

5. – ÅRSOPPGAVE FOR MEDISIN EMBEDSSTUDIET I

TROMSØ

TITTEL:

SPEKTROSKOPI SOM DIAGNOSTISK REDSKAP I

DEN HISTOLOGISKE BESTEMMELSEN AV

HJERNETUMORER

FORFATTER:

MARTIN TESLI, 5. ÅRS STUDENT VED MEDISIN

EMBEDSSTUDIET I TROMSØ

VEILEDER:

DERK AVENARIUS, OVERLEGE VED

RØNTGENAVDELINGEN, UNN

INNHOOLD.

- 1. HVA ER SPEKTROSKOPI? – DET TEORETISKE GRUNNLAG**
- 2. STUDIER VEDRØRENDE DEN HISTOLOGISKE BESTEMMELSE AV HJERNETUMORER VED HJELP AV SPEKTROSKOPI**
- 3. SPEKTROSKOPISKE UNDERSØKELSER AV HJERNETUMORER PÅ UNN - OG DISSES SAMSVAR MED RESPEKTIVE BIOPSIRESULTATER**
- 4. KONKLUSJON**
- 5. KILDEHENVISNINGER**
- 6. VEDLEGG 1-5**

1. HVA ER SPEKTROSKOPI – DET TEORETISKE

GRUNNLAG

HISTORIKK

Nukleær magnetisk resonans (NMR) som et fysisk fenomen ble først beskrevet av Block og Purcell i 1946. Den tidligste anvendelsen for dette fenomenet var NMR spektroskopi, som avdekket detaljert informasjon om molekylstrukturer og molekylær sammensetning i kjemiske substanser. På begynnelsen av 50- tallet oppdaget man at NMR signaler kunne bli brukt til å innhente romlig informasjon. Likevel ble det ikke konstruert noen bildedannende NMR- maskin før i 1973, da Lauterbur beskrev sin bildedannende teknikk, kalt zeugmatografi. I 1975 startet EMI utvikling av et kommersielt NMR- system, og derefter har progresjonen gått hurtig. MRS (Magnetisk resonans spektroskopi) er den eneste noninvasive teknikk som kan måle kjemiske stoffer inne i kroppen. Selv om MRI og MRS er basert på samme grunnprinsipper, er det en del forskjeller dem imellom. For en kliniker er hovedforskjellen at MRI produserer et bilde, mens MRS uttrykker kjemisk informasjon som tallverdier. For en fysiker består den fundamentale forskjellen i at MRI hentes fra signaler fra vann og fett som skapes i gradienten til et magnetisk felt. MRS, derimot, blir hentet fra metabolitter med mye lavere konsentrasjon og vanligvis uten bruk av gradient. Av nye spennende anvendelser inne MR- verdenen kan også nevnes fMRI (funksjonell MRI), som noninvasivt kan avdekke hvilket område av hjernen som er aktivt, ved å avlese økende blodtilførsel.

PRINSIPPER

Visse atomkjerner i menneskekroppen, f. eks. protoner (i vann og andre stoffer med hydrogenatomer), har et netto magnetfelt som et resultat av deres spinn- bevegelse. Når disse spinnende nukleærmagnetene blir plassert i et eksternt magnetfelt, blir rotasjonen forandret til en såkalt "presesjon" rundt det eksterne magnetfelt. Dette begrepet kan forklares bedre ved å sammenligne med bevegelsene til en snurrebass som spinner rundt sin egen akse på en bordflate. Selv om den blir påvirket av tyngdekraften, vil den ikke falle over. I stedet "presesserer" den; dens spinnakse beveges i kjeglemønster i vertikal retning – tyngdekraftens retning.

Frekvensen til denne presesjonen er karakteristisk for hver type kjerne og blir kalt *Larmor frekvens*. *Larmor frekvensen* avhenger av styrken til det eksterne magnetfelt, B_0 , og en nukleær konstant, γ , den *gyromagnetiske ratio*. For et proton, eller en annen kjerne, blir ratio mellom dens *magnetiske moment* (μ) og dens spinn (I) betegnet "gyromagnetisk ratio".

$$\gamma = \frac{\mu}{I}$$

Larmor frekvensen blir som følger: γB_0

$$\frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Energtilstanden til kjernen kan bli forandret med radiofrekvenspulser (RF). Hvis radiofrekvensen korresponderer med rotasjonsfrekvensen til kjernen, *Larmor frekvensen*,

vil den absorbere energi og endre sin spinnstilstand. Dette blir kalt *eksitasjon*. Denne absorberte energien blir igjen mistet eftersom termisk bevegelse flytter kjernene i forhold til hverandre og i forhold til det ytre magnetiske felt. Etter eksitasjonen fra RF pulsene, mens spinnene faller tilbake til sin opprinnelige posisjon, sender de ut et svakt radiofrekvenssignal med *Larmor frekvensen*. Dette svake utsendte RF signal er *magnetisk resonans signal*.

Summen av vektorene til hvert enkelt magnetfelt kan forstås som en enkelt vektor, kalt netto magnetisering. Likevektsposisjonen til denne vektoren er i samme retning som det magnetiske felt, fordi majoriteten av spinnene befinner seg i lavenergiposisjon. I et tredimensjonalt koordinatsystem blir denne retningen symbolisert med den positive Z-akse.

En sterk koherent RF stråling ved *Larmor frekvens* kan forandre energitilstanden til kjernene. To ting vil skje:

1. Gradvis vil majoriteten av populasjonen i lavenergitilstanden forsvinne. Hvis RF strålingen fortsetter lenge nok, vil mesteparten av kjernene komme i høyenergiposisjon. Netto magnetisk vektor vil nå endres fra +Z akse til -Z akse.
2. De *eksiterte* spinnende kjerner vil *presessere* i fase. Dette blir induisert av fase koherensen med RF strålingen. Det er nå en netto magnetisering i XY planet perpendikulært til det eksterne magnetfelt.

Kjernene presesserer fortsatt ved *Larmor frekvensen*. Dette betyr at netto magnetisk vektor vil også *presessere* rundt retningen til det eksterne magnetfelt. Hvis en del av den netto magnetiske vektor presesserer i XY planet, perpendikulært til det eksterne magnetfelt, vil det bli oppdaget som et RF *resonans signal*.

Effekten av en RF puls på mange nukleære spinn uttrykkes som en rotasjon av vektorsummen av alle nukleærmagnetiske spinn. Effekten av RF pulsen blir at vektoren roterer rundt X eller Y akse. Hvis rotasjonen stanses når populasjonene er like store, og nettovektoren har rotert over en 90° vinkel, blir pulsen kalt en 90° puls. Rotasjon over nye 90° opp til 180° vil invertere populasjonsdifferansen. Netto magnetisk vektor blir nå langs den negative Z akse. En puls som roteres over 180° kalles en inversjonspuls.

EGENSKAPER VED MR SIGNALET

De egenskapene ved et MR signal som vi kan måle er

- *Amplitude* – signalets styrke – spinnantall, konsentrasjon
- *Frekvens* – hovedsakelig determinert av Larmor frekvensen – kjernetype og kjernens kjemiske miljø
- *Fase* – en funksjon av startpunktet i signalrotasjonen i M_{xy} planet – kan bli brukt til å kode romlig posisjon
- *Decay* – vevsegenskaper og magnetisk miljø

Intensiteten til et MR signal er direkte proporsjonalt med antall kjerner i det undersøkte materiale. MRS kan derfor anslå intracellulære konsentrasjoner. Det er imidlertid svært

vanskelig å måle absolutte konsentrasjoner in vivo ved hjelp av MRS. Det er enklere å bruke relative konsentrasjoner og metabolitratio. Det er vanlig å angi intensiteten i vilkårlige (arbitrære) enheter.

Resonansfrekvensen er direkte proporsjonal med styrken til det magnetiske felt ved kjernen. Dette forholdet er karakterisert ved den *gyromagnetiske ratio* γ . For protoner er denne 42.577 [MHz/T]. De omkringliggende elektroner i et molekyl fungerer som et skjold (shielding) for kjernen mot magnetiske felt. Dette fører til små forskjeller i resonansfrekvens avhengig av det kjemiske miljø. Disse forskjellene er veldig små i forhold til kjernens grunnleggende resonansfrekvens, men likevel stor nok til å identifisere forskjellige molekyler. Enhver kjemisk sammensetning som inneholder et eller flere protoner har et unikt fingeravtrykk. Frekvensforskjellen blir kalt *kjemisk skift* og uttrykkes vanligvis i [Hz] eller i parts per million [ppm].

Det *kjemiske skift* blir regnet ut som differansen mellom *resonansfrekvensen* og en *referansefrekvens* som en fraksjon av radiofrekvensen brukt for eksitasjon.

Referansefrekvensen kan være frekvensen brukt til eksitasjonen eller en *resonansfrekvens* til et referansestoff.

Formelen for kjemisk skift:

$$\delta = \frac{f_i - f_{ref}}{2 \times \pi \times B_0} \times 10^6$$

Endringer i det intracellulære miljø kan også forandre elektronmagnetskjoldet til molekylet. Noen stoffer har en resonans med et kjemisk skift som endres som en funksjon av pH til mediet. Denne egenskapen kan bli brukt til en ikke-invasiv måling av intracellulær pH. Abnormal intracellulær pH kan være en indikator på en rekke anomalier som abnormalt oksygenopptak til vevet. Andre kjemiske miljøfaktorer kan også påvirke det kjemiske skift.

RELAKSASJON

I MRI kommer mye av bildekontrasten fra differansen i relaksasjonsparametere (T_1 og T_2). I spektroskopi er den eksakte frekvensen og spinn tettheten viktigere for identifisering av stoffet. Relaksasjonsparametrene er likevel viktige fordi de påvirker MRS måleresultatet og derfor også måten eksperimentet burde bli designet på.

Transvers relaksasjonstid er den tiden det tar for en RF induisert netto magnetisk vektor i XY planet å gå tilbake til +Z retning.

Longitudinell relaksasjonstid er den tiden det tar for en RF induisert netto magnetisk vektor å gjenopprette sin opprinnelige posisjon til +Z retning.

Disse parametrene kan beskrives med to konstanter; T_1 og T_2 , gjeldende for henholdsvis longitudinell og transvers relaksasjon. En tommelfingerregel sier at T_2 er en femtedel av T_1 .

AVLESNING AV SIGNALER

Avlesning av MR- signaler kan forklares ved prinsippet om induksjonsstrøm. Når en magnet plasseres i en elektrisk krets, vil den kunne skape strøm. Magnetismen skapt av kroppens protoner er magneten og den elektriske kretsen er MR- maskinen som oppfatter signaler ved hjelp av såkalte "coils". Coilene oppfatter kun magnetisk energi i transversalretningen, dvs. en avlesning av signal er avhengig av at protonene i kroppen presesserer i fase og dermed skaper en transversal vektor som snurrer rundt z-aksen.

For å avlese signaler fra et spesifikt område i kroppen (et snitt), lager man en gradient på det eksterne magnetiske felt, feltet varierer i styrke fra et sted i kroppen til et annet. Man sender deretter inn RF pulser som svarer til det feltet man er interessert i, slik at Larmor frekvensen overensstemmer.

To spørsmål vedrørende avlesning melder seg fort:

1. Hvordan skille mellom forskjellige vevstyper
 2. Hvordan skille mellom forskjellige lokalisasjoner innen ett snitt
-
1. For å skille mellom forskjellige vevstyper utnytter man deres molekulære sammensetning. For eksempel for å skille mellom fett og vann, ser man på forskjellen i T1 og T2. Fett har korte T2 og T1, fordi protonene i fett søker hurtigere tilbake til sin opprinnelige posisjon. Vann har lengre T2 og T1 fordi det kjemiske miljøet rundt vannprotonene gjør det vanskeligere for disse å komme ut av fase og tilbake til +Z

vektorretning. Man kan sende inn forskjellige pulssekvenser, dvs. variere type puls og varighet til neste puls og avlesning. Vanlige begreper innen pulssekvenser er:

- Spinn ekko sekvens: $90^\circ + 180^\circ$
- Inversjons recovery sekvens: $180^\circ + 90^\circ$
- Partiell metning og metning recovery sekvens: 90° med forskjellig varighet
- Rask bilde sekvens: Vinkelen er under 90°

Hva slags pulssekvens man velger avgjør i stor grad hvordan man kan skille mellom de forskjellige typer vev, dvs. hva som avgir størst mengde signal. Man har i hovedsak tre ulike typer måter å lese signaler på:

- T1- vektet
- T2- vektet
- Protontetthetsvektet

T1- vektet og protontetthetsvektet gir mørkere væske enn fast vev og T2- vektet gir lysere væske enn fast vev.

2. Spørsmålet om hvorledes en finner ut hvilke signaler som kommer fra hvilket sted, løser en ved å lage en kort gradient i x- planet og en kort magnetisk gradient i y- planet etter RF- pulsen. For ytterligere å skille mellom signaler fra x og y plan skiller man på den ene aksene mellom frekvenser og på den andre aksene mellom faseulikheter. Ved hjelp av den såkalte Fourier transformasjonen kan computeren analysere

blandingen av signaler som kommer fra et snitt, og dermed tegne et bilde for oss –
dermed har vi endelig vårt MR- bilde.

SPEKTROSKOPI

Et sentralt aspekt for tolkning av spektroskopi er informasjonen om den kjemiske oppbygning som kan leses fra et spektrum. Denne informasjonen kommer fra interaksjonen fra små magnetiske felt fra en kjerne på en annen nærliggende kjerne. En kjernes ytre magnetiske felt kan bli påvirket av det magnetiske feltet til et naboatom. Som et resultat av koblingen, vil resonansfrekvensen bli litt høyere eller lavere avhengig av retningen til naboatomets magnetisering. Den viktigste koblingsmekanismen for in vivo- MRS er den svake spinn-spinn koblingen kalt J- kobling. J- koblingseffekten blir mediert av bindingselektronene i bindingen mellom de to koblede kjernene.

Resultatet blir et spektrum med resonansen fra den koblede kjernen splittet i to linjer. De to toppene blir kalt en *doublet*. Forskjellen i frekvens mellom toppene er J- koblingskonstanten uttrykt i [Hz]. J-koblingskonstanten er relatert til styrken på den magnetiske interaksjonen. Styrken på magnetiske felt minsker kraftig med avstanden, derfor er J- koblingseffekten kun signifikant hvis de interagerende atomer blir forbundet med kjemiske bindinger. Elektronene i de kjemiske bindingene hjelper faktisk til med å ”overføre” effekten av magnetiske felt fra naboatomer.

Hvis to interagerende kjerner er bundet sammen med en kjemisk binding, vil effekten bli sterkere enn ved en kobling over to eller tre bindinger via andre atomer. Høyere *multiplets* er

også mulig hvis mer enn to atomer er involvert. J- koblingens *multiplet* mønster i et spektrum kan fortelle mye om den kjemiske strukturen.

Proton spektroskopi blir mye brukt fordi det med riktig software kan bli utført på et bildedannende system uten særlig hardwaretilpasning. Signalene fra metabolittene er imidlertid mye svakere enn signalene fra vann. Man må derfor undertrykke disse vannsignalene.

Praktisk talt alle organiske molekyler inneholder protoner. Mange av protonene i lipider og i proteiner befinner seg i lignende kjemiske omgivelser. Dette burde bety at i hvert in vivo spektrum er det en stor mengde signaler fra proteiner og fettsyrer bestående av mange resonanser med frekvenser det er vanskelig å skille fra hverandre.

Heldigvis er ikke dette tilfellet. Store molekyler har veldig kort T2 og deres signaler forsvinner under forberedelsespulsene som vanligvis blir inkludert i en proton spektroskopi sekvens. Selv uten disse forberedelsespulsene vil makromolekylene avgi et signal som er veldig bredt i forhold spektervidden.

Signalene som er synlige i spektret kommer fra små metabolitter som finnes i millimolarkonsentrasjoner. Enkelte biokjemisk sett interessante stoffer som cAMP, kan ikke bli observert på grunn av deres lave konsentrasjon.

SPEKTROSKOPI AV HJERNEN

Mesteparten av spektroskopiske undersøkelser er rettet mot hjernen. Hjernen er spesielt godt egnet til spektroskopi, fordi hodet kan bli immobilisert, hjernevev er nær overflaten og det er

svært lite signaler fra fett i hjerneparenchym som forurenses protonspektret. De stoffene en kan finne ved spektroskopi er for hjernen:

- Kreatinin
- Myo- Inositol
- Choline
- Glutamat og glutamin
- NAA (N- acetylaspartat)
- Glukose
- Laktat
- Lipid
- Carnosin

Disse stoffene må være I millimolarkonsentrasjoner.

De områdene hvor spektroskopi har vist lovende resultater i hjernen er:

- Epilepsi
- Alzheimers sykdom
- Hjernetumorer
- Multippel sklerose
- Premature med fødselsasfyksi
- Psykiatriske lidelser
- Slag

HJERNETUMORER OG SPEKTROSKOPI

Tumorer gir ofte et abnormt spekter. De vanligste forandringene er:

- Alkalisk pH
- Økt Cholin og phosphomonoester (PME)
- Økt laktat som et resultat av anaerob glykolyse
- Redusert NAA (eller ingen NAA pga. tumor av ikkeneuronal opprinnelse)
- Redusert kreatinin og fosfokreatinin pga. nedsatt energinivå i tumorvev

I tillegg kjennetegnes gjerne hjernetumorer av forlenget T1 og T2 relaksasjonstider.

2. STUDIER VEDRØRENDE DEN HISTOLOGISKE BESTEMMELSE AV HJERNETUMORER VED HJELP AV SPEKTROSKOPI

Det er gjort mange studier angående histologisk bestemmelse av hjernetumorer ved hjelp av MR- spektroskopi. Jeg vil her presentere de resultatene man er kommet frem til i noen utvalgte undersøkelser.

1. "Preoperative Proton MR Spectroscopic Imaging of Brain Tumors: Correlation with Histopathologic Analysis of Resection Specimens" – fra University of California, San Francisco, Daniel B. Vigneron et al 2001

Denne undersøkelsen sammenligner metabolitnivå målt ved preoperativ MR spektroskopi med histologiske funn fra biopsi. 29 pasienter inngikk i undersøkelsen, 11 nylig diagnostisert og 18 med residiverende sykdom.

- Alt det skadede vevet, enten det kom fra tumor eller ikke- cancerøse effekter fra tidligere terapi, viste abnorme MR spectra sammenlignet med normalt parenchym.
- Når det var økt cholin og redusert NAA, viste histologiske funn at det var positivt for tumor.
- Når cholin og NAA var under det normale området, varierte de histologiske funn, fra strålingsnekrose, astrogliose og

makrofaginfiltrasjon til blandingsvev som inneholdt noe lav-,
intermediær- og høygradig tumor.

2. "Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy"- fra Universitetet I Köln, Kugel et al 1992

Denne undersøkelsen MR spektroskopi av intrakranielle tumorer ble utført for å sammenligne spektroskopifunn med histologiske funn. 36 pasienter var med. Man brukte signalintensitets ratio mellom de forskjellige metabolittene. Resultatene de kom frem til var som følger:

- Evaluering basert på signalintensitets ratio viste at alle tumor spectra var forskjellige fra spectra fra normalt vev.
- Kreatinin/cholin ratio og NAA/ cholin ratio var redusert signifikant i alle tumor spectra sammenlignet med normalspectra.
- Ikkecerebrale tumorer viste lite eller intet NAA signal, kraftig redusert Kreatinin signal, og viste i tillegg nye signaler; det være seg alanin i meningiomer og lipider i metastaser.
- Gliomer av grad 2 og 3 viste NAA/ Cho ratio og Kr/ Cho ratio som var mindre enn normalt, men allikevel signifikant høyere enn de tilsvarende ratioene for meningiomene.
- Glioblastomene viste spectra med varierende signal ratioer.
- Gliomene avga laktat signaler, men det var ingen klar sammenheng mellom laktat nivå og histologisk tumorgradering.

3. SPEKTROSKOPISKE UNDERSØKELSER AV HJERNETUMORER UTFØRT PÅ UNN – OG DISSES SAMSVAR MED RESPEKTIVE BIOPSIRESULTATER

Jeg fikk tak i 4 spektroskopistudier av hjernetumorer fra UNN. Jeg vil legge ved de forskjellige spektra med tilhørende tolkning og deretter sammenligne med den histologiske tolkningen som ble gjort ved påfølgende biopsi og se om resultatene overensstemmer.

EKSEMPEL 1.

Tolkning av spektroskopi: Man ser her at NAA- toppen på spektret er lavere enn normalt og sammenlignet med venstre side. I tillegg er Cholin- toppen noe høyere enn normalt og sammenlignet med venstre side. Redusert NAA- topp og økt cholin- topp indikerer at det kan være en tumor. Radiologisk avdeling ved UNN tolket det som et mediumgradig gliom ut ifra moderat redusert NAA/ cholin ratio.

Biopsi: Biopsi av tumor viste at det var et gliom, et astrocytom av WHO grad 1- 2.

(Vedlegg 1: venstre side (normalt) og 2: høyre side (lesjon))

EKSEMPEL 2.

Tolkning av spektroskopi: Cholintopp er høyere enn NAA og kreatinin og det anses for å være forenlig med aktivt tumorvev. I følge teorien skal det med kronisk strålingsnekrose være redusert Cholin.

Biopsi: I utgangspunktet hadde denne pasienten et astrocytom grad 1-2, som han fikk stråling for. Spektroskopien er tatt etter eksisjon av tumor og strålebehandling. I og med at det ikke ble tatt en annen biopsi, kan man ikke vite om spektroskopitolkningen stemte med histologien.

(Vedlegg 3)

EKSEMPEL 3.

Tolkning av spektroskopi: Her ser vi en redusert NAA- topp og økt cholin- topp. I tillegg er det to laktatopper til høyre. Man har tolket dette som et usikkert funn, enten forenlig med tumor eller MS. Når man sammenlignet spektroskopi med MRI, fant man stor sannsynlighet for at det dreide seg om MS.

Biopsi: Det er ikke gjort noen biopsi, og klinikken kan ikke fastslå hvorvidt det er snakk om MS eller tumor.

(Vedlegg 4)

EKSEMPEL 4.

Tolkning av spektroskopi: Denne spektroskopien viser redusert NAA og forhøyet cholin. Man antok her at det dreide seg om tumor, enten lavgradig astrocytom eller oligodendrogliom, da CT viste tegn på forkalkning.

Biopsi: Frysesnittet viste at det var oligodendrogliom.

(Vedlegg 5)

4. KONKLUSJON

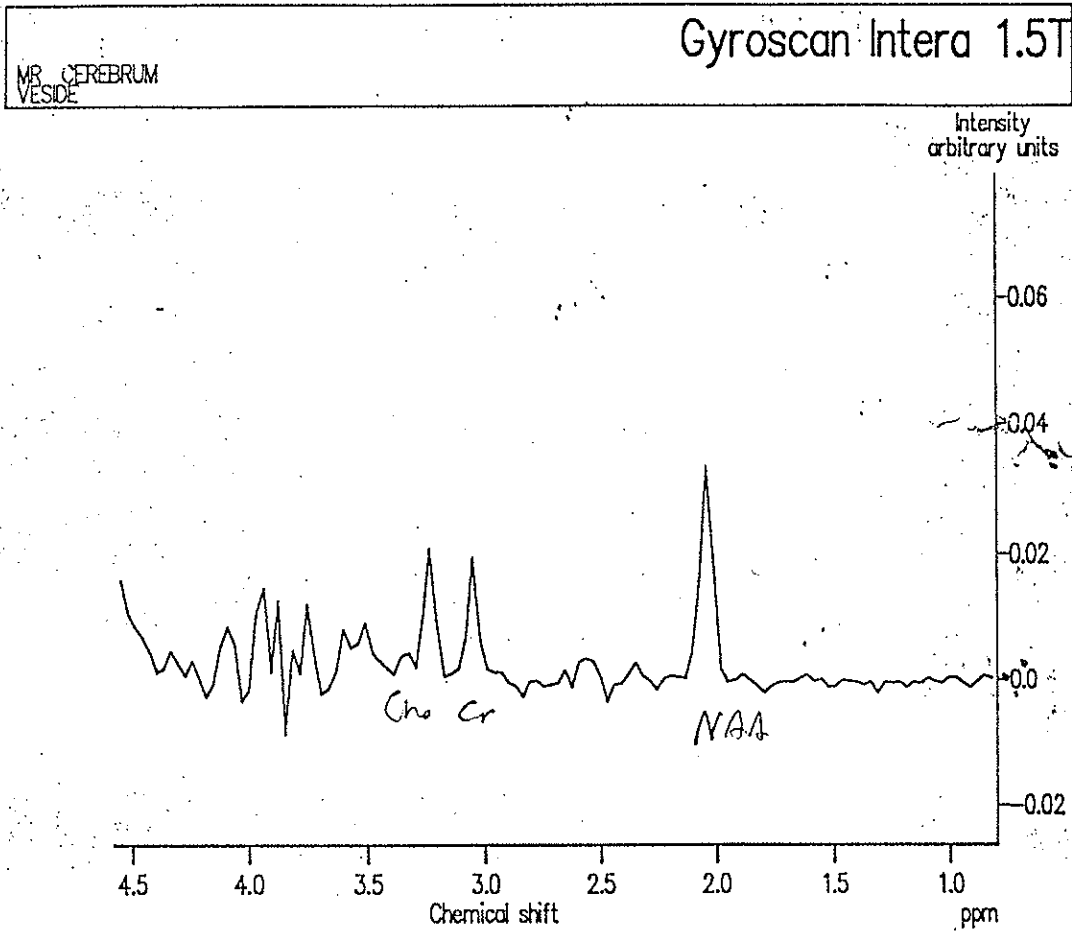
Spektroskopi er en relativ ny diagnostiseringsmetode på UNN, så det har vært spennende å se hvor brukbar den er til å anslå forekomst av tumor, og evt. histologisk type. De fire tilfellene jeg har jobbet med er imidlertid for lite til å si noe om den statistiske gyldigheten til sammenligningen. Vi så at eksempel 1 og 4 stemte godt overens, mens det i eksempel 2 og 3 ikke var tatt noe biopsi, og at man dermed manglet sammenligningsgrunnlag. Andre forsøk viser at det i høy grad er samsvar mellom spektroskopiske funn og biopsifunn. Men disse forsøkene er gjort av helsearbeidere med erfaring i bruk av spektroskopi og større materiale å jobbe med. Det er derfor viktig å opparbeide en rutine for bruk av spektroskopi i diagnostiseringen av hjernetumorer ved UNN. Det er også svært viktig å lære av andre eksperter i verden og i Norge. Innhenting av informasjon i faglitteratur og på Internett, samt direkte interaksjon gjennom kurs og seminarer må være grunnlaget for å bygge opp en ekspertise på dette feltet på UNN. Personlig har det vært svært interessant for meg å lære om MR og spectroskopi, noe som ikke blir fremhevet i stor grad i løpet av undervisningen på medisinstudiet. Jeg tror også at spektroskopi og forskjellige andre varianter av MR vil få stadig større betydning i diagnostisering i fremtiden.

5. KILDEHENVISNINGER

- Weiner et al: "Spectroscopy"
- Prof. Dr. Schild: "MRI made easy"
- Frank N. Ranallo et al: "A non- mathematical approach to MRI"
- "Spectroscopy Application Guide for Gyroscan ACS-NT Release 6"
- Daniel B. Vigneron et al: "Preoperative Proton MR Spectroscopic Imaging of Brain Tumors: Correlation with Histopathologic Analysis of Resection Specimens"
- Kugel et al: "Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy"

6. VEDLEGG

VEDLEGG 1.

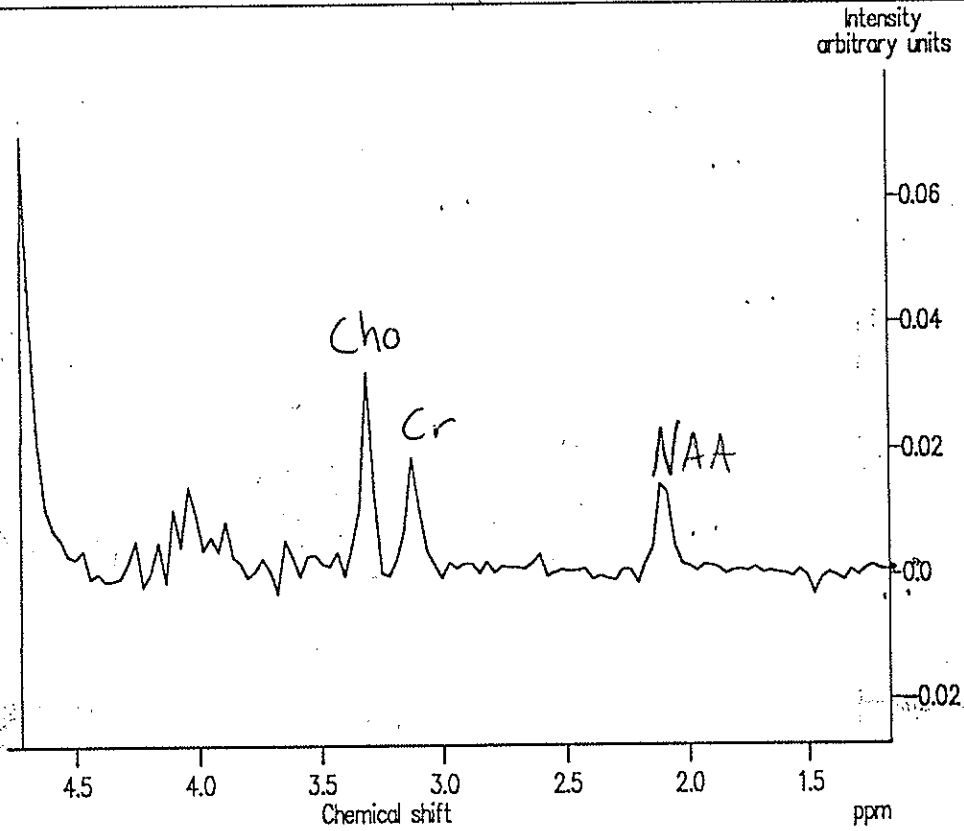


11

VEDLEGG 2.

MR CEREBRUM
LESJON

Gyrosan Intera 1.5T

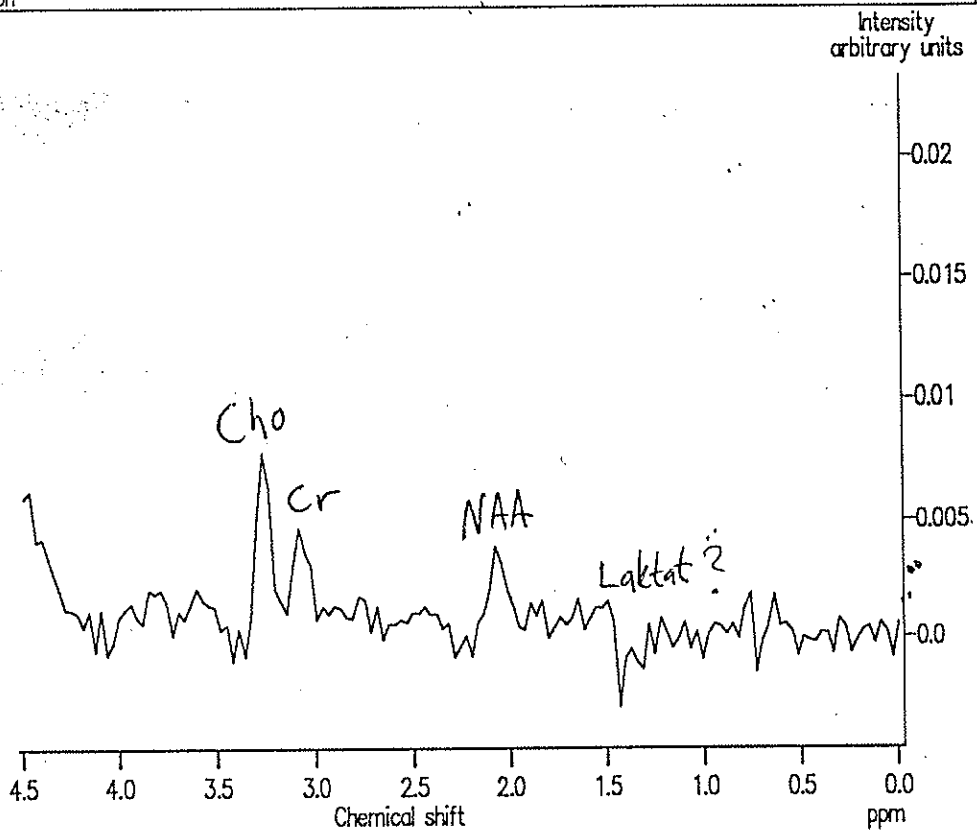


11

VEDLEGG 3.

MR CEREBRUM
hsidelesjon

Gyrosan Intera 1.5T

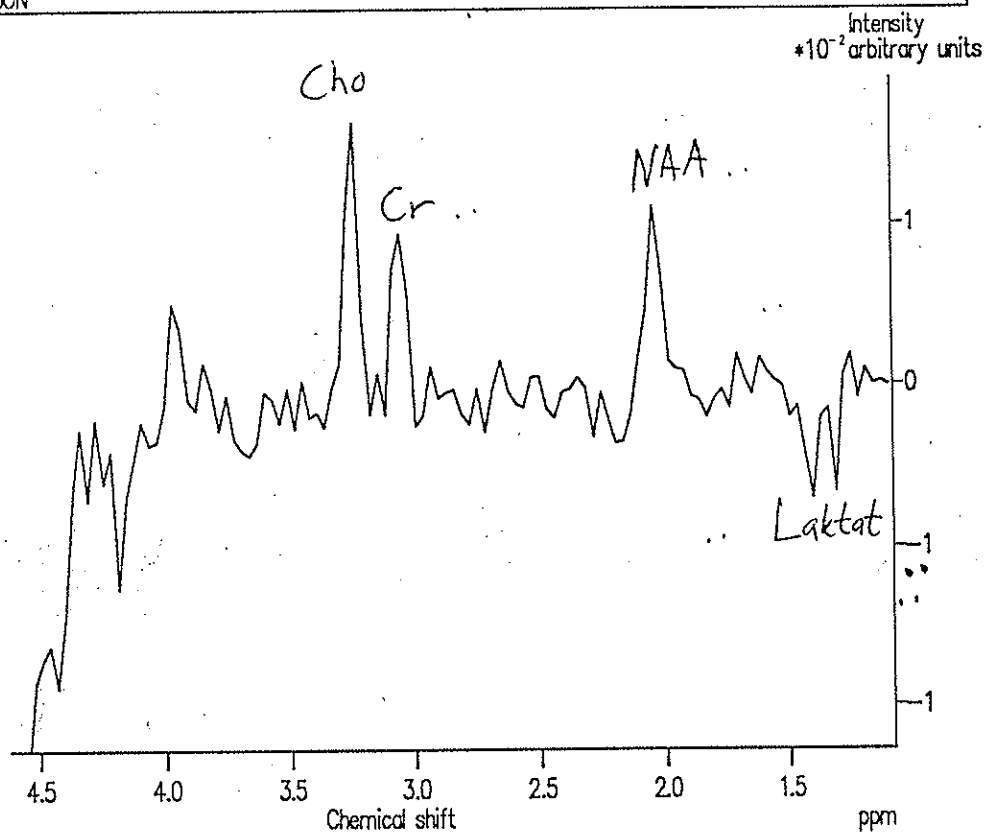


Skallet astrocyter + vvh

VEDLEGG 4.

MR CEREBRUM
VSDLESJON

Gyroscaan Intera 1.5T



11

ms? tumor?

VEDLEGG 5.

