



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO MATEMATIČKI FAKULTET  
DEPARTMAN ZA FIZIKU



## **PRIMENA NUKLEARNE SPEKTROSKOPIJE U NMR TEHNICI**

-diplomski rad-

Mentori: Doc.dr Nikolov Jovana

Kandidat: Molnar Una 258/13

Prof.dr Til Viktor

Novi Sad, oktobar 2018

*Ovim putem želim da se zahvalim svom mentoru doc.dr Jovani Nikolov na bezuslovnoj pomoći, motivaciji, podršci i otvorenosti za saradnju.*

*Takođe se zahvaljujem Prof.dr Viktoru Tilu, bez čije pomoći ova saradnja ne bi bila realizovana, kao i doktoru, specijalisti radiologije, Aleksandru Spasiću na bezuslovnoj pomoći tokom izrade ovog rada, kao i na ustupljenim MR spektroskopskim nalazima Kliničkog centra Vojvodine.*

*Veliko hvala mojoj porodici koja mi sve ove godine pruža neizmernu ljubav, razumevanje i podršku.*

**Sadržaj**

Uvod.....	5
Fizički principi nuklearne magnetne rezonance .....	6
1.1 Jezgro: moment impulsa, magnetni moment .....	6
1.1.1 Moment impulsa jezgra.....	6
1.1.2 Magnetni moment jezgra .....	8
1.2 Spoljašnje magnetno polje i magnetizacija.....	10
1.2.1 Magnetizacija.....	13
1.3 RF signal, longitudinalna i transverzalna magnetizacija .....	16
1.4 Relaksacija .....	18
1.4.1 T1 RELAKSACIJA .....	19
1.4.2. T1 KONTRAST .....	20
1.4.3. T2 RELAKSACIJA.....	22
1.4.4.T2 KONTRAST .....	24
1.4.5. GUSTINA PROTONA.....	25
Metode oslikavanja nuklearnom magnetnom rezonancom .....	27
2.1. Spin eho sekvenca .....	28
2.1.1. KARAKTERISTIKE NMR SLIKE DOBIJENE SPIN EHO SEKVENCOM .....	29
2.2 Inverzija – oporavak sekvenca: maksimalni T1 kontrast .....	33
2.3. Gradijent eho sekvenca.....	34
Prostorne karakteristike MR slike.....	37
3.1. Pozicioniranje preseka .....	38
3.2. Gradijent frekvencije: princip frekventne modulacije (Frequency encoding) .....	39
3.3. Gradijent faze: princip fazne modulacije (Phase encoding) .....	40
3.4. Ciklus gradijenata magnetnog polja .....	41
3.5. Rekonstrukcija slike .....	42
Artefakta MR slike.....	44
4.1. Artefakta izazvana kretanjem ( <i>Motion artifacts</i> ) .....	44
4.1.1. ARTEFAKTA IZAZVANA SRČANOM AKTIVNOŠĆU .....	45
4.1.2. ARTEFAKTA IZAZVANA RESPIRATORNIM KRETANJEM .....	46
4.1.3. ARTEFAKTA IZAZVANA KRVNIM TOKOM .....	47

4.1.4. ARTEFAKTA IZAZVANA SUSCEPTIBILNOŠĆU POJEDINIH OBJEKATA U LJUDSKOM TELU (SUSCEPTIBILITY ARTIFACTS) .....	48
4.1.5. "ALIASING" ARTEFAKTA (WRAP – AROUND ARTIFACTS).....	49
4.1.6. ARTEFAKTA IZAZVANA HEMIJSKIM POMERAJEM (CHEMICAL SHIFT ARTIFACTS) .....	49
4.1.7. ARTEFAKTA IZAZVANA VELIČINOM VOKSELA (PARTIAL VOLUME ARTIFACTS).....	50
Spektroskopija magnetnom rezonancom.....	51
5.1. Fizički principi in vivo MR spektroskopije .....	52
5.1.1. Hemijsko pomeranje .....	52
5.1.2. J – sparivanje.....	54
5.2. Akvizicione metode nastanka MR spektra .....	55
5.2.1. Vreme eha (TE) i vreme ponavljanja (TR) .....	57
5.3. Odlike spektra nastalog MR spektroskopijom .....	57
Uloga MR spektroskopije u gradaciji promena u astrocitomu .....	63
6.1. Biološki otisak moždanih tumora detektovan MR spektroskopijom .....	65
6.3. Primeri gradiranja moždanih tumora na osnovu MR spektroskopskih nalaza .....	68
Zaključak .....	73
Literatura .....	74

## Uvod

Iako relativna mlada, nuklearna magnetna rezonanca je za veoma kratak period doživela izuzetno brz razvoj. Otkriće nuklearne magnetne rezonance (NMR), osobina jezgra u magnetnom polju da apsorbuje energiju primenjenog radiofrekventnog pulsa (RF) specifične frekvencije, datira još s početka dvadesetog veka. Međutim, prva uspešna demonstracija ovog prirodnog fenomena, uspešno merenje NMR signala u tečnostima i čvrstoj materiji, izvedena je 1946.godine od strane F. Bloch-a i E. Purcell-a, koji su za svoj rad na ovom polju 1952. godine dobili i Nobelovu nagradu. Koristeći prednosti tehnološkog razvoja u oblasti superprovodnih magneta kao i računarske i digitalne tehnike, u narednim godinama, nuklearna magnetna rezonanca postala je svestran istraživački alat sa primenom ne samo u fizici i hemiji, već i u biologiji i medicini takođe. Ideja o mogućnosti primene gradijenta magnetnog polja za indukciju prostorno promenljivih rezonantnih frekvencija koje bi pružile uvid u prostornu distribuciju magnetizacije, predstavljala je važnu prekretnicu i početak magnetno rezonantnog imidžinga (MRI). Za svoj doprinos na polju magnetno rezonantnog imidžinga Lauterbur i Mansfield, 2003.godine takođe su dobili Nobelovu nagradu. Od svog otkrića, MRI je postao jedan od glavnih dijagnostičkih modaliteta dostupnih lekarima danas. MRI poseduje veliku prednost u odnosu na druge dijagnostičke modalitete dostupne u medicini, jer ne podrazumeva upotrebu jonizujućeg zračenja. Odlikuje se odličnim kontrastom između mekih tkiva koji može biti lako kontrolisan jednostavnim podešavanjima akvizicionih parametara i predstavlja neprocenjiv alat za dijagnostikovanje mnogih tipova bolesti.

U ovom radu biće objašnjeni osnovni fizički principi nuklearne magnetne rezonance kao i njena primena u medicini u vidu nuklearno magnetno rezonantnog imidžinga i nuklearne magnetne spektroskopije. Posebna pažnja biće posvećena ulozi magnetno rezonantne spektroskopije u radiološkoj gradaciji astrocitoma. Za potrebe rada korišćeni su spektroskopski snimci snimljeni na aparatu za nuklearnu magnetnu rezonancu u Kliničkom centru Vojvodine.

# Glava 1

## Fizički principi nuklearne magnetne rezonance

### 1.1 Jezgro: moment impulsa, magnetni moment

#### 1.1.1 Moment impulsa jezgra

##### Orbitalni moment impulsa

[M. Krmar, 2013] Kod kvantnomehaničkih vektora kao što je moment impulsa nukleona istovremeno možemo odrediti samo modul i projekciju vektora na jednu od osa (najčešće je to z osa). Modul vektora momenta impulsa može imati sledeće vrednosti:

$$|\vec{l}| = \hbar\sqrt{l(l+1)} \quad 1.1.$$

*l-orbitalni kvantni broj,  $l=0,1,2,3, \dots$*

Vrednosti projekcije vektora kvantovane magnetskim kvantnim brojem m:

$$l_z = \hbar m_l \quad 1.2.$$

*$m_l$ -magnetski kvantni broj, poprima sve celobrojne vrednosti od  $-l$  do  $+l$*

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

$$\cos \theta = \frac{m_l \hbar}{|\vec{l}|} = \frac{m_l}{\sqrt{l(l+1)}} \quad 1.3.$$

Svaka pojedinačna orijentacija vektora momenta impulsa od druge orijentacije razlikuje se po energetskom sadržaju. Merenjem se ne dobija vrednost modula kvantnomehaničkog vektora, već njegova najveća projekcija na odabranu osu, koja iznosi  $\hbar l$ .

**Spinski moment impulsa**

Spinski moment impulsa nukleonu se pripisuje kao neotuđivo svojstvo poput mase ili naelektrisanja. Modul vektora spinskog momenta impulsa:

$$|\vec{s}| = \hbar\sqrt{s(s+1)} \quad 1.4.$$

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

Vrednosti projekcije vektora kvantovanog magnetnim brojem  $m$ , određene su relacijom:

$$s_z = \hbar m_s \quad 1.5.$$

$m_s$ -magnetski kvantni broj, poprima sve polucele i cele vrednosti od  $-s$  do  $+s$ .

Spinski moment impulsa takođe može u odnosu na neku posmatranu osu imati diskretan broj od  $(2s+1)$  orijentacija od kojih se nijedna od njih ne poklapa sa odabranim pravcem, već zaklapaju određeni ugao koji se može odrediti na sličan način pomoću relacije (1.3.).

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

1. U slučaju određenog broja lakih jezgara kod kojih možemo smatrati da se nukleoni kreću u centralnom polju, dolazi do sprežanja posebno orbitalnih, posebno spinskih momenata impulsa. Ovakav način sprežanja naziva se Rasel-Saundersova sprega:

$$\vec{L} = \sum_{i=1}^A \vec{l}_i \quad \vec{S} = \sum_{i=1}^A \vec{s}_i \quad 1.6$$

Ukupan moment impulsa jezgra se u ovom slučaju dobija:

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S} \quad 1.7.$$

2. U slučaju kada nuklearne sile nisu centralnog tipa, bitno je jače izražena interakcija između sopstvenog i orbitalnog momenta impulsa jednog nukleona. Tada se za svaki pojedini nukleon, orbitalni i sopstveni moment impulsa sprežu u zajednički vektor. Ovakav način sprežanja naziva se j-j sprega:

$$\vec{j} = \vec{l} + \vec{s} \quad 1.8.$$

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

$$\vec{I} = \sum_{i=1}^A \vec{j}_i \quad 1.9.$$

Ukupan moment impulsa celog jezgra ima sva svojstva kvantno mehaničkih vektora. Vrednosti su mu kvantovane na način  $\hbar\sqrt{I(I+1)}$ , a projekcije na z osu su određene magnetskim kvantnim brojem  $m_I$  koji može poprimiti sve brojne vrednosti u opsegu od  $-I$  do  $+I$ . To znači da moment impulsa celog jezgra poseduje  $2I+1$  orijentacija ili energetske podstanja koja su ekvidistantna.

U okviru trenutno dostupnih eksperimentalnih uslova, pokazano je da se  $I$  ponaša kao sopstveni moment impulsa jezgra kao celine, jer čak i u jakim magnetnim poljima ne dolazi do razbijanja ukupnog momenta impulsa jezgra  $I$  na  $2j+1$  komponenti.

Na osnovu do sada izmerenih vrednosti za moment impulsa raznih jezgara, takođe je postalo evidentno da unutar jezgra nukleoni mogu imati suprotno orijentisane spinove pa se neki od njih međusobno poništavaju. Naime, primećeno je da sva parno - parna jezgra (paran broj  $i$  protona i neutrona), bez ikakvog izuzetka u svom osnovnom energetskom stanju poseduju moment impulsa jednak nuli. Nulti moment impulsa parno-parnih jezgara jedino se može objasniti činjenicom da **unutar jezgra dolazi do sparivanja nukleona suprotno orijentisanih vektora momenta impulsa** [M. Krmar 2013].

Eksperimentalno je utvrđeno da jezgra sa neparnim brojem nukleona (paran broj protona, a neparan broj neutrona ili obrnuto) imaju polucele vrednosti spina u osnovnom stanju. Kako na osnovu prethodno rečenog, sparni nukleoni ne doprinose ukupnom momentu impulsa celog jezgra, zaključuje se da je spin neparnog jezgra jednak momentu impulsa poslednjeg, nesparenog nukleona.

U slučaju jezgara sa parnim masenim brojem, a koja imaju neparan broj protona i neparan broj neutrona, takozvana neparno-neparna jezgra, dobijena je celobrojna vrednost spina izražena u  $\hbar$  jedinicama, dobijena sabiranjem dve polucela broja. To je moguće jedino ukoliko ne dolazi do sparivanja protona i neutrona. 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** [M. Krmar 2013].

### 1.1.2 Magnetni moment jezgra

[M. Krmar, 2013] Po zakonima klasične elektrodinamike, ukoliko naelektrisano telo, u ovom slučaju jezgro, poseduje moment impulsa, mora imati i magnetni dipolni moment:

$$\mu = \frac{e}{2m} l \quad 1.10.$$

Ukoliko su vektori momenta impulsa i magnetnog dipolnog momenta orijentisani u istom smeru, brojna vrednost magnetnog dipolnog momenta je pozitivna, u suprotnom je negativna.

#### Orbitalni magnetni moment

Vrednost magnetnog dipolnog momenta koji potiče od jednog nukleona koji unutar jezgra poseduje orbitalni moment impulsa, dobija se iz observabilne vrednosti momenta impulsa. Ona



je, kao što je ranije rečeno, jednaka maksimalnoj projekciji vektora orbitalnog momenta impulsa na z osu, u  $\hbar$  jedinicama. Sledi da se magnetni dipolni moment nukleona može izraziti kao:

$$\mu_l = \frac{e\hbar}{2m} l \quad 1.11.$$

Ukoliko je  $m = m_p$ , tada je  $\frac{e\hbar}{2m_p} = \mu_N = 5,0508 * 10^{-27} JT^{-1}$ , gde je  $\mu_N$ , nuklearni magneton.

Tada magnetni dipolni moment možemo izraziti kao:

$$\mu_l = g_l l \mu_N \quad 1.12.$$

$g_l$  – žiromagnetni odnos, za proton iznosi  $g_p = 1$ , dok je neutron  $g_n = 0$ .

### Spinski magnetni moment

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

$$\mu_s = \frac{e\hbar}{2m} s \quad 1.13.$$

$$\mu_s = g_s s \mu_N \quad 1.14.$$

Kako je spin neotuđivo svojstvo čestice, tako i magnetni dipolni moment definisan gornjom relacijom čestica poseduje i kada se ne nalazi u polju centralnih sila tj. kada ne vrši orbitalno kretanje. Merenjem spinskog dipolnog momenta slobodnog protona i neutrona dobijeno je da žiromagnetni odnosi protona i neutrona iznose:

$$g_{sp} = +5.5856912(22) \quad \mu_{sn} = -3.8260837(18) \quad 1.15.$$

Ukoliko se moment impulsa izrazi u  $\hbar$  jedinicama, dipolni magnetni moment jezgra može se izraziti kao:

$$\vec{\mu} = g \vec{I} \quad 1.16.$$

$g$  – žiromagnetni odnos jezgra.

Magnetne karakteristike individualnog jezgra određene su njegovom proton-neutron kompozicijom. Samo jezgra sa neparnim brojem protona ili neutrona imaju magnetna svojstva, jer će samo u tom slučaju neki spinovi ostati nespareni, čime će ukupan spin, a posledično i magnetni dipolni moment jezgra biti različiti od nule. Jezgra od interesa za nuklearnu magnetnu

rezonancu data su u tabeli 1.. MRI prvenstveno koristi vodonik za formiranje slika iz dva razloga:

1. velika biološka zastupljenost vodonika u ljudskom organizmu,
2. visoka osetljivost NMR signala vodonika.

Visoka osetljivost signala posledica je velike vrednosti žiromagnetnog odnosa za vodonik (tabela 1.a.) Što je ova vrednost veća, veće je i  $\Delta E$  za datu vrednost spoljašnjeg magnetnog polja, a time i ukupna magnetizacija. Žiromagnetni odnos takođe utiče i na vrednost rezonantne frekvencije. Sa porastom žiromagnetnog odnosa, raste i rezonantna frekvencija signala što kao rezultat ima veću efikasnost sa kojom se detektuje NMR signal. Iako je moguće slikanje i drugih elemenata, kombinacija osetljivosti i zastupljenosti ograničava primenu.

**Tabela 1.** Biološka zastupljenosti nekih jezgara od interesa za NMR slikanje

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

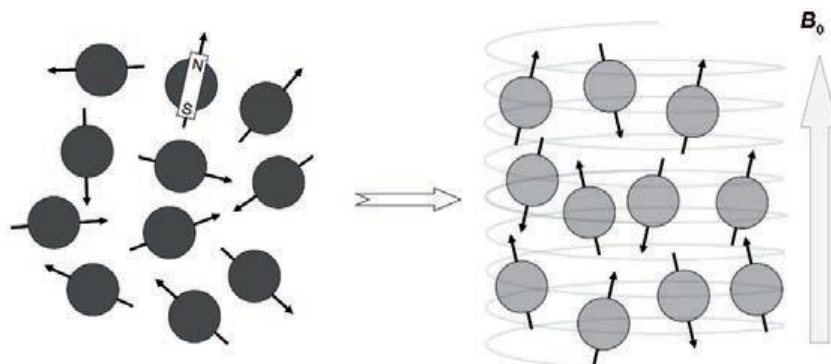
**Tabela 1.a** Žiromagnetni odnosi nekih od jezgara koji su od interesa za MRI

Jezgro	Nespareni protoni	Nespareni neutroni	Ukupan spin	Žiromagnetni 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

## 1.2 Spoljašnje magnetno polje i magnetizacija

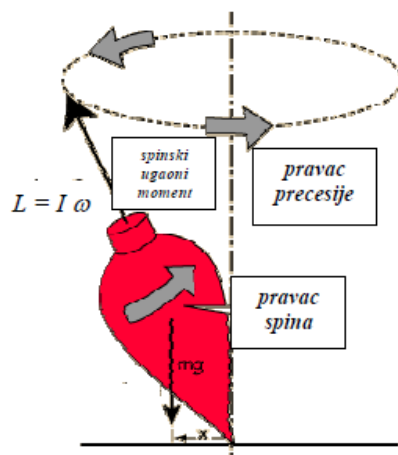
U odsustvu spoljašnjeg magnetnog polja, magnetni momenti jezgara su haotično raspoređeni u prostoru (slika 1.1.). Međutim kada se materijal koji poseduje magnetna jezgra postavi u spoljašnje magnetno polje, dolazi do njihove međusobne interakcije što uzrokuje orijentaciju

vektora magnetnih momenta jezgara koja može biti paralelno ili antiparalelno sa spoljašnjim magnetnim poljem (slika 1.1.)



**Slika 1.1.** U odsustvu jakog spoljašnjeg magnetnog polja magnetni momenti jezgara su haotično raspoređeni u prostoru (slika levo), dok se u prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja magnetni moment jezgra orijentišu paralelno ili antiparalelno spoljašnjem magnetnom polju (slika desno) [D. R. Dance, S. Christofides et al, 2014].

Tada kretanje nukleona možemo opisati koristeći analogiju sa čigrom u gravitacionom magnetnom polju, jer je nukleon u prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja osim rotacije usled postojanja spina primoran da precesira i oko pravca spoljašnjeg polja (slika 1.2.)



**Slika 1.2.** Precesiono kretanje čigre

Brzina kojom nukleoni vrše precesiju može da se meri kao precesiona frekvencija, tj. broj precesija protona u sekundi. Ova veličina nije konstantna već raste sa povećanjem jačine magnetnog polja. Ova zavisnost opisana je Larmorovom jednačinom:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad 1.17.$$

$\omega_0$  – ugaona frekvencija precesije [rad/s]

$B_0$  – magnetna indukcija primenjenog spoljašnjeg polja

$\gamma$  – žiromagnetni odnos,  $\gamma = \mu/I$ .

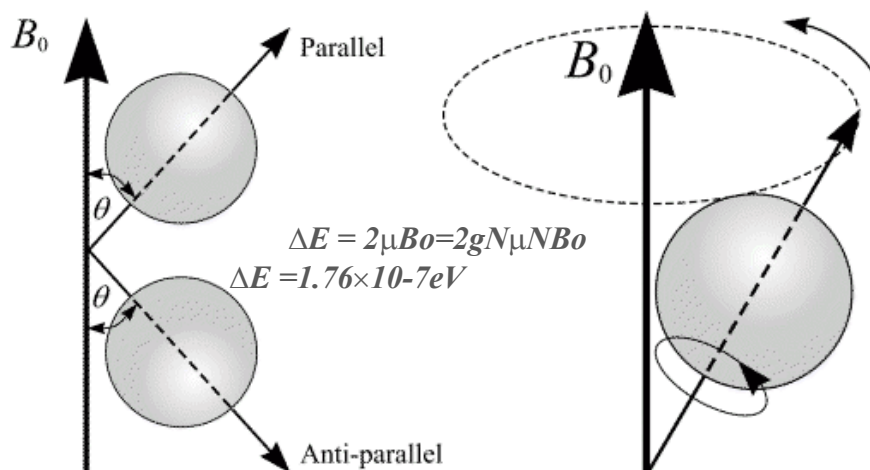
Ako uzmemo u obzir relaciju koja povezuje  $\omega_0$  i  $f_0$ , prethodnu jednačinu možemo transformisati u:

$$2\pi f_0 = \gamma B_0 \quad \text{ili} \quad f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad 1.18.$$

$f_0$  – Larmorova ili rezonantna frekvencija.

Kako je žiromagnetni odnos karakteristika svakog jezgra (tabela 1.a), različita jezgra će u spoljašnjem magnetnom polju precesirati različitom frekvencijom.

Prethodno spomenute različite orijentacije spina nukleona u odnosu na spoljašnje magnetno polje: paralelna i antiparalelna, u skladu sa principima kvantne mehanike nalaziće se na različitim energetskim nivoima (slika 1.3.). Orijentacija suprotno smeru spoljašnjeg magnetnog polja zahteva više energije i nalazi se na višem energetskom nivou u odnosu na paralelnu orijentaciju.



**Slika 1.3.** Ponašanje magnetnog momenta protona u spoljašnjem magnetnom polju može biti objašnjeno na osnovu ponašanja malog komada magneta između magnetnih polova. Mali magnet teži da se orijentira paralelno spoljašnjem magnetnom polju, a da bi se postavio anti-paralelno spoljašnjem polju potrebno je izvršiti rad. Razlika energija između dva spinska stanja protona za spoljašnje magnetno polje od 1T prikazana je na slici.

Razlika u energijama ova dva stanja proporcionalna je jačini spoljašnjeg magnetnog polja:

$$\Delta E = \hbar \gamma B_0 = \frac{h}{2\pi} \gamma B_0 \quad 1.19.$$

Prirodno, više protona će se orijentisati na način koji zahteva manje energije tj. paralelno, ali razlika u broju je mala i zavisi od jačine primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja. Prelaz sa nižeg na više stanje, na osnovu kvanto-mehaničkog pristupa, može biti ostvaren apsorbovanjem energije – fotona, čija energija odgovara razlici u energijama između energetskih nivoa ( $\Delta E$ ).

$$hf = \frac{h}{2\pi} \gamma B_0 \quad 1.20.$$

$$f = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad 1.21.$$

Ova frekvencija identična je Larmorovoj frekvenciji, što znači da je frekvencija elektromagnetnog zračenja, čija energija je potrebna za prelazak protona sa nižeg na više energetske stanje, identična frekvenciji precesije protona. U prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja jačine 1T, Larmorova frekvencija za proton iznosi 42,58 MHz, što je oblast radio frekvencija. Na osnovu ovoga sledi da apsorpcija fotona određene energije u oblasti radiofrekventnog (RF) zračenja može da izazove opisani prelaz. Ovo može da navede na zaključak da se usled apsorpcije fotona povećava broj antiparalelnih protona. Međutim, kada se protoni ozrače fotonima energije  $\Delta E$  dešavaju se dva procesa: paralelni protoni usled apsorpcije energije fotona prelaze u antiparalelni položaj, dok antiparalelni protoni u interakciji sa fotonom oslobađaju energiju i prelaze u niže energetske stanje. Ova razmena energije između fotona i jezgara (protona) jeste fizički fenomen koji se zove *nuklearna magnetna rezonanca (NMR)*. Rezonanca ili rezonancija može da se definiše kao sinhrona vibracija, a fizički označava razmenu energije između dva sistema koja imaju istu frekvenciju.

### 1.2.1 Magnetizacija

U ljudskom telu postoje milioni i milioni protona koji u prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja precesiraju paralelno ili antiparalelno spoljašnjem polju. U određenom momentu postoji proton orijentisan paralelno i drugi usmeren tačno u suprotnom smeru. Spinovi suprotnih smerova će se kako je ranije objašnjeno poništiti. No, kako je više protona usmereno paralelno nego antiparalelno, postoji određen broj paralelnih protona čiji se spinovi ne poništavaju, već se sabiraju duž pravca spoljašnjeg magnetnog polja tj. u pravcu z ose, tako da na kraju dobijamo magnetni vektor  $\vec{M}_0$  u pravcu i smeru spoljašnjeg magnetnog polja (slika 1.4.).

U stanju termalne ravnoteže odnos broja nukleona na nižem ( $N_{paralelno}$ ) i višem ( $N_{antiparalelno}$ ) energetskom nivou u jediničnoj masi tkiva dat je Bolcammovom raspodelom:

$$\frac{N_{paralelno}}{N_{antiparalelno}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \quad 1.22.$$

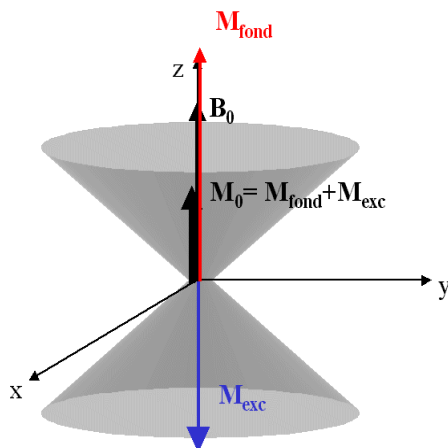
$\Delta E$  – razlika u energijama između dva spinska nivoa

$k$  – Bolcammova konstanta

$T$  – apsolutna temperatura.

Ukoliko se apsolutna temperatura približava nuli, odnos paralelnih prema antiparalelnim nukleonima postaje beskonačno veliki. Tada su svi magnetni momenti nukleona orijentisani kao i spoljašnje magnetno polje, tj. svi nukleoni se nalaze na nižem energetskom nivou. Na

temperaturama iznad apsolutne nule neki nukleoni će biti na višem energetsom nivou i tu se nalaze usled termalne energije koju poseduju. Na temperaturama bliskim sobnoj,  $\Delta E$  je mnogo manje neko  $kT$ , tako da je odnos  $\Delta E/kT$  približno jednak nuli. Odatle sledi da je broj nukleona na višem i nižem energetsom nivou približno jednak.



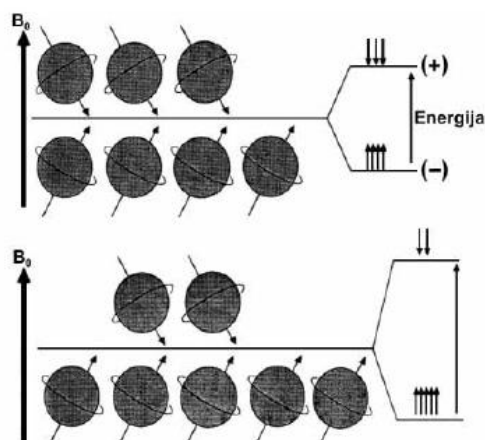
**Slika 1.4.** Ukupna magnetizacija  $M_0$  predstavlja zbir vektora magnetnih momenata koji potiču od magnetnih momenata protona orijentisanih paralelno  $M_{fond}$  i antiparalelno  $M_{exc}$ . Kako je više protona koji su orijentisani paralelno, magnetne sile ovih protona se poništavaju u svim pravcima osim u pravcu  $z$  ose tj. duž spoljašnjeg magnetnog polja. U ovom pravcu se vektori magnetnih sila sabiraju, tako da na kraju dobijamo magnetni vektor u pravcu i smeru spoljašnjeg magnetnog polja.

Imajući u vidu odnos  $\Delta E/kT$  na sobnoj temperaturi, prethodnu jednačinu možemo pisati u sledećem obliku:

$$N_{paralelno} - N_{antiparalelno} = \frac{\hbar\gamma B_0 N_n}{2k T} \quad 1.23.$$

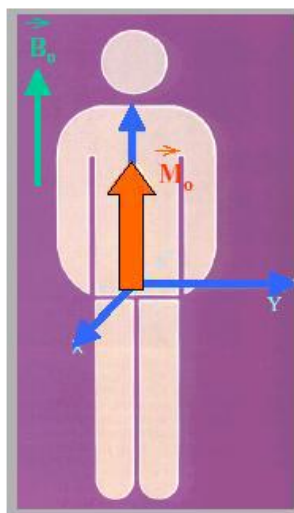
$$M_0 = c \frac{B_0 N_p}{T} \quad 1.24.$$

Pri termalnoj ravnoteži, razlika u broju paralelnih i antiparalelnih nukleona u jediničnoj masi tkiva, a samim tim i intenzitet ukupne magnetizacije tkiva  $M_0$ , direktno je proporcionalan jačini statičkog magnetnog polja i gustini nukleona  $N_n$ , a obrnuto proporcionalan apsolutnoj temperaturi.



**Slika 1.5.** Šematski prikaz zavisnosti stepena orijentacije protona od intenziteta primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja. Sa jačim magnetnim poljem,  $\Delta E$  je veće, a samim tim je veća i magnetizacija tkiva.

Da bi ukupna magnetizacija bila što veća koriste se jaka magnetna polja jer sa porastom jačine spoljašnjeg magnetnog polja raste broj spinova orijentisanih u pravcu polja tj. sve više spinova okupira niži energetski nivo i  $\Delta E$  raste. Na osnovu svega do sada rečenog, vidimo da pacijent ukoliko se nađe u magnetnom polju uređaja za MRI i sam postaje magnet, odnosno dolazi do stvaranja njegovog unutrašnjeg magnetnog polja. Rezultujuća magnetizacija paralelna je sa spoljašnjim magnetnim poljem, te se naziva longitudinalna magnetizacija (slika 1.6.).

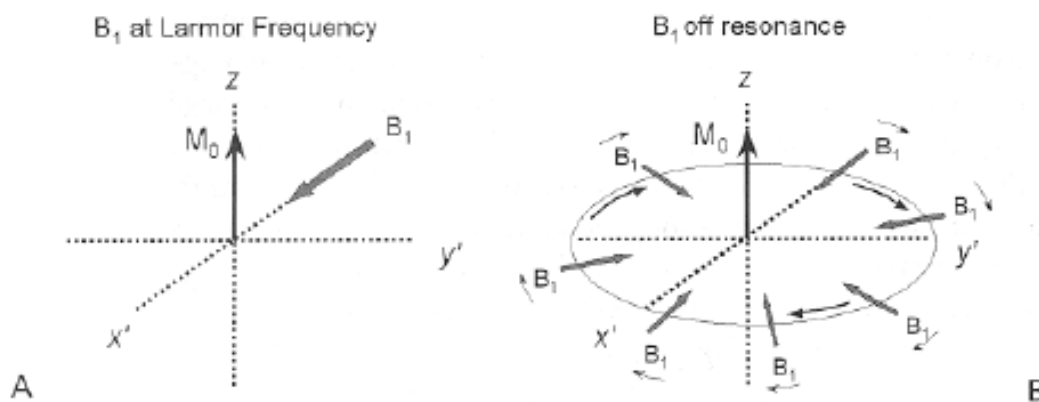


**Slika 1.6.** Prikaz vektora statičke makroskopske magnetizacije  $\vec{M}_0$  koji biva indukovano u pacijentu kada se on nađe u jakom spoljašnjem magnetnom polju.

Ovaj vektor magnetizacije se koristi za dobijanje električnog signala koji se dalje transformiše u NMR sliku. Da bi vektor magnetizacije indukovao struju u prijemnom kalemu njegov intenzitet ili pravac mora biti promenljiv u vremenu.

### 1.3 RF signal, longitudinalna i transverzalna magnetizacija

U stanju termalne ravnoteže vektor magnetizacije je konstantnog intenziteta. Radio-frekventni impuls prvi je korak procesa u kojem se magnetizacija transformiše u upotrebljiv NMR signal. Da bi se magnetizacija rotirala iz longitudinalnog pravca u transverzalnu ravan (xy ravan), pacijent se izlaže dejstvu kratkotrajnih impulsa radio-talasa (radio-frekventni ili RF puls). Da bi došlo do razmene energije RF impulsa sa protonima, on mora imati frekvenciju jednaku precesionoj frekvenciji samih protona – Larmorovoj frekvenciji. Kod uređaja za magnetnu rezonancu, RF impuls se dobija primenom jednog dodatnog oscilujućeg magnetnog polja -  $B_1$ , i zapravo predstavlja magnetnu komponentu RF elektromagnetnog talasa. Ovo polje proizvodi kalem tzv. transmitter. Transmitter je tako dizajniran i orijentisan da polje  $B_1$  leži u transverzalnoj ravni (slika 1.7.).



**Slika 1.7.** A: laboratorijski koordinatni sistem koji je stacioniran (xyz) i u kom se magnetna komponenta RF signala  $B_1$  nalazi duž x ose. B: Rotacioni koordinatni system koji rotira ugaonom frekvencijom jednakom precesionoj frekvenciji protona ( $x'y'z'$ ), u ovom sistemu vektor  $B_1$  rotira Larmorovom frekvencijom.

Osnovna uloga RF impulsa je da dovede do pojave magnetizacije u xy ravni, odnosno da se vektor magnetizacije rotira za određeni ugao, što dovodi do toga da se ukupna magnetizacija u longitudinalnom pravcu smanjuje. Na mikroskopskom nivou to znači da će neki nukleoni preći na viši (spinski) energetska nivo tj. njihovi vektori magnetnih momenata će precesirati u smeru suprotnom od spoljašnjeg magnetnog polja.

Ugao za koji RF impuls rotira magnetizaciju naziva se flip ugao. Flip ugao se povećava sa povećanjem amplitude i trajanja RF impulsa. Može se dobiti bilo koji flip ugao i izbor zavisi od imidžing metode, ali su najviše u upotrebi flip uglovi od  $90^\circ$  i  $180^\circ$  (slika 1.8.)

Magnetizacija  $M_0$  koja je prvobitno orijentisana u pravcu i smeru z ose, RF impuls od  $90^\circ$  potpuno rotira u transverzalnu ravan. Mali flip uglovi rotiraju samo deo magnetizacije u transverzalnu ravan (slika 1.8.).

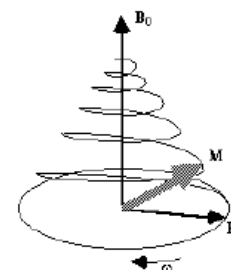




Precesija komponente magnetizacije u transverzalnoj ravni u skladu sa zakonima indukcije, indukuje napon na krejevima posebno dizajniranog kalema koji se naziva prijemnik ili antena (slika 1.9.). Ovaj napon se kasnije transformiše u NMR signal.

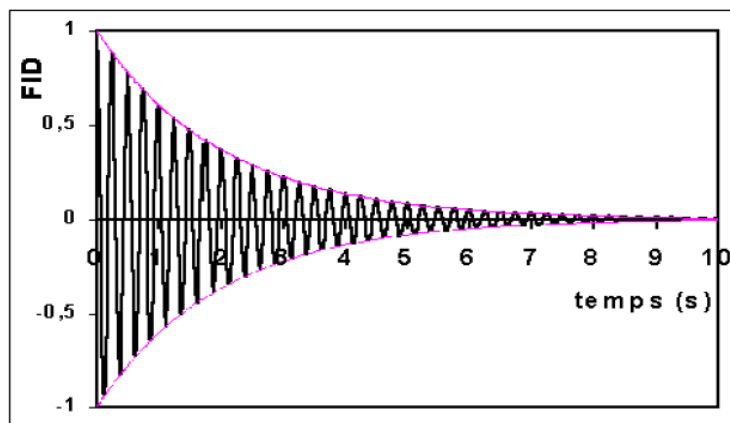
## 1.4 Relaksacija

Kada prestane da deluje RF impuls ceo sistem se vraća u stanje ravnoteže tj.dolazi do relaksacije. Longitudinalna magnetizacija počinje da se oporavlja, a novonastala transverzalna magnetizacija se smanjuje. Vektori longitudinalne i transverzalne magnetizacije se sabiraju. Ukupan vektor dobijen na taj način veoma je važan jer predstavlja totalni magnetni moment tkiva u celini i može da se koristi za posmatranje procesa relaksacije umesto pojedinačnih vektora longitudinalne i transverzalne magnetizacije. Pošto ceo sistem vrši precesiono kretanje, ukupan vektor magnetizacije se kreće spiralno kada menja pravac od transverzalnog do longitudinalnog (slika 1.10.)



**Slika 1.10.** Grafički prikaz spiralnog kretanja vektora ukupne magnetizacije

Promenljivo magnetno polje indukuje električnu struju koja predstavlja NMR signal. Na ovaj način pomoću prijemnog kalema – antene dobijamo NMR signal. Ovaj tip signala se naziva RSI signal ( *Free Induction Decay*, “*free*” – odnosi se na to da magnetizacija više nije pod uticajem RF talasa, “*induction*” – da se odnosi na indukciju struje u zatvorenom kalemu posredstvom promenljivog magnetnog polja, a “*decay*” – da se intenzitet signala smanjuje sa vremenom). Intenzitet signala je najveći neposredno po gašenju RF impulsa, a zatim se smanjuje, dok mu je frekvencija konstantna.



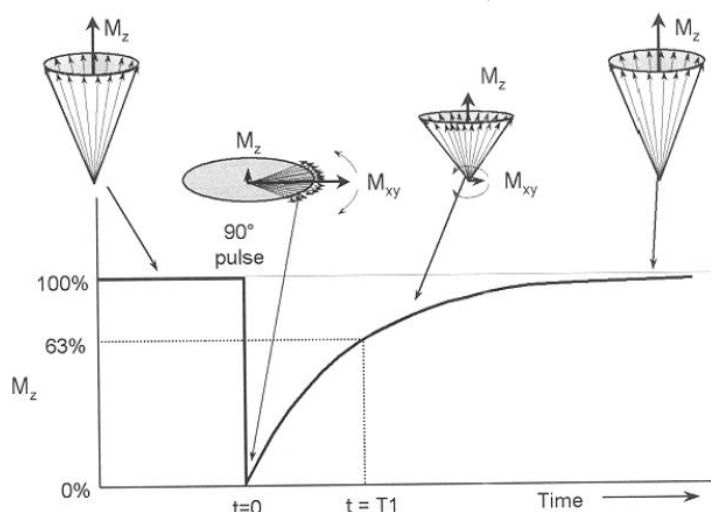
**Slika 1.11.** FID – *Free Induction Decay*; Intenzitet FID najveći je neposredno po gašenju RF impulsa, a zatim se smanjuje, dok mu je frekvencija konstantna.

### 1.4.1 T1 RELAKSACIJA

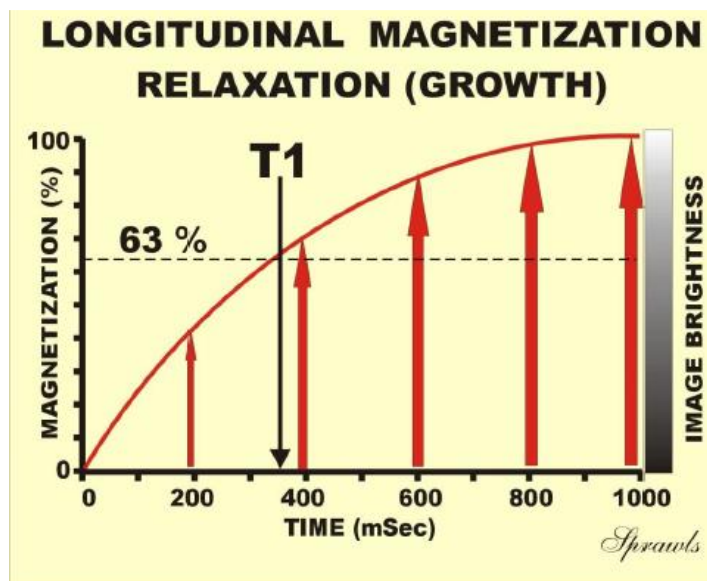
Posle gašenja RF impulsa, protoni se vraćaju sa višeg energetskeg stanja na niže. Energija RF impulsa se prilikom relaksacije predaje okruženju tzv. rešetki i ceo proces se odvija postepeno. Vreme koje je potrebno da se longitudinalna magnetizacija oporavi naziva se longitudinalno relaksaciono vreme ili T1. Longitudinalna magnetizacija ne raste konstantnom brzinom, nego kao eksponencijalna funkcija i matematički se to opisuje:

$$M_z = M_0 \left( 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right) \quad 1.25.$$

$T_1$  – eksponencijalna vremenska konstanta (vreme potrebno longitudinalnoj magnetizaciji da dostigne 63% svoje početne vrednosti) slika 1.12a i 1.12b.



Slika 1.12.a Grafički prikaz oporavka  $M_z$  tokom vremena posle primenjenog RF impulsa od  $90^\circ$ .

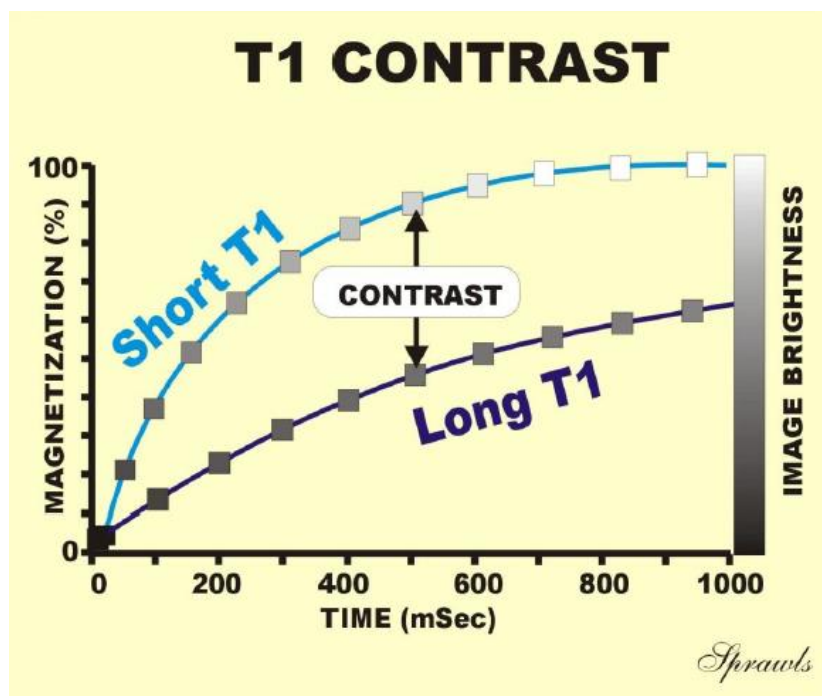


Slika 1.12.b Grafički prikaz oporavka longitudinalne magnetizacije tokom relaksacionog procesa.

Kako je MR slika, slika namagnetisanog tkiva gde je belina ili osvetljenost slike indikator nivoa magnetizacije, tokom relaksacionog procesa doći će do promene osvetljenosti jer se nivo magnetizacije menja, što se može videti na slici 1.12b. Vreme potrebno za relaksaciju ili T1 vreme je karakteristika svakog tipa tkiva, pa se ova činjenica može upotrebiti kao izvor kontrasta na slici. Kako je zbog eksponencijalnog rasta longitudinalne magnetizacije tokom njenog oporavka teško tačno odrediti kada je dostignuta njena maksimalna vrednost, dogovoreno je da vreme relaksacije ili T1 vreme predstavlja vreme potrebno da longitudinalna magnetizacija dostigne 63% svog maksimuma. Longitudinalna magnetizacija i nakon T1 vremena nastavlja da raste i dostiže 87% svoje maksimalne vrednosti posle dva T1 intervala i 95% posle tri T1 intervala. Uzeto je da je magnetizacija potpuno oporavljena posle približno tri T1 intervala za određeno tkivo.

### 1.4.2. T1 KONTRAST

Vreme potrebno da se longitudinalna relaksacija oporavi do određenog nivoa razlikuje se za različita tkiva. Na slici 1.13. prikazan je oporavak longitudinalne magnetizacije za dva različita tkiva (za dva različita T1 vremena).



**Slika 1.13.** Grafički prikaz stvaranja kontrasta za dva različita tkiva sa različitim T1 vremenima. “Belina” tkiva (intenzitet RF signala) određena je nivoom magnetizacije u vokselu tkiva u trenutku nastanka slike tj. u određenom trenutku relaksacionog procesa.

Sa slike se vidi da tkiva sa kratkim T1 vremenom imaju veći nivo magnetizacije u svakom trenutku relaksacionog vremena. Posledica ovoga je to da će tkiva sa kratkim T1 vremenom biti svetlija na T1 MR slici. Brzina relaksacije povezana je sa prirodom okolnog molekularnog stanja, a kretanje molekula određeno je fizičkim stanjem materijala koga molekuli čine kao i veličinom samih molekula.

Kao što je rečeno, T1 relaksacija predstavlja razmenu energije između protona i okruženja prilikom koje protoni energiju apsorbovanu prilikom interakcije sa RF impulsom predaju okolnoj rešetki. Protoni usled svog precesionog kretanja stvaraju promenljivo magnetno polje koje usled precesije stalno menja pravac i osciluje Larmorovom frekvencijom. Proces relaksacije najefikasnije će se odvijati kada magnetno polje okoline tj. rešetke takođe bude oscilovalo Larmorovom frekvencijom. U kojoj meri će to biti moguće zavisi od fizičkog stanja materijala, pa tako relativno čvrste strukture, kao što su čvrsta tela, ne pružaju okolinu pogodnu za brzu relaksaciju što rezultira dugim T1 vremenom, dok su fluidne supstance mnogo pogodniji medij za relaksacioni proces.

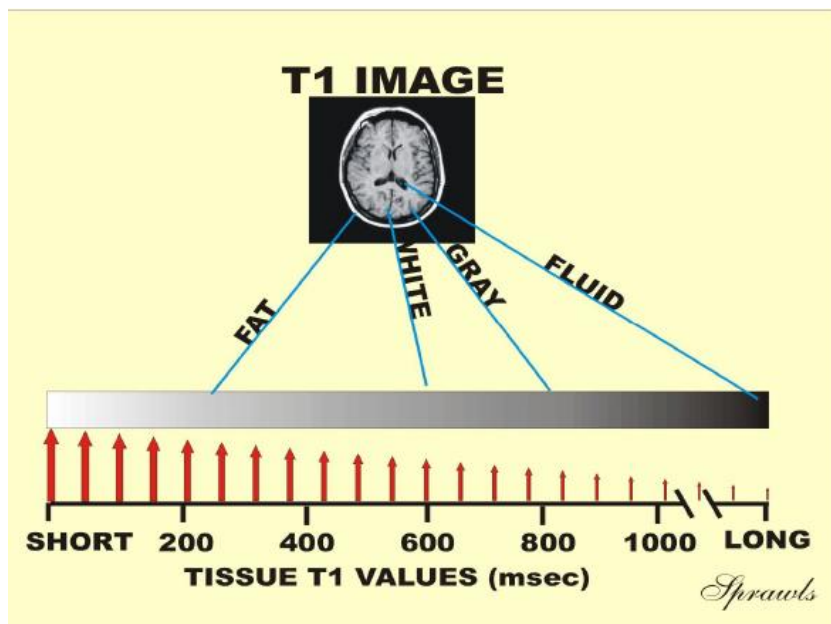
U fluidnom okruženju veličina molekula predstavlja značajnu karakteristiku za relaksacioni proces. Mali molekuli, kao što je voda, brže se kreću od velikih molekula, kao što su lipidi. Frekvencije povezane sa kretanjem molekula vode su kako visoke, tako i rasprostranjene u širokom opsegu, što smanjuje preklapanje među frekvencijama protona i vodenog okruženja. Zbog toga voda i slični fluidi imaju relativno dugačko T1 vreme. Veliki molekuli koji imaju sporije kretanje imaju frekvencije koje se bolje poklapaju sa rezonantnim frekvencijama protona. Ovo ubrzava relaksacioni proces i skraćuje T1 vreme. Masno tkivo i masti su odličan primer za supstancu koju sačinjavaju veliki molekuli, pa zbog toga imaju kratko T1 vreme.

Dužina T1 vremena zavisi i od jačine primenjenog magnetnog polja zbog toga što jačina magnetnog polja utiče na rezonantnu frekvenciju protona. Ako jačina spoljašnjeg magnetnog polja raste, raste i rezonantna frekvencija kretanja protona, što dovodi do slabijeg preklapanja sa frekvencijama molekularnog kretanja u okolini. Koliko T1 raste sa porastom spoljašnjeg magnetnog polja zavisi od vrste tkiva.

**Tabela 2.** T1 i T2 relaksaciona vremena pojedinih tkiva

Tkivo	T1 [ <i>ms</i> ] (0.5 T)	T1 [ <i>ms</i> ] (1.5 T)	T2 [ <i>ms</i> ]
<b>Mast</b>	102	250	80
<b>Jetra</b>	350	500	42
<b>Bela masa (mozak)</b>	500	780	90
<b>Siva masa (mozak)</b>	650	920	100
<b>Cerebrospinalna tečnost</b>	1800	2400	160

Kako je prikazano na slici 1.14., svako tkivo ima svoju T1 vrednost, kao i brzinu oporavka longitudinalne magnetizacije. Poredak tkiva po osvetljenosti suprotan je onom po dužini T1 vremena, odnosno što je tkivo na T1 MR slici svetlije, to mu je T1 vreme kraće.



**Slika 1.14.** Prikaz odnosa između osvetljenosti tkiva na snimku i T1 vrednosti, odnosno nivoa magnetizacije tkiva tokom relaksacije longitudinalne magnetizacije.

### 1.4.3. T2 RELAKSACIJA

Posle gašenja RF impulsa protoni postepeno prestaju sinhronizovano da se kreću, odnosno dolazi do njihovog defazovanja. Proces se odvija postepeno tako da je sve manje i manje protona usmereno u istom pravcu tako da se transverzalna magnetizacija sa vremenom smanjuje. Transverzalna magnetizacija je nestabilno pobuđeno stanje i lako se raspada posle gašenja RF signala. Raspad transverzalne magnetizacije je takođe relaksacioni proces koji se karakteriše specifičnim vremenom relaksacije ili T2 vrednošću. Različita tkiva imaju različite T2 vrednosti i ta činjenica takođe može biti iskorišćenja kao izvor kontrasta na MR slici pored T1 vremena. Transverzalna magnetizacija se tokom procesa stvaranja slike koristi iz dva razloga:

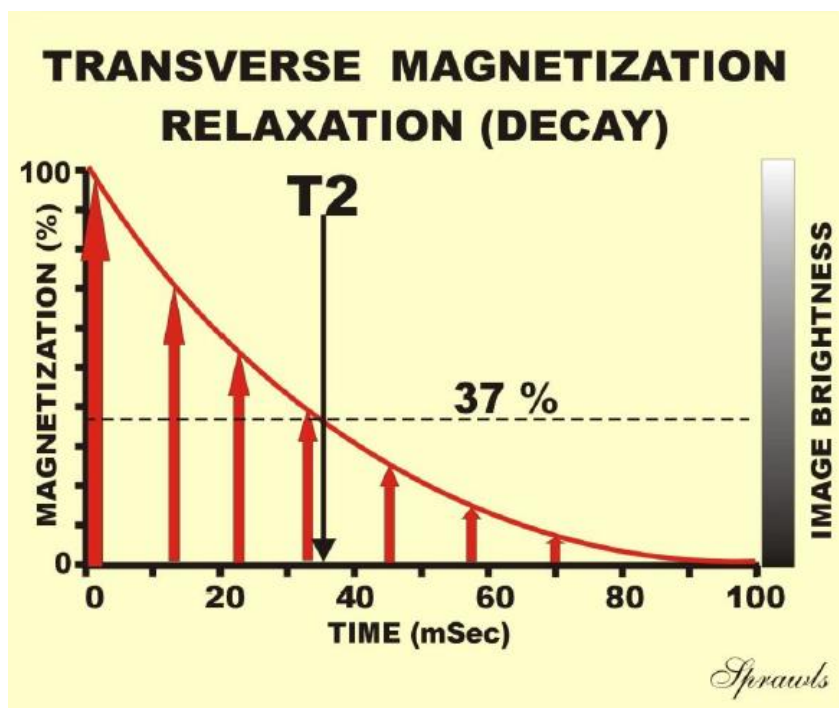
1. zbog postojanja kontrasta baziranog na različitim T2 vrednostima za različita tkiva,
2. zbog emisije RF signala od strane namagnetisanog tkiva.

Dok longitudinalna magnetizacija predstavlja stanje koje ne produkuje RF signal, transverzalna magnetizacija predstavlja “spinning” magnetno stanje, pa u svakom vokselu tkiva postoji produkcija RF signala.

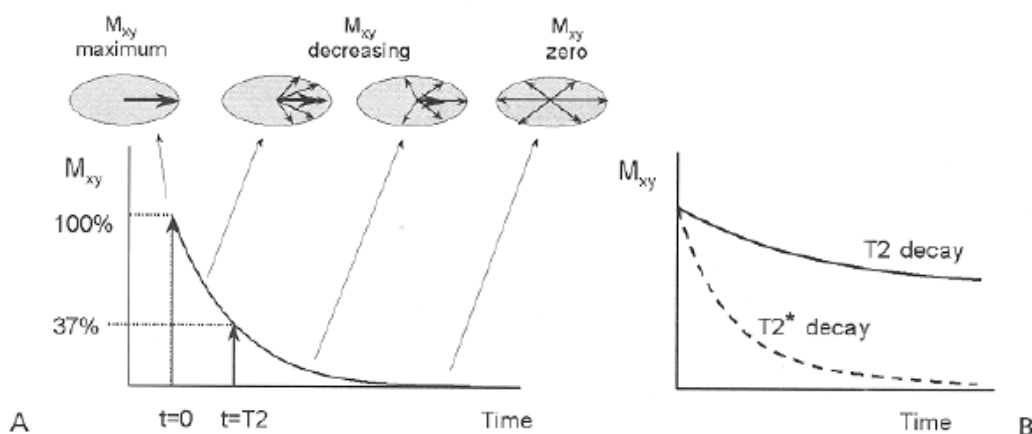
Karakteristike transverzalne magnetizacije i relaksacije su potpuno različite od onih koje ima magnetizacija u longitudinalnom pravcu. Osnovna razlika je u tome što transverzalna



magnetizacija predstavlja nestabilno stanje i njena relaksacija rezultira raspadanjem ili smanjivanjem magnetizacije kao što je prikazano na slici 1.15a i 1.15b.



**Slika 1.15.a** Grafički prikaz odnosa osvetljenosti tkiva na snimku i raspada transverzalne magnetizacije tokom relaksacionog procesa.



**Slika 1.15.b** A: Grafički prikaz raspada transferzalne magnetizacije tokom vremena usled gubitka fazne koherentnosti protona. B: Komparacija T2 relaksacije prouzrokovane T2 karakteristikama tkiva i T2\* efektima povezanim sa nehomogenostima magnetnog polja.

Vreme potrebno da izčezne 63% od početne transverzalne magnetizacije predstavlja T2 vreme. Nakon T2 vremena postoji još 37% početne transverzalne magnetizacije.

Transverzalna magnetizacija se sa vremenom eksponencijalno smanjuje, a vremenska konstanta koja opisuje koliko brzo se taj proces odvija jeste T2 ili transverzalno vreme relaksacije, koje se matematički može predstaviti:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad 1.26.$$

Dva osnovna efekta dovode do defazovanja protona:

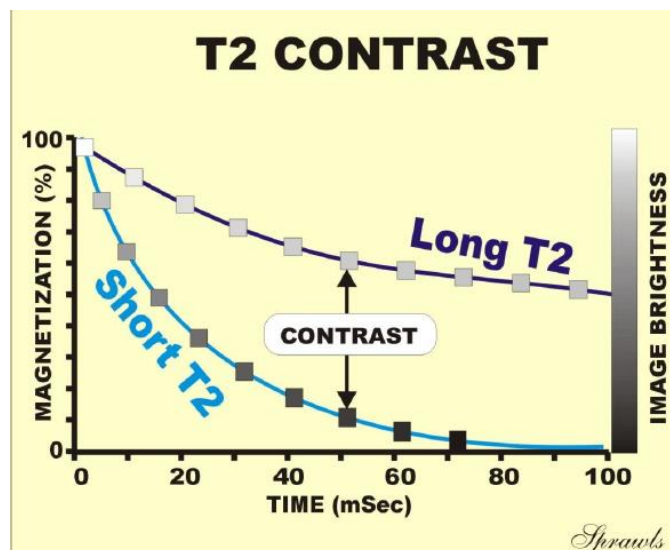
- razmena energije između rotirajućih jezgara (spin-spin interakcija) koja ima za posledicu relativno sporo defazovanje i gubitak transverzalne magnetizacije (mikroskopski nivo),
- nehomogenost spoljašnjeg primenjenog magnetnog polja koja uzrokuje brzo defazovanje i gubitak transverzalne magnetizacije (makroskopski nivo).

Magnetno polje NMR uređaja nije potpuno uniformno, postoje mala odstupanja koja dovode do toga da se protoni kreću različitim precesionim frekvencijama. Nehomogenosti magnetnog polja uvek postoje, pa na neki proton polje deluje jače, a na neki slabije. Ovaj efekat koji se razlikuje od osnovne T2 karakteristike teži da maskira prave relaksacione karakteristike tkiva tj. transverzalna magnetizacija se raspada brže nego što je to indukovano karakteristikama tkiva. Ovo stvarno relaksaciono vreme se obeležava T2\*. Vreme T2\* je obično kraće nego T2 vreme. Faktori koji doprinose nehomogenosti spoljašnjeg magnetnog polja su:

- generalno stanje NMR uređaja,
- različita vrednost magnetne susceptibilnosti različitih tkiva u ljudskom organizmu.

#### 1.4.4. T2 KONTRAST

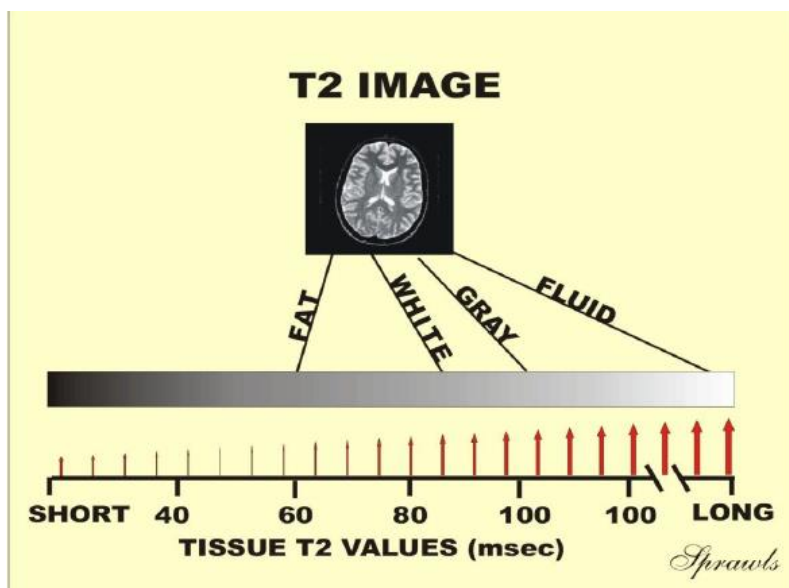
Generalno gledano, T2 MR slike predstavljaju inverzne T1 slike. Tkivo koje je svetlo na jednoj slici, tamno je na drugoj. Na slici 1.16. prikazana je T2 MR slika gde se vidi da su tkiva sa dugim T2 vremenom svetlija od onih sa kratkim T2 vremenom.



**Slika 1.16.** Grafički prikaz stvaranja T2 kontrasta za dva različita tkiva tokom raspada transverzalne magnetizacije. Na slici vidi da tokom vremena oba tkiva postaju tamnija, ali ne istom brzinom. Tkivo sa kraćim vremenom T2 brže tamni, dok se to kod tkiva sa dužim vremenom T2 to dešava sporije.



Kada se radi o fluidnoj supstanci, koja je najčešće voda, tada postoji brzo kretanje molekula i njihova magnetna polja brzo fluktuiraju, pa nema velike razlike u unutrašnjoj magnetizaciji od mesta do mesta. Kada nema velikih razlika u jačini magnetnog polja unutar tkiva, protoni duže ostaju u fazi i T2 je duže. U slučaju tečnosti koje nisu čiste, već sadrže neke veće molekule, varijacije u magnetnom polju su veće, protoni brže defazuju, pa je i T2 vreme kraće.

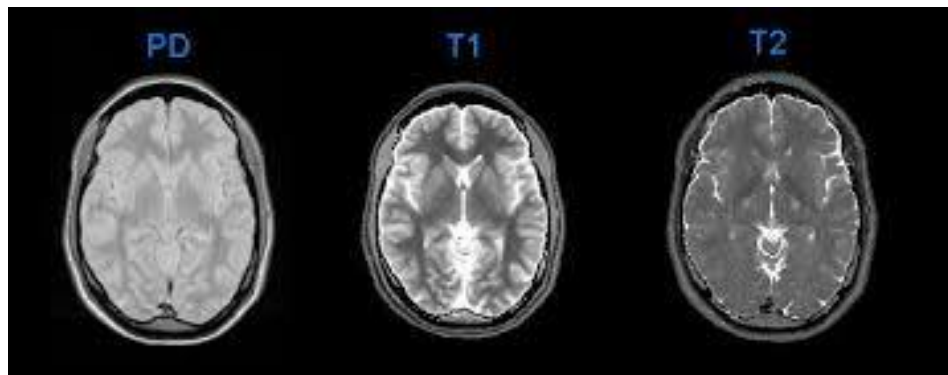


Slika 1.17. Prikaz T2 slike i odnosa između osvetljenosti tkiva na snimku i odgovarajuće T2 vrednosti.

### 1.4.5. GUSTINA PROTONA

Koncentracija ili gustina protona (*Proton Density – PD*) jedna je od najdirektnijih karakteristika tkiva koja se može oslikavati NMR tehnikom. Kod ovih slika, magnetizacija tkiva, intenzitet RF signala i osvetljenost slike određeni su sadržajem protona u posmatranom tkivu, pa sledi da će tkiva sa većom koncentracijom protona na snimku biti svetlija, dok će ona sa manjom koncentracijom protona biti tamnija. Važno je imati na umu razliku između gustine protona i broja atoma vodonika po jedinici zapremine. Neki protoni zbog svog fizičko – hemijskog okruženja ne mogu biti detektovani i ne doprinose signal. Neki od uzroka nemogućnosti detektovanja protona:

- Protoni su vezani u velikim kompleksima - kao takvi imaju veoma kratko T2 vreme i brzo dolazi do njihovog defazovanja,
- Protoni se nalaze u regijama tela (pluća) gde su nehomogenosti magnetnog polja toliko velike – usled toga T2\* vreme je veoma kratko, pa ih je nemoguće registrovati,
- Protoni u čvrstim strukturama (guste kalcifikacije) ne daju NMR signal.



**Slika 1.18.** Prikaz PD, T2 i T1 NMR slika.

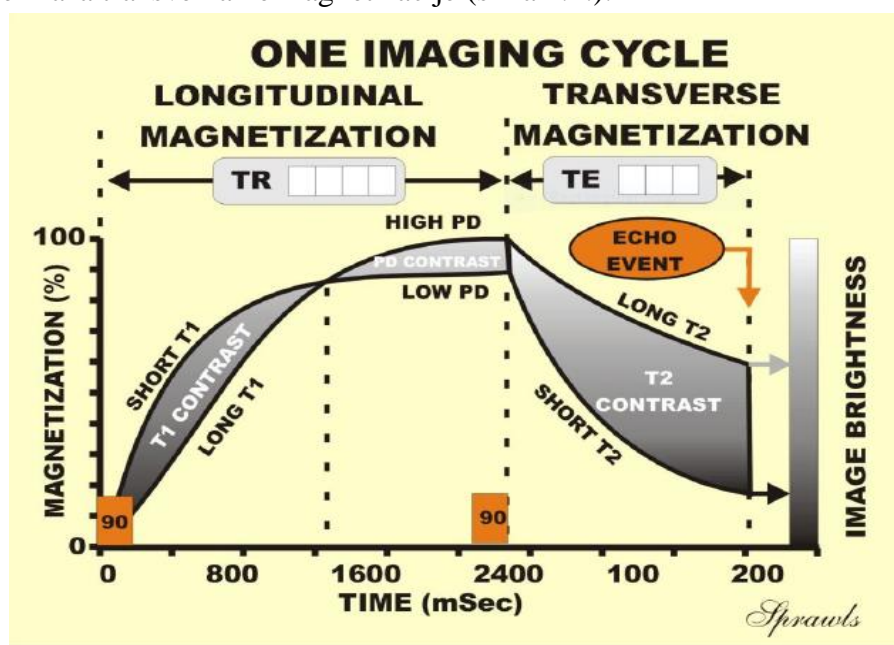
## Glava 2

# Metode oslikavanja nuklearnom magnetnom rezonancom

Postoji nekoliko različitih imidžing metoda koje se koriste u svrhu dobijanja MR slike, a međusobno se razlikuju prema načinu i redosledu upotrebe RF signala i gradijenta magnetnog polja tokom akvizicionog procesa. Sve do sada primenjivane imidžing metode možemo svrstati u jednu ili obe osnovne familije među kojima je osnovna razlika u procesu koji se koristi za ostvarivanje eho događaja na kraju svakog ciklusa:

1. spin eho – eho se dobija primenom  $180^\circ$  RF pulsa,
2. gradijent eho – eho se dobija primenom gradijenta magnetnog polja.

Za obe familije zajedničko je to da se akvizicioni ciklus sastoji od dve različite faze, faza longitudinalne i faza transverzalne magnetizacije (slika 2.1.).

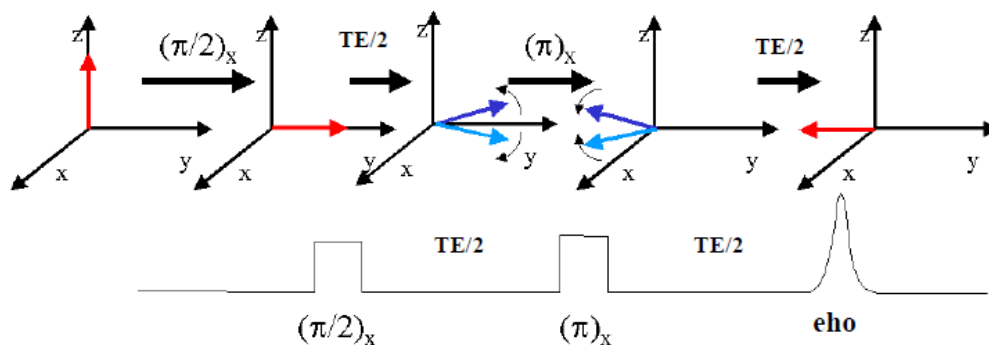


**Slika 2.1.** Faza longitudinalne i transverzalne magnetizacije u okviru imidžing ciklusa. T1 i PD kontrast se stvaraju tokom longitudinalne faze, dok se T2 kontrast stvara tokom transverzalne faze.

Tokom longitudinalne faze se razvija T1 kontrast, dok se tokom transverzalne faze razvija T2 kontrast. PD kontrast je uvek prisutan, ali postaje vidljiv tek onda kada nije prekriven T1 ili T2 kontrastom. Koji će tip kontrasta biti dominantan na MR slici tokom jednog akvizicionog ciklusa zavisi od dužine trajanja obe faze što je određeno vrednostima protokolarnih faktora: TR – vreme ponavljanja (*TR- Time of Repetition*) i TE – vreme eha (*TE – Time of Echo*).

## 2.1. Spin eho sekvenca

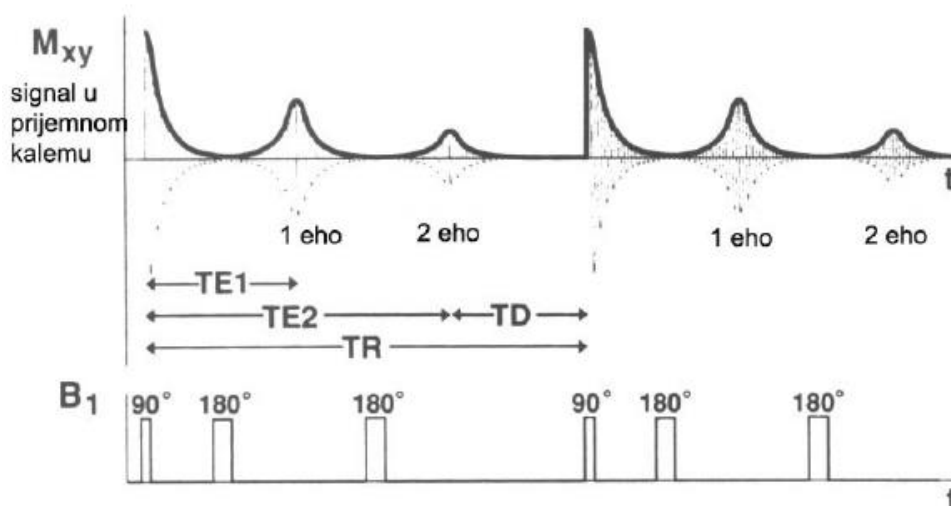
Nakon prestanka dejstva RF pulsa od  $90^\circ$  (eksitacionog pulsa), magnetizacija prelazi iz longitudinalne u transverzalnu ravan i protoni precesiraju u fazi oko ose spoljašnjeg magnetnog polja. Transverzalna komponenta vektora magnetizacije tada ima maksimalnu vrednost i indukuje RSI signal u prijemnom kalemu. Ubrzo nakon toga protoni počinju da izlaze iz faze, njihovi magnetni moment nisu više usmereni u istom pravcu već dolazi do njihovog “širenja” u transverzalnoj ravni i transverzalna magnetizacija se raspada. Dva osnovna faktora dovode do raspada transverzalne magnetizacije: spin – spin interakcija (zavisi od karakteristika tkiva i kvantitativno je data T1 vremenom) i nehomogenost spoljašnjeg magnetnog polja (kvantitativno je data T2\* vremenom). Čak i u maloj zapremini tkiva nehomogenost magnetnog polja dovoljna je da dovede do brzog raspada transverzalne magnetizacije i pre nego što je formiran T2 kontrast ( $T2 \ll T2^*$ ). U toku ovog procesa takođe se emituje RSI signal koji brzo nestaje i ne koristi se u spin eho sekvenci. Upravo spin eho sekvenca ima za cilj oporavak brzo izgubljene transverzalne magnetizacije do nivoa koji jedino zavisi od T2 tkivne karakteristike. Kako u trenutku primene spin eho sekvence, magnetni momenti protona precesiraju u transverzalnoj ravni ali više nisu u fazi, na ovakvo stanje prvo se primenjuje RF signal od  $180^\circ$  što rezultuje rotacijom protona oko x ose u transverzalnoj ravni i promenom smera njihove rotacije. Ovo refazovanje protona dovodi do toga da se magnetizacija oporavi na nivo određen T2 karakteristikom tkiva, što za posledicu ima indukovanje struje u prijemnom kalemu. Ova indukovana struja naziva se eho. (slika 2.2.)



**Slika 2.2.** Osnovna spin eho sekvenca dobijena korišćenjem impulsa od  $90^\circ(\pi/2)$  i jednog impulsa od  $180^\circ(\pi)$  za dobijanje jednog eha.

Vremenski interval od centra RF pulsa od  $90^\circ$  do centra signala eha naziva se vreme eha ( $TE$  – *Echo Time*). Menjanjem i različitim podešavanjem parametara TR i TE moguće je dobiti slike čiji kontrast zavisi od varijacija T1, T2 ili od gustine protona (PD).

Svaka spin eho sekvenca se sastoji od impulsa od  $90^\circ$  iza kojeg sledi jedan ili više impulsa od  $180^\circ$ , a eho biva proizveden posle svakog impulsa od  $180^\circ$  (slika 2.3.). U toku jednog akvizicionog ciklusa moguće je proizvesti veći broj eho događaja.



**Slika 2.3.** Grafički prikaz ponovljene spin eho sekvence koja u okviru svakog akvizicionog ciklusa sadrži po dva eho događaja.

Kod sekvence sa dva eha postoje dva vremena TE:

- $TE_1$  – vreme od centra RF impulsa od  $90^\circ$  do centra signala prvog eha,
- $TE_2$  – vreme od centra RF impulsa od  $90^\circ$  do centra signala drugog eha.

Vreme između dva RF impulsa od  $90^\circ$  kod spin eho impulsne sekvence naziva se vreme ponavljanja TR ( $TR$  – *Repetition Time*), a vreme od centra poslednjeg eha impulsne sekvence do centra sledećeg RF impulsa od  $90^\circ$  naziva se vreme kašnjenja TD ( $TD$  – *Delay Time*). Za višestruku spin eho sekvencu,  $TE_n + TD = TR$ , gde je  $TE_n$  – vreme poslednjeg eha.

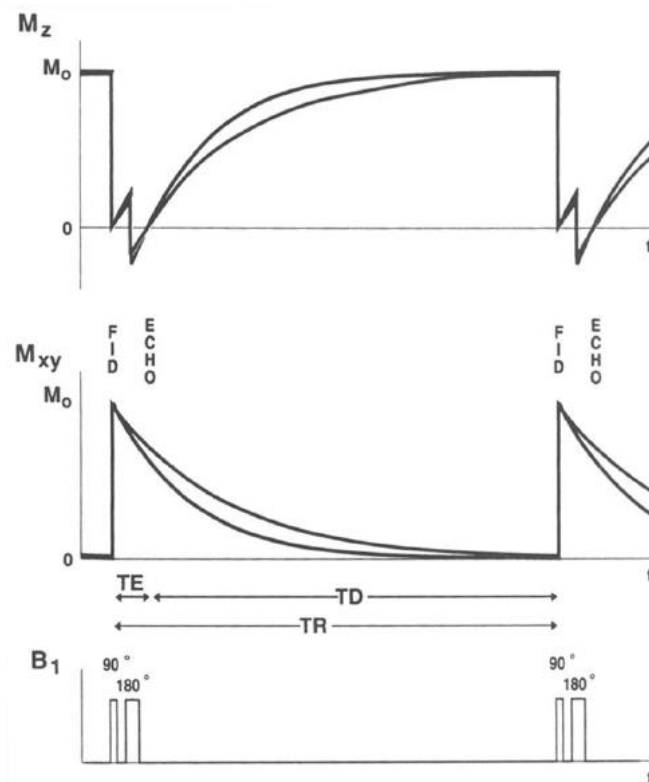
### 2.1.1. KARAKTERISTIKE NMR SLIKE DOBIJENE SPIN EHO SEKVENCOM

Oba prethodno spomenuta parametra (TR i TD) mogu se podešavati, u čemu i leži mnogostranost spin eho sekvence. U zavisnosti od dužine njihovog trajanja, menjanjem i različitim podešavanjem mogu se dobiti NMR slike kod kojih kontrast potiče od varijacija

vremena T1, T2 ili od gustine protona (PD) u tkivima organa koji su od značaja, pa tako možemo dobiti neku od sledećih vrsta NMR slike:

### 1. PD NMR slike (*Proton Density Weighted – PD*)

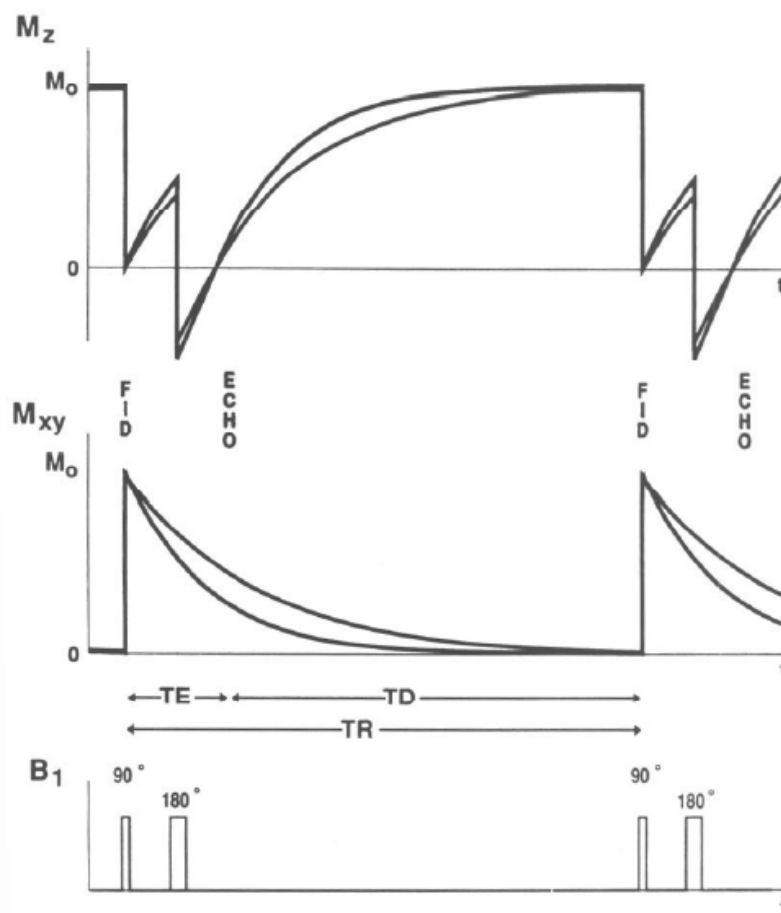
U trenutku poslednjeg eha svake impulsne sekvence, longitudinalna komponenta vektora magnetizacije  $M_z$  približno je jednaka nuli i nakon tog poslednjeg eha, u različitim tkivima raste prema stepenu T1 relaksacije svakog od njih. Kako bi razlika u longitudinalnoj komponenti magnetizacije poticala samo od razlika u gustini protona, potrebno je da vreme TD bude dovoljno dugačko da se T1 relaksacija završi u svim tkivima. Takođe, da bi se minimalizovao uticaj T2 relaksacije, potrebno je da vreme TE bude dovoljno kratko. Korišćenjem impulsne sekvence sa dugim TR (i TD) i kratkim TE, uticaj T1 i T2 relaksacije na karakteristike NMR slike je sveden na minimum.



**Slika 2.3.** PD spin echo sekvenca. Na slici su prikazana dva tkiva sa različitim relaksacionim vremenima ali sa istom gustinom protona. PD sekvenca koristi dugo TR tako da je TD više od četiri puta duže od relaksacionih vremena T1 svakog tkiva. Vreme TE je kraće od T2 vremena relaksacije. Pre impulsa od  $90^\circ$  oba tkiva će potpuno završiti relaksaciju, a kako je TE dovoljno kratko, vrlo malo T2 relaksacije će se ostvariti do trenutka pojave eha, tako da T2 relaksacija zanemarljivo malo utiče na NMR signal. Signali eha biće potpuno jednaki jer oba tkiva imaju jednake gustine protona. Ukoliko bi tkiva imala različite gustine protona, razlika u vrednostima signala eha bila bi proporcionalna razlici u gustini protona.

2. T2 NMR slike (*T2 – weighted image*)

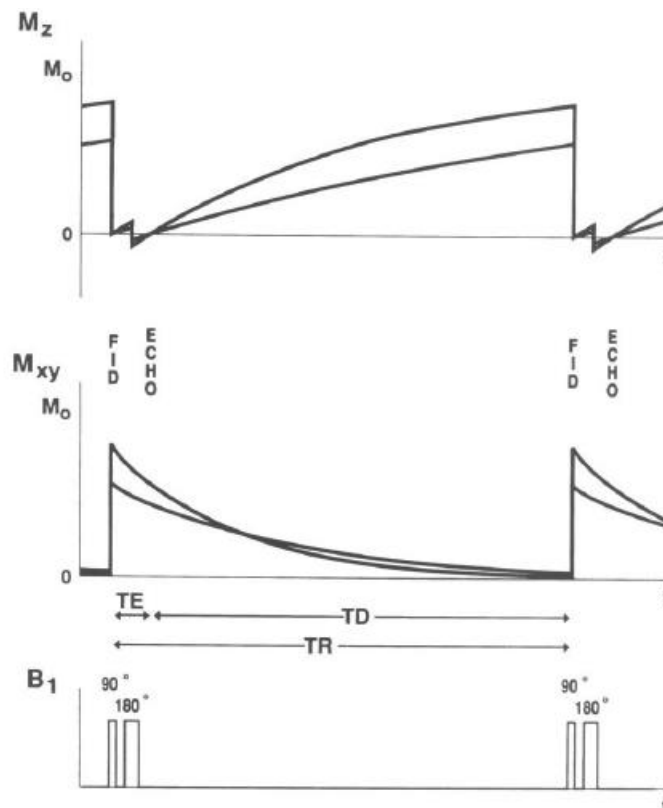
Ukoliko želimo da se za vreme stvaranja eha desi značajna T2 relaksacija transversalne komponente, potrebno je da vreme TE bude podešeno na dužinu bliskoj vremenu T2 relaksacije tkiva. U tom slučaju, amplitude signala eha zavisiće kako od gustine protona u tkivu tako i od T2 stepena relaksacije tkiva. Međutim, uticaj efekta relaksacije znatno je veći od uticaja varijacije gustine protona. Tkiva sa dužim T2 vremenom relaksacije generisaće signal eha veće amplitude, što će u rekonstruisanoj slici odgovarati svetlijim oblastima. Maksimalan kontrast T2 između dva tkiva se dobija ukoliko TE ima vrednost blisku prosečnoj vrednosti T2 vremena oba tkiva.



**Slika 2.4.** T2W spin eho sekvenca. Na slici su prikazana dva tkiva. Kod ove sekvence TE je produženo toliko da je uporedivo sa T2 vremenima relaksacije oba tkiva, te će se u vremenu od impulsa od  $90^\circ$  do pojave eha desiti značajna T2 relaksacija. Usled ovoga signali eha iz dva tkiva reflektovaće razlike u T2 relaksaciji. Varijacije koje potiču od gustine protona u dva tkiva uticaće na signale eha, ali je uticaj T2 relaksacije na intenzitet signala eha mnogo značajniji.

### 3. T1 NMR slike (*T1-weighted image*)

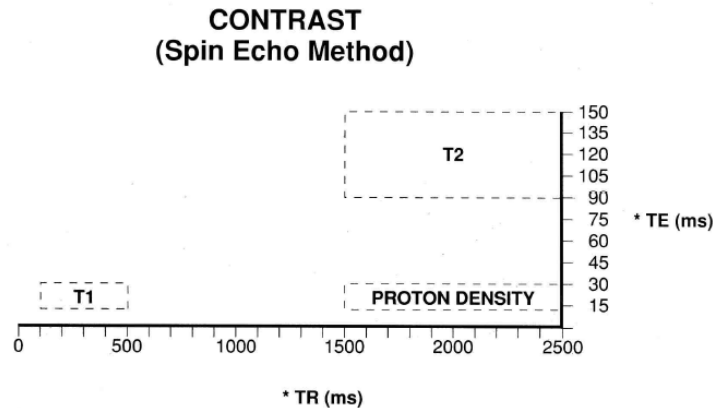
Dobra separacija T1 relaksacionih krivih za različita tkiva biće omogućena korišćenjem spin eho sekvence sa veoma kratkim TE i dovoljno kratkim TR (i TD). Dobjijene amplitude signala eha zavisice kako od gustine protona u tkivu tako i od T1 stepena relaksacije. Kako je uticaj efekta relaksacije znatno veći od uticaja razlike gustine protona, rekonstruisana NMR slika će imati T1 karakteristiku.



**Slika 2.5.** T1W spin eho sekvenca, posmatramo dva tkiva. Vreme TE je što je moguće kraće da bi se izbegli efekti T2 relaksacije. TR je skraćeno toliko da je uporedivo sa T1 relaksacionim vremenima kako bi se omogućila dobra separacija T1 relaksacionih krivih za različita tkiva

Na slici 2.6. su sumirane kombinacije TR i TE vrednosti koje se koriste za osnovne tipove NMR slika (PD, T1, T2) kod spin eho sekvence. Optimalne vrednosti za TR i TE za specifične protokole mogu da variraju u zavisnosti od vremena akvizicije, broja slajsova,...

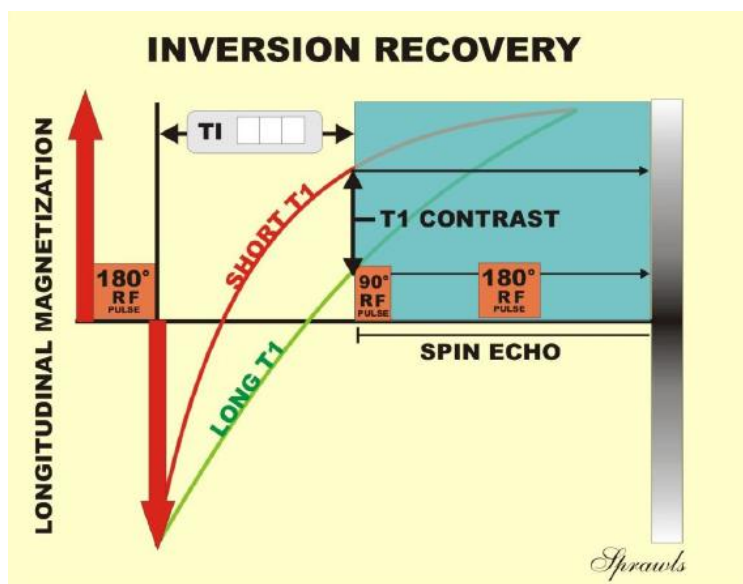




Slika 2.6. Sumirane kombinacije TR i TE vrednosti koje se koriste za osnovne tipove NMR slika (PD, T1, T2).

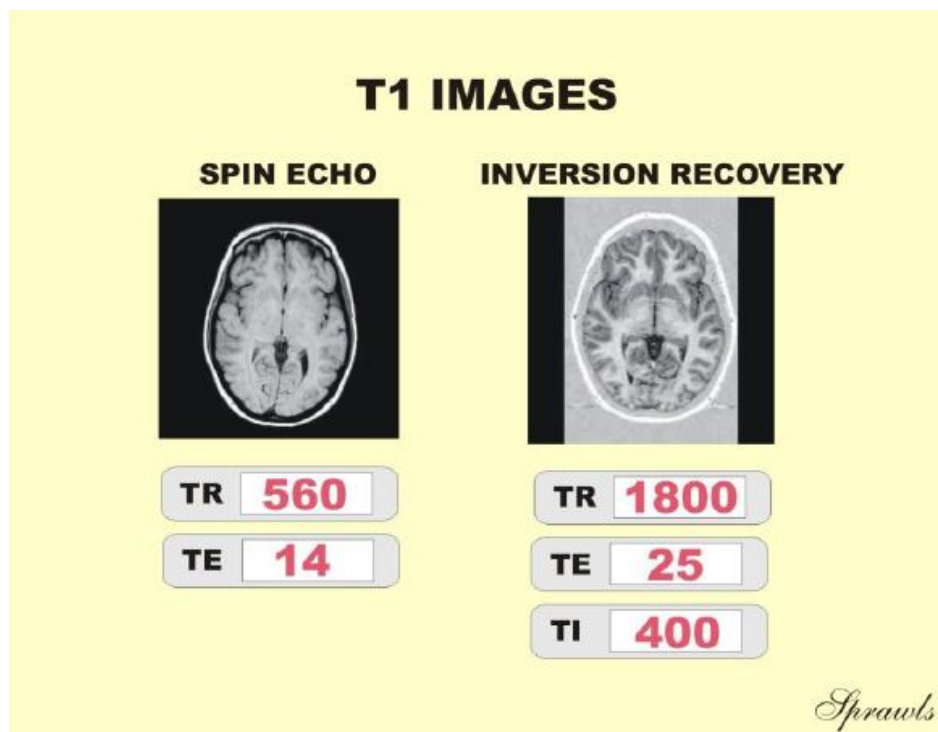
## 2.2 Inverzija – oporavak sekvenca: maksimalni T1 kontrast

Inverzija – oporavak sekvenca (Inversion – Recovery – IR) koristi se za detektovanje malih razlika u vremenima T1 različitih tkiva i obezbeđuje maksimalni T1 kontrast. IR sekvenca počinje inverzionim RF impulsom od  $180^\circ$  pod čijim dejstvom dolazi do rotacije (inverzije) vektora magnetizacije iz njegovog ravnotežnog položaja (pravac i smer z ose) u pravcu i smeru negativnog dela z ose (slika 2.7.). Zbog nepostojanja transverzalne komponente vektora magnetizacije, ne dolazi do indukcije RSI signala i otpočinje T1 relaksacija. Kako longitudinalna magnetizacija nije u stanju da indukuje RSI signal u prijemnom kalemu, potrebno je izvršiti njenu rotaciju primenom pulsa od  $90^\circ$ . Vreme između RF pulsa od  $180^\circ$  i RF pulsa od  $90^\circ$  naziva se vreme inverzije (*TI – Inversion Time*).



Slika 2.7. Inverzija – oporavak sekvenca

Osnovna karakteristika mnogih IR NMR slika je visok nivo T1 kontrasta, upravo zbog produženog ukupnog vremena longitudinalne relaksacije, jer ono sada počinje od invertovanog stanja. T1 kontrast time dobija više vremena da se razvije (slika 2.8.).

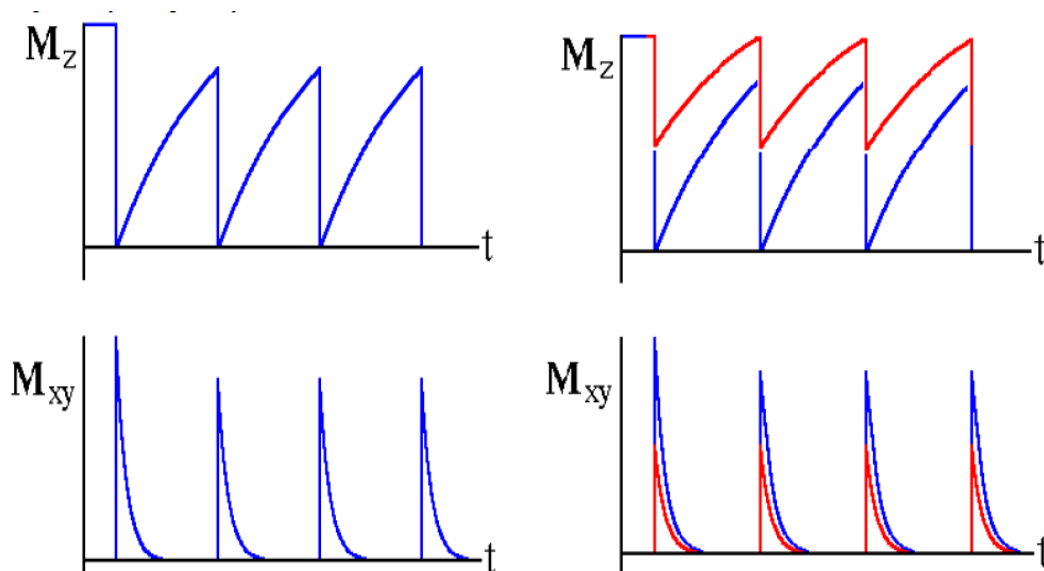


**Slika 2.8.** Poređenje T1 slika dobijenih spin echo i oporavak metodama (vremena su data u ms).

### 2.3. Gradijent eho sekvenca

Eho događaj moguće je ostvariti i bez primene RF pulsa od  $180^\circ$  i to primenom gradijenta magnetnog polja. Prednost gradijent eho sekvence u odnosu na spin echo sekvencu je mnogo veća brzina, dok je mana u tome što ne može da ostvari dobru T2 NMR sliku. Redosled gradijent eho sekvence je sledeći: prvo se primenom eksitacionog pulsa ostvaruje transverzalna magnetizacija, koja odmah nakon prestanka dejstva pulsa počinje da se raspada (brzinom vezanom za vreme  $T2^*$ ) i emituje RSI signal prvenstveno zbog nehomogenosti magnetnog polja u svakom od voksela. Kratko nakon eksitacionog pulsa, primenjuje se gradijent magnetnog polja usled čega dolazi do brzog defazovanja protona i nestanka transverzalne magnetizacije. U cilju refazovanja protona i produkcije eho događaja, sledeći korak je primena istog gradijenta magnetnog polja, ali u suprotnom smeru (slika 2.9.). Ponovnim ulaskom protona u fazu, transverzalna magnetizacija se oporavlja i raste do vrednosti određene RSI procesom. Vrednost TE vremena u ovom procesu zavisi od vremenskog intervala između eksitacionog pulsa i primene gradijenta magnetnog polja

i generalno je mnogo manja u odnosu na TE vrednosti kod spin eho sekvence, pogotovo kada se gradijent polja primeni tokom emisije RSI signala. Gradijent eho sekvenca se obično koristi u kombinaciji sa RF eksitacionim pulsom koji ima flip ugao manji od  $90^\circ$  jer se time postiže kraće TR vreme, a samim tim skraćuje i trajanje celog akvizicionog procesa. Za razliku od eksitacionog pulsa od  $90^\circ$ , koji potpuno ukida longitudinalnu komponentu magnetizacije na početku svakog ciklusa (što za posledicu ima i relativno dugo TR vreme za oporavak longitudinalne magnetizacije do upotrebljive vrednosti), RF puls sa flip uglom manjim od  $90^\circ$  proizvodi dovoljno veliku transverzalnu komponentu magnetizacije  $M_{xy}$ , zadržavajući značajnu vrednost originalne, pozitivne longitudinalne komponente magnetizacije  $M_z$ , što je još jedna od prednosti. Na slici 2.10. prikazane su promene longitudinalne i transverzalne komponente magnetizacije tokom vremena pod uticajem pulsa od  $90^\circ$  i pulsa manjeg od  $90^\circ$ .

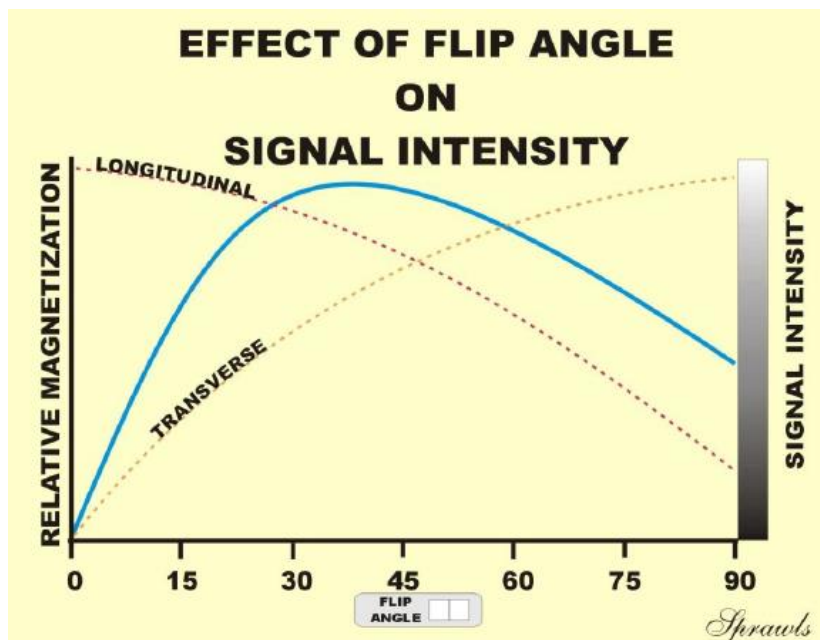


**Slika 2.10.** Promena longitudinalne ( $M_z$ ) i transverzalne ( $M_{xy}$ ) komponente magnetizacije tokom vremena pod uticajem pulsa od  $90^\circ$  (slika levo). Crvenom bojom je prikazana promena longitudinalne ( $M_z$ ) i transverzalne ( $M_{xy}$ ) komponente magnetizacije tokom vremena pod uticajem pulsa sa uglom manjim od  $90^\circ$ .

Smanjenje flip ugla ima dva efekta koji moraju biti razmatrani zajedno:

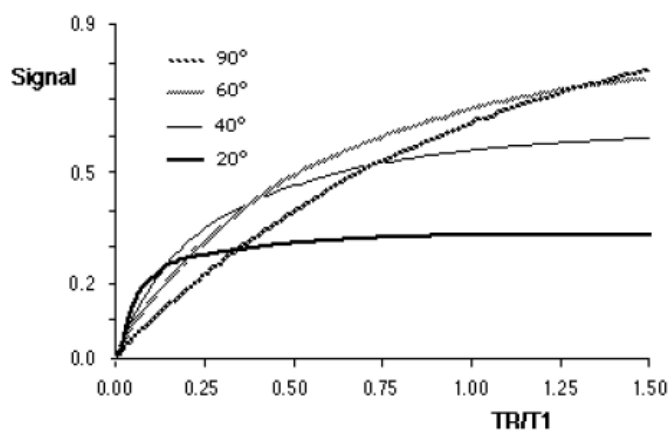
1. Longitudinalna magnetizacija ne biva potpuno ugašena – time iz ciklusa u ciklus ostaje prisutna sa relativno visokom vrednošću (slika ) (ovo uzrokuje pojačanje intenziteta RF signala u poređenju sa onim koji se dobija korišćenjem eksitirajućeg pulsa od  $90^\circ$ ),
2. Manji deo longitudinalne magnetizacije je pretvoren u transverzalnu magnetizaciju, što dovodi do smanjenja intenziteta signala.

Signal koji se dobija, rezultat je ova dva efekta (slika 2.11.).



**Slika 2.11.** Odnos između intenziteta signala i flip ugla. Oblik krive zavisi od specifične T1 vrednosti tkiva i TR intervala. Za svaku TR/T1 kombinaciju postoji drugi oblik krive i specifični flip ugao koji obezbeđuje maksimalni intenzitet signala.

Na slici 2.12. je prikazana zavisnost intenziteta signala od TR/T1 odnosa za različite flip uglove (slika). Ukoliko imamo dugo TR vreme (dužina TR vremena zavisi od T1 vrednosti za dato tkivo), veći flip ugao će dati veći intenzitet signala. Kako TR opada, menja vrednost flip ugla obezbeđuje veći intenzitet signala (manje je vremena raspoloživo za oporavak longitudinalne magnetizacije između dva eksitaciona pulsa).



**Slika 2.12.** Zavisnost intenziteta signala od TR/T1 odnosa za različite flip uglove.

Kontrast koji se dobija primenom gradijent eho sekvence zavisi od vrednosti tri protokolarna faktora: TR, TE i flip ugla, gde je flip ugao faktor sa najvećim uticajem.

## Glava 3

### Prostorne karakteristike MR slike

Signal koji biva proizveden, osim podataka o vremenima relaksacije magnetnog momenta, treba da sadrži i podatak o poziciji protona u prostoru. Za potrebe rekonstrukcije slike koja će dati ovakvu informaciju potrebno je protone na neki način učiniti različitim (do sada smo posmatrali protone sa istom Larmorovom frekvencijom), kako bi se mogli razlikovati NMR signali sa različitim lokacija. Rekonstrukciju slike odabranog preseka moguće je ostvariti superponiranjem linearnih gradijenata magnetnih polja glavnom polju. Gradijenti magnetnog polja su dodatna magnetna polja, znatno manje jačine od glavnog polja i rezultat su posebnih kalemova postavljenih unutar cilindra magneta. Gradijenti su kod različitih aparata različite snage i daju razliku u vrednosti ukupnog polja od 3 do 10 mT na rastojanju od 1m.

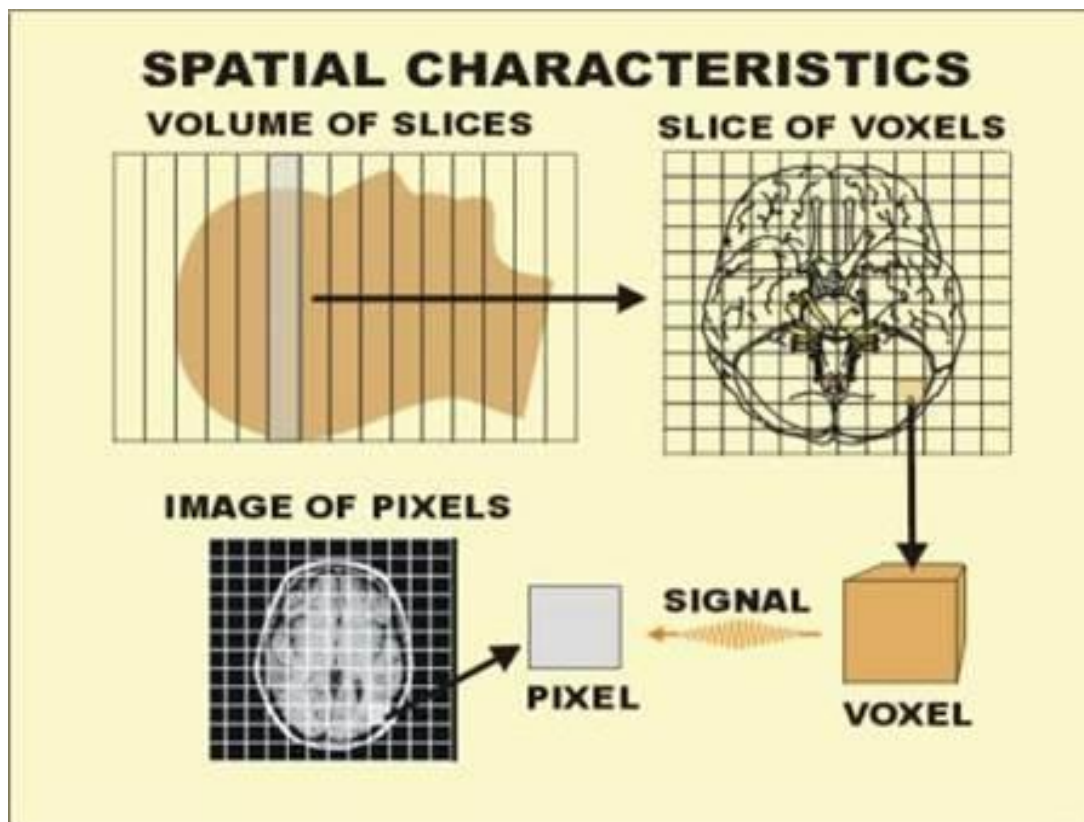
Gradijent  $G$  uslovljava promenu ukupnog magnetnog polja za vrednost  $\Delta B$ . Vrednost  $\Delta B$  zavisi od tačne pozicije protona prema formuli:  $\Delta B = Gx$ , gde je  $x$  pozicija protona duž pravca delovanja gradijenta  $G$ . Kada je gradijent superponiran glavnom magnetnom polju, Larmorova frekvencija dobija različite vrednosti u zavisnosti od položaja protona duž gradijenta prema sledećoj jednačini:

$$f_L = \gamma B_0 + \gamma \Delta B = \gamma B_0 + \gamma Gx \quad 3.1.$$

Ova jednačina pokazuje zavisnost frekvencije od pozicije protona u pravcu gradijenta koja se koristi u rekonstrukciji NMR slike za selekciju preseka u za selekciju pojedinih pozicija unutar preseka (slika 3.1.) Postoji nekoliko različitih načina rekonstrukcije slike od kojih su najčešće korišćene metode dvodimenziona i trodimenziona Furijeova transformacija (2DFT I 3DFT).

Dvodimenziona Furijeova transformacija koristi tri ortogonalna gradijenta za pozicioniranje elementa slike:

1. prvi gradijent u kombinaciji sa RF pulsom koristi se za selektivno pobuđivanje spinova odabranih preseka – odabiranje preseka,
2. drugi gradijent označava lokaciju duž jedne od dimenzija unutar ravni preseka,
3. treći gradijent daje informaciju o položaju elementa slike u drugoj dimenziji ravni preseka.



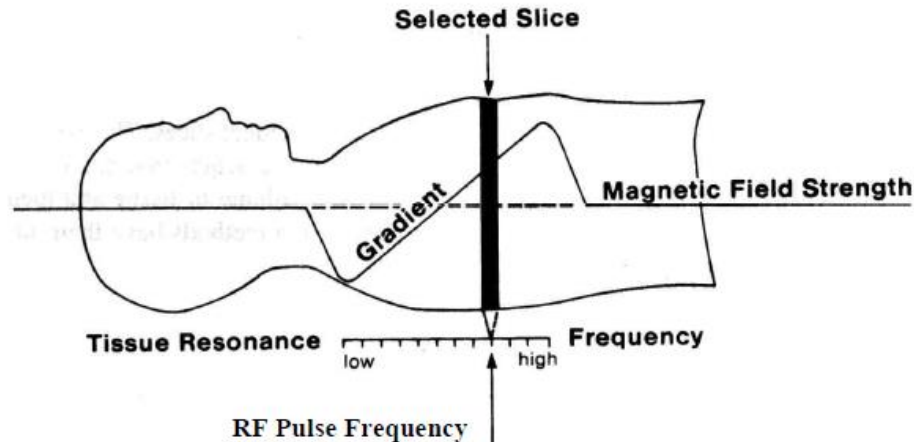
Slika 3.1. Prostorne karakteristike NMR slike [P. Sprawls, 2000]

### 3.1. Pozicioniranje preseka

U daljem tekstu biće ilustrovana procedura za konvencionalnu transaksijalnu orijentaciju preseka. Druge orijentacije (sagitalna, koronalna i njihove kombinacije) dobijaju se kombinacijom gradijenta pravaca.

Kada je gradijent magnetnog polja usmeren duž ose pacijenta, svaki sloj tkiva se nalazi na različitoj jačini magnetnog polja i protoni u njemu osciluju drugom rezonantnom frekvencijom određenom relacijom 3.1. (slika 3.2.). Nakon primene gradijenta polja, primenjuje se RF signal. Kako RF signal sadrži frekvencije u određenom uskom opsegu one pobuđuju tkivo samo u tačno određenom preseku – sloju. Lokacija sloja može da se menja duž gradijenta magnetnog polja upotrebom RF pulsa sa drugom frekvencijom. Debljina sloja je određena kombinacijom dva faktora:

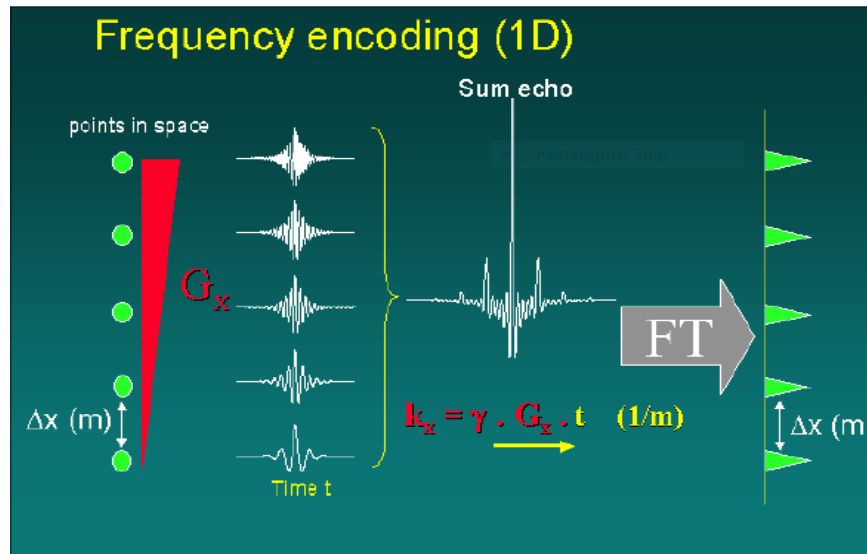
1. jačinom gradijenta magnetnog polja,
2. veličinom opsega frekvencija primenjenog RF signala.



Slika 3.2. Upotreba gradijenta magnetnog polja i RF signala za pozicioniranje preseka.

### 3.2. Gradijent frekvencije: princip frekventne modulacije (Frequency encoding)

Frekvencija RF signala, koji emituje svaki voksel tkiva, njegova je fundamentalna karakteristika i zavisi od dva faktora: specifičnog magnetnog jezgra i jačine spoljašnjeg magnetnog polja. Kada slikamo samo protone, jačina spoljašnjeg magnetnog polja je ta koja određuje rezonantnu frekvenciju kojom osciluju protoni, a samim tim i frekvenciju RF signala. Na osnovu ovoga sledi da svaki voksel lociran na mestu određene jačine magnetnog polja (ako imamo gradijent magnetnog polja) ima rezonantnu frekvenciju drugačiju od voksel lociranog na nekom drugom mestu ( slika 3.3.)

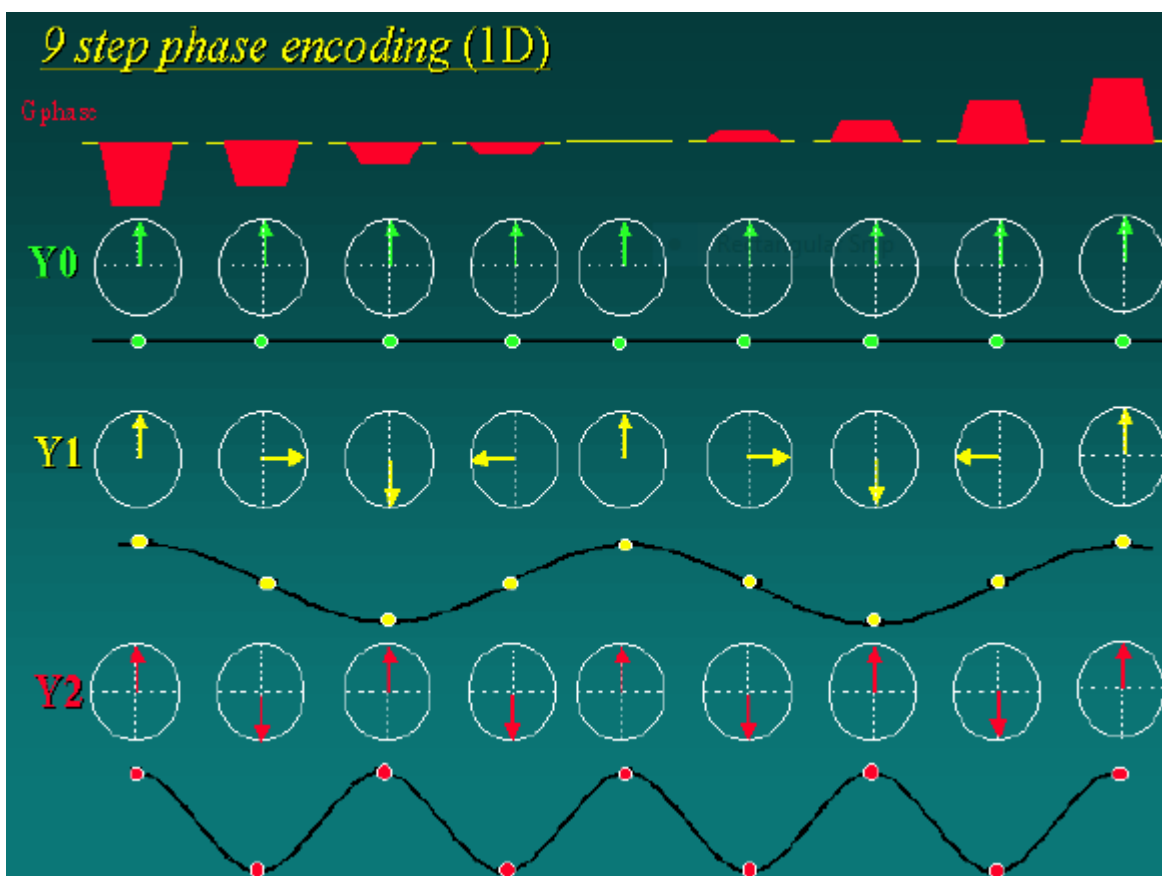


Slika 3.3. Princip frekventne modulacije: svaka tačka u prostoru duž gradijenta magnetnog polja emituje signal različite frekvencije.



### 3.3. Gradijent faze: princip fazne modulacije ( Phase encoding)

Faza se definiše kao odnos jednog signala prema drugom, dok faza signala označava fazu ciklusa u kojoj se signal nalazi i ukoliko se dva signala nalaze u istoj fazi ciklusa kažemo da su ta dva signala u fazi. Ako je jedan signal ispred drugog u vremenu, kažemo da oni nisu u fazi. Značaj faze oscilovanja voksela prema vokselu, u MRI-u je taj što razlika u fazi može da se iskoristi za separaciju signala i kreaciju jedne dimanzije u okviru MR slike. Fazna razlika jednog vokselea prema drugom se ostvaruje privremenom primenom gradijenta magnetnog polja (slika 3.4).



Slika 3.4. Princip fazne modulacije.

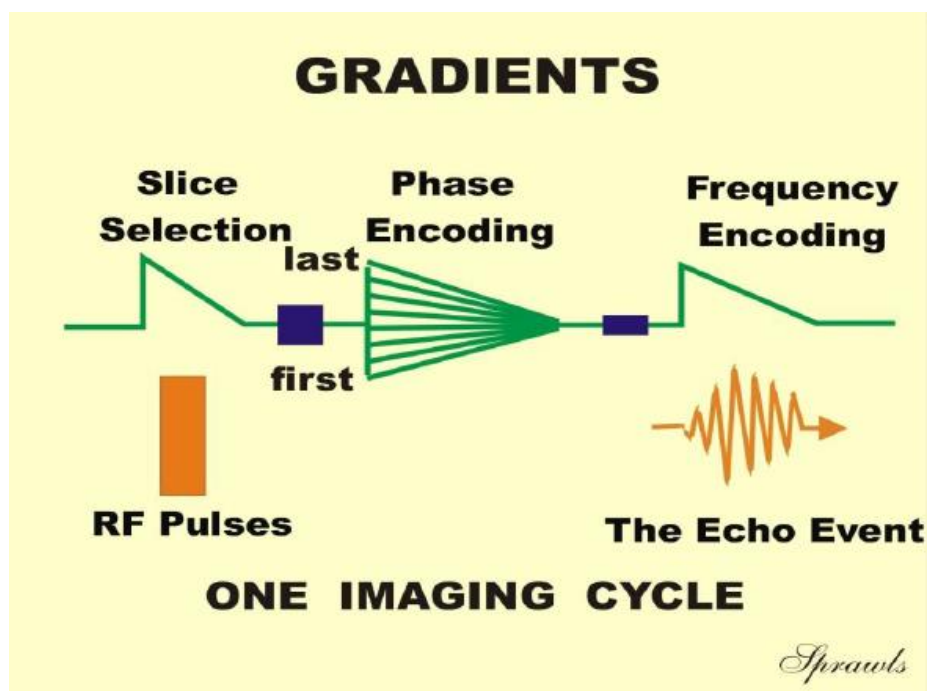
Pretpostavimo da su magnetni momenti protona izloženi dejstvu gradijenta duž y ose tokom vremena  $\Delta t_y$ . Tokom ovog perioda, magnetni moment na lokacijama duž y ose precesiraju sve brže i nakon vremena  $\Delta t_y$  akumuliraju veći pomeraj faznog ugla. Ukoliko se na kraju perioda  $\Delta t_y$  gradijent magnetnog polja isključi, svi magnetni moment će imati iste rezonantne frekvencije, ali će njihove faze ostati različite. Kaže se da magnetni moment pamte prethodno



stanje, tj. da imaju faznu memoriju. Na osnovu toga i signali emitovani iz različitih voksela će se razlikovati po svojim fazama.

### 3.4. Ciklus gradijenata magnetnog polja

Tokom svakog ciklusu oslikavanja dolazi do uključivanja i isključivanja različitih gradijenata u određeno vreme. Odnos između gradijenata i ostalih događaja tokom ciklusa oslikavanja prikazan je na slici 3.5.



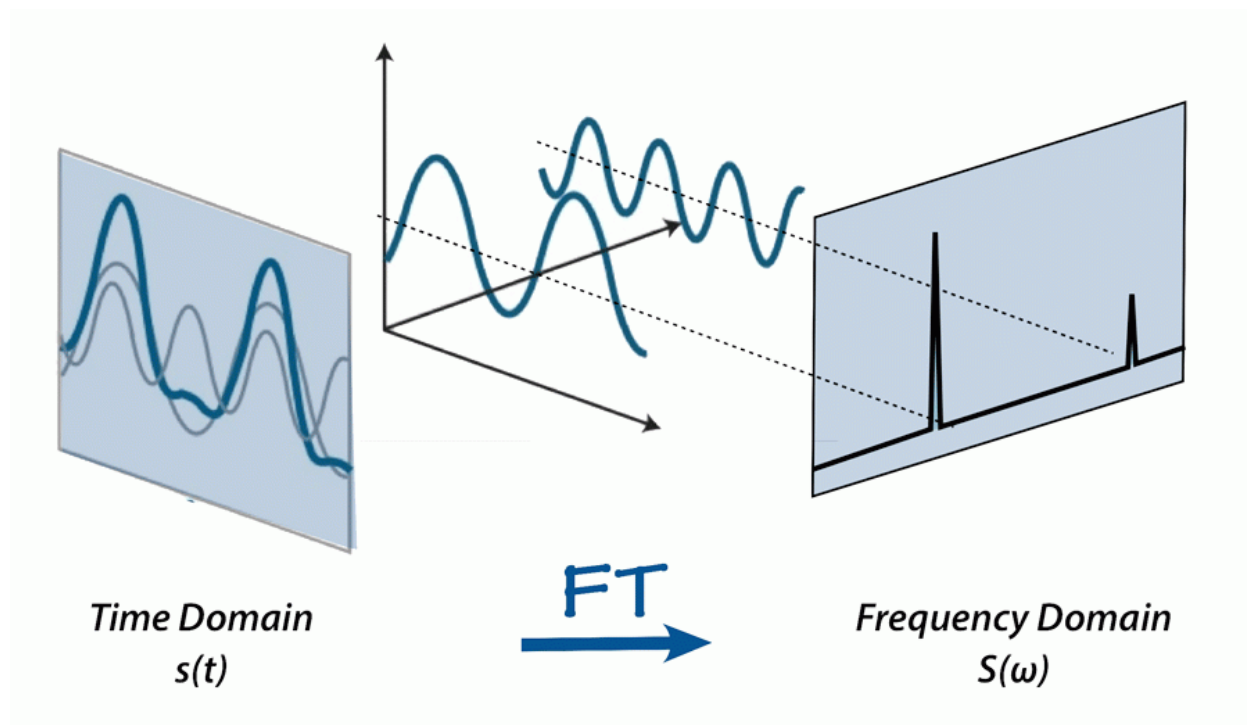
**Slika 3.5.** Odnos između tri gradijenta magnetnog polja tokom ciklusa oslikavanja (pozicioniranje preseka, fazna modulacija i frekvenciona modulacija) i RF pulsa i eho događaja.

Redosled uključivanja različitih gradijenata u toku ciklusa prikazanog na slici 3.5. je sledeći:

1. gradijent za pozicioniranje preseka se uključuje zajedno sa RF pulsom.
2. gradijent za faznu modulaciju je uključen tokom kratkog vremenskog perioda u svakom ciklusu oslikavanja. Jačina ovog gradijenta se menja u malom iznosu iz ciklusa u ciklus kako bi se popunjavali različiti redovi  $k$  – prostora.
3. gradijent za frekvencionu modulaciju je uključen u vremenu kada imamo eho događaj odnosno kada se signal emituje iz tkiva. Ovo omogućuje da različiti vokseli emituju različite frekvencije.

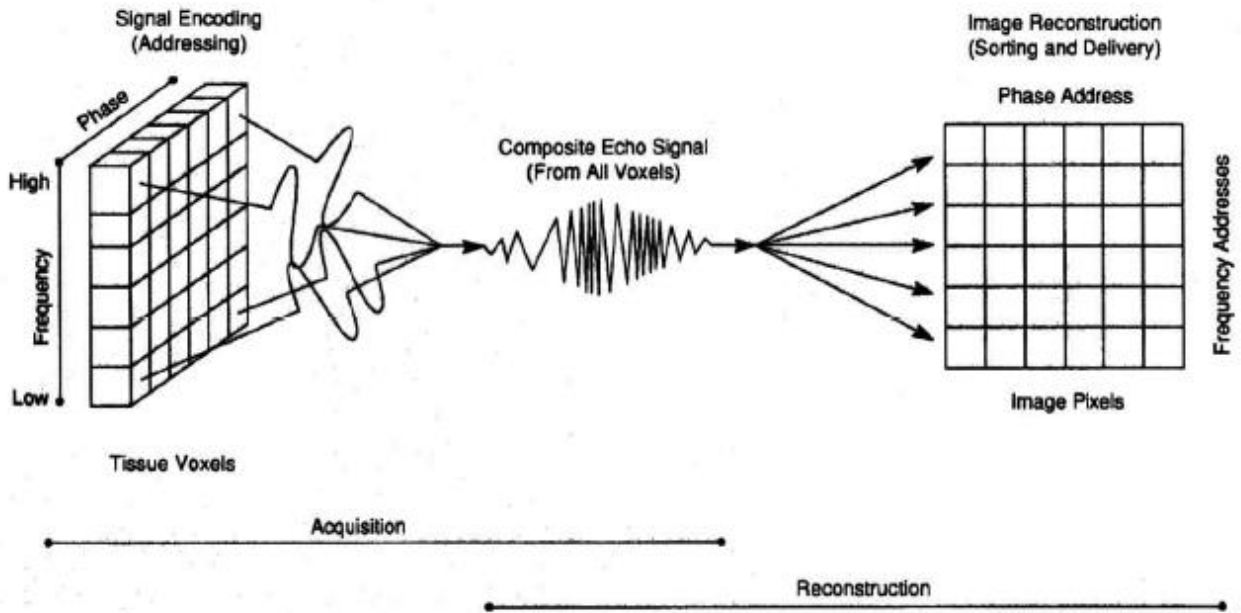
### 3.5. Rekonstrukcija slike

Detektovani NMR signal iz odabrane regije tela, predstavlja sumu signala sa različitih pozicija iz te regije i biva detektovan kao napon sinusoidalnog oblika. Pojedinačni elementi ovako detektovanog zbirnog signala izdvajaju se u procesu rekonstrukcije slike Furijeovom transformacijom. Kako se signali iz sume signala mogu posmatrati kao suma sinusnih signala sa različitim karakteristikama (različite vrednosti amplitude, frekvencija i faza) Furijeova transformacija će iz signala izdvojiti komponente na pojedinim frekvencijama. Signal se Furijeovom transformacijom iz vremenskog domena transformiše u frekventni domen i na taj način se dobijaju podaci o amplitudama, odnosno intenzitetu signala na pojedinim frekvencijama ( slika 3.6.)



**Slika 3.6.** Furijeova transformacija: razdajanje sinusoidalnih signala istih amplitude po frekvencijama..

Kako svaki vokal u redu emituje signal različite faze, a svaki vokal u koloni signal različite frekvencije, Furijeovom transformacijom je moguće odrediti lokaciju svake komponente signala i smestiti je u odgovarajući piksel na NMR slici. Koncept prikupljana podatak i rekonstrukcije slike prikazan je na slici 3.7. .



Slika 3.7. Proces pridruživanja adrese signalima i rekonstrukcija slike.

## Glava 4

### Artefakta MR slike

Postoji niz različitih razloga koji mogu biti uzrok pojave artefakata. Neki od njih mogu biti kontrolisani ili potpuno uklonjeni, dok su neki posledica osetljivosti samog procesa slikanja na kretanje i varijacije u strukturi tkiva. Sama definicija artefakta je sledeća: artefakt je ono što se može pojaviti na slici, a nije stvarna prezentacija objekta ili strukture u ljudskom telu. Većina MRI artefakata uzrokovana je greškama u prostornoj modulaciji ili kodovanju RF signala iz vokselu tkiva, čime je signal iz određenog vokselu smešten u pogrešan piksel ili piksel sa pogrešnom lokacijom. Greška takođe može nastati i tokom fazne ili tokom frekventne modulacije, što je češći slučaj, a kao posledica javljaju se bele pruge ili senke nekih anatomskih struktura. Iako se većina artefakata dešava kao rezultat više faktora, kretanje predstavlja najvažniji od njih. Osim što uslovljavaju da MR slika gubi na kvalitetu neki od njih mogu ukazati i na neko od patoloških stanja.

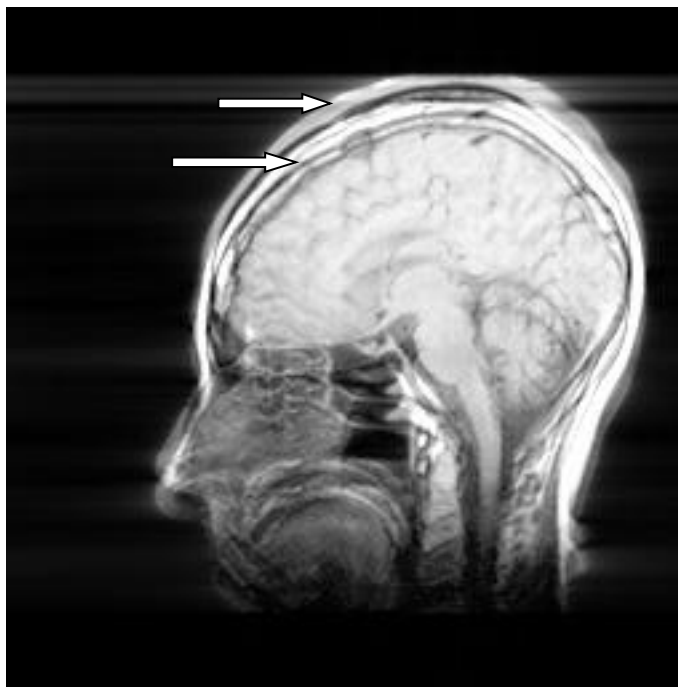
#### 4.1. Artefakta izazvana kretanjem (*Motion artifacts*)

U ovom kontestu kretanje se odnosi kako na pomeranje samog ljudskog tkiva tako i na tok fluida u ljudskom organizmu. Kretanje izaziva dva efekta na NMR slici:

##### 1. “*View – to view*” efekti

Ovi efekti uzrokovani su pokretima koji se pojavljuju između akvizicije sukcesivnih fazno – modulirajućih procesa, jer je process fazne modulacije jako osetljiv na pokrete koji uzrokuju pomeranje anatomskih struktura na različite lokacije iz jednog akvizicionog ciklusa u drugi. Ako je ovo kretanje još i periodično rezultat je potpuna ili nepotpuna replikacija tkiva koje se kreće – **senka efekat** (*ghosting artifacts*) (slika 4.1.). Ovaj tip artefakta takođe nastaje i kada signal iz jednog određenog vokselu dođe sa lokacije koja nikada nije ni bila zauzeta tkivom.

Periodična kretanja u ljudskom telu koja uzrokuju pojavu ove vrste artefakata su: kretanje srca, kretanje tokom disanja, pulsiranje krvnih sudova i pulsiranje cerebrospinalnog fluida.



**Slika 4.1.** Prikaz pojave artefakta senki kojim se određena struktura pojavljuje na snimku više puta duž fazno modulirajućeg pravca.

## 2. “*Within-view*” efekti

Ovaj tip efekta nastaje kada se kretanje dešava između trenutaka kada se primenjuje RF eksitacioni puls i trenutka akvizicije eha. Posledica ovog efekata pojavljuje se na celoj slici i dovodi do zamućenja slike i pojave većeg stepena “buke” čime se smanjuje jasnoća slike odnosno vidljivost detalja i slika gubi na oštroti. Pokreti koji uzrokuju ovu vrstu artefakata uglavnom su vezani za slučajne pokrete koji nastaju kao posledica gastrointestinalne peristaltike, gutanja, kašljanja, pokreta očiju i velikih pokreta pacijenata tokom procesa snimanja.

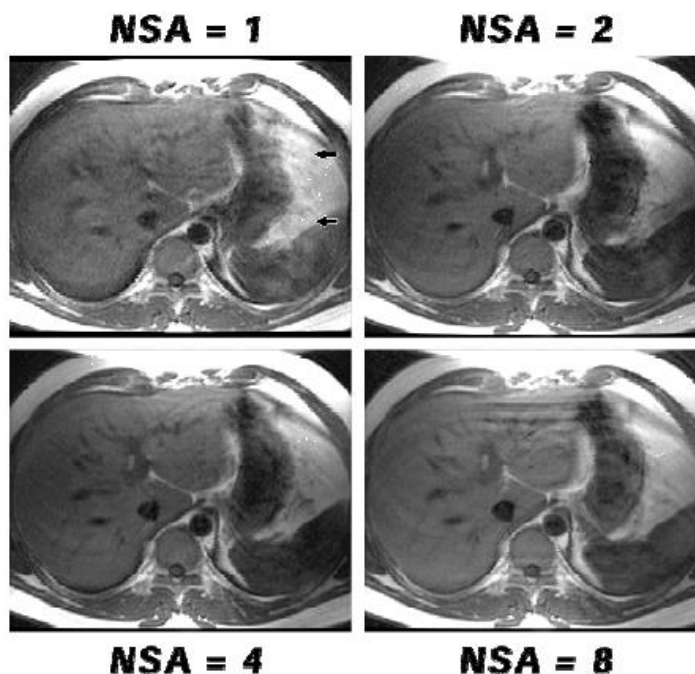
### 4.1.1. ARTEFAKTA IZAZVANA SRČANOM AKTIVNOŠĆU

Srčana aktivnost je izvor kretanja na nekoliko anatomskih lokacija usled pulsacije krvnih sudova i cerebrospinalne tečnosti, što uzrokuje pojavu artefakata i smanjenje intenziteta signala. Efektivna tehnika za redukciju ove vrste artefakata predstavlja sinhronizacija akvizicionog ciklusa sa ciklusom srčane aktivnosti koja je omogućena elektrokardiografskim trigerovanjem, odnosno trigerovanjem akvizicionog ciklusa EKG signalom. Najefikasnije rezultate ova tehnika daje ukoliko srce kuca konstantnom frekvencijom, što može u nekim slučajevima biti otežano usled aritmije ili neke prirodne varijacije u frekvenciji otkucaja.

#### 4.1.2. ARTEFAKTA IZAZVANA RESPIRATORNIM KRETANJEM

Ova vrsta kretanja izaziva pojavu artefakata u torakalnoj i abdominalnoj regiji. U cilju smanjivanja ovih artefakata koristi se nekoliko tehnika:

1. **Tehnika usrednjavanja** (*averaging*) – prvobitno poboljšava “signal to noise” odnosa na NMR slici ali uspešno doprinosi i redukciji artefakata uzrokovanih kretanjem (slika 4.4.). Ako se tkivo u određenom vokselu kreće različitom brzinom i na različitim lokacijama tokom akvizicionog ciklusa, fazne greške će biti različite i slučajno raspoređene. Usrednjavanjem signala iz nekoliko akvizicionih ciklusa postiže se poništavanje faznih grešaka. Povećanje broja signala koji se usrednjavaju (*NSA – Number of Signals Averaged*) dovodi do smanjenja vidljivosti artefakata, ali isto tako i produžava akviziciono vreme.



**Slika 4.2.** Prikaz tehnike usrednjavanja koja posle osam ciklusa (donja desna slika) redukuje artefakta uzrokovana kretanjem.

2. **Uređena fazna modulacija** (*Ordered Phase – Encoding*)

U okviru jednog akvizicionog procesa uobičajeno je da se gradijent uključuje na maksimalnu jačinu tokom prvog koraka i lagano se smanjuje do nule na sredini akvizicionog ciklusa. Tokom druge polovine akvizicionog ciklusa jačina gradijenta se povećava iz koraka u korak, ali u suprotnom smeru (slika 3.4.). Problem nastaje kada dva susedna akviziciona ciklusa zahvate voksel tkiva u pokretu na široko rasprostranjenoj lokaciji, a i lokacija je slučajna od ciklusa do ciklusa. Uređena fazna modulacija ima za cilj uklanjanje artefakata nastalih na ovaj način time što obezbeđuje povezanost jačine

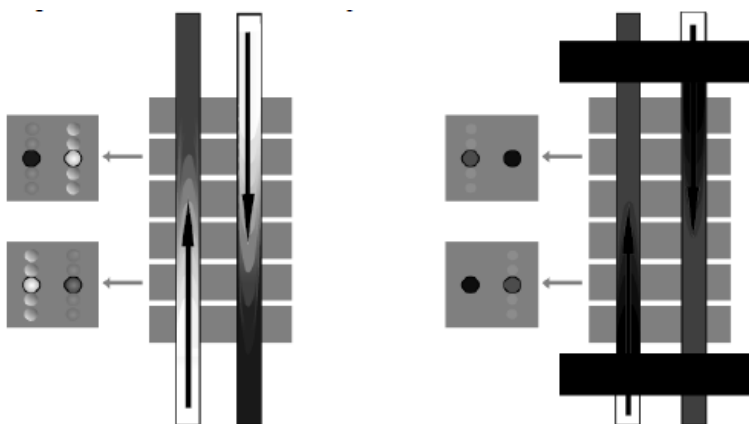
gradijenta u svakom fazno modulirajućem koraku sa veličinom pomeraja tkiva. Ovo je moguće izvesti uz prisustvo ultrazvučne sonde na telu pacijenta i monitoring njegovog disanja. Signali iz sonde se koriste da bi se odabrao specifičan nivo, odnosno jačina fazno modulirajućeg gradijenta.

### 3. Regionalna presaturacija (*Regional Presaturation*)

Ova tehnika primenjuje se na sledeći način: saturacioni puls od  $90^\circ$  se primenjuje na regiju tkiva koje se kreće. Ovo redukuje svu longitudinalnu magnetizaciju na nulu. Nakon toga se primenjuje uobičajeni eksitacioni puls i zahvaćeni region biva demagnetisan i ne može da proizvede signal, pa se na snimku pojavljuje kao crna oblast tj. oblast bez signala, a samim tim je i onemogućen da proizvede artefakta na susednim površinama.

#### 4.1.3. ARTEFAKTA IZAZVANA KRVNIM TOKOM

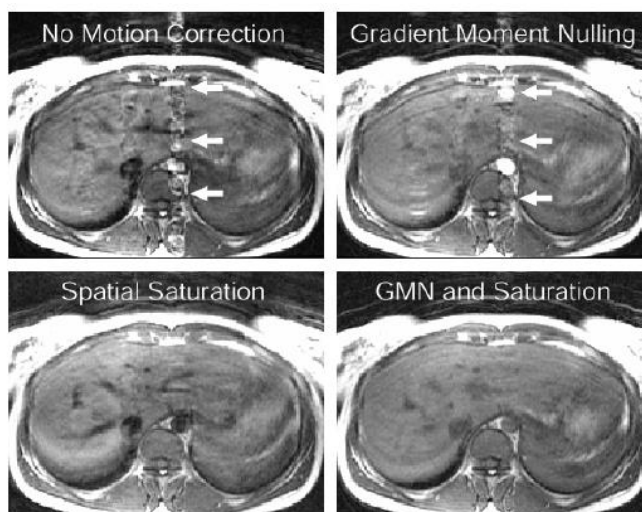
Pojava artefakata nastalih kao posledica toka krvi ili cerebrospinalne tečnosti uzrokovana je fazno modulirajućim greškama (slika 4.3.).



**Slika 4.3.** Šematski prikaz prolaska krvi kroz pozicionirane slojeve. Leva slika prikazuje tok krvi koja potpuno namagnetisana (bela) ulazi u prvi sloj. Prolazeći kroz slojeve ona doživljava niz saturacionih pulseva da bi se na kraju njen signal izgubio. Desna slika prikazuje krv koja je prethodno presaturisana i ulazi bez signala (crna), tako da su artefakta koje izaziva njen tok redukovana.

Neke od prethodno opisanih tehnika mogu se koristiti i za redukciju artefakata povezanih sa tokom fluida u ljudskom telu, a najzastupljenija je regionalna saturacija. Ova tehnika kako je ranije objašnjeno “gasi” signal koji potiče o krvi, pa je time onemogućena i produkcija artefakata. Krv je na slikama sa primenjenom presaturacijom crna (slika 4.3. i slika 4.4.).

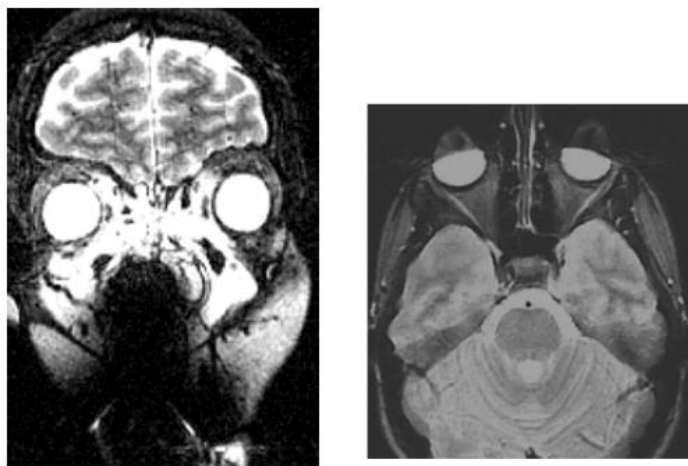




**Slika 4.4.** Na slikama je prikazana arterija aorta sa (donje slike) i bez (gornje slike) korekcije na tok krvi.

#### 4.1.4. ARTEFAKTA IZAZVANA SUSCEPTIBILNOŠĆU POJEDINIH OBJEKATA U LJUDSKOM TELU (SUSCEPTIBILITY ARTIFACTS)

Ova vrsta artefakata nastaje kada postoji mikroskopski gradijent ili varijacija u jačini magnetnog polja koja se dešava kada u ljudskom telu postoje supstance sa različitom magnetnom susceptibilnošću (slika 4.5.). Značajna artefakta koja potiču od susceptibilnosti obično se vide u okolini feromagnetnih objekata unutar dijamagnetnog materijala kakvo je ljudsko telo. Pojava ovih mikroskopskih varijacija u jačini magnetnog polja izaziva defazovanje protona i frekvencione pomeraje u okolnom tkivu. Konačni rezultat su tamne i svetle oblasti sa prostornim izobličenjem okolne anatomije.



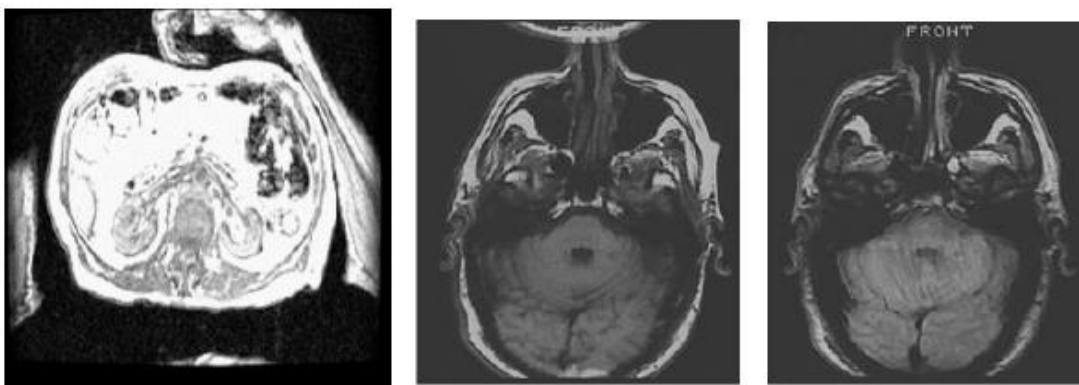
**Slika 4.5.** Na slici levo, prikazana je glava pacijenta sa permanentnom protezom, gde ogromna razlika u vrednosti magnetne susceptibilnosti izaziva distorziju i gubitak signala. Na slici desno, prikazana je aksijalna slika glave pacijenta koji na trepavicama ima maskaru što uzrokuje prekrivanje prednje strane očnih jabučica susceptibilnim artefaktima.



Ova vrsta artefakata uspešno se redukuje upotrebom magnetnih polja manje jačine, smanjenjem dimanzija vokselu, smanjenjem vremena eha, itd. Takođe se u ovakvim slučajevima izbegavaju gradijent eho sekvence, pa se koriste spin eho i brze spin eho sekvence.

#### 4.1.5. “ALIASING” ARTEFAKTA (WRAP – AROUND ARTIFACTS)

“Aliasing” artefakta se dešavaju kada neki deo ljudskog organizma izlazi iz polja pogleda NMR aparata (*FOV- Field of view*). Anatomske strukture koje su se našle izvan FOV-a se prikazuju na suprotnom kraju slike (slika 4.6.). Uzrok ovome je nemogućnost konvencionalnog imidžing procesa da napravi dovoljan broj merenja signala ili dovoljan broj uzoraka. Zbog toga anatomske strukture izvan FOV-a produkuju signal sa istim frekvencijama i faznim karakteristikama struktura koje se nalaze unutar FOV-a. Ovaj tip artefakata moguće je izbeći proširenjem FOV-a ili upotrebom presaturacionog pulsa na oblasti koje se nalaze izvan FOV-a kojim se eliminiše signal iz te oblasti, a time i rezultujući artefakti.



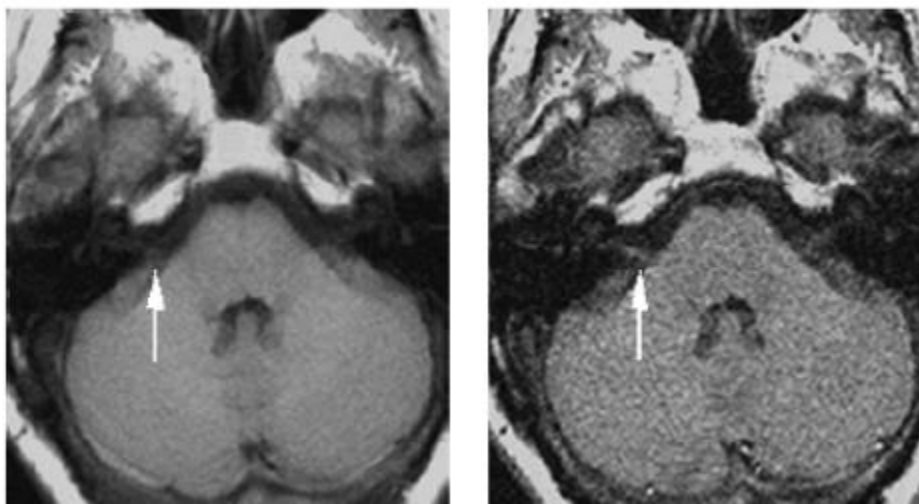
**Slika 4.6.** Prva slika prikazuje ruku koja leži na vrhu grudi i njen artefakt koji pojavljuje na dnu slike. Druga slika prikazuje aliasing efekat zadnjeg dela glave koji se pojavljuje na prednjoj strani slike, dok treća slika pokazuje mogućnost da se eliminiše aliasing efekat proširenjem FOV-a.

#### 4.1.6. ARTEFAKTA IZAZVANA HEMIJSKIM POMERAJEM (CHEMICAL SHIFT ARTIFACTS)

Artefakta izazvan hemijskim pomerajem nastaju zbog toga što protoni u vodi i protoni u molekulima masti ne osciluju istom rezonantnom frekvencijom. Usled ove razlike dolazi do pojave rastojanja između pikselu za vodenu komponentu i masnu komponentu tkiva duž frekvenciono modulirajućeg pravca pa se zbog toga masna i vodena komponenta koje se nalaze u istom vokselu, na slici vide kao da pripadaju različitim vokselima. Ova vrsta artefakata može dovesti i do zatamnjenja i do prosvetljenja duž granica između tkiva. Kako je veličina ove vrste artefakata proporcionalna jačini primenjenog magnetnog polja, redukcija se postiže izvođenjem sekvence sa manjom jačinom magnetnog polja, ako se poveća širina opsega frekvencija koje prima prijemnik ili smanjenjem dimenzije vokselu.

#### 4.1.7. ARTEFAKTA IZAZVANA VELIČINOM VOKSELA (PARTIAL VOLUME ARTIFACTS)

Ova vrsta artefakata izazvana je veličinom vokselu i dešava se onda kada su različiti tipovi tkiva smešteni u jedan voksel. Druga manifestacija ovog tipa artefakata je gubitak rezolucije prouzrokovan kombinacijom različitih tkiva prisutnih u jednom vokselu (slika 4.7.) Ova artefakta lako mogu da simuliraju abnormalnost i tako dovedu do pogrešnih dijagnostičkih zaključaka. Smanjenje dimenzija vokselu, posebno debljine slojeva, najefikasnija je tehnika za redukciju ove vrste artefakata.



**Slika 4.7.** Prikazane su aksijalne T1 slike glave dobijene na potpuno istoj lokaciji, sa razlikom u tome što druga slika prikazuje VII i VIII kranijalni nerv (bela strelica), dok se na prvoj to ne vidi (bela strelica). Razlog zašto je nerv na prvoj slici nestao je artefakt nastao zbog dimenzije vokselu. Prva slika je dobijena sa debljinom sloja od 10mm, dok je druga slika dobijena sa debljinom sloja od 3mm.

## Glava 5

# Spektroskopija magnetnom rezonancom

MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) predstavlja modalitet koji omogućava neinvazivnu hemijsku analizu tkiva koristeći standardni MR sistem sa jakim magnetnim poljem i dostupan je na većini MR skenera u kliničkoj upotrebi. Pruža uvid u stanje metaboličkih procesa ljudskog organizma, a posebno je značajan istraživački alat kada je u pitanju mozak, koji predstavlja i najčešći organ od interesa. Pored hemijske analiza tkiva, dokazano pruža dodatne klinički relevantne informacije vezane za nekoliko familija bolesti vezanih za moždani tumor, metaboličke poremećaje i sistemske bolesti. Najrasprostranjeniji i najlakše dostupan MRS metod je proton ( $^1H$ ) spektroskopija zahvaljujući velikoj koncentraciji vodonika u ljudskom telu. Druge metode poput fosfor – 31 ( $^{31}P$ ), ugljenik – 13 ( $^{13}C$ ) i fluor – 19 ( $^{19}F$ ) spektroskopije pokazale su se takođe uspešnim kada je u pitanju spektroskopija ljudskog organizma, ali su u slabijoj upotrebi i dostupni samo u nekoliko akademskih istraživačkih centara.

Zbog male koncentracije metabolita u ljudskom organizmu koji mogu biti detektovani nuklearnom magnetnom rezonancom, MR spektroskopija je ograničena na analizu individualnih regija od interesa (ROI – Regions of Interest) mnogo veće rezolucije nego što je slučaj kod MRI metode. Tipična prostorna rezolucija u MR spektroskopiji je 1 – 10  $cm^3$ , što je hiljadu puta veće nego tipična rezolucija postignuta kod MR imidžinga (1 – 10  $mm^3$ ). Samo mali, pokretljivi molekuli sa koncentracijom  $> \sim 0.5 \mu mol/g$  u tkivu mogu biti posmatrani in vivo MR spektroskopijom, što kao posledicu ostavlja neurotransmitere van domašaja ove metode. Takođe “nevidljivi” MR spektroskopskim metodama ostaju i veliki nepokretni makromolekuli i fosfolipidi, mijelin, protein, RNK i DNK. Izuzetci mogu biti glutamat, aspartat i buterna kiselina (GABA).

Mreža amino kiselina, ugljenih hidrata, masnih kiselina i lipida male molekularne težine koji mogu biti mereni, strogo je kontrolisana enzimima u mozgu i svi osim par ključnih molekula (MR “nevidljivih” neurotransmitera) održavaju se u konstantnim koncentracijama u fiziološkom stanju organizma. U ovome leži osnova mogućnosti detektovanja patoloških stanja MR spektrom moždanog tkiva. Biohemijski otisak tkiva biće abnormalan ukoliko se pojavi poremećaj u strukturi (trauma, tumor, degenerativne bolest,...), izmenjeni fiziološki uslovi (prekid protoka

krvi,...) ili biohemisjki ili genetski problem. Treba imati u vidu da se metabolički procesi fiziološki menjaju od regije do regije mozga, kao i da postoje promene koje zavise od starosti organizma i koje su normalne tokom razvoja mozga.

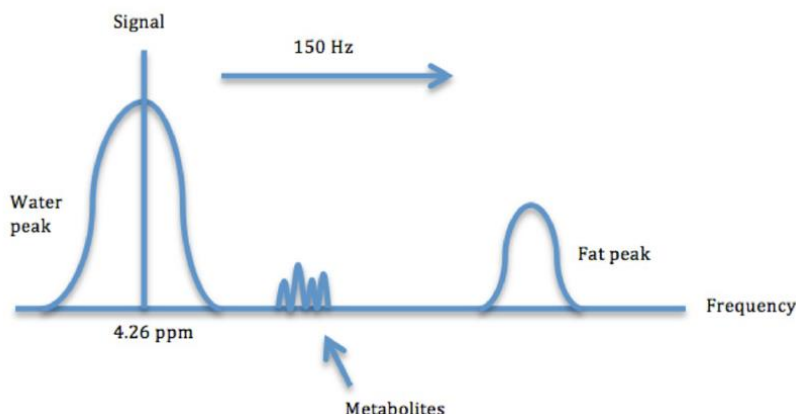
## **5.1. Fizički principi in vivo MR spektroskopije**

Osnove nastanka kako MR slike, tako i MR spektra predstavljaju spoljašnje primenjeno magnetno polje, čiji je izvor superprovodljivi magnet, rezultujuća magnetizacija koja se razvija u svakom tkivu koje biva izloženo dejstvu ovog polja, kao i RF puls koji je proizvod dodatnog vremenski zavisnog magnetnog polja i čijim se dejstvom omogućava dobijanje merljivog MR signala. Mnoge sekvence koje se koriste u MR imidžingu imaju primenu i u dobijanju MR spektra. Razlika u primeni sekvenci u navedenim MR metodama je ta što za ostvarivanje spektroskopske analize nije potrebna primena gradijenta magnetnog polja za dobijanje prostorne raspodele dobijenih signala. Umesto korišćenja frekvencije za određivanje prostorne raspodele, u slučaju MR spektroskopije razlika u frekvencijama koristi se u svrhe identifikacije različitih hemijskih komponenti tkiva od interesa.

### **5.1.1. Hemijsko pomeranje**

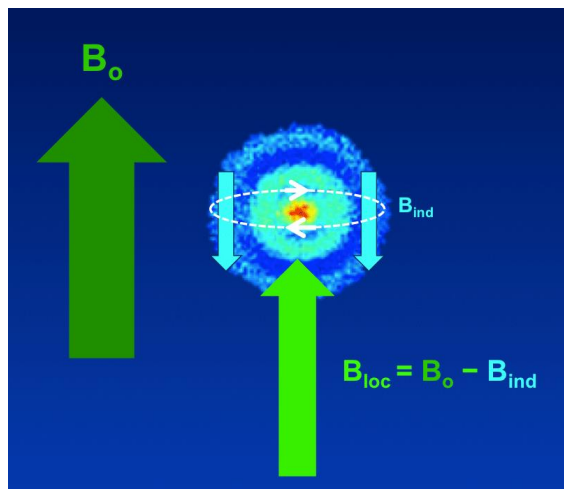
Prilikom dobijanja MR slika upotrebljavani su signali koji su poticali od protona iz masti, vode i ostalih jedinjenja koja sadrže vodonik, a prisutna su u ljudskom organizmu. Najveći doprinos signalu imali su upravo signali potekli od protona iz masti i vode zbog njihove velike koncentracije u organizmu, što je signale koji su poticali od drugih jedinjenja učinilo zanemarljivo malima. Kod spektroskopske analize upravo su signali koji potiču od različitih jedinjenja vodonika ti koji su od interesa, a nesrazmernost u odnosu na signale vode i masti učinila ih je veoma teškim za analizu ili potpuno nevidljivim (slika 5.1.). Rešenje ovog problema moguće je isključenjem signala poteklih od protona iz masti i vode iz dobijenog spektra pomoću:

- CHESS (Chemical Shift Selective) ili IR (Inversion Recovery) tehnikom – za potrebe isključenja signala vode
- postavljanjem voxel-a od interesa MR spektroskopije unutar moždanog tkiva dalje od masti iz koštane srži i skalpa – za potrebe isključenja signala masti



**Slika 5.1.** Prikaz nesrazmernosti amplituda signala vode i masti u odnosu na ostale metabolite, što uzrokuje poteškoće u identifikaciji ostalih signala. [Torres – Ayala, Rivera – Morell et al, 2008].

Izlaganjem protona jedinjenja prisutnih u ljudskom organizmu dejstvu spoljašnjeg primenjenog magnetnog polja, kao i primenom RF impulsa odgovarajuće frekvencije, doći će do emitovanja merljivog signala. Do malih varijacija toga u kojoj meri protoni vezani za različite molekule “osećaju” dejstvo primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja može dovesti elektronsko okruženje molekula. U slučaju proton  $^1H$  spektroskopije u zavisnosti od tipa hemijskog okruženja kao i hemijske veze (udaljenosti) vodonika sa dijamagnetičnim elementima jedinjenja u kojem se nalazi javiće se odgovarajući *shielding* efekat. Ovaj efekat uzrokuje da na proton vodonika deluje magnetno polje manje jačine od primenjenog. Razlog tome je što elektroni dijamagnetičnih elemenata u molekulu stvaraju malo magnetno polje (usled njihove rotacije oko pravca primenjenog magnetnog polja) smeru suprotnog smeru spoljašnjeg primenjenog magnetnog polja, kojim teže da se suprotstave primenjenom polju smanjujući time njegovo dejstvo na proton vodonika. (slika 5.1.).



**Slika 5.2.** Prikaz magnetnog polja indukovano kretanjem elektrona. Smer indukovano magnetnog polja suprotna je smeru spoljašnjeg magnetnog polja što rezultuje smanjenjem dejstva magnetog polja  $B_0$  na proton kojeg okružuju elektroni. Rezultujuće polje koje deluje na proton opisano je relacijom:  $B_{loc} = B_0 - B_{ind}$ . [D. Elster].

Rezultat je pomeranje MR signala vodonikovog jezgra vezanog za određeni molekul u odnosu na referentni signal i naziva se hemijsko pomeranje. Ovo dalje rezultuje time što će proton u različitim molekulima ili čak i u istim molekulima ali različite veličine proizvoditi signale različite rezonantne frekvencije. Kako hemijska struktura molekula određuje elektronsko okruženje, ova promena u frekvenciji emitovanog signala nazvana je hemijsko pomeranje. Za in vivo MR spektroskopiju, ovo predstavlja osnovu za dobijanje pikova koji će reprezentovati različite metabolite ljudskog organizma.

Hemijski pomeraj predstavlja razliku između rezonantne frekvencije standarda i posmatranog jezgra u odnosu na standard i izračunava pomoću sledeće relacije [Joseph P. Hornak]:

$$\delta = (\nu - \nu_{REF})10^6/\nu_{REF} \quad 5.1.$$

Hemijski pomeraj izražava se u ppm (*parts per million*). U MR spektroskopiji kao standard se koristi razlika hemijskih pomeraja vode i masti koja iznosi približno 3.5 ppm, što pri primeni spoljašnjeg magnetnog polja jačine 1.5 T, odgovara frekvenciji od 225 Hz.

### 5.1.2. J – sparivanje

Pored uticaja hemijskog pomeranja, na izgled spektra uticaće i J – sparivanje, koje je posledica unutrašnje interakcije dva spina posredstvom međuelektronske strukture molekula. Uticaj J – sparivanja ogleda se u varijacijama intenziteta signala i zavisi od tipa primenjene sekvence kao i akvizicionih parametara poput TE vremena. Takođe, nesporeni spinovi proizvešće singletni pik, dok će sporeni spinovi biti prikazani kao dublet.

Jačina J – sparivanja između dva jezgra zavisi od nekoliko faktora [D. Elster]:

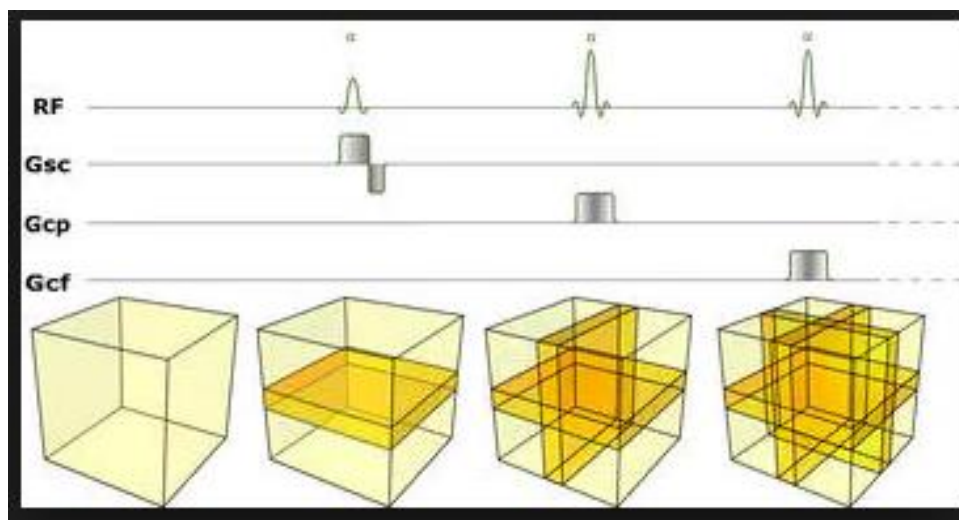
1. Tip jezgara – prema ovome sparivanje jezgara delimo na heteronuklearna sparivanja (sparivanja jezgara različitih elemenata) i homonuklearna sparivanja (sparivanje jezgara istih elemenata) koja su slučaj kod kliničke primene MR spektroskopije.
2. Broj ostvarenih veza između jezgara – efekti J – sparivanja smanjuju se sa porastom rastojanja između jezgara i za jezgra razdvojena sa više od 3-4 veze višu nisu merljivi (osim ukoliko neke od tih veza nisu dvostruke, trostruke ili aromatične)
3. Orijentacija – pod ovim se podrazumeva priroda hemijskih veza ( $\sigma$ -,  $\pi$ -,...), dužina veze i ugao između njih.

Za razliku od rezonantne frekvencije i hemijskog pomeranja, J-sparivanje je nezavisno od jačine primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja. Konstanta sparivanja [J] izražena je u Hz i za  $^1H$ - $^1H$  sparivanje u organskim molekulima, J se uglavnom nalazi u opsegu 0-20 Hz.



## 5.2. Akvizicione metode nastanka MR spektra

Pored glavnog superprovodljivog magneta koji je izvor primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja  $B_0$ , koriste se i gradijentni kalemovi čija je uloga generisanje gradijenata magnetnog polja u tri pravca -  $G_x, G_y, G_z$  koji su potrebni za odabir zapremine od interesa (VOI- *Volume of Interest*) iz koje će se analizirati dobijeni signal. Ovi gradijenti polja imaju vrednosti jačine u opsegu 10-50 mT/m sa vremenom promene reda milisekunde. Samo signal potekao iz voksela nastalog presekom slajseva iz ova tri pravca biva analiziran.



**Slika 5.3.** Prikaz selektivnih ravni generisanih gradijentima magnetnog polja u X,Y, i Z pravcu. Presekom ove tri ravni postiže se odabir zapremine od interesa čiji će signal biti dalje analiziran.

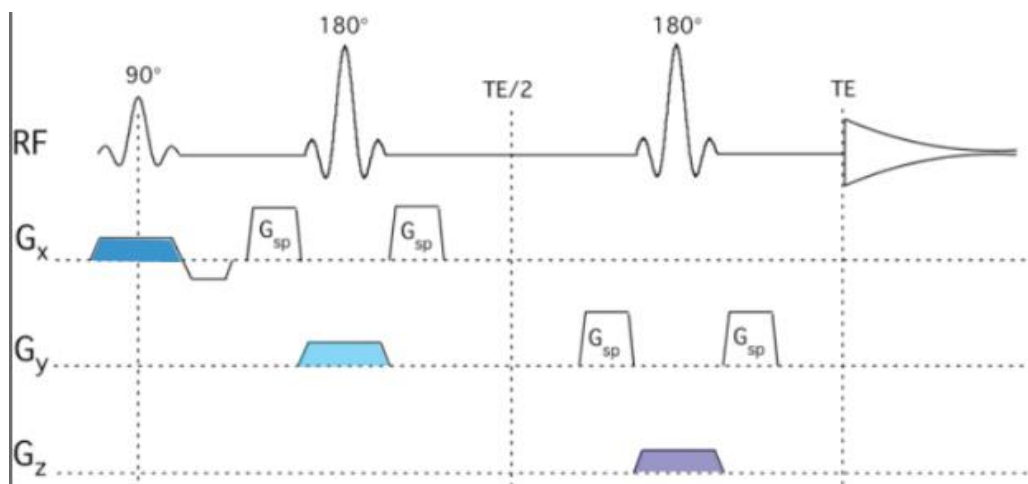
U odnosu na odabir odgovarajuće zapremine od interesa razlikujemo dve osnovne i najčešće korišćene metode za dobijanje MR spektroskopskih spektara:

1. **SVS** (*Single Voxel Spectroscopy*) [rad sa neta]  
Spektar je dobijen iz pojedinačno odabrane zapremine tkiva (voxela). Ovako dobijen spektar ima bolji “signal-to-noise” odnos. Omogućava pozicioniranje voksela dalje od struktura koje bi mogle uzrokovati artefakte. Vreme trajanja snimanja je kratko (3-5 minuta). Odabirom ovako male zapremine od interesa postiže se dobra homogenost magnetnog polja unutar voksela. Određivanje zapremine tkiva od interesa (VOI – Volume of Interest) je veoma važno jer može dovesti do grešaka u analizi spektra ukoliko je određena pogrešno.
2. **MVS** (*Multi-Voxel Spectroscopy* ili *CSI-Chemical Shift Imaging*)  
Ova metoda pruža mogućnost zahvata mnogo veće regije od interesa, čime se eliminiše graška uzorkovanja. Ovo, međutim rezultuje slabljenjem “signal-to-noise” odnosom i dužim vremenom akvizicije. Ukoliko se prilikom korišćenja ove metode obezbedi i

hemijska promena u toku akvizicionog ciklusa u lokalizovanom preseku tkiva mozga, obezbeđuje se mogućnost mapiranja metaboličke distribucije, što je veoma korisno prilikom dijagnoze tumora koji bivaju infiltrirani u okolno tkivo.

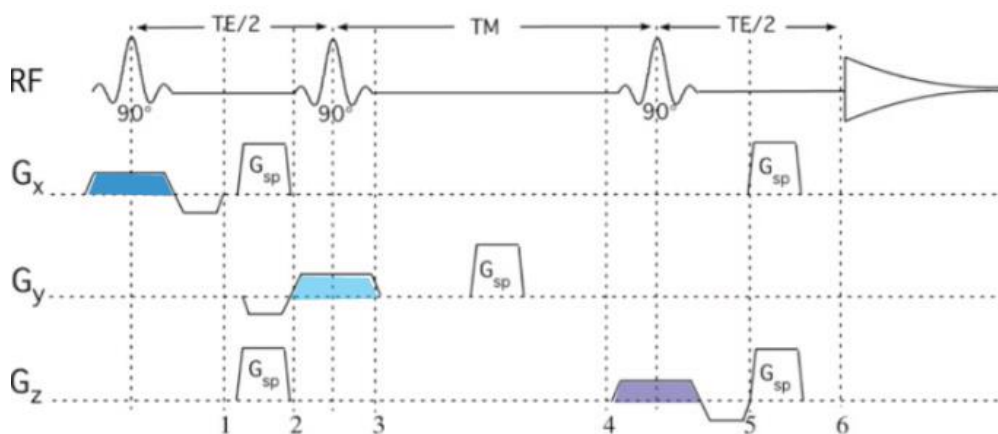
Sekvence koje se koriste za dobijanja spektra kod obe navedene metode su:

- **Point Resolved Excitation Spin – echo Sequence (PRESS)** – eho je dobijen primenom pulsa od  $90^\circ$ , koji je praćen sa dva uzastopna pulsa od  $180^\circ$ .



**Slika 5.4.** Šematski prikaz redosleda akvizicionog ciklusa PRESS sekvence  
[*Magnetic Resonance Spectroscopy presentation made by Oxford University*]

- **Stimulated Echo Acquisition Mode (STEAM)** – eho je dobijen primenom tri uzastopna pulsa od  $90^\circ$



**Slika 5.5.** Šematski prikaz redosleda akvizicionog ciklusa STEAM sekvence  
[*Magnetic Resonance Spectroscopy presentation made by Oxford University*].



**Tabela 3.** Komparativni prikaz SVS proton MR spektroskopskih sekvenci  
 [Magnetic spectroscopy presentation made by Oxford University]

<b>PRESS sekvenca</b>	<b>STEAM sekvenca</b>
Bolji "signal- to-noise" odnos	Lošiji "signal-to-noise" odnos
Intenzivniji SAR	Bolji SAR
Dva puta veće amplituda signala u odnosu na signal dobijem STEAM sekvencom	Bolji za detekciju metabolita sa kraćim T2 vremenom

SAR – (Signal Absorption Rate) – stopa apsorpcije signala

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

Glavni mehanizmi za nastanak kontrasta kod MR slike predstavljaju T1, T2 i T2\* relaksacija kao i razlika u gustini protona. Ovi mehanizmi uz akvizicione parametre takođe imaju uticaj i na izgled MR spektra. Najvažniji parametar prilikom nastanka MR spektra je TE ( Echo Time) koje predstavlja vreme tokom kojeg se rezultujuća magnetizacija nalazi u transverzalnoj ravni između dejstva eksitacionog RF pulsa i očitavanja signala. Tokom ovog vremena odvija se relaksacija magnetizacije koja potiče od pojedinih metabolita i koja se odvija brzinom vezanom za T2 relaksaciono vreme svakog metabolita. MR spektroskopske metode možemo podeliti na:

- metode dugog TE vremena ( $TE > 135\text{ms}$ ) lakše su za korišćenje u kliničkoj praksi, jer je broj detektovanih pikova smanjen (tri pika) čime se postiže nedvosmisleno razdvajanje pikova što olakšava njihovu identifikaciju. Takođe, ove metode manje su osetljive na nesavršenosti hardvera,
- metode kratkog TE vremena ( $TE \sim 35\text{ms}$ ) omogućavaju detekciju većeg broja metabolita (manje gubitke signala) 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 – Mixing Time) koje predstavlja vreme kašnjenja između primene drugog i trećeg  $90^\circ$  RF pulsa kod STEAM sekvence.

## 5.3. Odlike spektra nastalog MR spektroskopijom

MR proton spektroskopija prikazuje spektar metabolita u obliku dvodimenzionalnog grafika (slika 5.6.), gde vertikalna osa predstavlja metabolički hemijski pomeraj izražen u ppm (parts per million) bezdimenzionim jedinicama, dok horizontalna osa prikazuje amplitudu signala svakog metabolita (koncentracija metabolita). Svaki metabolit unutar odabrane zapremine od interesa predstavljen je pikom odgovarajuće frekvencije. Zbog istorijskih razloga, smer ose koja prikazuje frekvenciju odabran je tako da ide sa desna na levo, što kao rezultat ima pronalaženje hemijskih pomeraja veće vrednosti na levoj strani MR spektra.

Ne postoji apsolutna vrednost MR signala, pa tako oblasti ispod svakog pojedinačnog pika koje predstavljaju koncentraciju odgovarajućeg metabolita, nisu veoma tačne i nisu reproducibilne. Veoma je problematično odrediti apsolutnu koncentraciju metabolita jer, iako je oblast ispod pika proporcionalna koncentraciji metabolita veza nije direktna i zavisi od više biofizičkih parametara uključujući parametre sekvenci i relaksaciona vremena metabolita. Takođe ovo bi zahtevalo dodatna merenja uz upotrebu odgovarajućih fantoma, čiji bi rezultati poslužili kao referentni. Zbog ovoga se javila potreba za relativnom kvantifikacijom koncentracije metabolita i nju je moguće ostvariti izračunavanjem odnosa metabolita. Uobičajeni način analize kliničkog spektra je određivanje odnosa metabolita NAA/Cr, Ch/Cr, Ch/NAA. U tabelama 4.a i 4.b prikazani su odnosi NAA/Cr i Ch/Cr za deset regija zdravog mozga izračunate na osnovu podataka dobijenih analizom MR spektra 72 pacijenta starosti od 20-44 godina. [Safriel, Pol – Rodriguez et al, 2004].

**Tabela 4.a** Prikaz odnosa NAA/Cr za 10 navedenih regija mozga bez patoloških dijagnostikovanih stanja [Safriel, Pol – Rodriguez et al, 2004].

Regija mozga	Odnos NAA/Cr	Standardna devijacija	Standardna greška
<b>bg</b>	1.834	0.336	0.075
<b>occg</b>	2.000	0.097	0.021
<b>powm</b>	2.419	0.266	0.059
<b>fgm</b>	1.789	0.210	0.039
<b>fwm</b>	2.346	0.370	0.071
<b>pgm</b>	2.040	0.199	0.046
<b>tgm</b>	2.026	0.192	0.036
<b>pons</b>	2.427	0.364	0.069
<b>th</b>	2.093	0.228	0.052
<b>cb</b>	1.512	0.262	0.059

bg (basal ganglia) – bazalne ganglije; occgm (occipital gray matter) – okcipitalna siva masa; powm (posterior white matter) – posteriorna bela masa; fgm (frontal gery matter) – frontalna bela masa; pgm (parietal gray matter) – parijetalna siva masa; tgm (temporal grey matter) – temporalna siva masa; th (thalamus) – thalamus; cb (cerebelum) – mali mozak

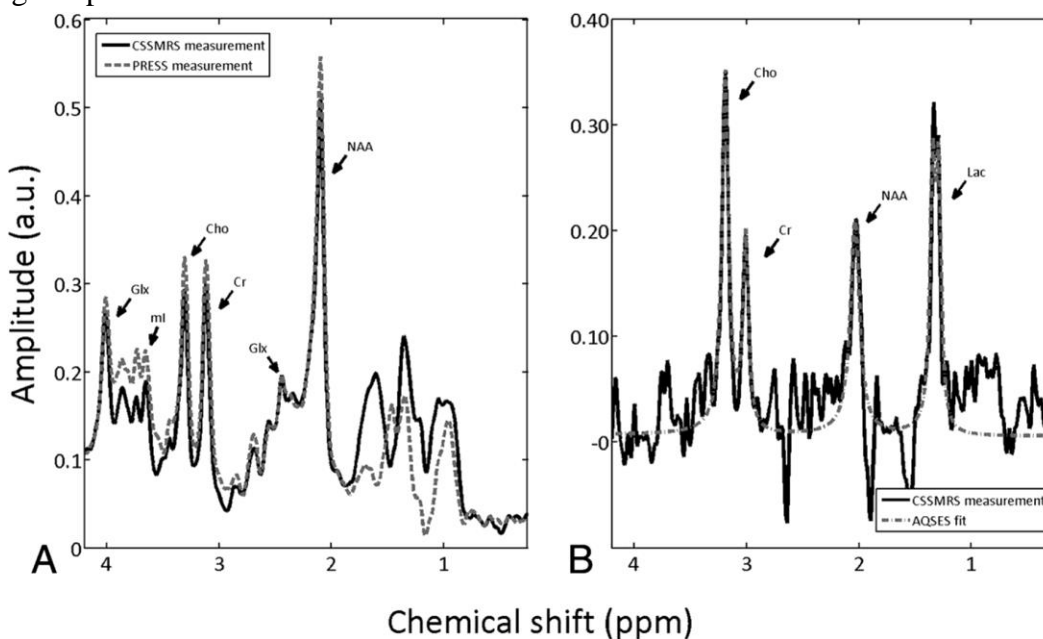
**Tabela 4.b** – Prikaz odnosa CH/Cr za 10 navedenih regija mozga bez dijagnostikovanih patoloških stanja [Safriel, Pol – Rodriguez et al, 2004].

Regija mozga	Odnos Ch/Cr	Standardna devijacija	Standardna greška
bg	1.018	0.192	0.043
occgm	0.678	0.075	0.016
powm	1.242	0.160	0.036
fgm	1.144	0.156	0.029
fwm	1.459	0.258	0.050
pgm	0.826	0.125	0.029
tgm	0.929	0.113	0.021
pons	1.914	0.302	0.057
th	1.133	0.171	0.039
cb	1.511	0.144	0.032

bg (basal ganglia) – bazalne ganglije; occgm (occipital gray matter) – okcipitalna siva masa; powm (posterior white matter) – posteriorna bela masa; fgm (frontal grey matter) – frontalna bela masa; pgm (parietal gray matter) – parijetalna siva masa; tgm (temporal grey matter) – temporalna siva masa; th (thalamus) – thalamus; cb (cerebellum) – mali mozak.

Primenom spoljašnjeg magnetnog polja veće jačine positže se jasnije razdvajanje pikova sa spektra.

Odnos signal – to – noise (SNR) takođe je zavisi od jačine primenjenog magnetnog polja i definiše se kao količnik visine najvišeg pika sa spektra i korena kvadrata amplitude šuma prisutnog na spektru.



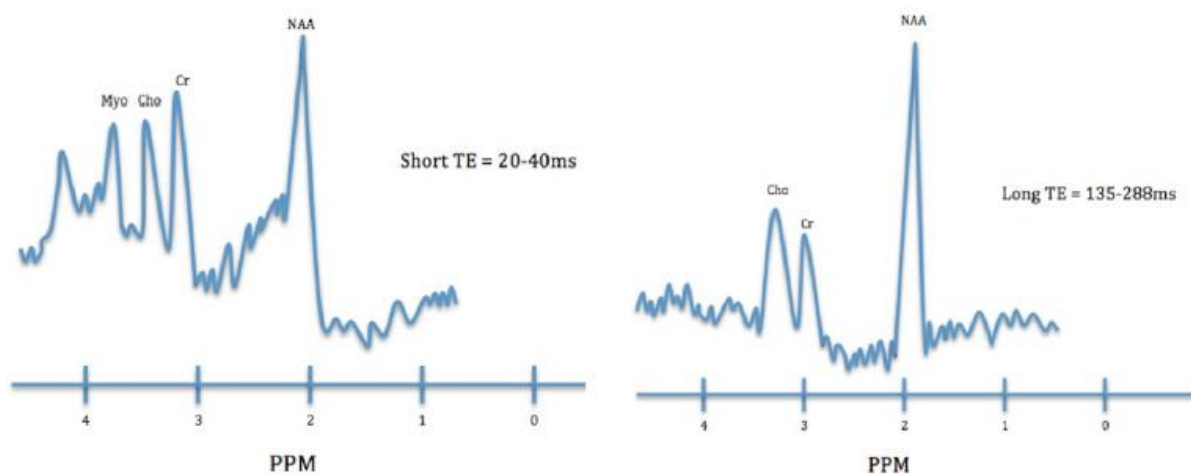
**Slika 5.6.** Prikaz spektra nastalog proton MR spektroskopijom. Y osa predstavlja amplitude signala, do x osa prestavlja ppm [part per milion] [Landheer, Sahgal et al, 2015]

Svaki moždani metabolit ima svoj karakteristični hemijski pomeraj (tabela 5.) što omogućava njegovu identifikaciju na spektru.

**Tabela 5.** Vrednosti hemijskih pomeraja metabolita mozga [Torres – Ayala, Rivera – Morell et al, 2008].

Naziv metabolita	Hemijski pomeraj [ppm]
N-acetilaspartat	2.0
Holim	3.2
Kreatin	3
Laktat	1.3
Alanin	1.48
Glutamat-glutamin	2.2-2.4
Lipidi	0.9-1.4
Mio-inozitol	3.5
Glukoza	3.4-3.8
Acetat	1.9
Sukcinat	2.4

Ukoliko se upotrebi sekvenca sa dugim TE vremenom na spektru će biti moguće identifikovati samo NAA, kreatin, holin, laktat i alanin (slika 5.7.). Ovi metaboliti kao i ostali navedeni u tabeli 3, moći će da budu identifikovani na spektru upotrebom sekvence sa kratkim TE vremenom.



**Slika 5.7.** Prikaz spektara nastalih upotrebom kratkog TE vremena (slika levo) i upotrebom dugog TE vremena (slika desno). Sa slika se vidi da se upotrebom dugog TE vremena na spektru dobijaju pikova više metabolita u odnosu na spektar dobijen upotrebom kratkog TE vremena. [Torres – Ayala, Rivera – Morell et al, 2008].

U proton MR spektru, pri upotrebi spoljašnjeg magnetnog polja jačine 1.5T metaboliti se nalaze u opsegu frekvencija između 63 i 64 MHz ili između 0 i 10 ppm. Svaki metabolit se pojavljuje sa specifičnom vrednošću ppm i svaki reprezentuje određeni ćelijski i biohemijski proces. In vivo proton MR spektroskopija omogućava detekciju prisustva određenih metabolita u tkivu mozga pri minimalnoj koncentraciji od 1.0 mM.

Glavni metaboliti moždanog tkiva [Torres – Ayala, Rivera – Morell et al, 2008]:

- ***N-acetilaspargat (NAA)*** predstavlja najviši pik na proton MR spektru i nalazi se na 2.0 ppm. Proizvodi se u mitohondrijama ćelija nervnog sistema i može se pronaći u citoplazmi nervnih ćelija i aksonima. Prisutan je kako u beloj tako i u sivoj masi mozga, kao i nezrelim nervnim ćelijama. NAA se koristi kao marker neuronske gustine i održivosti. Smanjenje amplitude NAA pika može ukazati na gubitak neurona ili njihove disfunkcije što je vezano za moždane infekcije, procese demijelizacije neurona i nekih drugih patoloških stanja moždanog tkiva. Suprotno, povećanje koncentracije NAA primećeno je kod pacijenata sa Kanavanovom bolešću koja izaziva akumulaciju NAA u moždanom tkivu usled degenerativne enzimske aktivnosti.
- ***Holin (Cho)*** se javlja kao čeona grupa fosfatidilholina koji je sastavni deo sinteze ćelijske membrane, a na proton MR spektru nalazi na 3.2 ppm i predstavlja drugi najveći pik spektra. Koristi se kao marker ćelijskog prometa i proliferacije (množenja pojedinih sastojaka ćelijskog tkiva). Povećanje u amplitudi holina na MR spektru može ukazati na mnoge vrste tumora na mozgu, što je verovatno povezano sa njihovom povećanom kompresijom okolnog moždanog tkiva. Zbog ovoga stepen povećanja amplitude holina može se koristiti prilikom procene malignosti tumora.
- ***Kreatin (Cr)*** je treći najviši pik proton MR spektra, nalazi se na 3.0 ppm. Nivo kreatina u zdravom moždanom tkivu čoveka je približno konstantan što omogućava njegovu upotrebu kao neke forme referentnog nivoa za odnos metabolita na spektru. Kreatin se koristi kao marker energetskeg metabolizma. Smanjen nivo kreatina može ukazati na bolesti koje karakteriše povećana metabolička aktivnost i smanjene energetske zalihe. Ukoliko se javi odsutnost kreatina na proton MR spektru, može se posumnjati na metastatski tumor mozga koji karakteriše prestanak proizvodnje kreatina.
- ***Laktat*** – nivo laktata je veoma nizak pri normalnom funkcionisanju mozga sa dovoljnim dotokom kiseonika. Kada se dodotok kisonika smanji, mozak pribegava anaerobnom disanju što uzorkuje povećanje nivoa laktata koji se nalazi na 1.33 ppm u proton MR spektru. Ananerobno disanje može biti posledica kako smanjenog dotoka kiseonika, tako i povećanim potrebama za kiseonikom (posledica patološkog stanja organizma) ali i mitohondrijalnih metaboličkih poremećaja.  
Usled uticaja J – sparivanja na spektar, pik laktata u spektru se javlja kao dublet sa konstantom sparivanja 6.93 Hz. Za laktat je takođe uobičajeno da proizvodi još jedan pik na 4.1 ppm ali zbog bliskosti piku koji potiče od vode, najčešće biva zanemaren.

Prilikom kratkog TE vremena (TE=20-40ms) i dugog TE vremena ( TE=270 ms) pik se javlja iznad bazne linije, dok se u slučaju srednjeg TE vremena (TE=135-144ms) javlja ispod bazne linije. Ova karakteristika omogućava razlikovanje pika koji potiče od laktata i pika koji potiče od lipida koji se takođe javlja na 1.3ppm ali ne poseduje osobinu inverzije pri srednjim vrednostima TE vremena.

- **Glutamin/Glutamate (Glx)** je glavni eksitacioni neurotransmiter u mozgu. Ovi metaboliti rezonuju na frekvencijama koje su blizu jedna drugoj, pa im je dodeljen opseg od 2.1 do 2.5 ppm i označeni su kao Glx. Povećanje pika glutamata zabeležen je kod multiple skleroze.
- **Lipidi** – njihov pik na proton MR spektru uključuje trigliceride, fosfolipide i masne kiseline. Ovi metaboliti se uglavnom pronalaze u ćelijskim membranama. Zbog toga, se pik lipida ne bi trebao naći u spektru osim ako se radi o patologiji koja uzrokuje uništenje ćelije (nekroza, infekcija, upala,...). Pik lipida se takođe može naći u spektru ukoliko dođe do kontaminacije uzorka usled zahvata masti potkožnog tkiva ili skalpa u vokselu od interesa. Zbog veoma kratko T1 vremena relaksacije lipida, njihovi pikovi mogu se videti samo korišćenjem kratkog TE vremena (TE=20-40ms) i biće pozicionirani na 0.8, 1.2, 1.5 i 6.0 ppm.

U cilju određivanja optimalne razlike između patološkog i fiziološkog stanja organizma potrebno je napraviti referentni spektar zdravog dela tkiva mozga za poređenje sa spektrom za koji se sumnja da je rezultat patološkog stanja posmatranog tkiva.

## Glava 6

# Uloga MR spektroskopije u gradaciji promena u astrocitomu

Tumori na mozgu predstavljaju glavni zdravstveni problem sa zabeleženim porastom u broju obolelih pacijenata iz godine u godinu. Od svih primarnih tumora mozga, gliom je najčešći. Postoji tri oblika glioma – astrocitom, oligodendrogliom i glioblastom. Astrocitom je najčešći oblik glioma i nastaje iz ćelija astrocita. Klasifikacija astrocitoma napravljena od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO – World health Organization) deli astrocitome u četiri gradusa prema abnormalnosti ćelija tumora i njihove stope rasta, gde gradus 1 predstavlja tumor najmanjeg stepena malignosti, dok 4 predstavlja tumore najvećeg stepena malignosti. Određivanje gradusa tumora predstavlja veoma važan korak u dijagnostikovanju sa ciljem što boljeg određivanja odgovarajuće strategije lečenja. Uprkos odličnom kontrastu između mekih tkiva koji pruža konvencionalni MR imidžing, senzitivnost i specifičnost sa kojom ova metoda definiše vrstu tumora kao i njegov gradus, su ograničeni. MR spektroskopija uspešno dopunjuje informaciju o anatomiji dobijenu MR imidžingom obezbeđujući metaboličku informaciju tkiva od interesa.

Astrocitom je vrsta tumora karakteristična za moždana tkiva i tkiva kičmene moždine. Ovu vrstu tumora možemo podeliti na dve grupe i to na one astrocitome sa:

- uskom zonom infiltracije – ovo su većinom neinvazivni tumori čije se ivice jasno vide na dijagnostičkim slikama
- zonom infiltracije sa tendencijom širenja (u ovu grupu spada i glioblastom multiforme) – ovu grupu tumora karakteriše mogućnost javljanja u bilo kom delu centralnog nervnog sistema, javljaju se kod odraslih osoba i imaju tendenciju da se razviju u tumore viših gradusa.

Astrocitom uzrokuje regionalne efekte kompresijom, invazijom i uništenjem moždanog parenhima, arterijskom i venskom hipoksijom, oslobađanjem krajnjih produkata metabolizma poput slobodnih radikala, izmenjenih elektrolita, kao i oslobađanjem i regrutovanjem ćelijskih



medijatora koji narušavaju normalnu funkciju parenhima. Sekundarne posledice ovih tumora ogledaju se u povišenom interkranijalnom pritisku, koji je direktno posledica uvećanja mase, povišenom krvnom pritisku ili povećanoj zapremini cerebrospinalne tečnosti.

Klasifikacija tumora načinjena od strane WHO zasniva se na sledećim karakteristikama: atipičnost ćelija, mitozu, endotelna proliferacija i nekroza (smrt ćelija). Ove karakteristike reflektuju maligni potencijal tumora sa aspekta invazivnosti i stepena rasta.

Raličite vrste astrocitoma kategorizovane su u sledeće grupe na osnovu dodeljenog gradusa [Wikipedia]:

### 1. Astroцитomi prvog gradusa

U ovu grupu spadaju: *pilocytic astrocytoma*, *subependymal giant cell astrocytoma*, *subependymoma*. Grupu čine sporo rastući astroцитomi koji su benigni. U slučajevima ovih vrsta tumora, moguće je hirurško uklanjanje celokupnog tumora. Čak i ukoliko nije moguće kompletno odstranjivanje, preostala tkiva zahvaćena tumorom mogu ostati neaktivna ili mogu uspešno biti tretirana radioterapijom.

### 2. Astroцитomi drugog gradusa

U ovu grupu spadaju: niskogradni – fibrilarni astroцитom, pleomorfni ksantoastroцитom, mešoviti oligoastroцитom. Ova grupa se sastoji od relativno sporo rastućih tumora koji se smatraju benignim ali koji takođe ponekad imaju tendenciju da evoluiraju u maligne tumore ili tumore višeg gradusa. Astroцитomi drugog gradusa, definisani su kao invazivni gliomi, što znači da ćelije tumora prodiru u okolno zdravo tkivo čime potencijalno hirurško odstranjivanje biva otežano, a povećava se i šansa za ponovno pojavljivanje čak i nakon odstranjivanja. Primena odgovarajuće radioterapije svakako produžava život pacijenata ali ne obezbeđuje potpuno ozdravljenje.

### 3. Astroцитomi trećeg gradusa

Ovoj grupi pripada anaplastični astroцитom. Pacijenti kojima je dijagnostikovana ova vrta tumora pate od glavobolje, neuroloških deficita, kao i promena mentalnog statusa. Standardna procedura kod ove vrste tumora je uklanjanje što je moguće većeg dela tumora hirurškim putem, nakon čega sledi odgovarajuća radioterapija.

### 4. Astroцитom četvrtog gradusa – Glioblastom multiforme

Ovaj tip tumora je najčešće dijagnostikovani oblik tumora, koji se smatra za najmaligniji primarni tumor mozga. Ovaj tip tumora veoma brzo raste i širi se u okolna tkiva. Može da dostigne veoma velike razmere pre nego što pokaže bilo kakve simptome. Sekundarni glioblastom multiforme nastaje iz prethodno postojećeg astrocinoma nižeg gradusa, relativno su neuobičajeni (predstavljaju oko 10% dijagnostikovanih glioblastoma multiforme). Ova vrsta tumora je manje agresivna od primarnih glioblastoma i javljaju se kod mladih pacijenata.

Ekstremno infiltrativna priroda tumora četvrtog gradusa za posledicu ima nemogućnost kompletnog hirurškog odstranjivanja. Iako radioterapija retko za rezultat ima potpuno

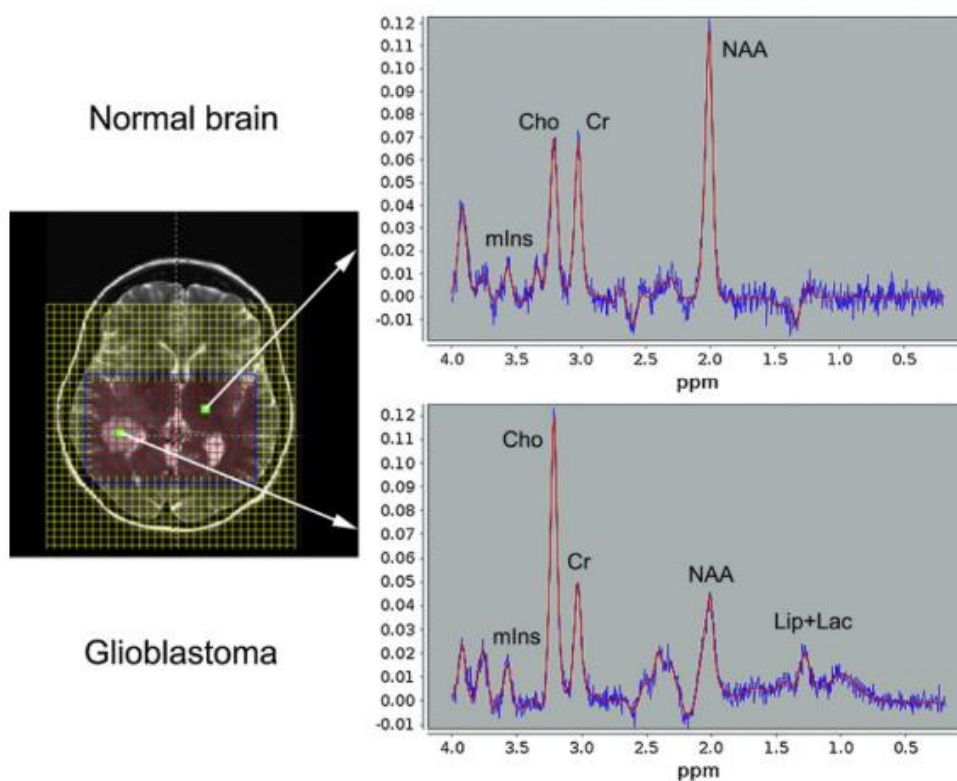


izlečenje, dokazano udvostručuje vreme života pacijenta u odnosu na procenjeno vreme života bez primene adekvatne radioterapije.

Podela astrocitoma izvršena je na osnovu patohistoloških nalaza dobijenih biopsijom tkiva zahvaćenog tumorom. Mana ove metode je invazivnost. MR spektroskopija ima veliki potencijal za neinvazivnu radiološku gradaciju astrocitoma.

## 6.1. Biološki otisak moždanih tumora detektovan MR spektroskopijom

Svaki od navedenih gradusa moždanih tumora uzrokuje različita patološka stanja od kojih svako uzrokuje karakteristične poremećaje bioloških funkcija, koje se prikazuju drugačijim odnosom prisutnih metabolita u odnosu na fiziološko stanje tkiva (slika 6.1.). Upravo u ovome leži značaj MR spektroskopije kao dijagnostičkog alata koji će doprineti razlikovanju različitih gradusa tumora, a time i pravilnom odabiru odabiru tretmana lečenja.



**Slika 6.1.** Prikaz razlika između MR spektra dobijenog analizom zdravog tkiva mozga i MR spektra dobijenog analizom tkiva sa dijagnostikovanim patološkim stanjem [Bulik, Jancalck et al, 2013].

Do sada je načinjen veliki broj studija sa ciljem kvantitativnog određivanja koncentracije metabolita (detektabilnih MR spektroskopijom) karakterističnih za moždane tumore različitih gradusa. Na osnovu rezultata dobijenih na osnovu statističke analize MR spektrara velikog broja

pacijenata sa dijagnostikovanim astroцитomom, došlo se do sledećih rezultata: gliom niskog gradusa karakteriše se relativno visokom koncentracijom N – acetilspartata, niskim nivoom holina i izostankom laktata i lipida. Povećanje koncentracije kreatina predstavlja indicaciju za gliome niskog gradusa koji imaju tendenciju za transformaciju u tumor višeg gradusa kao i promenu malignosti. Osim povećanja koncentracije kreatina, progresivno smanjenje N – acetilspartata i nivoa mioinozitola kao i povećanje nivoa holina je takođe tipično za promenu gradusa tumora ka višoj vrednosti. Transformacija malignosti praćena je prisustvom laktata i lipida u MR spektru tumora najčešće IV gradusa, ali se javlja i kod tumora III gradusa [Bulik, Jancalek et al 2013]. Razlike u odnosima relativnih koncentracija metabolita takođe mogu biti upotrebljeni za indicaciju promene u gradusu astroцитoma. Odnosi vrednosti manje od 1.5 smatraju se karakteristikom nektrotičnog ili normalnog moždanog tkiva; odnosi metabolita između 1.5-2.0 predloženi su za karakteristiku astroцитoma nižih gradusa, dok se odnosi metabolita vrednosti iznad 2 smatraju karakteristikom astroцитoma III i IV gradusa [Hamed, Ayad, 2017].

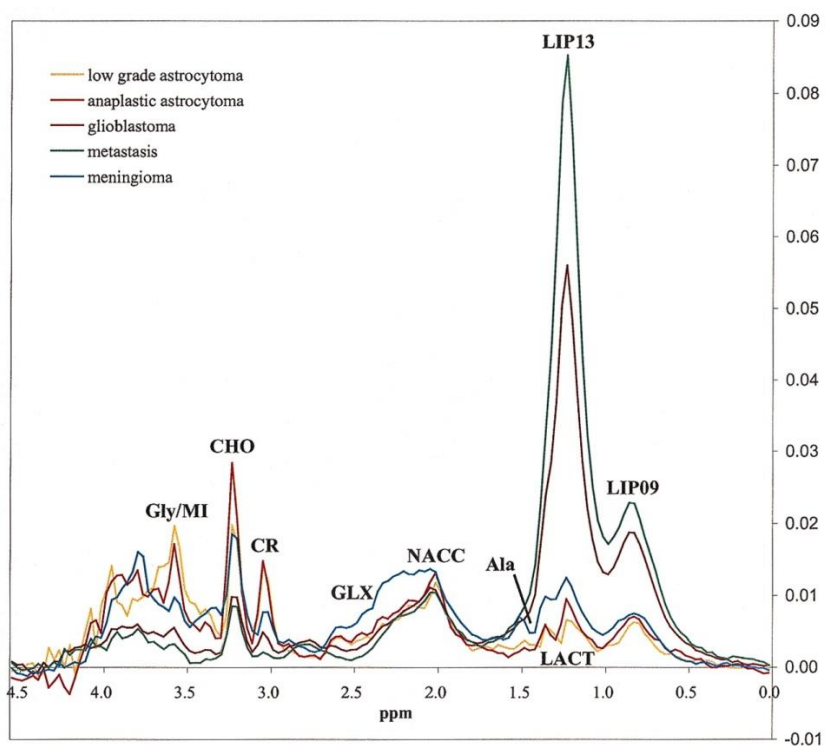
U tabeli 6. prikazani su rezultati polu kvantitativne procene koncentracije metabolita i njihovih odnosa za tkiva sa dijagnostikovanim astroцитomom u odnosu na njihove vrednosti za zdrava tkiva.

**Tabela 6.** Prikaz polu kvantitativne procene koncentracije metabolita i njihovih međusobnih odnosa u poređenju sa tkivima zdravog tkiva mozga [Bulik, Jancalek et al, 2013].

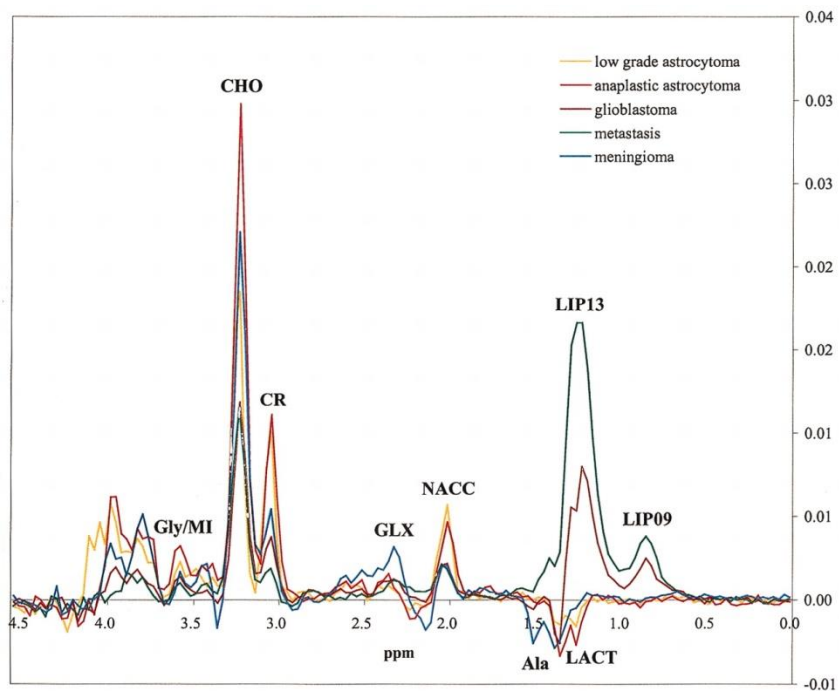
	NAA	Cho	Cr	mIns	Lip	Lac	Cho/Naa	Cho/Cr
<b>Gradus 1</b>	0	+	0	+	0	0/+	+	+
<b>Gradus 2</b>	-/--	0/+	-	++	0	0	++	0/+
<b>Gradus 3</b>	--	++	-/--	0	0/+	++	+++	++
<b>Gradus 4</b>	---	-/+++	---	---	+++	+++	++/+++	+++

0- zanemarljive promene, +/++/+++ malo povećanje/primetno povećanje/znatno povećanje, -/--/--- malo/primetno/ znatno smanjenje

Sprovedeno je i ispitivanje uticaja dužine TE vremena na kvalitet MR spektroskopske podele astroцитoma prema gradusu. Slike 6.2.a i 6.2.b prikazuju karakterističan izgled MR spektra za različite graduse astroцитoma koji su prikazani spektrima različitih boja, za različite dužine TE vremena. Zaključak je sledeći: upotrebom kratkog TE vremena obezbeđuju se bolja klasifikacija tumora, ali se najbolji rezultati ipak dobijaju simultanim razmatranjem spektara dobijenih upotrebom kako kratkog tako i dugog TE vremena. Nijedna vrsta glioma nije pokazala bolju senzitivnost ili specifičnost pri upotrebi jedne od primenjenih dužina TE vremena.



**Slika 6.2.a** MR spektar tkiva različitih moždanih tumora, načinjen upotrebom kratkog TE vremena (TE = 30) [Majos, Julia – Sape et al, 2004].



**Slika 6.2.b** MR spektar tkiva različitih moždanih tumora, načinjen upotrebom dugog TE vremena (TE = 136) [Majos, Julia – Sape et al, 2004].

Iako se MR spektroskopija pokazala kao veoma koristan metod za dijagnostikovanje tumora glioma kao i njihovu klasifikaciju prema gradusu, ona takođe ima i neka ograničenja. Lokalna koncentracija specifičnog metabolita merena MR spektroskopijom može biti izmenjena usled heterogenosti tumora koja se povećava sa povećanjem gradusa. U ostale faktore koji mogu uticati na efikasnost ove metode ubrajaju se i oni koji zavise od tehničkih parametara MR uređaja poput protokola za lokalizaciju regije od interesa, akvizicionih parametara i algoritama za analizu signala. Takođe postoje značajne razlike između spektara snimljenih primenom različitih jačina spoljnjeg magnetnog polja. Jača spoljašnja magnetna polja poboljšavaju signal-to-noise odnos i utiče na širenje vrednosti hemijskog pomereja metabolita, a utiče in a pouzdanost kvantifikacije više metabolita.

### 6.3. Primeri gradiranja moždanih tumora na osnovu MR spektroskopskih nalaza

U daljem tekstu biće analizirani MR spektri snimljeni na odeljenju za radiologiju Kliničkog centra Vojvodine. Svi spektri snimljeni su pomoću Sygna modela aparata nuklearne magnetne rezonance, proizvođača General Electrics Healthcare, Boston, Massachusetts, USA. Jačina primenjenog spoljašnjeg polja 1.5 T. U oba prikazana slučaja izvršena je gradacija promena u astrocitomu.

#### 1. Slučaj br. 1

Izvršeno je biohemijsko in vivo ispitivanje dijagnostikovanih lezija primenom dvo-dimenzionalne Multivoxel i Singlevoxel MR spektroskopije. Na slici 6.3. prikazan je bazni MR snimak sa obeleženom zonom na kojoj je načinjen MR spektar.

**2D Multivoxel SE 144 volumen** je obuhvatio lezije u splenijumu korpus kalozuma i parijetalnom lobusu leve hemisphere, dok je **Singlevoxel SE 35 volumen** postavljen u leziji u splenijumu korpus kalozuma

Na spektrima lezija dobijenih analizom **2D Multivoxel SE 144 volumena** uočena je:

- povišena koncentracija holina u odnosu na kreatin:  $\text{Cho/Cr} = 2.3$ ,
- kao i pad koncentracije N-acetilaspargata:  $\text{Cho/NAA} = 3.04$  (naveden su najveće izmerene vrednosti relativnih koncentracija).

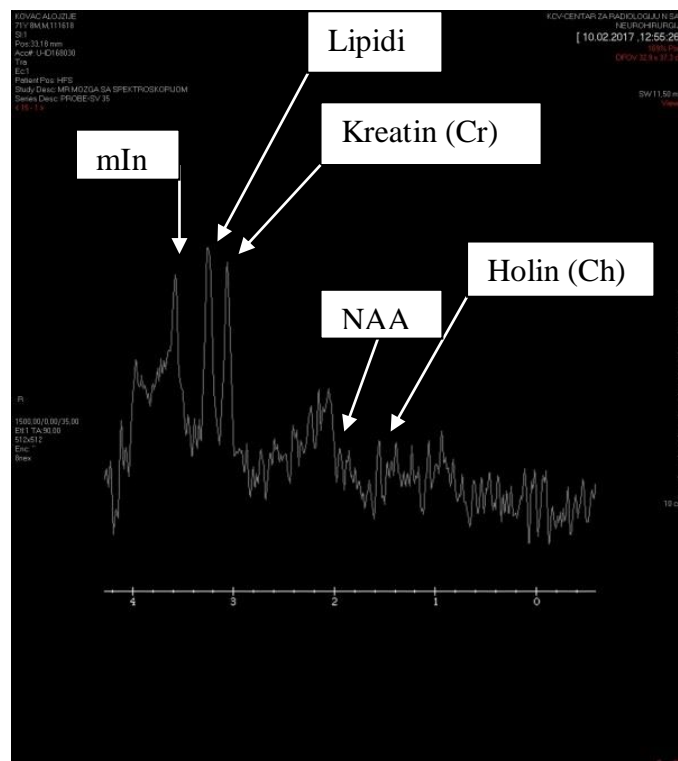
Sa spektra dobijenog analizom **Singlevoxel SE 35 volumena** (prikazan na slici 6.4.) zapažamo sledeće:

- nema značajnog porasta holina u odnosu na kreatin:  $\text{Cho/Cr} = 1.06$ ;
- mioinozitol je umereno povišen:  $\text{ml/Cr} = 0.81$ ,
- pik N-acetilaspargata je veoma nizak – ne izdvaja se iz nivoa šuma i program za izračunavanje površina krivih ga ne detektuje.

**Prema rezultatima MR spektroskopije, lezija najpre odgovara glijalnom tumoru gradusa III.**



Slika 6.3. Prikaz bazne MR slike sa obeleženom zonom sa koje je načinjen MR spektar.



Slika 6.4. Prikaz MR Singlevoxel SE 35 spektra postavljenog u leziji u splenijumu korpus kalozuma, obeleženoj na baznom MRI snimku (slika 6.3.).

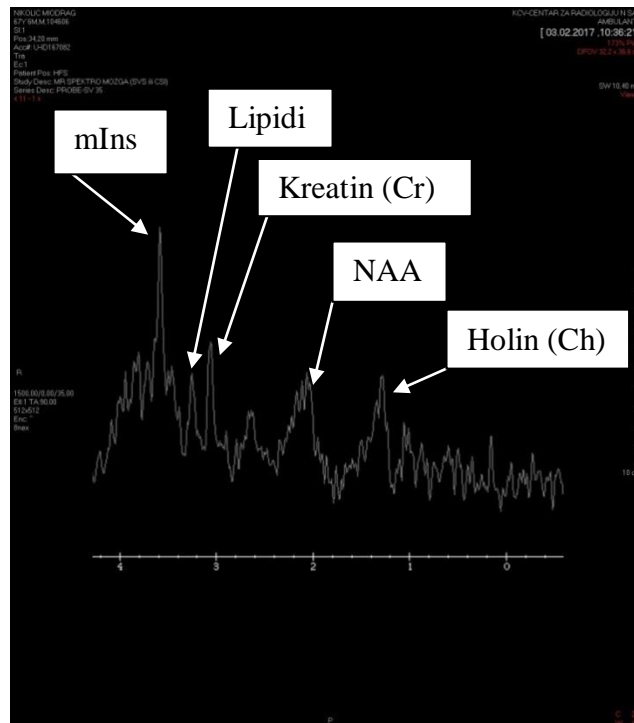
## 2. Slučaj br. 2

Izvršena su biohemijska in vivo ispitivanja lezija primenom Singlevoxel i dvodimenzionalnih Multivoxel sekvenci MR spektroskopije.

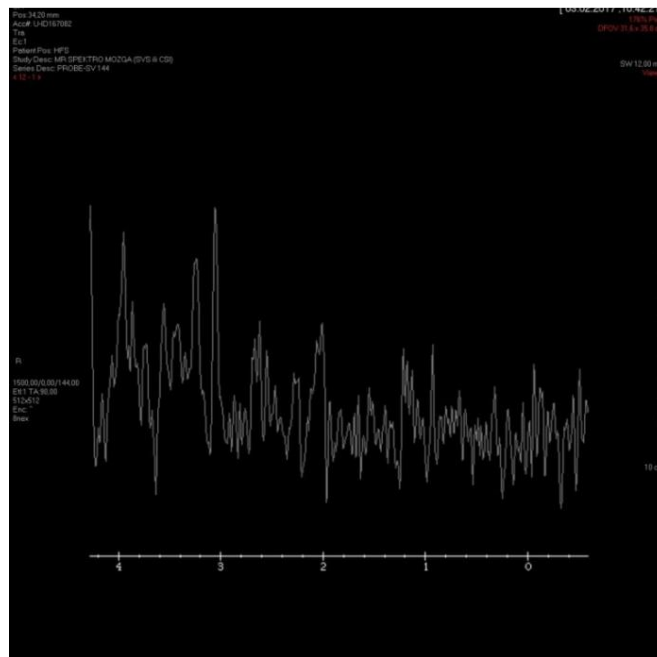
**2D Multivoxel SE 144 volumen** od interesa je obuhvatio leziju u sprenijumu korpus kalozuma i okolno tkivo u obe moždane hemisfere. Na svim spektrima lezije splenijuma su koncentracije svih metabolita snižene, bez porasta holina u odnosu na kreatin, pik markera neurona N-acetilaspata je snižen. Navedeni rezultati potvrđuju i Singlevoxel SE 144 i SE 35 spektri lezije splenijuma:  $\text{CHO/CR} = 0.63$ , NAA u nivou šuma na SE 144 spektru, pik mioinozitola je izuzetno visok:  $\text{mI/Cr} = 1.52$ .



**Slika 6.5.** Prikazne bazne MR slike sa obeležnom zonom tkiva od interesa.



**Slika 6.6.** Prikaz Singlevoxel SE 35 spektra koji je dobijen MR spektroskopskom analizom tkiva obeleženog na baznom MRI snimku (slika 6.5.).



**Slika 6.7.** Prikaz Singlevoxel 144 spektra koji je dobijen MR spektroskopskom analizom tkiva obeleženog na baznom MRI snimku (slika 6.5.).





## Zaključak

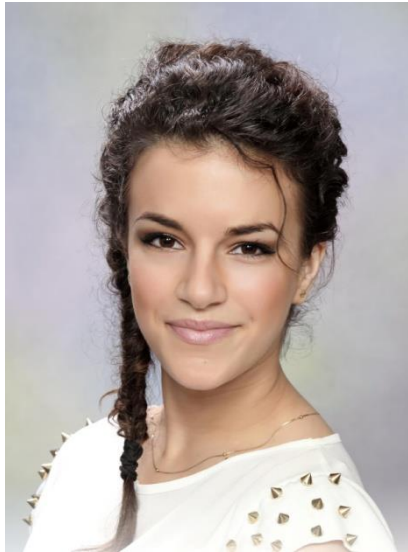
U radu su opisane fizičke osnove nuklearne magnetne rezonance kao i njena primena u medicini u vidu magnetno rezonantnog imidžinga kao i  $^1H$  MR spektroskopije. U 6.glavi posebna pažnja posvećena je ulozi MR spektroskopije u gradaciji promena u dijagnostikovanom astrocitomu. Na osnovu rezultata mnogih studija sprovedenih u različitim medicinskim i naučnim ustanovama pokazalo se da MR spektroskopija ima veoma velik potencijal da postane adekvatna zamena za biopsiju u procesu analize stepena malignosti dijagnostikovanih tumora. U radu su prikazani primeri gradacije moždanog tumora astrocitoma. Snimci i spektri korišćeni u radu, snimljeni su na aparatu za nuklearno magnetnu rezonancu Kliničkog centra Vojvodine, marke Sygna, proizvođača General Electrics Healthcare, Boston, Massachusetts, USA, pri jačini primenjenog spoljašnjeg magnetnog polja od 1.5 T. Poređenjem rezultata analize spektara dobijenih primenom Singlevoxel i dvodimenzionalnih Multivoxel sekvenci, MR spektroskopije sa referentnim vrednostima karakterističnim za spektar zdravog tkiva, kao i vrednostima karakterističnim za različite graduse astrocitoma, zaključeno je da u prvom slučaju lezija najpre odgovara glijalnom tumoru gradusa III, dok u drugom slučaju lezija, okcipitalno levo odgovara gliomu gradusa IV, dok je lezija splenijuma nižeg gradusa – gradusa II.

MRI i MR spektroskopija predstavljaju veoma efikasne dijagnostičke metode koje su ujedno i veoma bezbedne, jer ne uključuju upotrebu jonizujućeg zračenja. Osim ograničenja upotrebe magnetnog polja u specijalnim okolnostima (prisustvo: srčanih pejsmekera ili veštačkih srčanih zalistaka, bilo koje vrste metalnih implantanata ili tetovaža, rana od metaka, kohlearnih implantanata, glaukoma oka) ne postoje poznati rizici povezani sa magnetnim poljem kao ni sa upotrebljenim radio talasima. Bilo koja vrsta metalne supstance u telu pacijenta uticaće na kvalitet snimka i vrednosti parametara od značaja za analizu, a takođe mogu izazvati nelagodnost ili povredu kada se izlože dejstvu spoljašnjeg magnetnog polja. Kontraindikacija za upotrebu MR tehnika može biti i klaustrofobija ili nemogućnost pacijenta da leži mirno bez pokreta. U oba slučaja pacijentu se može pomoći primenom anestezije ili odgovarajućih sedativa. Iako su sva kontrastna sredstva odobrena od strane FDA (FDA - *Food and Drug Administration*) i bezbedna su, neki pacijenti mogu biti osetljiviji i može se pojaviti alergijska reakcija.

Osim što se pokazalo da se MR odlikuje veoma dobrim kontrastom za meka tkiva, MR metode su takođe pružile mogućnost analize metaboličkih funkcija ljudskog organizma na neinvazivan način bez upotrebe jonizujućeg zračenja što je od veoma velikog značaja. Zanimljivo je to, što je ova relativno mlada metoda već dala izuzetne rezultate i izvor je veoma značajnih informacija ne samo u medicini već i u drugim oblastima, a postoji još mnogo prostora za njeno dalje razvijanje.

## Literatura

1. Miodrag Krmar: *Nuklearna fizika*, Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, 2013
2. D.R.Dance, S.Christofides, A.D.A. Maidment, I.D.McLean, K.H.Ng, *Diagnostic Radiology Physics, A Handbook for Teachers and Students*, IAEA, 2014
3. P.Sprawls, *Magnetic Resonance Imaging: Principles, Methods and Techniques*, 2<sup>nd</sup> edn, Medical Physics Publishing, Madison, WI, 2000
4. D.D.Stark, W.G.Stark, *Magnetic resonance imaging*, 2<sup>nd</sup> edn, Mosby, St.Louis, MO, 1992
5. D.Strozik – Kotlorz, *Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain*, 2014
6. Stefan Blüml, *Magnetic Resonance Spectroscopy: Basics*, 2013
7. Allen D.Elster, *Questions and answers in MRI* [mriquestions.com ]
8. S.C.Torres-Ayala, M.Rivera-Movell, K.Ayala – Muniz et al, *MR Proton Spectroscopy: A User –friendly Approach to Interpreting Brain MR Proton Spectroscopy*, 2008
9. K.Landheer, A.Saghal, S.Das, S.J.Graham, *Constrained Source Space MR Spectroscopy: Multiple Voxels, No Gradient Readout*, 2015
10. Joseph P. Hornak, *The Basics of MRI*
11. Yair Safriel, MarlyAnne Pol-Rodriguez, Edward J. Novotony, Douglas L. Rothman, Robert K. Fulbright, *Reference Values for Long Echo Time MR Spectroscopy in Healthy Adults*, 2004
12. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechi M., *Potencial of MR spectroscopy for assessment of glioma grading*, 2013
13. Hamed S.A.I., Ayad C.E., *Grading of Brain Tumors using MR Spectroscopy: Diagnostic value at Short and Long TE*, 2017



## *Biografija*

Molnar Una rođena je 30.06.1994. godine u Novom Sadu. Osnovnu školu “Jovan Jovanović Zmaj” završila je u Đurđevu, a srednju ekonomsku školu, završila je 2013. godine u Novom Sadu. Iste, 2013. godine upisuje studije Fizike na Prirodno – matematičkom fakultetu u Novom Sadu, smer Medicinska fizika. U toku studija završila je i osnovnu muzičku školu “Isidor Bajić” u Novom Sadu, na odseku za solo pevanje. Tečno govori engleski jezik.

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:

Molnar Una

**AU**

Mentor:

Doc.dr Jovana Nikolov

**MN**

Naslov rada:

Primena nuklearne spektroskopije u NMR  
tehnicima

**NR**

Jezik publikacije:

srpski (latinica)

**JP**

Jezik izvoda:

srpski (latinica)/engleski

**JI**

Zemlja publikovanja:

Republika Srbija

**ZP**

Uže geografsko područje:

Vojvodina

**UGP**

Godina:

2018

**GO**

Izdavač:

Autorski reprint

**IZ**

Mesto i adresa:

Prirodno – matematički fakultet,  
Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

**MA**

Fizički opis rada:

6 poglavlja, 74 strane

**FO**

Naučna oblast:

Fizika

**NO**

Naučna disciplina:

Medicinska fizika

**ND**

Ključne reči:

nuklearna magnetna rezonanca, nuklearno magnetna spektroskopija, proton

**KR**

Čuva se:

Biblioteka departmana za fiziku,  
PMF-a u Novom Sadu

**ČU**

Važna napomena:

nema

**VN**

Izvod:

Ovaj rad opisuje fizičke osnove nuklearne magnetne rezonance i njenu primenu u medicini: nuklearno magnetni imidžing i magnetno rezonantnu spektroskopiju. Posebna pažnja posvećena je ulozi MR spektroskopije u određivanju gradacije promena u astrocitomu.

**IZ**

Datum prihvatanja teme od NN veća:

07.09.2018.

**DP**

Datum odbrane:

05.10.2018.

**DO**

Članovi komisije:

**KO**

Predsednik komisije:

Prof.dr Nataša Todorović

Član:

Prof.dr Maja Stojanović

Član:

Prof.dr Viktor Til, mentor

Član:

Doc.dr Jovana Nikolov, mentor

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE  
KEY WORDS DOCUMENTATION

Accession number:  
ANO  
Identification number:  
INO  
Document type: Monograph type  
DT  
Type of record: Printed text  
TR  
Content code: Final paper  
CC  
Author: Molnar Una  
AU  
Mentor: Doc.dr Jovana Nikolov  
MN  
Title: Application of nuclear spectroscopy in  
NMR technique  
TI  
Language of text: Serbian (latin)  
LT  
Language of abstract: English  
LA  
Country of publication: Republic of Serbia  
CP  
Locality of publication: Vojvodina  
LP  
Publication year: 2018  
PY  
Publisher: Author's reprint  
PU  
Publication place: Prirodno – matematički fakultet,  
Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad  
PP  
Physical description: 6 chapters, 74 pages  
PD  
Scientific field: Physics  
SF



Scientific discipline:	Medical physics
SD	
Key words:	nuclear magnetic resonance, nuclear magnetic spectroscopy, proton
KW	
Holding data:	Library of Department of Physics, Faculty of Science, Novi Sad
HD	
Note:	None
N	
Abstract:	This paper presents basic principles of nuclear magnetic resonance and its application in medicine: nuclear magnetic imaging and magnetic resonance spectroscopy and its contribution to gradation of changes in astrocytoma.
AB	
Accepted by the Scinetific Board:	07.09.2018.
ASB	
Defended on:	05.10.2018.
DE	
Thesis defend board:	
DB	
President:	dr Nataša Todorović, Full Professor
Member:	dr Maja Stojanović, Full Professor
Member:	dr Viktor Til, Full Professor
Member:	dr Jovana Nikolov, Assistant Professor