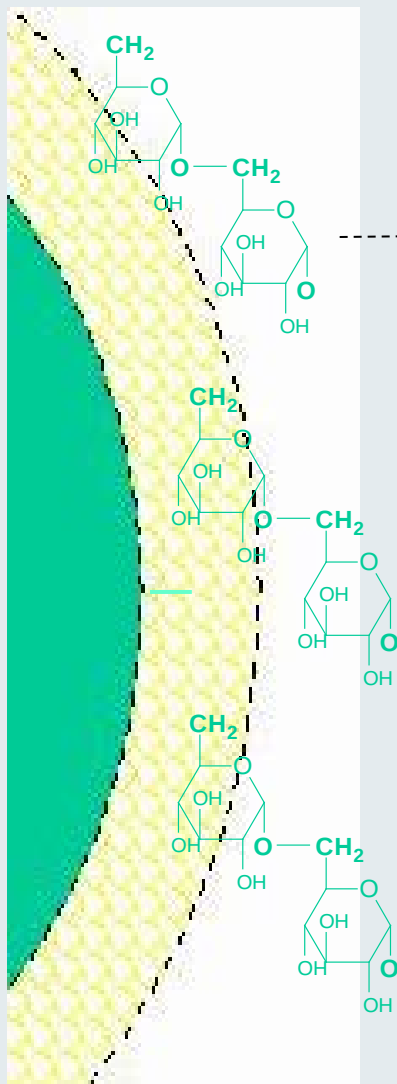
transfekce

makromolekuly
albumin, poly-lysin, dendrimery, PEG...

antibodies, antigens...

Malé molekuly,
lipidy, léky

Kovalentní vazba



Nanočástice pro buněčné zobrazování

- **MPIO**
- **Mikro-superparamagnetické oxidy Fe**
Lumiren, Gastroscan, Gastromark, **Dynabeads**
- **SPIO**
- **superparamagnetické oxidy Fe** (**Endorem, Resovist**)
- **USPIO**
- **ultrasmall SPIO**
Sinerem, Combidex, Clariscan, MION

$\approx 1000 \text{ nm}$

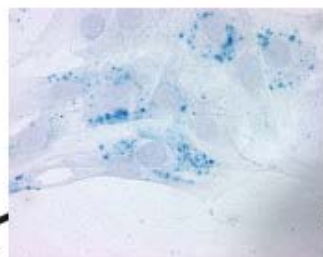
$\approx 60 - 120 \text{ nm}$

$\approx 20 - 40 \text{ nm}$

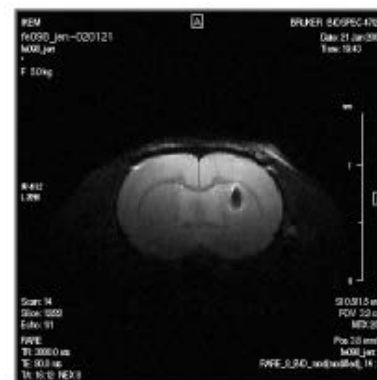
Příprava a použití buněčných KL

„Home made“ technologie

buňky



KL

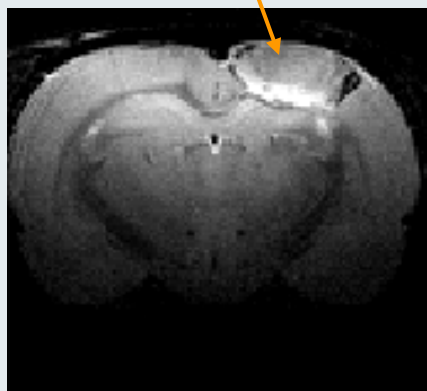


MR zobrazení buněčného transportu při 4.7 T

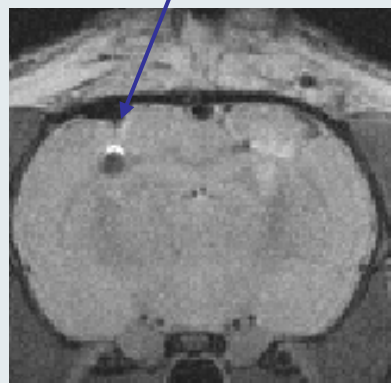
léze

transplantované buňky

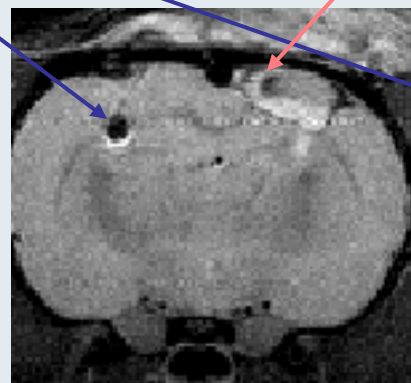
„putující“ buňky



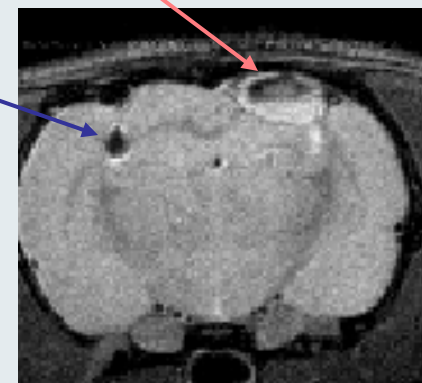
den: -1



den: 0

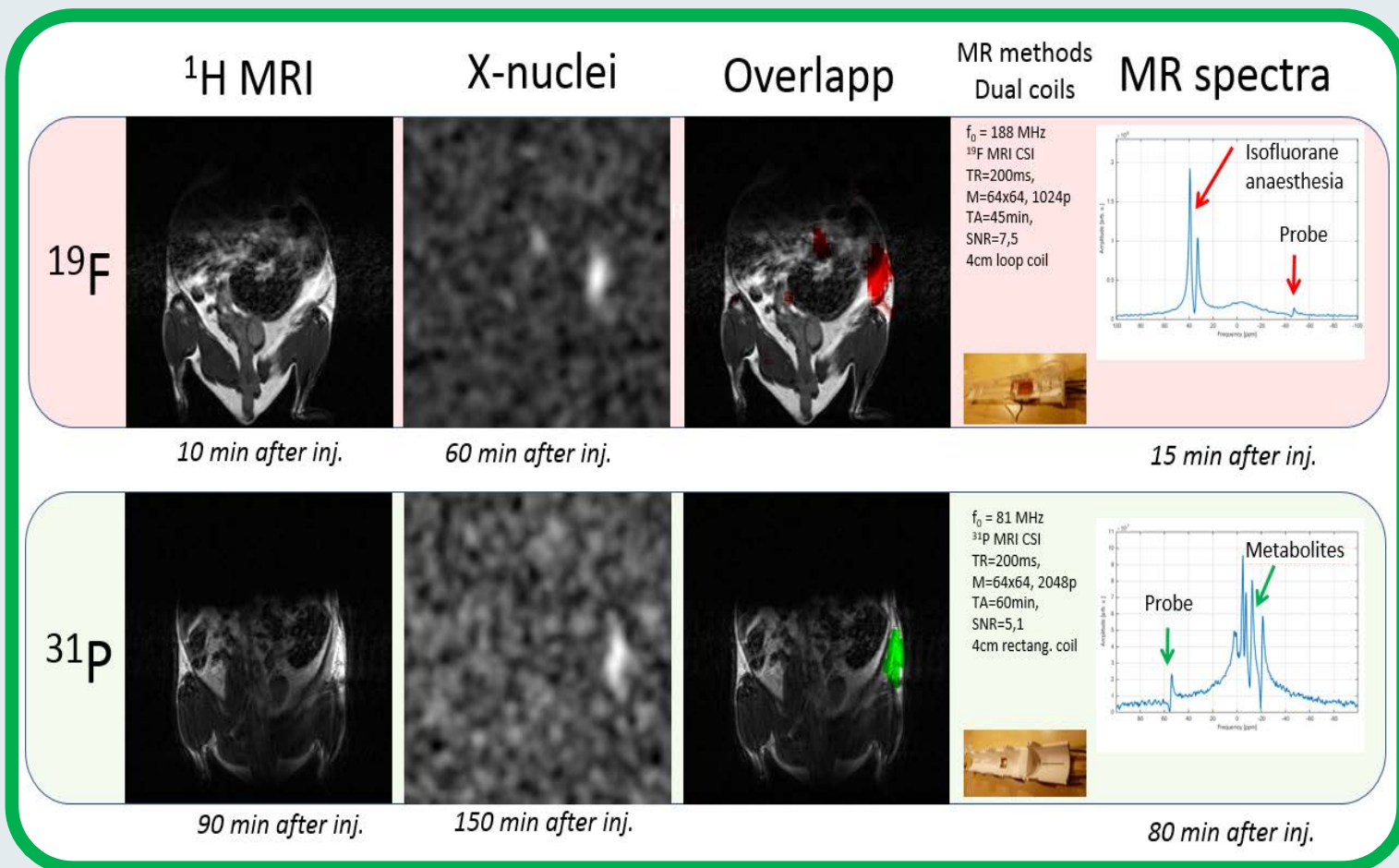


den: +33



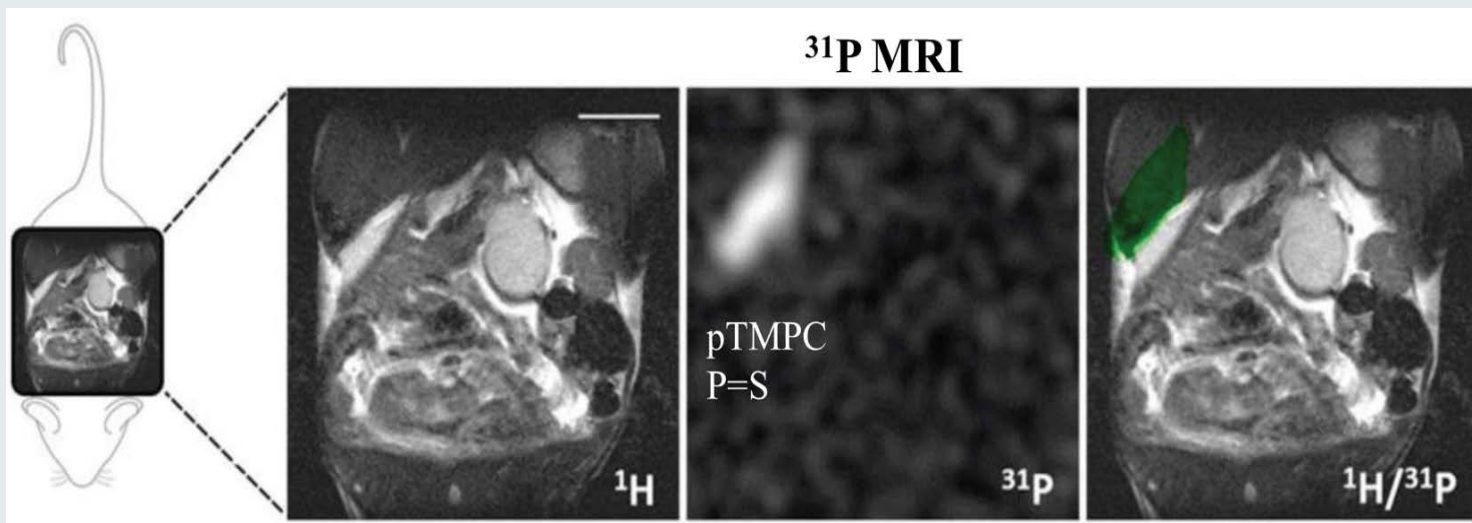
den: +45

Duální $^{19}\text{F}/^{31}\text{P}$ teranostická látka v experimentu

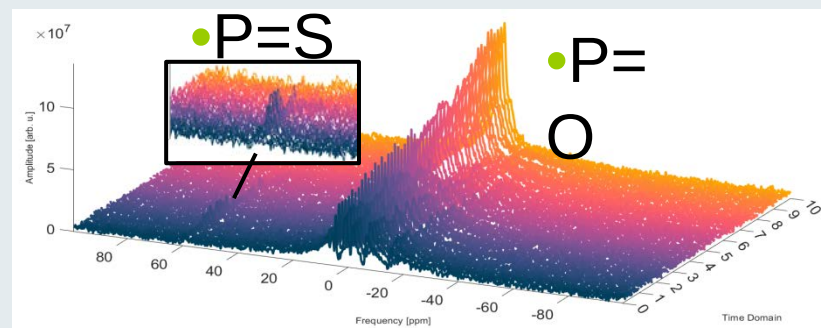


^{31}P MR kontrastní látka na principu chemického posunu

v experimentu (Kracíková; Ziolkowska 2022 et al.)



- [polymer]- $\text{P}=\text{S}^{\rightarrow} + \text{H}_2\text{O}_2$
[polymer]- $\text{P}=\text{O}$
- pTMPC poly[O-(2-(methacryloyloxy)ethyl)
O-(2- (trimethylamoniumyl)ethyl)
phosphorothioate]

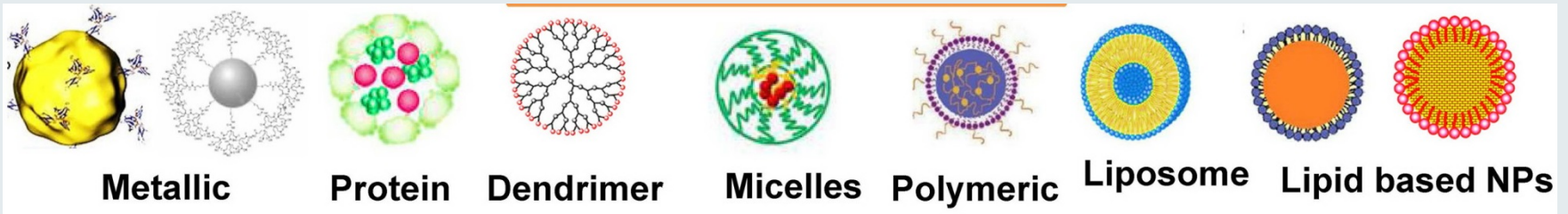


Theranostics (Teranostika)

(*thera*peutics and *diagno*stics)

Kombinace diagnostických a léčebných postupů
pro jednotlivá onemocnění (a pacienty)

Nanočástice pro molekulární a buněčné zobrazování



Chemotherapeutic drugs



Nucleic acids



Peptides/proteins



Antibodies

Theranostics (Teranostika)

(*thera*peutics and *diag*nostics)

Nanočástice pro molekulární a buněčné zobrazování v IKEM

buňky s terapeutickým efektem

beta buňky - transplantace Langerhansových ostrůvků

F. Saudek et al. Transplantation 2010;90:1602–1606

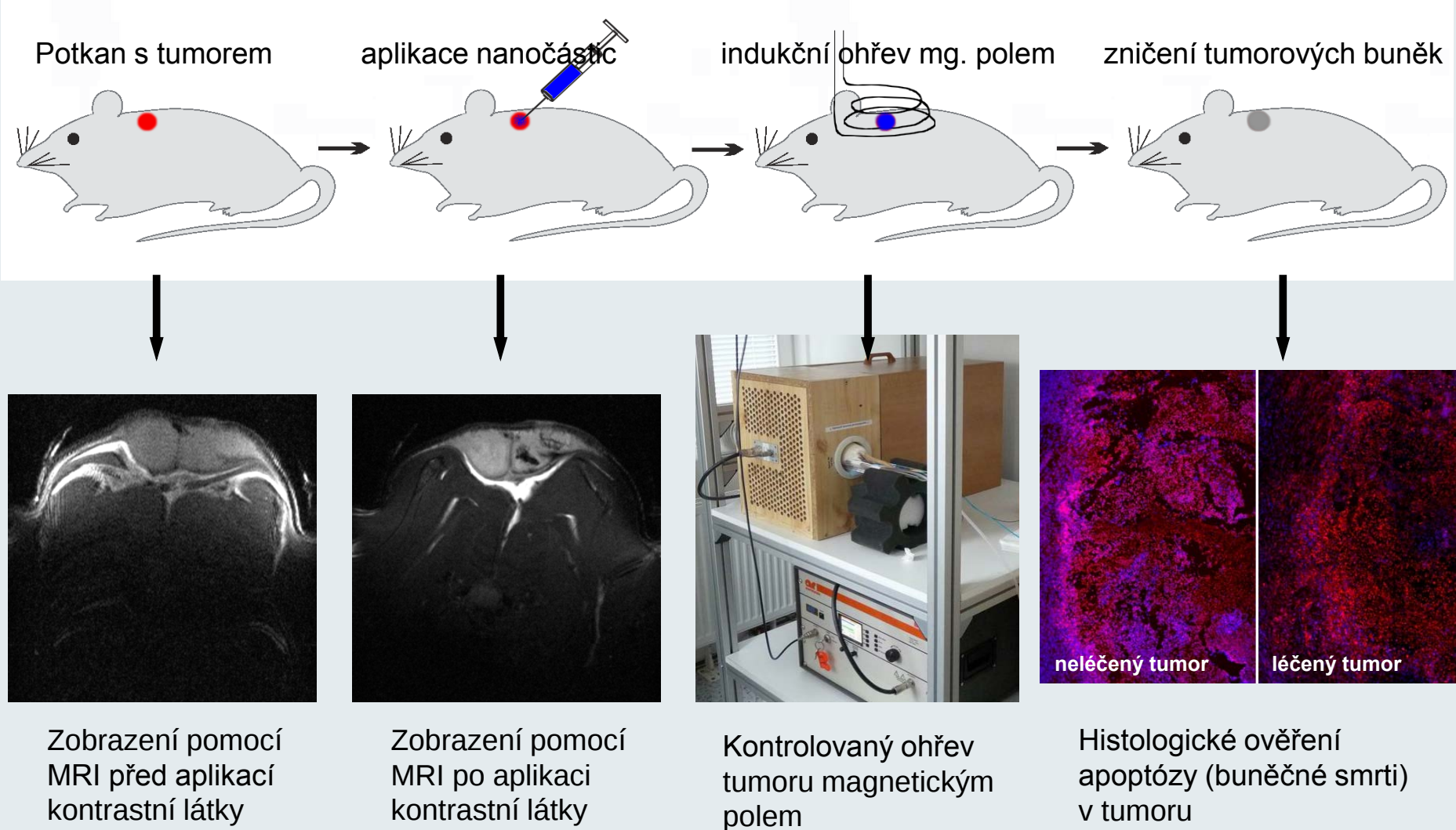
částice pro termální ablaci - tumory

**Ferromagnetické částice pro diagnostiku i pro kontrolované
zničení buněk tumorů ohřevem magnetickým polem**

$\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ perovskit

E. Pollert et al. IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS, VOL. 49, NO. 1, JANUARY 2013

Teranostika = **terapie** + diag**no**stika



MR molekulární zobrazování

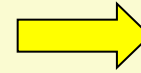
Přímé pozorování

MR zobrazování



nízká citlivost

MR spektroskopie



- velmi nízká citlivost
- skutečné molekuly

MRI – nepřímé pozorování

Specifické kontrastní látky

podskupina kontrastních látek



zvýšení - citlivosti
- specificity

MR spektroskopie tumorů

**1. MR spektra – základní sloučeniny,
MR spektra tumorů v mozku**

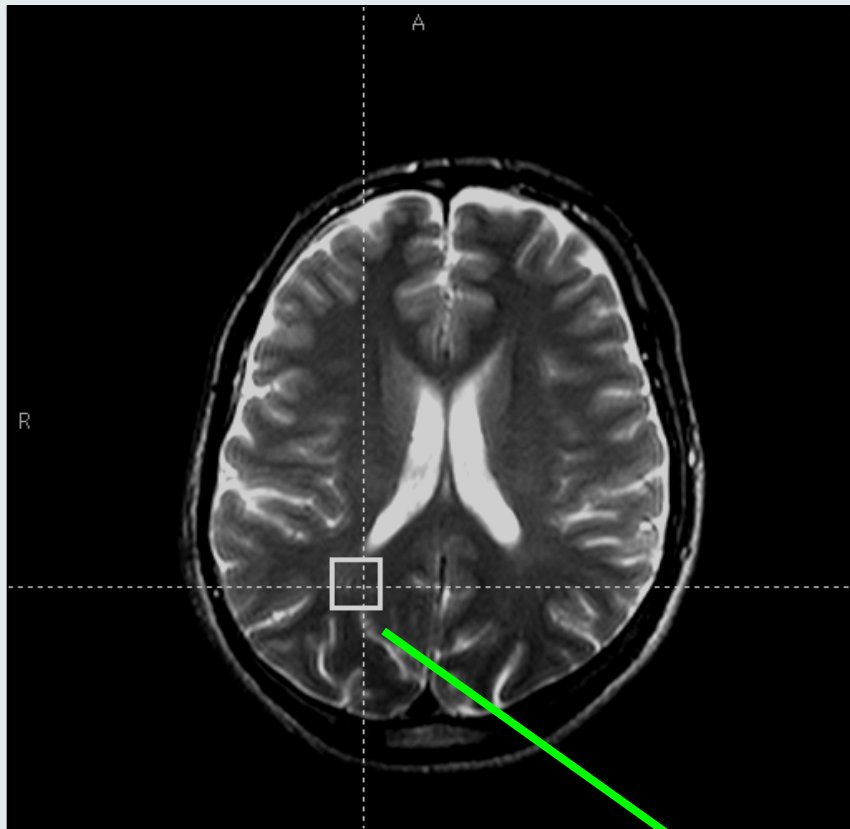
**2. Využití MRS pro plánování stereotaktických
biopsií:**

pooperační, postradiační poškození vs. recidiva

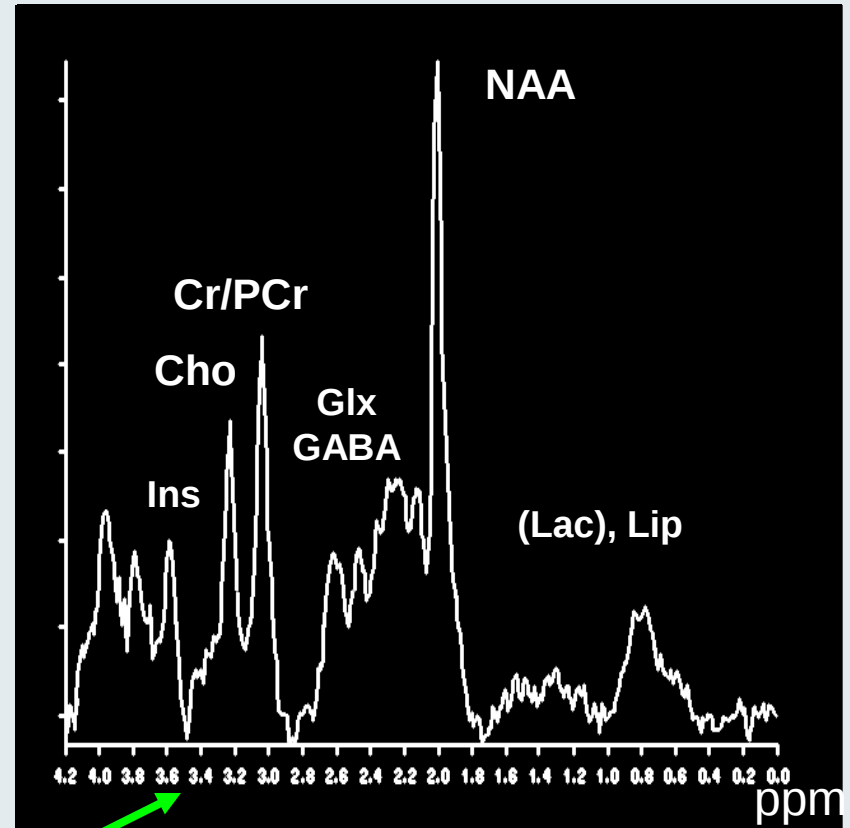
**3. Kombinace MR spektroskopických dat
s výsledky MR difúzometrie a T2 relaxometrie
zpřesnění povahy, rozsahu a okraje patologie**

MR obraz vs. ^1H MR spektrum

MRS umožňuje neinvazivně zjišťovat biochemické složení tkáně



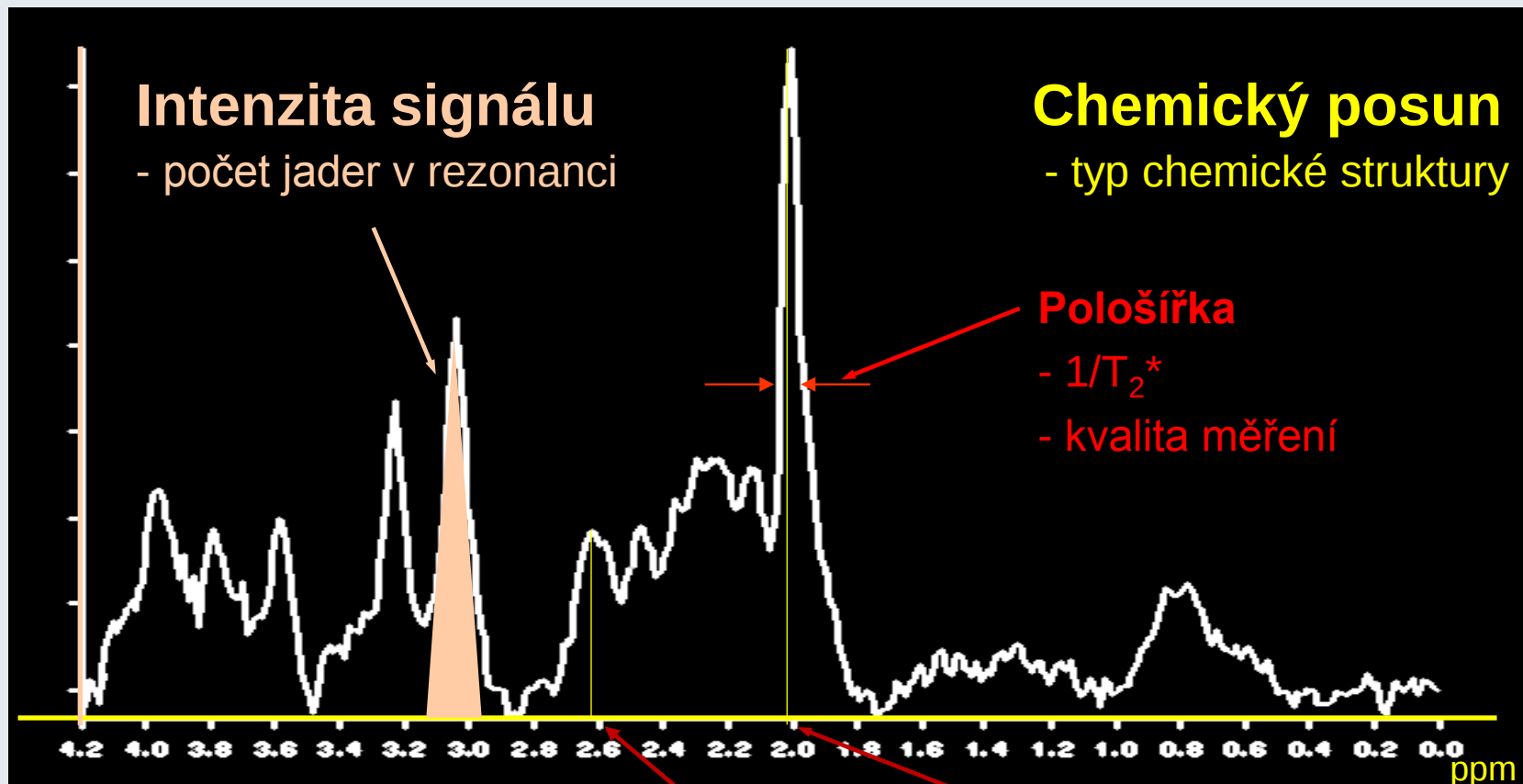
Závislost na prostoru



Závislost na frekvenci

VOI

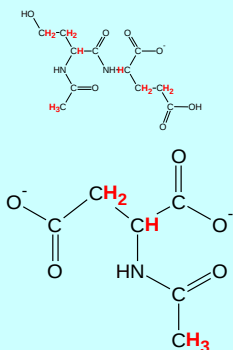
^1H MR spektrum



N-Acetylaspartát: $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-[(\text{NH})-\text{COCH}_3]-\text{CO}_2\text{H}$

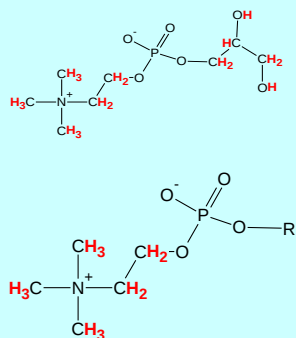
Metabolism v *in vivo* ^1H MR spektru

N-acetylaspartylglutamate



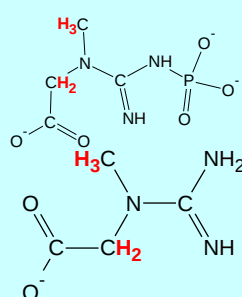
NAA

glycerophosphocholine



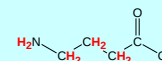
Cho

phosphocreatine

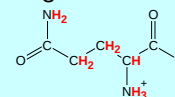


Cr/PCr

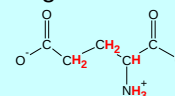
GABA



glutamine

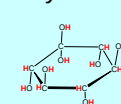


glutamate

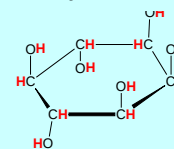


Glx

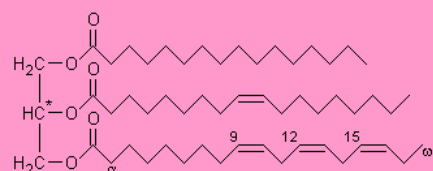
scyllo-inositol



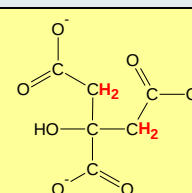
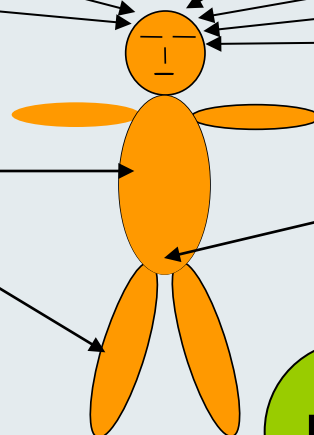
myo-inositol



Ins



triglycerides



Citrate

lactate



alanine



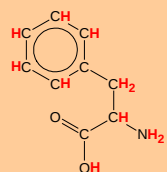
acetate



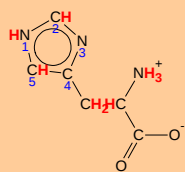
succinate



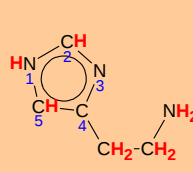
aspartate



phenylalanine



histidine



histamine

H_2O

Co můžeme měřit v mozku?

vodu (~ 70 %)

40 M

makromolekuly s vysokou hmotností
fosfolipidy, tuky, RNA, DNA...

metabolity (mol. hmotnost 1000)

0.030 M

neurotransmitery

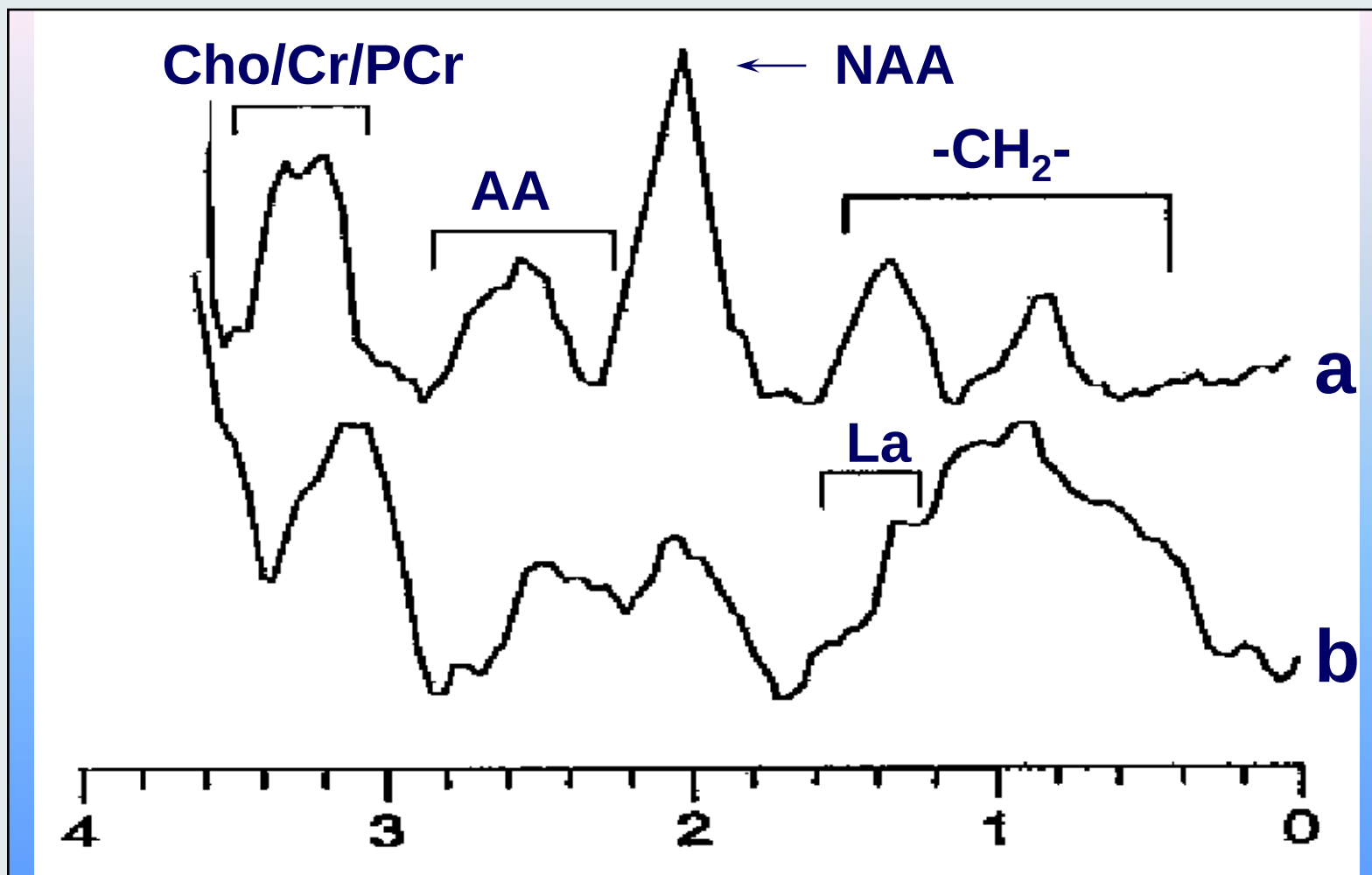
0.001 M

acetylcholin, norepinephrin, dopamin,
serotonin...

První ^1H MR spektra mozku

a) lidský mozek

b) mozek psa

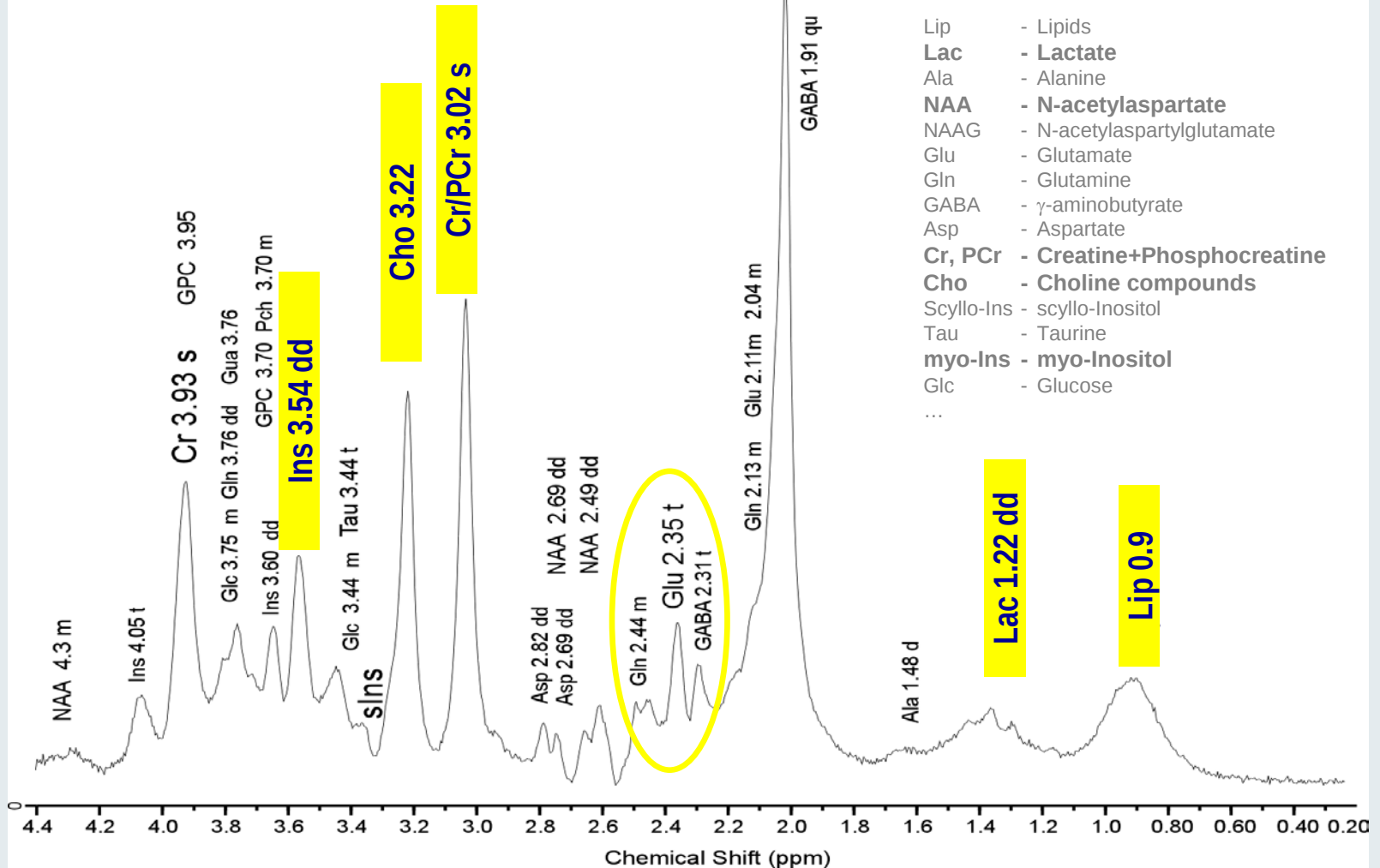


Bottomley PA et al. Proc Natl Acad Sci USA 2151,82(1985)

Metabolite *in vivo* ^1H MR spektru

3T: PRESS, TE=30 ms

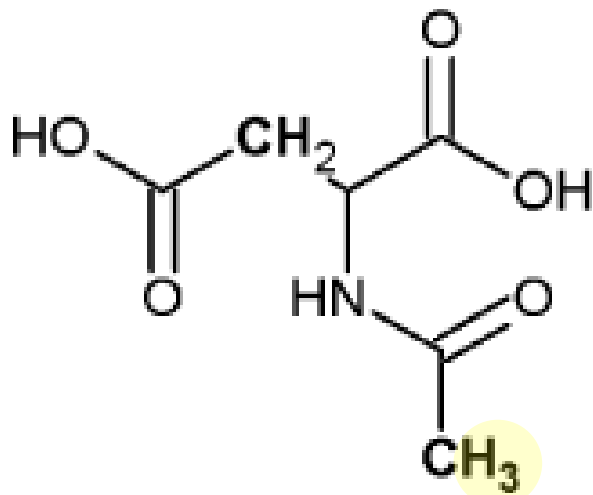
NAA 2.01 s, NAAG



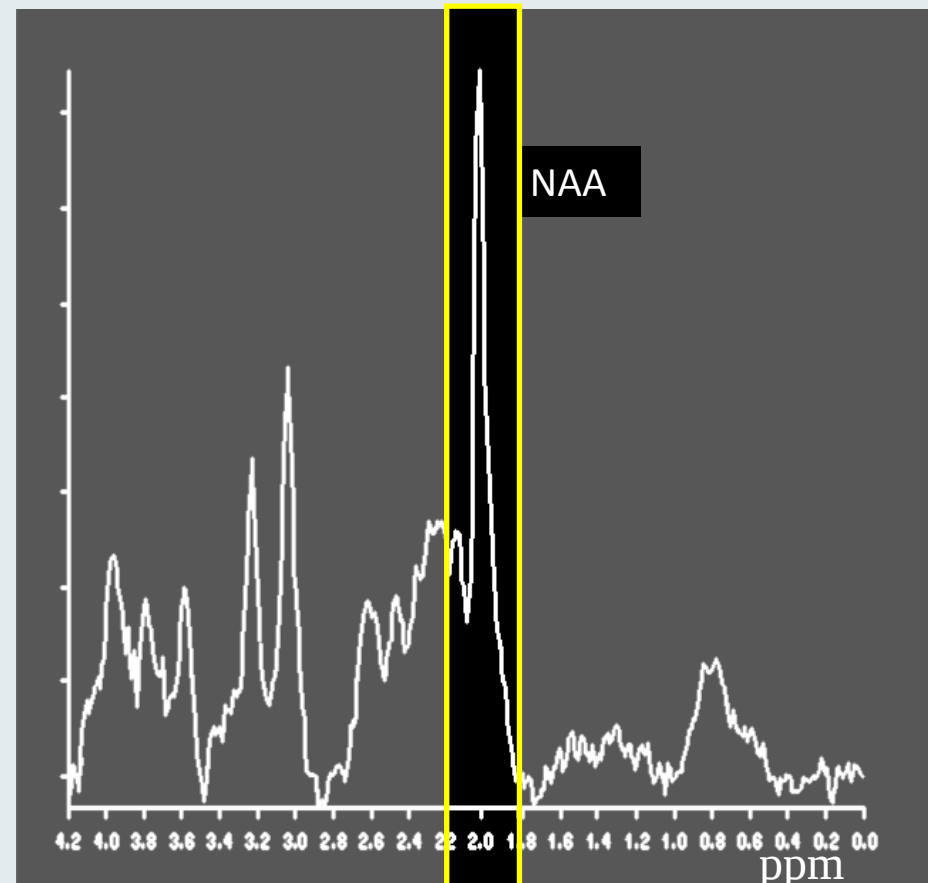
N-acetylaspartát NAA

marker poškození neuronů

Nejvyšší intenzita ve spektru, standard



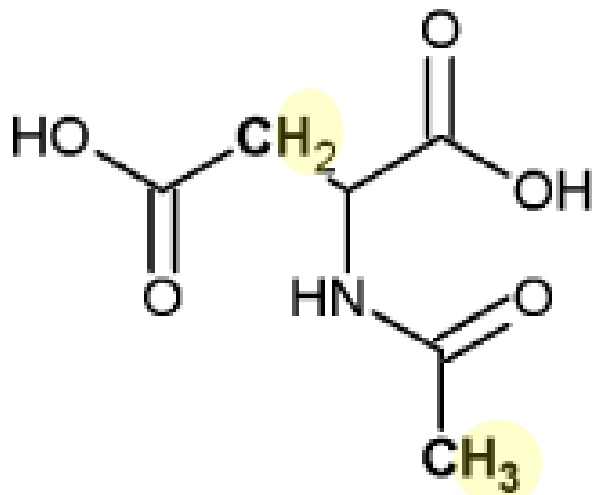
N-acetylaspartát



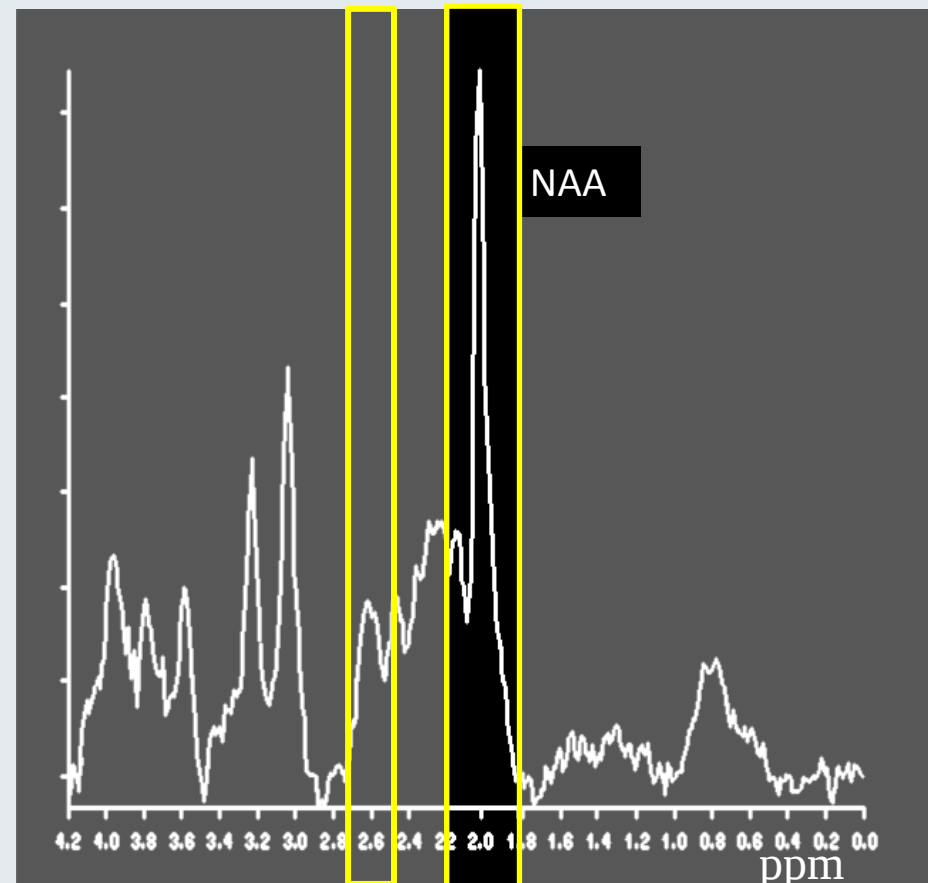
N-acetylaspartát NAA

marker poškození neuronů

Nejvyšší intenzita ve spektru, standard

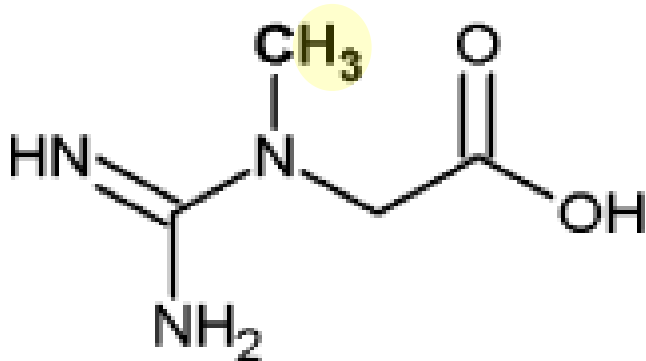


N-acetylaspartát

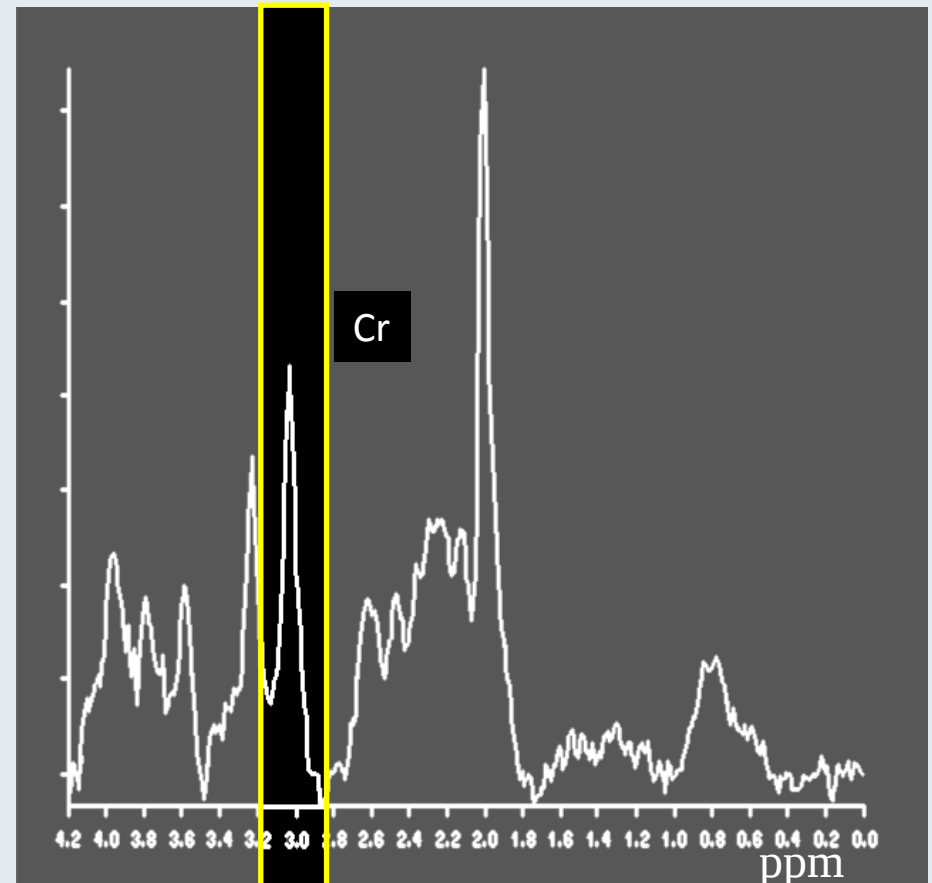


Kreatin + Fosfokreatin – Cr/PCr

energetický metabolismus

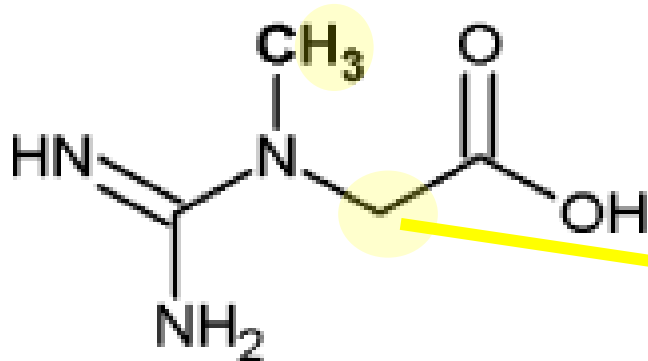


kreatin/fosfokreatin

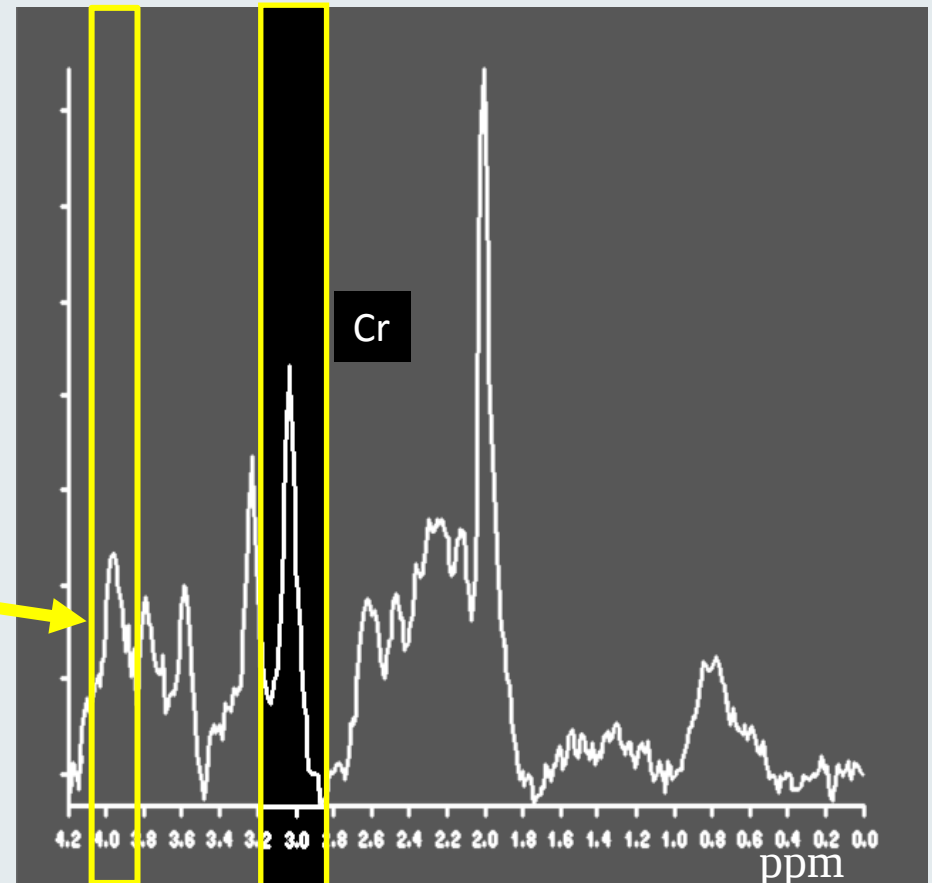


Kreatin + Fosfokreatin – Cr/PCr

energetický metabolismus

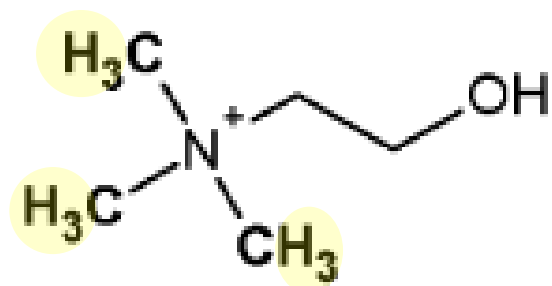


kreatin/fosfokreatin

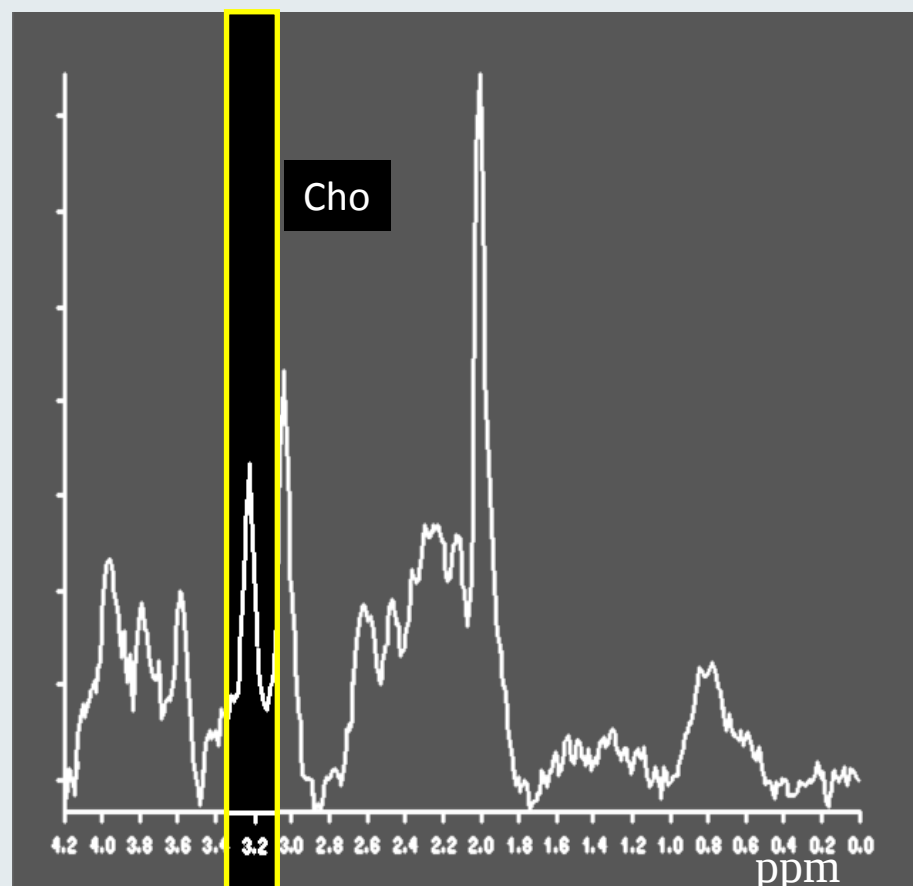


Cholinové sloučeniny - Cho

prekurzory membránové syntézy

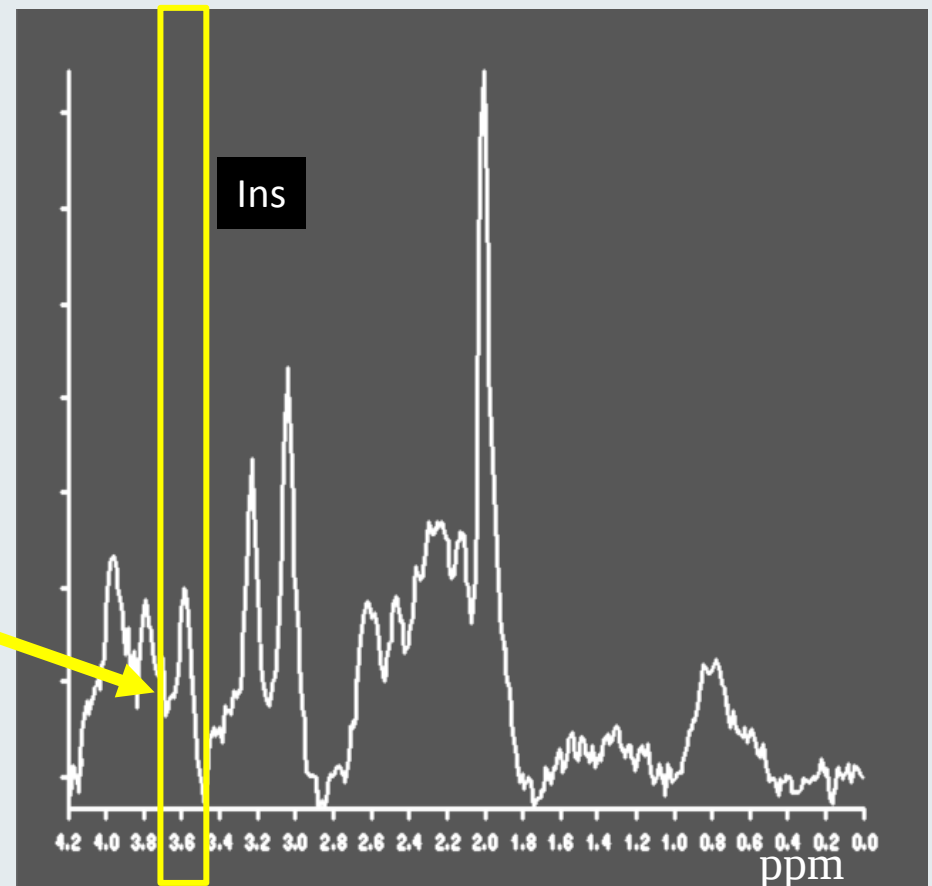
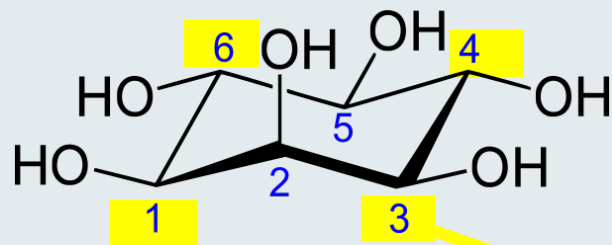


cholinové sloučeniny



Inositol- Ins

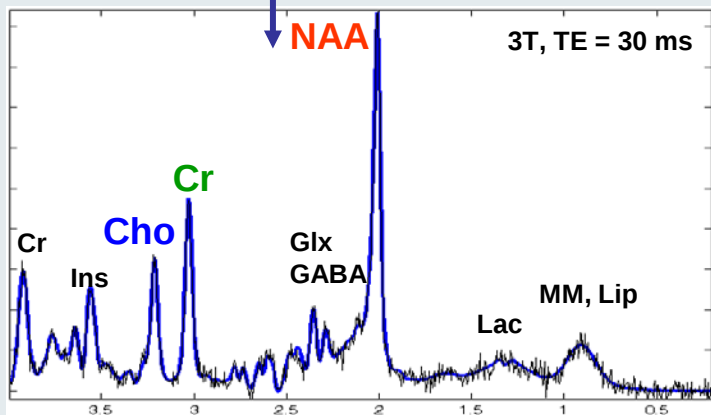
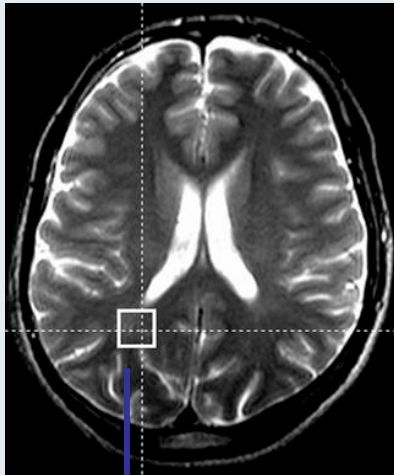
osmolit...regulace Ca^{2+}



Techniky MR spektroskopie

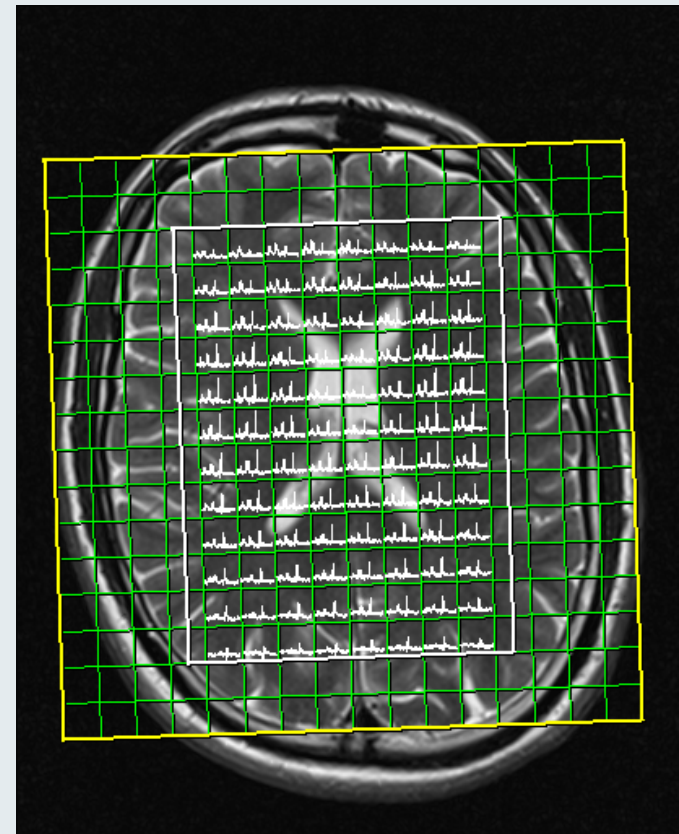
Single Voxel Spektroskopie SVS

= vyšetřování z 1 objemu



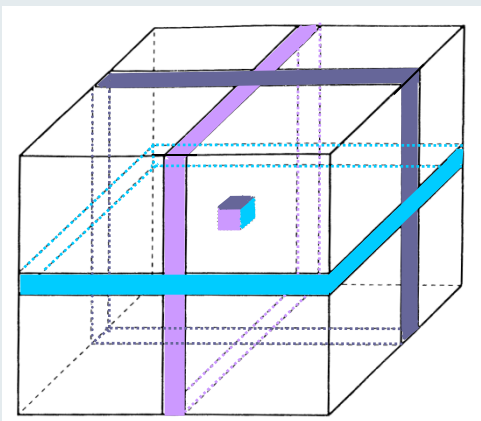
Spektroskopické zobrazování CSI

= matice spekter 2D x 3D

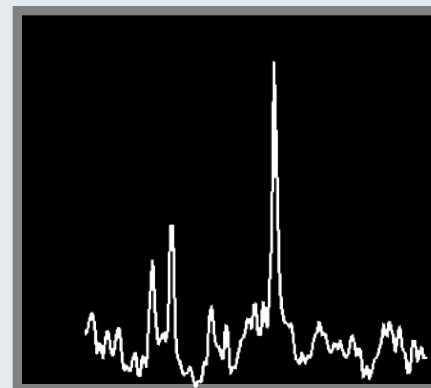
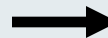
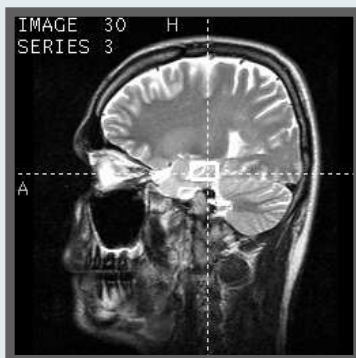
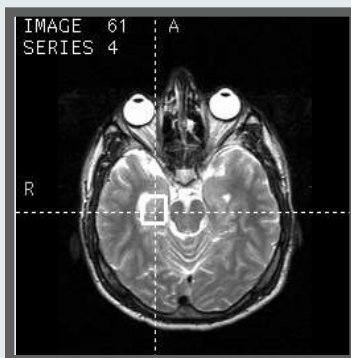


„Single voxel“ Spektroskopie (SVS)

= Měření signálů metabolitů z jednoho voxelu



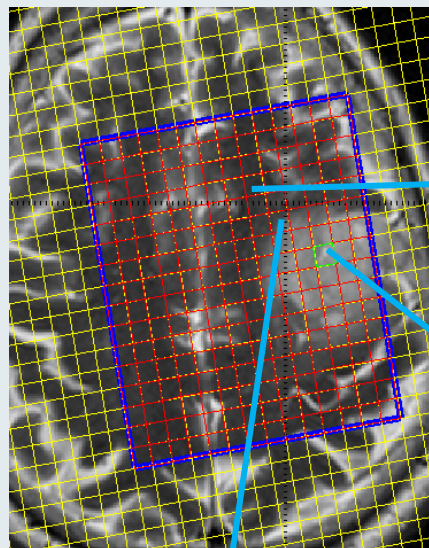
- Signál získáme pouze z oblasti dané průsečíkem tří vrstev
- Pravoúhlý tvar voxelu (cca 2 ml)
- Dobrý poměr signál/šum
- Čas měření: 3 - 6 minut



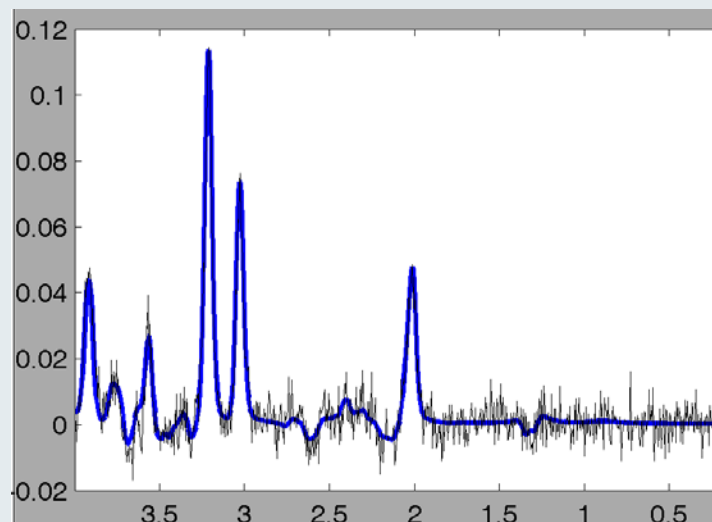
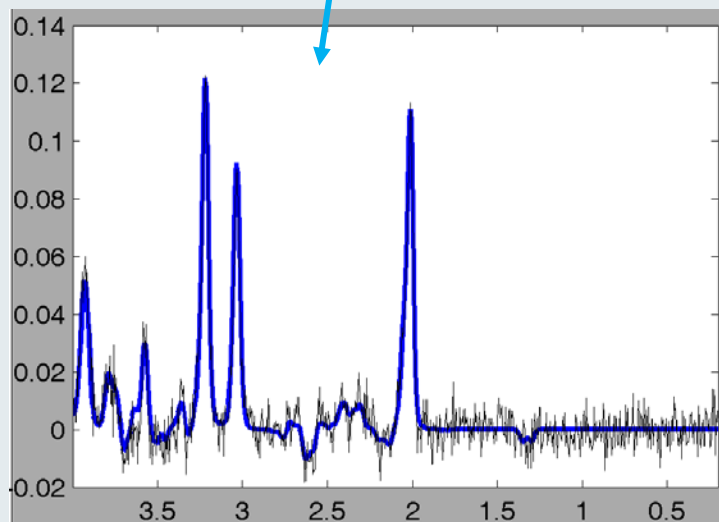
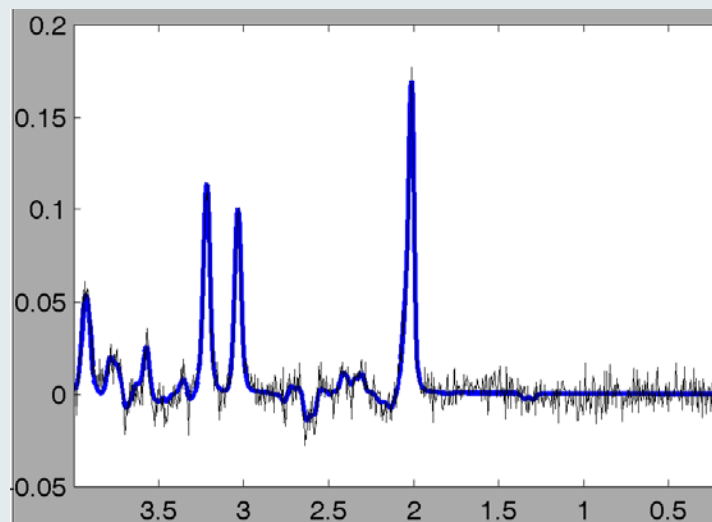
polohu a tvar voxelu nastavujeme před měřením pomocí MR obrazů

MR spektroskopické zobrazování

Chemical Shift Imaging (CSI)

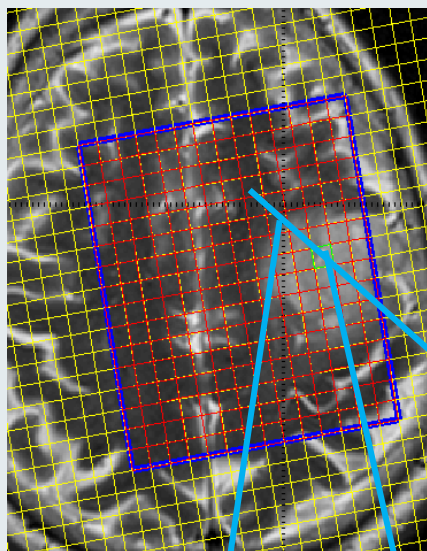


$B_0 = 3\text{T}$, TE = 135 ms
oligodendrogliom

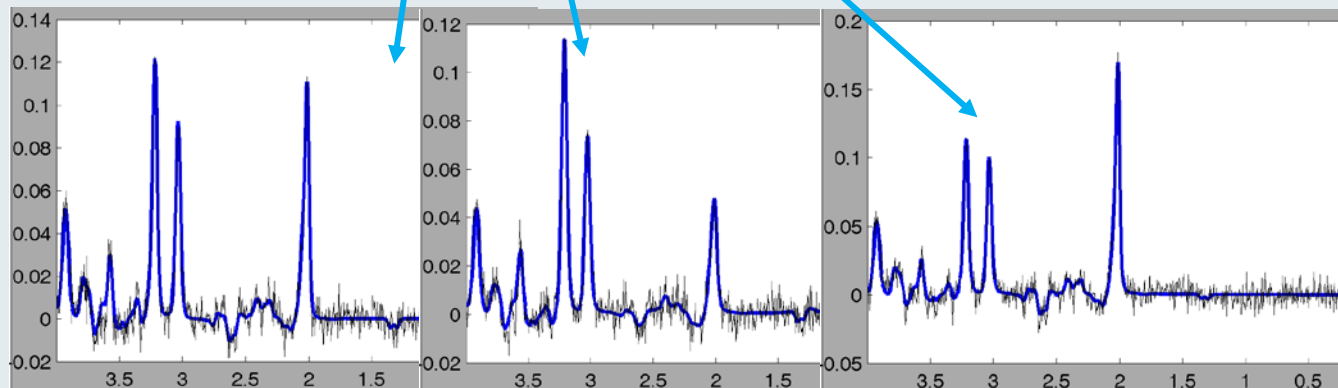


MR spektroskopické zobrazování Chemical Shift Imaging (CSI)

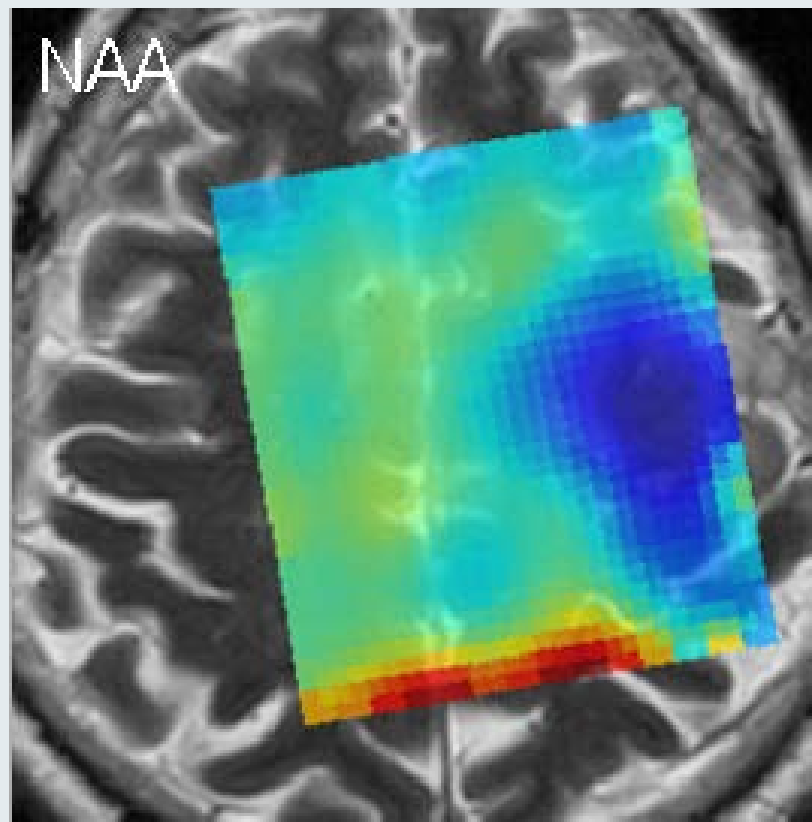
$B_0 = 3\text{T}$, $TE = 135\text{ ms}$



- Signál získáme z více voxelů ve vybrané vrstvě najednou
- Pravoúhlý tvar voxelu (cca 1.5 ml)
- Horší poměr signál/šum
- 2D: cca 350 spekter : 7 minut + 3 minuty referenční spektrum signálu vody
- 3D: cca 1500 spekter: 15 minut + 15 minut referenční spektrum signálu vody
- software pro zpracování

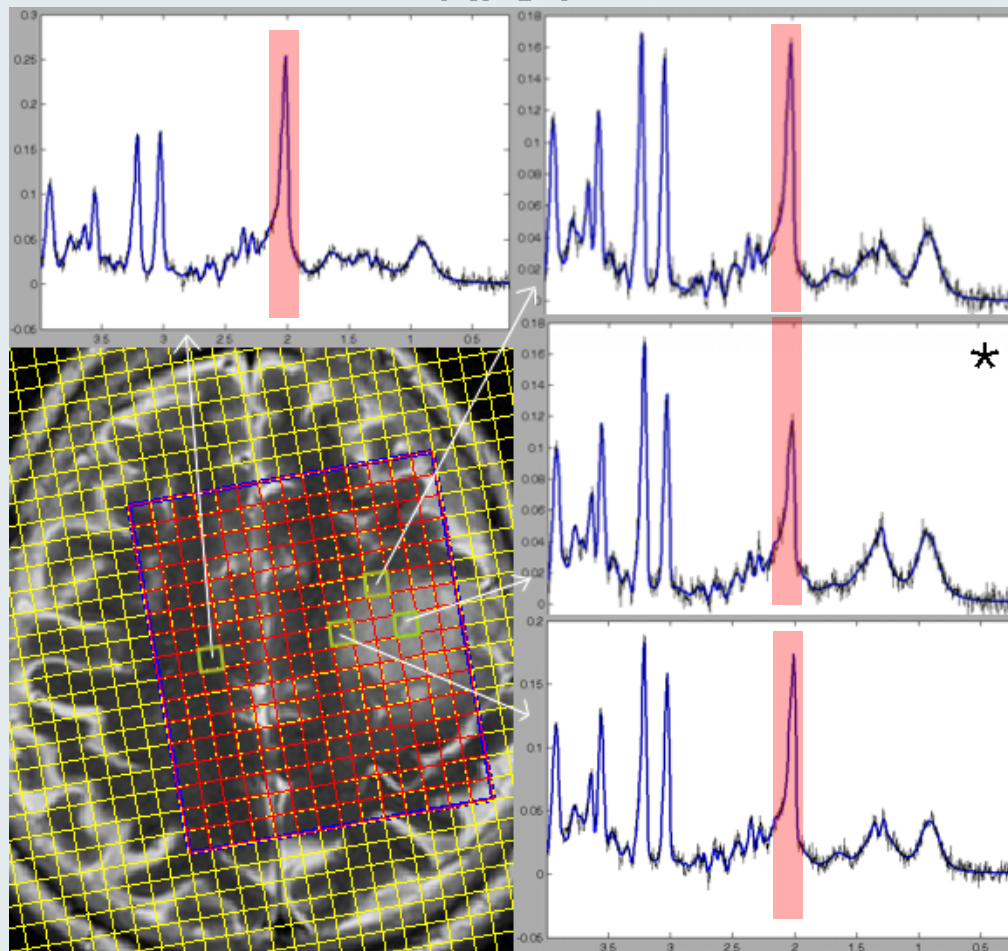


Metabolický obraz



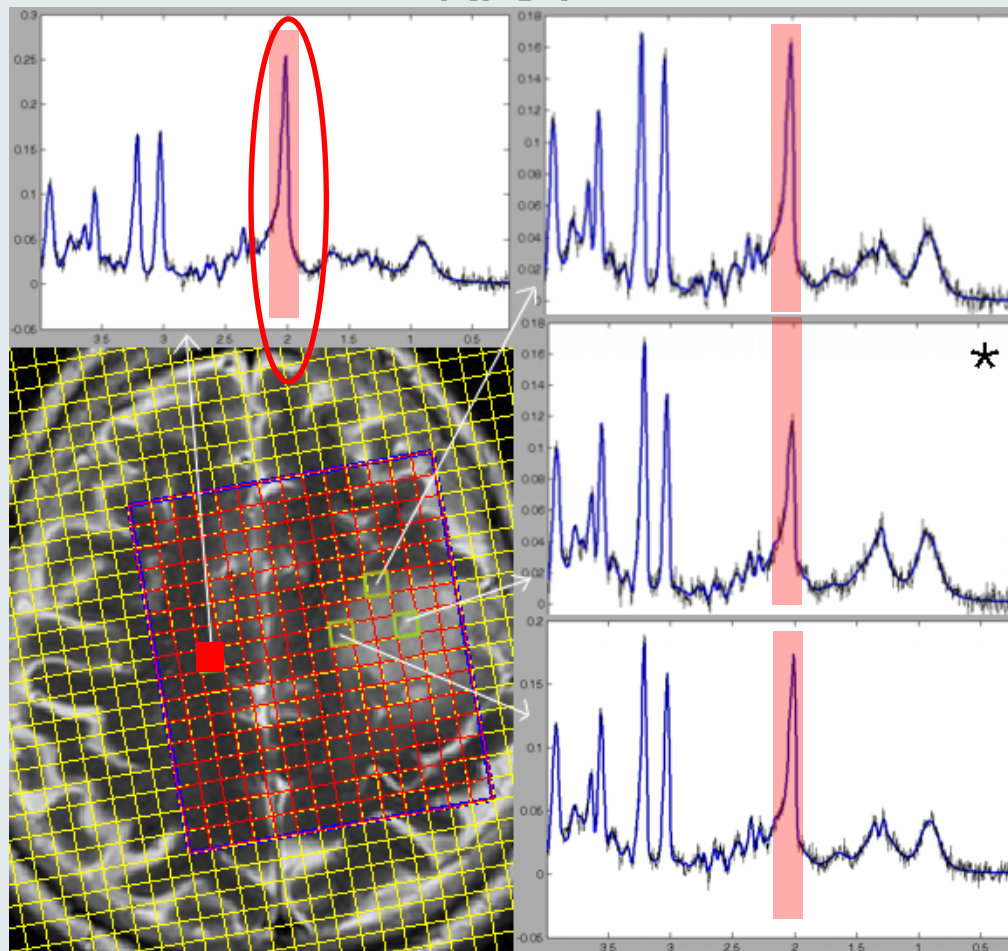
Vznik metabolického obrazu

NAA



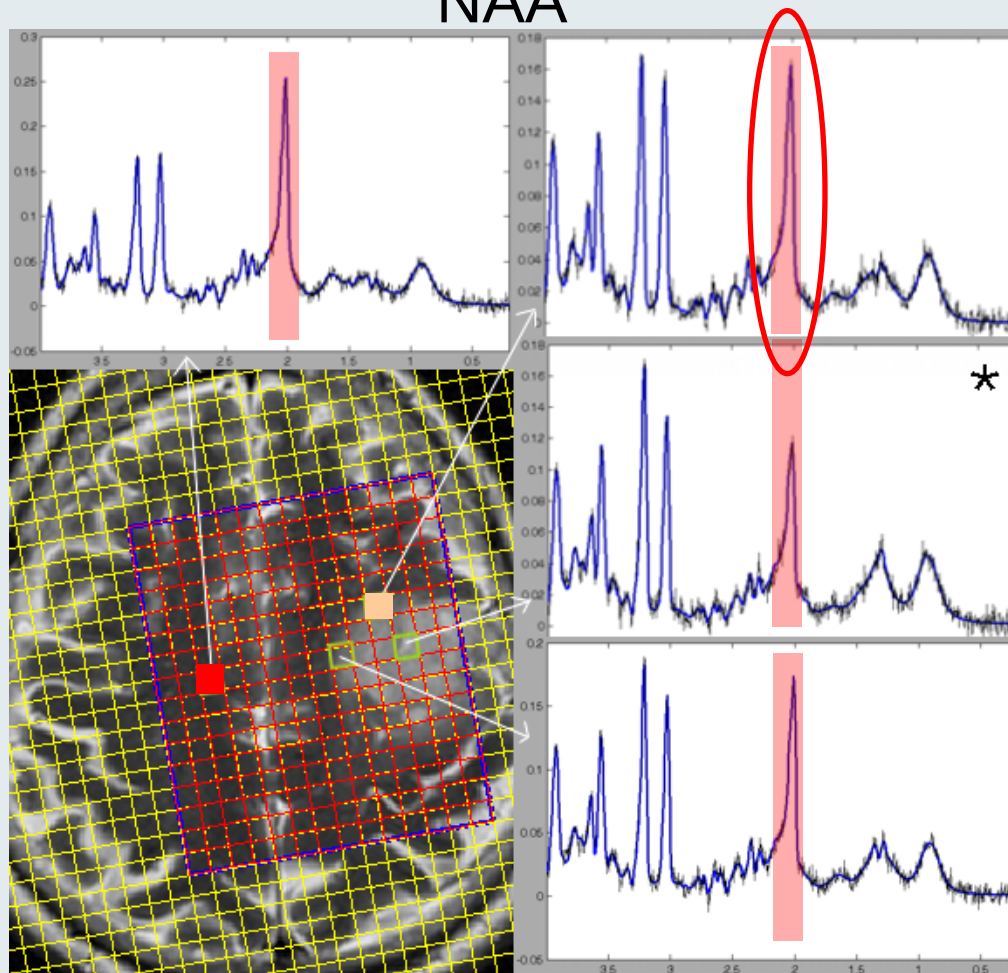
Vznik metabolického obrazu

NAA



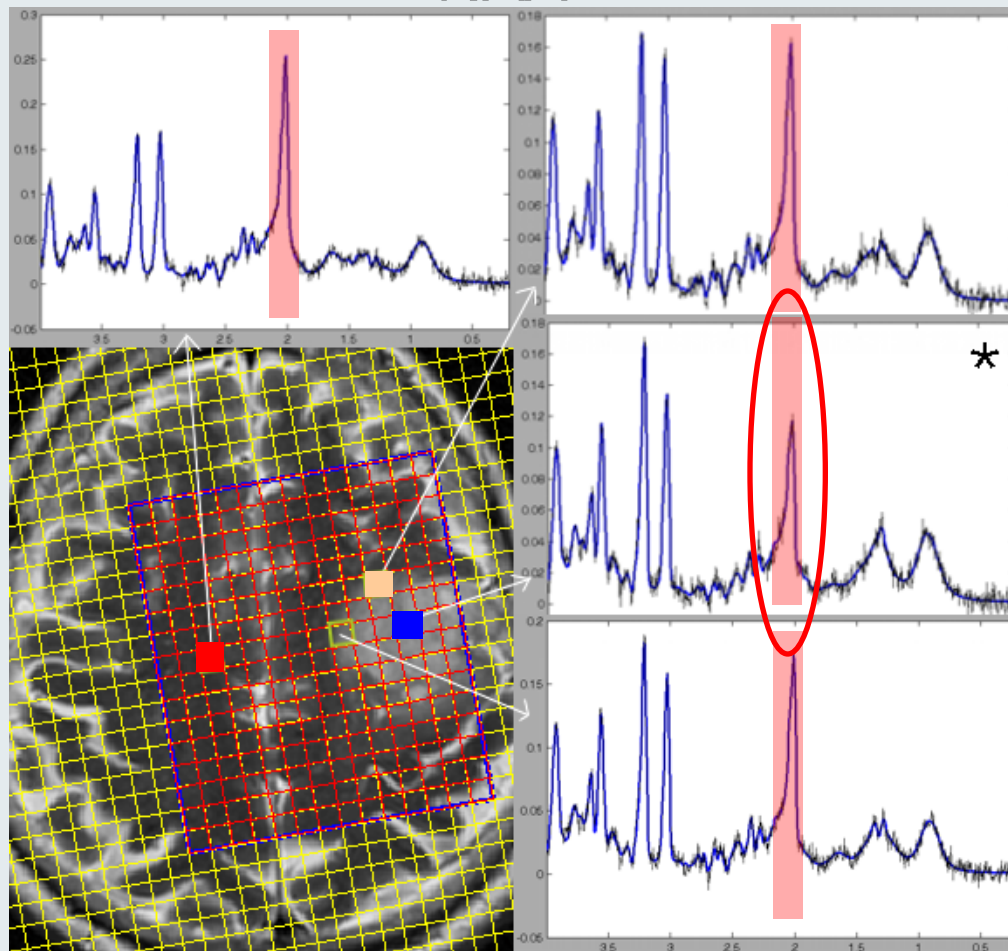
Vznik metabolického obrazu

NAA



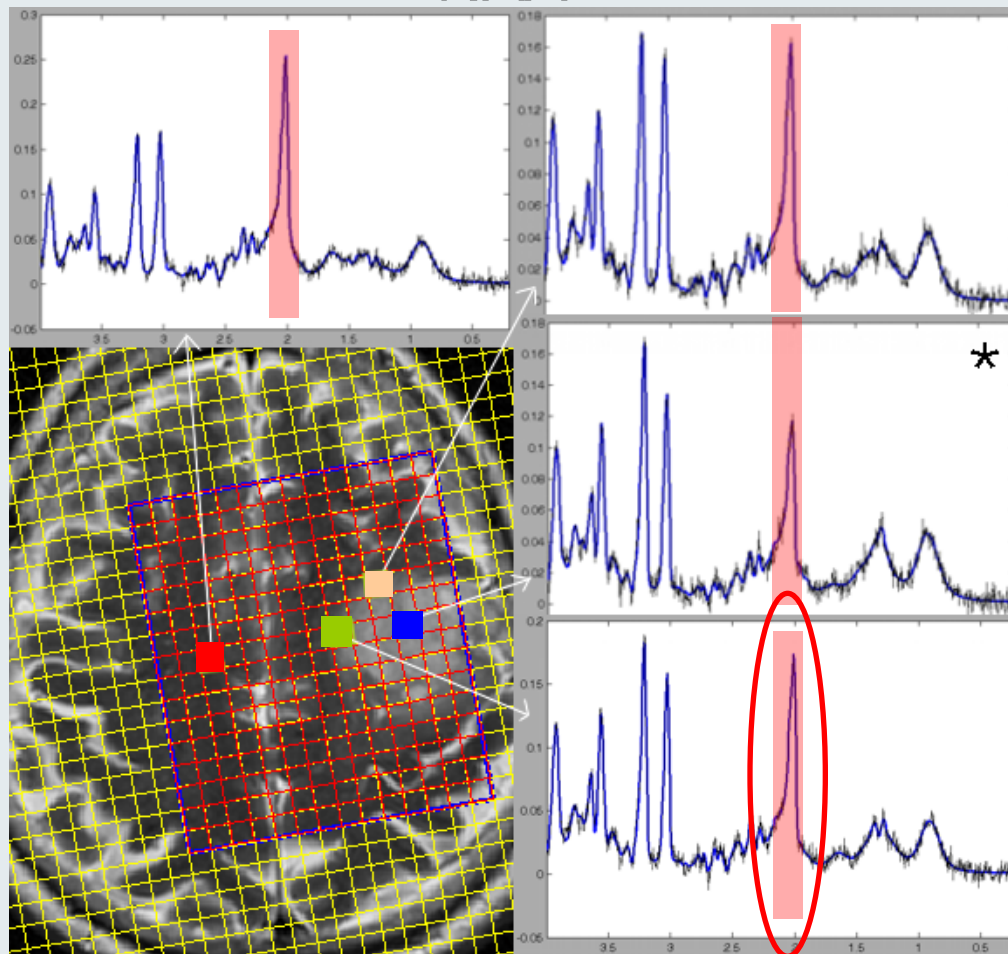
Vznik metabolického obrazu

NAA



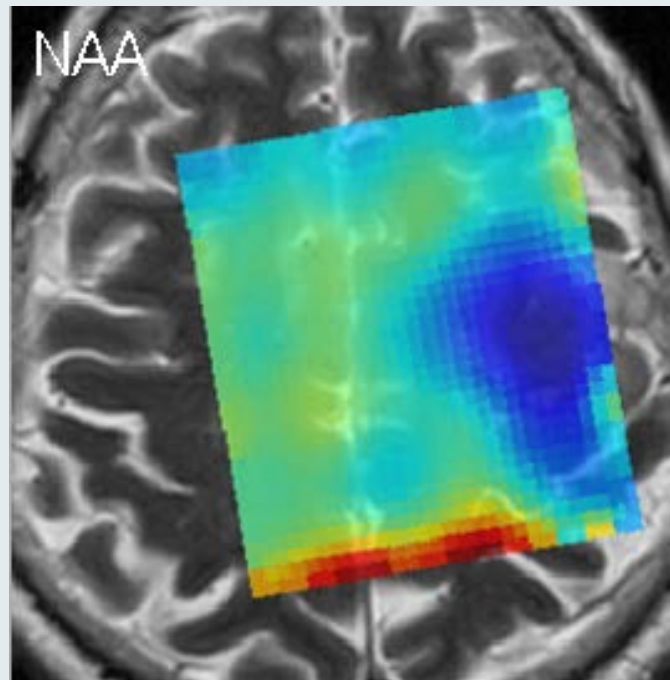
Vznik metabolického obrazu

NAA



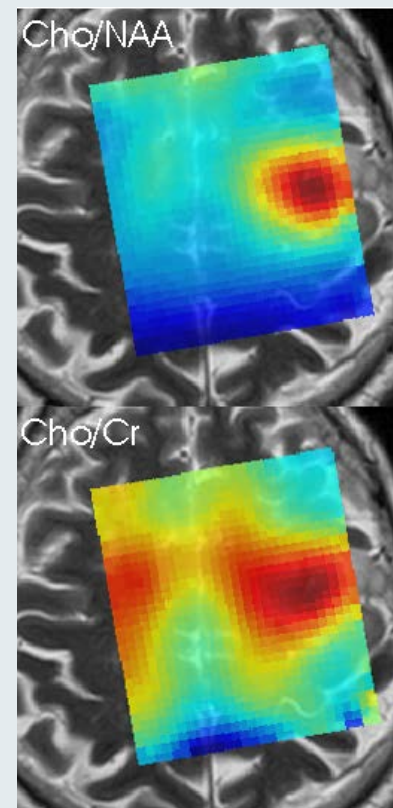
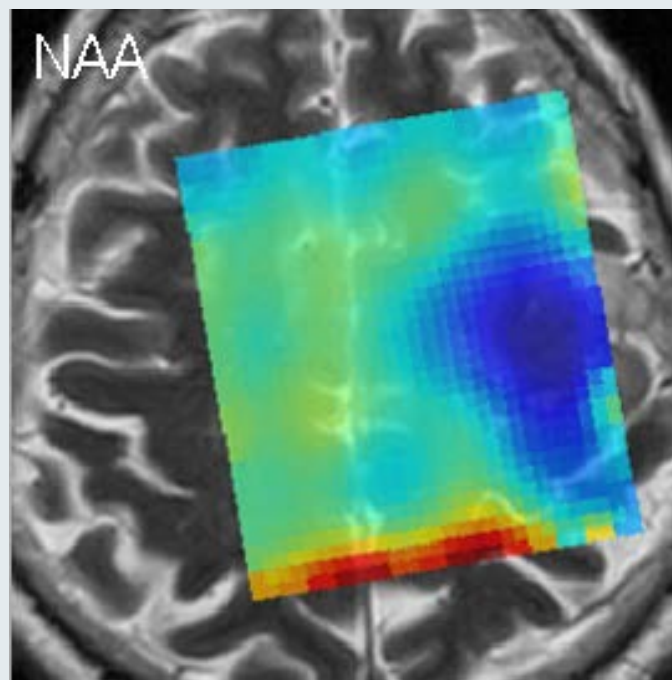
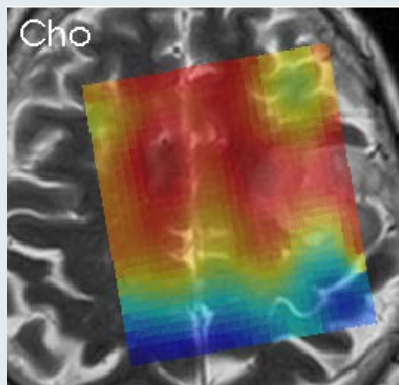
Vznik metabolického obrazu

NAA



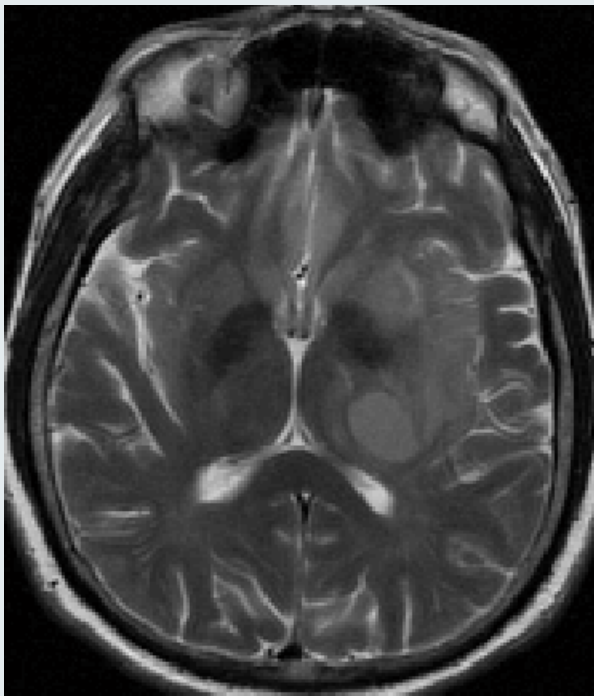
→ metabolický obraz interpolován na rozlišení MR obrazu

Vznik metabolického obrazu

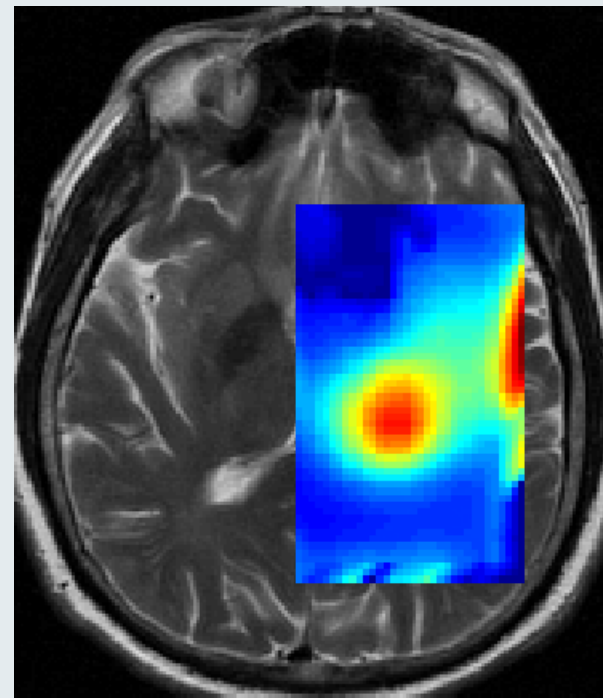


Využití MRI a MRS v neuroonkologii

Patologie - strukturální změny (MRI, difuze, relaxometrie)
- metabolické změny (spektroskopie)



standardní MRI



CSI mapa cholinových sloučenin

PubMed: 1994-2021:

MR imaging brain tumors: 37 000 publikací

MR spectroscopy brain tumors: 3000 publikací

Dezortová M et al.: MR spektroskopie při sledování nádorových onemocnění mozku. Kvalitativní interpretace 1H MR spekter. *Cesk Slov Neurol N* (1994) 57/90(4):162–168

Wagnerova D et al.: The correlation between 1H MRS choline concentrations and MR diffusion trace values in human brain tumors. *Magn Reson Mater Phy* (2009) 22:19–31

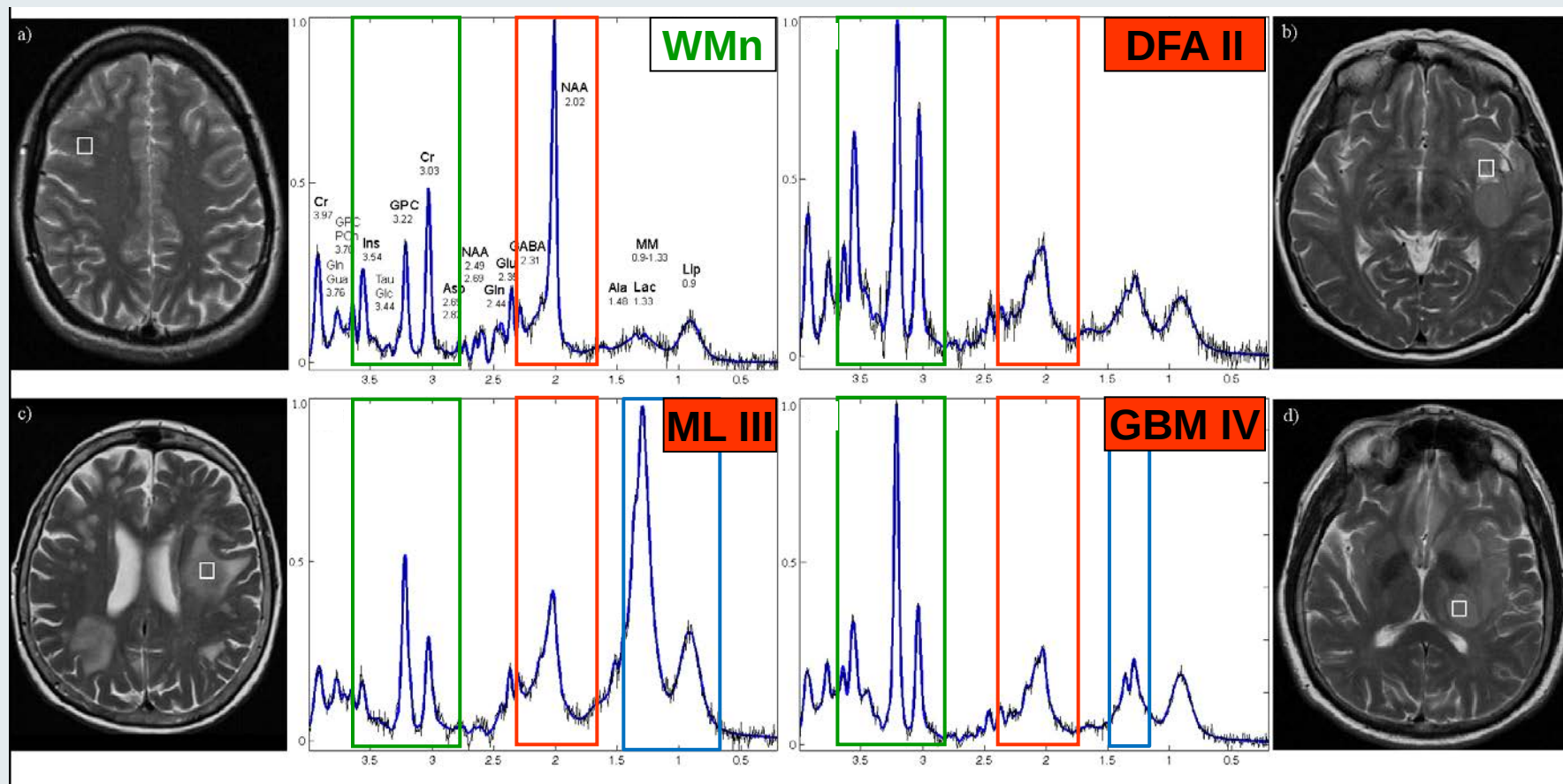
Wagnerová D et al.: Využití kombinace metod magnetické rezonance pro diagnostiku tumorů. *Cesk Slov Neurol N* (2011) 74/107(1)

Wagnerová D et al.: Quantitative MR imaging and spectroscopy of brain tumours: a step forward? *Eur Radiol* (2012) 22:2307-2318

Pajuelo D et al.: Optimal MR spectroscopy cut-off parameters in differential diagnosis between glioma recurrence and radionecrosis: a prospective study. Neuroradiology (2022) v recenzním řízení

MRS rozdíly mezi typy tumorů → SVS

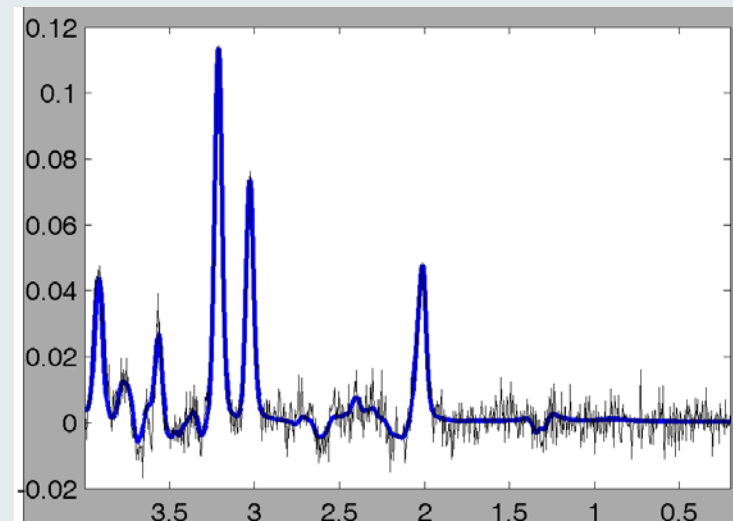
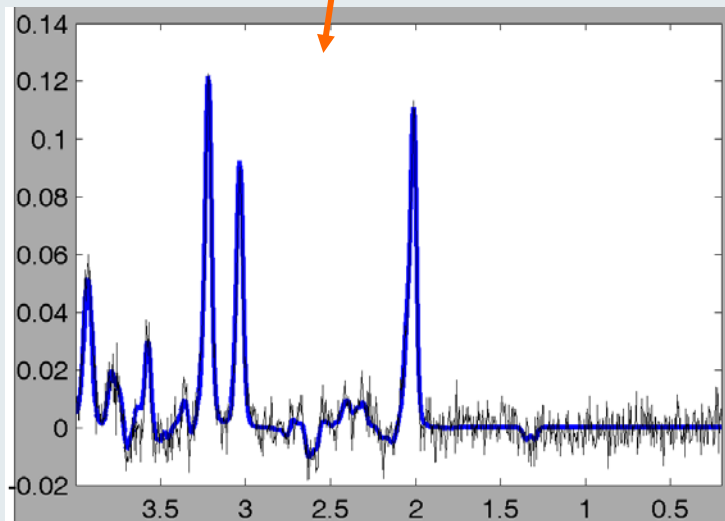
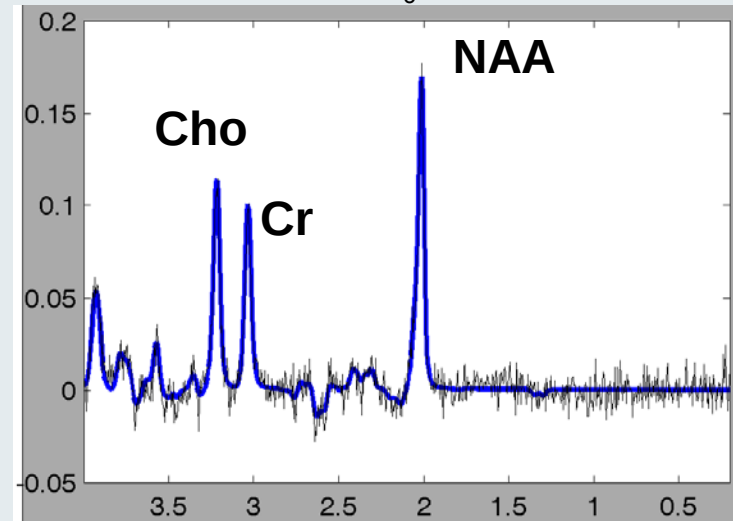
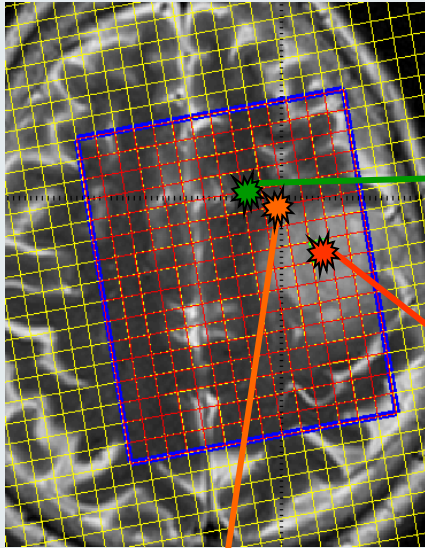
3T, PRESS, TE = 30 ms



DFA II: difúzní fibrilární astrocytom stupeň II, ML III: maligní lymfom stupeň III, GBM IV: glioblastoma multiforma stupeň IV, WMn: normální kontrolní BH

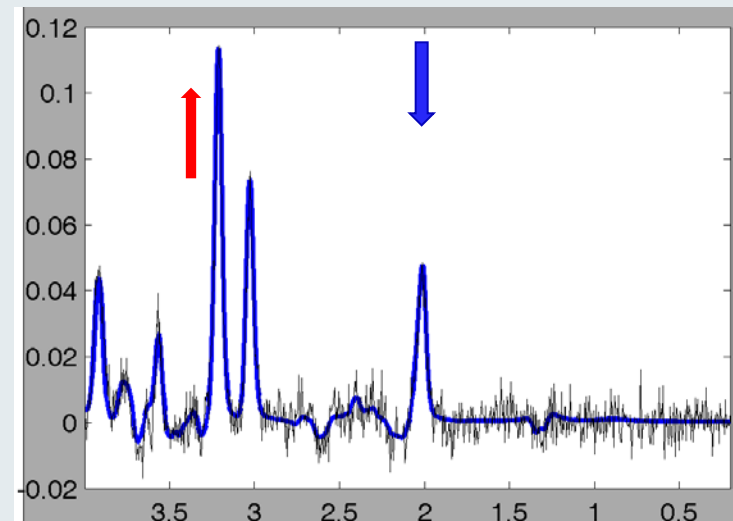
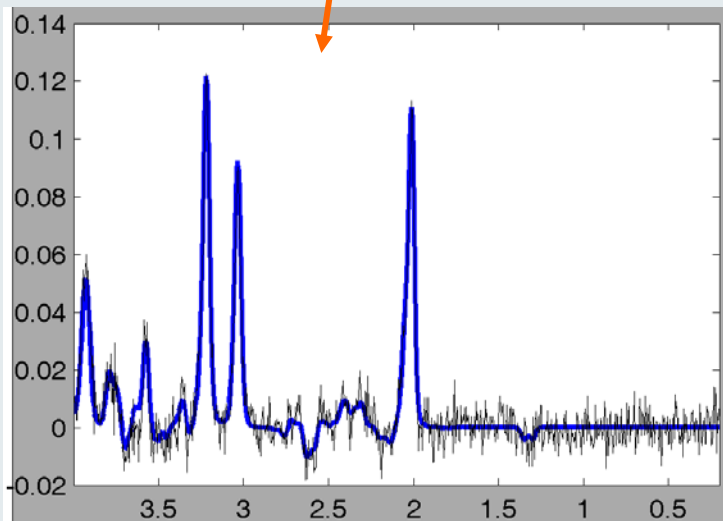
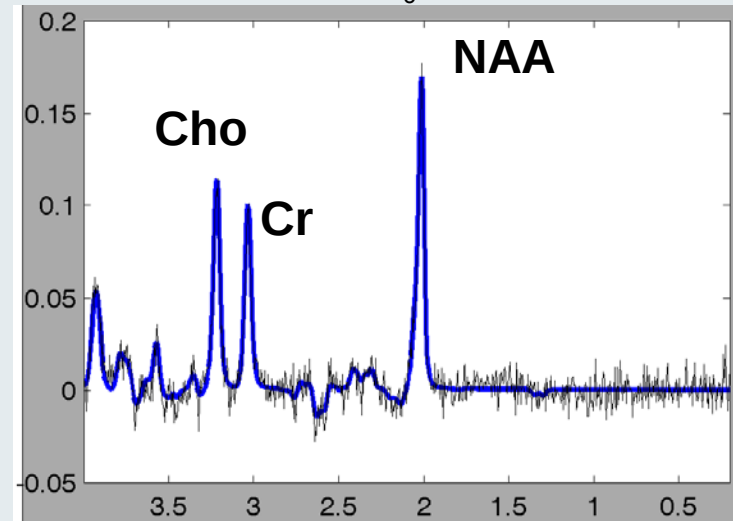
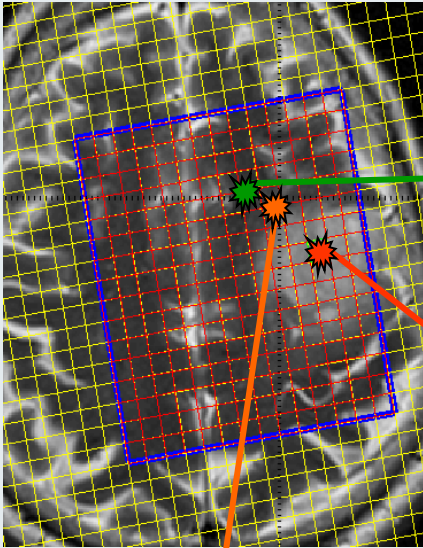
MRS rozdíly v rámci patologie → CSI

$B_0 = 3T$, $TE = 135ms$



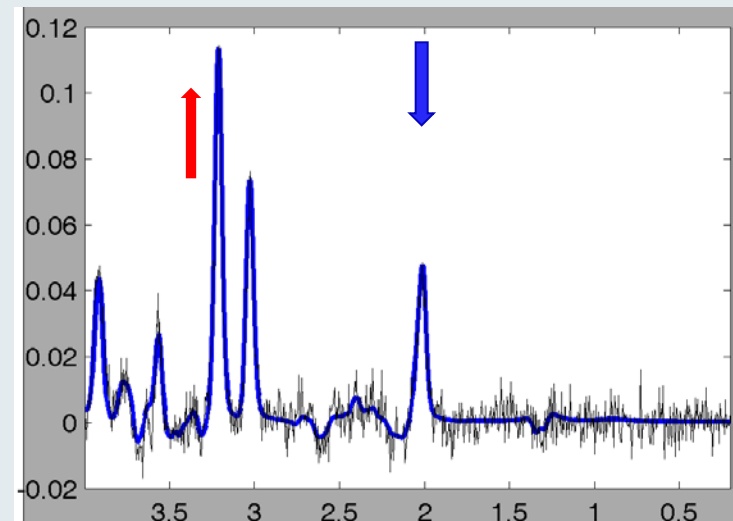
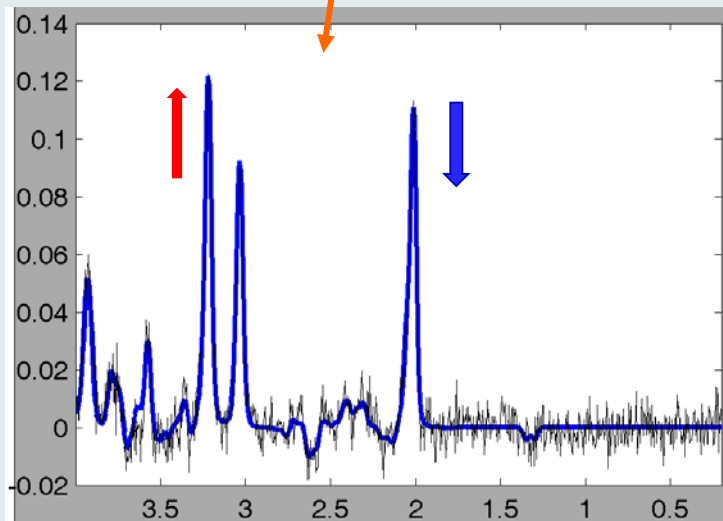
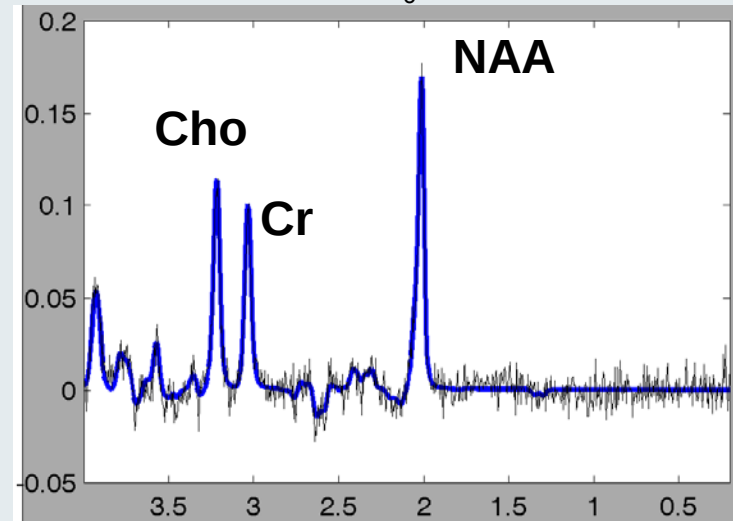
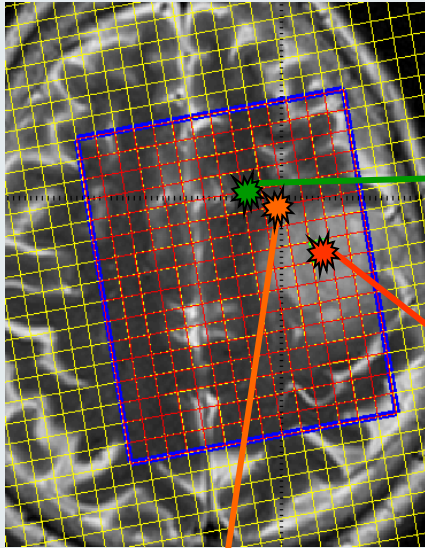
MRS rozdíly v rámci patologie → CSI

$B_0 = 3T$, $TE = 135ms$



MRS rozdíly v rámci patologie → CSI

$B_0 = 3T$, $TE = 135ms$



MR spektroskopie tumorů

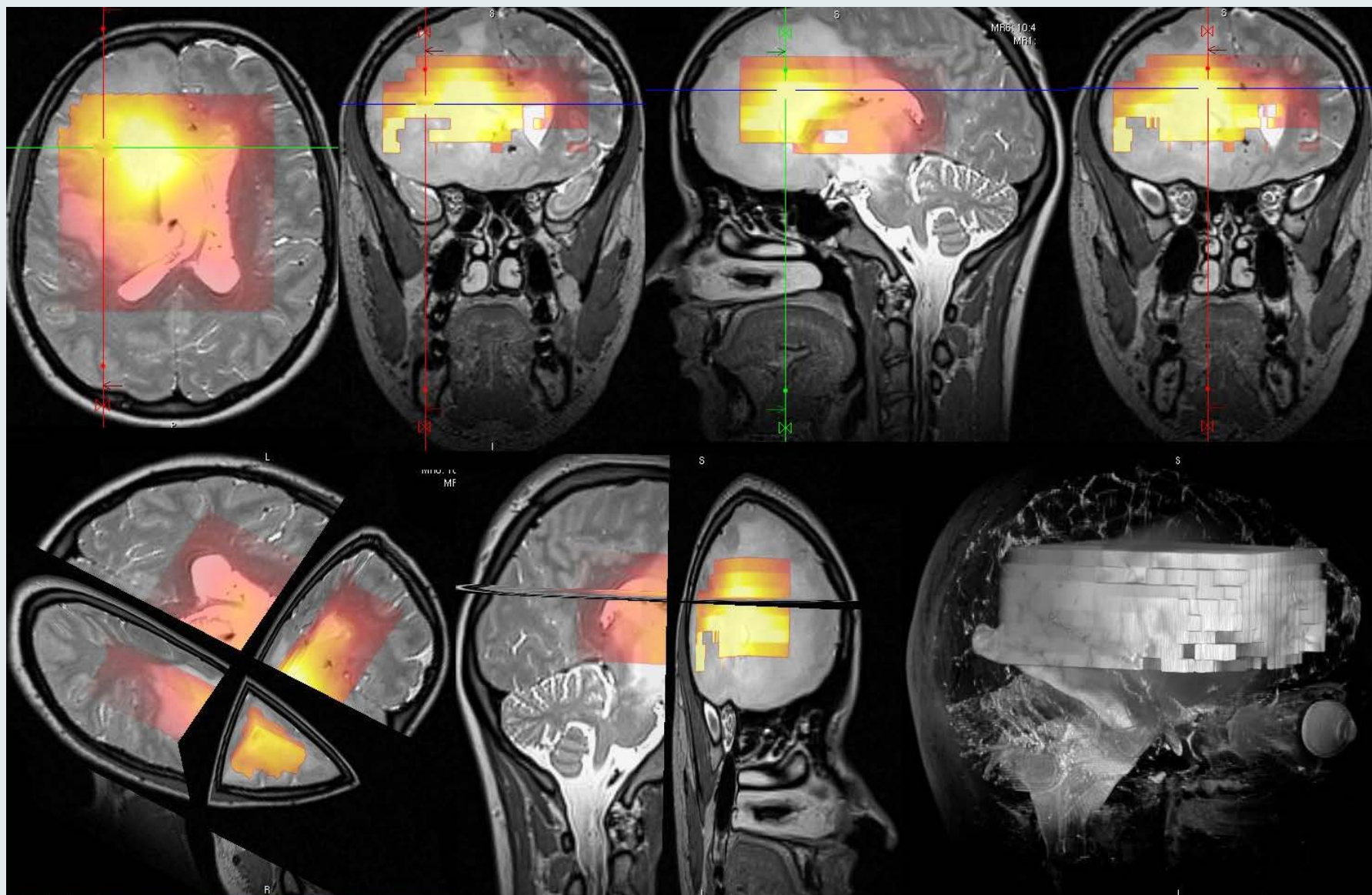
1. MR spektra – základní sloučeniny,
MR spektra tumorů v mozku

2. Využití MRS pro plánování stereotaktických
biopsií:

pooperační, postradiační poškození vs. recidiva

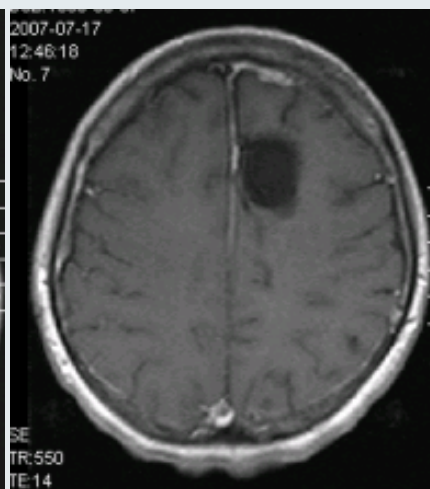
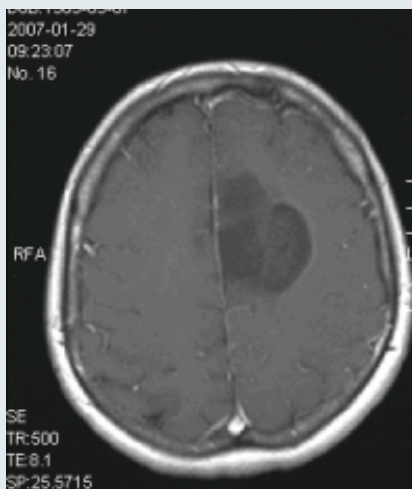
3. Kombinace MR spektroskopických dat
s výsledky MR difúzometrie a T2 relaxometrie
zpřesnění povahy, rozsahu a okraje patologie

MRI/MRS navigované biopsie

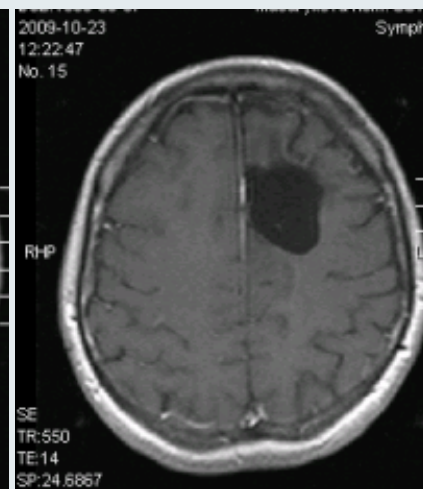


Kazuistika 1 - indikace pacienta k re-resekcii

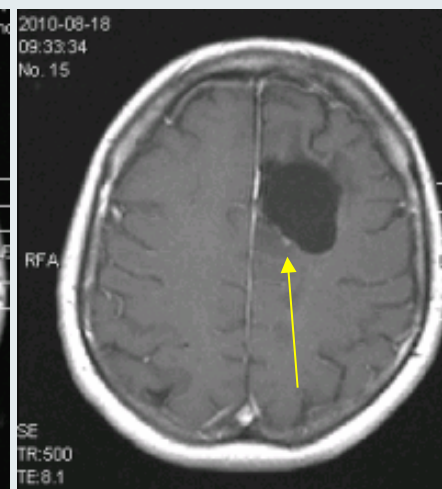
Předoperační MRI 01/07 Pooperační MRI 07/07



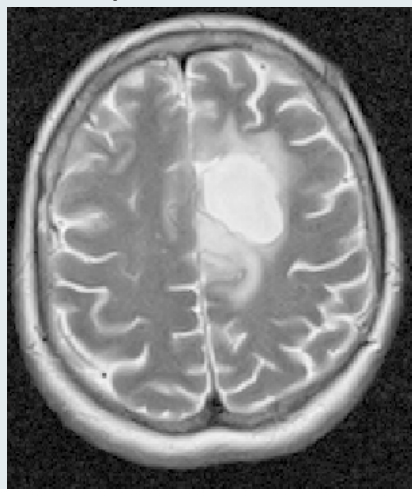
Kontrolní MRI 10/09



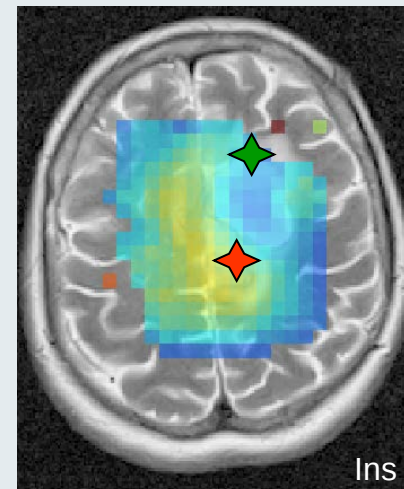
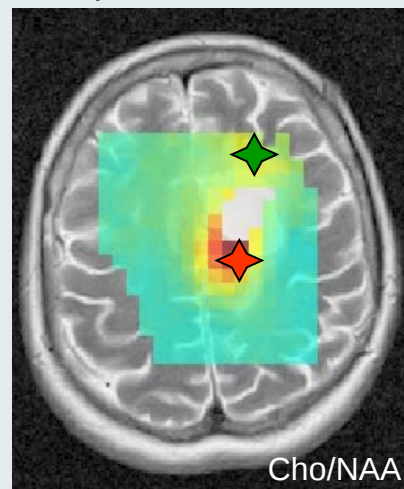
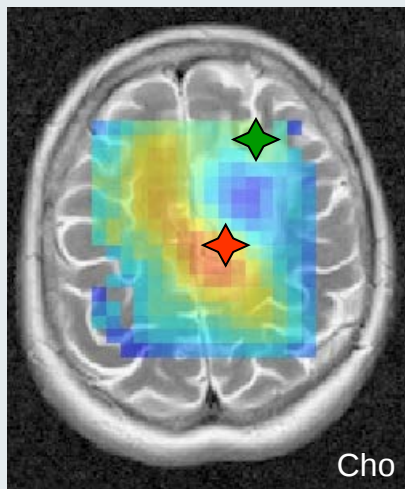
Kontrolní MRI 08/10



Předoperační MRI 09/10



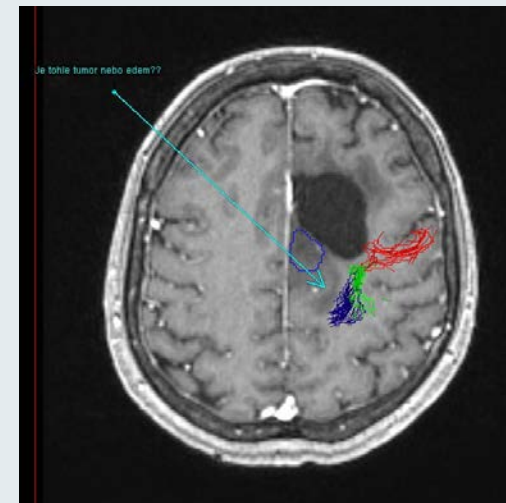
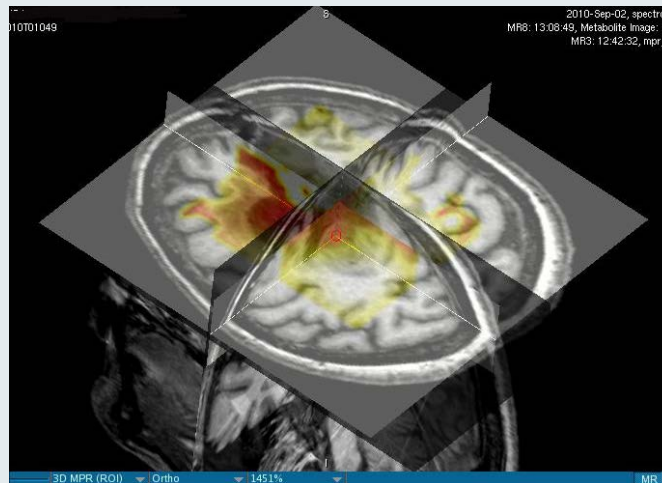
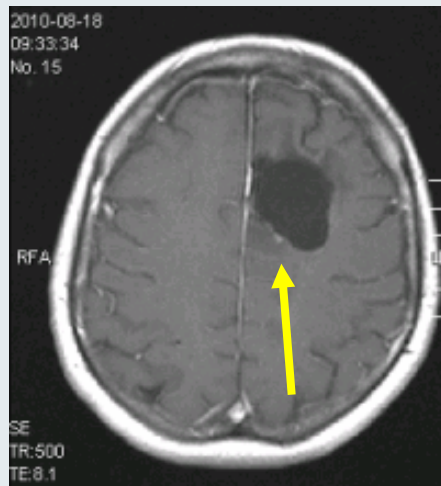
Předoperační MRS 09/10



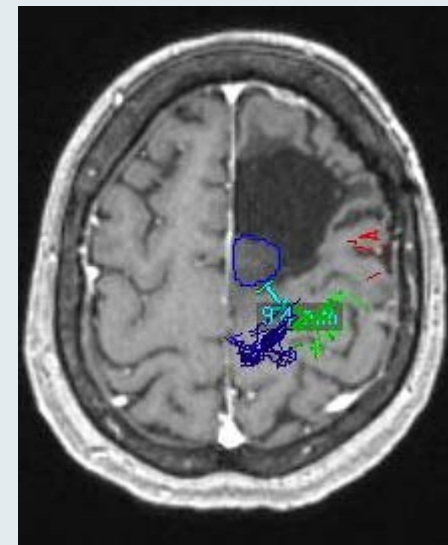
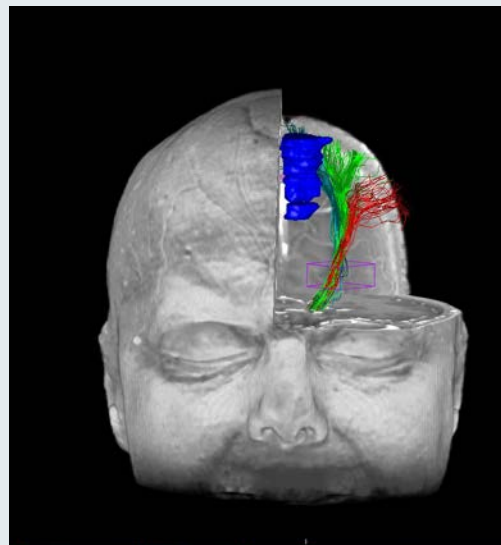
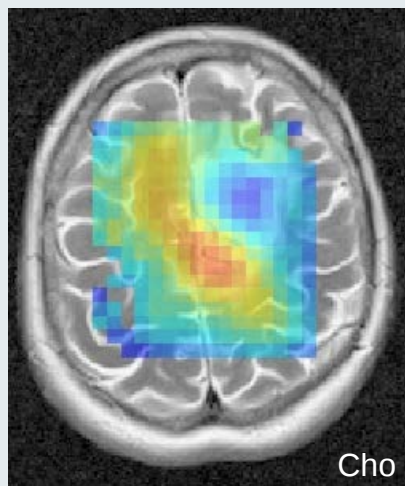
Oligoastrocytom G II, žena 45 let

Koregistrace - indikace pacienta k re-resekcii

Kontrolní MRI 08/10

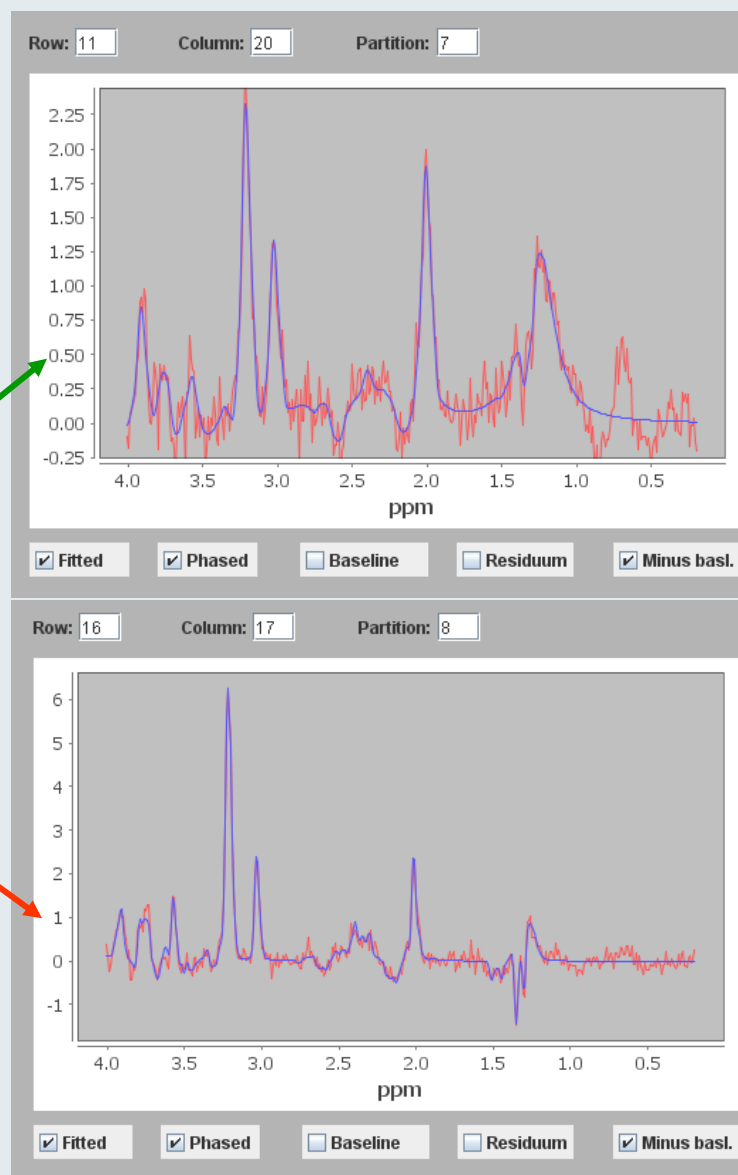
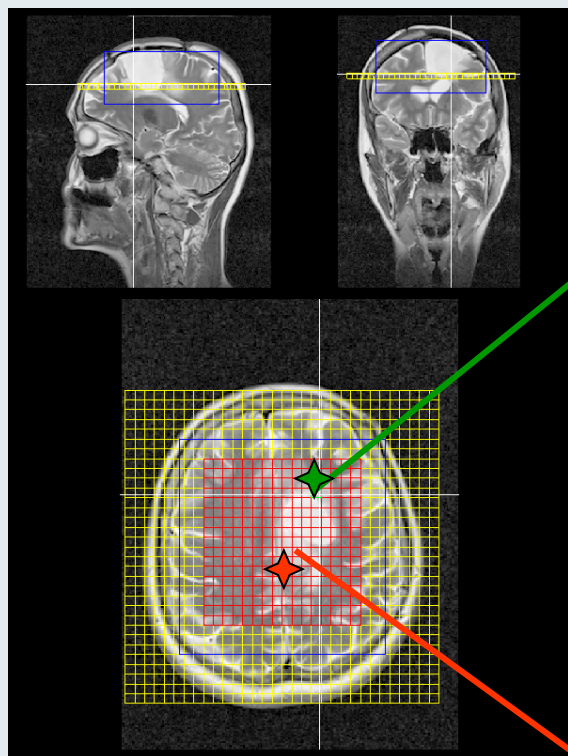


Předoperační MRI 09/10



Recidiva oligoastrocytomu G II, žena 45 let

Porovnání stereotaktické biopsie a MRS



MRS:

spíše postoperační změny

recidivu tumoru však nelze vyloučit, dále sledovat

histologie:

WM bez tumoru

MRS:

recidiva tumoru

histologie:

recidiva LGG

fibrilární astrocytom II

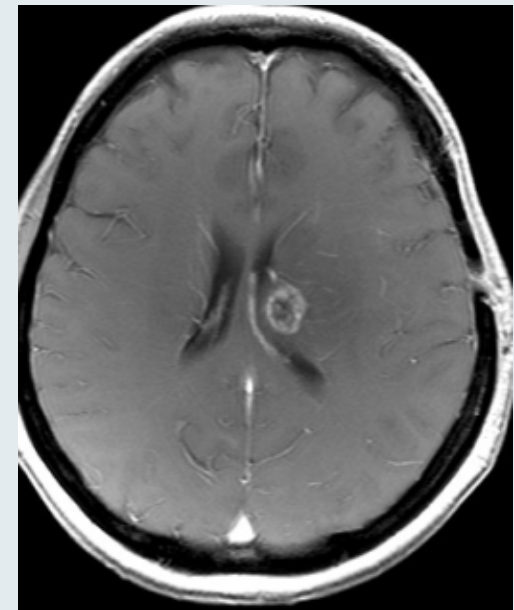
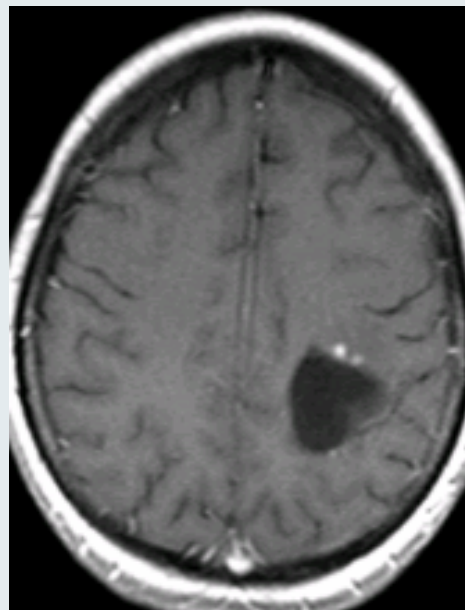
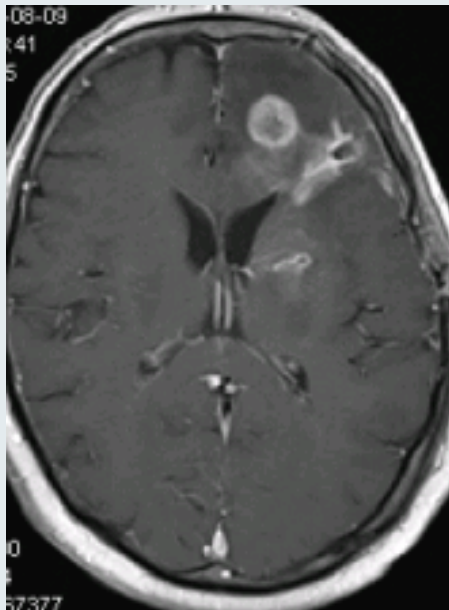
bez mikrovaskulárních proliferací
bez nekróz
proliferální aktivita 5%

Oligoastrocytom G II, žena 45 let

Rekurence tumoru vs radionekróza

od r. 2005 - standardní onkologický protokol - radikální chirurgická resekce tumoru + radiační terapie (RT; 60 Gy v 30 dávkách) + konkomitantní chemoterapie temozolomidem (TMZ; 75 mg/m² během 42 dní) a pokračování podávání TMZ v šesti cyklech (150 -200 mg/m²)

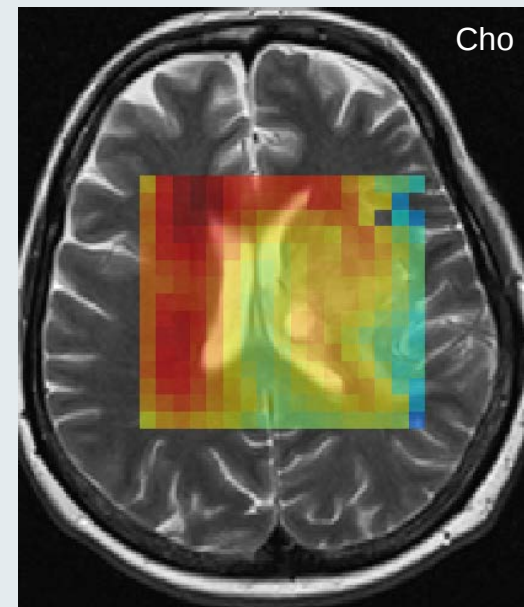
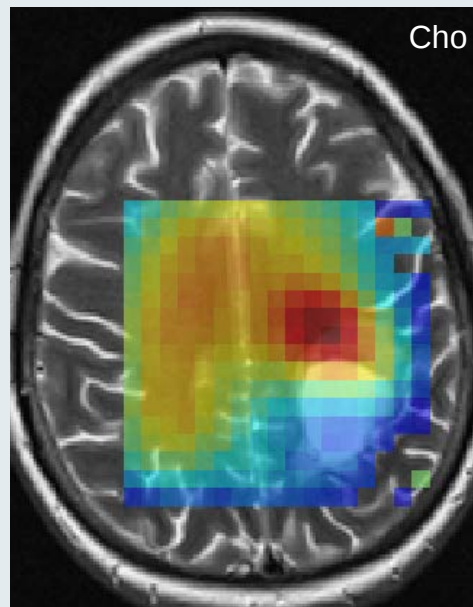
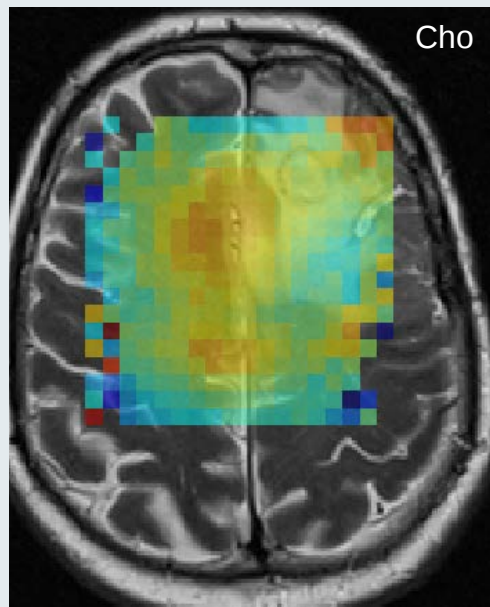
→ trojnásobná incidence radionekrózy (oproti protokolu pouze s fokální RT)



Rekurence tumoru vs radionekróza

od r. 2005 - standardní onkologický protokol - radikální chirurgická resekce tumoru + radiační terapie (RT; 60 Gy v 30 dávkách) + konkomitantní chemoterapie temozolomidem (TMZ; 75 mg/m² během 42 dní) a pokračování podávání TMZ v šesti cyklech (150 -200 mg/m²)

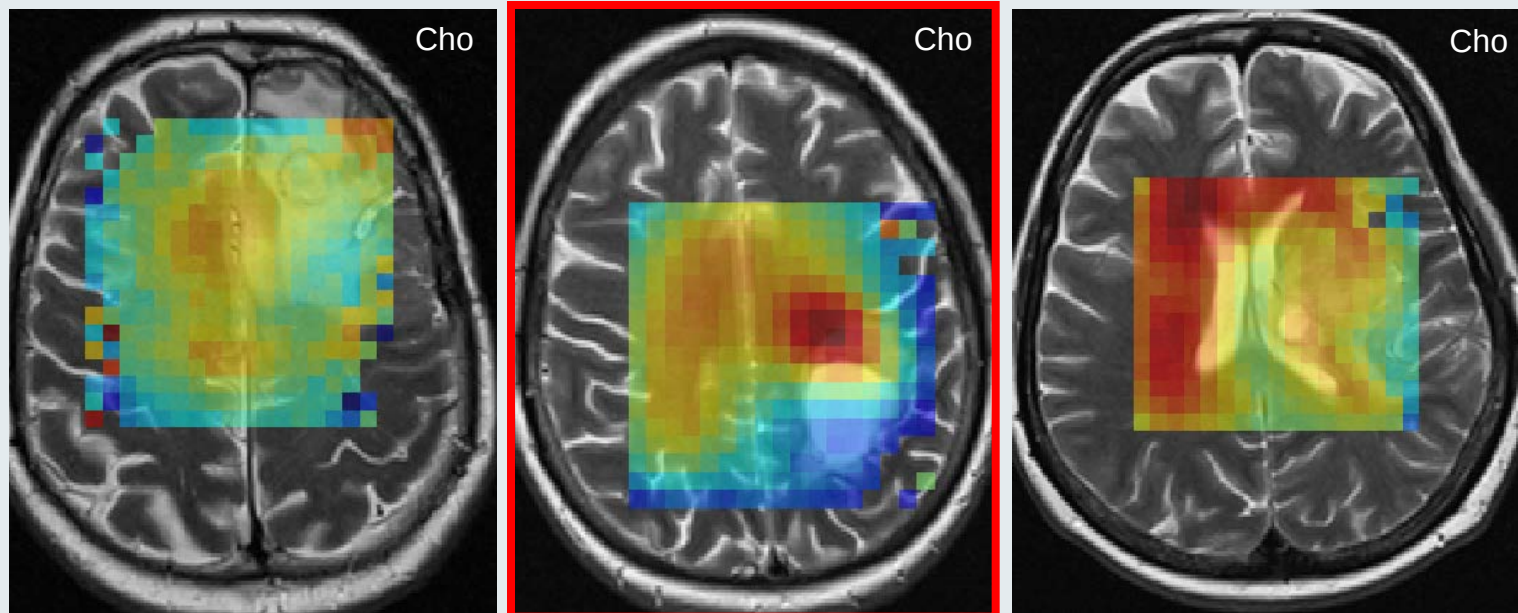
→ trojnásobná incidence radionekrózy (oproti protokolu pouze s fokální RT)



Rekurence tumoru vs radionekróza

od r. 2005 - standardní onkologický protokol - radikální chirurgická resekce tumoru + radiační terapie (RT; 60 Gy v 30 dávkách) + konkomitantní chemoterapie temozolomidem (TMZ; 75 mg/m² během 42 dní) a pokračování podávání TMZ v šesti cyklech (150 -200 mg/m²)

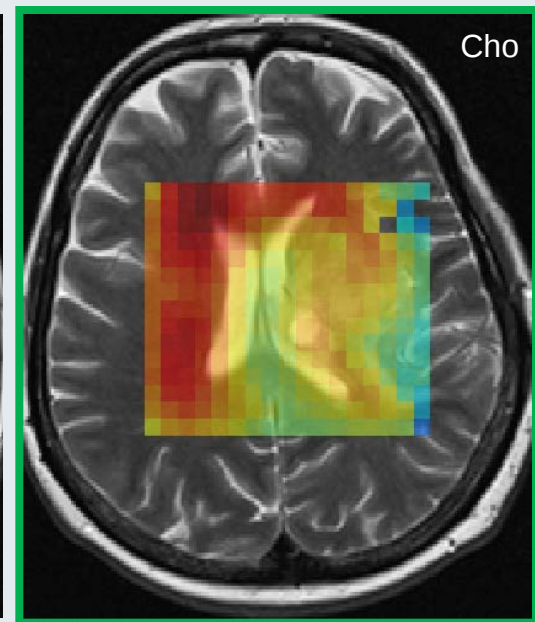
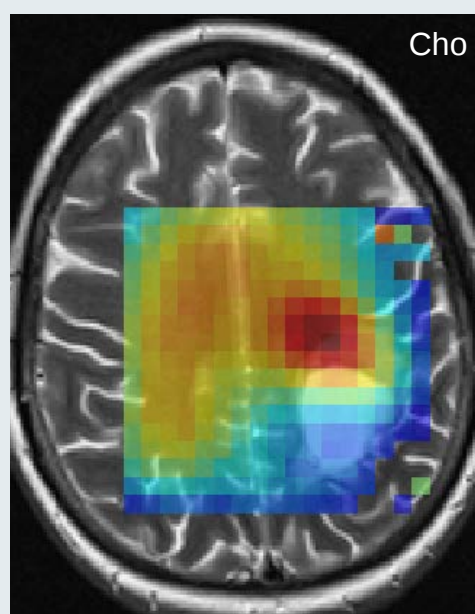
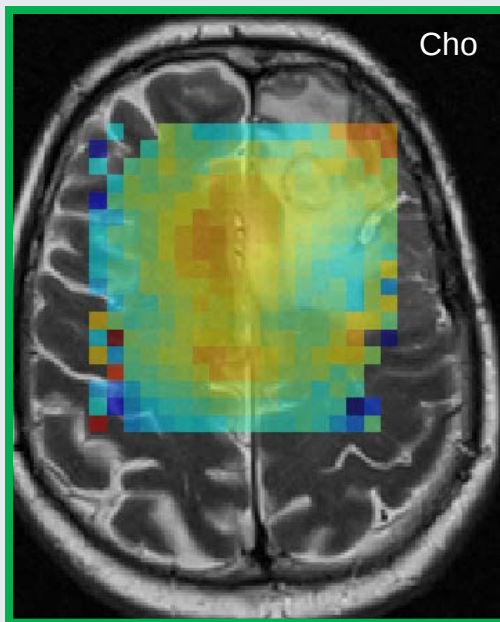
→ trojnásobná incidence radionekrózy (oproti protokolu pouze s fokální RT)



Rekurence tumoru vs radionekróza

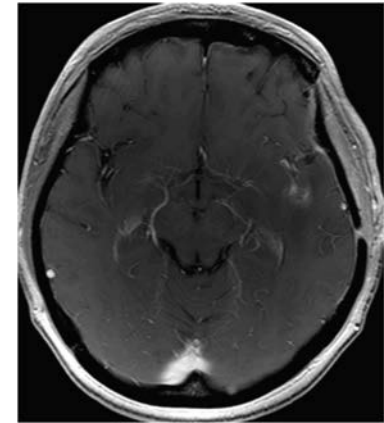
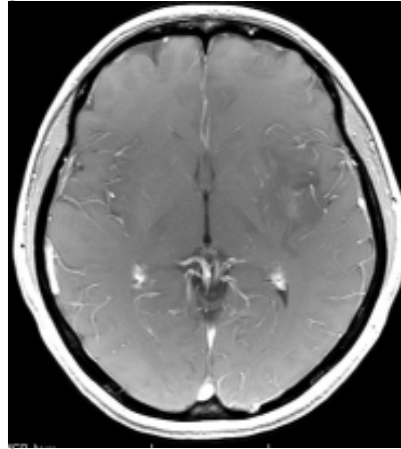
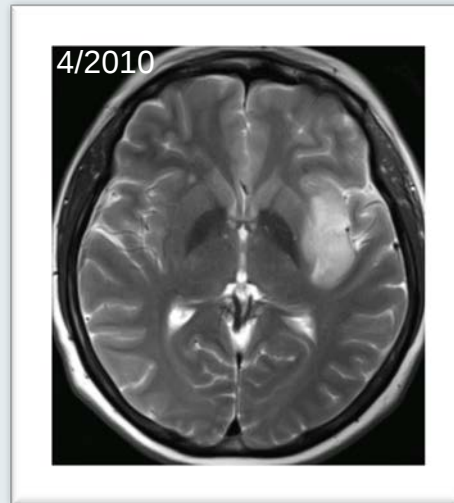
od r. 2005 - standardní onkologický protokol - radikální chirurgická resekce tumoru + radiační terapie (RT; 60 Gy v 30 dávkách) + konkomitantní chemoterapie temozolomidem (TMZ; 75 mg/m² během 42 dní) a pokračování podávání TMZ v šesti cyklech (150 -200 mg/m²)

→ trojnásobná incidence radionekrózy (oproti protokolu pouze s fokální RT)

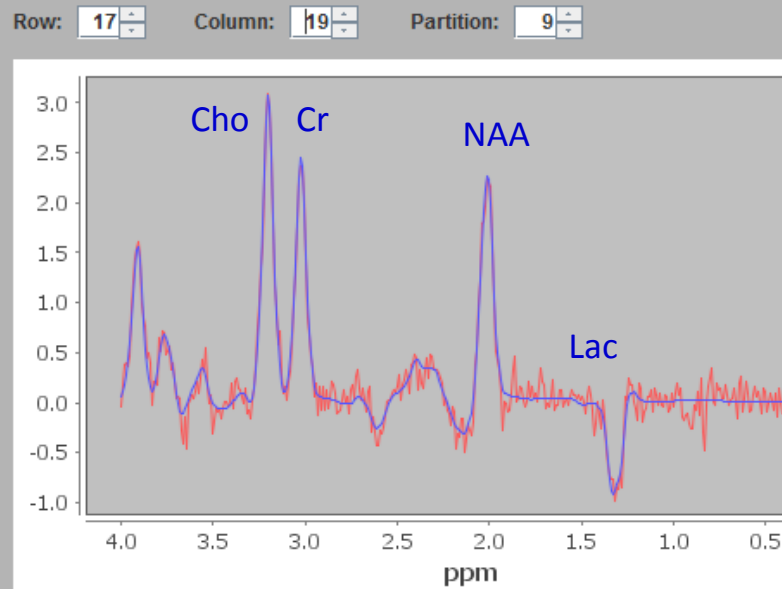
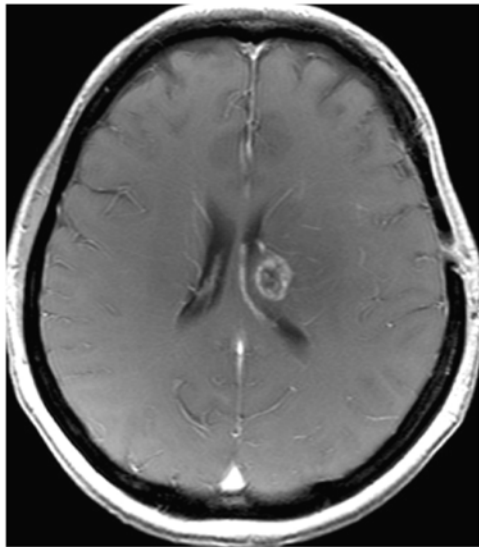


Rekurence tumoru vs radionekróza

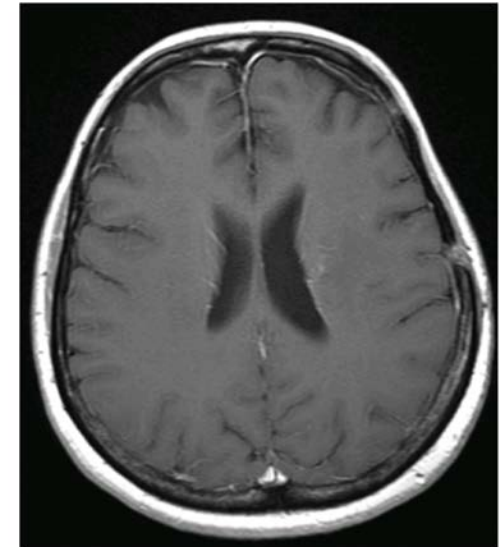
Pacientka * 1967,
4/2010 resekce AA II,
následná RT,
10/2010 susp. recidiva
MRS – negativní



kontrolní MRI 10/2010



kontrolní MRI po 3 měsících

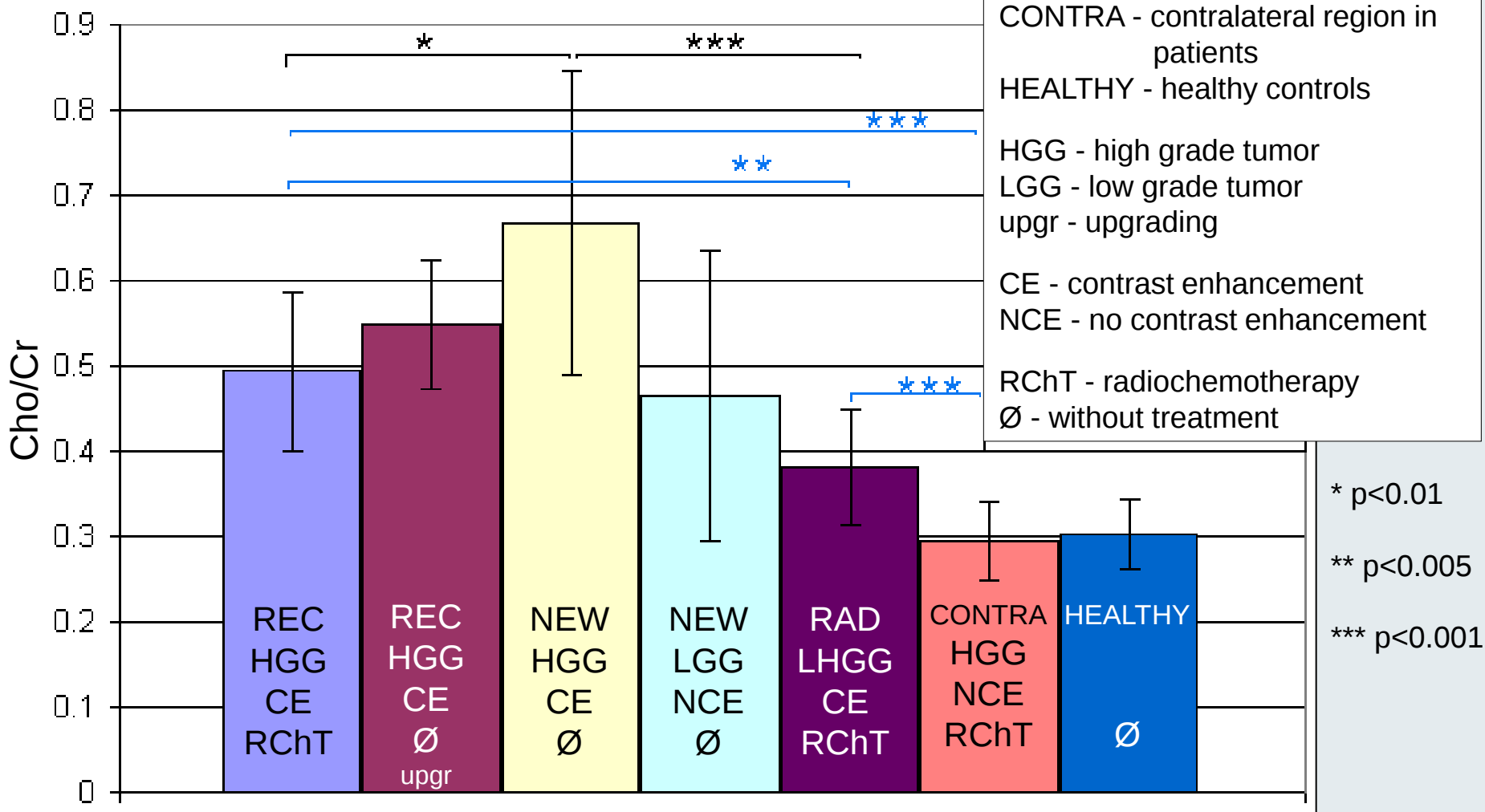


Diferenciální diagnostika tumorů?

Jen střípek do mozaiky

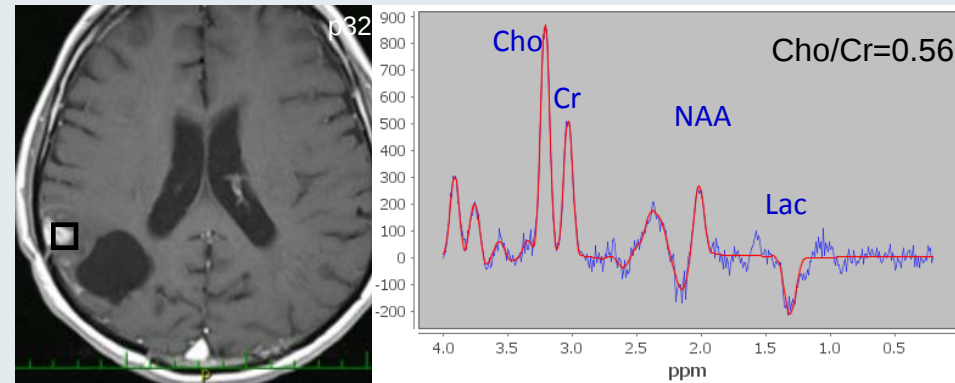
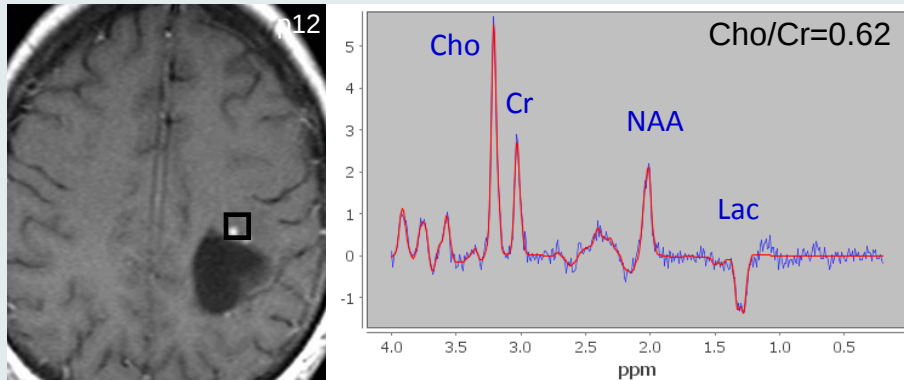
120 pacientů s histologicky ověřenou diagnózou/dlouhodobé radiologické sledování + 60 zdravých kontrol

SVS + CSI

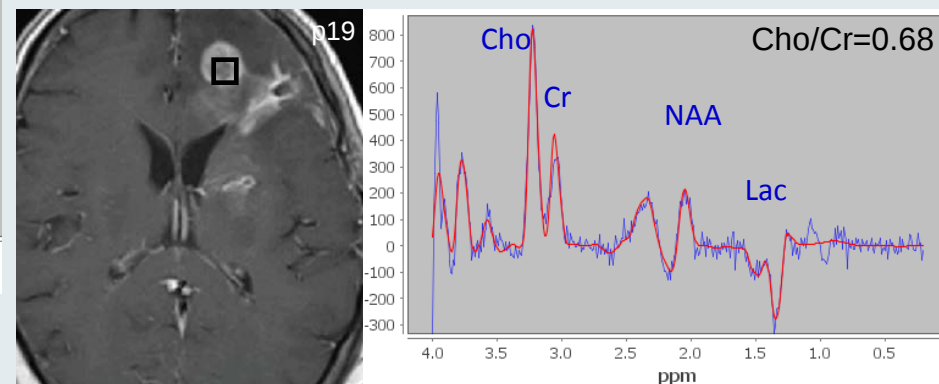
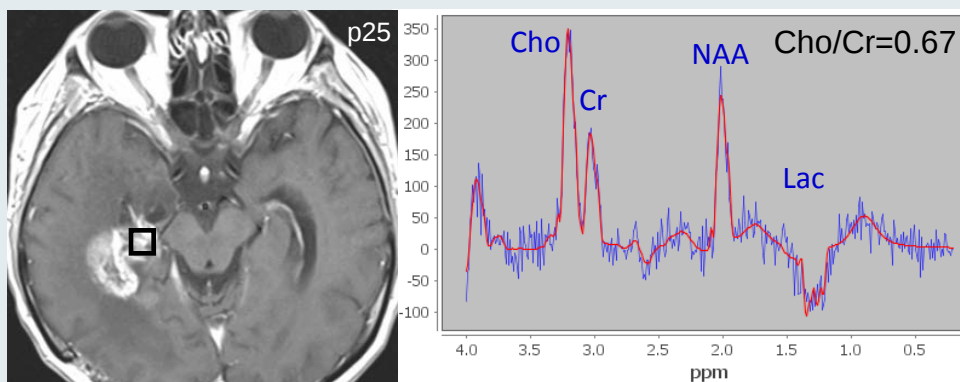


Rekurence tumoru vs radionekróza

Rekurence tumoru

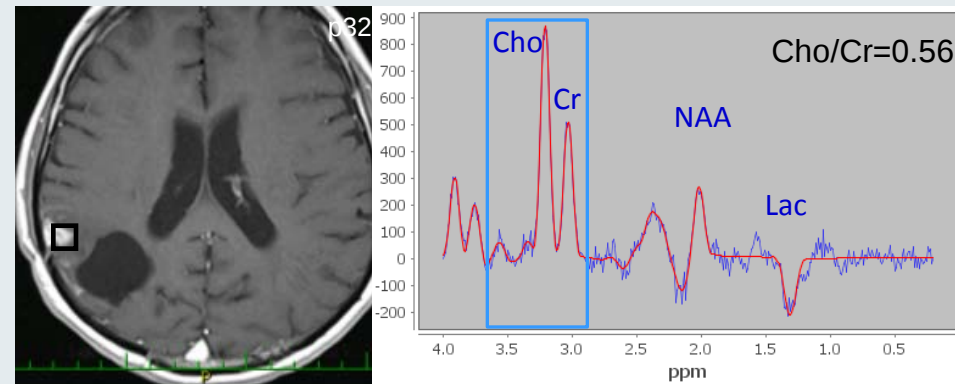
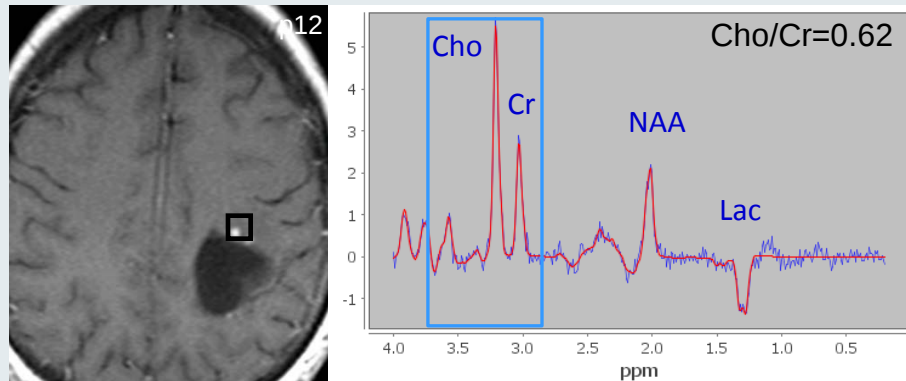


Radionekróza

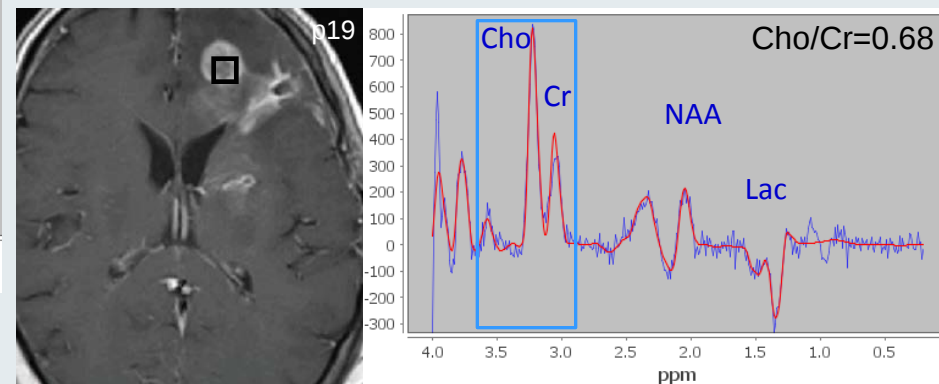
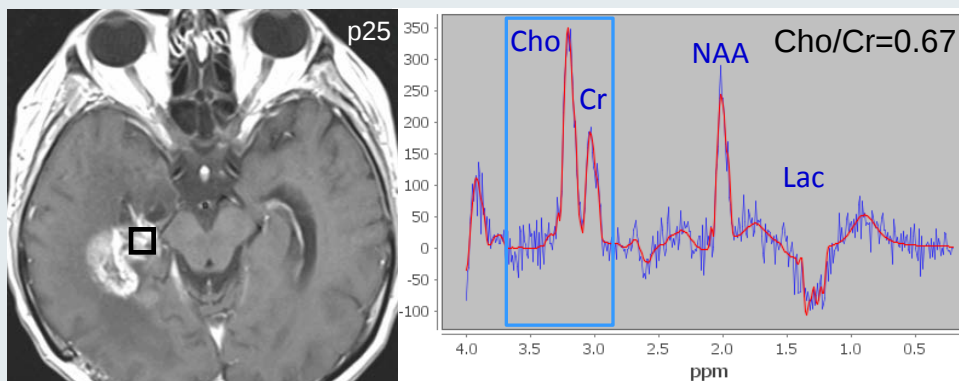


Rekurence tumoru vs radionekróza

Rekurence tumoru



Radionekróza



Rekurence tumoru vs. radionekróza

Diferenciální diagnostika

- **M1:** Cho/Cr vůči kontrolám
- **M3:** Cho/Cr (v lézi) vůči nCho/nCr (kontralaterálně)

37 nově se sytících lézí po RChT pro HGG

TE = 135 ms			TE = 30 ms		
REC+rREC %			REC+rREC %		
	Senzitivita	Specifická		Senzitivita	Specifická
M1	94.1	20		82.4	20
M2	94.1	50		66.7	64.3
M3	93.3	50		78.6	35.7

Rekurence tumoru vs. radionekróza

Diferenciální diagnostika

- **M4:** Cho/nCho + Lac/nLac + (Cho/Cr)/(nCho/nCr)
- **M5:** Cho/nCho + Cho/nCr vs cut-offs (Rock²)
- **M6:** Cho/nCho + Cho/NAA

37 nově se sytících lézí po RChT pro HGG

TE = 135 ms			TE = 30 ms	
REC+rREC %			REC+rREC %	
	Senzitivita	Specifická	Senzitivita	Specifická
M1	94.1	20	82.4	20
M2	94.1	50	66.7	64.3
M3	93.3	50	78.6	35.7
M4	93.3	78.6	78.6	57.1
M5	100	42.9	78.6	64.3
M6	93.3	64.3	78.6	50.0

Rekurence tumoru vs. radionekróza

Diferenciální diagnostika

- **M4:** Cho/nCho + Lac/nLac + (Cho/Cr)/(nCho/nCr)
- **M5:** Cho/nCho + Cho/nCr vs cut-offs (Rock²)
- **M6:** Cho/nCho + Cho/NAA

37 nově se sytících lézí po RChT pro HGG

TE = 135 ms			TE = 30 ms	
REC+rREC %			REC+rREC %	
	Senzitivita	Specifická	Senzitivita	Specifická
M1	94.1	20	82.4	20
M2	94.1	50	66.7	64.3
M3	93.3	50	78.6	35.7
M4	93.3	78.6	78.6	57.1
M5	100	42.9	78.6	64.3
M6	93.3	64.3	78.6	50.0

Cho/nCho + Lac/nLac

Rekurence tumoru vs. radionekróza

Diferenciální diagnostika

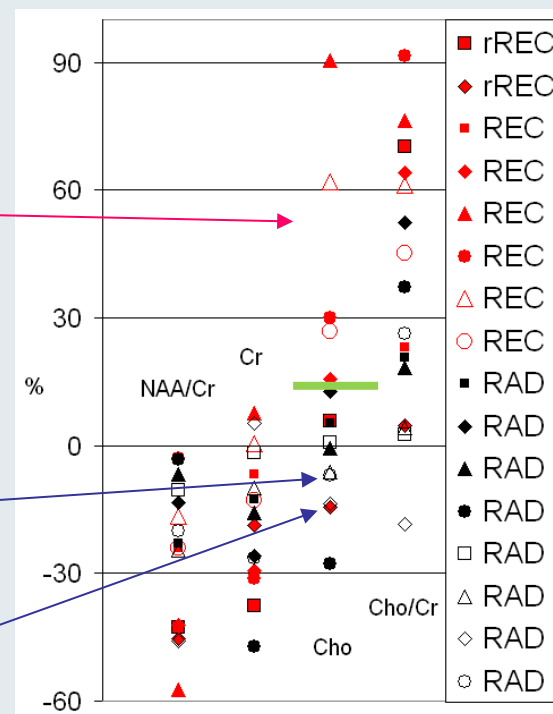
Porovnání mezi hemisférami

Senzitivita 93%

Specifická 79%

- Rekurence tumoru
 - $\text{Cho/nCho} > +15\%$
- Radiační nekróza
 - $\text{Cho/nCho} < 15\%$
- Regresivní rekurence tumoru
 - $\text{Cho/nCho} < 15\%$

ipsi vs. kontralaterálně



MR spektroskopie tumorů

1. MR spektra – základní sloučeniny,
MR spektra tumorů v mozku

2. Využití MRS pro plánování stereotaktických
biopsií:

pooperační, postradiační poškození vs. recidiva

3. Kombinace MR spektroskopických dat
s výsledky MR difúzometrie a T2 relaxometrie
zpřesnění povahy, rozsahu a okraje patologie

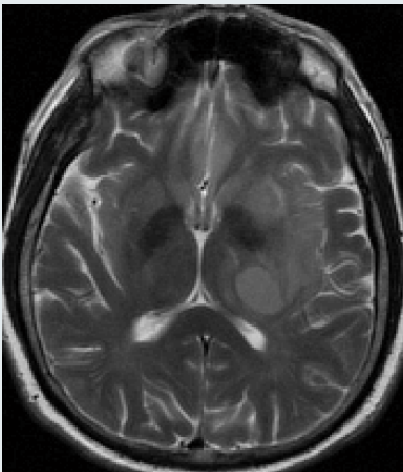
Proč kombinace metod?

zpřesnit rozsah a okraje patologie mozku využitím kombinace dat různých MR modalit, tj. klasického MR zobrazování, MR difuzního a MR spektroskopického zobrazování a MR relaxometrie

2 přístupy: kvalitativní
 kvantitativní

Patologie - strukturální změny (MRI, difúzometrie, relaxometrie)
- metabolické změny (MR spektroskopie, PET, SPECT)

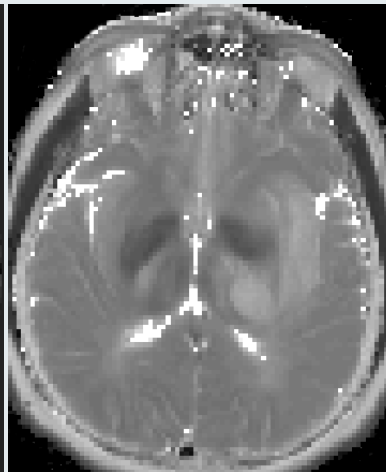
klasické MRI



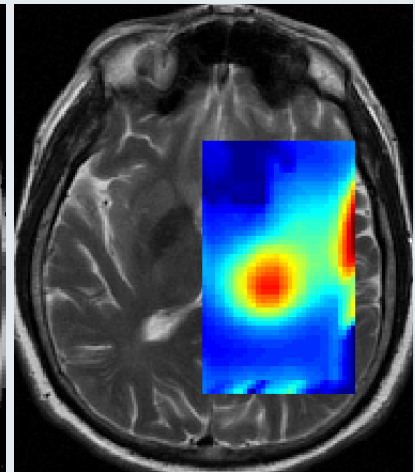
difúzní mapy



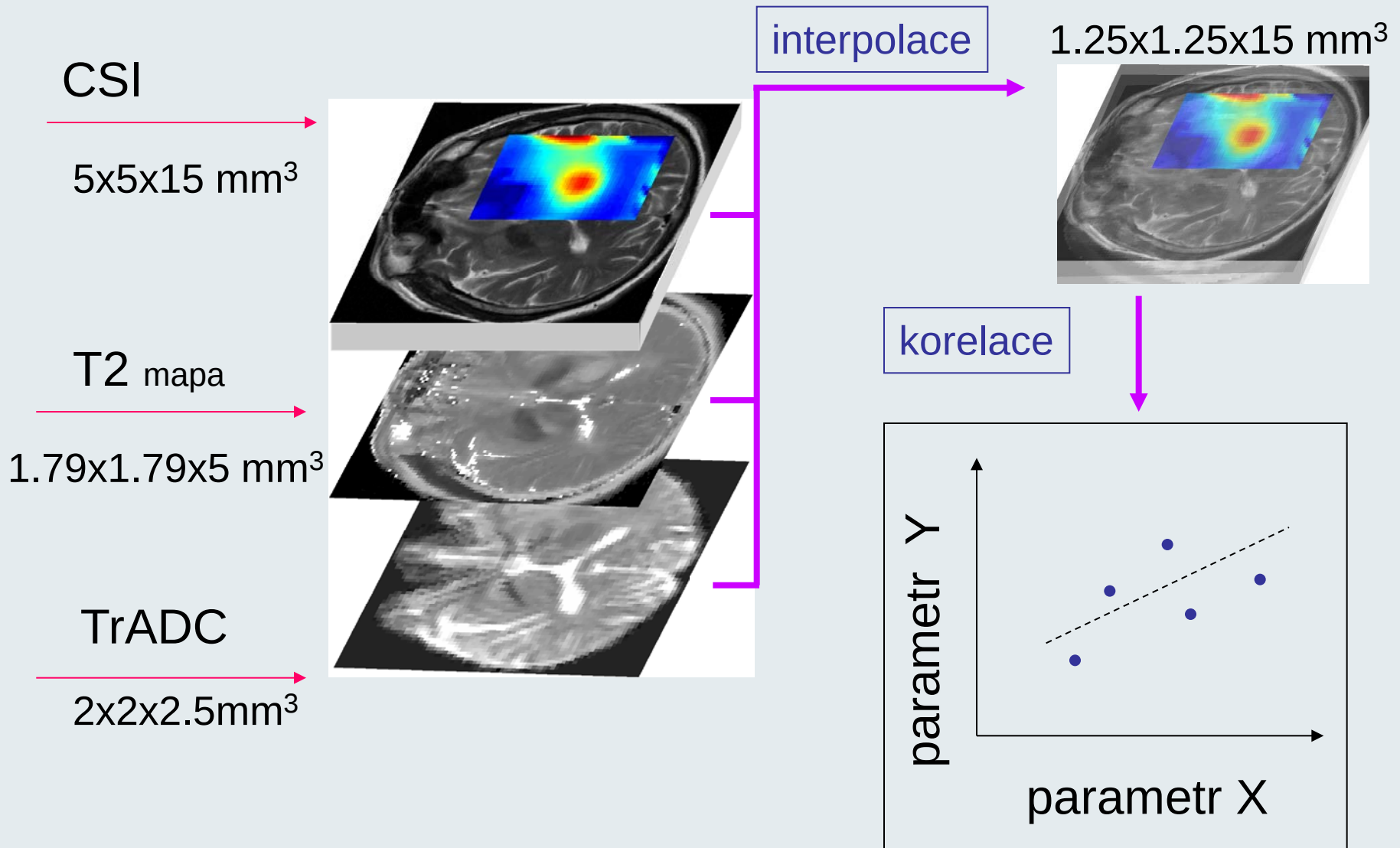
relaxační mapy



metabolické mapy



Nezbytný software

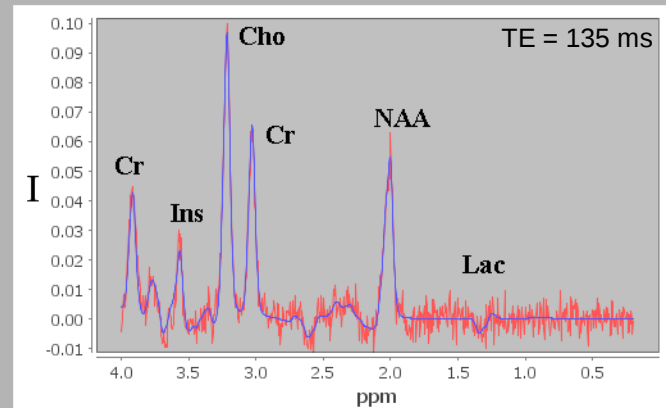
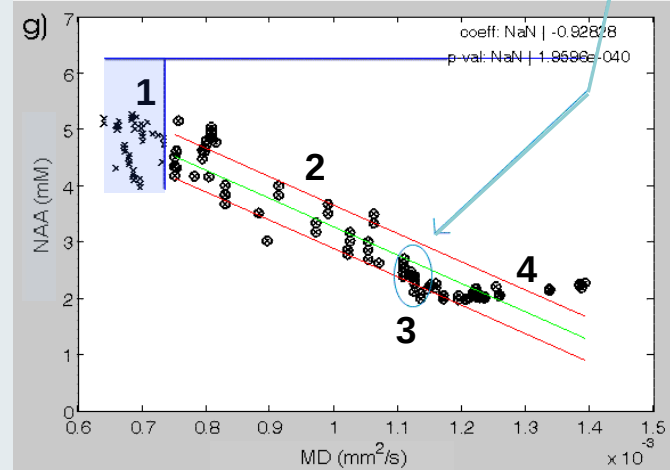
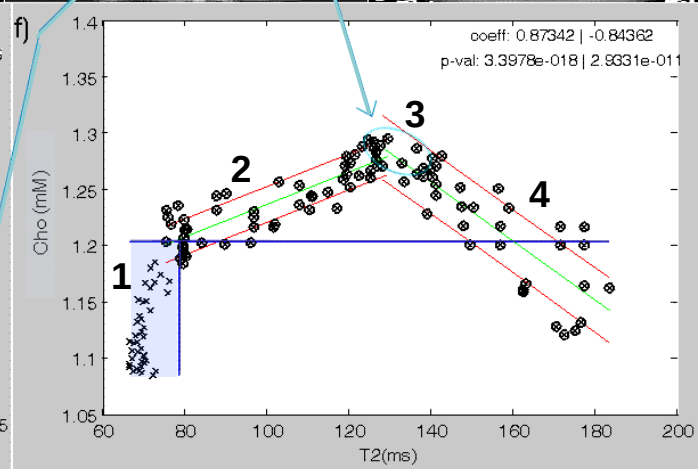
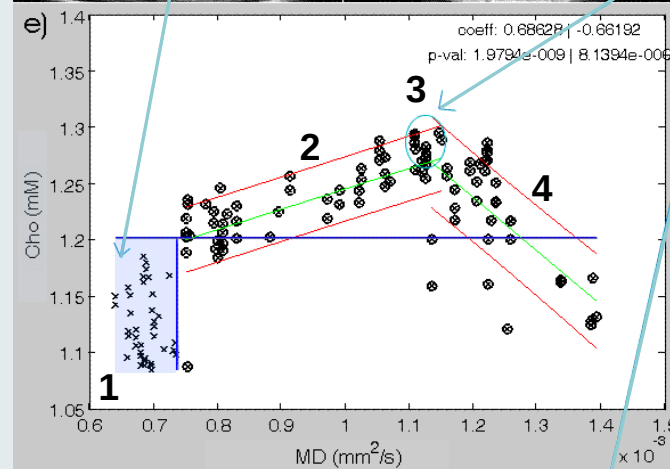
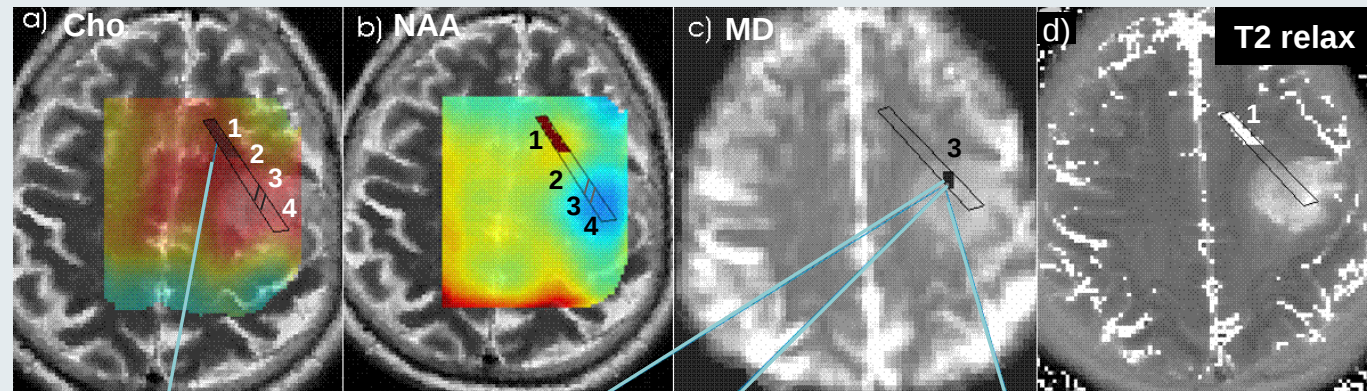


Výsledky

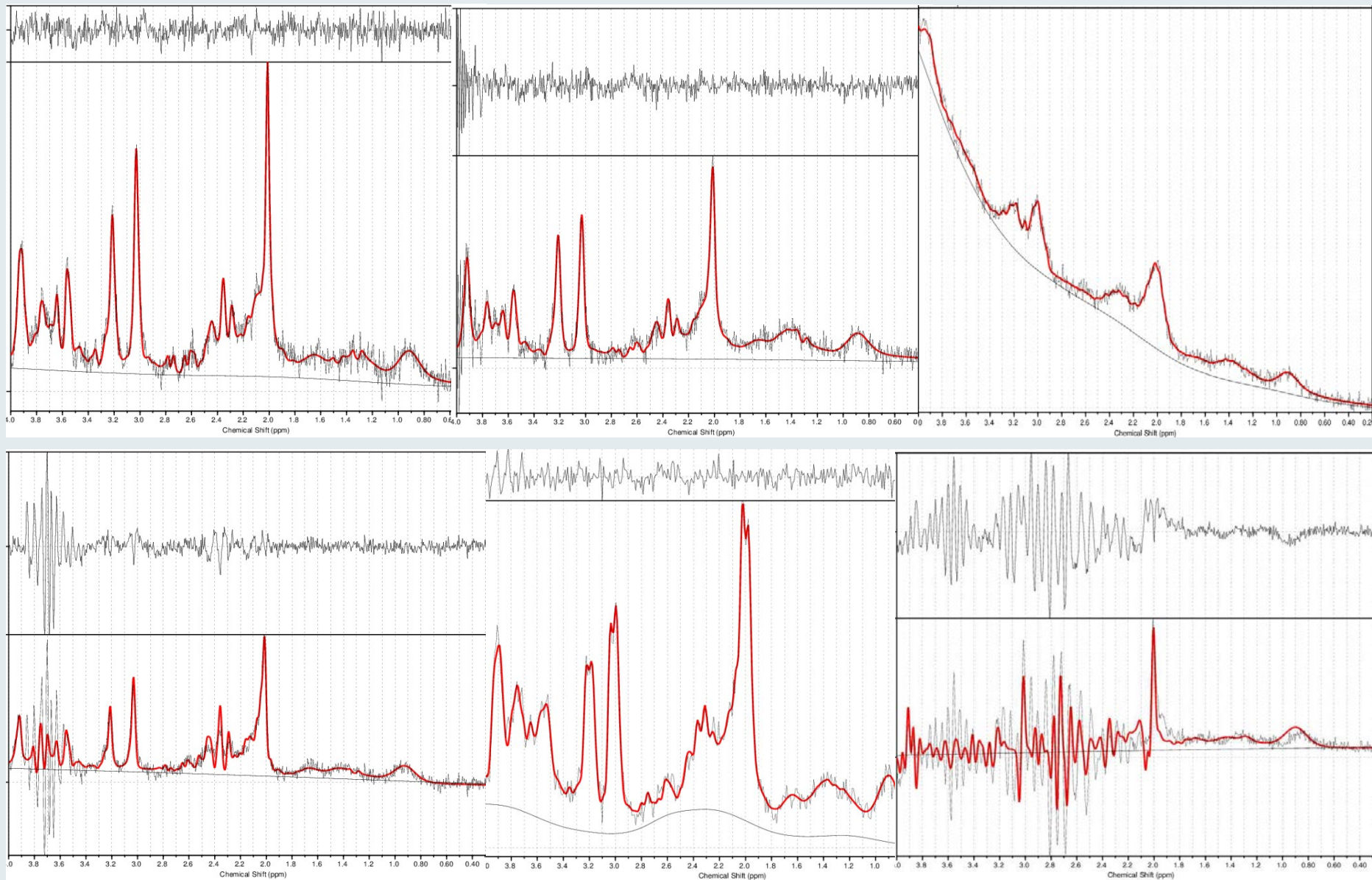
Tumory

Oligodendrogliom G II
muž 59 let

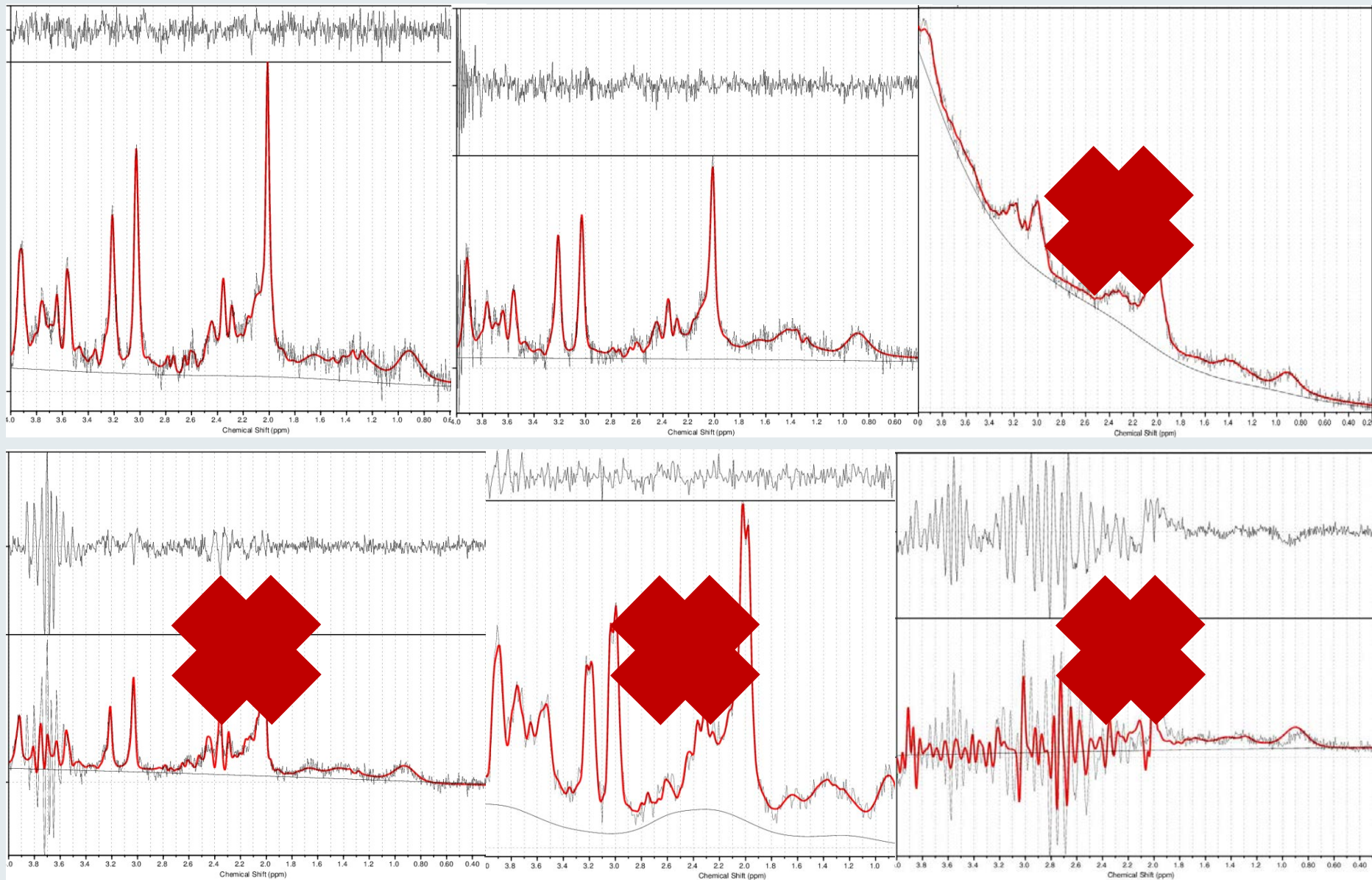
- 1 Zdravá tkáň
- 2 Infiltrativní tumor
- 3 Aktivní tumor
- 4 Edém infiltrovaný tumorem



MRS artefakty jsou a budou



MRS artefakty jsou a budou



Využití ^1H MR spektroskopie

- ❑ Protonová MR spektroskopie je metoda, pomocí níž lze neinvazivně zjistit biochemické složení tkáně
- ❑ MR spektroskopické zobrazování lze využít při plánování resekcí či biopsií, biopsie samotné však zatím spolehlivě nahradit nedokáže
- ❑ MRI, MRS, PET, PET-MR, SPECT jsou základní metody pro vyšetřování typu, povahy a rozsahu lézí mozku. Každá metoda přispívá k finální diagnóze jako střípek do mozaiky
- ❑ Probíhající RChT mění metabolismus tkáně. Kontrolní MRS je nutno provést s odstupem po skončení RChT
- ❑ Polo/automatická kombinace metod pomocí software může pomoci přispět k diferenciaci diagnostice lézí mozku

Děkuji za pozornost



Děkujeme kolegům za poskytnutí materiálů:

**M. Dezortová, D. Jiráček, F. Jírák, A. Škoch, V. Herynek, P. Jendelová, J. Tintěra, I. Ibrahim, D. Vedlich, D. Kautznerová,
A. Malucelli, A. Zolal, M. Sameš, M. Syrůček, D. Urgošík, J. Vymazal, P. Kršek, P. Marusič,
M. Krššák, I. Tkáč, B. Gückel, U. Klose**

**IKEM Praha; Nemocnice Na Homolce; MN Ústí nad Labem;
MR Center of Excellence, Medical University Vienna; KE University Tuebingen**