

Infarktialueen määrittäminen $T_{1\rho}$ -, T_{RAFF} - ja T_2 -relaksaatio- menetelmillä sekä gadolinium-myöhäistehostuman avulla

Elias Ylä-Herttuala

Pro gradu-tutkielma

Sovelletun fysiikan koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto, Sovelletun fysiikan laitos

7. joulukuuta 2015

Tiivistelmä

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Luonnontieteiden ja metsätieteiden tiedekunta, Sovelletun fysiikan koulutusohjelma, lääketieteellinen fysiikka

Elias Ylä-Herttuala: Infarktialueen määrittäminen $T_{1\rho}$ -, T_{RAFF} -, ja T_2 -relaksaatio-menetyksillä sekä gadolinium-myöhäistehostuman avulla

Pro gradu-tutkielma, 68 sivua

Tutkielman ohjaajat: Dos Timo Liimatainen, FT Jari Rautiainen, FM Hanne Hakkarainen

Joulukuu 2015

Avainsanat: Magneettikuvaus, sydänlihaksen infarktialue, $T_{1\rho}$, $T_{1\rho}$ -dispersio, $T_{\text{RAFF}2}$, $T_{\text{RAFF}4}$, T_2 , LGE

Sydän- ja verenkiertosairaudet ovat tänä päivänä yksi länsimaiden yleisimmistä kuolinsyistä. Sydän- ja verenkiertosairauksien havaitseminen ja määrittäminen on tärkeää siksi, että tällöin pystytään diagnosoimaan ne oikein sekä kehittämään uusia hoitoja sairauksiin. Magneettikuvaus ja siinä käytetyt kontrastiaineet antavat hyvät työkälyt sydän- ja verenkiertosairauksien havaitsemiseen. Gadolinium-pohjaiseen kontrastiaineeseen perustuva magneettikuvaus sopii parhaiten sekä akuutin että kroonisen sydänlihaksen infarktialueen tutkimiseen, koska sen avulla saadaan paras erotuskyky normaalin ja vaurioituneen kudoksen välille. Gadolinium-pohjaista kontrastiainetta ei kuitenkaan voi käyttää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska tällöin gadolinium ei pääse poistumaan elimistöstä, vaan aiheuttaa myrkytystilan oireita potilaalle. Tämän takia uusia sisäsyntyisiä magneettikuvauskontrasteja on kehitetty sydänlihaksen infarktialueen havaitsemiseen. Tämän tutkielman tarkoituksena on tutkia sisäsyntyisten magneettikuvauskontrastien kykyä havaita sydänlihaksen kontrastialue ja vertaa näitä löydöksiä gadolinium-pohjaisen kontrastiaineen avulla havaittuun sydänlihaksen infarktialueeseen. Sydänlihaksen infarktialueen arpikudoksen havaitsemiseen on sovellettu sisäsyntyistä $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikapainotteista magneettikuvausmenetelmää, jolla on aiemmin saatu aikaan koe-eläintutkimuksissa lähes yhtä hyvä kontrasti normaalin sydänlihaksen ja infarktialueen välille ja mitattu kooltaan yhtä suuri infarktialue kuin gadolinium myöhäistehostumalla. $T_{1\rho}$ -painotteista mag-

neettikuvausta on tutkittu muutamassa tutkimuksessa ihmispotilaiden sydänlihaksen infarktialueissa ja se on osoittautunut hyvin lupaavaksi kuvausmenetelmäksi infarktialueen havaitsemiseen ja sen koon määrittämiseen. $T_{1\rho}$ -painotteinen magneettikuvaus ei kuitenkaan ole vielä kliinisessä käytössä. Toinen sydänlihaksen infarktialueen tutkimiseen soveltuva magneettikuvausmenetelmä on T_2 -painotteinen magneettikuvaus, koska T_2 -painotteinen magneettikuvausmenetelmä on herkkä veden määrälle kudoksessa. Viimeaikoina on kehitetty uutta, pienempitehoista RF-pulssia käyttävä T_{RAFF} -painotteista magneettikuvausmenetelmää ja sillä on saatu lupaavat tulokset sydänlihaksen infarktialueen havaitsemisessa. T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän etuna $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmään on T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän pienempi energian absorptio kohdekudokseen sekä se on T_2 -relaksaatiomenetelmää parempi havaitsemaan hidasta molekulaarista liikettä.

Esipuhe

Tämä työ tehtiin biolääketieteen kuvantamisryhmässä A. I. Virtanen instituutissa, Itä-Suomen yliopistossa vuonna 2015.

Haluan kiittää ohjaajaani dosentti Timo Liimataista mahdollisuudesta tehdä tämä tutkimus. Lisäksi suuri kiitos kuuluu Hanne Hakkaraiselle, joka auttoi ja ohjeisti minua pitkin projektia. Projektissa oli paljon tehtävää, mutta sekä Timon että Hannen tietotaidon ja auttavaisuuden ansiosta niistä selvittiin. Hanne laittoi myös neulat hiirien häntiin, jotta pystyisin suorittamaan kontrastiainekuvauksen. Haluaisin kiittää myös Svetlana Laidista, joka suoritti taidokkaasti LAD-toimenpiteen hiirilleni. Lisäksi haluan kiittää kokonaisuudessaan tutkimusryhmäämme, johon kuuluu Timon ja Hannen lisäksi Muhammad Arsalan Khan. Jari Rautiaiselle myös kiitos tutkielman tarkastamisesta ja kommentoinnista.

Viimeisenä haluan kiittää perhettäni suuresta tuesta ja kannustuksesta opintojeni eteenpäin viemisessä. Erityiskiitos Salla Kuparille, jonka jokapäiväinen tuki ja avunanto on ollut korvaamatonta.

Elias Ylä-Herttuala
elias.yla-herttuala@uef.fi

Sisältö

1	Johdanto	1
2	Sydän	3
2.1	Sydämen rakenne	3
2.2	Sydänlihaksen iskemia ja infarkti	4
3	Teoria	6
3.1	Ydinmagneettinen resonanssi	6
3.2	Nettomagnetisaatio	7
3.3	Kuvan muodostus	10
3.4	Relaksaatio	12
3.4.1	Blochin yhtälöt	13
3.4.2	T_1	13
3.4.3	T_2	14
3.5	Pyörivä koordinaatisto	15
3.5.1	B_1 -magneettikenttä	16
3.5.2	$T_{1\rho}$ -relaksaatio	17
3.5.3	$T_{1\rho}$ -dispersio	18
3.5.4	T_{RAFF}	18
3.5.5	$T_{\text{RAFF}2}$	19
3.5.6	$T_{\text{RAFF}4}$	21
3.6	Kontrastiaineet	21
3.6.1	Gadolinium	22
3.6.2	Ensikierto-perfuusio	23
4	Sydämen magneettikuvaus	24
4.1	Sydämen toiminnallinen magneettikuvaus	24
4.2	Relaksaatiomenetelmät sydämen magneettikuvauksessa	25
4.2.1	T_2 -painotus	25
4.2.2	$T_{1\rho}$ -painotus	26
4.2.3	$T_{1\rho}$ -dispersio	27
4.2.4	T_{RAFF} -painotus	27

4.3	Sydämen kontrastiainetehosteinen magneettikuvaus	28
4.3.1	Gadolinium	28
4.3.2	Ensikierto-perfuusion käyttö sydänekuvantamisessa	29
5	Menetelmät	30
5.1	Mittaukset	30
5.1.1	Eläinmalli	30
5.1.2	Magneettikuvaus	30
5.2	Magneettikuvausmenetelmät	32
5.2.1	Pilottikuva	32
5.2.2	Toiminnallinen sydänekuvauus	33
5.2.3	T_2	34
5.2.4	$T_{1\rho}$	35
5.2.5	$T_{1\rho}$ -dispersio	36
5.2.6	T_{RAFF2}	36
5.2.7	T_{RAFF4}	37
5.2.8	FISP-keräyssekvenssin parametrit	37
5.2.9	B_1 -magneettikenttä	37
5.2.10	Ensikierto-perfuusio	38
5.2.11	LGE	38
5.3	Mittausten analysointi	39
5.3.1	Analysointi	39
5.3.2	Sydämen toiminnan määrittäminen	39
5.3.3	Virhearvojen määrittäminen	40
5.3.4	Tilastolliset menetelmät	40
6	Tulokset	41
6.1	Toiminnallinen sydämen magneettikuvaus	41
6.2	Relaksaatiomittausten tulokset	42
6.3	$T_{1\rho}$ -dispersio	45
6.4	T_{RAFF2}	46
6.5	T_{RAFF4}	47
6.6	T_2	47

6.7	B_1 -magneettikenttä	49
6.8	LGE	49
7	Pohdinta	52
8	Johtopäätökset	56

1 Johdanto

Magneettikuvaus (Magnetic Resonance Imaging, MRI) on yksi lääketieteellinen kuvausmenetelmä, jossa hyödynnetään voimakasta ulkoista magneettikenttää. Sen avulla saadaan informaatiota elimistön toiminnasta ja anatomiasta ilman ionisoivaa säteilyä. Anatomiset kuvat onnistuvat magneettikuvauksella erinomaisesti, sillä magneettikuvauksen erityisvahvuutena on hyvä pehmytkudoskontrasti. Elimistön pehmytkudos muodostuu pääasiassa vesi- ja rasvamolekyyleistä. Vesimolekyyli koostuu puolestaan kahdesta vetyatomista ja yhdestä happiatomista. Vetyatomi tunnetaan spin-puoli-hiukkasena ja vetyatomin energiatila jakautuu kahteen energiatilaan ulkoisessa magneettikentässä. Spin-puoli-hiukkasen virittyessä se siirtyy alemmalta energiatilalta ylemmälle, kun se vastaanottaa sähkömagneettista energiaa. Magneettikuvauksessa tämä energia annetaan ulkoisella ja lyhytaikaisella sähkömagneettisella radiotaajuisella pulssilla eli RF (Radio Frequency)-pulssilla. Ulkoisen radiotaajuuspulssin on oltava spin-puoli-hiukkasen resonanssitaajuualueella eli niin sanotulla Larmortaajuudella, jotta spin-puoli-hiukkanen virittyy. Kun RF-pulssi kytketään pois päältä, spin-puoli-hiukkasen viritystila purkautuu, jolloin spin-puoli-hiukkanen palaa ylemmältä energiatilalta alemmalle. Tämä energiatilan palautuminen havaitaan radiotaajuisena signaalina, magneettikuvaussignaalin eli ydinmagneettisena resonanssina (Nuclear Magnetic Resonance, NMR). Tyypillisessä magneettikuvauksessa signaali koostuu spin-puoli-hiukkasten takia pääasiassa kudoksen vesimolekyylien lähettämästä radiotaajuisesta signaalista. [1, 2]

Magneettikuvauksessa voidaan hyödyntää erilaisia menetelmiä, joiden muodostamistapa koostuu sekä sisäisistä että ulkoisista magneettikuvauskontrasteista. Sisäiset magneettikuvauksen kontrastimenetelmät hyödyntävät elimistön sisäisiä eli luonnollisia NMR-signaalilähteitä, kun ulkoisilla kontrastimenetelmillä muokataan kuvan kontrastia kontrastiaineen avulla. NMR-signaalien muodostamiin kuvauskontrasteihin liittyy NMR-signaalin relaksaatioaika. Relaksaatioaika tarkoittaa aikaa, joka kuuluu spin-puoli-hiukkasilta palautumiseen ylemmältä alemmalle energiatilalle eli termiseen tasapainotilaan. Kontrastiaineen tarkoituksena on muuttaa kuvattavan kohteen relaksaatioaikoja ja näin parantaa kuvan kontrastia. Relaksaatioajan mittaukseen ja

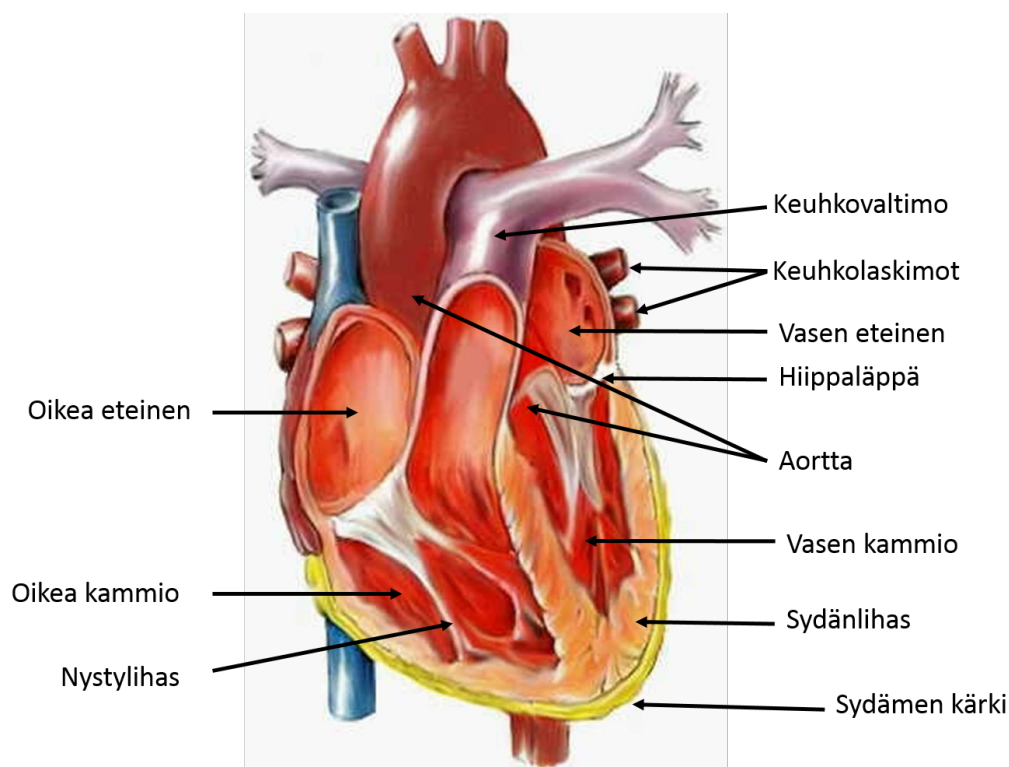
NMR-signaalin havaitsemiseen on magneettikuvauksessa useita eri menetelmiä. Sisäisiä magneettikuvauskontrasteja ovat esimerkiksi $T_{1\rho}$ -, T_{RAFF} - (Relaxation Along a Fictitious Field) ja T_2 -relaksaatiomenetelmät. Ulkosyntyinen magneettikuvauskontrasti on esimerkiksi myöhäistehostumakuvaus eli Late Gadolinium Enhancement (LGE), missä hyödynnetään gadolinium (Gd)-pohjaista kontrastiaainetta. Edellä mainittuja kuvausmenetelmiä käytetään sydänlihaksen infarktialueen kuvauksessa ja tutkimisessa. Sydänlihaksen infarktialueen varsinaisessa todentamisessa käytetään kliinisesti LGE-menetelmää [9, 19].

Tämän tutkielman tarkoitus on vertailla sydänlihaksen infarktialueen havaitsemista ja sen koon määrittämistä sisäsyntyisillä kontrastimenetelmillä ja gadolinium-pohjaisella kontrastiaineella. Tutkielma käsittelee luvussa 2 ensiksi sydämen anatomiaa ja fysiologiaa, jonka jälkeen siirrytään luvussa 3 magneettikuvauksen teoriaan, missä selitetään yleisesti NMR-signaalin syntyminen, sen paikantaminen ja magneettikuvien eri painotusten muodostuminen. Luvussa 4 kerrotaan eri kuvausmenetelmien perusteet ja niiden käyttäminen sydänlihaksen infarktialueen kuvauksessa. Näiden jälkeen luvussa 5 kuvaillaan koe-eläimillä suoritettut mittaukset sekä mitattuun dataan suoritettu data-analyysi. Tulokset esitellään luvussa 6 ja pohdinta luvussa 7. Lisäksi johtopäätökset ovat luvussa 8.

2 Sydän

2.1 Sydämen rakenne

Sydän on lihaseinämäinen verta pumpaava elin, joka ylläpitää verenkiertoa elimistössä. Sydän sijaitsee rintaontelossa, joka on vasemman ja oikean keuhkon välissä. Sydämen rakenteen leikkauskuva on esitettyä kuvassa (1). Sydämen leveä tyviosa osoittaa ylöspäin ja sydämen kärki osoittaa yleensä alaviistoon vasemmalle. Sydämen pumppaustoiminta ohjataan sähköisesti ja se toimii autonomisen hermoston avulla. Sydänlihaskoostuu sitkosmaisesti toisiinsa liittyneistä poikkijuovaisista sydänlihassoluista, joiden supistuminen on väsymätöntä. Sydänlihaksen ympärillä on sydänpussi (pericardium), jonka tehtävänä on kiinnittää sydän ympäröivään kudokseen sekä pitää nestettä sydänlihaksen ja sydänpussin välissä, jolloin sydämen liikekitka vähentyy. [44]



Kuva 1. Poikkileikkauskuva sydämen rakenteesta [47], [44]. Muokattu kuvasta AP Graphics Bank [47].

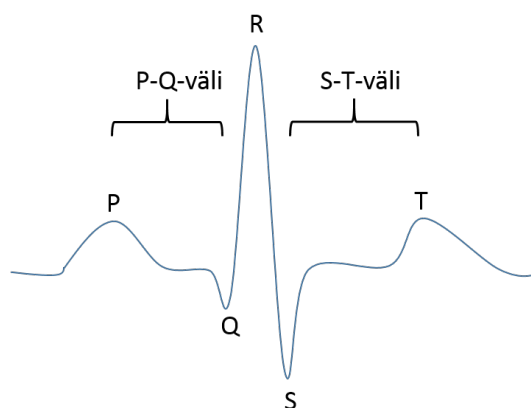
Sydänlihaksen sisällä sidekudoslevy muodostaa sydämen kaksi eteistä ja kaksi kam-

miota, jotka jaetaan vielä oikeaan ja vasempaan. Oikeaan eteiseen tulee hiilidioksidipitoinen veri elimistöstä ja oikea eteinen siirtää hiilidioksidipitoisen veren oikeaan kammioon, josta se kulkeutuu keuhkoihin keuhkovaltimoa pitkin. Keuhkoissa hiilidioksidi vapautuu verestä keuhkojen ilmaan sekä keuhkojen ilmasta siirtyy happea vereen laskimoiden ja valtimoiden paine-erojen takia. Happirikas veri palaa keuhkolaskimoa pitkin sydämen vasempaan eteiseen, josta se kulkeutuu vasempaan kammiioon. Vasemmasta kammiosta happirikas veri pumpataan aortan kautta elimistöön. Kammioiden sydänlihaseinämät ovat paksumpia kuin eteisten, koska kammioiden on pumpattava verta suurempaa painetta vastaan. Sydämessä on eteisten, kammioiden ja verisuonten välillä läppiiä, jotka mahdollistavat veren virtauksen vain yhteen suuntaan. Sydänlihaksella on myös oma verenkierto, josta huolehtivat aortasta lähtevät vasen etulaskeva sepelvaltimo, vasen kiertävä sepelvaltimo sekä oikea sepelvaltimo. [44]

Sydänsähkökäyrä eli elektrokardiogrammi (EKG) on sydämen sähköistä toimintaa kuvaava signaali, jossa esiintyvät P-, QRS- ja T-aallot (kuva 2). P-aalto kuvaa eteisten supistumisvaihetta ja QRS-kompleksi kuvaa kammioiden supistumisvaihetta, jossa Q, R ja S-piikit kuvaavat kolmea eri jännitepiikkiä (kuva 2). P-aallon ja QRS-kompleksin välillä on EKG-signaalissa tasainen P-Q-väli (kuva 2), koska tässä vaiheessa mikään sydämenosista ei liiku. QRS-kompleksin jälkeen tulee jälleen tasainen EKG-signaali eli S-T-väli (kuva 2), joka kuvaa kammioiden supistuksen jatkumista. Näiden vaiheiden jälkeen tulee T-aalto (kuva 2), joka kuvaa kammioiden lepovaihetta. Eteisten lepovaihetta ei erikseen EKG-signaalissa havaita, sillä lepovaihe tapahtuu kammioiden supistumisen aikana, jolloin kammioiden supistumissignaali peittää eteisten lepovaiheen signaalin. [44]

2.2 Sydänlihaksen iskemia ja infarkti

Sydän- ja verenkiertosairaudet ovat yksi länsimaiden asukkaiden yleisimmistä kuolin-
sivistä. Sydänlihaksen infarkti syntyy, kun happirikkaan veren pääsy sydänlihakseen estyy, jolloin hapettomassa ympäristössä sydänlihassolu vaurioituu tai jopa kuolee. Sepelvaltimot huolehtivat sydämen omasta verenkierrosta. Sepelvaltimon ahtauman



Kuva 2. EKG-signaali, jossa näkyvät P-aalto, QRS-kompleksi, T-aalto, P-Q-väli ja S-T-väli.

aiheuttaa yleensä sepelvaltimon sisäseinämään kertyvä LDL (low-density lipoproteiini), joka sisältää kolesterolia. Kertynyt LDL muodostaa pullistuman eli plakin sepelvaltimon sisäseinämään. Tämä plakki voi repeytyä, jolloin repeymän paikalle muodostuu verihiyytymä, joka äkillisesti tukkii sepelvaltimon. Tällaisesta valtimotaudista käytetään nimeä ateroskleroosi. Jos sepelvaltimot ahtautuvat, aiheutuu sydänlihassoluille hapenpuutetta, mikä puolestaan kerryttää aineenvaihdunnan tuotteita sydänlihakseen. Jos sepelvaltimon tukos on äkillinen eikä verenkierron sopeutumista ehdi tapahtua, seurauksena on sydänlihaksen infarkti sillä alueella, johon veri ei pääse kulkeutumaan. Kun sydänlihassolujen toiminta hapenpuutteen vuoksi loppuu, muodostuu sydänlihakseen tällöin ensin nekroosikudos, josta muodostuu arpikudos. Sydänlihasinfarkti saa joskus myös aikaan nystylihashasten repeytymisen, mistä seuraa hiippaläpän vuoto, joka puolestaan aiheuttaa sydämen vajaatoiminnan. Sydänlihaksen iskemia tarkoittaa sydänlihaksen pitkäaikaista hapenpuutetta, joka voi ilmetä rintakipuna ja sydänlihaksen infarktina [46]. [45]

3 Teoria

3.1 Ydinmagneettinen resonanssi

Spin-puoli-hiukkasen energiatila jakautuu kahtia alempaan ja ylempään energiatilaan ulkoisessa magneettikentässä. Boltzmannin jakauman mukaisesti, mitä korkeampi magneettikenttä, sitä suurempi populaatioero spin-puoli-hiukkasten energiatilojen välillä, jolloin suurempi magnetisaatio ja signaali-kohina-suhde saadaan mitattua. Täten magneettikuvauksessa suositaan yleensä korkeaa staattista magneettikenttää B_0 [26]. Spin-populaatioihin vaikuttaa myös elimistön lämpötila, koska elimistön termien energia on noin 10^5 kertaa suurempi kuin spin-populaatioiden välinen energiaero. Vetyatomille pätevät spinkvanttiluvut $-1/2$ ja $+1/2$ eli vetyatomin energiatila jakautuu näihin kahteen tilaan vetyatomin ollessa B_0 :n vaikutuksessa [26]. Virittyneiden ja ei-virittyneiden spin-populaatioiden välinen suhde saadaan laskettua yhtälöstä $(Nh\omega_0)/(4\pi kT)$, missä N on spin-populaation määrä, h on Planckin vakio, ω_0 on Larmor-taajuus, k on Boltzmannin vakio ja T on kudoksen lämpötila. Spin-populaatiot jakautuvat energiatiloilleen Boltzmannin-jakauman mukaisesti [27]. Boltzmannin-todennäköisyysjakauman avulla tiedetään, että virittyneiden spin-populaatioiden määrä ei-virittyneisiin spin-populaatioihin nähden on erittäin pieni. Jokaisessa elimistön moolissa on suurin piirtein Avogadron luvun verran kvantittuneita spin-puoli-hiukkasia. Tällöin spin-populaatioiden ero on riittävän suuri, jotta niiden tuottama magneettikuvaussignaali eli ydinmagneettinen resonanssi eli NMR-signaali voidaan havaita. [2]

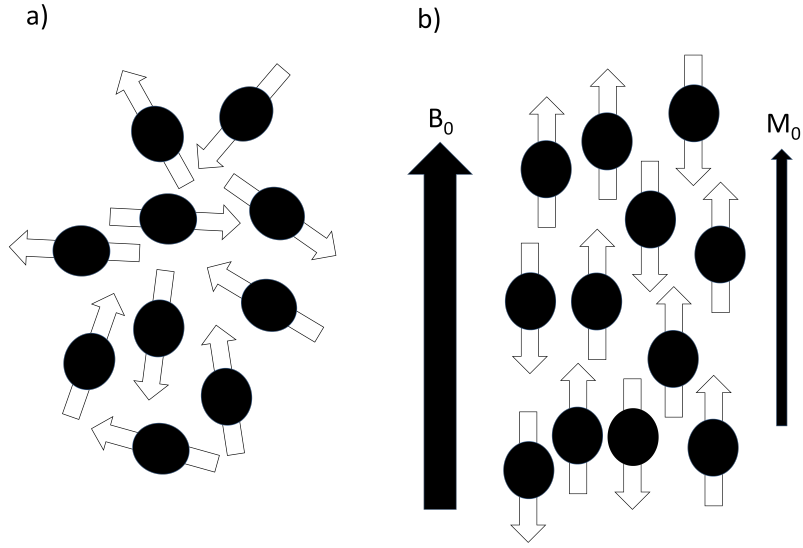
NMR-signaali syntyy, kun spin-populaatio viritetään alemmalta energiatilalta ylemmälle ja annetaan viritystilän palautua takaisin alemmalle energiatilalle. Spin-populaation viritys tapahtuu RF-pulssilla, jonka energia on saman suuruinen kuin alemman ja ylemmän energiatilan välinen energiaero. Viritystilän purkautuminen tuottaa samanenergisien radiotaajuisten NMR-signaalien kuin millä spin-populaatiota on viritetty eli energiantilojen välisen energiaeron suuruisen signaalin. Virityksen loputtua spin-populaatio palaa termiseen tasapainotilaan [1]. Terminen tasapainotila tarkoittaa spin-populaatioiden välillä molempiin suuntiin tapahtuvaa samansuuruisia energian vaihtoa. Viritystilän purkautuminen tunnetaan myös termillä relaksaatio.

NMR-signaalin havaitseminen tapahtuu sähkömagneettisen induktion avulla. Sähkömagneettinen induktio saadaan aikaan induktiosilmukalla eli kelalla. Johtimiin indusoituu sähkövirta ja jännite, kun muuttuva magneettikenttävuoto kulkee silmukan läpi. NMR-signaalin suuruus on verrannollinen kaavaan $(\gamma^3 B_0^2 \rho_0)/T$, missä γ on gyromagneettinen vakio, B_0 on ulkoisen magneettikentän voimakkuus, ρ_0 on resonoivien ydinten tiheys sekä T on kudoksen lämpötila. Kohteeseen lähetetyn radiotaajuuden pulssin teho on yleisesti noin 10^5 kertaa suurempi kuin vastaanotetun NMR-signaalin teho. Tämän takia NMR-signaalia on vahvistettava signaalin keräyksen jälkeen vahvistimilla. [2]

3.2 Nettomagnetisaatio

Magneettikuvauksen ideana on hyödyntää erittäin voimakasta B_0 :aa. Magneettikuvauksessa eri energiatiloihin jakautuneiden spin-puoli-hiukkasten voidaan ajatella toimivan sauvamagneetteina, jotka muodostavat oman magneettikentän ympärilleen pyöriessään oman akselinsa ympäri näytteessä. Magneettinen dipolimomenttivektori sisältää yhdistelmän sekä jakautuneen spin-puoli-hiukkasen ja B_0 :n välisestä vuorovaikutuksesta että jakautuneen spin-puoli-hiukkasen luomasta omasta magneettikentästä. Magneettisen dipolimomenttivektorin suunta on jakautuneen spin-puoli-hiukkasen akselin suuntainen eli se on kohtisuorassa jakautuneen spin-puoli-hiukkasen pyörimissuuntaa vastaan. Tällöin jakautunut spin-puoli-hiukkanen käyttäytyy samoin tavoin kuin kompassin magneettinen neula. Kuvassa (3) on esitetty jakautuneiden spin-puoli-hiukkasten ja niiden muodostamien magneettikenttien eli magneettisten dipolimomenttien käyttäytyminen näytteessä. Kuvan (3 a)-kohdassa spin-puoli-hiukkasten magneettikentät ovat järjestyneet satunnaisesti, kun taas kuvan (3 b)-kohdassa jakautuneiden spin-puoli-hiukkasten magneettikenttiin vaikuttaa voimakas B_0 , johon jakautuneet spin-puoli-hiukkaset järjestyvät B_0 :n suuntaisesti tai sitä vastaan. Jakautuneiden spin-puoli-hiukkasten magneettisten dipolimomenttivektoreiden vektorisummasta syntyy nettomagnetisaatio M_0 , joka on B_0 :n suuntainen. [2]

Määritellään B_0 siten, että se on laboratorikoordinaatistossa z -akselin suuntainen. Kuitenkaan M_0 ($=[M_{x0}, M_{y0}, M_{z0}]$) ei ole koskaan täsmälleen B_0 :n suuntainen, koska



Kuva 3. a) Spin-puoli-hiukkasten satunnainen järjestyminen, kun niihin ei vaikuta ulkoinen magneettikenttä. b) Spin-puoli-hiukkasten järjestyminen ulkoisen magneettikentän vaikutuksesta.

se pyörii eli prekessoi z -akselin ympärillä. M_0 :n prekessoinnin aiheuttaa vääntömomentti, joka syntyy spin-populaatioiden ja B_0 :n välisestä vuorovaikutuksesta. Näin ollen M_0 :lla on sekä z -akselin suuntaisia M_{z0} -komponentteja että sitä vastaan kohtisuoran xy -tason suuntaisia M_{x0} - ja M_{y0} -komponentteja. M_0 :n prekessointi tapahtuu taajuudella, johon vaikuttaa gyromagneettinen vakio ja B_0 :n voimakkuus. Prekessointitaajuutta kutsutaan Larmor-taajuudeksi ja se voidaan esittää Larmor-yhtälöllä

$$\omega_0 = -\frac{\gamma}{2\pi}B_0 . \quad (1)$$

Gyromagneettisen vakion ($\gamma/2\pi$):n arvoksi vetyatomille on mitattu 42,58 MHz/T. [2]

Magneettikuvauksessa M_0 :n lepoprekessointia häiritään poikkeuttamalla M_0 B_0 :n suunnasta RF-pulssin avulla, joka virittää Larmor-taajuudella olevat spin-populaatiot. Virityksestä seuraa M_0 :n kääntyminen xy -tasolle. Mitä enemmän spin-populaatioita virittyy, sitä enemmän M_0 alkaa kääntymään kohti $-z$ -akselin suuntaa xy -tason kautta. [2]

Yleisesti kohdistamalla M_0 :aan halutunlainen RF-pulssi, häiritään sen termistä tasapainotilaa, jolloin M_0 :sta muodostuu M ($=[M_x, M_y, M_z]$) eli M_0 ei ole enää alkutilan-

teen z -akselin ympärillä tapahtuvan prekessoinnin suuntainen. Magneettikuvauksen yleisimmät RF-pulssit ovat 90° - ja 180° -pulssit. Nämä nimitykset tulevat siitä, että 90° RF-pulssi kääntää M_0 :n 90° :n verran eli xy -tasoon ja 180° RF-pulssi 180° :n verran eli tilanteeseen $M \parallel -z$. 180° -pulssi tunnetaan myös nimellä inversiopulssi. [2]

Kohteen sisällä olevat erilaiset spin-populaatiojoukot ovat samassa vaiheessa, kun M saavuttaa xy -tason. Vaiheisuusero spin-populaatiojoukkojen välillä alkaa kuitenkin ajan funktiona kasvaa, koska jokaisella spin-puoli-hiukkasella on oma dipolimomenttikenttä eli jokaisella spin-puoli-hiukkasella on keskenään hieman erilainen pyörimisnopeus akselinsa ympäri, mikä vaikuttaa vierekkäisten spin-populaatiojoukkojen dipolimomenttikenttiin. Tästä seuraa se, että poikittainen magnetisaatio eli M_{xy} alkaa pientymään. Käytännössä spin-populaatiojoukkojen muodostamien magneettikenttien suunnat alkavat kääntyä vastakkain eli ne alkavat kumota toistensa vaikutuksen. [2]

Spin-puoli-hiukkasten muodostamat eri spin-populaatiojoukot alkavat palautumaan yksitellen termiseen tasapainotilaan eli alempaan energiatilaan 90° RF-pulssin jälkeen. M :n käyttäytymiseen tämä vaikuttaa siten, että M alkaa kasvamaan spiraalimaisesti laboratorikoordinaatistossa kohti z -akselin suuntaa. M :n spiraalimaisuus aiheutuu M :n prekessoinnista z -akselin ympärillä. Virittyneiden spin-populaatiojoukkojen palautuminen alemmalle energiatilalle saa aikaan radiotaajuisen signaalin, joka havaitaan sähkömagneettisena induktiona. Havaitusta NMR-signaalista käytetään termiä FID (Free Induction Decay), joka muodostuu spin-populaatiojoukkojen ydinmagneettisesta resonanssista ja z -akselin ympärillä tapahtuvasta prekessoinnista B_0 :n vaikutuksesta. Kelan avulla NMR-signaali muunnetaan sähkömagneettisesta radiotaajuisesta NMR-signaalista jännitteeksi. Magneettikuvauksessa puhutaan FID:n yhteydessä usein kai'usta eli echosta. Kaikuja pystytään muodostamaan spin-kaiku-sekvenssillä eli SE (Spin Echo) sekä kenttä-kaiku-sekvenssillä eli GE (Gradient Echo). Kaikujen muodostamisessa on se ero, että spin-kaiku-sekvenssissä tarvitaan ensiksi 90° RF-pulssi ja toiseksi 180° RF-pulssi, jolla poistetaan vaiheisuusero, mikä tuottaa itse kai'un. Kenttä-kai'ussa on hyvin samanlainen toimintaperiaate kuin SE:ssä eli epävaiheistus ja uudelleenvaiheistus, mutta nä-

mä tehdään magneettikenttägradienttipareilla eikä RF-pulsseilla kuten SE:ssä. GE:llä voidaan tyypillisesti tuottaa pienempi kaiku-aika kuin SE:lla. [2]

3.3 Kuvan muodostus

Magneetikuvauksen yksi tärkeimmistä tavoitteista on NMR-signaalin paikannus oikeaan paikkaan kuvauskohteessa. NMR-signaalin paikannus onnistuu kolmella erisuuntaisella kenttägradientillä, jotka luovat hetkellisiä ja paikallisia magneettikentän muutoksia. Nämä kenttägradientit ovat kohtisuorassa toisiaan vastaan ja niistä käytetään merkintöjä G_x , G_y ja G_z . Merkinnot ovat laboratoriokoordinaatiston mukaisia ja niistä käytetään virtuaalisia nimityksiä leike-, taajuuskoodaus-, ja vaihekoodausgradientti leikkeen sisäisessä koordinaatistossa. Kenttägradienttien toiminta perustuu siihen, että ne muodostavat omat, paikan funktiona muuttuvat magneettikentät sähkövirran avulla. Paikan funktiona muuttuva magneettikenttä saadaan muodostettua säätelemällä sähkövirran määrää kenttägradienttikelojen sisällä, jolloin kohteeseen saadaan asetettua resonanssitaajuus paikan funktiona. Matemaattisesti tämä esitetään yhtälön (1) avulla siten, että yhtälö (1) on muodossa $\omega_0(x) = \gamma B_0(x)$, missä x kuvaa x -akselin suuntaista paikkaa. Täten saadaan muodostettua lineaarisesti muuttuva epähomogeeninen magneettikenttä kuvauskohteen sisälle paikan funktiona. Tämä puolestaan aikaansaa lineaarisesti muuttuvan taajuuden paikan funktiona, jonka avulla NMR-signaali pystytään paikantamaan. [2, 6]

Valitaan nyt leikegradientti z -akselin suuntaiseksi eli B_0 :n suuntaiseksi. Leikegradientin avulla saadaan aikaan Larmor-taajuinen prekessointi halutussa leikkeessä. Kun leikegradientin päälle laittaminen ajoitetaan samaan aikaan RF-pulssin kanssa, niin halutussa kohdassa eli leikkeessä spin-populaatiot virittyvät. Ideana leikegradientilla on myös muodostaa kuvausleikkeeseen identtinen vaihe ja kääntökulma (Flip Angle). Matemaattisesti leikegradientin toiminta ilmoitetaan kaavalla $f(z) = f_0 + (\gamma/2\pi)G_z z$, missä $f_0 = (\gamma/2\pi)B_0$ on Larmor-taajuus, kun $z=0$. Näin ollen NMR-signaalia tulee vain halutusta leikkeestä, sillä leikkeen ulkopuolella ei teoriassa tapahdu Larmor-taajuisia prekessointia xy -tasossa. Kuvausleikkeen paksuus määräytyy viritettävän RF-pulssin taajuuskaistan leveydestä ja gradien-

tin voimakkuudesta. Tähän vaikuttavat RF-pulssin muoto ja kesto sekä leikegradientin amplitudin suuruus. RF-pulssin taajuuskaistan leveys lasketaan yhtälöllä $\Delta f \equiv BW_{RF} = (\gamma/2\pi)G_z\Delta z = (\gamma/2\pi)G_zTH$, missä on käytetty yleisesti sovitua ehtoa $\Delta z \equiv TH$, jossa TH on kuvausleikkeen paksuus [2]. [2, 6]

Kuvan muodostaminen leikkeestä onnistuu, kun Larmor-taajuutta muutetaan kuvauskohteen leikkeen sisällä. Valitaan nyt taajuuskoodausgradientin suunnaksi leikkeen kuvamatriisin x -akselin suunta eli horisontaalinen suunta. Taajuuskoodausgradientti muuttaa x -suunnassa Larmor-taajuuksien suuruutta, jonka seurauksena syntyy leikkeen kuvamatriisiin pystysarakkeita, joissa spin-populaatioilla on sama Larmor-taajuus. Taajuuskoodausgradientin aikana vastaanotetaan siis NMR-signaalia, joka sisältää kuvan paikkainformaation signaalin taajuusinformaatiossa. [2], [6]

Paikkainformaation selvittämiseksi viimeisessä suunnassa käytetään vaihekoodausgradienttia. Vaihekoodausgradientin suunnaksi valitaan leikkeen kuvamatriisin y -akselin suunta eli vertikaalinen suunta. Erona vaihekoodausgradientissa kahteen edelliseen on se, että vaihekoodausgradientti on päällä vain hetken aikaa. Vaihekoodausgradientti muuttaa spin-populaatioiden resonanssitaajuutta hetkeksi. Kun vaihekoodausgradientin kytketään pois päältä, niin vaihe-ero säilyy eri spin-populaatioiden välillä leikkeen kuvamatriisin vaakariviellä. Tällä tavoin syntyy samanvaiheiset spin-populaatorivit leikkeen kuvamatriisi. Spin-populaatorivien välinen vaiheisuusero kestää niin kauan, kun M_{xy} on olemassa. Vaihekoodausgradientin vaihekoodauksien lukumäärä vaikuttaa magneettikuvauksen kokonaisaikaan. Tämän voi nähdä kuvausajan kaavasta $T_{acq} = N_y TR$, missä N_y on vaihekoodausaskelien lukumäärä y -akselin suunnassa ja TR (Repetition Time) on magneettikuvaussekvenssin toisto-aika eli kahden eri RF-pulssin välinen aika [2]. [2, 6]

Magneettikuvaa muodostettaessa kerätään k -avaruus eli taajuus- ja vaihepohjainen datamatriisi, jonka muodostamiseen käytetään sekä taajuus- että vaihekoodausgradienttia. Kaksiulotteisen magneettikuvan muodostamiseen tarvitaan taajuuskoodausgradienttia, joka kerää k -avaruutta x -akselin suunnassa sekä vaihekoodausgradient-

tia, joka kerää k -avaruutta y -akselin suunnassa. Magneettikuvauksen yleisin tapa kerätä k -avaruus on kerätä ensiksi yksi x -akselin suuntainen rivi taajuuskoodausgradientin avulla. Tämän jälkeen NMR-signaalin vaiheisuus muutetaan vaihekoodausgradientin avulla kasvattamalla hieman vaihekoodausgradientin amplitudia, jolloin päästään seuraavalle k -avaruuden riville. Näitä vaiheita toistetaan niin kauan, kunnes k -avaruus on kokonaisuudessaan kerätty. Kolmiulotteisen magneettikuvan tapauksessa z -akselin suunta kerätään toisella vaihekoodausgradientilla. Matemaattisesti k -avaruuden keräystä eri ortogonaalisista suunnista merkitään $\Delta k_x = (\gamma/2\pi)G_x\tau_x$, $\Delta k_y = (\gamma/2\pi)G_y\tau_y$ ja $\Delta k_z = (\gamma/2\pi)G_z\tau_z$. Kerätty raakadata muutetaan taajuusavaruudesta käänteisellä Fourier-muunnoksella paikka-avaruuteen, toisin sanoen NMR-signaalin taajuus ja vaihe muutetaan kuvan spin-populaatiotiheydeksi [30]. [2]

Sähkömagneettisen induktion avulla havaittu NMR-signaali muutetaan ideaalisessa tapauksessa käänteisellä Fourier-muunnoksella

$$\rho(z) = \int s(k)e^{+i2\pi kz} dk , \quad (2)$$

missä $\rho(z)$ on kuva eli spin-populaatiotiheys ja $s(k)$ on kohteen spatiaalinen taajuussignaali. Yhtälö (2) muodostaa yksiulotteisen magneettikuvan. Yhtälön (2) avulla saadaan muodostettua sekä kaksi- että kolme-ulotteinen laskuoperaatio lisäämällä integraalisulkuja saman verran kuin muuttuvia ulottovuuksia eli taajuuspohjaisia muuttujia on. Nämä uudet ulottuvuudet ovat ortogonaalisia toisiinsa nähden. Yhtälössä (2) lasketaan jokaiselle k -avaruuden matriisipisteelle spin-populaatiotiheys. [2]

3.4 Relaksaatio

Relaksaatioaika on aika, joka kuluu kvanttuneiden spin-populaatioiden virityksestä niiden palautumiseen takaisin termiseen tasapainoon eli palautumiseen ylemmältä energiatilalta alemmalle. Yleisellä tasolla magneettikuvauksessa relaksaatioaika kuvaa kuinka kauan M :llä kuluu virittämisen jälkeen aikaa palautumiseen takaisin M_0 :n suuntaiseksi. M_{xy} - ja M_z -komponenttien relaksaatioaikoja voidaan tarkastella magneettikuvauksessa eri menetelmin. $T_{1\rho}$ - ja RAFF-relaksaatioajat kuvaavat puolestaan relaksaatioaikoja RF-pulssin aikana. [2]

3.4.1 Blochin yhtälöt

Matemaattinen M :n tarkastelu perustuu Blochin yhtälöihin. M :n käyttäytyminen staattisessa B_0 :ssa ja RF-pulssin vaikutuksen alaisena perustuu Blochin vektorimuotoiseen yhtälöön, joka on

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \frac{\gamma}{2\pi} \vec{M}_{os} \times (B_0 \vec{z} + B_1 \vec{x}) + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp, \quad (3)$$

missä M_{os} on M :n poikkeama (os=offset) ja M_\perp on M :n xy -tason yhdistelmän komponentti. Blochin yhtälö kuvaa yleisesti jakautuneen spin-puolihiukkasen käyttäytymistä relaksaation, RF-kentän ja poikkeamakentän vaikutuksessa. Yhtälö (3) voidaan jakaa osiin [1, 2] M :n eri komponenteille

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = \frac{M_z(t) - M_{z,0}}{T_1} - \frac{\gamma}{2\pi} B_1 M_y(t) \quad (4)$$

$$\frac{d\vec{M}_x}{dt} = -\frac{M_x(t)}{T_2} + (\omega_0 - \omega) M_y(t) \quad (5)$$

$$\frac{d\vec{M}_y}{dt} = -\frac{M_y(t)}{T_2} - (\omega_0 - \omega) M_x(t) + \frac{\gamma}{2\pi} B_1 M_z(t). \quad (6)$$

3.4.2 T_1

T_1 -relaksaatioaika kuvaa aikaa, joka M :llä kuluu B_0 :n suuntaiseen palautumiseen. T_1 -relaksaatio on spin-populaatioiden muodostamien hilojen (spin-lattice) välinen vuorovaikutus eli toisin sanoen T_1 -relaksaatio kuvaa spin-populaatioiden ja niiden ympäristön välistä energian vaihtoa. Yleisesti tiedetään, että jokaisella protonilla on omassa mikroympäristössään kudoksen sisällä ominainen T_1 -relaksaatioaika, johon vaikuttaa myös niiden ympäröivä mikroympäristö. Eli jokainen protoni omassa mikroympäristössään palautuu alemmalle energiatilalleen omalla nopeudellaan, mikä näkyy rekonstruoidussa magneettikuvassa intensiteettivaihteluna mahdollistaen kudosten erottelemisen. Intensiteettivaihteluun vaikuttaa T_1 -relaksaatioajan lisäksi myös spin-populaatioiden tiheys kuvauskohteessa. T_1 -relaksaatioaika riippuu myös B_0 :n suuruudesta, sillä se vaikuttaa spin-populaatioiden palautumisnopeuteen. [2]

M :n suuruus z -akselin suuntaan eli M :n pitkittäinen komponentti (M_z) määritellään kasvavan eksponentiaalisesti ajan funktiona, mikä saadaan differentiaaliyhtälön (4) ratkaisuna eli

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}), \quad (7)$$

missä t on kuvausaika, eli aika, jolloin $M_z(t)$:n amplitudi on mitattu, ja T_1 on kudoksen relaksaatioaika. Yhtälöstä (7) nähdään, että $M_z(t)$:n amplitudi, eli signaalin intensiteetti, palautuu eksponentiaalisesti ajan suhteen M_0 :n suuruiseksi, kun t lähestyy T_1 :stä. [2]

T_1 -relaksaatioaikaan vaikuttavat B_0 :n lisäksi myös kudoksen fysiologiset ominaisuudet, kuten esimerkiksi lämpötila ja viskositeetti. Lämpötilalla ei ole suurta merkitystä kuvauksen ja magneettikuvan muodostuksen kannalta *in vivo*-tutkimuksissa ja kliinisessä käyttöympäristössä, koska ruumiinlämmön oletetaan pysyvän mittauksen ajan vakiona. Viskositeetilla on puolestaan vaikutusta kuvaukseen ja magneettikuvan muodostukseen, koska se voi vaihdella kudosten välillä mittausten aikana suurestikin. [2]

Yksi T_1 -relaksaatioaikaa hyödyntävä kuvausmenetelmä on inversiosekvenssi eli IR (Inversion Recovery). Tärkeänä osana IR-menetelmää on inversioaika eli TI (Inversion Time), jonka aikana 180° RF-pulssin aiheuttaman epätasapainotilan johdosta spin-populaation pitkittäinen magnetisaatio palautuu. Jokaisella kudoksella on omanlaisensa T_1 -relaksaatioaika, jonka mukaan TI-aika määräytyy. Tällöin spinpopulaatioiden eri palautumisnopeuksista johtuen tulee kontrastiero optimaalisesti näkyviin magneettikuviin. Tällöin inversiosekvenssillä pystyy erinomaisesti kuvaamaan anatomisia piirteitä kohdekudoksessa. [2, 8]

3.4.3 T_2

T_2 -relaksaatioaika kuvaa aikaa, joka kuluu M :n xy -tason suuntaiseen eli poikittaisen M_{xy} -komponentin vaimenemiseen. T_2 -relaksaatiosta käytetään yleisesti termiä spin-spin-vuorovaikutus, koska spin-populaatiot prekessoivat eri taajuuksilla ja näin ollen niiden välille syntyy vaihe-eroa [41]. Vaihe-erojen syntyminen pienentää M_{xy} -komponentin pituutta, joten on luontevaa puhua M_{xy} -komponentin vaimenemisesta

eli T_2 -relaksaatiosta. Spin-spin-vuorovaikutuksessa vierekkäiset kvantittuneet spin-populaatiot vuorovaikuttavat toistensa kanssa, jolloin ne ovat herkkiä susceptibilitteeroille ja muille taajuuteen vaikuttaville muutoksille. Spin-populaatioita ympäröiviä muutoksia ovat esimerkiksi veden määrän muutokset kohdekudoksessa. T_2 -painotetussa magneettikuvauksessa käytetään yleensä pitkää TR:ää ja pitkää karkuaikaa TE:tä (Echo Time), koska tällöin kontrastissa on minimoitu T_1 -relaksaation vaikutus ja maksimoitu T_2 -relaksaatio. Tällöin muun muassa nesteet saadaan magneettikuvassa näkyviin kirkkaampana. T_2 -relaksaation mittaaminen eripituisilla TE-ajoilla soveltuukin hyvin sekä veden määrän että veden määrän muutoksen magneettikuvaukseen halutussa kuvauskohteessa. [2, 8]

M_{xy} -komponentin vaimentuminen saadaan ratkaisemalla yhtälöt (5-6) ja yhdistämällä ratkaisut $M_x(t) = M_x e^{-t/T_2}$ ja $M_y(t) = M_y e^{-t/T_2}$ yhdeksi M_{xy} -tason komponentiksi, saadaan xy -tason ratkaisuksi

$$M_{xy}(t) = M_0 e^{-t/T_2} , \quad (8)$$

missä T_2 on kudoksen xy -tason vaimenemisaika. Yhtälöstä (8) havaitaan, että $M_{xy}(t)$ pienenee eksponentiaalisesti ajan funktiona. [1, 2]

Yleisesti tiedetään, että $T_2 \leq T_1$. Tähän on syynä spin-populaatioiden muodostama magneettinen dipolimomentti, joka aikaansaa dipolaarisen magneettikenttämomentin, mikä taas muuttaa spin-populaatioiden pyörimisnopeutta [26]. T_2 -relaksaatioaikaan vaikuttaa kudostasolla B_0 :n voimakkuus, koska T_2 -relaksaatioaika on kääntäen verrannollinen B_0 :aan. [2]

3.5 Pyörivä koordinaatisto

Magneettikuvauksessa voidaan käyttää hyväksi pyörivää koordinaatistoa (x', y', z') tarkastelukoordinaatistona laboratoriokoordinaatiston sijaan, koska pyörivä koordinaatisto helpottaa NMR-signaalin matemaattista tarkastelua sekä auttaa visualisoimaan RF-pulssien vaikutusta magnetisaatioon. Yleensä magneettikuvauksessa pyörivän koordinaatiston tapauksessa hyödynnetään efektiivistä magneettikenttää \vec{B}_{eff} ,

jonka liikkeen mukana M joko pysyy (adiabaattisuusehto) tai ei pysy. Tällöin tarkkailija havaitsee olevansa paikallaan ja ympärillä oleva koordinaatisto pyörii hänen ympärillään Larmor-taajuudella, joka määritellään yhtälön (1) avulla. Pyörivän koordinaatiston vaikutus efektiiviseen magneettikenttään esitetään termillä $\Delta\vec{B}_p$ ja se muodostuu yhtälöstä

$$\Delta\vec{B}_p = \vec{B}_0 + \vec{B}_c , \quad (9)$$

missä \vec{B}_0 on ulkoisen magneettikentän suunta ja suuruus sekä \vec{B}_c on poikkeamakentän suunta ja suuruus Larmor-taajuisesta magneettikentän suunnasta ja suuruudesta. Larmor-taajuisessa poikkeamakentässä kuvataan pyörivän koordinaatiston pyörimistaajuutta. [2, 32]

3.5.1 B_1 -magneettikenttä

B_1 -kenttä tarkoittaa magneettikenttää, jonka RF-pulssi muodostaa kuvattavaan kohteeseen. B_1 -magneettikenttä koostuu kahdesta vektorista, jotka pyörivät vastakkaisiin suuntiin xy -tasossa. Toinen vektoreista pyörii samaan suuntaan kuin prekessioivat spin-populaatiot, mikä saa aikaan voimakkaan reaktion spin-populaatioissa. RF-pulssin on oltava hyvin lähellä Larmor-taajuutta. Yleisesti B_1 -magneettikentän mittauksessa mitataan radiotaajuisen RF-pulssin teho ja homogeenisuus kuvausleikkeessä. B_1 -magneettikentän mittaaminen on tärkeää siksi, että RF-kentän homogeenisuus kertoo kuinka luotettavia pyörivän koordinaatiston relaksaatiomittaukset ovat. Yleensä näiden mittausten ajatellaan olevan luotettavia, kun B_1 -magneettikenttä poikkeaa maksimissaan $\pm 10\%$ halutusta arvosta. RF-kentän homogeenisuuden mittaaminen tapahtuu esimerkiksi blokkipulsseilla, joiden amplitudia tai taajuutta ei muokata RF-pulssin aikana. Blokkipulssin pituuden kasvaessa havaittu NMR-signaali muuttuu kosinifunktion mukaisesti. Kosinifunktion taajuus on sama kuin B_1 -magneettikentän amplitudi, joten sovitettaessa B_1 -magneettikentän mittaukseen kosinifunktio, saadaan selville B_1 -magneettikentän amplitudi. Blokkipulssit sijoitetaan yleensä kuvaussekvenssin eteen. [37]

3.5.2 $T_{1\rho}$ -relaksaatio

Pyörivän koordinaatiston relaksaatio on RF-pulssin aikana tapahtuva relaksaatio. Pyörivän koordinaatiston relaksaatiomenetelmiä ovat muun muassa $T_{1\rho}$ -, $T_{2\rho}$ - ja RAFF-relaksaatio, joiden toiminta perustuu spin-lukko-menetelmään (Spin-Lock=SL). M :n palautuminen $T_{1\rho}$ -relaksaation aikana tapahtuu SL-RF-pulssin (SL-RF-pulssi=spin-lukko-RF-pulssi) eli efektiivisen RF-magneettikentän B_{eff} suuntaisena, jos ja vain jos M on ollut alunperin B_{eff} :n suuntainen. B_{eff} sisältää termit ΔB ja B_1 , missä ΔB tarkoittaa B_0 :n poikkeamakenttää eli poikkeavuutta Larmor-taajuisesta magneettikentästä. B_1 tarkoittaa magneettikenttää, joka muodostuu RF-pulsseista. B_{eff} :n suuruus on ΔB :n ja B_1 :n geometrinen summa ja se esitetään yhtälöllä

$$B_{\text{eff}} = \sqrt{(B_1)^2 + (\Delta B)^2} \quad [2, 32] \quad (10)$$

Erona $T_{1\rho}$ - ja $T_{2\rho}$ -relaksaatiomittauksilla on se, että $T_{1\rho}$ -relaksaatiomittauksen alussa pätee $B_{\text{eff},0} \parallel M$, kun taas $T_{2\rho}$ -relaksaatiomittauksessa $B_{\text{eff},0}$ on kohtisuorassa M :aa vastaan. $T_{1\rho}$ -relaksaatiomittauksen alussa M_0 käännetään z' -akselilta $x'y'$ -tasolle x' -suuntaisella RF-pulssilla (kuva 4). Kun M on $x'y'$ -tasolla, niin otetaan käyttöön uusi SL-RF-pulssi, joka on täsmälleen saman suuntainen kuin se suunta mihin M jää $x'y'$ -tasolla. SL-RF-pulssilla pidetään M :ta lukittuna $x'y'$ -tasolla halutun ajan. Kun M :ta on pidetty lukossa $x'y'$ -tasolla halutun ajan verran, niin SL-RF-pulssi kytketään pois ja M käännetään takaisin z' -akselin suuntaan 90° palautuspulssilla. [2, 32]

$T_{1\rho}$ -relaksaatioaika kuvaa aikaa, joka M :lla kuluu palautumiseen SL-RF-pulssin aikana B_{eff} :n suuntaisesti pyörivässä koordinaatistossa. $T_{1\rho}$ -relaksaatio kuvataan yhtälöllä

$$M_z(t) = M_0 e^{-\text{TSL}/T_{1\rho}} \quad (11)$$

missä TSL (Time of Spin Lock) on spin-populaatioiden lukitusaika ja $T_{1\rho}$ on M :n palautumisaika B_{eff} -suuntaan. TSL kertoo siis kuinka pitkän ajan SL-RF-pulssi on kytkettynä päälle ja M on lukittuna $x'y'$ -tasolle. Perinteisesti $T_{1\rho}$ -relaksaation mittaukseen käytetään vakioehtoista jatkuva-aaltoista RF-pulssia. Yleisesti tiedetään, että $T_{1\rho}$ -relaksaatioaika on joko pidempi tai yhtäsuuri kuin T_2 -relaksaatioaika, mutta lyhyempi kuin T_1 -relaksaatioaika. [2]

$T_{1\rho}$ -relaksaatioaikamenetelmä on spesifimpi molekulaariselle liikkeelle kuin T_2 -relaksaatioaikamenetelmä [10]. Tämä mahdollistaa $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikamenetelmän säätämisen oikeanlaiseksi halutulle kohdekudokselle, kun tiedetään kudoksen molekulaarisen liikkeen taajuus. Tällaista mahdollisuutta ei ole, kun käytetään T_2 -relaksaatioaikamenetelmää. [2]

3.5.3 $T_{1\rho}$ -dispersio

$T_{1\rho}$ -dispersiomenetelmässä muutetaan SL-RF-pulssien tehoja koskematta SL-RF-pulssien pituuksiin. Toisin sanoen $T_{1\rho}$ -dispersiomenetelmässä tutkitaan $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikaa eri SL-RF-pulssien tehon arvoilla eli voimakkuuksilla, jolloin saadaan lisätietoa molekyylien liikkeestä. Kun SL-RF-tehon arvo on 0 Hz, niin kyseessä on T_2^* -relaksaatio. Kasvattamalla SL-RF-tehon arvoa voimistuu $T_{1\rho}$ -painotus, jolloin voidaan muodostaa $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakuvaaja SL-RF-tehon funktiona. [35]

3.5.4 T_{RAFF}

Eräs pyörivän koordinaatiston kuvausmenetelmä $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmän lisäksi on RAFF. RAFF mittaa myös M :n palautumisaikaa pyörivässä koordinaatistossa RF-pulssin aikana. T_{RAFF} -relaksaation ominaisuutena on se, että T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmässä ei tarvitse kääntää M :ää ennen kuin se lukitaan kuten $T_{1\rho}$ -menetelmässä, vaan T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmässä pyöritetään koordinaatistoa B_{eff} :n mukana. T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmässä käytetään amplitudi- ja taajuusmoduloituja pulsseja. Amplitudi- ja taajuusmodulaatiopulssit muodostetaan rekursiivisesti sini- ja kosinifunktioiden avulla, kun koordinaation pyörittämiskertoja lisätään, koska rekursiofunktioilla muodostetaan aaltofunktioita, joilla lopullinen efektiivinen kenttä saadaan pysymään aikariippumattomana. Taajuusmodulaation avulla luodaan fiktiivinen kenttä pyörivään koordinaatistoon ja rekursiivifunktioiden avulla fiktiivinen kenttä saadaan uudelleen pyöritettäviin koordinaatistoihin. [43]

M seuraa läheisesti pyörivän koordinaatiston stationaarista B_{eff} -kenttää, joka on lineaarisesti aikariippuvainen ja sen kallistuskulmaa z' akselin suhteen merkitään α :lla.

Kun pyörimismuutossuhde on pieni eli $d\alpha/dt \ll B_{\text{eff}}$ (B_{eff} :n voimakkuus voidaan ajatella taajuutena), niin adiabaattisuusehto täyttyy eli M pysyy B_{eff} :n pyörimisliikkeen mukana. Kun adiabaattista ehtoa rikotaan esimerkiksi nopealla B_{eff} :n pyyhkäisyllä y' -akselin ympärillä, syntyy suuri fiktiivinen kenttäkomponentti $d\alpha/dt=C_1$ (kuva 4). [43]

T_{RAFF} -relaksaatioaika eroaa T_1 -, T_2 - ja $T_{1\rho}$ -relaksaatioajoista, mikä perustuu ainakin osittain dipolaaristen molekyylien käyttäytymiseen. T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän etu on pienempi vaatimus kohteeseen lähetettävästä RF-tehosta, kun sitä verrataan $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmän RF-tehoon. Nyt B_{eff} pidetään vakiona, jolloin T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmässä amplitudi on pienempi kuin SL-pulssin amplitudi. Lisäksi kun pyörimiskertojen määrä kasvaa, niin amplitudin suuruus pienenee. Tämä on tärkeä etu, sillä RF-pulssin virittäessä spin-populaatioita, lämmitää RF-pulssi samalla kohdekudosta tuomalla kudokseen lisäenergiaa. Tämän takia T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän SAR (Specific Absorption Rate)-arvot, jotka kuvaavat kudoksen RF-pulssin lämmittävää vaikutusta, ovat pienempiä kuin $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmällä. [36, 42, 43]

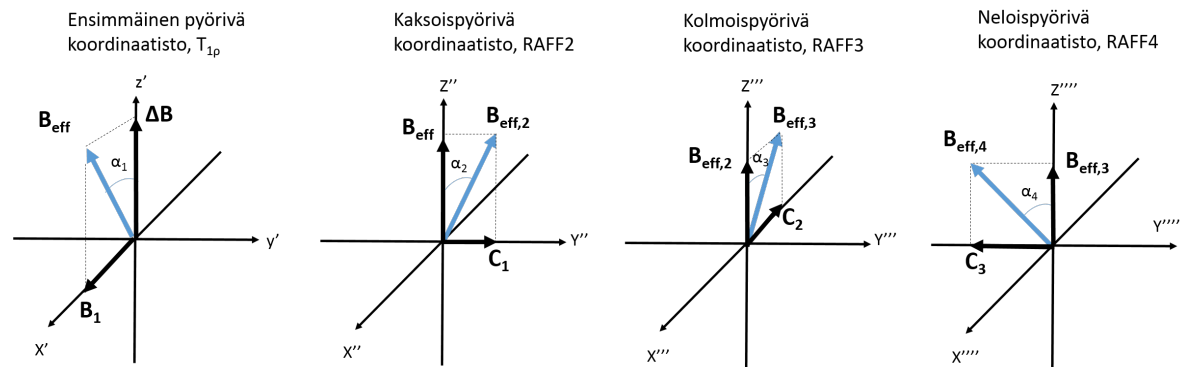
Yleisesti pyörivän koordinaatiston oletuksena on se, että sen avulla tuotettujen relaksaatiomenetelmien NMR-signaalien sisältämä tieto kuvaa herkemmin kahden vierekkäisen spinpopulaation eroavaisuudet kuin perinteiset relaksaatiomenetelmät. Tällaisia ovat esimerkiksi vesimolekyylien ja hyvin järjestäytyneiden proteiinien sisältämät spin-populaatiot, koska ne aiheuttavat kudokseen dipolaarisen ilmiön ja vaihtovuorovaikutuksen kvantittuneiden spin-populaatioiden välille. [36, 43]

3.5.5 $T_{\text{RAFF}2}$

Kuvauskohteeseen alkaa muodostumaan $x'z'$ -pyörimistasolle magneettikenttä $B_{\text{eff},2}$ eli toisen pyörivän koordinaatiston efektiivinen kenttä, kun B_{eff} -kenttää pyöritetään $x'z'$ -tasossa. Koordinaatiston pyörimisnopeus eli taajuuspyyhkäisy muodostaa fiktiivisen kenttäkomponentin C_1 :n kaksoispyörivässä koordinaatistossa eli toiseen kertaan pyöritetyssä koordinaatistossa (kuva 4). $B_{\text{eff},2}$:n amplitudi esitetään vektorisummalla

$$B_{\text{eff},2} = \sqrt{(B_{\text{eff}})^2 + (C_1)^2} . \quad (12)$$

Nyt B_{eff} ja M alkavat pyörimään $B_{\text{eff},2}$:n ympäri. $B_{\text{eff},2}$:n suuruus riippuu siis sekä B_{eff} :stä että C_1 :stä, jolloin $B_{\text{eff},2}$:n amplitudia ja orientaatiota voidaan muuttaa muuttamalla B_{eff} :n ja C_1 :n arvoja. Koordinaatistoa on pyöritetty siis siten, että y' -akseli pysyy paikoillaan, jolloin on voimassa $y'' = y'$ (kuva 4). Tämä tarkoittaa sitä, että uudessa pyöritetyssä koordinaatistossa on y' -akseli samassa suunnassa ja orientaatioissa kuin edellisessä pyöritetyssä koordinaatistossa. Nämä koordinaatistopyöriytykset eli muunnokset on rakennettu yksinkertaistamaan tilannetta, koska efektiivisten ja fiktiivisten kenttäkomponenttien amplitudit pysyvät stationaarisina koordinaatiston viimeisessä pyörittämiskerrassa (T_{RAFF2} :n tapauksessa: B_{eff} ja C_1). Tällä tavoin syntyy T_{RAFF2} -relaksaatiomenetelmä, jonka avulla pystytään tutkimaan miten fiktiivinen kenttä vaikuttaa relaksaatioon. T_{RAFF2} -relaksaatioaika mittaa siis aikaa, joka kuluu M :n palautumiseen fiktiivisessä magneettikentässä kaksoispyörivässä koordinaatistossa. [36, 43]



Kuva 4. Pyörivän koordinaatiston pyörittämisperiaate. Ensimmäinen pyörivä koordinaatisto kuvaa $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmän poikkeumaresonanssin spinlukkua. Kaksoispyörivässä koordinaatistossa pyöriminen tapahtuu siten, että y' -akseli pysyy paikoillaan, jolloin on voimassa $y'' = y'$, jossa uusi efektiivinen kenttä $B_{\text{eff},2}$ on stationaaristen B_{eff} - ja C_1 -kenttäkomponenttien vektorisumma, missä fiktiivinen kenttäkomponentti C_1 muodostuu taajuuspyyhkäisystä. Vastaavasti muodostuu kolmois- ja neloispyörivä koordinaatisto.

3.5.6 T_{RAFF4}

Jatkamalla pyörivän koordinaatistojen muunnosta ensiksi x'' :n ympäri ja sitten y''' :n ympäri, muodostetaan T_{RAFF4} -relaksaatiomenetelmä. T_{RAFF4} -relaksaatiomenetelmän stationäärisenä akselina toimii $y'''=y''''$ (kuva 4). Muuten T_{RAFF4} -relaksaatiomenetelmässä on sama toimintaperiaate kuin T_{RAFF2} -relaksaatiomenetelmässä. T_{RAFF4} -relaksaatiomenetelmän efektiivisen kentän merkintänä käytetään $B_{\text{eff},4}$ (kuva 4). Kasvattamalla koordinaatistomuunnosten määrää saadaan kasvatettua fiktiivisen kentän suuruutta, mikä johtaa fiktiivisen kentän komponentin osuuden kasvamiseen efektiivisessä kentässä [43]. [36]

3.6 Kontrastiaineet

Kontrastiaineet muodostuvat ferro- ja paramagneettisista yhdisteistä eli ne muuttuvat magneettisiksi, kun ulkoinen magneettikenttä vaikuttaa niihin. Ferro- ja paramagneettiset yhdisteet aiheuttavat kohdekudoksessa myös magneettikentän epähomogeenisuutta, mikä taas aikaansaa kontrastivaihtelua kudosten välillä. Kontrastiaineilla saadaan yleensä tuotettua spesifimpiä magneettikuvia kuin sisäsyntyisillä kontrastimenetelmillä, sillä kontrastiaineet lyhentävät T_1 - ja T_2 -relaksaatioaikoja, jolloin niiden avulla saadaan kontrastieroja kasvatettua kohdekudoksessa. Yleisimpiä käytettyjä kontrastiaineita magneettikuvauksessa ovat esimerkiksi gadolinium ja rautanopartikkelit. [8]

Kontrastiaineiden aiheuttama relaksaatio voidaan kuvata niin sanotun pallorelaksaaation avulla. Pallorelaksaaatiossa voi olla kyse joko sisäisestä tai ulkoisesta pallorelaksaaatiosta. Sisäisessä pallorelaksaaatiossa kompleksimolekyylit (kontrastiainekompleksi) rakennetaan siten, että kohdekudoksen solunulkoisen nesteen protonit pääsevät hyvin lähelle vaikuttavaa ionia tai yhdistettä. Ulkoisesta pallorelaksaaatiosta puhutaan silloin, kun kompleksimolekyylin pinnalla on vaikuttava ioni tai yhdiste, jolloin solun ulkoisen nesteen protonit pääsevät vuorovaikuttavat ionien ja yhdisteiden kanssa. Jos sisäinen ja ulkoinen pallorelaksaaatio tapahtuvat yhtä aikaa, niin tällöin niiden summasta muodostetaan kokonaisrelaksaatio. [28]

3.6.1 Gadolinium

Gadolinium (Gd) on elimistön lämpötiloissa myrkyllinen paramagneettinen alkuaine, jonka järjestysluku on 64. Gd liitetään ulkoiseen kelaattimolekyyliin eli kompleksiin, jotta Gd:n myrkyllisyys lieventyisi [8]. Kompleksi rakennetaan niin, että kohdekudoksen protonit pääsisivät mahdollisimman helposti lähelle Gd-ionia. Gd:n vaikutus T_1 -relaksaatioaikaan perustuu siihen, että Gd-kompleksi päästää kohdekudoksen protonit hyvin lähelle Gd-ionia eli kontrastiaineen pääpaino on sisäisessä pallorelaksatioissa. Gd vaikuttaa kohdekudoksen protonien magneettikenttään ja siten relaksaatioaikaan, mikä taas saa aikaan kontrastin muutoksen magneettikuvassa verrattuna magneettikuvaan, jossa ei ole Gd-kontrastiainetta. Gd-kompleksilla on erittäin hyvä liikkuvuus elimistön sisällä, se on hyvin epäspesifinen ja se kerääntyy solunulkoiseen nesteeseen. Gd-kompleksi injektoidaan elimistöön joko suoraan laskimoon, vatsaontelon sisään tai sen voi ottaa myös suun kautta nieltynä. Gd-kompleksi poistuu pääosin elimistöstä vuorokauden sisällä munuaisten kautta [8]. Mikäli Gd ei poistu elimistöstä, esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnan seurauksena, saattaa Gd erkaantua kompleksistaan ja aiheuttaa myrkytystilan elimistöön [8]. Gd-kompleksia annetaan yleensä 0,1 mmol/kg potilaskuvauksissa [8]. [3]

Sydänlihaksen infarktialueen magneettikuvauksessa käytetään yleisesti Gd-pohjaista kontrastiainetta, koska Gd-kompleksi lyhentää T_1 - ja T_2 -relaksaatioaikoja [8]. Gd-kompleksin suurin hyöty tulee voimakkaasta T_1 -relaksaatioajan lyhentämisestä, jolloin se sopii sydänlihaksen infarktialueen anatomiseen kuvaukseen, koska Gd-kompleksi kerääntyy infarktialueelle, mutta huuhtoutuu pois normaalista sydänlihaksesta [8]. Gd-kompleksin aikaansaama voimakas T_1 -relaksaatioaikojen lyhentyminen havaitaan T_1 -painotteisessa magneettikuvassa NMR-signaalin intensiteetin kasvuna eli lisääntyneenä kirkkautena [3].

3.6.2 Ensikierto-perfuusio

Kontrastiainetehostetussa sydämen magneettikuvauksessa kuvataan yleensä myös first pass perfusion eli ensikierto-perfuusio. Ensikierto-perfuusiolla kuvataan kontrastiaineen ensimmäinen kulkeutuminen sydänlihakseen. Perfuusion mittaamisen lähtökohtana on ottaa monta T_1 -painotteista magneettikuvaa nopeasti peräkkäin. Signaali-intensiteetin kasvu eli T_1 -relaksaatioajan lyheneminen merkitsee Gd:n määrän kasvua sydänlihaksessa. Perfuusiokuvaus vaatii magneettikuvilta hyvää aikaresoluutiota, paikan täsmällisyyttä, spatiaalista peittoa, signaali-intensiteetin lineaarinen vaikutus kontrastiaineen vaikutuksesta sekä kuvanlaatua. Aikaresoluutiolla tarkoitetaan kahden samasta kohdasta kerätyn magneettikuvan välistä aikaa, jolloin pystytään vertaamaan Gd:n liikettä sydänlihakseen signaalin intensiteetin avulla. Paikan täsmällisyydellä tarkoitetaan paikkaa, josta kaikki T_1 -painotetut magneettikuvat otetaan, pysyy kokoajan samana. Spatiaalinen peitto puolestaan tarkoittaa sitä, että koko kohdekuodos saadaan katettua kaikissa magneettikuvissa. Lineaarisuus tarkoittaa kontrastiaineen ja signaali-intensiteetin välisen yhtäläisyyden lineaarisuutta. Näin magneettikuvien avulla pystytään vertaamaan signaalin intensiteetin arvon käyttäytymistä ajan funktiona. [40]

4 Sydämen magneettikuvaus

4.1 Sydämen toiminnallinen magneettikuvaus

Sydämen toiminnallisessa magneettikuvauksessa on tarkoituksena kuvata tietyn paksuisilla leikkeillä koko sydän. Jokainen kuvattu leike sisältää yhden kokonaisen sydämen toimintakierron. Sydämen toimintakierto eli sykli sisältää vaiheet diastoleisovoluminen, kontraktio-systolinen, ejektio-isovoluminen ja relaksaatio-diastole [44]. Tärkeimmät vaiheet näistä ovat diastole ja systolinen ejektio eli systole [44]. Diastole tarkoittaa kammioiden täyttymisvaihetta eli lepovaihetta ja systole kammioiden tyhjentymisvaihetta eli supistumisvaihetta. Sydämen toiminnallisessa magneettikuvauksessa käytetään niin sanottua liikemoodia, jolla pystytään kuvaamaan helposti yksi sydämen sykli diastolesta systoleen ja takaisin diastoleen. Sydämen toiminnallinen magneettikuvaus aloitetaan ottamalla ensimmäinen leike sydämen kärjestä edeten leikkeen paksuuden verran kerrallaan ylöspäin kohti aorttaa, kunnes koko sydän on kokonaan kuvattu. Leikkeiden kuvausjärjestys voi olla myös päinvastainen eli leikkeiden kuvaus voidaan aloittaa aortasta ja lopettaa sydämen kärkeen. Sydämen toiminnallisten magneettikuvien avulla voidaan laskea sydämen toimintaa kuvaavia parametreja, kuten ejektiofraktio EF (Ejection Fraction) eli vasemman kammion iskutilavuuden osuus vasemman kammion lepotilavuudesta, vasemman kammion tilavuus lepo- ja supistusvaiheessa, iskutilavuus, minuuttitilavuus sekä sydänlihaksen paksuus. Vasemman kammion tilavuus saadaan laskettua kertomalla yhden kuvaleikkeen vasemman kammion pinta-ala pikselin paksuudella, suorittamalla jokaiselle kuvaleikkeelle sama laskutoimitus ja lopuksi yhdistämällä tilavuudet toisiinsa. [8]

Sydämen toiminnallisen magneettikuvauksen liikemoodi muodostuu siten, että siinä muodostetaan tietty määrä magneettikuvia ja niiden määrä riippuu sydämen sykkeestä, joka saadaan EKG-signaalista. Liikemoodissa kerätään yhden sydämen syklin aikana kaikista sydämen syklin vaiheista tietty määrä k -avaruuden rivejä [33]. k -avaruuksien keruu jatkuu samasta kohtaa, kun seuraava sydämen sykli osuu taas kohdalleen [33]. [8]

Sydämen magneettikuvaus on haastavaa, sillä sydän liikkuu koko kuvauksen ajan

ja se sijaitsee keuhkojen välissä, jolloin myös hengityслиike aiheuttaa haasteita. Ongelmat ratkaistaan tahdistamalla magneettikuvaus sydämen ja hengityksen rytmiin. Tahdistus onnistuu tahdistamalla kuvaus EKG:n ja hengityслиikkeen mukaan. EKG-tahdistuksen avulla onnistutaan kuvaamaan sydän aina oikealla hetkellä sydämen sykliä. Hengitystahdistuksen avulla onnistutaan välttämään hengityслиikkeen tuottamat liikeartefaktat magneettikuvaan. [8]

T_1 -painotteisella kuvauksella saadaan aikaan hyviä anatomisia magneettikuvia sydämestä ja T_2 -painotteisella kuvauksella voidaan arvioida veden määrää sydänlihaskudoksessa. Sydämen magneettikuvaus aloitetaan testikuvilla eli pilottikuvilla, joilla saadaan magneettikuvauksen geometria sellaiseksi, että toiminnalliset ja painotetut magneettikuvat on mahdollista ottaa kohtisuorassa vasemman kammion pitkää akselia vastaan eli niin sanotun lyhyen akselin magneettikuvina. Sydämen toiminnallisella kuvausmenetelmällä otetaan nopeasti monta T_1 -painoitteista magneettikuvaa peräkkäin siten, että magneettikuvat sisältävät yhden kokonaisen sydämen syklin. [8]

Sydämen toiminnallisista magneettikuvista pystytään luomaan animaatio, josta voidaan tarkastella sydämen liikettä ja miten sydän kokonaisuudessaan toimii. Luodusta animaatiosta pystytään erottamaan sydänlihaksen infarktialue. Sydämen toiminnallisia magneettikuvia verrataan LGE-kuviin, joissa näkyvät sydänlihaksen infarktialueiden paikka ja koko, jolloin saadaan laajamittainen informaatio sydämen toiminnasta ja infarktialueen vaikutuksesta sydämen toimintaan. [8]

4.2 Relaksaatiomenetelmät sydämen magneettikuvauksessa

4.2.1 T_2 -painotus

T_2 -painotetuista magneettikuvista lasketuista T_2 -relaksaatioaikakartoista voidaan arvioida veden määrää sydänlihaksessa. T_2 -painotetut relaksaatiomenetelmät ovat erittäin hyviä määrittämään reversiibelit eli palautuvat sydänlihaskudon vauriot, koska palautuvissa kudonvaurioissa esiintyy vettä huomattavasti normaalia tilannetta enemmän. Tällaisia palautuvia sydänlihaskudonvaurioita ovat muun muassa erilaiset sydänlihastuleh-

dukset ja akuutit sydänlihaskemiat. Palautuvien kudosaaurioiden peruspiirteenä on lisääntynyt vapaan veden määrä kudoksessa, mikä näkyy kirkkaana T_2 -painotetuissa magneettikuvissa, koska vapaalla vedellä on pidempi T_2 -relaksaatioaika kuin sydänlihaksella [15]. T_2 -painotuksen tuottama veden kirkkaus perustuu T_2 -relaksaation signaalin intensiteetin ja kudoksen protonitiheyden lineaariseen yhdistelmään. Näiden ominaisuuksien arvot vaihtelevat kudosauriassa, koska veden liike solujen sisään ja solujen ulkoiseen nesteeseen vaihtelee. Toinen tekijä ominaisuuksien vaihteluun on proteiinimolekyyleistä dissosioituvat vesimolekyylit. Tämä tapahtuma aikaansaa vapaan veden määrän lisääntymisen vauriokudoksessa. Sydänlihaskemiassa lihassolujen solukalvo antaa ionien kulkeutua lävitseen helpommin [16]. Tämä aiheuttaa kontrastimuutoksen magneettikuvaan, koska elimistö pyrkii korjaamaan iskeemisen vaurion lisäämällä veden määrää solun ulkoisessa tilassa [16]. Mikrovaskulaarinen tukkeutumisalve infarktialueella aiheuttaa T_2 -relaksaatioajan lyhenemisen, koska mikrovaskulaarisella tukkeutumisalveella esiintyy usein verenvuotoa, mikä aiheuttaa hapetoman hemoglobiinin lisääntymisen alueella. Paramagneettisena yhdisteenä hapeton hemoglobiini lyhentää T_2 -relaksaatioaikaa [15].

4.2.2 $T_{1\rho}$ -painotus

$T_{1\rho}$ -painotetuista magneettikuvista lasketusta $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartasta pystytään määrittämään erityisesti sydänlihaksen infarktialueen koko ja paikka ilman ulkoista kontrastiaainetta [9]. Akuutti sydänlihaksen infarkti alkaa heti valtimon tukkeutumisesta ja kestää niin kauan, kun kudosaurioalueella esiintyy tulehdusta. Tulehduksen parannuttua kudosaurioalueelta, sydänlihaksen infarkti on muuttunut krooniseksi. Hiiren sydämen infarktialueella on havaittu, että $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat nousivat sydänlihaksen infarktialueella 7 päivää infarktin syntymisen jälkeen [29]. $T_{1\rho}$ -painotetun kuvantamisen suurimpana heikkoutena pidetään suhteellisen korkeaa SAR-arvoa [9]. Korkea SAR-arvo kertoo kudosta lämmittävästä vaikutuksesta [9]. Korkea SAR aiheuttaa sen, että efektiivisen SL-RF-pulssin teho pitää rajoittaa pienemmäksi, mikä näkyy magneettikuvan kontrastin pienenemisenä tiettyjen molekulaaristen taajuuksien aiheuttamina, koska tällöin kontrasti-kohinasuhde pienenee [9]. RF-pulssin tehon säätämisen lisäksi yhtenä vaihtoehtona SAR:n pienentämiseksi $T_{1\rho}$ -painotuksessa käytetään

tetään täyden SL-RF-pulssin ajoittamista täsmällisesti samaan ajankohtaan NMR-signaalin keräyksen k -avaruuden keskiosan vaihekoodausviivojen kanssa ja loput k -avaruuden vaihekoodausviivoista kerätään pienitehoisella SL-RF-pulssilla, jolloin suurin osa energiasta on k -avaruuden keskiosassa, mutta keskiarvoisesti SAR pienenee [11, 48].

$T_{1\rho}$ -painotetun relaksaatiomenetelmän vahvuutena on sen kyky havaita kohdekudoksen makromolekyylien ja vesimolekyylien välisiä vuorovaikutuksia [9, 10]. Menetelmällä saadaan tärkeää tietoa infarktin aiheuttamasta nekroosista ja fibroosista. Nekroosi aiheutuu sarkolemmen eli sydänlihassolun seinämän rikkoutumisesta, mikä johtaa sydänlihassolun apoptoosiin eli ohjatuun solukuolemaan [10]. Kaikki nämä tekijät muuttavat makromolekyylien ja vesimolekyylien välistä vuorovaikutusta paikoitellen hyvinkin paljon. [10]

4.2.3 $T_{1\rho}$ -dispersio

$T_{1\rho}$ -dispersiota ei ole laajasti tutkittu sydänlihaksessa ja infraktialueella. $T_{1\rho}$ -dispersiomenetelmää on kokeiltu hyvin pienellä magneettikentän suuruudella (0,1 T) tutkimuksessa, jossa koe-eläiminä käytettiin rottia [39]. Lisäksi $T_{1\rho}$ -dispersiomenetelmää on käytetty sydänlihaksen infarktialueen tutkimiseen hiirellä [29] ja sialla [49]. Sydänlihaksen infarktialueen, normaalin sydänlihaksen alueen ja vasemman kammion veren välisen kontrastin havaittiin kasvavan, kun SL-RF-pulssin tehoa kasvatettiin [29].

4.2.4 T_{RAFF} -painotus

T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmää on käytetty sydämen kuvauksessa vasta vähän, mutta se on havaittu potentiaalisesti tekniikaksi akuutin sydänlihasiskemian havaitsemiseen [38]. T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän etuna verrattuna $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmään on T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän pienempi SAR-arvo, koska RF-pulssin amplitudi on moduloitu ajan suhteen [43]. Jatkuva-aaltoisen $T_{1\rho}$ -menetelmässä pulssin amplitudi ei puolestaan ole moduloitu ajan suhteen, jolloin SAR-arvot ovat jatkuva-aaltoisen

$T_{1\rho}$ -pulssin päälläolon aikana suuremmat [43]. Lisäksi T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän on havaittu olevan herkkä hitaan molekulaarisen liikkeen muutoksille ihmisten ja rotien aivoissa [43]. Sydänlihaksen infarktialueella tapahtuva hidaskuva molekulaarinen liike on mahdollista havaita T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmällä [38].

4.3 Sydämen kontrastianetehosteinen magneettikuvaus

4.3.1 Gadolinium

Gd-pohjaisia kontrastiaineita käytetään korostamaan kontrastiero normaalin sydänlihaksen ja infarktialueen välillä. Gd-pohjaiset kontrastiainekuvaukset toteutetaan myöhäistehostumakuvauksena eli LGE:nä. LGE-kuvaus tarkoittaa sitä, että Gd-pohjainen kontrastiaine injektoidaan elimistöön laskimon kautta ja magneettikuvaus suoritetaan noin 15 minuutin injektioimisen jälkeen. Odotusaika on tärkeä, jotta Gd ehtii kerääntymään infarktikuudokseen sekä poistumaan normaalista sydänlihaskudoksesta. Kuvauksen on tapahduttava aikaisintaan 30 minuutin kuluttua injektioimisesta, jos Gd injektoidaan vatsaonteloon. Nämä molemmat ajat ovat määritetty hiiren sydämen magneettikuvien intensiteeteistä [8, 19]. [19]

LGE-menetelmässä on tiedettävä optimaalinen TI-aika normaalille sydänlihakselle, koska tällöin saadaan synnytettyä suurin mahdollinen kontrastiero normaalien sydänlihaksen ja infarktialueen välille. Kontrastiero syntyy näiden kudosten välille, koska optimaalisen TI-ajan ansiosta normaali sydänlihas näkyy magneettikuvassa tummana ja infarktialue kirkkaana. Tämä Gd:n käyttäytyminen johtuu infarktikuudoksen läpäisykertoimen (wash-in ja wash-out) pienuudesta eli Gd ei läpäise infarktikuudosta helposti [11]. Täten Gd kerääntyy infarktikuudokseen ja normaalissa sydänlihaksessa Gd:n konsentraatio on jo pieni, koska se on jo läpäissyt eli poistunut normaalista sydänlihaskudoksesta. Gd:n avulla ei kuitenkaan pystytä määrittämään täysin tarkkaa rajaa normaalin sydänlihaksen ja infarktialueen välillä, koska näiden kudosten rajalla esiintyy normaalia lihaskudosta, kollageenia, fibroosia sekä arpikudosta [20]. Näillä kaikilla on oma läpäisykertoimensa, jolloin tarkka rajapinta yleensä häviää näkyvistä [20]. [19]

Gd-pohjainen kontrastiaine kulkeutuu kudoksiin veren mukana. Sydämen vasemmassa kammiossa on koko ajan verta, jolloin veressä oleva Gd vaikuttaa heikentävästi sydänlihaksen kuvaukseen, koska verestä tuleva NMR-signaali heikentää sydänlihaksen kontrastia [19]. Heikentävän kontrastin lisäksi veren Gd-pitoisuus aiheuttaa sen, että sydämen vasemman kammion sisäseinämällä olevat pienet infarktialueet voivat jäädä huomaamatta, koska infarktialueista tuleva NMR-signaali peittyy verestä tulevaan signaaliin [23]. Gd-pohjaisella kontrastiaineella pystytään paikantamaan infarktialueen lisäksi sydänlihasrappeuma, koska se eroaa fysiologisesti infarktikutoksesta [24].

4.3.2 Ensikierto-perfuusion käyttö sydänkuvantamisessa

Ensikierto-perfuusion kuvausmenetelmää on käytetty yleisesti kontrastiaineiden kanssa tutkittaessa infarktialuetta. Kontrastiaineen avulla nähdään verisuonten ja sydänlihaksen välinen perfuusioero hyvällä kontrastilla sekä miten kontrastiaine jakaantuu sydänlihaksen sisällä. Alueet, joissa on matalampi verenvirtaus, näkyvät T_1 -painotetussa kontrastiainekuvassa tummina alueina eli näillä alueilla sanotaan olevan hypointensiteetti. Hyperintensiteettialueet eli kirkaat alueet ovat puolestaan alueita, joissa veren virtausta esiintyy eli toisin sanoen näillä alueilla on paljon kontrastiainetta. Sydänlihaksen infarktialueella on matalampi verenvirtaus johtuen verenkierron hidastumisesta. Täten infarktialueen signaali-intensiteetti ei pitäisi juurikaan muuttua ajan funktiona, kun monta T_1 -painotettua kuvaa otetaan peräkkäin. Infarktialueen signaali-intensiteetti muuttuu kuitenkin vähän, koska infarktialueella tapahtuu verisuoniston kasvua (revaskularisaatio), jolloin infarktialueelle virtaa matalalla virtauksella verta ja kontrastiainetta. Tällöin infarktialue erottuu hyvin magneettikuvissa, koska infarktialueen veren virtaus on selvästi matalampaa kuin normaalin sydänlihaksen. [40]

5 Menetelmät

5.1 Mittaukset

5.1.1 Eläinmalli

Tässä tutkielmassa käytettiin koe-eläiminä 13 kappaletta c57bl naarashiiriä ($21,2 \pm 1,6$ g) (Koe-eläinkeskus, Kuopio). Relaksaatiomittaukset suoritettiin onnistuneesti seitsemälle hiirelle, joista yksi kuoli kolmannen päivän mittauksissa sydänkohtaukseen. Hiirille tehtiin kirurgisesti vasemman laskevan etuvaltimon sulkemisoperaatio eli LAD (Left Anterior Descending)-ligaatio. LAD-ligaatiossa etuvaltimo solmittiin kiinni ohuella langalla, jolloin sydämen vasemman kammion seinämään muodostui infarkti lähelle sydämen kärkeä. Kirurginen toimenpide suoritettiin hiiren ollessa nukutettuna isofluraania sisältävällä nestehöyryanestesia-kaasuseoksella. Isofluraanin määrä pidettiin toimenpiteen aikana 2-3 %:n tasolla. Aluksi hiireltä ajeltiin rinnasta karvat pois ja hiiren iho puhdistettiin etanolilla. Ihoon tehtiin tämän jälkeen 1,5 cm:n viilto interkostaalin tilan (intercostal space) alueelle. Rintalihas vedettiin pois tieltä neljännen ja viidennen kylkiluun tasolta. Näin päästiin käsiksi hiiren sydämeen, joka saatiin osittain ulos hiiren kehosta. LAD-ligaation jälkeen sydän painettiin takaisin paikoilleen ja ommeltiin edellä mainitut kudokset yhteen. Ompelemisen jälkeen vatsaonteloon injektoidiin 100 μ l Temgesic ja Rimadyl kipulääkkeitä kivun lieventämiseksi. Kirurgisen toimenpiteen jälkeen hiiret kuvattiin magneetilla aikapisteissä 1, 3, 7 ja 21 päivää infarktin jälkeen.

5.1.2 Magneettikuvaus

Tämän tutkielman mittaukset suoritettiin kokeellisella magneettikuvauslaitteella, jonka kenttävoimakkuus oli 9,4 T. Magneetissa oli kenttägradientit kaikkiin laboratoriokoordinaatiston akselin suuntiin. Gradienttilaitteen sisähalkaisija oli 120 ± 1 mm ja ulkohalkaisija 205 ± 3 mm. Mittaukset suoritettiin käyttämällä Bruker Biospin konsolia (Bruker GmbH, Ettlingen, Saksa) ja Paravision 5.1 -konsoliohjelmaa.

Hiiret nukutettiin mittauksia varten isofluraanilla, jonka määrä pidettiin mittausten

aikana 0,5-1,5 %:n tasolla. Isofluraanikaasuseoksen N_2/O_2 välinen suhde oli 0,7/0,3. Isofluraanikaasuseos kuljetettiin letkua pitkin alustalle, jossa hiiri makasi mahallaan. Alustan sisällä oli lämminvesikierto, joka piti hiiren lämpötilan vakiona. Vesikierto oli kuitenkin pysäytettävä $T_{1\rho}$ -dispersio, T_{RAFF2} -, T_{RAFF4} -, T_2 - ja LGE-mittausten ajaksi, koska liikkuva vesi aiheutti pahoja liikeartefaktoja magneettikuviin. Hiiren päälle laitettiin paperinen peitto, jotta hiiren ruumiinlämpöä ei karkaisi ympäristöön. Hiiren etujalkojen ihon alle laitettiin EKG-neulat, jotta hiiren EKG-signaali saatiin mitattua. Hiiren ja alustan väliin hiiren rintakehän alapuolelle laitettiin paineanturi, jolla mitattiin hiiren hengityслиike mittausten aikana.

Hiiri alustoiheen työnnettiin magneetin sisään, kun kaikki alustavat toimenpiteet oli suoritettu. Quadratuurikela eli kaksikanavainen tilavuuskela (halkaisijaltaan 35 mm) toimi sekä RF-pulssin lähettäjänä että vastaanottajana. Kelaimpedanssi säädettiin arvoon 50Ω ja kelan taajuus säädettiin arvoon 400,25 Hz kelan optimaalisen toiminnan takaamiseksi. Paravision 5.1-konsoliohjelma tahdisti magneettikuvauksen EKG-neuloista ja paineanturiesta (MRI yhteensopivat laitteet, Malli 1025, Small Animal Instruments Inc. Stony Brook, NY, USA) mitattujen signaalien mukaan. Tahdistusohjelmana oli PC-SAM, josta pystyi myös seuraamaan koko mittauksen ajan hiiren EKG-signaalia ja hengityслиikettä.

Hiiren sydän asetettiin magneetin keskikohtaan, jonka jälkeen hienosäädettiin magneettikenttä, mihin kuului paikallisen magneettikentän homogeenisuuden ja perustaa-juuden kalibrointi. Viritysten jälkeen suoritettiin yhden signaalipulssin mittausta, jolla mitattiin RF-lähettimen taajuus. Tämän jälkeen kalibroitiin B_1 -magneettikenttä asettamalla kuvausvokseli sydämeen. Kalibroinnin avulla saatiin säädettyä referenssisignaalitaso vain sydämen alueelle, jotta saataisiin muodostettua alueelle optimaalinen RF-kenttä. Kalibroinnin tuloksena saatiin vaimennusluku, joka kertoo 1 ms:n ja 90° kääntökulmaisen RF-pulssin tehon arvon. Tätä tehon arvoa käytettiin kaikissa tutkielman pyörivän koordinaatiston, T_2 ja B_1 -mittauksissa referenssitasona.

Kalibroituvaiheiden jälkeen aloitettiin varsinaiset magneettikuvaukset. Ensiksi otettiin niin sanottu cine-pilottikuva, jolloin määritettiin oikea geometria varsinaisel-

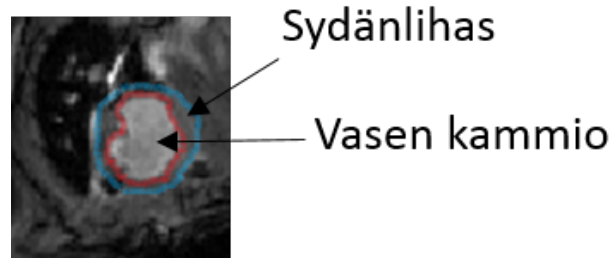
le kuvausleikkeelle. Tämän jälkeen suoritettiin cine-kuvaus koko sydämen alueelta aloittaen sydämen kärjestä edeten aorttaläpän tasolle. Cine-kuvausten jälkeen aloitettiin $T_{1\rho}$ -dispersiomittaus määritetyssä kuvausleikkeessä. $T_{1\rho}$ -dispersiomittauksen jälkeen vesikierto laitettiin takaisin päälle siksi aikaa, kun geometria asetettiin oikeaksi T_{RAFF2} -mittauksia varten. T_{RAFF2} -mittausten ajaksi vesikierto pysäytettiin. T_{RAFF2} -mittauksen jälkeen suoritettiin samat vaiheet vesikierrolle ja geometrialle kuin aikaisemmissa kuvausmenetelmien vaihdoissa. Tämän jälkeen suoritettiin T_{RAFF4} - ja T_2 -relaksaatiomittaukset. Kaikkien näiden mittausten jälkeen oli vuorossa B_1 -magneettikentän mittaus. Viimeisen aikapisteen tapauksessa B_1 -mittauksen jälkeen injektointiin Gd-kontrastia hiiren häntälaskimoon, jonka jälkeen mitattiin ensikierron perfuusiomittaukset. Niitä toistettiin yhteensä 16 kappaletta, joiden jälkeen suoritettiin LGE-mittaus. LGE-mittauksia suoritettiin 2–3 kappaletta riippuen ajasta injektointin jälkeen sekä LGE-mittausten nopeudesta. Viimeisen aikapisteen mittauksen jälkeen hiiret lopetettiin.

5.2 Magneettikuvausmenetelmät

5.2.1 Pilottikuva

Cine-pilottikuvaus sisälsi kolme eri orientaatioissa olevaa nopeaa kenttäkaikupohjaista FLASH (Fast Low-Angle Single SHot)-kuvaussekvenssin magneettikuvaa sydäimestä. Näistä kolmesta eri orientaatiosta käytettiin termejä 4-kammioinen näkymä (4-chambers), vasemman kammion pitkä akseli (Left Ventricle Long-Axis) ja vasemman kammion lyhyt akseli (Left Ventricle Short-Axis) (kuva 5) [33]. Cine-pilottien tarkoituksena oli valmistella oikeankulmainen ja -geometrinen kuvaleike, jolla varsinaiset mittaukset tulittiin ottamaan. Kuvaleikkeessä sydämen oli oltava kohtisuorassa vasemman kammion pitkää akselia vastaan, jolloin sydäimestä tuli pyöreän ”donitsin” muotoinen, koska tällöin saatiin paras mahdollinen kuvakulma vasempaan kammioon ja sitä ympäröivään sydänlihakseen. Lopullinen kuva muodostui vasemman kammion lyhyen akselin suuntaisesti. Cine-pilottikuvaus tahdistettiin sekä EKG:n että hengityksen mukaan. Tässä tutkielmassa cine-pilottien kuvauksessa käytetty FOV (Field Of View) oli 4 x 4 cm, kuvaleikkeen paksuus = 1 mm, matriisin koko = 256 x 256

pikseliä, $TE = 3,0$ ms, $TR = 100,0$ ms ja RF-pulssin kääntökulma = 90° .



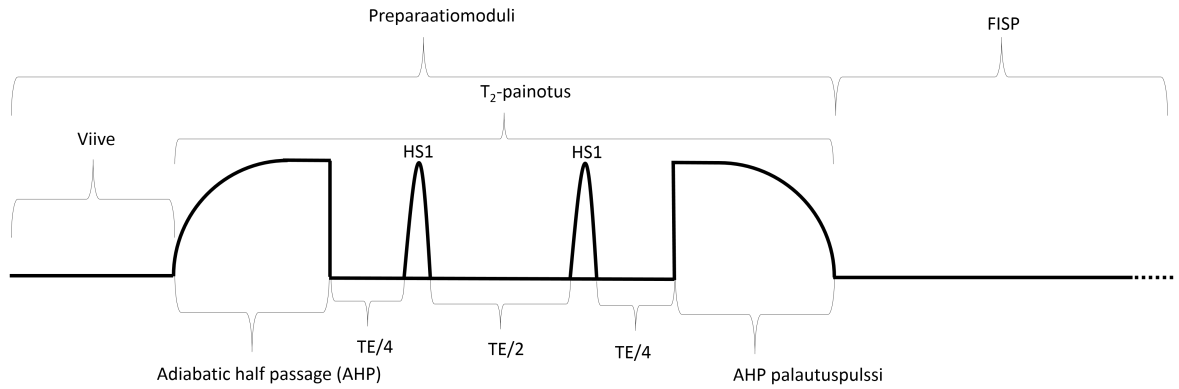
Kuva 5. Esimerkki sydämen vasemman kammion lyhyen akselin magneettikuvasta, johon on punaisella viivalla rajattu vasemman kammion pinta-ala ja sinisellä viivalla rajattu sydänlihaksen ulkoreuna.

5.2.2 Toiminnallinen sydänkuvaus

Tässä tutkielmassa toiminnallinen sydänkuvaus eli cine-kuvaus pohjautui kenttäkaiku-pohjaiseen FISP (Fast Imaging with Steady state Precession)-kuvausekvenssiin [33]. Cine-kuvilla katettiin koko sydän lyhyen akselin suuntaisilla leikkeillä siten, että aluksi otettiin yksi magneettikuva sydämen kärjestä, jonka jälkeen liikuttiin leikkeen paksuuden verran aortan kaarta kohti ja otettiin uusi magneettikuva. Tätä toistettiin kunnes saavutettiin aortan läppä. Cine-kuvauksessa käytettiin tässä tutkielmassa EKG-tahdistuksen lisäksi hengitystahdistusta, jotta liikeartefaktoja ei syntyisi magneettikuviin. Cine-kuvista muodostettiin animaatio siten, että magneettikuvat laitettiin peräkkäin, jolloin pystyttiin havainnoimaan sydämen liike [33]. Tässä tutkielmassa cine-kuvauksissa käytetyt parametrit olivat FOV 4×4 cm, kuvaleikkeen paksuus = 1 mm, matriisin koko = 192×192 pikseliä, $TE = 1,9$ ms, $TR = 8,0$ ms, kuvauksen toisto-aika (Scan TR) = 99,0 ms, RF-pulssin kääntökulma = 10° ja sydämen syklin vaihekuvia 10–11 riippuen hiiren syketaajuudesta. Kuvauksen toisto-aika riippui hiiren sydämen syketaajuudesta.

5.2.3 T_2

Jokaisen T_2 -relaksaatiomittauksen magneettikuvan pohjana käytettiin FISP-magneettikuvausmenetelmää. T_2 -painotus saatiin aikaan muuttamalla TE-aikaa preparaatiomodulissa, joka sijaitsi FISP-magneettikuvausmenetelmän edessä (kuva 6). TE-ajat olivat 0,05, 2,3, 4,5 ja 14 ms. T_2 -painotus sisälsi adiabaattisen AHP (Adiabatic Half Passage = 90°)-pulssin, kaksi HS1 (Hyperbolic Secant)-pulssia ja AHP-palautuspulssin (kuva 6). Eripituiset TE-ajat muodostettiin muuttamalla pulssien välisiä aikoja. Preparaatiomoduli sisälsi myös viiveen ennen pulsseja, joiden arovt olivat 14, 4,5 2,3 ja 0,05 ms. Tällöin preparaatiomodulin kokonaisajan pituus pystyttiin pitämään vakiona, sillä jokainen T_2 -painotettu magneettikuva haluttiin ottaa mahdollisimman samasta sydämen vaiheesta.



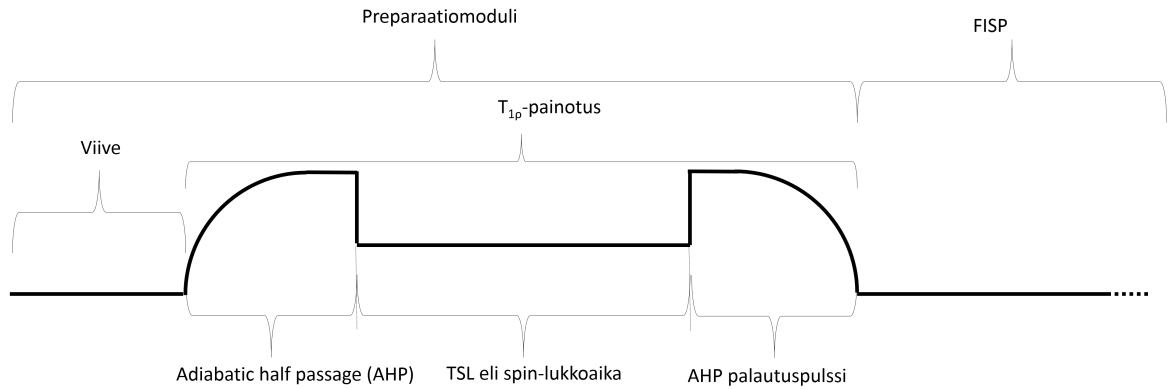
Kuva 6. Tutkielmassa käytetty T_2 -painotuksen tuottava kuvaussekvenssi, jossa preparaatiopulssimoduli on asetettu keräyssekvenssin eteen.

Tämän tutkielman T_2 -relaksaatiomittaukset suoritettiin ottamalla peräkkäin neljä T_2 -painotettua magneettikuvaa neljällä eripituisella TE-ajalla. Näistä eri TE-ajoilla kerätyistä T_2 -painotetuista magneettikuvista laskettiin T_2 -kartta pikseli pikseliltä siten, että yhdessä T_2 -kartan pikselissä oli sovitettuna joko lineaarinen funktio tai epälineaarinen funktio kaikkien neljän T_2 -painotetun magneettikuvan NMR-signaalin intensiteetteihin. Sovitetusta funktiosta saatiin laskettua jokaiselle pikselille oma T_2 -relaksaatioaika. T_2 -kartan laskemiseen sovitettava lineaarinen malli saatiin ottamalla luonnollinen logaritmi yhtälöstä (8), missä M kuvaa signaalin intensiteettiä, kun taas

epälineaarinen sovitus laskettiin suoraan yhtälön (8) mukaan.

5.2.4 $T_{1\rho}$

$T_{1\rho}$ -kuvaussekvenssissä pyörivän koordinaatiston (Rotating Frame) preparaatiomoduli laitettiin FISP-kuvaussekvenssin eteen (kuva 7) [29]. Preparaatiomoduli koostui viiveestä ja $T_{1\rho}$ -pulssista (tehona 625 Hz), joka sisälsi AHP-pulssin, jatkuva-aaltoisen SL-RF-pulssin, jonka kesto oli TSL sekä AHP-palautuspulssin (kuva 7). Tällä preparaatiomodulilla saatiin luotua $T_{1\rho}$ -painotus magneettikuviin muuttamalla SL-RF-pulssin pituutta eli TSL:ää. Preparaatiomodulin pituus pidettiin vakiona, kuten T_2 -painotuksen menetelmässä, mutta nyt muutettiin TSL:n ja viiveen pituuksia. TSL:n kestoina käytettiin 0,4, 9,4, 27,4 ja 45,4 ms ja viiveiden aikoina 45,4, 27,4, 9,4 ja 0,4 ms. Yhteensä magneettikuvia otettiin tällä menetelmällä neljä kappaletta.



Kuva 7. Tutkielmassa käytetty $T_{1\rho}$ -painotuksen tuottava kuvaussekvenssi, jossa preparaatiopulssimoduli on asetettu keräyssekvenssin eteen.

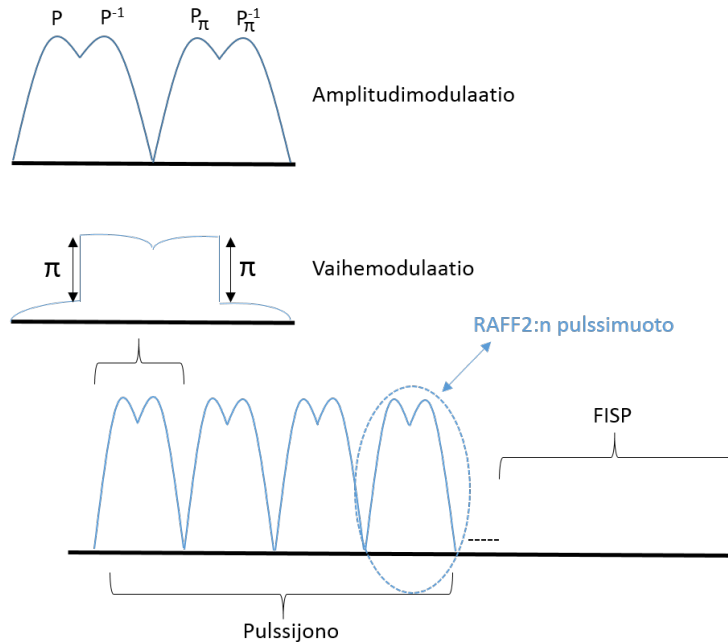
NMR-signaali vaimenee lähes eksponentiaalisesti $T_{1\rho}$ -relaksaatiomittauksissa, joten $T_{1\rho}$ -relaksaatiomittauksista laskettava relaksaatioaikakartta laskettiin yhtälöllä (11). Yhtälön (11) sovitus tehtiin siis lineaarisella mallilla pikseli pikseliltä pienimmän neliösumman mukaan, kun NMR-signaalista oli otettu ensiksi luonnollinen logaritmi.

5.2.5 $T_{1\rho}$ -dispersio

$T_{1\rho}$ -dispersiomittauksissa muutettiin SL-pulssin tehoa siten, että SL-tehon arvoina olivat 400, 625 ja 1250 Hz. $T_{1\rho}$ -dispersiomittauksessa käytettiin samoja TSL- ja viive-aikoja kuin $T_{1\rho}$ -preparaatiomodulissa. Yhteensä magneettikuvia otettiin tällä menetelmällä 10 kappaletta, jossa ensimmäinen magneettikuva oli referenssikuva eli nollapainotuskuva (TSL=0,4 ms). Lisäksi otettiin jokaisella tehon arvolla kolme painotettua magneettikuvaa.

5.2.6 T_{RAFF2}

T_{RAFF2} -kuvaussekvenssissä vaihdettiin RAFF2-pulssijono $T_{1\rho}$ -pulssin tilalle preparaatiomoduliin (kuva 8). T_{RAFF2} -painotus muodostettiin eripituisilla pulssijonoilla, joiden kestoajat olivat 0, 18,1, 27,15 and 36,2 ms. Viiveiden pituudet olivat puolestaan 36,2, 27,15, 18,1 ja 0 ms. Amplitudi B_{eff} pysyi samana kaikissa mittauksissa. RF-pulssin tehona käytettiin 1250 Hz ja RF-pulssin eli yhden RAFF2-pulssin pituus oli 2,26 ms.



Kuva 8. Tutkielmassa käytetty T_{RAFF} -kuvaussekvenssi, jossa on amplitudi- ja vaihemoduloitu RAFF-pulssi sekä esimerkkinä RAFF2-pulssimuodoista muodostettu pulssijono ennen magneettikuvauksen keräyssekvenssiä.

T_{RAFF2} -relaksaatioaikakartta muodostettiin samalla periaatteella kuin $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartta (yhtälö 11). Epälineaarissa sovituksessa oli TSL:n tilalla pulssijonon kes-toaika.

5.2.7 T_{RAFF4}

T_{RAFF4} -kuvaussekvenssi erosi T_{RAFF2} -kuvausmenetelmästä siten, että preparaatiomodu-li sisälsi RAFF4:n pulssin RAFF2:n sijaan (kuva 8). Muut parametrit pidettiin sa-moina T_{RAFF4} -kuvaussekvenssissä, paitsi B_{eff} :n sijaan käytettiin $B_{\text{eff},4}$:ta ja RF-pulssin tehona käytettiin 648 Hz. T_{RAFF4} -relaksaatioaikakartta laskettiin ja muodostettiin sa-moin kuin T_{RAFF2} - ja $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartat eli käyttäen yhtälöä (11).

5.2.8 FISP-keräyssekvenssin parametrit

T_2 -, $T_{1\rho}$ -, T_{RAFF2} ja T_{RAFF4} -mittausten FISP-keräyssekvenssin parametrit olivat kai-kissa samat eli FOV = 4 x 4 cm, kuvaleikkeen paksuus = 1 mm, matriisin koko = 256 x 256 pikseliä, TE = 1,9 ms, TR = 14,9 ms, kuvauksen toisto-aika minimissään = 460,0 ms ja RF-pulssin kääntökulma = 90°. Kuvauksen toisto-aika sisälsi yhden hengityssyklin ja yksi keräys suoritettiin yhden painotuspulssin jälkeen.

5.2.9 B_1 -magneettikenttä

B_1 -magneettikentän mittaus suoritettiin $T_{1\rho}$ - ja RAFF-relaksaatiomittausten laadun tarkkailun vuoksi. B_1 -magneettikentän homogeenisuusmittaukset tehtiin vaihtamalla blokkipulssi FISP-sekvenssin eteen. Blokkipulssin teho oli 625 Hz ja pituus 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5 ja 1,75 ms:a.

B_1 -mittauksissa käytettiin samoja parametrejä kuin relaksaatiomittauksissa, mutta kuvamatriisin koko B_1 -mittauksissa oli 128 x 128 pikseliä.

5.2.10 Ensikierto-perfuusio

Ensikierron perfuusiomittaukset tehtiin FISP-kuvaussekvenssillä. Perfuusiomittaus koostui 16 T_1 -painotetusta magneettikuvasta heti Gd:n injektoimisen jälkeen. Yhteen mittaukseen kului aikaa noin kolme sekuntia. Perfuusiomittausten lukumäärä riippui EKG-signaalista, jonka vaihtelu vaikutti tahdistetun NMR-signaalin keräysaikaan. Perfuusiomittauksissa käytetyt parametrit olivat FOV = 4 x 4 cm, kuvaleikkeen paksuus = 1 mm, matriisin koko = 64 x 64 pikseliä, TE = 1,0 ms, TR = 2,2 ms, kuvauksen toisto-aika = 12,1 ms ja RF-pulssin kääntökulma = 15°.

5.2.11 LGE

LGE-mittaukset tehtiin muokatulla FISP-kuvaussekvenssillä. Alkuperäistä FISP-kuvaussekvenssiä muokattiin integroimalla sen eteen inversiopulssi eli IR (Inversion Recovery), mikä tuotti 180° inversion [21]. Inversiopulssin ja FISP-kuvaussekvenssin väliin asetettiin 300 ms:n viive, joka on kirjallisuudessa raportoitu hiiren normaalin sydänlihaksen TI-ajaksi [14]. Tällöin LGE-magneettikuvassa saadaan aikaan normaalin sydänlihaksen tummuminen eli normaalin sydänlihaksen NMR-signaalin minimoiminen. Gd:n kerääntyminen infarktialueelle havaitaan kirkkaana, koska Gd lyhentää kudoksen T_1 -aikaa. Tällöin saadaan normaalin sydänlihaskudoksen ja infarktikutoksen välille suuri kontrastiero.

LGE-mittauksissa käytettiin parametreinä FOV = 4 x 4 cm, kuvaleikkeen paksuutena = 1 mm, matriisin kokona = 256 x 192 pikseliä, TE = 2,0 ms, TR = 5,6 ms, kuvauksen toisto-aikana = 3000,0 ms ja RF-pulssin kääntökulmana = 90°.

Gd-liuksena käytettiin Gadovist-nimistä injektio-liuosta, jonka konsentraatio oli 1.0 mmol/ml. Gadovist-injektio-liuos sisälsi gadobutrolia 604,72 mg, joka vastaa gadoliniumin määränä 157,25 mg. Lisäksi Gadovist sisälsi kalsiumnatriumbutrolia 0,513 mg, trometamolia 1,211 mg, suolahappoa 7,000 mg ja injektionesteisiin käytettävää vettä 1,000 ml. Gadovist-liuosta injektoitiin häntälaskimoon noin 100 μ l per hiiri. Gadovistin injektointimäärä riippui hiiren painosta, joka mitattiin ennen viimeistä

mittausta. Injektoinnin määrä suhteessa hiiren painoon on lineaarinen, sillä hiirelle saa injektoida häntälaskimoon kerta-annoksena kontrastiväriainetta maksimissaan 5 ml/kg yhdellä boluksella [34].

5.3 Mittausten analysointi

5.3.1 Analysointi

Mittausdata käsiteltiin Matlab (Mathworks Inc. Natick, MA, USA)-tietokoneohjelmalla ja siihen asennetulla Aedes-lisäosalla (aedes.uef.fi). Aedesin avulla piirrettiin mielenkiintoalueet eli ROI:t (Region of Interest) infarktialueelle ja normaalin sydänlihaksen alueelle silmämääräisesti.

Tässä tutkielmassa mitattiin $T_{1\rho}$ -, T_{RAFF2} -, T_{RAFF4} - ja T_2 -relaksaatioajat. Painotettuja magneettikuvista laskettiin jokaiselle relaksaatiomenetelmälle oma relaksaatioaikakartta. Lisäksi laskettiin jokaiselle eläimelle jokaisessa aikapisteessä B_1 -kartta.

5.3.2 Sydämen toiminnan määrittäminen

Jokaisesta leikepakan cine-kuvasta etsittiin sekä sydämen lepo- että supistusvaihe, joihin kumpaankin piirrettiin ROI:t. Täten tietämällä kuvausleikkeen paksuuden, lepovaiheen pikselit pystyi yhdistämään keskenään koko sydämen alueelta. Näin saatiin laskettua koko vasemman kammion tilavuus lepovaiheessa. Sama toistettiin supistusvaiheelle, jolloin saatiin supistustilavuus selville. Tilavuuden laskeminen tapahtui kaavalla $(\text{FOV1} \cdot \text{FOV2} \cdot \text{thk}) / (\text{np} \cdot \text{nv})$, missä FOV1 ja FOV2 ovat kuva-alan koot taajuus- ja vaihekoodaussuunnassa, thk on leikkeen paksuus, np on taajuuskoodaussuunnan pikseleiden lukumäärä ja nv on vaihekoodaussuunnan pikseleiden lukumäärä. Sydämen lepo- ja supistustilavuuksien erotuksesta laskettiin veren ulostulotilavuus, joka sisälsi iskutilavuuden ($\text{SV} = \text{Stroke Volume}$) ja syketaajuuden ($\text{HR} = \text{Heart Rate}$) kertolaskun eli $\text{SV} \cdot \text{HR}$. EF laskettiin puolestaan kaavalla $(1 - (\text{ESV} / \text{EDV}))$, missä ESV (= End Systolic Volume) on supistusvaiheen pikselien lukumäärä ja EDV (= End Diastolic Volume) on lepovaiheen pikselien lukumäärä.

LGE-kuvista varmistettiin infarktialue, mikä näkyi kirkkaana sydänlihaksessa (kuva 14). LGE-kuvien infarktialueelle piirrettiin ROI:t ja verrattiin niiden paikkaa sekä kokoa vastaavien relaksaatioaikakarttojen infarktialueen ROI:tten kanssa. Lisäksi mitattiin koko sydänlihaksen koko piirtämällä ROI sydämen ympäri, jolloin saatiin laskettua infarktialueen prosentuaalinen osuus koko sydänlihaksesta.

5.3.3 Virhearvojen määrittäminen

Relaksaatioajoista otettiin keskiarvot ja niihin laskettiin virheen arvo keskihajonnan avulla. Keskihajonnan yhtälö on

$$\text{STDV} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}, \quad (13)$$

missä i viittaa yksittäiseen mittaukseen i , x_i on mittaustulokset, \bar{x} on mittaustulosten keskiarvo ja n on mittausten lukumäärä.

Keskihajonnan lisäksi laskettiin keskiluvun keskivirhe (SEM= standard error of mean). Keskiluvun keskivirhe laskettiin yhtälöllä

$$\text{SEM} = \frac{\text{STDV}}{\sqrt{n}}. \quad (14)$$

5.3.4 Tilastolliset menetelmät

Normaalin sydänlihaksen ja sydänlihaksen infarktialueen relaksaatioaikojen tilastollisia eroja tutkittiin ja tuloksien tilastollinen merkitsevyys tarkistettiin t-testin avulla sekä lisäksi laskettiin LGE-kuvien ja eri relaksaatiokarttojen infarktialueiden kokojen välille lineaarinen korrelaatio. T-testin laskemiseen käytettiin matemaattista yhtälöä, jonka muoto oli

$$p\text{-arvo} = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\sigma(X)/n_x + \sigma(Y)/n_y}}, \quad (15)$$

missä \bar{X} ja \bar{Y} ovat mittausten keskiarvot, $\sigma(X)$ ja $\sigma(Y)$ ovat mittausten keskiarvon keskivirheet sekä n_x ja n_y ovat mittausten lukumäärä. T-testi antaa karkean ja yleensä hyvin optimistisen kuvan tilastollisesta merkitsevyydestä, kun on tehty toisomittauksia. Jos t-testistä saatu p -arvo on ≤ 0.05 , niin se on merkki tilastollisesta merkitsevyydestä.

6 Tulokset

6.1 Toiminnallinen sydämen magneettikuvaus

Cine-kuvauksien sydämen lepo- ja supistumisvaiheelle piirrettyjen ROI:den pikselimäärien avulla laskettiin sydämen fysiologiset parametrit, joihin lukeutuvat lepo- ja supistumistilavuudet, iskutilavuus (SV), ejektiofraktio (EF), syketaajuus (HR) sekä veren ulostulotilavuus (cardiac output). Esimerkkiarvot fysiologisista parametreista kuuden hiiren osalta infarktisydämille ovat taulukossa (1). Jokainen kuva (kuva (10), a-i) on otettu lyhyen akselin suunnasta, jolloin sydänlihaksen on helposti nähtävissä pyöreänä kuvien keskellä.

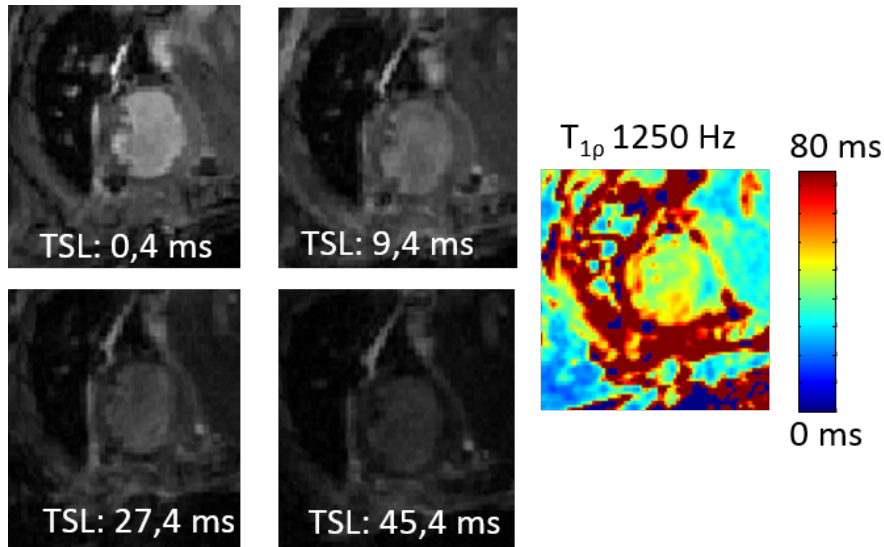
Taulukko 1. Kuuden hiiren fysiologiset parametrit, joihin kuuluvat lepotilavuudet, supistumistilavuudet, SV, EF, HR ja veren ulostulotilavuudet infarktisydämille päivänä 21.

Hiiri	Lepotilavuus (mm ³)	Supistumistilavuus (mm ³)	SV (mm ³)	EF	HR	Veren ulostulotilavuus (mm ³)
1	47,0	26,4	20,6	0,44	650	14086
2	104,2	70,0	34,2	0,33	650	22535
3	85,0	32,8	52,2	0,61	630	32773
4	263,4	164,8	98,6	0,37	650	62909
5	179,9	107,0	72,9	0,41	560	41167
6	74,2	49,2	25,0	0,34	670	16825

Sydänten fysiologiset parametrit vaihtelevat suuresti, koska sydänten fyysiset koot ovat erilaisia eri hiirillä ja sydämet reagoivat eri tavoin infarktialueen metabolian muutokseen (taulukko 1). Terveen sydänlihaksen EF:n arvo hiirellä on 0,7-0,8 välisellä alueella eli sydänlihaksen infarktialue pienentää EF:n arvoa (taulukko 1) [50].

6.2 Relaksaatiomittausten tulokset

$T_{1\rho}$ -painotteisia magneettikuvia otettiin jatkuva-aaltoisella SL-RF-pulssilla, jonka teho oli 1250 Hz ja pituus vaihteli 0.4 ms ja 45.4 ms välillä. Esimerkki painotetuista kuvista ja kuvista laskettu $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartta (yhtälö 11) on esitetty kuvassa (9).



Kuva 9. 1250 Hz:n tehon arvolla mitatut $T_{1\rho}$ -painotteiset magneettikuvat sekä magneettikuvien intensiteetti-arvoista laskettu relaksaatioaikakartta. Kuvissa esimerkki yhdestä hiirestä päivänä 1 infarktin jälkeen.

Relaksaatioaikamittausten tulokset ovat esitettynä sydänlihaksen infarktialueelta (keskiarvo \pm keskivirhe (yhtälö 14)) eri aikapisteissä taulukossa 2. Lisäksi normaalin sydänlihaksen alueelta saadut relaksaatiomittausten tulokset ovat esitettynä taulukossa 3 (keskiarvo \pm keskivirhe (yhtälö 14)) eri aikapisteissä.

Relaksaatioaikakartoissa viimeisessä aikapisteessä (kuva (10), a-e, g-h) nähdään vasemman kammion veren sekä normaalin sydänlihaksen alueen ja infarktialueen relaksaatioaikojen merkittävä eroavaisuus. LGE-kuva (kuva (10), i) kerättiin 15 minuuttia Gd-injektionin jälkeen. Gd kertyi infarktialueelle lisäten kontrastia infarktialueen ja normaalin sydänlihasalueen välillä (Kuva (10), i). B_1 -kartassa (kuva (10), f) näkyy hyvin homogeeninen B_1 -magneettikenttä sydänlihaksen alueella (musta ympyrän ke-

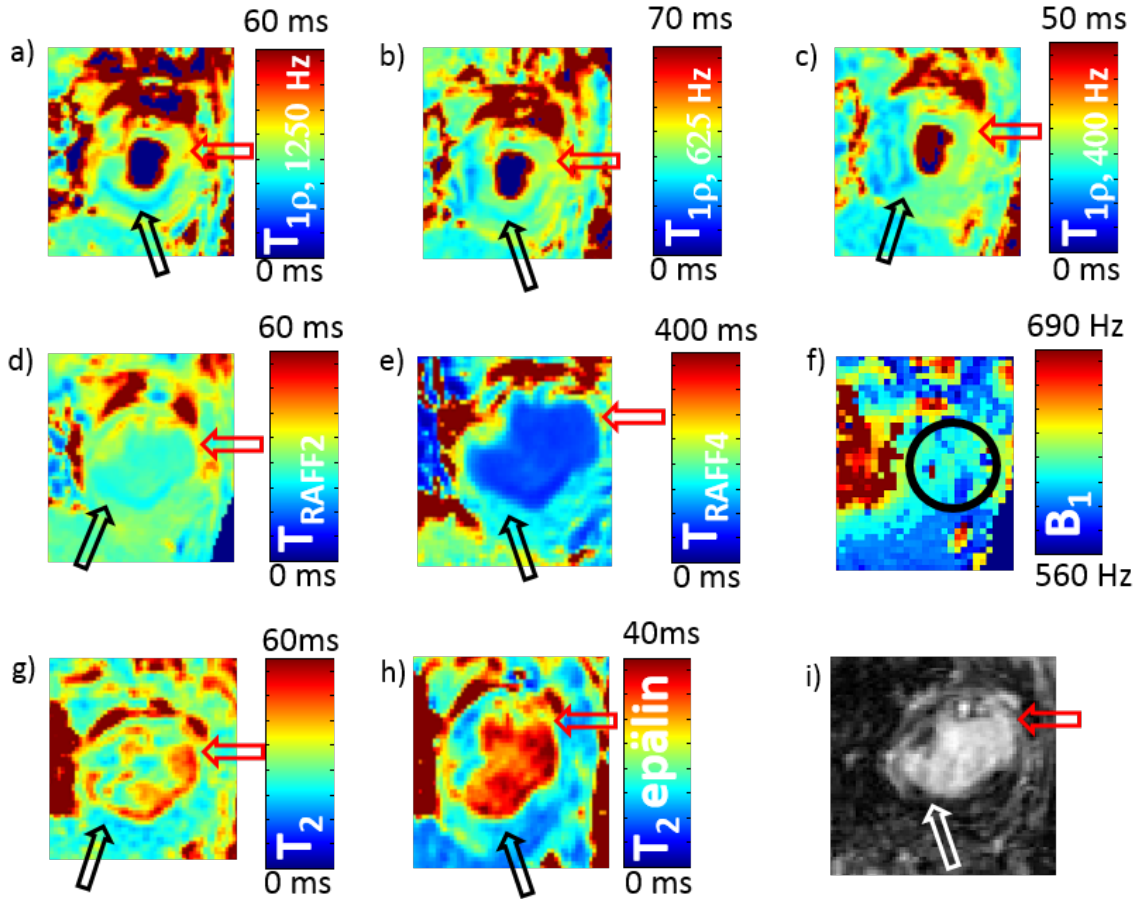
Taulukko 2. Yhteenveto infarktialueen relaksaatiomittausten keskiarvoista ja keskiarvon keskivirheistä eri aikapisteessä. ($n = 7$)

Relaksaatio	Päivä 1	Päivä 3	Päivä 7	Päivä 21
$T_{1\rho,1250\text{Hz}}$ (ms)	$48,0 \pm 3,6$	$40,8 \pm 4,4$	$46,7 \pm 3,3$	$44,8 \pm 3,6$
$T_{1\rho,625\text{Hz}}$ (ms)	$35,6 \pm 1,4$	$32,3 \pm 2,7$	$36,5 \pm 2,6$	$36,3 \pm 3,2$
$T_{1\rho,400\text{Hz}}$ (ms)	$30,6 \pm 1,6$	$26,7 \pm 2,7$	$30,7 \pm 2,3$	$28,5 \pm 3,0$
T_2 (ms)	$35,6 \pm 2,9$	$40,0 \pm 3,7$	$40,3 \pm 3,1$	$34,5 \pm 3,4$
T_2 -epälin. (ms)	$21,5 \pm 1,3$	$39,7 \pm 5,4$	$31,0 \pm 6,4$	$22,7 \pm 1,7$
T_{RAFF2} (ms)	$52,1 \pm 5,1$	$56,0 \pm 7,5$	$52,3 \pm 6,6$	$53,5 \pm 6,8$
T_{RAFF4} (ms)	$225,9 \pm 52,2$	$201,2 \pm 45,2$	$201,2 \pm 38,1$	$167,5 \pm 18,1$

Taulukko 3. Yhteenveto normaalin sydänlihaskudoksen relaksaatiomittausten keskiarvoista ja keskiarvon keskivirheistä eri aikapisteessä. ($n = 7$)

Relaksaatio	Päivä 1	Päivä 3	Päivä 7	Päivä 21
$T_{1\rho,1250\text{Hz}}$ (ms)	$34,7 \pm 2,1$	$29,7 \pm 2,6$	$31,5 \pm 1,8$	$33,8 \pm 1,6$
$T_{1\rho,625\text{Hz}}$ (ms)	$27,4 \pm 1,5$	$24,0 \pm 0,9$	$27,2 \pm 1,1$	$28,2 \pm 1,9$
$T_{1\rho,400\text{Hz}}$ (ms)	$24,6 \pm 1,3$	$20,5 \pm 0,8$	$23,7 \pm 0,9$	$23,0 \pm 1,7$
T_2 (ms)	$27,3 \pm 1,9$	$30,2 \pm 2,5$	$31,0 \pm 2,6$	$26,2 \pm 1,7$
T_2 -epälin. (ms)	$16,0 \pm 0,5$	$24,7 \pm 3,1$	$23,0 \pm 5,8$	$14,3 \pm 1,9$
T_{RAFF2} (ms)	$39,9 \pm 2,6$	$39,0 \pm 8,6$	$37,2 \pm 4,7$	$38,8 \pm 3,7$
T_{RAFF4} (ms)	$145,6 \pm 24,8$	$109,7 \pm 17,9$	$129,0 \pm 21,9$	$110,5 \pm 10,4$

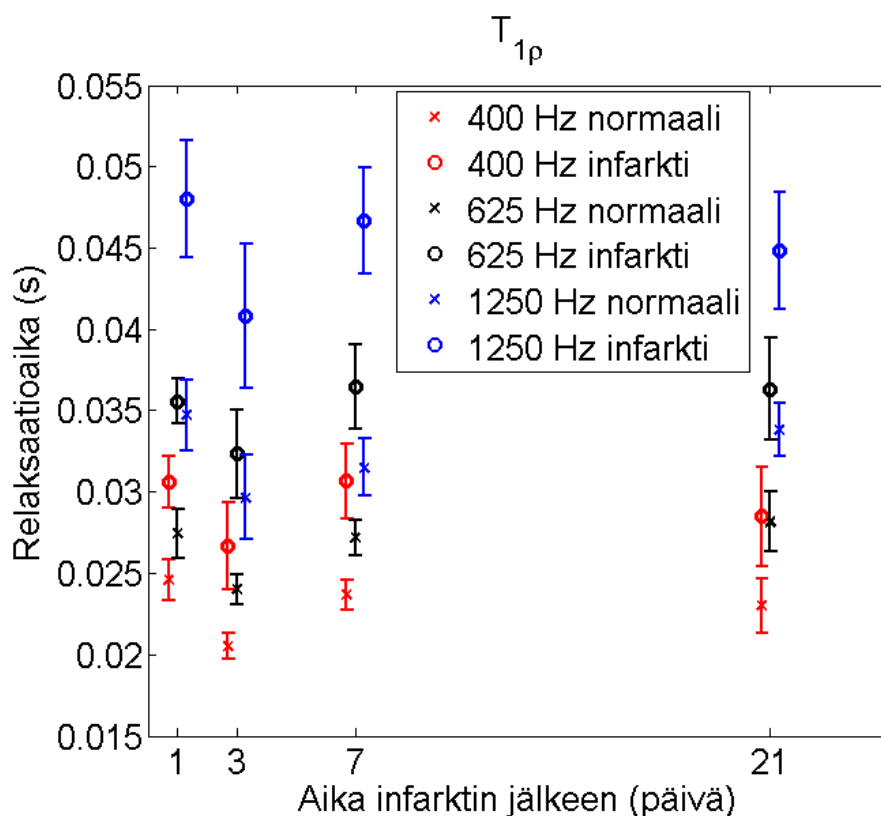
hä). Kokonaisuudessaan infarktialue peittää noin puolet sydänlihaksen pinta-alasta (kuva (10), a-i).



Kuva 10. Esimerkki hiiren sydämen alueen relaksaatioaikakartoista, B_1 -kartta sekä LGE-magneettikuva 21. päivänä. Punainen nuoli osoittaa infarktialuetta, musta/valkoinen nuoli normaalin sydänlihaksen aluetta sekä musta ympyrän kehä koko sydänlihaksen aluetta. p -arvot ovat laskettu yhtälöllä (15) a) $T_{1\rho,1250\text{Hz}}$ -relaksaatioaikakartta ($p < 0,05$ infarktialueen ja normaalin sydänlihaksen välillä), b) $T_{1\rho,625\text{Hz}}$ ($p < 0,05$), c) $T_{1\rho,400\text{Hz}}$ ($p < 0,05$), d) T_{RAFF2} ($p < 0,05$), e) T_{RAFF4} ($p < 0,05$), f) B_1 -magneettikentän kartta, g) lineaarisen sovituksen avulla laskettu T_2 -relaksaatioaikakartta ($p < 0,05$), h) epälineaarisen sovituksen avulla laskettu T_2 -relaksaatioaikakartta, i) T_1 -painoitteinen magneettikuva 15 minuuttia Gd-injektoimisen jälkeen.

6.3 $T_{1\rho}$ -dispersio

Normaalin sydänlihaksen $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat pysyivät suhteellisen vakaina aikapisteiden välillä (kuva 11). Kaikissa aikapisteissä infarktialueen $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat kuin normaalin sydänlihaksen alueen (kuva 11, $p < 0,05$). $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikojen erot ajan funktiona infarktialueella eivät olleet kuitenkaan tilastollisesti merkitseviä. Millään tehon arvoilla ei kuitenkaan päästy infarktialueella kahta kertaa pidempiin $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikoihin verrattuna normaalin sydänlihasalueeseen.



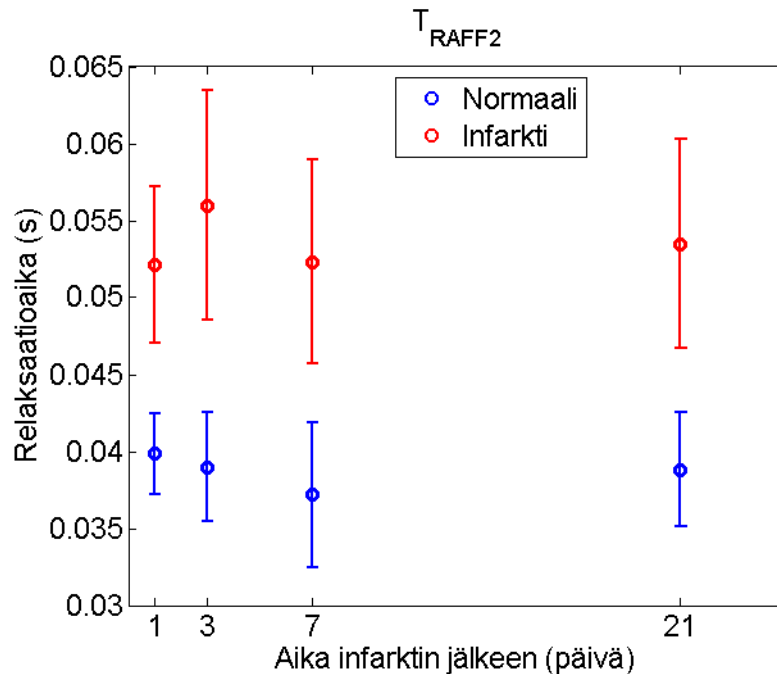
Kuva 11. $T_{1\rho}$ -dispersiomittausten relaksaatioajat normaalille sydänlihakselle ja infarktialueelle (keskiarvo \pm keskivirhe). Keskivirheet (yhtälö 14) on esitetty pystypalkeilla. Siniset pisteet kuvaavat $T_{1\rho}$ -dispersiomittausten 1250 Hz:n tehon arvoja, mustat pisteet 625 Hz:n tehon arvoja ja punaiset pisteet 400 Hz:n tehon arvoja. ($n = 7$)

Normaalin sydänlihasalueen $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat käyttäytyivät samoin tavoin kuin infarktialueen $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat. Ensimmäisenä, seitsemäntenä ja 21. päivänä $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat olivat suunnilleen saman pituiset. 1250 Hz:n ja 625 Hz:n tehon arvoilla

$T_{1\rho}$ -relaksaatioajat kasvoivat hieman seitsemännestä päivästä 21. päivään, mutta ne eivät kasvaneet merkitsevästi.

6.4 T_{RAFF2}

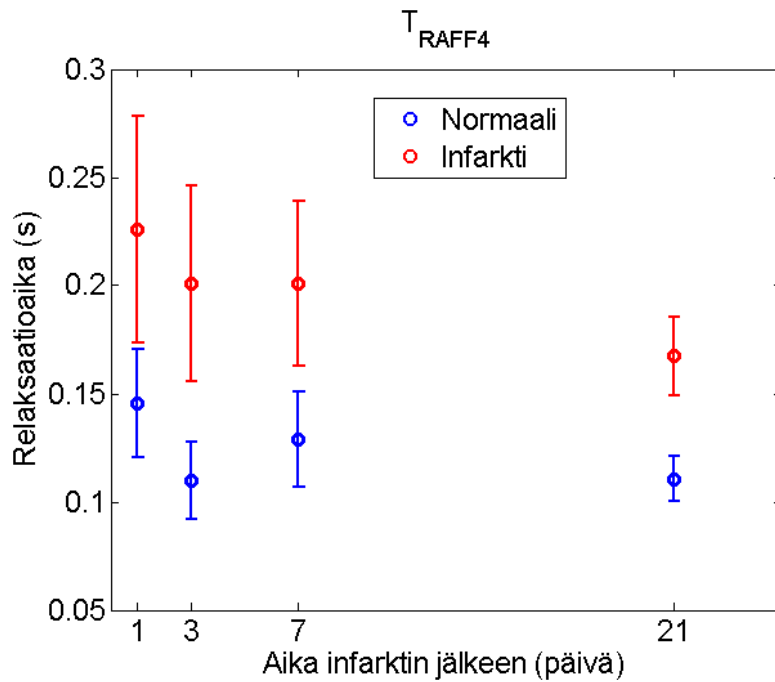
Infarktialueella T_{RAFF2} -relaksaatioaika nousi ensimmäisestä päivästä kolmanteen päivään asti, jonka jälkeen T_{RAFF2} -relaksaatioaika palautui seitsemäntenä päivänä ensimmäisen päivän tasolle (kuva 12). 21. päivänä infarktialueen T_{RAFF2} -relaksaatioaika nousi hieman seitsemännestä päivästä (kuva 12). Normaalin sydänlihaksen alueen T_{RAFF2} -relaksaatioaika pysyi suhteellisen vakaana kaikissa aikapisteissä (kuva 12). T_{RAFF2} -relaksaatioaika laski hieman seitsemäntenä päivään, jonka jälkeen T_{RAFF2} -relaksaatioaika pidentyi hieman 21. päivänä (kuva 12). Millään T_{RAFF2} -relaksaatioajan pituuseron ajan funktion muutoksilla erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.



Kuva 12. T_{RAFF2} -mittausten relaksaatioajat normaalille sydänlihakselle ja infarktialueelle (keskiarvo \pm keskivirhe). Keskivirheet (yhtälö 14) on esitetty pystypalkeilla. ($n = 7$)

6.5 T_{RAFF4}

Infarktialueella T_{RAFF4} -relaksaatioaika lyheni ensimmäisestä päivästä 21. päivään (kuva 13). Infarktialueen T_{RAFF4} -relaksaatioaika pysyi kuitenkin samana kolmantena ja seitsemäntenä päivänä (kuva 13). Normaalin sydänlihaksen alueen T_{RAFF4} -relaksaatioaika lyhenyi ensimmäisestä päivästä kolmanteen päivään, mutta se pidentyi seitsemäntenä päivänä ja lyhenyi 21. päivänä kolmannen päivän tasolle (kuva 13). T_{RAFF4} -relaksaatioaikojen erot ajan funktiona eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.



Kuva 13. T_{RAFF4} -mittausten relaksaatioajat normaalille sydänlihakselle ja infarktialueelle (keskiarvo \pm keskivirhe). Keskivirheet (yhtälö 14) on esitetty pystypalkeilla. ($n = 7$)

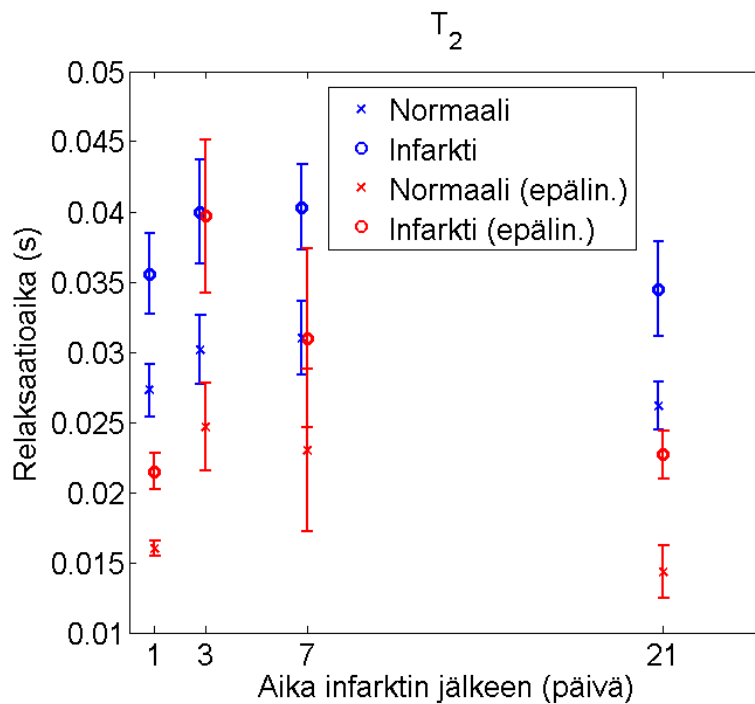
6.6 T_2

T_2 -relaksaatioaikakartat laskettiin sekä lineaarisella että epälineaarilla sovituksella. Sovituksesta riippumatta T_2 -relaksaatioajat sekä infarktialueella että normaalin sydänlihaksen alueella käyttäytyivät suhteellisen samalla tavalla.

Infarktialueen ja normaalin sydänlihaksen alueen T_2 -relaksaatioajat lineaarisella so-

vituksella pidentyivät ensimmäisestä päivästä seitsemänteen päivään asti (kuva (14), siniset pisteet). 21. päivänä sekä infarktialueen että normaalin sydänlihassalueen T_2 -relaksaatioajat palautuivat ensimmäisen päivän tasolle (kuva (14), siniset pisteet). Normaalin sydänlihaksen ja infarktialueiden T_2 -relaksaatioaikojen ero pysyi tilastollisesti merkitsevästi lähes samana kaikissa aikapisteissä (kuva (14), siniset pisteet).

Kolmantena päivänä sekä infarktialueen että normaalin sydänlihaksen alueen T_2 -relaksaatioajat epälineaarilla sovituksella olivat huomattavasti pidempiä kuin ensimmäisenä päivänä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (kuva (14), punaiset pisteet). Seitsemännen päivän jälkeen molempien alueiden T_2 -relaksaatioajat lyhenivät 21. päivään asti (kuva (14), punaiset pisteet). 21. päivänä molempien alueiden T_2 -relaksaatioajat olivat lähes samalla tasolla kuin ensimmäisenä päivänä (kuva (14), punaiset pisteet). Infarktialueen T_2 -relaksaatioaika vaihteli hieman 21. päivänä verrattuna 1. päivään (kuva (14), punaiset pisteet). Normaalin sydänlihaksen alueen T_2 -relaksaatioaika lyhenyi 21. päivänä verrattuna seitsemännen päivän T_2 -relaksaatioaikaan (kuva (14), punaiset pisteet).



Kuva 14. T_2 -relaksaatioaikamittausten relaksaatioajat keskiarvoina \pm keskivirhe (yhtälö 14). Keskivirheet on esitetty pystypalkeilla. ($n = 7$)

6.7 B_1 -magneettikenttä

B_1 -magneettikentän mittauksissa saatiin koko sydänlihaksen alueelle B_1 -magneettikentäksi $631,15 \pm 16,68$ Hz jokaiselle eläimelle jokaisessa aikapisteessä. Lisäksi lasketut B_1 -magneettikentän kartat kaikista mittauksista osoittivat B_1 -magneettikentän olleen hyvin homogeeninen sydänlihaksen alueella (kuva 10 f), joten sekä $T_{1\rho}$ -dispersioettä T_{RAFF} -mittaukset ovat olleet B_1 -magneettikentän osalta riittävän luotettavia.

6.8 LGE

Kuvassa (10, i) näkyy selvästi Gd:n kertyminen infarktialueelle (punainen nuoli) sekä ilman Gd:ta oleva tummempi normaalin sydänlihaksen alue (valkoinen nuoli). Sydämen vasen kammio näkyy kirkkaana ympyränä keskellä kuvaa ja sydänlihas on ohuena rinklana kammion ympärillä (kuva 10, i). Infarktialueen sydänlihas on ohuempi kuin normaali sydänlihas (kuva 10, i). Lisäksi alueella, jossa on ohuempi sydänlihas, sydänlihas näkyy kirkkaana eli Gd on kerääntynyt infarktialueelle. Kuvassa (10, i) olevat tummat syvennykset vasempaa kammiota kohti ovat nystylihakset.

LGE-kuvista mitattiin koko sydänlihaksen ulkokaaren ja infarktialueen kaaren pituus sekä laskettiin infarktialueen kaaren pituuden osuus koko sydänlihaksen ulkokaaresta. Näin saatiin laskettua infarktialueen koon prosentuaalinen osuus koko sydänlihaksen koosta (taulukko 4).

T_2 - ja T_{RAFF4} -relaksaatioaikakartat näyttivät mitatun infarktialueen koon prosentteina koko sydänlihaksen koosta lähes yhtä hyvin verrattuna LGE-magneettikuvasta mitattuun infarktialueen kokoon (taulukko 4). Lisäksi T_2 - ja T_{RAFF4} -relaksaatioaikakarttojen korrelaatioiden pienet p -arvot todistavat vertailun tilastollisen merkitsevyyden (taulukko 4). $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartoista laskettu infarktialueen prosentuaalinen osuus korreloi myös voimakkaasti LGE-magneettikuvista laskettuihin arvoihin ($p < 0.05$), mutta korrelaatio oli pienempi T_2 - ja T_{RAFF4} -relaksaatioaikakartoista laskettuihin arvoihin verrattuna. Relaksaatioaikakartoista T_2 -relaksaatioaikakartan epälineaarinen sovitus näytti huonoiten infarktialueen koon (taulukko 4). Yhteen hiireen

Taulukko 4. Hiirten infarktialueen prosentuaaliset osuudet (%) eri mittausdatoista määritettynä koko sydänlihaksen koosta, missä R^2 on lineaarinen korrelaatio LGE:n ja relaksaatiomenetelmien välillä sekä p -arvo lineaariselle korrelaatiolle LGE:n ja relaksaatiomenetelmien välillä. Luvut taulukossa ovat prosentteina pois lukien R^2 ja p -arvot. Lihavoidut tulokset esittävät parhaimpia tuloksia. ($n = 5$)

Hiiri	LGE	$T_{1\rho,1250\text{Hz}}$	$T_{1\rho,625\text{Hz}}$	$T_{1\rho,400\text{Hz}}$	T_2	T_2 -epälin.	T_{RAFF2}	T_{RAFF4}
1	74,1	70,6	74,1	52,9	63,5	55,3	67,1	67,1
2	37,1	34,2	42,9	27,1	27,1	52,9	52,9	31,4
3	29,2	44,6	38,5	32,3	26,2	29,2	20,0	30,8
4	27,0	35,1	23,4	29,7	24,3	28,8	30,6	31,5
5	34,4	30,2	22,9	25,0	22,9	27,1	32,3	32,3
R^2	1	0,796	0,849	0,831	0,957	0,568	0,746	0,961
p -arvo	0	0,042	0,026	0,031	0,004	0,141	0,059	0,003

Gd-injektio epäonnistui viimeisessä aikapisteessä, joten siksi taulukossa 4 on vain viiden hiiren tiedot infarktialueiden prosenteista.

Infarktikitot laskettiin myös pikselimäärällä. Pikselimäärät saatiin silmämääräisesti piirtämällä ROI:t infarktialueen päälle sekä relaksaatioaikakartoissa että LGE-kuvassa. Relaksaatioaikakarttojen infarktialueiden ROI:n pikselimäärää verrattiin LGE-kuvan infarktialueen ROI:n pikselimäärään (taulukko 5). Ihmisen silmällä katsottuna T_2 -, T_{RAFF4} - ja $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmät näyttivät infarktialueen koon samankokoisena verrattuna LGE-menetelmän infarktialueen kokoon. T_2 -, T_{RAFF4} - ja $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikartat korreloivat hyvin LGE:n infarktialueen kanssa ja lisäksi näiden alueiden p -luvut osoittavat, että tämä oli tilastollisesti myös merkitsevää (taulukko 5). Huonoiten LGE:n infarktialueen kanssa korreloi $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmän 400 Hz:n tehoisen pulssin tuottama $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartta (taulukko 5).

Taulukko 5. Hiirten infarktialueen pikselikoot (mm^3) LGE-menetelmässä ja relaksaatiokartoissa, missä R^2 on lineaarinen korrelaatio LGE:n ja relaksaatiomenetelmien välillä sekä korrelaation tilastollista merkitsevyyttä kuvaava p -arvo. Lihavoidut tulokset esittävät parhaimpia tuloksia. ($n = 5$)

Hiiri	LGE	$T_{1\rho,1250\text{Hz}}$	$T_{1\rho,625\text{Hz}}$	$T_{1\rho,400\text{Hz}}$	T_2	T_2 -epälin.	T_{RAFF2}	T_{RAFF4}
1	150	120	98	95	118	109	121	126
2	36	38	38	37	35	57	53	38
3	42	37	28	39	45	45	43	36
4	62	63	77	82	61	67	82	66
5	63	65	60	63	52	53	52	60
R^2	1	0,976	0,755	0,705	0,985	0,908	0,858	0,980
p -arvo	0	0,002	0,056	0,075	0,001	0,012	0,024	0,002

7 Pohdinta

Tässä työssä tutkittiin hiiren sydänlihaksen infarktialuetta ja normaalia sydänlihaskuvauksella. Infarkti aiheutettiin LAD-ligaation avulla ja hiirten sydänten magneettikuvaus suoritettiin 1, 3, 7 sekä 21 päivää LAD-ligaation jälkeen. T_2 -, $T_{1\rho}$ - ja T_{RAFF} -relaksaatioaikojen muutoksia tutkittiin ajan funktiona ja saatuja tuloksia verrattiin kirjallisuuseroihin.

LAD-ligaatio ei aiheuttanut yhtä vakavaa ja voimakasta infarktia, jolloin infarktialue jäi tarkoituksella huomattavasti pienemmäksi kuin aiemmin käytetyssä mallissa [29]. Täten infarktia oli vaikeampi havaita ja yhdistää sama infarktialue eri relaksaatioaikakarttoihin. Esimerkiksi kuuteen hiireen 13:sta hiirestä ei missään aikapisteessä edes muodostunut infarktia, jonka myös LGE-mittaus 21 päivänä todisti, koska LGE-magneettikuvassa ei Gd-kertymää näkynyt. Täten nämä hiiret jätettiin pois tuloksista eli esitetyissä tuloksissa on seitsemän hiiren yhteistulokset. Lisäksi kaikki relaksaatiopainotus-, perfuusio- ja Gd-magneettikuvat otettiin läheltä sydämen kärkeä, mutta jälkepäin havaitun heikomman infarktimalin vuoksi olisi magneettikuvat voitu ottaa vieläkin lähempää sydämen kärkeä. Tällöin infarktialueen olisi voinut paremmin nähdä relaksaatioaikakartoista, koska LAD-ligaation aiheuttamana infarktialue muodostuu sydämen kärkeen ja jatkuu siitä lateraalisesti aortan kaarta kohti riippuen sepelvaltimon tukkeutuman suuruudesta ja infarktia ympäröivästä revaskularisaatiosta.

$T_{1\rho}$ -dispersiomittauksien tulokset ovat erilaiset kuin aikaisemmassa tutkimuksessa [29], missä $T_{1\rho}$ -relaksaatioaika kasvoi huomattavasti 7 päivää infarktin jälkeen ja jatkoi kasvuaan viimeiseen aikapisteeseen asti. Tämä johtunee LAD-ligaatiomallista, jossa infarktialue jäi pienemmäksi. $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikojen on mitattu olevan jopa kaksi kertaa pidempiä arpikudoksessa kuin normaalissa sydänlihaksessa sian sydämessä [9]. Infarktialueen $T_{1\rho}$ -relaksaatioajat jokaisella tehon arvolla lyhentyivät ensimmäisestä päivästä kolmanteen päivään ja kasvoivat hieman seitsemäntenä päivänä. Normaalien sydänlihaksen $T_{1\rho}$ -relaksaatioaika käyttäytyi yhtäläisesti infarktialueen $T_{1\rho}$ -

relaksaatioajan kanssa. $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikojen erot normaalin sydänlihaksen alueella ja infarktialueella pysyivät kuitenkin lähes saman suuruisina ajan funktiona.

Huomion arvoista on se, että $T_{1\rho}$ -relaksaatiomittaukset 400 Hz:n tehon arvolla tuottivat pienempiä $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikoja kuin T_2 -relaksaatiomittaukset, joka ei vastaa teoriaa. Tämä johtuu todennäköisesti viritysongelmasta, jolloin SL-RF-pulssi ei ole pystynyt pitämään spinpopulaatioita spinlukossa sydämen alueella. Tällöin ei ole tapahtunut refokusointia näille spinlukosta karanneille spinpopulaatioille. Näin ollen $T_{1\rho}$ -relaksaatioon on summautunut T_2^* -relaksaatiota, joka on relaksaatioajaltaan lyhyempi kuin T_2 -relaksaatioaika.

T_{RAFF2} -relaksaatioaikamittauksista saatiin erilaiset tulokset kuin aiemmassa tutkimuksessa [38], jossa havaittiin, että T_{RAFF2} -relaksaatioaika sekä infarktialueella että normaalin sydänlihaksen alueella lyhenivät huomattavasti seitsemäntenä päivänä verrattuna 2 tuntia infarktin jälkeen. Tutkimuksessa [38] kuitenkin hiirten lukumäärä oli pieni, joka voi aiheuttaa tuloksiin vääristymiä. Seitsemännen päivän T_{RAFF2} -relaksaatioaika oli infarktialueella lähes saman pituinen kuin ensimmäisenä päivänä. Normaalin sydänlihaksen alueella T_{RAFF2} -relaksaatioaika puolestaan lyheni hieman ensimmäisestä päivästä seitsemäntenä päivään. Molempien alueiden T_{RAFF2} -relaksaatioajat nousivat hieman 21. päivänä, mutta vastaavia tutkimuksia ei ole aikaisemmin tehty.

In vivo T_{RAFF4} -relaksaatioaikamittauksia sydämessä ei ole vielä kirjallisuudessa raportoitu. Täten tuloksia ei voi suoraan verrata mihinkään toiseen tutkimukseen. Infarktialueen T_{RAFF4} -relaksaatioaika lyheni 1. päivästä 21. päivään, mutta T_{RAFF4} -relaksaatioajat pystyttelivät suhteellisen saman pituisina kolmannen ja seitsemännen päivän aikana.

T_2 -relaksaatioajat laskettiin sekä lineaarisella että epälineaarilla sovituksella. Tutkimuksen [18] mukaan akuutin sydänlihaksen infarktialueen T_2 -relaksaatioaika on huomattavasti pidempi kuin kroonisen sydänlihaksen infarktialueen T_2 -relaksaatioaika. Akuutti sydänlihasinfarkti tarkoittaa vauriota, jossa esiintyy tulehdusalue infarktia-

luen ympärillä. Kroonisessa sydänlihaksen infarktissa tulehdusalue on hävinnyt ja jäljellä on vain arpinen infarktialue. Ensimmäisen päivän ja kolmannen päivän välinen T_2 -relaksaatioajan pidentyminen on hieman yllättävää käyttäymistä, sillä oletuksena on, että myös ensimmäisenä päivänä hapenpuutealueella on akuuttia tulehdusta. Lisäksi epälineaarisen sovituksen perusteella normaalin sydänlihaksen alueella oli ensimmäisenä päivänä pidempi T_2 -relaksaatioaika kuin infarktialueella, mikä myös viittaa tulehdukseen ensimmäisenä päivänä. Tulehduksen määrä sydänlihaksessa on voinut lisääntyä kolmantena päivänä, jolloin vesimolekyylien määrä on kasvanut sydänlihaksessa, mikä aikaansaa T_2 -relaksaatioajan kasvun. Tätä väitettä tukee normaalin sydänlihaksen T_2 -relaksaatioaika, joka myöskin nousi huomattavasti kolmantena päivänä, mutta palautuu seitsemäntenä tai viimeistään 21. päivänä takaisin lähtötasolle.

Relaksaatioaikojen lyhentyminen infarktialueella (paitsi T_{RAFF2} -relaksaatioaika) 21. päivänä on merkki siitä, että osa infarktialueesta on korjaantunut revaskularisaation ansiosta. Näin ollen sydänlihaksessa on tällä alueella mahdollisesti tulehdusta, mikä ajan funktiona paranee normaaliksi sydänlihakseksi. Täten infarktiarpea ei ole muodostunut sydänlihakseen.

Kaikista relaksaatioaikakartoista pystyi selvästi havaitsemaan sydänlihaksen vaurioalueen. LAD-ligaatiomallista johtuen täyttä varmuutta vaurioalueen nimityksestä ei ole, mutta oletuksena oli, että vauriokohta oli infarktialue. Varsinkin kroonisen sydänlihasinfarktinkin tapauksessa pystyttiin toteamaan, että vaurioalue oli infarktialue. Hieman vaikeampaa oli havaita normaalin sydänlihaksen alue, varsinkin ensimmäisissä aikapisteissä, sillä tulehdusta oli koko sydänlihaksen alueella. Referenssihiiriä, eli hiiriä, joille ei ole tehty LAD-ligaatiota tai sham-hiiriä, joille tehdään operaatio, mutta ei tukita sepelvaltimoa ei tässä tutkimuksessa tutkittu. Näillä ryhmillä olisi voitu varmistaa aiheuttaako pelkkä operaatio tulehduksen sydänlihakseen.

B_1 -magneettikentän mittaukset ja B_1 -kartan laskeminen onnistuivat hyvin. B_1 -magneettikentän arvoksi saatiin lähes sama mihin se oli asetettu eli 625 Hz. Lisäksi kaikkien B_1 -karttojen sydänlihaksen alueen pikseleissä pysyi arvo 625 ± 10 % Hz:n sisällä.

LGE-mittaukset onnistuivat hyvin, sillä vain yhden hiiren Gadovist-liuoksen injektio epäonnistui. LGE-magneettikuvista pystyttiin määrittämään infarktin prosentuaalinen osuus koko sydänlihaksesta. RAFF-relaksaatioaikakartat osoittivat visuaalisesti erittäin täsmällisesti infarktialueen koon ja paikan. $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartat osoittivat erittäin hyvin infarktialueen paikan, mutta eivät näyttäneet infarktialueen kooka yhtä hyvin verrattuna T_{RAFF} -relaksaatioaikakarttoihin. Lineaarisen sovituksen T_2 -relaksaatioaikakartasta oli helpoin havaita infarktialueen koko. Epälineaarisen sovituksen T_2 -relaksaatioaikakartta korreloi huonoiten LGE-kuvan infarktialueen kanssa. Lineaarinen korrelaatio laskettiin relaksaatioaikakarttojen ja LGE-kuvien välille infarktialueen osalta. Nämä tulokset olivat erinomaisia, sillä näiden tulosten mukaan kaikkien relaksaatioaikakarttojen perusteella pystyttiin näyttämään sama infarktialue kuin LGE-kuvista, kuten havaittiin aiemmassa tutkimuksessa [9]. On kuitenkin huomioitava se, että ROI-analyysi tehtiin ihmissilmän ja -käden yhteistyöllä eli ROI-alueiden kokoissa saattaa esiintyä inhimillisiä virheitä. Tämän tutkimuksen perusteella voi kuitenkin todeta, että kontrastiaineen käyttö olisi mahdollista korvata $T_{1\rho}$ -relaksaatiomenetelmällä esimerkiksi munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä näiden potilaiden munuaiset eivät pysty poistamaan Gd-kontrastiainetta pois elimistöstä riittävän tehokkaasti.

8 Johtopäätökset

Relaksaatioaikakartoista pystyttiin toteamaan vaurioalueen koko ja paikka hiiren sydänlihaksessa. Kaikki relaksaatioaikakartat näyttivät tilastollisesti merkitsevän eron normaalin sydänlihaksen alueen ja infarktialueen välillä. T_{RAFF} -relaksaatiomenetelmän osalta tarvitaan vielä lisätutkimuksia, vaikka sen avulla saatiinkin lupaavat tulokset sydänlihaksen infarktialueen todentamisessa tässä tutkimuksessa. T_{RAFF4} - ja T_2 -relaksaatioaikakartat korreloivat erinomaisesti LGE-kuvien infarktialueen koon kanssa. $T_{1\rho}$ -mittaukset osoittivat menetelmän potentiaalin sydänlihaksen infarktialueen todentamisessa.

Näistä tuloksista on hyvä jatkaa lisätutkimuksiin hiiren sydäimestä. Koe-eläintutkimusten tuloksiin on lisättävä referenssi- ja sham-hiiret sekä histologia, jolloin saataisiin varmuus MRI-tutkimusten löydöksistä. Tämän MRI-tutkimuksen osalta T_{RAFF4} - ja T_2 -relaksaatioaikakartat näyttivät infarktialueen koon tarkimmin, kun vertailukohdaksi oli LGE-kuvan infarktialue. $T_{1\rho}$ -relaksaatioaikakartta korreloi myös erittäin hyvin LGE-kuva infarktialueen kanssa, mutta ei niin hyvin kuin T_{RAFF4} - ja T_2 -relaksaatioaikakartat. Täten MRI-relaksaatiomenetelmät antoivat lupaavia tuloksia sydänlihaksen infarktialueen havaitsemisessa. Lisätutkimuksia kuitenkin tarvitaan ennen kuin tämän tutkielman menetelmiä voidaan ottaa kliiniseen käyttöön. Muunnaisten vajaatoimintapotilaiden ja kontrastiaineelle allergisten potilaiden tapauksessa MRI-relaksaatiomenetelmien käyttöä kannattaa vakavasti harkita sydänlihaksen infarktialueen tutkimisessa.

Viitteet

- [1] Levitt MH, Spin Dynamics: Basic of Nuclear Magnetic Resonance, 2nd edition, John Wiley & Sons Ltd, (2007).
- [2] Haacke EM, Brown RW et al., Magnetic Resonance Imaging, Physical principles and sequence design, A John Wiley & Sons Inc (1999).
- [3] Laurent S, Vander L et al. Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Media and Molecular Imaging* 1:128-137 (2006).
- [4] Yilmaz A, Dengler MA et al. Imaging of myocardial infarction using ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles: a human study using a multiparamagnetic cardiovascular magnetic resonance imaging approach. *European Heart Journal* 34:462-475 (2013).
- [5] Kim SG, Harel N et al. Cerebral blood volume MRI with intravascular superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *NMR in Biomedicine* 26:949–962 (2013).
- [6] Signaalin keräys, <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Signal-spatial-encoding>, (31.5.2013).
- [7] Chapon C, Franconi F et al. High field magnetic resonance imaging evaluation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in permanent rat myocardial infarction. *Investigative Radiology* 3:141-146 (2003).
- [8] McRobbie DW, Moore EA et al. MRI from picture to proton, Cambridge University Press, (2003).
- [9] Witschey WRT, Zsido GA et al. In vivo chronic myocardial infarction characterization by spin locked cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14:37 (2012).
- [10] Muthupillai R, Flamm SD et al. Acute myocardial infarction: Tissue characterization with $T_{1\rho}$ -weighted MR imaging-initial experience. *Radiology* 232:606-610 (2004).

- [11] Huber S, Muthupillai R et al. Tissue characterization of myocardial infarction using $T_{1\rho}$: Influence of contrast dose and time of imaging after contrast administration. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 24:1040-1046 (2006).
- [12] Dall'Armellina E, Piechnik SK et al. Cardiovascular magnetic resonance by non contrast T_1 -mapping allows assessment of severity of injury in acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14:15 (2012).
- [13] Ferreira VM, Piechnik SK et al. Non-contrast T_1 -mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T_2 -weighted cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 14:42 (2012).
- [14] Amano Y, Tachi M et al. Three-dimensional look-locker MRI for evaluation of postcontrast myocardial and blood T_1 values: comparison with two-dimensional look-locker and late gadolinium enhancement MRI. *Acta Radiologica* 54:8-13 (2013).
- [15] Verhaert D, Thavendiranathan P et al. Direct T_2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC: Cardiovascular Imaging* 4:269-278 (2011).
- [16] Abdel-Aty H, Zagrosek A et al. Delayed Enhancement and T_2 -weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation* 109:2411-2416 (2004).
- [17] Aguor ENE, Arslan F et al. Quantitative T_2^* assessment of acute and chronic myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Magnetic Resonance Material Physics* 25:369-379 (2012).
- [18] Steen H, Voss F et al. Clinical feasibility study for detection of myocardial oedema by a cine SSFP sequence in comparison to a conventional T_2 -weighted sequence. *Clinical Resonance of Cardiology* 101:125-131 (2012).
- [19] Price AN, Cheung KK et al. Rapid assessment of myocardial infarct size in rodents using multi-slice inversion recovery late gadolinium enhancement CMR at 9.4 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13:44 (2011).

- [20] Schelbert EB, Hsu LY et al. Late gadolinium-enhancement cardiac magnetic resonance identifies postinfarction myocardial fibrosis and the border zone at the near cellular level in ex vivo rat heart. *Circulation Cardiovascular Imaging* 3:743-752 (2010).
- [21] Viallon M, Jacquier A et al. Head-to-head comparison of eight late gadolinium-enhanced cardiac MR (LGE CMR) sequences at 1.5 Tesla: from bench to bedside. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 34:1374-1387 (2011).
- [22] Wagner M, Schilling R et al. Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *European Radiology* 23:108-114 (2013).
- [23] Klein C, Schmal TR et al. Mechanism of late gadolinium enhancement in patients with acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 9:653-658 (2007).
- [24] Stuckey DJ, Carr CA et al. In vivo MRI characterization of progressive cardiac dysfunction on the mdx mouse model of muscular dystrophy. *PLoS ONE* Volume 7, Issue 1, (January 2012).
- [25] Yilmaz A, Rösch S et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of inflamed myocardium using iron oxide nanoparticles in patients with acute myocardial infarction - Preliminary results. *International Journal of Cardiology* 163:175-182 (2011).
- [26] Tipler PA, Llewellyn R. Modern Physics, 5th Edition, W. H. Freeman and Company, (2008)
- [27] Harris R. Nonclassical Physics: Beyond Newton's view, Addison-Wesley, (1998)
- [28] Krause W. Contrast Agents 1; Magnetic Resonance Imaging, Springer, (2002)
- [29] Mustafa HSN, Dragneva G et al. Longitudinal rotating frame relaxation time measurements in infarcted mouse myocardium in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 69:1389-1395 (2013)
- [30] *k*-avaruus, <http://en.wikipedia.org/wiki/K-space%28MRI%29>, (13.6.2013).

- [31] Ylä-Herttuala E, *Luonnontieteiden kandidaattitutkielma*, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio, (2013).
- [32] Ylä-Herttuala E, *Luonnontieteiden syventävälaboratoriotyö*, Itä-Suomen yliopisto, Kuopio, (2014).
- [33] Sydämen pilottikuva, <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Cardiac-MRI/cardiac-mri-planes>, (18.7.2014).
- [34] Injektioaineen säännöstely, <http://www.uef.fi/fi/kek/aineiden-annostelu-ja-naytteiden-otto>, (22.7.2014).
- [35] Lamminen AE, Tanttu JI et al. $T_{1\rho}$ dispersion imaging of diseased muscle tissue. *British Journal of Radiology* 66:783-787 (1993).
- [36] Liimatainen T, Sorce DJ et al. MRI contrast from Relaxation Along a Fictitious Field (RAFF). *Magnetic Resonance in Medicine* 64:983-694 (2010).
- [37] B_1 -magneettikenttä, <http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&db=B1> (8.6.2015).
- [38] Khan MA. Rotating frame relaxation measurements in experimental acute phase cardiac infarct in vivo, Master Thesis, University of Turku, (2014).
- [39] Koskinen SK, Niemi PT et al. $T_{1\rho}$ -dispersion profile of rat tissues in vitro at very low locking fields. *Magnetic Resonance imaging* 24:295-309 (2006).
- [40] Peter K, Arai AE. Imaging sequences for first pass perfusion- a review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 9:525-537 (2007).
- [41] T_2 -relaksaatio, <http://radiopaedia.org/articles/t2-relaxation>, (31.7.2015).
- [42] Liimatainen T, Mangia S et al. Relaxation dispersion in MRI induced by fictitious magnetic fields. *Journal of Magnetic Resonance* 209:269-276 (2011).
- [43] Liimatainen T, Hakkarainen H et al. MRI contrasts in high rank rotating frames. *Magnetic Resonance imaging* 73:254-262 (2015).
- [44] Nienstedt W, Hänninen O et al. Ihmisen fysiologia ja anatomia, 15th edition, (2004).

- [45] Sydänlihasinfarkti, http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00086, (7.8.2015).
- [46] Iskeeminen sydänsairaus, http://www.terveysportti.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p?_artikkeli=ltt01398&p_ylataso=&p_osio=&p_haku=iskeeminen%20syd%E4nsairaus, (7.8.2015).
- [47] Sydämen osat, <http://oppiminen.yle.fi/ihminen/elimet/sydamen-osat-toiminta>, (7.8.2015).
- [48] Wheaton AJ, Borthakur A et al. Method for reduced SAR $T_{1\rho}$ -weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 51:1096–1102 (2004).
- [49] Witschey WRT, Pilla JJ et al. Rotating frame spin lattice relaxation in a swine model of chronic, left ventricular myocardial infarction. *Magnetic Resonance in Medicine* 64:1454–1461 (2010).
- [50] Schneider JE, Hulbert KJ et al. Long-term stability of cardiac function in normal and chronically failing mouse hearts in a vertical-bore MR system. *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology* 17:162–169 (2004).