

lek. Natalia K. Majewska

Przydatność obrazów projekcji największych natężeń uzyskanych za pomocą dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego w różnicowaniu malformacji naczyniowych – wolno- i szybko-przepływowych

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. Katarzyna Karmelita-Katulska
Katedra Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2022

Słowa kluczowe: obwodowe malformacje naczyniowe, dynamiczna angiografia rezonansu magnetycznego, malformacje szybko-przepływowe, malformacje wolno-przepływowe

Key words: peripheral vascular malformation, dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography, high-flow malformations, low-flow malformations.

Spis treści

Indeks skrótów	4
1. Wstęp	6
1.1 Klasyfikacja malformacji naczyniowych	7
1.1.1 Klasyfikacja Mulliken i Glowacki	7
1.1.2 Klasyfikacja Hamburska	8
1.1.3 Klasyfikacja ISSVA	9
1.2 Metody obrazowania malformacji naczyniowych	12
1.2.1 Radiografia	12
1.2.2 Ultrasonografia	12
1.2.3 Angiografia i flebografia	14
1.2.4 Tomografia komputerowa	14
1.2.5 Rezonans magnetyczny	16
1.2.5.1 Dynamiczna angiografia rezonansu magnetycznego	20
2. Cele pracy	25
3. Materiał i metody	26
3.1 Materiał	26
3.2 Metoda badania MR	28
3.3 Ocena obrazów badania MR	31
3.3.1 Ocena obrazów MIP dynamicznej angiografii MR	31
3.4 Analiza statystyczna	36
4. Wyniki	37
5. Dyskusja i omówienie wyników	44
6. Wnioski	53
7. Streszczenie w języku polskim	54
8. Abstract	56
9. Piśmiennictwo	58
10. Wykaz rycin	64
11. Wykaz tabel	66
12. Zgoda Komisji Bioetycznej	67

Indeks skrótów

2D - obrazowanie dwuwymiarowe (*ang. two dimensional*)

3D – obrazowanie trójwymiarowe (*ang. three dimensional*)

4D – obrazowanie czterowymiarowe (*ang. four dimensional*)

ASL – sekwencja perfuzyjna w badaniu rezonansu (*ang. arterial spin labelling*)
magnetycznego bez podania środka kontrastowego

AVM – malformacja tętniczo-żylna (*ang. arteriovenous malformation*)

CAVM – malformacja kapilarno-tętniczo-żylna (*ang. capillary-arteriovenous malformation*)

CD – Doppler znakowany kolorem (*ang. Color Doppler*)

CLAVM – malformacja kapilarno-limfatyczno- tętniczo-żylna (*ang. capillary-lymphatic-arteriovenous malformation*)

CLM – malformacja kapilarno-limfatyczna (*ang. capillary-lymphatic malformation*)

CLVM – malformacja kapilarno-limfatyczno-żylna (*ang. capillary-lymphatic-venous malformation*)

CM – malformacja kapilarna (*capillary malformation*)

CVM – malformacja kapilarno-żylna (*ang. capillary-venous malformation*),

DCE-MRA – dynamiczna angiografia rezonansu magnetycznego (*ang. dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography*)

DSA – cyfrowa angiografia subtrakcyjna (*ang. digital subtraction angiography*)

FS – saturacja sygnału tłuszczu (*ang. fat saturation*)

FSE – sekwencje szybkiego echa spinowego (*ang. fast spin echo*)

GRAPPA – technika obrazowania równoległego (*ang. Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*)

GRE - sekwencje echa gradientowego (*ang. gradient recalled echo*)

HFVM – malformacje szybko-przepływowe (*ang. high flow vascular malformation*)

LFVM – malformacje wolno-przepływowe (*ang. low flow vascular malformation*)

LM – malformacje limfatyczne (*ang. lymphatic malformation*)

MIP – projekcja największych natężeń (*ang. maximum intensity projection*)

MR – rezonans magnetyczny (*ang. magnetic resonance*)

MRA – angiografia rezonansu magnetycznego (*ang. magnetic resonance angiography*)

PC – *ang. Phase Contrast*

PVM – obwodowe malformacje naczyniowe (*ang. peripheral vascular malformation*)

ROI – obszar zainteresowania (*ang. region of interest*)

SE – sekwencje echa spinowego (*ang. spin echo*)

SNR – współczynnik sygnału do szumu (*ang. signal to noise ratio*)

STIR – *ang. short tau inversion recovery*

TE – czas echa (*ang. echo time*)

TK – tomografia komputerowa

TOF – *ang. time of flight*

TR – czas repetycji (*ang. repetition time*)

TWIST – *ang. time-resolved angiography with interleaved stochastic trajectories*

VM – malformacja żylna (*ang. venous malformation*)

1. Wstęp

Malformacje naczyniowe stanowią szeroką grupę zmian wrodzonych, które mogą występować w każdej części ciała. W niniejszej rozprawie doktorskiej skupiono się na malformacjach zlokalizowanych poza ośrodkowym układem nerwowym, czyli obwodowych malformacjach naczyniowych, *ang. Peripheral Vascular Malformation (PVM)*. Stanowią one heterogenną grupę zmian, które mogą powodować istotne problemy diagnostyczne oraz terapeutyczne. Częstotliwość występowania PVM w ogólnej populacji wynosi ok. 0.8-1% (1), ich najczęstsza lokalizacja to głowa i szyja (ok. 40% przypadków), kończyny (40%) oraz tułów (20%) (2). PVM manifestują się szerokim spektrum niespecyficznych objawów w zależności od ich lokalizacji i wielkości. Od małej, podskórnej zmiany przez deformację kończyn, gdy malformacja obejmuje chrząstkę wzrostową aż do potencjalnie zagrażającej życiu zmiany, gdy staje się przyczyną zaburzeń hemodynamicznych, prowadzących do niewydolności serca (3).

Aktualnie jednym z głównych celów diagnostyki PVM jest ocena hemodynamiki przepływu w ich obrębie i na jej podstawie zakwalifikowanie zmian jako malformacje szybko-przepływowe, *ang. High-flow vascular malformation (HFVM)* lub wolno-przepływowe, *ang. Low-flow vascular malformation (LFVM)* co w głównej mierze warunkuje proces planowania i wyboru odpowiedniej metody leczenia. Obecnie najczęściej malformacje wolno-przepływowe leczone są przezskórną skleroterapią, a szybko-przepływowe przetętniczą embolizacją lub obiema metodami jednocześnie (4). Błędne zakwalifikowanie konkretnej zmiany do jednej z grup może spowodować wybór nieodpowiedniego sposobu leczenia, który może okazać się nieskuteczny np. przy zastosowaniu samej skleroterapii do zaopatrzenia HFVM podany sklerozant zostanie od razu wypłukany ze zmiany bez efektu terapeutycznego. W innych przypadkach zastosowanie nieefektywnej procedury leczniczej może spowodować jatrogenne powiększenie się malformacji oraz narażenie pacjenta na dodatkowy zabieg i stres z nim związany. Kolejnymi istotnymi cechami, które powinny zostać określone w trakcie diagnostyki jest dokładna lokalizacja malformacji, jej wymiary i morfologia. W niniejszym opracowaniu skupiono się na obrazowaniu PVM metodą rezonansu magnetycznego, *ang. Magnetic resonance (MR)* ze szczególnym uwzględnieniem dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego, *ang. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRA)* z wykorzystaniem sekwencji *ang. time-resolved*

angiography with interleaved stochastic trajectories (TWIST) stosowanej w aparatach firmy Siemens.

1.1 Klasyfikacja malformacji naczyniowych

1.1.1 Klasyfikacja Mulliken i Glowacki

Pierwszą klasyfikację anomalii naczyniowych, na podstawie obserwacji zmian występujących u noworodków i dzieci przedstawili w 1982 roku Mulliken i Glowacki. Podziału dokonano na podstawie biologii, budowy histologicznej oraz właściwości fizjologicznych anomalii, dzieląc je na naczyniaki, czyli guzy naczyniowe oraz malformacje naczyniowe (5).

Najczęściej spotykanym guzem naczyniowym jest naczyniak wczesnodziecięcy. Zbudowany jest z kanałów naczyniowych, zwykle pozbawionych warstwy mięśniowej, które wyścielone są kilkoma warstwami proliferujących, hiperplastycznych komórek śródbłónka. Naczyniaki charakteryzują się szybkim wzrostem w pierwszych miesiącach życia (do ok 8 miesiąca życia) oraz następową powolną fazą inwolucji do całkowitej regresji w wieku 7-10 lat. W trakcie inwolucji aktywność mitotyczna komórek spada i stopniowo są one zastępowane przez tkankę włóknistą i tłuszczową (6).

Malformacje naczyniowe natomiast wywodzą się z komórek mezenchmalnych wczesnego etapu embriogenezy i powstają na skutek aberracji różnicowania naczyń krwionośnych (7). Histologicznie zbudowane są z dysplastycznych naczyń, wyścielonych pojedynczą, prawidłową warstwą komórek śródbłónka. Mogą zawierać różne komponenty takie jak tętniczą, żylną, limfatyczną czy włóściwkową oraz ich połączenia w różnych konfiguracjach. Malformacje naczyniowe są obecne przy urodzeniu i rosną proporcjonalnie wraz ze wzrostem ciała pacjenta. Część z nich może być niezauważalna w badaniu przedmiotowym ani nie wykazywać objawów do momentu zadziałania dodatkowego czynnika stymulującego ich wzmożony wzrost jak np. uraz, zakrzepica, infekcja lub znaczne zmiany stężenia hormonów we krwi w trakcie dojrzewania czy ciąży a także jako skutek niepełnego leczenia (8).

1.1.2 Klasyfikacja hamburska

W 1988r w Hamburgu stworzono kolejny podział malformacji naczyniowych. Poza podziałem na malformacje tętnicze, żyłne, limfatyczne, tętniczo-żyłne i mieszane wzięto pod uwagę także moment ich powstania w czasie embriogenezy - wyodrębniono zmiany pniowe i pozapniowe (9). Zmiany pozapniowe powstają na wcześniejszym etapie embriogenezy, w 4-6 tygodniu, przed utworzeniem właściwych pni naczyniowych. Składają się głównie z sieci drobnych naczyń zbudowanych z niedojrzałych komórek mezenchymalnych, które zachowują potencjał proliferacyjny. Niesie to ze sobą istotne implikacje kliniczne, gdyż te malformacje mogą wykazywać się bardziej dynamiczną progresją oraz częstszymi nawrotami po nieradykalnym usunięciu bądź embolizacji.

Malformacje pniowe powstają w końcowym stadium angiogenezy, w obrębie większych naczyń, zbudowanych z dojrzałych komórek mezenchymalnych. Nie obserwuje się nawrotów po ich leczeniu (10).

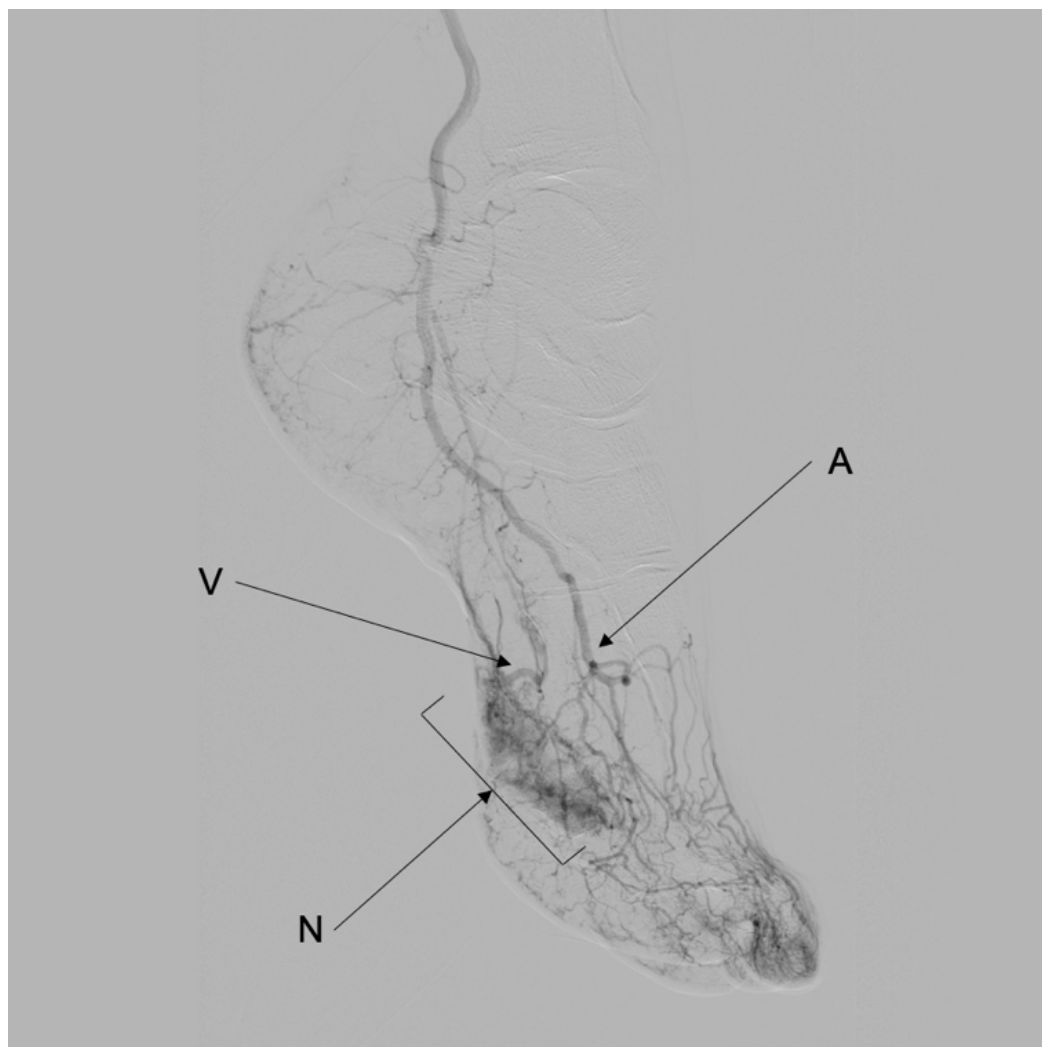
Ostatnia modyfikacja tej klasyfikacji miała miejsce w 2007 roku (Tab. 1) (11,12) gdy do klasyfikacji włączono nieujęte wcześniej malformacje kapilarne.

Tabela 1. Zmodyfikowana klasyfikacja Hamburska malformacji naczyniowych.

Typy malformacji
- tętnicze - żyłne - tętniczo-żyłne - limfatyczne - kapilarne (włosowate) - złożone
Podtypy embriologiczne
<u>Pozapniowe</u> - rozległe, naciekające - ograniczone, zlokalizowane
<u>Pniowe</u> - niedrożność lub zwężenie 1. aplazja; hipoplazja, hiperplazja 2. zwężenie spowodowane błonami, wrodzona ostroga - poszerzenie 1. ograniczone – tętniak 2. rozlane - ektazja

1.1.3 Klasyfikacja ISSVA

W 1993r Jackson i wsp. przedstawił podział malformacji naczyniowych, oparty na ich cechach radiologicznych i dynamice przepływu, na malformacje szybko- i wolno-przepływowe. Celem wprowadzenia takiej klasyfikacji było stworzenie płaszczyzny komunikacji pomiędzy radiologami i chirurgami oraz, co najważniejsze, umożliwienie planowania dedykowanego leczenia pojedynczej zmiany. Podziału na zmiany szybko- i wolno-przepływowe dokonano na podstawie angiografii. Do zmian szybko-przepływowych zakwalifikowano te, w których część tętnicza i żylna były widoczne w jednym ujęciu angiograficznym (Rycina 1.) i składały się z licznych krętych naczyń tętniczych i żylnych, z widoczną tętnicą zasilającą, nidusem i shunt'ami (13).



Rycina 1. Obraz cyfrowej angiografii subtrakcyjnej PVM stopy, elementy malformacji widoczne w jednym ujęciu: A – tętnica zasilająca, N – nidus, V – żyła drenażująca.

Nidus jest to skupisko, krętych, drobnych dysplastycznych naczyń, które łączą zasilające tętnice z drenującymi żyłami, z pominięciem łożyska kapilarnego. Ze względu na dużą różnicę ciśnień w obrębie nidusa, część jego naczyń tworzy ze sobą bezpośrednie połączenia, które hemodynamicznie odpowiadają shunt'om tętniczo-żylnym (14).

W 1996r wyżej wymienione klasyfikacje zostały zaadaptowane i rozszerzone przez International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). Aktualnie obowiązującą i szeroko stosowaną klasyfikacją jest jej ostatnia wersja z 2014r, z poprawkami z 2018r (Tab2) (15). Zawiera podział morfologiczny oraz dzieli malformacje pod względem hemodynamicznym odpowiednio na szybko- i wolno-przepływowe a następnie każdą z tych grup na proste i złożone. Wszystkie malformacje, które morfologicznie zawierają komponentę tętniczą zaliczane są do malformacji szybko-przepływowych.

Ponadto w klasyfikacji ISSVA uwzględniono malformacje naczyniowe występujące w zespołach naczyńniakowości m.in. takich jak zespół: Klippel-Trenaunay, Sturge-Weber, Rendu-Osler-Weber, Parkes Weber, Proteus czy Maffucci (16); oraz zmiany typu pniowego (17).

Zawarto w niej także informacje o genach, w których stwierdzono obecność mutacji prowadzącej do powstania malformacji naczyniowej. Zagadnienie mutacji genowych jako przyczyny wystąpienia malformacji jest przedmiotem zainteresowania naukowców od ok 15 lat. Dotychczas potwierdzono ich obecność w 11 dziedzicznych jednostkach naczyńniakowości (18). Najczęściej są dziedziczone autosomalnie dominująco z różną fenotypową penetracją. Malformacja powstaje, gdy dojdzie do mutacji somatycznej w drugim allelu tego genu całkowicie znosząc działanie prawidłowego genu (19). Najczęściej występują mutacje w genie PIK3CA np. w zespole Klippel-Trenaunay oraz RASA1 np. w zespole Parkes Weber (20,21). Ponadto stwierdzono obecność mutacji genu kodującego receptor kinazy tyrozynowej występujący w komórkach śródbłonna TEK(TIE2) w ok. 60% sporadycznie występujących malformacji żylnych, niezwiązanych z zespołami naczyńniakowości (22,23) oraz mutacje somatyczne w genie MAP2K1 komórek śródbłonna w sporadycznie występujących malformacjach i przetokach tętniczo-żylnych (24).

Tabela 2. Klasyfikacja malformacji naczyniowych wg. ISSVA z 2014r z poprawkami z 2018r.

Przepływ	Malformacje naczyniowe			
	Proste	Złożone	Dużych naczyń „of major named vessels”	Związane z innymi anomaliami
Wolno- przepływowe	Kapilarne Limfatyczne Żylne	CVM, CLM, LCM, CLVM	Inaczej pniowe w obrębie naczyń - limfatycznych - żylnych - tętniczych	Malformacje występujące w zespołach chorobowych takich jak np. zespół: Klippel- Trenaunay, Sturge-Weber, Rendu-Osler- Weber
Szybko- przepływowe	Tętniczo-żylne Przetoki tętniczo-żylne	CAVM, CLAVM		

CVM – malformacja kapilarno-żylna, CLM - malformacja kapilarno-limfatyczna, LVM - malformacja limfatyczno-żylna, CLVM – malformacja kapilarno-limfatyczno-żylna, CAVM – malformacja kapilarno-tętniczo-żylna, CLAVM – malformacja kapilarno-limfatyczno-tętniczo-żylna

1.2 Metody obrazowania malformacji naczyniowych

Podstawą w diagnostyce każdej jednostki chorobowej jest badanie przedmiotowe oraz wywiad z pacjentem, jednakże w przypadku PVM na ich podstawie lekarz nie jest w stanie dokładnie określić wielkości, lokalizacji i rodzaju zmiany. Kluczową rolę w diagnostyce pacjentów z PVM odgrywa diagnostyka obrazowa. Na podstawie obrazu radiologicznego można dokładnie określić położenie zmiany, jej wielkość, zakres obejmowanych przez nią tkanek oraz określić typ malformacji. Określenie typu przepływu w malformacji jest kluczowe i warunkuje sposób dalszego postępowania leczniczego (4,25).

1.2.1 Radiografia

Konwencjonalna radiografia ze względu na miękotkankowy charakter malformacji naczyniowych ma ograniczoną rolę w diagnostyce PVM. Na jej podstawie nie można sklasyfikować zmiany. Jednakże zmiany widoczne na radiogramach w obrębie kości takie jak nadżerki, sklerotyzacja, odczyn okostnowy i złamania patologiczne sugerują, że malformacja obejmuje tkankę kostną (4). Natomiast obecność zwapnień (flebolitów) w rzucie tkanek miękkich sugeruje obecność LFVM żyłnej. Obecność flebolitów opisywano w ok. 50% przypadków LFVM (26).

1.2.2 Ultrasonografia

Ultrasonografia z użyciem funkcji Dopplera kodowanego kolorem *ang. Color Doppler* (CD) oraz spektralnego jest podstawowym i szeroko dostępnym narzędziem diagnostycznym. Do niedawna była pierwszym z wyboru wykonywanym badaniem obrazowym u pacjentów, u których malformacja jest widoczna w trakcie badania przedmiotowego. Pozwala bardzo dobrze ocenić malformacje położone relatywnie płytko oraz o ograniczonej wielkości, w zależności od użytej głowicy. Przy pomocy ultrasonografii można ocenić charakterystykę i prędkość przepływu w obrębie malformacji w czasie rzeczywistym. Minusami ultrasonografii jest brak precyzyjności w ocenie zmian położonych głęboko w tkankach lub w bezpośrednim sąsiedztwie kości. Przy dużych rozmiarach zmiany dokładna ocena jej zakresu jest znacznie ograniczona. Ponadto badanie ultrasonograficzne charakteryzuje się ograniczoną obiektywnością ze względu na zależność od doświadczenia badającego oraz brak powtarzalności (27).

Aktualne piśmiennictwo nie podaje dokładnych danych nt. czułości i swoistości ultrasonografii w różnicowaniu malformacji naczyniowych. Przeszkórna skleroterapia PVM jest często wykonywana pod jej kontrolą. Jest także bardzo przydatna w kontroli pacjentów po zabiegach terapeutycznych w obrębie PVM.

Obraz ultrasonograficzny poszczególnych typów malformacji różni się od siebie. Malformacje tętniczo-żylne *ang. Arteriovenous malformation (AVM)* przedstawiają się jako izo- lub hiperechogeniczne struktury, z widoczną siecią drobnych tuneli i naczyń, zazwyczaj nie poddające się uciskowi. Najczęściej z widoczną tętnicą zasilającą oraz żyłą lub żyłami drenującymi. W opcji CD w obrębie nidusa widoczny jest przepływ o dużej prędkości i objętości. W Dopplerze spektralnym w obrębie żył drenujących można zaobserwować arterializację przepływu, natomiast w tętnicy zasilającej zazwyczaj przepływ ma charakter niskooporowy (28).

Obraz LFVM w ultrasonografii jest heterogenny. Malformacje żylne *ang. Vascular malformation (VM)* charakteryzują się obecnością hipoechogenicznych, dość dobrze ograniczonych, układających się w obraz gron przestrzeni płynowych lub widocznych poszerzonych kanałów żylnych. W większości ulegają zapadnięciu pod wpływem ucisku, z wyjątkiem tych obszarów, w których świetle widoczne są nieco hiperechogenne bezpostaciowe masy odpowiadające skrzeplinom lub hiperechogenne twory z widocznym cieniem akustycznym odpowiadające flebolitom. W obrazowaniu dopplerowskim charakteryzują się wolnym przepływem a w ok 16% przypadków przepływ jest nieoznaczalny (29).

Malformacje limfatyczne *ang. Lymphatic Malformation (LM)* w odróżnieniu od VM nie ulegają całkowitemu uciskowi. W obrazie ultrasonograficznym są izo- lub nieco hiperechogenne, zbudowane ze skupisk zmian torbielowatych i/lub płacikowatych z widocznymi licznymi przegrodami. W CD bez widocznego przepływu w ich obrębie, sporadycznie drobne naczynia krwionośne mogą być widoczne w obrębie przegród (30).

Malformacje kapilarne *ang. Capillary malformation (CM)* lokalizują się głównie w skórze i leżą bardzo powierzchownie w związku z czym ich obrazowanie powszechnie dostępnymi sondami liniowymi używanymi przez radiologów jest znacznie ograniczone. W standardowym badaniu można zaobserwować jedynie pogrubienie skóry i podwyższoną echogeniczność tkanki podskórnej na tym poziomie.

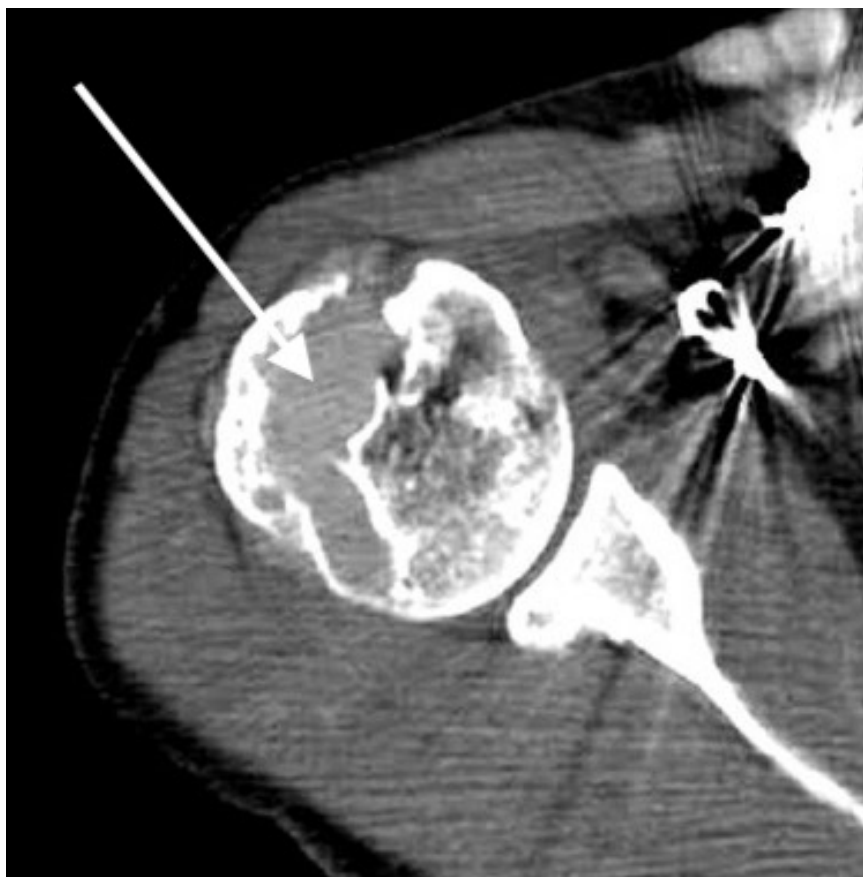
1.2.3 Arteriografia i flebografia

Arteriografia i flebografia są metodami obrazowania bezpośrednio poprzedzającymi ewentualny zabieg leczniczy. Pomimo ich inwazyjności oraz narażenia na promieniowanie rentgenowskie oferują dokładną ocenę wielkości i architektониki malformacji, naczyń zasilających oraz drenujących (31). Arteriografia stosowana jest głównie w ocenie i leczeniu HFVM (32), nie ma zastosowania i nie powinna być wykorzystywana w ocenie LFVM do czego powinno się zastosować flebografię z bezpośredniego przezskórnego nakłucia (33).

1.2.4 Tomografia komputerowa (TK)

Wielorzędowa tomografia komputerowa (TK) z dożylnym podaniem środka kontrastującego, z opcją angio oraz w fazie żylniej charakteryzuje się wysoką rozdzielczością przestrzenną. Pozwala to na szybką ocenę lokalizacji malformacji, konfiguracji nidusa oraz naczyń zasilających i drenujących. Pozwala dobrze ocenić ew. objęcie przez zmianę przyległych kości (Rycina 2.). Typowym objawem dla AVM jest wczesne zakontrastowanie naczyń drenujących, w fazie tętniczej badania. W TK ograniczona jest ocena rozległości malformacji w obrębie tkanek miękkich i jej odróżnienie od otaczających struktur, w szczególności w przypadku LFVM, które mogą nie ulegać wzmocnieniu, podobnie jak LM lub wzmacniać się częściowo w przypadku zmian zakrzepowych w świetle VM.

Minusem TK jest znamienna dawka promieniowania jonizującego. Ogranicza to ilość wykonywanych akwizycji w badaniu dynamicznym przez co dokładna ocena hemodynamiki w obrębie zmiany jest niemożliwa.

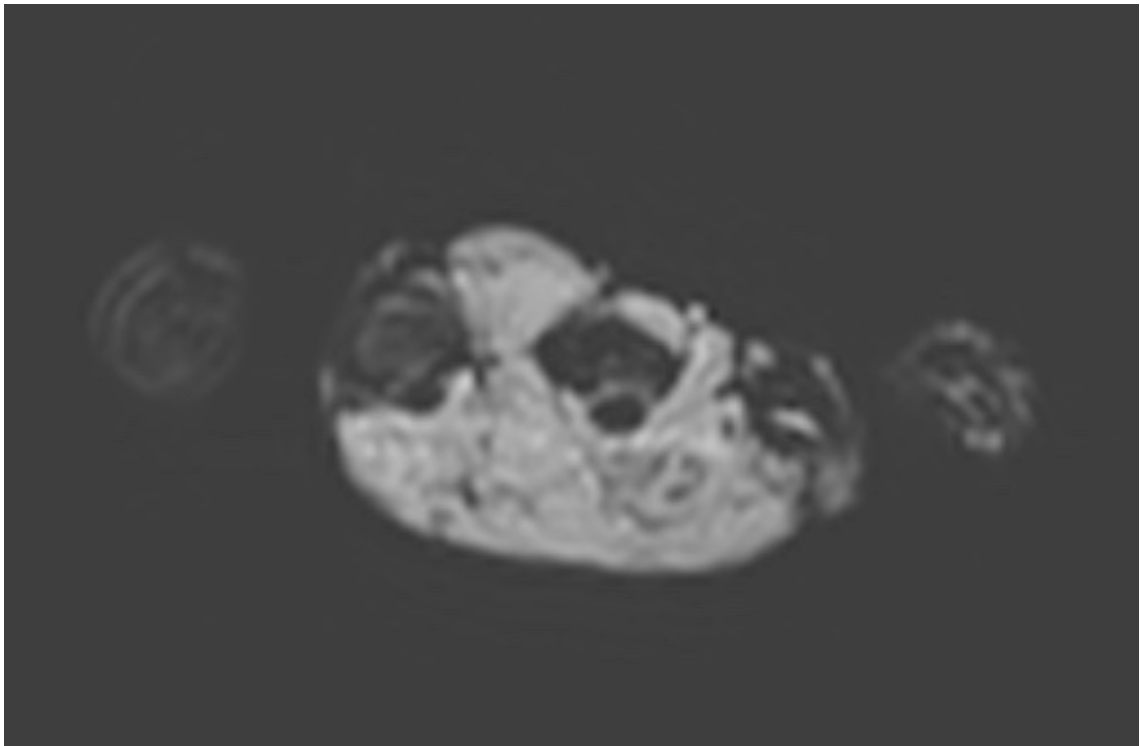


Rycina. 2. Obraz TK śródkostnej PVM w obrębie głowy kości ramiennej (strzałka).

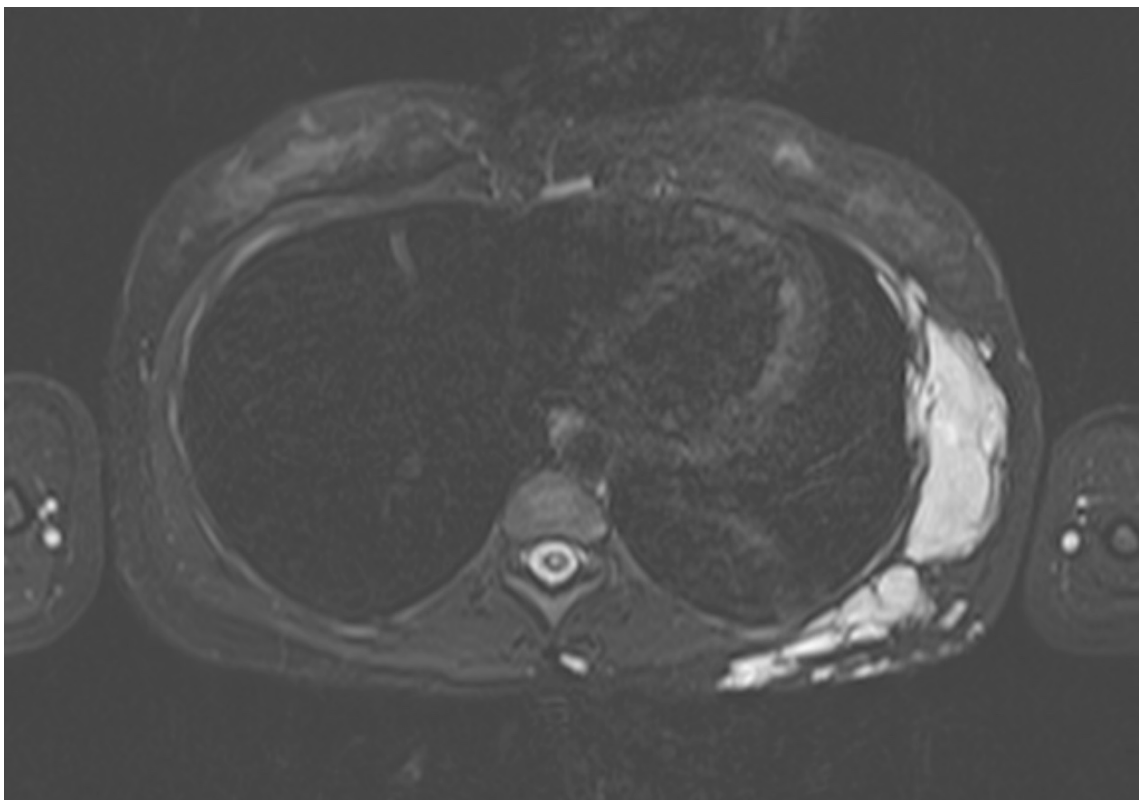
1.2.5 Rezonans Magnetyczny

Obrazowanie MR jest najbardziej wartościową metodą obrazowania malformacji naczyniowych. MR pozwala dokładnie określić lokalizację zmiany, zakres obejmowanych przez nią tkanek, a także dzięki badaniu dynamicznemu jako jedyna metoda nieinwazyjna pozwala z dużą czułością i specyficzną zakwalifikować zmiany jako HFVM lub LFVM.

Większość protokołów diagnostycznych składa się z następujących sekwencji: spin echo (SE) lub fast spin echo (FSE) T1-zależnej, T2-zależnej z saturacją tłuszczu *ang. fat saturation* (FS) lub *ang. short tau inversion recovery* (STIR) lub T2-zależnej echa gradientowego *ang. gradient recalled echo* (GRE), *ang. volumetric interpolated breath-hold examination* (VIBE) oraz dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego *ang. dynamic contrast-enhanced magnetic resonance angiography* (DCE-MRA) (34). Sekwencje T1-zależne służą do wstępnego określenia lokalizacji i stosunków anatomicznych. Sekwencja T2-zależna pozwala określić rozległość malformacji i uwidocznienie zmiany w obrębie otaczających ją tkanek miękkich oraz wstępną ocenę dynamiki przepływu. Szczególną wartość niesie ze sobą zastosowanie FS w sekwencji T2-zależnej (Rycina 3.) lub sekwencji STIR (Rycina 4.). W tych obrazach zmiany naczyniowe zlokalizowane w sąsiedztwie oraz bezpośrednio w tkance tłuszczowej podskórnej są znacznie lepiej widoczne, co pozwala w łatwy sposób określić ich wielkość. DCE-MRA – np. sekwencja TWIST w systemach Siemens, 4D-TRAK (*ang. 4D Time-Resolved Angiography using Keyhole*) w systemach Philips czy TRICS (*ang. Time-Resolved Imaging of Contrast KineticS*) w systemach GE, z dożylnym podaniem gadolinowego środka kontrastującego jest sekwencją kluczową i pozwala na dokładną ocenę architektoniki i hemodynamiki malformacji. Sekwencję VIBE oraz T1-zależną zazwyczaj powtarza się po sekwencji TWIST (po kontraście) jako opóźnioną fazę żylną, która pozwala ocenić malformacje o bardzo wolnym przepływie oraz stopień wypłukiwania się zmiany (34,35). Powyższe sekwencje mają także zastosowanie w badaniach kontrolnych po przebytym leczeniu: skleroterapii czy embolizacji.



Rycina 3. Obrazy T2-zależne z saturacją tłuszczu VM ręki prawej w przekroju poprzecznym.



Rycina 4. Obrazy STIR VM ściany lewej połowy klatki piersiowej w przekroju poprzecznym.

Malformacje tętniczo-żylne w obrazie MR charakteryzują się obecnością tzw. flow void w sekwencjach SE i FSE, czyli brakiem sygnału w miejscach szybkiego przepływu krwi (Rycina 5.). W pozostałych sekwencjach widoczne są poszerzone naczynia zasilające i drenujące, które w sekwencji DCE-MRA wykazują wczesne wzmocnienie wraz z nidusem.



Rycina 5. Flow voids widoczne w sekwencji T1–zależnej FSE w obrębie AVM palca III prawej ręki – białe strzałki.

Malformacje żylne uwidaczniają się jako płacikowate masy o niskim sygnale w sekwencji T1-zależnej i bardzo wysokim w T2-zależnej z saturacją tłuszczu (Rycina 3), w tej sekwencji mogą być widoczne obszary obniżonego sygnału świadczące o obecności skrzepliny lub punktowe obszary braku sygnału odpowiadające flebolitom. W obrębie VM z reguły nie występują obszary o charakterze flow voids (36). W sekwencji dynamicznej ulegają wzmocnieniu w późniejszych fazach.

Malformacje limfatyczne w obrazie MR prezentują się jako skupiska zmian torbielowatych o różnej wielkości, o niskim lub pośrednim sygnale w sekwencjach T1-zależnej oraz wysokim w T2-zależnej. W ich świetle w obrazach T1-zależnych może

być widoczny poziom płyn-płyn jako skutek przebytego krwawienia z drobnych naczyń w przegrodach lub sedymentacji wysokobiałkowej zawartości. W sekwencjach po podaniu kontrastu nie wykazują istotnego wzmocnienia. Niewielkiemu wzmocnieniu mogą ulec przegrody w obrębie zmian.

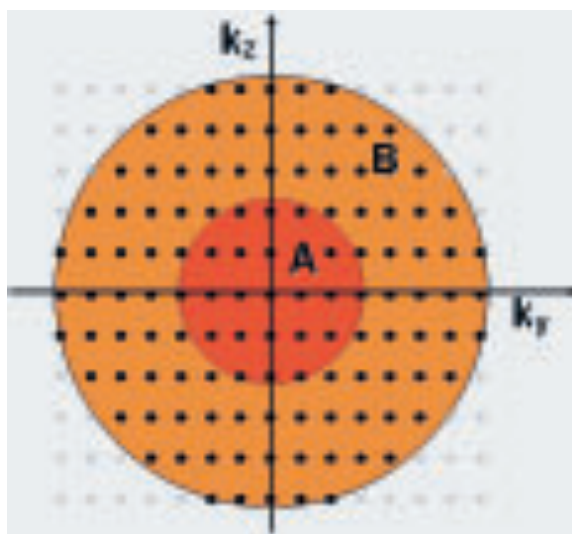
Tabela 3. Podsumowanie najważniejszych cech PVA w obrazie MR.

Malformacje szybko-przepływowe	Malformacje wolno-przepływowe
<i>Malformacje tętniczo-żylne</i> - Ognisko o zatartych granicach - Przekracza granice tkanek - Obecność flow voids w sekwencjach SE i FSE - Poszerzone tętnice zasilające i żyły drenujące - Wczesne wzmocnienie w fazie tętniczej sekwencji dynamicznej naczyń zasilających, drenujących oraz nidusa	<i>Malformacje żylne</i> - Płacikowate masy z przegrodami - Przekracza granice tkanek, możliwy towarzyszący obrzęk okolicznych tkanek - Flebolity - Niski sygnał w sekwencji T1-zależnej, wysoki w T2-zależnej - Powolne wzmocnienie w fazie żylniej sekwencji dynamicznej - Prawidłowe tętnice zasilające obszar, w którym występuje zmiana - Możliwe zaleganie kontrastu w obrębie zmiany w późnych fazach po podaniu kontrastu
<i>Przetoki tętniczo-żylne</i> - Obecność flow voids w sekwencjach SE i FSE - Poszerzone tętnica i żyła tworzące przetokę - Może być widoczne bezpośrednie połączenie tętnica-żyła - Wczesne wzmocnienie żyły odprowadzającej w fazie tętniczej sekwencji dynamicznej	<i>Malformacje limfatyczne</i> - Płacikowate masy z przegrodami - Często z poziomami płyn-płyn - Może przekraczać granice tkanek - Niski sygnał w sekwencji T1-zależnej, wysoki w T2-zależnej - Nie wykazują istotnego wzmocnienia - W późnej fazie po podaniu kontrastu wzmocnienie obwodowe oraz w obrębie przegród <i>Malformacje kapilarne</i> - Zmiany grubości skóry

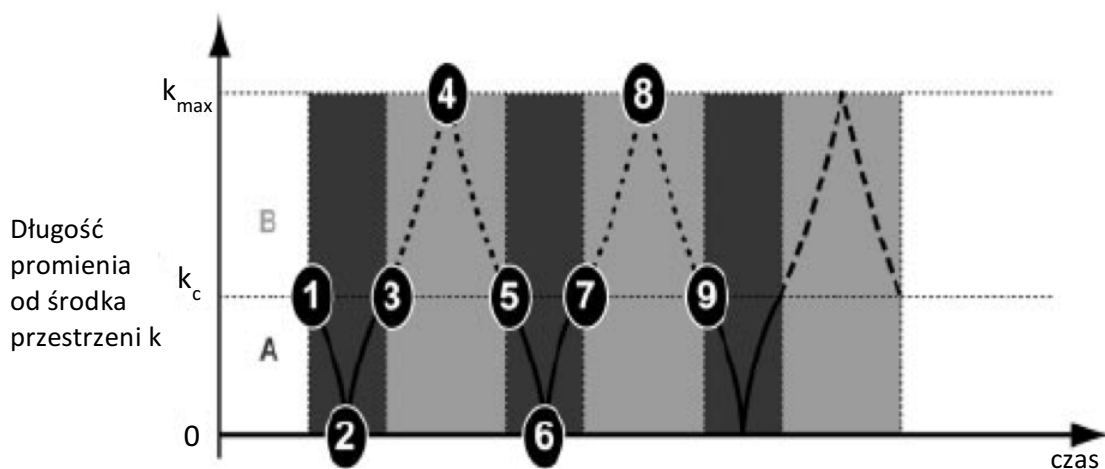
1.2.5.1 Dynamiczna angiografia rezonansu magnetycznego – sekwencja TWIST

Sekwencja TWIST (Time-resolved Angiography With Interleaved Stochastic Trajectories) stosowana w systemach firmy Siemens wraz bardzo zbliżonymi technicznie odpowiednikami: sekwencją TRICS w systemach GE oraz 4D-TRAK w systemach Philips, jest techniką, która pozwala na otrzymanie nie tylko wysokiej rozdzielczości obrazów angiograficznych, ale również umożliwia uzyskanie informacji na temat dynamiki przepływu w obrazowanym naczyniu czy zmianie. TWIST w zależności od zastosowanych parametrów sekwencji pozwala na uzyskanie serii następujących po sobie obrazów z rozdzielczością czasową bliską 1s, dzięki czemu istnieje możliwość wizualizacji nie tylko ew. patologii anatomii naczyń, ale również oceny przepływu. Tego typu obrazowanie jest możliwe dzięki zastosowaniu specjalnej metody kodowania tzw. k-przestrzeni, czyli płaszczyzny kodowania fazy i częstotliwości sygnałów. Relację pomiędzy danymi zawartymi w k-przestrzeni a obrazem MR opisuje transformata Fouriera. Chociaż maczyca k-przestrzeni zawiera tyle samo punktów (pikseli lub voxelów) co wynikowy obraz, punkt w k-przestrzeni nie zawiera jednak informacji na temat tego samego punktu na obrazie. Centralna część k-przestrzeni zawiera informacje dotyczące kontrastu obrazu, natomiast zewnętrzne rzędy dostarczają informacji o jego granicach, konturach oraz szczegółach i strukturze. Ta własność k-przestrzeni stanowi podstawę teoretyczną metody TWIST. Pierwszym krokiem w badaniu angiograficznym z wykorzystaniem tej metody jest rejestracja obrazu bez podania środka kontrastowego, czyli zebranie informacji o anatomii obrazowanych naczyń i jednocześnie zebranie danych w k-przestrzeni w całym interesującym obszarze anatomicznym. Następnie k-przestrzeń zostaje podzielona na dwa regiony, centralny A (odpowiedzialny za kontrast obrazu) i zewnętrzny B (położenie obrazu) (Rycina 6). Sposób podziału ma duże znaczenie, ponieważ większy rozmiar obszaru A lepiej definiuje całkowitą rozdzielczość kontrastową obrazu, podczas gdy większy obszar B poprawia jego rozdzielczość przestrzenną. Podczas gdy region A jest całkowicie skanowany dla każdego pomiaru, dane z obszaru B zbierane są jedynie częściowo (Rycina 7.). Im mniejsza część B jest zbierana podczas pojedynczego pomiaru, tym krótsze są odstępy czasowe między kolejnymi obszarami A. Brakujące części przestrzeni k z obszaru B są uzupełniane w trakcie rekonstrukcji obrazu poprzez kopiowanie danych z kilku innych (wcześniej lub później) zeskanowanych części. Podsumowując, w każdym z kolejnych następujących

po sobie pomiarów skanowany jest cały obszar A, natomiast obszar B skanowany jest tak, aby uzupełnić brakujące punkty w poprzednich pomiarach (37).



Rycina 6. Sposób podziału k-przestrzeni na obszar A i B (37).

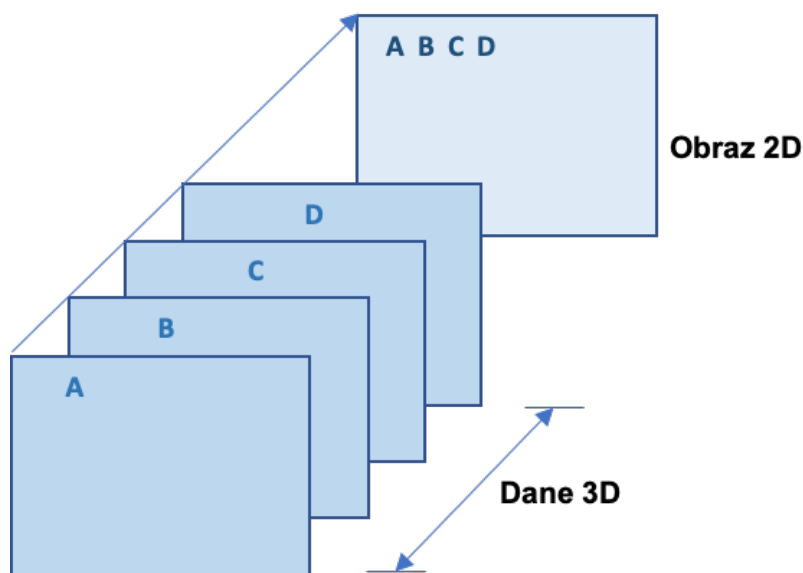


Rycina 7. Wykres szczegółowo obrazujący sposób zbierania danych z k-przestrzeni w sekwencji TWIST.

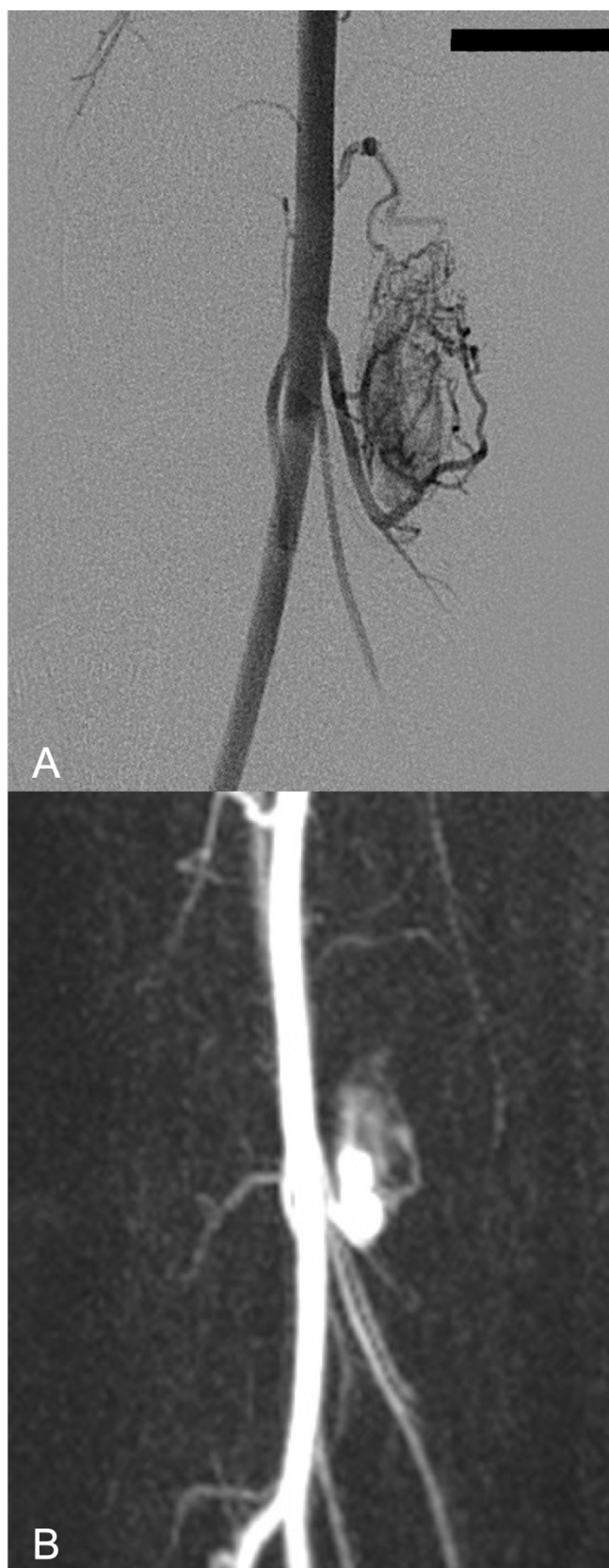
Próbkowanie rozpoczyna się w punkcie 1) na zewnętrznej krawędzi obszaru środkowego A k-przestrzeni (k_c) i porusza się w kierunku środka k-przestrzeni 2) i wraca z powrotem do k_c 3) przechodzi granicę obszaru A i B, dalej na obrzeże obszaru B 4) k_{max} i z powrotem do granicy A/B 5). Cykl jest kontynuowany w następnych powtórzeniach z tą różnicą, że dane w obszarze B zbierane są z innych punktów k-przestrzeni i następnie po zakończeniu całego procesu scalane w obraz całkowity obszaru B (38).

Właściwy dobór czasu rejestracji ma kluczowe znaczenie dla obrazowania przejścia środka kontrastowego przez daną malformację naczyniową. Wyzwolenie rejestracji powinno nastąpić tuż przed rozpoczęciem wzmacniania się naczynia zasilającego malformację, inaczej tuż przed wczesną fazą tętniczną. W technice TWIST stosuje się metodę próbnego bolusa tzw. „test bolus”. Czas dojścia kontrastu do naczynia oblicza się poprzez podanie niewielkiej ilości środka kontrastowego (bolusa), a następnie ciągłą rejestrację obrazu na poziomie tego naczynia, aż do momentu pojawienia się w nim kontrastu. Wyzwolenie sekwencji angiograficznej po podaniu pełnej dawki kontrastu następuje z wcześniej obliczonym opóźnieniem czasowym.

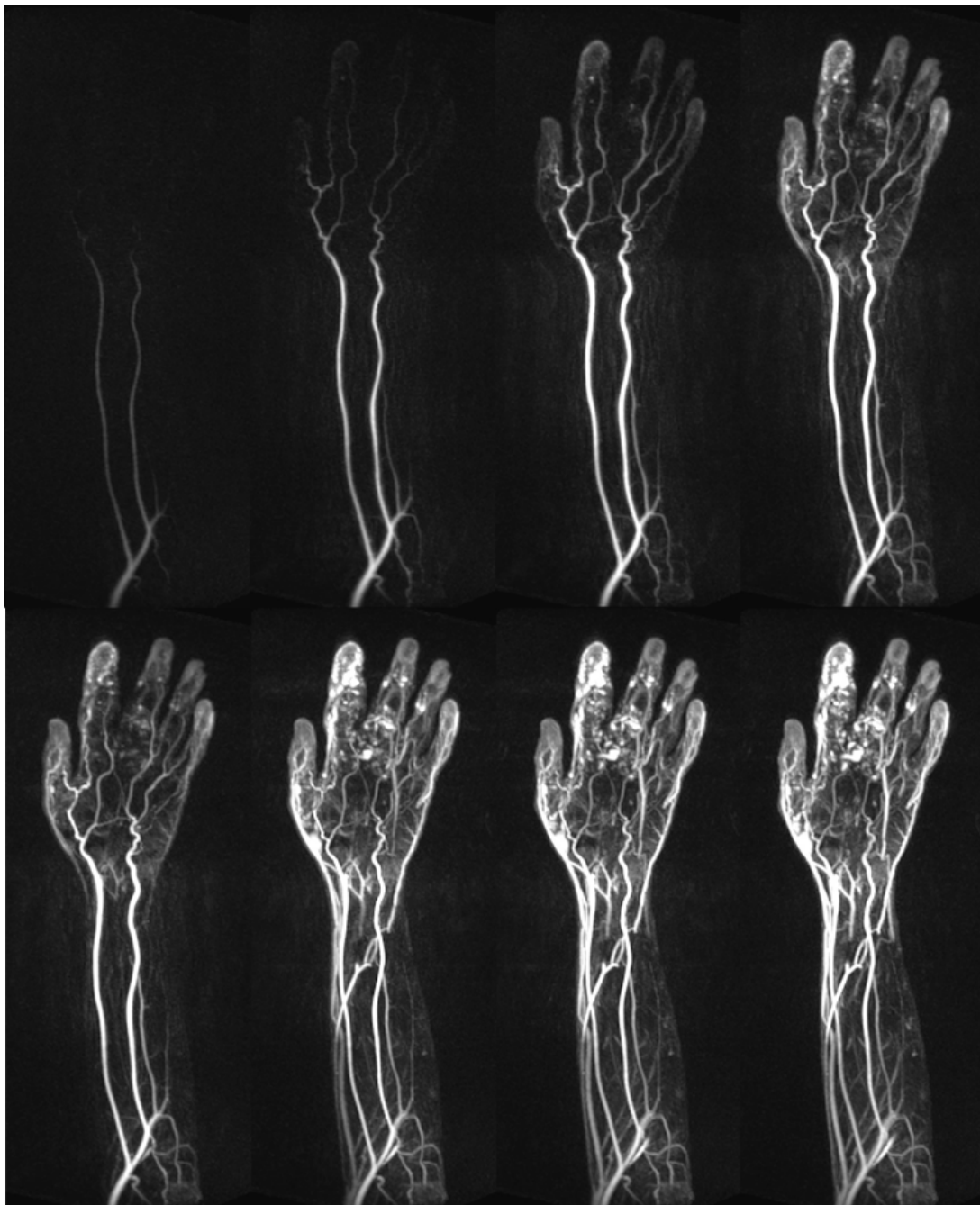
Uzyskane w sekwencji TWIST składowe obrazy 3D MRA następnie są rekonstruowane w algorytmie projekcji największych natężeń *ang. Maximum Intensity Projection* (MIP), który polega na sumowaniu voxelów o wysokiej intensywności sygnału ze wszystkich składowych obrazów 3D i przedstawieniu ich w płaszczyźnie 2D (Rycina 8.) (39,40), przy czym pozostałe voxele (o mniejszej intensywności) w otrzymanym obrazie są bardzo słabo widoczne co w efekcie daje obraz zbliżony do uzyskiwanych w cyfrowej subtrakcyjnej angiografii *ang. digital subtraction angiography* (DSA) (Rycina 9.). Następnie obrazy MIP 2D zestawiane są w serię w kolejności zgodnej z czasem skanowania poszczególnych składowych 3D. (Rycina 10.)



Rycina 8. Sumacja punktów o wysokiej intensywności (A, B, C, D) z danych surowych 3D na obrazie MIP 2D.



Rycina 9. Porównanie obrazu AVM zasilanej przez gałąź tętnicy podkolanowej w badaniu DSA (A) oraz w obrazach MIP sekwencji TWIST (B).



Rycina 10. AVM ręki prawej - kolejne obrazy MIP uzyskane w czasie, w sekwencji TWIST. Zastosowana rozdzielczość czasowa 4 s.

2. Cele pracy

- 1.** Określenie przydatności badania rezonansu magnetycznego ze szczególnym uwzględnieniem obrazów MIP uzyskanych na podstawie dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego w diagnostyce i różnicowaniu malformacji naczyniowych.
- 2.** Analiza obrazów MIP oraz krzywych wzmocnienia malformacji naczyniowych i ocena danych ilościowych uzyskanych na ich podstawie pod kątem przydatności w różnicowaniu przepływu w obrębie malformacji naczyniowych.
- 3.** Wyznaczenie kryteriów różnicowania malformacji naczyniowych wolno- i szybko-przepływowych.

3. Material i metody

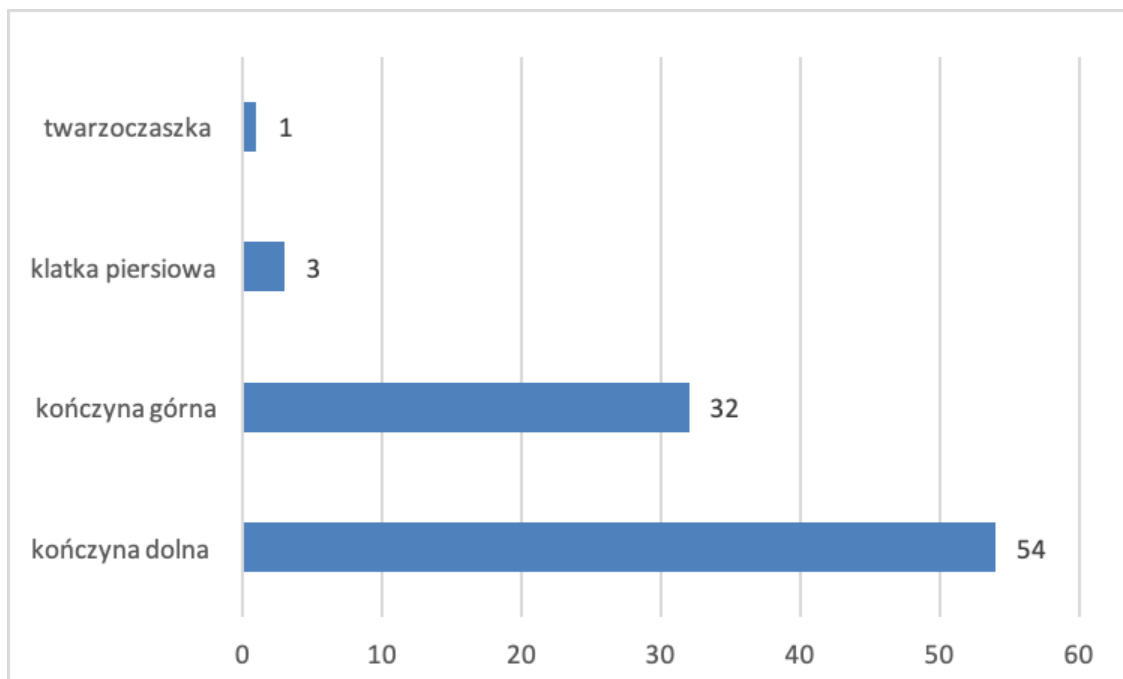
3.1 Material

Dokonano retrospektywnej analizy 97 badań MR malformacji naczyniowych z sekwencją TWIST wykonanych w latach 2010-2016 w Katedrze Radiologii Ogólnej i Neuroradiologii, w Szpitalu Klinicznym im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu oraz w Pracowni Rezonansu Magnetycznego Szpitala klinicznego im. Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Pacjenci byli kierowani do badania z Kliniki Chirurgii Naczyniowej, Wewnętrzznaczyniowej, Angiologii i Flebologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz z Poradni Chirurgii Naczyń.

Z puli analizowanych badań wykluczono 7: 4 badania były badaniami kontrolnymi po leczeniu, w 3 sekwencja TWIST była obarczona znacznymi artefaktami uniemożliwiającymi dalszą analizę. Ostatecznie do badania włączono 90 chorych, 54 kobiety (60%) i 36 mężczyzn (40%). Wszyscy chorzy mieli potwierdzoną malformację naczyniową wolno- lub szybko-przepływową na podstawie obrazu klinicznego, cyfrowej subtrakcyjnej angiografii lub wenografii i/lub ultrasonografii dopplerowskiej. Do badania zakwalifikowano 28 pacjentów z AVM (31%) oraz 69 pacjentów z VM (69%).

Malformacje najczęściej występowały w obrębie kończyny dolnej 60%, następnie kończyny górnej 36%, klatki piersiowej 3% i twarzoczaszki 1% (Rycina 11.).

Metodykę badania zatwierdziła Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w Uchwale nr 573/16 i 585/18. Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na badanie MR z dożylnym podaniem gadolinowego środka kontrastującego.



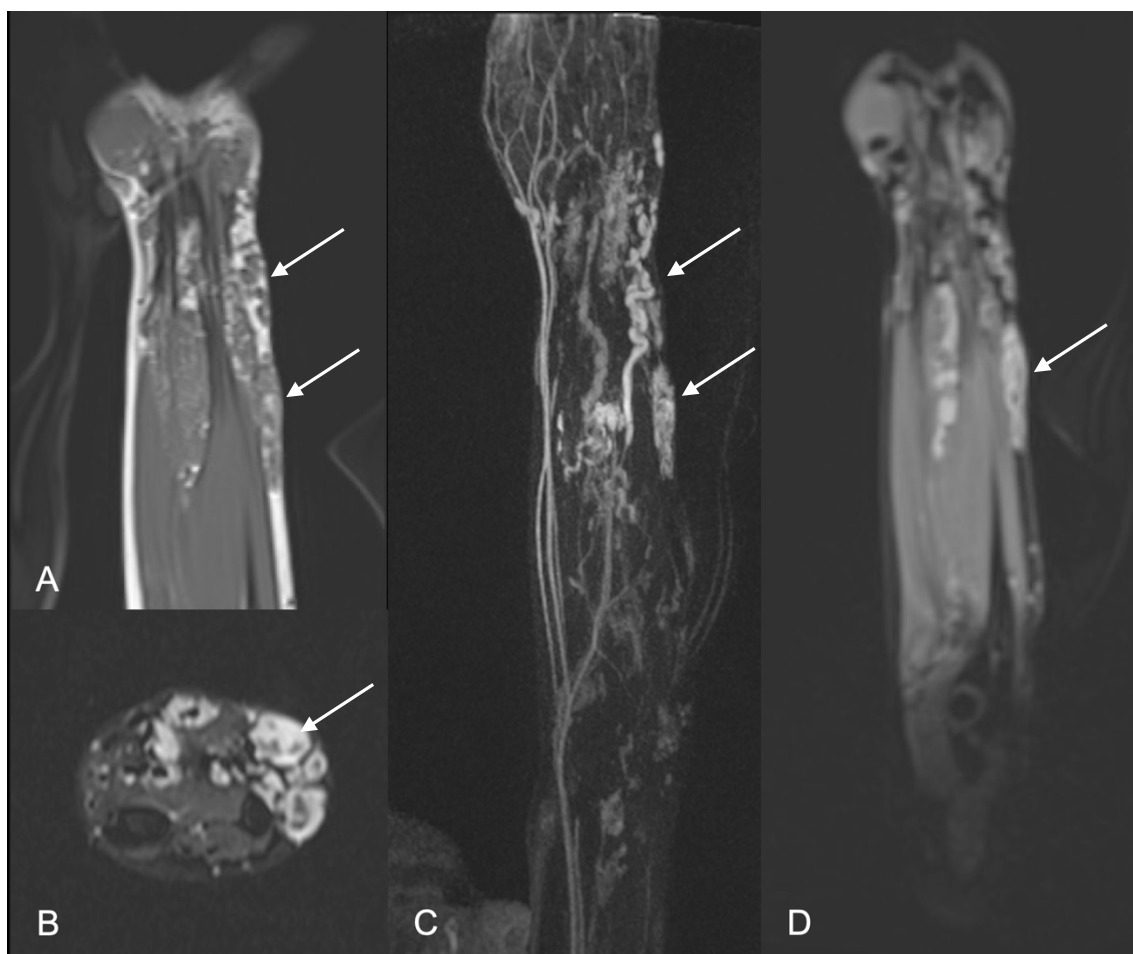
Rycina 11. Wykres słupkowy przedstawiający lokalizację malformacji naczyniowych. Zaprezentowane dane są wartościami bezwzględnymi.

3.2 Metoda wykonania badania MR

Wszystkie badania MR zostały wykonane według zbliżonego protokołu przy użyciu aparatu 1,5 T Magnetom Aera, Simens oraz 1,5 T Magnetom Avanto, Simens. Wykorzystane cewki w trakcie badania zostały dobrane ze względu na lokalizację i wielkość zmiany. Cewkę Flex Large 8-kanalową użyto do wykonania badań zmian zlokalizowanych w obrębie kończyny dolnej i górnej, z wyłączeniem stopy oraz ręki dla których użyto cewki Flex Small 4-kanalową. Malformacje zlokalizowane w obrębie klatki piersiowej badano przy użyciu cewki typu Body Matrix w połączeniu z cewką kręgosłupową, natomiast zmianę zlokalizowaną w obrębie twarzoczaszki z wykorzystaniem cewki Head/Neck 12-kanalową.

Protokół badania składał się z sekwencji T1-zależnej typu turbo spin-echo (SE) i T2-zależnej z saturacją tłuszczu przed podaniem kontrastu, sekwencji dynamicznej TWIST z podaniem środka kontrastującego, oraz sekwencje po kontraście 3D T1–zależna i/lub 3D VIBE z saturacją tłuszczu. Sekwencje VIBE wykonano u 83 pacjentów (92%) natomiast 3D T1–zależną u 58 (64%) (Rycina 12.).

Sekwencja TWIST została wykonana po dożylnym podaniu gadolinowego środka kontrastującego (Gadovist), przy pomocy strzykawki automatycznej, w ilości 0,1mmol/kg masy ciała z prędkością 3,5ml/s oraz następującym zaraz po nim bolusie 20ml 0,9% soli fizjologicznej (NaCl) z tą samą prędkością. Aby uzyskać także skany w opóźnionej fazie żylniej wykonano 28 następujących po sobie skanów. Rozdzielczość czasowa oraz czas całkowity dynamicznej angiografii zależał od wielkości malformacji i jej lokalizacji. Ich wartości wynosiły odpowiednio 3-4,5s oraz czas skanowania 84 – 126s. Czas wyzwolenia skanowania, tak aby ujęta była faza tętnicza i żylna oraz co najmniej jeden skan bez zakontrastowania, ustalony był dla każdego pacjenta indywidualnie przy pomocy metody „test bolus”. W celu optymalizacji rozdzielczości przestrzennej i czasowej sekwencji zastosowano obrazowanie równoległe GRAPPA (ang. *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition*) z współczynnikiem przyspieszenia 2. Szczegółowe parametry poszczególnych sekwencji przedstawiono w Tabeli 4.



Rycina 12. Obrazy sekwencji zawartych w protokole badania MR. Badanie malformacji żylniej (LFVM) przedramienia.

A - obraz T1-zależny FSE płaszczyzna czołowa

B – obraz T2-zależny z FS płaszczyzna poprzeczna

C – obraz MIP sekwencji TWIST

D – obraz VIBE po podaniu środka kontrastowego, późna faza żylna.

Tabela 4. Szczegółowe parametry sekwencji użytych w protokole badania MR.

Sekwencja	T1 – zależna SE	T2 – zależna FS	TWIST MRA¹⁾	3D T1- zależna²⁾	3D FS VIBE²⁾
TR (ms)	512	2500- 4000	2.3	3.32	4
TE (ms)	11	45-55	0.9	1.21	2.3
Flip angle (°)	150	70	25	25	8
Grubość warstwy (mm)	3	4	1.5	1.5	3
Matryca obrazowania (piksel x piksel)	358×448	220x256	246×352	230 × 512	171 ×384
Wielkość voxela (mm x mm x mm)	3x1.5x1.5	4x2x2	1.5x1.8x1.8	1.5x1.5x1.5	3x1.5x1.5

SE – spin-echo, FS – saturacja tłuszczu, MRA – angiografia rezonansu magnetycznego,
TR – czas repetycji, TE – czas echa

¹⁾ sekwencja z podaniem gadolinowego środka kontrastującego w dawce 0.1 mm/kg mc
z prędkością 3,5-4ml/s

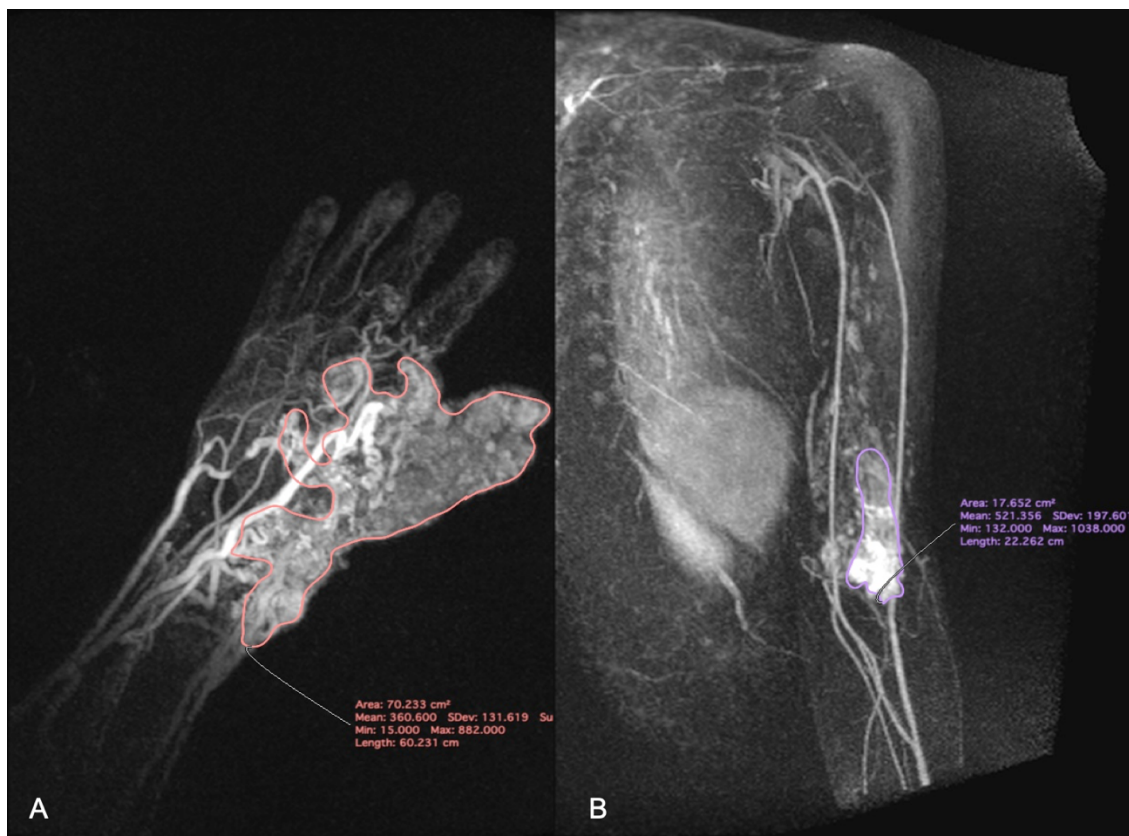
²⁾ sekwencja po podaniu środka kontrastującego

3.3 Analiza obrazów badania MR

Analizę obrazów przeprowadzono na stacji diagnostycznej Simens z oprogramowaniem Syngo.via VB50. W pierwszej kolejności ocenie poddano obrazy sekwencji T1-zależnej i T2-zależnej celem określenia dokładnej lokalizacji malformacji w poszczególnych tkankach: śródkostna, śródmięśniowa, podskórna, na pograniczu tkanek. Określono także głębokość jej położenia w stosunku do powierzchni skóry. Obrazy sekwencji T1-zależnej SE przeanalizowano także pod kątem wstępowania w obrębie malformacji flow voids. Następnie oceniono intensywność sygnału poszczególnych malformacji w obrazach T2-zależnych oraz w sekwencjach po kontraście T1-zależnej lub VIBE zmierzono ich wielkość i oceniono stopień wzmocnienia.

3.3.1 Ocena obrazów MIP dynamicznej angiografii MR

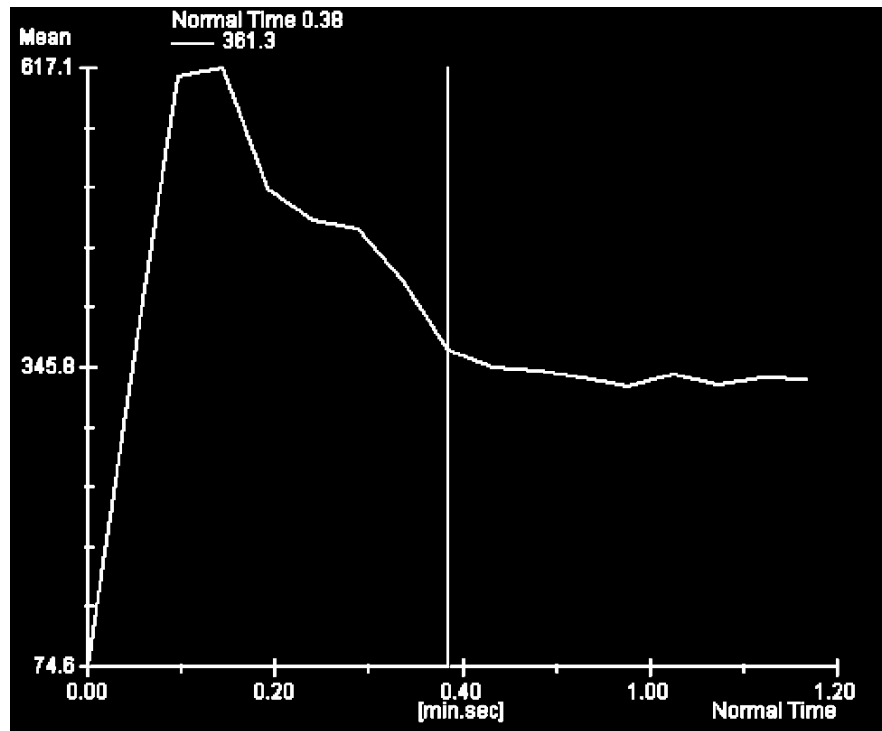
Na obrazach MIP sekwencji TWIST każdą malformację obrysowano jako region zainteresowania *ang. region of interest* (ROI) na skanie, na którym prezentowała największe wymiary. Następnie ROI skopiowano na pozostałe obrazy MIP z serii i zmierzono ich intensywność sygnału (Rycina 13.). Następnie wartości intensywności sygnału zestawiono z czasem skanowania poszczególnej serii MIP – numerem obrazu MIP, otrzymano w ten sposób krzywą wzmocnienia malformacji (Rycina 14, 15).



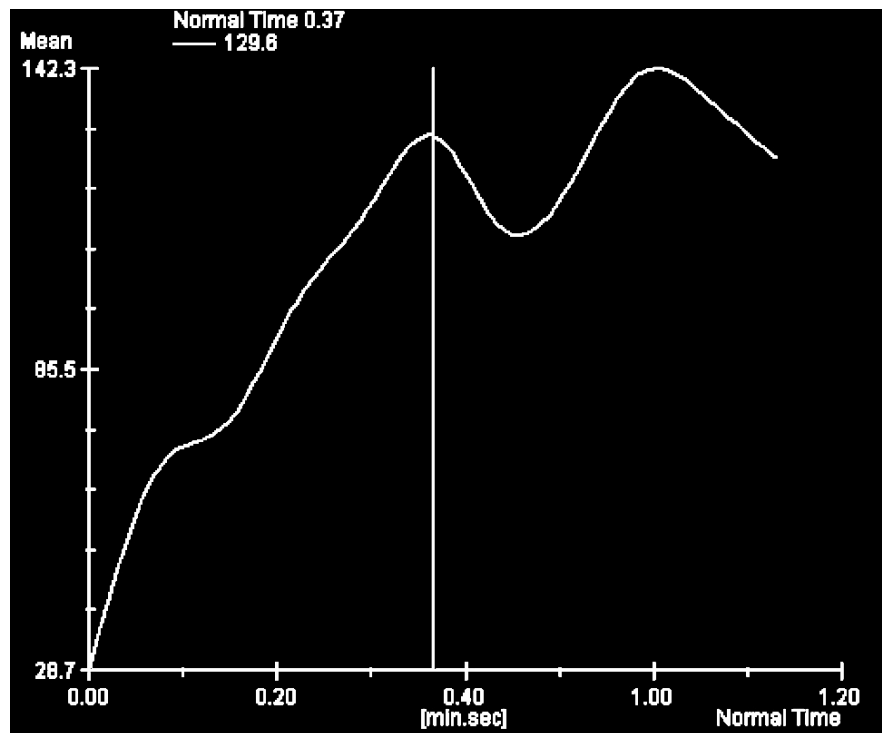
Rycina 13. Malformacje oznaczone ROI na obrazie MIP MRA, na którym mają największe wymiary.

A – malformacja żylna ręki i okolicy nadgarstka

B – malformacja tętniczo-żylna ramienia i dołu łokciowego



Rycina 14. Krzywa wzmocnienia w czasie dla malformacji tętniczo-żylnej (HFVM).



Rycina 15. Krzywa wzmocnienia w czasie dla malformacji żylnej (LFVM).

Na podstawie obrazów MIP i wykresu krzywej wzmocnienia obliczono następujące wartości dla każdej malformacji naczyniowej:

1. Czas wzmocnienia tętnica-zmiana – obliczono odstęp czasowy pomiędzy pierwszym obrazem MIP w sekwencji, na którym widoczne jest wzmocnienie tętnicy zasilającej malformację w przypadku HFVM lub tętnicy zasilającej obszar, w którym znajduje się LFVM a obrazem MIP na którym obserwowany jest początek wzmocnienia samej zmiany.

2. Czas maksymalnego wzmocnienia malformacji – mierzony od początku wzmacniania się malformacji do punktu jej maksymalnego wzmocnienia.

3. Maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału mierzonego w obrębie malformacji, powyżej linii bazowej obliczono na podstawie wzoru:

$$\text{Max \% wzrost intensywności sygnału} = \frac{\text{Maksymalna intensywność sygnału po wzmocnieniu} - \text{Intensywność sygnału przed wzmocnieniem}}{\text{Intensywność sygnału przed wzmocnieniem}} \times 100\%$$

4. Wartość wskaźnika pochylenia krzywej wzmocnienia, który wyliczono na podstawie równania regresji liniowej:

$$\text{Intensywność sygnału} = a * \text{czas} + b$$

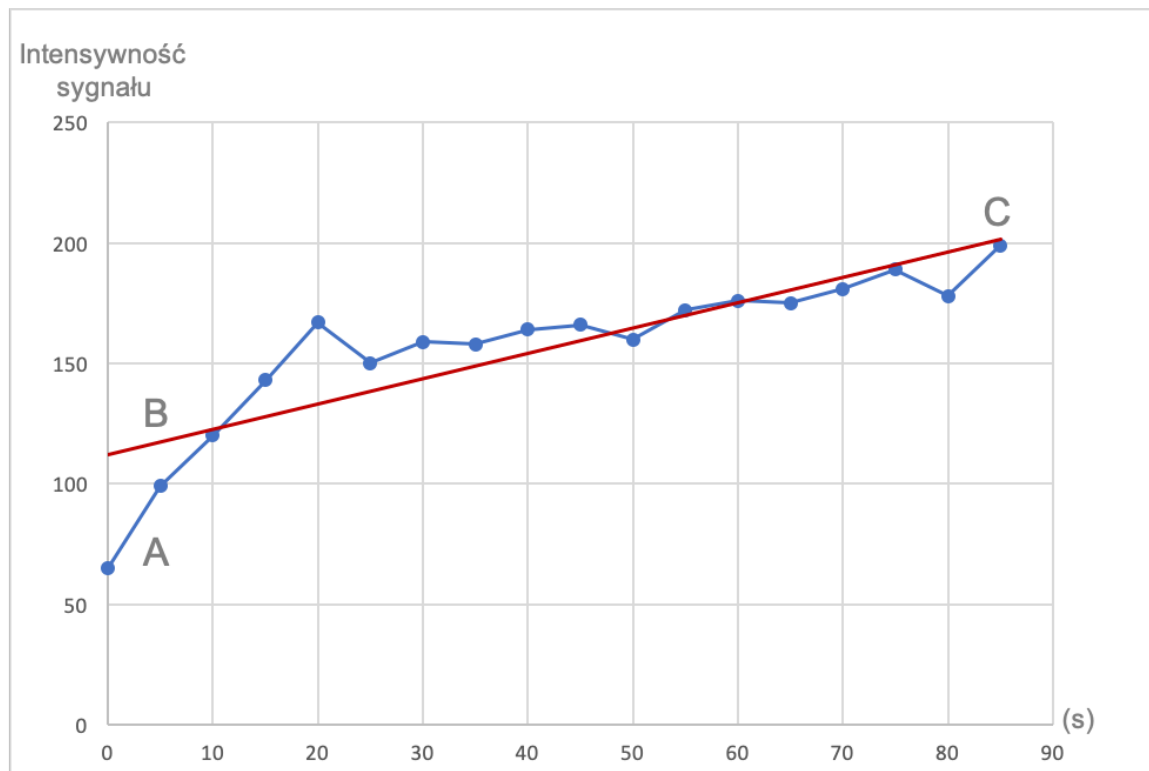
po przekształceniu:

$$a = (\text{intensywność sygnału} - b) / \text{czas}$$

gdzie: a – wskaźnik pochylenia krzywej

b – stała

Wykres regresji liniowej krzywej wzmocnienia wyznaczono w odcinku czasowym od początku wzmacniania się zmiany do punktu maksymalnego wzmocnienia (Rycina 16).



Rycina 16. Krzywa wzmocnienia malformacji naczyniowej wolno-przepływowej w czasie - A oraz wyznaczona na jej podstawie krzywa regresji liniowej – B do punktu maksymalnego wzmocnienia zmiany – C.

3.4. Analiza statystyczna

Parametry mierzalne takie jak wiek pacjenta, czas wzmocnienia tętnica-zmiana, czas maksymalnego wzmocnienia, wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia, maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą oraz pomiarem minimalnym i maksymalnym. Sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitney'a do porównania dwóch grup.

Parametr jakościowy, kategoryalny czyli obecność flow void w sekwencji SE T1-zależnej opisano liczebnościami w każdej z kategorii i odpowiadającymi im wartościami procentowymi. Do porównania tabeli o wymiarowości z dwoma wierszami i dwoma kolumnami zastosowano test Chi kwadrat z poprawką Yatesa oraz porównano wartości procentowe w poszczególnych kategoriach testem u-Gaussa.

W oparciu o pojęcie czułości i swoistości testu diagnostycznego każdej wartości (punktu odcięcia) parametrów mierzalnych takich jak czas wzmocnienia tętnica-zmiana, czas maksymalnego wzmocnienia, wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia, maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału wyznaczono krzywą ROC (Receiver Operating Characteristic). Następnie obliczono pole powierzchni pod krzywą AUC (Area Under Curve) i zbadano jego istotność. Dla parametrów, których pole było istotne wyznaczono optymalny punkt odcięcia albo przy pomocy wskaźnika Youdena (wartość maksymalna z wyrażenia czułość+swoistość-1) lub gdy czułość i swoistość osiągają wartość optymalną. W końcowym etapie porównano AUC poszczególnych parametrów metodą DeLonga.

Przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

Do obliczeń zastosowano pakiet statystyczny STATISTICA (data analysis software system), v12. StatSoft, Inc. (2014).

4. Wyniki

W analizowanej grupie badania MR z sekwencją DCE-MRA poddano 90 pacjentów. Średnia wieku pacjentów wynosiła 32,6 lat ($\pm 12,8$; mediana 30 lat).

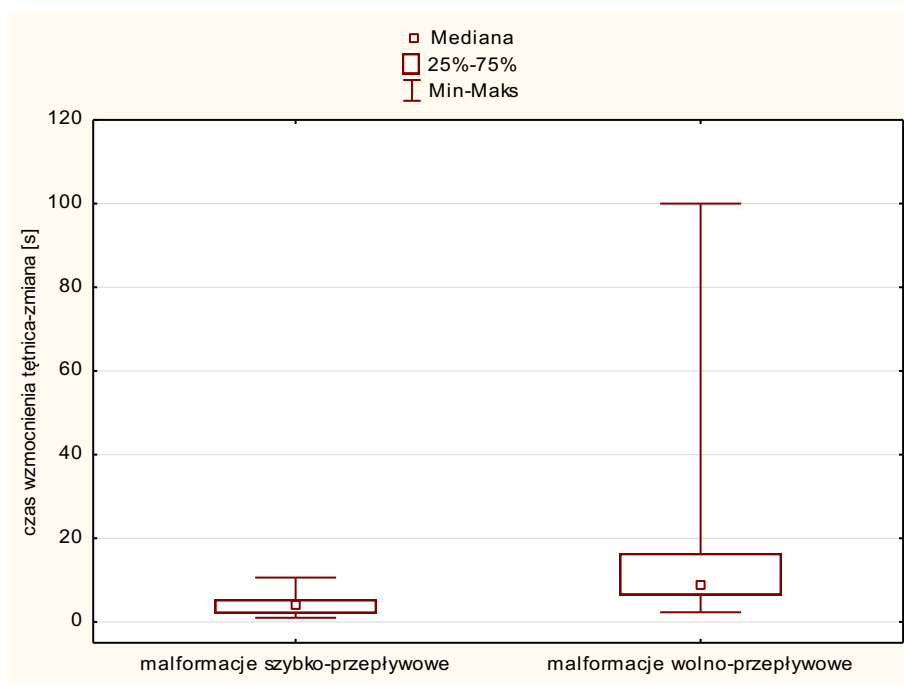
Obecność flow voids w sekwencji T1-zależnej w grupie pacjentów z HFVM stwierdzono w 12/28 przypadków (42,9%) natomiast w grupie z LFVM w 6/62 przypadków (9,7%) na podstawie powyższego w teście Chi kwadrat z poprawką Yatesa obliczono czułość i specyficzność obecności flow voids w wykrywaniu HFVM na odpowiednio 43% i 90% przy PPV na poziomie 66,7% i NPV 77,8%.

Wartości uzyskanych zmiennych ilościowych: czasu wzmocnienia tętnicza-zmiana, czasu maksymalnego wzmocnienia, maksymalnego procentowego wzrostu intensywności sygnału i wartości wskaźnika pochylenia krzywej wzmocnienia, przedstawiono Tabeli 5.

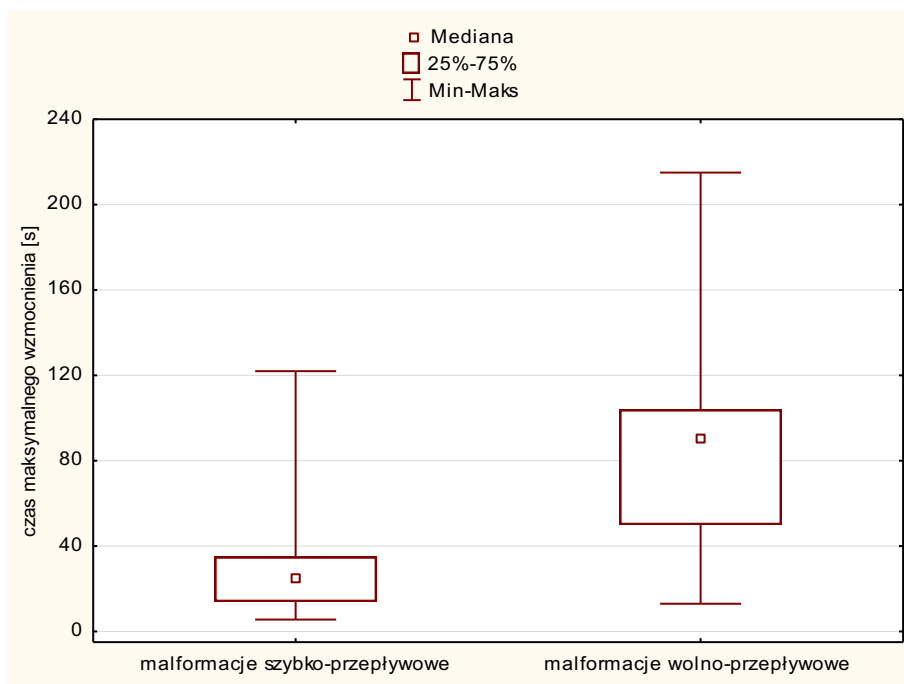
Tabela 5. Uzyskane wartości zmiennych na podstawie obrazów MIP TWIST MRA w obu grupach.

Badana zmienna	Malformacje szybko-przepływowe	Malformacje wolno-przepływowe
Czas wzmocnienia tętnicza-zmiana (s)	$4 \pm 2,3$; 4 (1 – 10,6)	15 ± 17 ; 8,7 (2,3 – 100)
Czas maksymalnego wzmocnienia (s)	30 ± 24 ; 25 (5,6 – 122)	81 ± 37 ; 90 (13 – 215)
Max % wzrost intensywności sygnału	1502 ± 1303 ; 954 (187 – 5088)	702 ± 913 ; 473 (108 – 6950)
Współczynnik pochylenia krzywej wzmocnienia (s^{-1})	50 ± 73 ; 19 (3 - 343)	5 ± 7 ; 2,7 (0,3 – 40)

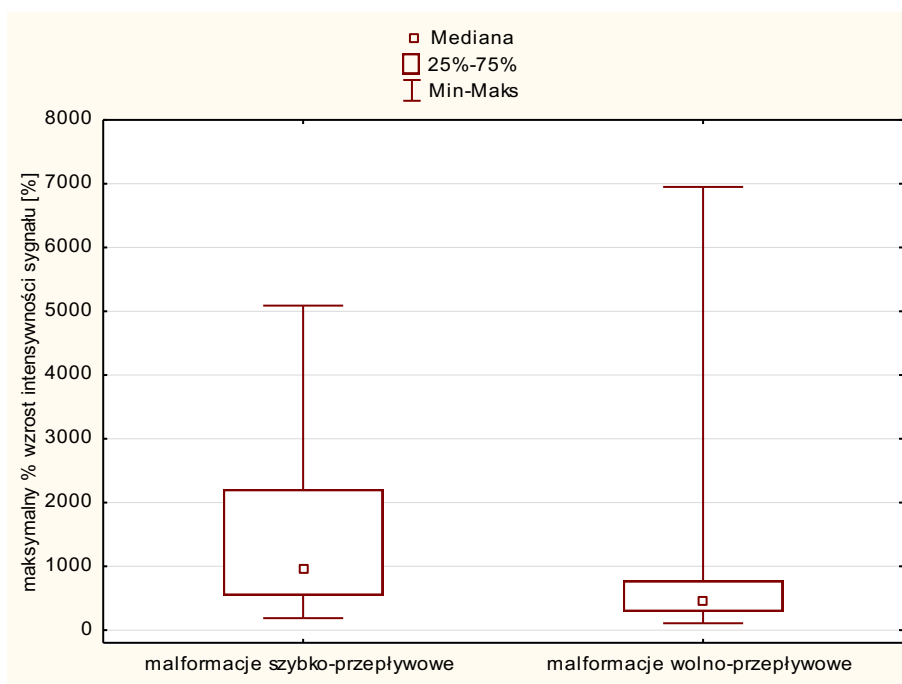
Odpowiednio wartości: średnia $\pm$ SD; mediana (min-maks)



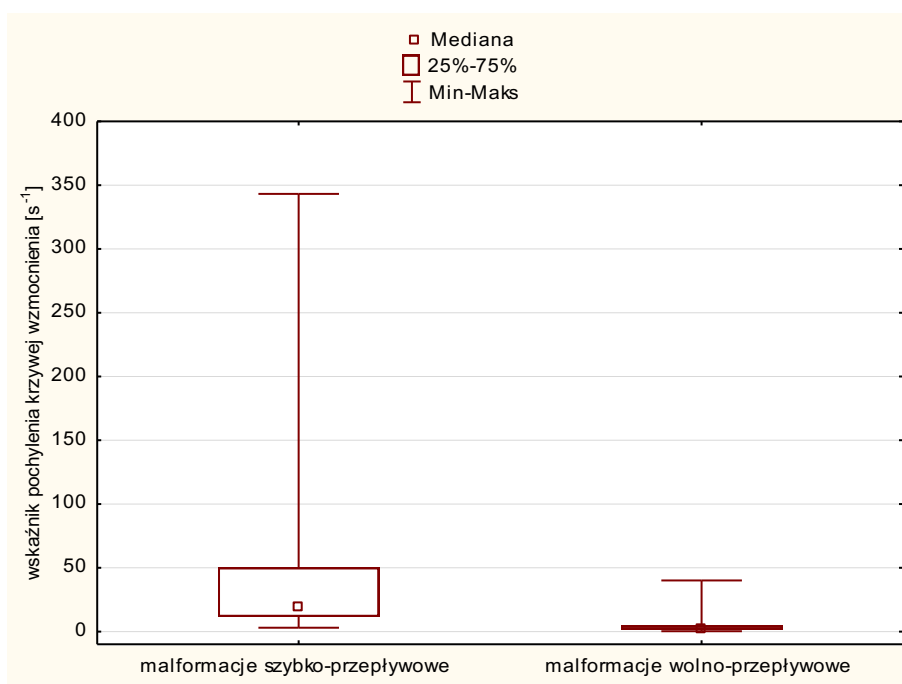
Rycina 17. Wartości czasu wzmocnienia tętna zmiana w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.



Rycina 18. Wartości czasu maksymalnego wzmocnienia zmiany w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.

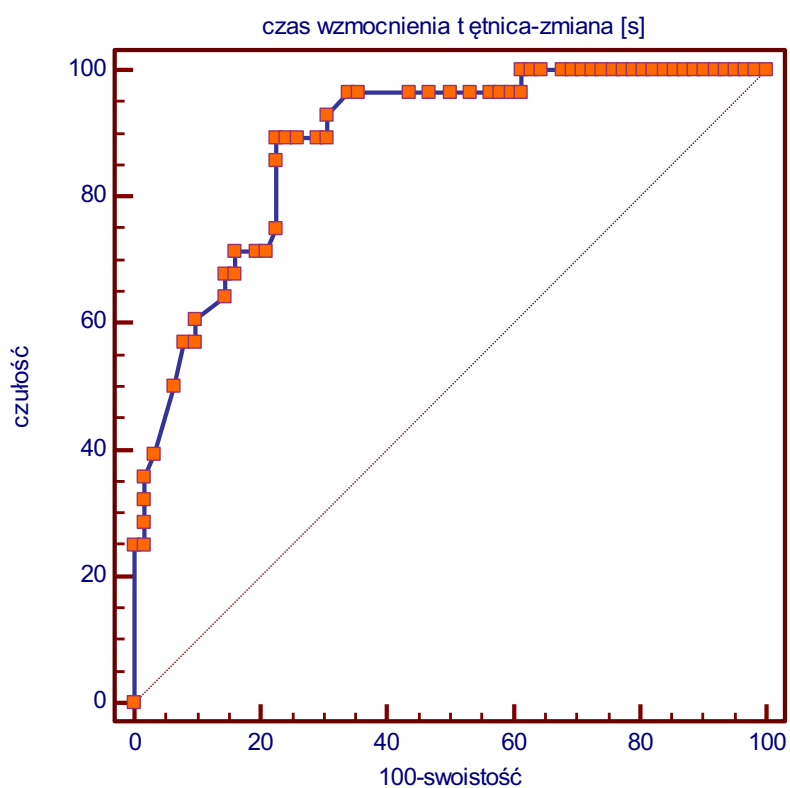


Rycina 19. Wartości maksymalnego procentowego wzrostu intensywności sygnału w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.

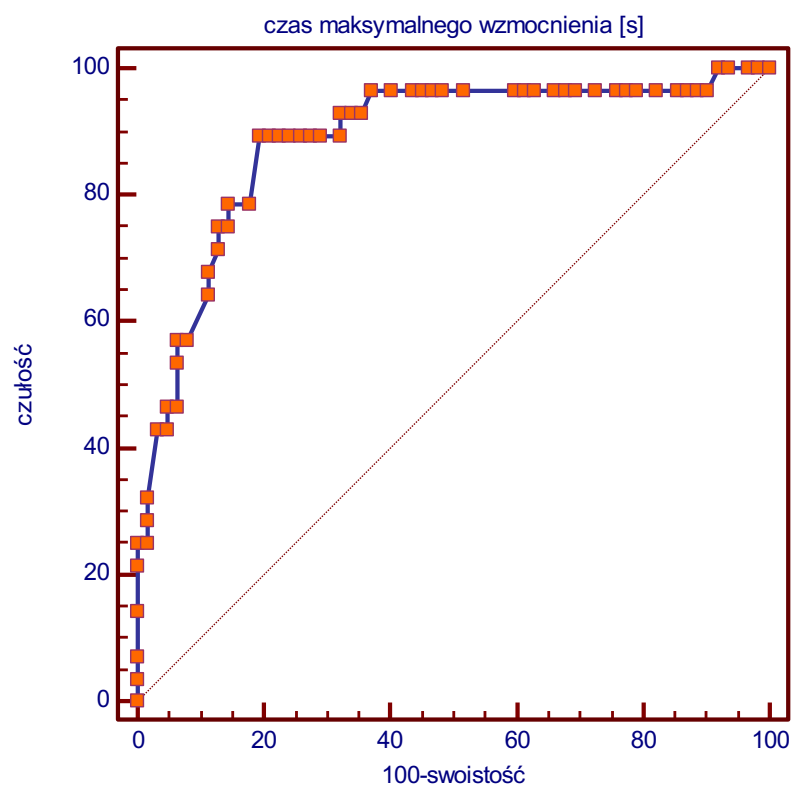


Rycina 20. Wartości pochylenia krzywej wzmocnienia w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.

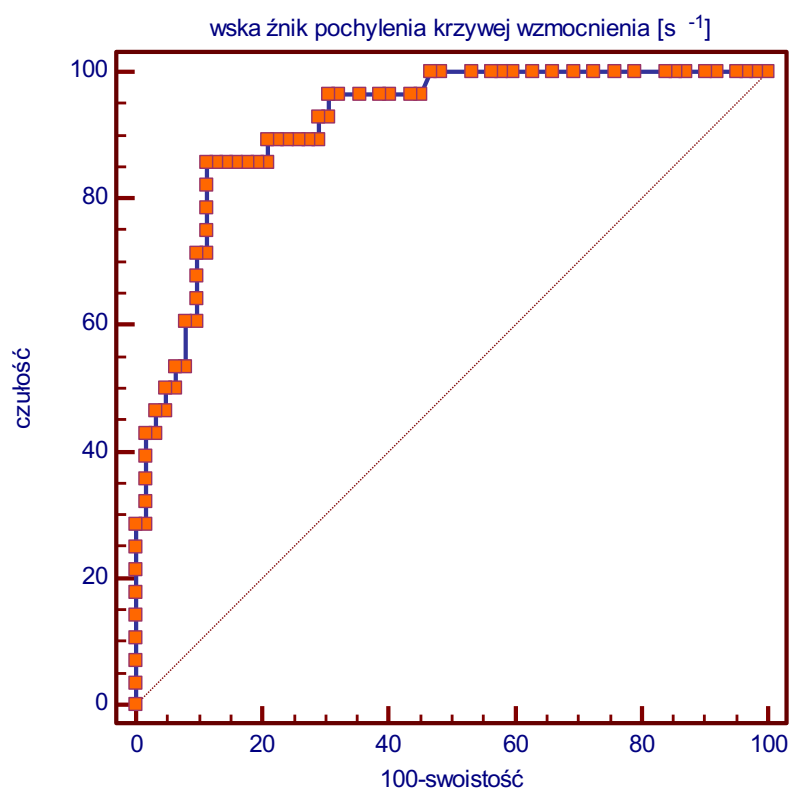
Dla wartości uzyskanych zmiennych: czas wzmocnienia tętnica-zmiana, czas maksymalnego wzmocnienia, maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału i wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia w teście Manna-Whitney'a wykazano, że ich wartości w obu badanych grupach pacjentów z HFVM i LFVM istotnie się od siebie różnią. Uzyskując wartość $p < 0,0001$ dla czasu wzmocnienia tętnica-zmiana, czasu wzmocnienia zmiany i wskaźnika krzywej pochylenia oraz $p = 0,0005$ dla maksymalnego procentowego wzrostu intensywności sygnału. W związku z czym dla każdego z parametrów wyznaczono krzywe ROC oraz obliczono AUC.



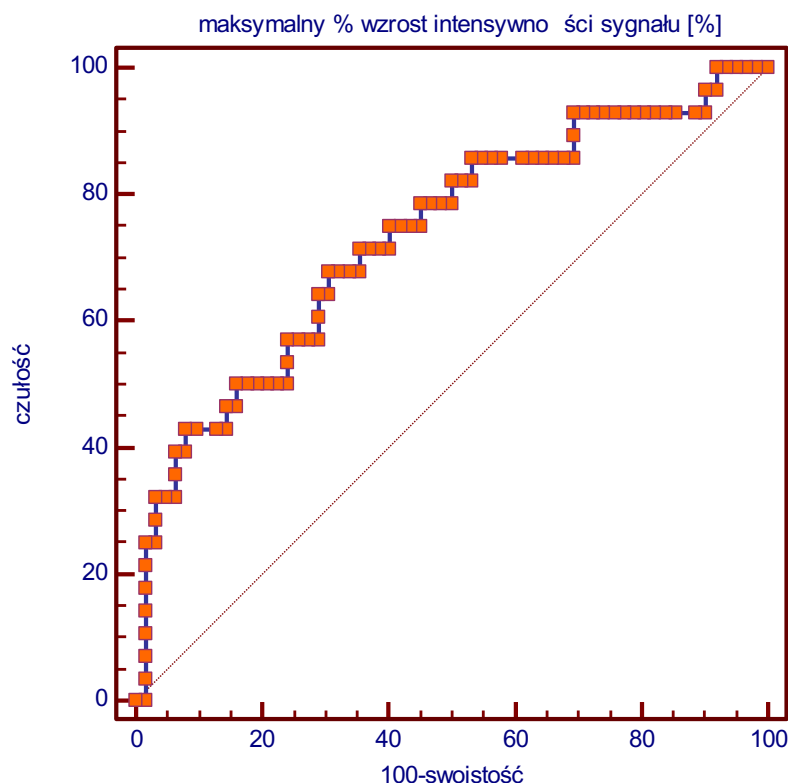
Rycina 21. Krzywa ROC dla parametru czas wzmocnienia tętnica-zmiana, AUC 0,884; poziom istotności $p < 0,0001$.



Rycina 22. Krzywa ROC dla parametru czas wzmocnienia tętnica-zmiana, AUC 0,886; poziom istotności $p < 0,0001$.



Rycina 23. Krzywa ROC dla parametru wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia, AUC 0,915; poziom istotności $p < 0,0001$.



Rycina 24. Krzywa ROC dla parametru maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału, AUC 0,732; poziom istotności $p=0,0001$.

Analiza powyższych ROC pozwoliła obliczyć AUC i wyznaczyć wartości punktów odcięcia dla różnicowania malformacji szybko-przepływowych od wolno-przepływowych. Czas wzmocnienia tętnica- zmiana $\leq 5,6$ s pozwala odróżnić HFVM od LFVM z czułością 89% i specyficznością 77%. Natomiast czas maksymalnego wzmocnienia ≤ 40 s wskazuje na obecność malformacji szybko-przepływowej z czułością 89% i specyficznością 81%. Współczynnik krzywej wzmocnienia o wartości $> 8,7s^{-1}$ przemawia za HFVM przy czułości 86% i specyficzności 89%. Maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału $> 662\%$ wskazuje a malformację przepływową z czułością 68% i specyficznością 69%.

Tabela 6. Wartości odcięcia poszczególnych parametrów w różnicowaniu HFVM od LFVM uzyskane na podstawie analizy ROC oraz ich czułość i specyficzność.

	Wartość punktu odcięcia	Czułość	Specyficzność	AUC
Czas wzmocnienia tętnica-zmiana	$\leq 5,6$ s	89%	77%	0,884
Czas maksymalnego wzmocnienia	≤ 40 s	89%	81%	0,886
Współczynnik pochylenia krzywej	$> 8,7$ s ⁻¹	86%	89%	0,915
Max % wzrost intensywności sygnału	$> 662\%$	68%	69%	0,732

5. Dyskusja i omówienie wyników

Wyzwania jakie stawia przed diagnostyką obrazową zagadnienie malformacji naczyniowych uległy częściowej modyfikacji na przestrzeni czasu. Początkowo głównym celem diagnostyki była ocena morfologii zmiany i jej klasyfikacja pod tym kątem. W związku z rozwojem małoinwazyjnych, wewnątrznaczyniowych metod leczenia malformacji, na pierwszy plan wysunął się aspekt hemodynamiki przepływu w obrębie malformacji. Jej zakwalifikowanie jako zmiany szybko- lub wolno-przepływowej jest ściśle związane z planowaniem techniki samego zabiegu, która jest inna dla każdej z tych dwóch grup. LFVM zazwyczaj leczone są skleroterapią z dostępu przezskórnego (41). Natomiast podczas embolizacji HFVM najczęściej wykorzystywany jest bezpośredni dostęp przezskórny do nidusa lub przezżylny. W rzadkich przypadkach dopuszczalny jest dostęp przetętniczy (42).

W niniejszej pracy podjęto próbę kwantyfikacji właściwości hemodynamicznych malformacji naczyniowych, które ułatwiłyby ich kwalifikację jako wolno- lub szybko-przepływową. DCE-MRA w literaturze uznawana jest za kluczową sekwencję pozwalającą określić charakter przepływu w obrębie malformacji (43). Natomiast większość z dotychczasowych prac skupiała się na opisowej charakterystyce hemodynamiki malformacji lub opierała się na obserwacjach dwóch radiologów (44-48). Niewielu autorów podjęło się próby wyznaczenia właściwości charakteru przepływu oraz ich kwantyfikacji.

Ohgiya i wsp. w badaniu obejmującym 16 chorych jako pierwsi zaproponowali pomiar czasu tętnica-zmiana oraz czasu maksymalnego wzmocnienia. Wykazali, iż wartości obu parametrów różnią się istotnie w grupie HFVM i LFVM. Wyznaczyli ich wartości odcięcia: czas tętnica-zmiana < 5 s oraz czas maksymalnego wzmocnienia < 30 s dla malformacji szybko przepływowych przy czułości 100% dla obu parametrów oraz specyficzności odpowiednio 100% i 60% (49). Zbliżone wartości punktów odcięcia dla tych zmiennych uzyskała w swojej pracy, uwzględniającej 25 pacjentów Kociemba i wsp.: dla HFVM czas tętnica – zmiana $\leq 4,1$ s oraz czas maksymalnego wzmocnienia ≤ 27 s przy czułości i specyficzności odpowiednio ok. 100% i 57% dla czasu tętnica-zmiana oraz 94% i 100% dla czasu maksymalnego wzmocnienia. W niniejszym pracy doktorskiej również wykazano istotną statystycznie różnicę wartości wyżej wymienionych parametrów pomiędzy dwoma grupami, malformacji szybko- i wolno-

przepływowych. Wyznaczona wartość odcięcia na podstawie krzywej ROC z AUC 0,884 dla parametru czas tętnica-zmiana jest zbliżona do przedstawionych powyżej i wynosi $\leq 5,6$ s. Wartości w tym przedziale wskazywały na obecność HFVM przy czułości 89% i specyficzności 77%. Natomiast wyznaczona w badaniu własnym wartość punktu odcięcia dla czasu maksymalnego wzmocnienia zmiany wynosi ≤ 40 s dla malformacji szybko-przepływowych przy AUC 0,886 oraz czułości i specyficzności odpowiednio 89% i 81%. Duża różnica wartości (około 10 s) pomiędzy wartością punktu odcięcia wyznaczoną w pracy własnej a wartościami uzyskanymi w wyżej wymienionych badaniach najpewniej wynika z większej, bardziej reprezentatywnej grupy badanej. W niniejszym badaniu grupa badana liczyła 90 osób, w tym 28 z HFVM. Podczas gdy całe grupy badanych w pracy Ohgiya i wsp. oraz Kociemba i wsp. liczyły odpowiednio 16 i 25 osób. Ponadto w przypadku badania Ohgiya i wsp. różnica może wiązać się z innym sposobem oceny obrazów DCE-MRA, w którym oceniano pojedyncze skany badania bez wykorzystania rekonstrukcji MIP co znacznie ograniczało ilość dostępnych danych do pojedynczych pomiarów.

Kolejnym parametrem, przeanalizowanym w niniejszej pracy doktorskiej jest maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału. Na podstawie krzywej ROC z AUC wyznaczono punkt odcięcia dla HFVM $>662\%$. Natomiast cechuje się on najmniejszą czułością i specyficznością spośród określanych cech parametrycznych odpowiednio 68% i 69%. Tak wysoka wartość wzmocnienia w malformacjach szybko-przepływowych wynika z szybkiego napływu środka kontrastowego do zmiany drogą tętniczą podczas pierwszego przejścia, gdy jego stężenie we krwi jest wysokie. Natomiast zmiany wolno-przepływowe ulegają wzmocnieniu w fazie żylniej, podczas drugiego przejścia środka kontrastowego, gdy jego stężenie we krwi jest niższe co skutkuje niższym poziomem wzmocnienia.

Maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału był wcześniej wykorzystany przez Hammer i wsp. w pracy obejmującej 83 pacjentów, w której skupiono się na podziale malformacji wolno-przepływowych na zawierające w swojej budowie hipodynamiczne AVF lub nie. Wartość punktu odcięcia wyznaczono na $\geq 419\%$ dla VM z obecnością hipodynamicznych AVF przy AUC 0,85 (50). Zastanawiający jest fakt zastosowanego podziału VM oraz nazewnictwa, gdyż nie znajduje on odzwierciedlenia w aktualnie obowiązującym podziale ISSVA. W związku z czym Hammer i wsp. w swojej kolejnej pracy dotyczącej malformacji naczyniowych podjęli

próbę doprecyzowania nazewnictwa określając wyżej wymienione zmiany jako VM z tętniczo-żylnymi mikroshunt'ami (51), powołując się na doniesienie Burrows i wsp. oraz Dasgupta i wsp., którzy wysunęli podejrzenie istnienia malformacji żylnych z tętniczymi mikroshunt'ami na podstawie obrazu klasycznej angiografii. Zmiana taka prezentowała się jako ognisko ulegające wzmocnieniu w późnej fazie tętniczej, jednakże przed żyłami zasilającymi co sugeruje obecność połączenia drobnego łóżyska tętniczego z gniazdem malformacji żylnych (52,53). W aktualnie dostępnej literaturze nie oceniano różnicy w skuteczności leczenia tych dwóch grup co poddaje w wątpliwość stosowanie takiego podziału w praktyce klinicznej.

Ponadto w pracy Hammer i wsp. dotyczącej maksymalnego procentowego wzrostu intensywności sygnału zwraca uwagę fakt pominięcia próby skwantyfikowania procesu różnicowania HFVM z LFVM a oparcie się na obarczonej subiektywną oceną uznaniu malformacji szybko-przepływowych za te zmiany, które wzmacniają się bezpośrednio po zakontrastowaniu tętnic lub arbitralnym przyjęciu wartości czasu wzmocnienia tętnica-zmiana > 5 s dla VM. Śledząc dostępną literaturę podobne założenie można spotkać w trzech pracach (45-47). Źródło tej wartości podają jedynie w swojej pracy van Rijswijk i wsp. powołując się na doniesienie dotyczące charakterystyki dynamiki wzmacniania się guzów układu mięśniowo-szkieletowego w sekwencji DCE-MRA, w której założono wartość czasu tętnica-zmiana < 6 s jako wskaźnik wczesnego wzmocnienia tętniczego guza (54). Pomimo zbliżonej wartości do uzyskanej w niniejszej pracy wartość tego parametru nie jest poparta wcześniejszymi badaniami.

Najbardziej wartościowym diagnostycznie, parametrem opisanym w niniejszej pracy jest wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia, do wyznaczenia którego wykorzystano regresję liniową celem zwiększenia mocy diagnostycznej parametru. Przy wartości $> 8,7 \text{ s}^{-1}$ wykazuje on zarówno wysoką czułość i specyficzność w diagnozowaniu HFVM na poziomie odpowiednio 86% i 89%. W dostępnej literaturze wskaźnik ten nie był wyznaczany w badaniach obejmujących dużą grupę pacjentów. Kociemba i wsp. wyznaczyli wartość odcięcia powyższego parametru w grupie 25 pacjentów uzyskując 100% czułość i specyficzność co dla testów diagnostycznych jest bardzo rzadko spotykane. Najpewniej wynika to z małej i jednorodnej grupy badanej w odróżnieniu od niniejszej pracy, w której przebadano 90 chorych.

Wskaźnikiem nieparametrycznym, jakościowym przeanalizowanym w niniejszej pracy doktorskiej jest obecność flow voids w obrębie malformacji szybko-przepływowych w obrazach sekwencji SE lub FSE. W przeprowadzonym badaniu obecność flow void wykazała się wysoką specyficznością około 90% natomiast dość niską czułością na poziomie 43%. Pokrywa się to z wcześniejszymi doniesieniami, w starszych pracach np. Meyer JS i wsp. oraz Rak KM i wsp. uznawali obecność flow voids jako wskaźnik HFVM (55,56). Ponadto objaw ten bardzo długo był głównym wykładnikiem w badaniu MR świadczącym o obecności przepływu w naczyniu. Ohgiya i wsp. wyznaczył czułość i specyficzność obecności tego artefaktu dla szybko-przepływowych malformacji na odpowiednio 50% i 100%. Natomiast Höhn i wsp. w badanej grupie 86 pacjentów zaraportowali obecność flow voids we wszystkich przypadkach HFVM 22/22 oraz w 2/64 LFVM (26). Zwiększona czułość w pracy Höhn i wsp. najpewniej wynika z wykorzystania do diagnostyki aparatu MR 3T, w pozostałych wyżej wymienionych opracowaniach badania wykonywano w systemach 1,5 T.

Poza sekwencją dynamiczną należy zwrócić także uwagę na pozostałe składowe sekwencje badań MR wykonywanych u pacjentów z malformacją naczyniową. Wszystkie dostępne prace raportują ich wysoką wartość diagnostyczną w określeniu pozostałych cech malformacji poza dynamiką przepływu w jej obrębie. Höhn i wsp. porównując te sekwencje wykazali, że sekwencje z saturacją tłuszczu pozwalają na najlepszą ocenę morfologii, wielkości malformacji oraz obejmowania przez zmianę okolicznych tkanek. Natomiast porównując sekwencję STIR i VIBE w późnej fazie żylniej, ta druga pomimo większej ilości artefaktów była bardziej przydatna do planowania leczenia niż sekwencja STIR (26). Oceny dokonano na podstawie korelacji oceny jakościowej badania MR wykonanej przez dwóch radiologów z oceną badania angiograficznego lub flebografii. Oceniano 9 z 11 kategorii zaproponowanych przez Mostardi i wsp. takich jak: 1. Identyfikacja naczyń zasilających; 2. Identyfikacja nidusa; 3. Charakterystyka naczyń drenujących; 4. Możliwość identyfikacji prawidłowych struktur żylnych; 5. Ocena rozległości malformacji; 6. Identyfikacja naciekania okolicznych tkanek; 7. Rozdzielczość przestrzenna obrazu naczyń; 8. Obecność artefaktów; 9. Ogólna jakość sekwencji/badania. Wszystkie powyższe oceniane były w 4-stopniowej skali: nie do oceny, możliwa częściowa ocena, dobra i bardzo dobra ocena (57). Ponadto dla sekwencji dynamicznej MRA Mostardi i wsp. zaproponował dwie dodatkowe kategorie: korelacja sposobu wzmocnienia i morfologii naczyń oraz kwalifikacja zmiany jako HFVM lub

LFVM. Wykazano w badaniu bardzo dobrą korelację obrazów MIP DCE-MRA z obrazem badań inwazyjnych. Należy tu wspomnieć, że powyższe dane są danymi opisowymi, których nie da się całkowicie zobiektywizować co utrudnia wyznaczenie ujednoliconych kryteriów różnicowania malformacji naczyniowych.

Wspomniana wyżej bardzo dobra korelacja obrazu DCE-MRA z obrazem angiografii czy flebografii to kolejny głos w dyskusji przemawiający za wykorzystaniem sekwencji DCE-MRA jako metody diagnostyki pierwszego rzutu malformacji naczyniowych jak i modalności pozwalającej dokładnie planować leczenie. Zwrócić uwagę należy także na przyjazność tej techniki dla pacjenta w porównaniu do DSA czy flebografii. Metoda jest bezinwazyjna dzięki czemu, unika się powikłań związanych z nakłuciem tętnicy takich jak krwiak w okolicy wkłucia, tętniak rzekomy, jatrogena AVF, zakrzepica czy infekcja które wg dostępnej literatury występują z częstością 1,5-9% a ok 11% krwiaków i tętniaków rzekomych będzie wymagało interwencji inwazyjnej lub zabiegu operacyjnego (58). Ponadto średni czas pełnego badania MR jest znacznie krótszy niż pobyt w pracowni radiologii zabiegowej w trakcie procedury diagnostycznej o około połowę (59). Na uwagę zasługuje także fakt, że badanie MR wraz z dynamiczną angiografią są bardzo dobrym narzędziem kontrolnym u pacjentów, którzy przeszli embolizację czy skleroterapię, w szczególności, gdy jest dostępne badanie MR wykonane przed leczeniem umożliwiające porównanie obrazów i charakterystyki przepływu (60). Zazwyczaj po leczeniu obserwuje się zmniejszenie wymiarów malformacji oraz jej słabsze zakontrastowanie (61).

Nie bez znaczenia pozostaje wartość indukcji pola magnetycznego generowanego przez aparat, którym wykonano badanie MR. Badania analizowane w niniejszej pracy zostały przeprowadzone aparatami 1,5T. Natomiast wraz z rozpowszechnieniem się systemów 3T i większą ilością przeprowadzonych badań doniesienia literaturowe są zgodne i promują diagnostykę malformacji naczyniowych w aparatach MR 3T. Wiąże się to ze zmniejszonym wskaźnikiem sygnału do szumu *ang. signal noise ratio* (SNR), co w połączeniu w wyższymi wartościami wskaźnika przyspieszenia obrazowania równoległego owocuje skróceniem czasu akwizycji oraz zwiększeniem rozdzielczości przestrzennej otrzymanych obrazów, nie tylko DCE-MRA a także sekwencji statycznych dając możliwość obrazowania 3D w wysokiej rozdzielczości (62,63). W systemach 3T uzyskuje się obrazy diagnostyczne o submilimetrowej wielkości pikseli w sekwencjach statycznych oraz ok 1mm w sekwencji dynamicznej (26,63). Ponadto stosowanie

środków kontrastowych o wysokim stopniu relaksacji (np. Multihance) w połączeniu z obniżonym SNR pozwala na zastosowanie o połowę niższej dawki kontrastu niż zalecana do badań w systemach 1,5T, bez obniżenia jakości badania (47). Pomimo powyższych zalet aktualnie nie ma zaleceń dotyczących wskazań do badania malformacji naczyniowych w systemach 3T. Ponadto aparaty 1,5T są szeroko rozpowszechnione w Polsce i dostęp do badania w tych systemach jest znacznie łatwiejszy niż do badań w aparatach 3T.

Pomimo dążenia do zmniejszenia dawki podawanego kontrastu nadal diagnostyka obrazowa mierzy się z potencjalnym wystąpieniem nefrogennego systemowego włóknienia po podaniu gadolinowych środków kontrastowych u pacjentów z niewydolnością nerek. Aktualnie podejmowane są próby wykorzystania sekwencji angiograficznych bez podania dożylnego środka kontrastującego takich jak TOF (*ang. Time of Flight*) i PC (*ang. Phase Contrast*). Techniki te są aktualnie stosowane do oceny obwodowych naczyń krwionośnych jednak mają swoje ograniczenia. Spowolnienie przepływu oraz saturacja sygnału w płaszczyźnie innej niż poprzeczna powodują obciążenie znacznymi artefaktami obrazów w sekwencji TOF co w znacznym stopniu ogranicza ich przydatność w diagnozowaniu malformacji naczyniowych. Natomiast wybór właściwego szyfrowania prędkości w sekwencji PC stanowi duże wyzwanie. Ponadto obie w/w sekwencje wymagają długiego czasu akwizycji (64,65). Obie powyższe techniki mają zbyt niską czułość do oceny przepływu w porównaniu do DCE-MRA.

Alternatywnymi, rozwijającymi się technikami angiograficznymi są electrocardiographically gated three-dimensional (3D) partial Fourier FSE polega na subtrakcji obrazów w skurczu i rozkurczu, jednakże minusem tej metody są artefakty rozmycia oraz niska czułość w stosunku do wolno-przepływowych naczyń w dystalnych partiach kończyn (64). Na tej podstawie można wnioskować, że ocena przepływu w obrębie PVA będzie ograniczona i znacznie mniej czuła niż w DCE-MRA.

Kolejną alternatywną metodą jest ASL (*ang. Arterial spin labelling*) w połączeniu z partial-Fourier FSE. Ta technika perfuzyjna pozwala na usunięcie sygnału z tła i lepszą wizualizację małych naczyń. ASL dostarcza informacji o perfuzji w obrębie badanej zmiany, natomiast partial-Fourier FSE o jej morfologii (67). Boulouis i wsp. przebadali grupę 46 dzieci z anomaliami naczyniowymi w obrębie szyi i twarzoczaszki z czego 19

miało potwierdzone malformacje naczyniowe. W swoim badaniu wykazali użyteczność ASL w precyzyjnym pomiarze przepływu w obrębie malformacji naczyniowych co następnie pozwoliło na różnicowanie pomiędzy zmianami szybko- i wolno-przepływowymi oraz identyfikację nidusa. Nie podjęto się natomiast próby wyznaczenia wartości granicznych perfuzji dla poszczególnych typów zmian naczyniowych. Zaznaczono natomiast, że ASL dostarczał znacznie mniej informacji związanych z morfologią malformacji szczególnie w przypadku zmian LFVM w porównaniu do DCE-MRA, która oferuje znacznie wyższą rozdzielczość przestrzenną otrzymanych obrazów (67). W literaturze nie ma dostępnych badań z użyciem ASL uwzględniających grupy pacjentów dorosłych z PVM poza jednym raportem przypadku. Ramachandran S i wsp. opisali przypadek dwudziestoletniej pacjentki z dużą AVM ramienia, gdzie obrazowanie ASL wykazało się bardzo dobrą korelacją z obrazem DCE-MRA w aspekcie oceny przepływu i lokalizacji nidusa (68). Początkowe wyniki zastosowania tej metody są obiecujące i w przyszłości mogą znacznie poprawić jakość diagnostyki malformacji naczyniowych.

W skomplikowanych diagnostycznie i sprawiających trudności w planowaniu leczenia przypadkach pod uwagę należy wziąć także inne modalności obrazowania np. nisko dawkową perfuzję w dwuźródłowej tomografii komputerowej (4D CT) z obniżeniem napięcia generowanego przez lampę rentgenowską do 70kV. Badanie oferuje wysoką rozdzielczość przestrzenną i czasową, może ułatwić identyfikację gniazda w skomplikowanych malformacjach naczyniowych (69).

W przyszłości pomocne mogą okazać się również, rozwijające się techniki obrazowania molekularnego. W niedawno opublikowanym pilocie badania klinicznego z udziałem 10 pacjentów z obwodowymi AVM Lobeek i wsp. wykorzystali ekspresję integryny $\alpha_v\beta_3$ w aktywowanych komórkach śródbłonna nowo powstałych naczyń w obrębie gniazda malformacji, jest to ściśle związane z zazwyczaj aktywnym procesem angiogenezy w nidusie AVM. Integryna $\alpha_v\beta_3$ bardzo dobrze wiąże się radiofarmaceutyką arginino-glicyno-aspartamem znakowanym Galem-68 (^{68}Ga -RGD). Związek ten posłużył do wykonania badania PET/CT u wszystkich pacjentów. Wyniki porównano do badania 4D CT u 9/10 pacjentów wychwyty znacznika pokrywał się z nidusem widocznym w 4D CT. Natomiast w jednym przypadku prezentującym się w 4D CT jako złożona AVM ręki bez wyraźnie odróżnialnego gniazda, wykazano zlokalizowany wychwyt znacznika. Lobeek i wsp. sugerują, że może być to prawdziwy

nidus malformacji (70). Nie ulega wątpliwości, że metoda wymaga dalszych badań, jednakże może stanowić w przyszłości metodę pomocniczą w diagnostyce skomplikowanych PVM.

W diagnostyce malformacji naczyniowych można wykorzystać wiele modalności, natomiast na dzień dzisiejszy w opinii autora niniejszej pracy najbardziej wartościowym narzędziem diagnostycznym jest badanie MR z DCE-MRA. W pracy własnej wykazano, że obrazy MIP uzyskane w DCE-MRA oraz krzywa wzmocnienia zmiana wkreślona na ich podstawie umożliwiają ocenę parametrów mierzalnych, których wartość może być podstawą do obiektywnego rozróżnienia HFVM od LFVM. W badaniu oceniono wartości: czasu wzmocnienia tętnica zmiana, czasu maksymalnego wzmocnienia malformacji, wskaźnika pochylenia krzywej wzmocnienia oraz maksymalnego % wzrostu intensywności sygnału w obrębie zmiany. Wykazano istotną statystycznie różnicę wartości powyższych parametrów pomiędzy HFVM i LFVM oraz wyznaczono wartości punktów odcięcia charakteryzujące się wysoką czułością i specyficznością w okolicach 80-90%. Wyznaczenie wartości tych zmiennych w rutynowej ocenie DCE-MRA nie jest zadaniem czasochłonnym. Krzywą wzmocnienia można wyznaczyć przy użyciu większości oprogramowania stacji opisowych np. Synogo.via VB 50 lub wyższych w systemach Siemens. Należy zwrócić uwagę, że w większości diagnozy stawiane na podstawie badania MR opierają się na subiektywnej ocenie opisowej oceniającego radiologa. Dostępnych jest mało danych w postaci punktów odcięcia pozwalających postawić trafną diagnozę radiologom mniej doświadczonym w danej dziedzinie. Wyznaczone w tej pracy wartości odcięcia w szczególności wskaźnika krzywej pochylenia, czasu maksymalnego wzmocnienia oraz czasu tętnica zmiana mogą w istotny sposób wpłynąć na proces diagnostyczny, upraszczając go.

Natomiast parametr jakościowy przeanalizowany w niniejszym opracowaniu w postaci obecności flow voids w malformacjach szybko-przepływowych wydaje się być dobrym narzędziem pomocniczym, potwierdzającym diagnozę występowania HFVM ze względu na jego wysoką specyficzność ok 90% przy względnie niskiej czułości ok 43%.

Relatywnie duża grupa badanych w niniejszej pracy przemawia za tym, że otrzymane wartości punktów odcięcia są reprezentatywne dla poszczególnych grup i można je z powodzeniem zastosować w rutynowej diagnostyce różnicując przepływ w obrębie PVA.

Niniejsza praca ma kilka słabych punktów. Pierwszym jest wykonana analiza retrospektywna, bardziej wartościowa byłaby analiza prospektywna z oceną typu malformacji po wykonanym badaniu MR. Pomimo zastosowania jednego protokołu badania, zakres objęcia cewką całej zmiany nie zawsze dał się zaplanować, w szczególności w przypadkach malformacji zlokalizowanych głęboko w tkankach.

Podsumowując badanie MR z oceną obrazów MIP uzyskanych na podstawie DCE-MRA dostarcza wszystkich niezbędnych danych do różnicowania malformacji naczyniowych zgodnie z aktualną klasyfikacją ISSVA oraz do planowania procesu leczniczego. Protokół badania przedstawiony w niniejszej pracy uwzględniający sekwencje T1-zależną, T2-zależną z FS, DCE-MRA oraz po kontraście T1-zależną lub VIBE jest protokołem optymalnym do rutynowej, pierwszorazowej diagnostyki malformacji naczyniowych.

6. Wnioski

1. Celowany protokół badania MR ze szczególnym uwzględnieniem DCE-MRA ma wysoką wartość w diagnostyce i różnicowaniu malformacji naczyniowych wolno- i szybko-przepływowych co jest niezbędne do podjęcia decyzji terapeutycznych oraz zakwalifikowania pacjenta do odpowiedniej techniki leczenia.
2. Parametry określone na podstawie obrazów MIP i krzywej wzmocnienia malformacji naczyniowych precyzyjnie kwantyfikują cechy przepływu w obrębie zmiany co pozwala wyznaczyć i zobiektywizować kryteria różnicowania malformacji szybko-przepływowych od wolno-przepływowych.
3. Wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia o wartości punktu odcięcia $> 8,7 \text{ s}^{-1}$ jest najbardziej wartościowym parametrem odróżniającym malformacje szybko-przepływowe od wolno-przepływowych.

7. Streszczenie w języku polskim

Obwodowe malformacje naczyniowe są heterogenną grupą zmian wrodzonych. Częstotliwość ich występowania w populacji ogólnej wynosi ok 1%. Najczęściej lokalizują się w obrębie głowy i szyi oraz kończyn po około 40%. Aktualnie obowiązującym podziałem malformacji naczyniowych jest klasyfikacja ISSVA z 2014r z poprawkami z 2018r. Poza oceną lokalizacji, wielkości, morfologii oraz granic zmiany jednym z najważniejszych celów diagnostyki obrazowej jest zakwalifikowanie malformacji jako szybko- lub wolno-przepływowej. Ma to decydujący wpływ na wybór odpowiedniej metody leczenia. Metodą leczenia zmian szybko-przepływowych z wyboru jest embolizacja natomiast wolno-przepływowych skleroterapia.

Celem pracy jest ustalenie przydatności dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego, obrazów MIP uzyskanych na jej podstawie oraz krzywej wzmocnienia w różnicowaniu malformacji szybko- i wolno-przepływowych.

Badaniem objęto grupę 90 pacjentów 54 kobiety (60%) i 36 mężczyzn (40%). z wcześniej zdiagnozowaną malformacją naczyniową na podstawie ultrasonografii dopplerowskiej, flebografii lub angiografii, którzy mieli wykonane badanie MR z DCE-MRA w latach 2010-2016. Badania zostały wykonane przy użyciu aparatu 1,5 T Magnetom Aera, Simens oraz 1,5 T Magnetom Avanto, Simens z wykorzystaniem cewek dobranych stosownie do lokalizacji i wielkości zmiany. Protokół badania składał się z sekwencji T1-zależnej typu turbo spin-echo (SE) i T2-zależnej z saturacją tłuszczu przed podaniem kontrastu, sekwencji dynamicznej TWIST z podaniem środka kontrastującego, oraz sekwencji po kontraście 3D T1–zależna i/lub 3D VIBE z saturacją tłuszczu. Obrazy T1 zależne SE przeanalizowano pod kątem obecności flow void. Obrazy MIP uzyskane na podstawie sekwencji TWIST posłużyły do wykreślenia krzywej wzmocnienia do czego użyto oprogramowania stacji opisowej Syngo.via VB50. Każdą malformację obrysowano ROI na skanie, gdzie miała największe wymiary i skopiowano na pozostałe obrazy w serii. Następnie zestawiono intensywność sygnału zmierzona w poszczególnych ROI z czasem wykonania skanu uzyskując krzywą. Na podstawie krzywej wzmocnienia i obrazów MIP zmierzono 4 cechy parametryczne dla każdej zmiany: wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia, czas maksymalnego wzmocnienia, czas wzmocnienia tętnica-zmiana oraz maksymalny % wzrost intensywności sygnału. Analiza statystyczna wykazała, że wartości wszystkich powyższych parametrów różnią się istotnie pomiędzy

grupą HFVM i LFVM. Następnie wyznaczono krzywe ROC wraz z AUC oraz na ich podstawie określono punkty odcięcia każdej zmiennej w różnicowaniu HFVM od LFVM.

W badaniu wykazano, że wartość wskaźnika krzywej pochylenia $< 8,7^{-s}$ wskazuje na HFVM z czułością i specyficznością odpowiednio 86% i 89%; czas maksymalnego wzmocnienia ≤ 40 s przemawia za HFVM z 89% czułością i 81% specyficznością; czas wzmocnienia tętnica-zmiana $\leq 5,6$ s wskazuje na malformację szybko-przepływową z czułością i specyficznością odpowiednio 89% i 77%; maksymalny % wzrost intensywności sygnału $> 662\%$ przemawia za HFVM z 68% czułością i 69% specyficznością.

Podsumowując uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają skuteczność badania MR z oceną obrazów MIP uzyskanych na podstawie DCE-MRA w różnicowaniu malformacji wolno- i szybko przepływowych.

8. Abstract

Peripheral vascular malformations are a heterogeneous group of congenital lesions. The frequency of their occurrence in general population is approx. 1%. They are most often located on the head, neck and limbs, about 40% each. Currently used classification of vascular malformation is the ISSVA classification from 2014 with amendments from 2018. Among the morphological classification the malformation are subcategorized according to their flow dynamics as high-flow malformations and low-flow malformations. In addition to assessing the location, size, morphology and outlines of the lesion, one of the most important goals of imaging diagnostics is to classify malformation as high- or low-flow. This is crucial for subsequent management and treatment. Currently, high-flow malformations are usually treated with embolisation and low-flow malformations with percutaneous sclerotherapy

The aim of this study was to determine the role of MIP images acquired from dynamic contrast enhanced magnetic resonance angiography, and the enhancement curve in differentiation of high- and low-flow malformations.

The study included a group of 90 patients, 54 women (60%) and 36 men (40%). with previously diagnosed vascular malformation on the basis of Doppler ultrasonography, phlebography or angiography. Each patient undergone an MR examination with DCE-MRA in 2010-2016. MR examinations were performed using the 1.5 T Magnetom Aera, Siemens or 1.5 T Magnetom Avanto, Siemens with coils selected accordingly to the location and size of the lesion. The study protocol consisted of T1-weighted turbo spin-echo (SE) and T2-weighted sequences with fat saturation before contrast, dynamic TWIST sequence with contrast agent, and 3D T1-weighted and / or 3D VIBE contrast sequences with fat saturation. SE weighted T1 images were analyzed for the presence of flow void. MIP images acquired from the TWIST sequence were used to plot the enhancement curve for which the Syngo.via VB50 descriptive station software was used. Each malformation was outlined with the ROI on MIP images, where it had the largest dimensions and the ROI was copied to the remaining MIP images in the series. Next the mean signal intensity was measured in each ROI and plotted versus scanning time. Based on the enhancement curve and MIP images, four parametric features were measured for each lesion: the slope of the enhancement curve, maximum lesion enhancement, artery-lesion time and the maximum % signal intensity increase. Statistical

analysis showed that the values of all the above parameters differ significantly between the HFVM and LFVM groups. Then, ROC curves with AUC were determined and the cut-off points of each variable in differentiating HFVM from LFVM were determined.

The study showed that slope of enhancement curve value of $< 8.7^{-s}$ indicates HFVM with a sensitivity and specificity of 86% and 89%, respectively; maximum enhancement time ≤ 40 s speaks for HFVM with 89% sensitivity and 81% specificity; an artery-lesion time ≤ 5.6 s indicates a high-flow malformation with a sensitivity and specificity of 89% and 77%, respectively; a maximum% increase in signal intensity $> 662\%$ indicate HFVM with 68% sensitivity and 69% specificity.

Concluding, obtained results confirm the effectiveness of the MR examination with the evaluation of MIP images generated from the DCE-MRA in the differentiation of slow- and fast-flow malformations.

9. Piśmiennictwo

1. Tasnádi G. Epidemiology and etiology of congenital vascular malformations. *Semin Vasc Surg* 1993; 6:200-3.
2. Dubois J, Soulez G, Oliva VL i wsp. Soft-tissue venous malformations in adult patients: imaging and therapeutic issues. *RadioGraphics* 2001; 21:1519–1531.
3. Ernemann U, Kramer U, Miller S i wsp. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *Eur J Radiol* 2010; 75: 2–11.
4. Hyodoh H, Hori M, Akiba H i wsp. Peripheral vascular malformations imaging, treatment approaches, and therapeutic issues. *Radiographics* 2005; 25(Suppl 1): S159–71.
5. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69(3):412–422.
6. Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57(5): 1069-183
7. Mulliken J B, Young A E. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. Saunders; 1988.
8. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009;38(6): 535–547.
9. Belov S. *Congenital Angiodysplasia and Their Surgical Treatment*. Medicina i Fizkultura; 1971
10. Belov S., Anatomopathological classification of congenital vascular defects, *Semin. Vasc.Surg.* 6(1993)219–224.
11. Lee BB, Newclassification of congenital vascular malformations (CVMs), *Reviews in Vascular Medicine* 3 (2015)1–5.
12. Lee BB, Laredo J, Lee TS i wsp. Terminology and classification of congenital vascular malformations. *Phlebology*. 2007;22(6):249-52.
13. Jackson IT, Carreño R, Potparic Z i wsp. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: classification and methods of treatment. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(7): 1216–1230.
14. Legiehn GM, Heran MK. Classification, diagnosis, and interventional radiologic management of vascular malformations. *Orthop Clin North Am* 2006; 37:435–474

15. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2014 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed 30.12.2021
16. Dubois J, Alison M. Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol* 2010;40(6): 895–905
17. Wassef M, Blei F, Adams D i wsp. Vascular Anomalies Classification: Recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1): e203-14.
18. Van Damme, A., Seront, E., Dekeuleneer, V. i wsp. New and Emerging Targeted Therapies for Vascular Malformations. *Am J Clin Dermatol* 21, 657–668 (2020).
19. Brouillard P, Vikkula M. Vascular malformations: localized defects in vascular morphogenesis. *Clin Genet*. 2003;63(5):340–51.
20. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB i wsp. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1240 – 1249.
21. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA i wsp. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13:189–195.
22. Limaye N, Uebelhoer M, Tuominen M i wsp. Somatic mutations in angiopoietin receptor gene TEK cause solitary and multiple sporadic venous malformations. *Nat Genet* 2009; 41(1):118–24.
23. Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd i wsp. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell*.1996; 87(7):1181–90.
24. Couto JA, Huang AY, Konczyk DJ i wsp. Somatic MAP2K1 Mutations Are Associated with Extracranial Arteriovenous Malformation. *Am J Hum Genet*. 2017 Mar 2;100(3):546-554.
25. Sadick M, Overhoff D, Baessler B i wsp. Peripheral Vascular Anomalies – Essentials in Periinterventional Imaging, *Fortschr Röntgenstr*, 2019,
26. Höhn F, Hammer S, Fellner C i wsp. 3T MRI of Peripheral Vascular Malformations: Characteristics and Comparison of Two Fat-Saturated sequences: Short Tau Inversion Recovery Versus Three-Dimensional High-Resolution Volume Interpolated Gradient Recalled Echo. *Rofo*. 2021 Apr;193(4):446-458

27. Gruber H, Peer S. Ultrasound diagnosis of soft tissue vascular malformations and tumours. *Curr Med Imaging Rev* 2009; 5: 55–61.
28. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP i wsp. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):747-54.
29. Trop I, Dubois J, Guibaud L i wsp. Soft-tissue venous malformations in pediatric and young adult patients: diagnosis with Doppler US. *Radiology*. 1999 Sep;212(3):841-5.
30. Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC i wsp. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. *Semin Roentgenol* 2012; 47: 106–17.
31. Inoue Y, Ohtake T, Wakita S, i wsp. Flow characteristics of soft-tissue vascular anomalies evaluated by direct puncture scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:505–510.
32. Wohlgemuth WA, Müller-Wille R, Teusch VI i wsp. The Retrograde Transvenous Push-through Method: a Novel Treatment of Peripheral Arteriovenous Malformations with Dominant Venous Outflow. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38: 623–631
33. Puig S, Aref H, Chigot V i wsp. Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 99–103
34. Flors L, Leiva-Salinas C, Maged IM i wsp. MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *RadioGraphics* 2011; 31:1321–40.
35. Kociemba A, Karmelita-Katulaska K, Stajgis M i wsp. Distinguishing high-flow from low-flow vascular malformations using maximum intensity projection images in dynamic magnetic resonance angiography - comparison to other MR-based techniques. *Acta Radiol*. 2016 May;57(5):565-71.
36. Fayad LM, Hazirolan T, Bluemke D i wsp. Vascular malformations in the extremities: emphasis on MR imaging features that guide treatment options. *Skeletal Radiol* 2006;35(3):127–137.
37. Gerhard Laub, Randall Kroeker. Syngo TWIST for Dynamic Time-Resolved MR Angiography. *Magnetom Flash* 2006; 3: 92-95.
38. Lim RP, Shapiro M, Wang EY, i wsp. 3D time-resolved MR angiography (MRA) of the carotid arteries with time-resolved imaging with stochastic trajectories: comparison with 3D contrast-enhanced Bolus-Chase MRA and 3D time-of-flight MRA. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Nov;29(10):1847-54.

39. Perandini S, Faccioli N, Zaccarella A i wsp. The diagnostic contribution of CT volumetric rendering techniques in routine practice. *Indian J Radiol Imaging*. 2010;20(2):92-97.
40. Sun Y, Parker DL. Performance analysis of maximum intensity projection algorithm for display of MRA images. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999 Dec;18(12):1154-69.
41. Lee B, Bergan J. Advanced management of congenital vascular malformations: multidisciplinary approach. *Cardiovasc Surg*. 2002; 10:523–33.
42. Yakes WF. Endovascular management of high-flow arteriovenous malformations. *Semin Intervent Radiol*. 2004 Mar;21(1):49-58.
43. Markovic J.N., Shortell C.K. (2017) Contemporary Diagnosis: MRI and MRA. w *Congenital Vascular Malformations*: pod redakcją Kim YW., Lee BB., Yakes W., Do YS. Springer, str. 147-153
44. Lidsky ME, Spritzer CE, Shortell CK. The role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of patients with vascular malformations. *J Vasc Surg*. 2012 Sep;56(3):757-64.e1.
45. van Rijswijk CS, van der Linden E, van der Woude HJ i wsp. Value of dynamic contrast-enhanced MR imaging in diagnosing and classifying peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 May;178(5):1181-7.
46. Kramer U, Ernemann U, Fechnel M i wsp. Pretreatment evaluation of peripheral vascular malformations using low-dose contrast-enhanced time-resolved 3D MR angiography: initial results in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):702-11.
47. Anzidei M, Cavallo Marincola B, Napoli A i wsp. Low-dose contrast-enhanced time-resolved MR angiography at 3T: diagnostic accuracy for treatment planning and follow-up of vascular malformations. *Clin Radiol*. 2011 Dec;66(12):1181-92.
48. Kramer U, Ernemann U, Mangold S. i wsp. Diagnostic value of high spatial and temporal resolution time-resolved MR angiography in the workup of peripheral high-flow vascular malformations at 1.5 Tesla. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28: 823–834.
49. Ohgiya Y, Hashimoto T, Gokan T i wsp. Dynamic MRI for distinguishing high-flow from low-flow peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Nov;185(5):1131-7.
50. Hammer S, Uller W, Manger F i wsp. Time-resolved magnetic resonance angiography (MRA) at 3.0 Tesla for evaluation of hemodynamic characteristics of vascular

- malformations: description of distinct subgroups. *Eur Radiol.* 2017 Jan;27(1):296-305.
51. Hammer S, Zeman F, Fellner C i wsp. Venous Malformations: Phleboliths Correlate with the Presence of Arteriovenous Microshunts. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Dec;211(6):1390-1396
 52. Burrows PE, Paltiel HJ (2013) Radiological Imaging of Vascular Malformations w Mulliken & Young's vascular anomalies: Hemangiomas and malformations, 2nd edn. Pod redakcją Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ (eds) Oxford University Press, (2013) p 410
 53. Dasgupta R, Fishman SJ (2014) ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg* 23(4):158–161
 54. van der Woude HJ, Verstraete KL, Hogendoorn PC i wsp. Musculoskeletal Tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology* 1998; 208:821–828
 55. Meyer JS, Hoffer FA, Barnes PD i wsp. Biological classification of soft-tissue vascular anomalies: MR correlation. *AJR Am J Roentgenol* (1991)157(3):559–564
 56. Rak KM, Yakes WF, Ray RL, i wsp. MR imaging of symptomatic peripheral vascular malformations, *AJR* 1992;159:107–112
 57. Mostardi PM, Young PM, McKusick MA i wsp. High temporal and spatial resolution imaging of peripheral vascular malformations. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Oct;36(4):933-42.
 58. Lumsden A. Complications of endovascular procedures. w Rutherford's vascular surgery. 6th ed.: pod redakcją Rutherford R: Elsevier Saunders; 2005. p. 809-20.
 59. Herborn CU, Goyen M, Lauenstein TC i wsp. Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. *AJR Am J Roentgenol.* 2003 Sep;181(3):729-35.
 60. Legiehn GM, Heran MK. Classification, diagnosis, and interventional radiologic management of vascular malformations. *Orthop Clin North Am* 2006; 37:435-74
 61. Behraves S, Yakes W, Gupta N i wsp. Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6):557-569
 62. Oleaga L, Dalal SS, Weigele JB i wsp. The role of time-resolved 3D contrast-enhanced MR angiography in the assessment and grading of cerebral arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2010 Jun;74(3):

63. Nael K, Krishnam M, Nael A i wsp. Peripheral contrast-enhanced MR angiography at 3.0T, improved spatial resolution and low dose contrast: initial clinical experience. *Eur Radiol.* 2008 Dec;18(12):2893-900.
64. Schmidt, V.F., Masthoff, M., Czihal, M. i wsp. Imaging of peripheral vascular malformations — current concepts and future perspectives. *Mol Cell Pediatr* 8, 19 (2021).
65. Miyazaki M, Lee VS. Nonenhanced MR Angiography. *Radiology* 2008; 248: 20–43
66. Klasen J, Blondin D, Schmitt P i wsp. Nonenhanced ECG-gated quiescent-interval single-shot MRA (QISS MRA) of the lower extremities: comparison with contrast-enhanced MRA. *Clin Radiol.* 2014 May;69(5):485-91.
67. Boulouis G, Dangouloff-Ros V, Boccara O i wsp. Arterial Spin-Labeling to Discriminate Pediatric Cervicofacial Soft-Tissue Vascular Anomalies *American Journal of Neuroradiology* Mar 2017, 38 (3) 633-638;
68. Ramachandran S, Delf J, Brookes J i wsp. Novel use of arterial spin labelling in the imaging of peripheral vascular malformations. *BJR Case Rep.* 2020 Mar 24;6(3):20200021.
69. Henzler T, Vogler N, Lange B i wsp. Low dose time-resolved CT-angiography in pediatric patients with venous malformations using 3rd generation dual-source CT: Initial experience. *Eur J Radiol Open.* 2016 Aug 12; 3:216-22.
70. Lobeek D, Bouwman FCM, Aarntzen EHJG i wsp. A Clinical Feasibility Study to Image Angiogenesis in Patients with Arteriovenous Malformations Using ⁶⁸Ga-RGD PET/CT. *J Nucl Med.* 2020 Feb;61(2):270-275.

10. Wykaz rycin

Rycina 1. Obraz cyfrowej angiografii subtrakcyjnej PVM stopy, elementy malformacji widoczne w jednym ujęciu: A – tętnica zasilająca, N – nidus, V – żyła drenująca.....	9
Rycina. 2. Obraz TK śródkostnej PVM w obrębie głowy kości ramiennej (strzałka)....	15
Rycina 3. Obrazy T2-zależne z saturacją tłuszczu VM ręki prawej w przekroju poprzecznym.....	17
Rycina 4. Obrazy STIR VM ściany lewej połowy klatki piersiowej w przekroju poprzecznym.....	17
Rycina 5. Flow voids widoczne w sekwencji T1–zależnej FSE w obrębie AVM palca III prawej ręki – białe strzałki.....	18
Rycina 6. Sposób podziału k-przestrzeni na obszar A i B (37).....	21
Rycina 7. Wykres szczegółowo obrazujący sposób zbierania danych z k-przestrzeni w sekwencji TWIST.....	21
Rycina 8. Sumacja punktów o wysokiej intensywności (A, B, C, D) z danych surowych 3D na obrazie MIP 2D.....	22
Rycina 9. Porównanie obrazu AVM zasilanej przez gałąź tętnicy podkolanowej w badaniu DSA (A) oraz w obrazach MIP sekwencji TWIST (B).....	23
Rycina 10. AVM ręki prawej - kolejne obrazy MIP uzyskane w czasie, w sekwencji TWIST. Zastosowana rozdzielczość czasowa 4 s.....	24
Rycina 11. Wykres słupkowy przedstawiający lokalizację malformacji naczyniowych. Zaprezentowane dane są wartościami bezwzględnymi.....	27
Rycina 12. Obrazy sekwencji zawartych w protokole badania MR. Badanie malformacji żylniej (LFVM) przedramienia.....	29
Rycina 13. Malformacje oznaczone ROI na obrazie MIP MRA, na którym mają największe wymiary.....	32
Rycina 14. Krzywa wzmocnienia w czasie dla malformacji tętniczo-żylniej (HFVM)....	33

Rycina 15. Krzywa wzmocnienia w czasie dla malformacji żyłnej (LFVM).....	34
Rycina 16. Krzywa wzmocnienia malformacji naczyniowej wolno-przepływowej w czasie - A oraz wyznaczona na jej podstawie krzywa regresji liniowej – B do punktu maksymalnego wzmocnienia zmiany – C.....	35
Rycina 17. Wartości czasu wzmocnienia tętnica zmiana w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.....	38
Rycina 18. Wartości czasu maksymalnego wzmocnienia zmiany w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.....	38
Rycina 19. Wartości maksymalnego procentowego wzrostu intensywności sygnału w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.....	39
Rycina 20. Wartości pochylenia krzywej wzmocnienia w grupie malformacji szybko-przepływowych i wolno-przepływowych.....	39
Rycina 21. Krzywa ROC dla parametru czas wzmocnienia tętnica-zmiana, AUC 0,884; poziom istotności $p<0,0001$	40
Rycina 22. Krzywa ROC dla parametru czas wzmocnienia tętnica-zmiana, AUC 0,886; poziom istotności $p<0,0001$	41
Rycina 23. Krzywa ROC dla parametru wskaźnik pochylenia krzywej wzmocnienia, AUC 0,915; poziom istotności $p<0,0001$	41
Rycina 24. Krzywa ROC dla parametru maksymalny procentowy wzrost intensywności sygnału, AUC 0,732; poziom istotności $p=0,0001$	42

11. Wykaz tabel

Tabela 1. Zmodyfikowana klasyfikacja Hamburska malformacji naczyniowych.....	8
Tabela 2. Klasyfikacja malformacji naczyniowych wg. ISSVA z 2014r z poprawkami z 2018r.....	11
Tabela 3. Podsumowanie najważniejszych cech PVA w obrazie MR.....	19
Tabela 4. Szczegółowe parametry sekwencji użytych w protokole badania MR.....	30
Tabela 5. Uzyskane wartości zmiennych na podstawie obrazów MIP TWIST MRA w obu grupach.....	37
Tabela 6. Wartości odcięcia poszczególnych parametrów w różnicowaniu HFVM od LFVM uzyskane na podstawie analizy ROC oraz ich czułość i specyficzność.....	43

12. Zgoda Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 573/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 05 maja 2016 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

lek. Natalia Majewska

Miejsce prowadzenia badań:

Zakład Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Główny badacz: lek. Natalia Majewska

Członkowie zespołu

badawczego: dr hab. Katarzyna Katulska

dr hab. Marek Stajgis

Temat badań:

„Przydatność sekwencji dyfuzji (DWI) w badaniu rezonansu magnetycznego oraz obrazów MIP uzyskanych za pomocą dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego w różnicowaniu malformacji naczyniowych- wolno- i szybko- przepływowych”.

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Zastępca Przewodniczącego Komisji

prof. dr hab. Janusz Wiśniewski



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 585/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 125 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego lub aktywnego wyrobu medycznego do implantacji oraz wysokości opłat za złożenie tych wniosków (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r. poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 1994 poz. 1290; Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 16 maja 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu i główny badacz: lek. Natalia Majewska

**Miejsce prowadzenia badań:
Zakład Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

**Członkowie zespołu
badawczego: dr hab. Katarzyna Katulska
dr hab. Marek Stajgis**

**Temat badań:
„Przydatność sekwencji dyfuzji (DWI) w badaniu rezonansu
magnetycznego oraz obrazów MIP uzyskanych za pomocą dynamicznej
angiografii rezonansu magnetycznego w różnicowaniu malformacji
naczyniowych- wolno- i szybko- przepływowych ”.**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do
protokołu powyższego badania, polegających na wydzieleniu tematu rozprawy
doktorskiej lek. Natalii Majewskiej pt.: „Przydatność obrazów MIP uzyskanych za
pomocą dynamicznej angiografii rezonansu magnetycznego w różnicowaniu
malformacji naczyniowych –wolno i szybko-przepływowych”, zgodnie z Anekssem
nr 1 z dnia 16.05.2018r. do Uchwały Komisji Bioetycznej nr 573/16 z dnia
05.05.2016r. Metodyka pozostaje bez zmian.**

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński