

3T MRI 上腹部への臨床応用

磯田裕義¹, 中本裕士², 前谷洋爾², 有藺茂樹²
広川侑奨², 小山 貴¹, 富樫かおり²

¹京都大学医学部附属病院放射線部 ²同医学部画像診断・核医学科

はじめに

上腹部領域において、1.5T 装置を用いた MRI は広く臨床応用されており、その臨床的有用性はほぼ確立されてきている。ただし 1.5T 装置による MRI の空間・時間分解能は十分とはいえず、更なる空間・時間分解能の向上が望まれている。一方、マルチスライス CT (MDCT) は検出器の多列化が進み、撮像時間の短縮と高い造影効果を狙った多時相の撮像が可能となり、x, y, z 軸それぞれにはほぼ同等の空間分解能をもつボリュームデータが広範囲で得られるようになってきた。空間・時間分解能の点でかなり引き離された感がある 1.5T 装置による MRI に比して、上腹部領域では MDCT の有用性がますます高くなってきているのが現状である。

最近海外を中心に、超高磁場 MRI 装置である 3T MRI の普及が急速に進んでおり、中枢神経領域を主に、その臨床的有用性が数多く報告されている^{1),2)}。我が国でも頭部検査に続いて、全身用の 3T MRI 装置の認可が得られたことで、中枢神経領域だけでなく、上腹部領域においてもその臨床応用が広まっていくことが予想される。3T MRI 装置の最大の利点は、signal to noise ratio (SNR) が高いことである。これを空間分解能の向上や撮像時間の短縮に利用し、より良質な画像を提供することが可能で、高速撮像が必須である上腹部領域において

もその臨床応用が期待されている。しかし 3T では、RF penetration 低下により信号の不均一が目立ち、specific absorption ratio (SAR) の増大および磁化率効果増大等によるアーチファクトの増加を生じる³⁾。上腹部領域では、これらの 3T MRI 装置のマイナス部分の影響を強く受けてしまい、良質な画像が得るまでには至っていない。このため 3T MRI 装置を用いた上腹部イメージングの応用があまり進んでいないのが現状であり、撮像条件の最適化等克服すべき課題が多い。本稿では、3T MRI 装置による上腹部 MR 画像の有用性、問題点等について、具体例を提示し述べることにする。

上腹部領域における 3T MRI 装置の特徴

高磁場装置を用いた MRI の特徴は多数あるが、上腹部領域における臨床画像の画質に影響するものとして、(1)SNR の向上、(2)SAR の増大、(3)RF penetration の低下による信号むらの増加、(4)磁化率効果の増強、(5)コントラストの変化が挙げられる。これらは 3T MRI 装置による上腹部領域の撮像において、メリットとも、デメリットともなり得る。

1. SNR の向上

SNR の向上は 3T MRI 装置の最大の特徴かつ利点であり、3T MRI 装置は 1.5T MRI 装置の約 2 倍の SNR を得ることができる。これを空間分解能の向上および時間分解能の向上に振

キーワード magnetic resonance imaging, 3 tesla, abdominal imaging

り分けることできる。撮像時間を延長しなくても高空間分解能の画像が得られるのは、3T MRI 装置を用いた撮像における最大のメリットと思われる。上腹部領域では、呼吸停止下の撮像においても薄いスライスの画像をより多く取得することが可能となる。また高い b-factor を用いた拡散強調画像の画質が改善し、低い b-factor を用いた拡散強調画像ではより空間分解能の高い画像が得られるものと期待される。一方、parallel imaging の活用等により、空間分解能および画質を維持しつつ撮像時間を短縮できることから、3T MRI 装置によるガドリニウム造影 dynamic study では、動脈優位相をさらにいくつかの時相にわけて撮像することも可能である。

2. SAR の増大

3T MRI 装置による上腹部の撮影では SAR の増大に留意する必要がある。SAR は静磁場磁束密度の 2 乗に比例するため、3T では 1.5T の 4 倍の SAR となってしまう。また SAR は flip angle の 2 乗に比例し、duty cycle (単位時間当たりの RF パルス数) にも比例して増大するため、大きな flip angle を用いる撮像法や 180° パルスを多用する撮像法では、SAR 制限に容易に抵触してしまう。上腹部領域では SAR 増大が問題となる撮像法が多く、高空間分解能の画像を得るためにより多くの薄いスライスを取得しようとする、さらに SAR の増大を来してしまう。このため 1.5T MRI 装置で使用していた撮像法が 3T MRI 装置にそのまま移植することができずに撮像条件の変更を余儀なくされることが多い。SAR の増大に対しては、flip angle を小さくする、TR・TE を延長する、echo train を減ずる、撮像枚数を制限することで対処可能ではあるが、撮像条件の変更はコントラストの低下や撮像時間の延長を来す可能性がある。特に true FISP 系列の画像で撮像枚数を増やすためには、flip angle をか

なり小さくする必要があり、コントラストが変化、低下してしまうことが懸念される。また撮像枚数を制限してしまうと、空間分解能の向上が困難となり、撮像時間を延長しなくても高空間分解能の画像が得られるという 3T MRI 装置を用いた撮像における最大のメリットが失われることになってしまう。そこで 3T での SAR 増大の対策として、hyperecho や flip angle sweep といった収束パルスの flip angle を低くすることで SAR を減少させる手法が試みられている^{4),5)}。これらの手法では SNR はそれほど低下せず、TR, TE, echo train といった撮像条件を変更しなくても高空間分解能の画像を得ることが可能であるため、画質およびコントラストの低下を最小限に抑えることができる。

3. RF penetration の低下による信号むらの増加

体幹部の撮像では、RF penetration の制限のため、信号むらの増加が目立つことがある³⁾。3T MRI 装置では RF 周波数が高くなり、生体内への RF penetration が低下するために、体表面および深部で flip angle の差異を生じ、信号強度が不均一となってしまう。上腹部では、骨盤部ほど RF penetration の低下による信号不均一は目立たないものの、dielectric pad (マンガン水溶液の入った 1.5 リットル程度の pad) をコイルと体表の間に挿入し、撮像するといった対策がとられている。Dielectric pad を体表に置くことにより、余分な RF が吸収されるので、不均一な信号強度の改善が図れる。最近では脂肪抑制を併用した画像用の dielectric pad も提供され、脂肪抑制を併用した画像を撮像することが多い上腹部領域での有用性は高い。ただ上記のような dielectric pad を使用しても、T₁ 強調画像、特に脂肪抑制を併用した画像で、信号むらの目立つ症例がみられており、ハード面を含めた更なる対策が必要であ

2006年7月24日受理

別刷請求先 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部附属病院放射線部 磯田裕義

る。

4. 磁化率効果の増強

3T MRI 装置では磁化率効果が増大する。磁化率効果の増強は、メリットにもデメリットにもなり得るが、周囲臓器の動きや腸管内ガスの影響が大きい上腹部領域では、画像のゆがみや磁化率アーチファクトの増加を生じてしまうことが懸念される。実質臓器に関しては、磁化率アーチファクトの増加による画質劣化が問題となる症例はあまり経験していないが、腸管に関しては、画像のゆがみや磁化率アーチファクトの増加による画質劣化が目立つ症例が少なからずみられる。腸管領域における磁化率効果を軽減するために、撮像条件の最適化が必要と思われる。また経口造影剤投与により画質改善が得られる可能性もあり、今後の検討課題と思われる。

また磁化率効果の増強により、3T MRI 装置では T_2^* 緩和時間が短縮する。このため GRE 系列の T_1 強調画像であっても、TE を長くすると T_2^* の影響を受けた画像となってしまう可能性があり、注意が必要である。逆に 3T MRI 装置で T_2^* 緩和時間が短縮することは、SPIO (superparamagnetic iron oxide) 造影後の撮像においてはメリットになるかもしれない。SPIO 造影後の画像として、長い TE での GRE 系列の T_1 強調画像の有用性が報告されてきたが、1.5T ではかなり長い TE を設定しないと正常肝実質の信号低下が得られない。長い TE での撮像のため、呼吸停止下で肝臓全体をカバーできるように撮像するのは困難であり、一回呼吸停止下で画像を取得するには空間分解能をかなり犠牲にしなければならない。空間分解能を低下させないような条件で撮像するなら、撮像回数を分割する必要があった。これに対し、3T では T_2^* 緩和時間が短縮するため、GRE 系列の T_1 強調画像で TE をあまり長くとも、正常肝実質の信号が低下する可能性があり、呼吸停止下であっても肝臓全体をカバーできかつ高空間分解能の画像を得ることが

できるかもしれない。そうすると肝内小結節性病変の検出能が向上する可能性があり、SPIO 造影後の GRE 系列の T_1 強調画像の有用性がさらに増すことも予想される。

5. コントラストの変化

静磁場強度が上昇すると組織の T_1 値が延長する。例えば脳組織の T_1 緩和時間は、3T では 1.5T に比して 1.2~1.3 倍延長するといわれている⁶⁾。このため、同一条件で撮像すると、3T と 1.5T とでは異なったコントラストの T_1 強調画像となる。組織の T_1 値が延長することは、メリットにもデメリットにもなり得るといわれている。頭部領域においては、3D-TOF MRA で血管の描出能が向上する、病変部の造影が改善するなどの 3T MRI 装置における T_1 延長のメリットを示す報告がみられる^{7,8)}。ただしこのような 3T の有用性が、上腹部領域にも当てはまるかはわからない。上腹部領域ではむしろ、3T MRI 装置のデメリットである T_1 コントラストの低下が懸念されている。

一方、組織の T_2 値は本来磁場強度に依存しないといわれているが、実際の臨床における 3T MRI 装置での撮像では、いくつかの要因により T_2 値が若干短縮するといわれている。さらに 3T MRI 装置では T_2^* 緩和時間が短縮する。このため、3T MRI 装置における T_2 強調画像の撮影では、TE をすこし短めに設定した方が、十分なコントラストが得られるとされている。問題は 3T では SAR 増大により撮像条件の制限・変更を余儀なくされる場合があることであり、flip angle, TR, TE 等の撮像条件の変更によってコントラストが変化・低下してしまうことにも注意が必要である。

各画像の有用性と問題点

1. T_2 強調画像

3T では SNR の向上を生かすことにより、撮像時間を延長しなくても高空間分解能の T_2 強調画像が得られる。上腹部領域での呼吸停止

下の撮像においても、画質を保ったまま、薄いスライス幅の画像をより多く取得することが可能である。特に HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo) による multiple thin slice 法において画質向上が目立つ。HASTE による multiple thin slice 法では、水と他の構造とが高コントラストに描出されることから、胆道・膵疾患においてその有用性が高い。小結石をはじめとする小病変の描出能向上や胆管系の正常解剖、変異等の評価を容易にするためには、薄いスライス幅の画像を取得する必要がある。ただ 1.5T MRI 装置における multiple thin slice 法では、2 mm 程度までのスライス厚を薄くすると、SNR の不足からかなり画質が低下してしまう。3T では、1.5 mm 以下の薄いスライス幅の画像であっても、画質劣化が目立たない multiple thin slice 像が得られ (Fig. 1)、臨床的有用性の高い撮像法になるかもしれない。

上腹部領域では、高空間分解能の T₂ 強調画像を広範囲に得る場合、呼吸同期法の併用が必要であるが、3T で有望な撮像法となるのが

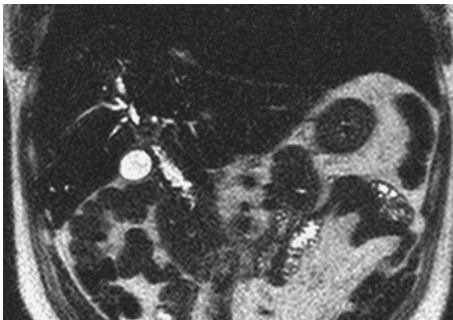


Fig. 1. Example of heavily T₂-weighted image using breath-hold HASTE at 3T (slice thickness = 1.5 mm)

Heavily T₂-weighted image obtained with breath-hold multislice HASTE with thin sections at 3T can provide diagnostic images, allowing excellent visualization of bile ducts and the lesion because of the better spatial resolution.

3D-SPACE である。3D-SPACE は、収束パルスの flip angle を低くすることで SAR を減少させ、かつ SNR の低下の最小限に抑えることができる 3T MRI 装置に適した撮像法である⁹⁾。

3D-SPACE による T₂ 強調画像では、1 mm 程度の x, y, z 軸それぞれにほぼ同等の空間分解能をもつボリュームデータが得られ、その画質も良好である (Fig. 2)。Parallel imaging の活用等により、広範囲を撮像しても撮像時間はそれほど長くない。また TE 200 ms 前後で撮像すると、水と他の構造とが高コントラストに描出された画像となる。さらに x, y, z 軸それぞれにほぼ同等の空間分解能をもつボリュームデータから、高画質の MPR 像も作成できる。上腹部領域において、3D-SPACE による高空間分解能でかつ高画質の T₂ 強調画像は、臨床的有用性の高い撮像法になるものと期待される。

2. T₁ 強調画像

3T MRI 装置における T₁ 強調画像は、SE 法よりも GRE 系列の方が優れているといわれている。SE 法 T₁ 強調画像では RF penetration の低下による信号むらの増加がより目立ち、TSE 法での T₁ 強調画像では収束パルスの増加による SAR 増大も問題となる。対して励起

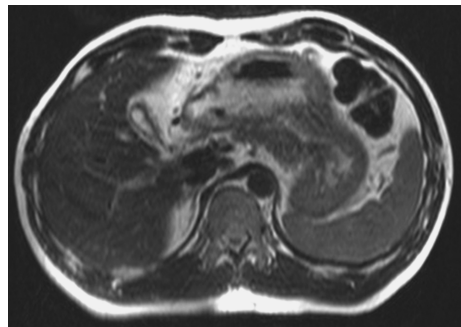


Fig. 2. Example of free-breathing navigator triggered T₂-weighted image using 3D SPACE with an isotropic resolution of 1 mm at 3T. Excellent image quality can be obtained under the condition of thin slice thickness at 3T.

RF の flip angle を小さくできる GRE 系列の T_1 強調画像では、SAR 制限に抵触しないように撮像条件を設定することが比較的容易である。上腹部領域においては、GRE 系列の T_1 強調画像が撮像されることが多く、特に短い TR を用いることができる 3D GRE 系の撮像法は高空間分解能（薄いスライス厚）の画像を得るのに適しているといえる。

3T MRI 装置における GRE 系列の T_1 強調画像で注意しておかねばならないのは、3T と 1.5T では in phase および out of phase になる TE が異なることである。3T では、in phase となる最短 TE は 2.2 ms, out of phase となる最短 TE は 1.1 ms で、2.2 ms 周期である。このため、同じ TE であっても、3T では in phase の画像、1.5T では out of phase の画像となる場合がある。一回の呼吸停止下で in phase と out of phase の画像を同時に収集することができる GRE 系列の T_1 強調画像は、脂肪および金属沈着の存在が評価できる撮像法であり、上腹部領域で広く用いられているが、3T MRI 装置による撮影では TE の設定が問題となる。1.5T では、out of phase の TE よりも in phase の TE の方が長いので、out of phase の画像で信号が低下すれば脂肪が存在し、in phase の画像で信号が低下すれば金属が沈着していると判断できる。これに対して、3T MRI 装置での 2D GRE 系列の T_1 強調画像においては、out of phase の TE を最短 TE である 1.1 ms に設定できないため、in phase の TE を最短 TE にすると out of phase の TE の方が長くなってしまふ。このような TE 設定だと、out of phase の画像で信号が低下しても、それが脂肪の存在によるものなのか、金属が沈着しているためなのか判断できない。また 1.5T のように out of phase の TE よりも in phase の TE の方が長くなるように TE を設定すると、in phase の TE が 7 ms 弱程度にまで長くなってしまふ SNR の低下と撮像枚数の制限を来してしまふ。さらに 3T MRI 装置では

T_2^* 緩和時間が短縮するので、長い TE での GRE 系列の T_1 強調画像は T_2^* の影響を受けた画像にもなってしまふ、コントラストが変化してしまう可能性もある。3T MRI 装置でも out of phase, in phase の画像を別々に撮像すれば、out of phase の TE を 3.6 ms 程度に、in phase の TE を 4.9 ms 程度に設定することができ、上記の問題点をクリアできる。In phase と out of phase の画像を同時収集することにこだわらずに、多少の撮像位置ずれには目をつぶって、out of phase, in phase の画像を別々に撮像し、それぞれ高空間分解能の画像を得る方がいいのではないかと思われる。

3T MRI 装置における T_1 強調画像で最も問題となるのは、組織の T_1 値が延長することである。実際に同一条件で撮像すると、3T と 1.5T とでは異なったコントラストの T_1 強調画像となってしまふ (Fig. 3)。1.5T との比較において、3T では造影前、造影後のいずれにおいても、 T_1 延長による各組織間のコントラストが低下している印象があり、肝細胞癌や膵臓癌をはじめとする腫瘍性病変の描出能が低下することが懸念される。撮像条件の最適化を含めて、多くの検討課題が残されている。

3. 拡散強調画像

拡散強調画像の画質を左右する因子として、SNR は重要である。1.5T MRI 装置での拡散強調画像においては、十分な画質が得られないことをしばしば経験する。特に高い b-factor、高空間分解能（薄いスライス厚）の画像の際に顕著である。3T では、SNR の向上から高い b-factor を用いた拡散強調画像で画質が改善し、低い b-factor を用いた拡散強調画像では高空間分解能の画像を得られると期待される (Fig. 4)。ただ上腹部領域では腸管内ガスおよび動きの影響が大きいので、3T MRI 装置における拡散強調画像において、画像のゆがみや磁化率アーチファクトの増加を生じてしまふことが懸念される (Fig. 4)。受信帯域幅を広げる等の撮像条件の変更により対応していく必要が

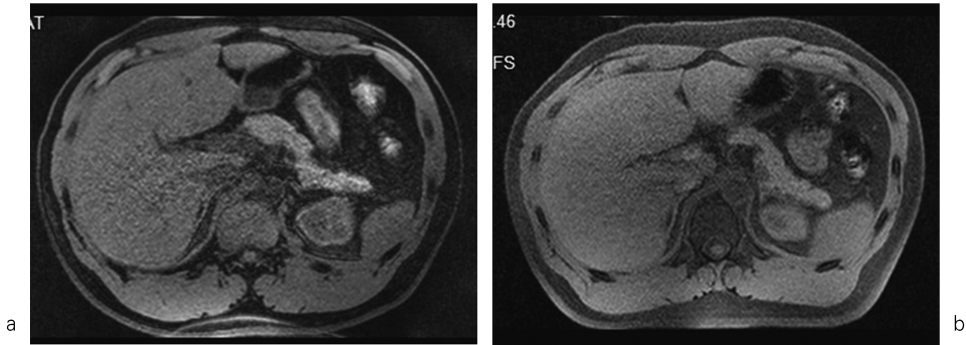


Fig. 3. Comparison of fat-suppressed T1-weighted images with at 1.5T (a) and 3T (b). These images are acquired by the same imaging parameters. Contrast between different tissues in the T1-weighted image was inferior at 3T compared to 1.5T.

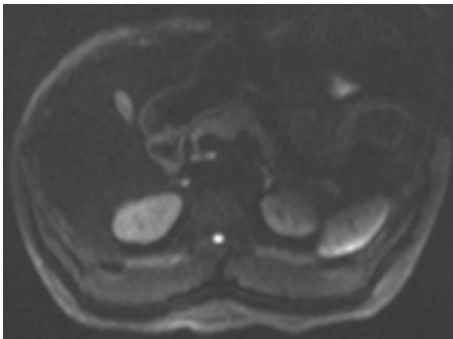


Fig. 4. Example of diffusion-weighted image at 3T (b=800). Excellent image quality can be obtained in the liver. But increased susceptibility artifacts at 3T make insufficient image quality in the region neighboring bowel gas.

ある。

4. MRCP

1.5Tに比して、3Tでは single thick slice 法による MRCP の画質が向上するといわれている¹⁰⁾。コントラストの向上とともに、肝内胆管の描出能向上が特に著しい。それに対して、胆嚢管・総胆管・主膵管の描出能向上はそれほど目立たない。胆嚢管・総胆管・主膵管は腸管ガスに近接することが多いため、磁化率効果の増強による SNR の低下、画像のゆがみ、磁化

率アーチファクトの増加の影響をより強く受けてしまうのが原因ではないかと考えられている。

高空間分解能の MRCP 画像として有望な撮像法は 3D-SPACE である。3D-SPACE による T₂ 強調画像で、かなり長い TE を設定すると MRCP 画像が得られる。実際に TE 600 ms 以上で撮像すると 1 mm 程度の x, y, z 軸それぞれにはほぼ同等の空間分解能をもつボリュームデータをもつ MRCP 画像となり、大半の症例において 5 分以内での撮像ができる。これより作成した VR (volume rendering), MIP (maximum intensity projection) 像もかなり高精細のものが得られる (Fig. 5)。また 0.5~0.6 mm 程度にまで空間分解能を上げて、十分な SNR をもつ MRCP 画像が得られる。撮像断面・範囲を工夫することにより撮像時間もそれほど延長せず、今後高空間分解能の MRCP として期待される撮像法である。

5. SPIO 造影後画像

上述したように、3T MRI 装置では T₂*緩和時間が短縮するため、GRE 系列の T₁ 強調画像で TE をあまり長くともなくても、正常肝実質の信号低下が得られる可能性がある。実際に TE6~7 程度で撮像すると、正常肝実質の信号はかなり低下し、正常肝実質と腫瘍性病変との

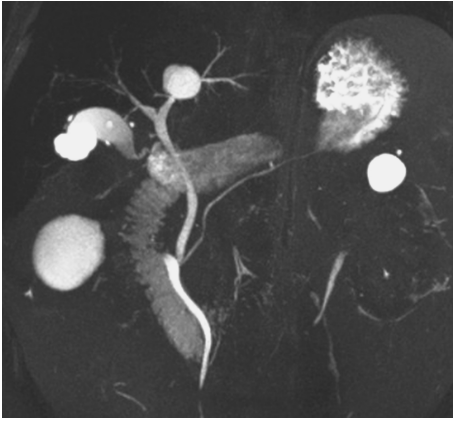


Fig. 5. Example of maximum intensity projection reconstruction of free-breathing navigator triggered MRCP image using 3D SPACE with an isotropic resolution of 1 mm at 3T
Excellent image quality can be obtained under the condition of thin slice thickness at 3T, resulting in improvement of visibility and sharpness of the bile and pancreatic ducts.

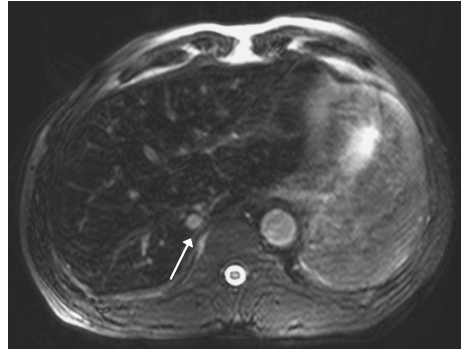


Fig. 7. Example of free-breathing navigator triggered SPIO-enhanced T₂-weighted image using 3D SPACE with an isotropic resolution of 1 mm at 3T

Excellent image quality can be obtained under the condition of thin slice thickness at 3T. Signal intensity of the liver is decreased sufficiently on SPIO-enhanced T₂-weighted image using 3D SPACE, resulting in high contrast between liver and metastatic liver tumor (arrow).

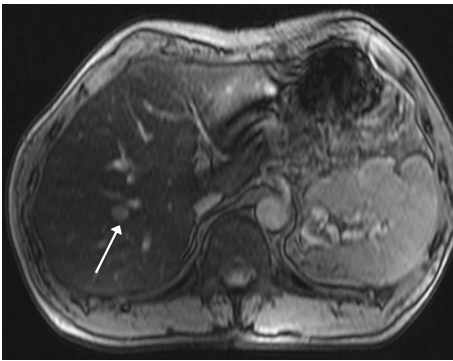


Fig. 6. Example of SPIO-enhanced FLASH image with TE 6.9 at 3T
Signal intensity of the liver is markedly decreased on SPIO-enhanced FLASH image with TE 6.9 at 3T. The excellent image quality can be obtained under the condition of thin slice thickness (4.5 mm) at 3T. Metastatic liver tumor (arrow) is conspicuous on SPIO-enhanced FLASH image with TE 6.9 at 3T.

十分なコントラストを有する画像が得られた (Fig. 6). TE6~7 の条件で GRE 系列の T₁ 強調画像を撮像すると、呼吸停止下であっても肝臓全体をカバーしかつ高空間分解能 (薄いスライス厚) の画像を得ることが可能であり、肝腫瘍性病変の検出が向上するものと予想される。また SPIO 造影後画像として 3D-SPACE を活用するのも有効な手法となりそうである。3D-SPACE による高空間分解能 T₂ 強調画は、MDCT の thin slice 画像に匹敵する空間分解能を有することから、TE 等の撮像条件が最適化されれば、小病変の検出能向上も期待される (Fig. 7).

ま と め

以上、上腹部領域における 3T MRI 装置の特徴と 3T での上腹部 MR 画像の有用性、問題点等について述べた。3T による上腹部 MR 画像は、高空間分解能の画像が得られるのはも

ちろんのこと、3Tの特徴を生かしたいいくつかの画像においてもその臨床的有用性が高そうであり、今後の臨床応用が期待される。ただT₁コントラスト低下をはじめ、クリアしなければならない問題点もいくつかあり、さらなるハード面の改良および撮像条件の検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Barker PB, Hearshen DO, Boska MD : Single-voxel proton MRS of the human brain at 1.5T and 3.0T. *Magn Reson Med* 2001 ; 45 : 765-769
- 2) Kuhl CK, Textor J, Gieseke J, von Falkenhausen M, Gernert S, Urbach H, Schild HH : Acute and subacute ischemic stroke at high-field-strength (3.0-T) diffusion-weighted MR imaging : intraindividual comparative study. *Radiology* 2005 ; 234 : 509-516
- 3) Schick F : Whole-body MRI at high field : technical limits and clinical potential. *Eur Radiol* 2005 ; 15 : 946-959
- 4) Hennig J, Scheffler K : Hyperechoes. *Magn Reson Med* 2001 ; 46 : 6-12
- 5) Hennig J, Weigel M, Scheffler K : Multiecho sequences with variable refocusing flip angles : optimization of signal behavior using smooth transitions between psudo steady states (TRAPS). *Magn Reson Med* 2003 ; 49 : 527-535
- 6) Sasaki M, Inoue T, Tohyama K, et al. : High-field MRI of the central nervous system : current approaches to clinical and microscopic imaging. *Magn Reson Med Sci* 2003 ; 2 : 133-139
- 7) Bernstein MA, Huston J 3rd, Lin C, Gibbs GF, Felmlee JP : High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0T : technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med* 2001 ; 46 : 955-962
- 8) Nobauer-Huhmann IM, Ba-Ssalamah A, Mlynarik V, et al. : Magnetic resonance imaging contrast enhancement of brain tumors at 3 tesla versus 1.5 tesla. *Invest Radiol* 2002 ; 37 : 114-119
- 9) Lichy MP, Wietek B, Mugler JP 3rd, et al. Whole-body applications of isotropic high-resolution T₂-weighted MRI with a single slab 3D-TSE based sequence optimized for high sampling efficiency, called SPACE- initial clinical experiences, In : Proceedings of the 13rd Annual Meeting of ISMRM, Miami, 2005 ; 794
- 10) O'Regen DP, Fitzgerald J, Allsop J, Gibson D, Larkman DJ, Cokkinos D, Hajnal JV, Schmitz SA : A comparison of MR cholangiopancreatography at 1.5 and 3.0T. *Br J Radiol* 2005 ; 78 : 894-898

Upper Abdominal MR Imaging at 3T

Hiroyoshi ISODA¹, Yuji NAKAMOTO², Yoji MAETANI²,
Shigeki ARIZONO², Yuusuke HIROKAWA², Takashi KOYAMA¹,
Kaori TOGASHI²

*Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine,
Kyoto University
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507*

We describe the advantages and disadvantages of upper abdominal magnetic resonance (MR) imaging at 3T. Better signal-to-noise ratio (SNR) at 3T can improve spatial resolution, and upper abdominal MR images with higher spatial resolution, especially obtained using 3D-SPACE, have the potential to improve visualization of small pathologies and anatomic details. Superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced T₂-weighted imaging at 3T is also potentially useful in detecting small hepatic lesions, but in the upper abdomen, problems including reduction of T₁ contrast, strong susceptibility artifacts, and specific absorption rate issues must be solved by optimizing techniques and methods applicable to clinical practice.