

ΠΑΡΑΔΟΤΕΟ 6

Παραδοτέο 6



Τίτλος : Εκτιμήσεις επαναληψιμότητας μετρήσεων

Ενότητα Εργασίας 5

(Ποιοτικός έλεγχος και εκτίμηση επαναληψιμότητας μετρήσεων απλών και επισημασμένων νανοσωματιδίων σε θερμοκρασιακές κλίμακες υπερθερμίας)

23 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ, 2022

ΜΑΡΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΙΚΕ

Φιλονίδου Ζώτου 16, 70014, Λιμένας Χερσονήσου, Κρήτη

6.1 : Εκτίμηση ακρίβειας και επαληψιμότητας κλινικού συστήματος ΑΜΣ στις απεικονιστικές μετρήσεις T1 και T2 για τα διαλύματα: (EUROSPIN), φιαλίδια (EUROSPIN), (DH20), (FAT), (Gd1mM) και (Gd3mM)

Σχεδιάσθηκαν και υλοποιήθηκαν από τον φορέα: ΜΑΡΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΙΚΕ, ερευνητικά πρωτόκολλα (ειδικές ακολουθίες παλμών) ποσοτικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (πΑΜΣ) για τις μετρήσεις T1 και T2 σε ειδικά ομοιώματα ελέγχου με γνωστές τιμές αναφοράς ΧΜΑ T1 και T2. (EUROSPIN gels). Οι ακολουθίες αυτές εγκαταστάθηκαν στο κλινικό σύστημα Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (ΑΜΣ) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η). Σε όλες τις ποσοτικές ακολουθίες χρησιμοποιήθηκε το πηνίο σώματος σαν πηνίο εκπομπής το δικάναλο πηνίο κεφαλής σαν πηνίο λήψης (2 channel array coil). Σε όλες τις ακολουθίες δεν χρησιμοποιούνται τεχνικές παραλληλισμού σημάτων για μείωση των χρόνων λήψης. Για τις μετρήσεις των ΧΜΑ T1 και T2 χρησιμοποιήθηκαν :

(α) Συμβατικές ποσοτικές ακολουθίες μέτρησης ΧΜΑ T1 και T2. Οι παράμετροι T1 εκτιμώνται με χρήση συμβατικών ποσοτικών ακολουθιών τύπου : Multiple T1 Inversion Recovery Spin Echo (MTIRSE) και χρόνο μέτρησης περίπου 2 ώρες. Οι παράμετροι T2 εκτιμώνται με χρήση συμβατικών ποσοτικών ακολουθιών τύπου : Multiple Echo Spin Echo (MESE) και χρόνο μέτρησης περίπου 8 mins. Σε όλες τις μετρήσεις η θερμοκρασία περιβάλλοντος μέτρησης διατηρήθηκε σταθερή στους 19 °C.

(β) Ταχείες ποσοτικές ακολουθίες μέτρησης ΧΜΑ T1 και T2. Οι παράμετροι T1 εκτιμώνται με χρήση ταχέων ποσοτικών ακολουθιών τύπου : Half Fourier Single shot Turbo spin Echo Multiple T1 Inversion Recovery Spin Echo (MTIRSE-HASTE) και χρόνο μέτρησης περίπου 2 mins. Οι παράμετροι T2 εκτιμώνται με χρήση ταχέων ποσοτικών ακολουθιών τύπου : Multiple Echo Half Fourier Single shot Turbo spin Echo (ME-HASTE) και χρόνο μέτρησης περίπου 8 secs. Σε όλες τις μετρήσεις η θερμοκρασία περιβάλλοντος μέτρησης διατηρήθηκε σταθερή στους 19 °C.

Οι βασικές παράμετροι και τα κύρια χαρακτηριστικά των συμβατικών και των ταχέων ποσοτικών ακολουθιών μέτρησης T1 και T2 περιγράφονται αναλυτικά στο Παραδοτέο 3 του συγκεκριμένου έργου. Για την εκτίμηση της ακρίβειας και της επαληψιμότητας στις μετρήσεις ΧΜΑ T1 και T2 χρησιμοποιήθηκε το ειδικό πολύ-ομοίωμα ποσοτικής βαθμονόμησης που περιγράφηκε στο Παραδοτέο 4 στην παράγραφο 4.3. Σαν ειδικές παράμετροι και για τις ανάγκες του συγκεκριμένου πειράματος χρησιμοποιήθηκαν: (α) το πηνίο κεφαλής, (β) το εξεταστικό πεδίο ορίσθηκε στα 350 X 175 mm σε στεφανιαίο επίπεδο, (γ) ο άξονας κωδικοποίησης συχνότητας ορίσθηκε στην κεφαλουραία διεύθυνση (HF) και ο άξονας κωδικοποίησης φάσης ορίσθηκε στην διεύθυνση Δεξιά-Αριστερά (RL) με κάλυψη στο

50% του εξεταστικού πεδίου, (δ) επιλέχθηκε μία στεφανιαία τομή πάντα σε συγκεκριμένο ύψος στην πλαστική δεξαμενή για την απεικόνιση όλων των φιαλιδίων σε μία τομή και (ε) χρησιμοποιήθηκε η τεχνική (Restore Magnetization) στις ποσοτικές ακολουθίες MTIRSE-HASTE και ME-HASTE.

Για την εκτίμηση της ακρίβειας στις μετρήσεις T1 και T2 χρησιμοποιήθηκαν τα 18 μόνο φιαλίδια EUROSPIN επειδή μόνο σε αυτά τα δείγματα διαθέτουμε επίσημες τιμές αναφοράς T1 και T2 (true values). Έγιναν στατιστικές συγκρίσεις των τιμών αναφοράς T1 και T2 με τις απεικονιστικά μετρούμενες τιμές T1 και T2 με χρήση: (α) των τεχνικών γραμμικής προσαρμογής με αποτύπωση της ευθείας ταυτοποίησης (line of identity), (β) των τεχνικών ελέγχου των μεθόδων με χρήση του συντελεστή (Concordance Correlation Coefficient, CCC) και (γ) των τεχνικών Bland-Altman για τον έλεγχο της ταυτοποίησης των μεθόδων.

Στις γραφικές παραστάσεις 6.2 και 6.3 εμφανίζονται οι εκτιμήσεις της ακρίβειας στις ποσοτικές μετρήσεις T1 με χρήση της συμβατικής και της ταχείας ποσοτικής ακολουθίας αντίστοιχα. Εκτιμώνται δηλαδή τα πειραματικά σφάλματα σε σχέση με τις τιμές αναφοράς T1 των φιαλιδίων EUROSPIN σε όλο το εύρος των μετρούμενων τιμών T1. Τα αποτελέσματα κρίνονται άριστα. Τέλος στην γραφική παράσταση 6.4 συγκρίνονται η συμβατική με την ταχεία μέθοδο μέτρησης των τιμών T1. Και πάλι τα αποτελέσματα είναι άριστα. Η ταχεία μέθοδος μέτρησης T1 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ισοδύναμα με την συμβατική χωρίς σφάλματα.

Στις γραφικές παραστάσεις 6.5 και 6.6 εμφανίζονται οι εκτιμήσεις της ακρίβειας στις ποσοτικές μετρήσεις T2 με χρήση της συμβατικής και της ταχείας ποσοτικής ακολουθίας αντίστοιχα. Εκτιμώνται δηλαδή τα πειραματικά σφάλματα σε σχέση με τις τιμές αναφοράς T2 των φιαλιδίων EUROSPIN σε όλο το εύρος των μετρούμενων τιμών T2. Τα αποτελέσματα κρίνονται ικανοποιητικά. Τέλος στην γραφική παράσταση 6.7 συγκρίνονται η συμβατική με την ταχεία μέθοδο μέτρησης των τιμών T2. Και πάλι τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά. Η ταχεία μέθοδος μέτρησης T2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ισοδύναμα με την συμβατική χωρίς μεγάλα σφάλματα.

Στην παράγραφο 6.8 εκτιμάται ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV%) για τιμές 7 μετρήσεων για 21 φιαλίδια που περιλαμβάνουν 16 φιαλίδια (**EUROSPIN**), 1 φιαλίδιο με διπλά απεσταγμένο νερό (**DH2O**), 1 φιαλίδιο με καλαμποκέλαιο (**FAT**), 2 φιαλίδια με παραμαγνητικά διαλύματα γαδολινίου σε συγκεντρώσεις 1mM (**Gd1mM**) και 3mM (**Gd3mM**) και μια περιοχή του περιβάλλοντος παραμαγνητικού διαλύματος πλήρωσης της πλαστικής

δεξαμενής (**SURND**). Τα φιαλίδια αυτά μετρήθηκαν 7 φορές σε χρονικό διάστημα 3 ετών διατηρώντας πάντοτε τις ίδιες πειραματικές συνθήκες.

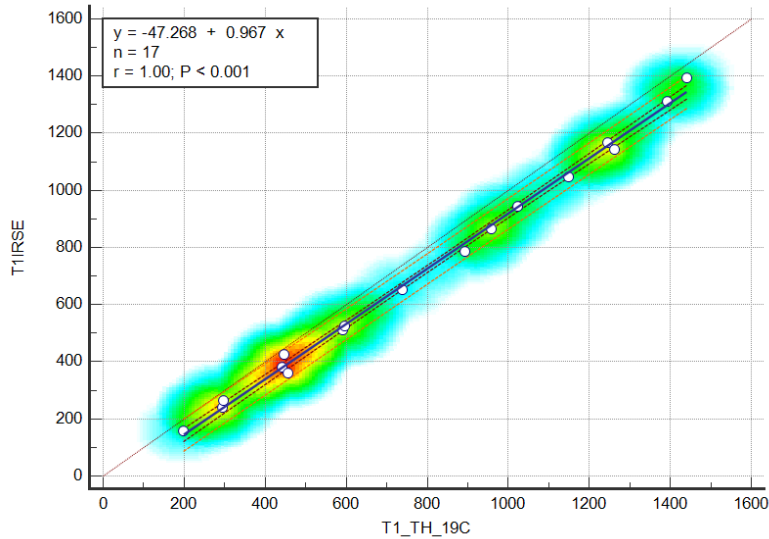
Για την μέτρηση της παραμέτρου T1 χρησιμοποιήθηκαν οι συμβατικές ακολουθίες MTIRSE με χρήση 11 τιμών T1 και χρονική διάρκεια περίπου 2 ωρών ανά μέτρηση. Για την μέτρηση της παραμέτρου T2 χρησιμοποιήθηκαν οι συμβατικές ακολουθίες MESE με χρήση 32 echoes και χρονική διάρκεια περίπου 8 λεπτών ανά μέτρηση.

Τα αποτελέσματα ήταν άριστα.

Για τις μετρήσεις T1 και για τις ίδιες συνθήκες μέτρησης 7 φορές σε χρονικό διάστημα 3 ετών παρατηρήθηκε εύρος διακύμανσης CV%: (0.82% – 4.41%) και μια μέση τιμή CV%: 2.00%.

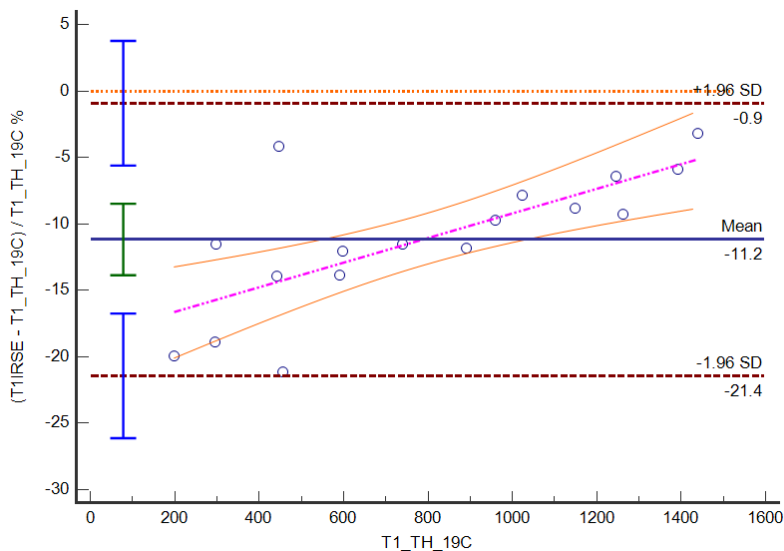
Για τις μετρήσεις T2 και για τις ίδιες συνθήκες μέτρησης 7 φορές σε χρονικό διάστημα 3 ετών παρατηρήθηκε εύρος διακύμανσης CV%: (0.22% – 2.69%) και μια μέση τιμή CV%: 1.21%.

6.2 : Εκτίμηση ακρίβειας στις μετρήσεις της παραμέτρου T1 σε θερμοκρασία 19°C για τα φιαλίδια EUROSPIN με συμβατικές τεχνικές MTIRSE



Variable Y	T1IRSE
Variable X	T1_TH_19C

Sample size	17
Concordance correlation coefficient	0.9805
95% Confidence interval	0.9586 to 0.9909
Pearson ρ (precision)	0.9982
Bias correction factor C_b (accuracy)	0.9823

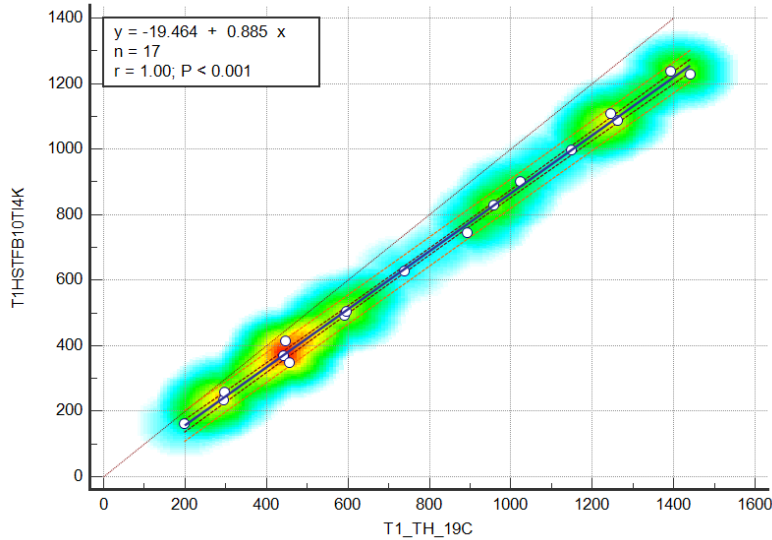


Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκοόλης. Παρουσιάζονται οι μεταβολές των τιμών T1 σε σχέση με τις δημοσιευμένες τιμές αναφοράς για τα φιαλίδια **EUROSPIN**. Χρόνος μέτρησης: 2 hours. Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές και στον άξονα (x) οι τιμές αναφοράς (true values).

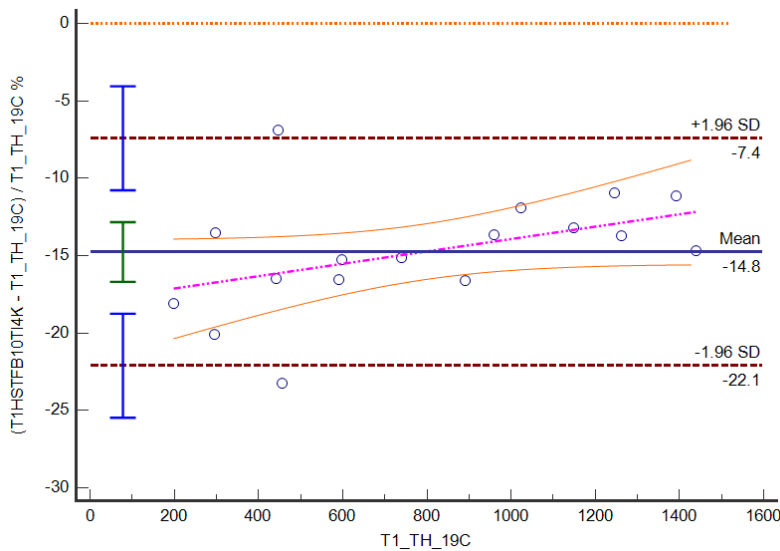
Ευθεία ταυτοποίησης ($y = -47.3 + 0.967 x$). CCC = 0.9805 : Σημαντική ταύτιση τιμών.

Bland Altman : Μέσο πειραματικό σφάλμα : -11.2 %. Μέση πειραματική διασπορά : 20.5 %.

6.3 : Εκτίμηση ακρίβειας στις μετρήσεις της παραμέτρου T1 σε θερμοκρασία 19°C για τα φιαλίδια EUROSPIN με ταχείες τεχνικές MTIRSE-HASTE



Variable Y	T1HSTFB10TI4K
Variable X	T1_TH_19C
Sample size	17
Concordance correlation coefficient	0.9507
95% Confidence interval	0.9024 to 0.9754
Pearson ρ (precision)	0.9986
Bias correction factor C _b (accuracy)	0.9521

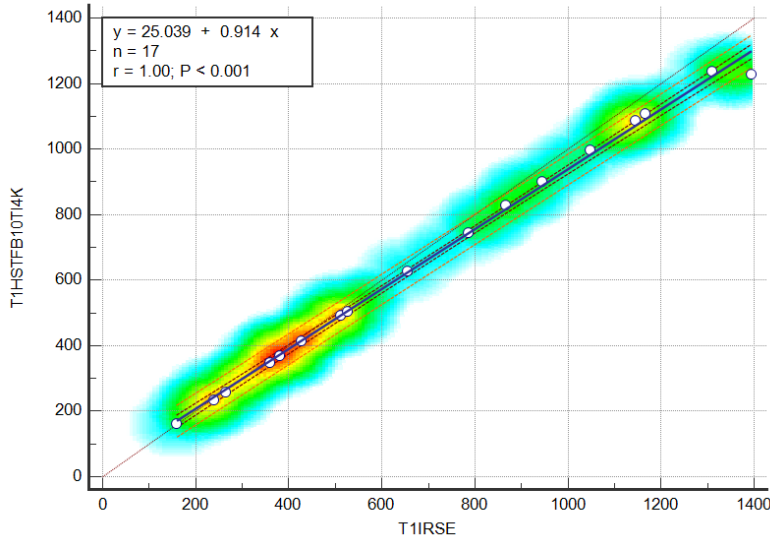


Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκοόλης. Παρουσιάζονται οι μεταβολές των τιμών T1 σε σχέση με τις δημοσιευμένες τιμές αναφοράς για τα φιαλίδια **EUROSPIN**. Χρόνος μέτρησης: 2 mins. Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές και στον άξονα (x) οι τιμές αναφοράς (true values).

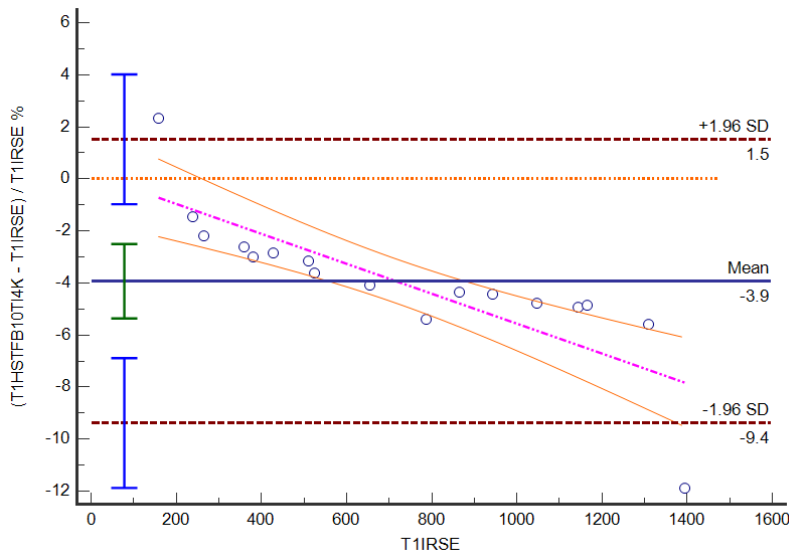
Ευθεία ταυτοποίησης ($y = -19.5 + 0.885 x$). CCC = 0.9507 : Σημαντική ταύτιση τιμών.

Bland Altman : Μέσο πειραματικό σφάλμα : -14.8 %. Μέση πειραματική διασπορά : 14.7 %.

6.4 : Σύγκριση μεθόδων μέτρησης της παραμέτρου T1 για τα φιαλίδια EUROSPIN με συμβατικές (MTIIRSE) και ταχείες (MTIIRSE-HASTE) ακολουθίες



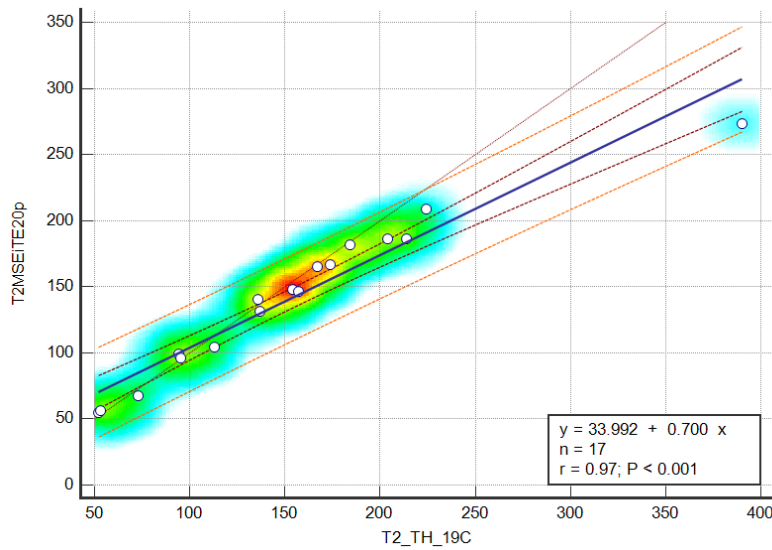
Variable Y	T1HSTFB10T14K
Variable X	T1IRSE
Sample size	17
Concordance correlation coefficient	0.9897
95% Confidence interval	0.9789 to 0.9950
Pearson ρ (precision)	0.9984
Bias correction factor C_b (accuracy)	0.9912



Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκόλης. Παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των μετρούμενων τιμών T1 με χρήση των συμβατικών (MTIIRSE) και των ταχέων (MTIIRSE-HASTE) ακολουθιών για τα φιαλίδια **EUROSPIN**. Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές T1 με τις ταχείες ακολουθίες και στον άξονα (x) οι μετρούμενες τιμές T1 με τις συμβατικές ακολουθίες.

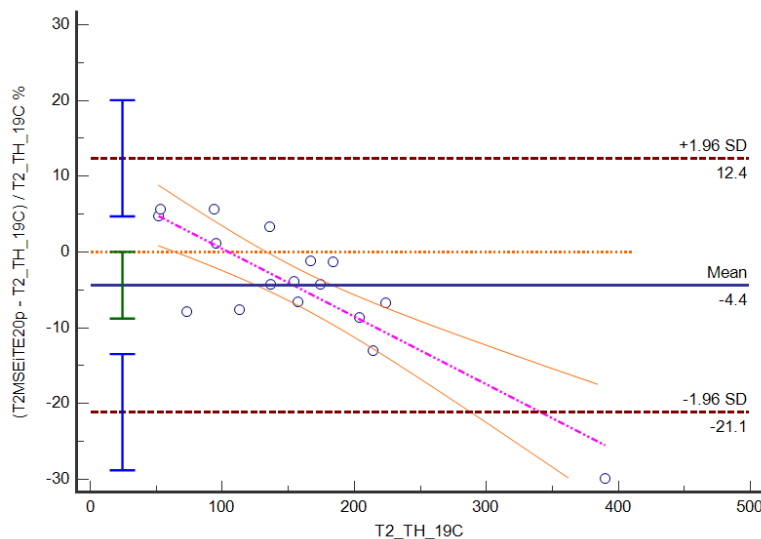
Ευθεία ταυτοποίησης ($y = 36.5 + 0.886 x$). $CCC = 0.9897$: Σημαντική ταύτιση τιμών. Bland Altman : Μέση διαφορά μετρήσεων : -3.9 %. Μέση διασπορά στην διαφορά μετρήσεων: 7.9 %.

6.5 : Εκτίμηση ακρίβειας στις μετρήσεις της παραμέτρου T2 σε θερμοκρασία 19°C για τα φιαλίδια EUROSPIN με συμβατικές τεχνικές (MESE)



Variable Y	T2HST20
Variable X	T2_TH_19C

Sample size	17
Concordance correlation coefficient	0.9286
95% Confidence interval	0.8350 to 0.9700
Pearson ρ (precision)	0.9678
Bias correction factor C _b (accuracy)	0.9595

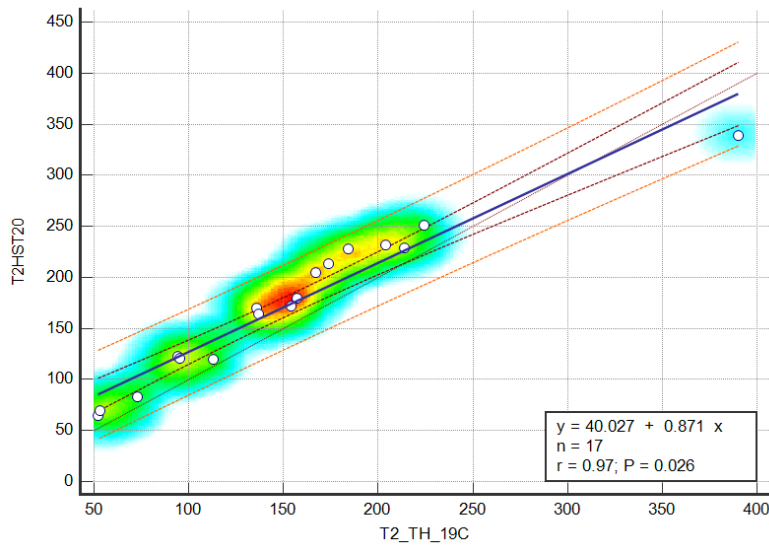


Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκοόλης. Παρουσιάζονται οι μεταβολές των τιμών T2 σε σχέση με τις δημοσιευμένες τιμές αναφοράς για τα φιαλίδια **EUROSPIN**. Χρόνος μέτρησης: 8 mins. Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές και στον άξονα (x) οι τιμές αναφοράς (true values).

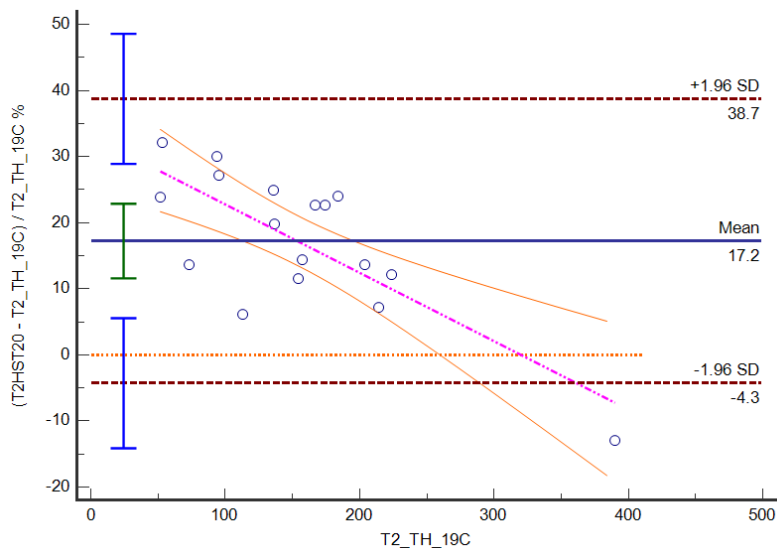
Ευθεία ταυτοποίησης ($y = 34.0 + 0.700 x$). CCC = 0.9286 : Μέτρια ταύτιση τιμών.

Bland Altman : Μέσο πειραματικό σφάλμα : -4.4 %. Μέση πειραματική διασπορά : 8.7 %.

6.6 : Εκτίμηση ακρίβειας στις μετρήσεις της παραμέτρου T2 σε θερμοκρασία 19°C για τα φιαλίδια EUROSPIN με ταχείες τεχνικές (ME-HASTE)



Variable Y	T2HST20
Variable X	T2_TH_19C
Sample size	17
Concordance correlation coefficient	0.9286
95% Confidence interval	0.8350 to 0.9700
Pearson ρ (precision)	0.9678
Bias correction factor C_b (accuracy)	0.9595

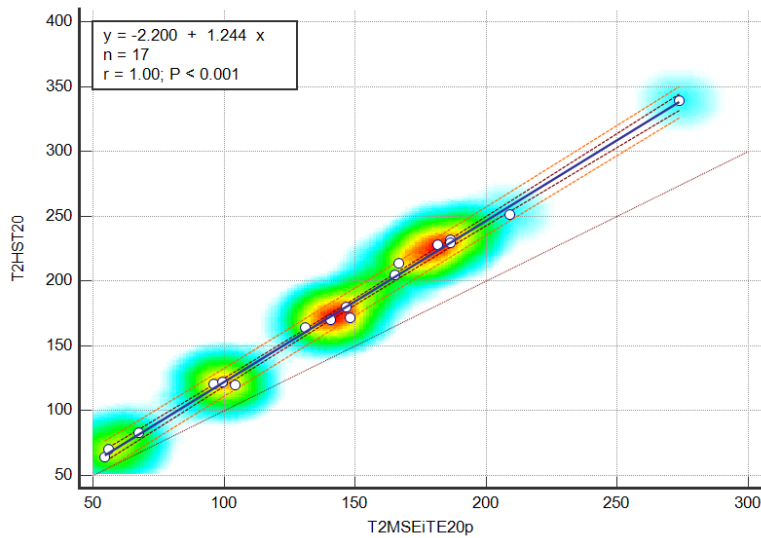


Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκοόλης. Παρουσιάζονται οι μεταβολές των τιμών T2 σε σχέση με τις δημοσιευμένες τιμές αναφοράς για τα φιαλίδια **EUROSPIN**. Χρόνος μέτρησης: 8 secs. Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές και στον άξονα (x) οι τιμές αναφοράς (true values).

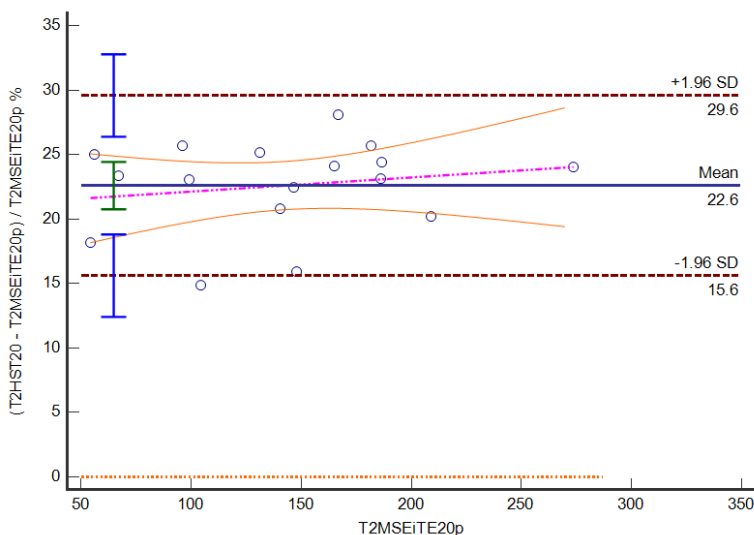
Ευθεία ταυτοποίησης ($y = 40.0 + 0.871 x$). CCC = 0.9286 : Μέτρια ταύτιση τιμών.

Bland Altman : Μέσο πειραματικό σφάλμα : 17.2 %. Μέση πειραματική διασπορά : 34.4 %.

6.7 : Σύγκριση μεθόδων μέτρησης της παραμέτρου T2 για τα φιαλίδια EUROSPIN με συμβατικές (MESE) και ταχείες (ME-HASTE) ακολουθίες



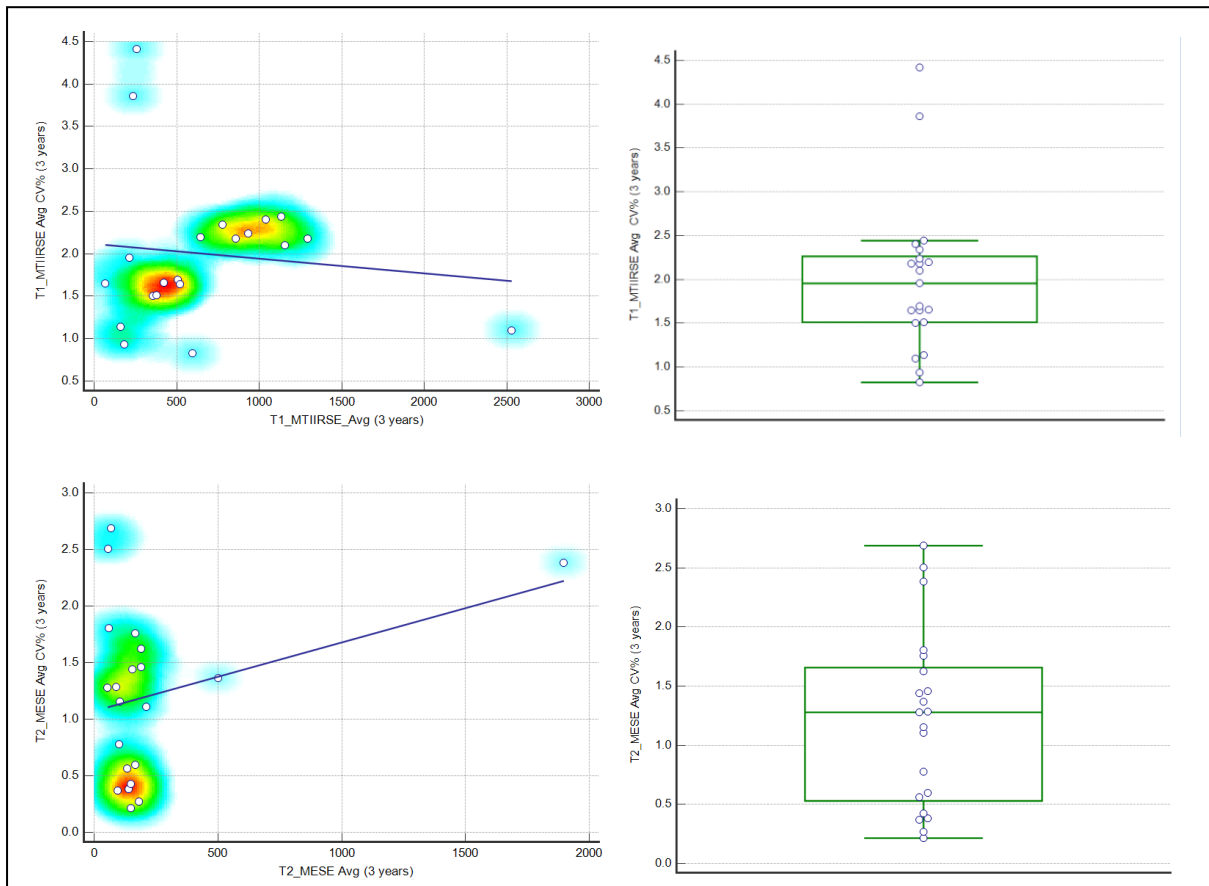
Variable Y	T2MSEiTE20p
Variable X	T2_TH_19C
Sample size	17
Concordance correlation coefficient	0.9057
95% Confidence interval	0.8245 to 0.9504
Pearson ρ (precision)	0.9694
Bias correction factor C _b (accuracy)	0.9343



Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκοόλης. Παρουσιάζονται οι συγκρίσεις των μετρούμενων τιμών T2 με χρήση των συμβατικών (MESE) και των ταχέων (ME-HASTE) ακολουθιών για τα φιαλίδια **EUROSPIN**. Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές T2 με τις ταχείες ακολουθίες και στον άξονα (x) οι μετρούμενες τιμές T2 με τις συμβατικές ακολουθίες.

Ευθεία ταυτοποίησης ($y = -2.2 + 1.244 x$). CCC = 0.9057 : Μέτρια ταύτιση τιμών. Bland Altman : Μέση διαφορά μετρήσεων : 22.6 %. Μέση διασπορά στην διαφορά μετρήσεων: 14 %.

6.8 : Εκτίμηση επαναληψιμότητας στις μετρήσεις των παραμέτρων T1 και T2 σε θερμοκρασία 19 °C για τα φιαλίδια (EUROSPIN), (DH20), (FAT), (Gd1mM), και (Gd3mM) με συμβατικές τεχνικές (MTIIRSE, μετρήσεις T1) και (MESE, μετρήσεις T2)



Πειραματική διάταξη: Χρήση ειδικού πολύ-ομοιώματος ποσοτικής βαθμονόμησης. Μέτρηση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος 19 °C. Η θερμοκρασία περιβάλλοντος μετρήθηκε με χρήση των οπτικών θερμομέτρων φθορισμού και των απλών θερμομέτρων αλκοόλης. Παρουσιάζονται οι μεταβολές των τιμών T1 και T2 που μετρήθηκαν 7 φορές σε συνολική χρονική διάρκεια 3 ετών.

Εκτιμάται ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV%) για τιμές 7 μετρήσεων για 21 φιαλίδια που περιλαμβάνουν 16 φιαλίδια (**EUROSPIN**), 1 φιαλίδιο με διπλά απεσταγμένο νερό (**DH20**), 1 φιαλίδιο με καλαμποκέλαιο (**FAT**), 2 φιαλίδια με παραμαγνητικά διαλύματα γαδολινίου σε συγκεντρώσεις 1mM (**Gd1mM**) και 3mM (**Gd3mM**) και μια περιοχή του περιβάλλοντος παραμαγνητικού διαλύματος της πλαστικής δεξαμενής (**SURND**). Στον άξονα (y) οι μετρούμενες τιμές των συντελεστών μεταβλητότητας (CV%) και στον άξονα (x) οι τιμές T1 (αριστερό επάνω γραφικό) και οι τιμές T2 (αριστερό κάτω γραφικό) για τα 21 μετρούμενα φιαλίδια. Παρουσιάζονται και οι πλήρεις διακυμάνσεις των τιμών CV% σε διαγράμματα box and whisker για τις τιμές T1 (δεξιό επάνω γραφικό) και τις τιμές T2 (δεξιό κάτω γραφικό) για τα 21 μετρούμενα φιαλίδια.

Μετρήσεις T1 (7 φορές, 3 έτη): Εύρος διακύμανσης CV%: (0.82% – 4.41%). Μέση τιμή CV%: 2.00%.

Μετρήσεις T2 (7 φορές, 3 έτη): Εύρος διακύμανσης CV%: (0.22% – 2.69%). Μέση τιμή CV% : 1.21%.