



# Mágneses rezonancia képalkotás elektronspin nyomjelzővel

Békési Anna

Külső konzulens: Matus Péter

École Polytechnique Fédérale de Lausanne  
(EPFL)

Belső konzulens: Simon Ferenc

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**  
**2015**

## Nyilatkozat

Kijelentem, hogy ezt a TDK dolgozatot meg nem engedett segítség nélkül, saját magam készítettem, csak a megadott forrásokat (szakirodalom, eszközök stb.) használtam fel. Minden olyan részt, melyet szó szerint, vagy azonos értelemben, de átfogalmazva más forrásból átvettem, egyértelműen, a forrás megadásával megjelöltem.

Hozzájárulok, hogy a jelen munkám alapadatait (szerző(k), cím, angol és magyar nyelvű tartalmi kivonat, készítés éve, konzulens(ek) neve) a BME nyilvánosan hozzáférhető elektronikus formában, a munka teljes szövegét pedig általam a dolgozat feltöltésekor beállított jogosultságokkal (publikus vagy titkos) egyezve közzétegye. Kijelentem, hogy a benyújtott munka és annak elektronikus verziója megegyezik. A TDK konferenciára való regisztrációval vállalom, hogy az általam publikált anyagot határidőre elkészítem, a konferencián személyesen megjelenek és eredményeimet előadom. A benyújtott tudományos munkát magam (és szerzőtársam vagy szerzőtársaim) készítették, minden, a szakirodalomból átvett bármely rész elérhetőségét – a forrás pontos, más által is elérhető formátumban – szögletes zárójelben megjelölt hivatkozásként megadom.

---

Békési Anna

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönet Forró László professzornak a lehetőségért, hogy az EPFL-en dolgozhattam. Dr. Matus Péternek és Dr. Simon Ferencnek a témavezetést. Kettinger Ádámnak, Karsa Anitának és Iván Dávidnak a szakmai segítséget. Köszönöm családomnak és páromnak a támogatást.

## Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás .....	3
1. Bevezetés és motiváció .....	5
2. Elméleti háttér .....	7
2.1 A mágneses rezonancia spektroszkópia .....	7
2.2 NMR alapú képalkotás .....	10
2.3.1 1D pulzus szekvenciák .....	10
a) Szabadprecessziós lecsengés .....	10
b) Spin-echo .....	11
c) Impulzus szekvencia .....	12
d) CPMG pulzus-szekvencia .....	12
e) Inverziós felépülés .....	12
f) Fázisciklus .....	13
2.3.2 1D képalkotás .....	13
2.3.3 Többdimenziós impulzus szekvenciák .....	15
2.3.4 Többdimenziós képalkotás .....	16
3. Eredmények .....	16
3.1 MRI .....	16
3.2 Elektronspin-rezonancia képalkotás - EPRI .....	18
3.2.1 Képalkotás EPR módszerrel .....	20
3.3 A két technika összehasonlítása .....	24
Irodalomjegyzék .....	25

## 1. Bevezetés és motiváció

A mágneses rezonancia alapú vizsgálati módszerek kidolgozása a XX. század egyik leggyümölcsözőbb tudományos vállalkozása. Pauli 1924-ben alkotta meg a mágneses rezonancia elméletét, amelyet Rabi 14 évvel később 1938-ban kísérletileg is igazolt. Az elektronspin-rezonancia (ESR) alkalmazását Zavojszkij 1944-re, a nukleonokra történő alkalmazását Bloch és Purcell 1945-re dolgozta ki. Az elmélet megalkotása és az alkalmazás között tehát alig 20 év telt el. A mágneses magrezonancia (NMR) vizsgálati módszer kidolgozásáért és fejlesztéséért napjainkig 4 Nobel-díjat is kiosztottak. 1952-ben Bloch és Purcell az NMR megalkotásáért, 1991-ben Ernst az impulzus NMR fejlesztésért, 2002-ben Fenn, Tanaka és Wüthrich megosztva „Mágneses magrezonancia spektroszkópia segítségével végzett három dimenziós szerkezetmeghatározásért biológiai makromolekulák esetében.” 2003-ban Lauterbur és Mansfield megosztva a mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) megalkotásáért, amely orvosi diagnosztikai szempontból nélkülözhetetlen eszközzé vált.

A mágneses rezonancia alapú anyagvizsgálati módszerek kiemelkedő fontosságúak több tudományterületen is: A szilárdtest-fizikában, a vegyiparban és gyógyszeriparban valamint az orvosi diagnosztikában. Az egyes módszerek alapja ugyanaz a fizikai jelenség. Mágneses térben a spindegenerált energianívók felhasadnak, így a nívók között átmenet gerjeszthető. Ha a perturbáló mágneses tér frekvenciája megegyezik a precesszió frekvenciájával akkor a spinek jelentősen elforgathatóak. A jelenség klasszikus leírása is lehetséges amennyiben a makroszkópikus mágnesezettség időfejlődését vizsgáljuk és ennek rezonanciaszerű átfordulását. A mérés menete és kiértékelése azonban különbözik. Felmerülhet a kérdés, hogy a jellemzően anyagvizsgálatra használt ESR berendezéssel lehet-e képet alkotni. A leginkább elterjedt MRI és NMR vizsgálatok során a különböző atommag spinek mágneses térben gerjesztődnek a mérés során pedig a relaxációs idők segítségével történik a képalkotás illetve egyes fizikai tulajdonságok (például kötéseerősség) meghatározása. Az atommagok NMR aktivitásának egyetlen követelménye, hogy az atommag eredő spinje különbözzön 0-tól. (0 eredő spinű csak akkor lesz a mag ha mind a protonok mind a neutronok száma páros.) Az ESR vizsgálat nehézsége, hogy jelet csakis a párosítatlan elektronok adják így csak mágneses ionok (pl:  $Mn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  stb) vagy ezek kémiai komplexei vizsgálhatók vele. Az ESR képalkotás további nehézsége, hogy az NMR képalkotásnál is felhasznált spin echo hossza nem mikro- hanem nanoszekundumos nagyságrendbe esik, ami túl gyors a detektáláshoz, így más módszerre van szükség. Emiatt a képalkotás módszere is különbözik. Az NMR képalkotásnál pulzusszekvenciákkal tapogatóják le a teret és Fourier- transzformációval állítják elő a valós képet, ESR képalkotásnál folytonos (cw) üzemmódban dolgoznak és Radon-transzformációval

rekonstruálják a vizsgált objektumot.

A BME Fizika Tanszékén az NMR laboratóriumban sztenderd NMR mérések elvégzésére van lehetőség, az MRI berendezés házilag megépített jelenleg is ennek tesztelése zajlik. Ebbe a tesztelésbe kapcsolódtam bele még a berendezés első prototípusának elkészítésekor. Az EPR alapú képalkotással az EPFL-en végzett nyári gyakorlat alkalmával ismerkedtem meg. E két módszer elméleti és technikai megvalósítása között hasonlóságok és különbségek tisztázása iránti igény motiválta jelen dolgozatomat.

A TDK dolgozatom felépítése e motivációnak megfelelően a következő: részletesen tárgyalom a mágneses rezonancia elméleti alapjait, és az NMR-re alapozott mágneses rezonanciás képalkotás elméleti alapjait. A saját eredmények fejezetben bemutatom a saját fejlesztésű MRI berendezés tesztelésekor kapott eredményeket és a számomra újdonságot jelentő EPR-re alapozott képalkotás elméleti és technikai alapjait. Bemutatom, hogyan működik a kevésbé elterjedt EPR alapú képalkotás biológiai mintákon és össze is hasonlítom a kétfajta technikát.

## 2. Elméleti háttér

### 2.1 A mágneses rezonancia spektroszkópia

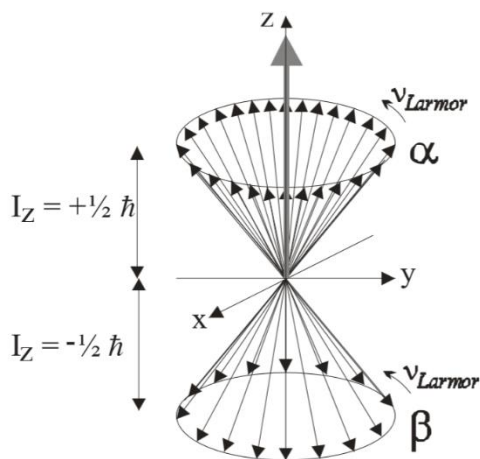
A MR működési elvének alapja, hogy mágneses térbe helyezve az atommag/elektron spinekre – mágneses momentumokra – forgatónyomaték hat, melynek hatására precesszálni kezdenek. (Mivel a mag mágneses rezonancia (NMR) és az elektron paramágneses rezonancia (EPR) jelenségeket ugyanazon fizika törvényszerűségeket szabályozzák, így együtt tárgyalom őket, az esetleges eltérésekre felhívom a figyelmet. )

$B_0$  statikus mágneses térbe helyezve a mágneses dipólusokra forgatónyomaték hat melynek hatására a dipólusoknak a mágneses térrel párhuzamos irányba kellene állniuk. Azonban a legtöbb dipólus nem teljesen párhuzamos áll be a térrel, hanem precesszálni kezd a z-tengely körül a magra jellemző Larmor-frekvenciával.

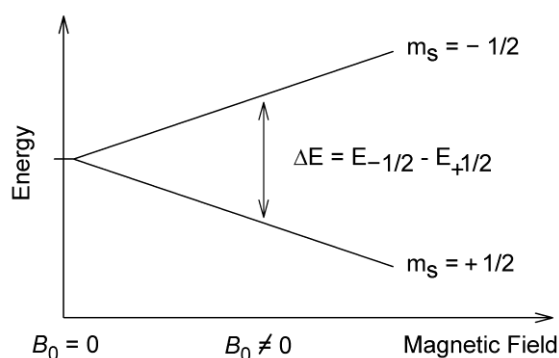
$$\nu_{Larmor} = \frac{\gamma \cdot B}{2 \cdot \pi}, \quad (2.1.1)$$

A  $\gamma$  a giromágneses faktor.

Ezt úgy is értelmezhetjük, hogy a mágneses tér hatására a mag energianívói felhasadnak, hiszen a térrel ellentétes irányba álló spinek kisebb energiát képviselnek, mint a vele párhuzamosan álló spinek.



1. ábra Energianívók felhasadása mágneses térben (klasszikus közelítés) [1]



2. ábra Energianívók felhasadása mágneses térben (kvantumos közelítés) [2]

A felhasadt energiaszintek közötti átmenethez – vagyis a rezonanciához – egy a statikus  $B_0$  térrel jóval kisebb nagyságú Larmor-frekvenciával forgó  $B_1$  perturbáló teret használunk, ami merőleges a  $B_0$  térre.

$$B_1 = B_{1,max} \cos(\omega_L t) = B_{1,max} \cos(2\pi \nu t) \quad (2.1.2)$$

A rezonancia egyenlet szerint az átmenethez szükséges energia:

$$\Delta E = h \cdot \nu = \gamma \cdot \mu_{mag} \cdot B_0 \quad (2.1.3)$$

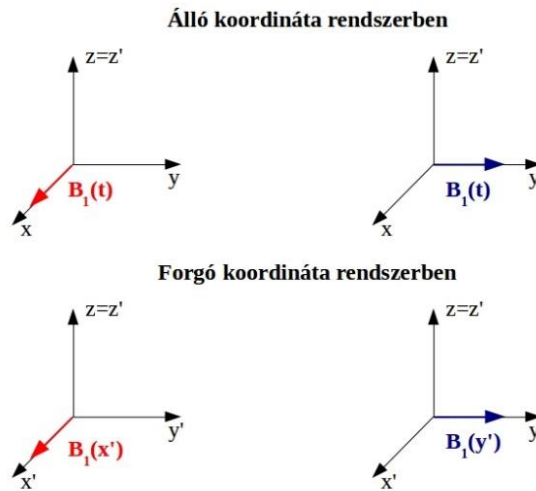
Ahol  $\nu$  a  $B_1$  tér frekvenciája.,  $\mu_{mag}$  pedig a magmagneton. Az magokra akkor hat a legnagyobb forgatónyomaték, ha  $B_1$  tér frekvenciája megegyezik az adott mag Larmor-frekvenciájával. Mivel a Larmor-frekvencia a kémiai környezettől függően eltolódhat így célszerű hangolható  $B_1$  térrel dolgozni. A  $B_1$  tér a  $z$ -tengelyre merőleges síkba forgatja le a spineket. A forgatás szöge attól függ milyen hosszan haddatjuk a teret. A gerjesztés után a spinek relaxálnak. Ezt a folyamatot a Bloch-egyenletek (2.1.4) írják le.

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_z(t)}{\partial t} &= \gamma \cdot (M(t) \times B(t))_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1} \\ \frac{\partial M_x(t)}{\partial t} &= \gamma \cdot (M(t) \times B(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{\partial M_y(t)}{\partial t} &= \gamma \cdot (M(t) \times B(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \end{aligned} \quad (2.1.4)$$

Egyensúlyi állapotban a mágnesezettségnek csak  $z$  komponense van (párhuzamosan áll a külső térrel).  $T_1$  és  $T_2$  relaxációs idők azt jelzik, hogy a mágnesezettség vektor mennyi idő alatt tér vissza egyensúlyi állapotába a  $z$  illetve az  $x$ - $y$  síkban.  $T_1$  időt spin-rács  $T_2$  időt pedig spin-spin relaxációs időnek nevezik. Rácsnak ebben az esetben a környezetet nevezzük, a spin-rács relaxáció pedig lényegében az energiaátadást jellemzi a környezet és a mag között. A spin-spin kölcsönhatás független a spin-rács kölcsönhatástól így a spin-rendszer energiáját nem, csak annak entrópiáját változtatja meg.

A Bloch-egyenletek megoldásához célszerű bevezetni egy forgó koordináta rendszert, amely a  $B_0$  tér  $z$  iránya körül negatív irányba forog körbe a Larmor-frekvenciával. Ebben a leírásmódban a spinek állni látszanak. Ha ebben a leírásmódban bekapcsolunk egy a  $B_0$  térre merőleges szintén Larmor-frekvenciával forgó  $B_1$  teret akkor az - mivel forgó koordináta rendszerből nézzük - szintén állni látszik. Attól függően, hogy mikor kapcsoljuk be a  $B_1$  teret annak iránya éppen  $x'$  vagy  $y'$  irányba





3. ábra  $B_1$  tér álló és forgó koordináta rendszerben  
[4] alapján

mutat. Az alábbi ábrán szemléletesen is bemutatom a fent összefoglaltakat. Ebben a felírásban tehát úgy látszik, mintha a külső  $z$  irányú tér nem is létezne és a spinekre csak  $B_1$  tér hatna.  $B_1$  tér miatt a spinekre forgatónyomaték hat, ami a  $B_1$  tér iránya körüli precesszióra kényszeríti őket. A precesszió körfrekvenciája  $\omega_1 = \gamma \cdot B_1$ . A spinek tehát elfordulnak, így lesz  $B_0$  térre merőleges komponensük, amit detektálni tudunk. Mivel a gerjesztő  $B_1$  tér frekvenciája megegyezik a Larmor-frekvenciával, az atommagok esetén a rádiófrekvenciás tartományba esik, így a gerjesztést rádiófrekvenciás gerjesztésnek nevezik. ESR esetén a gerjesztő frekvencia mikrohullámú tartományba esik a szokásos mágneses tereknél.

Számoljuk ki mekkora  $z$  irányból síkba való leforduláshoz mennyi ideig kell bekapcsolni a gerjesztő teret!

$$\Delta\Theta = \gamma \cdot B_1 \cdot \tau \quad (2.1.5)$$

A gerjesztő teret impulzusként adjuk hozzá az eredeti  $B_0$  térhez. Ezért mondhatjuk, hogy az NMR berendezés impulzus üzemmódban működik. Az egyes pulzusokat a  $\Delta\Theta$  szöggel vagy térbeli iránnyal  $(x, y, x', y')$  szokás jellemezni. Például a síkba való lefordatást  $90^\circ$ -os, más néven  $\frac{\pi}{2}$ -es pulzusnak nevezzük.

Eddig olyan esetet tekintettünk, mikor  $B_1$  tér pontosan Larmor-frekvenciával forgott körbe. Most tekintsünk meg mi történik ha a frekvencia eltér a Larmor-frekvenciától. Világos, hogy ekkor a gerjesztés nem tökéletes, hiszen a  $B_1$  tér forogni látszik a spinekhez képest, vagy az általa kifejtett forgatónyomaték nem állandó nagyságú és irányú. A spinek tehát nem fordulnak le teljesen a síkba.

A spinek – mint dipólusok - energiája mágneses térben

$$E = -\mathbf{d} \cdot \mathbf{B} \quad (2.1.6)$$

Látható, hogy a skaláris szorzatnak párhuzamos állás esetén lesz minimuma, vagyis ez lesz az egyensúlyi helyzet. Leforgatás esetén a spinek magasabb energiájú állapotba kerülnek. Mivel a mágneses térrel való gerjesztés csak egy szűk frekvenciatartományban valósulhat meg így ezt a jelenséget rezonanciának nevezzük.

Megjegyezzük, hogy a mérésnél általában nem teljesen pontosan sikerül a Larmor-frekvenciával forgó gerjesztő tér előállítás. Ezt okozhatja, hogy a Larmor-frekvenciát nem ismerjük teljesen pontosan az adott magra, a  $B_0$  tér inhomogenitása miatt a mintán belül változik a Larmor-frekvencia nagysága, vagy egyéb kémiai inhomogenitás lép fel.

A jel detektálása a heterodin mérés technika alapján működik. A detektálás lényege, hogy a szűk sávban mozgó jelet (intermediate frequency, IF) mixer segítségével összekeverik egy széles spektrumban hangolható lokál-oszcillátor (LO) jelével, a mixer kimenetén pedig rádiófrekvenciás (RF) jel jelenik meg. Az adó ezt a jelet továbbítja a vevőnek, aki a bejövő RF jelet a megfelelő LO jellel összekeverve újra előáll az eredeti IF jel. Az NMR tehát lényegében egy adó-vevő készülék, amely a minta kis energiás válaszát detektálja a nagyenergiás impulzusra.

## 2.2 NMR alapú képalkotás

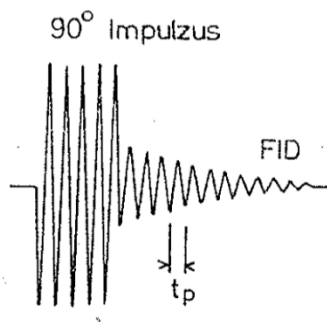
A képalkotás a korábban említett impulzusszekvenciákkal történik. Ezek lényegében egyfajta térképet rajzolnak a tér bejárásához, és a felvett adatokat később matematikai transzformációk sorozatával alakítjuk vissza valós képpé. A képalkotás során a minta spinsűrűségét mérjük egy adott irányban, síkban, vagy térrészben. A folyamat megértéséhez tekintsük át a különböző pulzusok és pulzusszekvenciák működését!

### 2.3.1 1D pulzusszekvenciák

#### a) Szabadprecessziós lecsengés

A FID a legegyszerűbb pulzusszekvencia. Egyetlen  $\frac{\pi}{2}$ -es pulzusból áll, amit exponenciális relaxáció követ. A síkba való leforgatás – (gerjesztés) – természetesen csak akkor lesz tökéletes, ha a gerjesztő frekvencia megegyezik a Larmor-frekvenciával. A jel lecsengése is csak ebben az esetben lesz exponenciális. A mérés során általában oszcilláló jelet kapunk, amely exponenciális burkolójú. A Bloch-egyenletekben az  $x$ - $y$  síkban történő relaxáció ideje  $T_2$  azonban ez a mintában lévő momentumok fázishelyes összege. Ezenkívül a  $B_0$  tér sosem tökéletesen homogén, így mintán belül kicsit eltérő lesz a Larmor-frekvencia. Emiatt dekoherencia alakul ki és a jel idővel lecsökken, mivel a különböző fázisú komponensek kioltják egymást. A tér inhomogenitásából adódó  $T_2^*$  relaxáció

idővel szokás jellemezni.



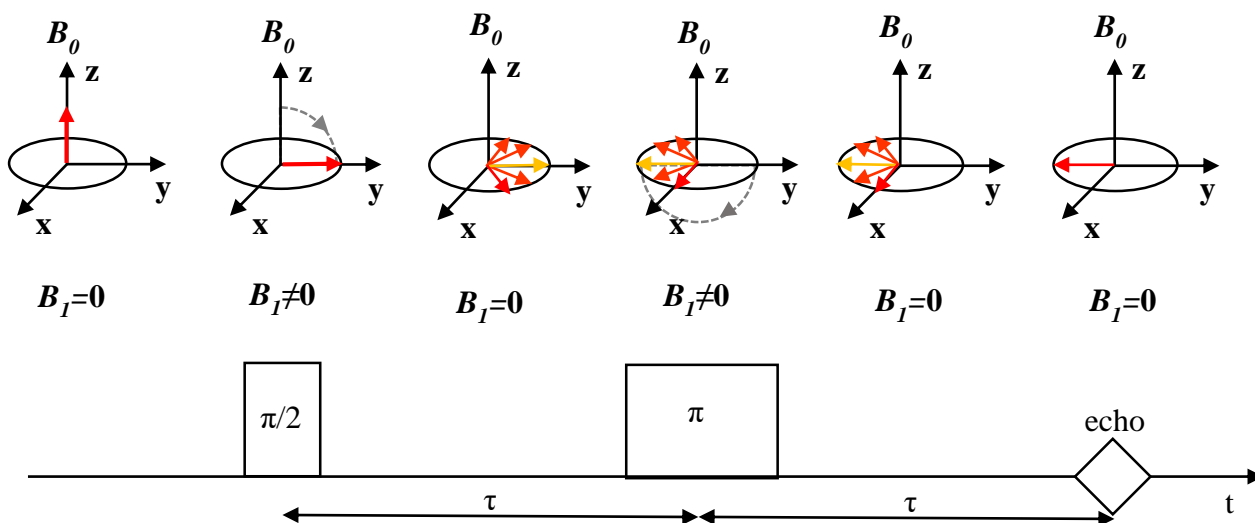
4. ábra FID ábrázolása [3]

Az egyes pulzusok kiadása után célszerű  $10 \cdot T_1$  időt várni, hogy a spinek teljesen relaxáljanak, így a következő impulzus kiadásánál úgy vehetjük, hogy a spinek alapállapotban vannak.

#### b) Spin-echo

A spin-echo szekvenciát a tér inhomogenitás miatt kialakuló dekoherencia és a berendezés holt-idéjének kiküszöbölésére tervezték. Az első  $\frac{\pi}{2}$  pulzus után a mágneses tér inhomogenitása miatt lesznek lassabban és gyorsabban relaxáló spinek. Egy következő  $\pi$  pulzus segítségével tükrözzük az időt. Ezt képzeljük, úgy mintha egy futóversenyen egyszer csak felcserélik a start és a cél helyét. Vagyis a leggyorsabb futók a sor végére a leglassabbak a sor elejére kerülnek. A célban pedig egyszerre találkoznak. Amikor a spinek tehát újra egy irányba állnak akkor megjelenik a spin-echo nevű jel.

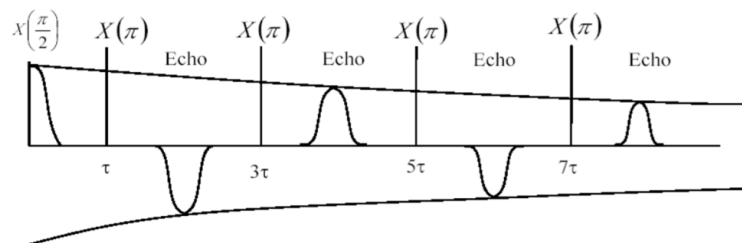
Az ábrán a spinek sebességét színkóddal jeleztem (piros – gyors, sárga-lassú)



5. ábra Spin echo szekvencia szemléltetése

## c) Impulzus szekvencia

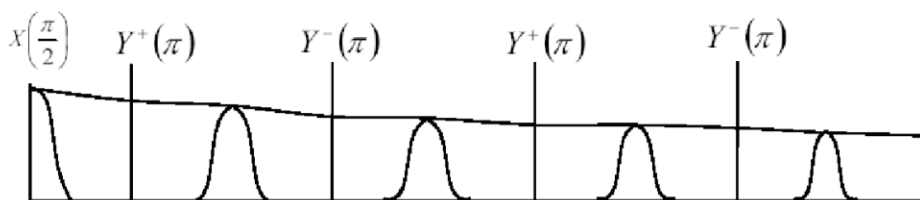
A Carr-Purcell szekvencia lényege, hogy segítségével  $T_2$  idő is mérhetővé válik. A kezdeti  $\frac{\pi}{2}$  pulzus után felváltva adunk irányú  $\pi$  pulzusokat melynek eredménye az  $y'$  és  $-y'$  irányokban váltakozva jelentkező echo-k lesznek. Az echo-k nagyságának burkolója  $T_2$  lecsengésű exponenciális. Ha a  $\pi$  pulzushossz nem tökéletesen  $180^\circ$ -ot forgat a spineken, akkor a fázishibák összeadódnak és a mérési eredmények valótlanok lesznek.



6. ábra [5]

## d) CPMG pulzus-szekvencia

A Carr-Purcell-Meiboom-Gill pulzus-sorozat az előbb említett fázishibákat hivatott kiküszöbölni. Az első X irányú  $\frac{\pi}{2}$ -t követően a  $\pi$  pulzusokat felváltva  $Y$  és  $-Y$  irányba adjuk. Ebben az esetben csak  $y$  irányban jelennek meg spin echok, amelyről beláthat, hogy kijavítja a fázishibákat.

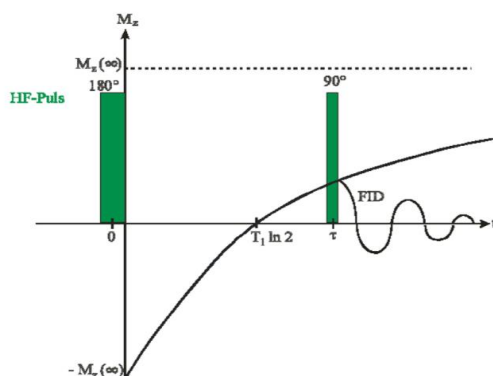


7. ábra

## e) Inverziós felépülés

Segítségével spin-rács idő ( $T_1$ ) mérése lehetséges. Az első gerjesztő pulzus ebben az esetben egy  $\pi$  pulzus, amit  $\tau$  idő múlva egy  $\frac{\pi}{2}$  pulzus követ.

A  $\pi$  pulzus után a spinek negatív irányba állnak, majd  $T_1$  idő elteltével átfordulnak pozitív irányba. A  $\frac{\pi}{2}$  pulzust egy pozitív irányú FID követi.



8. ábra

#### f) Fázisciklus

A fázisciklus – angolul phase cycling - pulzus-sorozat a gép mérési hibáját és torzításait – holtidő, offszet, asszimetriák - javítja. A módszer lényege, hogy egymás után több sorozat FID-et veszünk fel, egymás után + majd – irányba. A sorozat összegzése során a fázishibák kioltják egymást az eredmény végül a spin-echo lesz, hibáktól mentesen.

### 2.3.2 1D képképzés

A képképzés során a minta spinsűrűségét mérjük egy adott irányban, síkban, vagy térrészben. Hogy kijelöljük a mérés irányát gradiens

A mintában a kontrasztot az egyes részek eltérő relaxációs ideje okozza. Épp ezért az egyes pulzusok között nem szokás megvárni a  $10 \cdot T_1$  hosszú időt, így a minta egyes részein eltérő – kémiai kölcsönhatások, tér inhomogenitások miatt – relaxációs idők beleszólnak a kontrasztba. Az alábbi képlet megadja, hogy ismételt spin echo szekvenciáknál az ismétlési idő ( $T_R$ ) és az echo idő ( $T_E$ ) hogy módosítják az echo nagyságát (a mágneses momentum transzverzális komponensének nagysága) a sokadik szekvenciában.

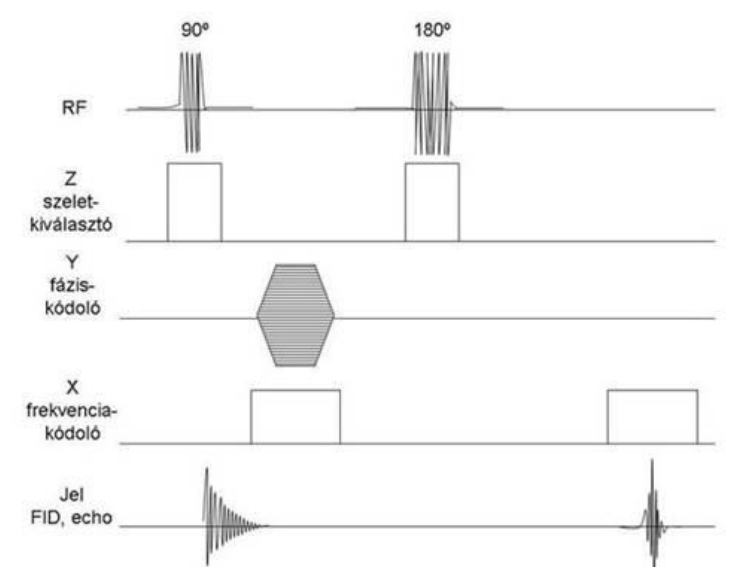
$$M_{\perp}(nT_E) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}\right) e^{-\frac{T_E}{T_2}} \quad (2.3.2.1)$$

A képképzés során megkülönböztetünk  $T_1$ ,  $T_2$  illetve protonszűrűség súlyozott képeket. Az alábbi táblázat összefoglalja,  $T_R$  és  $T_E$  paramétertől függően milyen kép készül.

	Feltétel
$T_1$ súlyozás	$T_R \approx T_1$ és $T_E \ll T_2$
$T_2$ súlyozás	$T_R \ll T_1$ és $T_E \approx T_2$
protonsűrűség súlyozás	$T_R \gg T_1$ és $T_E \ll T_2$

A képalkotás arra épül, hogy a spinek különböző nagyságú mágneses térben különböző frekvenciával precesszálnak. Ez a jelenség a tér inhomogenitásából fakad, amit eddig igyekeztünk elkerülni. Azonban ezt a jelenséget most kihasználjuk (ismert inhomogenitást, vagyis gradiens teret feltételezve) a spinsűrűség térbeli értékének  $\rho_{spin}(\mathbf{r})$  meghatározásához. Lényegében a frekvenciában kódoljuk a térbeli helyet. Ezt a módszert frekvenciakódolásnak is nevezik.

Példaként nézzünk meg egy 1D képalkotó impulzus szekvenciát.



9. ábra 1D impulzusszekvencia diagrammja [10]

Tekintsük az alábbi esetet, amikor a mágneses tér egy  $z$  irányú komponensből is függ.

$$B(z) = B_0 + G_z \cdot z \quad (2.3.2.2)$$

Ahol  $G_z$  a tér  $z$  irányú gradiense. Ebben az esetben a Larmor-frekvencia helyfüggő lesz.

$$\omega(z) = \gamma B(z) = \gamma B_0 + \gamma G_z \cdot z \quad (2.3.2.3)$$

Ismerve, hogy az adott frekvenciájú komponensből mennyi van a mintában megkapjuk az adott helyen lévő spinsűrűséget. A közvetlenül mérhető mennyiség (a jel: signal (S)) a transzverzális mágneszettség időderiváltja:

$$S \sim \frac{dM_{\perp}}{dt} \simeq \omega_0 M_{\perp 0} e^{-\frac{t}{T_2}} \sin(\omega_0 t + \varphi) \quad (2.3.2.4)$$

Olyan mérési elrendezést választva, amelyben nemcsak a mágnesezettség nagysága, hanem annak fázisa is meghatározható a felírás az alábbiak szerint módosul:

$$S \sim \omega_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \int M_{\perp}(\vec{r}, t = 0) e^{i(\omega_0 t + \varphi(\vec{r}, t))} d^3 r \quad (2.3.2.5)$$

A helytől független paramétereket egy új változóba az effektív spin sűrűsége összevonva az alábbi képletet kapjuk a mérhető jelre:

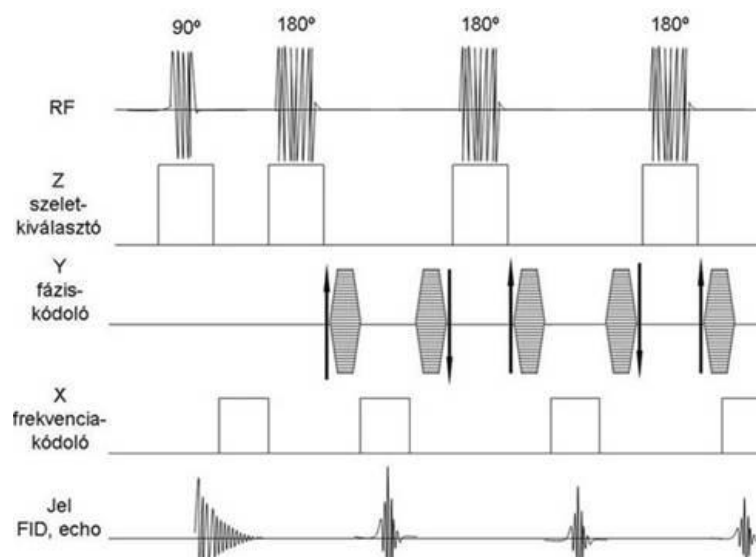
$$S(t) = \int \rho(\vec{r}) e^{i\varphi(\vec{r}, t)} d^3 r \quad (2.3.2.6)$$

Ez a képlet már tartalmazza a mérőberendezés érzékenységére, a minta mágnesezettségére és rezonancia frekvenciájára vonatkozó adatokat.

### 2.3.3 Többdimenziós impulzusszekvenciák

A 3D pulzusszekvenciák lényegében 1D pulzusok sokszori ismétlődéséből állnak elő. A tervezés során fontos, hogy a szeletkiválasztást és a tér bejárásának módját erőforrás kímélően válasszuk meg.

Az alábbi 2D Turbo Spin Echo (TSE) szekvencia jó példa arra, hogyan lehet képet alkotni 2D mintákról.



10. ábra 2D TSE szekvencia [10]

A képalkotáshoz szükséges szelet-oszlop-sor kiválasztást 3 különböző gradiens végzi. A koordináta információk ezek segítségével tehát adottak. A képalkotáshoz szükséges  $\rho(\vec{r})$  (spinsűrűség adott helyen) információt a spin-echo-k tartalmazzák. A valós kép helyreállításához a kapott adatsorokat megfelelő sorrendbe mátrixba helyezik, majd 2D Fourier-transzformációt végeznek rajta.

### 2.3.4 Többdimenziós képalkotás

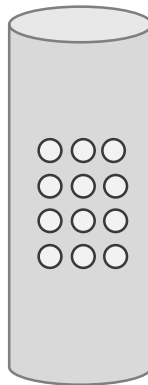
Egydimenziós képalkotás során a mintának csak egy megadott irányú metszetét láttuk, a másik két irány összeintegrálódik, így lényegében a mért spin sűrűség Radon-transzformáltjának választott irányú komponensét kapjuk meg. [3] (Radon-transzformációról bővebben a 3. fejezetben)

Több dimenziós képalkotásnál a képet megfelelő dimenziójú Fourier-transzformálással kapjuk meg.

## 3. Eredmények

### 3.1 MRI

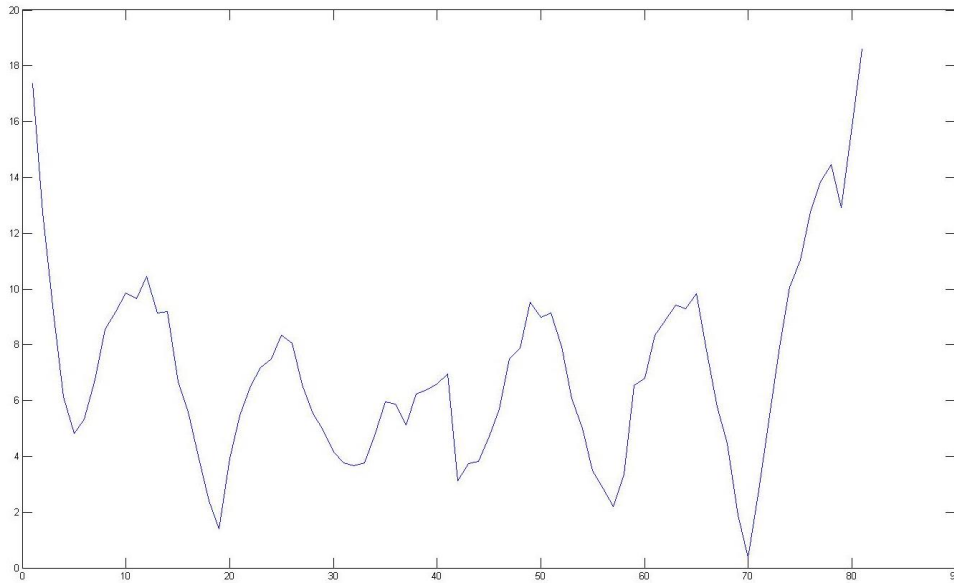
2015 tavaszán készült el Iván Dávid munkájának köszönhetően az MSc orvosi fizika szakirány laborgyakorlatához az MRI mérőfej. Ennek segítségével a hallgatók megismerkedhetnek a mágneses rezonancia képalkotás alapjaival. A mérőfej tesztelésében magam is részt vettem, az alábbi képek a teszt során készültek. A teszt során teflonból készült fantomot használtam, melynek oldalán összesen 12 darab egyenként 3-4 mm mély furat helyezkedett el.



*11. ábra Lyukas fantom vázlat*

A furatba vizet injektáltam. A víz protontartalma miatt kiváló NMR jelet ad. Először 1D képet készítettem a z irány mentén. Az ábrán a csúcsok a nagy spin sűrűséget jelzik, vagyis a vízzel telt lyukak helyét.

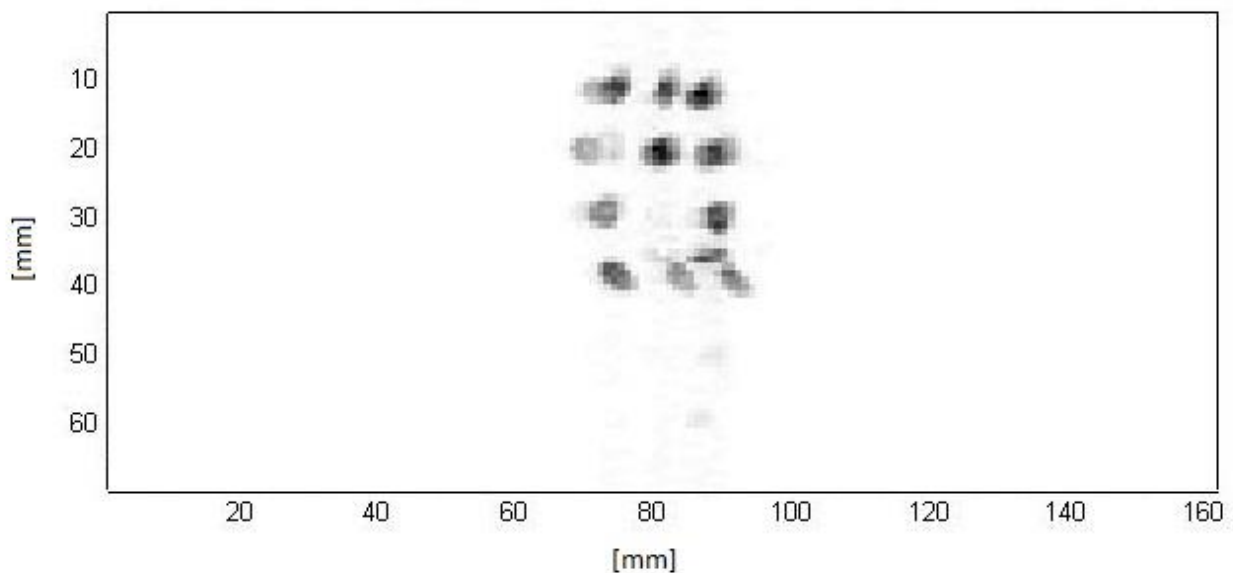




12. ábra 1D felvétel a lyukas fantomról

Összevetve a kapott képen a csúcsok közötti távolságot a fantom üregei közötti távolsággal megkapjuk a műszer felbontását adott gradiens erősség mellett.

A 2D képalkotás során több metszetet veszünk fel egymás után, amelyeket egy mátrixba téve, alkalmazva a Fourier-transzformációt előáll a valós kép. Az alkalmazott pulzus szekvencia a fentebb tárgyalt 2D TSE. Az elkészült 2D kép a fantomról  $z$ - $y$  síkban.

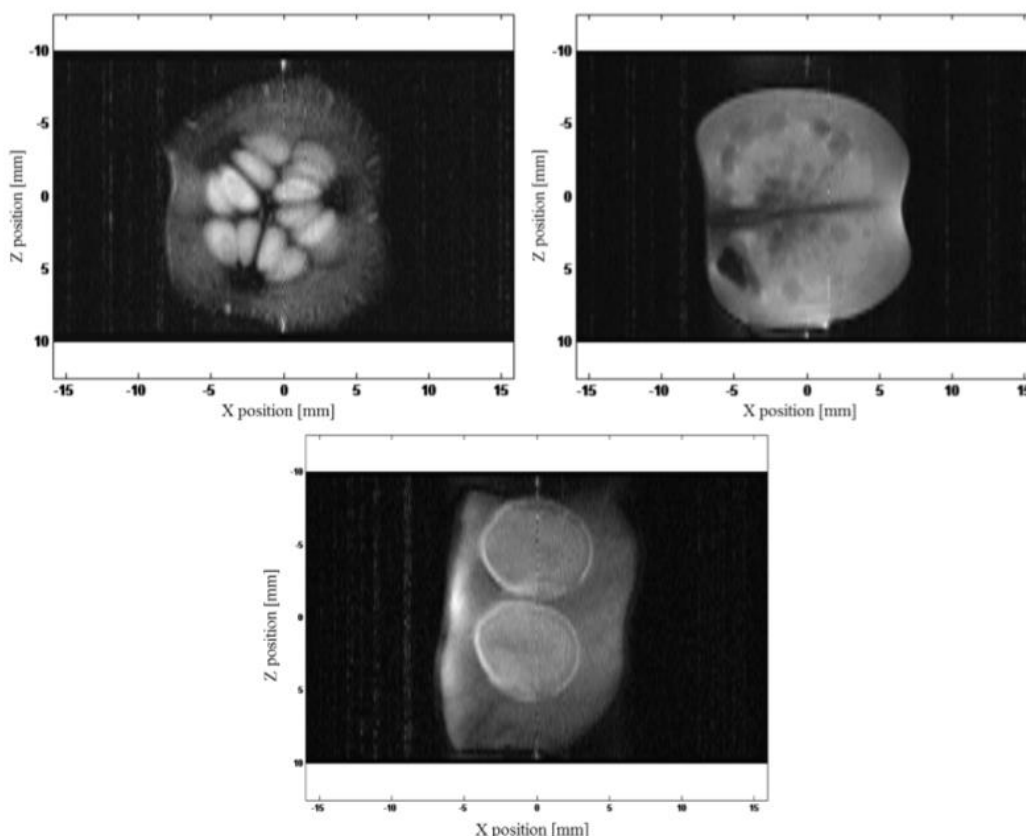


13. ábra 2D kép lyukas fantomról

Látható, hogy a pontok egyes helyeken elmosódottnak látszanak. Bár a fantom szélén a lyukakat cellux-szal leragasztottam, előfordulhatott, hogy a víz mégis kicsit kifolyt. Ennek köszönhető, hogy

az alsó 6 üreg elmosódottan látszik. Megfigyelhető továbbá az is, hogy az egyes üregek nem azonos intenzitásúak a képen. Mivel a lyukak átmérője nagyjából 2-3 mm így a víz befecskendezése nem volt könnyű feladat. A leg gondosabb előkészítés mellett is ragadhat levegő buborék a csepp alá, ami összességében kisebb intenzitást eredményez a képen.

Az alábbi 2D képekkel szeretném szemléltetni az MRI mérőfej jó képalkotási képességét.



14. ábra 2D felvételek zöldség mintákról [11]

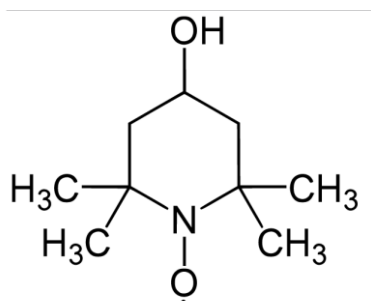
### 3.2 Elektronspin-rezonancia képalkotás - EPRI

Nyáron gyakorlatomat Lasuane-ban töltöttem az EPFL-en. Dr. Matus Péter és Dr. Andrzej Sienkiewicz vezetésével EPR-en alapuló képalkotást végeztem különböző biológiai mintákon. Az EPR berendezés kezdetben valamilyen meghibásodás miatt nem tudott képet alkotni a biológiai mintákról. Szerencsére ez a probléma a gyakorlat végére megoldódott, addig azonban különböző fantomokon futtattunk ellenőrző méréseket.

Az EPI nehézsége, hogy míg az MRI során atommagok, addig az ESR alapú képalkotás során párosítatlan elektronok adják a jelet. Az MRI képalkotás során hagyományosan a proton sűrűséget térképezik fel az egyes szövetekben. A kép kontrasztját az adja, hogy a kémiai környezet az egyes

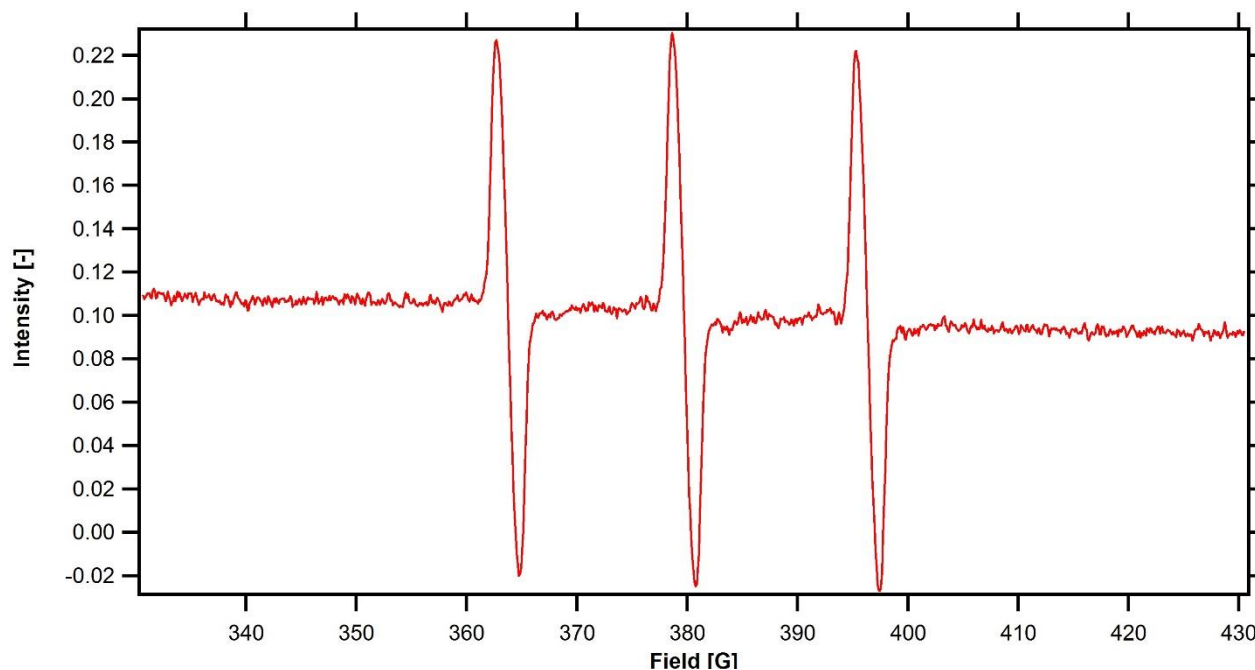
szövetekben más így a relaxációs idők is megváltoznak. Az EPRI-hoz szükséges jelet párosítatlan elektronok adják, amik például szabad gyökök és komplexek esetén fordulnak elő. Míg az élő szervezetekben a víz – és benne az NMR jelet adó proton – mindenhol előfordul, addig a párosítatlan elektronnal rendelkező molekulák alig-alig. Vagyis az elektronspin-rezonancián alapuló képalkotás komoly nehézségekbe ütközik. Ezen probléma feloldására különböző spin-nyomjelzőket, melyek nagy ESR jelet szolgáltatnak.

Az egyik ilyen, általunk is használt, anyag a *4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl*, más néven TEMPOL. Általában katalizátornak vagy oxidáló szernek használják. Ahogy az alábbi ábrán is látszik, a TEMPOL molekulában lévő oxigénhez kapcsolódik egy szabad gyök, amely az ESR jelet adja.



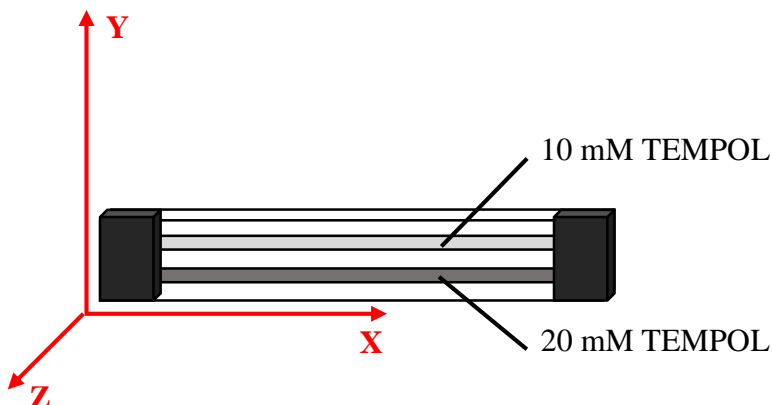
15. ábra TEMPOL molekula szerkezeti képlete

A TEMPOL EPR jelében hármas felhasadást látunk, mivel az  $\frac{1}{2}$  spinű elektron kölcsönhat az 1 spinű  $^{14}\text{N}$  maggal. (Az  $^{16}\text{O}$  mag 0 spinű ezért vele nem tud kölcsönhatni. )



16. ábra 10  $\mu\text{M}$  TEMPOL EPR jele

A fantomokkal végzett kísérleteink közül kiemelném a dupla kapilláris fantommal végzett méréseinket. Az egyik kapilláris 10mM koncentrációjú TEMPOL-t, a másikba 20mM koncentrációjú TEMPOL-t tartalmazott. A minták a műszer koordináta rendszerében a 17. ábrán látható módon helyezkedett el.



17. ábra minta elhelyezkedése a mérőberendezés koordináta rendszerében

A készített képek bemutatása előtt tekintsük át az EPR alapú képalkotás lényegét!

### 3.2.1 Képalkotás EPR módszerrel

Az EPR alapú képalkotás jelentősen különbözik az NMR alapútól, elsősorban azért mert a relaxációs idők 5-6 nagyságrenddel rövidebbek. Ez jelentősen megnehezíti az impulzus üzemű gradiensek alkalmazását. A spinek helyének kódolásához állandó nagyságú gradiens teret használnak, melyet a sík egy pontja körül körbeforgatnak. A képek helyreállítását szűrt visszavetítéssel – angolul *filtered backprojection* nevű eljárással - végzik, melynek alapja a Radon-transzformáció.

2D Radon inverziós formula:

$$(3.2.1.1) \quad f(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_0^\pi \int_{-\infty}^{\infty} |r| e^{irx\omega} \mathfrak{F}(Rf)_t[r\omega] dr d\theta$$

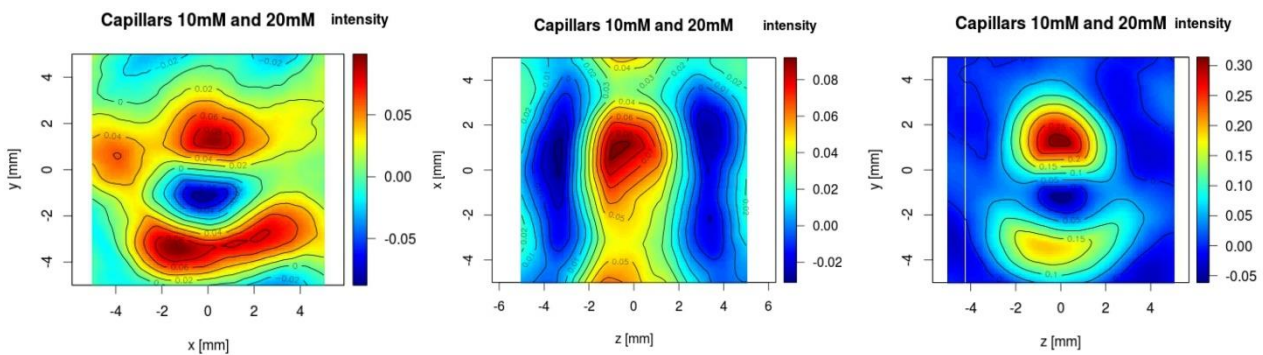
Radon-tétel alapján kimondható, hogy ha ismerjük egy eloszlás végtelen sok vetületi képét, akkor az eloszlás előállítható az inverz transzformációjával. A valóságban természetesen sosem fog végtelen sok vetület a rendelkezésünkre állni, ezért az eloszlás zajjal terhelt lesz, amit különböző szűrők segítségével csökkenthetünk.

A szűrt visszavetítés első lépésében vesszük a szinogrammot (mért adatsor) és minden egyes  $\theta$  szögre elvégezzük a két lépésből álló szűrési folyamatot. Először minden projekcióra (sorra) elvégezzük a Fourier transzformációt, majd a kapott amplitúdó spektrumot beszorozzuk  $|r|$ -rel. ( $|r|$  szűrő) Ennek inverz Fourier-transzformáltja lesz a szűrt spektrum. Ez a módszer lényegében egy felül-áteresztő alul-vágó szűrő, amely a nagyfrekvenciás komponenseket és sajnos a zajt is erősíti, a konstans

komponenseket pedig eltüntet. Megkaptuk a szűrt szinogrammot, amelyet  $\theta$  szögre kiintegrálva visszkapjuk az eredeti eloszlást.

A gyakorlatban a Fourier-térben való szűrés mellett konvolúciót is alkalmaztunk, hogy a spektrális sajátosságokat kiszűrjük. Ehhez először felvettünk egy referenciát a mintáról, majd a 2D képalkotás során kapott jelet konvolváltuk vele.

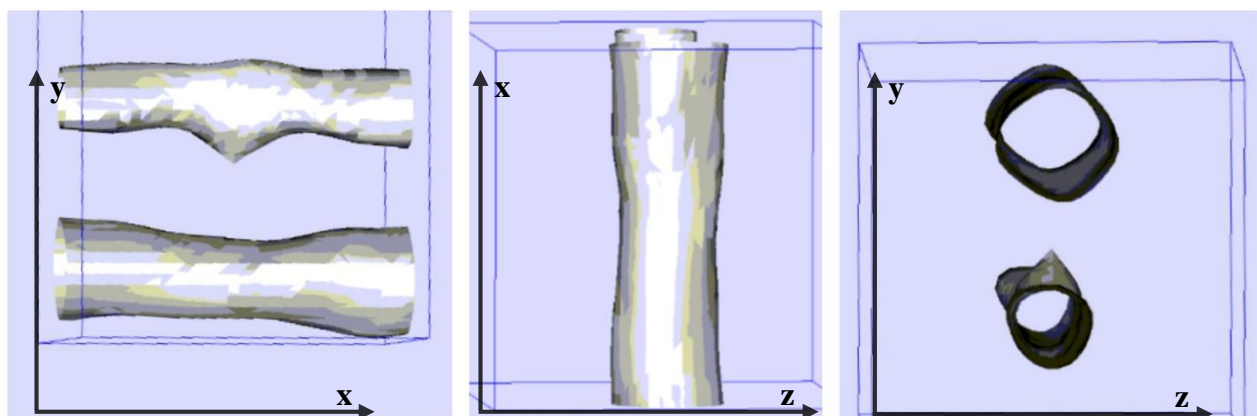
Most, hogy áttekintettük a képalkotás elméleti részét térjünk vissza a dupla kapilláris fantomon való képalkotásra. Az alábbi 2D képeket 6 G/cm gradiens térrel vettük fel.



18. ábra 2D metszetek a kapilláris mintáról

A képeken jól elkülönül a két kapilláris, a  $z$ - $y$  metszeten pedig az intenzitáskülönbség alapján következtetni lehet a koncentráció különbségre is. Mivel a 2D képek a korábbiakhoz képest biztatóak voltak, így megpróbálkoztunk a 3D képalkotással is.

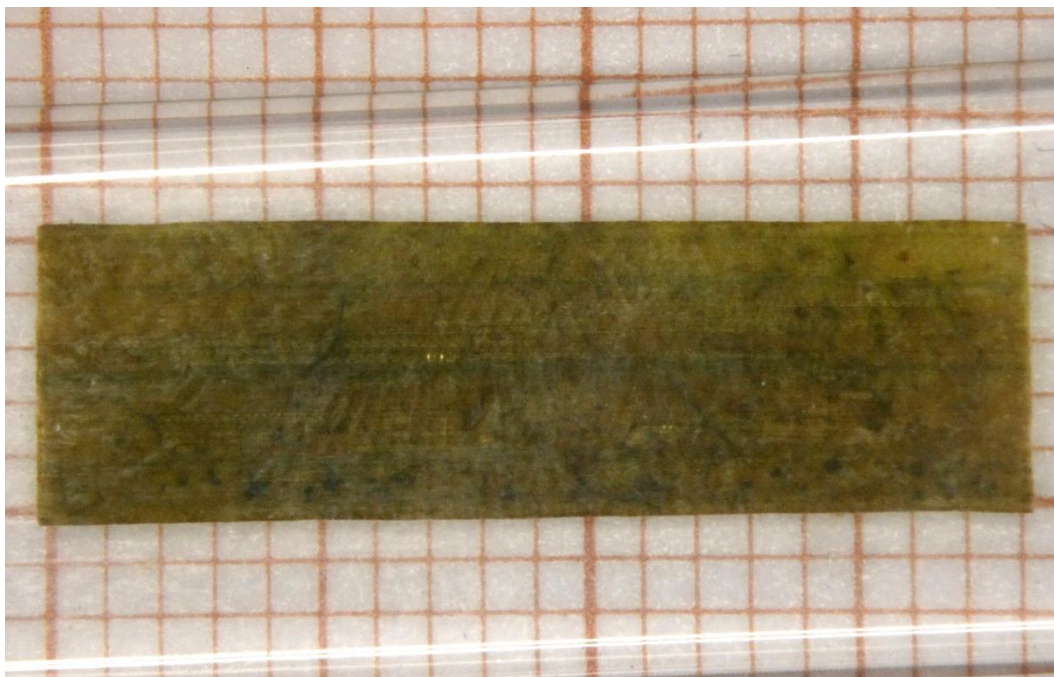
A szelekció kiválasztás egy második gradiens bekapcsolásával történik. Az alábbi képek a kapilláris fantomról készültek. A beépített program, ami visszaállította a 3D képet érdekes módon az intenzitásbeli különbségeket a kapillárisok átmérőjével érzékeltette. A magasabb koncentrációjú oldatot tartalmazó kapilláris átmérője vastagabbnak tűnik a képeken.



19. ábra 3D kép a kapilláris mintáról

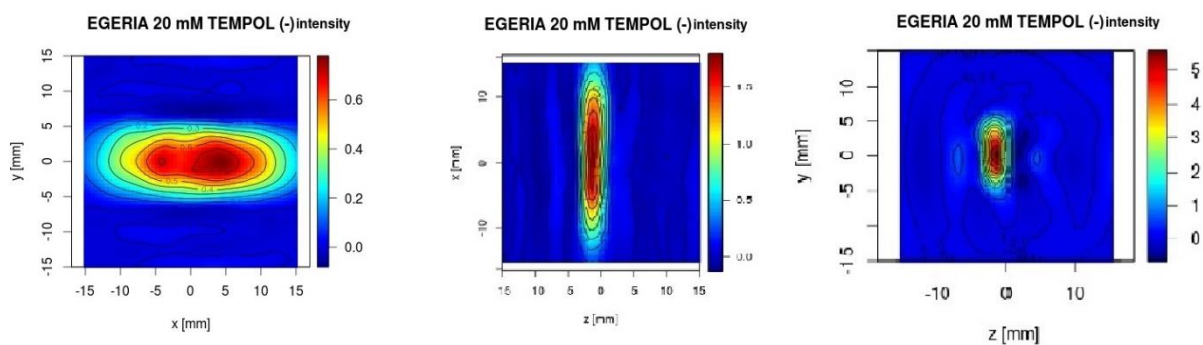


Mivel a kapilláris fantomon ilyen jó eredménnyel lehetett képet alkotni próbát tettünk egy biológiai mintával is. A képalkotás nehézsége itt abban rejlik, hogy a vizsgált növényi levél önmagában semmilyen ESR jelet nem ad. Ezért a levéldarabot egy napig 20 mM koncentrációjú TEMPOL oldatba áztattunk, hogy eléggé megszívja magát ahhoz, hogy a spin-nyomjelző a minta egészében szétterjedjen.



20. ábra A vizsgált levél szelet (egeria densa)

A minta jelét figyelve arra jutottunk, hogy bár jóval gyengébb és zajosabb, mint a fantomé, azonban képalkotásra – kisebb gradienssel – alkalmas. A kisebb gradiens azért jobb választás mert a nagy gradiens a mérési időt jelentősen megnöveli, a jel/zaj arányt (signal to noise ratio : SNR) pedig lecsökkenti. (Kisebb gradiens mellett természetesen a felbontás csökken) A 21. ábrán a levélről készült 2D felvételeket mutatom be.

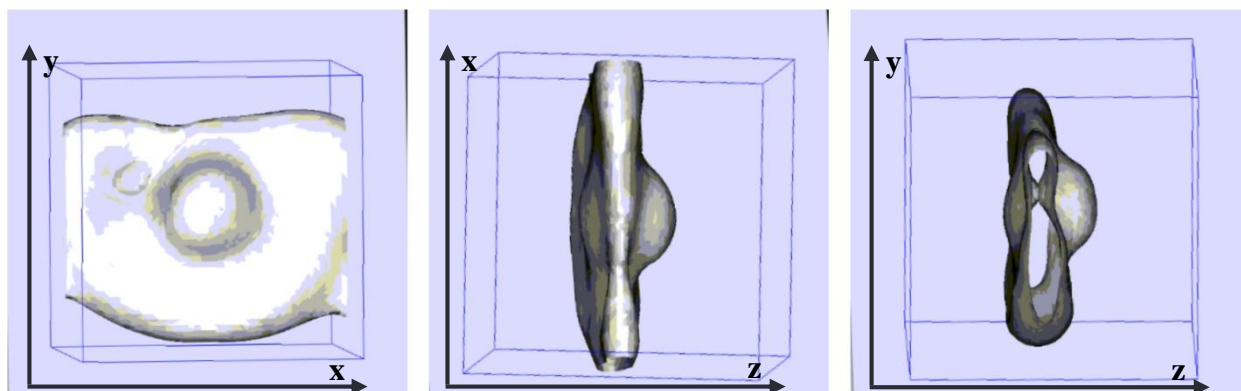


21. ábra levél metszetek x-y, z-x és z-y síkban

Az egyes képek alatti skála mm beosztású. Összevetve a levél valós méreteivel a ~20 mm hosszúság

és 8 mm vastagság reálisnak mondható, tekintve hogy a levélminta vízben ázva került megvizsgálásra. Így a TEMPOL a hosszú mérés alatt kicsit kiázhatott, így kerülhetett az őt körülvevő vízbe, amely elmosta a kontúrokat. Nem beszélve arról, hogy a kisebb gradiens miatt a felbontóképesség nagyban romlott.

Tekintsük ezek után a 3D képalkotás eredményeit.



22. ábra 3D kép a vizsgált levélmintáról

Ahogy látható a minta közepén nagy púpként jelentkezik a Radon-transzformáció mellékterméke. A teret ugyebár egy megadott origó körül körbeforogva térképeztük fel. A „felderítő” egyenesek az origóban metszették egymást így a jel ott mesterségesen nagyobb, mint a minta többi részén. (A 19. ábra harmadik képén üregesnek látjuk a mintát. A valóságban természetesen a levél tömör volt, a 3D plotot előállító grafikus program készített drótváz szerű alakzatot.)

### 3.3 A két technika összehasonlítása

Mint láttuk, az MR és az EPRI között jelentős a különbség, mind a képalkotás mechanizmusa mind az alkalmazások között. Az alábbi táblázat segítségével egyszerűen és gyorsan összehasonlíthatjuk a két módszert.

	<b>MRI</b>	<b>EPRI</b>
Mágneses tér 300 MHz-nél	7 T	10 mT
RF pulzus hossza	$\mu s$ -ms	10-100 ns*
3 MHz FID válaszideje	ms-s	ns- $\mu s$ *
Endogén változók	víz (protonok)	-
Exogén változók	nem kezelhető	nitroxid és trityl spinjelzők**
Mérhető koncentráció	>60M	~mM
Stabilitás ideje	stabil	~perces
Vonalszélesség	Hz-kHz	~MHz
Alkalmazás	orvosi diagnosztika	orvosi diagnosztika*** (kevésbé elterjedt)

1. táblázat [7]

Felmerülhet a kérdés, hogy az EPR alapú képalkotásnak milyen orvosi alkalmazásai lehetnek.

A tumorok tanulmányozása során fedezték fel, hogy a nitroxid spin nyomjelzők jóval szívesebben tartózkodnak a tumorok, mint az egészséges sejtek közelében. Ahogy ezeket a paramágneses molekulákat felveszi a sejt egyszerre kapunk információt a daganat és a szövetek mikrokörnyezetéről. Segítségével meghatározhatók olyan paraméterek, mint a vér parciális oxigén nyomása ( $pO_2$ ), pH értéke, hőmérséklete, tiol koncentráció (a tiolok aminosavak és enzimek alkotója), mikroviszkozitás és a sejt redox-állapota. Az EPRI tehát sejtszinten az MRI-t kiváltó módszer.

Dolgozatomban ismertettem a mágneses rezonancia spektroszkópia alapjait, majd az erre épülő képalkotó eljárások – MRI és EPRI – mechanizmusát. Az eddigi mérési eredményeket összehasonlítva kijelenthetjük, hogy az MRI és az EPRI egymást kiegészítő képalkotó eljárások, amelyek hasznosíthatóak az orvosi diagnosztikában.

\* Ha az EPRI impulzus üzemmódban működik.

\*\* szabad gyökök

\*\*\* kisállat és in vitro vizsgálatok



**Irodalomjegyzék**

- [1] Dr. Rohonczy János: *Az NMR spektroszkópia alapjai*
- [2] [https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear\\_magnetic\\_resonance](https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_magnetic_resonance)
- [3] Tompa Kálmán: *Magmágneses rezonancia spektroszkópia*
- [4] Kettinger Ádám, Simon Ferenc: *Mágneses rezonancia képalkotás (MRI) laborgyakorlat*
- [5] Karsa Anita, Simon Ferenc : *Magmágneses rezonancia laborgyakorlat*
- [6] Simon Ferenc, Halbritter András : *Spektrumanalízis heterodin mérés technikával*
- [7] Yan GuoPing, Peng Lei, Jiang ShuangQuan, Li Liang, Bottle Steven Eric : *Spin probes for electron paramagnetic resonance imaging*, Chinese Science Bulletin (2008)
- [8] Gage Redler, Eugene D. Barth, Kenneth S. Bauer, Jr., Joseph P.Y. Kao, Gerald M. Rosen, and Howard J. Halpern : *In Vivo Electron Paramagnetic Resonance Imaging of Differential Tumor Targeting Using cis-3,4-Di(Acetoxy methoxycarbonyl)-2,2,5,5- Tetramethyl-1-Pyrrolidinyloxy*, Magnetic Resonance in Medicine (2013)
- [9] <https://hu.wikipedia.org/wiki/Tiolok>
- [10] Berényi Ervin : *MR képalkotás*
- [11] Kettinger Ádám: (MSc diploma munka)