



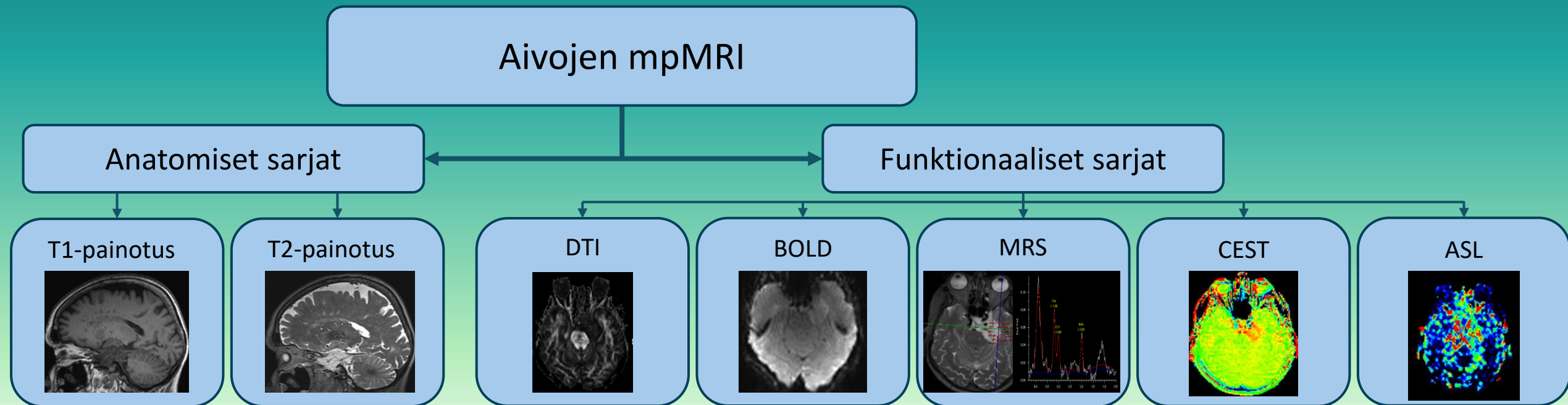
# Aivokasvainten Multiparametrinen Magneetti Resonanssi Kuvantaminen

Lohela Jesse, erikoistuva fyysikko, väit.tutk  
Sädehoidon yksikkö, Pohde



# Multiparametrinen magneetti resonanssi kuvantaminen (mpMRI)

- Multiparametrisellä magneettiresonanssi kuvantamisella eli mpMRI:llä tarkoitetaan erilaisten MRI kuvaus tekniikojen yhdistämistä yhdeksi kuvauskerraksi.
- mpMRI:n tavoite on luoda kokonaisvaltaisempi kuvaus kohteen toiminnasta ottaen huomioon eri tekniikojen esille nostaman informaation





# Miksi Tutkimus on käynnistetty Oulussa?

- 🧠 Suomessa diagnosoidaan vuosittain yli 1000 aivokasvain potilasta ja sen esiintyvyys vain kasvaa vuosi vuodelta.
- 🧠 Kasvavat hoitomäärät tulevat rasittamaan jo nyt tiukassa puristuksessa olevaa Suomen terveydenhuoltoa asettaen niin lääkehoidolliset laitteet kuin myös terveydenhuollon henkilökunnan kovemman paineen alle.
- 🧠 MRI:n maailmassa on useita moderneja kuvaustekniikoita, joilla voitaisiin luoda kattavampi kuva aivokasvaimesta ja näin luoda potilaalle, hänen tilanteeseensa sopiva hoitopolku



**Yksilöllisempi hoito**



# Motivaatio ja Tavoitteet



## Neurokirurgia

- Paikantaa kasvaimen aktiivisin paikka näytteenottoa varten
- Tunnistaa kasvaimen ja terveen kudoksen rajapinta tarkemmin



## Sädehoito

- Tunnistaa sädehoidon aiheuttamia muutoksia kasvaimessa ja sitä ympäröivissä terveissä kudoksissa



## Kemoterapia

- Seurata aivoveriестeen aukeamista ja sen myötä tunnistaa optimaalisin aika kemoterapialääkkeiden annolle



## Radiologia

- Pystyä ennustamaan mahdollinen todennäköisyys taudin uusiutumiselle.

Potilaan kokonaisvaltaisen toiminnallisuuden ja elämänlaadun ylläpitäminen vähentäen tarvetta ylimääräisille hoidoille, modernisoimalla sekä optimoimalla nykyisiä diagnosointimenetelmiä, hoitosuunnitelmien laadintoja ja hoidon vasteen seuranta

# Tutkimusryhmä ja yhteistyökumppanit

## **Neurokirurgia**

Niina Salokorpi

→ Tuija Keinänen

→ Miro Jänkälä

→ Susanna Piironen

→ Angelica Suutari

## **Sädehoito**

Juha Nikkinen

→ Sakari Karhula

→ Jesse Lohela

→ Kalle Inget

## **Kemoterapia**

Kaisa Lehtiö

→ Joonas Lehto

## **Radiologia**

Eveliina Lammentausta

→ Michaela Bode

## **Tutkimushoitaja**

Annastiina Kivipää

## **Yhteistyökumppanit**

Oulun Yliopisto:  
Teemu Myllylä &  
Vesa Korhonen

Oulun Yliopistollinen sairaala:  
Vesa Kiviniemi, Mikael  
Fraunberg, Joonas Haapasalo,  
Sari Kukkamaa, Jenni Holappa &  
Hannu Tuominen

Humboldtin yliopisto:  
Steffen Hackbarth

# Tutkimusmenetelmät – Potilaat

## Potilaat

- 🧠 Aikuiset
- 🧠 Aivokasvainten hoito
- 🧠 Poissulkevia tekijöitä:
  1. Metalliset implantit
  2. Aikaisemmat hoidot
  3. Huono kuntoisuus
  4. Ahtaanpaikankammo
- 🧠 Tavoitteena 70 potilasta/vuosi

## MRI

- 🧠 3T Siemens Vida
- 🧠 Sama magneetti kaikilla kuvauskerroilla
- 🧠 64 kanavainen pääkela

## Kuvaukset

1. Ennen leikkausta/biopsiaa
2. Ennen sädehoitoa
3. Sädehoidon puolesta välissä
4. Sädehoidon loputtua
5. Kontrollikäynnillä



# Tutkimusmenetelmät – Muut mittaukset

## Terveyskyselyt

- 🧠 Potilaat täyttävät tutkimuksen aikana terveystarkastuksia
  - Kyselyiden avulla saadaan kuvaa miten potilaan toiminnallisuus on muuttunut subjektiivisesti potilaan mielestä hoidon aikana
  - Rand-36 ja terveystarkastus 15D
- 🧠 Kyselyihin vastataan neljässä eri aika pisteessä
  - Ennen leikkausta/biopsiaa
  - Ennen sädehoidon aloitusta
  - Sädehoidon viimeisellä hoitokerralla
  - Kontrollikäynnin yhteydessä

## Funktionaalinen lähi-infrapuna spektroskopia (fNIRS)

- 🧠 fNIRS:llä voidaan mitata deoxyhemoglobiinin ja oxyhemoglobiinin muutoksia
- 🧠 Hyödynnetään sädehoidon aikana
  - Mittauskuidut kiinnitetään potilasmaskin kautta vastaamaan potilaan ihoa
- 🧠 Mittaukset suoritetaan muutaman kerran hoitajakson aikana
  - Joka toinen kerta / kerran viikkoon

 Open Access

31 January 2023

### **Cerebral tissue oxygenation response to brain irradiation measured during clinical radiotherapy**

*Teemu S. Myllylä, Vesa Korhonen, Priya Karthikeyan, Ulriika Honka, Jesse Lohela, Kalle Inget, Hany Ferdinando, Sakari S. Karhula, Juha Nikkinen*

[Author Affiliations +](#)

*Journal of Biomedical Optics, Vol. 28, Issue 1, 015002 (January 2023).*

<https://doi.org/10.1117/1.JBO.28.1.015002>

# Tilannekatsaus 1.vuosi

31.3.2023:  
Ensimmäinen kuvattu  
vapaaehtoinen

28.12.2023: CEST –  
lisenssi asennettu

1.2.2024: ASL –lisenssi  
asennettu

Tilanne 04/2024

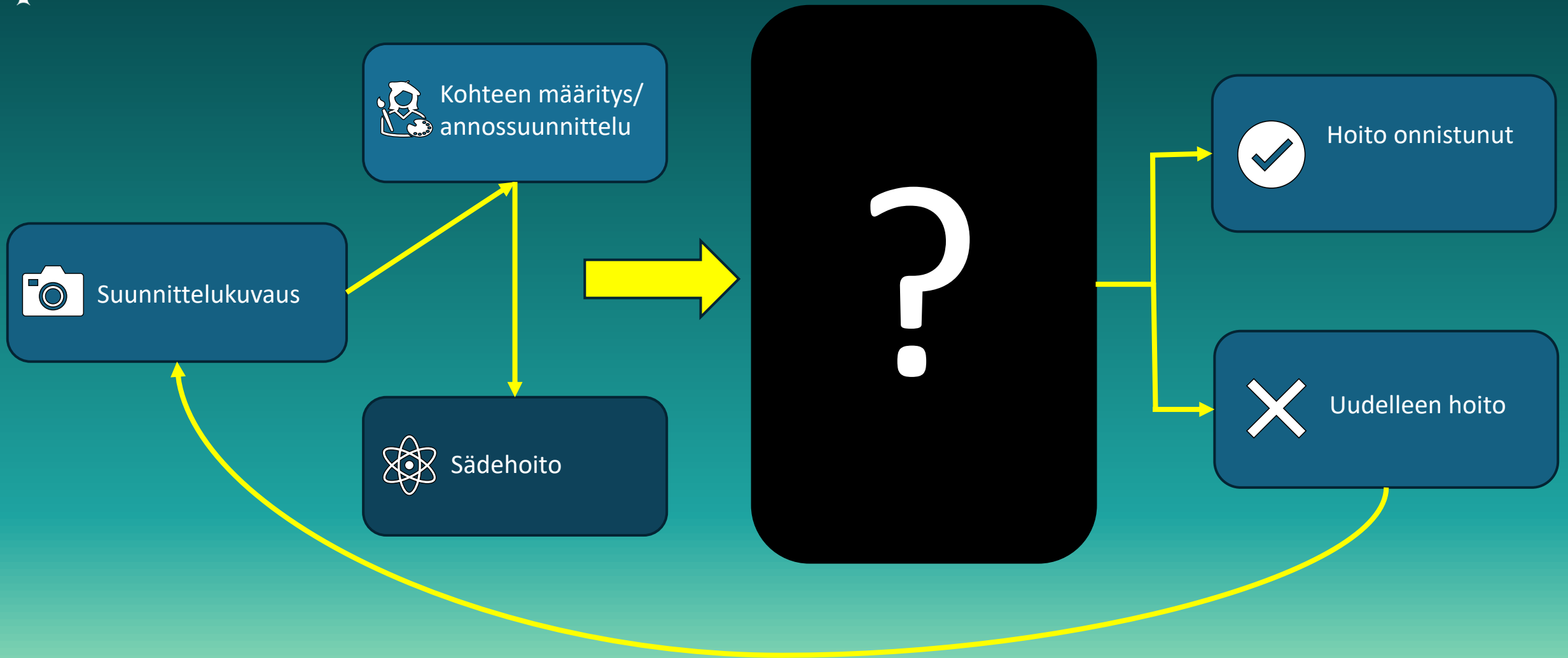
Rekrytoidut Potilaat	Kuvatut Potilaat	Leikkaus	Kemo	Sädehoito
71	48	22	13	13



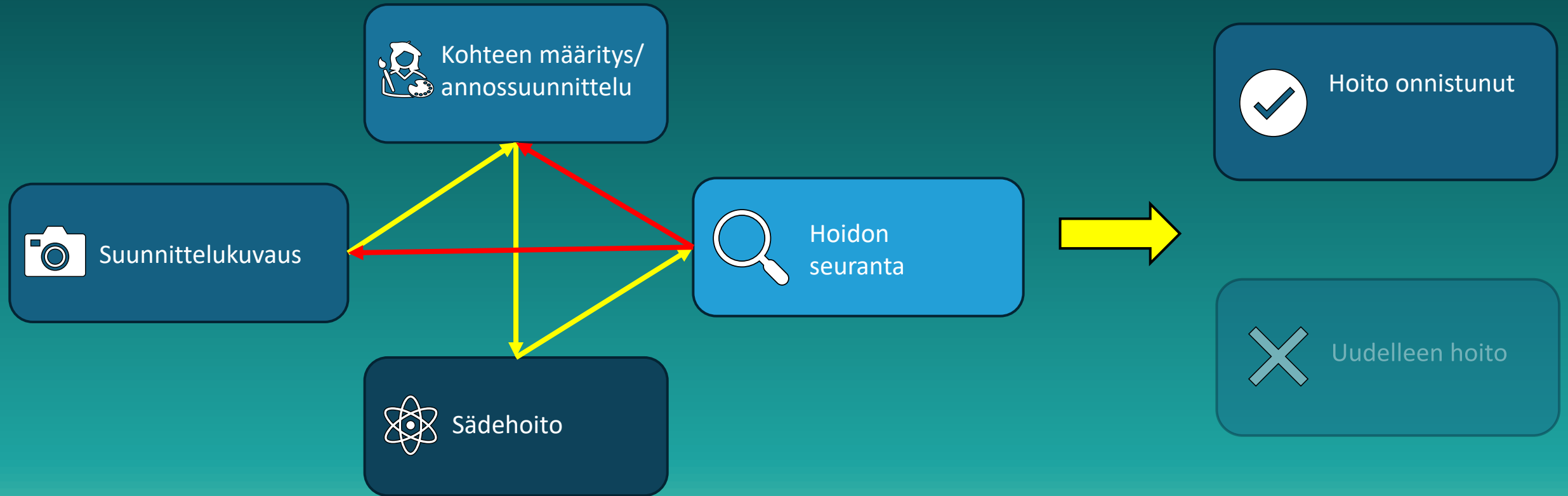


Aivokasvainten Sädehoidon Vasteen  
Seuranta mpMRI:llä

# Sädehoito tänään



# Sädehoito huomenna?






# Tausta & Motivaatio


Sädehoito on tehokas ja yleisesti hyödynnetty aivokasvainten hoitomuoto. Tämän päivän hoidot eivät kuitenkaan huomioi täysin yksilöllisiä tarpeita

Taudin uusiutuminen huomataan yleisesti kontrollikäynti kuvauksissa, kuukausia/vuosia hoidon jälkeen. Uusinta hoidot ovat yleisesti raskaampia potilaille.

**RATKAISU:** Hoidon aikainen seuranta → Vasteeseen adaptoitu sädehoito (Response-Adaptive RT)

A Phase II Study of Dose-Intensified Chemoradiation Using Biologically-Based Target Volume Definition in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma

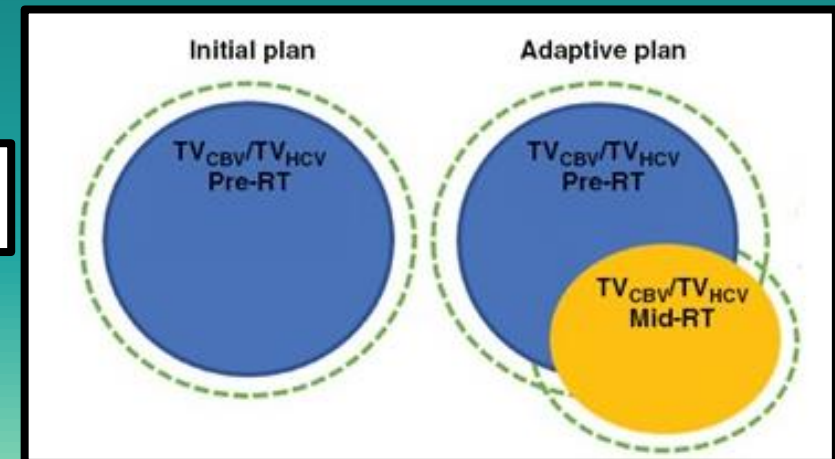
NEIM-08 A PHASE II STUDY OF MULTIPARAMETRIC MR-GUIDED HIGH DOSE ADAPTIVE RADIOTHERAPY WITH CONCURRENT TEMOZOLOMIDE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA 

Integrating multi-modal imaging in radiation treatments for glioblastoma 

Kim MM et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;110(3). doi:10.1016/j.ijrobp.2021.01.033

Kim MM et al. Neuro-Oncology Advances, Vol 4, Aug 2022, <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdac078.075>

William G Breen, et al. Neuro-Oncology, Vol 26, Mar 2024, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad187>





# Tausta & Motivaatio – Viranomaiset

Ote STUK:n tarkistuksesta

”” Klinikalla ei pystytä tekemään hoitojen vaikutusarviointia systemaattisesti, koska vain pieni osa potilaista käy klinikalla hoitajakson jälkeen. Suurin osa potilaista käy hoidon jälkeisessä seurannassa paikkakuntansa terveyskeskuksissa. **Sädehoidon yksikköä suositellaan kehittämään menetelmiä hoitojen vaikutusarviointiin ja myöhäisiin sivuvaikutusten toteamiseen.** ” ”

## Valtioneuvoston asetus ionisoivasta säteilystä (1034/2018)

### **3 § Kokonaishyödyn arviointi**

Säteilylain (859/2018) 5 §:ssä tarkoitettua kokonaishyötyä arvioitaessa on otettava huomioon altistuvalla yksilöllä koituva terveydellinen hyöty ja yhteiskunnalle koituvat hyödyt.

Haittoja arvioitaessa on otettava huomioon säteilyaltistus ja siitä aiheutuvat terveyshaitat, ympäristöhaitat sekä omaisuudelle ja yhteiskunnan toimivuudelle aiheutuvat haitat.

### **3 a § Kokonaishyödyn arviointi säteilytoiminnassa (29.12.2022/1358)**

Säteilytoiminnan 3 §:n 1 momentissa tarkoitettun kokonaishyödyn ja 2 momentissa tarkoitettujen haittojen arvioimiseksi on tarkasteltava säteilytoiminnan:

- 1) vaikuttavuutta ja säteilyturvallisuutta;**
- 2) taloudellisia näkökohtia;
- 3) eettisiä näkökohtia, jos säteilyä kohdistetaan tarkoituksellisesti henkilöön;
- 4) säteilylainsäädännön mukaiseen soveltamiseen liittyviä näkökohtia.



# Tavoitteet

- 🧠 Tavoitteena on tutkia mpMRI:n avulla voidaanko MRI:n kuvaussekvensseillä kerätyillä biomarkkereilla ennustaa mahdollisen taudin kehitystä
  - Kasvain
    - Kasvaimen resistiivisyys/herkkyys
    - Pseudoprogession erotus todellisesta progressiosta
    - Mitkä ovat ne otolliset parametrit seurantaan varten
  - Terveet kudokset
    - Tervekudosten saaman säteilyrasituksen vertautuvuus potilaan toiminnallisuuteen
- 🧠 Lyhyen ja pitkän ajan sädehoitovasteet

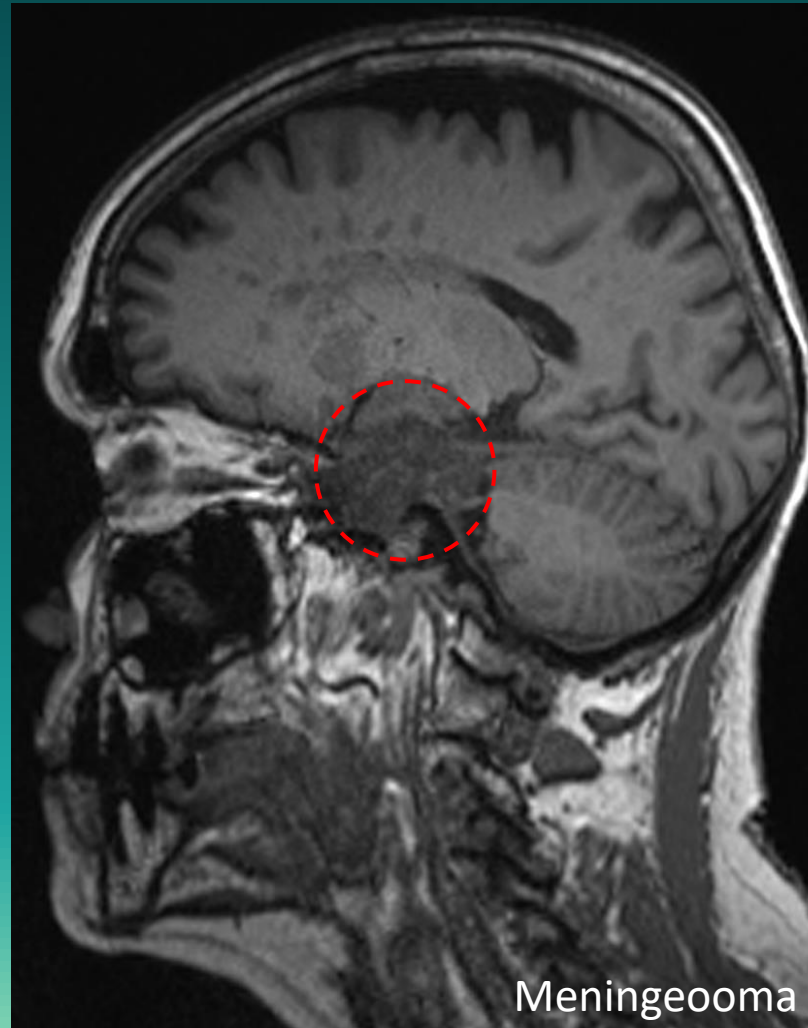


# mpMRI Sekvenssit



# mpMRI – T1 mprage

- 🧠 T1-painotteinen 3D-sarja (Magnetization Prepared RApid Gradient Echo)
  - Dominoiva sekvenssi ollut jo yli 30 vuoden ajan
- 🧠 Osa tämän hetken kliinistä diagnostista protokola.
- 🧠 Isotrooppinen korkean resoluution 3D kuvaussarja
  - Selkeä erotuskyky harmaan ja valkoisen aineen välillä
- 🧠 Vähäinen määrä susceptibiliteetti ja pyörrevirta artefakteja



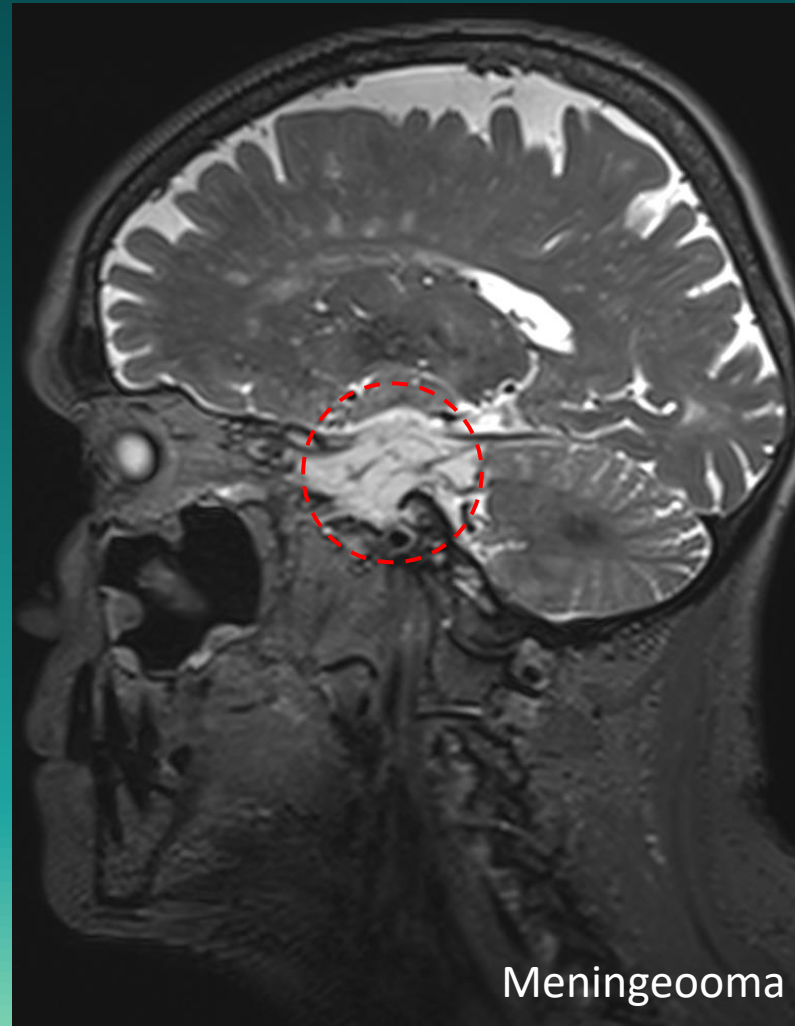
Aivojen osa	Näkymä kuvassa
CSF	Tumma
Rasva	Kirkas
Valkoinen aine	Harmaan sävy (kirkas)
Harmaa aine	Harmaan sävy (tumma)
Luu	Tumma
Veri	Tumma
Aivorunko	Harmaan sävy (kirkas)
Hippokampus	Harmaan sävy
Kasvain esiintyy kuvassa joko tummana tai harmaana, riippuen kasvaimen solukkuudesta, verisuonisuudesta ja koostumuksesta	





- 🧠 T2-painotteinen isotrooppinen 3D-sarja (Sampling Perfection with Application optimized contrast using different flip angle Evolutions)
- 🧠 Sarjan uniikein ominaisuus on sen kyky muotoilla kuva uudestaan mihin tasoon tahansa, menettämättä laatua.
- 🧠 Hyvin resistiivinen sarja monille eri artefaktien lähteille
  - Suskeptibiliteetti, virtausartefakti, kemiallinen siirtymä...
- 🧠 Nopea kuvaussekvenssi

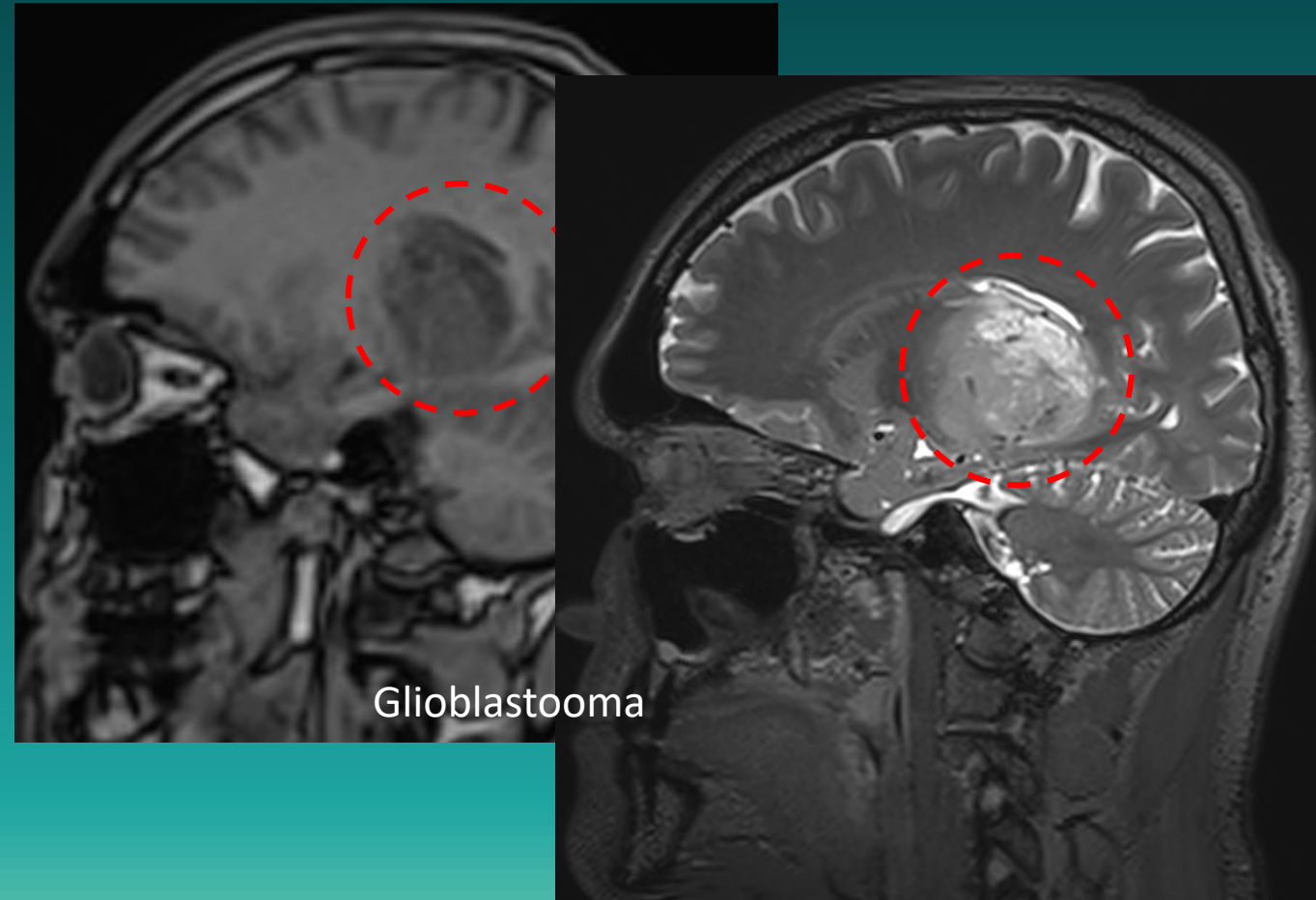
## mpMRI – T2 Space



Aivojen osa	Näkymä kuvassa
CSF	Kirkas
Rasva	Kirkas
Valkoinen aine	Harmaansävy (tumma)
Harmaa aine	Harmaa
Luu	Tumma
Veri	Tumma
Aivorunko	Harmaan sävy (kirkas)
Hippokampus	Harmaa
Kasvain esiintyy kuvissa yleisesti kirkkaana, johtuen niiden suuremmasta veden määrästä verrattuna aivokudokseen.	

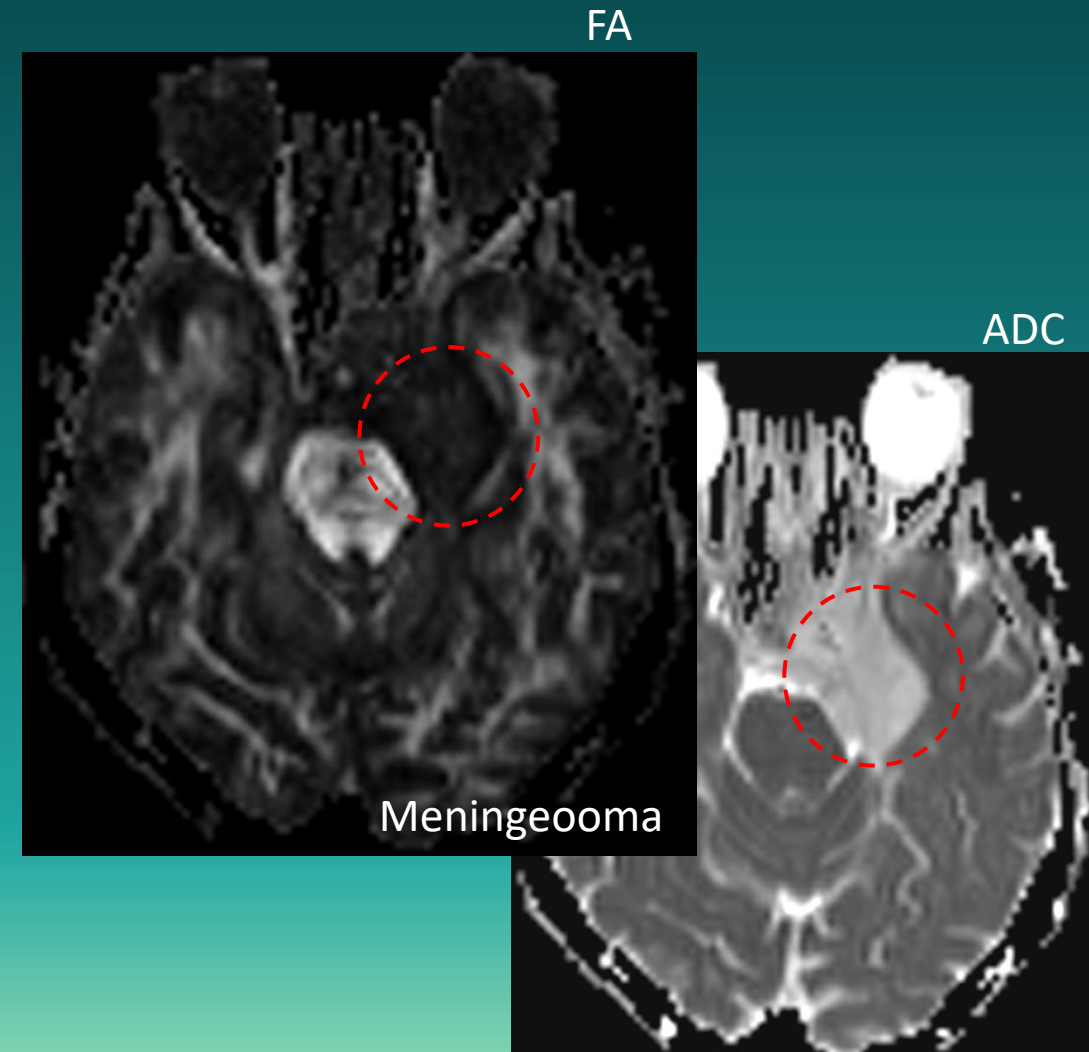
## mpMRI – T1 & T2

- 🧠 Kuvat toimivat anatomisina malleina kuvattavalle kohteelle
- 🧠 Kasvaimen ja mahdollisen ödeema alueen tunnistaminen
- 🧠 Kasvaimen tilavuuden muutokset hoidon aikana ja hoidon jälkeen ( $V_t$ )
- 🧠 Ödeeman tilavuuden muutoksen hoidon aikana ja jälkeen ( $V_e$ )
- 🧠 Tuumorin kasvunopeuden mallintaminen (TGR)



# mpMRI – Diffuusio tensori kuvantaminen, DTI

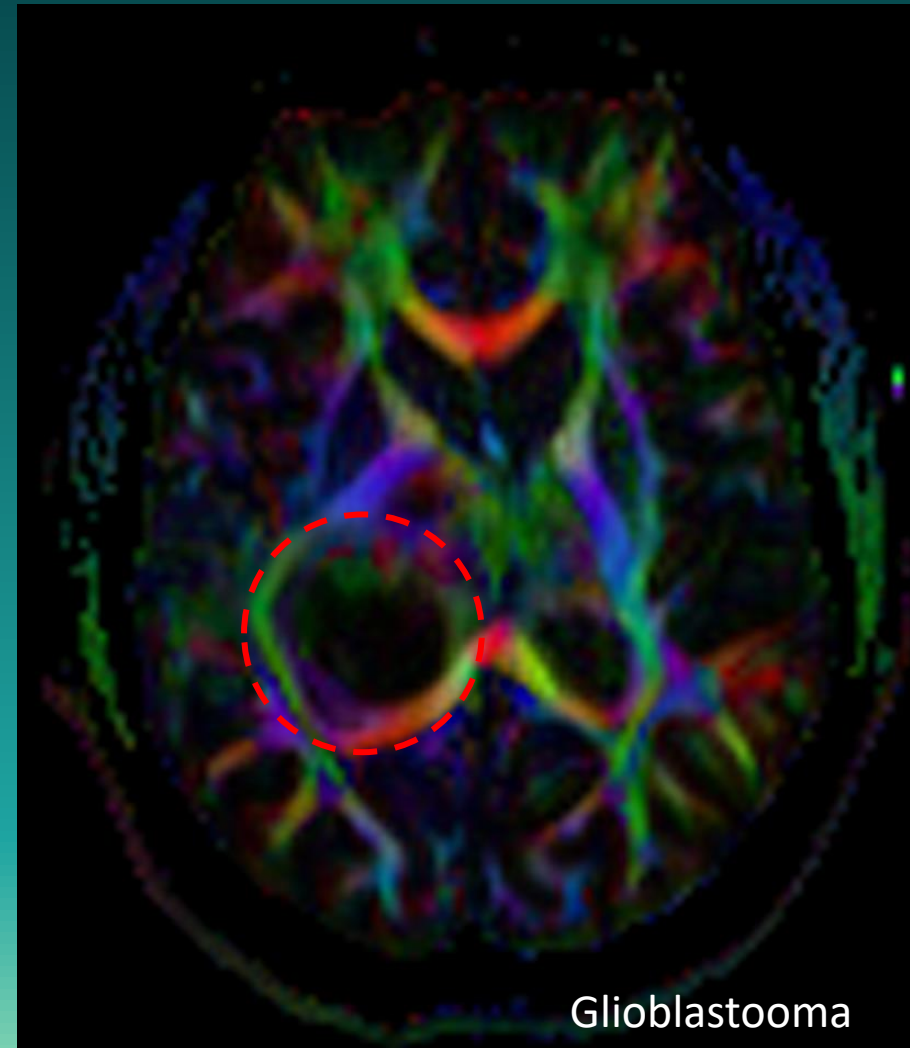
- DTI on diffuusio-painotteinen kuvasarja joka ottaa huomioon veden molekyylien diffuusion ja sen suunnan (tensori)
  - Vesimolekyylit diffusioituvat yleisesti vapaammin valkoisen aineen aksonien suuntaisesti kuin niiden yli.
- Kaksi yleisintä DTI datasta kerättävää parametriä ovat FA (Fractional Anisotrophy) ja MD/ADC (Mean Diffusivity/Apparent Diffusion Coefficient)
  - FA: Veden molekyylin siirtymän suuntaisuuden tekijä
    - 0 → Isotrooppinen diffuusio (CSF)
    - 1 → Anisotrooppinen diffuusio
  - MD: Veden molekyylien siirtymän keskimääräinen suuruus
    - Mitä suurempi arvo, sitä isotrooppisempi
- Tärkeä kuvasarja traktografiaan





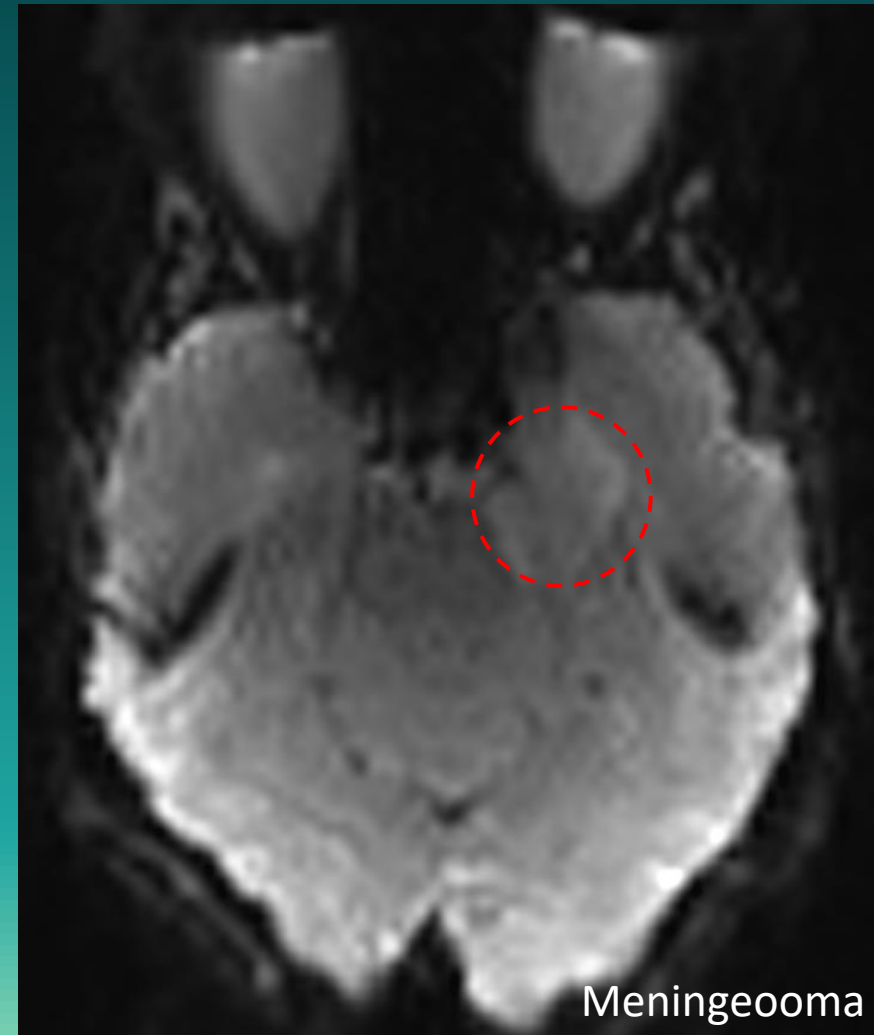
# mpMRI – DTI

- 🧠 Kasvaimilla on tyypillisesti erilaisia diffuusio-ominaisuuksia verrattuna aivokudokseen
  - 🧠 Glioomilla on rajoitettu diffuusio, mikä näkyy kuvissa hyperintensiivisenä
- 🧠 MD/ADC ja FA arvoja voidaan hyödyntää hoitovasteen seurannassa
  - **MD/ADC**
    - Glioblastooman hoidon aikana kasvaneen MD-lukeman on havaittu viittaavan suurempaan selviytymiseen kuin matala MD
    - Samoin hoidon jälkeen kasvaneet minimi MD ja keskimääräinen MD viittaavat parempaan selviytymiseen
    - Nekroosin erottelussa kasvaimen uusiutumisesta, matalat MD-lukemat viittaavat uusiutumiseen.
    - Nekroosissa yleisesti korkeammat maksimi MD-lukemat
  - **FA**
    - Perustuu puhtaasti valkoisen aineen reittien olemassa oloon → Reittien muutokset kasvaimen seurauksena.
    - Säteilynekroottinen kudos heijastuu matalampana FA-lukuna.
    - Traktografialla voidaan mallintaa valkoisen aineen polkujen muutoksia → Sovellutukset sädehoitoon



# mpMRI – Blood-oxygen level dependent, BOLD

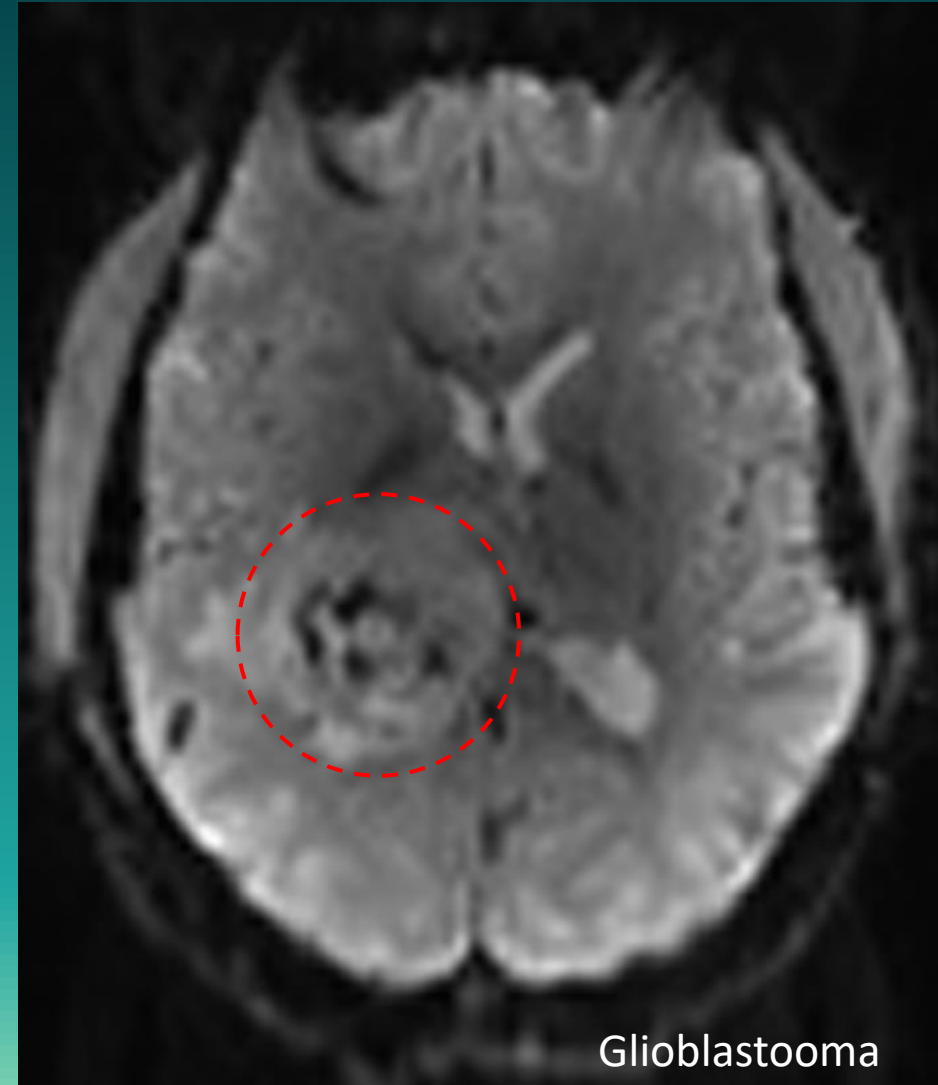
- 🧠 BOLD kuvaussekvenssi on yleisesti hyödynnetty sarja tutkia aivojen aktiivisuutta.
- 🧠 Kun aivojen osa aktivoituu, kasvaa sen alueen verenkierto sekä hapen määrä → BOLD:lla tutkitaan hapen määrän vaihtelua tällä alueella.
- 🧠 **Toiminnallinen BOLD:** Tutkitaan mikä osa aivoista aktivoituu tietyn tehtävän yhteydessä
- 🧠 **Lepovaiheen BOLD:** Tutkitaan aivojen aktiivisuuden käyttäytymistä ilman erillistä tehtävää.
- 🧠 Haastava kuvasarja:
  - Ei mittaa suoraan aivojen aktiivisuutta vaan välillisesi hapen vaihtelun kautta; hapen määrä muuttuu hitaasti (s) verrattuna hermosolujen aktivoitumiseen (ms).
  - Resoluutio, BOLD pystyy millimetrin tarkkuuteen; sisältää jopa miljoonia hermosoluja.
  - Muutokset verenkierrrossa ovat kompleksisia ja niiden käyttäytymisestä ei ole tarkkaa tietoa.



Meningeooma

# mpMRI –BOLD

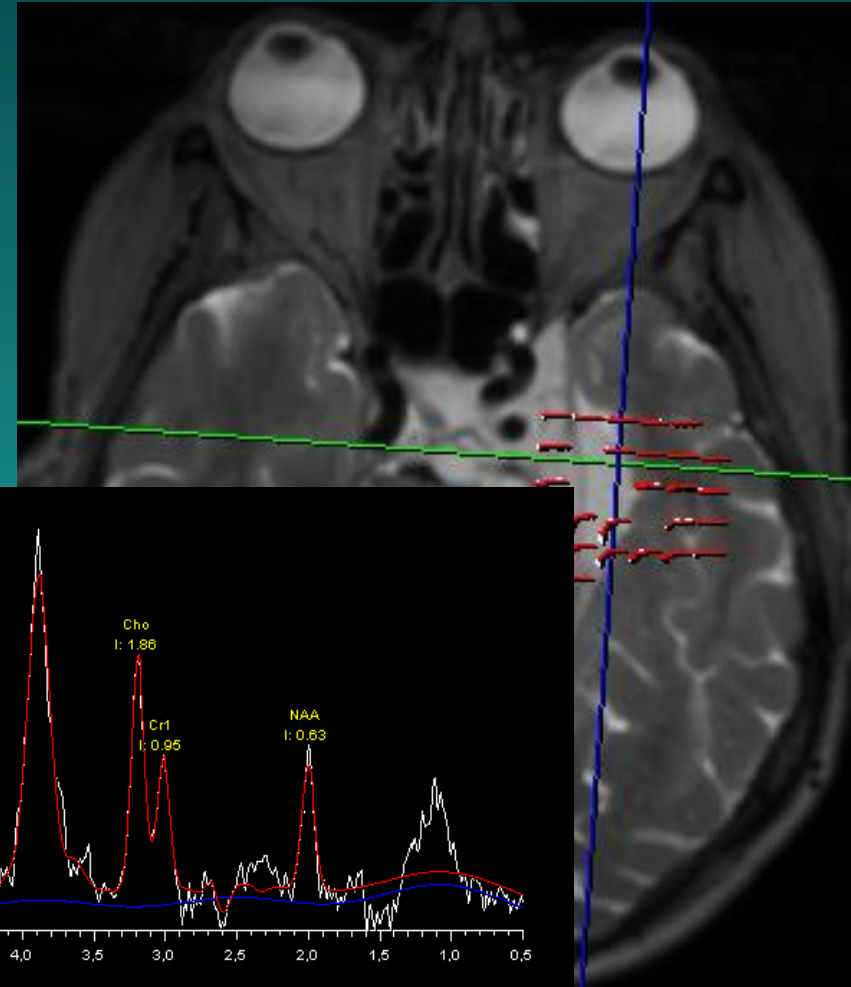
- BOLD mahdollistaa välillisesti hypoksian tutkimisen osana hapettumisen muutoksia
  - Mahdollistaa uudelleen hapettumisen tutkimisen ja sitä myötä potentiaalisesti säteily resistiivisten kasvaimien tunnistamisen.
- Mittaukset tapahtuvat vain alueille, joiden vieressä kulkee verisuoni



Glioblastooma

# mpMRI – Magneettiresonanssi spektroskopia, MRS

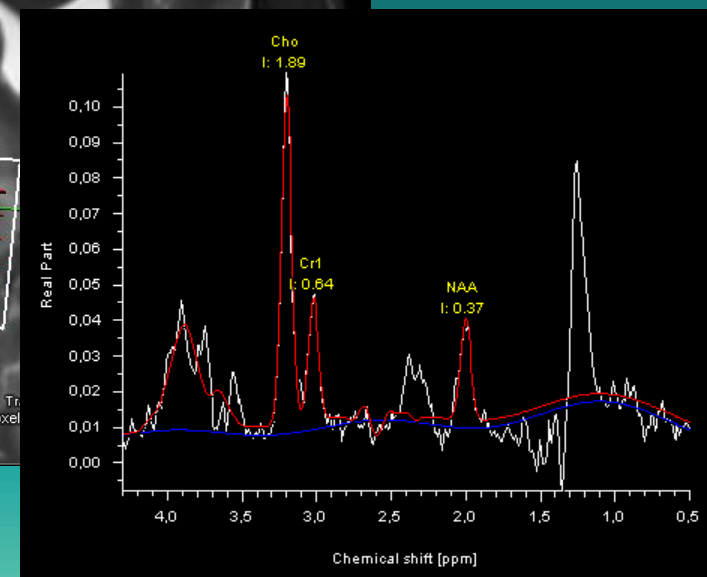
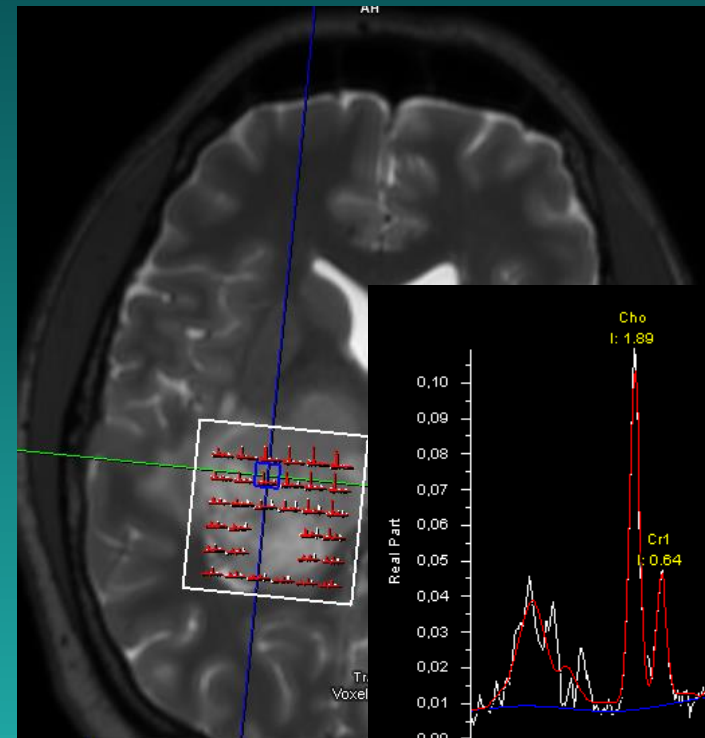
- 🧠 MRS tarjoaa mahdollisuuden kuvata valittuja metaboleja ja kemiallisia yhdisteitä
  - N-acetyl aspartate (NAA), Kreatiini (Cr), Koliini (Cho)...
- 🧠 Molekyylien ytimien kokema magneettikenttä on erin suuruinen riippuen elektronien jakautumisesta → vaihteleva resonanssitaajuus.
- 🧠 Kemiallisen siirtymän suuruus on siis ytimen ja referenssi molekyylin Larmorin taajuuksien välinen ero.
- 🧠 Voidaan tehdä yksittäiseen vokseliin tai joukkoon vokseleita. Kuin myös tasokuvauksena tai 3D-kuvauksena.





# mpMRI –MRS

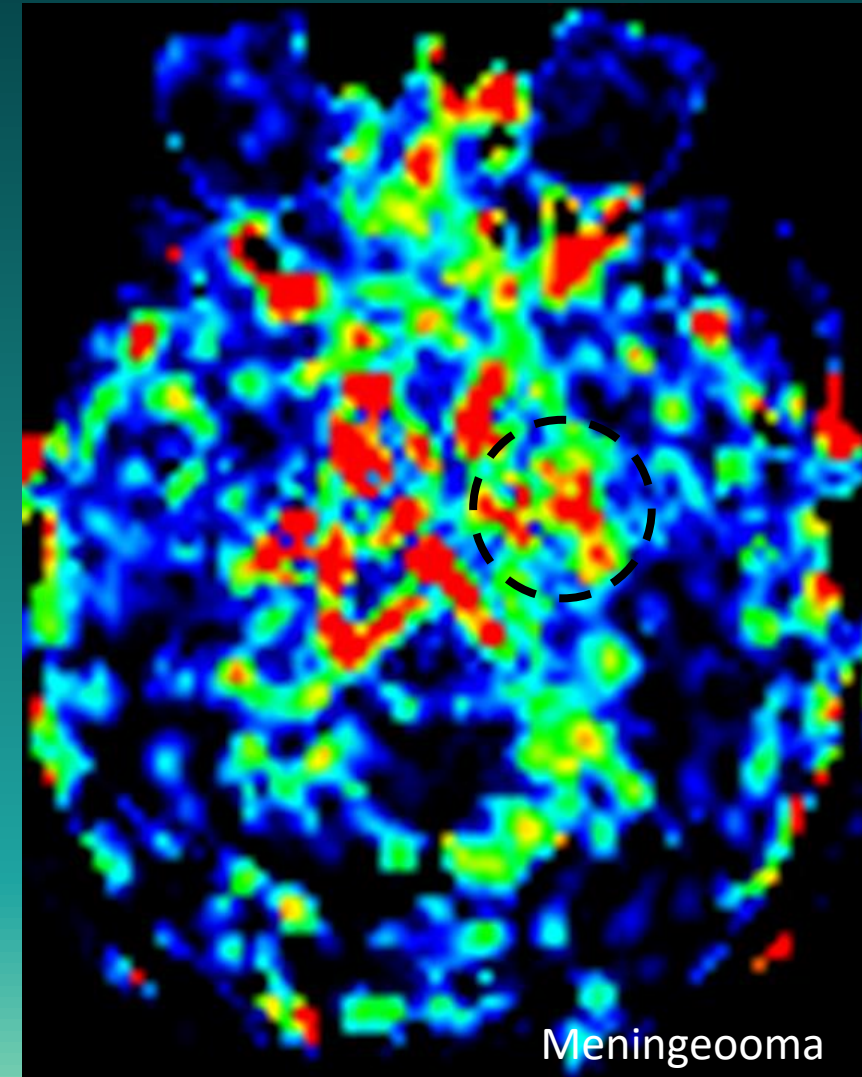
- 🧠 MRS:n avulla pystytään tekemään kasvaimen tunnistusta sekä seurata kasvaimen uusiutumista
- 🧠 Cho ja NAA:n välinen suhde korreloi kasvaimen solutiheyteen
  - Kasvaimen tunnistus ja hoitovasteen arviointi
- 🧠 Glioblastooma 3vk hoidon aloituksen jälkeen
  - Kasvanut KA Cho/NAA → todennäköinen uusituma
  - Samana säilynyt Cho/NAA → Pienempi riski uusiutumalle
- 🧠 Cho/Cr → Pseudoprogressio vs. todellinen progressio
- 🧠 Laskeva NAA → aksonien heikentyminen, tuhoutuminen
- 🧠 Samalla MRS voidaan käyttää kasvaimen tunnistukseen
  - Korkean asteen glioomissa Cho/Cr suhde pystyy erottelmaan kasvain ja ödeema-alueen.
  - Kasvava Cho → kasvanut solutiheys (Glioomat ja metastaasit)
  - Laskeva Cr & nouseva Lac → Glioblastooman tunnusmerkkejä
  - Cho/NAA > Cho/Cr erottaen gliooman metastaasista.





# mpMRI – Arterial Spin Labeling, ASL

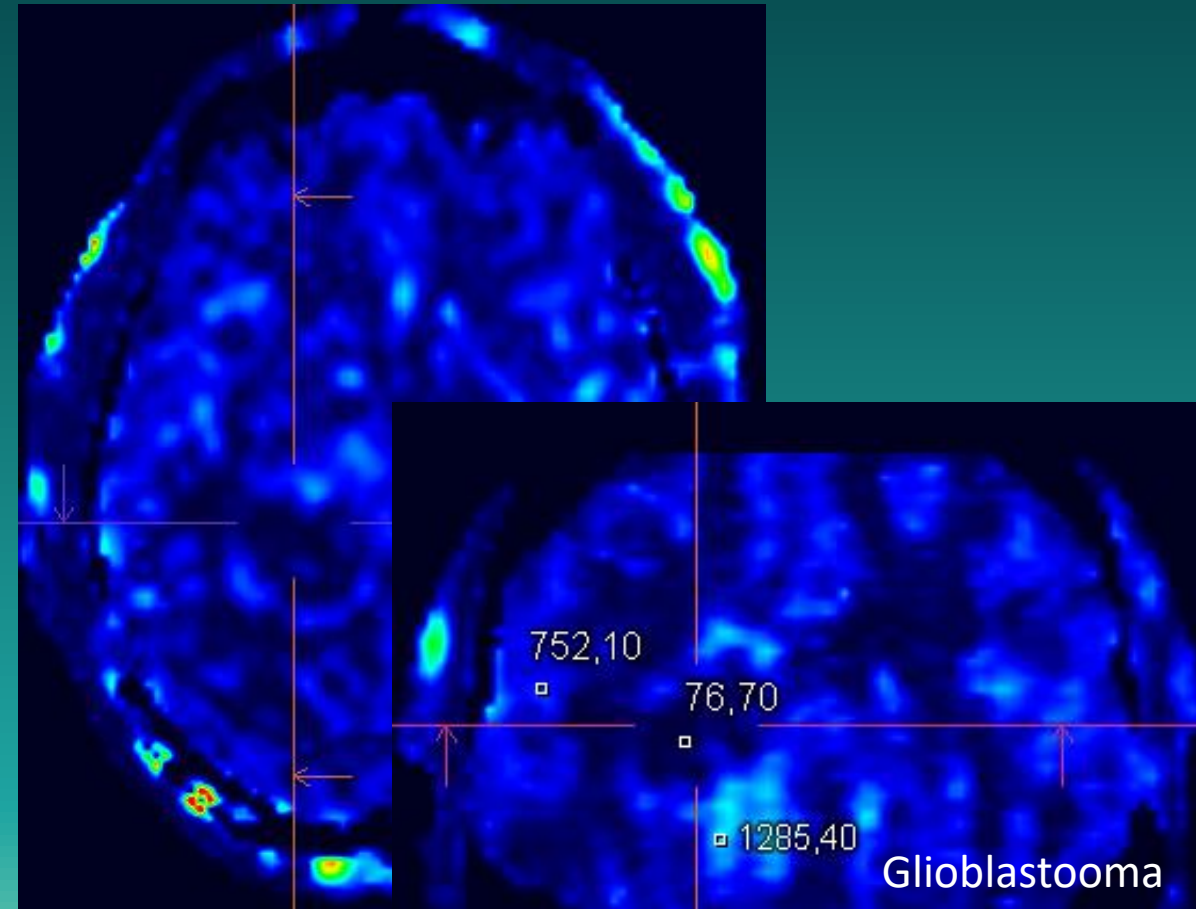
- 🧠 ASL on varjoaineeton perfuusiokuvaussarja
  - Magneetilla ”merkitään” verenkiertoa kuvattavan alueen ulkopuolelta.
  - ”Varjoaineena” toimii veressä oleva vesi
- 🧠 Yleisin kerättävä parametri ASL kuvista on CBF (Cerebral Blood Flow)
  - Kertoo kuinka paljon happea ja ravinteita on siirtynyt aivokudokseen annetussa ajassa. *ml/100g/min*
  - Yleisimmin absoluuttinen arvo on vaikea mitata
    - rCBF → suhteutettu normaaliin valkoiseen aineeseen.
- 🧠 On olemassa useita eri ASL merkitsemistekniikoita
  - CASL
  - PASL
  - pCASL → Hyödynnetty meidän tutkimuksessa





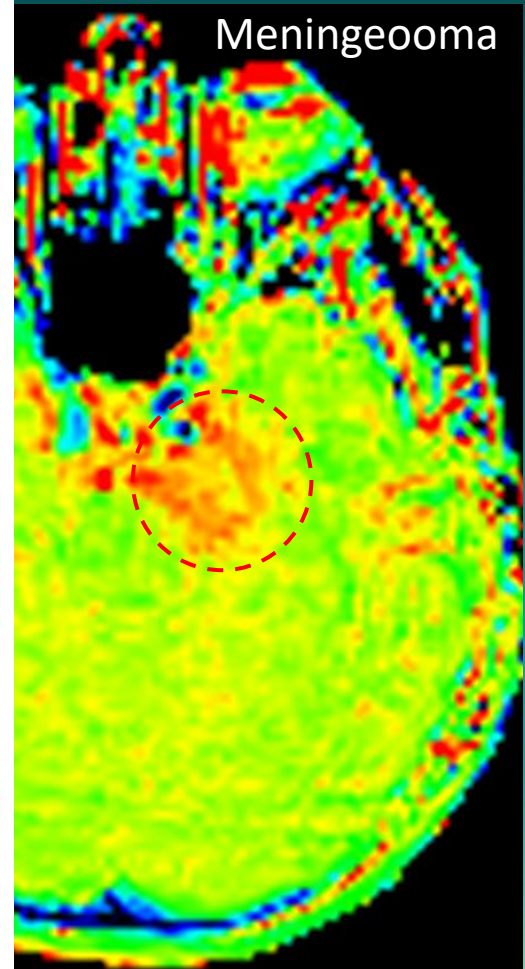
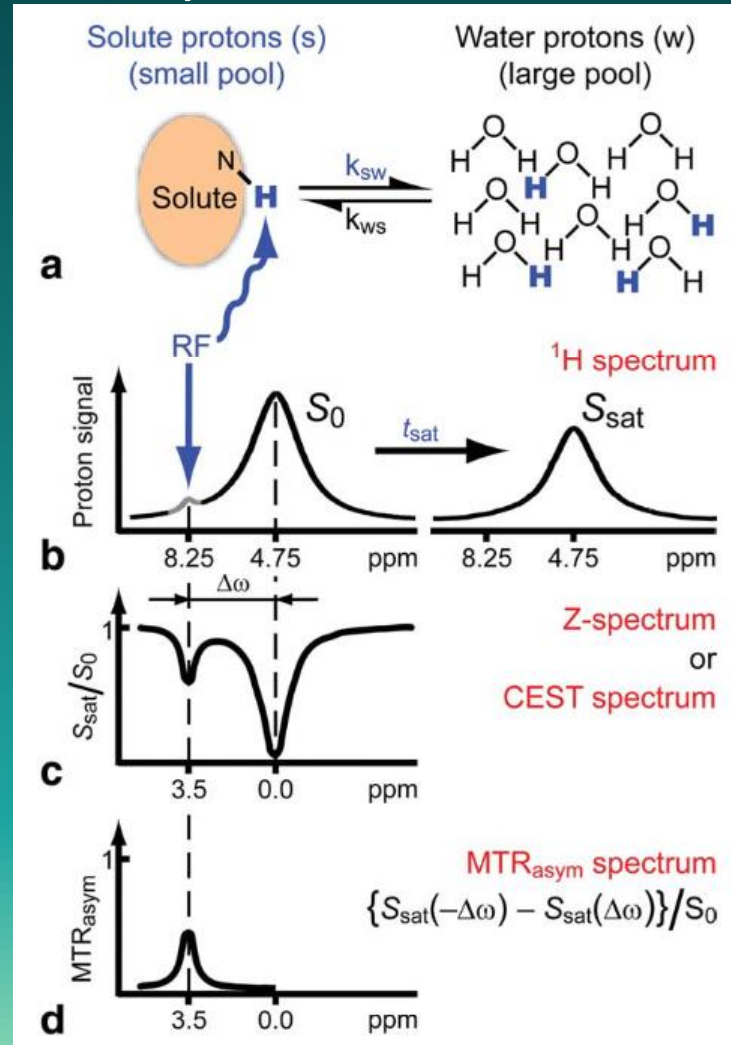
# mpMRI –ASL

- Perfuusio-kuvauksissa yleisesti ollaan kiinnostuneita veren siirtymisestä mielenkiinnon alueelle (happi & ravinteet)
- Vähän kasvanut tai ennallaan säilynyt CBF → parempi todennäköisyys selviytyä
- Todellisen progression ja pseudoprogession erottelu
- ASL:n avulla voidaan havaita kasvanut CBF glioomissa ja erotella gliomat metastaaseista.
- ASL:n avulla mitatun CBV:n on myös todettu olevan tarkempi kuin varjoaineilla mitattu CBV → Parempi kyky erotella säteilynekroosi uusiutuneesta kasvaimesta
- Eläintutkimuksissa on todettu CBF:n vähentyneen sädehoidon vaikutuksesta



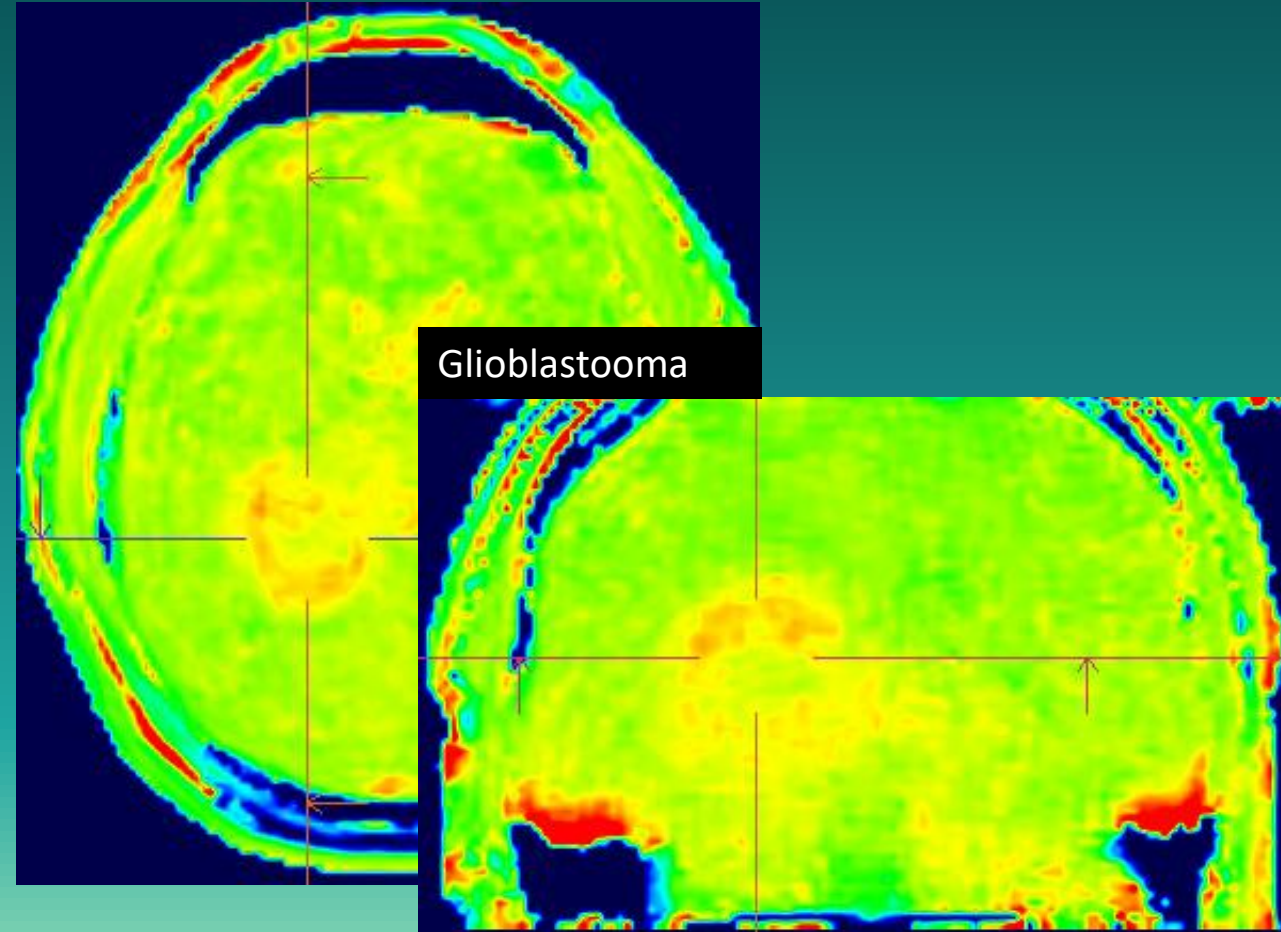
# mpMRI – Chemical exchange saturation transfer, CEST

- ☞ CEST perustuu aineen liukenevien protonien kemialliseen vaihtoon bulkki veden kanssa:
  - Liukenevat protonit resonoivat eri taajuudella kuin vesi (a)
  - Protonit saturoidaan niille spesifillä RF-taajuudella, jonka jälkeen ne siirtyvät kemialliseen vaihton myötä bulkkiin veteen. (a)
  - Protonien pitoisuus on hyvin pieni ( $\mu\text{M}$  -  $\text{mM}$ ) mutta kun tapahtuma toistetaan riittävänä monta kertaa, saadaan efekti esille. (b)
    - Epäsuoramittaus valitsevasta tutkittavasta aineesta.
- ☞ Saturoituneen veden suhde ei-saturoituneen kanssa RF-taajuuden funktiona  $\rightarrow$  **Z-spektri** (c)
- ☞ Tulosten tulkinta:  $MTR_{asym}(\Delta CS) = \frac{I(-\Delta CS) - I(\Delta CS)}{I_0}$  (d)
  - Korkea MTR arvo: Voimakas CEST efekti, paljon protonien vaihtoa
  - Matala/negatiivinen MTR arvo: Ei olemassa olevaa CEST efektiä

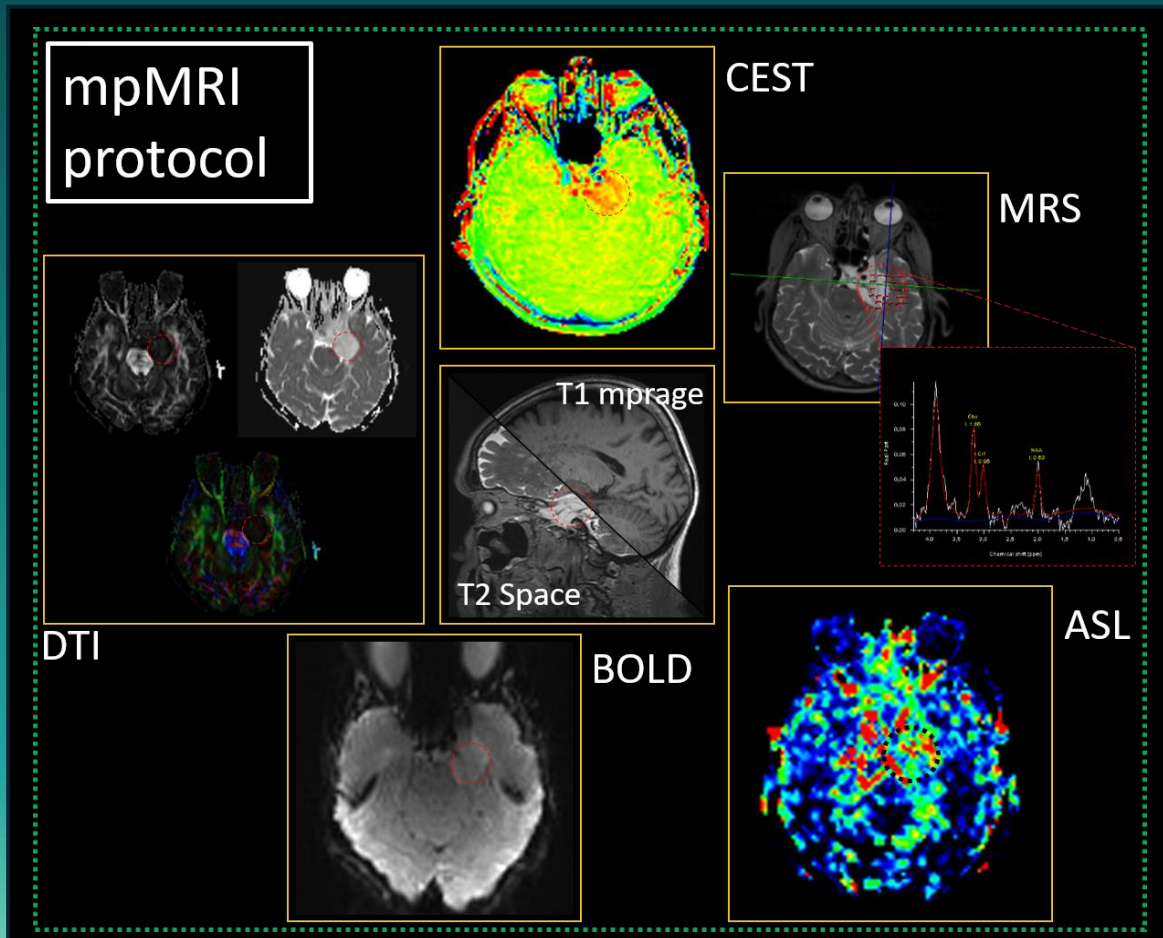


## mpMRI –CEST

- 🧠 Yleisin hyödynnetty metabooli on APT
  - Kasvaimet ja TIA
  - Vaikutukset havaitaan yleisesti 3.5ppm kohdalla
- 🧠 Kasvainalueella voidaan havaita proteiinien konsentraation olevan suurempi mikä on johtanut APT korkeampaan tasoon → Gliomien identifiointi
- 🧠 APT:tä on hyödynnetty
  - Kasvaimien graderaukseen
  - Kasvaimen ja ödeman erotteluun
  - Säteilynekroosin ja pseudoprogession erotteluun
- 🧠 Tekniikan suurimmat potentiaalit ovat aikaisen tauti vaiheen kuvauksissa, hoidon aiheuttaman muutoksen seurannassa sekä hoidon jälkeisessä seurantakuvaussessa.



# mpMRI – Kokonaisuus



- 🧠 Anatomisten sarjojen heikkous on niissä näkyvien muutosten hitaus
  - Tilavuuden muutokset
- 🧠 Funktionaalisilla kuvasarjoilla voidaan kerätä tietoa monista eri biologisista, kemiallisista ja fysiologisista ominaisuuksista ja sen kautta parantaa tutkittavana olevan potilaan tilannetta
  - Esim. nekroosin ja uusiutuneen kasvaimen erottelu:
    - Diffuusio+perfuusio → 92,8%
    - Perfuusio+MRS → 90%
    - Diffuusio+perfuusio+MRS → 97%



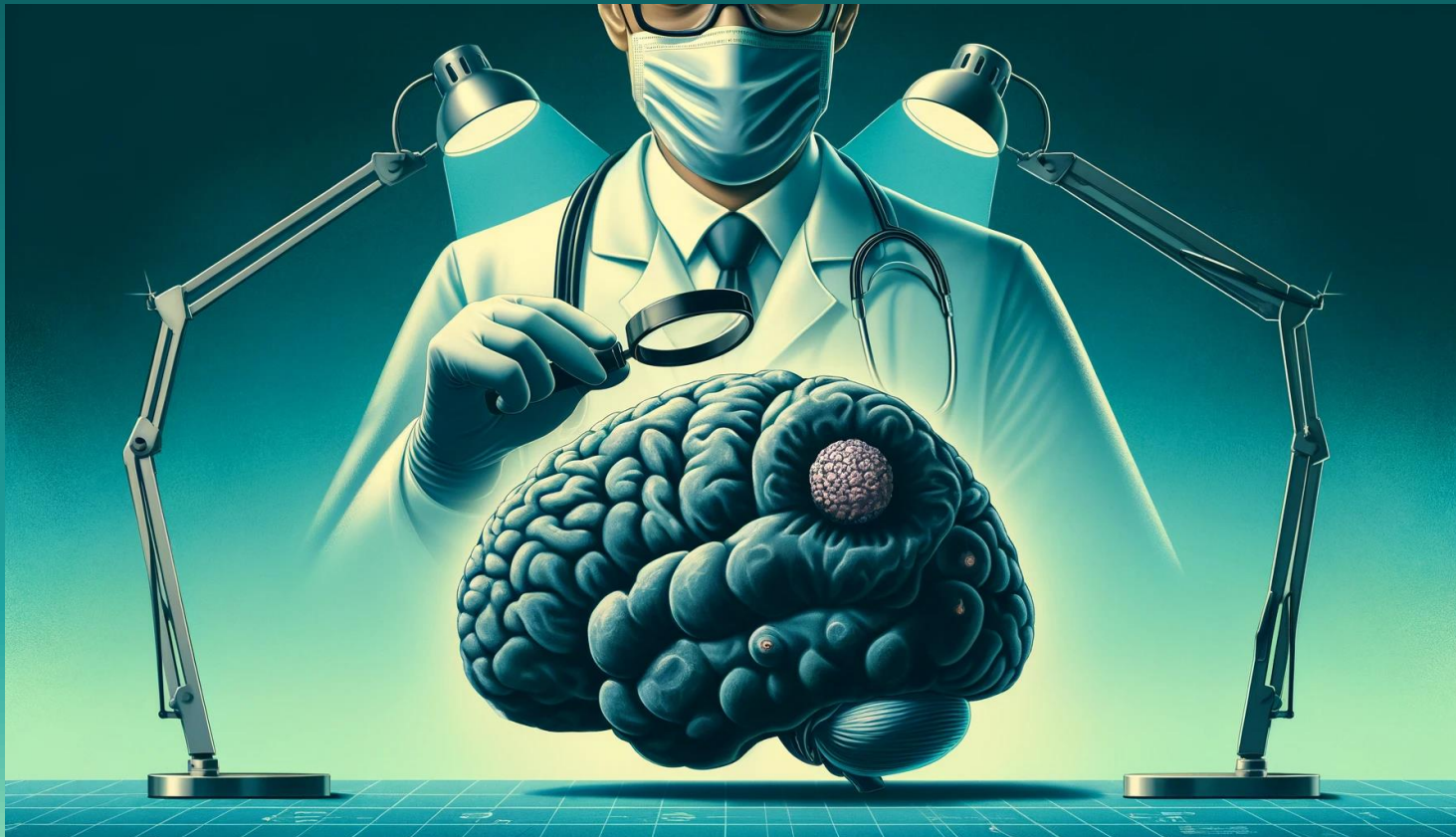
- 🧠 1.vuoden tulosten analysointi
  - Hoitorakenteiden vienti analysointi ympäristöön (FSL)
  - Hoitoalueen (GTV/PTV) signaalien analysointi
    - DTI, BOLD ja MRS
  - 1.artikkeli väitöskirjaan
- 🧠 CEST Z-spektrin sovitus (Kallen Gradutyö)
  - Haetaan sopivaa mallia, jolla Z-spektri saadaan sovitettua →  
Tavoitteena vokselikohtainen analysointi
- 🧠 Ensimmäisten kontrollikäyntipotilaiden kuvaus
  - Pitkän ajan vertailu.



**Pohde**

Pohjois-Pohjanmaan  
hyvinvointialue

**OULUN  
YLIOPISTO**



**Kiitos!**