



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
DEPARTMAN ZA FIZIKU

# Nuklearna magnetno-rezonantna spektroskopija kroz primer u kliničkoj praksi

-diplomski rad-

Kandidat: Milica Rankov

Mentor: dr Olivera Klisurić

Novi Sad, oktobar 2021.

## Sadržaj

Uvod .....	3
Fizički principi nuklearne magnetne rezonance .....	4
Svojstva atoma .....	4
Moment impulsa jezgra .....	5
Magnetni moment jezgra .....	8
Ukupna magnetizacija .....	10
Magnetizacija .....	13
Analiza signala i spektar MR .....	16
Relaksacija .....	19
Spektroskopija magnetnom rezonancom.....	21
MRS terminologija .....	21
Akvizacione metode nastanka MR spektra .....	22
Vreme eha (TE) i vreme ponavljanja (TR) .....	24
Osnove MRS-a.....	24
MR spektroskopija i imidžing - paralela .....	28
Detektabilni molekuli MR spektroskopijom .....	30
Spektar dobijen MR spektroskopijom.....	33
Primer spektra dojke snimljen MR spektroskopijom.....	35
Kliničke primene spektroskopije .....	37
Sadašnje aplikacije .....	37
Zaključak .....	38
Literatura .....	39
Biografija .....	40

## Uvod

Nuklearna magnerna rezonanca (NMR) se izrazito brzo razvijala. Ona zapravo, predstavlja osobinu jezgra u magnetnom polju da apsorbuje energiju primjenjenog radiofrekventnog pulsa (RF) specifične frekvencije. Još početkom dvadesetog veka se desilo samo otkriće, a prva uspešna demonstracija fenomena, merenje NMR signala u tečnostima i čvrstim materijalima, urađena je 1946. godine od strane F. Bloch-a i E. Purcell-a. F. Bloch-a i E. Purcell-a su za svoj istraživački rad na ovom polju dobili Nobelovu nagradu 1952. godine. Te je od tada nuklearna magnetna rezonanca ušetala u laboratorije za hemijsku i fizičku analizu molekularnih interakcija i identifikaciju hemijskih jedinjenja. Njena sposobnost da ispita hemijsko okruženje atomskog jezgra, učinila ju je velikom pomoći drugim metodama određivanja struktura.

Detaljnije u radu će biti razrađena spektroskopija nuklearne magnetne rezonance, tehnike i osobine iste. Biološke primene spektroskopije NMR razvile su se u tri pravca, od kojih je najčešći u analizi i identifikaciji proteina i makromolekularne strukture i konformacije koristeći NMR visoke rezolucije. Težište ovog rada je na *in vivo* NMR spektroskopiji kroz kliničke primere.

## Fizički principi nuklearne magnetne rezonance

### Svojstva atoma

Magnetna rezonanca (MR) potiče od interakcije između atoma i spoljšnjeg magnetnog polja. Atomi su sastavni deo svake materije. Svojstvo atoma neophodno za magnetnu rezonancu je nuklearni spin odnosno spinski moment impulsa. Svaki element koji se nalazi u prirodi, osim cezijuma i argona ima najmanje jedan izotop sa nuklearnim spinom, što znači da se skoro svaki element može proučavati pomoću MR. Osnovni koncepti apsorpcije energije, hemijskog pomaka i opuštanja zajednički su svim takvim jezgrima, dok su ostali specifični detalji posebni za svako jezgro. [2]

Atomska struktura pruža osnovu za opisivanje mnogih svojstava atoma. Unutar atoma nazlaze se tri sastavna dela u različitim količinama: protoni, koji imaju pozitivno nanelektrisanje; elektroni, koji imaju negativno nanelektrisanje; i neutroni, koji su elektroneutralni. Protoni i neutroni čine jezgro atoma, dok se elektroni nalaze u elektronском omotaču koji okružuje samo jezgro. Tri karakteristične osobine atoma su od fundamentalnog značaja. Atomski broj je broj protona u jezgru. To je primarni indeks koji se koristi za identifikaciju elemenata. Svi izotopi jednog elementa imaju isti atomske masu. Atomska masa je ukupan broj protona i neutrona. Protoni i neutroni imaju skoro jednaku masu i 1800 puta su teži od elektrona, tako da jezgro sadrži najveći deo atomske mase. Izotopi su atomi istog elementa, koji imaju isti atomske masu, ali različitu atomsku masu. Za elemente sa više izotopa, relativne količine svakog izotopa odnosno priroda brojnost je veoma važna pri razmatranju sposobnosti ispitivanja jezgra pomoću MR tehnika. Na primer, vodonik ima tri izotopa koji se pojavljaju u prirodi:  $^1H$  ili protijum,  $^2H$  ili deuterijum i  $^3H$  ili tricijum. Sva tri izotopa imaju jedan proton u jezgru, ali imaju nulu, jedan ili dva neutrona. Izotop protijuma nalazi se u 99,9% svih atoma vodonika, što ga čini prirodnim izborom za MR istraživanja vodonika, poput spektroskopije ili snimanja. Izotop deuterijuma je približno 0,1% ukupnog vodonika, dok je tricijum znatno manji od 0,1%. Treće svojstvo koje se koristi za opisivanje atoma je nuklearni spin odnosno sopstveni ugaoni moment nuklearnog spina. Potpuni opis nuklearnog spina i njegovih svojstava zahteva upotrebu kvantne mehanike. Za većinu svrha u kliničkoj spektroskopiji, nekoliko ključnih karakteristika kvantne mehanike je dovoljno za opisivanje ponašanja jezgra. Osim toga, za biološke sisteme, takozvana aproksimacija "visoke temperature" potvrđuje upotrebu klasične mehanike u većini situacija. [2]

Nuklearni spin je važan jer je to uslov za MR. Važna karakteristika nuklearnog spina je da je kvantovan odnosno može imati samo određene diskrete vrednosti. Ove vrednosti zavise od specifične prirode jezgra.

Pronađene su tri klase vrednosti nuklearnog spina:

1. Nulti ili nikakav spin. Nulti spin se nalazi za jezgra sa parnom atomskom težinom i atomskim brojem odnosno parnim brojem protona i neutrona. Takva jezgra se još nazivaju parno-parna jezgra. Takva jezgra, bez spina, ne mogu se ispitivati MR tehnikama.
2. Ceo broj odnosno celobrojne vrednosti spina. Celobrojne vrednosti spina (1,2,3,...) nađene su za jezgra sa parnom atomskom težinom a neparnim atomskim brojem tj. neparan broj protona i neutrona.
3. Poluceli brojevi. Poluceli spin (1/2, 3/2, 5/2,...) se nalazi za jezgra sa neparnom atomskom težinom odnosno za paran broj protona i neparan broj neutrona ili obrnuto. Za kliničku spektroskopiju ovo je najčešća klasa spinova ( ${}_1^1H$ ,  ${}^{19}F$ ,  ${}^{23}Na$ ,  ${}^{31}P$ ). Neutroni, protoni i elektroni takođe imaju spin u vrednosti od 1/2.

Važna posledica nuklearnog spina je to što sa njim povezujemo magnetno polje. Korisna analogija za jezgro sa spinom je magnet sa šipkom. Šipasti magnet ima severni i južni pol, tačnije može se definisati veličina i orijentacija prema magnetnom polju. Jezgro sa spinom može da se posmatra kao vektor ili magnetni dipol koji ima određenu veličinu i osu rotacije sa određenom orijetacijom. Manipulacija orijentacijom spina pomoći radiofrekventnog (RF) impulsa je osnova za merenja tehnikom nuklearne magnetne rezonance. [2]

### Moment impulsa jezgra

#### Orbitalni moment impulsa

Kod kvantnomehaničkih vektora kao što je moment impulsa nukleona istovremeno se može odrediti modul i projekcija vektora na jednu od osa (najčešće je to z osa). Modul vektora momenta impulsa može uzimati sledeće vrednosti:

$$|\vec{l}| = \hbar\sqrt{l(l+1)}$$

*l-orbitalni kvantni broj, l=0,1,2,3,...*

Vrednosti projekcije vektora kvantovane magnetskim kvantnim brojem m:

$$l_z = \hbar m_l$$

*m<sub>l</sub>-magnetski kvantni broj, uzima sve celobrojne vrednosti od -l do +l*

Orbitalni moment impulsa jezgra može u odnosu na neku posmatranu osu imati diskretan broj od (2l+1) orijentacija od kojih se nijedna ne poklapa sa odabranim pravcem, već zaklapaju izvestan ugao:

$$\cos\theta = \frac{\hbar m_l}{|\vec{l}|} = \frac{m_l}{\sqrt{l(l+1)}}$$

Pojedinačna orijentacija vektora momenta impulsa jedna od druge se razlikuju po energetskom sadržaju. Merenjem se dobija najveća vrednost projekcije modula kvantomehaničkog vektora na odabranu osu, koja iznosi  $\hbar l$ . [1]

### **Spinski moment impulsa**

Spinski moment impulsa se opisuje kao neotuđivo svojstvo nukleona poput mase ili nanelektrisanja. Modul vektora spinskog momenta impula:

$$|\vec{s}| = \hbar \sqrt{s(s+1)}$$

*s-spinski kvantni broj, s=1/2.*

Vrednosti projekcije vektora kvantovanog magnetnim brojem m dobijaju se sledećom relacijom:

$$s_z = \hbar m_s$$

*m<sub>s</sub> - magnetni kvantni broj, poprima sve polucele i cele vrednosti od -s do +s.*

Spinski moment impulsa u odnosu na neku posmatranu osu može imati diskretan broj od (2s+1) orijentacija od kojih se nijedna od njih neće poklapati sa odabranim pravcem, već zaklapaju određeni ugao, koji se može odrediti na sličan način kao i kod orbitalnog momenta impulsa.

Sopstveni i orbitalni moment impulsa pojedinačnih nukleona doprinose ukupnom momentu impulsa celog jezgra sprezanjem u zajednički vektor na neki od sledećih načina:

1. Slučaj kada postoji određeni broj lakih jezgara kod kojih se može smatrati da se nukleoni kreću u centralnom polju, dolazi do sprezanja posebno orbitalnih, a posebno spinskih momenata impulsa. Ovakvo sprezanje se još naziva i Rasel-Saundersova sprega:

$$\vec{L} = \sum_{i=1}^A \vec{l}_i$$

$$\vec{S} = \sum_{i=1}^A \vec{s}_i$$

Ukupan moment impulsa jezgra u ovom slučaju se dobija na sledeći način:

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S}$$

2. Slučaj kada nuklearne sile nisu centralnog tipa, znatno jače je izražena interakcija između sopstvenog i orbitalnog momenta impulsa jednog nukleona. Tada se za svaki pojedinačni nukleon, orbitalni i sopstveni moment impulsa sprežu u zajednički vektor. Ovakvo sprezanje se još naziva i  $j$ -j sprega:

$$\vec{j} = \vec{l} + \vec{s}$$

Ukupan moment impulsa jezgra se u ovom slučaju dobija sabiranjem ukupnih momenata impulsa pojedinačnih vektora:

$$\vec{I} = \sum_{i=1}^A \vec{J}_i$$

Ukupan moment impulsa celog jezgra poseduje sva svojstva kvantomehaničkih vektora. Vrednosti su mu kvantovane kao  $\hbar\sqrt{I(I+1)}$ , dok su projekcije na z osu određene magnetnim kvantnim brojem  $m_I$ , koji može uzimati sve brojne vrednosti u opsegu od -I do +I. Odatle sledi da moment impulsa celog jezgra poseduje  $2I+1$  orijentacija odnosno energetskih podstanja koja su ekvidistantna. Čak ni u jakim magnetnim poljima ne dolazi do razlaganja ukupnog magnetnog momenta impulsa jezgra I na  $2j+1$  komponentu, što znali da se I ponaša kao sopstveni moment impulsa jezgra kao celine. Raznim merenjima primećeno je da nukleoni unutar jezgra mogu imati suprotno orijentisane spinove pa se neki od njih međusobno mogu poništiti. Sva parno-parna jezgra (paran broj i protona i neutrona) bez i jednog izuzetka u svom osnovnom energetskom stanju poseduju moment impulsa jednak nuli. Nulti moment impulsa parno-parnih jezgara može se objasniti činjenicom da unutar jezgra dolazi do sparivanja nukleona suprotno orijentisanih vektora momenta impulsa.

Utvrđeno je i da jezgra sa neparnim brojem nukleona (paran broj protona, a neparan broj neutrona ili obrnuto) poseduju polucele vrednosti spina u svom osnovnom energetskom stanju. Zaključuje se da je spin neparnog jezgra jednak momentu impulsa poslednjeg, nesparenog nukleona, jer svi spareni nukleoni ne doprinose ukupnom momentu impulsa jezgra.

Neparno-neparna jezgra odnosno ona, koja imaju parni maseni broj, a neparan broj protona i neparan broj neutrona poseduju celobrojne vrednosti spina izražene u  $\hbar$  jedinicama, dobijena sabiranjem dva polucela broja. Ovo je moguće jedino ukoliko ne dolazi do sparivanja protona i neutrona. Odakle sledi zaključak da do sparivanja čestica, prilikom kog dolazi do poništavanja momenata impulsa, dolazi samo između istovetnih čestica tj. protona sa protonima i neutrona sa neutronima. [1]

## Magnetni moment jezgra

Ukoliko nanelektrisano telo, u ovom slučaju jezgro, poseduje moment impulsa, mora imati i magnetni dipolni moment prema zakonima klasične elektrodinamike:

$$\mu = \frac{e}{2m} l$$

Ukoliko su vektori momenta impulsa i magnetnog dipolnog momenta orijentisani u istom speru, brojna vrednost magnetnog dipolnog momenta je pozitivna, a u suprotnom slučaju poseduje negativnu vrednost. [1]

## Orbitalni magnetni moment

Vrednost magnetnog dipolnog momenta, koji dolazi od jednog nukleona unutar jezgra, koji poseduje orbitalni moment impulsa, dobija se iz observabilne vrednosti momenta impulsa. Ona zauzima vrednost maksimalne projekcije vektora orbitalnog momenta impulsa na z osu u  $\hbar$  jedinicama. Magnetni dipolni moment nukleona se može izraziti kao:

$$\mu_l = \frac{e\hbar}{2m} l$$

Ukoliko je  $m = m_p$ , tada je  $\mu_N = \frac{e\hbar}{2m_p} = 5,0508 * 10^{-27} \frac{l}{r}$ , gde je  $\mu_N$  nuklearni magneton. Pa se magnetni dipolni moment može izraziti kao:

$$\mu_l = g_l l \mu_N$$

$g_l$ -žiromagnetski odnos, za proton iznosi  $g_p = 1$ , a za neutron  $g_n = 0$ . [1]

## Spinski magnetni moment

Magnetni moment koji potiče isključivo od sopstvenog momenta impulsa nukleona dobija se iz observabilne vrednosti spinskog momenta impulsa tj. njegove maksimalne projekcije na z osu, u  $\hbar$  jedinicama.

$$\mu_s = \frac{e\hbar}{2m} s$$

$$\mu_s = g_s s \mu_N$$

Pošto je spin neotuđivo svojstvo čestice, odatle sledi da je i magnetni dipolni moment, definisam gornjom relacijom, čestica poseduje nezavisno od toga da li se nalazi u polju centralnih sila ili

## Nuklearna magnetno-rezonantna spektroskopija kroz primer u kliničkoj praksi

ne. Merenjem spinskog dipolnog momenta slobodnog protona i neutrona dobija se da žiromagnetični odnosi protona i neutrona imaju sledeće vrednosti:

$$g_{sp} = +5,5856912(22)$$

$$\mu_{sn} = -3,8260837(18)$$

Magnetne osobine individualnog jezgra određene su njegovim brojem protona odnosno neutrona. Jedino jezgro sa neparnim brojem protona ili neutrona će imati magnetna svojstva, jer će jedino tada neki spinovi ostati nespareni, čime će i sam ukupni spin, a posledično i magnetni dipolni moment jezgra biti različiti od nule.

Jezgra od interesa za NMR su ona koja sadrže u sebi vodonik jer NMR signal vodonika ima visoku osetljivost. Takođe, velika je biološka zastupljenost vodonika u ljudskom organizmu (Tabela 1). Visoka osetljivost signala potiče od velike vrednosti žiromagnetičnog odnosa za vodonik (Tabela 2). Kako ova vrednost raste, raste i  $\Delta E$  za datu vrednost spoljašnjeg magnetnog polja, a time i ukupna magnetizacija. Žiromagnetični odnos direktno utiče i na vrednost rezonantne frekvencije, tj. sa porastom žiromagnetičnog odnosa, raste i rezonantna frekvencija signala što za rezultat daje veću efikasnost sa kojom se detektuje NMR signal. [10]

Element	Simbol	Biološka zastupljenost
Vodonik	H	0,63
Natrijum	Na	0,00041
Fosfor	P	0,0024
Ugljenik	C	0,094
Kiseonik	O	0,26
Kalcijum	Ca	0,022
Azot	N	0,015

Tabela 1: Biološke zastupljenosti nekih jezgara od interesa za NMR tehnike ispitivanja

Jezgro	Nespareni protoni	Nespareni neutroni	Ukupan spin	Žiromagnetični odnos $\gamma$ [MHz/T]
$^1H$	1	0	1/2	42,58
$^2H$	1	1	1	6,54
$^{31}P$	1	0	1/2	17,25
$^{23}Na$	1	2	3/2	11,27
$^{14}N$	1	1	1	3,08
$^{13}C$	0	1	1/2	10,71
$^{19}F$	1	0	1/2	40,08

Tabela 2: Žiromagnetični odnosi nekih od jezgara koji su od interesa za NMR

## Ukupna magnetizacija

Ukoliko se zamisli proizvoljna zapremina tkiva koja sadrži grupu identičnih spinova koji se ne nalaze u magnetnog polja. Svaki spin se može predstaviti kao vektor jednakog intenziteta. Spin vektori su u tkivu nasumično orijentisani u svim prvcima. U tkivu se ne primećuje neto magnetizacija. [2]

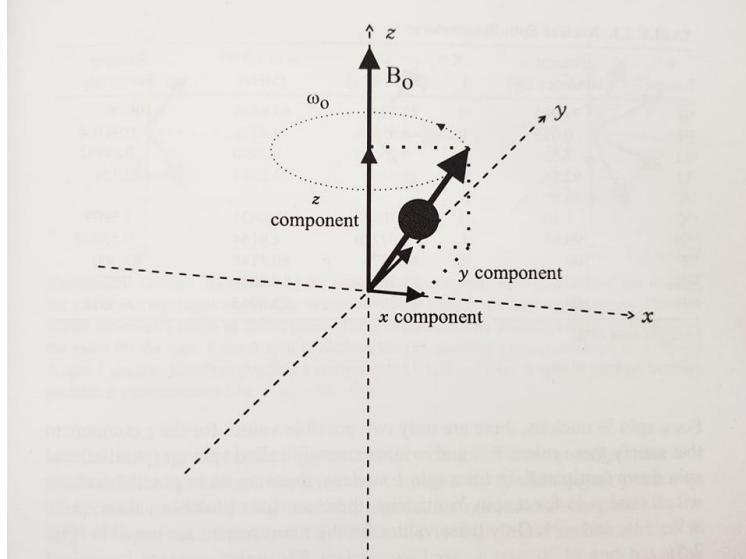
Ako se tkivo stavi unutar magnetnog polja  $B_0$  situacija se menja. Pojedinačni spinovi će početi da rotiraju ili precesiraju oko magnetnog polja, odnosno orijetisaće se paralelno ili antiparalelno sa spoljašnjim magnetnim poljem. Oni bi bili blago nagnuti dalje od ose magnetnog polja ali je osa rotacije paralelna sa osom magnetnog polja  $B_0$ . Ova precesija se javlja zbog interakcije magnetnog polja sa pokretnim pozitivnim nanelektrisanjem jezgra. Prema konvenciji,  $B_0$  je prema definiciji orijentisano u smeru ose z Dekartovog koordinatnog sistema, takođe i za osu precesije se uzima z osa. Kretanje svakog spina može se opisati jedinsvetnim skupom x i y (normalne na  $B_0$ ) koordinata i z koordinatom (koja je paralelna sa  $B_0$ ). Poprečne odnosno normalne koordinate su različite od nule i menjaju se tokom vremena prateći promene spina, dok je z koordinata konstantna sa vremenom (Slika 1). Brzina ili frekvencija precesije su proporcionalne jačini magnetnog polja i izražene Larmorovom jednačinom:

$$\omega_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

$\omega_0$ - Larmorova frekvencija (MHz)

$B_0$ - jačina magnetnog polja (T) koju spin doživljava

$\gamma$  - konstanta za svako jezgro (1/Ts) - žiromagnetni odnos



Slika 1: Unutar magnetnog polja, jezgro sa spinom se rotira ili precesuje oko magnetnog polja.

Precesiona sila je paralelna sa glavnim magnetnim poljem  $B_0$ . Z komponenta vektora nuklearnog spina (projekcija spina na z osu) je komponenta od interesa jer se ova komponenta ne menja po veličini ili smeru pri rotaciji spina. X i y koordinate varijaju sa vremenom na frekvenciji koja je proporcionalna sa  $B_0$ , izražena Larmorovom jednačinom.

Magnetna rezonanca, u svom najjednostavnijem obliku, može se smatrati fenomenom stimulisane emisije. U svakom MR merenju, energija se primenjuje na uzorak ili direktno na pacijenta na kojima se ista apsorbuje. Ubrzo, ova energija biva emitovana u vreme kada je detektovana i obrađena. Rezultati nakon apsorpcije i emisije mogu se analizirati u molekularnom smislu i u pogledu makroskopskog modela za skup spinova kako bi se objasnili posmatrani rezultati. Pošto su jezgra sa spinom najčešća koja se proučavaju *in vivo* spektroskopijom, naknadni opis rezonantne apsorpcije fokusiraće se baš na njih.

Pošto je žiromagnetski odnos karakteristika svakog jezgra (Tabela 2), različita jezgra će u spoljašnjem magnetnom polju precesirati različitom frekvencijom. Ranije spomenute orijentacije spina nukleona u spoljašnjem magnetnom polju, paralelne i antiparalelne, se u skladu sa principima kvantne mehanike nalaze na različitim energetskim nivoima. Orijentacija suprotno smeru spoljašnjeg polja se nalazi na višem energetskom nivou u odnosu na paralelnu orijetaciju. Energetska razlika ova dva stanja direktno je proporcionalna jačini spoljašnjeg magnetnog polja:

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0 = \frac{h}{2\pi}\gamma B_0$$

Po zakonima prirode, više elektrona će se usmeriti na način koji zahteva manje energije tj. paralelno, ali razlika u broju je mala i zavisi prvenstveno od jačine primjenjenog spoljašnjeg

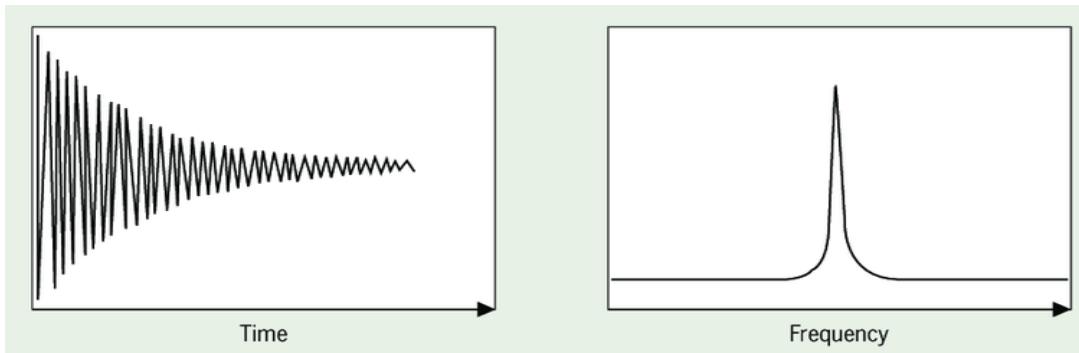
magnetnog polja. Prelaz sa nižeg na više stanje može biti ostvaren apsorbovanjem energije - fotona, koji poseduje energiju koja odgovara razlici u energijama između energetskih nivoa  $\Delta E$ . [2]

$$hf = \frac{h}{2\pi} \gamma B_0$$

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

Vidi se da je ova frekvencija uzima potpuno iste vrednosti kao i Larmorova frekvencija, odakle se može zaključiti da je frekvencija elektromagnetskog zračenja, čija energija je potrebna za prelazak nukleona sa nižeg na viši energetski nivo, identična frekvenciji precesije nukleona. Pri spoljašnjem magnetnom polju jačine 1T, Larmorova frekvencija za proton iznosi 42,58 MHz, što se nalazi u oblasti radio frekvencija. Dakle, sledi da apsorpcija fotona određene energije u oblasti radiofrekventnog (RF) zračenja može da izazove gore opisani prelaz. Te odatle sledi zaključak da se usled apsorpcije fotona povećava broj antiparalelnih nukleona. Međutim, ne prelaze samo paralelni u antiparalelne, već se dešava i to da se antiparalelni oslobađaju viška energije i prelaze u niže energetsko stanje. Ova razmena između fotona i nukleona u jezgru (protona) jeste fizički fenomen koji se zove *nuklearna magnetna rezonanca* (NMR). Rezonanca ili rezonancija definiše se kao sinhrona vibracija, a fizički predstavlja razmenu energije između dva sistema koja imaju istu frekvenciju. [10]

Kada se RF impuls isključi, spinovi se odmah počinju poravnavati i vraćaju se u prvobitno ravnotežnu orijentaciju. Oni će emitovati energiju na frekvenciji  $\omega_0$ . Ako se petlja navoja (zavojnica prijemnika) postavi paralelno sa osom na poprečnoj ravni, spinovi će indukovati napon u žici tokom njihove precesije. Ovaj napon će vremenom padati, jer sve više spinova gubi apsorbovanu energiju kroz proces poznat kao *relaksacija*. Indukovani napon je MR signal i poznat je kao slobodni indukcioni raspad (SIR) (Slika 2). Samo deo magnetizacije, koji je normalan na spoljašnje magnetno polje indukovaće napon u zavojnici prijemnika. SIR se meri i skladišti za kasniju naknadnu obradu.

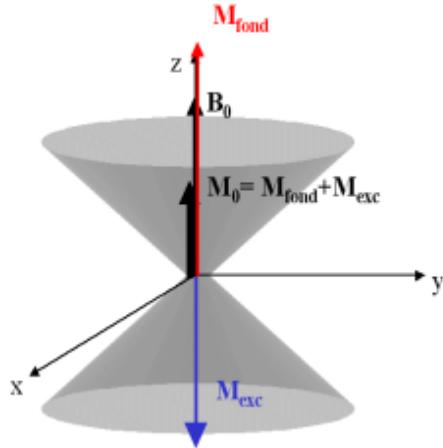


Slika 2: a) Slobodni indukcioni raspad, stvarni deo. Odziv mrežne magnetizacije  $M_0$  na RF impuls poznat je kao SIR. Proporcionalan je količini normalne magnetizacije koju generiše impuls. SIR je maksimalan kada se koristi pobudni impuls od  $90^\circ$ . b) Magnetna furijeova transformacija od a). Furijeova transformacija se koristi za prevaranje digitalne verzije MR signala (SIR) iz funkcije vremena u funkciju frekvencije. Signali mereni kvadraturnim detektorom prikazuju se sa odašiljačkom (referentnom) frekvencijom  $\omega$  u sredini ekrana. Na apscisama oba grafika nalazi se intenzitet amplitude

Postoje dve metode koje se obično koriste za istraživanje frekvencije talasa koji se menja sa vremenom. Ciklični pristup analizira apsolutni broj varijacija ili ciklusa talasa po jedinici vremena, obično jedne sekunde (1 ciklus 1/s = 1 herc (Hz)). Ova metoda je posebno korisna za analizu ravnih ili dvodimenzionalnih talasa. Ugaoni ili radijalni pristup meri udele kružnog luka u jedinici vremena (1 rad/s = 1/s). Dve mere se međusobno mogu pretvoriti jer je jedan ciklus =  $2\pi$  radijana. Većina teorijskih izvoda MR koristi ugaone jedinice jer se prepostavlja da precesiono kretanje spina može da se poistoveti sa kružnim kretanjem u jednom pravcu. Većina praktičnih analiza koristi ciklične jedinice jer su talasi koje proizvodi hardver MR-a ravni talasi.

### Magnetizacija

Ljudsko telo se može tretirati kao skup bezbroj protona koji ukoliko se nađu u spoljašnjem magnetnom polju precesiraju paralelno ili antiparalelno spoljašnjem polju. U svakom momentu postoji proton orijentisan paralelno i jedan njemu antiparalelan. Kako je ranije zaključeno, postoji veći broj protona sa paralelnim spinovima te će se oni sabrati duž pravca spoljašnjeg magnetnog polja odnosno u pravcu z ose, tako da na kraju nastaje magnetni vektor  $\vec{M}_0$  u pravcu i smeru spoljašnjeg magnetnog polja (Slika 3) koji je vremenski konstantan. Indukovana magnetizacija  $\vec{M}_0$  izvor je signala za sve MR eksperimente. Shodno tome, što je jače spoljašnje polje, veća je magnetizacija te je i signal MR-a veći. [4]



Slika 3: *Ukupna magnetizacija  $M_0$  predstavlja zbir vektora magnetnih momenata koji potiču od magnetnih momenata protona orijentisanih paralelno  $M_{fond}$  i antiparalelno  $M_{exc}$ . Pošto je više protona koji su orijentisani paralelno, magnetne sile ovih protona se poništavaju u svim pravcima osim u pravcu z ose tj. duž spoljašnjeg magnetnog polja. U ovom pravcu vektori magnetnih sile se sabiraju, te se dobija magnetni vektor u pravcu i smeru spoljašnjeg magnetnog polja.*

Kolekcija spinova u tkivu biće raspoređena između različitih mogućih nivoa energije. Pošto ovi nivoi nisu jednakih energija, raspodela će biti nejednaka, više njih sa paralelnim spinovima  $N_{par}$  a manje sa antiparalelnim spinovima  $N_{antipar}$ . Distribucija se opisuje Boltzmanovom jednačinom:

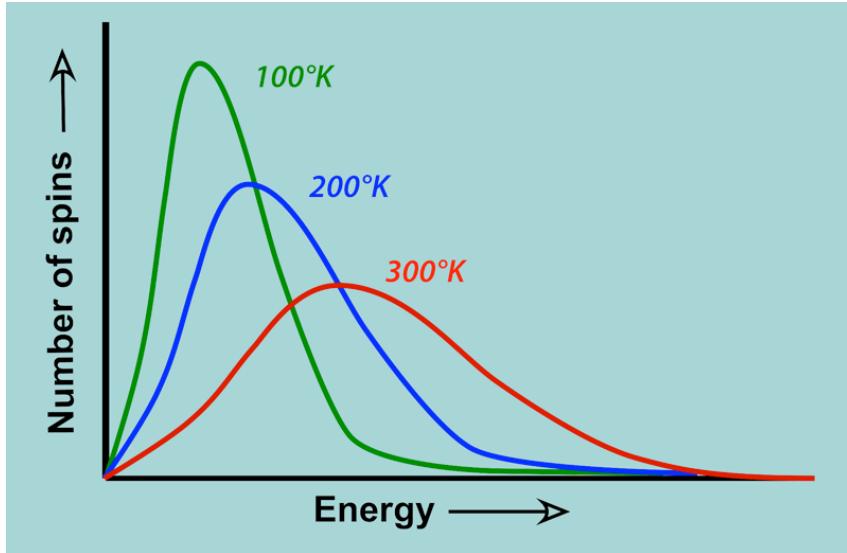
$$\frac{N_{par}}{N_{antipar}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}}$$

$\Delta E$  – razlika u energijama između dva spinska nivoa (J)

$k$  – Boltzmannova konstanta ( $1,381 * 10^{-23} \frac{J}{K}$ )

$T$  – apsolutna temperatura (K)

Boltzmannova jednačina ukazuje na to da će najveći broj spinova biti u stanjima niske energije, dok će postepeno smanjeni broj biti kod onih koji se nalaze na stanjima većih energija (Slika 4).



Slika 4: Boltzmanov dijagram. Broj spinova na svakom energetskom nivou se smanjuje sa povećanjem energije. Kada apsolutna temperatura teži nuli, odnos paralelnih i antiparalelnih nukleona postaje beskonačno velik, tj. svi magnetni momenti nukleona orijentisani su i spoljašnje magnetno polje i nalaze se na najnižem energetskom nivou.

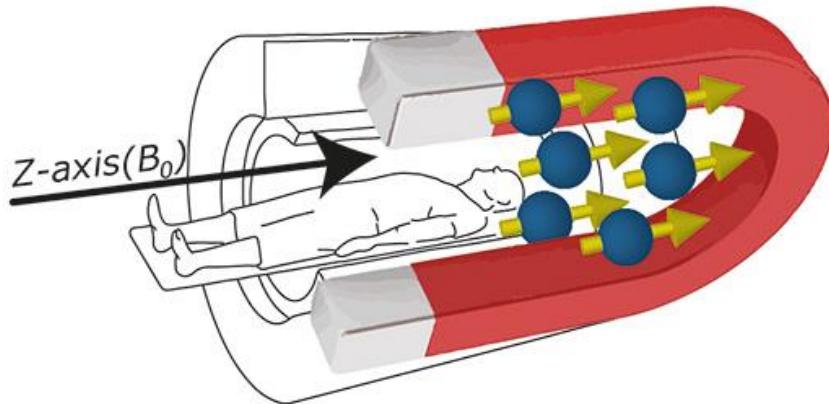
Na sobnim temperaturama  $\Delta E$  je mnogo manje od  $kT$ , te je njihov odnos približno jednak nuli. Odatle se dobija da je broj nukleona na višim i nižim energetskim nivoima približno jednak na sobnim temperaturama. Boltzmanova jednačina za vrednosti temperature približne sobnoj može se napisati u sledećem obliku:

$$N_{par} - N_{antipar} = \frac{\hbar\gamma}{2k} \frac{B_0 N_n}{T}$$

$$M_0 = c \frac{B_0 N_p}{T}$$

Prilikom termalne ravnoteže, razlika u broju paralelnih i antiparalelnih nukleona u jediničnoj masi tkiva, kao i intenzitet ukupne magnetizacije tkiva  $M_0$ , direktno je proporcionalan jačini statičkog magnetnog polja i gustini nukleona  $N_n$ , a obrnuto proporcionalan apsolutnoj temperaturi.

Iz svega prethodnog zaključuje se da čovek koji se nađe u magnetnom polju uređaja za NMR sam postaje magnet, tj. dolazi do stvaranja unutrašnjeg magnetnog polja usled preorijentacije spinova protona u jezgrima elemenata od kojih je sačinjen. Rezultujuća magnetizacija paralelna je sa spoljašnjim magnetnim poljem i naziva se longitudinalna magnetizacija (Slika 5).



Slika 5: Prikaz vektora staticke makroskopske magnetizacije  $\vec{M}_0$  koji je istog pravca i smera kao i vektor jakog spoljašnjeg magnetnog polja  $B_0$  u kom se čovek nalazi.

Vektor magnetizacije se koristi za dobijanje električnog signala kog dalje aparatura pretvara u NMR sliku. Do indukovana struje od strane vektora magnetizacije u prijemnom kalemu doći će jedino kada je intenzitet ili pravac datog vektora promenljiv u vremenu. [10]

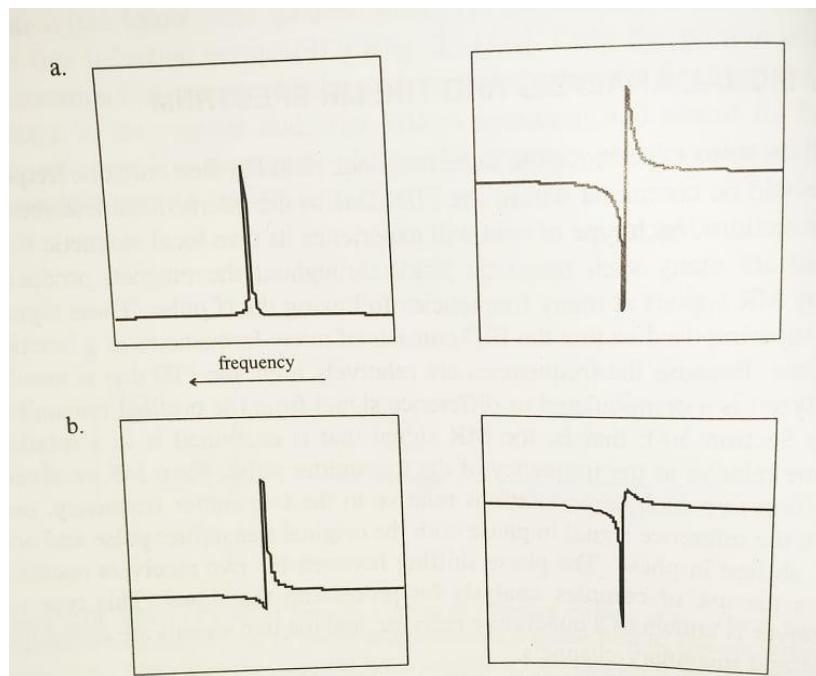
### Analiza signala i spektar MR

Ako na sve spinove magnetno polje  $B_0$  jednako deluje, tada bi se u SIR-u pojavila samo jedna frekvencija. Svaka od vrsta spina će osetiti svoje lokalno magnetno polje. U magnetu postoji mnogo takvih magnetskih polja koja proizvode mnogo MR signala na mnogim frekvencijama prateći RF impuls. Ovi signali su superponirani tako da se SIR sastoji od mnogo frekvencija u funkciji vremena. Pošto su frekvencije relativno visoke, SIR koji se obično analizira je demoduliran ili različit signal od originalnog predajnika, odnosno MR signal koji se ispituje nalazi se u rotirajućem okviru u odnosu na frekvenciju predajnog impulsa. Većina MR prijemnika izvodi dve takve demodulacije u odnosu na frekvenciju predajnika, jednu sa referentnim signalom u fazi sa originalnim impulsom predajnika i jednu za  $90^\circ$  razlike u fazi. Pomeranje faza između dva prijemnika zahteva upotrebu složene analize za obradu signala. Ova vrsta prijemnika je poznata kao kvadraturni prijemnik, a dva signala se nazivaju stvarni i imaginarni kanali.

Analiza MR signala u vremenskom domenu može biti korisna u mnogim slučajevima, posebno ako signal sadrži samo jednu frekvenciju. Međutim, višekomponentne signale je lakše ispitivati u pogledu frekvencije nego vremena. Pretvaranje amplituda signala funkcije vremena u funkciju frekvencije postiže se pomoću matematičke operacije koja se zove Furijeova transformacija. U prezentaciji frekvencije ili glavnom spektru frekvencije, MR signal se mapira

prema frekvenciji u odnosu na frekvenciju predajnika  $\omega$ . Za sisteme koji koriste kvadraturne detektore,  $\omega$  je centrirano na sredini ekrana sa nižim frekvencijama sa leve strane i višim sa desne (Slika 2 b)). Frekvencijski domen omogućava jednostavan način ispitivanja magnetnog okruženja koje spin oseća. [2]

Iako dozvoljava jednostavno predstavljanje frekvencija generisanih zbirom snopova, Furijeova transformacija proizvodi komplikaciju u rezultujućem spektru. Odziv spina na RF impuls može se podeliti na dva dela: jedan koji je u fazi sa predajnikom i onaj koji je  $90^\circ$  van faze, poznat kao apsorpcija (Slika 6 a)). Oni odgovaraju imaginarnim i realnim delovima frekvencijskog spektra. Pošto detekcija signala nije trenutna nakon impulsa pobude, Furijeova transformacija meša ova dva odziva, tako da je rezultujući spektar linearna kombinacija i apsorbovanog i disperzionog režima (Slika 6 b)). Dok se amplitudne signale apsorpcionog i disperzionog spektra mogu pojedinačno odnositi na broj spinova koji proizvode signal, spektar veličina koji se proizvodi od kombinovanih signala ne može. Iz tog razloga se obično izvodi proces poznat kao fazna korekcija. Fazna korekcija omogućava razdvajanje dva spektra tako da se mogu izvršiti dalje analize, obično na spektru apsorpcije. [2]



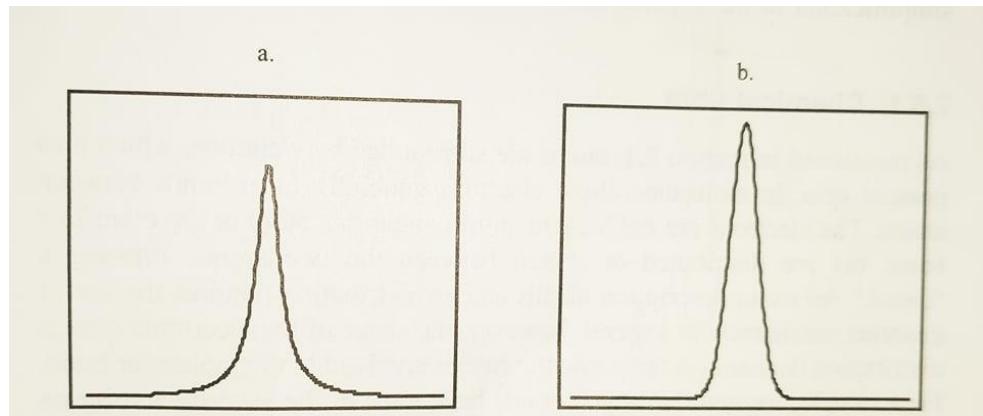
Slika 6:  $^1H$  spektar vode. a) Faza ispravljena. Levo: Režim apsorpcije i desno: režim disperzije.

b) Faza nije ispravljena. Spektri su mešavine apsorpcije i disperzije. Na ordinati se nalaze vrednosti frekvencija, dok se na apscisi nalaze vrednosti intenziteta amplitude na sva četiri grafika.

Postoje tri veličine MR apsorpcionog spektra od posebnog interesa: *integrirano područje*, *polozaj (rezonantna frekvencija)* i *širina (puna širina na pola maksimalne visine)* svakog

*rezonantnog pika.* Oblast pika je proporcionalna broju spinova koji proizvode signal. Iako postoji nekoliko faktora koji su konstantni oni su teško merljivi, pa je tipičan pristup analiziranja odnosa površina pikova između rezonancija unutar spektra. Položaj pika se koristi za identifikaciju vrste spina i njegovo posebno molekularno okruženje. Interakcije koje su odgovorne za položaj određenog pika obično su konstantne sa vremenom odnosno vremenski nezavisne, ali postoje slučajevi i kada su vremenski promenljive.

Tumačenje širine pika najtačnije se vrši određivanjem oblika spektralnog pika. Većina MR spektara tkiva su kombinacije dva oblika linija. Jedan je *Lorencijan*, oblik koji se primećuje kada su spinovi u jednoj molekularnoj sredini i brzo se prevrću, obično mali molekuli (Slika 7 a)). Lorencijan oblici linija imaju svojstvo da je širina linije (pola širine na pola najveće visine) jednak obrnuto proporcionalno ukupnom vremenu poprečne relaksacije T2. Lorencijan oblici linija imaju veoma široke osnove ili "krila", koja značajno doprinose celokupnoj integrisanoj oblasti za rezonanciju. Drugi oblik linije je *Gausijan* i primećuje se kada spinovi u više okruženja, koja su slična, jednak doprinose rezonanciji (Slika 7 b)). Analiza oblika linije često se koristi za identifikaciju količine tkiva, odnosno da li spin dolazi iz jedne vrste tkiva ili više vrsta. Formule i odnosi za oba oblika linija i njihove odgovarajuće funkcije u vremenskom domenu navedene su u Tabeli 3.



Slika 7: *Oblici linija u režimu apsorpcije. Krive se iscrtavaju pod pretpostavkom da su jednake maksimalne visine, niti su umanjene za jedinicu površine: a) Lorencijan oblik linije b) Gausijan oblik linije. Na ordinati ova dva grafika nalaze se vrednosti frekvencija dok se na apscisi nalaze vrednosti intenziteta amplitude.*

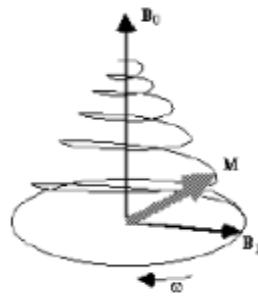
	<b>Lorencijan</b>	<b>Gausijan</b>
<b>Vremenski domen</b>	$\exp\left(-\frac{t}{T_2}\right)(\cos\omega_0 t + i\sin\omega_0 t)$	$\exp(-t^2/T_d^2)(\cos\omega_0 t + i\sin\omega_0 t)$
<b>Frekventni domen</b> Širina linije ( $h_{max}$ ), Hz		$\frac{\sqrt{\ln 2}}{\pi T_d}$
<b>Apsorpcija frekventnog domena</b>	$\frac{h_{max}}{\pi} \frac{i(\omega - \omega_0)/\pi}{(h_{max})^2 + (\omega - \omega_0)^2}$	$\frac{\sqrt{\ln 2} * \exp[-((\omega - \omega_0)/h_{max})^2]}{\sqrt{\pi}}$
<b>Disperzija frekventnog domena</b>	$\frac{i(\omega - \omega_0)/\pi}{(h_{max})^2 + (\omega - \omega_0)^2}$	-
<b>Veličina domena frekvencije</b>	$\frac{1}{\pi^* \sqrt{(h_{max})^2 + (\omega - \omega_0)^2}}$	-

Tabela 3: Linijski oblik funkcija

## Relaksacija

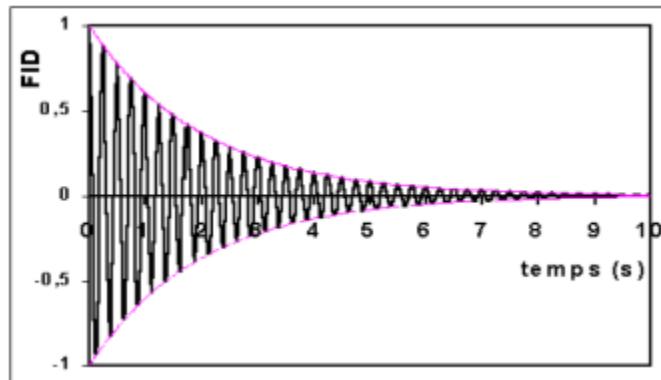
Do sada je opisan proces apsorpcije rezonance za pobuđivanje spinova. Jednaki značaj u MR je koncept relaksacije odnosno otpuštanja. Relaksacija je proces kojim spinovi oslobođaju ovu energiju pobude i vraćaju se u prvobitnu konfiguraciju. Dok pojedinačni spin apsorbuje energiju tokom pobude, vremena relaksacije se mere za celu kolekciju spinova i predstavljaju statistička ili prosečna merenja. Vreme relaksacije se meri za tkivo kao masovni uzorak, a ne za pojedinačne molekule unutar organa. Koriste se dve mere relaksacije T1 i T2, ali obe opisuju prenos energije eksitovanog spina. Razlike u vremenu relaksacije između tkiva prvenstveno su odgovorne za kontrast u magnetno rezonantnom imidžingu. Međutim, relaksacija u MR spektroskopiji komplikuje kvantitativnu analizu spektara radi dobijanja koncentracija metabolita u tkivu. Istovremeno, analiza vremena relaksacije može pružiti koristan uvid u molekularno okruženje spinova. razlike u vremenu relaksacije se takođe mogu koristiti za selektivno potiskivanje signala radi pojednostavljanja spektra. [2]

Pri prestanku delovanja RF impulsa ceo sistem se vraća u stanje ravnoteže odnosno dolazi do relaksacije. Longitudinalna magnetizacija se polako oporavlja, a novonastala transferzalna magnetizacija opada. Vektori longitudinalne i transferzalne magnetizacije se sabiraju. Ukupan vektor dobijen na ovaj način je od izuzetnog značaja jer predstavlja totalni magnetni moment tkiva u celini i može da se koristi za posmatranje procesa relaksacije umesto posmatranja pojedinačnih vektora longitudinalne i transferzalne magnetizacije. Celokupan sistem vrši precesiono kretanje, te ukupan vektor magnetizacije ima spiralno kretanje kada menja pravac od transferzalnog do longitudinalnog (Slika 8).



Slika 8: Grafički prikaz spiralnog kretanja vektora ukupne magnetizacije

Promeljivo magnetno polje indukuje električnu struju, koja predstavlja NMR signal. Pomoću prijemnog kalema dobija se NMR signal. Ovakav signal se naziva SIR signalom (Slika 9) (Free Induction Decay - "slobodno/free" zbog toga što nije pod uticajem RF signala, "indukcioni/induction" indukuje se struja u zatvorenom kalemu zbog postojanja promenljivog magnetnog polja i "raspad/decay" jer se intenzitet signala smanjuje s vremenom). Intenzitet signala je najveći odmah nakon gašenja RF impulsa, a potom se smanjuje, dok mu je frekvencija konstantna. [10]



Slika 9: SIR - slobodan indukcioni raspad (FID). Intenzitet najveći neposredno po gašenju RF impulsa, a zatim se smanjuje, dok mu je frekvencija konstatna.

## **Spektroskopija magnetnom rezonancom**

MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) je tehnika koja omogućava neinvazivnu hemijsku analizu tkiva koristeći standardni MR sistem sa jakim magnetnim poljem. Uglavnom je spektroskopija dostupna na većini MR skenera u kliničkoj upotrebi. Ona se primenjuje i za istraživačke radove i kao klinički alat za otkrivanje vidljivih ili nevidljivih abnormalnosti. Za upravljanje MRS-om prilikom terapije pacijenta zahteva se stručnost u dve oblasti: uspešno izvođenje pregleda pacijenata MRS-om i precizno tumačenje MR - spektra pacijenata. Prvi zahtev očekuje poznavanje tehničkih pitanja, koja utiču na prikupljanje i obradu spektralnih podataka; pod drugim zahtevom se podrazumeva poznavanje metabolita uočenih u normalnim i abnormalnim tkivima. Brojni pregledi su odrađeni na zdravim tkivima i koriste se kao referentne vrednosti. Obrada podataka podrazumeva zapravo poređenje datog spektra sa nekim referentnim iz baze podataka. MR spektroskopskim istraživanjima godinama su ispitivana različita jezgra ( $^1H$ ,  $^{31}P$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}N$ ,  $^{23}Na$ ) i organi sa različitim jačinama magnetnog polja (1.5, 2, 4 i 7T). U početku MRS se nije toliko koristila jer nije imala dovoljnu osetljivost, ali dolaskom skenera sa magnetnim poljem velike snage (3T) počinje evolucija MRS-a. Unapredili su se kalemi, poboljšao dizajn RF impulsa kao i osetljost. Te se *in vivo* MRS tehnika počela mnogo češće primenjivati u medicini. Najčešće se vrši spektroskopija protonске rezonancije ( $^1H$  MRS) u mozgu, ali se može koristiti za otkrivanje, lokalizaciju, postavljanje procena agresivnosti tumora i odgovor tumora, procena karcinoma dojke, prostate, jetre i drugih.  $^1H$  MRS je najčešći izbor jer je visoka osetljivost MRS-a na ovo jezgro, takođe je pristupačan i u velikim količinama u raznim metabolitima. Za razliku od MRI (Magnetic Resonance Imaging), MRS obično ne proizvodi snažne signale vode i masti, koji obično znaju biti od interesa. Prilikom MRS aplikacije važniji su manji signali, koji potiču iz metabolita. Obzirom da je signal preslab, potrebno je da magnetno polje bude odgovarajuće jačine. [3]

Spektroskopija dozvoljava otkrivanje molekula u intracelularnim i infracelularnim ćelijskim prostorima. Dobijeni spektri pružaju detaljne dokaze o metaboličkom tragu i promene istog te se MRS može koristiti u nadziranju metaboličkih varijacija usled poremećaja kao i za procenu efikasnosti lečenja.

## **MRS terminologija**

Osnovna terminologija MR spektroskopije će detaljnije biti objašnjena u ovom poglavlju.

**Apsorpcioni spektar** - Ovo je pozitivno definisan ili realan deo kompleksnog spektra

**Apodizacija** - Množenje dobijenog slobodnog indukcionog raspada (SIR) u malo promenljivoj funkciji, kao što je eksponencijalno raspadajuća funkcija ili Gausova. Apodizacija može pomoći u smanjenju šuma pri kraju SIR-a. Ovaj postupak može izazvati širenje pika.

**Disperzionalni spektar** - Ovo je imaginarni deo kompleksnog spektra.

**Vrtložne struje** - Impulsi gradijenta polja mogu stvarati struje u magnetnoj strukturi, što može dovesti do stvaranja dodatnog magnetnog polja  $B_0$ . Vrtložne struje nultog reda mogu proizvesti fazne pomake koji zavise od frekvencije, dok vrtložne struje prvog reda mogu uzrokovati defazovanje spina što dovodi do smanjenja SNR-a. Baš kao i magnetne nehomogenosti, ove struje mogu izazvati izobličenje oblika pika i otežati tumačenje spektralnih veličina.

**J-sprega (J-Coupling)** - Magnetno polje jednog jezgra može uticati na spoljašnje magnetno polje, koje detektuje susedno jezgro. Ova činjenica potiče od vezivanja elektrona, koji se dele između dva spregnuta jezgra. Ovo uzrokuje da se spektar, koji sadrži rezonancu spregnutog jezgra podeli u dve linije; na isti način, može se videti dublet dva pika (npr. laktatni dublet). Konstanta sprezanja objašnjava razliku u frekvenciji između dva pika.

**Faziranje** - Kad god početna faza SIR-a nije nula, realni i imaginarni delovi kompleksnog spektra sadrže mešavine spektra apsorpcionog i disperzionog moda. Fazovanje je proces kojim se spektar sortira u realni i imaginarni spektar pa se dobija:

$$Absorption(\omega) = Real(\omega) \cos(\theta) + Imaginary(\omega) \sin(\theta)$$

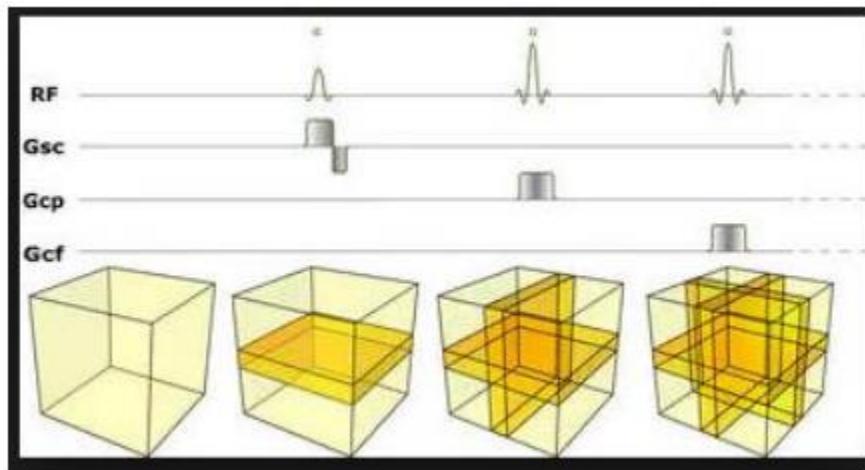
$$Dispersion(\omega) = Imaginary(\omega) \cos(\theta) + Real(\omega) \sin(\theta)$$

**Shimming** - Shimming reguliše rezoluciju signala pomoću poboljšanja homogenosti magnetnog polja. Pikovi u MRS spektru su veoma uski, u pogledu pune širine na pola maksimuma mogu biti samo 1Hz ili čak manje. Da bi se dobili spektri sa ovom rezolucijom, magnetno polje bi trebalo da bude veoma homogeno. Korisnici moraju da okruže objekat setom podložnih namotaja. Ovi kalemovi proizvode malo magnetno polje sa specifičnim prostornim profilom, koji se može primeniti da poništi nehomogenosti u glavnom magnetnom polju. [3]

### Akvizacione metode nastanka MR spektra

Prilikom snimanja spektra postoji glavni superprovodni magnet, koji je izvor primjenjenog spoljašnjeg magnetnog polja  $B_0$  i gradijentni kalemovi. Uloga gradijentnih kalemova je generisanje gradijenata magnetnog polja u tri pravca -  $G_x, G_y, G_z$ , (Slika 10) koji su potrebni za odabir zapremine od interesa (VOI - Volume of Interest) iz koje će se analizirati dobijeni signal. Gradijenti polja imaju vrednosti jačine u opsegu 10-50 mT/m sa vremenom promene reda ms.

Samo signal, koji je potekao iz voksla nastalog presekom slajseva iz ova tri pravca biva analiziran.



Slika 10: Prikaz selektivnih ravnih generisanih gradijentima magnetnog polja u X, Y i Z pravcu.  
Presekom ove tri ravnije postiže se odabir zapremine od interesa, čiji će signal biti dalje analiziran.

Razlikuju sve dve osnovne i najčešće korištene metode za dobijanje MR spektroskopskih spektara u odnosu na odabir odgovarajuće zapremine od interesa:

1. **SVS** (Single Voxel Spectroscopy)

Spektar se dobija iz pojedinačno odabrane zapremine tkiva (voxela). Spektar dobijen na ovaj način ima bolji "signal-to-noise" odnos. Omogućava se pozicioniranje voksla dalje od struktura koje bi mogle da uzrokuju promenljive. Vreme trajanja snimanja je kratko (3-5min). Ovako malom zapreminom se postiže dobra homogenost magnetnog polja unutar voksla.

2. **MVS** (Multi-Voxel Spectroscopy ili CSI Chemical Shift Imaging)

Metoda pruža mogućnost zahvata mnogo veće regije od interesa, pa se time uklanja mogućnost od postojanja greške uzorkovanja. Ovim se dobija slabljenje "signal-to-noise" odnosa i duže vreme akvizicije. [10]

Sekvence koje se koriste za dobijanje spektra kod obe navedene metode su sledeće:

- Point Resolved Excitation Spin - echo Sequence (PRESS) - echo se dobija primenom impulsa od  $90^\circ$ , koji se prati sa dva uzastopna pulsa od  $180^\circ$ .
- Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM) - echo je dobijen primenom tri uzastopna impulsa od  $90^\circ$ . [10]

### Vreme eha (TE) i vreme ponavljanja (TR)

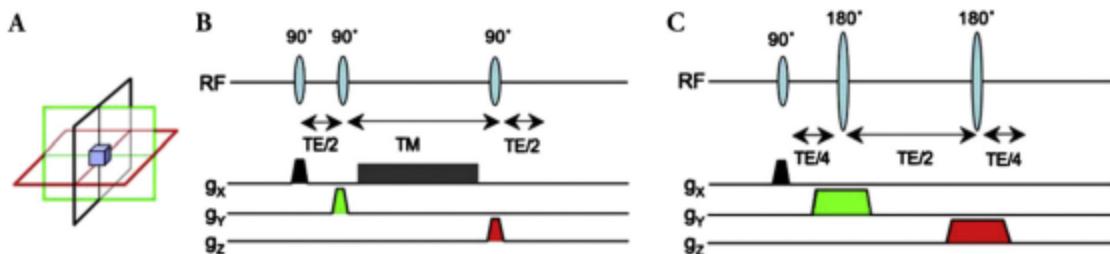
Na izgled spektra uticaj imaju akvizicioni parametri, T1, T2 i T2\* relaksacije. Parametri od najvećeg značaja za nastanak MR spektra je TE (Echo Time), koje predstavlja vreme u toku kog se rezultujuća magnetizacija nalazi u transferzalnoj ravni između dejstva eksitacionog RF impulsa i očitavanja signala. U toku ovog vremena dešava se relaksacija magnetizacije, koja je potekla od pojedinih metabolita i koja se odvija brzinom vezanom za T2 relaksaciono vreme svakog metabolita. MR spektroskopske metode se još mogu podeliti i na sledeći način:

- Metode dugog TE vremena ( $TE > 135\text{ms}$ ) - lakše za korišćenje u kliničkoj praksi, broj detektovanih pikova smanjen (tri pika) čime se dobija nedvosmisleno razdvajanje pikova što olakšava njihovu identifikaciju. Manje su osetljive na nesavršenosti hardvera.
- Metode kratkog TE vremena (TE oko  $35\text{ms}$ ) omogućavaju detekciju većeg broja metabolita i poseduje bolji "signal-to-noise" odnos.

Ostali akvizicioni parametri, koji mogu imati uticaja na izgled MR spektra su vreme ponavljanja (TR) i vreme mešanja (TM) koje predstavlja vreme kašnjenja između primene drugog i trećeg  $90^\circ$  RF pulsa kod STEAM sekvenце. [5]

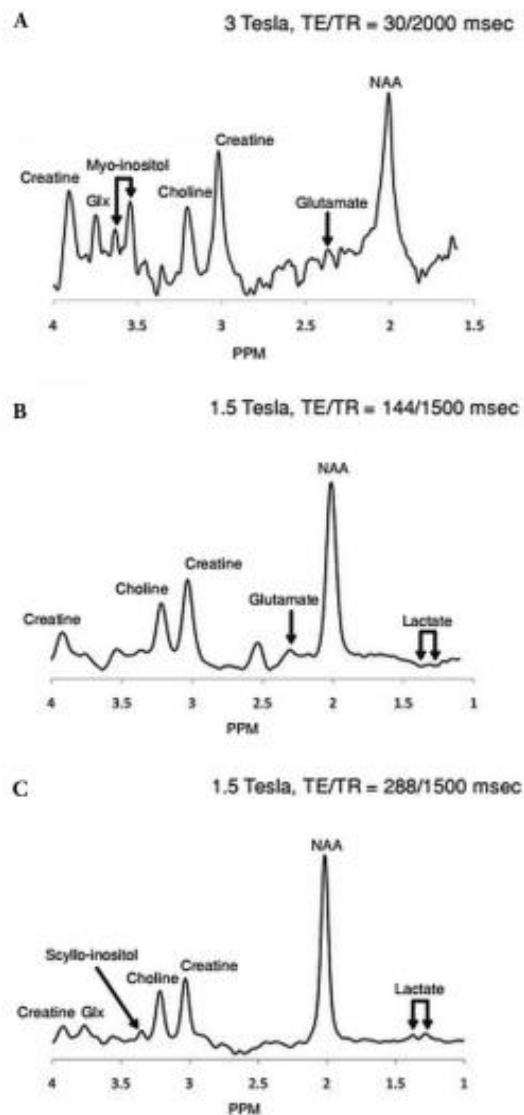
### Osнове MRS-a

Uobičajeno, MRS postupak se započinje prikupljanjem MR slika kako bi se one koristile kao vodič za označavanje regije tkiva u kojoj korisnik treba da proceni spektar. U spektroskopiji Single Voxel Spectroscopy (SVS), jedan voxel (zapremina tkiva) se nalazi u tumoru ili na određenom području gde metabolizam može biti oštećen kao rezultat bolesti pacijenta. Druga tehnika MR spektroskopije je spektroskopsko snimanje magnetnom rezonanciom (MRSI), takođe poznato kao slikanje hemijskog pomeranja. U ovoj metodi, velika zapremina podeljena na nekoliko manjih voksela je odabrana da bi se obezbedila mogućnost simultanog sagledavanja svih spektara. Ova tehnika je stvar izvora pri određivanju prostorne raspodele metabolita. Signal vode je mnogo veći od signala metabolita. Rutinski za suzbijanje signala vode koriste se tehnike kao što su potiskivanje vode selektivnim potiskivanjem ili suzbijanje vode pojačane efektima T1. Takođe, trebalo bi pribaviti spektar bez suzbijanja vode, jer može biti od koristi za kvantifikaciju ili korekcije, kao što su korekcije linijskog oblika.



Slika 11: A: *gradijenti lokalizacije i tehnika lokalizacije SVS*; B: *STEAM sekvenca*; C: *PRESS sekvenca*. (*PRESS* - spektroskopija sa rešenom tačkom; *RF* - radio frekvencija; *STEAM* - režim sticanja simultanog eha; *SVS* - Single Voxel Spectroscopy; *TE* - vreme eha; *TM* - vreme mešanja)

Rutinske SVS tehnike, koje se najčešće primenjuju  $^1H$  MRS poznate su kao spektroskopija sa rezolucijom u tačkama (PRESS) i način sticanja stimulisanog eha (STEAM). Osnovna razlika između ove dve impulsne sekvence prikazana je na slici 11. U obe sekvene, svaki impuls praćen je X, Y i Z gradijentom, koji se koristi za odabir određenog preseka. Menjanjem vremenskih intervala između impulsa može se promeniti vreme eha (TE). Duži TE dovodi do smanjenja signala kao rezultat relaksacije T2, što dovodi do promene faze signala multipleta zbog J-sprege (Slika 12). Za kvantitativna merenja, obično se izvode i kratko TE i dugo vreme ponavljanja kako bi obezbedili echo sa manjim gubitkom signala iz T2 i T1 otežanja. Merenja sa dužim TE primenjuju se da bi se postigao spektar sa malim brojem rezonancija (često singlet) koji se lako tumači. Obično se koristi TE 135-144ms, jer to dovodi do stvaranja spektra u kome je dublet signal laktoze sa konstantnom J-sprege od skoro 7Hz, koji ima potpuno obrnut raspored TE i dugog vremena ponavljanja (TR). [3]



Slika 12: MRS spektri mozga u tri različita vremena eha.

(A) 3T, TE=30ms i TR=2000ms

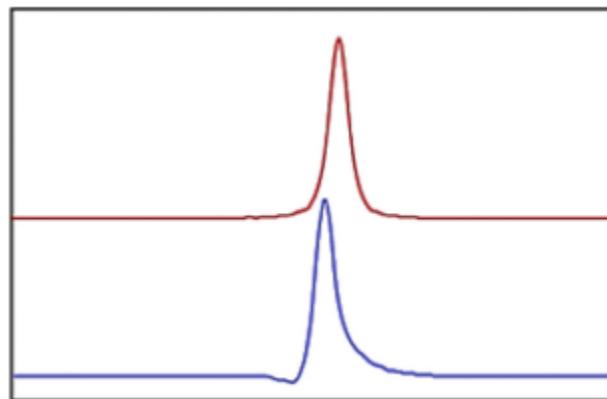
(B) 1,5T, TE=144ms i TR=1500ms

(C) 1,5T, TE=288msi TR=1500ms.

U MRS, gradijenti za kodiranje faze mogu se primeniti u sve tri dimenzije na uzorak k-prostora da bi se izabrala zapremina koja liči na metode kao što je MRI. Obično, ovi gradijenti za kodiranje faze se izvršavaju nakon impulsa pobuđivanja radio frekvencije u kombinaciji sa gradijentom selekcije preseka. U MRSI-u se potpuno dobijaju spektri čitavih volumena, a mapa prostorne distribucije različitih metabolita može se dati u jednoj proceduri. Moguće je i da postoji sekvenca za obezbeđivanje višestrukih eha, što je poznato kao turbo spektroskopsko

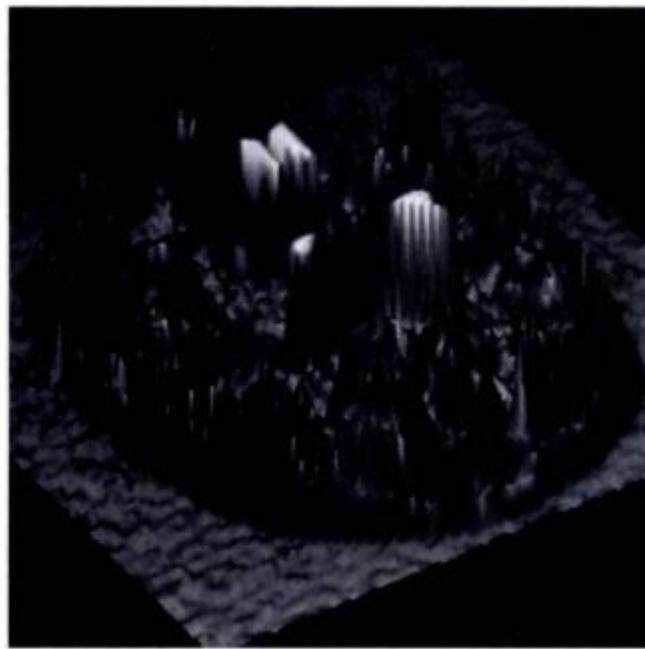
snimanje. Druge brze MRSI tehnike za prostorno kodiranje koriste različite jačine gradijenta tokom prikupljanja podataka ili se izvode u naprednim tehnikama paralelnog spektroskopskog snimanja. Ove brze tehnike su veoma korisne za 3D MRSI.

Osnovni nedostatak MRSI je pojava krvarenja voksla. Ovaj termin se koristi kada je spektar određene zapremine kontaminiran signalom susednih zapremina. Susedni signali sa pozitivnim ili negativnim intenzitetom proističu iz oblika funkcije širenja tačke, što je opet posledica ograničene veličine matrice koja je definisana u MRSI. Uticaj signala potiče od susednih zapremina i može se smanjiti korišćenjem nekih specijalnih filtera pre Furijeove transformacije (FT) u prostornom domenu, ali to može povećati veličinu voksla. Obično je SVS poželjniji izbor, dok je potrebna precizna kvantifikacija, a MRSI se koristi za pružanje vizije prostornih distribucija. Treba da postoji naknadna obrada SVS spektra da bi se dobili rezultati, koji se mogu interpretirati. Tipična tehnika postprocesiranja nule i faziranje. Ova obrada uglavnom liči na naknadnu obradu NMR podataka. Postoje neke promenljive koje treba izbegavati korišćenjem ovih tehnika naknadne obrade. Na primer, prebacivanje gradijenta može dovesti do vremenskih i prostorno zavisnih promenljivih vrtložne struje. Takve promenljive se mogu umanjiti pomoću referentnog vodenog signala, koji se može proizvesti bez potiskivanja vode, pomoću iste sekvence i iz iste zapremine interesa. Ova korekcija, poznata kao korekcija vrtložne struje, prva je metoda postprocesiranja, koja dovodi do korekcija linijskih oblika. Međutim, vrtložne struje se smanjuju u nekim MR skenerima, što rezultira smanjenjem značajem korekcije linijskog oblika (Slika 13). Kod MRSI se prvo vrši primena filtera (Hamming, Haning), a zatim se primenjuje FT u prostornom domenu. Nakon toga, SVS informacije se analiziraju kako bi se stvorili MR spektri, a prostorna distribucija metabolita može se prikazati na spektralnoj karti. [3]



Slika 13: Plava linija predstavlja singl voksel vode bez korekcije vrtložnih struja (1.5T, TE 35ms), dok crvena linija predstavlja signal vode sa korekcijom vrtložnih struja. Na ordinatama ovih grafika nalaze se vrednosti frekvencija dok se na apscisi nalaze vrednosti intenziteta amplitudе.

### MR spektroskopija i imidžing - paralela

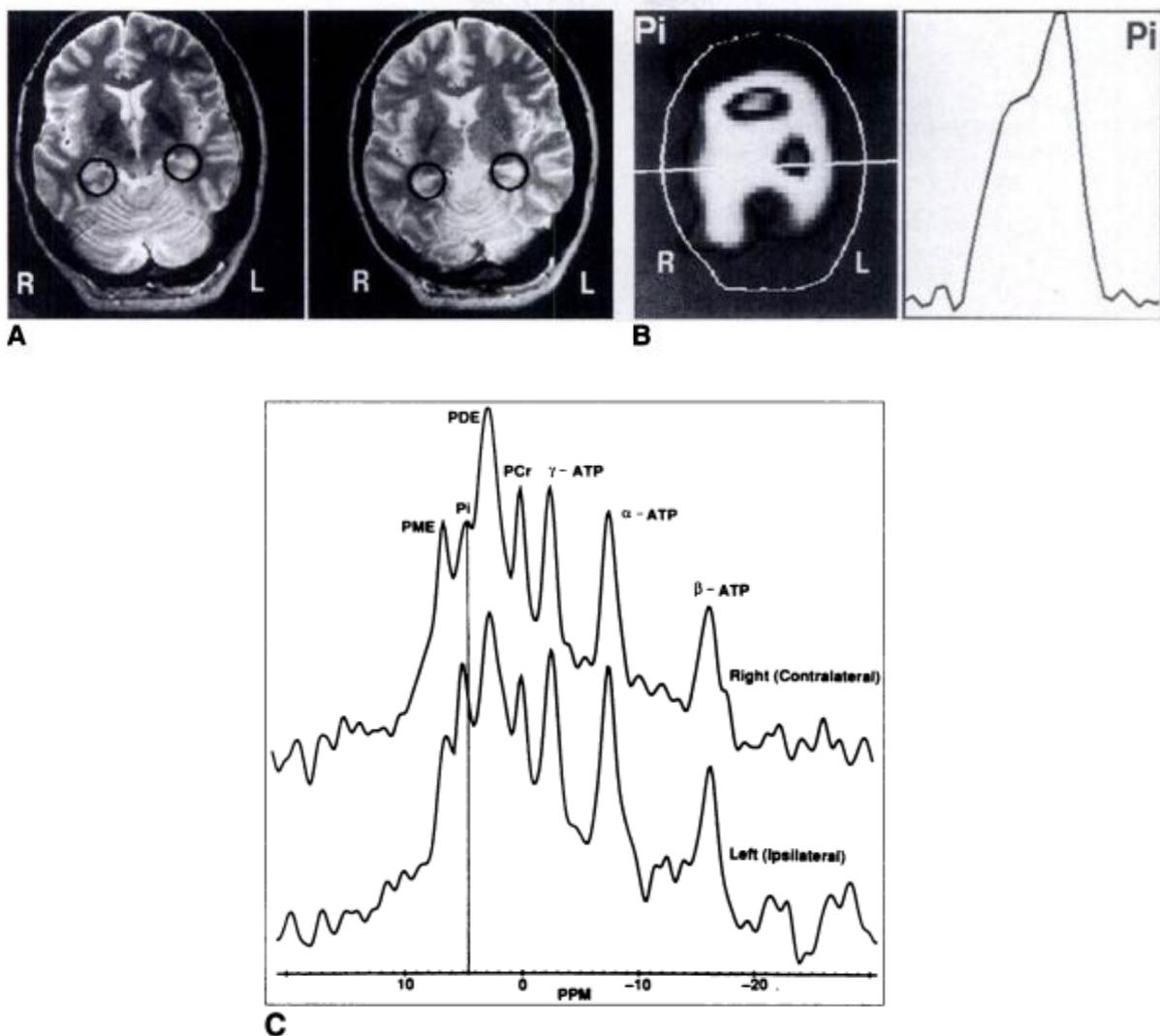


Slika 14: *MR slika se može predstaviti kao dvodimenzionalni spektroskopski dijagram intenziteta protona kao funkcija položaja kao što je ilustrovano na ovoj T2-otežanoj slici*

Fizika koja stoji iza MR spektroskopije i MR imidžinga je suštinski ista. Osnovna fizika koju su otkrili Bloh i Purcell primenjuje se bez obzira da li neko želi da dobije rezonantni signal iz jezgra vode, N-acetil asparatata (NAA) ili fosfokreatina (PCr). Generalno, *in vivo* MR spektroskopija dobija rezonantne signale od molekula u tkivu i ćelijama, dok *in vivo* MR imidžing dobija rezonantne signale ograničene na intracelularnu i ekstracelularnu tečnost (najčešće vodu) i lipide. Signali iz MR "eksperimenata" mogu biti prikazani ili kao signali funkcija frekvencije (spektra) ili konvertovani iz intenziteta signala rezonantne linije u vrednosti sive skale. Podaci o MR imidžingu dobijeni u kliničkim studijama mogu stoga biti predstavljeni kao spektralni dijagram (Slika 14) ili kao slika. Isto tako, MR spektroskopski podaci mogu biti prikazani u sivoj skali ili u skali boji da bi se proizvela slika spektroskopskog ili hemijskog pomeranja, kao u studiji na pacijentu sa epilepsijom (Slika 15). [7]

Bilo da se detektuje voda (MR slika) ili biohemijska jedinjenja u telu (spektroskopija), prostorna lokalizacija se postiže gradijentima magnetnog polja. Potrebni su gradijenti za snimanje lokalizacije sive i bele materije u mozgu ili za otkrivanje prisustva NAA putem spektroskopskih impulsnih sekvenci. *Razlika je u vremenu primene gradijenta.* MR snimanje koristi gradijente tokom očitavanja ili aktivizacije dela impulsne sekvence da bi se izvršila prostorna lokalizacija. S druge strane, MR spektroskopija ne primenjuje gradijent tokom perioda

aktivizacije da bi sačuvala frekvencijske informacije (rezolucija hemijskog pomaka) u spektru tako što ima homogeno magnetno polje kroz željenu oblast. [8]



Slika 15: (A) MR spektroskopska slika dobijena na 2T pacijenta sa epilepsijom temporalnog režnja sa fokusom levog hipokampusa. Dve T2-otežane aksijalne MR slike preseka, koji prostorno odgovaraju predelu debljine 1,7cm prikazani na MR spektroskopskoj slici (B). Može se primetiti pojačan signal u levom hipokampusu. Spektroskopski spektar snimanja pojedinačnih sfernih efektivnih voksela ( $25\text{cm}^2$ ) ekstrahovan je iz levog u desno područje hipokampusne regije, označen tamnim krugovima. (B) Mapa metabolita neorganskog fosfora (Pi) sa obrisom lobanje i linijom profila desno-levo hipokampalnog regiona. Profil pokazuje povećan Pi u levom epileptogenom fokusu. (C) Levi (ipsilateralni) i desni (kontralateralni) spektri iz hipokampalnog regiona pokazuju povećan pH (pomeranje Pi pika uлево), povećan Pi integral i smanjeni fosfomonoestri (PME) integral u interiktalnom ipsilateralnom fokusu. Na apscisi ovih grafika nalaze se vrednosti intenziteta amplitude signala.

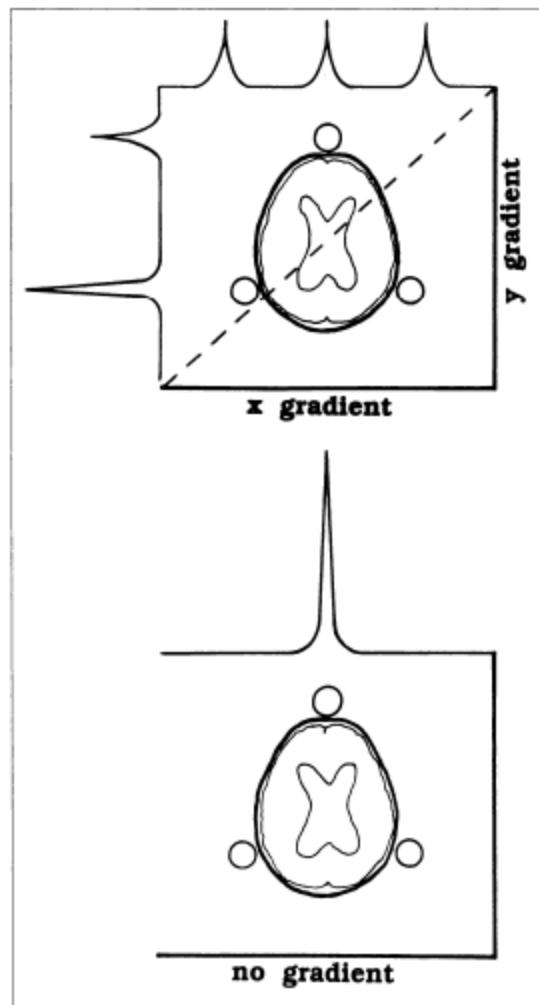
## **Detektibilni molekuli MR spektroskopijom**

MR signal, koji se može detektovati iz elemenata zapremine, ili voksela, direktno je proporcionalan koncentraciji jezgara. Koncentrovani hemijski molekuli kao što je voda od 55,5 mmol po gramu mogu se detektovati MR imidžingom korišćenjem voksela od oko  $1mm^2$  do  $5mm^2$ . Međutim, koncentracije biohemijskih molekula kao što su NAA ili PCr u ljudskom mozgu su reda  $1,5 \cdot 10^{-2}$  i  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol po gramu tkiva, retrospektivno. Zbog niske koncentracije biohemijskih molekula u telu, potrebna je veća homogena površina od oko 1 do 27  $cm^2$  ili veća za otkrivanje signala u kliničkoj MR spektroskopiji. Molekule sa koncentracijom ispod  $1 \cdot 10^{-5}$  mmol po gramu je skoro nemoguće otkriti pomoću MR spektroskopije na kliničkim skenerima u razumnom vremenu. [3]

Iako visoka koncentracija vode u biološkom sistemu olakšava stvaranje slike, ona deluje protiv sticanja protonskih spektroskopskih podataka. Rezonancija vode mora biti potisnuta da bi se jednostavno otkrile milimolarne koncentracije drugih molekula. Najčešći metod je kroz sekvencu impulsa izabranog hemijskog pomeranja (CHESS), iako se koriste i druge tehnike. Za rezonanciju nepotisnute vode bilo bi potrebno više od 111100 bita za digitalizaciju u poređenju sa oko 4 bita za NAA rezonanciju. (Potrebno je najmanje 4 bita da bi se definisao pik rezonancije). Standardna MR jedinica za snimanje ima 16-bitni digitalizator signala odnosno 32768 dostupnih bitova za digitalizaciju signala; nepotisnuti signal vode ispunio bi čitavih 16 bita, dok bi rezonancija od interesa poput NAA ispunila samo 1 bit i bila bi neotkrivena. Potiskivanje vode omogućava preciznu digitalizaciju bioloških rezonancija. Iako treba pokušavati da se postigne najbolja moguća supresija vode, ne treba postići 100% potiskivanje vode da bi se dobili interpretativni spektri. Konačni odnos spektralnog intenziteta od 100:1 vode prema metabolitima od interesa će u većini slučajeva biti dovoljna.

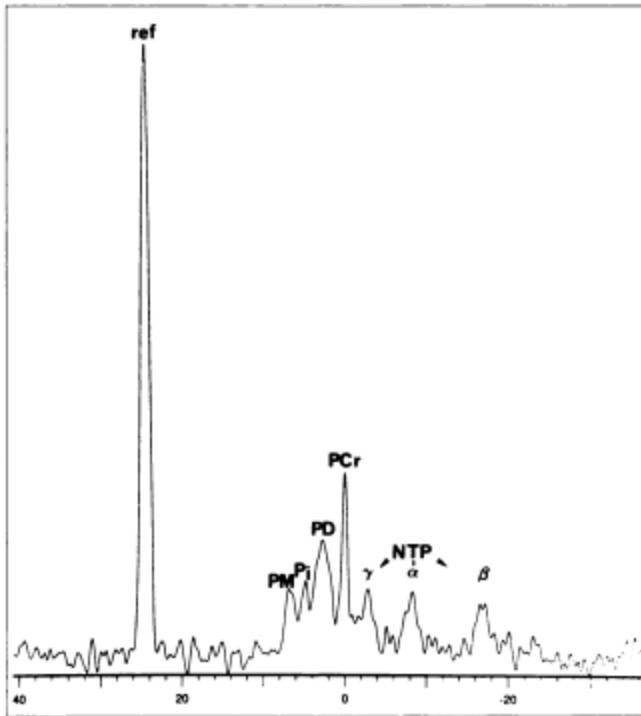
NAA, kreatin/fosfokreatin (Cr/PCr), holin (Cho), glukoza (Glu), mio-inozitol (ml ili mlns), laktat (Lac), alanin (Ala), glutamat i glutamin (Glx), citrat i etanol su najčešći biohemijski molekuli, kojima su dodeljene rezonantne linije u ljudskim protonskim MR spektroskopskim studijama. [6]

MR spektroskopija može otkriti druga jezgra u jedinjenjima od biološkog interesa, poput fosfora-31 za PCr ili ugljenika-13 za glikogen. Za MR spektroskopiju drugi jezgara nije potrebno koristiti tehnike suzbijanja vode. Međutim, i jezgra nisu tako osjetljiva na detekciju kao  $^1H$ . Kada se uzrokuje ekvivalentan broj jezgara, fosfor je 0,066 osjetljiv kao vodonik, a ugljenik 0,016 puta. Ugljenik-13 je takođe samo 1,1% ukupnog prirodnog ugljenika, što dodatno smanjuje osjetljivost. Zbog niskih bioloških koncentracija i neosetljivih jezgara, mora se koristiti urednjavanje signala da bi se povećao odnos signal-šum (SNR) i veće oblasti od interesa (ROI) u MR spektroskopiji u poređenju sa kliničkim MR imidžingom.



Slika 16: Efekti homogenog magnetnog polja na rezonantne linije. Tri boćice koje sadrže istu supstancu daće više rezonantnih linija ako postoji linearna promena gradijenta u magnetnom polju (gore). Jedna linija ako se sve tri boćice nalaze u homogenom magnetnom polju (dole)

Da bi se dobila spektralna rezolucija, odnosno da bi se odvojili pojedinačni pikovi u spektru, potrebno je homogeno magnetno polje kroz voksel ili ROI. Ako, kao kod MR snimanja, gradijent postoji kroz oblast uzorka u pravcu x, pojaviće se tri linije u odnosu na lokacije boćica; ako bi gradijent opstao u pravcu y pojavile bi se dve linije (Slika 16). Kada se posmatra jedna oštra linija za tri boćice fosfornog jedinjenja, može se prepostaviti da je spoljašnje magnetno polje homogeno kroz oblast od interesa (Slika 16). Isti princip važi i za manje količine. Korišćenjem velikog ROI, potpuno opušteni spektar (to jest, onaj koji se dobija sa vremenom ponavljanja TR pet puta dužim od vremena uzdužne relaksacije T1 najsporije relaksirajućih elemenata) može se dobiti sa dobrim SNR-om za 10-12,5min (Slika 17).



Slika 17: Spektar sa maksimalnim TR kroz ljudski mozak blizu nivoa cetrum semiovale/corpus callosum, dobijen na 1,5T (TR=15s). Veliko rezonantno donje polje je vrhunac iz tri spoljne referentne boćice postavljene pored glave. Spektar je dobijen sa modifikovanom ISIS sekvencom. Na apscisi ovog spektra nalaze se vrednosti intenziteta amplitude signala.

ref - referentni pik

PM - fosfomonooestri

P1 - neorganski fosfat

PD - fosfodiestri

PCr - fosfokreatin

NTP - nukleotidni trifosfati

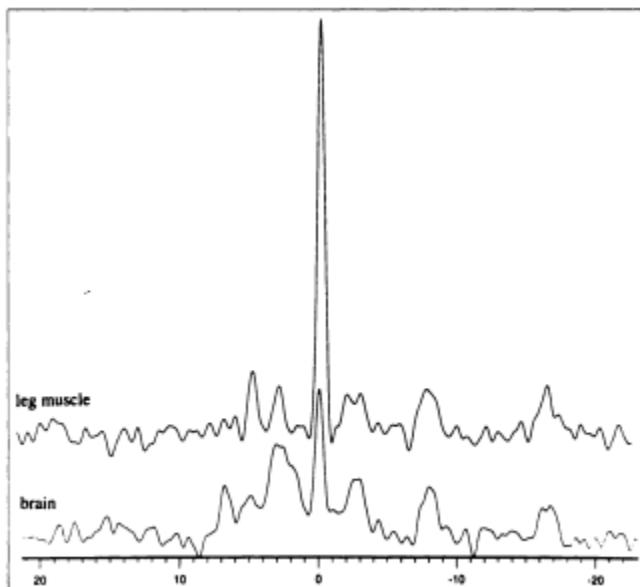
γ - gama fosfor od NTP

α - alfa fosfor od NTP

β - beta fosfor od NTP

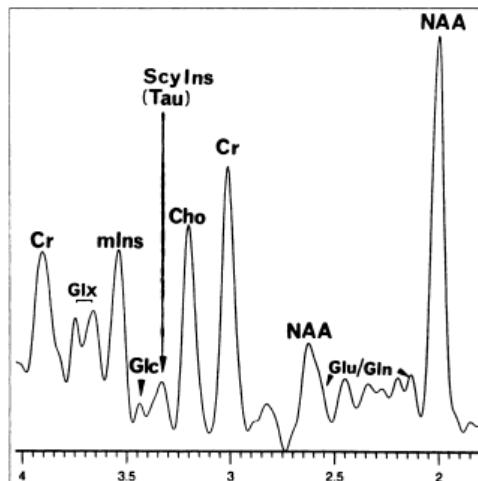
### Spektar dobijen MR spektroskopijom

Spektar je Furije-transformirana informacija dobijena iz studije MR spektroskopije. Predstavljen je kao niz pikova duž ose označenih u hercima (Hz) ili delovima na milion (ppm). ppm skala opisuje pomeranje u hercima od referentnog pika podeljeno sa frekvencijom pobude. Na primer, u spektru dobijenom na 1,5T i 25,86MHz, 25,86Hz je 1ppm. Donje polje od referentnog pika od 0-ppm su pozitivne vrednosti, a gornje polje su negativne vrednosti. Rane studije spektroskopije koristile su 85% fosforne kiseline kao hemijski referentni pomak, ali u biološkim sistemima, zbog svoje stabilnosti hemijskog pomeranja na fiziološkim pH vrednostima PCr je bio usvojen kao referenca 0ppm. Dakle, ppm skala omogućava lako poređenje podataka dobijenih pri različitim jačinama polja. Supstanca sa rezonancijom pri hemijskom pomaku od 2,0ppm će rezonirati pri 0,5T, 1,5T i 4,7T. Čitanje spektra na slici 14 s leva na desno, od donjeg polja ka gornjem polju, biološki uočene rezonancije su generalno kategorisane kao fosfomonooestri (PM ili PME), neogrančani fosfati (Pi), fosfodiesteri (PD ili PDE), fosfokreatin (PCr) i  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  atomi fosfora nukleotidnog trifosfatnog jedinjenja (NTP), prvenstveno adenosin trifosfat (ATP). Adenosin difosfat (ADP) je takođe prisutan u spektrima, ali jezgra fosfora imaju hemijske pomake slične onima kod  $\alpha$  i  $\gamma$  atoma fosfora NTP. Spektralni obrazac će se promeniti za različite organe. Na primer, PCr rezonancija je veća u mišićima nego u mozgu, a PM rezonancija se primećuje u mozgu, ali ne i u mišićima (Slika 18). PCr se ne primećuje u jetri. [5]

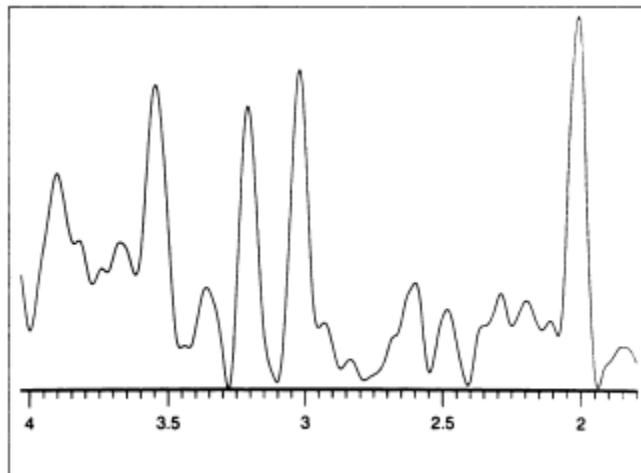


Slika 18: Spektri sa maksimalnim TR dobijeni na 1,5T (TR=15s) ljudske noge (gore) i ljudskog mozga (dole). Oba spektra se mogu kvantifikovati. Posebnu pažnju treba obratiti na odsustvo pika fosfomonooestra u mišićnom spektru i veću koncentraciju fosfokreatina u mišićnom spektru. Na apscisi ovog spektra nalaze se vrednosti intenziteta amplitud signalata.

Kao što je ranije napomenuto, dobijanje protonskih spektara je komplikovano potrebom da se prvo potisne voda, ali kada uspe, jedinjenje kao što su mio-inozitol (min ili ml), holin (Cho), kreatin i fosfokreatin (Cr/PCr), glutamat i glutamin (GLx) i N-acetilaspartat (NAA) se mogu rutinski posmatrati. Takođe se mogu uočiti alanin (Ala), laktat (Lac), glicin (Gly) i lipidi, u zavisnosti od bolesti i parametara akvizicije. U  $^1H$  spektrima, nulta referenca je trimetilsilik propionat (TSP) za jedinjenja rastvorljiva u vodi. Kako nema TSP *in vivo*, referenca sa poznatim hemijskim pomakom, poput NAA pri 2,0 ppm ili Cr/PCr pri 3,0 ppm, koristi se kao referenca za hemijski pomak. Slika 19 prikazuje dug TR, kratki TE (6000/20) protonski spektar normalnog ljudskog mozga snimljen u beloj masi (*centrum semiovale*). Spektri će varirati ne samo u zavisnosti od tkiva koje se proučava, već i od stanja bolesti. Slika 19 prikazuje primer praćenja progresije HIV infekcije u *centrum semiovale* pacijenta sa brojem CD4 manjim od 200. Spektar (slika 20) snimljena je pod istim parametrima samo za HIV negativnog dobrovoljca (Slika 19) pokazuje značajan pad NAA i niže Cr rezonance. Pored toga postoje lokalne razlike u koncentracijama metabolita u samim tkivima, kao što su varijacije u koncentraciji NAA i drugih biohemijskih molekula u normalnom ljudskom mozgu. Dakle, MR spektroskopija je izvanredan dijagnostički i istraživački alat zbog svoje sposobnosti da neinvanzivno detektuje biohemijske molekule i njihove promenljive koncentracije, koje su u korelaciji sa fiziološkim i patološkim procesima. [3]



Slika 19: Protonski spektar sa maksimalnim TR dobijen je na 1,5T od zdrave odrasle osobe na vokselu 27x27x20mm u vrentum semiovalu, i TR/TE od 6000/20 korišćenjem GE Medical Systems PROBE.S STEAM sekvence i obrađen pomoću PROBE PRO softvera. Protonске rezonance su od kreatina i fosfokreatina (Cr), glutamata (Glu) i glutamina (Gin) ili oboje (Glx), mio-inozitola (min), glukoze (Glc), scilo-inozitola/taurina (Scyins (Tau)), holin (Cho) i N-acetilaspartat (NAA). Amplitude i odnosi pikova glavne rezonance su NAA, 2,44; Cho, 1,03; Cr, 1,73; min, 1,30; NAA/Cr, 1,41; Cho/Cr, 0,59; Myo/Cr, 0,75; NAA/Cho, 2,38; Cr/Cho, 1,69; min/Cho, 1,26; (NAA/Cr + NAA/Cho). Na apscisi ovog spektra nalaze se vrednosti intenziteta amplitude signala



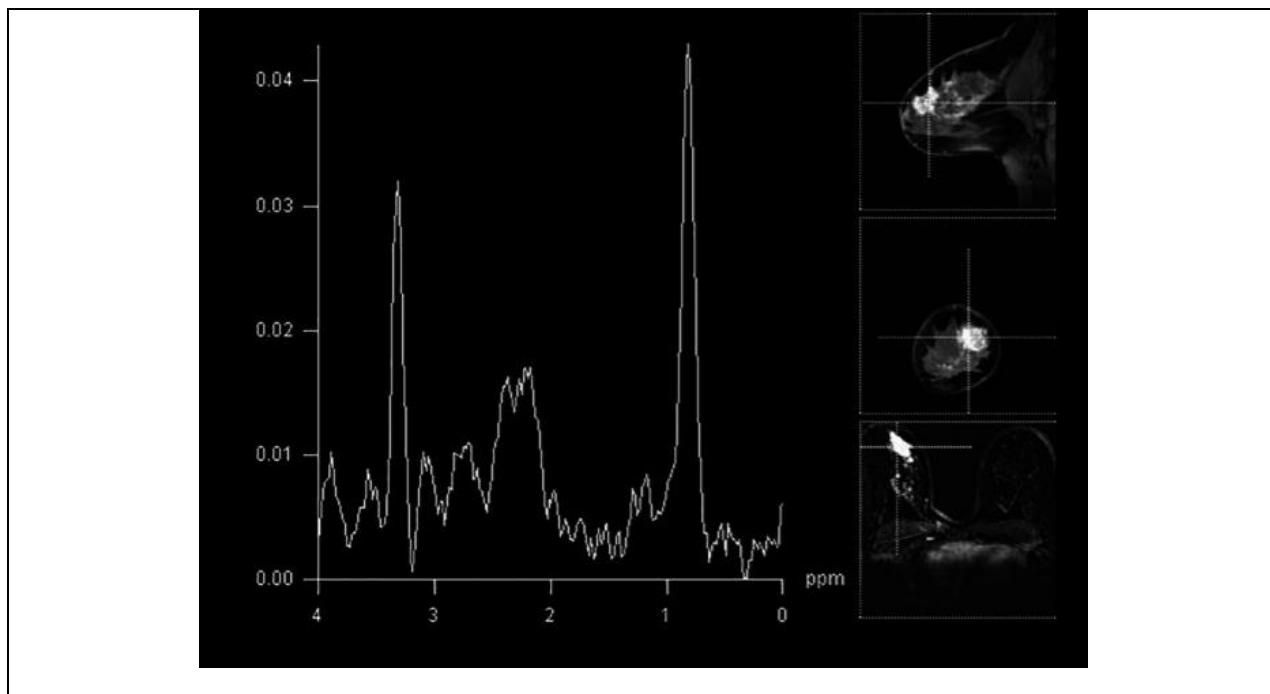
Slika 20: Spektar protona dobijen na 1,5T od HIV pozitivne odrasle osobe, broj CD4 ćelija manji od 200, na vokselu 27x27x20mm u centrum semiovalu i TR/TE od 6000/20 korišćenjem GE medicinskog sistema PROBE.S STEAM sekvence i obrađene pomoći PROBE\_PRO softvera. Posebno обратити пажњу на губитак NAA и Cr у poređenju са Cho и rezонанцијама на слици 16. Amplitude i odnosi pikova главне rezonанце су NAA, 1,38; Cho, 1,04; Cr, 1,15; min, 1,07; NAA/Cr, 1,19; Cho/Cr, 0,59; Mya/Cr, 0,93; NAA/Cho, 1,32; Cr/Cho, 1,10; min/Cho, 1,03; (NAA/Cr+NAA/Cho). На apscisi ovog spektra nalaze се вредности intenziteta amplitude signala

### Primer spektra dojke snimljen MR spektroskopijom

Što se tiče MR spektra dojke uglavnom se posmatra prisustvo tCho rezonance, koja može biti pokazatelj maligniteta lezije, na osnovu detekcije intracelulatnog fosfoholina u malignoj leziji dojke. Povišen pik holina (Cho) se pokazao kao dobar pokazatelj maligniteta lezije dojke (Slika 21). *In vivo*  $^1\text{H}$  MRS pokazuje najveću osetljivost i predstavlja metod izbora u većini studija o raku dojke. Može da otkrije metabolite, koji uključuju rezonancije lipida i jedinjenja koja sadrže holin, označene kao ukupni holin (tCho). Generalno, *in vivo*  $^1\text{H}$  MRS zahteva prethodni MR snimak dojke da bi se lokalizovao ROI tumora iz kojeg treba da se pribave MRS podaci. MR spektar se dobija bez i sa supresijom vode i masti. Spektri dobijeni sa potisnutom vodom daju signal iz tCho. Parametri izvedeni iz  $^1\text{H}$  MRS spektra dojke za karakterizaciju maligniteta raka dojke su odnos vode prema mastima (V/M) i tCho pik. Na tkivo dojke, koje je heterogeno po prirodi, utiču hormonske varijacije tokom različitih faza menstrualnog ciklusa. Proliferativna aktivnost se prirodno javlja u normalnom tkivu dojke tokom menstrualnog ciklusa te se sastav lipida u toku menstrualnog ciklusa menja. [9]

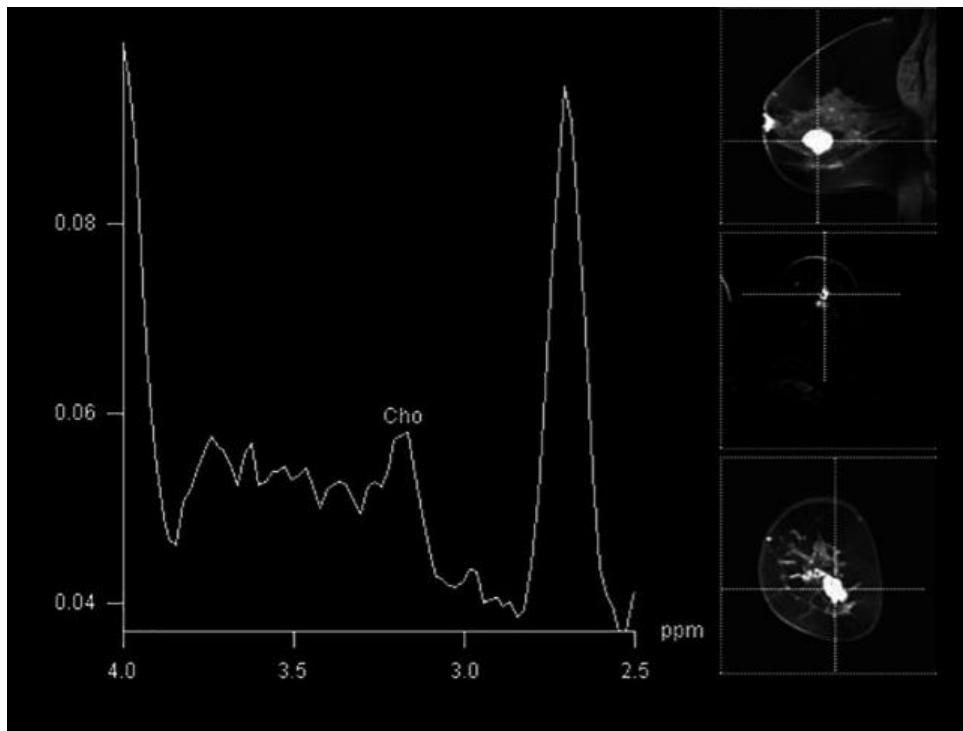
*In vivo*  $^1\text{H}$  MRS studije dobijene supresijom vode i masti (vidi se na slici 21 desno) su dokumentovale visoke nivoe ukupnih jedinjenja, koja sadrže holin (tCho) na 3,2ppm (nastalih zbog trimetilamonijum grupe ukupnog skupa jedinjenja rastvorljivih u vodi koje sadrže holin) u

malignom tkivu dojke u poređenju sa benignim i normalnim tkivom dojke. Takođe, postoje podaci da se veća koncentracija holina tCho pojavljuje kod pacijenata, čiji rak je u ranoj fazi, dok su oni u kasnoj odmakloj fazi razvijanja raka pokazali manje koncentracije. tCho je kompozitni pik, koji sadrži rezonanciju nekoliko jedinjenja koja sadrže holin kao što su PCho, slobodni Cho i GPC i njegovo povećanje tokom maligniteta ukazuje na povećanu sintezu ćelijskih membrana. Viši nivoi tCho su povezani sa povećanom membranskom sintezom potrebnom za proliferaciju tumora. Holin kinaza, koja je uključena u membransku biosintezu i posebno fosfolipaze, koje katalizuju razgradnju fosfoatidiholina (PtdCho), pojačana je u tumorskim ćelijama.



Slika 21: *MR spektroskopija dojke u BI-RADS 5 leziji u desnoj dojci (histološki potvrđen lobularni karcinom) sa povišenim pikom Cho na 3,2ppm. Na apscisi ovog spektra nalaze se vrednosti intenziteta amplitude signala.*

tCho je takođe otkriven u tkivu dojke zdravih dobrovoljaca (Slika 22), žena u laktaciji i benignih lezija. Koncentracija je niska u normalnom tkivu dojke sa vrednostima u rasponu od 0,1 do 1 mmol/kg. U benignim slučajevima opseg koncentracije tCho je bio između 0,04 i 21,2mmol/kg. Takvo ponašanje pripisuje se molekularnoj varijabilnosti i prostorno heterogenoj prirodi raka dojke. U slučajevima difuznog poboljšanja, otkrivanje tCho može biti teško zbog mešanja tumorskih ćelija sa masnim tkivom. Infiltirajući karcinom je najčešće proučavan malignitet dojke korišćenjem  $^1H$  MRS.



Slika 22: Prikaz lažno pozitivnog nalaza sa povišenim Cho pikom u donjem bočnom delu desne dojke u histološki verifikovanom hamartomu. Na apscisi ovog spektra nalaze se vrednosti intenziteta amplitude signala.

## Kliničke primene spektroskopije

### Sadašnje aplikacije

Cilj kliničke spektroskopije je da pruži lekarima biohemijske informacije, koje će pomoći u diferencijalnoj dijagnozi, kada standardni klinički i radiološki testovi ne uspeju ili su previše invanzivni. Najznačajniji doprinos spektroskopije prilikom terapija pacijenata je bio u oblastima metaboličkih poremećaja kao što su Mekardlov sindrom, nedostatak sinteze kreatina, ocrtavanje žarišta epileptičkih napada i predviđanje odgovora mekog-sarkomi tkiva u terapiji.

Protonska spektroskopija je postigla kliničku korisnost u praćenju evolucije bolesti i povezanih terapija, a postigla je kliničku korisnost. Pokazalo se da je MR spektroskopija od dijagnostičke vrednosti za procenu i praćenje progresije moždanog udara; asfiksija ili ishemijskih povreda; određene intrakranijalne lezije i drugi tumor; karcinom prostate; epilepsija; multipla skleroza; encefalopatije; leukodistrofije; adrenoleukodistrofija: Leighova, Hantingtonova, Parkisonova i Alchajmerova bolest, druge demencije; i HIV infekcije. [4]

## Zaključak

Prema gore navedenim primenama  $^1H$  MRS u medicini je primjenjen i kao istraživačka tehnika i kao kliničko sredstvo za otkrivanje vidljivih ili nevidljivih abnormalnosti. MRI nema ovu sposobnost da otkrije većinu mikroabnormalnosti jer može samo da napravi mapu prostorne distribucije vode i lipidnih protona, dok MRS ima mogućnost da izmeri hemijski sadržaj MR vidljivih jezgara, kao što su elementi koji odgovaraju  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ .  $^1H$ ,  $^{13}C$  i  $^{31}P$ .

Pošto MRS može da meri hemijski sadržaj, ona je prava opcija za procenu metabolizma. Ova sposobnost proizilazi iz činjenice da hemijska svojstva i okolina posmatranog elementa određuju njegovu lokaciju u MR spektru. Može se zaključiti da pozicija pika na spektru odgovara specifičnom metabolitu i konstituivnim jezgrima svakog metabolita.

Prilagodljivost MRS-a omogućava tehniku, koja može ispitati širok spektar metaboličkih procesa u različitim tkivima. Iako se MRS uglavnom primjenjuje za moždano tkivo, može se koristiti i za detekciju, lokalizaciju, stadijume, procenu agresivnosti i procenu odgovora na terapiju raka prostate, dojke, jetre i drugih karcinoma.

MRS se koristi za proučavanje tumora mozga, kako bi se pružile precizne informacije o metabolitima različitih regiona tumora mozga. Ove informacije mogu pomoći u ocenjivanju tumora, predviđanju odgovora tumora na lečenje, demonstraciji aktivnih i invanzivnih delova pa čak i planiranju tretmana zračenjem i sl. MRS je moćna tehnika za procenu pH i odnosa fosfodiesteri i fosfomonoestera u tumorima mozga, a primjenjuje se i za procenu nivoa laktata. Tehnike  $^1H$  MRS su takođe korišćene za otkrivanje i evaluaciju drugih cerebralnih bolesti putem praćenja metaboličkih promena.

MRS-a se pokazala kao korisna tehnika u istraživanju. MRS unapređuje znanje o mehanizmima metaboličkih procesa i patogenezi bolesti. Pokazala se i kao korisno istraživačko sredstvo za ispitivanje i tumačenje nastajanja psihijatrijskih bolesti.

U aplikacijama na dojkama, kao i kod evaluacije mozga, više studija je pokazalo da MRS može razlikovati benigne i maligne lezije dojke. Pošto je pCho važan metabolit u bolestima dojke, MRS takođe može biti od pomoći. Ukratko, lezije dojke sa vidljivim Cho pikovima su sumnjive na malignitet. MRS može biti od pomoći i u praćenju odgovora tumora dojke na hemoterapiju praćenjem ukupnog Cho.

S obzirom na sve veću dostupnost MR uređaja i relativno jednostajno izvođenje MRS pregleda u kliničkim uslovima *in vivo* MRS je jedna od ključnih tehnika za istraživanje ljudskog metabolizma u ovom veku.

## Literatura

1. Miodrag Krmar: *Nuklearna fizika*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, 2013
2. Nouha Salibi, Mark A. Brown: *Clinical MR spectroscopy*, Wiley-Liss, Canada 1998
3. Stefan Blüml: *Magnetic Resonance Spectroscopy: Basics*, 2013
4. Reza Faghihi, Banafsheh Zeinali-Rafsanjani, Mohammad-Amin Mosleh-Shirazi, Mahdi Saeedi-Moghadam, Mehrzad Lotfi, Reza Jalli, Vida Iravani: *Magnetic Resonance Spectroscopy and its Clinical Applications: A Review*, 2017
5. Aliya Qayyum: *MR Spectroscopy of the Liver: Principles and Clinical Applications*, 2009
6. Naranamangalam R. Jagannathan, Uma Sharma: *Breast Tissue Metabolism by Magnetic Resonance Spectroscopy*, 2017
7. Patrick J Bolan, Michael T Nelson, Douglas Yee, Michael Garwood: *Imaging in breast cancer: Magnetic resonance spectroscopy*, 2005
8. Joseph P. Cousins: *Clinical MR Spectroscopy: Fundamentals, Current Applications, and Future Potential*, 1995
9. Natasa Prvulovic Bunovic, Olivera Šveljo, Dusko Kozić, Jasmina Boban: *Is Elevated Choline on Magnetic Resonance Spectroscopy a Reliable Marker of Breast Lesion Malignancy?*, 2021
10. Una Molnar: *Primena nuklearne spektroskopije u NMR tehnici*, diplomski rad, Novi Sad 2018

## Biografija



Milica Rankov rođena je u Novom Kneževcu, 6. aprila 1998. godine. Osnovnu školu "Jovan Jovanović Zmaj" završila je u svom rodnom gradu. Upisuje srednju medicinsku školu "7. april" u Novom Sadu i opredeljuje se za smer fizioterapeutskog tehničara. Osnovne studije na modulu istraživačka fizika upisuje 2017. godine na Departmanu za fiziku, Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Novi Sad, 26.10.2021.

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

*Redni broj:*

**RBR**

*Identifikacioni broj:*

**IBR**

*Tip dokumentacije:* Monografska dokumentacija

**TD**

*Tip zapisa:* Tekstualni štampani materijal

**TZ**

*Vrsta rada:* Diplomski rad

**VR**

*Autor:* Milica Rankov

**AU**

*Mentor:* dr Olivera Klisurić, redovan profesor

**MN**

*Naslov rada:* Nuklearna magnetno-rezonantna spektroskopija kroz primer u kliničkoj praksi

**NR**

*Jezik publikacije:* srpski (latinica)

**JP**

*Jezik izvoda:* srpski/engleski

**JI**

*Zemlja publikovanja:* Srbija i Crna Gora

**ZP**

*Uže geografsko područje:* Vojvodina

**UGP**

*Godina:* 2005

**GO**

*Izdavač:* Autorski reprint

**IZ**

*Mesto i adresa:* Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4,  
Novi Sad

**MA**

*Fizički opis rada:* 6 poglavlja/40 strana/3 tabele/22 slike/10 referenci

**FO**

*Naučna oblast:* Fizika

**NO**

*Naučna disciplina:* Medicinska fizika

**ND**

*Predmetna odrednica/ ključne reči:* Nuklearna magnetna rezonanca, spektroskopija

**PO**

**UDK**

*Čuva se:* Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu

**ČU**

*Važna napomena:* nema

**VN**

*Izvod:*

**IZ**

Nuklearna magnetno-rezonantna spektroskopija kroz primer u kliničkoj praksi

*Datum prihvatanja teme od NN  
veća:* 19.10.2021.

**DP**

*Datum odbrane:* 29.10.2021.

**DO**

*Članovi komisije:*

**KO**

*Predsednik:* dr Jovana Nikolov, vanredni profesor  
*član:* dr Olivera Šveljo, vanredni profesor  
*član:* dr Olivera Klisurić, redovan profesor

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

*Accession number:*

**ANO**

*Identification number:*

**INO**

*Document type:* Monograph publication

**DT**

*Type of record:* Textual printed material

**TR**

*Content code:* Final paper

**CC**

*Author:* Milica Rankov

**AU**

*Mentor/comentor:* prof. dr Olivera Klisurić

**MN**

*Title:* Nuclear magnetic resonance spectroscopy through an example in clinical practice

**TI**

*Language of text:* Serbian (Latin)

**LT**

*Language of abstract:* English

**LA**

*Country of publication:* Serbia and Montenegro

**CP**

Nuklearna magnetno-rezonantna spektroskopija kroz primer u kliničkoj praksi

*Locality of publication:* Vojvodina

**LP**

*Publication year:* 2005

**PY**

*Publisher:* Author's reprint

**PU**

*Publication place:* Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića  
4, Novi Sad

**PP**

*Physical description:* 6 chapters/40 pages/3 table/22 figures/10 references

**PD**

*Scientific field:* Physics

**SF**

*Scientific discipline:* Medical physics

**SD**

*Subject/ Key words:* Nuclear magnetic resonance, spectroscopy

**SKW**

**UC**

*Holding data:* Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4

**HD**

*Note:* none

**N**

*Abstract:*

**AB**

Accepted by the Scientific Board: 19.10.2021.

**ASB**

*Defended on:* 29.10.2021.

**DE**

*Thesis defend board:*

**DB**

*President:* dr Jovana Nikolov, associate professor

*Member:* dr Olivera Šveljo, associate professor

*Member:* dr Olivera Klisurić, full professor