

DIPLOMAMUNKA

Szívciklus kapuzott diffúziós tenzor képalkotás

Dávid Szabolcs

Tanszéki Konzulens:

Dr. Légrády Dávid
egyetemi docens

BME NTI

Nukleáris Technika Tanszék

Témavezető:

Dr. Kozák Lajos Rudolf
egyetemi tanársegéd

Semmelweis Egyetem

MR Kutató Központ

Tartalom

1. Önállósági nyilatkozat	4
2. Rövidítések listája	5
3. Motiváció	6
4. Elméleti háttér	8
4.1. MRI vagy NMR	8
4.2. A mágneses rezonancia	9
4.3. Bloch-egyenletek	14
4.4. Képsíkok	20
4.5. Diffúzió alapú képalkotás	21
4.6. Klinikai Alkalmazás	26
4.7. DTI Korlátok	27
4.8. Pulse triggering	28
4.9. Lineáris terek	30
5. Célkitűzések	31
6. Módszerek	32
6.1. Alanyok	32
6.2. Akvizíciós paraméterek	33
6.3. Adatfeldolgozás	35
7. Eredmények	38
7.1. A triggerelés hatása	38
7.2. Bootstrap elemzés	41
8. Összefoglalás és további tervek	44
9. Mellékletek	45
10. Irodalomjegyzék	46
11. Köszönetnyilvánítás	49

1. Önállósági nyilatkozat

Alulírott Dávid Szabolcs kijelentem, hogy jelen értekezést önállóan készítettem, az abban foglaltak a hivatkozott forrásokon és szerzőkön kívül kizárólag saját munkám eredménye.

Dávid Szabolcs

Budapest, 2012. május 25.

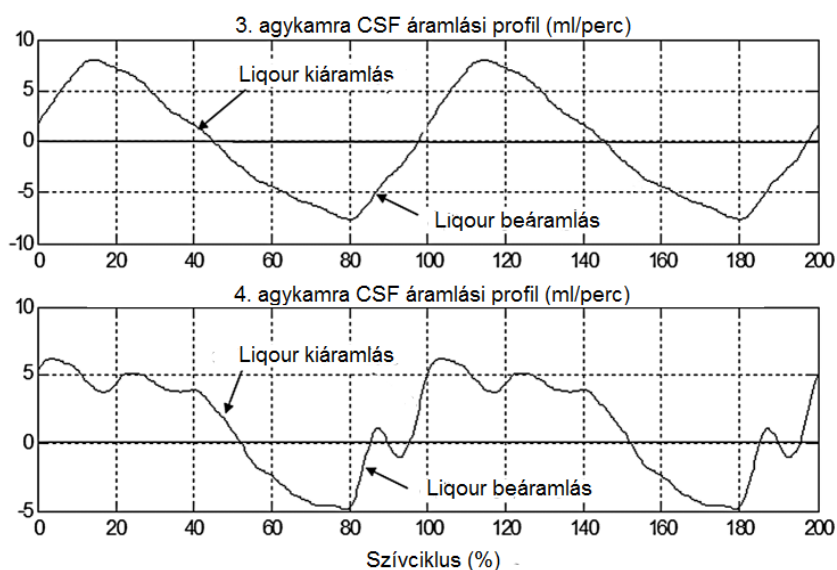
2. Rövidítések listája

- MRI: **M**agnetic **R**esonance **I**maging, mágneses rezonancia képalkotás
- DWI: **D**iffusion **W**eighted **I**maging, diffúzió súlyozott képalkotás
- DTI: **D**iffusion **T**ensor **I**maging, diffúziós tenzor képalkotás
- fMRI: **f**uncional **M**agnetic **R**esonance **I**maging, funkcionális mágneses rezonancia képalkotás
- EPI: **E**cho **P**lanar **I**maging
- ECG: **E**lectrocardiography, **e**lektrokardiográfia
- CSF: **C**erebral **S**pinal **F**luid avagy liquor, agy és gerincvelői folyadék
- NMR: **N**uclear **M**agnetic **R**esonance, magmágneses rezonancia
- FDA: U.S. Food and Drug Administration, Amerikai Egészségügyi Minisztérium
- ADC: **A**pparent **D**iffusion **C**oefficient, látszólagos diffúziós együttható
- FA: **F**ractional **A**nisotropy, frakcionális anizotrópia
- ESR: **E**lectron **S**pin **R**esonance, elektron spin rezonancia

3. Motiváció

A mágneses rezonancia képalkotás (MRI) az elmúlt évtizedben lezajlott fejlődése vezetett oda, hogy korunk vezető diagnosztikai eszközeként tartjuk számon mind anatómiai, mind klinikai értelemben vett funkcionális eredményű képalkotás tekintetében. Utóbbi módszerek egyike a diffúzió tenzor alapú MRI, amely során víz molekulákban lévő hidrogén atommagok mozgását követjük nyomom három dimenzióban. Ha a vizsgált szövet nagy mennyiségben tartalmaz közel szabályosan rendezett határfelületeket, mint például az agyi fehérállomány, amely közel teljes egészében idegrostokból áll. A fizikai korlátok miatt a diffúzió sebessége várható értékben nagyobb lesz a rost mentén, mint arra merőlegesen. Ezzel az elgondolással voxelről-voxelre feltérképezhető a vizsgált páciens axonállománya és megjeleníthetővé válik az idegrendszer rostszerkezete. A DTI első sikeres klinikai alkalmazása az akut agyi iszkémia (csökkent vérellátás) felderítése: az extracelluláris tér citotoxikus ödéma miatti beszűkülésével a lokális diffuzivitás csökken, ezt a szürkeállományban, akár kéreg vagy törzsdúcok, éppen olyan jól lehet látni köszönhetően a jó lágyszöveti kontrasztnak és a gyors képalkotásnak, mindezt in vivo és non invazív körülmények között [1].

Diplomamunkámban a DTI vizsgálatok során keletkező mozgás artifaktumok kiszűrésének egyik ígéretes módszerével a szív ciklushoz igazított képfelvétellel foglalkoztam. A mozgás eredetű hibákat forrása szerint két részre érdemes osztani: a merev elmozdulásokra-forgatásokra és a belső szervek normális működése okozta közel periodikus pulzációra. Az elsőnek említett hibák kiküszöbölhetőek egy rutinos (kísérleti) alannyal, elégséges fejrögzítéssel és gyors EPI szekvenciával [2], de persze az ez irányú kutatási témák is ígéretesek és szerteágazóak. Több tanulmány is foglalkozott már az agy kamrai liquorpulzáció mérésével, amelyek szerint az oldalsó kamrák mérete közel 1%-kal változik a szívverésnek köszönhetően [3]. A következő ábra egy egészséges felnőtt CSF áramlási viszonyait mutatja be:



1. ábra: Agykamrai liquor áramlás a szívciklus függvényében, a kiindulási pont az EKG görbe R pontja [3]

Az 1. ábra alapján a szívverés és a liquor pulzáció erős korrelációt mutat, a keltett nyomáshullámok okozta képhibák, általában jelkiesések, korrigálhatók EKG görbe R-hullámához időzítéssel, amely során mindig ugyan abban a fázisban történik az adatrögzítés. Szintén felnőtteken végzett tanulmányok szerint főleg az agy alsóbb rétegein (corpus callosum) érhető el javulás, viszont megnövekedett, akár kétszeres, vizsgálati idő mellett [4], [5]. Az utóbbi időben egyre fontosabb az újszülött kori és gyermekgyógyászati célú DTI vizsgálatok elvégzése, viszont a folyamatosan mozgó csecsemők megnehezítik a legegyszerűbb vizsgálatok elvégzését is. Egyúttal lehetőség nyílik megvizsgálni egyéb DTI-n alapuló eredmények (pl.: CSF hőmérséklet mérése) összehasonlítását, vajon a triggerelt jel alkalmazásával pontosabb következtetéseket vonhatunk le? A legújabb eredmények szerint csecsemőknél a teljes koponyán jelentős képminőség javulás érhető el sikeres EKG triggerelés esetén [6]. A téma mérés technikai fejlesztési potenciálján túl komoly klinikai hozadékkal is rendelkezik, mivel a pulzációs műtermékek okozta ADC eltérések bizonyos patológiás folyamatok ADC értékeit utánozhatják. [7]

A következő fejezetekben bemutatom a MRI fizikai alapjait, kitérek a DTI és az EKG trigger indokolta egyéb fizikai, műszaki megfontolásokra. Végül bemutatom a kapuzás hatását a felvételekre és a módszer megvalósíthatóságát éles klinikai környezetben.

4. Elméleti háttér

4.1. MRI vagy NMR

Az MRI-t elsősorban orvosi diagnosztikai eszköznek, míg az NMR-t spektroszkópai technikának tartjuk. Előbbi célja a nagy felbontású felvételek készítése az emberi testről, míg utóbbi molekulák alapvető fizikai, kémiai tulajdonágai felderítésében játszik fontos szerepet, miközben működésük szempontból közös a fizikai hátterük. Az élő szövet vizsgálhatósága érdekében néhány kikötést kell tenni: szobahőmérsékletű kísérletek; felső korlát a gradiens tér változására, amelyre az FDA 20 T/s-os ajánlást határoz meg [8]. Az ennél nagyobb változó mágneses tér már nagy valószínűséggel indukálhat áramot az idegszálakban. Részletes kifejtés nélkül a következő táblázat tartalmazza a dolgot szempontjából fontosabb időpontokat a MRI történetében.

Az elméleti, fizikai leírása során Nagy Kálmán: Mágneses rezonancia és klinikai alkalmazásai [9] c. tárgy előadására és ajánlott irodalmára E. Mark Haacke: Magnetic Resonance Imaging: Physical Principals and Sequence Design [10] c. könyvére támaszkodom.

1946	MR fizikai alapjai - Bloch és Purcell [11] [12]
1952	Nobel díj - Bloch és Purcell
1965	első DTI szekvencia - Stejskal és Tanner [13]
1973	Visszavetítéses MRI – Lauterbur [14]
1975	Fourier képalkotás – Ernst [15]
1977	EPI képalkotás – Mansfield [16]
1985	kisszögű gerjesztés (FLASH) – Frahm [17]
1986	Gradiens echo képalkotás
1991	Nobel díj - Ernst
2003	Nobel díj - Lauterbur és Mansfield

4.2. A mágneses rezonancia

A mágneses rezonancia képalkotás során a mágneses térben felhasadt energianívók közti átmenetek gerjesztése és relaxációja történik tér és időbeli kódolással. Ennek részletesebb kifejtéséhez nézzük meg, hogyan történik a nívók felhasadása és átmeneteik kialakulása. Tekintsünk egy r sugarú pályán, \mathbf{v} sebességgel mozgó ponttöltést, a momentum és perdület a következőképp írható fel:

$$\bar{\mu} = \frac{1}{2} \int \bar{r} \times \bar{j}(\bar{r}) d^3 \bar{r} = \frac{1}{2} \int \bar{r} \times (\bar{v}(\bar{r}) \cdot \delta(\bar{r})) d^3 \bar{r} = \frac{1}{2} q \bar{v} \bar{r} \quad (4.1)$$

$$I = \frac{1}{2} \int \bar{r} \times (\bar{v}(\bar{r}) \cdot \rho(\bar{r})) d^3 \bar{r} = m \bar{v} \bar{r} \quad (4.2)$$

Ahol: $\delta(\bar{r})$ a töltéssűrűséget, $\rho(\bar{r})$ tömegsűrűséget, $\bar{v}(\bar{r})$ pedig lokális sebességet jelöl. Mivel a mozgásban lévő összes részecske fajlagos töltése azonos, így (4.1) és (4.2) alapján kijelenthető, hogy a dipólus mágneses momentuma arányos az impulzusmomentumával, az arányossági tag az ún. giromágneses tényező.

$$\mu = \gamma \cdot I \rightarrow \gamma = \frac{q}{2 \cdot m} \quad (4.3)$$

Makroszkopikus rendszerekben, ahol töltés és tömegsűrűség nem állandó, nem igaz a fenti állítás, pl.: az Uránusz perdülete és mágneses momentuma $58,6^\circ$ -s szöget zár be. A kvantummechanika megszületésével tudjuk, hogy az elemi részecskék esetén az impulzus momentum a klasszikus felfogással szemben \hbar értékben kvantált, azaz:

$$I = n \cdot \hbar \quad (4.4)$$

Ekkor bevezethetjük, az elektronokra számított Bohr-magnetonnal analóg, mag magnetont:

$$\mu_n = \frac{e \cdot \hbar}{2 \cdot m_p} \approx 1000 \cdot \mu_B \approx 5,05 \cdot 10^{-27} \text{ Am}^2 \quad (4.5)$$

Ahol μ_n a mag magneton, m_p a proton tömege, \hbar a Planck-állandó, μ_B pedig a Bohr-magneton. A három nagyságrenddel kisebb tömeg miatt az elektronoknak mágneses momentuma sokkal nagyobb. Hétköznapi (pl.: hűtőmágnesek) mágnesek terei

mikroszkopikus mágnességből származnak, amelyek kivétel nélkül elektron momentumokból erednek. A korábban bevezetett klasszikus giromágneses faktort, mivel spinnel (saját impulzusmomentummal) rendelkező részecskékkel foglalkozunk, ki kell egészíteni a nukleuszra jellemző g-faktorral.

$$\gamma = \frac{g \cdot \mu_n}{\hbar} = \frac{q \cdot g}{2 \cdot m_p} \quad (4.6)$$

Néhány példa momentumokra:

$$\begin{aligned} {}^1\text{H} &= 2,793\mu_n \\ {}^{17}\text{O} &= -1,893\mu_n \end{aligned} \quad (4.7)$$

Ez protonra $42,58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$, azaz rádiófrekvenciás tartományban zajlanak a vizsgálatok. Látható,

hogy a magmomentum bevezetésével a nagyságrendet kijelöltük, de az előjelet nem. Az elektronokhoz hasonlóan az atommagok összetevői (neutronon és protonok) is páronként ellentétes spinnel rendeződnek héjukba, így a páros neutron-páros protonszámmal rendelkező magoknak nem mutatnak mágneses rezonancia jelenséget. Az alábbi táblázat néhány párosítatlan spinnel rendelkező elem izotóp gyakoriságát mutatja [18]:

Elem	Természetes előfordulás (%)
${}^1\text{H}$	99.985
${}^2\text{H}$	0.0125
${}^{14}\text{N}$	99.63
${}^{15}\text{N}$	0.37
${}^{23}\text{Na}$	100
${}^{31}\text{P}$	100

Mivel a „minta” elsősorban az emberi test, nézzük meg abban is az elemek előfordulását [19]:

Elem	Biológiai előfordulás (%)
H	0.63
Na	0.00041
P	0.0024
C	0.094
O	0.26
Ca	0.0022
N	0.015

A fentiek alapján érthető miért elsősorban hidrogén alapú az MRI képalkotás elsősorban.

Írjuk a momentumok mozgásegyenleteit:

$$\frac{d\bar{I}}{dt} = \bar{N} \quad (4.8)$$

$$\bar{N} = \bar{\mu} \times \bar{B}_o \quad (4.9)$$

Azaz a forgatónyomaték megegyezik a perdület időbeli változásával, továbbá a mágneses momentumokra a külső tér forgatónyomatékot fog gyakorolni. A klasszikusan felírható mozgásegyenletek átalakításával:

$$\frac{d\bar{\mu}}{dt} = \gamma \cdot \bar{\mu} \times \bar{B}_o \quad (4.10)$$

Ez a felírás analóg a gravitációs térben mozgó pörgettyűvel.

$$d\bar{\mu} = \gamma \cdot |\bar{\mu} \times \bar{B}_o| dt = \gamma \cdot \mu \cdot \bar{B}_o \cdot \sin \Theta dt \quad (4.11)$$

ahol

$$\omega = |\gamma \cdot B| \rightarrow \omega_L = -\gamma \cdot \bar{B}_o \quad (4.12)$$

Az impulzusnyomaték vektora a mágneses tér tengelye körül fog precesszálni, jellemzése a Larmor-frekvenciával szokás. A leírás egyszerűsítése végett írjuk fel a z tengely körül Ω szögsebességgel forgó rendszert, ahol ha $\omega_L = \Omega$, azaz ha a szögsebesség megegyezik a Larmor-frekvenciával akkor a forgó rendszerben a mágnesezettség áll, a \bar{B}_o tér helyett egy

ún. $\bar{B}_{eff} = \left(\bar{B}_o + \frac{\Omega}{\gamma} \right)$ effektív mágneses térrel számolunk:

$$\frac{d\bar{\mu}'}{dt} = \gamma \cdot \bar{\mu}' \times \left(\bar{B}_o + \frac{\Omega}{\gamma} \right) \quad (4.13)$$

A momentumokról térjünk át a mágnesezettségre:

$$\bar{M}(\bar{r}, t) = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \mu_i \quad (4.14)$$

Ahol V egy kicsi térfogatot jelöl, amelyen belül homogén a mágneses tér a leképzendőhöz képest, az itt lévő protonok végig azonos fázisban vannak.

A lineárisan polarizált gerjesztés nem gazdaságos a forgó rendszerben, így általános módszerré vált az MR készülékekben a cirkuláris polarizáció használata:

$$\overline{\mathbf{B}}_1^{\text{lin}} = b_1^{\text{lin}} \cdot \frac{1}{2} \cdot (\overline{e}_x \cdot (1 + \cos 2\omega t) + \overline{e}_y \cdot (\sin 2\omega t)) \rightarrow \langle \overline{\mathbf{B}}_1 \rangle = \frac{1}{2} b_1^{\text{lin}} \overline{e}_x \quad (4.15)$$

E szerint a lineárisan polarizált térnek csupán a fele fordítódik spin gerjesztésre. Az

időátlagot a $\langle f(t) \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T f(t) dt$ alapján definiáltam. Építhető olyan effektív

rádiófrekvenciás tér, amely amplitúdója megegyezik a forgó és a labor rendszerben is. A balra forgó cirkuláris RF tér 2 lineárisan polarizált, egymáshoz képest 90° fok fázis különbségben lévő tér összege:

$$\overline{\mathbf{B}}_1^{\text{cirk}} = b_1^{\text{cirk}} \cdot (\overline{e}_x \cdot \cos \omega t - \overline{e}_y \cdot \sin \omega t) \rightarrow \langle \overline{\mathbf{B}}_1 \rangle = b_1^{\text{cirk}} \overline{e}_x \quad (4.16)$$

4.13 és 4.16 alapján $\overline{B}_{\text{eff}}$ kifejtve:

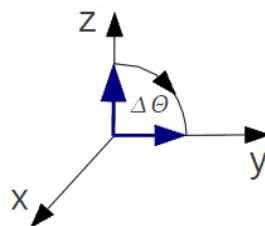
$$\overline{B}_{\text{eff}} = \frac{(\overline{e}_z (\omega_0 - \omega) + \overline{e}_x \omega_1)}{\gamma} \quad (4.17)$$

Ahol $\omega_0 = -\gamma \mathcal{B}_0$; ω a gerjesztő RF frekvenciája; ω_1 a RF térben megfelelő Larmor-frekvencia.

Az első 2 tag egyenlősége esetén ugyan azt kaptuk vissza, mint a nem forgó rendszerben, precesszió az RF tere körül. Ezért nevezzük a technikát (és mellette az NMR-t, ESR-t, azaz elektron spin rezonanciát, stb.) rezonancia módszereknek. Mivel az MRI-ben pulzus szekvenciákat használunk, nézzük meg a gerjesztés szögét:

$$\Delta\Theta = \gamma \mathcal{B}_1 \tau \quad (4.18)$$

Ennyire térítjük ki a momentumokat, ha τ ideig van bekapcsolva az RF gerjesztés. Szemléletesen:



2. ábra τ ideig történő Rf gerjesztés hatására történő momentum kibillenés

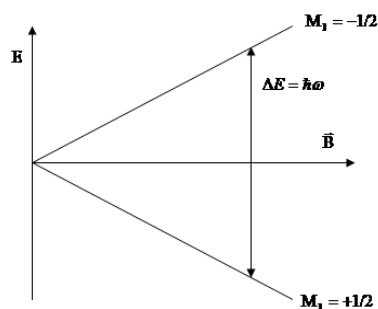
Ezek alapján a gerjesztés szöge folytonos, ellenben a spinek csak kvantáltan tudnak viselkedni. Mivel a hidrogénnek van mágneses momentuma külső mágneses térben az energiája függeni fog a momentuma irányától. Írjuk fel a részecske energiáját egyszerű közelítésben, ezt MRI esetén megtehetjük, de NMR-ben vagy ESR-ben az egyéb tagok is fontosak. A spinek várható értékben tudnak klasszikusan viselkedni, ha a sajátértékeik nem is, csak kvantáltan. A Hamilton operátor:

$$H = -\bar{\mu} \cdot \bar{B} = -\gamma \cdot \hbar \cdot \bar{I} \cdot \bar{B} \quad (4.19)$$

Tehát ha a nincs mágneses tér nincsenek különböző energiaállapotok sem. Ellenkező esetben degeneráció lép fel, ezt hívjuk Zeeman-felhasadásnak. Ha $\bar{B} \parallel z$, akkor a két lehetséges állapot között létrejött energiakülönbség nagysága:

$$E_m = -m\gamma\hbar B \rightarrow \Delta E = \gamma\hbar B = \hbar\omega \quad (4.20)$$

ahol $\gamma B = \omega$ frekvenciájú fotonokkal történik a gerjesztés. Az $\frac{1}{2}$ -es (mint amilyen a proton is) spinű részecskék a külső tér irányú perdület operátor z-komponense $I_z = m\hbar$, ahol $m = 2 \cdot J + 1$ lehetséges állást vehet fel. J az impulzusmomentum kvantálási egysége, az $I = \hbar \cdot J$ alapján. A mágneses momentum igyekszik befordulni a külső tér irányába, de a (legfeljebb egy előjeltől különböző irányú) részecske spinje a fentiek alapján csak adott irányba állhat be. A megkötés eredménye, hogy a spinek folyamatos és egyenletes körsebességgel körbejárnak egy kúp palástja mentén. A jelenséget precesszióknak hívjuk. E szerint csak akkor történik nívógerjesztés, ha a beérkező foton (rádió) frekvenciája (avagy energiája) egyenlő a Larmor frekvenciával (a nívók közti átmenettel). A magasabb energiaszinten véges élettartalmú, emisszió alkalmával a gerjesztéssel megegyező frekvenciájú foton távozik a rendszerből.



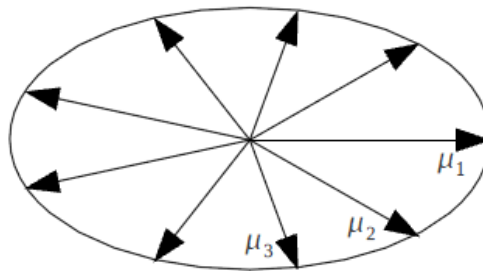
3. ábra A térfüggő Zeeman-effektus és az energia átmenet szemléltetése feles spinű részecske esetén.

4.3. Bloch-egyenletek

A rezonancia fizikai alapjai után nézzük meg, hogyan történik a képképzés. A mágneszettség vektor időfejlődése a következő egyenletek rendszerrel írható le:

$$\frac{d\bar{M}}{dt} = \gamma \cdot \bar{M} \times \bar{B} + \begin{pmatrix} -\frac{1}{T_2} M_x \\ -\frac{1}{T_2} M_y \\ \frac{M_0 - M_z}{T_1} \end{pmatrix} \quad (4.21)$$

Ezek az ún. Bloch-egyenletek. Nem egzakt levezetés eredményei: disszipatív tagok a környezettel való kölcsönhatás nettó végeredményét foglalják össze. A megjelenő karakterisztikus idők a longitudinális mágneszettség relaxációját jellemzik: T_1 , illetve a transzverzális vektor jellemezhető vele: T_2 . A T_1 a spin-rács kölcsönhatás eredménye, ekkor tényleges energiaközlés történik a külvilággal, míg a T_2 a spinek egymás közötti spin-spin kölcsönhatásból származó energiacsere írja le, energiavesztés nincs, csupán koherencia vesz el a momentumok között, utóbbi szemléltetése a következő ábrán látható:



4. ábra Koherencia veszteség

Tipikus T_1 és T_2 értékek 1 Tesla mellett:

Szövet	T_1 (msec)	T_2 (msec)
Szürke állomány	950	100
Fehér állomány	600	80
Zsír	250	60
Vér	1200	100
Agyvíz	4500	2200
Izom	900	50

A x-y komponenseket összevonhatjuk egyetlen komplex tényezőbe:

$$\overline{M}_\perp = \overline{M}_x + i \cdot \overline{M}_y \quad (4.22)$$

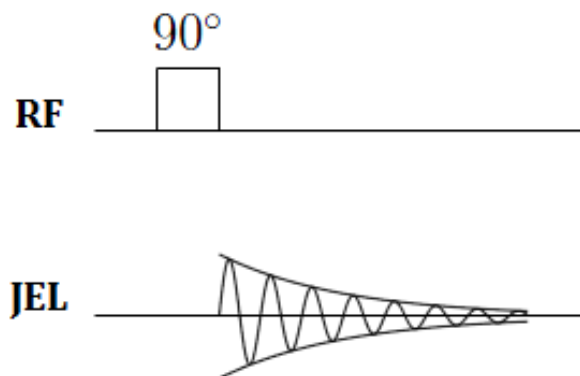
Innen:

$$\overline{M}_\perp = \overline{M}_\perp(0) \cdot e^{-t/T_2} \quad (4.23)$$

$$\overline{M}_z = \overline{M}_z(0) \cdot e^{-t/T_1} + \overline{M}_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (4.24)$$

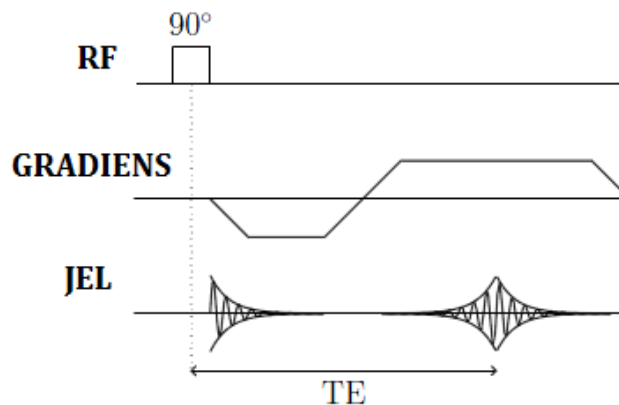
B_1 gerjesztés hiányában tehát a transzverzális komponensek lecsengenek, míg a longitudinális mágnesszettség visszaépül az egyensúlyi állapotba. Egy MRI vizsgálat a következőképp történik [18]: Helyezzük be a mintát (alanyt) a nagy állandó mágneses térbe, majd a rezonanciának megfelelő Larmor-frekvenciájú elektromágneses sugárzást adjunk le, egészen addig, míg a kizemelt spinek az x-y síkba legerjesztődnek és Larmor-frekvenciával precesszálnak. A forgó momentumok áramot indukálnak a mintára helyezett tekercsekben, amelyekből az MR kép rekonstruálható. A transzverzális mágnesszettség exponenciális csökkenése felelős gyors jelcsökkenésért, miután a z komponensek is visszatértek nyugalmi helyzetükbe a kísérlet megismételhető. A következőkben néhány alapvető jelgenerálási stratégiát nézzünk meg.

FID (Free Induction Decay): az RF impulzus után a gerjesztett spinek Larmor-frekvenciájú jelet adnak le. A lokális tér inhomogenitások miatt a T_2 -nél gyorsabb csökkenést tapasztalunk a jelben. Az új kitevő T_2^* -gal jelölendő: $\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$. A T_2' foglalja magában a statikus tér inhomogenitásából származó koherencia veszteséget, tipikusan a határfelületek (pl.: arcüreg) eltérő szuszceptibilitású helyein okoznak jelentős jelvesztést.



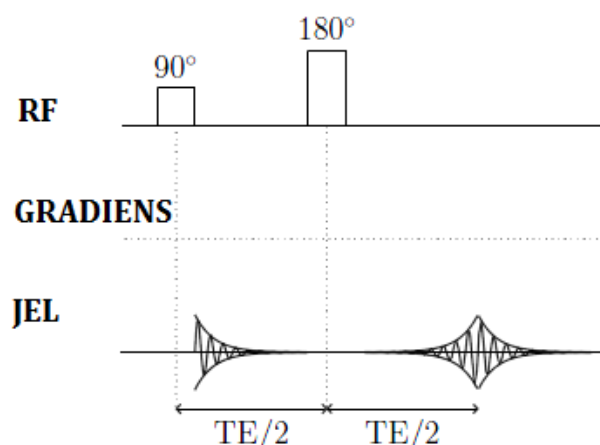
5. ábra: FID szekvencia

Gradiens echo: Gerjesztés után a spinek egy extra gradiens által koherencia veszést szenvednek el, gyors jelcsökkenést eredményezve. Egy újabb, de ellentétes polaritású gradienssel a szétterelt momentumok újra összeállnak echot eredményezve. Az így készült képek továbbra is ki vannak téve a tér inhomogenitások hatásainak, a jel erőssége a TE echo időn alapul e^{-t/T_2^*} alapján. A gradiens echo az alapja az EPI-nek, ami fMRI és DTI vizsgálatok szekvenciája.



6. ábra: Gradiens echo: a de-re fókuszáló gradiensnek után a még információ nyerhető ki a rendszerből

Spin echo: Először 1950-ben Hahn írta le és alkalmazta [20]. Hasonló a gradiens echohoz spinek újrafókuszálásával kapható meg a jel, de azzal ellentétben ezt egy újabb rádiófrekvenciás gerjesztéssel éri el, amely maximálisan kitéríti az egyensúlyi helyéből a mágneszettség vektort. Ezzel a módszerrel a 2 RF gerjesztés között felgyülemlt koherencia különbségek eltüntethetőek, így T_2 súlyozású felvételek előállítására alkalmas.



7. ábra: Spin echo: a defókuszáló spinek egy 180°-os RF gerjesztés hatására újra ehkót adnak

A FID-ből származó jel, demoduláció után, a relaxációs folyamatokat nélkülözve :

$$S(t) = \omega_0 \cdot \Lambda \cdot B_T \cdot \int d^3 r M_{\perp}(\bar{r}, 0) \cdot e^{i[\Omega t + \phi(r, t)]} \quad (4.25)$$

Ahol $B_T = \frac{\bar{B}(\bar{r})}{I} = \bar{\nabla}' \times \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \oint \frac{d\bar{l}}{|\bar{r} - \bar{r}'|} \right)$, azaz az r' helyen lévő tekercsben egységnyi I áram által létrehozott tér. Λ minden ami az elektronikából származó faktor összefoglalója, Ω a demoduláló frekvencia. Az adó és vevő RF tekercsek egyaránt ideálisnak tekintve, azaz: $\phi(r, t)$ (mágnesezettség **kezdeti** fázisa), B_T és θ_B nem helyfüggőek, így a jel idő és helyfüggése csak és kizárólag a precessziós frekvenciától függ. Írjuk fel a kezdeti mágnesezettséget az x-y síkban egy elméletileg tökéletes 90°-os gerjesztés után.

$$M_{\perp}(\bar{r}, 0) = M_0(\bar{r}) = \frac{1}{4} \rho_0(\bar{r}) \frac{\gamma^2 \hbar^2}{kT} B_0 \quad (4.26)$$

ρ_0 : Spinsűrűség: egységnyi V térfogatra eső N db spin, ezen belül mindegyik nukleonnak ugyan akkora a rezonancia frekvenciája. Az effektív spinsűrűség bevezetése után (technikai lépés, hogy az állandók könnyebben kezelhetőek legyenek) a jel a következőképp írható fel:

$$S(t) = \int d^3 r \rho(\bar{r}) \cdot e^{i[\Omega t + \phi(r, t)]} \quad (4.27)$$

1 dimenziós esetben a:

$$\rho(z) = \iint \rho(\bar{r}) dx dy \rightarrow S(t) = \int dz \rho(z) \cdot e^{i[\Omega t + \phi(r, t)]} \quad (4.28)$$

Hogy térben megkülönböztethetően legyenek a spinek vagy spin csomagok valamilyen kódolásra van szükség. Egyik lehetséges módja ennek először egy szelet kiválasztó gerjesztő impulzus alkalmazása, majd a megmaradt 2D-s sík Fourier térben felvett jelét visszatranszformálva megkapható a kép.

Hogy egyetlen szelet kerüljön kiválasztásra egy további lineáris mágneses teret kell a statikus térre kapcsolni a gerjesztő impulzussal egy időben:

$$\bar{B}^0(z) = \bar{B}_0^0 + G \cdot z \quad (4.29)$$

Ezzel együtt a Larmor-frekvencia is helyfüggővé válik:

$$\omega_L(z) = \bar{B}^0(z) \cdot \gamma \quad (4.30)$$

A feladat tehát egy Δf frekvencia szélességű keskeny sávú gerjesztés, így 3D-ról 2D esetre vezethető vissza a képpalkotás.

$$\Delta f = \gamma \cdot G_z \cdot TH = BW \quad (4.31)$$

BW, azaz bandwidth, azaz sáv szélesség, TH pedig a szelet vastagsága. A gerjesztő impulzus jelalakja:

$$\text{rect}\left(\frac{f}{\Delta f}\right) \xrightarrow{\text{Fourier}} \frac{\sin(\pi \cdot \Delta f \cdot t)}{\pi \cdot \Delta f \cdot t} = \text{sinc}(\pi \cdot \Delta f \cdot t) \quad (4.32)$$

Fizikailag nem lehet a sinc típusú gerjesztést leadni, mivel végtelen hosszú lenne, hanem adott számú 0 átmenettel határozható meg mennyire legyen keskeny sávú a gerjesztés.

Közvetlenül az RF gerjesztés után G gradiens által t idő alatt felgyülemlett fázis:

$$\phi_G(z, t) = -\int_0^t dt' \omega_G(z, t') = -\gamma \cdot z \int_0^t dt' G(t') = -2\pi \cdot \underline{\gamma} \cdot z \int_0^t dt' G(t') \quad \gamma \left[\frac{\text{Hz}}{\text{T}} \right] \leftrightarrow \underline{\gamma} \left[\frac{\text{rad}}{\text{s} \cdot \text{T}} \right] \quad (4.33)$$

Önkényesen definiáljunk egy k(t)-t!

$$k(t) = \underline{\gamma} \cdot z \int_0^t dt' G(t') \quad (4.34)$$

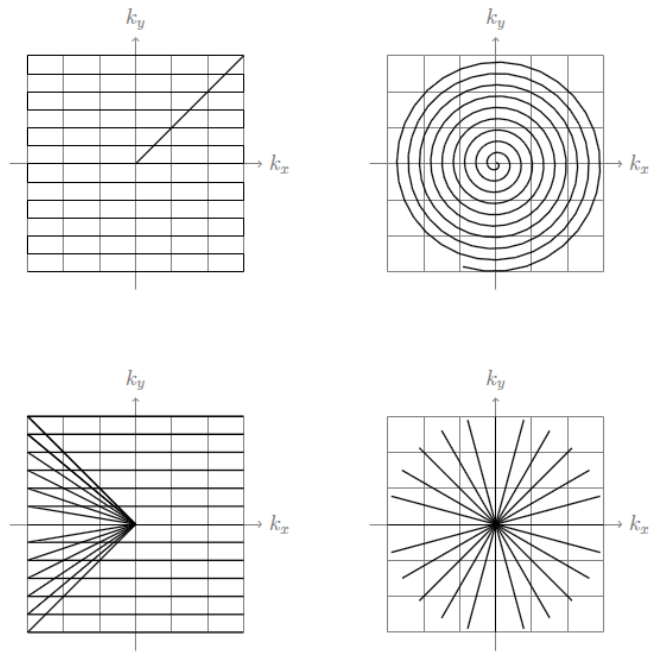
A FID-ből nyerhető jel ezek után, továbbra is 1D-s esetben:

$$S(t) = \int dz \rho(z) \cdot e^{i \cdot \phi_G(z, t)} \rightarrow S(k) = \int dz \rho(z) \cdot e^{-i \cdot 2\pi \cdot k} \quad (4.35)$$

Tehát a jel nem más mint az effektív spinsűrűség Fourier transzformáltja, a mért jel inverz transzformációval pedig megkapható a spinsűrűségből, azaz adott pixelre vagy voxelre vonatkozó amplitúdó és fázis információ.

$$\rho(z) = \int dk S(k) e^{i \cdot 2\pi \cdot k} \quad (4.36)$$

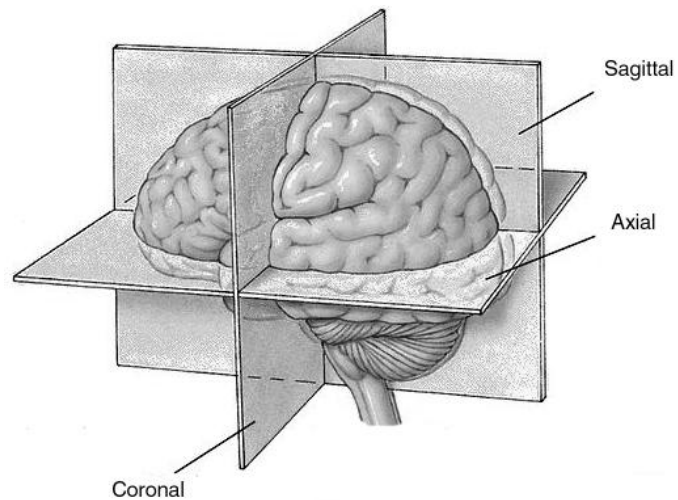
Elvileg bármilyen k trajektória mentén leképezhetjük a vizsgálandó síkot (vagy teret, a fentiekben leírt szeletkiválasztással kezdődő képpalkotó stratégia mellett számos más mód létezik, egyetlen egyben közősek, hogy a folyamat végén a teljes 3D-s objektum le van fedve a diszkrét Fourier k térben), a leggyakrabban használt 2D-s megoldásokat a következő ábra mutatja:



8. ábra: Tipikus k tér trajektóriák: felső sor bal oldalt: planáris, jobbra spirális; alsó sor baloldal: radiális, jobbra propeller

4.4. Képsíkok

Bár az MR képeket önkényesen bármilyen irányban és helyen felvehetjük igazodva a többi képalkotó modalitásnál bevált szokásnak megfelelően MRI-ben is 3 egymásra merőleges síkban történik a képek ábrázolása. Ennek szemléltetésére szolgál a következő ábra:



9. ábra: 3 ortogonális sík: axiális, szagittális és koronális

4.5. Diffúzió alapú képalkotás

Virágpollen véletlenszerű mozgását először Robert Brown botanikus figyelte meg, de Einstein írta le matematikailag először [21]. Bemutatta, hogy ha $\rho(x, t)$ a Brown-részecskék sűrűsége felírható a következő egyenlőség:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \quad (4.37)$$

Megoldása:

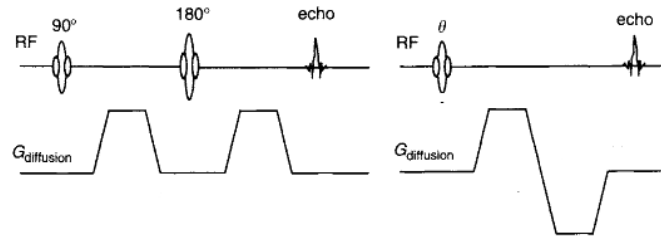
$$\rho(x, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{x^2}{4Dt}} \quad (4.38)$$

Amely egy 0 várható értékű, ennek így is kell lennie, hiszen egyensúlyban nincs kitüntetett irány, és $\sigma^2 = r^2 = 2tD$ szórású normális eloszlás. Azaz a szabad térben sztochasztikusan mozgó részecske által megtett átlagos út négyzete és az ehhez szükséges idő aránya között, állandó hőmérsékleten érvényes a következő összefüggés:

$$D = \frac{r^2}{2t} \quad (4.39)$$

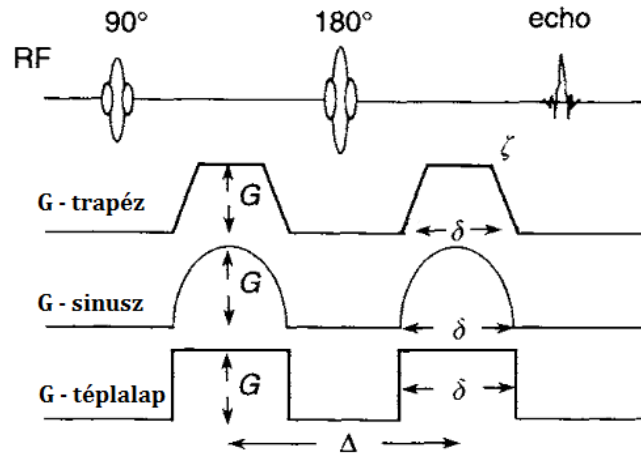
D [mm^2/s] az ún. diffúziós együttható. Biológiai szövetben a szabad vízmolekulák mozgása korlátozott makromolekulák, sejtek és membránok által, így a diffúzió anizotrop.

A gradienseket elsősorban a térbeli kódolásra használjuk, de más célra is alkalmasak, például olyan MRI jelek előállítására, amellyel speciális kontrasztok hívhatók elő. Egyik ilyen lehetőség a diffúziós képalkotás, amikor diffúzió súlyozó gradienseket illesztünk a szekvenciába, segítségével a szöveten belüli molekulák mozgása figyelhető meg. Egy klasszikus diffúzió súlyozó gradiens tipikusan 2 egyenlő területű részből áll. Ha a két gradiens között a spinek a gerjesztett voxelből nem mozdulnak el a mágnesezettség nem változik, ellenkező esetben jelváltozás figyelhető meg. Az alábbi ábra szemlélteti a spin és gradiens echoval megvalósított szekvenciákat:



10. ábra Bal oldalon: diffúzió súlyozó gradiens spin echo szekvenciában; Jobb oldalon: gradiens ekho szekvenciában [22]

A minimálisan 2 hurok miatt bipoláris gradiensként is szokás hivatkozni rá. [23] Az amplitúdók jellemzően az MR gép által elérhető legnagyobbak és időtartamuk is hosszabb mint a legtöbb képalkotó gradiensé. A gradiensek bekapcsolásakor a víz diffúziója a Brown mozgás miatt csökkenti a jelet az adott voxelből. A csökkenés mértéke függ a diffúziós koefficiensstől és egy ún. b-faktortól [s/mm²]. Utóbbi meghatározza a gradiens alakja, a gradiens tér nagysága, a 2 hurok között eltelt idő és a pulzus hossza. Néhány diffúziós gradiens pulzus megoldás, a b-faktor kifejtésével együtt külön spin és gradiens echo képalkotásra:

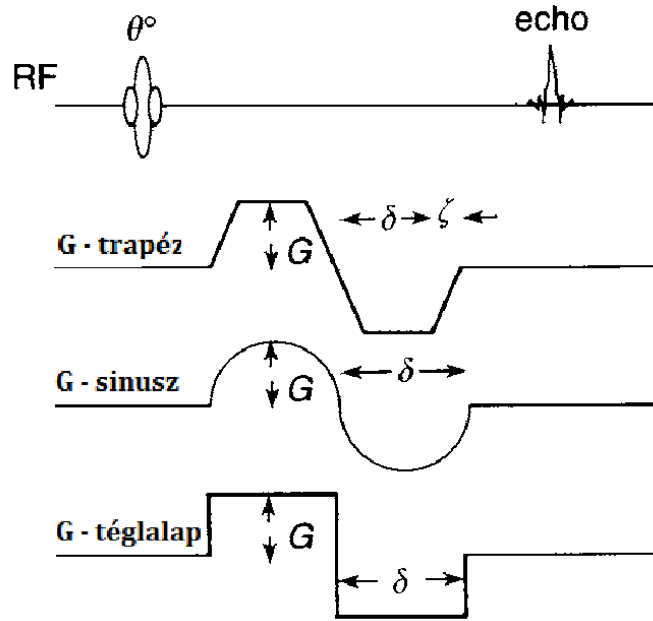


11. ábra Diffúzió súlyozó gradiens megoldások spin echo szekvenciában

$$b_{TRAPÉZ} = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \left[\delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) + \frac{\delta^3}{30} - \frac{\delta \cdot \xi^2}{6} \right] \quad (4.40)$$

$$b_{SINUSZ} = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{4} \right) \cdot \frac{4}{\pi^2} \quad (4.41)$$

$$b_{TÉGLALAP} = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (4.42)$$



12. ábra Diffúzió súlyozó gradiens megoldások gradiens echo szekvenciában

$$b_{\text{TRAPÉZ}} = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \left[\frac{2 \cdot \delta^3}{3} + \delta^2 \cdot \xi + \frac{\delta^3}{30} - \frac{\delta \cdot \xi^2}{6} \right] \quad (4.43)$$

$$b_{\text{SINUSZ}} = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^3 \cdot \frac{3}{\pi^2} \quad (4.44)$$

$$b_{\text{TÉGLALAP}} = 2 \cdot \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \frac{\delta^3}{3} \quad (4.45)$$

A b faktor függése a gradiensektől, spin echo szekvenciában a továbbiakban:

$$b = \gamma^2 \int_0^{TE} F(t')^T \cdot F(t') dt \quad (4.46)$$

$$F_x(t')^T = \int_0^{TE/2} G_x(t) dt \quad 0 < t' \leq TE/2 \quad (4.47)$$

$$F_x(t') = \int_{TE/2}^{t'} G_x(t) dt - F_x(TE/2) \quad TE/2 < t' \leq TE \quad (4.48)$$

X irányú gradiensek esetén.

Általános esetben b már egy 3x3-as mátrix, tekintve, hogy a diffúzió térbeli leírása szintén egy 3x3-as tenzorral történhet [24]:

$$\overline{\overline{D}} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{yy} \end{bmatrix} \quad (4.49)$$

A szimmetria miatt a nemdiagonális elemek egyenlősége révén felső háromszögre rendezhető és a rendszer jellemzésére elég 6 érték, teljesen izotróp esetben pedig egy skalár is elegendő. A diagonális elemek felelnek a tengely menti diffúzióknak a laborrendszer szerinti koordináta rendszerben, a nemdiagonális elemek 2 diffúziós irány közti korrelációt írják le. Mivel szimmetrikus és pozitív definit főtengely transzformáció után kiszámolható a 3 sajátérték és sajátvektora.

$$D_{eff} \varepsilon_i = \lambda_i \cdot \varepsilon_i \quad i=1,2,3 \quad (4.50)$$

$$D_{eff} E = E \Lambda \quad (4.51)$$

Ahol

$$E = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3) \quad (4.52)$$

$$\Lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (4.53)$$

A sajátértékek adják meg az adott irányba a diffúzió súlyát. A 3 vektorból felrajzolható ellipszoid ennek megfelelően egy teljesen homogén közegben gömböt ad, míg egy axon köteg mentén elnyújtott szivar alakot. Nem nulla b érték esetén a jel a következőképp változik:

$$S = S_0 \cdot e^{-bD} \quad (4.54)$$

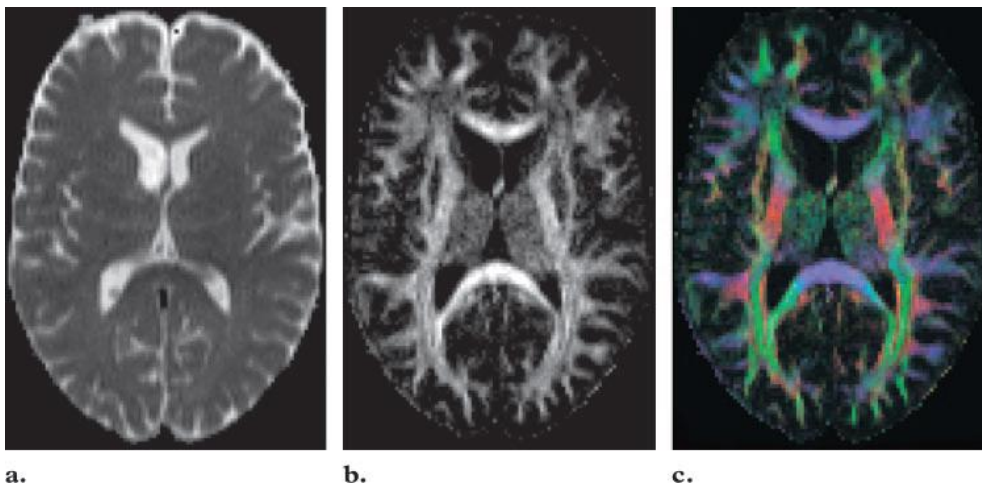
S_0 a jel intenzitása diffúzió súlyozó gradiens nélkül ($b=0$). Az így kapott DWI viszont csak 1 pontot ad meg a q-térben (a q-tér a hagyományos MRI felvételek k-tér analógiára épülő koordináta rendszer, itt az egyes pontok irányokat adnak meg). Még komplexebb információ kapható, ha a meglévő felvétel ($b \neq 0$) mellett felveszünk egy referencia ($b=0$, azaz T2 súlyozott felvételt spin echo szekvencia esetén) képet. Ekkor a 4.54 egyenlet átrendezhető és kifejezhető a diffúziós együttható, de mivel továbbra is csak 1 irányról van szó és nem

különíthető el a véletlen mozgásból származó jelcsökkenés más transzport folyamatok eredményétől, mint az erekben történő áramlás vagy membrán permeabilitás változás, így csak a „látszólagos diffúziós együttható” értéke kapható meg [25]:

$$ADC = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S}\right)}{b} \quad (4.55)$$

A meglévő 2 b érték mellé még 5, az elsővel megegyező nagyságú, alakú és hosszúságú gradiensekkel, különböző irányba felvett jelekkel a tenzor összes eleme kiszámolható és a 4.55 alapján meghatározhatóak a sajátértékek is. Minimálisan 6 irányban, a q tér 6, illetve 3 tengelye mentén, tengelyenként pozitív és negatívba egyaránt, mivel a Brown-diffúzióknak nincs kitüntetett iránya 1 dimenzió belül felvett diffúziós képekből, illetve a sajátértékekből származtatott FA [26] térképéből és annak változásából az axon állomány integritására lehet következtetni pl.: az glia-axon sűrűség, a myelin hüvelyek állapotából. A következő ábrán különböző diffúziós képek szerepelnek.

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_{\text{átlag}})^2 + (\lambda_2 - \lambda_{\text{átlag}})^2 + (\lambda_3 - \lambda_{\text{átlag}})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (4.56)$$



13. ábra: Különböző diffúziós felvételek. A: átlag diffúziós térkép, a DTI tenzor 3 sajátértékének átlaga, B: FA térkép szürkeskálán, C: FA térkép, a szín az adott pixelben legnagyobb sajátértéket jelöli, a színek: x- piros, y - zöld, z - kék [27]

4.6. Klinikai Alkalmazás

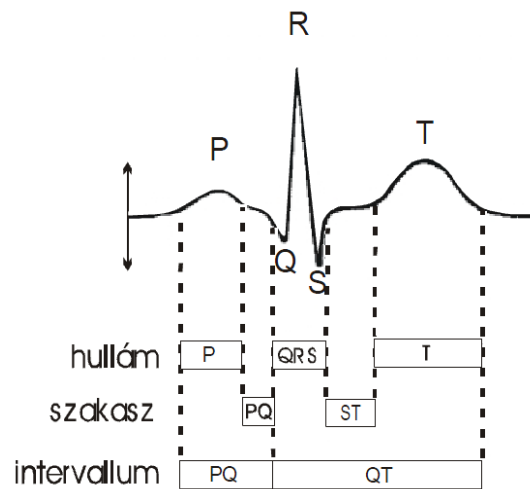
Diffúziós képalkotással újfajta információ nyerhető a szövet állapotáról, különösen az idegrostok állapotáról, de a lokális diffúzió mérése egyéb kondíciók megállapítására is alkalmasak. Ma már Magyarországon is sikeresen alkalmaznak DWI vizsgálatokat diffúziós zavart okozó ödéma felderítésére, ami akut folyamatra utal. Stroke esetén a T2 képen a friss, illetve régi stroke nem különíthető el, mert mindkettő magas intenzitású (ödémára utaló jel), viszont ADC képen a friss folyamatnál látszik gátolt diffúzió, de bizonyos tumorokra is alkalmas, ahol a tumor sejtdússágára lehet következtetni az ADC térképből. A DTI-ra alkalmas (≥ 6 irányú) diffúziós képekből lehet pályakövetéses (FA) képeket számolni speciális esetekre amikor nem egyértelmű, hogy a tumort elkerülik-e a rostok vagy átmennek rajta. A '80-as évek óta fejlődő technika így lett az fMRI mellett a domináns funkcionális képalkotó technikák egyike. Érdeemes megemlíteni, hogy az axonok vastagsága 0,2-20 μm -es tartományba esnek, míg DTI-al $2 \times 2 \times 2 = 8 \text{mm}^3$ -es a jellemző klinikai voxelméret, így végeredményében axon kötegek állapota mérhető fel.

4.7. DTI Korlátok

A módszer legnagyobb hátránya a mozgásra való érzékenysége. Az elmozdulás többszöröse lehet a jellemző diffúziós karakterisztikus utaknak. Egy tökéletesen rögzített alany esetén csupán a belső szervi eredetű elmozdulásokkal számolva: 50ms hosszú diffúzió gradiens ablak során a CSF egy víz molekulája átlagosan 10 μ m-t tesz meg, míg az agytörzs 75-100 μ m-t mozdul el a csúcs szisztolében [28]. Ezért is választottam diplomatémámnak a szívciklushoz triggerelt DTI képalkotás körüljárását, mivel hiába használunk EPI szekvenciákat, amellyel az örvényáramok, illetve a gyors képfelvételnek köszönhetően, az alany mozgása minimálisra csökkenthető, továbbra is mesterséges képhibákkal terheltek a diffúziós képek a szív folyamatos nyomáshullámai miatt.

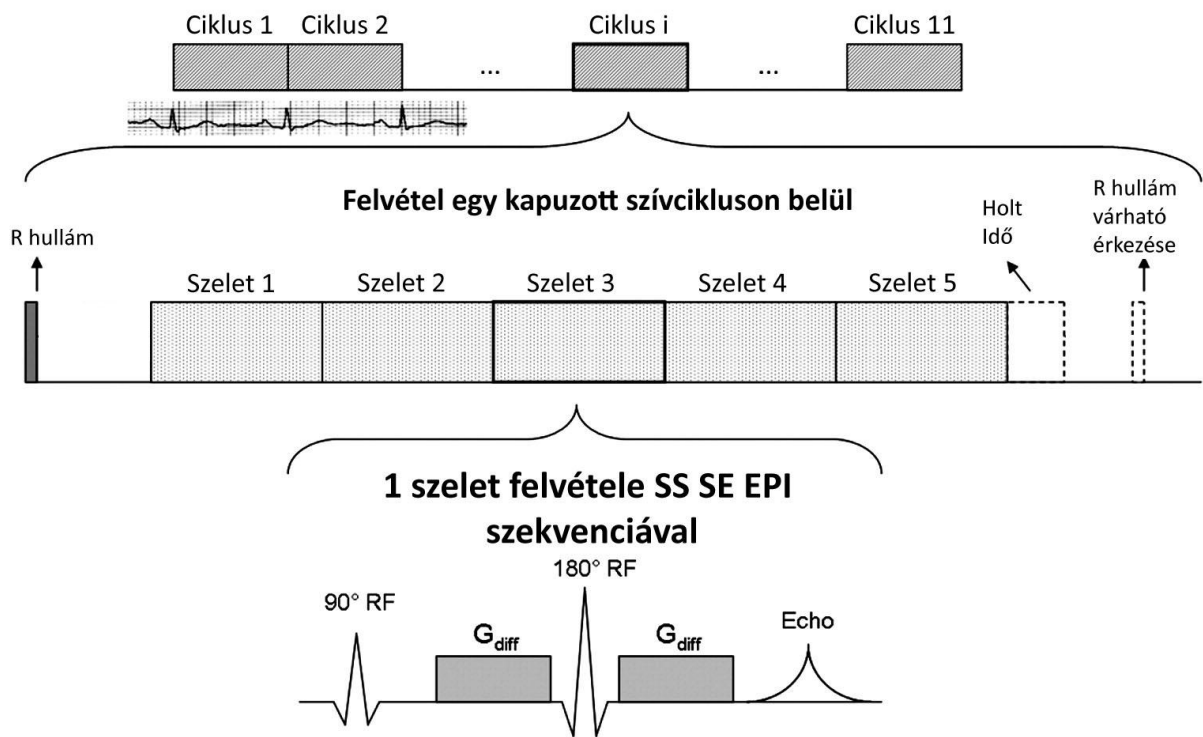
4.8. Pulse triggering

A szívben az ingerület keltése és lecsengése gyenge, de mérhető elektromos teret kelt, elektródákkal körbevéve egy egészséges felnőttben a 14. ábra szerinti jel kapható. A triggerelt felvétel az R-R hullám közepén történik mivel ekkor a [3] CINE-MRI mérések alapján a liquor nyugalomban van.



14. ábra: Tipikus EKG görbe, a P-R szakasz jellemző távolsága 0.16 másodperc, R csúcs magassága 1 mV, egyénenként változó

Az első [29], [5] triggerelt DWI-DTI felvételek komoly kritikája, hogy több mint kétszeresére nőtt a vizsgálati idő. Mivel az alany egyéni pulzusához mindenképp igazodni kell az egyik lehetséges továbblépés adott R-R ciklus alatt minél több felvételt készíteni és ilyen módon kevesebb késleltetett ciklusban felvenni az kívánt szeleteket. Chung készített először ilyen szekvenciát, ami $1/P=T_{R-R}$ hosszú ablakban, ahol P a pulzus, a diffúziós gradiensek hosszától függően több akvizíciót épített be [30]. 80-as pulzus és 145 ms hosszú diffúziós szekvencia mellett ez 5 felvételt jelent, de az R csúcsokhoz közeli felvételek továbbra is szenvednek a CSF áramlás okozta jelcsökkenéssel. Zhu alapján, lásd 1. ábra, az R-R időtartam közepén a liquor nyugalomban van és közel pár száz ms-os környezetében még elfogadhatóan alacsonyak az áramlás- és nyomásváltozások [3]. Az MRKK-ban rendelkezésre álló 100ms hosszú diffúziós gradiensekkel, a ciklus közepén elkészítendő 1 helyett, 2 a T_{R-R} feléhez igazított akvizíció történik. A Chung-féle szívciklus kapuzást mutatja be a következő ábra.



15. ábra Chung féle szív ciklus kapuzott DTI szekvencia sematikus ábrája. A cél a minél kevesebb holtidő elérése, de mivel statikus szekvenciáról van szó időt is kell hagyni, hogy a váltakozó szívverés okozta rövidebb ablakok miatt ne essenek ki felvételek. A szekvencia bár relatíve kevés holtidővel dolgozik hátránya, hogy a felvételek többsége kiesik a R-R hullám közepéből, továbbra is torzulással terheltek.

4.9. Lineáris terek

Dolgozatomban végig lineáris gradiensekről írtam, de ilyenek véges térfogatokban gyakorlatilag nem létezhetnek. Az MRI-ben lévő tereknek éppúgy Maxwell-egyenletei szerint viselkednek, mint bárhol máshol. Megmutatható, hogy egy x irányú gradiens z irányba t ideig bekapcsolva mennyi fázist halmoz fel, azaz mekkora az „áthallása” a gradiens tereknek:

$$\Delta\phi_{G_z}(\bar{x}) \approx -\frac{\gamma^2 G_0^2 t}{2B_0} \quad (4.57)$$

Az MRI korai időszakában kisebb térerősségnél és hosszabb gradienseknél a jelenség még jelentősen rontotta a képminőséget, de az egyre nagyobb B és G_0 -nak köszönhetően modern klinikai és kutatói környezetben ($\geq 3T$) ez a jelenség nem okoz problémát.

5. Célkitűzések

Orvosfizikai tanulmányaimmal céloom elsősorban az élő rendszerekkel való foglalkozás fizikai alapjainak megteremtése volt. A képi diagnosztika terén az MRI választása majdhogynem kézenfekvő, tudományos szempontból már maga az alapjelenség is kihívásokkal. Praktikus megfontolások alapján a módszer versenytársai közül kiemelkedő és rövid időn belül nem várható dominanciájának megdöntése elsősorban az agyi képképző vagy az angolul jobban kifejező *neuroimaging* eszközök terén. A jelen trendek szerint a sugárzásos módszerek egyre inkább kiszorulóban vannak mind a diagnosztika, mind a kutatások terén, illetve várhatóan az intervenciós beavatkozások terén is vezető válhat.

Diplomatémám egy klinikai gyakorlati problémára keresi a kérdést, miszerint érdemes-e szív ciklus kapuzással felvenni diffúziós felvételeket. Nem egyértelmű a válasz, mivel orvosi szempontok alapján képminőség javulás érhető el, viszont az extra technikai előkészítés és maga a vizsgálat tovább tart a hagyományos eljárásnál. Céloom, hogy megismerkedjek DWI/DTI technikával és bemutatni a kapuzás hatását. A hatástól függően pedig egy korlátozott ajánlást teszek afelé, hogy mely esetekben érdemes egyáltalán megfontolni a triggerelést.

6. Módszerek

6.1. Alanyok

Összesen 12 egészséges, egyetemista jelentkezőt vizsgáltam meg (3 nő, átlagos életkor 23,3 év, szórás 2,8 év). A felvételeket elemzés előtt a helyi előírásoknak megfelelően szakképzett radiológus átnézte, hogy egészségesek az alanyok és használhatóak kontroll vizsgálathoz. A felvételek előtt az önkéntesek tájékoztatva lettek a vizsgálat esetleges mellékhatásairól, folyamatos orvosi felügyelet alatt álltak. Egy alany a vizsgálat után említette, hogy szinesztéziás, így az ő felvételei nem kerültek felhasználásra, az esetlegesen eltérő fehérállományi kapcsolatai miatt. Kontrasztanyag beadására nem került sor. A kísérletekhez az intézmény vezetője és etikai bizottsága hozzájárulását adta. A felvételeket szakorvosi jóváhagyás után anonim módon kezeltem. Az alábbi táblázat szerint széles pulzustartomány történt a triggerelés tesztelése.

Nem	kezdeti pulzus	Trigger nélküli TR (ms)
férfi	85	15000
férfi	70	18000
férfi	70	21000
nő	70	21000
férfi	80	17000
férfi	70	23000
férfi	70	20000
férfi	80	17000
nő	60	26000
férfi	60	25000
férfi	70	19000
nő	80	15000
férfi	80	17000

6.2. Akvizíciós paraméterek

Minden kép 3 Tesla térerejű Philips Achieva szkenneren (Philips Medical Systems, Best, Hollandia) lett felvéve a Semmelweis Egyetem MR Kutatóközpontjában 8 csatornás SENSE fejtekerccsel.

Az EKG triggerelt és trigger nélküli felvételek egyaránt a Stejskal-Tanner [13] DTI szekvenciával készültek, ami egy spin echo EPI szekvencia diffúzió súlyozó gradiensekkel. 4 alanyonál GE Healthcare által gyártott Ag/AgCl EKG elektródákat használtam, a többiekénél ConMed (NY, USA) gyártmányút.

Az általános képfelvételi paraméterek: $b=0 \text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$ a referencia képekhez, $b=1000 \text{ s}\cdot\text{mm}^{-2}$ a DWI-okhoz. Triggerelt felvételeknél a késleltetés az egyén pulzusához igazítottan lett beállítva. [5]-hez hasonlóan csak z irányba történt diffúzió súlyozás, mivel ebben az irányban a legnagyobb érzékenysége a DWI képeknek pulzáció okozta feltételezett mozgásnak. Az első triggerelt felvétel sorozat idejét mértem, majd a trigger nélküli sorozat TR-ját úgy állítottam be, hogy ugyanolyan hosszú legyen mind a két vizsgálat. Mivel a TR paraméteren keresztül kontrollálható a T1 relaxáció, arra törekedtem, hogy megegyezzenek a két adatcsoportban, e nélkül a jel intenzitása oly mértékben változott volna, hogy nem lehetne megítélni a trigger okozta jeljavulást. Síkbeli mezőméret $240\times 240 \text{ mm}$, alanyonként 35 szelet 3mm -es szeletvastagsággal és $1,5 \text{ mm}$ -es szeletek közti hézaggal, voxelméret: $3\times 3\times 3(4,5) \text{ mm}^3$, gerjesztés szöge (FA, flip angle): 90° , echo idő (TE): $70,17 \text{ ms}$, repetíciós idő (TR) a fentieknek megfelelően alanyonként változó. A felsorolt beállítások teljesen megegyeznek egy közönséges DWI vizsgálat paramétereivel, mivel a kitűzött célok egyike, hogy összevetni a triggerelt felvételeket az eddigi gyakorlattal. Összesen két triggerelt sorozatot készítettem, hogy a módszer reprodukálhatóságát is egyben leteszteljem.

Ezen túlmenően T1 súlyozott anatómia, 32 irányú DTI és resting state fMRI felvételek készültek. Utóbbi kettő egy helyi agy adatbázis építéséhez szükségesek, helyi orvosi kutatások kontrol eredményeihez.

A mérések előtt felhelyeztem az EKG elektródákat, majd az alanyok befeküdtek a szkennerekbe. Az áttekintő felvételek alatt, ez csupán 5 szeletből állt, így jelentősen rosszabb a felbontása, de egy tájékoztató képet gyorsan ad. Az alanyok kezdeti izgalma eddigre alábbhagyott és stabil pulzus állt rendelkezésre. Megjegyezendő, hogy a vizsgálat kezdetekor megállapított pulzussal történt a triggerelt DWI felvételek készítése, a vizsgálat közbeni változását, mivel közel egy órán keresztül mozdulatlanul kellett feküdniük az önkénteseknek, nem vettem figyelembe.

Bár a triggerelés technikája és a bootstrap módszer alkalmas egy alanyon is elvégzett kísérletek eredményeinek bemutatására, de az orvosi kutatások konvenció szerint, a speciális esetektől eltekintve, mindig több (≥ 10) alanyon teszteljük le a hipotézist. Ennek egyik oka, hogy bár mindegyik ember funkcionális felépítése közel ugyanolyan, anatómiailag jelentős szórást mutatunk a testmagasság, a tömeg, de az agy mérete és formája terén is. Így a felvételeket külön-külön feldolgozása után végül egy közös térben interpretálok, ezzel megközelítve az átlagos emberen kimutatható hatását a módszernek. A külön tér a Montreali Neurológiai Intézet (MNI)-ben készített 152 különböző T2 súlyozott kép átlaga. A minta folyamatosan bővül, ahogy egyre több önkéntessel bővül az adatbázis.

6.3. Adatfeldolgozás

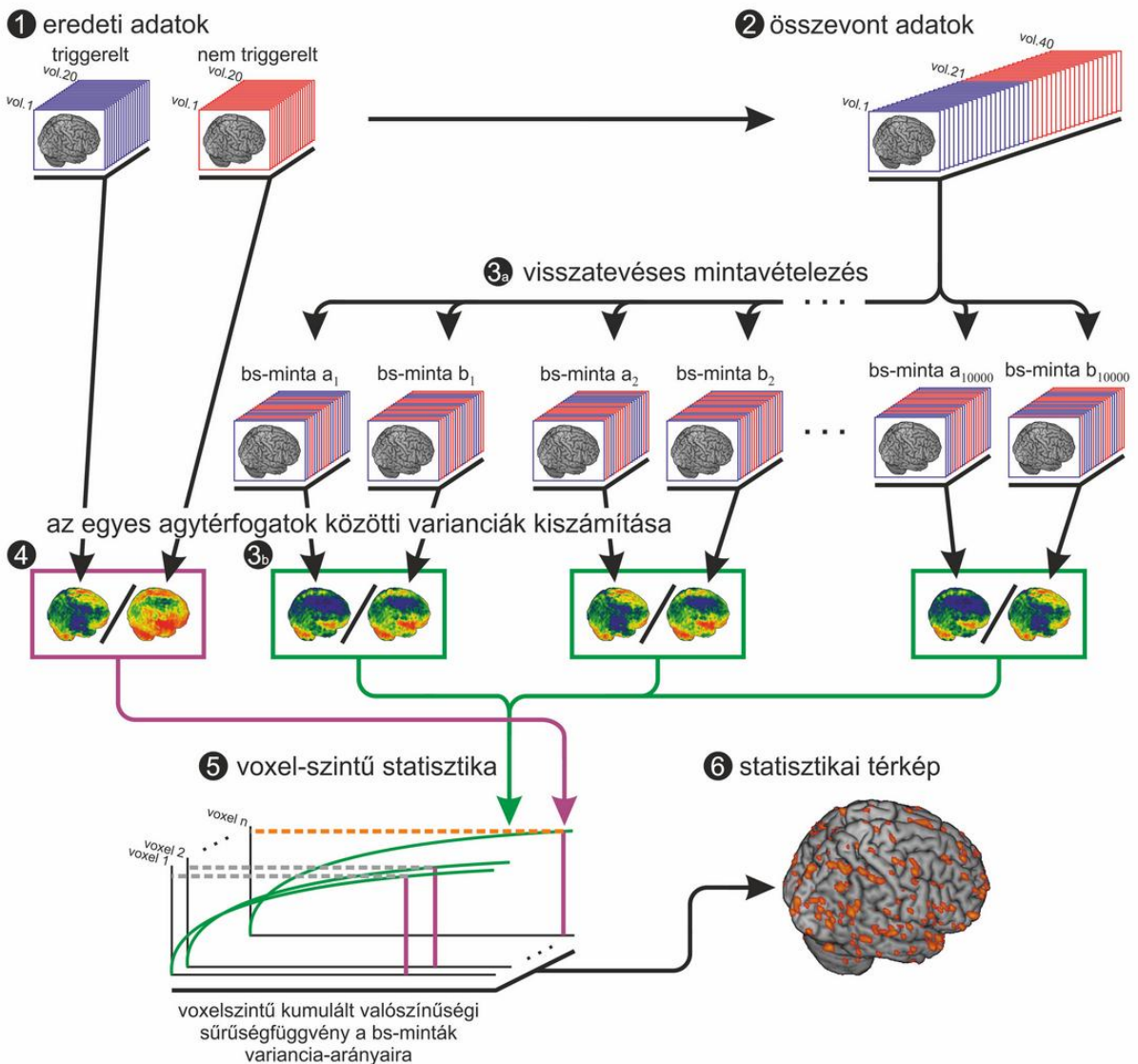
Az adat és képfeldolgozás Matlab (MathWorks Inc., Natick MA, USA) programmal történt, az SPM képfeldolgozó toolbox nifti beolvasó protokolljainak felhasználásával [31]. Két adatsor szórásának összehasonlítására, azaz annak eldöntésére, hogy a triggerelés milyen hatással volt a pixelek szórására, az ún. egy utas varianciaanalízis (ANOVA) [32] használható, amely egy adott trigger nélküli és triggerelt pont intenzitás szórásának arányszáma:

$$F = \frac{\sigma^N}{\sigma^T} \quad (6.1)$$

Viszont rendkívül érzékeny a normál eloszlástól való eltérésre. [33] szimulációi szerint az eltérés torzíthatja a teszt megbízhatóságát, ami megbízhatatlan relevancia (p) értékekhez vezet. Így a végleges kiértékelés előtt előzetesen bootstrap eljárás alá vettem az adatokat. Eredetileg Efron vezette be ezt az újra-mintavételezési eljárást, használata egy másik elterjedt módszerrel a jackknifing-gal mellett, akkor célszerű ha nincs kellően nagy mintánk vagy nem tudjuk a tesztadatokon megismételni az eljárást [34] [35]. A cél a pixelek szórásának összehasonlításának javítása ebben a speciálisan kismintás esetben. Mivel mind a MRI gépidő, mind az elérhető alanyok és idejük szűkös erőforrásnak minősülnek a (tanuló) adatokat replikáljuk. Az újra-mintavételezett minta alkalmas konfidencia intervallumok megállapítására. A meglévő adatok bootstrappelését a következő folyamatábra szerint történt.

- Először felvételek készítése triggereléssel (kék) és nélküle (piros), 20-20 ismétlés szeletenként, így összesen 40 DWI felvétel készült 1 alany 1 agyszeletéről
- A 40 képből közös adatsor készítése
- Az előző adatsorból véletlenszerűen kisorsolunk először 20 képet triggerelt, majd ismét 20-t trigger nélküli képnek, először egy pszeudo triggerelt, majd egy pszeudo trigger nélküli adatsornak, ilyen módon virtuálisan bővíthető a mérési adatok mennyisége. 10000 újra-mintavételezett adatsor, ezek az ún. bootstrap minták, pszeudo triggerelt és trigger nélküli szórása ($S_{b1}^T, S_{b2}^T, \dots, S_{b10000}^T, S_{b1}^N, S_{b2}^N, \dots, S_{b10000}^N$) és F értéke ($F_1^b, F_2^b, \dots, F_{10000}^b$) kiszámolható.

- Az eredeti adatsor szórásainak (S^T, S^N) és arányainak, F^a értékeinek, kiszámítása
- Az eredeti és a 10000 pszeudo F értékek összehasonlítása
- Azon pixelek megjelölése, ahol 5 vagy annál kevesebbszer nagyobb a virtuális F érték mint az eredeti felvételek adott voxelhez tartozó F értékénél. Ez felfogható egy $p=0.0005$ -ös szignifikancia szintnek, azaz ha a két adatcsoport ugyanolyan eloszlásból származik p valószínűséggel fogunk fals pozitív találatot kapni.
- Az előző lépés kiterjesztése az összes pontra, szeletre és alanyra



16. ábra Bootstrap algoritmus folyamatára

A bootstrap algoritmussal egy valószínűségi térkép kapható de, hogy konvencionálisan ábrázolhatóak legyenek az eredmények a következő előfeldolgozási lépéseket kell elvégezni:

- normalizálás SPM-mel: az egyes alanyok T2 súlyozott felvételeit normalizáltam súlyozott MNI152 T2 mintára. Ezzel a mátrixszal megkapható két koordináta rendszer, jelen esetben az egyes alanyok T2 súlyozott felvétele és az MNI152, közti lineáris transzformációs összefüggés.
- Ugyanezzel a mátrixszal transzformáltam a bootstrap statisztikai térképeket: Minden szignifikáns voxel 1-es értékre, a többi 0-ra állítottam, ezzel egy maszkot képeztem az összes alanyra.
- Az egyes alanyok immár normalizált szignifikancia-maszkjait összeadva megkaptam, hogy egy adott voxel milyen valószínűséggel tekinthető érintettnek a pulzushullám okozta elmozdulások miatt a nem triggerelt mintavételezés esetén. A normált felvételeken egy adott voxel értéke azt jelenti, hogy hány alanyban volt szignifikánsan érintett, magas érték valószínűleg mindenki előforduló liquor mozgást jelent.

A kiértékelés során három kontrasztot számított ki:

- Trigger nélküli és triggerelt adatsorok összehasonlítása: Az alapprobléma ellenőrzésére.
- Trigger nélkül és másodjára triggerelt adatsoron: a kapuzás megbízhatóságának tesztelésének egyik módja, hogy még egy triggerelt adatsort készítünk. Stabil rendszer esetén ugyan azt az eredményt kell kapni, mint az előző esetben.
- Először és másodjára triggerelten felvett adatsorok összehasonlítása: Hasonlóan az előző ponthoz, a módszer megbízhatóságát tesztelem vele. Elviekben ezeknek a felvételeknek, a mozgások erejéig, identikusnak kell lenniük.

A következő fejezetben bemutatom a 16. ábra alapján nyert képeket, eredményeket. Végül pedig ezek értelmezés és klinikai szempontok felvetéséről lesz szó.

7. Eredmények

7.1. A triggerelés hatása

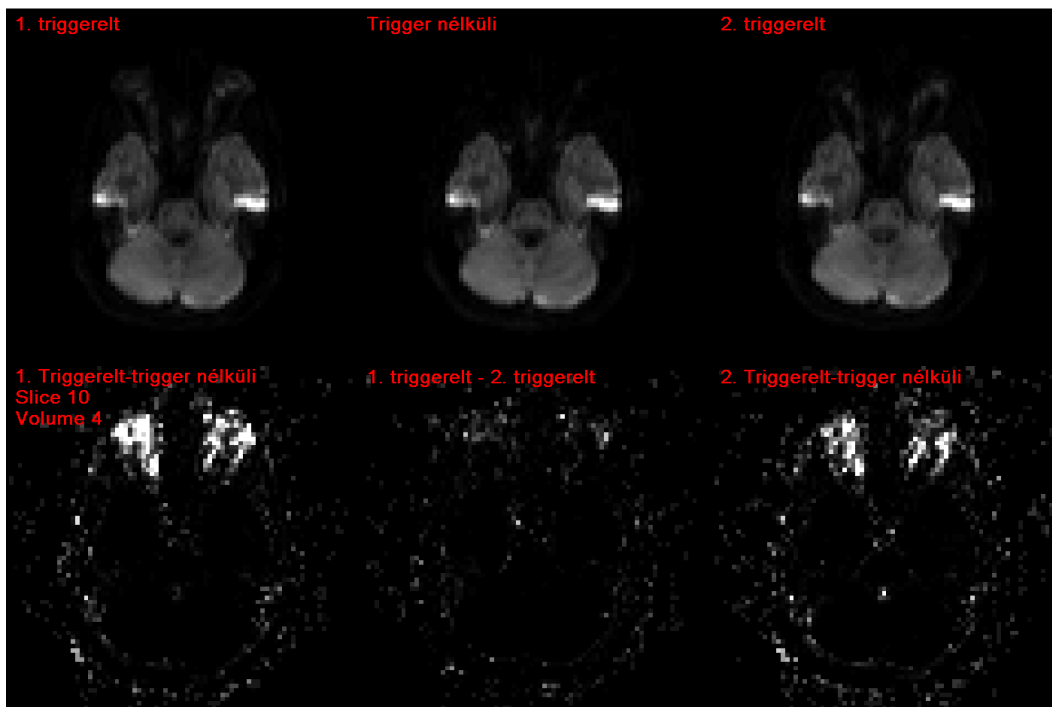
A szórás az kapuzott felvételeken egyértelműen kisebb mint nélküle. A kvalitatív elemzés előtt egyszerű vizuális úton is meggyőződhetünk a szívverés, illetve a kapuzás hatásáról a felvételekre. A felvételeken leginkább 2 féle szórás csoport figyelhető meg, az agy szélein és középső területeken. Előbbi lehetséges oka, hogy a fejrögzés ellenére az alanyok a vizsgálat során keveset, de elmozdultak. A felvételek során a 21 ismétlésből a legelső $b=0$ értékkel készült, azaz T2 súlyozott kép. FSL nyílt forráskódú agyi képelemző programcsomag segítségével ezt a képet BET (*brain extraction*) alá vettem, agyleválasztott képet készítettem [36]. Az alábbi felvételen az 5-ös alany triggerelés nélküli vizsgálata során kapott T2 súlyozott BET maszkja.



17. ábra: 5-ös alany trigger nélküli BET maszkja

A kapott maszk file mentes a környezeti zajtól, mivel a felvétel készítése során nem csak az agyat, hanem a körülötte lévő zsír, bőr, egyéb szövetek, támasztó pamacsok is gerjesztésre

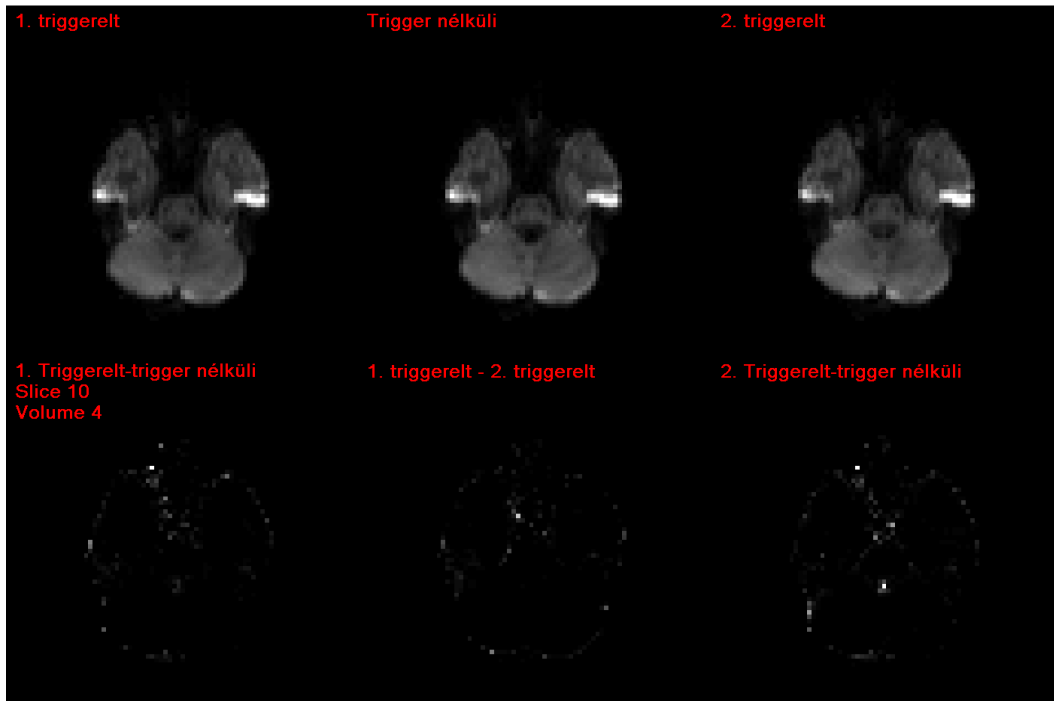
kerülnek, így jelentős felesleges információval terheltek a nyers képek. A T2 súlyozott BET képpel összeszorozva a diffúzió súlyozott képeket már tisztán csak az agyban fellépő jelszórással lehet foglalkozni, de csak akkor ha élhetünk azzal a feltételezéssel, hogy az alanyok vizsgálat közben nem mozdultak el. Elmozdulás esetén, mivel viszonylag hosszú diffúzió súlyozott gradiensekkel történtek a vizsgálatok, a mozgó szövetben keltett örvényáramok okozta képtorzító hatásokat is figyelembe kell venni. Mivel viszonylag kiforratlan technikával dolgozom és a triggerelés hatása egyes esetekben feltételezhetően összemérhető egyéb effektusok, mint az örvényáramok hatás javító algoritmusokéval, éltem a közelítéssel, hogy az alanyok végig mozdulatlanok maradtak. Ennek ellenére szinte mindegyik BET és különbségi felvételen jel intenzitás változások láthatóak az agyak szélén, így felmerülhet a BET tökéletlensége, illetve az alanyok mozgása egyaránt. A következő két ábrán bemutatom a BET hatását a képelemzésre, egyben vizuális összemérhető a triggerelés és az újratriggerelés hatása a hagyományos felvételekre. A differencia képek során szelet hűen páronként vettem a felvételek különbségét.



18. ábra 19 éves férfi alanyról készült z irányú nyers DWI kép, maszkolás előtt

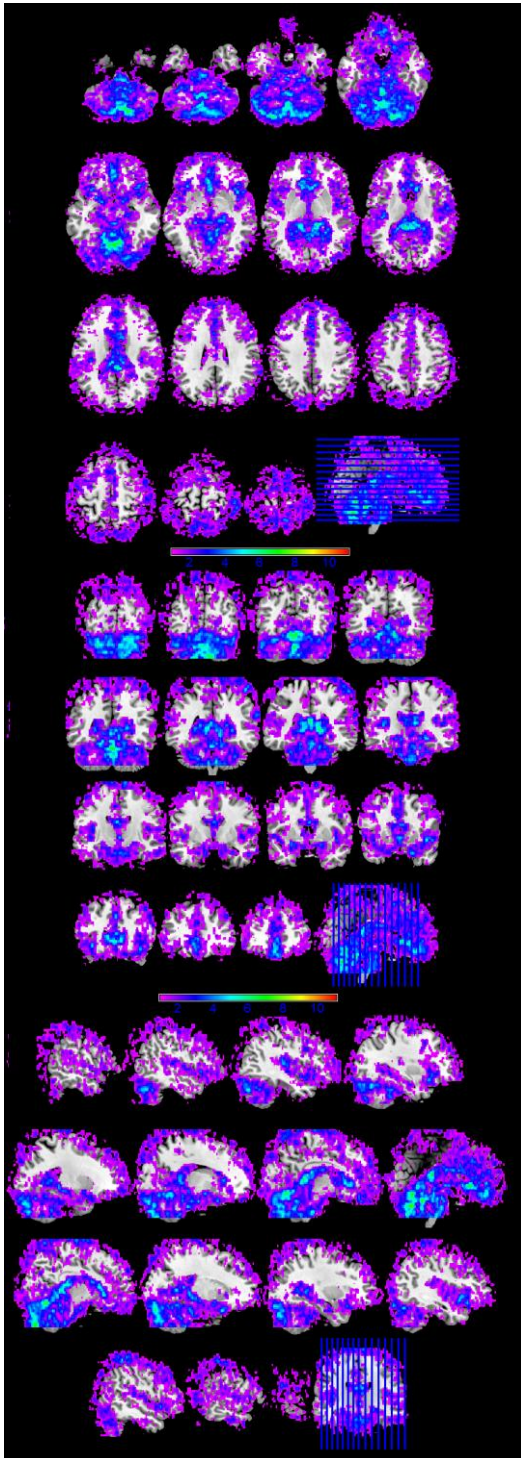
Minden EPI felvétel, így a DWI felvételek is érzékenyek a hirtelen határfelületi változásra, mely rendszerint szuszeptibilitás változást is takar. Ilyen területek tipikusan az orr és arcüreg, emiatt ezek a területek amúgy is torzák. Jól látható az agy körüli zaj és egyben az

anterior területek jelkülönbsége, akár a nyers triggerelt képeket hasonlítjuk össze, akár az alsó különbség térképeket. A két triggerelt két összevetése alapján a módszer reprodukálható, mivel elenyésző számú pixel különbözik az agy körvonalán kívül. Mivel az egyes képen megfigyelt intenzitásszórások nem tekinthetőek se nem szignifikánsnak, se nem kellően átlagosnak a bootstrap újra-mintavételező eljárással pszeudo adatsorok generálhatóak és a már említett módon kiértékelhetőek.



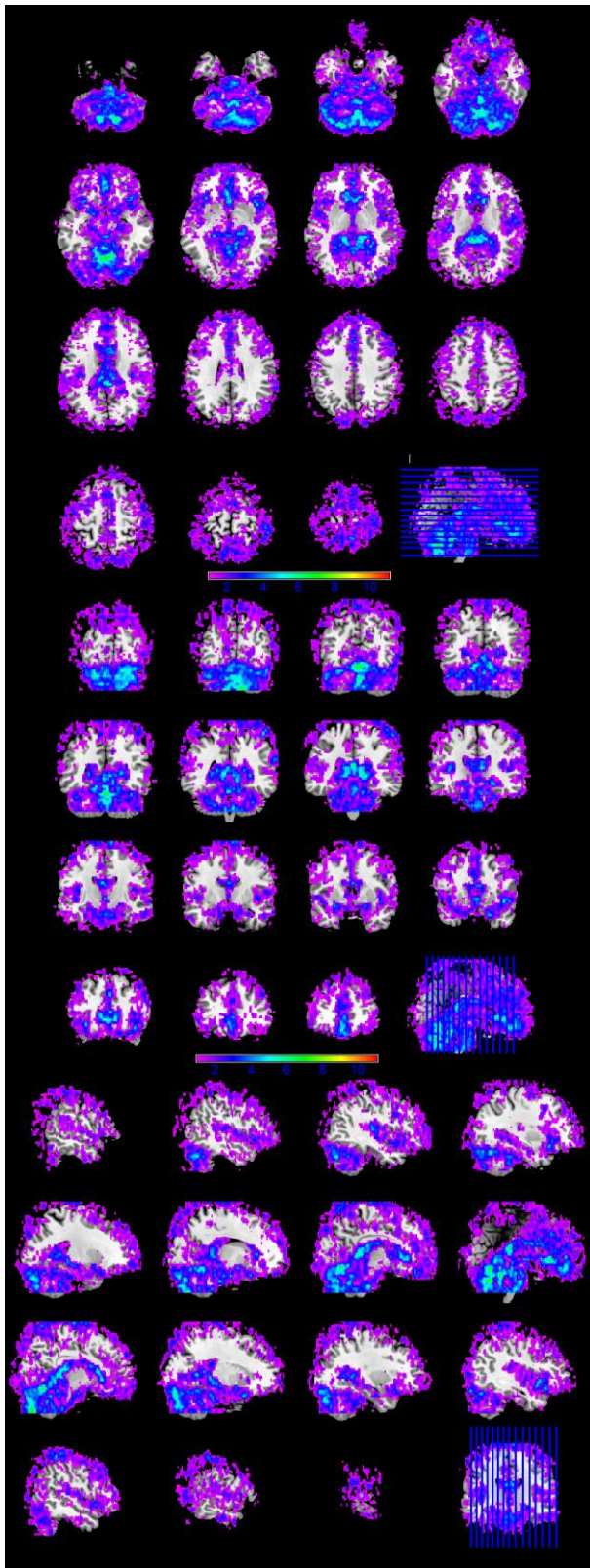
19. ábra 19 éves férfi alanyról készült z irányú nyers DWI kép, maszkolás után

7.2. Bootstrap elemzés



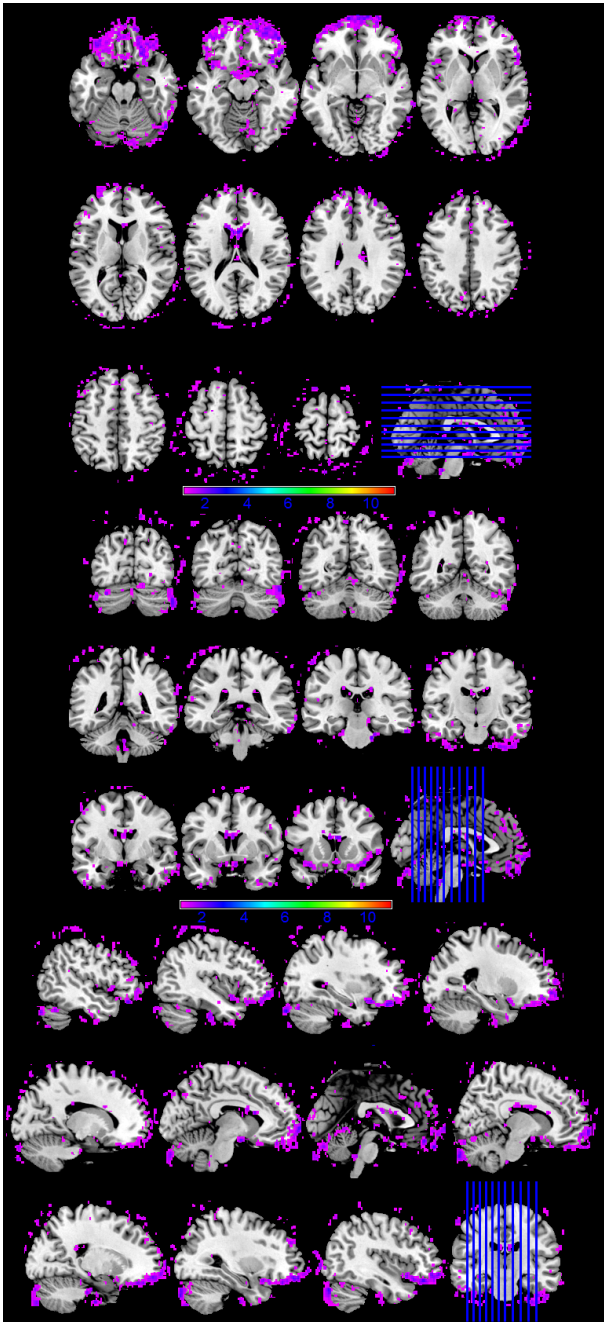
20. ábra Összevont szignifikancia eloszlás 11 alanyból.
Trigger nélküli - Első trigger kontraszt

Az első triggerelés hatását mutatja be a 20. ábra fentről lefelé axiális, koronális és szagittális szeleteken keresztül. A színskála azt jelenti, hogy az adott pixel szignifikánsan különböző volt, és ha igen hány alanyban. Legalább 1 alanyban lila, 11-ben pedig a piros szín jelöli. Az agy körvonalát körülvevő lila öv az sugallja, hogy a mozgások okozta artefaktumok kiszűrése BET-tel nem tökéletes, de mivel ez csak néhány alanyt érint, elhanyagolható. Skare és Anderssonhoz [5] hasonlóan azt kaptam, hogy elsősorban az alacsony szeleteken jelentős a szívverés okozta jeltorzulás, különös tekintettel a corpus callosum területén. A skála szerint szinte mindegyik alanynál jelentős a különbség ezeken a területeken.



A 21-es ábra a második triggerelés hatását mutatja be, lényegében teljesen megegyezik az első triggerelésnél látottakkal.

21. ábra Összevont szignifikancia eloszlás 11 alanyból. Trigger nélküli
- Második trigger kontraszt



22. ábra Összevont szignifikancia eloszlás 11 alanyból. Első trigger - Második trigger kontraszt

A 22-es ábra szerint az agy körvonala mentén található szignifikáns eltérés, de az is csak 1-1 alanyban. Az occipito-parietalis területeken a mérés torzít, így a már említett okok miatt minden itt látható különbségtől eltekinthetünk, a két triggerelés között nincs kimutatható (szignifikáns) jelkülönbség.

Mivel a triggerelés ugyanazt a jeljavulást érte el mindkét triggerelés esetén a 19.-20.-21.-es ábrák eredményei alapján a szívciklus kapuzott DWI képfelvételi technika megbízhatóan növeli a képminőséget.

8. Összefoglalás és további tervek

Diplomatémám keretében MRI-ben szív ciklushoz igazított diffúziós képek előállításával foglalkoztam azzal a felvetéssel, hogy a kapuzás hatására képminőség javulás érhető el. A 11 egészséges fiatal felnőttön végzett vizsgálatok szerint a triggerelés javítja a képminőséget, ez főleg az agy alapon, a centrális liquorterek és a corpus callosum környékén figyelhető meg. A triggerelés megbízhatóságát igazolja, hogy a két triggerelt kondíció között nem látható szignifikáns különbség, azaz a képminőség javulás a triggerelés hatására nem eseti jellegű. Normál szívpulzus tartományban történtek a vizsgálatok, szélsőségesen alacsony pulzusok esetén viszont több felvétel készíthető a hosszabb R-R ablakban, nagyon magasok esetén pedig csak 1 felvétel az ablak közepén viszont a rövid holtidő miatt a módszer nem jelent vizsgálati időnövekedést, épp úgy, mint csecsemők esetén [6]. Bár önmagában a módszer nem új, továbbra sem alakult ki egyértelmű protokoll, nem képezi a klinikai gyakorlat részét. Az egyik első kézenfekvő és általam már korábban is említett továbblépési lehetőség a dinamikus triggerelés kivitelezése, amely során a gerjesztés minden egyes szívverés esetén alkalmazkodik az aktuális szívritmushoz. A mostani gyakorlat szerint a vizsgálat előtt megállapított pulzusszámot feltételezzük végig, pedig a nyugalmi helyzetű szív munka is rendkívül variáns.

Az eredmények értelmezésekor és összehasonlításakor más felnőtt vagy csecsemőkkel foglalkozó tanulmánnyal figyelembe kell venni helyi faktorokat, mint például a szkennert. A felnőtt-csecsemő összehasonlítás értelemszerű pontjai az anatómiai különbségek: az érrendszer korai fejlődési szakasza, az agyszövet nagyobb víztartalma és még egyéb rengeteg biológiai eredetű tényezőt figyelembe lehetne venni. Szkennerek (azonos gyártók különböző szériái, illetve gyártók között) terén pedig a gradiensek állapota, illetve a rekonstrukciós technikák különböző módon érzékenyek a pulzáció okozta mozgásokra [37]. A mindenkori képfelvételi stratégia optimalizálásnak egyik kulcspontja a gradiensek irányítása. Korábbi fejezetekben láthattuk, hogy a diffúzió szempontjából önmagában elég a b értéket beállítanunk, de rövidebb, és ezzel párhuzamosabban erősebb, gradiensek esetén a több felvétel szorítható be egy R-R ciklusba, így lehetőség nyílik csökkenteni a megnövekedett vizsgálati időt.

9. Mellékletek

A diplomamunkához csatolt CD mellékleten megtalálható az összes nyers DWI felvétel videó és képi formátumban minden alany minden felvételére és szeletére a különböző képfelvételi módszerek páronkénti összehasonlításával együtt.

10. Irodalomjegyzék

- [1] Baird AE, Warach S.: Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J. Cerebr. Blood Flow Metabo.* 1998; 18: 583–609.
- [2] Mansfield P.. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C* 10: L55–L58. 1977
- [3] David C. Zhu, Michalis Xenos, Andreas A. Linninger, Richard D. Penn: Dynamics of lateral ventricle and cerebrospinal fluid in normal and hydrocephalic brains; *Journal of Magnetic Resonance Imaging* Volume 24, Issue4, Pages 756-770, October 2006
- [4] Dietrich O., Heiland S., Benner T., Sartor K.:Reducing motion artefacts in diffusion-weighted MRI of the brain: efficacy of navigator echo correction and pulse triggering. *Neuroradiology* 42, 85-91. 2000
- [5] Skare S., Andersson J.L.: On the effects of gating in diffusion imaging of the brain using single shot EPI. *Magn Reson.Imaging* 19, 1125-1128 2001
- [6] Kozak et. al: Investigating the need of pulse triggering for infant diffusion MRI: a bootstrap statistical study, under revision
- [7] R.N. Sener: Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values; *Computerized Medical Imaging and Graphics* 25 (2001) 299±326
- [8] www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073817.htm
2012.06.04.-ei állapota szerint
- [9] Nagy Kálmán: Mágneses rezonancia és klinikai alkalmazásai, 2010/11/2 félév, egyetemi jegyzet
- [10] E. Mark Haacke *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, Wiley-Liss 1999
- [11] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid* *Phys. Rev.* 69, 37–38 (1946)

- [12] Block F., W. W. Hansen, M. Packard 1946, The Nuclear Induction Experiment Phys. Rev. 70, 474.
- [13] Stejskal E.O., Tanner J.E., 1965. Spin Diffusion Measurements - Spin Echoes in Presence of A Time-Dependent Field Gradient. Journal of Chemical Physics 42, 288-292
- [14] Lauterbur PC: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples of Employing Nuclear Magnetic Resonance. Nature 242 (5394): 190–191 1973
- [15] Kumar A, Welte D, Ernst RR.: NMR Fourier zeugmatography. J Magn Reson 18:69–83. 1975
- [16] Mansfield, P.: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. J Phys C. 10:L55-L58. 1977.
- [17] Német szabvány, bejegyzési szám: P3504734.8, 1985. Február. 12.
- [18] R.C. Weast: Handbook of Chemistry and Physics, Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio, 1972.
- [19] M.A. Foster: Magnetic Resonance in Medicine and Biology, Pergamon Press, New York, 1984.
- [20] Hahn E.: Nuclear induction due to free Larmor precession. Physical Review 77, 2 297-298. 1950
- [21] Einstein, Albert: Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen, Annalen der Physik 322 (8): 549–560
- [22] Matt A. Bernstein: Handbook of MRI Pulse Sequences , Elsevier, 2004
- [23] Stejskal E. O., Tanner J. E.: Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J. Chem. Phys. 42 1965
- [24] D.K. Jones, M.A. Horsfield, A. Simmons; Optimal Strategies for Measuring Diffusion in Anisotropic Systems by Magnetic Resonance Imaging Magnetic Resonance in Medicine 42:515–525 (1999)

- [25] Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., Laval-Jeantet, M., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161, 401-407
- [26] Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J.Magn Reson.B* 111, 209-219.
- [27] Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Stahlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. *Neuroradiology* 1992; 34:370–380.
- [28] Patric Hagmann, MD, PhD, Lisa Jonasson, PhD, Philippe Maeder, MD, Jean-Philippe Thiran, PhD, Van J. Wedeen, MD and Reto Meuli, MD, PhD: Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond; October 2006 *RadioGraphics*, 26, S205-S223.
- [29] Poncelet BP, Wedeen VJ, Weisskoff RM, Cohen MS. Brain parenchyma motion: Measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology* 1992; pp. 645–651.
- [30] Chung, S., Courcot, B., Sdika, M., Moffat, K., Rae, C., Henry, R.G., 2010. Bootstrap quantification of cardiac pulsation artifact in DTI. *Neuroimage*. 49, 631-640.
- [31] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm> - 2012.06.04.-ei állapota szerint
- [32] Rosner, B., 2000. *Fundamentals of biostatistics*, 5th ed ed. Duxbury, Australia.
- [33] Ott, R.L., Longnecker, M.T., 2010. *An Introduction to Statistical Methods and Data Analysis*, 6th ed. Brooks/Cole, Belmont, CA, USA.
- [34] Bolla Marianna: *Statisztikai módszerek az adatbányászatban* kurzus, egyetemi jegyzet, BME Matematika Intézet
- [35] Efron, B., Tibishirani, R.J.,: *An Introduction to the Bootstrap*; Chapman & Hall/CRC. 1998
- [36] <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl> - 2012.06.04.-ei állapota szerint
- [37] Robson, M.D., Porter, D.A., 2005. Reconstruction as a source of artifact in non-gated single-shot diffusion-weighted EPI. *Magn Reson.Imaging* 23, 899-905.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Légrády Dávid Konzulensemnek, aki rendkívül nagy segítséget és támogatást nyújtott az egész MRI téma végig vitele során. Köszönöm Dr. Kozák Lajos Rudolfnak Témavezetőmnek, aki beavatott az MRKK klinikai környezetébe és egy praktikus problémán keresztül tanulhattam Tőle, segítsége nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg. Köszönöm Dr. Rudas Gábornak az MRKK vezetőjének, hogy az amúgy is forgalmas MRI gépet használhattuk diplomamunka kutatás céljából.

Köszönöm Prof. Dr. Jens Frahm¹, Dr. Auer Tibornak¹, a BIOMEDNMR egész kutatócsapatának, Renátának, Ilmának, a göttingeni mindenkori magyar közösségnek és Melindának a németországi tartózkodásom alatt nyújtott segítségüket. Tibor sokban hozzájárult a MRI-ről alkotott gondolkodásmódon és kérdésfeltevésém fejlődéséhez.

Köszönöm Dr. Szabó Ádámnak² a mérések és kiértékelések során nyújtott segítségéért, és amiért folyamatosan segít megérteni az orvosok gondolkodásmódját.

Köszönöm Papp Dániel évfolyamtársamnak, aki személyében szakmai beszélgető társat találtam, mivel úgy vélem, hogy a mindenkori tudomány előre jutásának egyik legfontosabb állomása az ismertek megosztása és újbóli átgondolása egy másik szempontból. A Vele töltött érdekes és hasznos társalgások révén úgy érzem jobb szakember leszek egy napon.

Köszönöm Zoltan Nagy Phd.-nek³ a lelkesítő beszélgetéseket és szakmai tanácsait.

Köszönöm Szüleimnek és Bátyámnak és Csillának, akik épp úgy mellettem álltak a sikerek és kudarcok perceiben is egyaránt és szeretetükkel támogattak. Külön köszönet jár Komlósi János vízilabdaedzőmnek, Dénes Sándor középiskolai fizikatanáromnak és Alexa Péter egykori osztályfőnökömnek, akik önzetlen munkájukkal ha közvetlenül nem is, de hozzájárultak ahhoz, hogy megvalósítsam az álmaimat. Végül pedig köszönöm nektek, az $S = k_B \ln \omega$ -nak.

¹Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen, Németország

²Semmelweis Egyetem, MRKK

³Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UCL Institute of Neurology, London, UK