



In vivo zobrazování magnetickou resonancí zaměřené na vizualizaci tumorů

Bakalářská práce

Studijní program: B3944 – Biomedicínská technika
Studijní obor: 3901R032 – Biomedicínská technika
Autor práce: **David Červený**
Vedoucí práce: Ing. Martin Vít





In vivo Magnetic resonance imaging focused on tumours visualisation

Bachelor thesis

Study programme: B3944 – Biomedical Technology
Study branch: 3901R032 – Biomedical Technology
Author: **David Červený**
Supervisor: Ing. Martin Vít





Zadání bakalářské práce

In vivo zobrazování magnetickou resonancí zaměřené na vizualizaci tumorů

Jméno a příjmení: **David Červený**
Osobní číslo: D16000001
Studijní program: B3944 Biomedicínská technika
Studijní obor: Biomedicínská technika
Zadávací katedra: Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: **2018/2019**

Zásady pro vypracování:

Cíle práce:

- 1) Analyzovat dostupné hardwarové a softwarové možnosti zobrazování tumorů magnetickou resonancí
- 2) Popsat možnosti vyhodnocování výstupních dat z vyšetření magnetickou resonancí
- 3) Experimentálně porovnat vliv nastavení parametrů magnetické rezonance na výsledný kontrast na MR obrazech
- 4) Prozkoumat možnosti zlepšení zobrazení

Teoretická východiska (včetně výstupu z kvalifikační práce):

Magnetická rezonance je schopna odlišit tumor od zdravé tkáně na základě metabolických změn rakovinné tkáně a pro vyhodnocení je třeba hardwarové i softwarové vybavení. Výstupem z bakalářské práce bude článek připravený k publikování v odborném periodiku.

Výzkumné předpoklady / výzkumné otázky:

- 1) Předpokládáme, že různá nastavení parametrů sekvencí umožní dosáhnout nejlepší kvalitu zobrazení různých typů nádorů.
- 2) Předpokládáme, že běžný MR scanner používá nevědecká osoba a parametry MR sekvencí jsou nastaveny automaticky. Toto nastavení nemusí být nejlepší.

Metoda:

Experiment

Technika práce, vyhodnocení dat:

Měření

Místo a čas realizace výzkumu: Laboratoře IKEM, listopad 2018 – únor 2019.

Rozsah pracovní zprávy:

50 – 70

Forma zpracování práce:

tištěná/elektronická



Seznam odborné literatury:

- 1) PERRIN, Vincent. MRI techniques. New York: ISTE Ltd/John Wiley and Sons, 2013. ISBN 978-1-118-76137-3.
- 2) ŽIŽKA, Jan et al. Protokoly MR zobrazování: pokročilé techniky. Praha: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-179-7.
- 3) MARK HAACKE, E. et al. Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design . Second edition. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell, 2014. ISBN 978-1-118-63398-4.
- 4) TING, Michael. Molecular imaging in nano MRI. London: ISTE, 2014. ISBN 978-1-118-76093-2
- 5) SANKINENI, S., M. OSMAN a P. L. CHOYKE. Functional MRI in Prostate Cancer Detection. BioMed Research International. 2014, 2014, 1-8. DOI 10.1155/2014/590638.
- 6) SHAH, Zarine K., et al. Performance Comparison of 1.5-T Endorectal Coil MRI with 3.0-T Nonendorectal Coil MRI in Patients with Prostate Cancer. Academic Radiology. 2015, 22(4), 467-474. DOI 10.1016/j.acra.2014.11.007.
- 7) BERGAMINO, Maurizio, et al. A review of technical aspects of T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in human brain tumors. Physica Medica. 2014, 30(6), 635-643. DOI 10.1016/j.ejmp.2014.04.005.
- 8) JHAVERI, Kartik S. a Hooman HOSSEINI-NIK. MRI of cholangiocarcinoma. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2015, 42(5), 1165-1179. DOI 10.1002/jmri.24810.
- 9) HUI, Lanlan a Ye CHEN. Tumor microenvironment: Sanctuary of the devil. Cancer Letters. 2015, 368(1), 7-13. DOI 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
- 10) ROBERTSON-TESSI, Mark, et al. Impact of metabolic heterogeneity on tumor growth, invasion, and treatment outcomes. Cancer Research, 75(8), 15671579. DOI <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1428>.
- 11) BENEŠ, Jiří, Daniel JIRÁK a František VÍTEK. Základy lékařské fyziky. 4. vydání. Praha: Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2645-1.

Vedoucí práce:

Ing. Martin Vít
Ústav mechatroniky a technické informatiky

Datum zadání práce:

1. září 2018

Předpokládaný termín odevzdání:

30. června 2019

L. S.

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
děkan

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA
děkan

V Liberci 30. listopadu 2018

Prohlášení

Byl jsem seznámen s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědom povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Současně čestně prohlašuji, že texty tištěné verze práce a elektronické verze práce vložené do IS STAG se shodují.

29. 4. 2019

David Červený

Poděkování

Tímto bych chtěl poděkovat vedoucímu práce Ing. Martinu Vítovi a Doc. Ing. Danielu Jirákovvi, Ph.D. za jejich odborné rady, ochotu při konzultacích a poskytnutí materiálů při psaní bakalářské práce.

Anotace

Cílem této práce je zhodnocení možností zobrazování magnetickou rezonancí, popis možností vyhodnocování výstupu vyšetření magnetickou rezonancí, experimentálně porovnat vliv nastavení parametrů magnetické rezonance na výsledný kontrast na MR obrazech a prozkoumat možnosti zlepšení zobrazování. Teoretická část je zaměřena na popis fyzikálního principu, vývoje a možností zobrazování magnetickou rezonancí. Praktická část se poté zabývá experimentálním ověřením vlivu různých nastavení parametrů magnetické rezonance na výsledný kontrast.

Klíčová slova

Magnetická rezonance, zobrazování magnetickou rezonancí, kontrast na MR obrazech



Anotation

The goal of this work is to evaluate the possibilities of magnetic resonance imaging, to describe the possibilities of MRI output evaluation, to experimentally compare the influence of magnetic resonance parameters settings on the final contrast of MR images and to explore the possibilities of imaging improvement. The teoretical part is focused on description of the physical principle, the evolution and possibilities of magnetic resonance imaging. The practical part then deals with the experimental verification of the influence of various MR parameters on the final contrast.

Keywords

Magnetic resonance, Magnetic resonance imaging, magnetic resonance imaging contrast



Obsah:

Seznam zkratk	3
Seznam obrázků a tabulek	4
1 Teoretická část	6
1.1.1 Úvod	6
1.1.2 Historie	6
1.1.3 Fyzikální princip	4
1.1.4 Využití magnetické rezonance	8
1.1.5 Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci	9
1.1.6 Experimentální MR	10
1.1.7 Nádory měkkých tkání	13
2 Praktická část	15
2.1 Metody	15
2.1.1 Relaxometrie	15
2.1.2 Zobrazování in vivo	17
2.1.2.1 Posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí	17
2.1.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů	19
2.2 Výsledky	20
2.2.1 Relaxometrie	20
3.2.2 Zobrazování in vivo	24
3.2.2.1 Posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí	24
3.2.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů	25



4 Závěr	28
5 Použitá literatura	29



Seznam zkratk

MR – magnetická rezonance

MRI – magnetic resonance imaging

FID – free induction decay

RF - radiofrekvenční

FE – frequency encoding

PE – phase encoding

T₁ – časová konstanta spin-mřížkové relaxace

T₂ – časová konstanta spin-spinové relaxace

T₂* - efektivní T₂

TR – repetiční čas

TE – echo čas

ATP – adenosintrifosfát

A/D – analogově-digitální

D/A – digitálně-analogový

SE T₁w – spin echo T₁ vážené

SE T₂w – spin echo T₂ vážené

GE T₁w – gradient echo T₁ vážené

GE T₂w – gradient echo T₂ vážené

SNR – signal to noise ratio

Seznam obrázků a tabulek

Obr. 1 Časová osa zachycující období 20. století, na níž jsou zdůrazněny důležité okamžiky historie magnetické rezonance	3
Obr. 2 Schéma MR přístroje zachycující jednotlivé komponenty	12
Obr. 3 Příklad experimentální MR laboratoře	12
Obr. 4 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu	16
Obr. 5 zobrazení T_1 relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5).....	21
Obr. 6 zobrazení T_2 relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5).....	23
Obr. 7 Ukázky snímání totožného vzorku různými snímacími sekvencemi: Spin echo T_1 vážené (SE T_1w), spin echo T_2 vážené (SE T_2w), gradientní echo T_1 vážené (GE T_1w) a gradientní echo (GE T_2w).....	25
Obr. 8 Výsledek měření vlivu rozdílných amplitud RF pulzů.....	26
Obr. 9 Graf popisující závislost SNR na amplitudě budících pulzů T_x	27
Tab. 1 Příklady intenzity signálu u různých tkání (6).....	6
Tab.2 typy Signálů a pulzy jimiž jsou vyvolány (3)	7
Tab. 3 Prvky používané pro MRI (7).....	9
Tab. 4 nejčastější nádory měkkých tkání (6)	13
Tab. 5 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu	16
Tab. 6 parametry snímací sekvence pro T_1 relaxometrii, závislost měřícího času T na repetičním čase TR a počtu akvizic	17
Tab. 7 Parametry snímacích sekvence pro první měření zobrazení nádoru.....	18
Tab. 8 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T_1 relaxací provzorky dle schématu rozložení (tab. 5).....	20
Tab. 9 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T_1 relaxací pro vzorky dle schématu rozložení (tab. 5).....	21



Tab. 10 Výsledky měření relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5)..... 23

Tab. 11 Vypočtené hodnoty SNR pro měření vlivu nastavení RF pulzů..... 27



1 Teoretická část

1.1 Úvod

Magnetická rezonance je jednou z neinvazivních metod zobrazování vnitřních struktur lidského těla. Mezi její hlavní výhody patří neobyčejná schopnost zobrazování měkkých tkání a absence ionizačního záření při vyšetření.

Ve zdravotnických zařízeních je hojně využívána při zobrazování tumorů.

Výsledný obraz vzniká zpracováním odpovědí na vyslané radiofrekvenční pulzy a je tvořen stupni šedi. hodnotu těchto stupňů šedi nelze určovat absolutně, nýbrž pouze relativně k ostatním tkáním.. Významnou roli ve zpracování ale mají vstupní parametry samotné snímací sekvence elektrických pulsů, které jsou použity k práci se spinovým systémem.

Tato práce se bude zabývat popisem možností nastavení a nalezením nejlepšího možného nastavení parametrů sekvence vyšetření magnetickou rezonancí při zobrazování tumorů.

1.2 Historie

Z hlediska historie magnetické rezonance je třeba zmínit mnoho objevů. Za první z těchto objevů vedoucích k objevu magnetické rezonance lze označit objev spinu německým fyzikem Wolfgangem Paulim roku 1935. (obr. 1) Dále roku 1950 byla americkým fyzikem Erwinem Hahnem objevena Spinová echa a tzv. Free induction decay. (obr. 1)

Za další a také Velmi důležitý lze dozajista považovat objev jevu nukleární magnetické rezonance Isidorem Isaacem Rabim, (obr. 1) který se ve třicátých letech dvacátého století na univerzitě v Columbii zabýval výzkumem v Molecular beam laboratory. Za objev nukleární magnetické rezonance získal roku 1944 nobelovu cenu.

Jednou z velice důležitých součástí magnetické rezonance jsou supravodivé magnety. Jev supravodivosti je znám již od desátých let dvacátého století, avšak magnetické vlastnosti supravodičů objevili až roku 1934 němečtí fyzikové Walther Meissner a Robert



Ochsenfeld. (obr. 1) Supravodivé magnety jsou pro magnetickou rezonanci vhodné především díky minimální energetické náročnosti

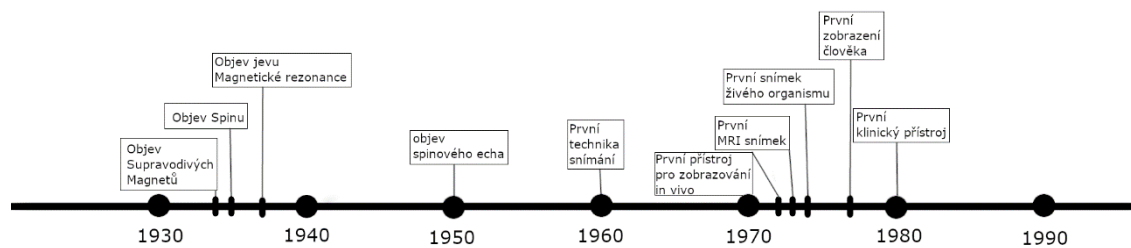
Roku 1960 sovětský vědec Vladislav Ivanov představil první techniku snímání magnetickou rezonancí (obr. 1), avšak jeho žádost o patent byla přijata až roku 1984.

Roku 1971 publikoval Americký vědec Raymod Damadian, toho času pracující na New-Yorské univerzitě, článek, v němž představil možnost in-vivo zobrazování tumorů pomocí magnetické rezonance, a roku 1972 sestrojil přístroj magnetické rezonance (MR) zaměřený na zobrazování rakovinné tkáně (obr. 1), roku 1974 mu byl na tento přístroj udělen patent.

Počátkem sedmdesátých let dvacátého století se američan Paul Lauterbur zabýval možnostmi zpracování signálů ze zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) a vytváření obrazového výstupu. První MRI snímek vytvořil roku 1973 a roku 1974 zobrazil první živý organismus (obr. 1), konkrétně se jednalo o myš. 3. července 1977 provedli Raymond Damadian, Larry Minkoff a Michael Goldsmith první celotělové zobrazení člověka.

Do klinické praxe uvedl magnetickou rezonanci tým profesora Johna Mallarda, který koncem sedmdesátých let dvacátého století sestavil první přístroj pro celotělové zobrazení (obr. 1), a 28. srpna 1980 pomocí tohoto přístroje získali první klinicky významný snímek vnitřních struktur těla lidského pacienta. Jejich přístroj se později přesunul do St. Bartholomew's Hospital, kde byl užíván do roku 1993. (1)

V současné době jsou klinické MR přístroje rozšířeny po celém světě, v české republice se v současné době nachází 98 MR přístrojů. (2) Nejčastěji jsou využívány přístroje o velikosti magnetické indukce 1,5T, o něco méně potom 3T, v malé míře se využívají i slabší pole. Vyšší hodnoty magnetické indukce se v klinické praxi téměř nevyskytují, je však třeba zmínit přístroje experimentální, které s takovými hodnotami pracují. Protože jsou tyto přístroje schopny pracovat se silnějším polem, jsou také schopny poskytovat lepší SNR. Další jejich nespornou výhodou je možnost plného přizpůsobení parametrů snímací sekvence. Mezi nejvýznamější výrobce magnetických rezonancí patří Bruker, Siemens Healthcare, GE healthcare, Philips Healthcare,...



Obr. 1 Časová osa zachycující období 20. století, na níž jsou zdůrazněny důležité okamžiky historie magnetické rezonance

1.3 Fyzikální princip

Zobrazovaný objekt je umístěn do silného vnějšího magnetického pole B_0 . Rotační osy atomových jader se uspořádají rovnoběžně se siločarami vnějšího magnetického pole. Jejich magnetický moment může být orientován buď souhlasně s vektorem vnějšího magnetického pole (paralelně), nebo otočený o 180° (antiparalelně), přičemž antiparalelní uspořádání je energeticky náročnější, takto uspořádaných atomů je tedy vždy méně než polovina.

Jádra v magnetickém poli vykonávají takzvaný precesní pohyb (magnetický moment opisuje v důsledku působení vnějšího magnetického pole kuželovou plochu). Frekvence tohoto pohybu se nazývá Larmorova frekvence (1) a je dána vztahem:

$$f_0 = \frac{1}{2 \cdot \pi} \cdot \gamma \cdot B_0$$

Kde f_0 je Larmorova frekvence, γ gyromagnetický poměr a B_0 velikost vnějšího magnetického pole.

Gyromagnetický poměr je dán poměrem magnetického momentu a momentu hybnosti částice, je tedy nepřímo úměrný její hmotnosti.

Částice tento precesní pohyb vykonávají v různých fázích, jejich vliv na výsledný vektor magnetizace se tím vyruší, a vektor magnetizace má tedy stejný směr jako vektor vnějšího magnetického pole.

Aby mohl být vektor magnetizace zaznamatelný, je jej nutné vychýlit z roviny Z, která je rovnoběžná se statickým polem B_0 , do roviny XY, která je k poli B_0 kolmá. Toho lze dosáhnout užitím radiofrekvenčního impulzu. Je důležité, aby se frekvence tohoto pulzu shodovala s larmorovou frekvencí a tedy docházelo k rezonanci.

Tento impulz sjednotí fáze všech precedujících atomů což vede ke vzniku doposud nulové příčné složky vektoru magnetizace M_0 , přičemž v přijímací cínce umístěné v rovině XY se indukuje napětí a vzniká signál zvaný free induction decay (FID).

Po skončení radiofrekvenčního (RF) impulzu se vektor celkové magnetizace vrací do své původní podoby ve směru osy Z. Nárůst velikosti vektoru magnetizace ve směru osy Z lze



znázornit exponenciální křivkou, zvanou T_1 křivka. Čas, za který nabyde vektor magnetizace 63% své původní velikosti ve směru Z, je nazýván T_1 konstantou.

Zároveň se skončením RF impulzu přestanou být fáze precedujících atomů synchronizovány a tím také zaniká příčná složka vektoru magnetizace. Závislost velikosti příčné složky vektoru magnetizace je popsána T_2 křivkou, konstanta T_2 udává čas, za který poklesne velikost příčné složky vektoru magnetizace na 37% svého maxima.

Relaxace T_1 se nazývá spin-mřížková relaxace a zohledňuje především ustanovení tovnováhy mezi spinovým systémem a mřížkou. Je citlivá na velikosti a koncentraci jader, chemických vazbách, teplotě. Velikost T_1 relaxace přímo úměrná velikosti vnějšího magnetického pole.

Relaxace T_2 se nazývá spin-spinová relaxace a zohledňuje především ztrátu fázové koherence uvnitř spinového systému. Přispívá k ní nehomogenita magnetického pole. Z pravidla je několikrát menší než T_1 , a také narušitel od T_1 relaxace téměř není závislá na velikosti vnějšího magnetického pole.

Tyto dva relaxační časy T_1 a T_2 nejsou obecně závislé. Jejich matematický popis je proveden pomocí Blochových rovnic: (3) (4) (5)

$$\begin{aligned}
 \frac{dM_x}{dt} &= -\frac{M_x}{T_2} = \gamma(M(t) \times B(t))_x \\
 \frac{dM_y}{dt} &= -\frac{M_y}{T_2} = \gamma(M(t) \times B(t))_y \\
 \frac{dM_z}{dt} &= -\frac{M_z - M_0}{T_1} = \gamma(M(t) \times B(t))_z
 \end{aligned}
 \tag{15}$$

Výsledný kontrast je velice závislý na vstupních parametrech sekvence, obecně však lze uvést příklady tkání produkujících více signálu, tedy na snímku zobrazených světlejší barvou, a naopak tkání produkujících méně signálu, tedy zobrazených tmavou barvou. Pevné tkáně s krystalickou mřížkou (kosti, zuby...) produkují málo signálu a nejsou na snímcích patrné. Tekutější tkáně (játra, mozek, krev...) produkují mnoho signálu a je možné je zobrazit. Kontrast mezi tkáněmi které poskytují mnoho signálu je možné zvýšit



v závislosti na relaxačních časech. Tato technika se nazývá vážení podle relaxačních časů. (Tab. 1) (6) (3)

Tab. 1 Příklady intenzity signálu u různých tkání (6)

Intenzita signálu	T ₁ vážený	T ₂ vážený
Vysoký signál	Tuk, paramagnetické materiály,	Methhemoglobin, zvýšené množství vody (př.:otok)
Nízký signál	Kost, moč, mozkomíšní mok, vzduch	Kost, tuk, paramagnetické materiály

Produkovaný signál je třeba prostorově kódovat. K tomu slouží tzv. Gradientní pole. Tato jsou produkována gradientními cívkami a deformují statické magnetické pole B_0 tak, že to je funkcí polohy.

$$B_x = B_0 + x \cdot G_f \quad (3)$$

kde B_x značí sílu magnetického pole v poloze x , B_0 značí původní statické magnetické pole, G_f sílu gradientního magnetického pole.

Tato deformace způsobí mírnou změnu larmorovy frekvence ovlivněných jader. Tento proces se nazývá frequency encoding (FE) gradient.

$$f_x = \gamma \cdot B_x \quad (3)$$

kde f_x je larmorovou frekvencí v poloze x , γ gyromagnetickým poměrem, a B_x magnetickým polem v poloze x .

Když je gradientní pole vypnuto, navrací se jádra opět ke svým původním frekvencím. Důsledkem působení gradientního pole a a tedy změn larmorovy frekvence precedujících jader, získávají však tato fázový posun. Tak vzniká tzv. phase encoding (PE) gradient.

$$\Phi = \gamma \cdot G \cdot t \quad (3)$$

kde Φ označuje fázový posun, γ gyromagnetický poměr, G sílu gradientního magnetického pole, a t čas jeho působení.

Existuje několik možných snímacích sekvencí, které se liší principem jejich provedení.

Ihned po skončení RF pulzu vzniká signál FID (tab. 2), který má podobu sinusové vlny kmitající s frekvencí rovnou frekvenci larmorově, jejíž amplituda s časem exponenciálně klesá po křivce $T2^*$. sekvence RF pulzů se opakují a jejich perioda se nazývá repetiční čas (TR).

Je-li aplikováno externí gradientní magnetické pole, to urychlí ztrátu fázové koherence jader, a tím výrazně urychlí pokles amplitudy FID signálu. Je-li poté aplikováno totéž pole s opačnou polaritou, vzniká tzv. Gradient echo. (tab. 2)

Je-li po RF pulzu aplikován další RF puls (tzv. refokusační), po době rovné dvojnásobku intervalu mezi intervalu se objeví tzv. Spin echo. (Tab. 2) Tento čas mezi prvním pulzem a echem se nazývá echo čas (TE). (3) (5)

Tab.2 typy Signálů a pulzy jimiž jsou vyvolány (3)

Free induction decay	1 RF pulz
Gradient echo	1 RF pulz
Spin echo	2 RF pulzy

1.4 Využití magnetické rezonance

Oblastí využití magnetické rezonance je mnoho, Využívá se v chemickém průmyslu pro analýzu chemických látek, nejčastěji se však užívá v oblasti lékařství. I zde je možností vyšetření několik.

V současné době je magnetická rezonance hojně využívána ke zobrazování srdce, k diagnostice ischemií, myopatií, a dalších onemocnění srdce. Je také možné provádět MR angiografii, která umožní zobrazování stenóz nebo aneurysmat v cévním systému. Nejvíce se MR angiografie užívá k zobrazování cév krku, hrudníku, nebo ledvin. Velmi využívána je magnetická rezonance také při zobrazování měkkých tkání krajiny břišní, především jater, pankreatu, žlučových cest, nebo tlustého střeva. Asi nejčastějším využitím však zůstává zobrazování tumorů.

Velmi důležitou možností vyšetření magnetickou rezonancí je také MR spektroskopie, ta se využívá k diagnostice různých onemocnění, např. neurologických, psychiatrických, nebo onkologických. Její princip spočívá v měření spektra v omezeném objemu tkáně. Toto spektrum je ovlivněno změnami koncentrace určitých látek v důsledku biochemických změn způsobených onemocněním. (7)

Magnetická rezonance není užívána pouze v klinické praxi, jejím důležitým využitím je výzkum. Zobrazování magnetickou rezonancí hraje velmi významnou roli ve vývoji léčiv, a to v několika jeho fázích. V preklinické fázi může být užito k pozorování odpovědi na aplikaci léčiva v časové závislosti v rámci jednoho výzkumného subjektu, nebo lze pozorováním distribuce v organismu určit dávkování léčiva. V klinické fázi je MR zobrazování užíváno k ověření účinku léčiva a optimalizaci správného dávkování pro člověka. (8)

Přestože většina MR zobrazování je zaměřena na vodík, lze zobrazovat i jiné prvky (tzv. X-nuclei). Mezi tyto prvky patří Fluor, fosfor, sodík, uhlík, helium, nebo xenon. Tyto prvky produkují zpravidla slabší signál než vodík, díky jejich fyzikálním vlastnostem je však možné získat informace, které by měřením vodíku byly těžko zjistitelné. Používá se například ^{19}F fluor, který produkuje signál o podobné frekvenci jako vodík (83%), díky podobnému gyromagnetickému poměru. V tkáních se však nevyskytuje, umožňuje tedy

eliminaci pozadí. Používá se především ke značení léčiv. Nejčastěji používaným prvkem v klinickém x-nuclei zobrazování je ^{31}P fosfor, kvůli jeho zastoupení v ATP. (7) (9)

Tab. 3 Prvky používané pro MRI (7)

Prvek	Spin	Gyromagnetický poměr [MHz/T]	Relativní senzitivita []	Výskyt izotopu [%]
^1H	$1/2$	42,58	1,000	99,99
^3He	$1/2$	32,43	0,442	0,0001
^{13}C	$1/2$	10,71	0,016	1,108
^{19}F	$1/2$	40,06	0,833	100,0
^{23}Na	$3/2$	11,26	0,083	100,0
^{31}P	$1/2$	17,24	0,066	100,0
^{129}Xe	$1/2$	11,78	0,021	26,44

1.5 Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci

Pro zvýšení kontrastu při MR zobrazování se užívá kontrastních látek. Jejich základ tvoří většinou Gadolinium pro T_1 a oxidy železa pro T_2 . Tyto paramagnetické látky interagují s tkání a upravují její relaxační časy. (4)

1.6 Experimentální MR

Pro výzkumné účely se ve většině případů užívá experimentálních přístrojů.

Mezi tyto případy využití experimentální magnetické rezonance dozajista patří výzkumný řetězec vývoje léčiv. Po objevení potenciální léčivé látky je třeba důkladně prozkoumat chemické a fyzikální vlastnosti této látky, dále je třeba v takzvané preklinické fázi prozkoumat a předpovědět její účinky na organismus, a tyto poznatky později ověřit *in vivo* na experimentálních zvířatech. Ve všech těchto případech je užíváno experimentální magnetické rezonance. Řetězec vývoje pokračuje dále tzv. klinickou fází, kde je na předchozí poznatky navázáno výzkumem na lidském organismu. Pro další upřesnění účinků léčiva na organismus a další optimalizaci dávkování je pečlivě sledována distribuce léčiva v organismu i jeho účinek. I zde bývá vedle dalších zobrazovacích metod užíváno magnetické rezonance. (8)

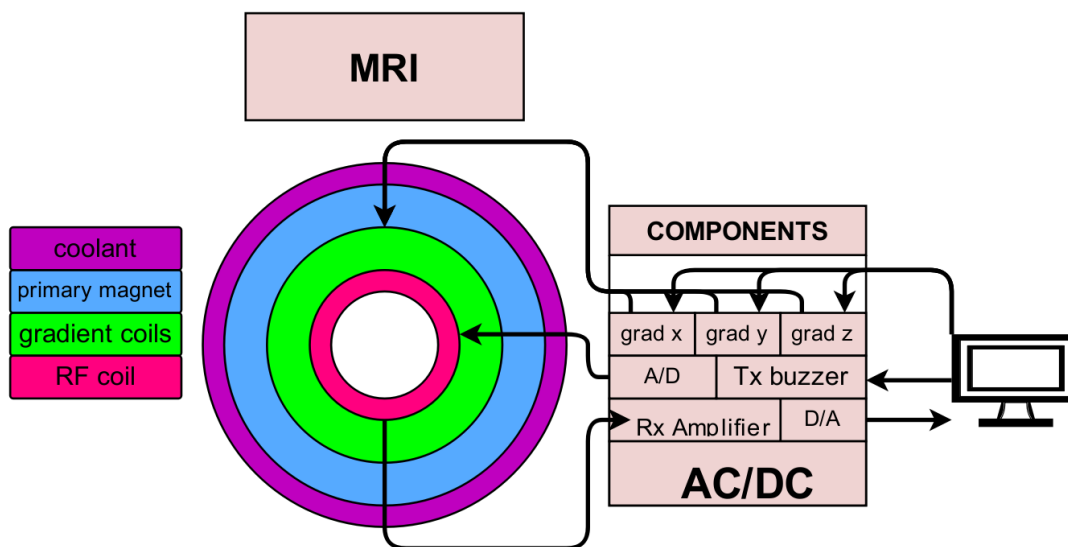
Nespornou výhodou experimentálních MR přístrojů oproti klinickým přístrojům je podstatně větší možnost nastavení parametrů snímání. To společně se zpravidla silnějším stacionárním magnetickým polem poskytuje vyšší citlivost experimentálních MR přístrojů. Jedná se o individuální nastavení základních parametrů TE, TR a sklápěcího úhlu, pro různé sekvence a různé snímané tkáně se tato nastavení liší. Zatímco klinické přístroje používají přednastavené univerzální sekvence, u experimentálních lze tyto parametry nastavit podle vlastností snímané tkáně tak, aby generovaný signál byl optimální. S tímto nastavováním parametrů se pojí další unikátní možnost práce s experimentálním přístrojem, jíž je programování samotných sekvencí pulzů. Tyto sekvence jsou tvořeny mnoha druhy pulzů rozdílnými tvarem, šířkou nebo amplitudou. Tyto pulzy jsou za sebe v sekvenci řazeny v určitém pořadí tak, aby sloužily určenému účelu, kupříkladu excitaci, inverzi, nebo refokusaci momentů zkoumané tkáně, a jako celek umožnily dosažení optimální odpovědi zkoumaného subjektu. Dalším nastavením které experimentální MR přístroje umožňují jsou tuning a matching cívek. Tuning spočívá v nastavení elektroniky na přesnou rezonanční frekvenci snímaného subjektu, matching mění impedanci cívek tak, aby byly minimalizovány ztráty při přenosu mezi cívkou a snímaným subjektem. Z konstrukční stránky se od klinických přístrojů liší především menšími rozměry, vzhledem k podřízení rozměrům zkoumaných subjektů,



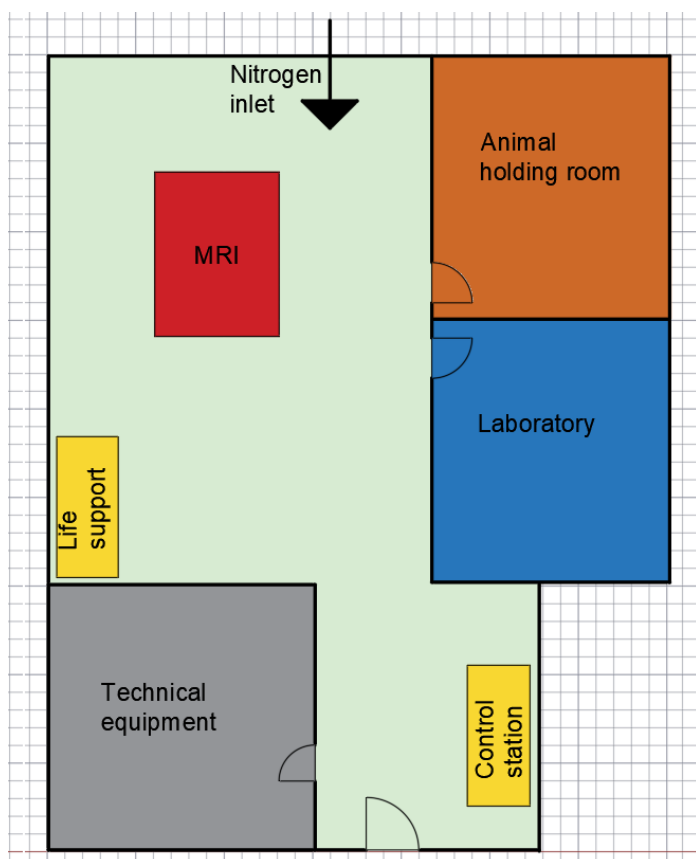
kterými jsou nejčastěji hlodavci nebo fantomy. Protože tyto přístroje zpravidla disponují silnějšími magnety, potřebují také dokonalejší chlazení. Většina přístrojů je chlazena tekutým heliem. Narozdíl od většiny klinických přístrojů je zde helia jen malé množství v úplně uzavřeném okruhu. To je obklopeno tekutým dusíkem, který udržuje nízkou teplotu helia, může unikat, a je pravidelně doplňován. (10) (11) (12)

Rozložení pracoviště experimentální magnetické rezonance je podřízeno podstatě zde prováděných výkonů. Protože častým objektem pozorování bývají hlodavci, bývá většinou jeho součástí zvěřinec, nebo místnost vyčleněná přechodnému pobytu zkoumaných zvířat a zvěřinec je umístěn v těsné blízkosti. Se zobrazováním zvířat se poji pracoviště pro udržování zdravotního stavu počas měření, tedy dávkování anestezie, monitoraci životních funkcí nebo udržování tělesné teploty, která uspanému zvířeti v průběhu měření klesá. Další důležitou součástí pracoviště experimentální rezonance je laboratoř. V té jsou připravovány zkoumané fantomy, případně kontrastní látky či léčiva určená pro aplikaci zkoumanému zvířeti. Další součástí pracoviště je samotný magnet a jeho příslušenství umístěné v technické místnosti. Takovým příslušenstvím jsou generátory gradientních polí, generátor budícího pulzu, zesilovač přijatého signálu, a příslušné A/D a D/A převodníky. (Obr. 2). Poslední, ale neméně důležitou součástí je stanoviště ovládání přístroje a vyhodnocování výsledků. To je nejlépe umístěno v místě přímého dohledu na samotný přístroj, i na systémy monitorace zkoumaného zvířete. (Obr. 3)





Obr. 2 Schéma MR přístroje zachycující jednotlivé komponenty



Obr. 3 Příklad experimentální MR laboratoře

1.7 Nádory měkkých tkání

„Nádory měkkých tkání vycházejí z neepiteliárních struktur s výjimkou lymfatických uzlin, podpůrné tkáně orgánů a periferního nervového systému.“ (6) Klasifikace nádorů vychází z histomorfologických a imunohistochemických vlastností. (tab. 4) (13) (6)

Tab. 4 nejčastější nádory měkkých tkání (6)

Benigní nádory	Četnost	Maligní nádory	Četnost
Lipom	16%	Maligní fibrózní histiocytem	28%
Benigní fibrózní histiocytem	13%	Liposarkom	15%
Nodulární fascitida	11%	Leiomyosarkom	12%
Fibromatóza	10%	Neklasifikovaný sarkom	11%
Hemangiom	7%	Synoviální sarkom	10%

Při zobrazování většiny nádorů měkkých tkání, U solidních tumorů většinou převažuje stav, že se dostává nižší intenzity v T₁ vážených obrazech, oproti tomu však tyto nádory poskytují vyšší intenzitu signálu v T₂ vážených obrazech. Typickým projevem většiny nádorů je jeho viditelné ohraničení způsobené vyšší distribucí kontrastní látky v jejich viabilních částech obsažených většinou na povrchu nádoru. (6) (13)

Tzv. Adipocytární nádory jsou charakteristické přítomností tukové tkáně, která se projevuje vysokou intenzitou signálu v T₁ i T₂ vážených obrazech, intenzita klesá v obrazech s potlačením tuku. Do této skupiny nádorů se řadí Lipom, který je nejčastějším nádorem měkkých tkání (Tab. 3) (13) (6)

Další skupinou nádorů jsou nádory fibroblastické. Ty se zpravidla vyznačují přítomností kolageního vaziva, které je na všech sekvencích hyposignální. Patří sem kupříkladu měkčkáňový desmoid. (13)

2 Praktická část

2.1 Metody

2.1.1 Relaxometrie

Kontrast výstupu měření magnetickou rezonancí lze mimo samotného nastavování parametrů měnit také pomocí kontrastních látek. Na důkaz toho bylo provedeno měření relaxačních křivek kontrastní látky. Při tomto měření byl použit fantom tvořený zkumavkami s kontrastní látkou GADOVIST v koncentracích 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.1%, 0.01% a dvěma kontrolními vzorky čisté vody. (Tab. 5) Tento fantom byl zobrazen s různě nastavenými parametry TR a TE za použití T_1 vážených a T_2 vážených zobrazení. Měření bylo následně vyhodnoceno vynesemím intenzit signálu pro jednotlivé koncentrace kontrastní látky do grafu a proložením křivkou korespondující s aplikací blochových rovnic. Konkrétně byla pro T_1 relaxaci aplikována rovnice následující:

$$M = M_0 \cdot (1 - e^{-t/T_1}) \quad (3)$$

A pro T_2 relaxaci následující:

$$M = M_0 \cdot (e^{-t/T_2}) \quad (3)$$

Proložením těmito křivkami byly následně zjištěny relaxační časy jednotlivých koncentrací kontrastní látky.

GADOVIST je kontrastní látka založená na bázi gadolinia, její základ tvoří gadobutrol. Projevuje se při použití T_1 vážených sekvencí zkrácením relaxačního času, následkem čehož dochází ke zvýšení intenzity generovaného signálu, a tedy ke zvýšení kontrastu dané tkáně. Při použití T_2 vážených sekvencí dochází k zeslabení generovaného signálu důsledkem nehomogenit lokálního magnetického pole způsobených velkým magnetickým momentem gadolinia. Gadobutrol upravuje relaxační časy již v nízkých koncentracích, proto byla za nejnižší koncentraci volena hodnota 0,01%.

Tab. 5 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu

1	W1	2
20.00%	0.00%	10.00%
3	4	5
5.00%	2.00%	1.00%
6	W2	7
0.10%	0.00%	0.01%



Obr. 4 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu

Pro měření relaxační křivky T_1 bylo použito 8 sekvencí s totožnými parametry, kde se měnil pouze TR, a to: 6400ms, 4800ms, 3200ms, 1600ms, 800ms, 400ms, 200ms a 100ms. (tab.6) Pro měření T_2 relaxace byla použita sekvence s TR=2000ms a TE se měnil v 128 krocích v rozmezí 7,1ms – 923,39ms.

Ve shodě s teorií očekáváme že s kratším T_R získáme pro měření T_1 méně signálu, pro měření T_2 naopak s kratším TE bude signál silnější. Zároveň očekáváme že intenzita signálu bude koncentraci kontrastní látky úměrná nepřímo.

Tab. 6 parametry snímací sekvence pro T_1 relaxometrii, závislost měřicího času T na repetičním čase TR a počtu akvizic

Měření č.	TR[ms]	TE [ms]	počet akvizic	T [min:s]
1	6400	7,214	1	10:14,400
2	4800	7,214	1	7:40,800
3	3200	7,214	1	5:7,200
4	1600	7,214	2	5:7,200
5	800	7,214	4	5:7,200
6	400	7,214	8	5:7,200
7	200	7,214	16	5:7,200
8	100	7,214	32	5:7,200

2.1.2 Zobrazování in vivo

2.1.2.1 Posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí

Zásadní vliv na výstupní data měření magnetickou rezonancí má volba snímací sekvence, tedy nastavení sestavy RF pulzů. Proto bylo provedeno toto měření. Pozorovaným

subjektem byl při tomto měření potkan, jemuž byla aplikována kontrastní látka gadovist. Byly naměřeny 4 sekvence: Spin echo T_1 vážené zobrazení (SE T_1w), spin echo T_2 vážené zobrazení (SE T_2w), gradient Echo T_1 vážené zobrazení (GE T_1w) a gradient echo T_2 vážené zobrazení (GE T_2w). Pro T_1 vážené zobrazení je třeba volit co nejnižší hodnotu TR, vzhledem k technickým možnostem přístroje však byl tento parametr nastaven na 400ms, TE byl nastaven na 12ms a byl užit 90° sklápěcí pulz. Pro T_2 vážené zobrazení je třeba hodnota TR co nejvyšší, v našem případě byla zvolena hodnota TR/TE=3000ms/40ms. Pro T_1 gradientní echo byly zvoleny TR=163.2ms, TE=3.7, Velikost sklápěcího úhlu byla změněna na 30° . Pro T_2 Vážené zobrazení byly zvoleny TR/TE/flip angle =163.2ms/3.7ms/ 90° .

Tab. 7 Parametry snímacích sekvence pro první měření zobrazení nádoru

Měření	TR [ms]	TE [ms]	Sklápěcí úhel [°]
SE T_1 vážený	400	12	90
SE T_2 vážený	3000	40	90
GE T_1 vážený	163,2	3,7	30
GE T_2 vážený	163,2	3,7	90

2.1.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů

Pro následující měření byl nádor indukován čtyřem myším. Jednalo se o nádor 4T1, tedy pro myši připravený model lidského nádoru prsní tkáně ve čtvrtém stádiu. K indukci bylo použito 250 tisíc buněk tohoto nádoru.

Velmi důležitým parametrem nastavení snímací sekvence jsou amplitudy budících radiofrekvenčních pulzů Tx. Ty je, vzhledem k nehomogenitě magnetického pole způsobené různým uspořádáním zkoumaného subjektu uvnitř přístroje a specifitě samotných sekvencí, nutno nastavovat před každým novým měřením. Tyto amplitudy pulzů velmi zásadně ovlivňují sklápěcí úhel, a tím i výsledný kontrast obrazu. S tímto se pojí i nastavení zesilovače přijímaného signálu. To je třeba přizpůsobit požadovanému nastavení pulzů tak, aby byl přijatý signál dostatečně registrovatelný, ale zároveň nedošlo k přesažení rozlišovací schopnosti počítače, jak se stalo v případě měření relaxací. Měření bylo provedeno za použití pěti RARE sekvencí. Pro první měření byla, s ohledem na optimální naplnění A/D převodníku, zvolena amplituda pulzu 6,3 dB. V dalších měřeních se pak měnila pouze právě amplituda RF pulzu, a to na 5,3; 4,3; 7,3 a 8,3 dB.

2.2 Výsledky

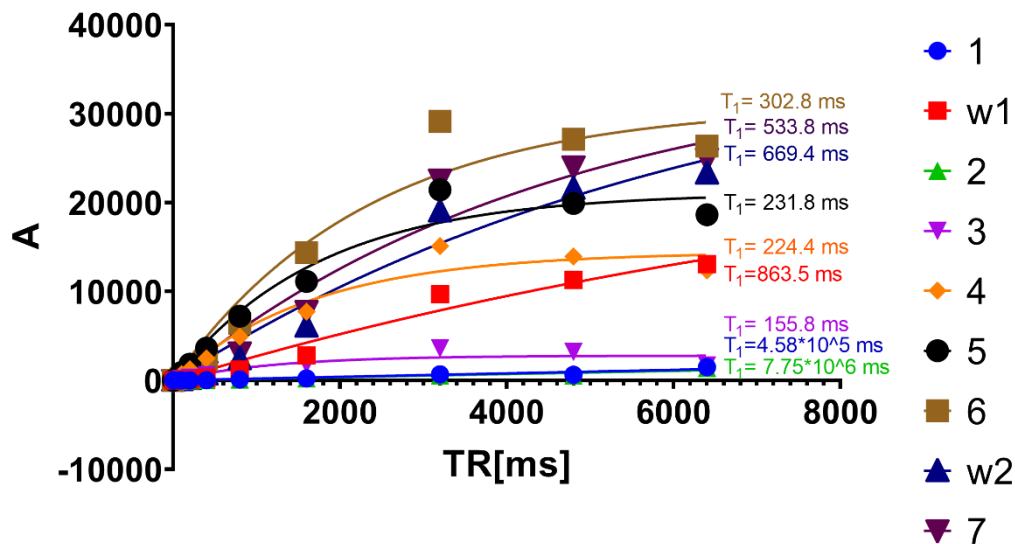
2.2.1 Relaxometrie

Porovnávaným parametrem byla intenzita signálu všech vzorků (tab. 5). Tato intenzita byla závislá v případě T_1 relaxometrie na repetičním čase TR, v případě T_2 relaxometrie na echo čase TE. Výsledné hodnoty jsou uvedeny v následujících tabulkách (tab. 8 a tab. 9)

Tab. 8 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T_1 relaxací provzorky dle schématu rozložení (tab. 5)

TR	1	W1	2	3	4	5	6	W2	7
6400	1500.83	13063.69	1400.85	1689.05	12381.79	18638.63	26341.23	23315.68	24878.03
4800	638.87	11284.91	544.76	3208.05	13937.38	19899.12	27117.95	21602.22	24015.11
3200	668.64	9683.43	532.35	3599.66	15108.5	21434.94	29120.35	19047.25	22533.16
1600	223.077	2809.4	225.51	1800.25	7736.53	11136.44	14376.01	6097.014	7741.36
800	105.26	1220.21	97.25	1182.86	4927.91	7214.16	6409.46	2417.79	3099.86
400	31.41	290.057	38.31	577.69	2479.21	3620.2	2303.29	690.89	923.93
200	12.92	110.47	17.24	289.082	1246.17	1828.98	651.56	207.51	276.28
100	5.76	33.39	9.37	162.72	704.52	904.97	230.61	78.60	94.71
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

T₁ relaxometrie



Obr. 5 zobrazení T₁ relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5)

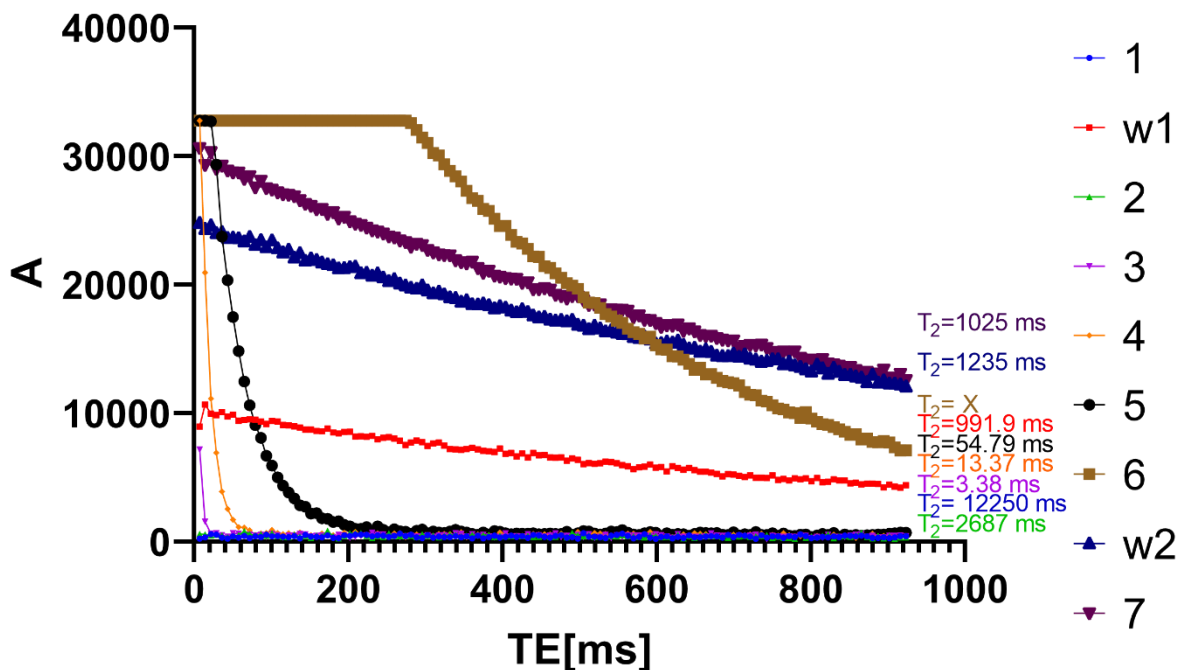
Tab. 9 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T₁ relaxací pro vzorky dle schématu rozložení (tab. 5)

ČÍSLO SNÍMKU	TE	INTENZITA									
		1	w1	2	3	4	5	6	w2	7	
1	7.21	246	8956	593	7172	32760	32766	32766	24789	30637	
5	36.07	322	10073	488	510	3893	23739	32766	24086	29262	
9	64.93	450	9463	818	466	1105	12465	32766	23366	28239	
13	93.78	539	9175	461	368	680	6691	32766	22891	27512	
17	122.64	357	9050	357	485	663	3821	32766	22714	26996	
21	151.49	387	8735	302	409	509	2176	32766	22034	26151	
25	180.35	298	8491	416	356	505	1536	32766	21515	25649	

33	238.06	488	7958	427	541	637	1197	32766	20859	24132
37	266.92	622	7844	423	334	666	813	32766	20075	23451
45	324.63	360	7475	453	505	592	675	29363	19241	22307
49	353.49	414	7195	463	409	355	718	27313	18782	21664
53	382.34	357	7023	518	415	512	557	25745	18404	21086
57	411.2	467	6896	432	416	467	574	23880	17985	20474
61	440.05	518	6895	364	430	599	659	22190	17591	19656
65	468.91	439	6524	397	641	539	594	20871	17195	19216
69	497.77	246	6371	479	519	760	657	19678	16863	19122
73	526.62	326	6100	430	372	630	556	18190	16590	18472
77	555.48	612	5952	502	352	416	898	17030	16169	18055
81	584.33	573	5820	327	374	436	659	15798	15949	17267
89	642.05	491	5738	437	405	399	462	13831	15024	16613
93	670.9	427	5376	453	633	575	663	13033	14763	16038
97	699.76	345	5222	429	359	538	737	12324	14617	15673
101	728.61	226	4973	413	540	534	748	11394	14172	15288
105	757.47	419	4789	383	409	474	468	10375	14179	14718
109	786.33	555	4864	594	507	430	547	9648	13600	14319
113	815.18	373	4629	441	324	413	599	9148	13478	14214
117	844.04	470	4764	424	350	405	558	8556	12965	13444
121	872.89	411	4504	365	386	384	506	8031	12401	13223
125	901.75	271	4433	416	448	477	616	7711	12289	12780



T₂ relaxometrie



Obr. 6 zobrazení T₂ relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5)

Tab. 10 Výsledky měření relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5)

T ₁		T ₂	
VZOREK	RELAXAČNÍ ČAS [MS]	VZOREK	RELAXAČNÍ ČAS [MS]
1	X	1	X
VODA1	863.50	voda1	991.90
2	X	2	X
3	155.80	3	3.88
4	224.40	4	13.37
5	231.80	5	54.79

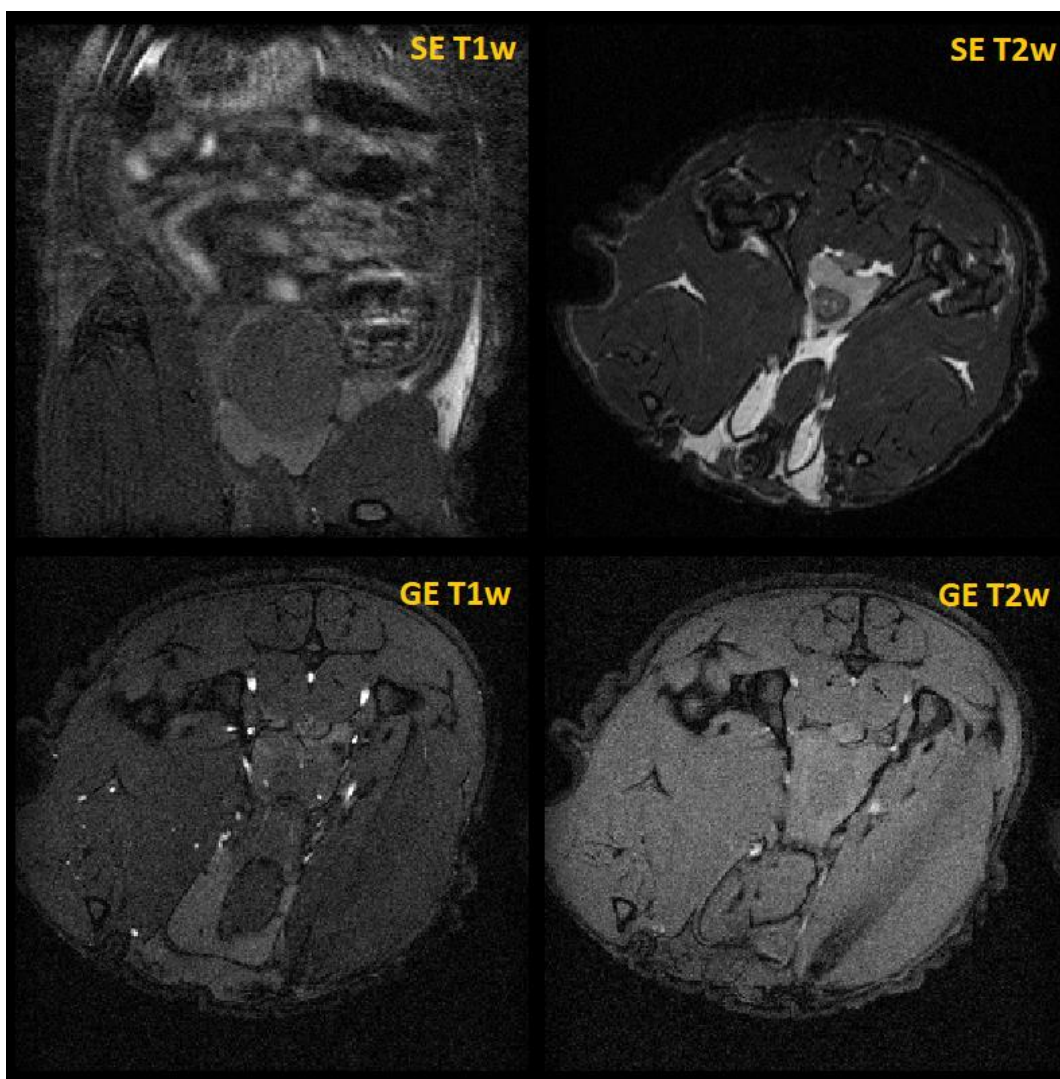
6	302.80	6	X
VODA2	669.40	voda2	1235.00
7	533.80	7	1025.00

Toto měření prokázalo vliv kontrastní látky gadovist na relaxační časy. Se stoupající koncentrací kontrastní látky se prodlužoval relaxační čas T_1 a zároveň se zkracoval relaxační čas T_2 . Koncentrace kontrastní látky u vzorků 1 a 2 byla natolik vysoká, že nebyl detekován téměř žádný signál. Není tedy vhodné užívat kontrastních látek v koncentraci více než 10%. Vzorek 6 generoval při měření T_2 relaxací tolik signálu, že došlo k přesahu rozlišovací schopnosti počítače. Proto byla u prvních 39 snímků detekována intenzita 32766, čímž došlo ke zkreslení relaxační křivky, ta tedy z tohoto důvodu nebyla vyhodnocena. Tato chyba mohla být eliminována nižším nastavením zesílení přijatého signálu.

3.2.2 Zobrazování *in vivo*

3.2.2.1 Posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí

V průběhu měření byla přehodnocena orientace snímků z koronálních na axiální. Bohužel nebylo kvůli zdravotnímu stavu potkana možné opakovat měření první sekvence (SE T_{1w}). Není tedy možné toto zobrazení do hodnocení zahrnout, rozdíl je však jasně patrný i na zbylých třech zobrazeních. Jasně je vidět, že na každé nastavení sekvence zvýrazňuje jiné struktury. (Obr. 7)



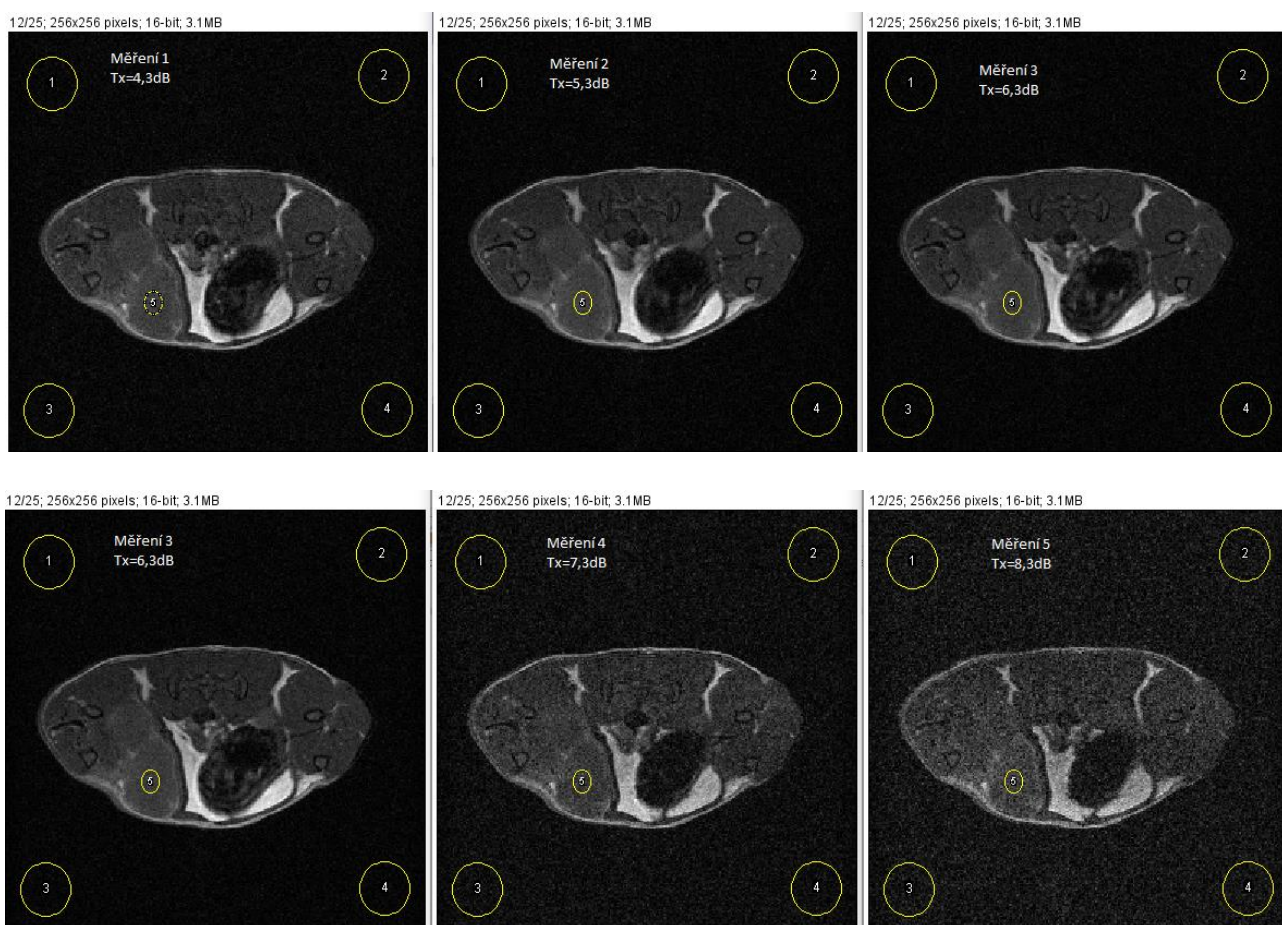
Obr. 7 Ukázky snímání totožného vzorku různými snímacími sekvencemi: Spin echo T_1 vážené (SE T_1w), spin echo T_2 vážené (SE T_2w), gradientní echo T_1 vážené (GE T_1w) a gradientní echo (GE T_2w)

3.2.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů

Pro hodnocení byl zvolen hodnotící parametr signal to noise ratio (SNR), který je dán podílem průměru intenzity signálu produkovaného oblastí zájmu, v našem případě nádorem, a směrodatné odchylky signálu pozadí. (14) Z důvodu nesplnění matematických podmínek se toto ještě násobí konstantou 0,655.

$$SNR = \frac{\mu_{sig}}{\sigma_{sig}} \cdot 0,655 \quad (14)$$

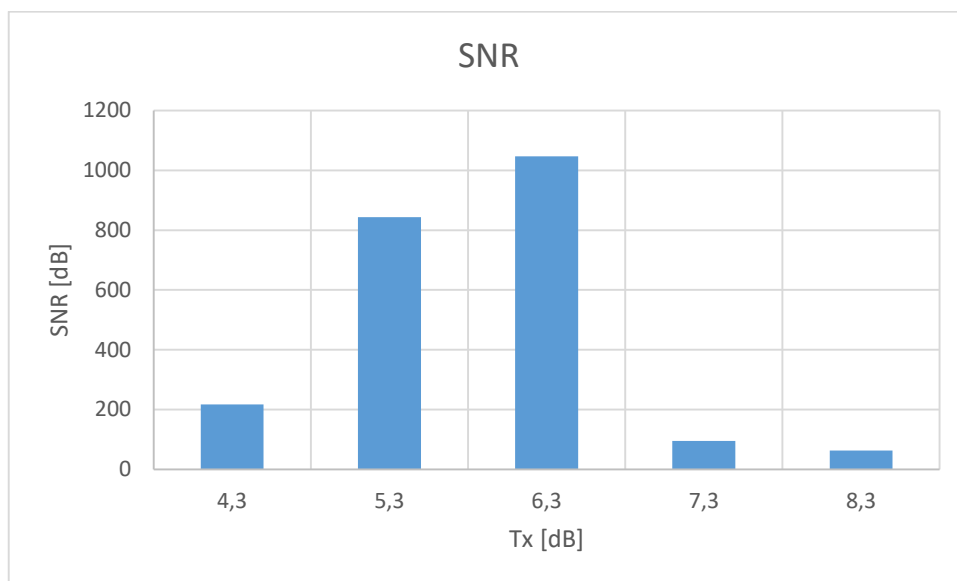
Kde μ_{sig} značí průměrnou hodnotu signálu produkovaného oblastí zájmu a σ_{sig} směrodatnou odchylku signálu v pozadí, která reprezentuje čirý šum.



Obr. 8 Výsledek měření vlivu rozdílných amplitud RF pulzů, optimální nastavení 6,3dB je pro porovnání umístěno vpravo nahoře i vlevo dole

Tab. 11 Vypočtené hodnoty SNR pro měření vlivu nastavení RF pulzů

číslo měření	1	2	3	4	5
<i>Tx [dB]</i>	4.3	5.3	6.3	7.3	8.3
<i>SNR</i>	217.1742	843.5781	1046.938	95.06461	63.25573



Obr. 9 Graf popisující závislost SNR na amplitudě budících pulzů Tx

Na výstupu je jasně patrné, že nastavení přesně odpovídá teorii – Nejlepší kontrast je vidět na prvním měření, tedy měření s amplitudou RF pulzu 6,3dB. Ostatní měření ukazují více šumu, protože s měnící se amplitudou se mění i sklápěcí úhel. Dochází tedy ke sklopení na úhel odlišný od 90° a proto není produkce signálu maximální.

4 Závěr

Není možné jednoznačně určit optimální nastavení parametrů magnetické rezonance pro zobrazování nádorů. Je třeba při jejich nastavování brát zřetel na povahu pozorované oblasti a nádoru samotného. Je důležité zvážit použití kontrastní látky, popřípadě její koncentraci. Z měření relaxometrií jasně vyplývá, že koncentrace v řádech desítek procent jsou příliš velké, je tedy optimální používat kontrastní látky ředěné v koncentracích desetín až jednotek procent. Dále je třeba zvážit nastavení samotné sekvence, přizpůsobení TR a TE, správné nastavení pulzů. Jak je vidět na grafech zobrazujících křivky relaxometrie, parametry TR a TE ovlivňují výslednou intenzitu signálu v každé tkáni jinak, je tedy třeba tyto také přizpůsobit pozorované oblasti. Vliv volby snímací sekvence je patrný na měření druhém, tedy posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí. Opět, použitím každé sekvence vystupují nad ostatní jiné struktury. V neposlední řadě je třeba správného nastavení budících pulzů. To bylo předmětem třetího měření.



5 Použitá literatura

1. EDELMAN, Robert R. The History of MR Imaging as seen through the Pages of Radiology. *Radiology*. 2014, 273(2).
2. Mapa pracovišť. *Radiologická společnost české lékařské společnosti J. E. Purkyně*. [Online] 2019. [Citace: 24. 2 2019.] http://www.crs.cz/cs/certifikace-radiologickych-pracovist/mapa-pracovist.html?typ%5B%5D=5&kraj=-1&filter_submit=Vyhledat.
3. BENEŠ, J., D. JIRÁK a F. VÍTEK. *Základy lékařské fyziky*. Praha : Carolinum, 2015. 978-80-246-2645-1.
4. Glossary of MRI terms. *The American college of radiology*. [Online] www.acr.org/-/media/ACR/Files/Radiology-Safety/MR-Safety/MRGlossary.pdf?la=en.
5. JAMES, Thomas L. *Fundamentals of NMR*. San Francisco : University of California, 1998.
6. MÍRKA Hynek et al. Diagnostika nádorů měkkých tkání pomocí magnetické rezonance. *Česká radiologie*. 2012, 66(4): 410-419.
7. BOTTOMLEY, Paul A. a John R. Griffiths. *Handbook of magnetic resonance spectroscopy In Vivo. MRS Theory, Practice and Applications*. Chichester : John Wiley & Sons, 2014.
8. Parker, Geoff J. M. Magnetic Resonance Imaging (MRI) In Drug Development. *Drug development world*. 2016, Winter 2015/16.
9. KONSTANDIN, Simon a Lothar R. Schad. 30 years of sodium/X-nuclei magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2014, 27(1).
10. PIETERMAN, K., Dam, J. A. M. a H. Postma, Low Temperature Closed Cooling System for MRI Magnets. *Advances in Cryogenic Engineering*. New York : Springer, 1986.

11. ELSTER, Allen D. Gradient-echo MR imaging: Techniques and acronyms. *Radiology*. 1993, 186.
12. BERNSTEIN, M. A., K. F. KING, a X. J. ZHOU. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Burlington : Elsevier, 2004. 0-12-092861-2.
13. WAGNEROVÁ, Dana et al. Využití kombinace metod magnetické rezonance pro diagnostiku tumorů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2011, 74(107).
14. PALLIER, Christophe. Signal to noise ratio in MRI. *Christophe Pallier*. [Online] 18. 12 2015. [Citace: 15. 04 2019.] <http://www.pallier.org/pdfs/snr-in-mri.pdf>.
15. BLOCH, Felix. Nuclear induction. *Physical Review*. 1946, 70(7).