

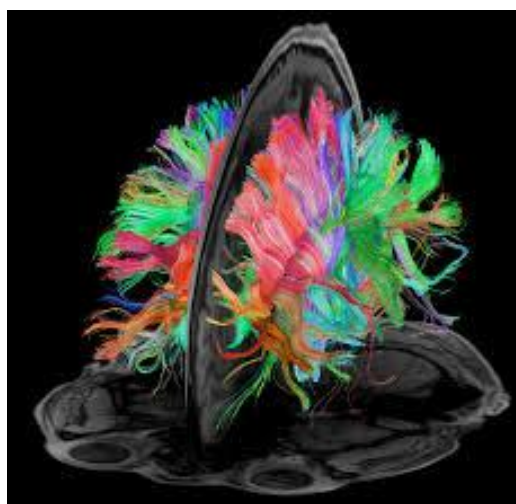
ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
**Εφαρμογή Θεορύβου στην Μαγνητική Τομογραφία
Διάχυσης**

Μπίρμπας Α. Δημήτριος

Α.Μ.: 20150290

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Καλέφ-Εζρά Τζων, Καθηγητής



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

2016-2017

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ-ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ»

**Εφαρμογή Θορύβου στην Μαγνητική Τομογραφία
Διάχυσης**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μπίρμπας Α. Δημήτριος

A.M.: 20150290

Εξεταστική Επιτροπή:

Αστράκας Λουκάς, Επίκουρος καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Καλέφ-Εζρά Τζων, Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Κουρκουμέλης Νικόλαος, Επίκουρος καθηγητής Ιατρικής Φυσικής

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε όπως επιτάσσει το τελευταίο εξάμηνο του Διαπανεπιστημιακού Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Ιατρικής Φυσικής-Ακτινοφυσικής σε συνεργασία των Εργαστηρίων Ιατρικής Φυσικής και Κλινικής Ακτινολογίας του τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και των αντίστοιχων εργαστηρίων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (Π.Γ.Ν.Ι).

Αρχικά θα ήθελα να δώσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επίκουρο καθηγητή κ. Λουκά Ασπρακά. Με την βοήθεια του και την σωστή καθοδήγησή του σε πρακτικά και επιστημονικά θέματα πραγματοποιήθηκε το μεγαλύτερο μέρος της εισαγωγής μου στον τομέα της προσομοίωσης και της Μαγνητικής Τομογραφίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή του τμήματος Ιατρικής φυσικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Τζων Καλέφ-Εζρά για την πραγματοποίηση της επιθυμίας μου για ενασχόληση με την Μαγνητική Τομογραφία, το οποίο αποτελεί ένα πολύ ενδιαφέρον αντικείμενο, καθώς και τις επιστημονικές του δεξιότητες για την μελέτη παραμέτρων που δεν έχουν αξιολογηθεί στην Μαγνητική Τομογραφία. Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή του Τμήματος Ραδιοεπικοινωνιών του ΑΠΘ κ. Θεόδωρο Σαμαρά ο οποίος μας έδωσε σημαντικές πληροφορίες πάνω στο θέμα των συχνοτήτων κινητής τηλεφωνίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου, οι οποίοι έδειξαν ανοχή και κατανόηση στο διάστημα εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, παρά τις δυσκολίες που όλοι αντιμετωπίζουν στους σημερινούς καιρούς.

Περίληψη

Η Μαγνητική Απεικόνιση της Διάχυσης (Diffusion Weighting Imaging, DWI) είναι μία απεικονιστική μέθοδος η οποία εκμεταλλεύεται την τυχαία κίνηση των μορίων του νερού των βιολογικών ιστών, λόγω διάχυσης. Όλες οι απεικονιστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της DWI, επηρεάζονται από θόρυβο που προέρχεται από πολλαπλές πηγές στο περιβάλλον του Μαγνητικού Τομογράφου. Ως αποτέλεσμα της επιρροής αυτής είναι η απόκλιση της ακρίβειας των μετρήσεων δεικτών της διάχυσης.

Σκοπός της διπλωματικής αυτής εργασίας ήταν η μελέτη της Μαγνητικής Τομογραφίας Διάχυσης παρουσία ενδεχόμενων πηγών πρόκλησης πραγματικού θορύβου, καθώς και η θεωρητική προσομοίωση του τανυστή διάχυσης (D) σε παρουσία πολλαπλών επιπέδων λευκού θορύβου, με σκοπό να προσδιοριστεί τόσο θεωρητικά όσο και στην πράξη η εξάρτηση της ποσοτικοποίησης της διάχυσης από τον θόρυβο.

Χρησιμοποιήθηκε ο Μαγνητικός Τομογράφος του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων έντασης 1.5T κατασκευής Philips και ομοίωμα νερού που παρέχεται από την κατασκευάστρια εταιρία.

Η επεξεργασία των δεδομένων καθώς και η προσομοίωση Monte Carlo έγινε με την ανάπτυξη αλγορίθμων (scripts) για την αυτοματοποιημένη ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων σε περιβάλλον MATLAB.

Βρέθηκε επηρεασμός της Μαγνητικής Απεικόνισης της Διάχυσης με στατιστική σημαντικότητα, ως προς το πηλίκο σήματος προς θόρυβο (SNR) για την περίπτωση ανοικτών θυρών της αίθουσας μαγνητικής τομογραφίας (p -value = 0.039), χρήσης ακατάλληλων λαμπών (p -value = <0.001), στηθόδεσμου με μεταλλικά πρόσθετα (p -value = 0.024) και κινητών τηλεφώνων εκτός της αίθουσας μαγνητικής τομογραφίας (p -value < 0.001).

Με προσομοίωση πραγματοποιήθηκε η μελέτη περαιτέρω δεικτών διάχυσης που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και επιβεβαιώθηκε η συμπεριφορά των δεικτών διάχυσης που βρέθηκαν από τους Pierpaoli και Basser (C. Pierpaoli, P. Basser 1996). Επίσης, επιβεβαιώθηκε η στρέψη του ελλειψοειδούς με την αύξηση του επιπέδου λευκού θορύβου και μάλιστα η χρήση πολλαπλών διευθύνσεων και ισχυρών βαθμιδωτών πεδίων περιόρισε το φαινόμενο της στρέψης. Επιπροσθέτως, βρέθηκε ότι η διαφορά μεταξύ της χρήσης δισδιάστατου και τρισδιάστατου τανυστή διάχυσης βρέθηκε να ενισχύει την χρήση τρισδιάστατης αναπαράστασης για την αποδοτικότερη και αναλυτικότερη μελέτη της κλασματικής ανισοτροπίας διάχυσης (FA) (D. Jones, P. Basser 2004). Τέλος, επιβεβαιώθηκε η ορθή κλινική χρήση τιμής του b-value στην περιοχή 1000-2000 s/mm².

Abstract

Diffusion Weighted Imaging (DWI) is an imaging method, which exploits the random molecular motion of the water in the biological tissues due to the diffusing phenomenon. All imaging methods, including DWI, are affected from the noise, originating from multiple sources in the environment of the MRI scanner. As a result of this influence, there is a divergence in the accuracy of the diffusion imaging measurements as well as in the calculation diffusion indices.

The purpose of this master thesis was the study of diffusion weighted imaging in presence of possible real noise sources as well as the theoretical simulation of the diffusing tensor (D) in the presence of multiple levels of white noise in order to assess the noise dependence of diffusion quantification theoretically, but also in practice.

The MRI scanner used was a Philips Intera 1.5 T of the University Hospital of Ioannina along with a water solution phantom, in order to make this study happen.

Processing of Monte Carlo simulation data was done following the development of the scripts algorithms for the automated analysis and the processing of the data in the MATLAB environment.

It was found that there was a statistically important disturbance of the diffusion SNR in the case of open doors of the MRI room (p-value= 0.039), when MRI incompatible were used (p-value< 0.001), in the presence of a bra with metallic additives (p-value= 0.024) and when mobile phones were used outside of the MRI room (p-value<0.001).

The behavior of diffusing indices, which were studied by Pierpaoli and Basser (C. Pierpaoli, P. Basser 1996) was confirmed by Monte Carlo simulations. The diffusing indices used in daily clinical practice were also studied. Moreover, it was shown that the increase of the level of white noise resulted to ellipsoid torsion. The use of multiple gradient directions and powerful gradient fields restricted the torsion effect. In addition, difference between the use of two-dimensional (2D) (D. Jones, P. Basser 2004) and three-dimensional (3D) diffusion tensor was found, supporting the use of 3D modeling for more efficient and more accurate study of the diffusing fractional anisotropy index. Finally it was confirmed that the optimum clinical range of the b-values is between 1.000-2.000 s/mm².

Περιεχόμενα

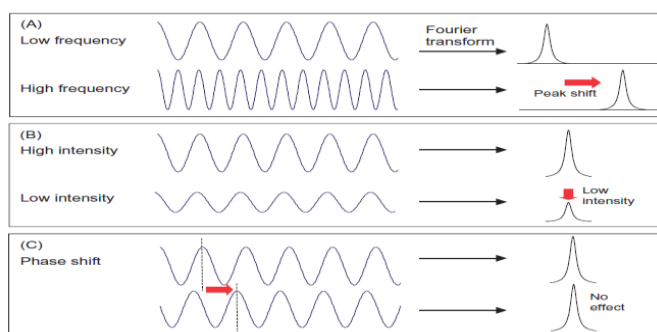
I) Θεωρητικό υπόβαθρο	12
1. Μαγνητική Τομογραφία Διάχυσης (DTI):	12
1.1 Διάχυση (Diffusion):	13
1.2 Μέτρηση Διάχυσης (diffusion measurements):	14
1.2.1 Βαθμιδωτά πεδία και μέτρηση σταθεράς διάχυσης (diffusion constant):	14
1.2.2 Χωρική κωδικοποίηση συχνότητας μέσω βαθμιδωτών πεδίων:	15
1.2.3 Ευαισθητοποίηση σήματος διάχυσης (diffusion weighting) μέσω βαθμιδωτών πεδίων:	16
1.2.4 Μονοπολικά βαθμιδωτά πεδία και ακολουθία spin echo για την μέτρηση της διάχυσης:	17
1.2.5 Παράμετροι που επηρεάζουν την εξασθένηση του σήματος:	18
1.3 Τα μαθηματικά μέτρησης της διάχυσης:	20
1.4 Βασικές αρχές απεικόνισης της διάχυσης:	25
1.4.1 Μέτρηση της διάχυσης ως προς επιλεγμένη διεύθυνση:	25
1.4.2 Κατευθυντικότητα Διάχυσης:	26
1.4.3 Λευκή ουσία στον εγκέφαλο και ανισοτροπική διάχυση:	27
1.5 Μαθηματικά απεικόνισης τανυστή διάχυσης:	28
1.6 Λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR) και έλεγχοι ποιότητας σύμφωνα με το AAPM 28&100:	31
1.6.1 Θόρυβος (σ):	31
1.6.2 Λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR):	32
1.6.3 Ποσοστιαία ομοιομορφία εικόνας (%PIU):	32
1.6.4 Ποσοστιαία εκτίμηση ψευδενδείξεων σήματος (GR%):	33
II) Πειραματική διαδικασία και συμπεράσματα	34
2. Έλεγχος συμπεριφοράς MRI του Π.Ν.Ι για καταστάσεις θορύβου (DWI)	34
2.1 Εξοπλισμός	34
2.2 Πειραματική Διαδικασία	35
2.3 Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων	37
2.4 Αποτελέσματα:	40
2.5 Συζήτηση:	41
3. Διαδικασία προσομοίωσης:	44
3.1 Έλεγχος συμπεριφοράς δεικτών μελέτης διάχυσης για λευκό θόρυβο	44
3.1.3 Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων	45
3.1.5 Αποτελέσματα- Συζήτηση:	54
3.1.6 Έλεγχος συμπεριφοράς ελλειψοειδούς ως προς την στρέψη του για λευκό θόρυβο	55
3.2 Επίπεδα SNR και απόκλιση από θεωρητική τιμή	58
Appendix Space	64
Βιβλιογραφία	74

Ι) Θεωρητικό υπόβαθρο

1. Μαγνητική Τομογραφία Διάχυσης (DTI):

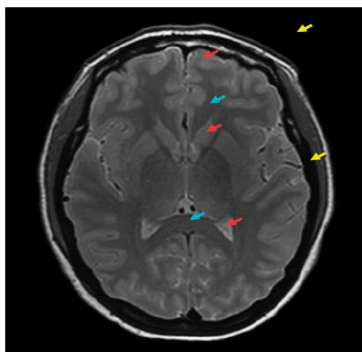
Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (*Nuclear Magnetic Resonance, NMR*) και η απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανίχνευση-παρατήρηση σήματος μαγνητικού συντονισμού από ποικίλους πυρήνες. Η ενασχόληση στην Ιατρική απεικόνιση αποκλειστικά με το πρωτόνιο των υδρογόνων (^1H) του μορίου του νερού (H_2O) σχετίζεται με το γεγονός ότι το 90% των πρωτονίων που βρίσκονται εντός του ανθρώπινου σώματος εντοπίζονται σε μόρια νερού.

Όταν διενεργούμε φασματοσκοπία NMR, τοποθετούμε ως δείγμα εξέτασης ένα σωληνάριο με στο εσωτερικό ενός μαγνήτη. Προκαλώντας διέγερση του δείγματος (μαγνητικός συντονισμός) λαμβάνουμε στο πηνίο λήψης ένα σήμα. Από το σήμα αυτό εξάγουμε πληροφορίες σχετικά με την συχνότητα (*frequency*), την ένταση (*intensity*) και τη φάση (*phase*) περιστροφής των μαγνητικών ροπών των πρωτονίων του δείγματος. Μέσω ενός μετασχηματισμού Fourier τα κύματα του σήματος στην κλίμακα του χρόνου μετασχηματίζονται σε κορυφές συχνότητας και μέσω αυτών παίρνουμε πληροφορίες για το υλικό του δείγματος.



Σχήμα 1. Διάγραμμα παρουσίασης συχνότητας, έντασης και φάσης (S. Mori 2007)

Το ίδιο ισχύει και στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (*MRI*). Η πληροφορία προέρχεται από την ένταση του σήματος στα πηνία λήψης. Σε ένα ογκοστοιχείο (*voxel*) που υπάρχει νερό, αν αγνοήσουμε τα φαινόμενα χαλάρωσης (*relaxation*), η ένταση σήματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσής του (Σχήμα 2). Έτσι, στην περίπτωση του ανθρώπινου εγκεφάλου, ο οποίος αποτελείται σε πολύ μεγάλο ποσοστό από νερό, η απεικόνισή του μας υποδεικνύει που βρίσκεται αυτό και σε τι συγκέντρωση (απεικόνιση πυκνότητας πρωτονίων, *proton density*).



Σχήμα 2. Παράδειγμα MRI απεικόνισης αντίθεσης πρωτονίων (*proton density*). Τα βέλη (κίτρινα, κόκκινα και μπλε) αντιπροσωπεύουν περιοχές με μηδενική, χαμηλή και υψηλή συγκέντρωση μορίων νερού (S. Mori 2007)

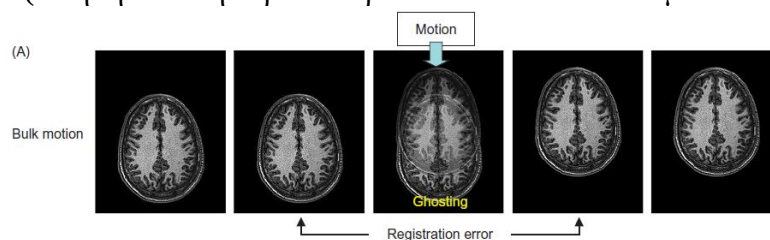
1.1 Διάχυση (Diffusion):

Ως διάχυση (*diffusion*) ορίζεται η τυχαία κίνηση των μορίων μιας ουσίας που διασπείρονται από περιοχές υψηλότερης συγκέντρωσης σε περιοχές μικρότερης συγκέντρωσης.

Η μετακίνηση των μορίων γίνεται και προς τις δυο κατευθύνσεις, με μεγαλύτερο ρυθμό όμως από την περιοχή υψηλότερης συγκέντρωσης. Η διάχυση ποσοτικοποιείται μέσω του συντελεστή διάχυσης D , ο οποίος αποτελεί μια εγγενή φυσική ιδιότητα της ουσίας, εξαρτάται από τη θερμοκρασία, την πίεση και τη σύσταση/μικροδομή του μέσου στο οποίο βρίσκεται

Για να κατανοηθεί η διάχυση και να την διαχωρίσουμε από την μαζική κίνηση (*bulk motion*) και την ροή (*motion*) ακολουθεί η παρακάτω ανάλυση.

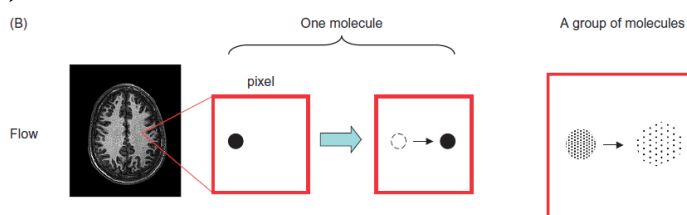
- Η μαζική κίνηση (*bulk motion*) εκφράζει την κίνηση όλων των μορίων του νερού που περιέχονται στο απεικονιζόμενο αντικείμενο, όταν η συνολική τους μετατόπιση είναι μεγαλύτερη από την διάσταση ενός voxel (κίνηση ασθενή περισσότερο από 2mm σε εικόνα με voxel 2mm*2mm*2mm).



Σχήμα 3. Παράδειγμα μαζικής κίνησης (*bulk motion*)(τροποποιημένο) (S. Mori 2007)

Εικόνες που θα ληφθούν πριν και μετά την κίνηση δεν θα είναι ευθυγραμμισμένες, με αποτέλεσμα το σύνολό τους να παρουσιάζει σφάλμα υπέρθεσης (*registration error*). Αν η κίνηση πραγματοποιηθεί κατά την διάρκεια της λήψης θα υπάρξει θόλωμα εικόνας, δηλαδή ψευδενδείξεις (*ghosting*).

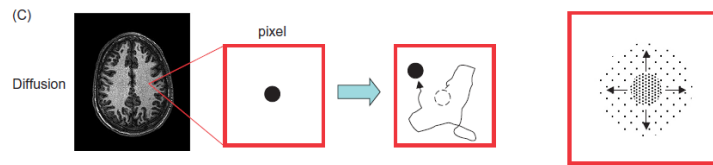
- Η ροή (*flow*) εκφράζει την τάση των μορίων του νερού που ρέουν ως προς μία κατεύθυνση. Για να διαχωριστεί από τις υπόλοιπες κινήσεις, θεωρείται ότι αυτή συμβαίνει εντός των διαστάσεων ενός ογκοστοιχείου (*voxel*).



Σχήμα 4. Παράδειγμα ροής (*flow*) (τροποποιημένο) (S. Mori 2007)

Για την ευκολότερη κατανόηση και οπτικοποίηση του φαινομένου της ροής φανταζόμαστε ότι ρίχνουμε μία σταγόνα μελάνης μέσα σε ένα voxel. Η ροή εκφράζεται από την κίνηση ολόκληρης της σταγόνας, και του κέντρου αυτής, ως προς μία διεύθυνση.

- Η διάχυση (*diffusion*) ή κίνηση Brown είναι μία τυχαία και αδιάκοπη κίνηση, κατά την οποία η μετατόπιση των μορίων του νερού δεν ξεπερνά το μέγεθος του voxel.



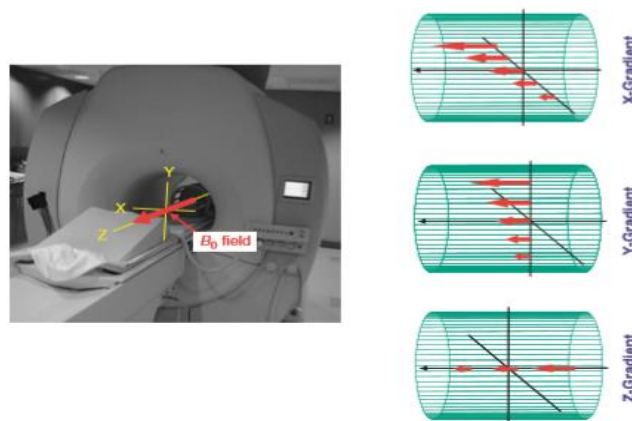
Σχήμα 5. Παράδειγμα διάχυσης (*diffusion*). Η διάχυση στην διάρκεια μέτρησης κινείται μεταξύ 5-10μm σε σχέση με τις διαστάσεις του voxel (τροποποιημένο) (S. Mori 2007)

Σε αυτήν την περίπτωση, αν φανταστούμε ότι ρίχνουμε μια σταγόνα μελάνης μέσα σε ένα voxel, θα παρατηρήσουμε ότι το μέγεθος της σταγόνας μεγαλώνει με την πάροδο του χρόνου, το κέντρο της όμως θα παραμένει στο ίδιο αρχικό σημείο. Τα μόρια έχουν την ίδια πιθανότητα να κινηθούν κατά μήκος οποιουδήποτε αυθαίρετου άξονα, συνεπώς η σταγόνα μελάνης θα εξαπλώνεται σύμφωνα με την κατανομή Gauss (μόνη προϋπόθεση είναι η απώλεια εμποδίων εντός του μέσου) .

1.2 Μέτρηση Διάχυσης (*diffusion measurements*):

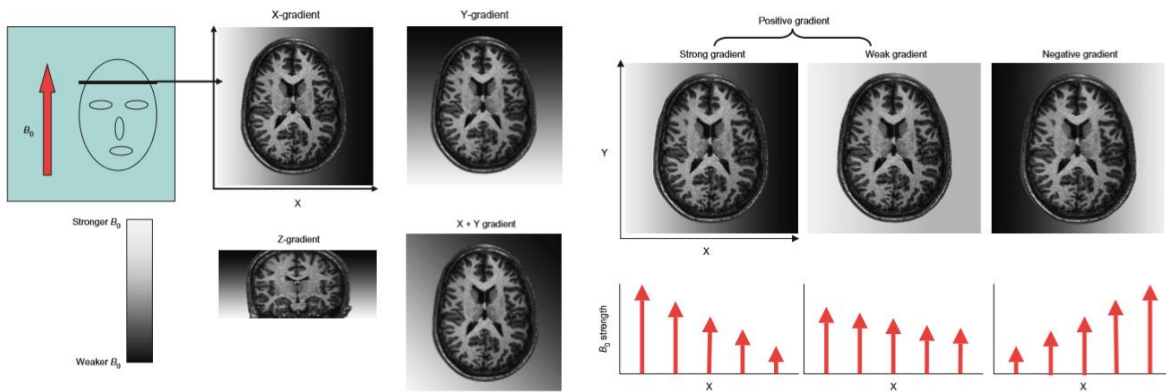
1.2.1 Βαθμιδωτά πεδία και μέτρηση σταθεράς διάχυσης (*diffusion constant*):

Η ένταση του σήματος μαγνητικού συντονισμού (*intensity*), καθορίζεται εκτός από την συγκέντρωση του νερού στους απεικονιζόμενους ιστούς (*proton density*) και από τους χρόνους χαλάρωσης του ιστού (*T1 and T2*). Σκοπός μας είναι να ευαισθητοποιήσουμε την ένταση του σήματος ως προς την διάχυση, με την χρήση συστημάτων βαθμιδωτών πεδίων. δηλαδή με την δημιουργία γραμμικής μαγνητικής ανομοιογένειας.



Σχήμα 6. Το κύριως μαγνητικό πεδίο B_0 (κόκκινο βέλος ως προς τον z-άξονα) και οι διευθύνσεις x,y,z των βαθμιδωτών πεδίων. (S. Mori 2007)

Στο εσωτερικό του μαγνήτη, το κύριο μαγνητικό πεδίο (B_0) έχει διεύθυνση τον άξονα z. Οι άξονες x και y ορίζουν το αριστερά δεξιά και το πάνω κάτω ως διευθύνσεις (Σχήμα 6). Όταν ενεργοποιείται ένα x ή y ή z βαθμιδωτό πεδίο, η ένταση του B_0 διαμορφώνεται γραμμικά κατά μήκος του αντίστοιχου άξονα (και οποιουδήποτε άλλου με συνδυασμό διευθύνσεων βαθμιδωτών πεδίων). Επιπλέον, μπορούμε να ελέγξουμε την πολικότητα (*positive and negative*), την ένταση και τη διάρκεια των βαθμιδωτών πεδίων, ανοιγοκλείνοντάς τα για μικρά χρονικά διαστήματα (1-100 ms).



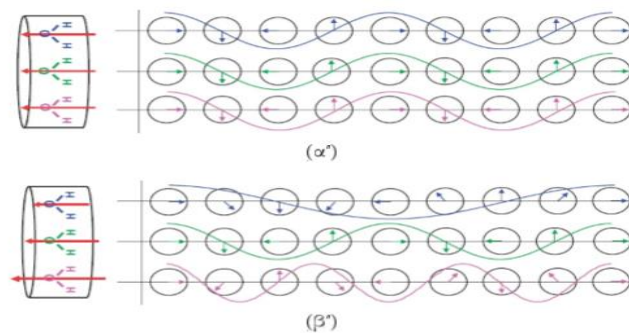
Σχήμα 7. Η σχέση μεταξύ διευθύνσεων βαθμιδωτών πεδίων και ανατομίας κεφαλής(αριστερά) και σχηματική αναπαράσταση ισχυρών, ανίσχυρων και αρνητικών βαθμιδωτών πεδίων (δεξιά) (τροποποιημένο) (S. Mori 2007) .

1.2.2 Χωρική κωδικοποίηση συχνότητας μέσω βαθμιδωτών πεδίων:

Η συχνότητα του σήματος μαγνητικού συντονισμού (ΜΣ) και η ένταση του μαγνητικού πεδίου B_0 εκφράζονται από την παρακάτω σχέση:

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \quad (1)$$

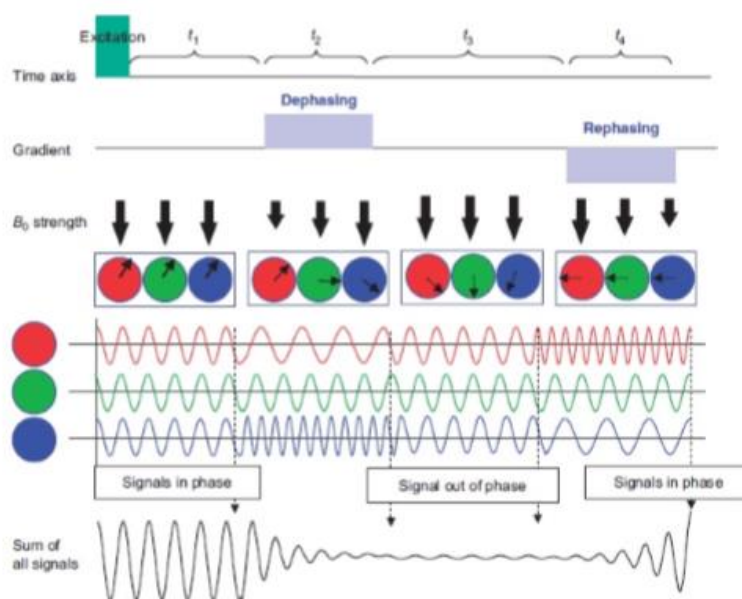
Όπου γ ο πυρηνικός γυρομαγνητικός λόγος, ο οποίος είναι χαρακτηριστικός του κάθε πυρήνα (για το υδρογόνο $\gamma = 42.58\text{MHz} / T$).



Σχήμα 8. Εξάρτηση συχνότητας από την ανομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου. α)ομοιογενές μαγνητικό πεδίο β)εφαρμογή βαθμιδωτού μαγνητικού πεδίου. (S. Mori 2007)

Στο παρακάτω σχήμα 9, έχουμε μια σχηματική περιγραφή του σήματος ΜΣ, εάν εφαρμοστεί ένα ζεύγος θετικού και αρνητικού βαθμιδωτού μαγνητικού πεδίου (*bipolar gradients*).

Μετά την διέγερση του δείγματος με παλμό RF (χρόνος t_1), τα πρωτόνια σε διαφορετικές θέσεις ξεκινούν να επάγουν σήμα ΜΣ στην ίδια συχνότητα. Κατά την διάρκεια χρήσης του πρώτου βαθμιδωτού πεδίου (χρόνος t_2), τα πρωτόνια λαμβάνουν διαφορετική ένταση μαγνητικού πεδίου και εκπέμπουν ανόμοιες συχνότητες, ανάλογες των θέσεών τους στο δείγμα.



Σχήμα 9. Σχηματικό παράδειγμα δράσης της εφαρμογής βαθμιδωτού μαγνητικού πεδίου. Οι κύκλοι χρώματος κόκκινου, πράσινου και μπλε αναπαριστούν 3 μόρια νερού τοποθετημένα σε διαφορετικές θέσεις και τα βέλη αναπαριστούν την τιμή του μαγνητικού πεδίου B_0 . (S. Mori 2007)

Στο τέλος χρήσης του πρώτου βαθμιδωτού πεδίου (χρόνος t_3), οι φάσεις εκπομπής σήματος των πρωτονίων του δείγματος (βέλη εντός των κύκλων) διαφέρουν μεταξύ τους, έχοντας όμως την ίδια συχνότητα. Αυτό οδηγεί στην μείωση του συνολικού σήματος (σχήμα 9), με αποτέλεσμα το βαθμιδωτό αυτό πεδίο να καλείται βαθμιδωτό πεδίο απώλειας φάσης (*dephasing*). Κατά την διάρκεια χρήσης του δεύτερου βαθμιδωτού πεδίου (χρόνος t_4), λόγω της αρνητικής πολικότητάς του, γίνεται επανάκτηση της απώλειας φάσης που προήλθε από το πρώτο βαθμιδωτό πεδίο, και για το λόγο αυτό καλείται βαθμιδωτό πεδίο επανασυγχρονισμού φάσης (*rephasing*).

1.2.3 Ευαισθητοποίηση σήματος διάχυσης (diffusion weighting) μέσω βαθμιδωτών πεδίων:

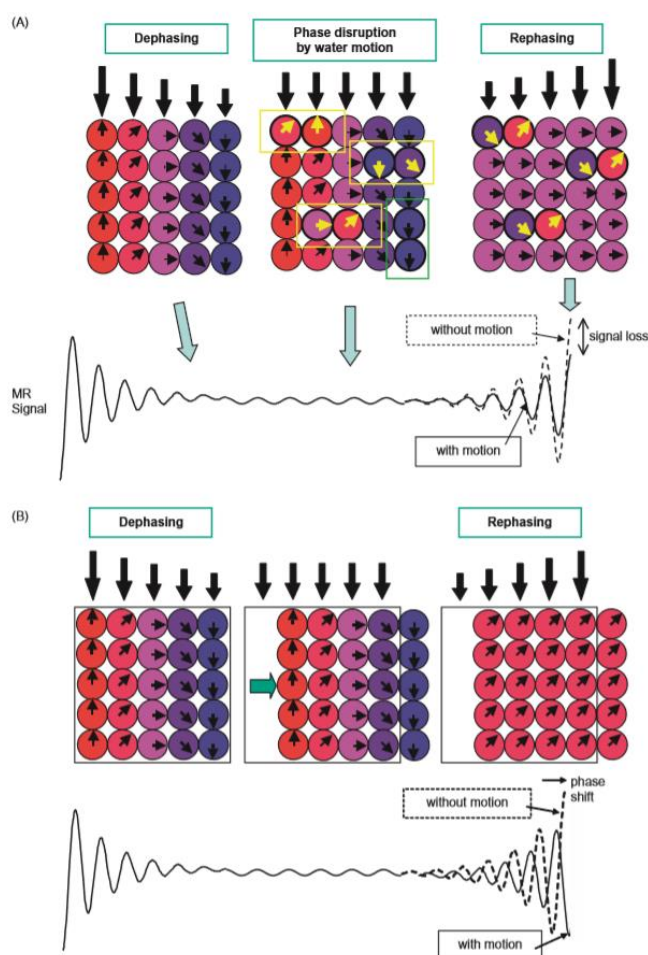
Σύμφωνα με την ανάλυση του παραπάνω σχήματος 9, φαίνεται η πλήρης επανάκτηση της φάσης των μορίων του νερού με την χρήση των δύο βαθμιδωτών πεδίων. Αυτό συμβαίνει διότι δεν υπάρχει καμία κίνηση των μορίων σε όλη την διάρκεια χρήσης των βαθμιδωτών πεδίων.

Στην περίπτωσή μας, όπως φαίνεται στο σχήμα 10Α, το βαθμιδωτό πεδίο απώλειας φάσης κωδικοποιεί τα μόρια νερού ως προς την θέση τους και έτσι κατά την διάρκεια του βαθμιδωτού πεδίου επανασυγχρονισμού φάσης εντοπίζονται τα μόρια του νερού τα οποία κινούνται. Αυτά παρουσιάζουν διαφορά στην φάση τους σε σχέση με τα ακίνητα μόρια και συνεπώς υπάρχει συνολικά μια απώλεια σήματος.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθούν κάποια πλεονεκτήματα για την μέτρηση της διάχυσης μέσω του Μαγνητικού Συντονισμού:

- Αποτελεί μια μη επεμβατική διαδικασία η οποία δεν απαιτεί την χρήση οποιωνδήποτε χημικών δεικτών (*tracers*).
- Γίνεται μέτρηση της κίνησης των μορίων νερού σε μία δική μας προεπιλεγμένη διάσταση.
- Η διάχυση, η ροή και η μαζική κίνηση, δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα (σχήμα 10Β) και συνεπώς μπορούν να διαχωριστούν.

Στην πραγματικότητα όμως, μικρή ροή μπορεί να εμφανίζεται ως προς διάφορες κατευθύνσεις σε μια περιοχή που απεικονίζεται από ένα voxel, (μικρά αιμοφόρα αγγεία ή εγκεφαλικός σφυγμός) όπως φαίνεται στο σχήμα 10B. Αυτές οι περιπτώσεις μικρών ροών οδηγούν στην εξασθένηση του σήματος με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την μέτρηση της διάχυσης. Η μετατόπιση των μορίων, λόγω διάχυσης, είναι της τάξης 1-20 μm (ανάλογα με την θερμοκρασία δείγματος και την χρησιμοποιούμενη ακολουθία παλμών) η οποία είναι μικρότερη της κίνησης των μορίων του νερού λόγω ροής του αίματος ($\approx 5\%$ του νερού που βρίσκεται στον εγκέφαλο). Οι επιπτώσεις όμως των μαζικών κινήσεων (ακούσια κίνηση ασθενή) στο σήμα είναι σημαντικότερες στην τελική εικόνα.

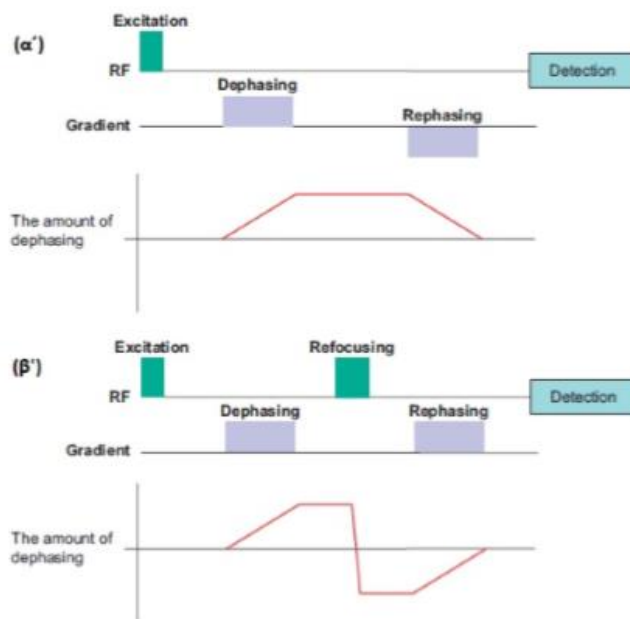


Σχήμα 10. Οι συνέπειες την μοριακής κίνησης κατά την χρήση βαθμιδωτών πεδίων dephasing και rephasing στην φάση και το συνολικό σήμα για: A) τυχαία διάχυση (diffusion), B) συντονισμένη κίνηση όπως ροή (flow) ή τυχαία κίνηση (bulk motion). (S. Mori 2007)

1.2.4 Μονοπολικά βαθμιδωτά πεδία και ακολουθία spin echo για την μέτρηση της διάχυσης:

Η χρήση δύο βαθμιδωτών πεδίων (*bipolar gradients*) που αναλύθηκε ανωτέρω για την μέτρηση της διάχυσης, αντιμετωπίζει ένα μειονέκτημα ως προς την μεγάλη εξασθένηση του σήματος λόγω του χρόνου μαγνητικής αποκατάστασης T_2^* καθώς και του χρονικού διαστήματος ανάμεσα στην εφαρμογή των δυο βαθμιδωτών πεδίων (20-40 ms).

Προς αποφυγή του φαινομένου αυτού είναι σύνηθες να χρησιμοποιείται μια ακολουθία *Spin Echo*, η οποία επανεστιάζει τις μαγνητικές ροπές των πυρήνων, επιτρέποντας την εξασθένηση του σήματος σύμφωνα με τον χρόνο μαγνητικής αποκατάστασης T_2 . Έτσι, η ακολουθία *Spin Echo*, μετά την εφαρμογή του 180° RF παλμού, αντιστρέφει την φάση του σήματος και το δεύτερο βαθμιδωτό πεδίο πια θα έχει ίδια πολικότητα με το πρώτο (*unipolar gradient*).



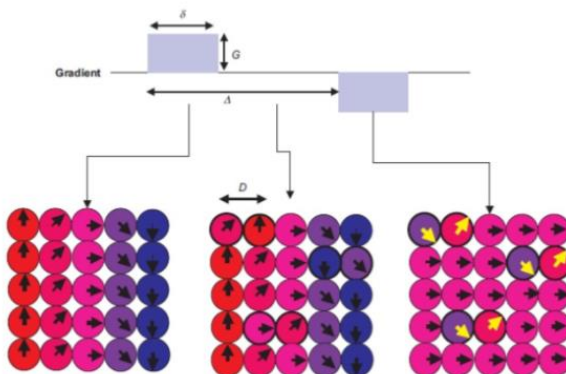
Σχήμα 11. Σύγκριση α) bipolar και β) unipolar με Spin Echo βαθμιδωτών πεδίων και η διασπορά της φάσης. (S. Mori 2007)

1.2.5 Παράμετροι που επηρεάζουν την εξασθένηση του σήματος:

Η εξασθένηση του σήματος λόγω διάχυσης λαμβάνει χώρα στο χρονικό διάστημα μεταξύ της εφαρμογής των δύο βαθμιδωτών πεδίων. Αν ορίσουμε S_0 την ένταση του σήματος άνευ βαθμιδωτών πεδίων και S την έντασή του μετά την εφαρμογή τους, η εξασθένηση του σήματος δίνεται από τον λόγο $\frac{S}{S_0}$.

Οι παράμετροι που επηρεάζουν την εξασθένηση αυτή είναι οι εξής (σχήμα 12):

- Ο χρόνος Δ . Όσο μεγαλύτερο είναι το χρονικό διάστημα ανάμεσα στην εφαρμογή των βαθμιδωτών πεδίων, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα τα μόρια να μετακινηθούν.
- Η σταθερά διάχυσης D , η οποία εκφράζει την ευκολία των μορίων του μέσου να μετακινηθούν σε ένα σταθερό χρονικό διάστημα Δ .
- Η αρχική διασπορά φάσης, η οποία υποδεικνύεται από το εμβαδόν των βαθμιδωτών πεδίων (ένταση $(G) \times$ χρονική διάρκεια (δ)).

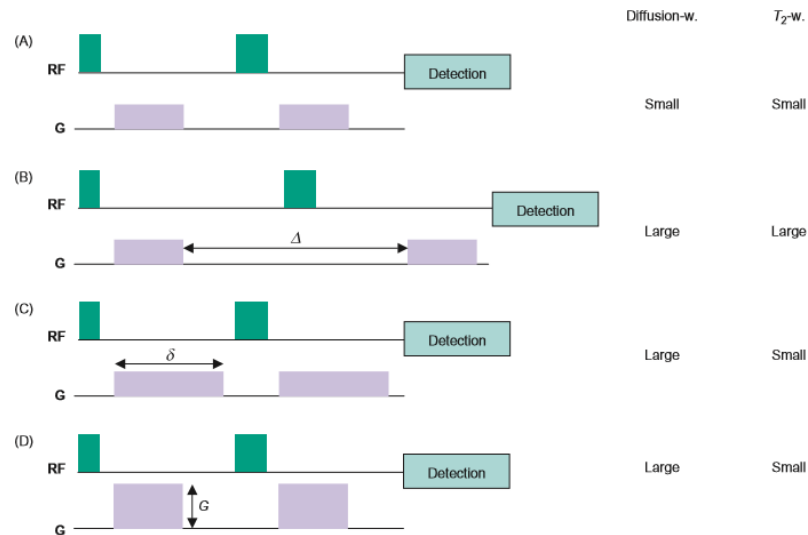


Σχήμα 12. Σχηματική αναπαράσταση παραμέτρων εξασθένησης του σήματος. (S. Mori 2007)

Συνεπώς η εξασθένηση του σήματος μπορεί να γραφεί ως συνάρτηση τεσσάρων παραμέτρων,

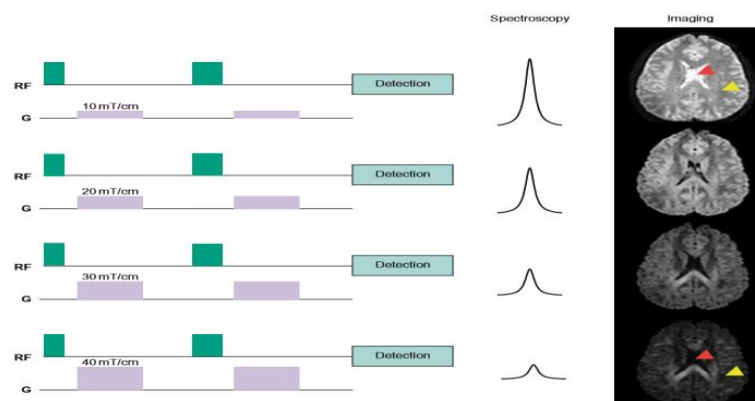
$$\frac{S}{S_0} = f(\Delta, D, G, \delta) \quad (2) \text{ από τις οποίες μπορούμε να ελέγξουμε τις } G, \Delta \text{ και } \delta. \text{ Με τα τρία αυτά πειραματικά}$$

δεδομένα πραγματοποιούμε δυο τουλάχιστον μετρήσεις για την ένταση του σήματος, με (S) και χωρίς (S_0) την εφαρμογή βαθμιδωτών πεδίων. Αποτέλεσμα είναι ο υπολογισμός του συντελεστή διάχυσης (D).



Σχήμα 13. Τρόποι μεταβολής του δείκτη αντίθεσης λόγω διάχυσης (diffusion weighting), A) με ακολουθία spin echo με μικρή μεταβολή διάχυσης B) με αύξηση του χρόνου Δ C) με αύξηση του χρόνου δ και D) με αύξηση της έντασης του βαθμιδωτού πεδίου (G). (S. Mori 2007)

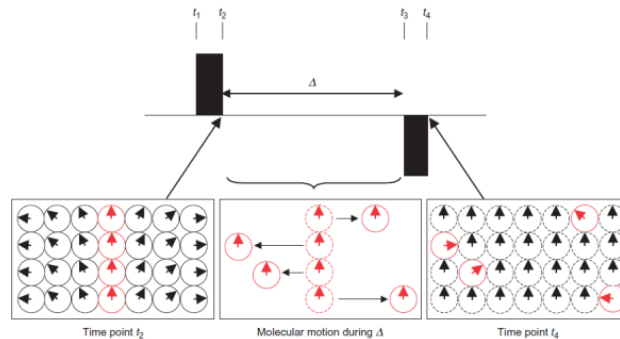
Για την μεταβολή του ποσοστού μείωσης του σήματος του δείκτη αντίθεσης, λόγω διάχυσης για το ίδιο δείγμα, διαχειριζόμαστε τις παραμέτρους G , Δ και δ . Η αύξηση του χρόνου Δ δεν είναι ιδανική, καθώς μεταβάλλεται ο χρόνος ηχούς TE, με αποτέλεσμα στην εξασθένηση του τελικού σήματος να υπάρχει συνεισφορά και του χρόνου T2. Η αύξηση του χρόνου δ επίσης δεν είναι συμφέρουσα, καθώς περιορίζεται από το χρονικό διάστημα μεταξύ του 90° RF παλμού διέγερσης και του 180° RF παλμού επανεστίασης (παράμετροι ορθής πραγματοποίησης τεχνικής *Spin Echo*). Η λύση για την μεταβολή του δείκτη αντίθεσης λόγω διάχυσης, είναι η αυξομείωση της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων (G). Με αυτόν τον τρόπο, κρατάμε σταθερή την συνεισφορά της πυκνότητας πρωτονίων και των χρόνων χαλάρωσης (T1 και T2), με αποτέλεσμα η εξασθένηση του σήματος να οφείλεται μόνο στο φαινόμενο της διάχυσης.



Σχήμα 14. Παράδειγμα αύξησης των βαθμιδωτών πεδίων. Αναλόγως του απεικονιστικού συστήματος μπορούμε να πραγματοποιήσουμε φασματικές μετρήσεις ή απεικόνιση. (S. Mori 2007)

1.3 Τα μαθηματικά μέτρησης της διάχυσης:

Η παρακάτω ανάλυση γίνεται μόνο για την διεύθυνση x . Η διαφορά φάσης σε σχέση με ένα αυθαίρετο σημείο ($x=0$) είναι: $\phi(x) = e^{i \cdot \gamma \cdot G \cdot \delta \cdot x}$ (3) όπου γ είναι ο γυρομαγνητικός λόγος ($2.675 \cdot 10^8 \frac{\text{rad}}{\text{s} \cdot \text{T}}$) και x η απόσταση από το σημείο αναφοράς.



Σχήμα 15. Σχέση μεταξύ των βαθμιδωτών πεδίων, της φάσης σήματος και της μοριακής κίνησης. Μετά το χρονικό σημείο t_2 ακολουθούμε μόνο τα τέσσερα μόρια (κόκκινα) που κινήθηκαν. (S. Mori 2007)

Μετά την εισαγωγή του βαθμιδωτού πεδίου στο δείγμα, τα μόρια νερού αρχίζουν να κινούνται κατά την χρονική διάρκεια Δ . Μετά την πάροδο του χρόνου Δ και το βαθμιδωτό πεδίο επαναφοράς φάσης, κάθε μόριο νερού αποκτά μεταβολή της φάσης του ανάλογη της κίνησής του. Επειδή η διάχυση είναι μια τυχαία διαδικασία, η πιθανότητα ένα μόριο να κινηθεί προς τα αριστερά και προς τα δεξιά είναι η ίδια.

Αν υποθέσουμε ελεύθερη διάχυση, η μετατόπιση των μορίων νερού μπορεί να περιγραφεί από μία

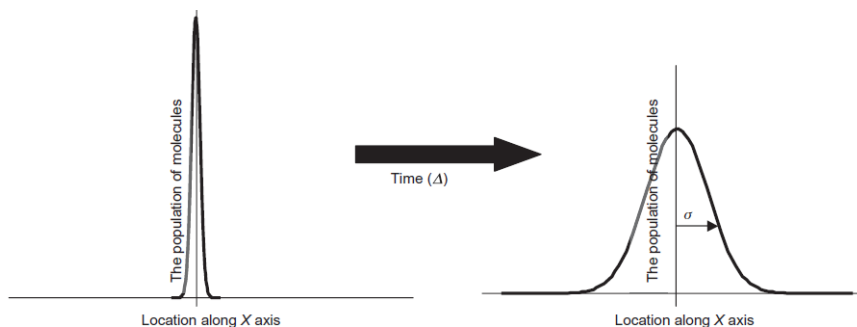
κατανομή Gauss $\frac{1}{\sigma \cdot \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}}$ (4) όπου $\frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}}$, ο παράγοντας κλίμακας για κανονικοποίηση του

εμβαδού της καμπύλης στην μονάδα, (δίνει τον πληθυσμό των μορίων που κινήθηκαν κατά x). Η παράμετρος, σ , ελέγχει το πλάτος της καμπύλης, που στην προκειμένη περίπτωση μας αποκαλύπτει πόσο μακριά κινήθηκαν τα μόρια κατά μέσο όρο.

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Einstein, $\sigma = \sqrt{2Dt}$ για να εκτιμήσουμε την μέση απόσταση που

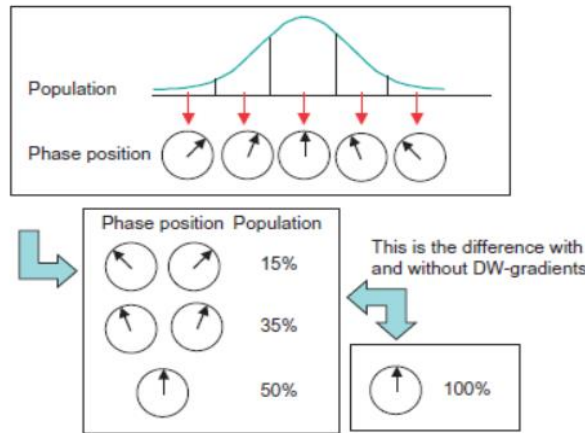
μετακινούνται τα μόρια του νερού, καταλήγουμε ότι: $P(x,t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}}$ (5) όπου $P(x,t)$ ο πληθυσμός

των μορίων που κινήθηκαν κατά x σε χρόνο t .



Σχήμα 16. Η κατανομή Gauss μας δίνει τον πληθυσμό των μορίων μετά από χρόνο t σε κάθε απόσταση x . Όσο μεγαλύτερος ο χρόνος t ($=\Delta$) τόσο μεγαλώνει το πλάτος της κατανομής. Για σταθερό Δ , υψηλότερη σταθερά διάχυσης (D) οδηγεί σε μεγαλύτερο πλάτος της κατανομής. (S. Mori 2007)

Ο συνδυασμός των σχέσεων (3), (4) και (5) οδηγεί στον υπολογισμό της απόσβεσης του σήματος, η οποία μπορεί να υπολογιστεί αθροίζοντας την διαφορά φάσης σήματος του πληθυσμού για κάθε απόσταση στον άξονα x (σχήμα 17).



Σχήμα 17. Σχέση μεταξύ της μοριακής κίνησης (κατανομή πληθυσμού), φάσης και απώλειας σήματος. (S. Mori 2007)

Το συνολικό σήμα μπορεί να υπολογιστεί αθροίζοντας τον πληθυσμό και την φάση του σήματος κατά μήκος του άξονα x : $signal = \sum_x P(x, \Delta) \phi(x)$.

Στην πραγματικότητα όμως η διασπορά φάσης και πληθυσμού είναι συνεχής. Συνεπώς :

$$signal = \int_x P(x, t) \phi(x) dx = \frac{1}{\sqrt{4\pi D \Delta}} \int_x e^{\frac{-x^2}{4D\Delta}} \cdot e^{iG\gamma\delta x} dx \quad (6)$$

Εάν δεν χρησιμοποιήσουμε βαθμιδωτό πεδίο ($G=0$) η φάση του σήματος γίνεται $\phi(x) = e^{i\gamma \cdot G \cdot \delta \cdot x} = 1$, και η

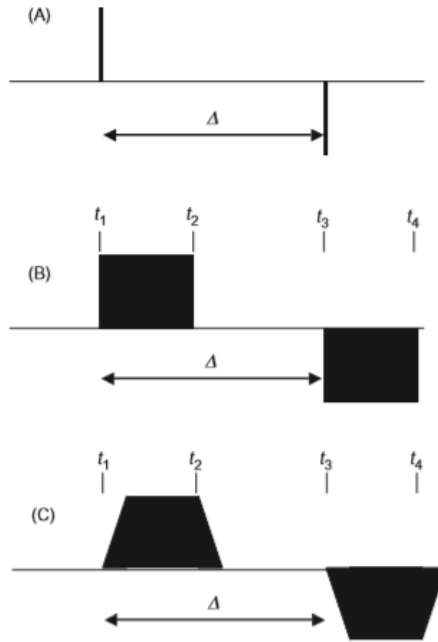
$$σχέση (6) \text{ καταλήγει στην μορφή: } signal = \int_x P(x, t) dx = \frac{1}{\sqrt{4\pi D \Delta}} \int_x e^{\frac{-x^2}{4D\Delta}} dx = 1 \quad (7)$$

Επειδή ο παράγοντας φάσης (ϕ) είναι πάντα μικρότερος της μονάδας, η εφαρμογή βαθμιδωτού πεδίου ($G \neq 0$) οδηγεί σε σήμα μικρότερο της μονάδας, και η εξίσωση (6) γίνεται:

$$\frac{1}{\sqrt{4\pi D \Delta}} \int_x e^{\frac{-x^2}{4D\Delta}} \cdot e^{i\gamma G \delta x} = \frac{1}{\sqrt{4\pi D \Delta}} \left[\int_x e^{\frac{-x^2}{4D\Delta}} \cdot \cos(\gamma G \delta x) dx - i \int_x e^{\frac{-x^2}{4D\Delta}} \cdot \sin(\gamma G \delta x) dx \right] \quad (8)$$

Ο φανταστικός όρος της σχέσης (8) είναι μηδέν, καθώς αποτελεί ασύμμετρη συνάρτηση, η οποία ολοκληρώνεται από $-\infty$ έως $+\infty$. Η ολοκλήρωση του πραγματικού όρου δίνει (αντικαθιστώντας ως σήμα τον λόγο σήματος με και χωρίς την χρήση βαθμιδωτού πεδίου) : $S = S_0 \cdot e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 D \Delta}$ (9)

Η παραπάνω ανάλυση έγινε με την υπόθεση ότι οι παλμοί βαθμιδωτού πεδίου ενεργοποιούνται στιγμιαία, με αποτέλεσμα η διάχυση του νερού να ξεκινά την χρονική στιγμή t_2 και να τελειώνει την χρονική στιγμή t_3 ($\delta \ll \Delta$).



Σχήμα 18. Α) Απλοποιημένη ακολουθία διάχυσης και Β), C) Μια πιο ρεαλιστική αναπαράσταση ακολουθιών διάχυσης.

(S. Mori 2007)

Σε μια πιο ρεαλιστική μορφή, η διάρκεια του βαθμιδωτού πεδίου είναι συνήθως μεγάλη (5-30 ms), και έτσι δεν μπορούμε να αγνοήσουμε την μοριακή κίνηση που συμβαίνει κατά την διάρκεια των παλμών.

Έτσι, η διαβάθμιση φάσης σε αυτήν την περίπτωση θα είναι μία συνάρτηση θέσης (x) και χρόνου (t) :

$$\phi(x,t) = e^{\int -i\gamma \cdot G(t) \cdot t \cdot x} \quad (10)$$

Ο όρος της κατανομής Gauss, $P(x,t)$, παραμένει ο ίδιος (δεν αντικαθιστάται ο χρόνος t με Δ), και η σχέση

$$(6) \text{ μετασχηματίζεται ως εξής : } \int_x P(x,t) \cdot \phi(x,t) dx = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \int_x e^{\frac{-x^2}{4Dt}} \cdot e^{\int i\gamma G(t) t x} dx \quad (11)$$

Για τον υπολογισμό της έντασης σήματος, πρέπει να ολοκληρώσουμε όχι μόνο τη θέση (x) αλλά και ως προς το χρόνο (t), οπότε μετά την ολοκλήρωση θα έχουμε:

$$S = S_0 \cdot e^{-D\gamma^2 \int_{t1}^{t4} \left(\int_0^t G(t') dt' \right)^2 dt} \quad \text{ή} \quad (12)$$

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -D\gamma^2 \int_{t1}^{t4} \left(\int_0^t G(t') dt' \right)^2 dt$$

Ως προς την ολοκλήρωση, ορίζουμε $t_1=0$, $t_2=\delta$, $t_1:t_3=\Delta$ και $t_4=\Delta+\delta$ και έτσι έχουμε:

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -D\gamma^2 \left(\int_{t_1}^{t_2} G^2 t^2 dt + \int_{t_2}^{t_3} G^2 \delta^2 dt + \int_{t_3}^{t_4} (G\delta - G(t-t_3))^2 dt \right) = \frac{1}{3}G^2\delta^3 + (G^2\delta^2\Delta - G^2\delta^3) + \frac{1}{3}G^2\delta \quad (13)$$

Αθροίζοντας τους όρους, καταλήγουμε στην σχέση (14) :

$$\ln\left(\frac{S}{S_0}\right) = -\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D$$

$$\left(\frac{S}{S_0}\right) = e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D} \quad (14)$$

$$S = S_0 \cdot e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D}$$

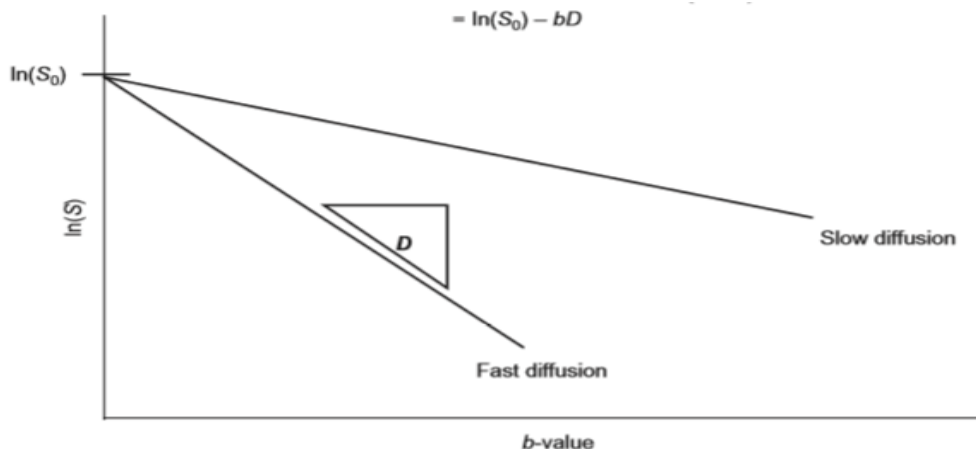
$$\ln(S) = \ln(S_0) - \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D$$

Οι παράμετροι G , δ και Δ , που μπορούν να ελεγχθούν από εμάς, εισάγονται σε μια παράμετρο b -value,

$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D$, και έτσι οι εξισώσεις απλοποιούνται ως εξής:

$$\ln(S) = \ln(S_0) - bD \quad (15)$$

Η ανωτέρω εξίσωση μπορεί να θεωρηθεί γραμμική, $Y = \text{Constant} - \lambda X$. Σε αυτήν, X είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή, η οποία αντιστοιχεί στην b -value, λ είναι η κλίση της ευθείας που αντιστοιχεί στην σταθερά διάχυσης D , constant είναι η σταθερή τιμή του $\ln(S_0)$ και Y η εξαρτημένη μεταβλητή η οποία αντιστοιχεί στην τιμή του $\ln(S)$. Σε αυτήν την εξίσωση υπάρχει ένας άγνωστος, η σταθερά διάχυσης D , και απαιτούνται έτσι δύο μετρήσεις για την επίλυσή της, μια για το S_0 και μία για το S .



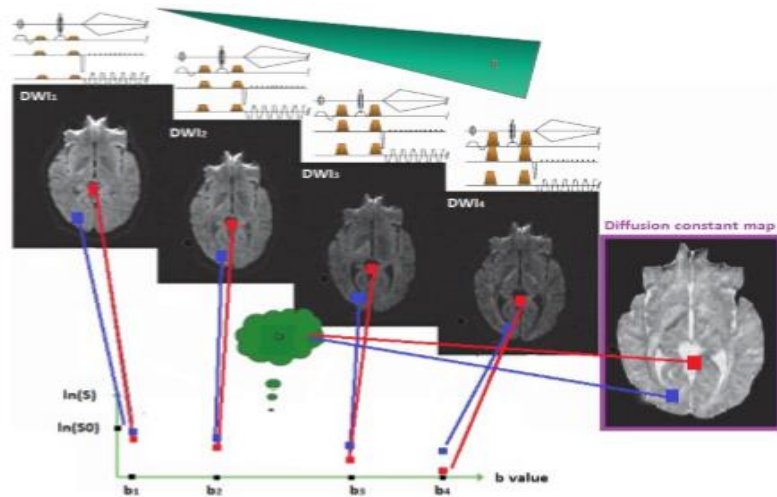
Σχήμα 19. Σχέση μεταξύ παραμέτρων G , δ και Δ (b -value) και έντασης σήματος S (τροποποιημένο) (S. Mori 2007)

Η σταθερά διάχυσης λοιπόν δεν θα μπορεί να υπολογιστεί από μια μόνο μέτρηση, δηλαδή λήψη μιας μόνο εικόνας. Στο *σχήμα 20*, φαίνονται τέσσερις εικόνες διάχυσης οι οποίες έχουν ληφθεί με αυξανόμενη έντασης βαθμιδωτά πεδία.

Η ένταση του σήματος (στην ακολουθία *Spin Echo*) σε κάθε voxel των εικόνων διάχυσης δεν επηρεάζεται μόνο από το φαινόμενο της διάχυσης της απεικονιζόμενης περιοχής, αλλά και από τα φαινόμενα T1, T2 καθώς και την πυκνότητα των πρωτονίων:

$$S = PD \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1}} \right) \cdot e^{-\frac{TE}{T2}} \cdot e^{-bD} \quad (16)$$

Αυτά τα φαινόμενα δεν εξαρτώνται από την ένταση των βαθμιδωτών πεδίων. Συνεπώς θα έχουν την ίδια συνεισφορά στην εξασθένηση της έντασης του κάθε voxel, για εικόνες διάχυσης που έχουν ληφθεί με διαφορετικό *b-value*. Αν χρησιμοποιήσουμε λοιπόν τον λόγο των εντάσεων του σήματος από διαφορετικές εικόνες για κάθε b, (Moseley et al. 1990) θα απομονώσουμε τον όρο που περιγράφει την εξασθένηση του σήματος μόνο λόγω των διαχεόμενων μορίων.



Σχήμα 20. Σχέση μεταξύ έντασης βαθμιδωτού πεδίου και έντασης του σήματος. Η σταθερά διάχυσης αντιστοιχεί στην κλίση της ευθείας που σχηματίζει η ένταση σήματος κάθε voxel και την αντίστοιχη τιμή *b-value*. Οι μετρούμενες τιμές *D* δημιουργούν το χάρτη του συντελεστή διάχυσης. Τα voxel με κόκκινο και μπλε χρώμα αντιστοιχούν σε μικρότερη και μεγαλύτερη ένταση σήματος (τροποποιημένο). (D.K. Jones 2010)

Στο διάγραμμα (*σχήμα 20*) εξασθένησης του σήματος με την αύξηση της τιμής *b-value* (σε λογαριθμική κλίμακα), μπορούμε να υπολογίσουμε (*εικόνες DWI1 και DWI2*) την κλίση της ευθείας (κόκκινα voxel):

$$S_{red1} = S_{red0} \cdot e^{-b_1 D_{red}} \quad (DWI_1) \quad (17)$$

$$S_{red2} = S_{red0} \cdot e^{-b_2 D_{red}} \quad (DWI_2)$$

Και διαιρώντας κατά μέλη έχουμε :

$$D_{red} = \frac{\ln(S_{red1}) - \ln(S_{red2})}{b_2 - b_1}$$

και για τα μπλε *voxel* αντίστοιχα :

$$D_{blue} = \frac{\ln(S_{blue1}) - \ln(S_{blue2})}{b_2 - b_1}.$$

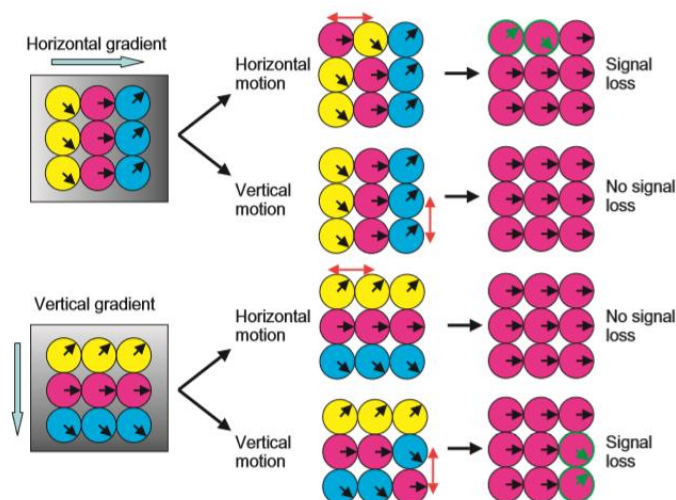
Καθώς η εξασθένηση του σήματος από την DWI_1 στην DWI_2 είναι μεγαλύτερη για το κόκκινο *voxel*, ο συντελεστής διάχυσης θα έχει μεγαλύτερη τιμή σε αυτήν την περιοχή, άρα και η διάχυση. Επομένως, οι περιοχές χαμηλής έντασης των εικόνων θα έχουν υψηλή ένταση στο χάρτη του συντελεστή διάχυσης.

Όμως, αποτελεί κοινή τεχνική να πραγματοποιούνται παραπάνω από δύο μετρήσεις, έτσι ώστε να βελτιωθεί ο λόγος σήματος προς το θόρυβο SNR (*Signal-to-Noise-Ratio*). Στην συνέχεια εφαρμόζουμε την μέθοδο γραμμικής προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων (*linear least squares fit*) στα δεδομένα, και καταλήγουμε με καλύτερη εκτίμηση του συντελεστή διάχυσης.

1.4 Βασικές αρχές απεικόνισης της διάχυσης:

1.4.1 Μέτρηση της διάχυσης ως προς επιλεγμένη διεύθυνση:

Μία από τις σημαντικότερες ιδιότητες της μέτρησης διάχυσης, στην Μαγνητική Τομογραφία και στην Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού, είναι το γεγονός ότι πάντα μετράμε την διάχυση ως προς έναν προεπιλεγμένο άξονα.

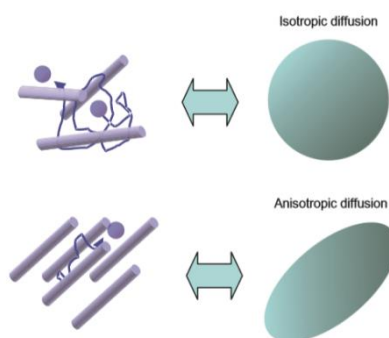


Σχήμα 21. Σχέση μεταξύ διεύθυνσης βαθμιδωτού πεδίου, μοριακής κίνησης και απώλειας σήματος. (S. Mori 2007)

Όταν ένα βαθμιδωτό πεδίο εφαρμόζεται στον οριζόντιο άξονα, το σήμα που λαμβάνεται ευαισθητοποιείται ως προς την μοριακή κίνηση σε αυτόν τον άξονα. Η συγκεκριμένη ιδιότητα μέτρησης είναι σημαντική για την μέτρηση της διάχυσης του νερού εντός έμβιου οργανισμού, καθώς συχνά ανακαλύπτουμε ότι η διάχυση διακατέχεται από κατευθυντικότητα.

1.4.2 Κατευθυντικότητα Διάχυσης:

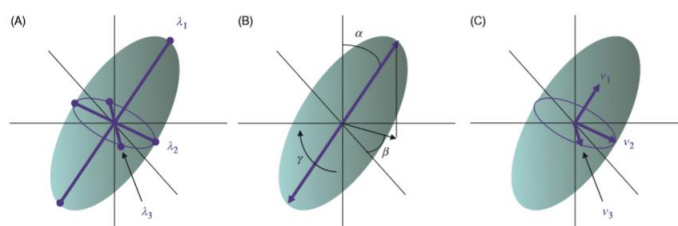
Όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα 1, η ροή είναι διαφορετικό φαινόμενο από τη διάχυση. Στην περίπτωση της διάχυσης, εάν ρίξουμε μια σταγόνα μελάνης σε νερό, αυτό διαχέεται ελεύθερα, και σχηματίζεται μία σφαίρα (με σταθερό κέντρο όταν υπάρχει απουσία ροής). Αυτό, αποτελεί μια ασυνάρτητη κίνηση των μορίων νερού και ονομάζεται ισοτροπική διάχυση (*isotropic diffusion*). Στην περίπτωση ισοτροπικής διάχυσης το νερό διαχέεται με το ίδιο ποσό σε όλες τις κατευθύνσεις, και έτσι χρειαζόμαστε μόνο μία μεταβλητή (σταθερά διάχυσης, D) για την περιγραφή της. Η σταθερά διάχυσης D , σχετίζεται με την διάμετρο της σφαίρας, πράγμα που απαιτείται για την πλήρη περιγραφή της.



Σχήμα 22. Η διάχυση του νερού παρέχει πληροφορίες εάν το περιβάλλον χαρακτηρίζεται από τυχαιότητα (isotropic diffusion) ή είναι συντονισμένο (anisotropic diffusion). (S. Mori 2007)

Η ανάλυσή μας γίνεται πιο πολύπλοκη όταν το σχήμα της μελάνης γίνεται ελλειψοειδές. Η διάχυση σε αυτήν την περίπτωση καλείται ανισοτροπική (*anisotropic diffusion*). Πραγματοποιείται συχνά σε βιολογικούς ιστούς όπου το νερό τείνει να διαχέεται ως προς έναν ή περισσότερους άξονες. Η ανισοτροπική διάχυση παρέχει περισσότερες πληροφορίες ως προς την ανατομική αρχιτεκτονική των ιστών και αυτή προσπαθούμε να υπολογίσουμε μέσω της απεικόνισης της διάχυσης (*DTI*).

Για τον χαρακτηρισμό της διαδικασίας της διάχυσης με κατευθυντικότητα (*anisotropic diffusion*) βασιζόμαστε στην μέθοδο απεικόνισης του τανυστή διάχυσης (*diffusion tensor imaging*). Σύμφωνα με την μέθοδο αυτήν, χρειαζόμαστε έξι παραμέτρους για να ορίσουμε πλήρως ένα ελλειψοειδές. Τρεις παράμετροι μήκους για τους άξονες του ελλειψοειδούς, οι οποίες καλούνται ιδιοτιμές λ_1 , λ_2 και λ_3 .



Σχήμα 23. Οι έξι αναγκαίοι παράμετροι καθορισμού ελλειψοειδούς σε 3 διαστάσεις. (S. Mori 2007)

Για τον προσανατολισμό του ελλειψοειδούς, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε (κυλινδρικές συντεταγμένες) το μεγαλύτερο άξονά του, και να μετρήσουμε τις γωνίες που σχηματίζει με το εξωτερικό σύστημα αξόνων ή πιο εύκολα να χρησιμοποιήσουμε τρία διανύσματα, που ορίζουν την κατεύθυνση του κυρίου άξονα. Αυτά τα τρία ανύσματα v_1 , v_2 και v_3 καλούνται ιδιοανύσματα.

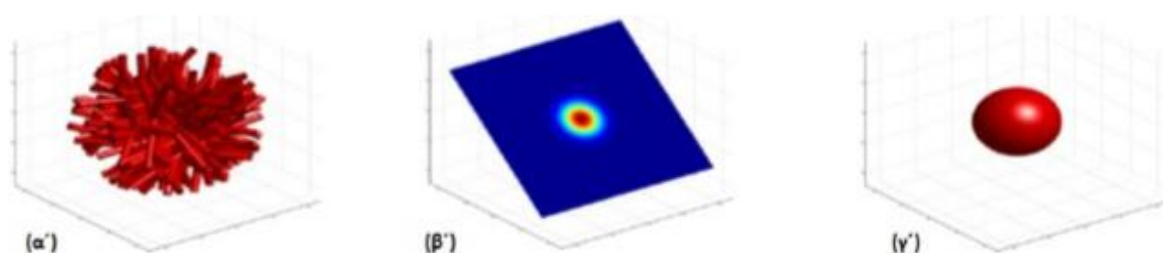
Για να χαρακτηριστεί μονοσήμαντα το ελλειψοειδές, χρησιμοποιείται το μοντέλο του τανυστή, δηλαδή ένας συμμετρικός πίνακας 3×3 .

1.4.3 Λευκή ουσία στον εγκέφαλο και ανισοτροπική διάχυση:

Η μέτρηση της ανισοτροπικής διάχυσης της λευκής ουσίας έχει μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς αυτή προκαλείται λόγω της διάχυσης του νερού κατά μήκος των νευρικών ινών. Το γεγονός αυτό, προσδίδει στην ανισοτροπική διάχυση την ικανότητα να περιέχει πληροφορίες για την αρχιτεκτονική των νευρικών αξόνων.

Υπάρχουν τρεις λόγοι για τους οποίους η τεχνική απεικόνισης του τανυστή διάχυσης (*DTI*) είναι ιδιαίτερα σημαντική:

- Η λευκή ουσία στις συμβατικές εικόνες διάχυσης φαίνεται ομοιογενής, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να πραγματοποιηθεί εκτίμηση της ανατομίας της.
- Η μελέτη των νευρικών ινών δεν είναι εύκολη, ακόμα και σε μεταθανάτιες ιστολογικές εξετάσεις. Επομένως, το μεγαλύτερο μέρος της γνώσης σχετικά με την ανατομία της λευκής ουσίας του ανθρωπίνου εγκεφάλου, προέρχεται από παθολογικές και τυχαίες βλάβες, οι οποίες δεν παρέχουν την πληροφορία της έκτασης και της ακριβούς θέσης.
- Η τεχνική απεικόνισης *DTI*, μπορεί να απεικονίσει την ανατομία των νευρικών αξόνων ολόκληρου του εγκεφάλου και όχι μιας μόνο περιοχής (μέσω επεμβατικών μεθόδων).



Σχήμα 24. Στις μη οργανωμένες μικροδομές (α') η διάχυση απεικονίζεται ως ιστροπική. (β') Συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας. (γ') Ισοπίθανη επιφάνεια. (Αθανασία Καϊκα 2016)

Γνωρίζουμε από τα παραπάνω ότι η διαδικασία της διάχυσης δεν αντανakλά την μικροσκοπική κυτταρική αρχιτεκτονική, αλλά μας προσδίδει πληροφορία από την μακροσκοπική ανατομία. Αυτό γίνεται καθώς η ανισοτροπία της διάχυσης αντανakλά την μικροσκοπική ανατομία (κάτω από 10μm), αλλά η ανάλυση της δειγματοληψίας μας είναι χονδροειδής (2-3mm για κάθε voxel). Έτσι, αναπόφευκτα η πληροφορία σε μικροσκοπικό επίπεδο λαμβάνεται ως μέσος όρος για κάθε pixel.

Στην περίπτωση μεγάλης ανομοιογένειας της μικροδομής σε ένα voxel, η πληροφορία που θα λάβουμε θα είναι άνευ αξίας (η διάχυση θα φαίνεται ιστροπική). Αυτό οδηγεί σε μια δομή «διπλής στρώσεως» στις πληροφορίες που λαμβάνουμε στην *DTI*. Το πρώτο στρώμα, είναι η μικροσκοπική ανατομία, η οποία προσδίδει ανισοτροπία στην διάχυση του νερού. Το δεύτερο στρώμα, είναι μακροσκοπική συνεκτική διεύθυνση της ανισοτροπικής μικροσκοπικής ανατομίας. Μόνο όταν συνυπάρχουν αυτοί οι δύο παράγοντες σε ένα pixel, μπορούμε να παρατηρούμε ανισοτροπική διάχυση.

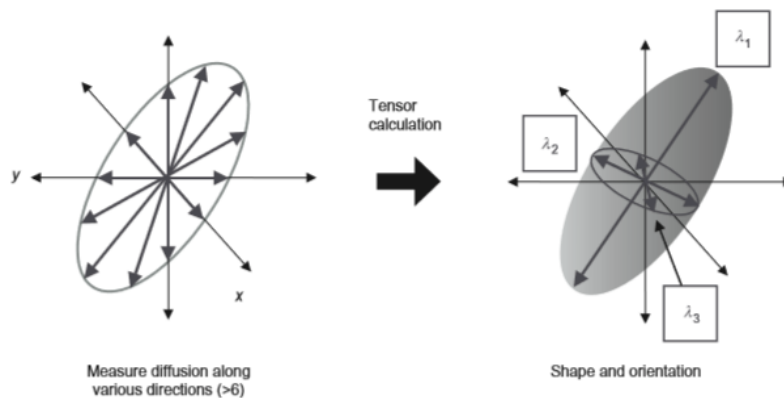
1.5 Μαθηματικά απεικόνισης τανυστή διάχυσης:

Σκοπός μας, είναι να ορίσουμε το σχήμα και την διεύθυνση του ελλειψοειδούς της διάχυσης. Ο πιο άμεσος τρόπος είναι η μέτρηση των σταθερών της διάχυσης κατά μήκος πολλών διευθύνσεων, από τις οποίες το σχήμα μπορεί να ανακατασκευαστεί. Εναλλακτικά, μπορούμε να μετρήσουμε τις σταθερές διάχυσης σε έναν μικρότερο αριθμό διευθύνσεων και να καταλήξουμε στον υπολογισμό του ελλειψοειδούς (κάνοντας την υπόθεση ότι η διάχυση περιγράφεται από ελλειπτικό σχήμα).

Όπως αναφέραμε στην προηγούμενη ενότητα, χρειαζόμαστε έξι παραμέτρους για την πλήρη περιγραφή του ελλειψοειδούς, τα μήκη αξόνων του ελλειψοειδούς $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ και τα τρία ανύσματα $(\vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3)$ για την διεύθυνσή του.

Για μπορούμε να κάνουμε πιο εύκολα την ανάλυσή μας, χρησιμοποιούμε έναν 3x3 τανυστή ο οποίος ονομάζεται τανυστής διάχυσης, $\overline{\overline{D}}$ και συνδέεται με τις έξι παραμέτρους μέσω της διαδικασίας που ονομάζεται διαγωνοποίηση (*diagonalization*).

$$\overline{\overline{D}} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \xrightarrow{\text{diagonalization}} \lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \vec{v}_1, \vec{v}_2, \vec{v}_3 \quad (18)$$

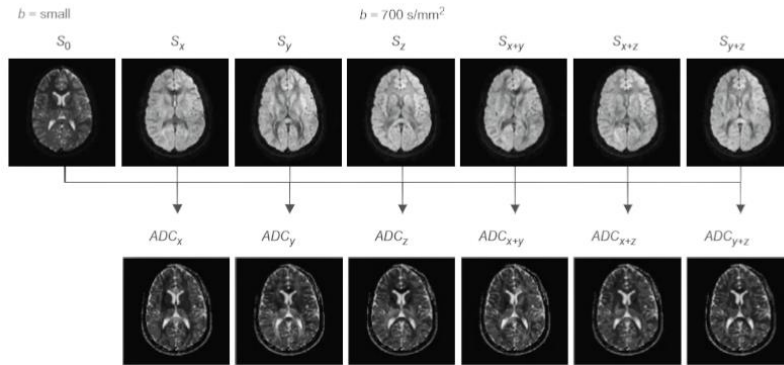


Σχήμα 25. Το ελλειψοειδές της διάχυσης μπορεί να χαρακτηριστεί πλήρως από μετρήσεις διάχυσης κατά μήκος έξι ανεξάρτητων αξόνων. (S. Mori 2007)

Ο τανυστής διάχυσης, $\overline{\overline{D}}$, είναι συμμετρικός που σημαίνει ότι $D_{ij} = D_{ji}$ και έτσι υπάρχουν έξι ανεξάρτητες παράμετροι, ανάλογοι δηλαδή των παραμέτρων του ελλειψοειδούς. Ο λόγος χρήσης του τανυστή είναι η ευκολία ταυτοποίησης των μετρήσεων με τα στοιχεία του πίνακα ($ADC_x = D_{xx}$ είναι η σταθερά διάχυσης κατά τον άξονα x, $ADC_y = D_{yy}$ κατά τον άξονα y και $ADC_z = D_{zz}$ κατά τον άξονα z). Έτσι, τα διαγώνια στοιχεία του τανυστή μπορούν να μετρηθούν απευθείας. Τα μη διαγώνια στοιχεία παρέχουν την πληροφορία σχετικά με την περιστροφή του ελλειψοειδούς.

Για την μέτρηση λοιπόν των έξι σταθερών διάχυσης κατά μήκος έξι ανεξάρτητων αξόνων, χρειάζονται τουλάχιστον επτά (7+) εικόνες διάχυσης.

Αυτό γίνεται διότι χρειάζονται τουλάχιστον δύο σημεία δεδομένων για τον υπολογισμό της κλίσης, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα. Παίρνουμε λοιπόν μια εικόνα χωρίς την χρήση (μηδενική τιμή ή ελάχιστη) βαθμιδωτού πεδίου, της οποίας η ένταση αντιστοιχεί στο S_0 (14), η οποία συχνά καλείται εικόνα b_0 (καθώς $b=0$). Έπειτα με χρήση βαθμιδωτών πεδίων σε κάποιο άξονα, και με την χρήση της εικόνας b_0 μπορούμε να υπολογίσουμε την σταθερά διάχυσης στον εκάστοτε άξονα.



Σχήμα 26. Σε αυτό το σχήμα η εικόνα με την λιγότερη διάχυση μας δίνει το S_0 και οι εικόνες με διάχυση σε έξι μη γραμμικούς προσανατολισμούς βαθμιδωτών πεδίων μας δίνουν τις εντάσεις S_x , S_y , S_z , S_{x+y} , S_{y+z} και S_{x+z} . Από αυτές τις εικόνες μπορούν να παραχθούν έξι σταθερές διάχυσης (ADC_x , ADC_y , ADC_z , ADC_{x+y} , ADC_{y+z} και ADC_{x+z}). (S. Mori 2007)

Στην προηγούμενη ενότητα αποδείχθηκε ότι : $\frac{S}{S_0} = e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) D} = e^{-bD}$ (19) . Η σχέση αυτή είναι σωστή μόνο για την ισοτροπική διάχυση ή για μέτρηση της διάχυσης κατά μήκος αποκλειστικά ενός άξονα.

Για μια πιο πλήρη περιγραφή, στην περίπτωση ανισοτροπίας, πρέπει να χρησιμοποιήσουμε τη σχέση:

$$\ln \left[\frac{S}{S_0} \right] = - \int_0^t \gamma^2 \left[\int_0^{t'} \bar{G}(t'') dt'' \right] \cdot \bar{\bar{D}} \cdot \left[\int_0^{t'} \bar{G}(t'') dt'' \right] dt' \quad (20), \text{ για την οποία, αν λύσουμε πάλι για ένα ζεύγος}$$

$$\text{τετραγωνισμένων βαθμιδωτών πεδίων θα πάρουμε: } \frac{S}{S_0} = e^{-b\bar{g}^T \cdot \bar{\bar{D}} \cdot \bar{g}} \quad (21) .$$

Ως $\bar{g}$ ορίζουμε ένα μοναδιαίο άνυσμα που δείχνει προς την κατεύθυνση των παλμών των βαθμιδωτών πεδίων έντασης G , διάρκειας δ και μεταξύ τους απόστασης Δ .

Σε πρακτικές περιπτώσεις, συχνά πραγματοποιούμε παραπάνω από επτά μετρήσεις, χρησιμοποιώντας διαφορετικά *gradient strengths* και *gradient orientations*.

Σε αυτήν την περίπτωση, θα χρησιμοποιήσουμε μια τεχνική προσαρμογής (*fitting*) όπου η σχέση (21) αναλύεται:

$$\ln \left[\frac{S}{S_0} \right] = -b\bar{g}^T \bar{\bar{D}} \bar{g} \longrightarrow \ln(S) = \ln(S_0) - b\bar{g}^T \bar{\bar{D}} \bar{g}$$

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (22)$$

$$|\bar{g}| = 1$$

Έπειτα, πρέπει να αναλύσουμε το $b\bar{g}^T \bar{D} \bar{g}$:

$$\begin{aligned} b\bar{g}^T \bar{D} \bar{g} &= b \begin{bmatrix} g_x & g_y & g_z \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \\ g_z \end{bmatrix} = \\ &= b(D_{xx} \cdot g_x^2 + D_{yy} \cdot g_y^2 + D_{zz} \cdot g_z^2 + 2D_{xy} \cdot g_x g_y + 2D_{xz} \cdot g_x g_z + 2D_{yz} \cdot g_y g_z) = \bar{b} \cdot \bar{D} \end{aligned} \quad (23)$$

Εδώ πρέπει να ορίσουμε δυο καινούρια ανύσματα:

$$\bar{b} = [g_x^2, g_y^2, g_z^2, 2g_x g_y, 2g_x g_z, 2g_y g_z] \quad \bar{D} = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}] \quad (24)$$

$$\text{Εισάγοντάς τα στην εξίσωση (22) θα έχουμε:} \quad \ln(S) = \ln(S_0) - \bar{b} \cdot \bar{D} \quad (25)$$

Η εξίσωση αυτή επιλύεται ανάλογα με την εξίσωση που αντικαθιστά, μέσω της μεθόδου γραμμικής προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων (*linear least squares fit*), μόνο που τώρα οι μεταβλητές θα είναι ανύσματα.

Υπάρχουν πολλοί τρόποι για την παρουσίαση της έκτασης την οποία λαμβάνει η ανισοτροπία. Οι τρόποι αυτοί συγκαταλέγουν δείκτες, οι οποίοι μπορεί να είναι απλά μετρικοί, όπως ο λόγος λ_1 / λ_3 που εκφράζει τον λόγο του μεγαλύτερου προς τον μικρότερο άξονα του ελλειψοειδούς. Οι απλοί μετρικοί δείκτες είναι γνωστό ότι είναι πολύ ευαίσθητοι στο θόρυβο μετρήσεως (S. Mori 2007), συνεπώς ένας πιο κομψός τρόπος είναι, για παράδειγμα, να χρησιμοποιούνται δείκτες που σχετίζονται με τη διαφορά της λ_1 ως προς τις τρεις άλλες παραμέτρους λ_2, λ_3 .

Συνηθέστεροι δείκτες που χρησιμοποιούνται κατά την κλινική πράξη είναι οι εξής:

$$\text{I. Αξονική Διάχυση, Axial Diffusivity (AD): } AD = \lambda_3 \quad (26)$$

Ο δείκτης αυτός είναι ίσος με την μεγαλύτερη ιδιοτιμή του ελλειψοειδούς και περιγράφει το μήκος του.

$$\text{II. Ακτινική Διάχυση, Radial Diffusivity (RD): } RD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2} \quad (27)$$

Ο δείκτης αυτός παρουσιάζει την μέση τιμή των υπόλοιπων δυο ιδιοτιμών του ελλειψοειδούς, και συγκεκριμένα την μέση διάστασή του, στο κάθετο επίπεδο ως προς τον μεγαλύτερο άξονα του ελλειψοειδούς.

III. Κλασματική Ανισοτροπία, Fractional Anisotropy (FA):

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{((\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2)}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (28)$$

Ο δείκτης αυτός μας δίνει μια ένδειξη ακεραιότητας της μικροδομής των ιστών. Παίρνει την τιμή μηδέν, στην περίπτωση της σφαίρας ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$, ισοτροπική διάχυση) και η τιμή του αυξάνεται έως την τιμή ένα, καθώς το ελλειψοειδές αποκλίνει ($\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$ ανισοτροπική διάχυση) από την σφαιρική μορφή.

IV. Λόγος Όγκου, Volume Ratio (VR):
$$VR = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}\right)^3} \quad (29)$$

Ο δείκτης αυτός εκφράζει τον λόγο του εμβαδού επιφάνειας του ελλειψοειδούς προς τον όγκο του, με τιμές από μηδέν έως ένα. Μικρών διαστάσεων αντικείμενα, έχουν μεγάλο εμβαδόν επιφάνειας ως προς τον όγκο τους.

V. Μέση Διάχυση, Mean Diffusivity (MD):
$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} \quad (30)$$

Ο δείκτης αυτός εκφράζει την ολική μέση διάχυση που πραγματοποιείται εντός ενός *voxel*.

1.6 Λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR) και έλεγχοι ποιότητας σύμφωνα με το AAPM 28&100:

1.6.1 Θόρυβος (σ):

Ως θόρυβος (σ), ορίζεται η τυχαία διακύμανση του σήματος η οποία προκαλείται από πηγές σημάτων *RF*.

Στην επεξεργασία σήματος, ως λευκός θόρυβος (*white noise*), ορίζεται ένα τυχαίο σήμα με την ίδια ένταση σε όλο το εύρος συχνοτήτων, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει σταθερή φασματική πυκνότητα ισχύος. Σε διακριτό χρόνο, ο λευκός θόρυβος είναι ένα διακριτό σήμα, του οποίου η ακολουθία αποτελείται από σειριακά ασυσχέτιστες τυχαίες μεταβλητές, με μηδενική μέση τιμή και πεπερασμένη διακύμανση.

Εκφράζεται δηλαδή από μια κανονική κατανομή (*Gauss*), με μηδενική μέση τιμή (Beran J et.al 2013).



Σχήμα 27. 'Εικόνα' λευκού θόρυβου.

1.6.2 Λόγος σήματος προς θόρυβο (SNR):

Σύμφωνα με το AAPM 28, ως σήμα ορίζεται η μέση τιμή έντασης σήματος των *pixel*, που περιέχεται εντός μιας περιοχής ενδιαφέροντος (*region of interest, ROI*). Ως θόρυβος, ορίζεται μια τυχαία μεταβολή στην ένταση σήματος εντός *pixel*. (L, Kaufman et.al 1989), (AAPM Report No.28 1990). Υπάρχουν πολλές μέθοδοι μέτρησης του *SNR*, οι οποίοι ελέγχθηκαν (Αθανασία Καϊκά 2016), και η ακόλουθη μέθοδος θεωρείται εξαιρετικά αξιόπιστη.

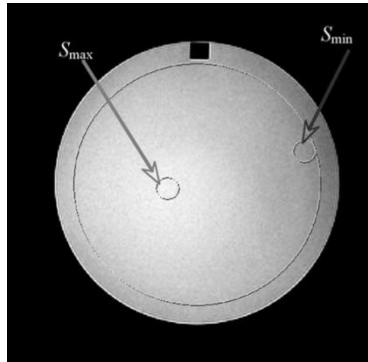
Για την μέτρηση του *SNR* χρειάζονται δύο εικόνες, οι οποίες έχουν ληφθεί με ίδιες παραμέτρους στις ακολουθίες και με ελάχιστη καθυστέρηση μεταξύ των δύο λήψεων. Ο θόρυβος (σ), υπολογίζεται από την τυπική απόκλιση της ίδιας *ROI* που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της μέσης τιμής της έντασης του σήματος (*S*), όταν αυτή σχηματιστεί στην εικόνα που παράγεται από τη διαφορά των δύο αρχικών εικόνων (AAPM No.100 2010).

Ο λόγος σήματος προς θόρυβο, υπολογίζεται από την εξίσωση: $SNR = \sqrt{2} \frac{S}{\sigma}$ (31).

Ο παράγοντας $\sqrt{2}$ προκύπτει, από τους κανόνες μετάδοσης σφαλμάτων όταν δύο εικόνες προστίθενται ή αφαιρούνται καθώς και το γεγονός ότι το σήμα υποστρώματος ακολουθεί *Rician* κατανομή και όχι κανονική (Gudbjartsson H, Patz S 1995).

1.6.3 Ποσοστιαία ομοιομορφία εικόνας (%PIU):

Η ομοιομορφία εικόνας, αναφέρεται στην ικανότητα ενός συστήματος *MRI* να απεικονίζει ενιαία περιοχές ενός ομοιώματος με την ίδια ένταση. Απώλεια ομοιομορφίας είναι συνήθως αποτέλεσμα της ανομοιογένειας του μαγνητικού πεδίου, της εξωτερικής εισαγωγής σήματος *RF* ή λόγω παρουσίας δινορευμάτων (*eddy currents*).



Σχήμα 28. Μέτρηση ομοιογένειας με την χρήση ACR MR ομοιώματος (AAPM No.100 2010)

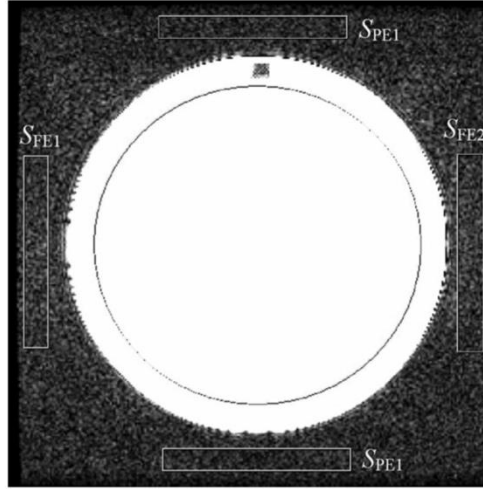
Η μέτρηση της ομοιομορφίας πραγματοποιείται με την χρήση ομοιογενούς ομοιώματος σε μία περιοχή *ROI*, τουλάχιστον στο 75% της διατομής του ($\bar{S}_{\max}$). Τυπικά διαλέγουμε μια μικρή περιοχή *ROI* ($\approx 1\text{cm}^2$) για την μέτρηση της ελάχιστης έντασης σήματος ($\bar{S}_{\min}$). Σύμφωνα με τα παραπάνω υπολογίζουμε:

$$PIU = 100 * \left[1 - \frac{(\bar{S}_{\max} - \bar{S}_{\min})}{(\bar{S}_{\max} + \bar{S}_{\min})} \right] \quad (32)$$

Ως επιτρεπτό όριο ομοιογένειας, ορίζεται $PIU > 90\%$ για συστήματα *MRI* κάτω των $2T$. Για συστήματα μεγαλύτερα από $2T$ ή ομοιώματα νερού, περιμένουμε τιμές μικρότερες του 90% (Troop J. 2004)

1.6.4 Ποσοστιαία εκτίμηση ψευδενδείξεων σήματος (GR%):

Οι ψευδενδείξεις (*Ghosting*) αποτελούν μια επίπτωση αλλοίωσης του σήματος, οι οποίες παρατηρούνται στη διεύθυνση κωδικοποίησης της φάσης, διαταράσσοντας τις λεπτομέρειες της εικόνας. Τα πιο προφανή αποτελέσματα της αλλοίωσης φαίνονται σε περιοχές χαμηλού σήματος (*background*).



Σχήμα 29. Μέτρηση ψευδενδείξεων με την χρήση ACR MR ομοιώματος. (AAPM No.100 2010)

Για την μέτρηση των ψευδενδείξεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε ομοιογενές ομοίωμα ή μέρος ομοιώματος, και η σχέση:

$$GR\% = \left| \frac{(\bar{S}_{FE1} + \bar{S}_{FE2}) - (\bar{S}_{PE1} - \bar{S}_{PE2})}{2\bar{S}} \right| \quad (33)$$

με το μέσο σήμα ($\bar{S}$) να είναι μία περιοχή *ROI* τουλάχιστον στο 75% της διατομής του και οι μέσες τιμές των σημάτων του *background* να είναι περιοχές στην διεύθυνση φάσης ($\bar{S}_{PE1}, \bar{S}_{PE2}$) και συχνότητας ($\bar{S}_{FE1}, \bar{S}_{FE2}$):

Αποδεκτά όρια για την ποσοστιαία μέτρηση ψευδενδείξεων είναι $GR\% < 1\%$ με χρήση ACR MR ομοιώματος.

II) Πειραματική διαδικασία και συμπεράσματα

2. Έλεγχος συμπεριφοράς MRI του Π.Γ.Ν.Ι για καταστάσεις θορύβου (DWI)

Στο χρονικό διάστημα 24/09/2016 έως 12/11/2016 έγιναν πειράματα στον Μαγνητικό Τομογράφο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων για την πρόκληση και μετέπειτα μελέτη τεχνητών καταστάσεων θορύβου.

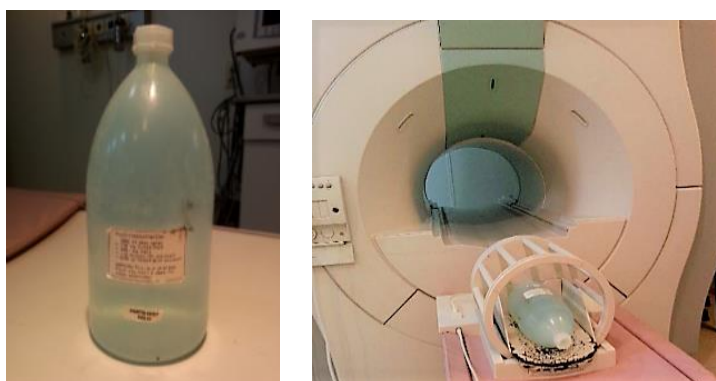
2.1 Εξοπλισμός

Το σύστημα μαγνητικού συντονισμού του Π.Γ.Ν.Ι εγκαταστάθηκε το 1996 και είναι τύπου *Philips Gyroscan ACS-NT 1.5T Release 4* έντασης μαγνητικού πεδίου *1.5T*, με αναβαθμίσεις το 2004 σε *NT-INTERA Release 10* και το 2009 σε *NT-INTERA Release 12*.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά συστήματος MRI του Π.Γ.Ν.Ι

Μοντέλο	Philips Gyroscan ACS NT 1.5T
Κατασκευαστής	PHILIPS MEDICAL SYSTEMS, Holand
Master Gradients Intensity	30 mT/m
Master Gradients Slew Rate	150T/m/s
Ανακατασκευαστής Εικόνων	Rapid View (860 pictures/s), 2.2GHz
Σταθμός Εργασίας	VIEW FORUM PRO MR
Λογισμικό	NT INTERA Release 12

Το πηνίο που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις είναι το πηνίο εγκεφάλου (*quadrature head coil*). Χρησιμοποιήθηκαν δύο κυλινδρικές φιάλες (μικρό και μεγάλο μπουκάλι) κατασκευής Philips, όγκου 3000 και 5000 cm³ (1000ml απιονισμένο ύδωρ, 770 mg CuSO₄·5H₂O , 2000 mg NaCl, 1ml Arquad¹⁴ (1% solution), 0.05 ml H₂SO₄ (0.1 N Solution) σε διαστάσεις κοντά στις διαστάσεις του μέσου κεφαλιού.



Σχήμα 30. Το σύστημα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού του Π.Γ.Ν.Ι. Στο σχήμα διακρίνουμε το πηνίο κεφαλής καθώς και το ομοίωμα των μετρήσεων. (Καλλιστής Νικόλαος 2015)

Εφαρμόστηκε ακολουθία *Diffusion* που χρησιμοποιείται και κλινικά για την λήψη εικόνων διάχυσης στο Π.Γ.Ν.Ι, με τις παρακάτω παραμέτρους:

Πίνακας 2: Παράμετροι ακολουθίας

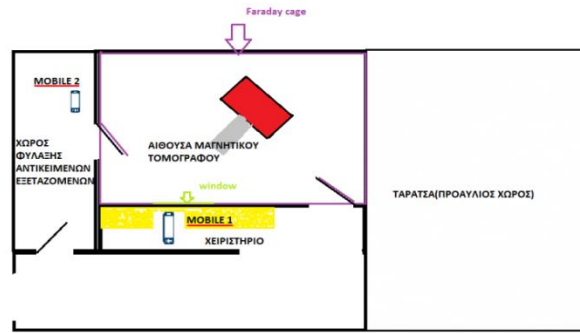
Scanning Sequence	DT/SSh3Th SENCE
b-value	1000 s/mm ²
DW axis	x,y,z in the lab frame
TR	2263,71 ms
TE	138 ms
Phase	R/L
Frequency	63,89
FOV	250x250
Gradient directions	16
Number of Slices	11
Slice Thickness	3 mm
Slice Gap	0 mm
Bandwidth	1.86 kHz/pixel

Για τη δημιουργία των αλγορίθμων, χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα MATLAB and Statistics Toolbox Release 2011b καθώς και τα στατιστικά προγράμματα Origin Pro 9.0 και IBM SPSS Statistics 22.0 . Η επεξεργασία των δεδομένων υλοποιήθηκε χωρίς κανένα πρόβλημα υπολογιστικής ισχύος με χρήση προσωπικού H/Y (AMD A10-7300 1.9GHz, 4GB RAM, Windows 10 64-bit).

2.2 Πειραματική Διαδικασία

Στην αίθουσα μετρήσεων Μαγνητικής Τομογραφίας του Π.Γ.Ν.Ι πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι για τις παρακάτω πηγές θορύβου:

- Θόρυβος από λάμπες εκτός προδιαγραφών κατασκευαστή. Στην συγκεκριμένη περίπτωση έγιναν μετρήσεις με ανοιχτά τα φώτα εντός της αίθουσας μέτρησης.
- Θόρυβος από την ύπαρξη ανοιχτών θυρών της αίθουσας εξέτασης. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με ανοιχτές και τις δύο θύρες της αίθουσας μαγνητικής τομογραφίας, για προσομοίωση της κατάστασης εισόδου βοηθητικού προσωπικού κατά την έκχυση σκιαγραφικού στον εξεταζόμενο.
- Θόρυβος από μάζα νερού εκτός του πηνίου (*load*). Σε αυτήν την περίπτωση, τοποθετούμε το μεγάλο μπουκάλι εκτός του πηνίου σε όρθια θέση εκ αριστερών του πηνίου, για να προσομοιωθεί η κατάσταση στην οποία σύμφωνα με τη σωματοδομή του εξεταζόμενου υπάρχει μάζα εκτός της περιοχής εξέτασης (ωμοπλάτη), αλλά πολύ κοντά στο πηνίο κεφαλής (Σχήμα 30),
- Θόρυβος από στηθόδεσμο. Τοποθετήθηκε στηθόδεσμος με μεταλλικά ελάσματα σε κατάλληλη απόσταση από το πηνίο, για να προσομοιωθεί η περίπτωση εξέτασης σάρωσης κεφαλής χωρίς να αφαιρεθεί από την εξεταζόμενη.
- Τοποθετήθηκαν δύο κινητά τηλέφωνα, το πρώτο εντός της κονσόλας χειρισμού του μαγνητικού τομογράφου, και το δεύτερο στον χώρο φύλαξης των προσωπικών αντικειμένων των εξεταζόμενων. Έγιναν συνεχόμενες κλήσεις μεταξύ των δύο αυτών κινητών τηλεφώνων κατά την διάρκεια των μετρήσεων (Σχήμα 31).
- Μία μέτρηση αναφοράς (*control*), με ιδανικές συνθήκες μέτρησης.



Σχήμα 31. Σχηματική αναπαράσταση (χωρίς κλίμακα) αίθουσας MRI Π.Γ.Ν.Ι.

Το ομοίωμα μέτρησης τοποθετούνταν εντός του πηγίου κεφαλής, στο ισόκεντρο του συστήματος *MRI*. Η σάρωση του ομοιώματος πραγματοποιήθηκε 10 φορές για κάθε πηγή θορύβου, κρατώντας σταθερές τις παραμέτρους της ακολουθίας.

Αρχικά, εφαρμόστηκαν ακολουθίες *Spin Echo* και *EPI* για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο των επιπέδων θορύβου σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρωτόκολλα, και στην συνέχεια εφαρμόστηκε η κλινική ακολουθία *diffusion weighted imaging* (στην οποία μετρήθηκε ο θόρυβος στην κεντρική εικόνα από τις 187 που παράγει (η πρώτη με *b-value=0*)). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε ζεύγη, όπως επιτάσσει το AAPM 100 (AAPM No.100 2010).

Στόχος ήταν η μέτρηση του λόγου σήματος προς θόρυβο (*SNR*) για κάθε προκαλούμενη κατάσταση, και η σύγκρισή της με την μέτρηση ελέγχου (*control*). Επιπλέον, έγινε έλεγχος ως προς την ποσοστιαία εκτίμηση ψευδενδείξεων σήματος (*Percent Signal Ghosting GR%*) και ως προς την ομοιομορφία της εικόνας (*Percent Image Uniformity ,PIU*).

Η μετρήσεις των *SNR*, *GR%* και *PIU* έγινε με την δημιουργία αλγορίθμων (*APPENDIX A-C*) μέσω του προγράμματος *MATLAB*, σύμφωνα με τις οδηγίες του AAPM 100 (AAPM No.100 2010).

Προκειμένου να επιτευχθεί συμβατότητα μεταξύ των διαδοχικών μετρήσεων, οι πραγματικές τιμές των ογκοστοιχείων των αρχικών *DICOM* εικόνων υπολογίστηκαν σύμφωνα με τον μετασχηματισμό (T. L. Chenevert et.al):

$$FP=[PV-SI] /SS \quad (34)$$

όπου:

- *FP (Floating-Point Value)* η πραγματική τιμή του εικονοστοιχείου την οποία χρησιμοποιούμε για την ανάλυση,
- *PV (Pixel Value)* η τιμή, η οποία αποθηκεύει το *FP* και έχει να κάνει με το μέγεθος των bits που χρησιμοποιούνται για την αποθήκευση της τιμής του κάθε εικονοστοιχείου (η τιμή αυτή διαβάζεται από το *MATLAB* και το *ImageJ*),
- *SS (Scale Slope)* είναι ο συντελεστής με τον οποίο πολλαπλασιάζεται το *FP* για την παραγωγή του *PV* (για την Philips διαβάζεται στο private *DICOM* tag [2005,100e]),
- *SI (Scale Intercept)* είναι ο σταθερός όρος του μετασχηματισμού του *FP* σε *PV* (private *DICOM* tag [2005,100d]). (Καλλιστής Νικόλαος 2015)

Για όλες τις μέσες τιμές των μετρήσεων, έγινε έλεγχος *Kolmogorov-Smirnov* για την πιστοποίηση της κανονικότητάς τους, και στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος *independent sample T-Test* ώστε να εξακριβωθεί εάν υπάρχει στατιστική διαφορά ανάμεσα της κατάστασης ελέγχου και εκείνης των πηγών θορύβου. Στην περίπτωση που δεν ακολουθείται κανονική κατανομή, η διαφορά των κατανομών των τιμών της κατάστασης ελέγχου από τις καταστάσεις θορύβου έγινε μέσω της δοκιμασίας *Mann-Whitney U Test*.

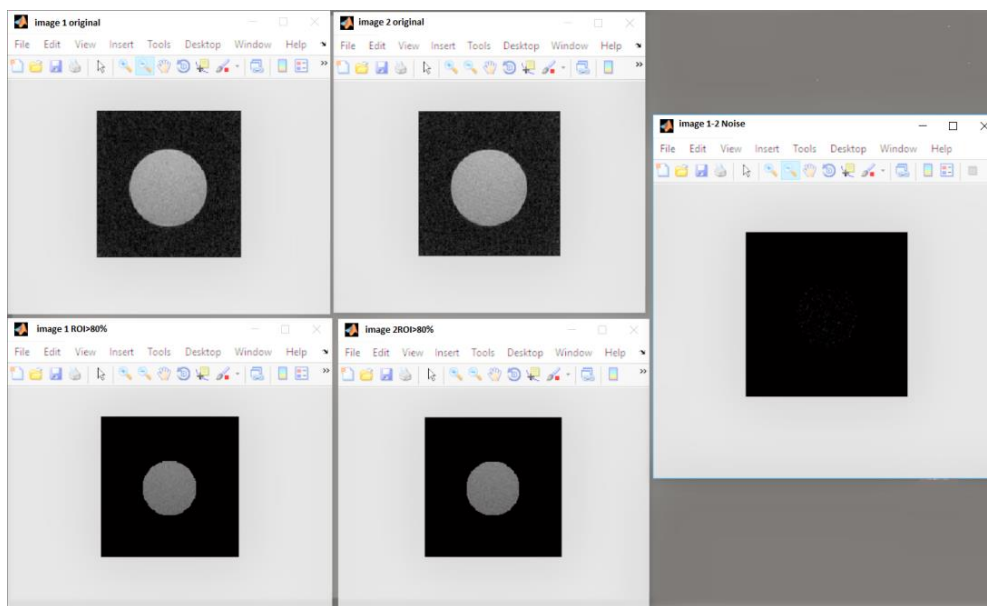
2.3 Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων

2.3.1 Μελέτη σήματος προς θόρυβο (SNR):

Αρχικά, έγινε εκτίμηση των επιπέδων θορύβου με την ακολουθία *Spin Echo*, η οποία δεν έχει υψηλή ευαισθησία σε καταστάσεις θορύβου, με σκοπό την ανίχνευση έντονων φαινομένων θορύβου.

Για κάθε εικόνα που αποκτήθηκε κατά τις μετρήσεις, μέσω του αλγορίθμου, έγινε εύρεση του κέντρου βάρους της και έπειτα σύμφωνα με τον ορισμό του *SNR* δημιουργήθηκε σφαιρικό *ROI* με εμβαδόν ίσο με το 80% της συνολικής επιφάνειας του ομοιώματος. Για κάθε πιθανό συνδυασμό μεταξύ ζεύγους εικόνων που λήφθηκαν (10 εικόνες ισοδυναμούν με 45 διαφορετικούς συνδυασμούς), υπολογίστηκε μέσα στο *ROI* το μέσο σήμα *S (mean value)* καθώς και η τυπική απόκλιση της διαφοράς τους, σ , και έπειτα υπολογίστηκε το

$$SNR \text{ μέσω της σχέσης } SNR = \sqrt{2} \frac{S}{\sigma} \quad (31)$$



Σχήμα 32. Παρουσίαση εικόνων και διαδικασίας μέσω MATLAB για τον υπολογισμό των εικόνων σήματος και της εικόνας θορύβου.

Πίνακας 3: Έλεγχος SNR με ακολουθία Spin Echo και TSE (περίπτωση θορύβου κινητής τηλεφωνίας):

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή SNR
Control SE	283.36
Lights SE	205.35
Doors SE	209.63
Load SE	279.25

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή SNR
Control without Bra SE	264.78
Control with Bra SE	277.79

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή SNR
Control TSE	89.36
Mobile TSE	89.96

Πανομοιότυπος έλεγχος διενεργήθηκε με τις μετρήσεις εικόνων διάχυσης (DWT), οι οποίες ελήφθησαν με χρήση 16 Gradient Directions και χρήση σταθερής έντασης βαθμιδωτού πεδίου, Gradient Strength= 1000s / mm²

Πίνακας 4: Έλεγχος SNR με ακολουθία DT:

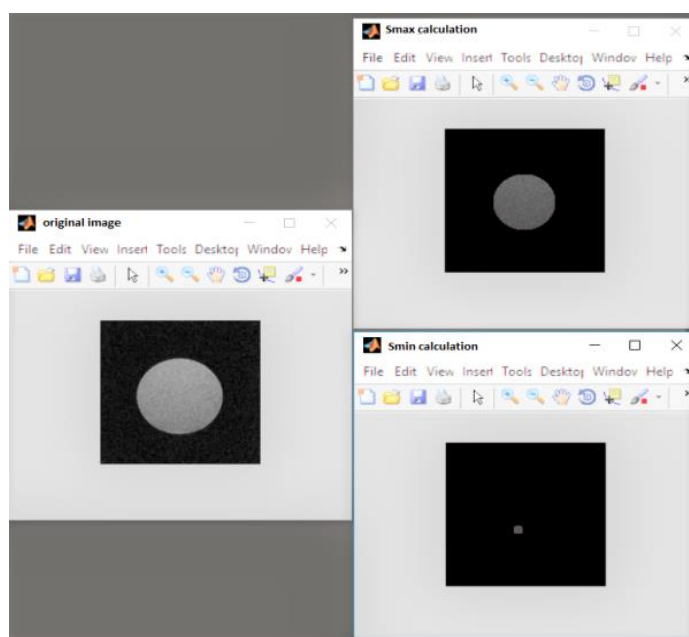
Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή SNR
Control DT	17.52
Lights DT	17.43
Doors DT	17.38
Load DT	17.61
Bra DT	17.90

2.3.2 Μελέτη ομοιομορφίας (PIU):

Για τα παραπάνω ενδεχόμενα θορύβου με ακολουθία διάχυσης, πραγματοποιήθηκε έλεγχος σύμφωνα με την διαδικασία μετρήσεων που περιγράφεται στο AAPM 100 ως προς τον υπολογισμό της ομοιομορφίας των εικόνων (AAPM No.100 2010).

Για κάθε εικόνα που αποκτήθηκε κατά τις μετρήσεις, μέσω του αλγορίθμου, έγινε εύρεση του κέντρου βάρους της και έπειτα δημιουργήθηκε σφαιρικό ROI , με εμβαδόν ίσο με το 80% της συνολικής επιφάνειας του ομοιώματος για τον υπολογισμό του $S_{\max}$ και σφαιρικό ROI ακτίνας 0.56433 για τον υπολογισμό του $S_{\min}$. Έπειτα, υπολογίστηκε το PIU μέσω της σχέσης:

$$PIU = 100 * \left[1 - \frac{(\bar{S}_{\max} - \bar{S}_{\min})}{(\bar{S}_{\max} + \bar{S}_{\min})} \right] \quad (32)$$



Σχήμα 33. Παρουσίαση εικόνων και διαδικασίας μέσω MATLAB για τον υπολογισμό στην αρχική εικόνα του μέγιστου και ελάχιστου σήματος

Πίνακας 5: Έλεγχος ομοιομορφίας (PIU)

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή PIU
Control DT	73.08
Lights DT	70.36
Doors DT	70.96
Load DT	73.64
Bra DT	67.52

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή PIU
Control TSE	91.14
Mobile TSE	91.18

2.3.3 Ποσοστιαία εκτίμηση ψευδενδείξεων σήματος (GR%):

Για τις παραπάνω πηγές θορύβου στην ακολουθία διάχυσης, πραγματοποιήθηκε έλεγχος σύμφωνα με την διαδικασία μετρήσεων, που επιτάσσει το AAPM 100, για την εκτίμηση ψευδενδείξεων σήματος στην προβολή των εικόνων.

Για κάθε εικόνα που αποκτήθηκε κατά τις μετρήσεις, μέσω του αλγορίθμου, έγινε εύρεση του κέντρου βάρους της και έπειτα δημιουργήθηκε σφαιρικό *ROI*, με εμβαδόν ίσο με το 80% της συνολικής επιφάνειας του ομοιώματος για τον υπολογισμό του σήματος S και τέσσερα *τετραγωνικά ROIs* για την μέτρηση των σημάτων, στην διεύθυνση φάσης ($\bar{S}_{PE1}, \bar{S}_{PE2}$) και συχνότητας ($\bar{S}_{FE1}, \bar{S}_{FE2}$). Έπειτα υπολογίστηκε το GR% μέσω της σχέσης

$$GR\% = \left| \frac{(\bar{S}_{FE1} + \bar{S}_{FE2}) - (\bar{S}_{PE1} - \bar{S}_{PE2})}{2\bar{S}} \right| \quad (33)$$

Πίνακας 6: Έλεγχος Percent Signal Ghosting (GR%):

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή GR%
Control DT	0.95
Lights DT	0.94
Doors DT	0.76
Load DT	0.46
Bra DT	0.90

Κατάσταση θορύβου	Μέση τιμή %GR
Control TSE	0.06
Mobile TSE	0.06

2.4 Αποτελέσματα:

Στην ακολουθία *Spin Echo* παρατηρήθηκε στο μέσο SNR στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της κατάστασης αναφοράς και όταν τα φώτα της αίθουσας ήταν ανοιχτά (*Lights SE*) ($p\text{-value} < 0.001$) καθώς και όταν ήταν ανοιχτές οι θύρες ($p\text{-value} < 0.001$) (*Doors SE*). Αντίθετα δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην περίπτωση παρουσίας μάζας κοντά στο πηνίο (*Load SE*) ($p\text{-value} = 0.153$).

Στην περίπτωση χρήσης στηθόδεσμου και μάζας νερού για την συγκράτησή του σε απόσταση περίπου 20cm από το τέλος του πηνίου κεφαλής (εξ αυτού και η χρήση διαφορετικής μέτρησης control), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value} = 0.050$) με και χωρίς τη χρήση στηθόδεσμου (*Control with Bra SE*).

Στην ακολουθία μέτρησης διάχυσης, παρατηρήθηκε στο μέσο SNR στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της κατάστασης αναφοράς και όταν ήταν ανοιχτές οι θύρες (*Doors DT*) ($p\text{-value} = 0.039$) καθώς και στη χρήση στηθόδεσμου ($p\text{-value} = 0.024$) κατά την μέτρηση (*Bra DT*). Μη στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στην κατάσταση *Lights DT* ($p\text{-value} = 0.514$) και στην κατάσταση *Load DT* ($p\text{-value} = 0.272$).

Ως προς την ομοιογένεια, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή PIU μεταξύ της κατάστασης αναφοράς και όταν ήταν ανοιχτά τα φώτα της αίθουσας *MRI* (*Lights DT*) (μείωση 3.71%, $p\text{-value} = 0.039$), όταν ήταν ανοιχτές οι θύρες (μείωση 2.89%, $p\text{-value} = 0.046$) (*Doors DT*) καθώς και στη χρήση στηθόδεσμου (μείωση 7.6%, $p\text{-value} < 0.001$) κατά τη μέτρηση (*Bra DT*). Μη στατιστικά σημαντική διαφορά ($p\text{-value} = 0.878$) παρατηρήθηκε στην περίπτωση ύπαρξης μάζας κοντά στο πηνίο (*Load DT*).

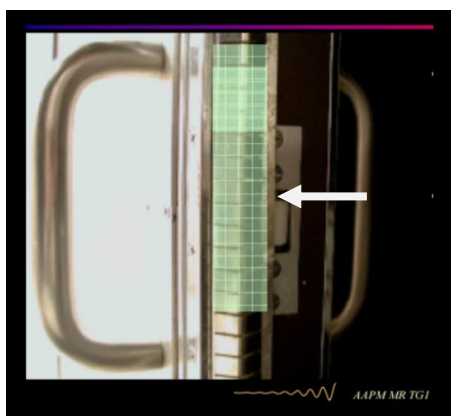
Καμία πηγή θορύβου δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική μεταβολή μέσης τιμής *GR%* σε σχέση με την κατάσταση αναφοράς

Στην ανάλυση για τον θόρυβο από κινητά τηλέφωνα, για τον υπολογισμό του *SNR* των δύο καταστάσεων υπολογίστηκε $p\text{-value} < 0.001$ (*Mobile TSE*) και επομένως μπορούμε να απορρίψουμε την υπόθεση ότι οι μέσες τιμές στις δύο καταστάσεις είναι ίσες. Επιπλέον, η χρήση κινητού τηλεφώνου επηρεάζει το *SNR* με αποτέλεσμα την αύξησή του κατά 0.67%, χωρίς να επηρεάζει την ομοιομορφία της εικόνας ($p\text{-value} = 0.669$) (*Mobile TSE*) και δεν υπήρξε εμφάνιση ψευδενδείξεων ($p\text{-value} = 0.633$) (*Mobile TSE*).

2.5 Συζήτηση:

Η παραπάνω συμπεριφορά των μετρήσεων οφείλεται σε πολλαπλούς παράγοντες. Σύμφωνα με το AAPM 100, το σύστημα μαγνητικής τομογραφίας αποτελεί σε γενικές γραμμές έναν δέκτη σημάτων *RF*, που συχνά κυμαίνεται μεταξύ 10-150MHz.

Αρχικά, στην περίπτωση όπου έγιναν μετρήσεις με ανοιχτά τα φώτα της αίθουσας *MRI* (*lights SE* και *lights DT*) η διαφορά σε σχέση με τις μετρήσεις αναφοράς οφείλεται σε χρήση μη συμβατών λαμπών (το οποίο αποτελεί λάθος της τεχνικής υπηρεσίας του Π.Γ.Ν.Ι) δημιουργώντας έτσι συχνότητες, οι οποίες επηρεάζουν τα σήματα *RF* των πηνίων λήψης (θερμική ακτινοβολία $\leq 10\text{MHz}$). Στην περίπτωση των ανοιχτών θυρών της αίθουσας *MRI* (*doors SE* και *doors DT*) καθώς και στην χρήση κινητών τηλεφώνων (*Mobile TSE*), παρατηρήθηκε ότι στην αίθουσα λήψης εικόνων μαγνητικής τομογραφίας του Π.Γ.Ν.Ι είχαν σπάσει και στις δύο θύρες της τα ελάσματα (*RF door 'fingers'*) τα οποία παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα 40.



Σχήμα 40. Τα *RF door 'fingers'* τα οποία διασφαλίζουν την συνέχεια του κλωβού Faraday στο κενό ανάμεσα στις θύρες και τα τοιχώματα της αίθουσας (AAPM TG1 (τροποποιημένο)).

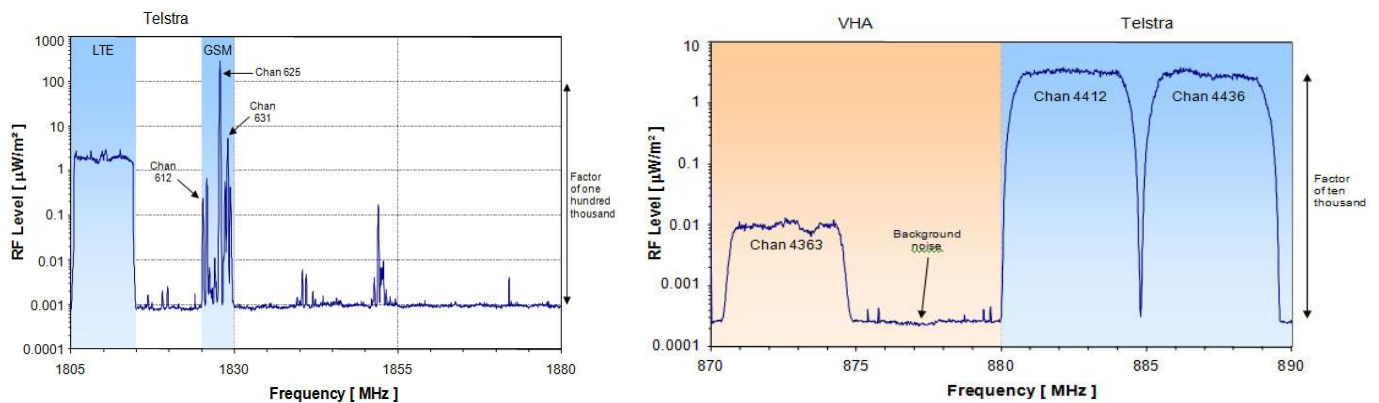
Σύμφωνα λοιπόν με το AAPM TG1, τα ελάσματα αυτά αποτελούν τις συνδέσεις των θωρακισμένων θυρών με τον υπόλοιπο κλωβό *Faraday*. Επιπλέον, αναφέρεται ότι σε περίπτωση που αυτά σπάσουν, κάτι που προφανώς θα συμβεί με την πάροδο του χρόνου, θα μειωθεί η αποτελεσματικότητα του κλωβού με αποτέλεσμα την εισαγωγή *RF* σημάτων από το εξωτερικό της αίθουσας καθιστώντας προβληματική την κατάσταση αναφοράς.

Στην παραπάνω μελέτη για την χρήση κινητών τηλεφώνων επικεντρώθηκαν στο κομμάτι της κλήσης χωρίς απάντηση των δυο συσκευών κινητής τηλεφωνίας, λόγω της παλμικότητας του σήματος, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα 34.



Σχήμα 3. Σχηματική αναπαράσταση περιοχής μελέτης κινητής τηλεφωνίας (ringing) που επικεντρώθηκε η μελέτη (<http://www.techmind.org/gsm/>) .

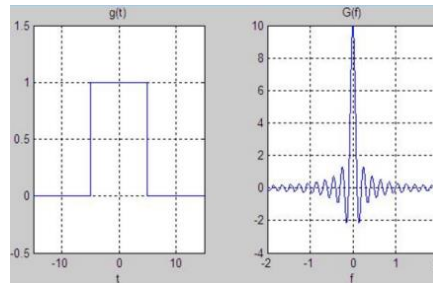
Όλες σχεδόν οι εταιρίες κινητής τηλεφωνίας ανά τον κόσμο, χρησιμοποιούν συχνότητες 800-960 MHz και 1.8 GHz για την επικοινωνία μεταξύ κινητού τηλεφώνου και κεραίας εκπομπής. Στο σχήμα 35 φαίνεται το φάσμα των συχνοτήτων αυτών.



Σχήμα 35. Φάσματα εκπομπής συχνοτήτων κινητής τηλεφωνίας (<http://www.arpana.gov.au/RadiationProtection/BaseStationSurvey/spectra.cfm>)

Η αύξηση του SNR ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι, το σήμα κινητής τηλεφωνίας παρουσιάζει παλμική συμπεριφορά τετραγωνικού σήματος, η οποία ακολουθεί την παρακάτω μορφολογία, που μέσω μετασχηματισμού *Fourier* αναλύεται σε πολλαπλές αρμονικές:

$$\begin{aligned}
 \mathcal{F}\{g(t)\} &= G(f) = \int_{-\infty}^{\infty} g(t)e^{-2\pi f t} dt \\
 &= \int_{-T/2}^{T/2} A e^{-2\pi f t} dt = \frac{A}{-2\pi f} \left[e^{-2\pi f t} \right]_{-T/2}^{T/2} \\
 &= \frac{A}{-2\pi f} \left[e^{-\pi f T} - e^{\pi f T} \right] = \frac{AT}{\pi f} \left[\frac{e^{\pi f T} - e^{-\pi f T}}{2i} \right] \\
 &= \frac{AT}{\pi f} \sin(\pi f T) = AT [\text{sinc}(fT)]
 \end{aligned}$$



Σχήμα 39. Γραφική αναπαράσταση μετασχηματισμού τετραγωνικού παλμού σε κύμα.

Συνεπώς, ο παλμός σήματος που προέρχεται κατά την επικοινωνία κινητού τηλεφώνου-κεραίας, μπορεί να παράγει συχνότητες χαμηλότερες από την τιμή του ενδεικτικού σήματος, οι οποίες ενδέχεται να συντονίζονται με το σήμα που ανιχνεύεται (στην περίπτωση μας στο εύρος μεταξύ $10\text{-}150\text{MHz}$). Έτσι ίσως προκαλείται αύξηση του σήματος με αποτέλεσμα την αύξηση του SNR . Συνδυάζοντας λοιπόν τις παραπάνω υποθέσεις-παρατηρήσεις, υπάρχει πιθανότητα ο Μαγνητικός Τομογράφος να επηρεαστεί από σήματα εκτός της αίθουσας λόγω αυτής της θραύσης των ελασμάτων και με χρήση κινητού τηλεφώνου.

Επιπροσθέτως, υπήρξε επικοινωνία με τον καθηγητή του τμήματος Ραδιοεπικοινωνιών του ΑΠΘ κ. Θεόδωρο Σαμαρά πάνω στο θέμα των συχνοτήτων κινητής τηλεφωνίας. Τονίστηκε το γεγονός ότι η συχνότητα επικοινωνίας των κινητών τηλεφώνων με το σταθμό βάσης μπορεί να αλλάζει μεταξύ των κλήσεων, και σίγουρα αποφασίζεται από το σταθμό βάσης, καθώς και ότι χρειάζεται πιο πολύπλοκος/ακριβός εξοπλισμός για να διαπιστώσουμε τη μορφή των RF σημάτων. Συνεπώς, μπορούμε απλά να υποθέσουμε σύμφωνα με τα στοιχεία που έχουμε ότι ο Μαγνητικός Τομογράφος επηρεάζεται από σήματα εκτός της αίθουσας, λόγω αυτής της μη ύπαρξης όλων των ελασμάτων ή λόγω παλαιότητας του κλωβού Faraday, με χρήση κινητού τηλεφώνου.

Η αύξηση του SNR στην περίπτωση της κατάστασης θορύβου $Load\ DT$, αν και μη στατιστικά σημαντική, είναι δυνατόν να οφείλεται στη δημιουργία δινορευμάτων (*eddy current*) τα οποία συλλέγονται από το πηνίο αυξάνοντας το επαγωγικό σήμα.

Τέλος, η διαφορά σε σχέση με την μέτρηση αναφοράς στην μέτρηση με χρήση στηθόδεσμου (Bra SE και Bra DT), οφείλεται καθαρά στην ύπαρξη μεταλλικών δομών εντός του στηθόδεσμου, οι οποίες δημιουργούν ανομοιογένεια στο μαγνητικό πεδίο και μέσω επαγωγικών ρευμάτων, επιπρόσθετο θόρυβο στην εικόνα λήψης.

3. Διαδικασία προσομοίωσης:

3.1 Έλεγχος συμπεριφοράς δεικτών μελέτης διάχυσης για λευκό θόρυβο

Στο χρονικό διάστημα από 10/11/2016 έως 05/02/2017 έγιναν προσομοιώσεις για την μελέτη της συμπεριφοράς των ιδιοτιμών ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$), των ιδιοανυσμάτων (v_1, v_2, v_3) και των δεικτών διάχυσης (MD, FA, AD, VR, RD) που χρησιμοποιούνται κλινικά, σε πολλαπλά επίπεδα λευκού θορύβου.

3.1.1 Εξοπλισμός:

Για την δημιουργία των αλγορίθμων και της προσομοίωσης *Monte Carlo*, χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα MATLAB and Statistics Toolbox Release 2011b καθώς και το στατιστικό πρόγραμμα Origin Pro 9.0 (γραφική ανάλυση και παρουσίαση). Η επεξεργασία των δεδομένων υλοποιήθηκε χωρίς κανένα πρόβλημα υπολογιστικής ισχύς με χρήση προσωπικού H/Y (AMD A10-7300 1.9GHz, 4GB RAM, Windows 10 64-bit).

3.1.2 Πειραματική Διαδικασία:

Πραγματοποιήθηκε προσομοίωση με χρήση *Monte Carlo* (APPENDIX D) για την μελέτη της συμπεριφοράς σε επίπεδα θορύβου, ιστροπικής και ανιστροπικής διάχυσης (εμπνευσμένη από: (C. Pierpaoli, P. Basser 1996). Δημιουργήθηκε ένας κυλινδρικής συμμετρίας τελεστής διάχυσης, D , ο οποίος έχει τιμές κοντά στο εγκεφαλικό παρέγχυμα ($2100 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$), με αρχική τιμή μέτρησης σήματος διάχυσης $S_0 = 100$ από μέτρηση ασθενή του Π.Γ.Ν.Ι:

D11	0	0
0	D22	0
0	0	D33

Χρησιμοποιώντας τιμές b-value, που είναι διαθέσιμες στον μαγνητικό τομογράφο του Π.Γ.Ν.Ι ($\text{Gradient Strength} = 500 - 2500 \text{ s} / \text{mm}^2$ και $\text{Gradient Directions} = 6, 16, 32$), δημιουργήθηκαν σήματα ελεύθερα από θόρυβο μέσω της σχέσης:

$$S_i = S_0 * e^{-b * D} \quad (1)$$

Στην συνέχεια προσομοιώθηκε λευκός θόρυβος με την δημιουργία τυχαίων αριθμών, όπου το πραγματικό και το φανταστικό τους μέρος ακολουθούν κατανομή *Gauss*, με μέση τιμή το μηδέν και τυπική απόκλιση το επιθυμητό *r.m.s* επίπεδο θορύβου. Έπειτα, προστέθηκε στα σήματα χωρίς θόρυβο το πραγματικό μέρος του θορύβου, και παίρνοντας την απόλυτη τιμή τους δημιουργήθηκε το σήμα παρουσίας θορύβου:

$$S_i' = \text{Re}(\sqrt{((\text{noise}_i)_{im})^2 + ((S_i)_{real} + (\text{noise}_i)_{real})^2}) \quad (2)$$

Μέσω της μεθόδου γραμμικής προσαρμογής ελαχίστων τετραγώνων (*linear least squares fit*) έγινε προσπάθεια προσαρμογής του καλύτερου τανυστή διάχυσης, χρησιμοποιώντας τα παραχθέντα σήματα S' μέσω της σχέσης:

$$M * X = Y \quad (3)$$

όπου X είναι τα άγνωστα στοιχεία του τανυστή διάχυσης, μαζί με το $\ln(S_0)$, Y είναι ο λογάριθμος του σήματος θορύβου $\ln(S')$ και M είναι ο πίνακας των εκάστοτε *b-values* (βλέπε σελ 30).

Επιλύοντας το παραπάνω σύστημα, καταλήγουμε στην δημιουργία καινούργιου τανυστή διάχυσης, D' , εξαρτώμενου του θορύβου. Με διαγωνοποίηση του τανυστή D' , προκύπτουν οι ιδιοτιμές και τα ιδιοανύσματα επηρεασμένα από τον θόρυβο. Για κάθε εκτιμώμενο τανυστή πραγματοποιήθηκαν 16385 επαναλήψεις και προέκυψε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των στοιχείων του.

3.1.3 Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων

3.1.3.1 Συμπεριφορά ιδιοτιμών:

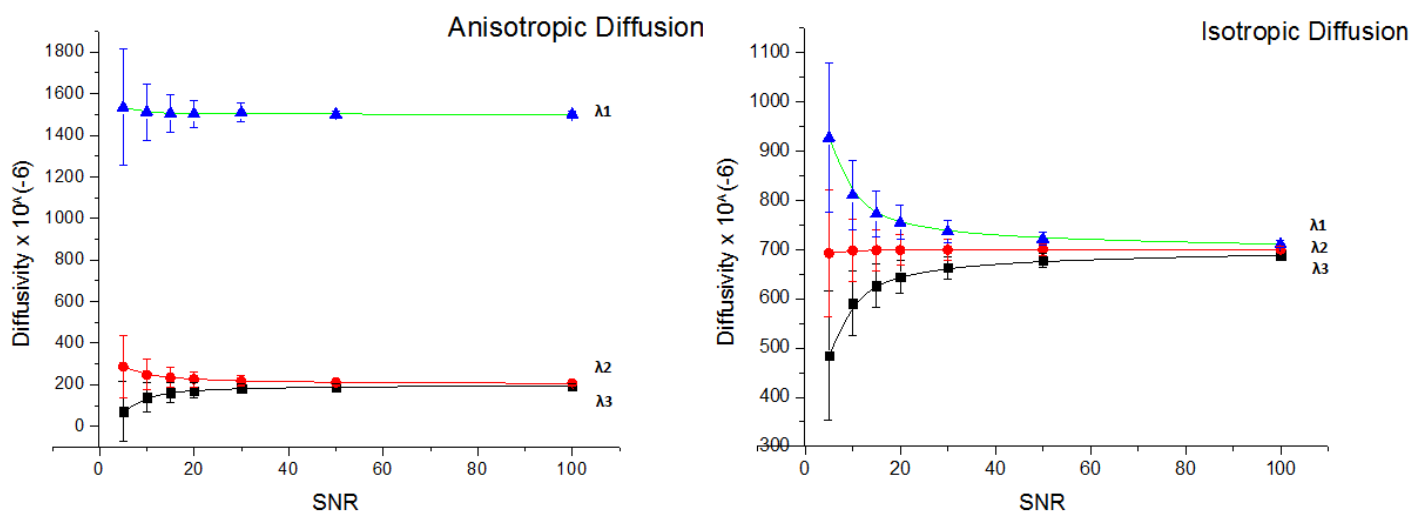
Αρχικά πραγματοποιήθηκε έλεγχος του αλγορίθμου και της προσομοίωσης (APPENDIX B) συγκρίνοντας τα αποτελέσματα που προέκυψαν με εκείνα της βιβλιογραφίας (C. Pierpaoli, P. Basser 1996) όπου έγινε χρήση πανομοιότυπου αλγορίθμου.

Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν οι εξής διαγώνιοι τανυστές (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}):

Ισοτροπική διάχυση: ($700 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$, $700 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$, $700 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$)

Ανισοτροπική Διάχυση: ($1500 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$, $200 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$, $200 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$)

Επίσης χρησιμοποιήθηκε ένταση βαθμιδωτού πεδίου, $\text{Gradient Strength} = 1000 \text{ s} / \text{mm}^2$ και πλήθος διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης, $\text{Gradient Directions} = 16$.

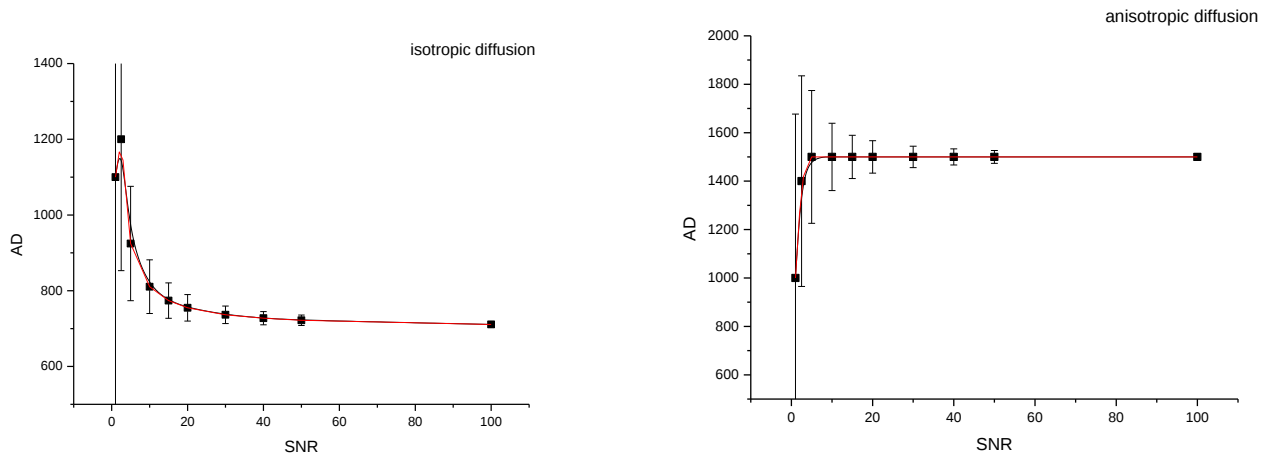


Σχήμα 41. Γραφική παράσταση συμπεριφοράς των ιδιοτιμών $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ως προς την αύξηση του SNR. Η συγκεκριμένη γραφική αναπαράσταση αποτελεί απόδειξη της άπωσης των ιδιοτιμών (eigenvalue repulsion).

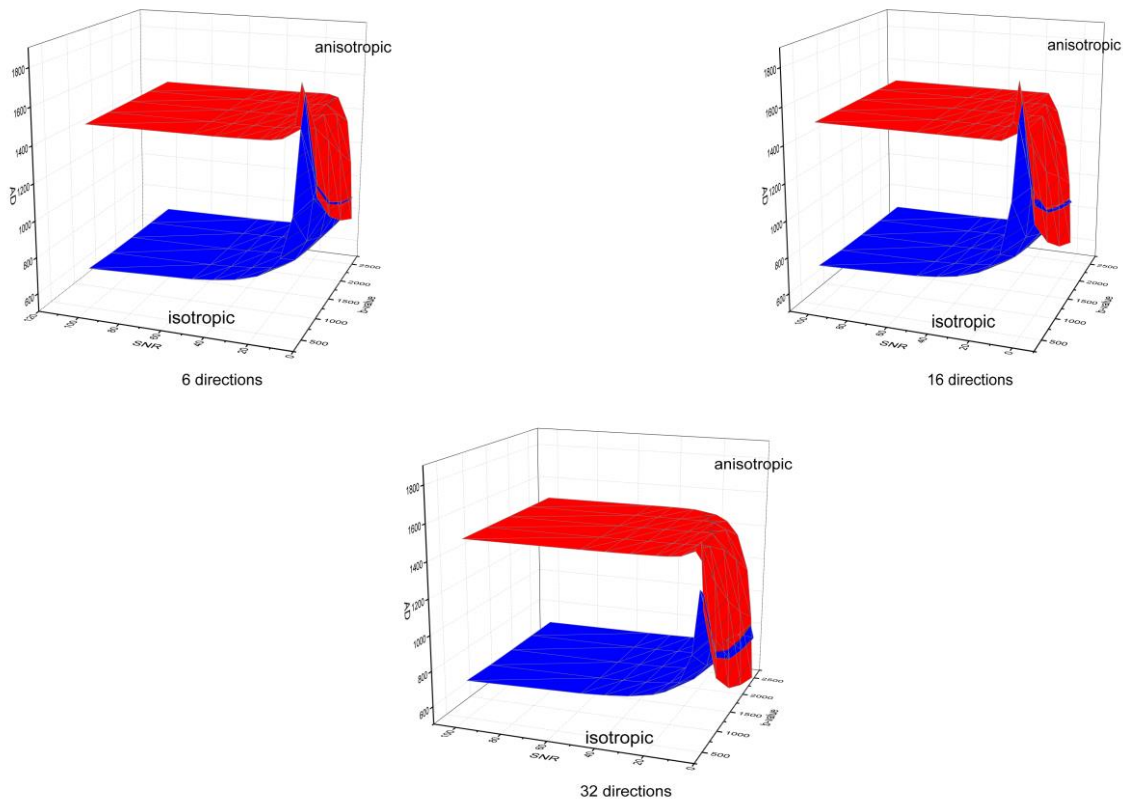
3.1.3.2 Συμπεριφορά δεικτών κλινικής πράξης:

Στην συνέχεια μελετήθηκε η εξάρτηση των δεικτών διάχυσης από το επίπεδο του θορύβου. Επίσης μελετήθηκε η εξάρτησή τους από το πλήθος των διευθύνσεων των βαθμιδωτών πεδίων που κωδικοποιούν τη διάχυση ($gradient\ directions = 6, 16\ και\ 32$), καθώς και η εξάρτηση από την έντασή τους ($Gradient\ Strength = 500s / mm^2\ έως\ 2500s / mm^2$). Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων για τους συνηθέστερους δείκτες διάχυσης που χρησιμοποιούνται κατά την κλινική πράξη είναι:

I. Axial Diffusivity (AD): $AD = \lambda_3$

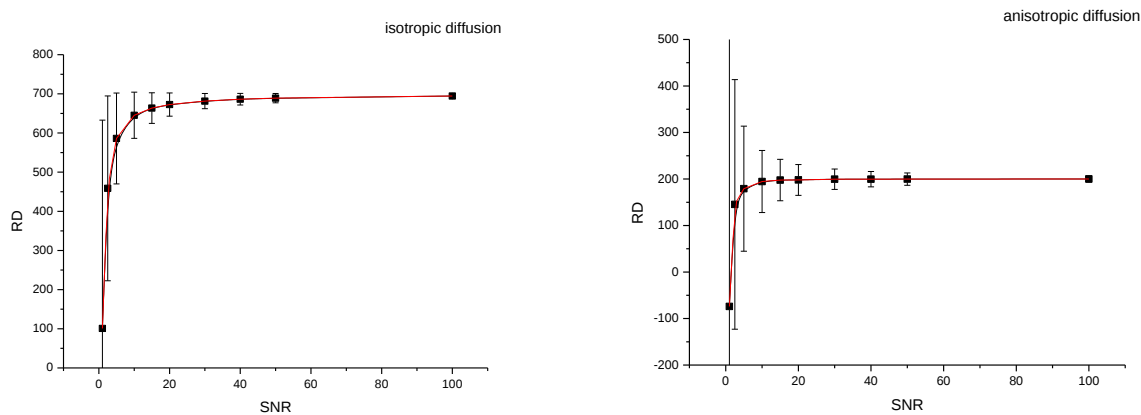


Σχήμα: 42. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς AD με την αύξηση του SNR.

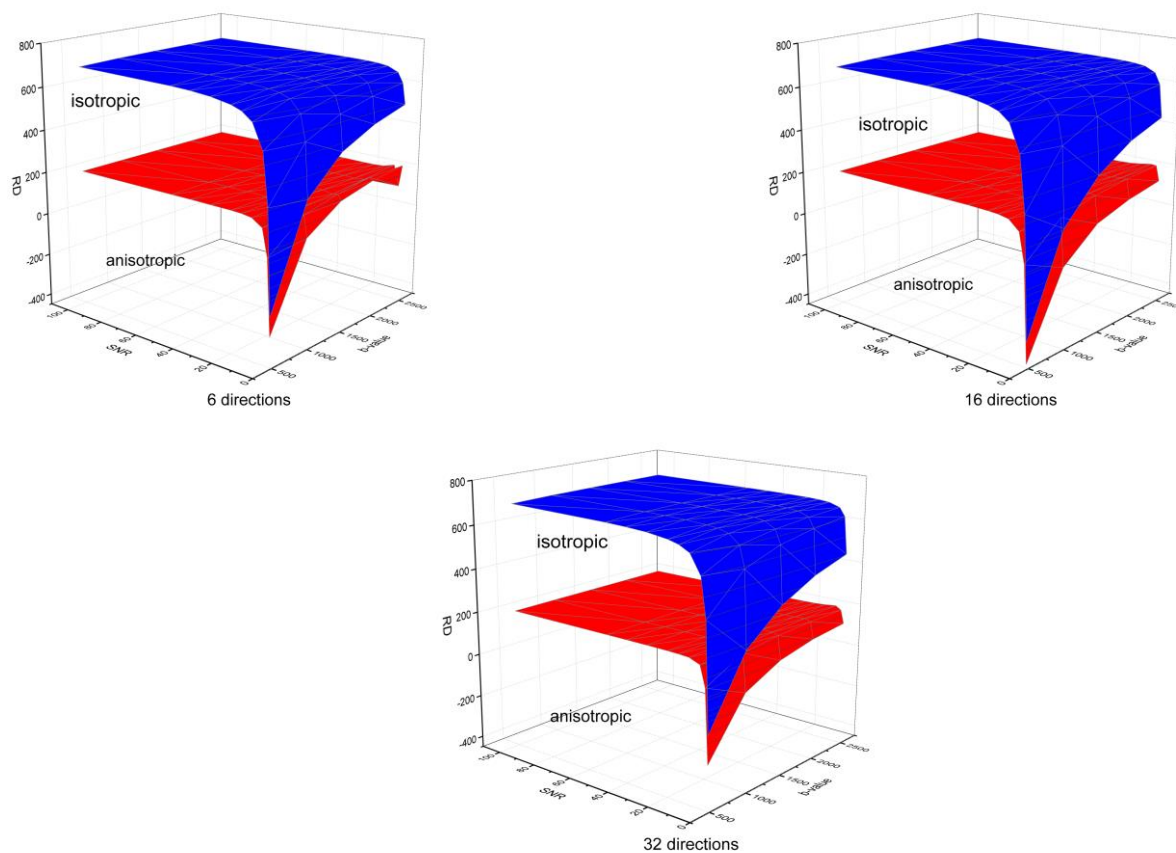


Σχήμα 43. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς AD με την αύξηση του SNR και της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων για ιστροπική (μπλε) και ανιστροπική (κόκκινο) διάχυση.

II. Radial Diffusivity (RD): $RD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2}$

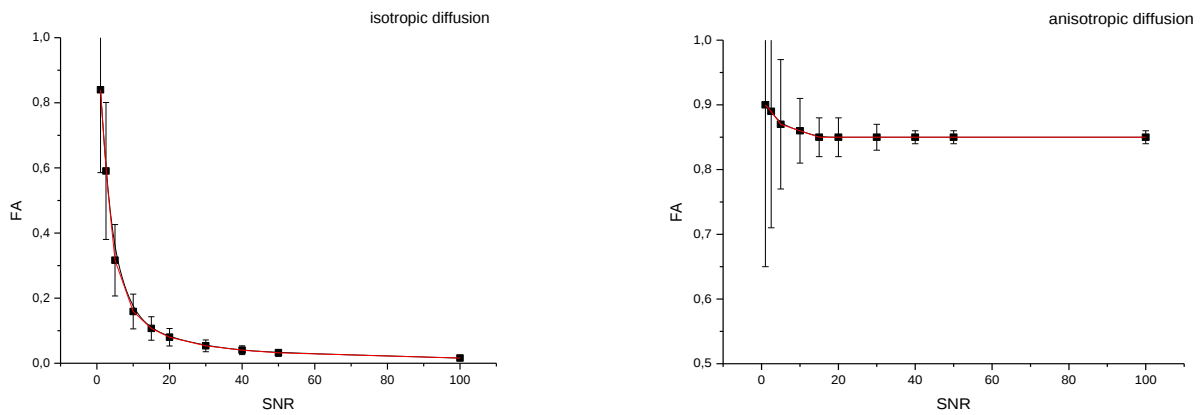


Σχήμα 44. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς RD με την αύξηση του SNR.

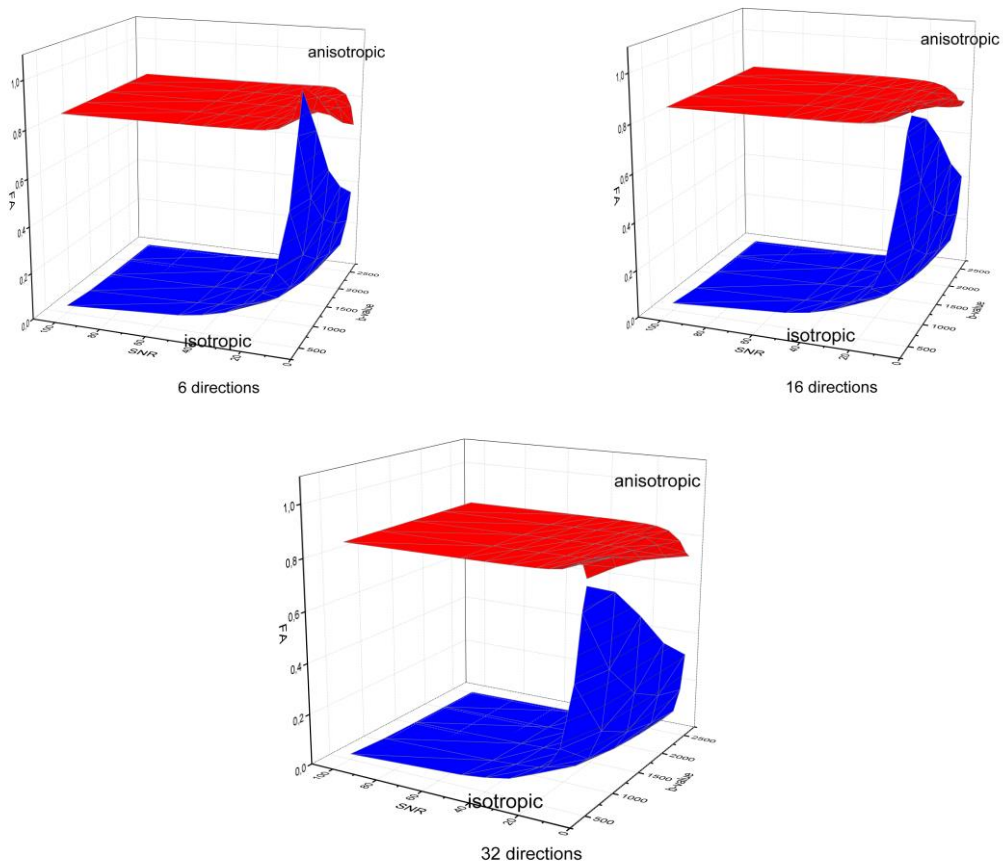


Σχήμα 45. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς RD με την αύξηση του SNR και της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων για ισοτροπική (μπλε) και ανισοτροπική (κόκκινο) διάχυση.

III. Fractional Anisotropy (FA): $FA = \frac{1}{2} \frac{\sqrt{((\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2)}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$

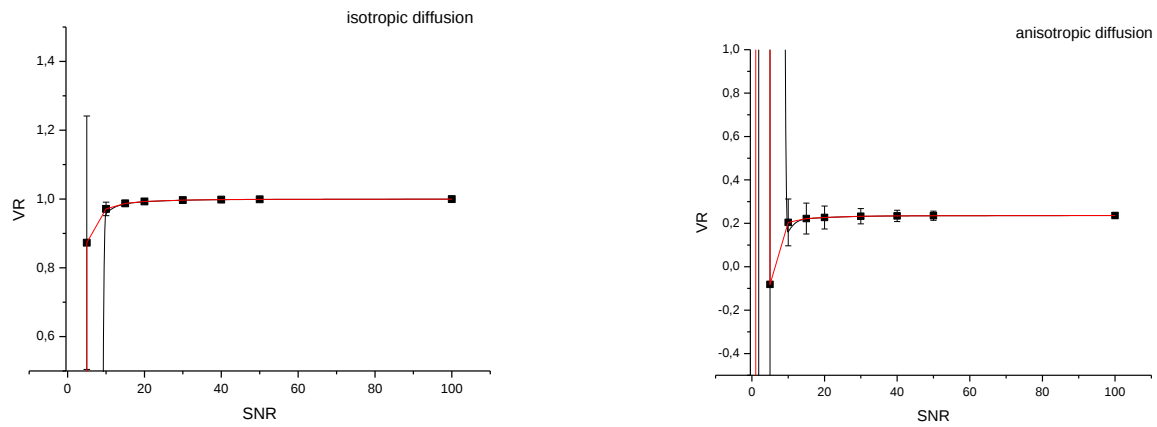


Σχήμα 46. Γραφική αναπαράσταση της συμπεριφοράς της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) με την αύξηση του SNR.

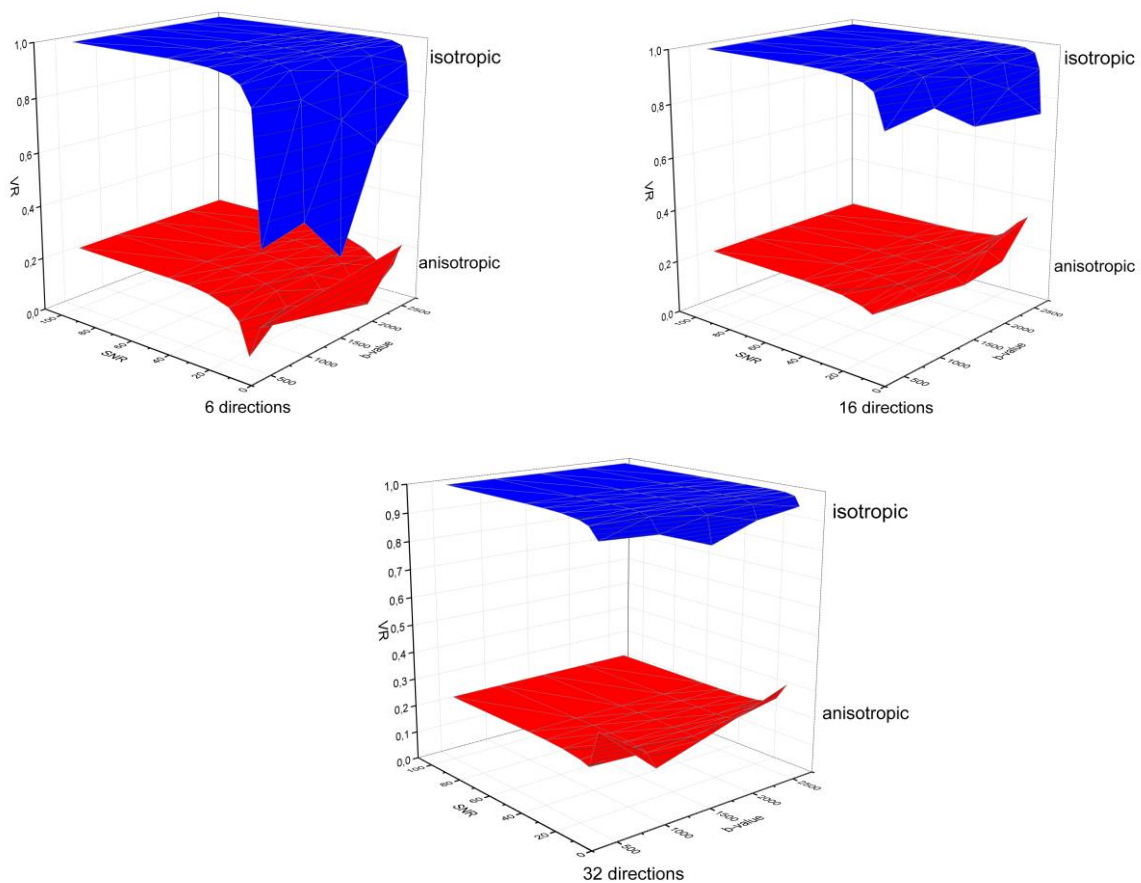


Σχήμα 47. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς του FA με την αύξηση του SNR και της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων για ισοτροπική (μπλε) και ανισοτροπική (κόκκινο) διάχυση.

IV. Volume Ratio (VR):
$$VR = \frac{\lambda_1 \cdot \lambda_2 \cdot \lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}\right)^3}$$

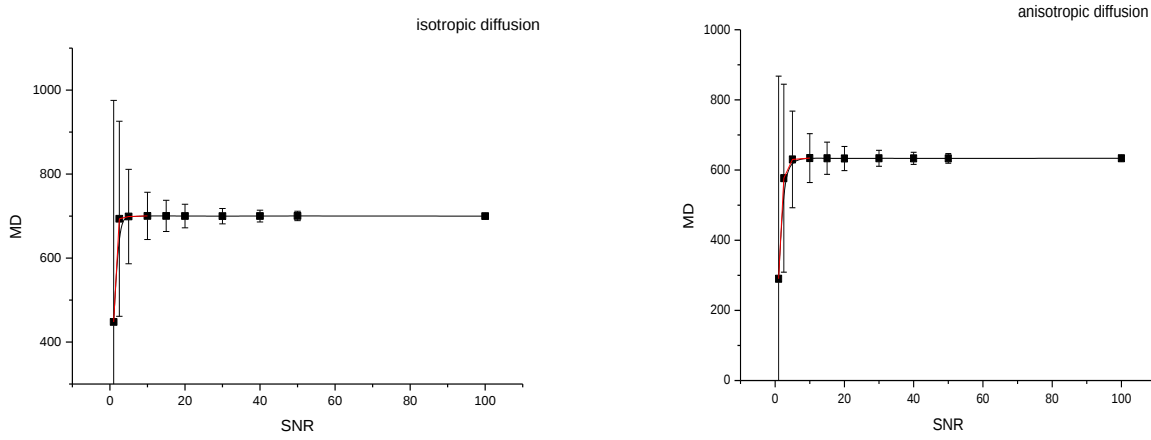


Σχήμα 48. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς του VR με την αύξηση του SNR.

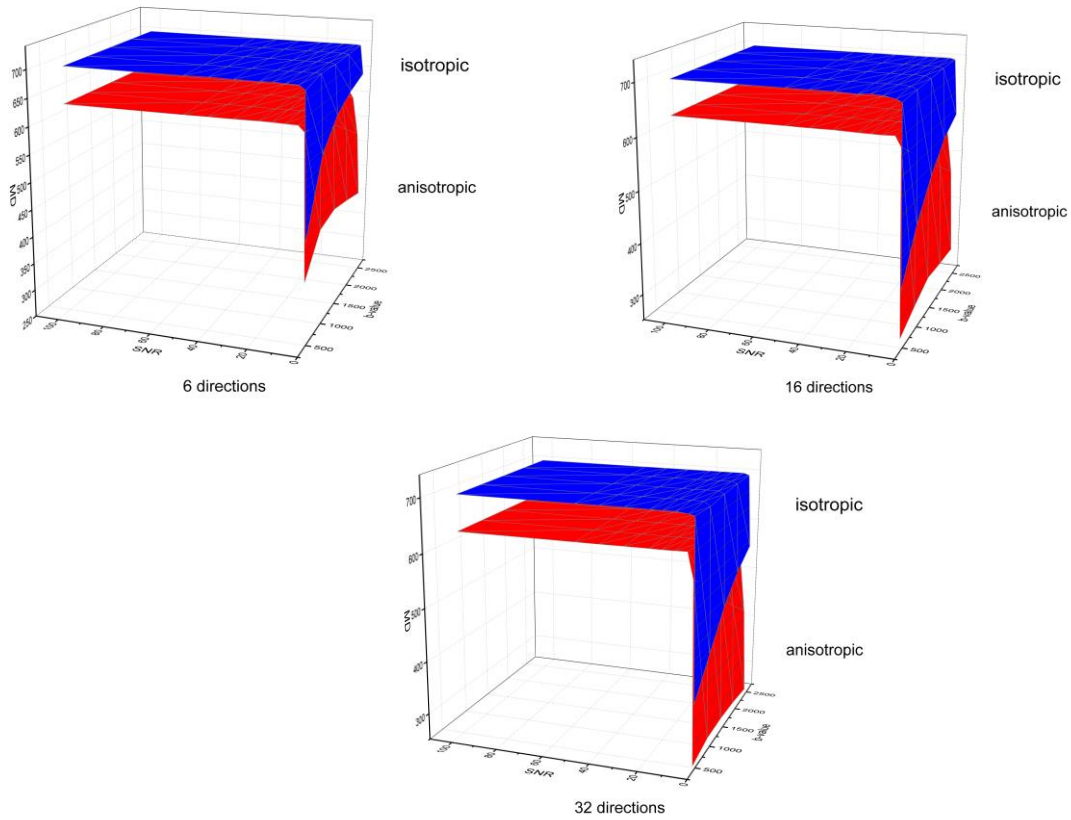


Σχήμα 49. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς του VR με την αύξηση του SNR και της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων για ισοτροπική (μπλε) και ανισοτροπική (κόκκινο) διάχυση.

V. Mean Diffusivity (MD): $MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$



Σχήμα 50. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς MD με την αύξηση του SNR.



Σχήμα 51. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς MD με την αύξηση του SNR και της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Strength) για ισοτροπική (μπλε) και ανισοτροπική (κόκκινο) διάχυση.

3.1.3.3 Αποτελέσματα-Συζήτηση:

Γενικά παρατηρήθηκε σε όλους τους δείκτες διάχυσης η απόκλιση από την θεωρητική τιμή τους σε υψηλά επίπεδα θορύβου και σε μεγάλες τιμές έντασης των βαθμιδωτών πεδίων, δηλαδή σε υψηλά b-values. Από τη μία, όπως αναλύθηκε και από τους Pierpaoli και Basser, έχουμε το φαινόμενο της άπωσης των ιδιοτιμών (*eigenvalue repulsion*). Η θεωρία των τυχαίων πινάκων μας λέει πως οι ιδιοτιμές ενός Ερμιτιανού πίνακα, (και άρα ενός πραγματικού συμμετρικού πίνακα όπως το D) αποκλίνουν, αν οι τιμές του διαταραχθούν (*perturbation*) (*Eigenvalue level repulsion*) (P.Lax 1996) , (J. Neumann, E.Wigner 1929). Από την άλλη, υπάρχει το φαινόμενο της συμπίεσης του ελλειψοειδούς της διάχυσης κατά μήκος του μεγαλύτερου του άξονα (D. Jones, P. Basser 2004). Αυτό συμβαίνει όταν, ο σηματοθορυβικός λόγος SNR ελαττωθεί έτσι ώστε το υπόβαθρο του θορύβου να γίνεται υπολογίσιμο και να αθροίζεται στο σήμα. Το φαινόμενο της συμπίεσης μπορεί να συμβεί είτε με αύξηση του θορύβου, είτε με ελάττωση του σήματος. Η δεύτερη περίπτωση συμβαίνει όταν χρησιμοποιούνται υψηλά b-values ή όταν σμικρυνθεί υπερβολικά το μέγεθος του ογκοστοιχείου, στην περίπτωση αναζήτησης υψηλής χωρικής διακριτικής ικανότητας. Αυτά τα δύο φαινόμενα συνυπάρχουν και πολλές φορές δρουν ανταγωνιστικά. Για παράδειγμα, ο δείκτης της ανισοτροπίας εξ' ορισμού αυξάνει όσο οι ιδιοτιμές αποκλίνουν, αλλά μειώνεται όσο το ελλειψοειδές συμπιέζεται στο μακρύ του άξονα προς ένα πιο σφαιρικό σχήμα.

Αναλυτικότερα:

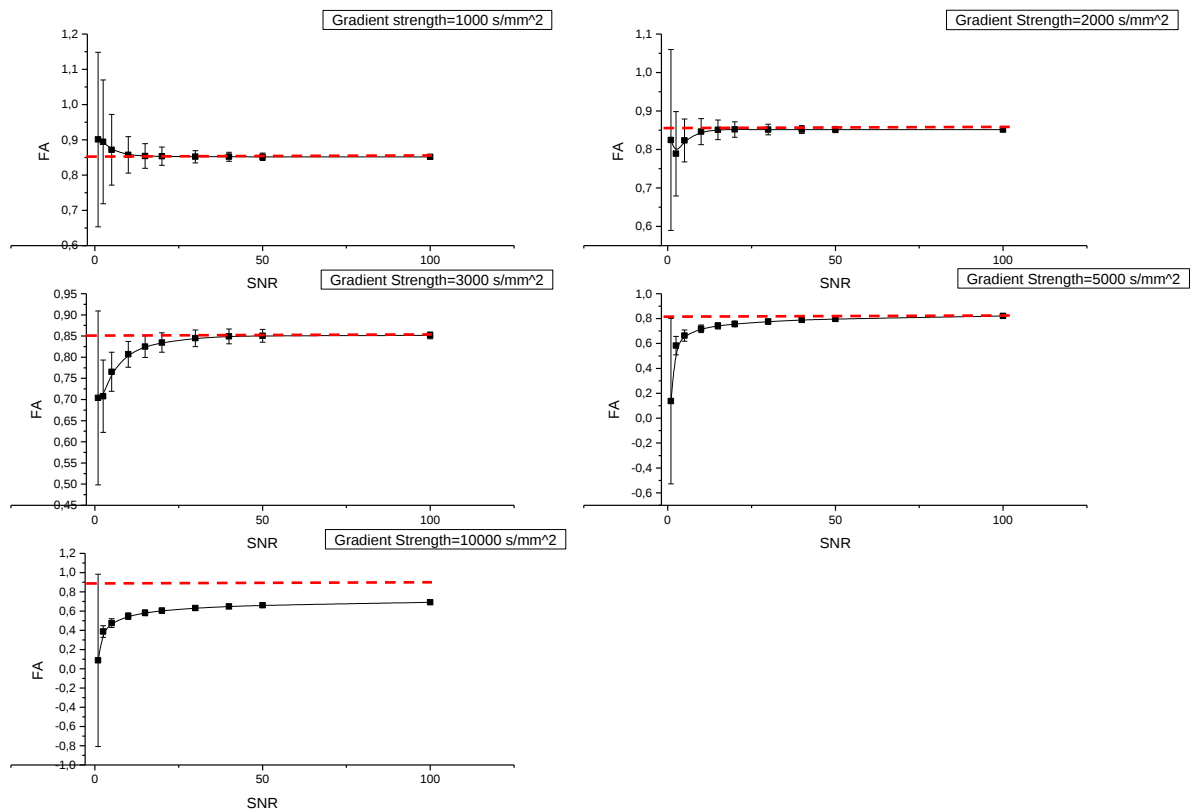
- **Axial Diffusivity (AD):** Η AD είναι η μέγιστη ιδιοτιμή του τανυστή της διάχυσης. Παρατηρήθηκε ως προς την ισοτροπική και την ανισοτροπική διάχυση, η απόκλιση από την θεωρητική τιμή σε υψηλά επίπεδα θορύβου και υψηλές τιμές b-value. Στην περίπτωση της ισοτροπικής διάχυσης επικρατεί το φαινόμενο της άπωσης ιδιοτιμών (*Eigenvalue level repulsion*), και η AD αυξάνει. Αντίθετα, στην ανισοτροπική διάχυση επικρατεί το φαινόμενο της συμπίεσης του ελλειψοειδούς και γι αυτό παρατηρούμε μείωση της τάσης ανισοτροπίας. Οι αποκλίσεις από την θεωρητική τιμή του AD ελαφρώς υποχωρούν, με την αύξηση των διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης (*Gradient Directions*) στην ισοτροπική και στην ανισοτροπική διάχυση.
- **Radial Diffusivity (RD):** Η RD είναι ο μέσος όρος των δύο μικρότερων ιδιοτιμών. Δεν επηρεάζεται λοιπόν από το φαινόμενο της συμπίεσης του ελλειψοειδούς, που κυρίως αφορά την μεγαλύτερη ιδιοτιμή. Κυριαρχεί μόνο το φαινόμενο της άπωσης των ιδιοτιμών επειδή η ακτινική διάχυση είναι λιγότερο μέσος όρος από ότι η AD. Πράγματι, σε αντίθεση με την AD, οι αποκλίσεις της RD είναι παρόμοιες στην ισοτροπική και ανισοτροπική περίπτωση, και γιγαντώνονται στην περίπτωση του πολύ μικρού SNR. Η αύξηση του πλήθους των διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης αλλά κυρίως της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων, μειώνει αισθητά την απόκλιση της RD ακόμα και σε υψηλά επίπεδα θορύβου (SNR :1-5).

- **Κλασματική ανισοτροπία-Fractional Anisotropy (FA):** Η FA είναι ένα μέτρο απόκλισης από την ισοτροπική διάχυση, όπου $FA=0$. Στην περίπτωση υψηλού επιπέδου θορύβου, παρατηρείται τάση αύξησης της ανισοτροπίας και στις δύο καταστάσεις, χωρίς την δυνατότητα διαχωρισμού μεταξύ των δύο καταστάσεων ($SNR: 1-15$), το οποίο αποτελεί άμεσο αποτέλεσμα του φαινομένου της άπωσης των ιδιοτιμών. Η μεταβολή της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων δεν επηρεάζει τον υπολογισμό του FA, όταν υπάρχει αρκετό σήμα ($SNR>40$). Για μικρότερα SNR και ιδιαίτερα στην περίπτωση της ισοτροπικής διάχυσης, έχουμε ραγδαία αύξηση του FA με αποτέλεσμα η διάχυση να εμφανίζεται έντονα ανισοτροπική. Αντίθετα, στην περίπτωση της ανισοτροπικής διάχυσης για μικρό SNR ή/και μεγάλο b-value, έχουμε μικρότερες αποκλίσεις-μειώσεις του FA συμβατές με το φαινόμενο της συμπίεσης του ελλειψοειδούς. Χρησιμοποιώντας περισσότερες διευθύνσεις κωδικοποίησης της διάχυσης για τον υπολογισμό του δείκτη FA, παράγονται ελαφρώς μικρότερες αποκλίσεις στον υπολογισμό του, τόσο στην περίπτωση της ισοτροπικής όσο και της ανισοτροπικής διάχυσης, ακόμα και σε υψηλά επίπεδα θορύβου ($SNR<5$).
- **Volume Ratio (VR):** Ο δείκτης «λόγος όγκου» VR όπως και ο δείκτης της κλασματικής ανισοτροπίας FA επηρεάζονται από το σχήμα του ελλειψοειδούς του τανυστή της διάχυσης. Όμως στην περίπτωση του VR αυτό γίνεται με αντίστροφο τρόπο. Όσο αυξάνει η ανισοτροπία, η FA αυξάνει από το 0 στο 1 ενώ ο VR πέφτει από το 1 στο 0. Συνεπώς η συμπεριφορά του VR είναι αντίστροφη της FA. Στην περίπτωση της ισοτροπικής διάχυσης με χαμηλό SNR, έχουμε ραγδαία μείωση του VR με αποτέλεσμα η διάχυση να εμφανίζεται έντονα ανισοτροπική. Επίσης όπως και στην FA, αλλά και σχεδόν σε όλους τους άλλους δείκτες, η αύξηση των διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης μειώνει τις αποκλίσεις από την πραγματική τιμή.
- **Mean Diffusivity (MD):** Υψηλά επίπεδα θορύβου μειώνουν την μέση διάχυση. Ο θόρυβος ανεβάζει το υπόβαθρο και έτσι έχουμε μικρότερη φαινομενική πτώση του σήματος λόγω διάχυσης, με άμεση συνέπεια την υποεκτίμηση του MD. Η μείωση αυτή εξασθενεί, όταν γίνεται χρήση ισχυρότερων βαθμιδωτών πεδίων και λιγότερων διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης. Τα ισχυρότερα βαθμιδωτά πεδία καταστέλλουν το αυξημένο υπόβαθρο σήματος λόγω του θορύβου σε χαμηλά SNR, που αποτελεί το αίτιο υποεκτίμησης της διάχυσης. Παρόμοια, οι πολλαπλές μετρήσεις στην περίπτωση πολλών διευθύνσεων συσσωρεύουν το σφάλμα μέτρησης όταν υπάρχει αυξημένος θόρυβος, και εντείνουν την απόκλιση από την πραγματική τιμή της διάχυσης.

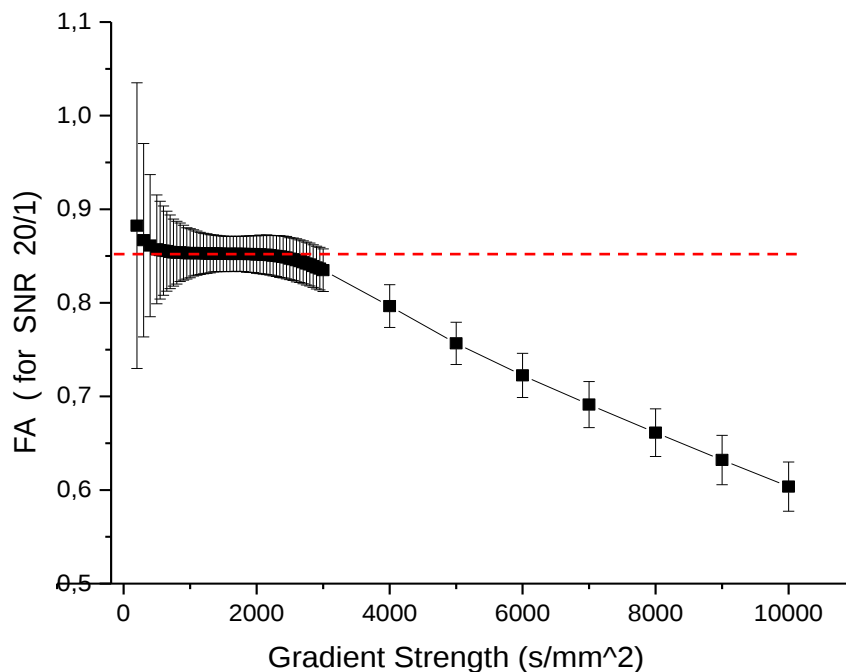
Συνοψίζοντας τα συμπεράσματα για όλους τους δείκτες συμπεραίνεται ότι, για αξιόπιστη εκτίμηση της διάχυσης απαιτείται χρήση μεγάλου SNR, ισχυρών βαθμιδωτών πεδίων και πολλών διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης. Επίσης, οι δείκτες που περιέχουν περισσότερες από μία ιδιοτιμές ή πηλίκα ιδιοτιμών, αποτελούν καλύτερες μεθόδους περιγραφής και ανάλυσης της διάχυσης, καθώς αφαιρούν καλύτερα τα στατιστικά σφάλματα και τις αποκλίσεις από τα θεωρητικά δεδομένα (C. Pierpaoli, P. Basser 1996).

3.1.4 Σχέση μεταξύ FA και SNR με την αύξηση των τιμών Gradient Strength:

Ακολουθώντας τους Jones και Basser, έγινε μελέτη της συμπεριφοράς της ανισοτροπίας διάχυσης μέσω ανάλυσης της συμπεριφοράς του δείκτη FA, για πολλαπλές τιμές έντασης βαθμιδωτών πεδίων (D. Jones, P. Basser 2004). Οι Jones και Basser μελέτησαν τη συμπεριφορά του ελλειψοειδούς σε δύο διαστάσεις (περιγραφή διάχυσης με χρήση τελεστή δυο διαστάσεων). Στην παρούσα εργασία, έγινε επανάληψη των ίδιων διαδικασιών για τανυστή τριών διαστάσεων, που αποτελεί πιο ρεαλιστική μέθοδος μελέτης συμπεριφοράς της διάχυσης, και για να ανιχνευτούν τυχόν αποκλίσεις μεταξύ των δύο αυτών περιγραφών. Μέσω προσομοίωσης *Monte Carlo*, με θεωρητική τιμή $FA = 0.8517$ άνευ θορύβου (τανυστής διάχυσης με ίχνος, $Trace = 1.9 \cdot 10^{-3} mm^2 \cdot s^{-1}$), έγινε μελέτη της συμπεριφοράς του FA με την αύξηση του θορύβου υποστρώματος, με χρήση λευκού θορύβου. Χρησιμοποιήθηκαν 16 διευθύνσεις κωδικοποίησης της διάχυσης και ένταση βαθμιδωτών πεδίων που κυμάνθηκε από $250-10000 s/mm^2$. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης περιγράφονται από τα παρακάτω σχήματα:



Σχήμα 52. Γραφική αναπαράσταση συμπεριφοράς FA με την αύξηση του SNR και της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων για ανισοτροπική διάχυση.



Σχήμα 53. Σχέση μεταξύ εκτιμώμενου δείκτη ανισοτροπίας (FA) με την αύξηση των b-values για σταθερή τιμή SNR (20/1)

3.1.5 Αποτελέσματα- Συζήτηση:

Όπως εξηγήθηκε αναλυτικά προηγουμένως (3.1.1.3) η σχέση μεταξύ του δείκτη ανισοτροπίας (FA) και του SNR μπορεί να δικαιολογηθεί μέσω δύο αντικρουόμενων μηχανισμών.

Ο πρώτος μηχανισμός είναι το φαινόμενο άπωσης ιδιοτιμών (P.Lax 1996), (J. Neumann, E.Wigner 1929) και προκαλεί αύξηση του FA. Όπως φαίνεται στο σχήμα 52, αυτό συμβαίνει για ενδιάμεσες και μικρές τιμές έντασης των βαθμιδωτών πεδίων καθώς και χαμηλό SNR.

Ο δεύτερος μηχανισμός αντιστοιχεί στο φαινόμενο συμπίεσης του ελλειψοειδούς (D. Jones, P. Basser 2004), που ελαττώνει το FA και αρχίζει να δρα με την αύξηση της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων σε καταστάσεις χαμηλού SNR. Η συνεισφορά των δύο αυτών μηχανισμών, μπορεί να γίνει εμφανής στη σχέση FA και b-value που αναπαριστάται στο σχήμα 53.

Υπάρχουν τρεις διακριτές περιοχές στο διάγραμμα αυτό.

Στην περιοχή ($Gradient\ strength < 1000\ s / mm^2$) υπάρχει υπερεκτίμηση της ανισοτροπίας, που επαληθεύει τα ευρήματα των Pierpaoli και Basser.

Ακολουθεί η περιοχή ($1000\ s / mm^2 < Gradient\ strength < 2500\ s / mm^2$), όπου παρουσιάζεται ιδανική εκτίμηση της διάχυσης (περιοχές που γίνεται η συνήθης λήψη εικόνων διάχυσης).

Τέλος, διακρίνεται η περιοχή με $Gradient\ strength > 2500\ s / mm^2$, όπου παρατηρούμε μια διαρκή απόκλιση από την θεωρητική τιμή της διάχυσης και εμφανίζεται το φαινόμενο της συμπίεσης του ελλειψοειδούς ("squashing of a peanut").

Τα παραπάνω αποτελέσματα διαφέρουν από την μελέτη των Jones και Basser, ως προς την συμπεριφορά της ανισοτροπίας με την αύξηση της έντασης των βαθμιδωτών πεδίων μετά την περιοχή των 2000 s/mm^2 που αφορά την κυρτότητα που ακολουθεί το FA. (D. Jones, P. Basser 2004)

Σε αντίθεση με τους Jones και Basser, στο *σχήμα 52* παρατηρούμε μία τάση διαρκούς αύξουσας συμπεριφοράς μέχρι την τελική τιμή, καθώς και μια διαρκή υποεκτίμησή της από χαμηλά SNR. Η διαφορά αυτή πιθανόν έγκειται στο γεγονός, της χρήσης τρισδιάστατου τανυστή περιγραφής του ελλειψοειδούς στην παρούσα εργασία σε αντίθεση με την χρήση δισδιάστατου τανυστή.

Για τιμές *Gradient Strength* $< 1000 \text{ s/mm}^2$ δεν παρατηρείται αλλαγή ως προς την συμπεριφορά της ανισοτροπίας και συνεπώς τα δύο μοντέλα περιγραφής συμπίπτουν.

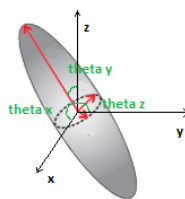
Η συνεχώς αύξουσα συμπεριφορά της ανισοτροπίας (*σχήμα 51*) επιβεβαιώνεται από τους Bennett et.al για την περίπτωση υψηλής ανισοτροπίας ($FA=0.8517$).

3.1.6 Έλεγχος συμπεριφοράς ελλειψοειδούς ως προς την στρέψη του για λευκό θόρυβο

Μελετήθηκε η συμπεριφορά της κατεύθυνσης του κύριου άξονα του ελλειψοειδούς της διάχυσης παρουσία λευκού θορύβου.

Η κατεύθυνση του ελλειψοειδούς είναι σημαντική, διότι μας βοηθά στη τεχνική της δεματογραφίας (tractography) να υπολογίσουμε την κατεύθυνση των ινών (δεματίων) της λευκής ουσίας του εγκεφάλου σε μια περιοχή ενδιαφέροντος ή και ακόμα σε ολόκληρο τον εγκέφαλο. (Yu-Chien et.al 2004).

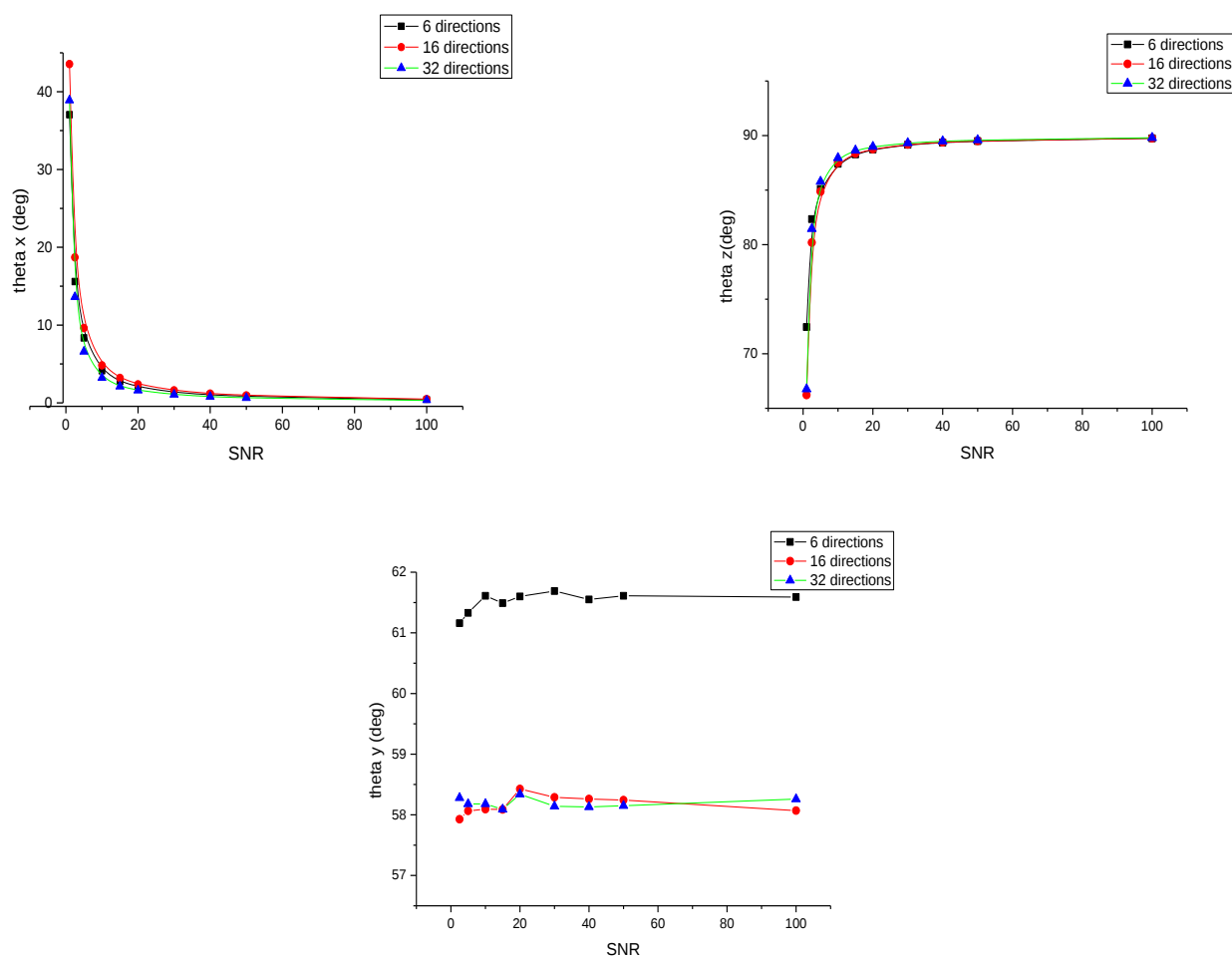
Από τα δεδομένα της προσομοίωσης *Monte Carlo* (APPENDIX E) υπολογίστηκε, παρουσία λευκού θορύβου, η συμπεριφορά των γωνιών που σχηματίζει ο κύριος άξονας του ελλειψοειδούς ($\theta_x, \theta_y, \theta_z$) με ένα τρισσορθογώνιο σύστημα συντεταγμένων x, y, z (σύστημα συντεταγμένων του μαγνητικού τομογράφου του Π.Γ.Ν.Ι) στην περίπτωση ανισοτροπικής διάχυσης (*anisotropic diffusion*) (*σχήμα 54*).



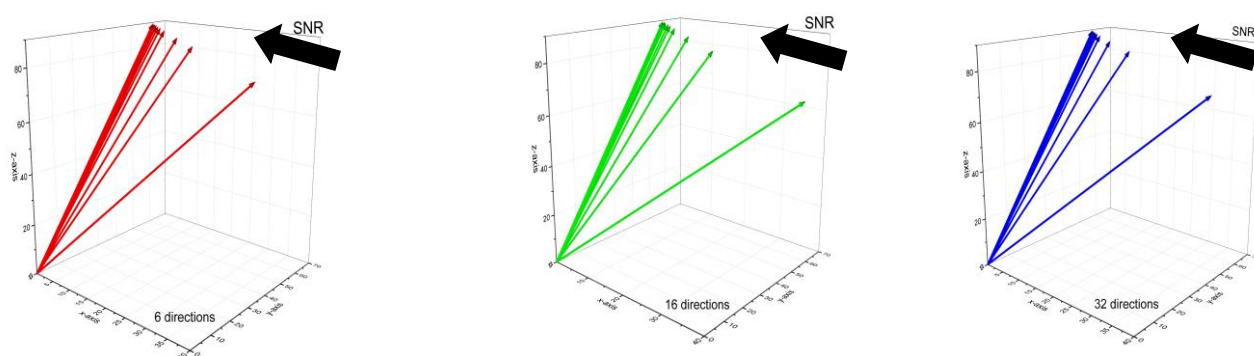
Σχήμα 54. Σχηματική απεικόνιση ανισοτροπικού ελλειψοειδούς σε εξωτερικό σύστημα αξόνων

Στόχος μας είναι να ελέγξουμε την συμπεριφορά των γωνιών του ελλειψοειδούς για πολλαπλές τιμές έντασης και πλήθους διευθύνσεων των βαθμίδων μαγνητικού πεδίου.

3.1.6.1 Εξάρτηση κατεύθυνσης της διάχυσης από το SNR για διαφορετικό αριθμό διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης:



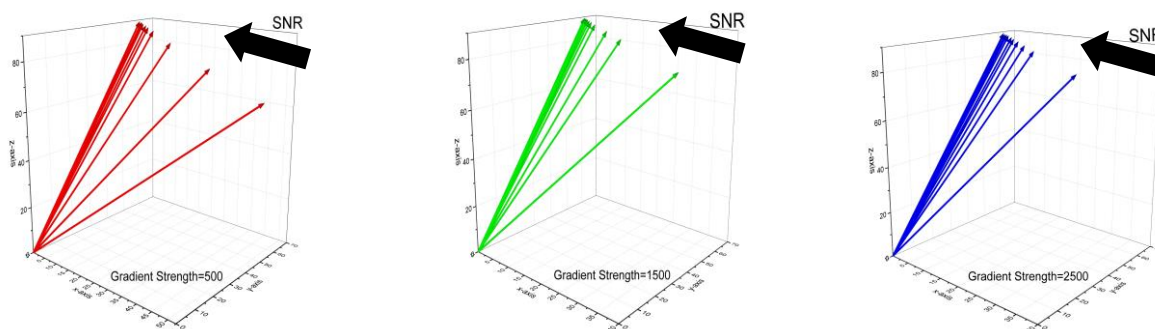
Σχήμα 55. Γραφική αναπαράσταση της συμπεριφοράς της κατεύθυνσης του κύριου άξονα του ελλειψοειδούς με την αύξηση του SNR για 6, 16 και 32 διευθύνσεις κωδικοποίησης της διάχυσης.



Σχήμα 56. Γωνιακή συμπεριφορά του κύριου άξονα ελλειψοειδούς πολλαπλές διευθύνσεις βαθμιδωτού πεδίου και σταθερή τιμή βαθμιδωτού πεδίου.

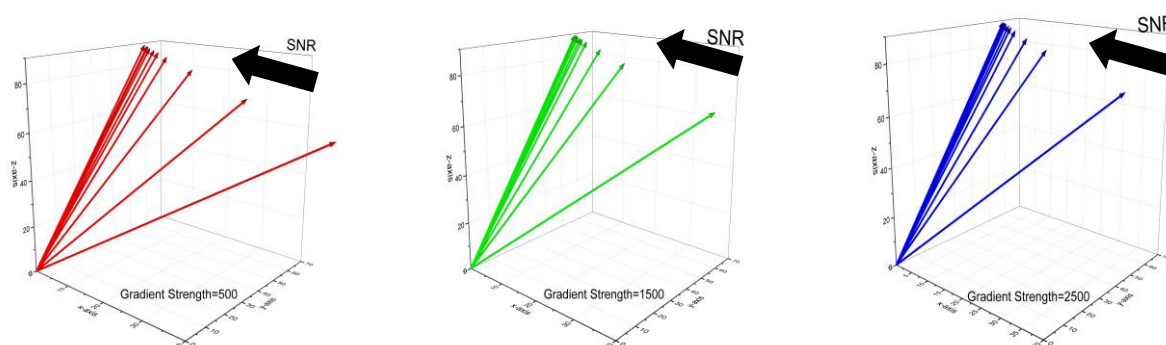
3.1.6.2 Εξάρτηση κατεύθυνσης της διάχυσης από το SNR για διαφορετικές εντάσεις και διευθύνσεις κωδικοποίησης του βαθμιδωτού πεδίου:

- 6 διευθύνσεις βαθμιδωτού πεδίου (*Gradient Directions*) :



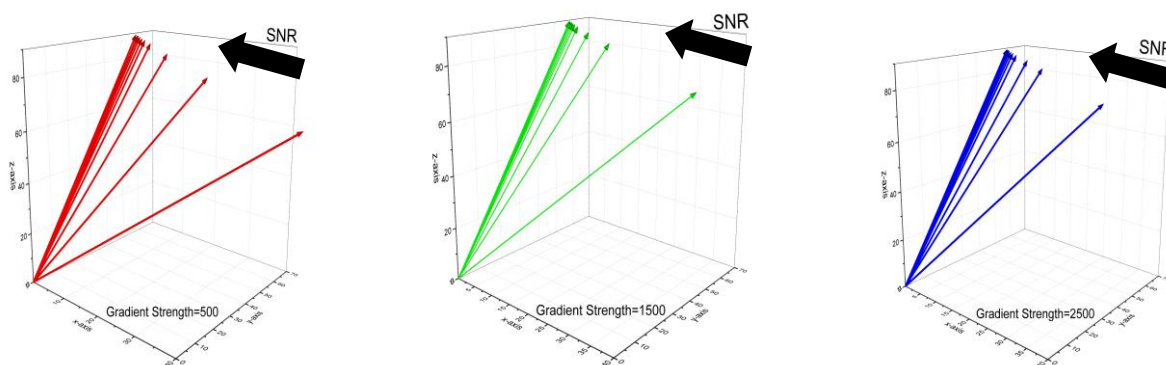
Σχήμα 57. Γωνιακή συμπεριφορά του κύριου άξονα του ελλειψοειδούς για τρεις διαφορετικές εντάσεις βαθμιδωτού πεδίου και με χρήση 6 διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης.

- 16 διευθύνσεις βαθμιδωτού πεδίου (*Gradient Directions*):



Σχήμα 58. Γωνιακή συμπεριφορά του κύριου άξονα του ελλειψοειδούς για τρεις διαφορετικές εντάσεις βαθμιδωτού πεδίου και με χρήση 16 διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης.

- 32 διευθύνσεις βαθμιδωτού πεδίου (*Gradient Directions*):



Σχήμα 59. Γωνιακή συμπεριφορά του κύριου άξονα του ελλειψοειδούς για τρεις διαφορετικές εντάσεις βαθμιδωτού πεδίου και με χρήση 32 διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης

3.1.6.3 Αποτελέσματα- Συζήτηση:

Παρατηρήθηκε η τάση για γωνιακή στρέψη του ελλειψοειδούς σε μεγάλα επίπεδα λευκού θορύβου. Συγκεκριμένα, σε κατάσταση απουσίας θορύβου το ελλειψοειδές έχει γωνιακή θέση πλησίον του άξονα z . Καθώς αυξάνεται ο θόρυβος, υπάρχει η τάση για στέψη του προς τον άξονα x .

Ως προς την συμπεριφορά του ελλειψοειδούς με την αύξηση των διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης, παρατηρήθηκε ότι ο κύριος άξονας του ελλειψοειδούς, ως προς την γωνία του με τον άξονα x , επαναφέρεται γρηγορότερα στην τιμή της θεωρητικής του γωνίας (γωνία απουσίας θορύβου). Επιπλέον, η αύξηση των διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης, οδηγεί στην μεγαλύτερη απόκλιση από την θεωρητική τιμή για μεγάλα επίπεδα θορύβου (βλέπε πρώτο βέλος από τα δεξιά στα παραπάνω 3D διαγράμματα).

Η αύξηση των τιμών των βαθμιδωτών πεδίων, οδηγεί στην μικρότερη απόκλιση της κατεύθυνσης του ελλειψοειδούς από την θεωρητική τιμή για μεγάλα επίπεδα θορύβου, καθώς και στη γρηγορότερη επαναφορά στη θεωρητική τιμή με την μείωση του θορύβου. Αυτό μας τονίζει την ιδιότητα των βαθμιδωτών πεδίων να προσανατολίζουν εντονότερα το ελλειψοειδές όσο μεγαλύτερη τιμή έχουν, πραγματοποιώντας πόλωση ανύσματος προς την διεύθυνση άνευ θορύβου.

Τα δεδομένα που λήφθηκαν παρουσίασαν ομοιότητα ως προς την συμπεριφορά των γωνιών με το επίπεδο x - y για πραγματικές μετρήσεις εικόνων διάχυσης ασθενών και για σταθερό επίπεδο θορύβου ((Yu-Chien et.al 2004).

3.2 Επίπεδα SNR και απόκλιση από θεωρητική τιμή

Οι αποκλίσεις των δεικτών της διάχυσης παρουσία θορύβου που ανεδείχθησαν στις προηγούμενες προσομοιώσεις θέτουν επιτακτικά το ερώτημα: *Ποιες είναι οι βέλτιστες τιμές ή όρια τιμών των πειραματικών παραμέτρων (b-value, SNR, πλήθος κατευθύνσεων), έτσι ώστε να ποσοτικοποιούνται οι δείκτες διάχυσης με συγκεκριμένο μέγιστο όριο απόκλισης*. Στην συγκεκριμένη ενότητα ασχοληθήκαμε με την απάντηση του παραπάνω ερωτήματος. Τέθηκε το όριο απόκλισης 3% από την θεωρητική των δεικτών διάχυσης που χρησιμοποιείται κλινικά. Βασιστήκαμε στον εξοπλισμό που παρέχεται και στις εξετάσεις που γίνονται στο Π.Γ.Ν.Ι. Τα παρακάτω ευρήματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε παρόμοια συστήματα μαγνητικής τομογραφίας.

3.2.1 Πειραματική Διαδικασία:

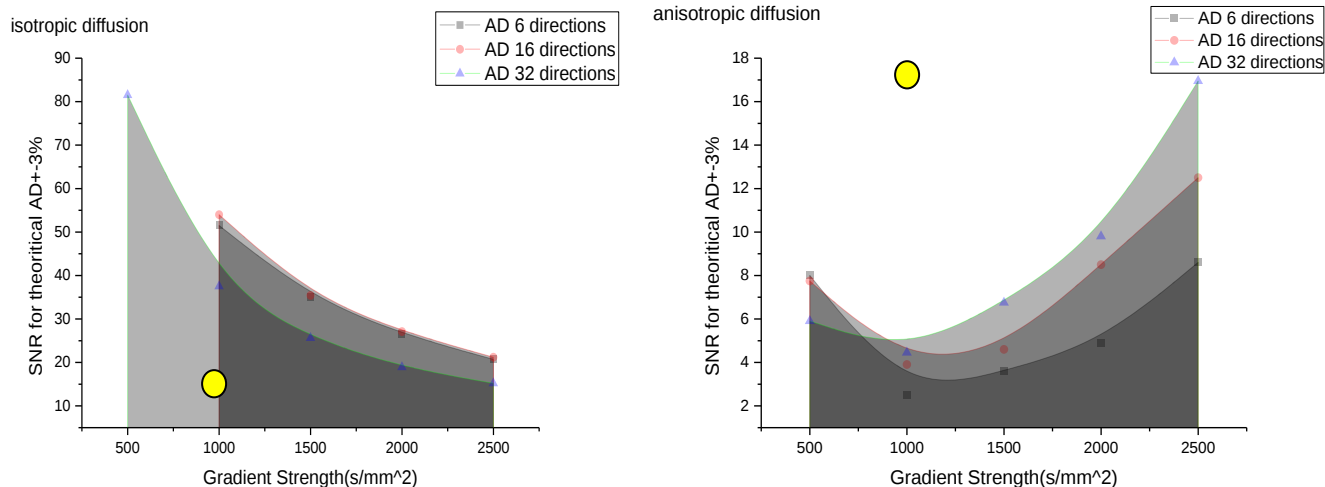
Χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα των προηγούμενων προσομοιώσεων, υπολογίσαμε για ποια τιμή SNR έχουμε απόκλιση των δεικτών έως 3% από την θεωρητική τιμή τους (σήμα με απουσία θορύβου), για διαφορετικές εντάσεις βαθμιδωτών πεδίων και πλήθος διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης.

Ο υπολογισμός πραγματοποιήθηκε αναπαριστώντας γραφικά όλους τους δείκτες, για όλες τις διαθέσιμες τιμές έντασης και πλήθους κατευθύνσεων των βαθμιδωτών σε πολλαπλά επίπεδα θορύβου. Έπειτα έγινε, μέσω του προγράμματος OriginPro 9.0 64Bit, παρεμβολή/παρέκταση (*Interpolation/Extrapolation*) των καμπυλών των διαγραμμάτων, μέσω της χρήσης καμπυλών *B-Spline*, έτσι ώστε να υπολογιστεί με καλή προσέγγιση το όριο του 3% απόκλισης από την θεωρητική τιμή καθενός δείκτη. Έπειτα αναπαραστάθηκαν γραφικά οι απαιτήσεις του ορίου αυτού, από τις εντάσεις και το πλήθος των διευθύνσεων των βαθμιδωτών πεδίων.

Στα παρακάτω διαγράμματα απεικονίζεται με κίτρινο κύκλο το επίπεδο θορύβου που προέκυψε από τις μετρήσεις διάχυσης στον Μαγνητικό Τομογράφο του Π.Γ.Ν.Ι (όπου το επιτρέπει η κλίμακα διαγράμματος).

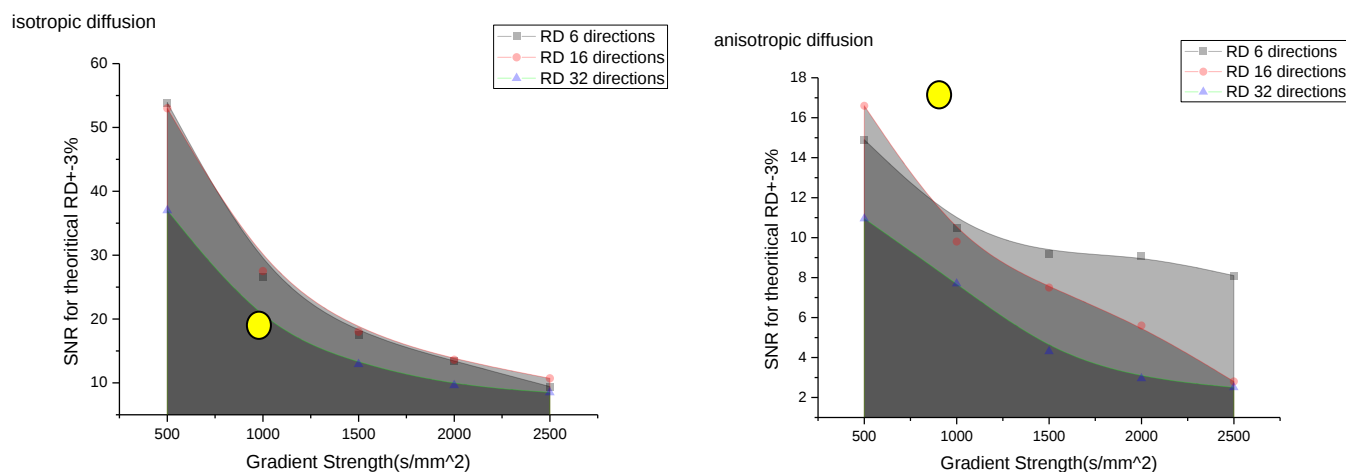
3.2.2 Επεξεργασία και ανάλυση δεδομένων:

I. Συμπεριφορά Axial Diffusivity(AD):



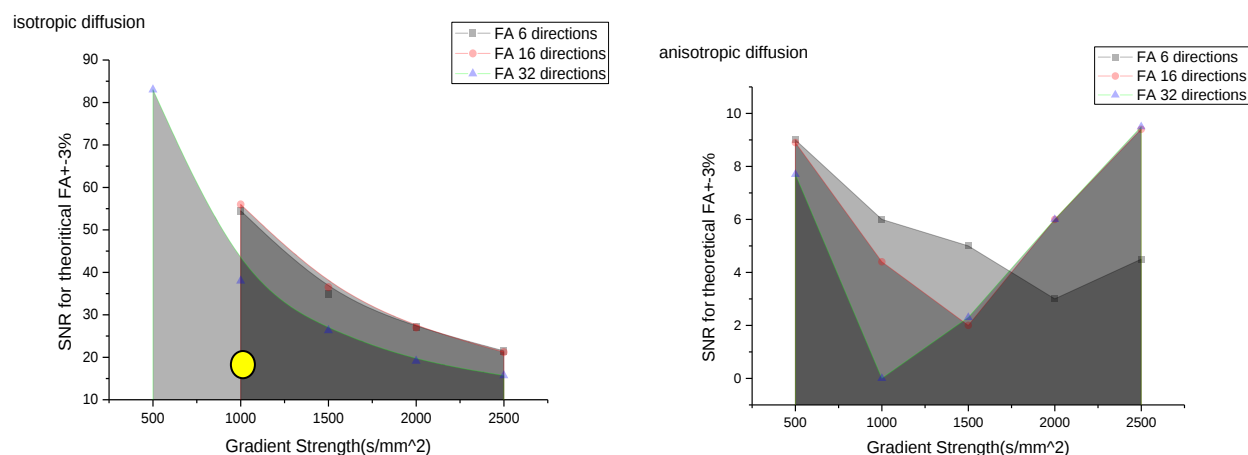
Σχήμα 60: Σχηματική αναπαράσταση συμπεριφοράς SNR (για απόκλιση 3% από την θεωρητική τιμή AD) με την αύξηση της τιμής των βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Strength) για ισοτροπική και ανισοτροπική διάχυση (κίτρινος κύκλος το SNR στο Π.Γ.Ν.Ι).

II. Συμπεριφορά Radial Diffusivity (RD):



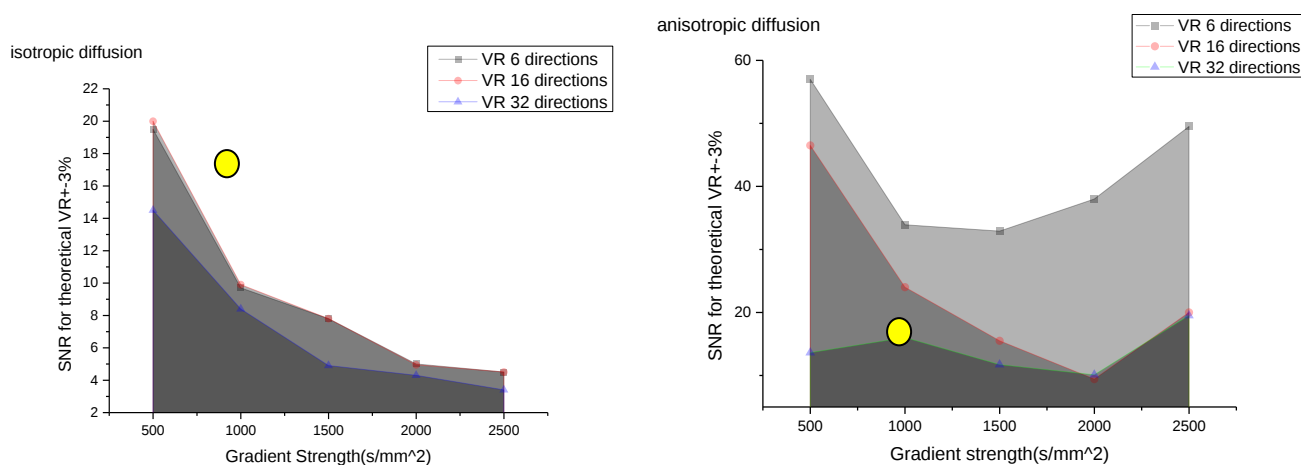
Σχήμα 61: Σχηματική αναπαράσταση συμπεριφοράς SNR (για απόκλιση 3% από την θεωρητική τιμή RD) με την αύξηση της τιμής των βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Strength) για ισοτροπική και ανισοτροπική διάχυση (κίτρινος κύκλος το SNR στο Π.Γ.Ν.Ι).

III. Συμπεριφορά Fraction Anisotropy (FA):



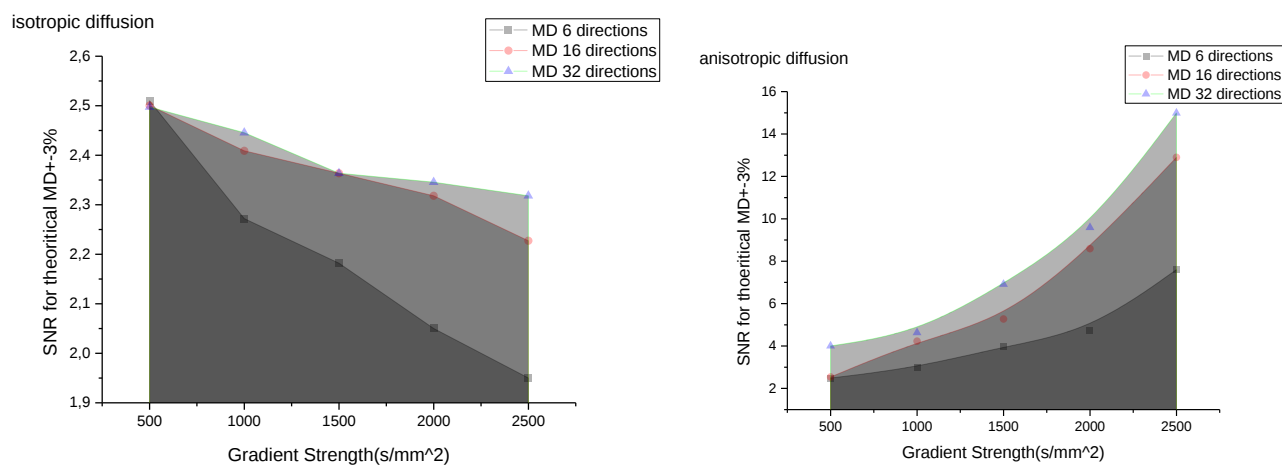
Σχήμα 62: Σχηματική αναπαράσταση συμπεριφοράς SNR (για απόκλιση 3% από την θεωρητική τιμή FA) με την αύξηση της τιμής των βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Strength) για ιστροπική και ανιστροπική διάχυση (κίτρινος κύκλος το SNR στο Π.Γ.Ν.Ι.).

IV. Συμπεριφορά Volume Ratio (VR):



Σχήμα 63: Σχηματική αναπαράσταση συμπεριφοράς SNR (για απόκλιση 3% από την θεωρητική τιμή VR) με την αύξηση της τιμής των βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Strength) για ιστροπική και ανιστροπική διάχυση (κίτρινος κύκλος το SNR στο Π.Γ.Ν.Ι.).

V. Συμπεριφορά Mean Diffusivity (MD):



Σχήμα 64: Σχηματική αναπαράσταση συμπεριφοράς SNR (για απόκλιση 3% από την θεωρητική τιμή MD) με την αύξηση της τιμής των βαθμιδωτών πεδίων (Gradient Strength) για ισοτροπική και ανισοτροπική διάχυση.

Χρησιμοποιώντας τα παραπάνω δεδομένα, δημιουργήθηκε ένας συμβουλευτικός πίνακας για προτεινόμενα ελάχιστα SNR, ως προς την μέτρηση του κάθε δείκτη έκφρασης της διάχυσης.

Πίνακας 7: Ελάχιστες τιμές SNR για Gradient strength και Gradient directions στην ισοτροπική διάχυση.

Isotropic diffusion		Gradient Strength (s / mm^2)				
3%	Δείκτες	500	1000	1500	2000	2500
6 directions	AD	-	51.50	35.00	26.50	20.70
	RD	53.90	26.50	17.50	13.40	9.40
	FA	-	54.50	35.00	27.00	21.50
	VR	19.50	9.70	7.80	5.00	4.50
	MD	2.51	2.27	2.18	2.05	1.95
16 directions	AD	-	54.00	35.40	27.10	21.20
	RD	53.00	27.50	18.00	13.60	10.70
	FA	-	56.00	36.50	27.00	21.20
	VR	20.00	9.90	7.80	4.95	4.50
	MD	2.50	2.41	2.36	2.31	2.23
32 directions	AD	81.50	37.50	25.60	18.90	15.20
	RD	37.00	18.60	12.90	9.60	8.48
	FA	83.00	38.00	26.30	19.10	15.70
	VR	14.50	8.40	4.90	4.30	3.40
	MD	2.49	2.44	2.36	2.34	2.32

Πίνακας 8: Ελάχιστες τιμές SNR για Gradient strength και Gradient directions στην ανισοτροπική διάχυση.

Anisotropic diffusion		Gradient Strength (s / mm^2)				
3%	Δείκτες	500	1000	1500	2000	2500
6 directions	AD	8.00	2.40	3.60	4.90	8.60
	RD	14.90	9.50	9.20	9.10	8.10
	FA	9.00	6.00	5.00	3.00	4.50
	VR	57.00	33.90	32.90	38.00	49.50
	MD	2.48	2.98	3.97	4.72	7.60
16 directions	AD	7.75	3.90	4.60	8.50	12.50
	RD	16.60	9.80	7.50	5.60	2.80
	FA	8.90	4.40	-	6.00	9.40
	VR	46.50	24.00	15.50	9.40	20.00
	MD	2.54	4.23	5.27	8.59	12.90
32 directions	AD	5.90	4.45	6.75	9.80	16.95
	RD	10.95	7.70	4.30	2.95	2.50
	FA	7.70	-	2.30	6.00	9.50
	VR	13.60	16.00	11.70	10.10	19.50
	MD	3.99	4.63	6.91	9.59	14.99

Στις τιμές των παραπάνω πινάκων, στις περιπτώσεις μη ύπαρξης τιμής (-), όλες οι τιμές του αντίστοιχου διαγράμματος δεν ξεπερνούσαν το όριο απόκλισης 3%, που τέθηκε στο διάστημα SNR (1-100).

3.2.3 Αποτελέσματα-Συζήτηση:

Για την ισοτροπική διάχυση παρατηρήθηκε σε όλους τους δείκτες μελέτης της διάχυσης, η απαίτηση όλο και μικρότερου SNR, ώστε να επιτύχουμε την ελάχιστη απόκλιση του 3% με την αύξηση της τιμής του βαθμιδωτού πεδίου. Αυτό προκρίνει τη χρήση υψηλών βαθμιδωτών πεδίων για αξιόπιστη ποσοτικοποίηση της διάχυσης στην περίπτωση ισοτροπικών μέσων. Δυστυχώς, στις κλινικές εφαρμογές οι ιστοί παρουσιάζουν έντονη ανισοτροπία, η οποία μάλιστα γίνεται εμφανέστερη στα μεγαλύτερα b-values. Άρα το παραπάνω εύρημα έχει μικρή κλινική αξία.

Στην περίπτωση της ανισοτροπικής διάχυσης, δεν υπάρχει κοινή συμπεριφορά για όλους τους δείκτες. Τα AD, FA και VR που επηρεάζονται από το σχήμα του ελλειψοειδούς και από τα ανταγωνιστικά φαινόμενα της άπωσης των ιδιοτιμών και της συμπίεσης του ελλειψοειδούς, μπορούν και δίνουν μικρές τιμές απόκλισης στις τιμές τους, ακόμη και για μικρά SNR, μόνο μέσα σε μια ενδιάμεση περιοχή των b-values 1000-2000 s/mm^2 . Αντίθετα, η RD έχει μικρότερες απαιτήσεις SNR στα μεγάλα b-values. Η μέση διάχυση MD ποσοτικοποιείται πιο αξιόπιστα στα μικρά b-values. Αυτό συμβαίνει διότι στα μεγάλα b-values, για να αποτραπεί η διαταραχή της μεγάλης εκθετικής μείωσης του σήματος από το θόρυβο, απαιτείται υψηλό SNR.

Συμπερασματικά, από όλα τα διαγράμματα συνάγεται η προτίμηση της χρήσης πολλαπλών διευθύνσεων κωδικοποίησης της διάχυσης, σε περιπτώσεις χαμηλού SNR και για δεδομένη τιμή του b-value. Βέβαια η αύξηση των διευθύνσεων της διάχυσης οδηγεί και σε αύξηση του χρόνου εξέτασης και συνεπώς, δεν μπορεί να γίνεται απεριόριστα η χρήση πολλών διευθύνσεων.

Επιπλέον, αποτελεί ορθή τακτική η χρήση b-value στο εύρος $1000-2000 \text{ s/mm}^2$ στην κλινική πράξη στο Π.Γ.Ν.Ι για την μέτρηση των δεικτών διάχυσης. Επίσης, λαμβάνοντας υπόψη και τους περιορισμούς στη διάρκεια της εξέτασης, κρίνεται η σωστή επιλογή των 16 αντί των 6 και 32 διευθύνσεων που είναι διαθέσιμες από τον μαγνητικό τομογράφο. Εξάλλου, σύμφωνα με τα διαγράμματα και τη μέτρηση SNR που πραγματοποιήθηκε στον Μαγνητικό Τομογράφο του Π.Γ.Ν.Ι, όλες οι μετρήσεις των δεικτών διάχυσης εκτελούνται μέσα στο όριο του 3%.

Appendix Space

APPENDIX A: Κώδικας που αναπτύχθηκε μέσω MATLAB σύμφωνα με το AAPM 100 για την εύρεση του SNR

```

1- clear all;
2- disp('choose the first dicom image')
3- [file,filepath]=uigetfile({'*.*'}, 'Select Image');
4- filename1=strcat(filepath,file);
5- im=dicomread(filename1);
6- info = dicominfo(filename1);
7- rescaleSlope=info.RescaleSlope;
8- rescaleIntercept=info.RescaleIntercept;
9- disp('choose the second dicom image')
10- [file,filepath]=uigetfile({'*.*'}, 'Select Image');
11- filename2=strcat(filepath,file);
12- im=dicomread(filename2);
13- imb=double(im);
14- info = dicominfo(filename2);
15- rescaleSlope=info.RescaleSlope;
16- rescaleIntercept=info.RescaleIntercept;
17-
18- figure, imshow(ima, [0,255]);
19- [sz1,sz2]=size(ima);
20- for i=1:sz1
21-     for j=1:sz2
22-         ima(i,j)=ima(i,j)-rescaleIntercept;
23-     end
24- end
25- ima=ima*(1/rescaleSlope);
26- a = 0;
27- b=0;
28- for i=1:sz1
29-     for j=1:sz2
30-         a =a+i*ima(i,j);
31-         b = b+j*ima(i,j);
32-     end
33- end
34- Xcm=uint8(a/sum(sum(ima)));
35- Ycm=uint8(b/sum(sum(ima)));
36-
37- for i=Xcm:-1:1
38-     if ima(i,Ycm)<(0.8*ima(Xcm,Ycm))
39-         break;
40-     end
41- end
42- R=0.8*double(Xcm-i);
43-
44-
45- for i=1:sz1
46-     for j=1:sz2
47-         r=double((i-double(Xcm))^2+(j-double(Ycm))^2);
48-         if r>=R*R
49-             ima(i,j)=0;
50-         end
51-     end
52- end
53-
54- figure, imshow(ima, [0,255]);
55-
56- figure, imshow(imb, [0,255]);
57-
58- [sz3,sz4]=size(imb);
59-
60- for i=1:sz3

```

```

60-         for j=1:sz4
61-             imb(i,j)=imb(i,j)-rescaleIntercept;
62-         end
63-     end
64-     imb=imb*(1/rescaleSlope);
65-     for i=1:sz3
66-         for j=1:sz4
67-             r=double((i-double(Xcm))^2+(j-double(Ycm))^2);
68-             if r>=R*R
69-                 imb(i,j)=0;
70-             end
71-         end
72-     end
73-
74-     figure, imshow(imb, [0,255]);
75-
76-     imc=ima-imb;
77-     figure, imshow(imc, [0,255]);
78-
79-     ima=reshape(ima, [sz1*sz2,1]);
80-     imb=reshape(imb, [sz3*sz4,1]);
81-     ima(ima==0)=[];
82-     imb(imb==0)=[];
83-     S=mean((ima+imb)/2)
84-     SD=std(ima-imb)
85-     SNR=1.41*(S/SD)

```

APPENDIX B: Κώδικας που αναπτύχθηκε μέσω MATLAB σύμφωνα με το AAPM 100 για την εύρεση του PIU

```

1- clear all;
2- disp('choose the dicom image')
3- [file,filepath]=uigetfile({'*.dcm'}, 'Select Image');
4- filename= strcat(filepath,file);
5- im=dicomread(filename);
6- info = dicominfo(filename);
7- rescaleSlope=info.RescaleSlope;
8- rescaleIntercept=info.RescaleIntercept;
9- figure, imshow(ima, [0,255]);
10- [sz1,sz2]=size(ima);
11- for i=1:sz1
12-     for j=1:sz2
13-         ima(i,j)=ima(i,j)-rescaleIntercept;
14-     end
15- end
16- ima=ima*(1/rescaleSlope);
17- a = 0;
18- b=0;
19- for i=1:sz1
20-     for j=1:sz2
21-         a =a+i*ima(i,j);
22-         b = b+j*ima(i,j);
23-     end
24- end
25- Xcm=uint8(a/sum(sum(ima)));
26- Ycm=uint8(b/sum(sum(ima)));
27- for i=Xcm:-1:1
28-     if ima(i,Ycm)<(0.8*ima(Xcm,Ycm))
29-         break;
30-     end
31- end
32- R=0.8*double(Xcm-i);
33-
34- for i=1:sz1
35-     for j=1:sz2
36-         r=double((i-double(Xcm))^2+(j-double(Ycm))^2);
37-         if r>=R*R
38-             ima(i,j)=0;
39-         end
40-     end
41- end
42- max=0;
43- min=1000000000000;
44- for i=1:sz1
45-     for j=1:sz2
46-         if ima(i,j)>max
47-             max=ima(i,j);
48-             Xmax=i;
49-             Ymax=j;
50-         end
51-     end
52- end
53- for i=1:sz1
54-     for j=1:sz2
55-         if ima(i,j)>0
56-             if ima(i,j)<min
57-                 min=ima(i,j);
58-                 Xmin=i;
59-                 Ymin=j;
60-             end
61-         end
62-     end
63- end

```

```

64-     figure, imshow(ima, [0,255]);
65-     Radius=0.56433;
66-     Smax=0;
67-     Smin=0;
68-     K=0;
69-     L=0;
70-     for i=1:sz1
71-         for j=1:sz2
72-             r=double((i-double(Xmax))^2+(j-double(Ymax))^2);
73-             if r<=Radius*Radius
74-                 Smax=Smax+ima(i,j);
75-                 K=K+1;
76-             end
77-         end
78-     end
79-     for i=1:sz1
80-         for j=1:sz2
81-             r=double((i-double(Xmin))^2+(j-double(Ymin))^2);
82-             if r<=Radius*Radius
83-                 Smin=Smin+ima(i,j);
84-                 L=L+1;
85-             end
86-         end
87-     end
88-     figure, imshow(ima, [0,255]);
89-     SMAX=(Smax/K)
90-     SMIN=(Smin/L)

```

APPENDIX C: Κώδικας που αναπτύχθηκε μέσω MATLAB σύμφωνα με το AAPM 100 για την εύρεση του %GR

```

1- clear all;
2- clc;
3- disp('choose the first dicom image')
4- [file,filepath]=uigetfile({'*.dcm'}, 'Select Image');
5- filename1=strcat(filepath,file);
6- im=dicomread(filename1);
7- info = dicominfo(filename1);
8- rescaleSlope=info.RescaleSlope;
9- rescaleIntercept=info.RescaleIntercept;
10- [sz1,sz2]=size(ima);
11- for i=1:sz1
12-     for j=1:sz2
13-         ima(i,j)=ima(i,j)-rescaleIntercept;
14-     end
15- end
16- ima=ima*(1/rescaleSlope);
17- F1=0;
18- F2=0;
19- FE1=0;
20- FE2=0;
21- for i=((sz1/2)-10):((sz1/2)+10)
22-     for j=1:5
23-         FE1=FE1+ima(i,j);
24-         F1=F1+1;
25-     end
26- end
27-
28- for i=((sz1/2)-10):((sz1/2)+10)
29-     for j=sz2:-1:(sz2-5)
30-         FE2=FE2+ima(i,j);
31-         F2=F2+1;
32-     end
33- end
34- SFE1=FE1/F1;
35- SFE2=FE2/F2;
36- PE1=0;
37- PE2=0;
38- P1=0;
39- P2=0;
40- for i=1:5
41-     for j=((sz1/2)-10):((sz1/2)+10)
42-         PE1=PE1+ima(i,j);
43-         P1=P1+1;
44-     end
45- end
46- for i=sz1:-1:(sz1-5)
47-     for j=((sz2/2)-10):((sz2/2)+10)
48-         PE2=PE2+ima(i,j);
49-         P2=P2+1;
50-     end
51- end
52- SPE1=PE1/P1;
53- SPE2=PE2/P2;
54- a = 0;
55- b=0;
56- for i=1:sz1
57-     for j=1:sz2
58-         a =a+i*ima(i,j);
59-         b = b+j*ima(i,j);
60-     end
61- End

```

```

62- Xcm=uint8(a/sum(sum(ima)));
63- Ycm=uint8(b/sum(sum(ima)));
64-
65- for i=Xcm:-1:1
66-     if ima(i,Ycm)<(0.8*ima(Xcm,Ycm))
67-         break;
68-     end
69- end
70- R=0.8*double(Xcm-i);
71- for i=1:sz1
72-     for j=1:sz2
73-         r=double((i-double(Xcm))^2+(j-double(Ycm))^2);
74-         if r>=R*R
75-             ima(i,j)=0;
76-         end
77-     end
78- end
79- ima=reshape(ima,[sz1*sz2,1]);
80- ima(ima==0)=[];
81- S=mean(ima);
82- GR=((SFE1+SFE2)-(SPE1+SPE2))/(2*S)

```

APPENDIX D: Κώδικας που αναπτύχθηκε μέσω MATLAB για την προσομοίωση Monte Carlo της διάχυσης (έγρεση ιδιοτιμών και δεικτών διάχυσης)

```

1- clear all;
2- clc;
3- SNRinv=0.06666;
4- d1 = [1500e-6 0 0 200e-6 0 200e-6];
5- MCruns = 16384;
6-
7- bvecs=load('bvecs.bvec');
8- bvalues=load('bvalues.bval');
9- D1 = [d1(1) d1(2) d1(3);
10-       d1(2) d1(4) d1(5);
11-       d1(3) d1(5) d1(6)];
12- NbD=size(bvecs,2);
13- S1 = zeros(NbD,1);
14-
15- for i=1:NbD
16-     b=bvalues(i);
17-     x = bvecs(:,i);
18-     S1(i) = S0 * exp(- b*x'*D1*x);
19- end
20- SD = SNRinv*mean(S1(bvalues~=0));
21-
22- lamda=zeros(MCruns,3);
23- ad=zeros(MCruns,1);
24- md=zeros(MCruns,1);
25- rd=zeros(MCruns,1);
26- vr=zeros(MCruns,1);
27- fa=zeros(MCruns,1);
28- for p=1:MCruns
29-     S1_noisy = zeros(NbD,1);
30-     for i=1:NbD
31-         NoiseRE = normrnd(0,SD);
32-         NoiseIM =normrnd(0,SD);
33-         S1_noisy(i)=sqrt((NoiseIM^2)+((((S1(i))+ NoiseRE)^2)));
34-         S1_noisy(i)=real(S1_noisy(i));
35-     end
36-     y = log(S1_noisy);
37-     M = zeros(NbD,7);
38-     for i=1:NbD
39-         b = bvalues(i);
40-         x = bvecs(:,i);
41-         M(i,1) = -b*x(1)*x(1);
42-         M(i,2) = -b*2*x(1)*x(2);
43-         M(i,3) = -b*2*x(1)*x(3);
44-         M(i,4) = -b*x(2)*x(2);
45-         M(i,5) = -b*2*x(2)*x(3);
46-         M(i,6) = -b*x(3)*x(3);
47-     end
48-     M(:,7) = 1;
49-     Dvec = pinv(M)*y;
50-     D_est=[Dvec(1) Dvec(2) Dvec(3);
51-           Dvec(2) Dvec(4) Dvec(5);
52-           Dvec(3) Dvec(5) Dvec(6)];
53-
54-     S0_est=exp(Dvec(7));
55-     [V,L] = eig(D_est);
56-     lamda(p,1)=L(1,1);
57-     lamda(p,2)=L(2,2);
58-     lamda(p,3)=L(3,3);
59-
60-     ad(p)=L(3,3);

```

```

61-         rd(p)=( (L(2,2)+L(1,1))/2);
62-         vr(p)=( (L(1,1)*L(2,2)*L(3,3))/(( (L(1,1)+L(2,2)+L(3,3))/3)^3));
63-         fa(p)=(sqrt(1/2)*sqrt(((L(3,3)-L(2,2))^2)+((L(2,2)-L(1,1))^2)+((L(1,1)-
        L(3,3))^2))/sqrt(L(1,1)^2+L(2,2)^2+L(3,3)^2));
64-         md(p)=( (L(1,1)+L(2,2)+L(3,3))/3);
65-     end
66-     Lmean =1000000* mean(lamda,1)
67-     Lstd =1000000* std(lamda,0,1)
68-     ADmean = 1000000*mean(ad)
69-     ADstd= 1000000*std(ad)
70-     RDmean = 1000000*mean(rd)
71-     RDstd= 1000000*std(rd)
72-     FAmean = mean(fa)
73-     FAstd= std(fa)
74-     VRmean = mean(vr)
75-     VRstd = std(vr)
76-     MDmean = 1000000*mean(md)
77-     MDstd = 1000000*std(md)
78-     beep

```

APPENDIX E: Κώδικας που αναπτύχθηκε μέσω MATLAB για την προσομοίωση Monte Carlo της διάχυσης (έγερση ιδιοανυσμάτων και γωνιών κυρίου άξονα ελλειψοειδούς)

```

1- clear all;
2- clc;
3- SNRinv=0.1;
4- d1 = [1500e-6 0 0 200e-6 0 200e-6];
5- MCruns = 16384;
6- bvecs=load('bvecs.bvec');
7- bvalues=load('bvalues.bval');
8- D1 = [d1(1) d1(2) d1(3);
9-       d1(2) d1(4) d1(5);
10-      d1(3) d1(5) d1(6)];
11-
12- NbD=size(bvecs,2);
13- S1 = zeros(NbD,1);
14-
15- for i=1:NbD
16-     b=bvalues(i);
17-     x = bvecs(:,i);
18-     S1(i) = S0 * exp(- b*x'*D1*x);
19- end
20- SD = SNRinv*mean(S1(bvalues~=0));
21- theta1=zeros(MCruns,1);
22- theta2=zeros(MCruns,1);
23- theta3=zeros(MCruns,1);
24- adc1=zeros(MCruns,1);
25- adc2=zeros(MCruns,1);
26- adc3=zeros(MCruns,1);
27- for p=1:MCruns
28-     S1_noisy = zeros(NbD,1);
29-     for i=1:NbD
30-         NoiseRE = normrnd(0,SD);
31-         NoiseIM =normrnd(0,SD);
32-         S1_noisy(i)=sqrt((NoiseIM^2)+((((S1(i))+ NoiseRE)^2)));
33-         S1_noisy(i)=real(S1_noisy(i));
34-     end
35-
36- y = log(S1_noisy);
37- M = zeros(NbD,7);
38-     for i=1:NbD
39-         b = bvalues(i);
40-         x = bvecs(:,i);
41-         M(i,1) = -b*x(1)*x(1);
42-         M(i,2) = -b*2*x(1)*x(2);
43-         M(i,3) = -b*2*x(1)*x(3);
44-         M(i,4) = -b*x(2)*x(2);
45-         M(i,5) = -b*2*x(2)*x(3);
46-         M(i,6) = -b*x(3)*x(3);
47-     end
48-     M(:,7) = 1;
49-
50- Dvec = pinv(M)*y;
51- D_est=[Dvec(1) Dvec(2) Dvec(3);
52-        Dvec(2) Dvec(4) Dvec(5);
53-        Dvec(3) Dvec(5) Dvec(6)];
54-
55- S0_est=exp(Dvec(7));
56- [V,L] = eig(D_est);
57- vect1(p,1)=V(1,1);
58- vect1(p,2)=V(2,1);
59- vect1(p,3)=V(3,1);
60-

```

```

61-         vect2(p,1)=V(1,2);
62-         vect2(p,2)=V(2,2);
63-         vect2(p,3)=V(3,2);
64-
65-         vect3(p,1)=V(1,3);
66-         vect3(p,2)=V(2,3);
67-         vect3(p,3)=V(3,3);
68-
69-         theta1(p,1)=
    radtodeg(subspace([vect3(p,1);vect3(p,2);vect3(p,3)], [1;0;0]));
70-         theta2(p,1)=
    radtodeg(subspace([vect3(p,1);vect1(p,2);vect3(p,3)], [0;1;0]));
71-         theta3(p,1)=
    radtodeg(subspace([vect3(p,1);vect3(p,2);vect3(p,3)], [0;0;1]));
72-         adc1(p)=Dvec(1);
73-         adc2(p)=Dvec(4);
74-         adc3(p)=Dvec(6);
75-         adc(p)=(Dvec(1)+Dvec(4)+Dvec(6))/3;
76-     end
77-
78-     THETAxmean = mean(theta1)
79-     THETAxstd= std(theta1)
80-     THETAymean = mean(theta2)
81-     THETAystd= std(theta2)
82-     THETAzmean = mean(theta3)
83-     THETAzstd= std(theta3)
84-     figure,histfit(1000000*adc1)
85-     figure,histfit(1000000*adc2)
86-     figure,histfit(1000000*adc3)
87-     figure,scatter3(1000000*adc1, 1000000*adc2, 1000000*adc3)
88-     grid on
89-     beep

```

Βιβλιογραφία

- AAPM No.100. «ACCEPTANCE TESTING AND QUALITY ASSURANCE PROCEDURES FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING FACILITIES.» December 2010: 38.
- AAPM Report No.28. «QUALITY ASSURANCE METHODS AND PHANTOMS FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING.» May 1990: 12.
- Bennett A. Landman, Jonathan A.D. Farrell, Craig K. Jones, Seth A. Smith, Jerry L. Prince, Susumu Mori. «Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy, mean diffusivity and principal eigenvector measurements at 1.5T.» *ELSEVIER Inc*, 18 February 2007: 1134.
- Beran J et.al. *Long-Memory Processes: Probabilistic Properties and Statistical Methods*. Springer, 2013.
- C. Pierpaoli, P. Basser. «Toward a Quantitative Assessment of Diffusion Anisotropy.» *NRM 36*, 1996: 893-906.
- D. Jones, P. Basser. «Squashing Peanuts and Smashing Pumpkins: How Noise Distorts Diffusion-Weighted MR Data.» *Magnetic Resonance in Medicine 52*, 2004: 984-985.
- D.K. Jones. *Diffusion MRI: Theory, Methods and Applications*. New York: Oxford University Press, 2010.
- Gudbjartsson H, Patz S. «The Rician distribution of noisy MRI data.» *Magn Reson Med 34*, 1995: 910-914.
- J. Neumann, E.Wigner. «Ueber das Verhalten von Eigenwerten bei adiabatischen Prozessen.» 1929: 467-470.
- Jones D.K. «The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study.» *Magn. Reson Med. 51*, 2004: 807-815.
- L, Kaufman et.al. «Measuring signal-to-noise ratios in MR imaging.» *Radiology 173*, 1989: 265-267.
- Moseley et al. «Diffusion weighted MRI of anisotropic water diffusion in cat central nervous system.» *Radiology*, 1990: 176:439-450.
- P.Lax. *Eigenvalue level repulsion- Linear Algebra*. Wiley, 1996.
- Peter B. Kingsley. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. Wiley Periodicals Inc., 2015.
- Rayleigh J. W. S. *Theory of sound I*. 2nd edition. London: Macmillan, 1984.
- S. Mori. *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Edition edition. 1 τόμ. Baltimore, MD: ELSEVIER B.V, 2007.
- T.L. Chevert, D. I. Malyarenko, D. Newitt, X. Li, M. Jayatilake, A.Tudorica, A. Fedorov, R. Kikinis, T. Ting Liu, M. Muzi, J. Oborski, C. M. Laymon, X. Li, Y. Thmas, K. C. Jayashree, J. M. Mountz, P. E. Kinahan, D. L. Rubin, F. Fennesy, W. Huang,. *Errors in Quantitative Image Analysis due to Platform-Dependent Image Scaling*. Τόμ. 7. Translational Oncology, 2014.
- Tropp J. «Image brightening in samples of high dielectric constant.» *Magnetic Resonance 167*, 2004: 12-24.
- Yu-Chien et.al. «Quantitative Analysis of Diffusion Tensor Orientation: Theoretical Framework.» *Magnetic Resonance in Medicine 52*, 2004: 1146-1155.
- Αθανασία Καϊκά. «ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (DWI).» 12 Ιούλιος 2016: 138.
- Καλλιστής Νικόλαος. *Ανάπτυξη και Εφαρμογή Πρωτοκόλλων Διασφάλισης Ποιότητας στη Λειτουργική Μαγνητική Απεικόνιση (fMRI)*. Ιωάννινα: U.O.I, 2015.

- M. Neeman, J.P. Freyer, and L.O. Sillerud. A simple method for obtaining cross-term-free images for diffusion anisotropy studies in NMR microimaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 21(1):138–143, 1991.
- A. Ogura, K. Hayakawa, T. Miyati, and F. Maeda. Imaging parameter effects in apparent diffusion coefficient determination of magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*, 77(1):185–188, 2011.
- E. Perego, M. Rovaris, J.G. Hirsch, E. Pagani, A. Gass, P. Pouwels, S. Rosendaal, F. Barkhof, F. Agosta, D. Caputo, et al. Optimising diffusion measurements for large-scale, multicentre multiple sclerosis trials: a pan-european study. In *Journal of Neurology*, volume 255, pages 84–84. DR DIETRICH STEINKOPFF VERLAG PO BOX 10 04 62, D-64204 DARMSTADT, GERMANY, 2008.
- M. Perrin, C. Poupon, B. Rieul, P. Leroux, A. Constantinesco, J.F. Mangin, and D. LeBihan. Validation of q-ball imaging with a diffusion fibre-crossing phantom on a clinical scanner. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 360(1457):881–891, 2005.
- C. Pierpaoli, J. Sarlls, U. Nevo, P.J. Basser, and F. Horkay. Polyvinylpyrrolidone (PVP) water solutions as isotropic phantoms for diffusion MRI studies. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, volume 17, page 1414, 2009.
- D.K. Robinson P.R. Bevington. *Data reduction and error analysis for the physical sciences*. (2nd ed.). page 161–163, 1989.
- R. Rajeshkannan, S. Moorthy, K.P. Sreekumar, R. Rupa, and N.K. Prabhu. Clinical applications of diffusion weighted MR imaging: A review. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 16(4):705, 2006.
- S. Rogers. Polyfitweighted. 2006. URL <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/13520-polyfitweighted>.
- M. Rovaris, E. Judica, J. Sastre-Garriga, A. Rovira, M.P. Sormani, B. Benedetti, T. Korteweg, N. De Stefano, Z. Khaleeli, X. Montalban, et al. Large-scale, multicentre, quantitative MRI study of brain and cord damage in primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2008.
- P.S. Tofts, D. Lloyd, C.A. Clark, G.J. Barker, G.J.M. Parker, P. McConville, C. Baldock, and J.M. Pope. Test liquids for quantitative MRI measurements of self-diffusion coefficient in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(3):368–374, 2000.
- P.S. Tofts, S.C.A. Steens, M. Cercignani, F. Admiraal-Behloul, P.A.M. Hofman, M.J.P. van Osch, W.M. Teeuwisse, D.J. Tozer, J.H.T.M. van Waesberghe, R. Yeung, et al. Sources of variation in multi-centre brain mtr histogram studies: body-coil transmission eliminates inter-centre differences. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 19(4): 209–222, 2006.
- V. Tomar, A. Yadav, R.K.S. Rathore, S. Verma, R. Awasthi, V. Bharadwaj, B.K. Ojha, K.N. Prasad, and R.K; Gupta. Apparent diffusion coefficient with higher b-value correlates better with viable cell count quantified from the cavity of brain abscess. *American Journal of Neuroradiology*, 32(11):2120–2125, 2011.
- J.D. Trudeau, W.T. Dixon, and J. Hawkins. The effect of inhomogeneous sample susceptibility on measured diffusion anisotropy using NMR imaging. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 108(1):22–30, 1995.
- E.A.H. von dem Hagen and R.M. Henkelman. Orientational diffusion reflects fiber structure within a voxel. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(3): 454–459, 2002.

Διαδικτυακή Βιβλιογραφία:

http://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/jackson_mr_acceptance.pdf

<http://www.arpana.gov.au/RadiationProtection/BaseStationSurvey/spectra.cfm>

<http://www.techmind.org/gsm/>

<http://www.chebfun.org/examples/linalg/LevelRepulsion.html>

<http://www.diffusion-imaging.com/2014/04/from-diffusion-weighted-images-to.html>

<http://www.pas.rochester.edu/~rajeev/phy406/Symmetries10.pdf>

<https://www.mathworks.com/matlabcentral/mlc-downloads/downloads/submissions/23972/versions/22/previews/chebfun/examples/linalg/html/LevelRepulsion.html>

<https://www.mathworks.com/help/dsp/ref/dsp.colorednoise-class.html>