



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

Vážený pan
David Červený
Jana Weisse 1203
514 01 Jilemnice

Vyřizuje/linka: Čermáková/485 353 194

V Liberci dne 16. května 2019
č.j.: 19/8515/020638-001

Vyjádření k žádosti o stažení bakalářské práce

Vážený pane Červený,

na základě Vaší žádosti ze dne 14. 05. 2019, zaevidované pod č.j.: 19/8515/020638 Vám sděluji, že souhlasím se stažením bakalářské práce, kterou jste odevzdal 03. 05. 2019, z důvodu doplnění a následného odevzdání do 30. 06. 2019.

S pozdravem

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



Poděkování

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

Anotace

Autor: David Červený

Instituce: Technická univerzita v Liberci, Fakulta zdravotnických studií

Název práce: In vivo zobrazování magnetickou rezonancí
zaměřené na zobrazování tumorů

Vedoucí práce: Ing. Martin Vít

Počet stran: 50

Rok obhajoby: 2019

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

Author: David Červený

Institution: Technical University of Liberec, Faculty of Health Studies

Title: In vivo magnetic resonance imaging focused on tumours visualisation

Supervisor: Ing. Martin Vít

Pages: 50

Year: 2019

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	11
Seznam obrázků a tabulek	12
Seznam obrázků a tabulek	12
Teoretická část.....	15
1.1 Úvod.....	14
1.2 Historie	15
1.3 Fyzikální princip	17
1.3.1 Chování spinového systému v magnetickém poli	17
1.3.2 Spin a precese.....	17
1.3.3 Detekce.....	17
1.3.4 Relaxace	18
1.3.4.1 T_1	18
1.3.4.2 T_2	18
1.3.5 Kontrast a vážení	19
1.3.6 Gradientní pole	20
1.3.7 Snímací sekvence	20
1.3.7.1 Free induction decay	20
1.3.7.2 Gradient echo	21
1.3.7.3 Spin echo	22
1.4 Konstrukce přístroje magnetické rezonance	23
1.4.1 Magnet.....	23
1.4.2 RF cívky	23
1.5 Využití magnetické rezonance	23

1.6 Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci	25
1.6.1 Pozitivní kontrastní látky	26
1.6.2 Negativní kontrastní látky	26
1.7 Experimentální MR	27
1.7.1 Výzkum léčiv	27
1.7.2 Výhody experimentální MRI	27
1.7.3 Rozložení pracoviště	28
1.8 Nádory měkkých tkání	30
2 Praktická část.....	32
2.1 Metody	32
2.1.1 Relaxometrie	32
2.1.2 Zobrazování <i>in vivo</i>	35
2.1.2.1 Posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí.....	35
2.1.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů	37
2.2 Výsledky.....	38
2.2.1 Relaxometrie	38
2.2.2 Zobrazování <i>in vivo</i>	42
2.2.2.1 Posuzování vlivu rozdílných snímacích sekvencí.....	42
2.2.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů	43
4 Shrnutí.....	46
4.1 Relaxometrie	46
4.2 Posuzování vlivu rozdílných sekvencí	46
4.3 Posuzování vlivu amplitud RF pulzů	47
5 Závěr.....	48
6 Použitá literatura	49

Seznam zkratek

MR – magnetická rezonance

MRI – magnetic resonance imaging

FID – free induction decay

RF - radiofrekvenční

FE – frequency encoding

PE – phase encoding

T_1 – časová konstanta spin-mřížkové relaxace

T_2 – časová konstanta spin-spinové relaxace

T_2^* - efektivní T_2

TR – repetiční čas

TE – echo čas

ATP – adenosintrifosfát

A/D – analogově-digitální

D/A – digitálně-analogový

SE T1w – spin echo T_1 vážené

SE T2w – spin echo T_2 vážené

GE T1w – gradient echo T_1 vážené

GE T2w – gradient echo T_2 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	16
Obr. 2 Náčrt FID	21
Obr. 3 Náčrt GE	22
Obr. 4 Náčrt SE.....	22
Obr. 5 Schéma MR přístroje zachycující jednotlivé komponenty	29
Obr. 6 Příklad experimentální MR laboratoře	29
Obr. 7 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu	34
Obr. 8 zobrazení T_1 relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5).....	39
Obr. 9 zobrazení T_2 relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5)	41
Obr. 10 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).....	43
Obr. 11 Výsledek měření vlivu rozdílných amplitud RF pulzů.....	44
Obr. 12 Graf popisující závislost SNR na amplitudě budících pulzů T_x	45
Tab. 1 Příklady intenzity signálu u různých tkání.....	19
Tab.2 typy Signálů a pulzy jimiž jsou vyvolány.....	22
Tab. 3 Prvky používané pro MRI.....	25
Tab. 4 nejčastější nádory měkkých tkání	30
Tab. 5 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu	33
Tab. 6 parametry snímací sekvence pro T_1 relaxometrii, závislost měřicího času T na repetičním čase TR a počtu akvizic	35
Tab. 7 Parametry snímacích sekvence pro první měření zobrazení nádoru.....	36

Tab. 8 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T_1 relaxací pro vzorky dle schématu rozložení (tab. 5).....	38
Tab. 9 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T_1 relaxací provzorky dle schématu rozložení (tab. 5).....	39
Tab. 10 Výsledky měření relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5).....	41
Tab. 11 Vypočtené hodnoty SNR pro měření vlivu nastavení RF pulzů.....	45

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.

Jedná se o velmi složitý a komplexní systém tvořený mnoha komponenty. Mezi ty nejdůležitější zcela jistě patří samotný magnet, generátor RF pulzů, generátor gradientních polí, nebo příslušné zesilovače. Tyto komponenty jsou charakterizovány mnoha parametry, jejichž nastavením se bude tato práce zabývat. Jedná se o nastavování sekvencí RF pulzů, tedy jejich složení, jejich amplitudy, repetičního času a echo času. Tyto parametry jsou pro běžná vyšetření na klinických přístrojích nastavována automaticky podle předem stanovených standardních sekvencí. Toto standardní nastavení však vzhledem k odlišnostem jednotlivých nádorů i okolních tkání nemusí být vždy optimální

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

1 Teoretická část

1.1 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) (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. (1)

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 (1)

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

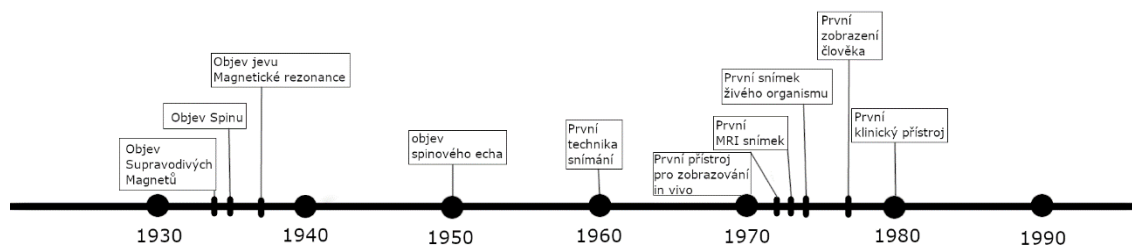
Počátkem sedmdesátých let dvacátého století se američtí vědci, především Paul Lauterbur začali zabývat možnostmi využití zobrazování magnetickou rezonancí (MRI), které bylo do té doby užíváno pouze v chemickém průmyslu, pro vytváření obrazu a zobrazování živých struktur.

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. (1)

První MRI snímek vytvořil roku 1973 a roku 1974 zobrazili 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. (1)

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. 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 nejvýznamnější výrobce magnetických rezonancí patří Bruker, Siemens Healthcare, GE healthcare, nebo Philips Healthcare. (1)



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

1.2 Fyzikální princip

1.2.1 Chování spinového systému v magnetickém poli

Jev magnetické rezonance je zapříčiněn interakcemi atomových jader. Jádra atomů s nenulovým jaderným spinem se chovají jako magnetické dipóly. Je-li zobrazovaný objekt 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), tedy ve stavu s nižší energií, nebo otočený o 180° (antiparalelně), přičemž antiparalelní uspořádání je energeticky náročnější, takto uspořádaných atomů je tedy vždy méně než polovina. (2)

1.2.2 Spin a precese

Jádra v magnetickém poli vykazují spin, který určuje jejich moment hybnosti. Jádra také vykonávají takzvaný precesní pohyb. Ten je rotačním pohybem, kdy magnetický moment opisuje v důsledku působení vnějšího magnetického pole kuželovou plochu. (3) Frekvence tohoto pohybu se nazývá Larmorova frekvence a je dána vztahem:

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

Rovnice 1 (3)

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. Pro každou částici je konstantní, pro jádro vodíku nabývá hodnoty $42,57 \cdot 10^6$ MHz/T. (4)

Částice v klidu 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. (2)

1.2.3 Detekce

Aby mohl být vektor magnetizace zaznamenanatelný, 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. (5)

Tento impulz sjednotí fáze všech precedujících atomů což vede ke vzniku doposud nulové příčné složky vektoru magnetizace M_0 , přičemž v přijímací cívice umístěné v rovině XY se indukuje napětí a vzniká signál zvaný free induction decay (FID). (6)

1.2.4 Relaxace

Proces návratu systému do rovnováhy se nazývá relaxace. Rozlišujeme 2 základní druhy relaxací.

1.2.4.1 T_1

Relaxace T_1 se nazývá spin-mřížková relaxace a zohledňuje především ustanovení rovnováhy mezi spinovým systémem a mřížkou, tedy vstřebání navracejícími se protony vyzářené energie okolními atomy. Je citlivá na velikosti a koncentraci jader, chemických vazbách, teplotě. Velikost T_1 relaxace přímo úměrná velikosti vnějšího magnetického pole. (5)

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. Ta je závislá na složení tkáně a velikosti magnetického pole. (7)

1.2.4.2 T_2

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 narozdíl od T_1 relaxace téměř není závislá na velikosti vnějšího magnetického pole. (2)

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. (2)

Tyto dva relaxační časy T_1 a T_2 nejsou obecně závislé. Jejich matematický popis je proveden pomocí Blochových rovnic: (8)

$$\frac{dM_x}{dt} = -\frac{M_x}{T_2} = \gamma(M(t) \times B(t))_x \quad \text{Rovnice 2 (8)}$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\frac{M_y}{T_2} = \gamma(M(t) \times B(t))_y \quad \text{Rovnice 3 (8)}$$

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} = \gamma(M(t) \times B(t))_z \quad \text{Rovnice 4 (8)}$$

1.2.5 Kontrast a vážení

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 nebo zuby) produkují málo signálu a nejsou na snímcích z důvodu velmi krátkých relaxačních časů patrné. Tekutější tkáně (játra, mozek, nebo krev) produkují mnoho signálu a je možné je zobrazit. (9) 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) (2)

Tab. 1 Příklady intenzity signálu u různých tkání (9)

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

1.2.6 Gradientní pole

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. Prvním z nich je slice selection gradient.

$$B_x = B_0 + x \cdot G_f \quad \text{Rovnice 5 (2)}$$

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.

$$f_x = \gamma \cdot B_x \quad \text{Rovnice 6 (2)}$$

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 tedy změny Larmorovy frekvence precedujících jader, získávají však tato fázový posun. Tak vzniká tzv. phase encoding (PE) gradient.

$$\Phi = \gamma \cdot G \cdot t \quad \text{Rovnice 7 (2)}$$

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

Tato gradientní magnetická pole tvořená gradientními cívkami jsou tvořena tak, že jsou k sobě navzájem kolmá, kódují tedy signál ve všech rovinách X, Y a Z. (6)

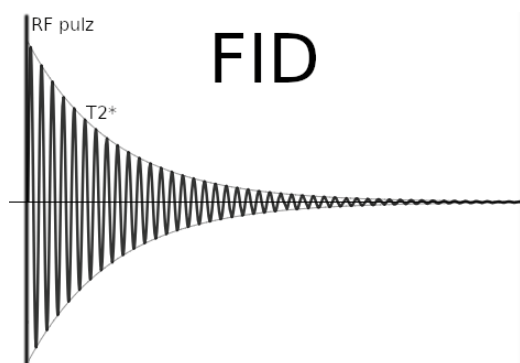
1.2.7 Snímací sekvence

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

1.2.7.1 Free induction decay

Je-li aplikován devadesátistupňový excitační RF pulz, tento pulz sklápí vektor magnetizace spinového systému do transverzální roviny, důsledkem čehož vzniká detekovatelný signál FID (tab. 2), který má podobu sinusové vlny kmitající s frekvencí rovnou frekvenci larmorově, jejíž amplituda s časem exponenciálně klesá po

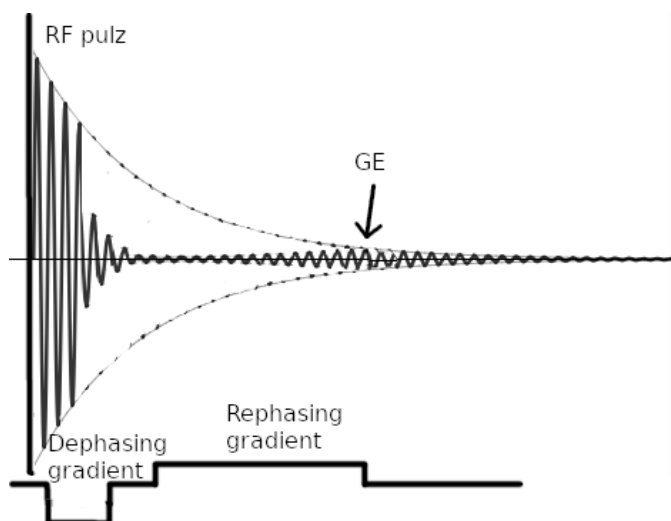
křivce T_2^* .sekvence RF pulzů se opakují a jejich perioda se nazývá repetiční čas (TR). Tato jednoduchá sekvence detekující FID je v praxi často užívána pro MR spektroskopii. (5)



Obr. 2 Náčrt FID; zdroj: Autor

1.2.7.2 Gradient echo

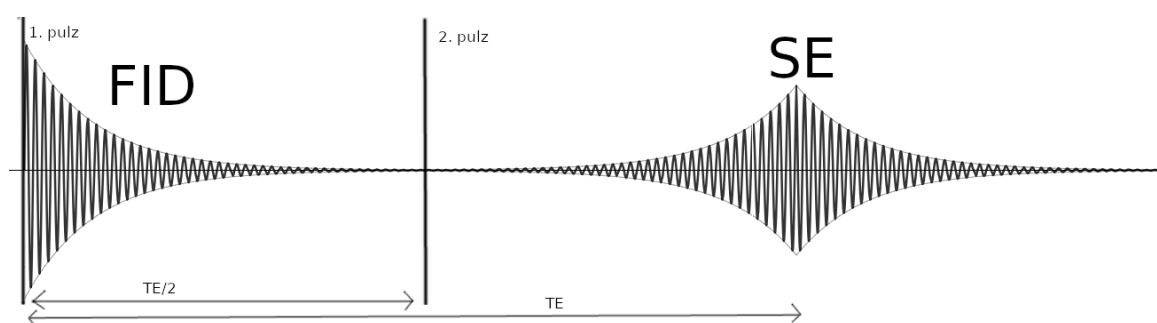
K prostorovému kódování výstupu slouží 3 gradientní magnetická pole. Je-li aplikováno externí gradientní magnetické pole, to urychlí ztrátu fázové koherence jader, a tím výrazně urychlí pokles amplitudy FID, tedy ztrátu signálu. Je-li však poté aplikováno totéž pole s opačnou polaritou, dochází k návratu fázové koherence a vzniká tzv. Gradient echo (tab. 2). Protože je gradient echo generováno pouze jedním RF pulzem, je možné echo zaznamenat mnohem rychleji, může tedy být podstatně kratší čas TE. Sekvence gradientního echa umožňuje aplikaci menšího sklápěcího úhlu, tedy i zkrácení repetičního času TR. Díky tomu je gradient echo méně náchylné ke vzniku pohybových artefaktů a využívá se například při zobrazování pohyblivých orgánů, tedy srdce, střev, nebo žaludku. (10) (11)



Obr. 3 Náčrt GE; zdroj: Autor

1.2.7.3 Spin echo

Je-li po devadesátistupňovém RF pulzu aplikován další soosmdesátistupňový RF pulz (tzv. refokusační), po době rovné dvojnásobku intervalu mezi excitačním a refokusačním pulzem se objeví tzv. Spin echo, které je možno detekovat. (Tab. 2) Tento čas mezi prvním pulzem a echem se nazývá echo čas (TE). Nespornou výhodou spin echa oproti echu gradientnímu je kompenzace nehomogenit magnetického pole, na které je gradient echo velmi citlivé. Užívá se k zobrazování nepohybujících se orgánů, jakými jsou mozek, nebo játra. Je také nejčastější technikou snímání vzorků *in vitro*. (2) (7)



Obr. 4 Náčrt SE; zdroj: Autor

Tab.2 Typy Signálů a pulzy, jimiž jsou vyvolány

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

1.3 Konstrukce přístroje magnetické rezonance

1.3.1 Magnet

Nejvýraznější součástí magnetické rezonance je hlavní magnet, který generuje hlavní magnetické pole. V malé míře se používají magnety permanentní, které jsou oproti všem alternativám výrazně levnější na provoz. Nejsou však schopny generovat magnetické pole o síle větší než 0,3T, proto se ve většině případů používá elektromagnetů ze supravodivých materiálů. Tyto materiály při zchlazení na teploty blízké absolutní nule vykazují velmi nízký odpor, proto je možné za pomoci supravodivých magnetů generovat velmi silná magnetická pole, což zajišťuje velice vysokou citlivost. V samotném těle přístroje jsou navíc přítomny 3 tzv. gradientní magnety, které produkují magnetická pole proměnlivá podle os x, y a z. Tato pole se skládají společně s magnetickým polem hlavního magnetu a tvoří tak vnější magnetické pole B_0 . (12)

1.3.2 RF cívky

Další důležitou součástí jsou radiofrekvenční cívky. Ty vysílají a také přijímají radiofrekvenční vlny. Cívky se dělí na několik typů podle principu jejich funkce a činnosti. K předání energie spinu a jejímu následnému zpětnému vyzáření a detekci dochází pouze, je-li frekvence vlnění shodná s larmorovou frekvencí zkoumané látky.

Radiofrekvenční cívky se dělí na 2 druhy. Mohou to být buď cívky objemové, nebo cívky povrchové. Objemové cívky jsou umístěny po celém obvodu gantry. Zpravidla je schopná radiofrekvenční signál zároveň vysílat i přijímat. U většiny přístrojů, především klinických, jsou přímo součástí gantry. Oproti tomu cívky povrchové jsou radiofrekvenční cívky samostatné, komunikující s přístrojem za pomoci kabelů. Dle typu vyšetření mají povrchové cívky různé tvary i velikosti. Díky umístění v těsné blízkosti zkoumaného objektu produkují lepší signál a méně šumu. Oproti tomu jsou schopny zabrat pouze malou oblast a nepronikají do hloubky. (13)

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 k 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. Magnetická rezonance je sice jednou z nej přesnějších zobrazovacích metod, obzvláště pak při zobrazování měkkých tkání, pořízení i provoz přístroje je však velice náročný, proto je v české republice jen 98 pracovišť magnetické rezonance, zpravidla pouze ve velkých nemocnicích. (14)

Vyšetření magnetickou rezonancí nelze v klinické praxi ordinovat všem a ve všech případech. Absolutní kontraindikací jsou implantované elektrické přístroje, jako například kardiostimulátory. V silném magnetickém poli, přítomném při vyšetření, by se v těchto přístrojích mohly indukovat elektrické proudy, které by výrazně narušily jejich činnost. Například by mohl kardiostimulátor identifikovat tyto proudy jako vlastní srdeční aktivitu pacienta, a přerušit pacing, což by mohlo způsobit až zástavu pacientovy srdeční činnosti. Existují však kardiostimulátory cíleně vyvinuté a testované pro použití v silném magnetickém poli magnetické rezonance. Relativními kontraindikacemi jsou kovové implantáty, které způsobují výrazné artefakty, a zabraňují tak zobrazení jím okolních tkání. (9)

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. (15)

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. (16)

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% frekvence ^1H), 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. (17)

Tab. 3 Prvky používané pro MRI (17)

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

Velmi výraznou charakteristikou patologických struktur nádorů, zánětů, nebo infekcí bývá zpravidla jejich velký obsah vody, a většinou vykazují na T_1 vážených zobrazeních s okolní tkání stejné hodnoty intenzity signálu, T_2 vážená zobrazení také často nejsou schopna dosáhnout kontrastu pro diagnostiku nádoru potřebného. Proto se

často užívá kontrastních látek, které jsou aplikovány do těla pacienta intravenózně, nebo orálně a shromažďují se v oblasti patologie, nebo jsou aplikovány přímo do zkoumané struktury. Kontrastní látky pro magnetickou rezonanci se dělí na dva druhy – Pozitivní a negativní. Tyto kontrastní látky jsou užívány v závislosti na lokalizaci a charakteru zkoumané struktury. (7)

1.5.1 Pozitivní kontrastní látky

Do této kategorie patří nejčastěji používaná MR kontrastní látka, tedy Gadolinium. Gadolinium je paramagnetickou látkou, jež se vyznačuje velkým magnetickým momentem. Jeho přítomnost v tkáni způsobuje změny magnetického pole vodíkových protonů okolní vody, následkem čehož dochází ke změně frekvence jejich precese, ztrátě jejich energie a ve výsledku zkrácení obou relaxačních časů T_1 a T_2 . T_2 relaxační bývají zpravidla nižší nežli T_1 , pro jejich pozorovatelné zkrácení je tedy třeba aplikovat vyšší koncentrace kontrastní látky, oproti tomu je možné použití velmi nízkých koncentrací pro změnu T_1 relaxace. Gadolinium se jako těžký kov váže na četné struktury organismu, především na membrány, proto není možné jej z těla vyloučit. Tato situace se řeší navázáním kontrastní látky na chelát, jenž molekulu gadolinia obalí a umožní její exkreci. Mezi další pozitivní kontrastní látky patří mangan, nebo helium pro zobrazování plic. (7)

1.5.2 Negativní kontrastní látky

Mezi nejčastěji užívané negativní kontrastní látky patří oxidy železa. Tyto kontrastní látky se užívají téměř výhradně pro zobrazování jater. Na rozdíl od pozitivních kontrastních látek, které ovlivňují samotnou patologickou strukturu, negativní kontrastní látky působí na zdravou jaterní tkáň a výrazně zkracují její T_2 relaxační čas. Játra se tedy na výsledném zobrazení jeví tmavá a z nich vystupuje hypersignální léze. (7)

1.6 Experimentální MR

Pro výzkumné účely se ve většině případů užívá experimentálních přístrojů.

1.6.1 Výzkum léčiv

Mezi tyto případy využití experimentální magnetické rezonance dozajista patří výzkumný řetězec vývoje léčiv. Po objevení potenciální léčivé látky je nejprve třeba *in vitro* důkladně prozkoumat chemické a fyzikální vlastnosti této látky a prozkoumat její toxicitu. 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. (16)

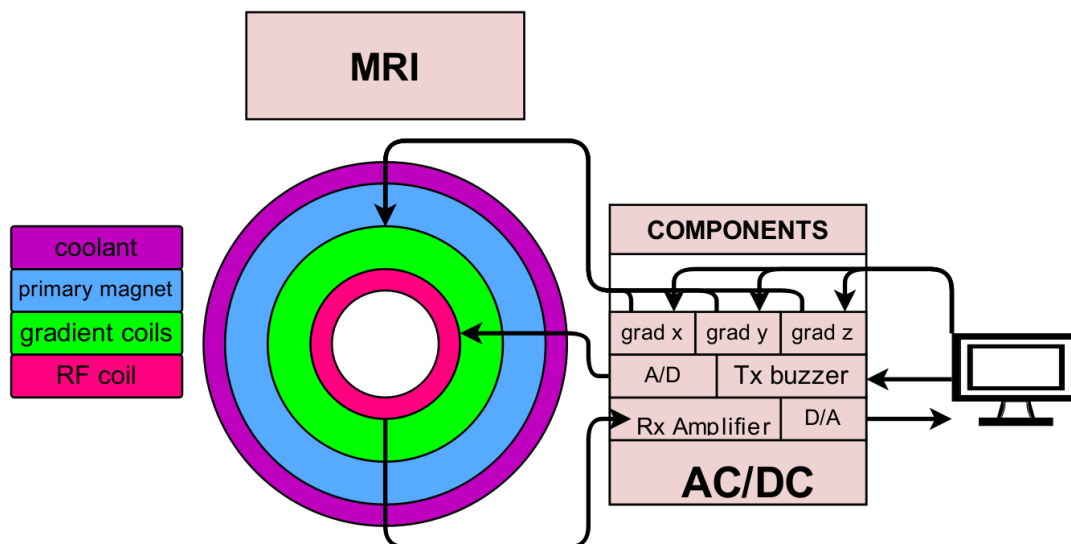
1.6.2 Výhody experimentální MRI

Nespornou výhodou experimentálních MR přístrojů oproti klinickým přístrojům je podstatně větší možnost nastavení parametrů. 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

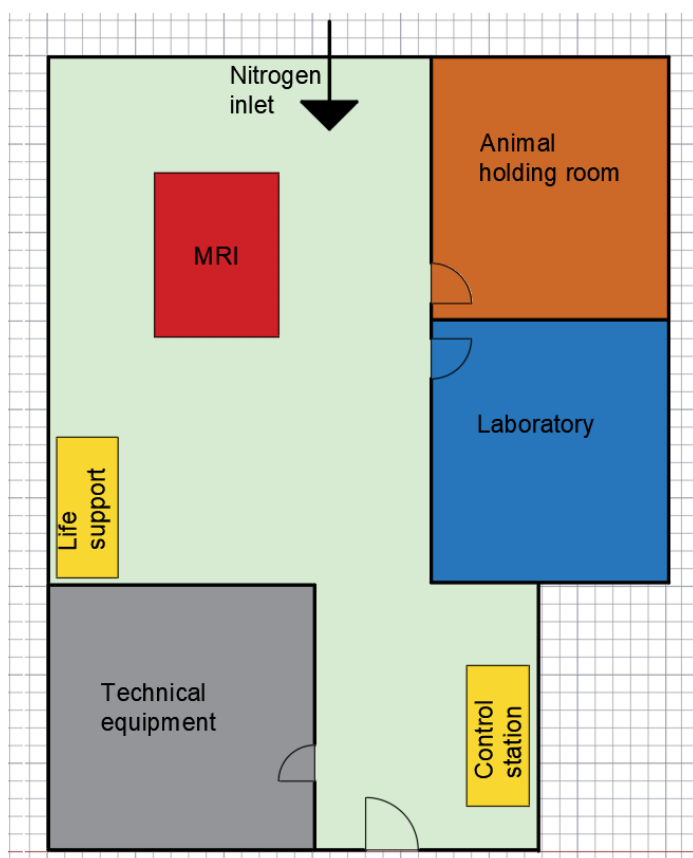
především menšími rozměry, vzhledem k podřízení rozměrům zkoumaných subjektů, kterými jsou nejčastěji hlodavci nebo fantomy. Většina přístrojů je chlazená tekutým heliem. Některé především starší přístroje nejsou chlazeny pouze heliem, protože stálé udržování jeho teploty bylo dříve velmi nákladné. Proto 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. (18)

1.6.3 Rozložení pracoviště

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 pojí 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) (2)



Obr. 5 Schéma MR přístroje zachycující jednotlivé komponenty; zdroj: Autor



Obr. 6 Příklad experimentální MR laboratoře; zdroj: Autor

1.7 Nádory měkkých tkání

„Nádory měkkých tkání vycházejí z neepiteliárních struktur s výjimkou lymfatických uzlin, podpůrné tkáně orgánů a periferního nervového systému.“ (9)
 Klasifikace nádorů vychází z histomorfologických a imunohistochemických vlastností.
 (tab. 4) (9) (14)

Tab. 4 nejčastější nádory měkkých tkání (9)

Benigní nádory	Četnost	Maligní nádory	Četnost
Lipom	16%	Maligní fibrózní histiocytom	28%
Benigní fibrózní histiocytom	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. (9)

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) (14)

Další skupinou nádorů jsou nádory fibroblastické. Ty se zpravidla vyznačují přítomností kolageního vaziva, které je na všech sekvencích hyposignální. Patří sem kupříkladu měkotkáňový desmoid. (9)

2 Praktická část

2.1 Metody

Praktická část práce se zabývá experimentálním ověřením vlivu nastavení parametrů snímací sekvence měření magnetickou rezonancí. K tomu bylo užito tři experimentů. Prvním bylo měření za pomoci fantomů. Toto měření dokazuje vliv použití kontrastních látek na výsledný kontrast a zároveň ukazuje vliv časových konstant TR a TE. Další experimenty byly již měřeny na hlodavcích, jimž byl indukován příslušný nádor. V případě prvního experimentu ukazuje měření vliv rozdílné konstrukce samotné sekvence, tedy řazení různých pulzů v sekvenci. Třetí a poslední experiment měl za cíl dokázat zásadní vliv nastavení amplitud budících pulzů na výsledný kontrast. Zobrazovaným subjektem v tomto případě byly myši.

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% z původní koncentrace 1mmol/ml 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. Z teorie jsou jasně patrné průběhy křivek T_1 a T_2 relaxací. Z těchto průběhů relaxačních křivek jasně vyplývá, že při měření T_1 relaxací bude s rostoucím TR růst i intenzita přijatého signálu, oproti tomu při měření T_2 relaxací se intenzita signálu s rostoucím TE snižuje. 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:

$$M = M_0 \cdot (1 - e^{-t/T_1}) \quad \text{Rovnice 8 (8)}$$

A pro T_2 relaxaci následující:

$$M = M_0 \cdot (e^{-t/T_2}) \quad \text{Rovnice 9 (8)}$$

Proložením těmito křivkami byly následně zjištěny relaxační časy jednotlivých koncentrací kontrastní látky. Očekáváme, že relaxační časy T_1 i T_2 kontrolních vzorků čisté vody se bude pohybovat v řádu jednotek sekund, a s rostoucí koncentrací kontrastní látky se bude snižovat. (2)

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%. (7)

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. 7 Rozmístění koncentrací kontrastní látky v použitém fantomu; zdroj: Autor

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

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*

Následující měření byla již provedena na živých subjektech. V prvním případě se jednalo o potkany, v případě druhém o myši. Všem byly do podkoží aplikovány nádorové buňky, v případě potkanů nádorové buňky HUH-7, v případě myši buňky 4T1. Byla provedena dvě měření. V prvním případě se jednalo o posouzení vlivu rozdílných typů snímacích sekvencí, tedy vlivu řazení jednotlivých pulzů v sekvenci, a v případě druhém byl pozorován vliv nastavení amplitudy budících pulzů na výsledný kontrast.

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 bylo aplikováno 250 tisíc buněk HUH-7. Toto je označení pro nádorové buňky tvořící karcinom jater upravené pro laboratorní aplikaci a použití v potkanech. Byly naměřeny 4 sekvence: Spin echo

T₁ vážené zobrazení (SE T₁w), spin echo T₂ vážené zobrazení (SE T₂w), gradient Echo T₁ vážené zobrazení (GE T₁w) a gradient echo T₂ vážené zobrazení (GE T₂w). Pro T₁ vážené zobrazení je třeba volit co nejnižší hodnotu TR, vzhledem k technickým možnostem přístroje však byl tento parametr nastaven na 400 ms, TE byl nastaven na 12ms a byl užit 90° sklápěcí pulz. Pro T₂ vážené zobrazení je třeba hodnota TR co nejvyšší, v našem případě byla zvolena hodnota TR/TE=3000 ms/40 ms. Pro T₁ gradientní echo byly zvoleny TR=163.2 ms, TE=3.7 ms. Pro T₂ Vážené zobrazení byly zvoleny TR/TE=163.2 ms/3.7 ms a flip angle =30°.

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

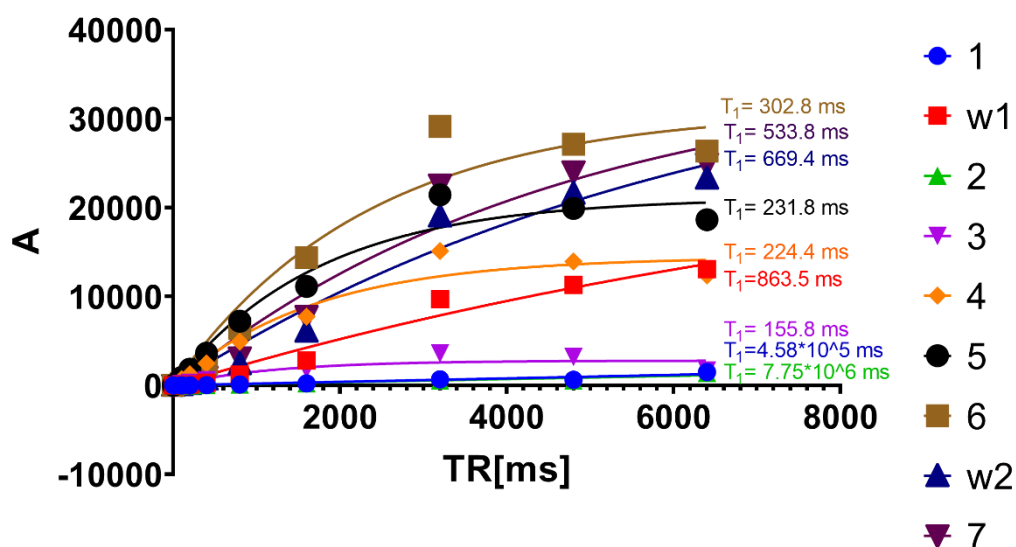
2.2.1 Relaxometrie

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 pro vzorky 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



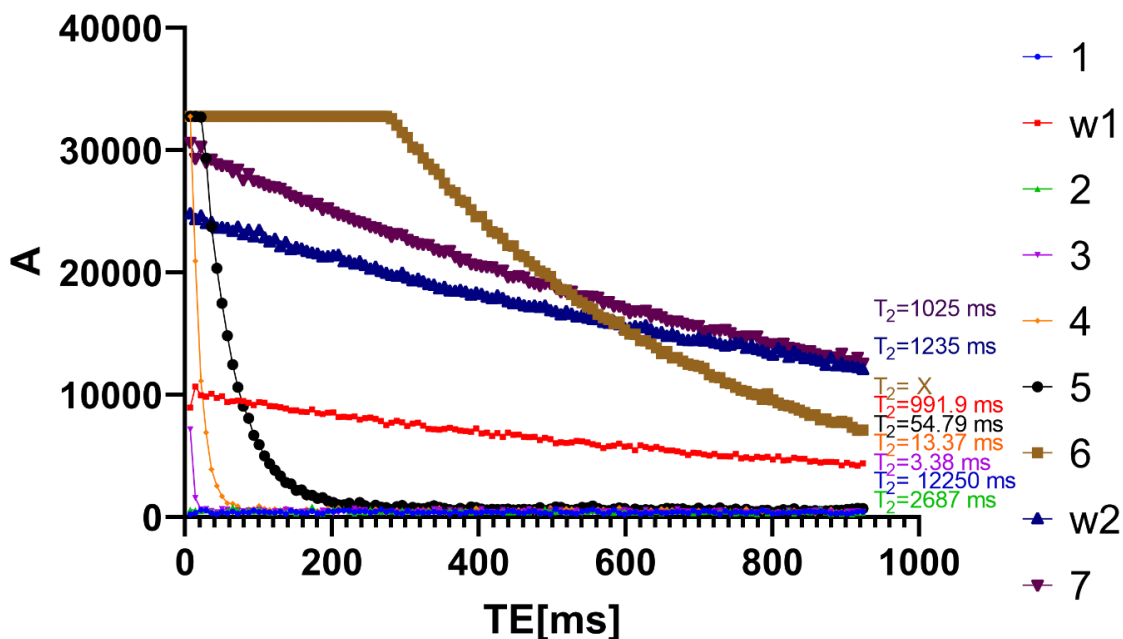
Obr. 8 zobrazení T₁ relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5); zdroj: Autor

Tab. 9 naměřené hodnoty intenzity signálu při měření T₁ relaxací provzorky 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. 9 zobrazení T₂ relaxací vzorků dle schématu rozložení (tab. 5); zdroj: Autor

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
VODA 1	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
VODA 2	669.40	voda2	1235.00
7	533.80	7	1025.00

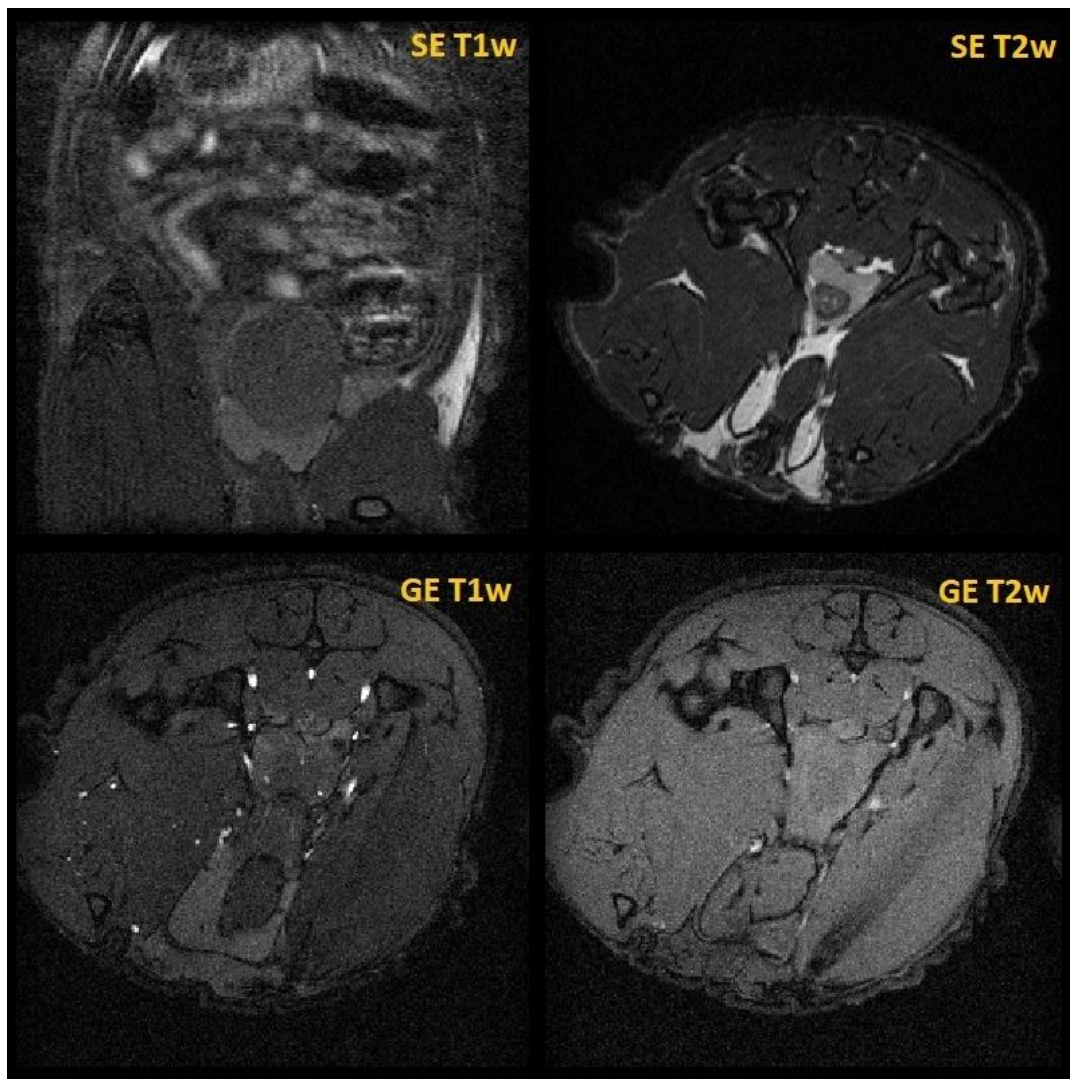
Toto měření prokázalo vliv kontrastní látky GADOVIST na relaxační časy. Se stoupající koncentrací kontrastní látky se zkracovaly oba relaxační časy T_1 i T_2 . Koncentrace kontrastní látky u vzorků 1 a 2 byla natolik vysoká, že nebyl detekován téměř žádný signál. Není tedy vhodné užívat kontrastních 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. I když nelze pro toto měření hodnotit relaxační křivku tohoto vzorku, tento jev i přesto dokonale splňuje předpoklady a cíle této práce, tedy ilustraci potřeby optimalizace nastavování parametrů každému měření. A to nejen optimalizací parametrů snímání, ale také parametrů zpracování přijímaného signálu. Měření ve všech ohledech splnilo očekávání plynoucí z teorie. Relaxační časy kontrolních vzorků čisté vody se ve shodě s teorií pohybují v řádech jednotek sekund, a s rostoucí koncentrací kontrastní látky gadovist se oba relaxační časy snižují. V tabulce výsledků (tab. 10) je pozorovatelná odchylka mezi relaxačními časy dvou vzorků čisté vody. Ta mohla být způsobena znečištěním vody, slabým signálem zarušeným šumem, nebo také nehomogenitou magnetického pole.

3.2.2 Zobrazování *in vivo*

Dvě následující měření byla provedena na živých subjektech, a to v prvním případě potkanech a myších v případě druhém. Všem byly do podkoží aplikovány nádory. Měření byla zaměřena na posuzování vlivu řazení parametrů snímací sekvence v případě prvním, a nastavování amplitud budících pulzů v případě druhém.

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 každé nastavení sekvence zvýrazňuje jiné struktury. (Obr. 7)



Obr. 10 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); zdroj: Autor

Nejvíce znatelný je v tomto případě rozdíl mezi T_2 váženými zobrazeními. Zatímco na zobrazení spinového echa je svalová tkáň výrazně hyposignální, je oproti tomu hypersignální na zobrazení gradientního echa. Za povšimnutí zcela jistě stojí hypersignální struktura v obklopující močový měchýř, která vystupuje pouze na zobrazení spinového echa.

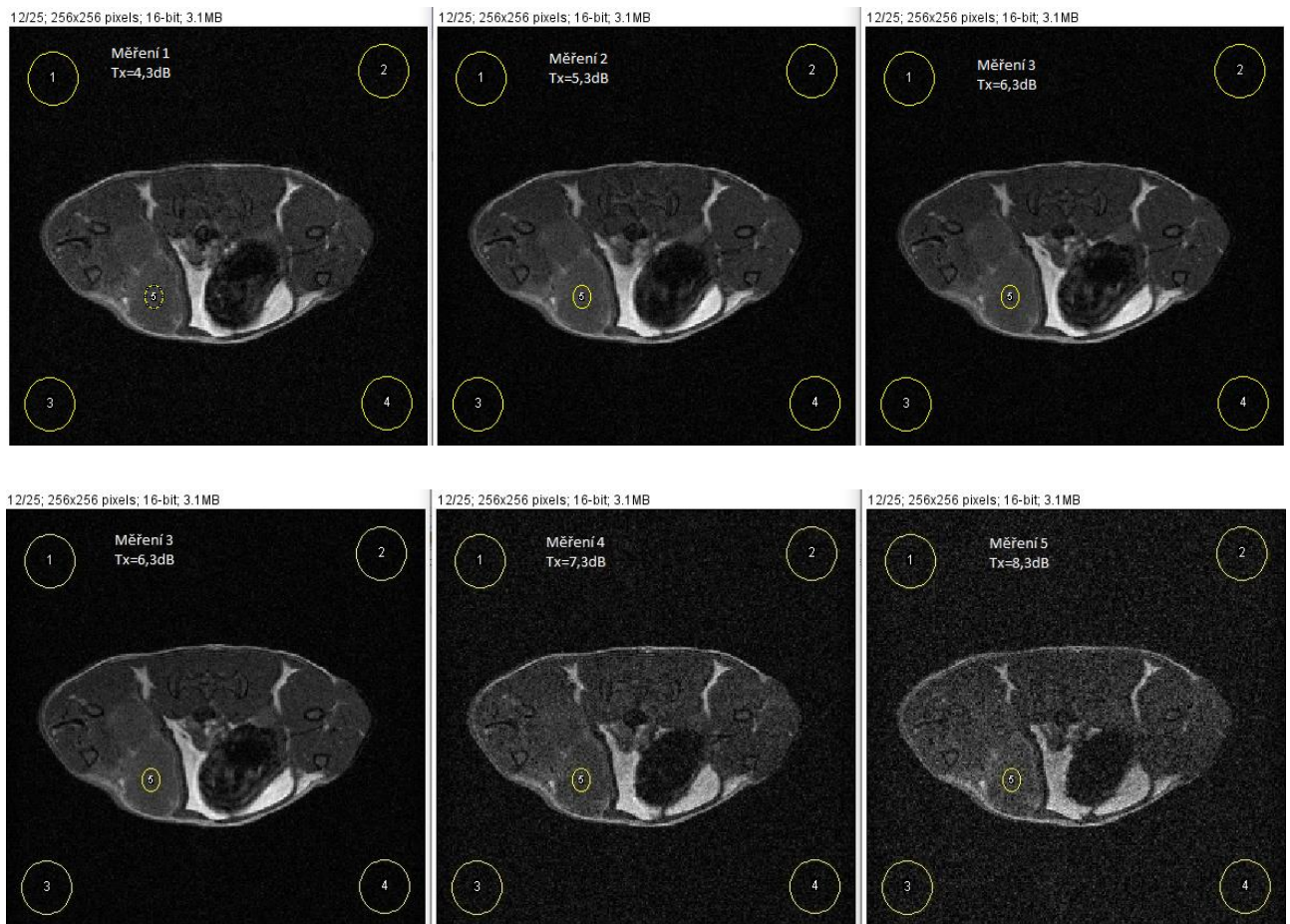
3.2.2.2 Posuzování vlivu nastavení RF pulzů

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 odchytky signálu pozadí. Z důvodu nesplnění matematických podmínek se toto ještě násobí konstantou 0,655. (19)

$$SNR = \frac{\mu_{sig}}{\sigma_{sig}} \cdot 0,655$$

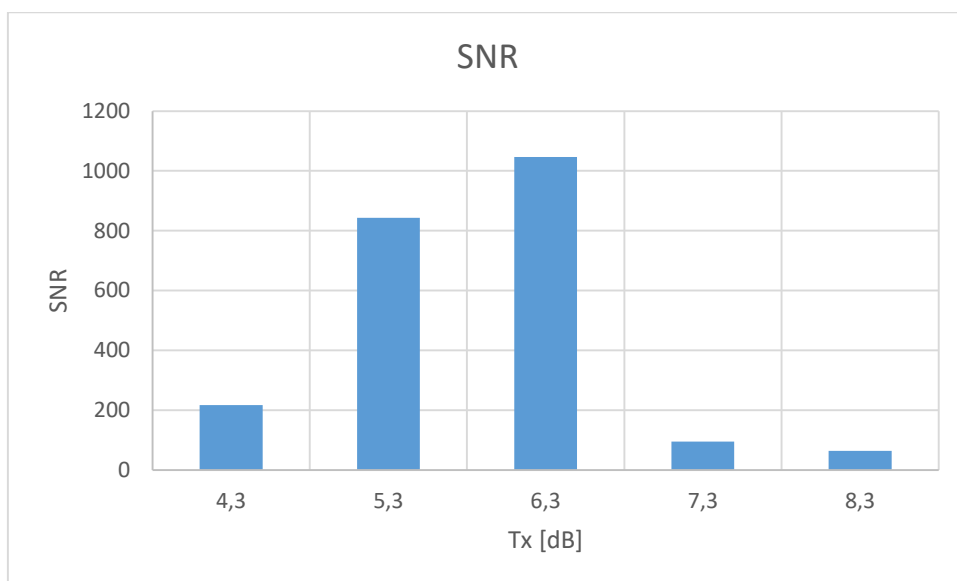
Kde μ_{sig} značí průměrnou hodnotu signálu produkovaného oblastí zájmu a σ_{sig} směrodatnou odchytku signálu v pozadí, která reprezentuje čirý šum.



Obr. 11 Výsledek měření vlivu rozdílných amplitud RF pulzů, optimální nastavení 6,3dB je pro porovnání umístěno vpravo nahoře i vlevo dole; zdroj: Autor

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

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



Obr. 12 Graf popisující závislost SNR na amplitudě budících pulzů Tx; zdroj: Autor

Na výstupu je jasně patrné, že nastavení přesně odpovídá teorii – Nejlepší kontrast je vidět na prvním měření, tedy měření s amplitudou RF pulzu 6,3 dB. 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 Shrnutí

Cílem bakalářské práce bylo popsání základních principů fungování a možností nastavení parametrů snímací sekvence magnetické rezonance, a také experimentální ověření vlivu těchto nastavení na výsledný kontrast MR zobrazení. Popis možností byl z velké části proveden v teoretické části práce, praktická část poté sloužila k experimentálnímu ověření zjištěných poznatků. Byly pro tento účel provedeny 3 experimenty, z nichž každý sledoval jiný parametr nastavení.

4.1 Relaxometrie

Jako první byl proveden experiment zabývající se vlivem použití kontrastních látek na výsledný kontrast při T_1 a T_2 vážení. Zároveň byly sledovanými parametry časové parametry TR a TE. Výstupem experimentu byly relaxační křivky a relaxační časové konstanty T_1 a T_2 . Vypočtené křivky T_1 a T_2 relaxací a z nich vypočtené relaxační časy splnily očekávání, křivky odpovídaly obecnému tvaru relaxací. Měření také dokázalo vliv kontrastní látky na výsledný kontrast MR zobrazení, ten s rostoucí koncentrací kontrastní látky zkracoval relaxační čas T_1 a zároveň s ním i T_2 . Koncentrace vyšší než 10% byly již příliš vysoké, nedocházelo zde již k detekci žádného signálu. Relaxační časy kontrolních vzorků čisté vody se ve shodě s očekáváním pohyboval v řádu jednotek sekund, s rostoucí koncentrací kontrastní látky se oba relaxační časy zkracovaly.

4.2 Posuzování vlivu rozdílných sekvencí

Další experiment se zabýval sledováním vlivu různého nastavení snímací sekvence z hlediska řazení jednotlivých pulzů v sekvenci. Bylo užito 4 sekvencí – spin echo T_1 vážené, spin echo T_2 vážené, gradient echo T_1 vážené a gradient echo T_2 vážené. Do výsledného zobrazení se promítly dva mechanismy – vážení podle relaxačního času a samotný typ sekvence. Každá ze čtyř sekvencí zvýrazňuje jiné tkáně, je tedy vhodná pro zobrazování jiných tkání. U potkana použitého k tomuto experimentu se implantovaný nádor nevyvinul, nebylo tedy možné určovat vliv na zobrazování tumorů. I tak ale je měření pro práci relevantní, protože ilustruje rozdíly mezi tkáněmi na různých zobrazovacích sekvencích. Vlastnosti nádorů jsou velmi specifické a závisí na druhu nádoru a tkáni, ze které tento nádor vzniká.

4.3 Posuzování vlivu amplitud RF pulzů

Kontrast na MR je velmi závislý nejen na tvaru RF pulzu a řazení těchto pulzů v sekvenci, je také velmi závislý na jejich amplitudě. To mělo ilustrovat třetí, a také poslední měření. Byla provedena série pěti měření. Pro první měření byla amplituda budících pulzů nastavena podle zkušenosti na 6,3 dB, a následně byla provedena 2 měření s amplitudami nižšími (5,3 dB a 4,3 dB) a 2 měření s amplitudami vyššími (7,3 dB a 8,3 dB). Měření dokázalo, že nastavení amplitud budících pulzů 6,3 dB bylo skutečně optimální, protože takto provedené měření generovalo nejméně šumu. Všechna ostatní měření vykazovala podstatně nižší SNR, a to úměrně odchylce od optimální hodnoty.

5 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.

6 Použitá literatura

1. EDELMAN, Robert R. The History of MR Imaging as seen through the Pages of Radiology. *Radiology*. 2014, 273(2).
2. BENEŠ, J., D. JIRÁK, a F. Vitek. *Základy lékařské fyziky*. Praha : Carolinum, 2015. 978-80-246-2645-1.
3. TUBRIDY Niall a C. S. MCKINSTY. Neuroradiological history: Sir Joseph Larmor and the basis of MRI physics. *Neuroradiology*. 2000(42), 852-855.
4. KELLER, Philip. Values of Gyromagnetic ratios. *Metrolab*. [Online] 08. 03 2017.
5. BERNSTEIN, M. A., K. F. KING a X. J. Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Burlington : Elsevier, 2004. 0-12-092861-2.
6. BROWN Robert W. et. al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. New Jersey : John Wiley & Sons, 2014. 9780471720850.
7. WESTBROOK, Catherine. *Handbook of MR technique*. New Jersey : John Willey & sons, 2013. 1118685245.
8. BLOCH, Felix. Nuclear induction. *Physical Review*. 1946, 70(7).
9. MÍRKA Hynek et al. Diagnostika nádorů měkkých tkání pomocí magnetické rezonance. *Česká radiologie*. 2012, 66(4), 410-419.
10. ELSTER, Allen D. Gradient-echo MR imaging: Techniques and acronyms. *Radiology*. 1993, 186(1), 1-8.
11. MCROBBIE, Donald W. et al. *MRI from picture to proton*. Cambridge : Cambridge University Press, 2003. 0-521-81859-1.
12. OLDENDORF William. *Basics of magnetic resonance imaging*. Boston : Martinus Nijhoff Publishing, 1988. 978-1-4612-9234-0.

13. JAMES, Thomas L. *Fundamentals of NMR*. San Francisco : University of California, 1998.
14. WAGNEROVÁ, D. et al Využití kombinace metod magnetické rezonance pro diagnostiku tumorů. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2011, 74(107).
15. BOTTOMLEY, Paul A. a John R. GRIFFITHS. *Handbook of magnetic resonance spectroscopy In Vivo. MRS Theory, Practice and Applications*. Chichester : John Wiley & Sons, 2014.
16. PARKER, Geoff J. M. Magnetic Resonance Imaging (MRI) In Drug Development. *Drug development world*. 2016, Winter 2015/16.
17. 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).
18. PIETERMAN, K., J. A. Dam, a M. H. Postma, Low Temperature Closed Cooling System for MRI Magnets. *Advances in Cryogenic Engineering*. New York : Springer, 1986.
19. WEISSHAUPT, Dominik, V. D. KÖCHLI a Borut MARINCEK. *How does MRI work?: An introduction to the physics and function of Magnetic Resonance Imaging* . Berlin : Springer, 2008. 978-3-540-30067-0.
20. 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>.
23. TINTĚRA, Jaroslav. Klinické systémy magnetické rezonance: vývoj za posledních 30 let a nové trendy. *Česká Radiologie*. 2017. 71(4), 243-259.