

การเปรียบเทียบรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ เพื่อการวัดค่า T2* จากภาพเอ็มอาร์ของหุ่นจำลองเจล ที่ระดับของสัญญาณต่อสัญญาณรบกวนต่างกัน

A comparison of curve-fitting models for MRI T2* measurements of a gel-phantom at different levels of signal to noise ratio

เพทาย บุตตโคตร¹ สุวิทย์ แซ่โฉ่ว^{1,2*}
Petai Buttakote¹ Suwit Saekho^{1,2*}

¹ภาควิชารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²ศูนย์วิศวกรรมชีวการแพทย์ คณะวิศวกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

* ผู้รับผิดชอบบทความ (Email: saekho@yahoo.com)

Received December 2013

Accepted as revised January 2014

Abstract

Introduction: T2* measurement using magnetic resonance imaging (MRI) becomes a standard method for evaluation of iron deposit in organs. Therefore, accuracy of the measurement is important. Factors affected to the accuracy of T2* values are signal-to-noise ratio (SNR) and curve-fitting models.

Objectives of the study: We proposed a phantom study to compare the accuracy and reproducibility of the T2* when curve-fitting models, different iron concentrations, and levels SNR were changed.

Materials and methods: A gel phantom was built with 8 different Fe³⁺ concentrations. Axial view phantom images were acquired using a 1.5-T Achieva, Philips MRI scanner along with a head coil. Setting parameters were: acquisition matrix 184x183, reconstruction matrix 512 x 512, field-of-view 275 mm, and slice thickness 1.5 mm. The gradient multi-echo pulse sequence was applied with 32 echo times (TEs) 4.48 ms to 81.98 ms, inter-echo time 2.5 ms, TR 800 ms, and flip angle 18 degrees. All data were acquired with 5 different numbers of signal averages (NSAs) to generate 5 levels of SNRs. Total scan time at NSA1=2.29 s. Data of Fe³⁺ concentrations at all levels of SNRs were fitted with five curve-fitting models. The accuracy of T2*s in each fitting model was evaluated by Pearson's correlation (r) between reference T2*s and the T2*s obtained from the 5 fitting models at all levels of SNRs. The linear regression between the R2*s (1/T2*), and Fe³⁺ concentrations were also analyzed, and were compared between that of the reference to those of the 5 fitting models at all levels of SNRs. All analysis was performed on a PC using MATLAB version 7.2.0.232 (Mathworks, Natick, MA, USA), MS Excel, and GraphPad Prism4.

Results: Results showed that at the range of T2* 3.13-44.04 ms, the baseline subtraction and offset models tend to offer high accuracy of T2*s and robust to the changes of SNR (r >0.9960 at all levels of SNRs). Simple mono-exponential model demonstrates no correlation at low SNR (r = -0.2869, and 0.1835). The accuracy of T2*s obtained from truncation models is proportional to the levels of SNRs (0.7113<r<0.9993). The bi-exponential model provides reasonable accurate T2* (r>0.9600) but it is not proportional to the levels of SNR.

Conclusions: Results implied that baseline-subtraction and offset models provide the most accurate and robust T2*, simple mono-exponential and Truncation models may present less reliable T2* at low SNR image data, and the bi-exponential model offers reliable T2* but the values are sensitive to the changes of SNRs. *Bull Chiang Mai Assoc Med Sci 2014; 47(1): 10-17*

Keywords: T2* measurement, fitting model, MR Image noise, gel MRI phantom, signal to noise ratio

บทคัดย่อ

บทนำ: การวัดค่า $T2^*$ ด้วยเครื่องตรวจสนามแม่เหล็กแรงสูง (เอ็มอาร์ไอ) ปัจจุบันเป็นเทคนิคมาตรฐานสำหรับประเมินการสะสมของเหล็กในอวัยวะ ดังนั้นความถูกต้องของการวัดจึงมีความสำคัญ ปัจจัยที่มีผลต่อความถูกต้องของค่า $T2^*$ ได้แก่ สัญญาณต่อสัญญาณรบกวน (signal-to-noise ratio, SNR) และรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ คณะผู้วิจัยได้เสนอการศึกษาเปรียบเทียบความถูกต้องและการให้ผลซ้ำของค่า $T2^*$ ในหุ่นจำลอง เมื่อรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ ความเข้มข้นของเหล็กและระดับ SNR เปลี่ยนไป

วัสดุและวิธีการศึกษา: หุ่นจำลองเหล็กที่สร้างขึ้นมีความเข้มข้นของ Fe^{3+} 8 ระดับ ทำการศึกษาโดยใช้เครื่องเอ็มอาร์ไอ ฟลิปส์ 1.5 เทสลา ร่วมกับขดลวดรับสัญญาณสำหรับศีรษะในการเก็บข้อมูลภาพตัดขวางของหุ่นจำลอง พารามิเตอร์ที่ใช้ได้แก่ acquisition matrix 184×183 reconstruction matrix 512×512 พื้นที่การมองภาพ 275 มม. ชั้นความหนา 1.5 มม. โดยใช้ gradient multi-echo pulse sequence 32 echo times (TEs) 4.48 มิลลิวินาที ถึง 81.98 มิลลิวินาที เวลาระหว่างเอคโค 2.5 มิลลิวินาที time to repeat (TR) 800 มิลลิวินาที flip angle 18 องศา เก็บข้อมูลทั้งหมดที่จำนวนครั้งของการเฉลี่ยสัญญาณ (number of signal average, NSA) แตกต่างกัน 5 ค่าเพื่อการสร้าง SNR 5 ระดับ ที่ NSA1 ใช้เวลาในการเก็บข้อมูล 2.29 วินาที นำข้อมูลทุกความเข้มข้นของ Fe^{3+} จากหุ่นจำลองทุกระดับของ SNR มาฟิตเคอร์ฟเพื่อหาค่า $T2^*$ ด้วยการฟิตเคอร์ฟ 5 รูปแบบ ความถูกต้องของค่า $T2^*$ จากการฟิตเคอร์ฟในแต่ละรูปแบบในทุกระดับ SNR ประเมินโดยใช้ค่าสหสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson's correlation, r) ที่เปรียบเทียบระหว่างค่า $T2^*$ อ้างอิงกับค่า $T2^*$ ที่ได้จาก 5 รูปแบบของการฟิตเคอร์ฟในทุกระดับ SNR และวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นระหว่างค่า $R2^*$ ($1/T2^*$) กับความเข้มข้นของ Fe^{3+} ทั้งของชุดอ้างอิงและชุดที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟ 5 รูปแบบในทุก SNR นำมาเปรียบเทียบกัน การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม MATLAB version 7.2.0.232 (Mathworks, Natick, MA, USA) MS Excel และ GraphPad Prism4 บนเครื่องคอมพิวเตอร์ PC

ผลการศึกษา: จากผลการศึกษาพบว่า รูปแบบการฟิตเคอร์ฟ baseline subtraction และ offset มีแนวโน้มให้ค่า $T2^*$ ในช่วง 3.13-44.04 มิลลิวินาที ที่มีความถูกต้องสูง และมีการเปลี่ยนแปลงน้อยเมื่อ SNR เปลี่ยน ($r > 0.9960$ ทุกระดับ SNR) แต่พบว่ารูปแบบการฟิตเคอร์ฟ simple mono-exponential ที่ระดับ SNR ต่ำค่า $T2^*$ ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าอ้างอิง ($r = -0.2869$ และ 0.1835) สำหรับรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ truncation ความถูกต้องของค่า $T2^*$ แปรตามระดับของ SNR ($0.7113 < r < 0.9993$) ในขณะที่รูปแบบการฟิตเคอร์ฟ bi-exponential ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความถูกต้องค่อนข้างสูง ($r > 0.9600$) แต่ค่า r ที่ได้ไม่แปรตาม SNR ที่เปลี่ยน

สรุปผลการศึกษา: ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการฟิตเคอร์ฟ baseline subtraction และ offset ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความถูกต้องและทนต่อการเปลี่ยนแปลงของ SNR มากที่สุด รูปแบบการฟิตเคอร์ฟ simple mono-exponential และ truncation อาจให้ค่า $T2^*$ ที่มีความน่าเชื่อถือต่ำเมื่อ SNR ของภาพต่ำ รูปแบบการฟิตเคอร์ฟ bi-exponential ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความน่าเชื่อถือแต่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลง SNR บนภาพ

วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2557; 47(1): 10-17

คำรหัส: การวัดค่า $T2^*$ การฟิตเคอร์ฟ สัญญาณรบกวนบนภาพเอ็มอาร์ไอ หุ่นจำลองสำหรับสร้างภาพเอ็มอาร์ซินติเจนัล สัญญาณต่อสัญญาณรบกวน

บทนำ

การตรวจพบภาวะเหล็กสะสมเกินในอวัยวะ เช่น การตรวจการสะสมของเหล็กในตับ สมอง และกล้ามเนื้อหัวใจก่อนที่ผู้ป่วยแสดงอาการผิดปกติให้เห็น เป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการรักษาของแพทย์อย่างยิ่ง การรักษาทำได้โดยการให้ยาขับเหล็กและหากการตรวจพบทำได้เร็วยิ่งทำให้การรักษาได้ผลที่ดีมากและผู้ป่วยสามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมได้¹⁻³ ปัจจุบันการประเมินระดับภาวะเหล็กสะสมเกินในเนื้อเยื่อ นิยมใช้การสร้างภาพเอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging, MRI) จากหลายๆ ค่าช่วงเวลาสะท้อนกลับ (echo time, TE) แล้วทำการฟิตเคอร์ฟ (curve-fitting) เพื่อคำนวณหาค่า $T2^*$ ⁴⁻⁶

$T2^*$ เป็นค่าคงที่ของเวลาที่ลดลงแบบเอ็กซ์โพเนนเชียล ซึ่งเป็นผลอันเนื่องมาจากอันตรกิริยาระหว่างสปินกับสปินและความไม่สม่ำเสมอของสนาม โดยค่า $T2^*$ ที่ได้มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับปริมาณเหล็กสะสม⁷⁻⁹ วิธีการประเมินระดับเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อวิธีนี้เป็นวิธีการตรวจแบบไม่รุกล้ำ (noninvasive) มีความไวและความถูกต้องสูงสามารถตรวจพบการสะสมเหล็กในปริมาณน้อยๆ ได้^{3,10-12} ดังนั้นการวัดค่า $T2^*$ ที่ได้จากภาพเอ็มอาร์ไอจำเป็นต้องมีความถูกต้องและเที่ยงตรงจึงจะช่วยให้การประเมินระดับการสะสมเหล็กถูกต้อง ปัจจัยหลัก ที่ส่งผลกระทบต่อความถูกต้องของการวัดค่า $T2^*$ ได้แก่ ปัจจัยทาง

กายภาพของเครื่องเอ็มอาร์ไอ เช่น ความสม่ำเสมอของสนามแม่เหล็กหลัก^{13,14} การเลือกรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ (curve-fitting models) ในการวิเคราะห์ข้อมูล^{15,16} และระดับสัญญาณต่อสัญญาณรบกวน (signal-to-noise ratio, SNR)^{16,17} การศึกษาครั้งนี้ได้ตรวจสอบและควบคุมปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาโดยตรวจสอบผลกระทบจากความไม่สม่ำเสมอของสนามแม่เหล็กหลักของเครื่องที่ใช้ในการศึกษา พบว่าระดับความไม่สม่ำเสมอของสนามแม่เหล็กหลักของเครื่องที่ใช้ในการศึกษานี้ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า $T2^*$ ในช่วงที่ต้องการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญ¹⁸ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมุ่งเน้นเฉพาะผลกระทบต่อค่า $T2^*$ จากการเลือกรูปแบบการฟิตเคอร์ฟที่ระดับของ SNR ต่างๆ การศึกษาในลักษณะนี้ที่ผ่านมาใช้ข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษาจากผู้ป่วยจริงขณะมีชีวิตอยู่ (*in vivo*) หรือหลังจากที่เสียชีวิตแล้วโดยนำมาศึกษาภายนอกร่างกาย (*ex vivo*) หรือจากการสังเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยจริง^{9,15-17,19} การใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยจริงมีข้อจำกัดในด้านการควบคุมปัจจัยรบกวนต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบในขณะศึกษา เช่น การเคลื่อนไหวของอวัยวะขณะตรวจ (motion artifact) การไหลเวียนของกระแสโลหิต และรอยต่อระหว่างอวัยวะที่มีการตอบสนองต่อแม่เหล็กต่างกันมาก (susceptibility effect)^{14,20} นอกจากนี้การศึกษาในหลายช่วงของค่า $T2^*$ จำเป็นต้องใช้ผู้ป่วยจำนวนมากเพื่อความน่าเชื่อถือของข้อมูลทางสถิติ ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงได้เลือกทำการศึกษาผลกระทบต่อค่า $T2^*$ กับ การเลือกรูปแบบการฟิตเคอร์ฟในภาวะที่มี SNR ในระดับที่ต่างกันจากหุ่นจำลอง เพื่อลดข้อจำกัดเรื่องการเปลี่ยนแปลงจากปัจจัยทางสรีรวิทยาของอาสาสมัคร สามารถทำซ้ำในตำแหน่งเดิมเพื่อตรวจสอบความถูกต้องแม่นยำของการศึกษา และสามารถกำหนดความเข้มข้นของเหล็กหรือช่วง $T2^*$ ที่ต้องการศึกษาได้

การฟิตเคอร์ฟเพื่อหาค่า $T2^*$ สามารถคำนวณได้จากหลายรูปแบบของการฟิตเคอร์ฟ รูปแบบที่เป็นพื้นฐานที่สุดได้แก่ simple mono-exponential ดังสมการที่ 1

$$SI = P_0 \cdot e^{-TE/T_2^*}$$

เมื่อ SI คือ ความเข้มสัญญาณภาพแมกนิจูดที่วัดได้

TE คือ เวลาสะท้อนกลับของสัญญาณ

P_0 คือ ค่าคงที่หรือสัญญาณเริ่มต้นที่เวลาเท่ากับศูนย์

ข้อจำกัดของรูปแบบนี้คือหากการลดลงของสัญญาณเป็นแบบหลายองค์ประกอบ (multiple components) ทำให้การฟิตเคอร์ฟมีความผิดพลาดสูง¹⁵ เช่น ข้อมูลจากภาพที่มีการลดลงของสัญญาณเร็วทำให้สัญญาณประกอบด้วยส่วนที่ลดลงเร็ว (fast decay component) และส่วนที่ลดลงช้า (slow decay component) หากทำการฟิตเคอร์ฟด้วยรูปแบบนี้ จะทำให้ค่า $T2^*$ สูงกว่าค่าที่วัดได้จริง¹⁵ เนื่องจากข้อมูลบางส่วนที่ลดลงเร็วไม่ได้ถูกนำไปใช้ในการฟิตเคอร์ฟ สัญญาณรบกวนบนภาพ

เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การฟิตเคอร์ฟรูปแบบนี้ให้ค่า $T2^*$ เกิดความผิดพลาด รูปแบบการฟิตเคอร์ฟแบบนี้ได้มีการพัฒนาเพื่อให้ได้ค่า $T2^*$ ที่ถูกต้องมากยิ่งขึ้นโดยการนำค่าของสัญญาณรบกวนในบริเวณที่เป็นพื้นหลังของภาพมาหักลบออกจากสัญญาณภาพหรือที่เรียกว่า baseline subtraction เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ในการแก้ไขปัญหา^{4,16,21} นอกจากนี้แล้วยังมีผู้เสนอให้ตัดข้อมูลที่มี SNR น้อยกว่า 2 ออกจากการฟิตเคอร์ฟซึ่งเรียกว่า truncation model¹⁹

การฟิตเคอร์ฟ ด้วยรูปแบบ offset ดังสมการที่ 2 เป็นอีกวิธีที่ได้มีการใช้อย่างแพร่หลาย

$$SI = P_0 \cdot e^{-TE/T_2^*} + C \quad (2)$$

เมื่อ C คือ ค่าคงที่ offset

การฟิตเคอร์ฟด้วยรูปแบบนี้มีข้อดี คือ ค่าคงที่ที่บวกเพิ่มเข้าไปในสมการ ทำให้ผลเนื่องจากสัญญาณรบกวนจากพื้นหลังหรือ อาร์ติแฟค (artifact) ถูกนำมาคำนวณด้วย¹⁵

การฟิตเคอร์ฟอีกรูปแบบหนึ่งที่มีการศึกษากันแต่พบไม่บ่อยนักคือ bi-exponential ซึ่งเคยถูกนำไปใช้ศึกษาในเนื้อเยื่อตับซึ่งถือว่ามียอดประกอบของเนื้อเยื่อที่ต่างกันอย่างน้อย 2 องค์ประกอบและทำการลบสัญญาณรบกวนก่อนทำการฟิตเคอร์ฟ²² ดังสมการที่ 3

$$SI = P_{0s} \cdot e^{-TE/T_{2s}^*} + P_{0f} \cdot e^{-TE/T_{2f}^*} \quad (3)$$

เมื่อ P_{0s} คือ ค่าคงที่หรือสัญญาณเริ่มต้นที่เวลาเท่ากับศูนย์ของส่วนที่มีค่าคงที่อัตราการสลายตัวช้า

P_{0f} คือ ค่าคงที่หรือสัญญาณเริ่มต้นที่เวลาเท่ากับศูนย์ของส่วนที่มีค่าคงที่อัตราการสลายตัวเร็ว

T_{2s}^* คือ ค่าคงที่เวลาการสลายตัวของส่วนที่สลายตัวช้า

T_{2f}^* คือ ค่าคงที่เวลาการสลายตัวของส่วนที่สลายตัวเร็ว

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ามีการใช้การฟิตเคอร์ฟรูปแบบต่างๆ เพื่อหาค่า $T2^*$ ของเนื้อเยื่อที่มีเหล็กสะสมเกินในการหาความสัมพันธ์ของปริมาณเหล็กกับค่า $T2^*$ เพียงบางสภาวะ และศึกษาผลกระทบระดับต่างๆ ต่อค่า $T2^*$ ที่ได้จากการใช้การฟิตเคอร์ฟเพียงบางรูปแบบเท่านั้น ไม่ครอบคลุมช่วงของค่า $T2^*$ ตั้งแต่ของสัญญาณรบกวนบนภาพในปกติจนถึง ภาวะเหล็กสะสมเกินขั้นรุนแรงเนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องจำนวนอาสาสมัครที่อนุญาตให้นำอวัยวะไปตรวจหาปริมาณเหล็กสะสมยังมีน้อย ดังนั้นการศึกษานี้จึงเลือกศึกษาในหุ่นจำลองที่ทำด้วยเจล ซึ่งสามารถปรับคุณสมบัติทางฟิสิกส์ เช่น $T1$, $T2$ และ $T2^*$ ซึ่งแทนระดับเหล็กสะสมให้ใกล้เคียงกับ

ในเนื้อเยื่อมนุษย์ได้²³ เพื่อการศึกษาถึงระดับของสัญญาณรบกวนบนภาพและรูปแบบการฟิตเคอร์ฟที่มีผลต่อความถูกต้องของค่า $T2^*$

เครื่องมือและวิธีการศึกษา

การทดลองนี้ใช้หุ่นจำลองที่ประดิษฐ์ขึ้นจากการประยุกต์องค์ความรู้และต้นแบบของ Yoshimura และคณะ²³ โดยใช้พลาสติกใสทรงกระบอกเป็นโครงสร้างภายนอก ใช้ carageenan ความเข้มข้น 3% เป็นส่วนประกอบหลักของหุ่นจำลอง ผสมกับ agarose ความเข้มข้น 2% เพื่อปรับค่าเวลาการสลายตัวของแมกเนไทเซชันตามแนวขวาง (transverse relaxation, $T2$) และปรับค่าความเข้มข้น Fe^{3+} สะสมด้วยเพอริคลอไรด์ (Iron (III) chloride; $FeCl_3$) ที่ความเข้มข้นของ Fe^{3+} 8 ค่า คือ 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.4, 1.7, และ 2.0 mg/g ในหุ่นจำลอง ดังรูปที่ 1 ทำการสร้างภาพตัดขวางของหุ่นจำลองด้วยเครื่องเอ็มอาร์ไอ ยี่ห้อฟิลิปส์ (Philips) รุ่น Achieva 1.5 เทสลา โดยใช้ขดลวดสำหรับศีรษะ (head coil) และใช้พารามิเตอร์ในการสร้างภาพ ดังนี้ acquisition matrix 184x183, reconstruction matrix 512x512, field of view (FOV) 275 mm, slice thickness 1.5 mm, gradient multi-echoes pulse sequence 32 TEs (4.48-81.98 ms) เวลาระหว่างเอคโค 2.5 ms, TR 800 ms, flip angle 18 องศา, และปรับ SNR บนภาพให้ต่างกันด้วยค่า Number of Signal Average (NSA) 6 ค่า คือ 1, 2, 4, 8, 16, และ 32 โดยให้ภาพที่ NSA=32 เป็นภาพอ้างอิงในลักษณะเดียวกับการศึกษาของ Taigang He¹⁶ เนื่องจากถือว่าเป็นภาพที่มีสัญญาณรบกวนต่ำสุดเมื่อเทียบกับภาพอื่น เวลาทั้งหมดที่ใช้ในการสแกน (total scan time) ที่ NSA1=2.29 วินาที สำหรับที่ NSA อื่นๆ เวลาที่ใช้ทั้งหมดเป็นไปตามจำนวนของค่า NSA ภาพที่ได้ถูกนำมาวัด region of interest (ROI) ให้คลุมพื้นที่ประมาณ 100 พิกเซล (pixel) ทำการฟิตเคอร์ฟเพื่อหาค่า $T2^*$ ในแต่ละพิกเซลด้วยการใช้รูปแบบการฟิตเคอร์ฟทั้ง 5 แบบ ดังกล่าวข้างต้น คือ simple mono-exponential, baseline subtraction, truncation, offset, และ bi-exponential models และคำนวณหาค่าเฉลี่ย $T2^*$ ของ ROI

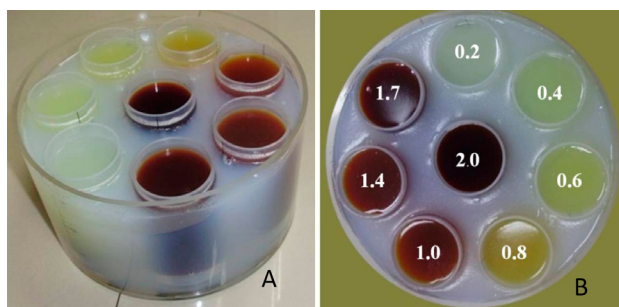


Figure 1 Side view (A) and top view (B) of a gel phantom made from carageenan 3%, agarose 2% and $NaNO_3$ 0.03%. The phantom doped with 8 different concentrations of Fe^{3+} ; 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.4, 1.7, and 2.0 mg/g

การวิเคราะห์ผลการทดลอง

ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน คือ

1. การตรวจสอบความถูกต้องของค่า $T2^*$ ที่ใช้เป็นชุดอ้างอิงโดยการเปรียบเทียบค่า $T2^*$ ที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟในรูปแบบ simple mono-exponential ที่ NSA ต่างๆ เพื่อยืนยันความถูกต้องของการใช้ ค่า $T2^*$ ที่ NSA 32 เป็นค่าอ้างอิง ซึ่งถือเป็นค่า $T2^*$ ที่มีการสัญญาณรบกวนต่ำสุด

2. ทำการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้น (linear regression analysis) ระหว่างความเข้มข้นของ Fe^{3+} กับค่า $R2^*$ ($1/T2^*$) ของชุดอ้างอิงและชุดข้อมูลจากการฟิตเคอร์ฟในแต่ละรูปแบบในทุกๆ ระดับของสัญญาณรบกวน

3. ตรวจสอบความถูกต้องค่า $T2^*$ ที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟในแต่ละรูปแบบและผลกระทบต่อค่า $T2^*$ ในแต่ละระดับของ SNR โดยใช้ค่าสหสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson's Correlation; r) ระหว่างค่า $T2^*$ ที่ได้จากชุดอ้างอิงในข้อ 1. กับค่า $T2^*$ ที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟในแต่ละรูปแบบที่ทุกๆ ระดับของสัญญาณรบกวน โดยมีสมมุติฐานว่าถ้าค่า $T2^*$ ที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟรูปแบบใดหรือจาก SNR ในระดับใดมีความถูกต้องควรมีค่า r เข้าใกล้ 1 เนื่องจาก $T2^*$ ที่ได้จากชุดอ้างอิงเป็นชุดข้อมูลที่มีสัญญาณรบกวนต่ำสุด ดังนั้นค่า $T2^*$ ใดที่ใกล้เคียงค่านี้มากที่สุดหรือมี r เข้าใกล้ 1 จึงถือได้ว่ามีความถูกต้องมากที่สุด นอกจากนี้แล้วความถูกต้องในแต่ละช่วงของค่า $T2^*$ หรือแต่ละระดับความเข้มข้นของเหล็กใช้การเปรียบเทียบการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นที่ได้จากข้อ 2 ระหว่างชุดอ้างอิงกับชุดข้อมูลที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟในแต่ละรูปแบบที่ทุกๆ ระดับสัญญาณรบกวน โดยมีสมมุติฐานว่าการฟิตเคอร์ฟรูปแบบใดที่ระดับ SNR ใด ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความถูกต้อง กราฟวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นนั้นควรซ้อนทับกับของชุดอ้างอิง

ผลการศึกษา

การตรวจสอบความถูกต้องของค่า $T2^*$ ที่ใช้เป็นชุดอ้างอิง ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย $T2^*$ (ms) ที่ได้จาก ROI จำนวน 100 พิกเซลของหุ่นจำลอง ที่ความเข้มข้นของ Fe^{3+} ตั้งแต่ 0.2 mg/g ถึง 2.0 mg/g และการเปลี่ยนระดับของ SNR โดยการเปลี่ยนค่า NSA ตั้งแต่ 1 ถึง 32 จากตารางจะเห็นได้ว่าที่ NSA ตั้งแต่ 8 ขึ้นไป ระดับของ SNR มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า $T2^*$ น้อยมากในทุกๆ ความเข้มข้นของ Fe^{3+} ดังนั้นค่า $T2^*$ ที่ NSA 32 จึงถูกนำมาใช้เป็นค่าอ้างอิงเนื่องจากเป็นค่า $T2^*$ ที่มีการสัญญาณรบกวนต่ำสุด

การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นและการตรวจสอบความถูกต้องค่า $T2^*$

การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นระหว่างค่า $R2^*$ กับความเข้มข้นของ Fe^{3+} ของชุดอ้างอิงมีความสัมพันธ์เชิงเส้นสูงด้วยค่า R-square =0.9932 ดังแสดงในรูปที่ 2A และเมื่อเปรียบเทียบ

Table 1 The mean T2* (ms) of 100 pixels ROI at different NSAs compared to that of the reference

[Fe ³⁺](mg/g)	Mean T2* (ms) of 100 pixels ROI at different NSA					
	1	2	4	8	16	Reference
0.2	44.33	43.83	43.25	43.35	43.23	44.04
0.4	26.28	25.43	25.47	24.99	25.23	24.46
0.6	16.85	16.55	15.39	15.48	15.20	14.87
0.8	11.80	10.27	9.79	9.78	9.68	9.61
1.0	9.34	7.73	7.27	6.93	7.04	7.02
1.4	26.03	7.23	5.06	4.97	4.58	4.59
1.7	86.35	29.62	5.83	3.99	3.60	3.54
2.0	237.04	69.09	22.49	3.57	3.43	3.13

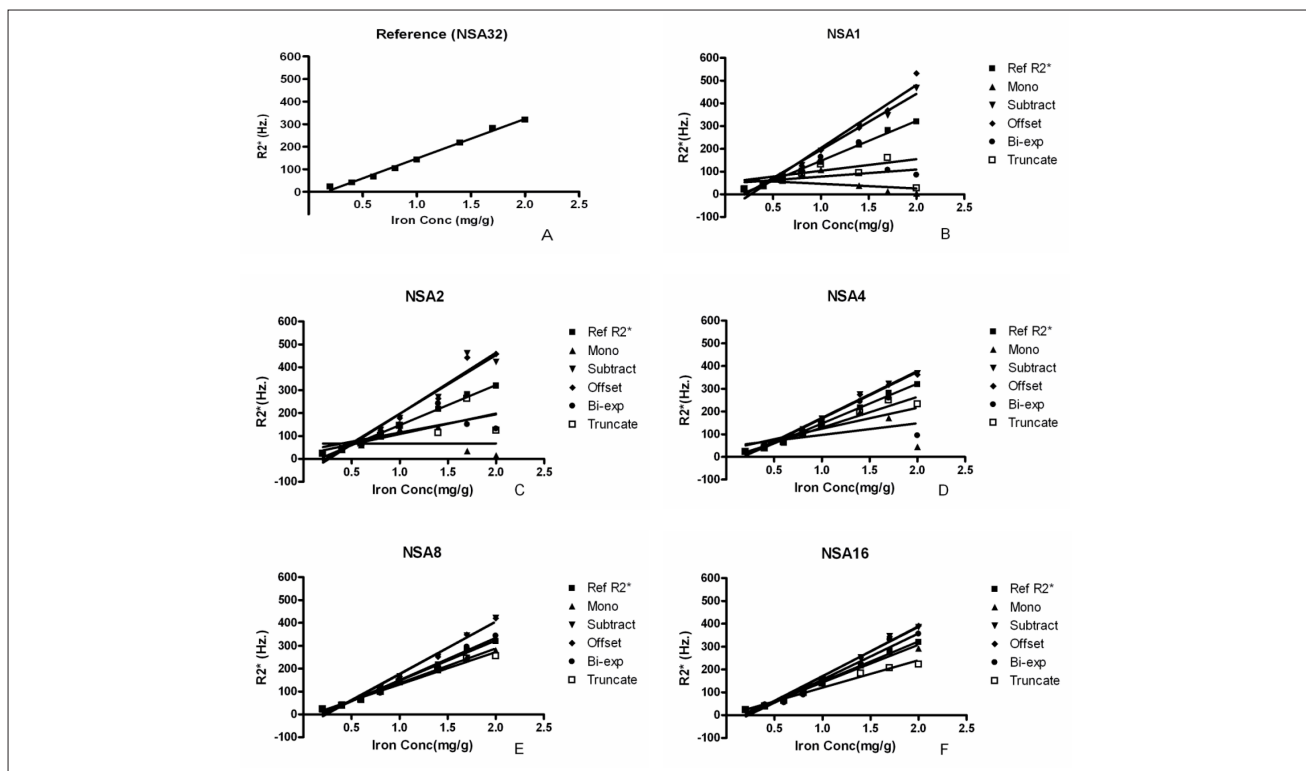


Figure 2 The linear regressions of R2*s (Hz.) and Iron concentration (mg/g). **Figure 2A** shows a strong correlation (r -square= 0.9932) between R2* and iron concentration of the reference (NSA32). **Figure 2B-2F** show the linear regressions between R2*s and iron concentrations of 4 different curve fitting models compared to that of the reference at different levels of SNR (different NSAs). As the NSA increases, the linear regressions of all curve fitting models converge to that of the references

การวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นของแต่ละรูปแบบของการฟิตเคอร์ฟกับค่าอ้างอิงแล้ว พบว่าที่ความเข้มข้น Fe³⁺ สูง กราฟถดถอยเชิงเส้นแยกห่างจากเส้นอ้างอิงมากกว่าที่ความเข้มข้น Fe³⁺ ต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ NSA หรือ SNR ต่ำและเมื่อค่า NSA เพิ่มขึ้นหรือ SNR เพิ่มขึ้น ทุกรูปแบบของการฟิตเคอร์ฟมีแนวโน้มลู่เข้าหาค่าอ้างอิง ดังแสดงในรูปที่ 2B ถึง 2F เมื่อวิเคราะห์ความถูกต้องของค่า T2* ที่ได้ด้วยค่าสหสัมพันธ์แบบเพียร์สัน (Pearson's correlation, r) ระหว่างค่า T2* อ้างอิง

กับค่า T2* ที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟด้วยรูปแบบต่างๆ ที่ระดับ SNR ต่างๆ ได้ผลดังตารางที่ 2 และแสดงด้วยกราฟแท่งในรูปที่ 3 พบว่า base line subtraction model และ offset model ให้ค่า T2* ที่มีความสัมพันธ์แบบเพียร์สัน (r) กับค่าอ้างอิงมากที่สุด ในทุกๆ ระดับของสัญญาณรบกวน โดยที่ค่า r สูงแสดงถึงความถูกต้องของค่า T2* ที่ได้ในขณะที่การฟิตเคอร์ฟด้วยรูปแบบ simple mono exponential ที่ระดับ SNR ต่ำ (NSA=1 และ 2) ค่า T2* ที่ได้ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ

Table 2 Pearson's correlation (r) between T2* of the reference data and those of the different curve-fitting models at different levels of SNRs

# NSA	Curve-fitting models				
	Mono	Subtraction	Offset	Bi-exponential	Truncate
NSA1	-0.2869*	0.9998	0.9961	0.9646	0.7113
NSA2	0.1835*	0.9998	0.9988	0.991	0.9905
NSA4	0.8816	0.9997	0.9994	0.9672	0.9995
NSA8	0.9997	0.9999	0.9999	0.9985	0.9996
NSA16	0.9996	0.9997	0.9999	0.9916	0.9993

* No significant correlation (at 95% CI) between the reference T2* and the T2* obtained from simple mono exponential model at NSA=1, and 2.

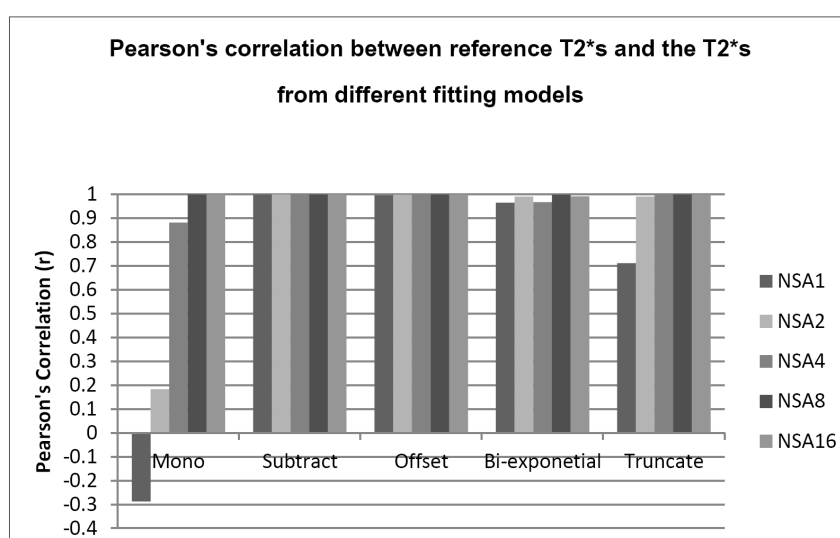


Figure 3 Pearson's correlation (r) between the reference T2*s and those of 5 fitting models including simple mono-exponential (Mono), baseline subtraction (Subtract), offset, bi-exponential, and truncation (Truncate) models. Simple mono-exponential model shows no correlation to the reference T2* at low SNR (NSA=1 and 2). Baseline subtract and offset models show a robust T2* at various levels of SNRs. Bi-exponential and truncation models demonstrate less r at low SNR.

($p=0.4908$ และ $p=0.6636$) กับค่าอ้างอิง และการฟิตเคอร์ฟด้วยรูปแบบ truncation และ bi-exponential ให้ค่า T2* ที่มีค่า r ที่สูงขึ้นเมื่อ SNR เพิ่มขึ้น

วิจารณ์ผลการศึกษา

หุ่นจำลองที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีค่า T2* ตั้งแต่ช่วง 3.13 ms ถึง 44.04 ms. ซึ่งเป็นค่าที่ใช้อ้างอิงการสะสมของเหล็กในอวัยวะสำหรับเครื่องเอ็มอาร์ไอ 1.5 เทสลาตั้งแต่ช่วงการสะสมของเหล็กขั้นรุนแรง (severe iron overload) (4 ms < heart T2* < 10 ms)⁴ จนถึงช่วงปกติ (heart 52+16 ms, liver 33+7 ms, skeletal muscle 30+5 ms, spleen 56+22 ms)⁴ ข้อดีของการศึกษาในหุ่นจำลองคือสามารถทำซ้ำได้และเมื่อต้องการศึกษาเรื่องผลกระทบของ SNR กับรูปแบบการฟิตเคอร์ฟสามารถควบคุมปัจจัยอื่นๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษา เช่น การเคลื่อนไหวหรือ susceptibility effect ได้ง่ายกว่าการศึกษาในมนุษย์ อีกทั้งการปรับค่า NSA เพื่อเป็นตัวกำหนดระดับของ SNR นั้นเป็นสภาพที่ใกล้เคียงกับสภาพ

จริงในการตรวจกับผู้ป่วย การศึกษาครั้งนี้ได้เลือกบริเวณตรงกลางของแต่ละความเข้มข้นของ Fe³⁺ จากภาพหุ่นจำลองประมาณ 100 พิกเซลเพื่อเป็นตัวแทนของข้อมูลในแต่ละความเข้มข้นเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ย T2* ที่ได้จากการฟิตเคอร์ฟในแต่ละพิกเซล จากการศึกษาพบว่ารูปแบบการฟิตเคอร์ฟและระดับ SNR มีผลต่อความถูกต้องของค่า T2* โดยที่รูปแบบการฟิตเคอร์ฟแบบ simple mono-exponential ที่ระดับ SNR ต่ำจะให้ค่า T2* ที่มีความผิดพลาดมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ระดับความเข้มข้นของเหล็กสูงดังที่เห็นได้จากกราฟในรูปที่ 2B และ 2C เมื่อความเข้มข้นของเหล็กสูงขึ้น กราฟการวิเคราะห์ถดถอยเชิงเส้นแยกห่างออกจากค่าอ้างอิงมากขึ้น และเมื่อพิจารณาความสัมพันธ์เพียร์สัน (r) ในตารางที่ 2 และกราฟแท่งในรูปที่ 3 พบว่ารูปแบบการฟิตเคอร์ฟ simple mono-exponential ที่ NSA=1 และ 2 ให้ค่า T2* ที่ไม่มีความสัมพันธ์กับค่า T2* อ้างอิง ($r=-0.2869$, and 0.1835) แต่เมื่อ SNR เพิ่มขึ้น ความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างค่า T2* จากรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ simple mono-exponential กับค่า T2*

อ้างอิงมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.004$) ผลการศึกษาดังกล่าวเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาจากหัวใจภายนอกร่างกาย (*ex vivo*)^{15,16} ทั้งนี้เนื่องจากเมื่อความเข้มข้นของเหล็กสูงขึ้นการลดลงของสัญญาณจะลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงแรกทำให้ช่วงของการเก็บข้อมูลที่ใช้ ($TE = 4.48-81.98$) มีการลดลงแบบ 2 องค์ประกอบคือส่วนที่ลดลงเร็วกับส่วนที่ลดลงช้าถูกนำไปใช้ในการฟิตเคอร์ฟเพื่อหาค่า $T2^*$ แต่ด้วยรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ simple mono-exponential ใช้องค์ประกอบเดียวในการคำนวณจึงทำให้ข้อมูลบางส่วนในส่วนที่ลดลงเร็วไม่ได้ถูกนำมาใช้ในการคำนวณจึงส่งผลต่อความถูกต้องของค่า $T2^*15$ ที่ความเข้มข้นของ Fe^{3+} สูง ในขณะที่รูปแบบการฟิตเคอร์ฟ baseline subtraction และ offset model ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความถูกต้องสูงโดยไม่ขึ้นกับระดับของ SNR ($r > 0.9960$ ในทุก NSA) เนื่องจาก baseline subtraction ไม่นำได้สัญญาณรบกวนมาใช้ในการวิเคราะห์จึงทำให้ไม่เห็นอิทธิพลของสัญญาณรบกวนมากนัก ส่วน offset model มีค่า C ซึ่งเป็นค่าที่ชดเชยความผิดพลาดเนื่องจากสัญญาณรบกวนและอาร์ติแฟกต์ จึงทำให้ค่า $T2^*$ เปลี่ยนแปลงน้อยในสภาพที่ SNR เปลี่ยน¹⁵ และรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ bi-exponential และ truncation ระดับความถูกต้องของค่า $T2^*$ ขึ้นกับระดับของ SNR เช่น รูปแบบการฟิตเคอร์ฟ Truncation ที่ NSA=1 SNR ต่ำสุด $r = 0.7113$ แต่เมื่อ SNR เพิ่มขึ้น ค่า r ก็เพิ่มสูงขึ้น ($r > 0.99$) แต่สำหรับรูปแบบการฟิตเคอร์ฟ bi-exponential พบว่า ค่า r มีทิศทางที่เพิ่มขึ้นเมื่อ SNR เพิ่มขึ้นแต่ในระหว่างทางมีช่วงของการขึ้นลงเล็กน้อย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากตัวแปรที่ใช้ในการ ฟิตเคอร์ฟ มีมากกว่ารูปแบบอื่นจึงทำให้ค่า $T2^*$ ที่ได้มีความไวต่อข้อมูลมากกว่ารูปแบบอื่น

การศึกษาค้างนี้พบข้อจำกัดบางประการของการฟิตเคอร์ฟบางรูปแบบเช่นกรณีรูปแบบ truncation มีข้อจำกัดคือเมื่อภาพที่ใช้มี SNR ต่ำ การฟิตเคอร์ฟด้วยเงื่อนไขที่ว่าเมื่อ SNR มากกว่าหรือเท่ากับ 2 จึงจะนำสัญญาณนั้นมาฟิตเคอร์ฟเป็นสาเหตุทำให้มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะใช้ฟิตเคอร์ฟ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อความเข้มข้นของเหล็กสูงขึ้น ดังนั้นหากเป็นการศึกษาในมนุษย์ อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการตัดสินใจเลือกใช้ค่า SNR ใดในการฟิตเคอร์ฟจึงจะเหมาะสมกับข้อมูล ในการศึกษาครั้งนี้ เวลาทั้งหมดที่ใช้ในการสแกนที่ NSA=1=2.29 วินาที และเมื่อ NSA เพิ่มขึ้น เวลาที่ใช้จะเพิ่มขึ้นไปตามจำนวนเท่าของของค่า NSA ที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นการศึกษาลักษณะนี้จึงอาจไม่เหมาะสมสำหรับการศึกษาในมนุษย์ที่จำเป็นต้องมีการกลั่นหายใจขณะตรวจ ซึ่งความสามารถในการกลั่นหายใจจะเป็นตัวกำหนดค่า TR สูงสุด นอกจากนี้แล้ว การใช้ TR ยาวยังอาจก่อให้เกิดปัญหาอื่นตาม

มาอีก เช่น flow artifact หรือ susceptibility artifact อย่างไรก็ดีตามประโยชน์จากการศึกษานี้คือได้ให้ข้อมูลว่ารูปแบบการฟิตเคอร์ฟใดที่ทนต่อการเปลี่ยนแปลงค่า SNR ในช่วง $T2^*$ ช่วงใดข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาในมนุษย์อาจเริ่มจากการเลือกรูปแบบในการสแกนที่เป็นไปได้ก่อน แล้วจึงทดสอบว่าการฟิตเคอร์ฟรูปแบบใดที่เหมาะสมที่สุด ซึ่งอาจต้องอาศัยกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวนหนึ่งที่มีนัยทางสถิติเป็นค่าอ้างอิง

นอกจากนี้แล้วยังพบว่าการเลือกค่า TE แรกที่ 4.48 ms และ TE สุดท้ายที่ 81.98 ms ซึ่งครอบคลุมช่วง $T2^*$ ที่อ้างอิงจากช่วงของภาวะเหล็กเกินถึงช่วงปกติดังกล่าวการศึกษาของ Anderson, LJ⁴ นั้นอาจให้ผลที่ต่างจากการวัดในผู้ป่วยจริงในผู้ป่วยจริงการวัดค่า $T2^*$ ในแต่ละอวัยวะใช้รูปแบบในการตรวจต่างกัน ผลที่ได้อาจต่างไปจากการศึกษาเช่น การตรวจหัวใจซึ่งค่า $T2^*$ ที่ใช้แบ่งระหว่างคนที่มีเหล็กสะสมระดับปกติกับไม่ปกติคือ 20 ms ถ้าการเลือก TE แรก ช่วงต่ำกว่า 2 ms ถึงประมาณ 30 ms อาจไม่พบปัญหาใดๆ เมื่อใช้การฟิตเคอร์ฟแบบ simple mono-exponential ดังเช่นที่พบในการศึกษานี้ การเลือก TE แรกที่ต่ำเกินไปอาจทำให้จำนวนจุดที่ใช้ในการฟิตเคอร์ฟมีน้อยส่งผลต่อความถูกต้องในช่วงของค่า $T2^*$ ที่อยู่ในช่วงภาวะเหล็กเกินแบบรุนแรง ในขณะที่การเลือก TE สุดท้ายที่มากเกินไป สัญญาณที่นำมาใช้ในการฟิตเคอร์ฟอาจมีสัญญาณรบกวนมากกว่าสัญญาณข้อมูลจริง

สรุปผลการศึกษา

เมื่อทำการฟิตเคอร์ฟเพื่อหาค่า $T2^*$ (3.13 ms-44.04 ms) ด้วย TE ในช่วง 4.48 ms- 81.98 ms พบว่ารูปแบบ baseline subtraction และ offset ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความถูกต้องสูงโดยไม่ขึ้นกับระดับ SNR ในขณะที่รูปแบบการฟิตเคอร์ฟแบบ simple mono-exponential และ truncation ที่ SNR ต่ำมีผลกระทบต่อความถูกต้องของค่า $T2^*$ มาก รูปแบบ bi-exponential ให้ค่า $T2^*$ ที่มีความถูกต้องในระดับที่ดีใกล้เคียงค่า อ้างอิง ($0.9646 < r < 0.9985$) แต่ค่า $T2^*$ ที่ได้มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงของข้อมูล

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินงบประมาณรายได้ประจำปีของมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้วิจัยขอขอบคุณคณาจารย์ภาควิชารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทยมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่กรุณาให้คำแนะนำและให้คำปรึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet* 1989; 2: 27-30.
2. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567-73.
3. Carpenter JP, Prasad SK, and Pennell DJ. Myocardial fibrosis in thalassaemia: recalling the past or telling the future. *Heart* 2009; 95: 1646-7.
4. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171-9.
5. Pepe A, Positano V, Santarelli MF, Sorrentino F, Cracolici E, De Marchi D, Maggio A, et al. Multislice multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 662-8.
6. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, Aube C, Oberti F, Sebillé V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363: 357-62.
7. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, De Noronha SV, Sheppard MN, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011; 123: 1519-28.
8. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Nelson MD, Coates TD, Pollack H, et al. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 535-43.
9. Ghugre NR, Enriquez CM, Gonzalez I, Nelson MD Jr, Coates TD, Wood JC. MRI detects myocardial iron in the human heart. *Magn Reson Med* 2006; 56: 681-6.
10. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106: 1460-5.
11. Mavrogeni S. Evaluation of myocardial iron overload using magnetic resonance imaging. *Blood Transfus* 2009; 7: 183-7.
12. Kondur AK, Li T, Vaitkevicius P, Afonso L. Quantification of myocardial iron overload by cardiovascular magnetic resonance imaging T2* and review of the literature. *Clin Cardiol* 2009; 32: E55-9.
13. Meng Y, and H Lei, A single-scan T2* mapping method based on two gradient-echo images with compensation for macroscopic field inhomogeneity. *Magn Reson Med* 2008; 60: 1388-95.
14. Wood JC, and N Ghugre. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases. *Hemoglobin* 2008; 32: 85-96.
15. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD Jr, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 9-16.
16. He T, Gatehouse PD, Smith GC, Mohiaddin RH, Pennell DJ, Firmin DN. Myocardial T2* measurements in iron-overloaded thalassemia: An in vivo study to investigate optimal methods of quantification. *Magn Reson Med* 2008; 60: 1082-9.
17. Beaumont M, Odame I, Babyn PS, Vidarsson L, Kirby-Allen M, Cheng HL. Accurate liver T2 measurement of iron overload: a simulations investigation and in vivo study. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 313-20.
18. Luksakhum S, Saekho S, Buttakote P, Yarach U, A Phantom Study of Impact from Different Degree of the Main Magnetic Field Perturbations of MRI Scanner on T2* Measurements. *Bulletin of Chiang Mai Associated Medical Sciences* 2011; 44: 45-52.
19. Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, Pennell DJ. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2003; 18: 33-9.
20. Wacker, CM, Bock M, Hartlep AW, Bauer WR, van Kaick G, Pflieger S, Ertl G. BOLD-MRI in ten patients with coronary artery disease: evidence for imaging of capillary recruitment in myocardium supplied by the stenotic artery. *MAGMA* 1999; 8: 48-54.
21. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004; 127: 348-55.
22. St Pierre TG, Clark PR, and Chua-Anusorn W. Single spin-echo proton transverse relaxometry of iron-loaded liver. *NMR Biomed* 2004; 17: 446-58.
23. Yoshimura K, Kato H, Kuroda M, Yoshida A, Hanamoto K, Tanaka A, Tsunoda M. Development of a tissue-equivalent MRI phantom using carrageenan gel. *Magn Reson Med* 2003; 50: 1011-7.