



Karaciğer Tümörlerinde Difüzyon Eğrisinin 4 Matematiksel Modelleme Karşılaştırılması

Four Mathematical Model Comparisons for Magnetic Resonance Diffusion Curve

Hale Pınar Zengingönül¹, Sabiha Yarluğkal¹, Seda Güngördü¹, Büşra Ağın¹, Cecilia Besa Correa²

¹Çorlu Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği
Namık Kemal Üniversitesi
hpzengingonul@nku.edu.tr

²Mount Sinai Hospital
New York, NY
cecilia.besacorrea@mountsinai.org

Özetçe

Bu çalışmada karaciğer MR difüzyon görüntüleri üzerinde dört teorik difüzyon eğrisi modelinin karşılaştırılması yapılmıştır. Amaç bu matematiksel modellerin uyum katsayıları karşılaştırmaktır. Bu bağlamda tekli-üstel, ikili-üstel, kurtosis ve esnek üstel modelleri kullanılmıştır. Tekli üstel model günümüzde aktif olarak teşhis, tedavi ve takip amaçlı multiparametrik MR paketlerinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda bu modelin yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle yeni modellerin ve bu modellerin ortaya çıkartacağı yeni parametrelerinin yorumlanma gereksinimi ortaya çıkmıştır. Çalışmada tüm modellerin veriyeye uyumu iki değişik istatistiksel ölçüm ile analiz edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak tekli-üstel modele göre diğer üç modelin uyumunun daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Abstract

This project is aimed at implementation of the four different theoretical models for liver MR diffusion curve. The models studied are widely used mono-exponential along with bi-exponential, stretched exponential and kurtosis models. Mono-exponential model is today actively used in diagnosis, treatment and follow-up in multiparametric MR package. But in recent years it has been observed that this specific model is inadequate and further studies are needed. In this study the quality of the curve fitting among the proposed models is studied using two statistical parameters, namely residual sum of squares and coefficient of determination. All the three new proposed models yield better results compared to the mono-exponential model.

Giriş

Günümüzde karaciğer görüntüleme için kullanılan yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme(MRG)'dir. Çeşitli

MRG sekanslarıyla iyi huylu ve kötü huylu kitleler net bir şekilde ayırt edilmeyebilmektedir. İyi huylu ve kötü huylu bu kitlelerin tanısı için genellikle biyopsi kullanılmaktadır ancak bu yöntem invaziv bir yöntemdir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), MRG yöntemlerinde biri olup, dokularda bulunan su moleküllerinin rastgele hareketi veya kısıtlanmış mikroskobik difüzyon hareketlerini inceleyen fonksiyonel bir yöntemdir. Bu rastgele harekete brownian hareketi denir ve difüzyon katsayısı olarak da bilinir. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (Apparent Difüzyon Coefficient-ADC) kullanılır. Organeller, membranlar, kılıflar ve kompakt dokular difüzyonu kısıtlar. Bu kısıtlamalar sonucu moleküllerin tamamen serbest difüzyonu mümkün değildir. Su moleküllerinin doku içindeki hareketi ölçülerek dokuların ADC haritası oluşturulabilir. Kötü huylu lezyonlar düşük ADC değeri gösterirken, iyi huylu lezyonlar yüksek ADC değeri gösterir. "b" faktörü, difüzyon ölçümün de uygulanan gradient şiddetini gösterir. Günümüzde kullanılan MR paketlerinde 2 b faktörü kullanılırken bu çalışmada 16 b faktörü kullanıldı. B faktörünün sayısının artması hata payının azalması için önemlidir. 2 b faktörü kullanıldığında elde edilen eğrilerden herhangi birinin bozulması durumunda hata oranı %50 olacak iken 16 b faktörü kullanılarak bu oran yaklaşık olarak %6,25'lere kadar düşmektedir.

Çalışmamızın amacı difüzyon eğrisi modellemeleri arasında istatistiksel farklıları gözlemlenmektir. Bu bağlamda her eğri için iki metoda bakılmıştır.

Tıbbi Görüntüleme 3

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

1. Manyetik Rezonans Difüzyon ve Karaciğer Difüzyon Eğrisi Modelleri

Manyetik Rezonans (MR) Difüzyon doku içindeki su moleküllerin rastgele Brown hareketini ölçme üzerine dayanan bir tekniktir. Histoloji ve difüzyon arasındaki ilişki, karmaşık olmasına karşın genellikle yoğun, cepsel dokular ya da bu su toplayarak şişen hücreler düşük difüzyon katsayılarına sahip olurlar. Bu nedenle, tümör yayılması karakterizasyonu ve serebral iske mi gibi durumlar için kullanımı artmıştır (1-11).

1.1. Difüzyon Ağırlıklı MR

Molekül, atom ve iyonların kinetik enerjilerine bağlı olarak üniform (her yerde aynı) bir konsantrasyon (derişim) meydana getirmek üzere dağılmaları (yayımları) olayına difüzyon denir. Difüzyon katsayısı, Moleküler düzeydeki bu difüzyon hareketliliğ in ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir buna serbest difüzyon denir. Dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır ve buna da kısıtlanmış difüzyon denir.

Difüzyon katsayısı (ADC Apparent Diffusion Coefficient) haritası difüzyon duyarlılığını arttırmak için artan b faktörü kullanarak ardarda imge kaydı yapıldıktan sonra aynı bölgedeki sinyalin azalma eğrisi incelenerek oluşturulan bir görüntüleme yöntemidir.

'b' faktörü MRG difüzyon ağırlığının derecesini simgeleyen sn/mm² birimine sahip bir parametredir.

b (b faktörü): $\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$

γ : gyromagnetic oran

G: gradyan büyüklüğü

δ : puls süresi

Δ : iki puls arasındaki süre

1.2. Difüzyon katsayısı nedir

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC Apparent Diffusion Coefficient) terimi kullanılır. Çünkü in vitro ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna bağlıdır ama in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı damar içi akım, BOS akımı, kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır. Kötü huylu lezyonlar düşük ADC değeri gösterirken, iyi huylu lezyonlar yüksek ADC değeri gösterir.

$$S(b) = S_0 e^{-ADC_{mono} b}$$

S(b) : değişik b-faktörlerinde elde edilmiş her pikseldeki sinyal büyüklüğü

ADC_{mono}; Tekli üstel modeldeki difüzyon eğrisinin azalma oranı

B faktörleri kullanılarak birim başına S(b) = S₀ e^{-ADC_{mono} b} eşitliğiyle lineer regresyon uygulanmasıyla ADC haritası oluşturulur. Yüksek "b" değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Artan b faktörü farklı difüzyon gösteren bölgeler arasındaki kontrastı belirginleştirir. Sözü edilen bu model

yüksek b faktörlerinin kullanımıyla birlikte eğri modellemesinde yetersiz kalmaya başlamıştır (12-25).

1.3. Öngörülen modeller

Bu çalışmada yukarıda belirtilen tekli üstel modelinin yanında üç ayrı model daha çalışılmıştır. Bunlar ikili üstel model, esnek üstel model ve kurtosis modelleridir. Bu modellerin difüzyon eğrisine uygulamaları kanserli hücrelerde yapılmıştır. Uygulama sonunda her modelin veriye uyumu istatistiksel çalışma sonucu karşılaştırılmıştır. Uygulanan modeller sırasıyla aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Tekli Üstel model

$$S(b) = S_0 e^{-ADC_{mono} b} \quad (1)$$

S(b) : değişik b-faktörlerinde elde edilmiş her pikseldeki sinyal büyüklüğü
ADC_{mono}; Tekli üstel modeldeki difüzyon eğrisinin azalma oranı

İkili Üstel model

$$S(b) = S_0 [(1-F_p) e^{-ADC_{D1} b} + F_p e^{-ADC_{D2} b}] \quad (2)$$

F_p: kesirli oran
ADC_{D1}: Difüzyon azalma
ADC_{D2}: Olası Perfüzyon azalma

Esnek Üstel model

$$S(b) = S_0 e^{-(b ADC_e)^\alpha} \quad (3)$$

ADC_e: Esnek modelde difüzyon katsayısı
 α : eğri esnekliği katsayısı

Kurtosis modeli

$$S(b) = S_0 e^{(-b ADC_{kurt} + 1/6 b^2 ADC_{kurt} K)} \quad (4)$$

K: Bir dağılımın Gaussian modelinden ayrımını tanımlayan boyutsuz metrik
Gauss eğrilerinde bu sayı K=1 dir. Eğer K < 0, eğri merkez ve kuruğunda dağılım ağırlığı daha azdır. Eğer K > 0 is ağırlık dağılımı sindeki ağırlığı eğrinin kuruğuna göre daha fazladır. Genel olarak alt sınır K ≥ -2. Gaussian dağılım için K=0

Tablo 1: Modellerin Karşılaştırılması

	Tekli Üstel	İkili Üstel	Esnek Üstel	Kurtosis
Model	$e^{-ADC_{mono} b}$	$(1-F_p) e^{-ADC_{D1} b} + F_p e^{-ADC_{D2} b}$	$e^{-(b ADC_e)^\alpha}$	$e^{(-b ADC_{kurt} + 1/6 b^2 ADC_{kurt} K)}$
Bağımsız parametreler	ADC _{mono}	ADC _{D1} , ADC _{D2}	ADC _e , α	ADC _{kurt} , K
Avantaj	Günümüzde bir çok MR cihazında bu model uygulanmaktadır	İkili üstel modelin perfüzyon ve difüzyon ağırlıklarını gösterdiği öne		Henüz kullanımı yoktur

Tıbbi Görüntüleme 3

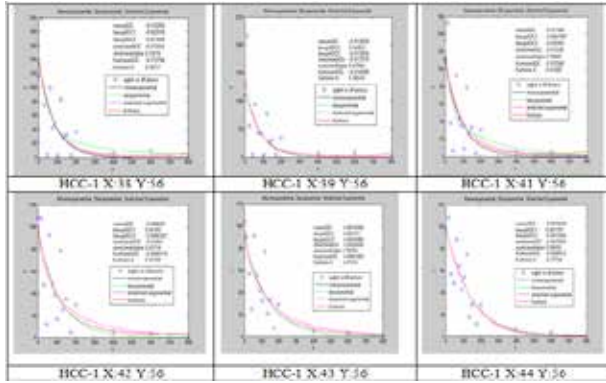
2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

		sürülmektedir		
--	--	---------------	--	--

2. Veri Tanımı ve Sonuçlar

Çalışmada kullanılan görüntüler Mt.Sinai hastanesinde 28 karaciğer HCC-Hepatocelüler Carcinoma hastalarından alınmıştır. Görüntüleme kullanılan cihaz Siemens 1.5 T dir. Difüzyon MRG sekansı "singleshot" spin eko eko-planar görüntüleme (SE EPI) ile elde edildi. Kesit kalınlığı 7mm TR=4000 ms, TE 81 ms, görüntüleme frekansı 63.681, kesit aralığı 8.4 mm, piksel araları 1.15625x1.15625 mm, ROW (sıra sayısı) 240, COLS (kolon sayısı) 360, FOV 277x370 mm, b-faktör=[15 30 45 60 75 90 105 120 135 150 175 200 400 600 800] s/mm2 aralığında belirlendi.

Bu çalışmada karaciğer kanseri (HCC-Hepatocelüler Carcinoma) yirmi sekiz hastanın (sağlıklı ve tümörlü dokularının koordinatları belirlenmiş) DICOM biçimli görüntü verilerinden dört modelinde difüzyon katsayıları, istatistiksel belirleyici parametreleri MATLAB kodlarıyla hesaplandı. Her hasta için ayrı ayrı elde edilen difüzyon katsayıları ve istatistiksel belirleyici parametrelerden tablolar oluşturuldu. Aşağıda incelenen difüzyon eğrisi grafiklerinde x eksenini b faktörünü gösterirken, y eksenini piksel kuvvetini göstermektedir. Elde edilen difüzyon eğrisi grafiklerinde tekli üstel model (monoADC), ikili üstel (biexpADC ve biexpADC2), esnek üstel (stretchedADC ve stretchedAlpha), kurtosis modellerinin (kurtosisADC ve kurtosisK) eğrileri ve 16 b faktörünün dağılımları bulunmaktadır.



Şekil 1: Örnek piksel temelli eğri modellemeleri

Tablo 2: Toplam hasta verilerinin tüm modellerin difüzyon katsayılarının ve istatistiksel değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması

	Mono		Biexponential		Stretched		Kurtosis	
	ADC	ADC1	ADC2	ADC	ALPHA	ADC	K	
TÜMÖRLÜ BÖLGE	-0.005318837	-0.049524113	-0.013482952	-0.008498296	0.562303907	-0.008498296	-1675.327	
YER	4.918052098	4.303336917		4.212254786			4.847682054	
YSQUARE	0.700995127	0.825093769		0.804438913			0.742210996	

Aynı hastanın verileri tümörlü dokular üzerinde dört model kullanarak incelendi. Dört modelden hangisinin daha doğru sonuç verdiğinin anlaşılması için de modeller arası istatistiksel karşılaştırmalar yapıldı. Tablo 2’de verilen sonuçların da ortaya koyduğu gibi en iyisinin esnek üstel model olduğu ve 4 model arasında en kötü uyumun tekli üstel modelde olduğu gözlemlenmiştir.

3. Tartışma

Bu çalışmanın 2. Aşaması elde edilen değerlerin biyolojik olarak karşılıklarının ortaya çıkarılmasıdır. Matematiksel değerlerin tama olarak neyi ifade ettiklerini bulmak için bu görüntülerde yer alan tümörlerin biyopsi ile çalışılması gerekmektedir. Yine de çalışmanın ortaya çıkardığı gibi günümüzde kullanılan tekli üstel modelin diğerlerine nazaran aslında daha az güvenilir olduğu gözlemlenmiştir. Daha yüksek b değerleri ile yapılan deneylerin aynı şekilde incelenmesi veri güvenilirliği konusunu daha ileriye götürecektir.

4. Kaynakça

- [1] Le Bihan, D; Breton E "Imagerie de diffusion in-vivo par résonance". C R Acad Sci (Paris) 301 (15): 1109–1112, (1985).
- [2] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am J Roentgenol 2007;188(6):1622–1635.
- [3] Charles-Edwards EM ve De Souza NM, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer, Cancer Imaging.; 6135–143, (2006)
- [4] Blackledge Matthew D., Leach Martin O., Collins David J, Koh Dow-Mu, Computed Diffusion MR imaging May Improve Tumor Detection, Radiology, 261, 573-581, (2011)
- [5] Koh Dow-Mu , Collins David J., Orton Matthew R., Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MIR: Reality and Challenges, AJR, 196, 1351-1361, (2011)
- [6] Jansen J.F.A., et al., Non-Gaussian Analysis of Diffusion-Weighted MR Imaging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Feasibility Study,



Tıbbi Görüntüleme 3

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

- AJNR Am J Neuroradiology 31, 741– 748, Apr 2010
- [7] Yuan Jing, et al., Non-Gaussian Analysis of Diffusion Weighted Imaging in Head and Neck at 3T: A Pilot Study in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma, DOI: 10.1371/journal.pone.0087024, Jan 2014
- [8] Turkbey B, Aras Ö, Karabulut N ve ark. Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging. *Diagn Interv Radiol.* 18:46-59, (2012).
- [9] Patterson DM, Padhani AR ve Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI – a potential new biomarker od response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol.* 5(4):220-233, (2008).
- [10] Le Bihan Denis, Apparent Diffusion Coefficient and Beyond: What Diffusion MR Imaging Can Tell Us about Tissue Structure, *Radiology* 268,318-322, August 2013
- [11] Dow-Mu Koh, David J. Collins, Matthew R. Orton, Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges *AJR:*196, June 2011
- [12] Quentin Michael et al, Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging, *Magnetic Resonance Imaging*1-7, (2012)
- [13] Nagel KN et al, Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3 T, *Radiology.* 267, 164-72, (2013)
- [14] Mazaheri Y, et al., Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the prostate: improved robustness with stretched exponential modeling., *J Comput Assist Tomogr.*, 36, 695-703, (2012)
- [15] Mulkern R.V., et al., Biexponential Characterization of Prostate Tissue Water Diffusion Decay Curves Over an Extended b-factor Range *Magn Reson Imaging.* 24, 563-568 , (2006)
- [16] Caroline M. A. Hoeks, et al., Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging *Radiology*, 261,46-66,(2011)
- [17] Apereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA et al. Assesment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: Comparing the use of different b values. *AJR.* 193:1030-5, 2009.
- [18] Le BD, Breton E, Lallemand D et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 168:497-505, (1988).
- [19] Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magn Reson Imaging.* 27:355-59, (2009).
- [20] Park Michael York ve Byun Jae Young, Understanding the mathematics involved in calculating the apparent difussion coefficient maps, *American Journal of Roentgenology* 199: W784 (2012)
- [21] Kim chan Kyo, Park Byung Kwan ve Kim Bohyun, High-b-Value Diffusion-Weighted Imaging at 3T to detect prostate cancer: Comparisons between b values of 1,000 s/mm² and 2,000 s/mm², *American Journal of Roentgenology*, 194:W33-W37, (2010)
- [22] Hori M, Fukunaga I, Masutani Y, Taoka T, Kamagata K, Suzuki Y, Aoki S. Visualizing non-Gaussian diffusion: clinical application of q-space imaging and diffusional kurtosis imaging of the brain and spine. *Magn Reson Med Sci.* 2012;11(4):221-33.
- [23] Jensen JH¹, Helpert JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2005 Jun;53(6):1432-40.
- [24] Chandarana H¹, Lee VS, Hecht E, Taouli B, Sigmund EE. Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in evaluation of renal lesions: preliminary experience. *Invest Radiol.* 2011 May;46(5):285-91.
- [25] Ivan Jambor^{1,*}, Harri Merisaari^{2,3}, Pekka Taimen⁴, Peter Boström⁵, Heikki Minn⁶, Marko Pesola¹ and Hannu J. Aronen^{1,7}. Evaluation of different mathematical models for diffusion-weighted imaging of normal prostate and prostate cancer using high b-values: A repeatability study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2014 July,