



## **Karaciğerde Sağlıklı ve Tümör bölgelerinde Tekli-üstel ve İkili-üstel Difüzyon Modellerinin Karşılaştırılması ve Perfüzyon ve Difüzyon Hareketlerinin İncelenmesi**

### **Investigation of Diffusion and Perfusion Components in Healthy and Cancerous Liver Tissue Using Mono and Biexponential Curve Models**

*Hale Pınar Zengingönül<sup>1</sup>, Seda Güngördü<sup>2</sup>, Sabiha Yarluğkal<sup>3</sup>, Cecilia Besa Correa<sup>4</sup>*

<sup>1</sup>Çorlu Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği  
Namık Kemal Üniversitesi  
hpzengingonul@nku.edu.tr

<sup>2</sup> Biyomedikal Teknolojileri Ana Bilim Dalı  
Katip Çelebi Üniversitesi  
gungorduseda@gmail.com

<sup>3</sup>Optik Mühendisliği  
Gaziantep Üniversitesi  
sabiha yarluğkal@gmail.com

<sup>4</sup> Mount Sinai Hospital  
New York, NY  
cecilia.besacorrea@mountsinai.org

#### **Özetçe**

*Amaç: Karaciğerdeki sağlıklı ve kanserli kitlelerinin ayırımında, intra-voksel tutarsız hareket (IVIM) Manyetik Görüntüleme tekniği ile elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntülerin (DAG) tekli-üstel ve ikili-üstel eğri modellemesi ile karşılaştırılması. İkili üstel modelini sonucu perfüzyon ve difüzyon ağırlıklarının belirlenmesi.*

*Yöntem: IVIM sekansı kullanılarak 28 hastanın karaciğer difüzyon ağırlıklı görüntüleri 1.5T MR tarayıcı ile alındı. Tarama sırasında 16 b değeri kullanıldı (15, 30, 45 60 75 90 105 120 135 150 175 200 400 600 800 s/mm<sup>2</sup>). Analiz sırasında difüzyon hareketi tekli-üstel ve ikili-üstel model kullanılarak incelendi. İkili üstel model hesaplamaları sonunda gerçek difüzyon katsayısı (ADC<sub>D1</sub>), perfüzyon ile ilgili difüzyon katsayısı (ADC<sub>D2</sub>) ve perfüzyon fraksiyonu (f) analiz edildi.*

*Sonuç: Beklendiği gibi sağlıklı bölgelerdeki difüzyon katsayısı hastalıklı kitleninkine göre daha büyük çıkmıştır. Fakat perfüzyon fraksiyonu sağlıklı ve tümörlü bölgede belirgin bir farklılık göstermemiştir. Perfüzyon katsayısının büyük olduğu kesimlerde tekli üstel difüzyon katsayısı daha büyük çıkmıştır. Bu yüzden difüzyon*

*hesapları yapılırken tekli üstel model yerine ikili üstel modelin kullanılması daha uygun olacaktır.*

#### **Abstract**

*Objective: To study the healthy and cancerous mass in the liver using intra-voxel incoherent motion (IVIM) Magnetic Resonance (MR) imaging technique. To this end two mathematical models, namely mono and bi-exponential, are used to study the tissue. The bi-exponential model is also used to determine the so called perfusion and the 'real' diffusive motion of the molecules.*

*Method: 28 patients with hepatocellular carcinoma were scanned using IVIM MR Sequence. The diffusion-weighted images were acquired on a 1.5T MR scanner using 16 b values (15, 30, 45 60 75 90 105 120 135 150 175 200 400 600 800 s / mm<sup>2</sup>). The model fittings on the predetermined cancerous and health tissue regions. The binary exponential model was used to investigate the real diffusion coefficient (ADC<sub>D1</sub>), the diffusion coefficient related to perfusion (ADC<sub>D2</sub>) and perfusion fraction (f) .*



*Results: As expected, the diffusion coefficient in the healthy zone was higher than that of the cancerous tissue. However, no difference was detected in the perfusion fraction in the healthy and tumor masses. The apparent diffusion constant (ADC) was higher when the perfusion fraction of the biexponential model was bigger. So the biexponential model might be a better fit in diffusion detection.*

## Giriş

Bu çalışmada iki aşamalı olarak karaciğer MR difüzyon görüntüleri araştırılması hedeflenmiştir. İlk aşamada iki difüzyon eğrisi modeli, tekli-üstel ve ikili-üstel modelleri karşılaştırılmıştır. İkinci kısımda ise ikili-üstel model kullanarak perfüzyon ve difüzyon oluşumları incelenmiştir.

Çalışmanın ilk amacı difüzyon eğrisi modellerinin karşılaştırılmasıdır. Bu bağlamda her difüzyon eğrisi tekli ve ikili üstel model temel alınarak çalışılmıştır. Elde edilen parametreler sağlıklı dokuda ve tümör üzerinde karşılaştırılmıştır. Tekli üstel model günümüzde aktif olarak teşhis, tedavi ve takip amaçlı multiparametrik MR paketlerinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda bu modelin yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir (1,2,12,14,19) Geçen yıl aynı very setiyle yapılan çalışmada ikili-üstel modelin istatistiksel olarak daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (1). Çalışmanın ikinci bölümünde ise İkili üstel modelinin difüzyon görüntülerindeki perfüzyon etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

## 1. Difüzyon Ağırlıklı MR ve Çalışmada Kullanılan Difüzyon Eğrisi Modelleri

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) günümüzde kanser tanı taramalarında kullanılan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) paketlerinde yaygın olarak bulunmaktadır. Bu yöntem ilk olarak beyin üzerinde kullanılmıştır (2). RF sarmal teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde abdominal bölgeden de güçlü sinyal alınabilmesi bu bölgelerinde difüzyon görüntüleri ile incelenmesini olası kılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniklerinin çalışılmasındaki asıl amaç invaziv olmayan metotlar geliştirilerek iyi huylu ve kötü huylu kitlelerin ayırt edilebilmesine olanak sağlamaktır. Kitle tanımı için günümüzde genellikle biyopsi kullanılmaktadır. Ancak bu yöntem invaziv bir yöntemdir. 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 iskemi gibi durumlar için kullanımı artmıştır (2-12).

### 1.1. Difüzyon ve Perfüzyon

Difüzyon moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak üniform konsantrasyon düzenine geçerken yaptıkları doğal hareketine verilen isimdir. Perfüzyon ise fizyolojide kanın kılcal damarlar aracılığıyla dokuya iletilmesine sağlayan gövde işlemine verilen addır. Kelime anlamı Fransız fiil "perfüzör" türetilmiştir "üzerinden veya içinden geçiş" anlamına gelmektedir.

### 1.2. Difüzyon katsayısı ve ADC

Difüzyon katsayısı, moleküler düzeydeki difüzyon hareketliliğin 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) difüzyon duyarlılığını arttırmak için artan b faktörü kullanarak ardarda imge kaydı yapıldıktan sonra aynı bölgedeki sinyalin azalma eğrisi incelenerek bulunan bir katsayıdır. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüştteki difüzyon katsayısı (ADC Apparent Diffusion Coefficient) terimi kullanılır. Çünkü in vitro ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna bağlıdır ama invivo 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. 'b' faktörü MRG Difüzyon taramalarında kullanılan ve sekans parametrelerine bağlı bir değerdir. MRG difüzyon ağırlığının derecesini simgeleyen sn/mm<sup>2</sup> birimine sahip olan bu değer aşağıdaki formül ile belirlenir:

$$b \text{ (b faktörü): } \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (1)$$

Yukardaki formülde  $\gamma$ : gyromagnetic oran, G: gradyan büyüklüğü,  $\delta$ : puls süresi,  $\Delta$ : iki puls arasındaki süre olarak verilmiştir

B faktörleri artırılarak her b faktöründe yeni bir difüzyon görüntüsü elde edilir. Bu da difüzyon hareketinin zaman içinde değişiminin takibini sağlar. Aşağıdaki formülde sinyal değerleri ve b değerleri arasındaki formül tekli-üstel model kullanarak verilmiştir.

$$S(b) = S_0 e^{-ADC_{mono} b} \quad (2)$$

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

$S_0$  : b=0 daki sinyal büyüklüğü değeri

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

Sözü edilen bu model yüksek b faktörlerinin kullanımıyla birlikte eğri modellemesinde yetersiz kalmaya başlamıştır (13-26).

### 1.3. Öngörülen modeller

Tekli üstel model günümüzde aktif olarak teşhis, tedavi ve takip amaçlı multiparametrik MR paketlerinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda bu modelin yetersiz kaldığı gözlemlenmiştir [1,2,3,4]. İkili-üstel modelin ise bir çok çalışmada daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (referans here). Uygulanan modeller sırasıyla aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

#### Tekli Üstel model

$$S(b) = S_0 e^{-ADC_{mono} b} \quad (3)$$

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



## Sistem Modelleme 2

1. Gün / 27 Ekim 2016, Perşembe

ADCmono; Tekli üstel modeldeki difüzyon eğrisinin azalma oranı

### İkili Üstel model

$$S(b) = S_0 [ (1-Fp) e^{-ADC_{D1} b} + Fp e^{-ADC_{D2} b} ] \quad (4)$$

Fp: kesirli oran

ADC<sub>D1</sub>: Difüzyon azalma

ADC<sub>D2</sub>: Olası Perfüzyon azalma

Tablo 1'de bu iki modelin karşılaştırılması bulunmaktadır.

Tablo 1: Modellerin Karşılaştırılması

	Tekli Üstel	İkili Üstel
Model	$e^{-ADC_{mono} b}$	$(1-Fp) e^{-ADC_{D1} b} + Fp e^{-ADC_{D2} b}$
Bağımsız parametreler	ADC <sub>mono</sub>	ADC <sub>D1</sub> , ADC <sub>D2</sub>
Not	Günümüzde bir çok MR cihazında bu model uygulanmaktadır	İkili üstel modelin perfüzyon ve difüzyon ağırlıklarını gösterdiği öne sürülmektedir

## 2. Veri Tanımı ve Sonuçlar

Çalışmada kullanılan görüntüler Mt.Sinai hastanesinde 28 karaciğer HCC-Hepatocellular Carcinoma hastalarından alındı. 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 (sattır 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/mm<sup>2</sup> aralığında belirlendi. Her hasta için 10-32 sayıda kesit 16 b-faktörü kullanılarak DICOM formatlı MR görüntüleri kaydedildi. Her hastanın hesaplamada kullanılacak kesiti ve bu kesit üzerindeki sağlıklı ve tümörlü dokularının koordinatları belirlendi. Belirlenen kesitin her b değeri ile alınmış görüntüleri hesaplamalarda kullanılmak üzere seçildi. Eğri modelleri önceden tespit edilen koordinatlar üzerindeki pikseller kullanarak difüzyon katsayıları, istatistiksel belirleyici parametreleri, MATLAB kodlarıyla hesaplandı. Her hasta için ayrı ayrı elde edilen difüzyon katsayıları ve perfüzyon fraksiyonu tabloları oluşturuldu. Aynı hastanın verileri tümörlü ve sağlıklı dokular üzerinde iki model kullanarak incelendi. Hesaplamalarda dört ayrı faktör analiz edildi (tekli üstel difüzyon katsayısı, ADC<sub>mono</sub>, ikili üstel difüzyon katsayısı, ADC<sub>D1</sub>, olası perfüzyon katsayısı, ADC<sub>D2</sub>, ve perfüzyon fraksiyonu, Fp).

Tablo 2'de bu analiz sonuçlarının tüm hastalar üzerinde yapılan ortalamaları verilmiştir. Beklenildiği gibi sağlıklı bölgelerdeki difüzyon daha yüksek çıkmıştır. Ancak

perfüzyonun bu veri setinde büyük çıkması ADC<sub>mono</sub> sonuçlarını etkilemiştir.

Tablo 2: Toplam hasta verilerinin tüm modellerin difüzyon katsayıların ve perfüzyon fraksiyonunun sağlıklı ve tümörlü bölgedeki sonuçları

Model	Tekli üstel	İkili üstel		
Katsayılar	ADC mm <sup>2</sup> /s	ADC1 mm <sup>2</sup> /s	ADC2 mm <sup>2</sup> /s	F Perfüzyon katsayısı
Tümörlü Bölge	0.00245	0.21009	0.00133	0.33173
Sağlıklı Bölge	0.00381	0.46679	0.05294	0.32739

## 3. Tartışma

Bu çalışmadaki amaç perfüzyon olgusunun tekli üstel model ile hesaplanan difüzyon katsayısı, ADC<sub>mono</sub>, üzerindeki etkisini incelemektir. Bu bağlamda 28 hasta üzerinden tekli üstel modelinin yanında ikili üstel model kullanılarak difüzyon katsayısı, ADC<sub>D1</sub>, olası perfüzyon katsayısı, ADC<sub>D2</sub>, ve perfüzyon fraksiyonu, Fp, hesaplandı. Bir değer amaç ise perfüzyonun sağlıklı ve hastalıklı bölgelerdeki değişimini incelemektir.

Perfüzyon fraksiyonunun büyük olduğu (> %20) zaman tekli üstel ile hesaplanan difüzyon katsayısını yükselten bir etkisi olduğu gözlemlendi. Bu ADC<sub>mono</sub> katsayısının salt difüzyonu göstermeyip içinde daha değişik biyolojik öğelerin hareketlerini de yansıttığı şeklinde yorumlanabilir. Özellikle düşük b sayılarının kullanıldığı (b<200) sistemlerde ADC<sub>mono</sub> yani tekli üstel model ile hesaplanan difüzyon katsayısının sadece difüzyon hareketi göstermediği göz önüne alınmalıdır.

## 4. Kaynakça

- [1] Zenginönül, H.P.; Yarluğkal, S, Güngördü, S, , Büşra Ağın, Cecilia Besa Correa Karaciğer Tümörlerinde 4 Difüzyon Eğri Modelinin Karşılaştırılması , Tip Teknolojileri Ulusal Kongresi Tip Tekno'15, Muğla, Türkiye, 244-247, 15-18 Ekim 2015
- [2] Le Bihan, D; Breton E "Imagerie de diffusion in-vivo par résonance". C R Acad Sci (Paris) 301 (15): 1109–1112, (1985).
- [3] Koh D.M., Collins D.J. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am J Roentgenol 2007;188(6):1622–1635.
- [4] Charles-Edwards E.M. ve De Souza N.M., Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer, Cancer Imaging.; 6135–143, (2006)



**Sistem Modelleme 2**

1. Gün / 27 Ekim 2016, Perşembe

- [5] Blackledge M.D., Leach M.O., Collins D.J., Dow-Mu K., Computed Diffusion MR imaging May Improve Tumor Detection, *Radiology*, 261, 573-581, (2011)
- [6] Dow-Mu K., Collins D.J., Orton M.R., Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges, *AJR*, 196, 1351-1361, (2011)
- [7] Jansen J.F.A., et al., Non-Gaussian Analysis of Diffusion-Weighted MR Imaging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Feasibility Study, *AJNR Am J Neuroradiology* 31, 741-748, Apr 2010
- [8] Yuan J., 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
- [9] 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).
- [10] Patterson D.M., Padhani A.R. ve Collins D.J. Technology insight: water diffusion MRI – a potential new biomarker od response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 5(4):220-233, (2008).
- [11] Le Bihan D., Apparent Diffusion Coefficient and Beyond: What Diffusion MR Imaging Can Tell Us about Tissue Structure, *Radiology* 268,318-322, August 2013
- [12] Dow-Mu K., Collins D.J., Orton M.R., Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges *AJR*:196, June 2011
- [13] Quentin M. et al, Comparison of different mathematical models of diffusion-weighted prostate MR imaging, *Magnetic Resonance Imaging*1-7, (2012)
- [14] Nagel K.N. 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 )
- [15] 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)
- [16] 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)
- [17] Hoeks C. M. A., et al., Prostate Cancer: Multiparametric MR Imaging for Detection, Localization, and Staging *Radiology*, 261,46-66,(2011)
- [18] Apereira F.P.A., Martins G., Figueiredo E., Domingues M.N.A. et al. Assesment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: Comparing the use of different b values. *AJR*. 193:1030-5, 2009.
- [19] Le Bihan D., Breton E., Lallemand D. et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 168:497-505, (1988).
- [20] Shinmoto H., Oshio K., Tanimoto A. et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magn Reson Imaging*. 27:355-59, (2009).
- [21] Park York M. ve Young B.J., Understanding the mathematics involved in calculating the apparent diffusion coefficient maps, *American Journal of Roentgenology* 199: W784 (2012)
- [22] Kyo K.C., Kwan P.B. ve Bohyun K. High-b-Value Diffusion-Weighted Imaging at 3T to detect prostate cancer: Comparisons between b values of 1,000 s/mm<sup>2</sup> and 2,000 s/mm<sup>2</sup>, *American Journal of Roentgenology*, 194:W33-W37, (2010)
- [23] 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.
- [24] Jensen J.H.<sup>1</sup>, Helpert J.A., 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.
- [25] Chandarana H.<sup>1</sup>, Lee V.S., Hecht E., Taouli B., Sigmund E.E. 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.
- [26] Jambor I<sup>1,\*</sup>, Merisaari H.<sup>2,3</sup>, Taimen P.<sup>4</sup>, Boström P.<sup>5</sup>, Minn H.<sup>6</sup>, Pesola M.<sup>1</sup> and Aronen H.J.<sup>1,7</sup> · 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,