



UNIwersytet w Białymstoku

Wydział Fizyki  
Katedra Fizyki Materii Skondensowanej

mgr Łukasz Łabieniec  
nr indeksu: 58436

**Zastosowanie zależnej od dyfuzji metody jądrowego rezonansu  
magnetycznego w ocenie neuropatii nerwu wzrokowego  
i wizualizacji dyfuzji planarnej**

Rozprawa doktorska  
napisana pod kierunkiem  
prof. dr hab. Krzysztofa Szymańskiego

Białystok 2022

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi za ofiarowany mi czas, wsparcie i wyrozumiałość.

Dziękuję lek. Łukaszowi Lisowskiemu z Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za niezliczone wspólne rozmowy, wsparcie i pomoc w eksperymentach.

Podziękowania kieruję również do Prof. Piotra Bogorodzkiego i członków jego grupy z Instytutu Medycyny Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, zwłaszcza do mgr Kamila Lipińskiego i mgr Michała Wieteski oraz mgr inż. Wojciecha Obrębskiego z Politechniki Warszawskiej, za dostęp do skanera, pomoc w przeprowadzeniu eksperymentów i cenne wskazówki. Dziękuję również zespołowi pracowni *BioSkaner* Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za dostęp do aparatury i wsparcie techniczne.

Pragnę podziękować prof. Peterowi Basserowi i członkom jego grupy z National Institute of Health w USA, dr hab. Władysławowi Węglarzowi z Instytutu Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk w Krakowie i mgr Kamilowi Cepuch z *Siemens Healthcare GmbH*, za bezcenne rady i wsparcie.

Dziękuję również pracownikom Wydziału Fizyki Indiana Univeristy Purdue University Indianapolis w USA za wsparcie podczas mojego pobytu na stypendium Fulbrighta, zwłaszcza prof. Horii Petrache.

Serdeczne podziękowania kieruję również do Pana Bogusława Prusa oraz mgr Roberta Chrenowicza za udzieloną pomoc techniczną i poświęcony czas oraz do mgr Patryka Jarosia za udział w konstrukcji fantomu z włóknami celulozowymi.

Dziękuję również dr inż. Leszkowi Siergiejczykowi z Wydziału Chemii za umożliwienie pomiarów NMR oraz dr Sebastianowi Maciakowi z Wydziału Biologii za udostępnienie mikroskopu, urządzeń do tworzenia preparatów biologicznych oraz udostępnienie odczynników chemicznych.

Osobne, równie ważne podziękowania składam na ręce mojej Żony Marty, na którą zawsze mogłem liczyć, która mnie wspierała i niejednokrotnie odciążała w obowiązkach domowych oraz rodzicielskich.

Słowa podziękowania należą się również moim Rodzicom oraz Teściowej, którzy także wspierali mnie duchowo.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>6</b>
<b>Wstęp .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Nerw wzrokowy .....</b>	<b>12</b>
1.1. Anatomia .....	12
1.2. Neuropatia .....	14
1.3. Metody diagnozy .....	14
1.4. Wzrokowe potencjały wywołane.....	15
<b>2. Fizyczne podstawy jądrowego rezonansu magnetycznego .....</b>	<b>18</b>
2.1. Spin w polu magnetycznym .....	18
2.2. Rezonans spinu w polu magnetycznym.....	19
2.3. Precesja z tłumieniem.....	20
2.4. Relaksacja .....	22
2.5. Równanie Blocha.....	23
2.6. Echo spinowe.....	24
<b>3. Obrazowanie trójwymiarowe metodą jądrowego rezonansu magnetycznego .....</b>	<b>28</b>
3.1. Lokalizacja przestrzenna sygnału .....	29
3.1.1. Kodowanie częstotliwości .....	29
3.1.2. Kodowanie fazy .....	31
3.1.3. Wybór warstwy.....	33
3.2. Powstawanie obrazu .....	34
<b>4. Dyfuzja i tensor dyfuzji .....</b>	<b>35</b>
<b>5. Pomiar dyfuzji metodą jądrowego rezonansu magnetycznego .....</b>	<b>38</b>
5.1. Gradienty dyfuzyjne i sygnał.....	39
5.2. Sekwencja echa planarnego.....	41
5.3. Przygotowanie danych.....	42
5.4. Korekcja prądów wirowych i artefaktów podatności magnetycznej.....	43
5.5. Wyznaczanie tensora dyfuzji.....	46
5.6. Mapy skalarne.....	46
5.7. Zastosowanie tensora dyfuzji w charakteryzowaniu materiału biologicznego .....	48
<b>6. Skanery wykorzystane w pracy .....</b>	<b>52</b>
<b>7. Fantomy do kontroli jakości obrazowania .....</b>	<b>53</b>
7.1. Fantom ACR.....	53
7.1.1. Zniekształcenia geometryczne .....	56
7.1.2. Rozdzielczość przestrzenna .....	59
7.1.3. Grubość warstwy .....	61
7.1.4. Dokładność rozmieszczenia warstw w przestrzeni.....	65
7.1.5. Jednorodność obrazu .....	68
7.1.6. Poziom ghostingu .....	70
7.1.7. Wykrywalność obiektów nisko-kontrastowych.....	73
7.1.8. Wnioski .....	76
7.2. Fantom do badania współczynników dyfuzji .....	76
7.3. Fantom do badania rozdzielczości przestrzennej obrazów tensora dyfuzji.....	80
7.4. Fantom do badania dyfuzji planarnej .....	84
<b>8. Wyznaczanie czasów relaksacji .....</b>	<b>98</b>

<b>9. Wizualizacja ludzkiego nerwu wzrokowego .....</b>	<b>105</b>
9.1. Grupa badawcza .....	107
9.2. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego .....	107
9.3. Algorytm .....	108
9.4. Wyniki .....	114
9.4.1. Testy na innych nerwach wzrokowych .....	116
9.5. Dyskusja .....	117
<b>10. Matryca do stymulacji wzroku .....</b>	<b>121</b>
10.1. Wprowadzenie .....	121
10.2. Budowa matrycy .....	123
10.3. Kompatybilność elektromagnetyczna .....	125
10.4. Testy w warunkach klinicznych .....	126
10.4.1. Grupa badawcza i pomiary .....	127
10.4.2. Analiza danych .....	128
10.4.3. Wyniki .....	129
10.5. Dyskusja .....	129
<b>Podsumowanie .....</b>	<b>131</b>
<b>Wnioski .....</b>	<b>132</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>134</b>

## Wykaz skrótów

<i>FA</i>	– anizotropia frakcyjna	(z ang. <i>fractional anisotropy</i> )
<i>MD</i>	– średnia dyfuzyjność	(z ang. <i>mean diffusivity</i> )
<i>RD</i>	– dyfuzyjność radialna	(z ang. <i>radial diffusivity</i> )
<i>AD</i>	– dyfuzyjność osiowa	(z ang. <i>axial diffusivity</i> )
<i>ROI</i>	– obszar zainteresowania	(z ang. <i>region of interest</i> )
<i>FOV</i>	– pole widzenia	(z ang. <i>field of view</i> )

## Streszczenie

W pracy przedstawiono procedurę wizualizacji ludzkich dróg wzrokowych za pomocą mapowania tensora dyfuzji oraz zaproponowano ilościowy pomiar zaniku nerwu wzrokowego na podstawie analizy tych danych. Podejście to można uznać za uzupełniające w stosunku do standardowej metody obrazowania metodą rezonansu magnetycznego ważonego dyfuzją, zwłaszcza gdy szereg zniekształceń sygnału wraz z nieuniknionymi ruchami pacjenta oraz krótkim czasem akwizycji, poważnie ograniczają jakość obrazów. W pracy zaprezentowano również sposób pomiaru czasów relaksacji i opisano szereg testów kontroli jakości aparatury na czterech różnych fantomach, z czego trzy z nich zostały zbudowane samodzielnie. Na podstawie jednego z nich zaproponowano i opisano metodę wizualizacji dyfuzji planarnej. W ostatnim rozdziale przedstawiono nowy, prosty i mobilny wyświetlacz, który można wykorzystać do jednoczesnego pomiaru wzrokowych potencjałów wywołanych z obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego.

*English:* Data analysis algorithm and procedure for visualization of human optic pathway by diffusion tensor mapping is presented. The quantitative measure of optic nerve neuropathy based on diffusion tensor data analysis is proposed. The approach can be considered as complementary to the standard analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging particularly when artifacts due to eddy currents and susceptibility effects on scan acquisition together with unavoidable patient movement cause serious limits on the image quality. Also, a method of measuring relaxation times and series of qualitative tests of broad range of instrument parameters based on four different phantoms, where three of them were self-built, is presented. A planar diffusion visualization method is proposed and

described. The last chapter introduces a new, simple, and mobile display that can be used for the simultaneous measurement of visual evoked potentials and magnetic resonance imaging.

## Wstęp

Prezentowane w pracy wyniki badań otrzymano w ramach współpracy z Uniwersytetem Medycznym w Białymstoku, Instytutem Medycyny Doświadczalnej oraz Instytutem Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, Politechniką Warszawską oraz w trakcie pobytu w USA w ramach stypendium Fulbrighta. Część badań została sfinansowana w ramach grantu z Inkubatora Innowacyjności 4.0.

Wszystkie opisane w pracy badania na ludziach wykonano zgodnie z Deklaracją Helsińską i zostały one zatwierdzone przez lokalną Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku pod numerem R-I-002/477/2019. Od wszystkich uczestników uzyskano pisemną i świadomą zgodę przed włączeniem do badania. Eksperymenty zostały również zarejestrowane na *ClinicalTrials.gov* pod numerem NCT05353413.

Obrazowanie ludzkiego nerwu wzrokowego i pasma wzrokowego metodą rezonansu magnetycznego ważonego dyfuzyjnie jest technicznie trudne ze względu na mały rozmiar tej struktury, nieodłączny silny sygnał generowany przez otaczający tłuszcz i płyn mózgowo-rdzeniowy, oraz z powodu artefaktów ruchowych i zniekształceń sygnału wywołanych prądami wirowymi i podatnością magnetyczną. Ponadto, nie jest znane w jakim stopniu sygnał jest zniekształcany z powodu bliskiej obecności kości, naczyń krwionośnych, mięśni i ścięgien. Z powodów ekonomicznych często ogranicza się możliwości techniczne skanerów i minimalizuje czas akwizycji, co skutkuje niską jakością obrazów ważonych dyfuzyjnie. Wyzwaniem dla obecnych metod traktograficznych jest zarówno ocena ciągłości, jak i dokładne śledzenie kierunku przebiegu włókien dróg wzrokowych, tak aby odpowiadały znanej anatomii. Pomimo ograniczeń technicznych i niskiej rozdzielczości obrazu, w pracy zaprezentowany został sposób wizualizacji nerwu wzrokowego i pasma



wzrokowego oraz metoda ilościowego szacowania stopnia zaniku nerwu wzrokowego. Nowa metoda wizualizacji oparta na analizie tensora dyfuzji uwidacznia wyraźne różnice pomiędzy pacjentem zdrowym i pacjentem z postępującą neuropatią nerwu wzrokowego. Tak intensywne różnice nie są widoczne na standardowych obrazach morfologicznych i mapach skalarnych. Co ważne, nowa metoda zapewnia ilościową ocenę stopnia zaniku nerwu wzrokowego.

Celem pracy doktorskiej było poznanie fizycznych podstaw obrazowania przestrzennego metodą rezonansu magnetycznego, opanowanie akwizycji danych w skanerach oraz nauka wykorzystania dostępnego oprogramowania do korekcji i analizy danych z rezonansu magnetycznego do zastosowań medycznych, konstrukcja fantomów, wykonanie pomiarów na fantomach i opanowanie metody sprawdzania poprawności pracy skanerów komercyjnych oraz opanowanie metod pomiaru tensora dyfuzji metodą rezonansu magnetycznego. Celem było też opanowanie tworzenia oprogramowania specjalistycznego dla szczególnych zastosowań, w szczególności wypracowanie nowego algorytmu do obrazowania nerwu, skrzyżowania oraz pasma wzrokowego, poprawiającego widoczność, ułatwiającego ocenę kliniczną i stawianie diagnozy oraz opracowanie algorytmu do obrazowania dyfuzji planarnej. Kolejnym zadaniem było skorzystanie ze standardowych i budowa specjalistycznych fantomów do testowania jakości pracy skanerów oraz ich możliwości pomiarowych. Celem było również przygotowanie układu doświadczalnego do jednoczesnego pomiaru wzrokowych potencjałów wywołanych i obrazowania rezonansem magnetycznym.

W pierwszym rozdziale czytelnik wprowadzony jest w aspekty anatomiczne nerwu wzrokowego. W drugim rozdziale opisane są fizyczne podstawy spektroskopii jądrowego

rezonansu magnetycznego. W trzecim rozdziale zaprezentowano, jak powstaje obraz i w jaki sposób wykonywane jest obrazowanie trójwymiarowe. W rozdziale czwartym, na podstawie literatury, przeanalizowano podstawowe aspekty związane dyfuzją i tensorem dyfuzji, a w rozdziale piątym przedstawiono sposób pomiaru dyfuzji metodą jądrowego rezonansu magnetycznego. W rozdziale szóstym przedstawiono skanery wykorzystane w pracy. Następnie w rozdziale siódmym opisano eksperymenty, których celem było przetestowanie szeregu parametrów ilościowych na obrazach uzyskanych z wykorzystaniem komercyjnie dostępnego fantomu akredytacyjnego oraz zaprezentowano wyniki na trzech fantomach skonstruowanych w Katedrze Fizyki Materii Skondensowanej: (i) – do badania współczynników dyfuzji, (ii) – do testowania rozdzielczości przestrzennej obrazów oraz (iii) – do wizualizacji dyfuzji planarnej. W rozdziale ósmym opisano sposób pomiaru czasów relaksacji. W rozdziale dziewiątym przedstawiono algorytm do wizualizacji nerwu wzrokowego oraz wyniki pierwszych testów w warunkach klinicznych. W rozdziale dziesiątym przedstawiono budowę nowego, prostego i mobilnego wyświetlacza, który może być wykorzystywany do jednoczesnego badania elektroencefalograficznego wzrokowych potencjałów wywołanych i obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Wyświetlacze takie muszą spełniać szereg kryteriów, w szczególności muszą być odporne na działanie silnych pól magnetycznych i elektromagnetycznych. Standardowe wyświetlacze stosowane w praktyce klinicznej nie spełniają wszystkich kryteriów. W pracy przedstawiono wyniki wstępnych testów nowego wyświetlacza w warunkach klinicznych. W pracy wykorzystano sekwencje echa spinowego, echa gradientowego oraz echa planarnego.

Tematyka podjęta w pracy wynika z zamiłowania autora do technik obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, zwłaszcza dyfuzyjnego i pojawiła się przypadkiem po

wykonaniu eksperymentu, w którym autor postanowił sprawdzić, czy zamykanie i otwieranie oczu w trakcie badania metodą rezonansu magnetycznego można zobaczyć na obrazach ważonych dyfuzyjnie. Eksperyment okazał się szczęśliwie nieudany, gdyż mimo pozytywnych pierwszych wyników, okazały się one być artefaktami. Zmotywowało to jednak autora do dalszej pracy nad poprawą wizualizacji nerwu wzrokowego. Chęć zrozumienia podstaw fizycznych wykorzystanej techniki wymagała wykonania szeregu ćwiczeń na fantomach, a nowy wyświetlacz został zbudowany z zamysłem późniejszego wykorzystania go do poszerzenia metod badania nerwu wzrokowego i porównania z wynikami uzyskanymi za pomocą opisanego w pracy algorytmu.

## 1. Nerw wzrokowy

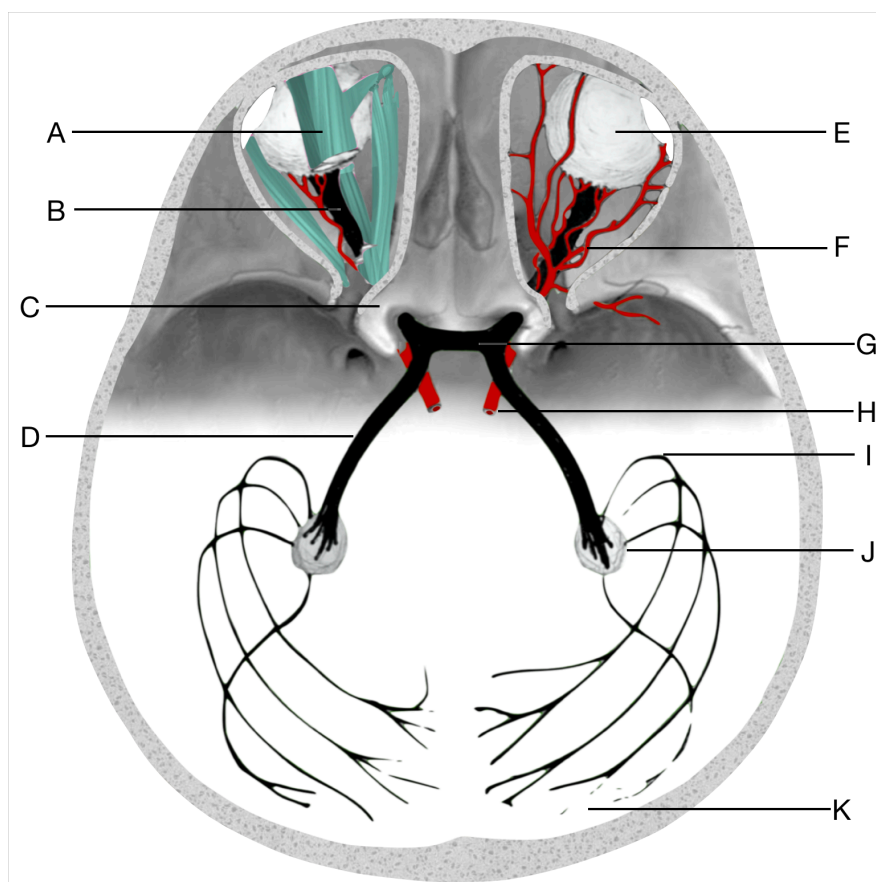
### *1.1. Anatomia*

Nerw wzrokowy jest wypustką międzymózgowia bez charakterystycznych cech nerwu obwodowego i zasadniczo jest wypustką istoty białej mózgu. Otoczony jest oponami mózgowo-rdzeniowymi i nie zawiera błony komórkowej (neurolemy), a w jego budowie obecne są komórki glejowe, będące ważnym składnikiem tkanki nerwowej [1,2]. Pomiędzy warstwami opon mózgowych, a dokładniej między pochewką środkową a wewnętrzną, krąży płyn i nieprzerwanie łączy się on z podpajęczynówkowym płynem wewnątrzczaszkowym [1].

W nerwie wzrokowym można wyróżnić cztery odcinki: odcinek wewnątrzgałkowy o długości ok 0.7 mm, odcinek wewnątrz oczodołowy – od gałki ocznej do kanału wzrokowego, długości ok 30 mm, odcinek wewnątrz kanału wzrokowego o długości ok 5 mm i odcinek wewnątrzczaszkowy – do skrzyżowania wzrokowego, o długości ok 10 mm [1]. W każdym nerwie przebiega od około 0.8 do 1.5 mln włókien nerwowych [2]. Nerw wzrokowy ma szereg esowatych wygięć w odcinku wewnątrz oczodołowym. Taka budowa umożliwia swobodny ruch gałki ocznej i zabezpiecza włókna nerwowe przed uszkodzeniem [1]. Grubość nerwu wzrokowego w odległości niecałego centymetra od gałki ocznej wynosi około 5 mm [3].

Nerw wzrokowy jest częścią złożonego systemu neuronalnego zwanego drogą wzrokową. Droga wzrokowa przetwarza bodźce wzrokowe rejestrowane przez komórki fotoreceptorowe siatkówki, które dalej odbierane są przez ośrodki korowe płatów potylicznych mózgu [4]. Droga wzrokowa (Rys.1) składa się z nerwu wzrokowego (B), skrzyżowania wzrokowego (G), pasma wzrokowego (D), jąder kolankowatych bocznych (J)

oraz promienistości wzrokowej będącej częścią kory wzrokowej (K). W najbliższym otoczeniu nerwu wzrokowego można wyróżnić struktury takie jak mięśnie i ścięgna (A), naczynia krwionośne (F), kości (C), warstwy tkanki tłuszczowej oraz inne nerwy takie jak np. nerw okoruchowy, odpowiadający za ruch gałki ocznej [1].



**Rys.1** Schemat anatomiczny dróg wzrokowych i tkanek otaczających, A – mięśnie i ścięgna, B – nerw wzrokowy, C – kanał wzrokowy, D – pasmo wzrokowe, E – gałka oczna, F – naczynia krwionośne, G – skrzyżowanie wzrokowe, H – tętnica oczna, I – pętla Meyera, J – jądro kolankowate boczne, K – promienistość wzrokowa i obszar kory wzrokowej. Szkic własny na podstawie [1,5–8].

Pod względem patofizjologicznym wyróżnia się część przednią drogi wzrokowej, na którą składają się nerw wzrokowy i skrzyżowanie wzrokowe oraz część tylną, do której zalicza się pasmo wzrokowe, promienistość wzrokową i korę wzrokową [9,10]. Elementami

funkcjonalnymi drogi wzrokowej są połączenia odruchowe, komunikujące siatkówkę z okolicami podkorowymi mózgu. Uczestniczą one w odruchu źrenicznym, kontroli ruchu gałek ocznych i rytmie dobowym [9,11].

### *1.2. Neuropatia*

Neuropatia nerwu wzrokowego to stan chorobowy nerwu wzrokowego wywołany różnymi przyczynami, prowadzącymi do uszkodzenia i śmierci komórek nerwu wzrokowego [12,13]. Pacjent z neuropatią nerwu wzrokowego często zgłasza pogorszenie widzenia lub zaburzenia w rozpoznawaniu kolorów poprzez rozmycie widzenia barw. W najgorszych przypadkach może dojść do utraty wzroku. Często schorzeniem dotknięte jest tylko jedno oko i osoba chora może nie zdawać sprawy z utraty widzenia barwnego, dopóki w badaniu lekarskim nie zajdzie potrzeba zasłonięcia oka zdrowego. Słowo neuropatia może być zastąpione określeniem atrofia nerwu wzrokowego, jednak ten drugi termin raczej jest stosowany w przypadkach, gdy struktury mogą odtworzyć się ponownie (np. atrofia mięśniowa). Zmiany zanikowe w nerwie wzrokowym są nieodwracalne.

Przyczyną neuropatii nerwu wzrokowego mogą być: niedokrwienia, procesy zapalne, uciski, nacieki nowotworowe, urazy mechaniczne, niedożywienie, toksyny, przyczyny mitochondrialne z powodu nadużywania alkoholu, tytoniu lub leków lub z powodów genetycznych [14–16].

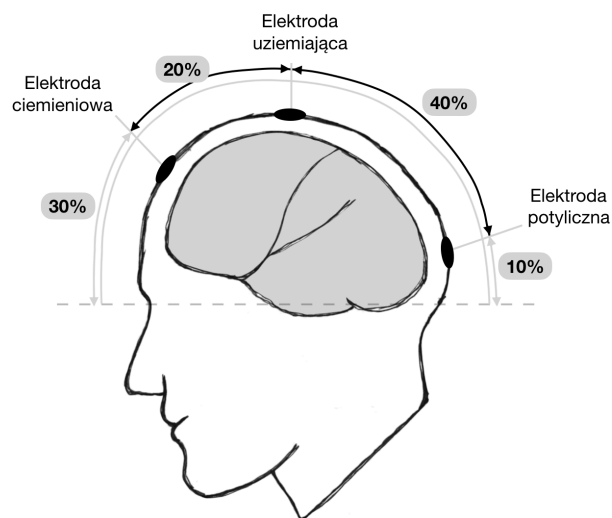
### *1.3. Metody diagnozy*

Neuropatia nerwu wzrokowego może być zdiagnozowana na podstawie badania okulistycznego, które obejmuje: ostrość wzroku, widzenie barwne, pomiar ciśnienia śródgałkowego, ocenę komory przedniej i dna oka za pomocą lampy szczelinowej, badanie

optycznej koherentnej tomografii płamki żółtej, badanie tarczy nerwu wzrokowego, pole widzenia oraz badanie wzrokowych potencjałów wywołanych. Nieprawidłowe reakcje źrenicy na światło, błądzenie tarczy dna oka oraz zmiana sygnału wzrokowych potencjałów wywołanych w stosunku do norm [17], są charakterystycznymi objawami długoterminowej neuropatii nerwu wzrokowego [13,18].

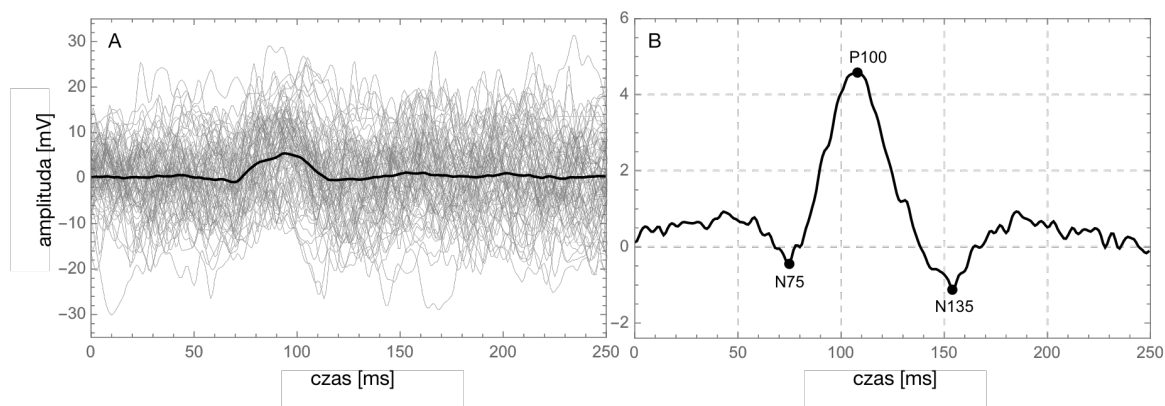
#### *1.4. Wzrokowe potencjały wywołane*

Pierwsze sygnały wzrokowych potencjałów wywołanych zarejestrowano w 1934 roku [19]. Są to potencjały elektryczne inicjowane przez bodźce wzrokowe, które pojawiają się na skórze głowy w obrębie kory wzrokowej [20]. W praktyce klinicznej wzrokowe potencjały wywołane mierzy się jako różnicę potencjałów między dwiema elektrodami, które umieszcza się na linii środkowej okolicy wyniosłości kości potylicznej i w okolicy ciemieniowej – na granicy skóry owłosionej [2]. Na środku głowy umieszcza się elektrodę uziemiającą (GND). Umieszczenie elektrod zostało schematycznie zaprezentowane na Rys.2.



**Rys.2** Schemat rozmieszczenia elektrod na linii środkowej głowy w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych. Szkic własny.

Amplituda sygnału wzrokowych potencjałów wywołanych mieści się w zakresie kilku miliwoltów, co sprawia, że sygnał taki jest niewykrywalny w standardowym badaniu elektroencefalograficznym. Zastosowanie wielokrotnego pobudzenia jednym typem bodźca zapewnia powtarzalność reakcji i przy odpowiednio dużej statystyce powtórzeń, komputerowa analiza z wykorzystaniem metody uśredniania pomaga odfiltrować sygnał od szumu [2]. Przykładowe sygnały przed i po uśrednieniu zostały zaprezentowane na Rys.3. Prędkość oraz amplituda przewodzenia impulsu nerwowego przez drogę wzrokową jest badana za pomocą technik wykorzystujących błyski światła lub znacznie częściej, naprzemienną prezentację wzoru w postaci szachownicy, zgodnie z przyjętymi standardami [17]. W trakcie badania wzrokowych potencjałów wywołanych pacjent ma zasłonięte jedno oko, a drugim widzi czarno-białą szachownicę, w której kolor biały i czarny zamieniają się z częstotliwością 2 Hz. Każde przełączenie kolorów jest rejestrowane. Przykład realizacji wyświetlacza ze wzorem szachownicy, odpornego na działanie wysokiego pola magnetycznego, został opisany w rozdziale 7.



**Rys.3** Przykładowe przebiegi 80 sygnałów wzrokowych potencjałów wywołanych oraz sygnał uśredniony dla pacjenta zdrowego (A) oraz uśredniony sygnał dla pacjenta z opóźnioną latencją potencjału *P100* (B). Materiały własne.



W interpretacji wyników istotną rolę odgrywa potencjał *P100*, który pojawia się u zdrowego człowieka po ok 100 ms od pojawienia się bodźca, czyli zmiany kolorów szachownicy. Zaburzenia przewodnictwa w neuropatii nerwu wzrokowego spowodowane procesami demielinizacyjnymi objawiają się najczęściej jako opóźnienie sygnału *P100*, a rzadziej jako zmiana amplitudy [2]. W praktyce klinicznej często analizowane są również opóźnienie i amplituda potencjału *N75* pojawiającego się ok 75 ms po bodźcu oraz *N135*, który pojawia się po około 135 ms.

Za pomocą wzrokowych potencjałów wywołanych można monitorować stan drogi wzrokowej, w tym siatkówki, nerwu wzrokowego, skrzyżowania wzrokowego, promienistości wzrokowej i kory potylicznej [21–25]. W szczególności wzrokowe potencjały wywołane są stosowane w badaniach diagnostycznych, w tym w chorobach ogólnoustrojowych (choroba tkanki łącznej, choroba ziarniniakowa), idiopatycznym zapaleniu nerwu wzrokowego bez chorób ogólnoustrojowych (nawracające izolowane zapalenie nerwu wzrokowego, przewlekła nawracająca zapalna neuropatia nerwu wzrokowego, samotne izolowane zapalenie nerwu wzrokowego), neuropatii Lebera, toksycznej neuropatii, neuropatii niedoborowej, jaskrze oraz idiopatycznym nadciśnieniu śródczaszkowym [26–28]. Podczas zabiegów neurochirurgicznych, w obrębie drogi wzrokowej, chirurdzy mogą wykorzystywać potencjały wzrokowe w celu ułatwienia procesu usuwania guza z dużą dokładnością i bez uszkodzania funkcji nerwu wzrokowego. Coraz częściej wykonuje się jednoczesowe badanie wzrokowych potencjałów wywołanych podczas obrazowania metodą rezonansu magnetycznego [29–31].

## 2. Fizyczne podstawy jądrowego rezonansu magnetycznego

### 2.1. Spin w polu magnetycznym

„Wszystkie cząstki elementarne budujące świat atomów posiadają własność określaną mianem spinu” [32]. Własność ta wynika z natury kwantowej i nie ma swojego odpowiednika w mechanice klasycznej. Cząstki obdarzone tą własnością można porównać do kuli wirującej wokół własnej osi z pewną prędkością kątową. Taka wirująca kula posiada moment pędu, który jest makroskopowym odzwierciedleniem spinu. Spin jest wewnętrzną właściwością cząstki, tak jak na przykład ładunek elektryczny, i nie wynika on z ruchu cząstki, tak jak opisuje się to w fizyce klasycznej. Istnienie spinu wynika z symetrii funkcji falowej danej cząstki względem grupy obrotów [33]. Spin jest wyrażany poprzez operatory położenia i pędu. Wielkości te są powiązane relacjami nieoznaczoności i dlatego nie da się jednocześnie określić wartości wszystkich trzech składowych spinu danej cząstki, a jedynie dwie, na przykład jedną składową wzdłuż wybranej osi i całkowitą długość wektora spinu. Spin jest opisywany za pomocą kwantowych liczb spinowych, które mogą przyjmować wartości całkowite lub półowkowe. Cząstki o liczbie spinowej całkowitej nazywa się bozonami, natomiast cząstki o spinie półowkowym to fermiony. Najprostszym jądrem atomowym jest jądro wodoru – proton, będący fermionem, a więc posiadającym spin półowkowy, dokładniej spin równy  $1/2$ . Wynika z tego, że proton może występować w dwóch stanach określonych na przykład poprzez rzut momentu pędu na oś kwantyzacji:  $-1/2$  (stan  $s_1$ ) lub  $+1/2$  (stan  $s_2$ ).

Istnienie własnego momentu pędu (spinu) wiąże się z istnieniem własnego momentu magnetycznego, proporcjonalnego do wektora spinu i w przypadku protonu, przeciwnie do niego skierowanego [33]. To właśnie wewnętrzny moment magnetyczny jest

odpowiedzialny za oddziaływanie spinu z zewnętrznym polem magnetycznym, które powoduje zniesienie degeneracji spinowej w taki sposób, że stany o różnych liczbach kwantowych w polu magnetycznym mają różne energie [34]. Gdy brak jest zewnętrznego pola magnetycznego, poziomy energetyczne są zdegenerowane, co oznacza, że mają taką samą energię. Istnienie dwóch stanów o różnych energiach w polu magnetycznym dla cząstki o spinie  $1/2$  zostało udowodnione doświadczalnie w znanym eksperymencie Sterna-Gerlacha [35,36].

## 2.2. Rezonans spinu w polu magnetycznym

Podstawą zjawiska jądrowego rezonansu magnetycznego jest oddziaływanie momentów magnetycznych protonów z wirującym polem magnetycznym  $B_1$  w obecności stałego pola magnetycznego  $B_0$ . Płaszczyzna rotacji wirującego pola magnetycznego  $B_1$  jest prostopadła do osi stałego pola  $B_0$ . Źródłem pola  $B_1$  jest fala elektromagnetyczna o ściśle określonej częstotliwości. Rezonans polega na zmianie orientacji spinu w wyniku obecności pola  $B_1$  w wąskim przedziale częstotliwości.

Energię protonu po umieszczeniu go w zewnętrznym polu magnetycznym opisuje się jako tzw. efekt Zeemana [37,38] i definiowana jest ona jako

$$E = g_p s_i B_0 e \hbar / 2 m_p, \quad (1)$$

gdzie  $g_p$  jest bezwymiarowym czynnikiem żyromagnetycznym protonu,  $s_i$  to spinowa magnetyczna liczba kwantowa,  $m_p$  to masa protonu,  $e$  to wartość ładunku elektrycznego protonu,  $\hbar$  to stała Plancka dzielona przez  $2\pi$ , a  $m_p$  to masa protonu. Wartość  $e \hbar / 2 m_p$  jest nazywana magnetonem jądrowym. Energia promieniowania elektromagnetycznego potrzebnego do wzbudzenia przejścia między poziomami energetycznymi jest równa

różnicy energii pomiędzy stanami  $s_1$  oraz  $s_2$ , więc na podstawie równania (1), dla protonu wynosi ona

$$\Delta E = g_p B_0 e \hbar / 2 m_p. \quad (2)$$

Z powyższego równania wynika, że energia potrzebna do wzbudzenia protonu ze stanu podstawowego jest proporcjonalna do natężenia zewnętrznego pola magnetycznego. Energii  $\Delta E$  odpowiada częstość promieniowania  $\omega$ , która jest proporcjonalna do pola  $B_0$ ,

$$\omega = g_p B_0 e / 2 m_p \stackrel{\text{def}}{=} \gamma_p B_0 \quad (3)$$

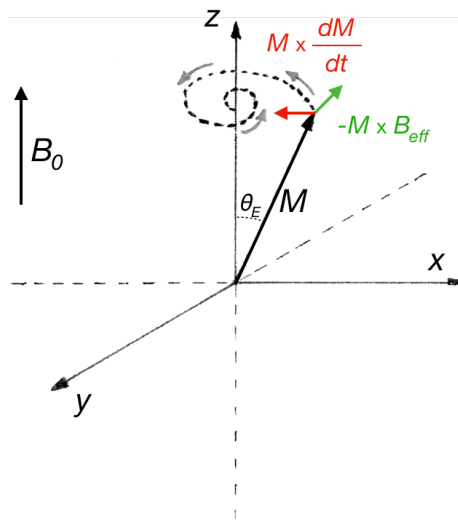
gdzie współczynnik proporcjonalności  $\gamma_p$  nazywany stosunkiem żyromagnetycznym (stosunkiem momentu magnetycznego i momentu pędu) w przypadku protonu ma wartość  $\gamma_p = 2.675 \cdot 10^8$  1/sT [39] równą (po podzieleniu przez  $2\pi$ ) 42.58 MHz/T. Ta druga wielkość jest niefortunnie oznaczana jako  $\gamma/2\pi$ , a powinna być raczej oznaczana jako „ $\gamma$  z kreską”.

### 2.3. Precesja z tłumieniem

W 1897 roku Joseph Larmor [40] odkrył, że zewnętrzne pole magnetyczne wywiera moment obrotowy na moment magnetyczny, przez co moment magnetyczny ulega zjawisku precesji. Precesja to zjawisko zmiany orientacji osi obrotu obracającego się ciała. Wektor magnetyzacji  $\vec{M}$  będzie dążył do powrotu do swojego początkowego ustawienia równoległego do  $B_0$ . Równanie Landau-Lifshitz-Gilberta [41–48] opisuje rotację wektora magnetyzacji  $\vec{M}$  w czasie  $t$  w odpowiedzi na pojawiające się momenty obrotowe i tłumienie w stałym polu magnetycznym tak, że

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = -\gamma_p \left( \vec{M} \times \vec{B}_{eff} - \eta \vec{M} \times \frac{d\vec{M}}{dt} \right), \quad (4)$$

gdzie  $\vec{B}_{eff}$  jest kombinacją zewnętrznego stałego pola  $B_0$ , oraz zewnętrznego pola  $B_1$ , natomiast  $\eta$  to parametr tłumienia. Wektor magnetyzacji doznaje zmiany składowej precesji  $\vec{M} \times \vec{B}_{eff}$  oraz tłumienia  $\vec{M} \times \frac{d\vec{M}}{dt}$  i zakreśla trajektorię spiralną, co zostało schematycznie zaprezentowane na Rys.4.



**Rys.4** Trajektorja wektora magnetyzacji  $\vec{M}$  (kropkowana spirala) w stałym polu  $B_0$  wynikająca z działania składowej precesji (kolor zielony) i składowej tłumienia (kolor czerwony). Początkowe wychylenie wektora magnetyzacji wynosi  $\theta_E$ . Szkic własny.

Zjawisko precesji wektora magnetyzacji pojedynczego protonu możliwe jest po jego wychyleniu z położenia równowagi o kąt  $\theta_E$  (z ang. *flip angle*), co jest efektem zastosowania impulsu pola  $B_1$ . Kąt wychylenia jest wprost proporcjonalny do długości trwania tego impulsu oraz jego natężenia [49].

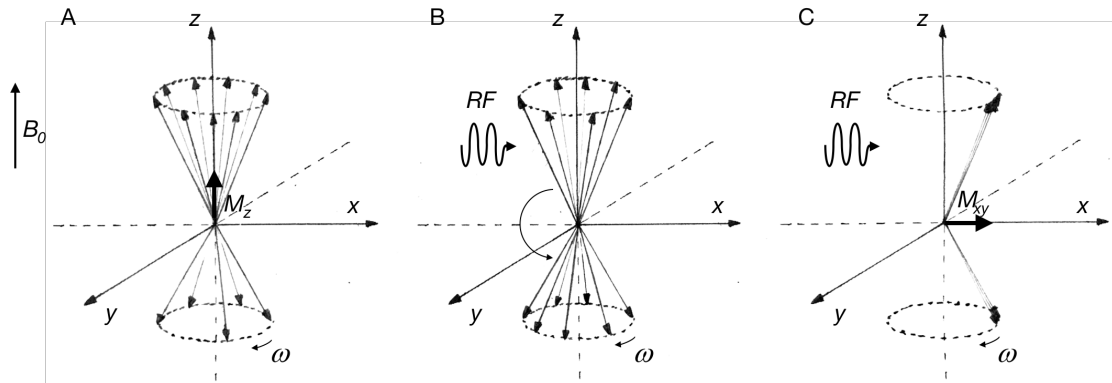
Częstość kątowa precesji to tak zwana częstość rezonansowa Larmora, która opisana jest jako

$$\omega = -\gamma_p B_0 \quad (5)$$

Do układu jąder wodoru w danym polu magnetycznym  $B_0$  możliwe jest dostarczenie energii dzięki zjawisku rezonansu z zewnętrzną falą elektromagnetyczną o częstotliwości  $\omega$  i wymuszenie przejścia do wzbudzonego stanu  $s_2$  (w przypadku protonu w polu rzędu 1T jest to częstość radiowa). Amplituda tej fali jest prostopadła do pola  $B_0$ .

#### 2.4. Relaksacja

Makroskopowa liczba spinów poruszających się synchronicznie daje mierzalne efekty. W stanie równowagi termodynamicznej w próbce, po umieszczeniu jej w polu  $B_0$ , występuje nadwyżka protonów w stanie podstawowym  $s_1$  o mniejszej energii, co powoduje powstanie wypadkowej składowej magnetyzacji podłużnej  $M_z$ , wzdłuż kierunku pola  $B_0$  (Rys.5A). Składowe magnetyzacji poprzecznej  $M_x$  oraz  $M_y$  w układzie przed wzbudzeniem zewnętrzną falą elektromagnetyczną wzajemnie się równoważą, tak, że sumaryczna wartość składowej poprzecznej  $M_{xy} = \sqrt{M_x^2 + M_y^2} = 0$ . W momencie pojawienia się pola  $\vec{B}_1$  prostopadłego do pola  $\vec{B}_0$ , w wyniku rezonansu dochodzi do wymiany energii i część protonów przechodzi do stanu wzbudzonego  $s_2$ , przez co magnetyzacja podłużna  $M_z$  zanika (Rys.5B). Dodatkowo, w obecności pola  $B_1$  precesujące protony stają się zgodne w fazie, co prowadzi do pojawienia się wypadkowej składowej magnetyzacji poprzecznej  $M_{xy}$ , wirującej zgodnie z impulsem pola  $B_1$  (Rys.5C). Po wyłączeniu źródła pola  $B_1$ , wektor magnetyzacji powraca do stanu równowagi, wykonując ruch precesyjny tłumiony. Proces powrotu wektora magnetyzacji  $\vec{M}_z$  oraz  $\vec{M}_{xy}$  do położenia równowagi nazywany jest relaksacją.



**Rys.5** Schematyczna reprezentacja układu spinów w wirującym z częstotliwością  $\omega$  wzdłuż osi  $z$  układzie współrzędnych w obecności pola  $B_0$  w stanie równowagi termodynamicznej (A). W obecności pola  $B_1$  zanika składowa magnetyzacji podłużnej (B) i pojawia się składowa magnetyzacji poprzecznej (C). Szkic własny.

Wyróżnia się czas relaksacji podłużnej  $T_1$ , odpowiadający czasowi odtworzenia się wektora magnetyzacji podłużnej  $\vec{M}_z$ , czyli powrotu spinów do stanu  $s_1$ , oraz czas relaksacji poprzecznej  $T_2$ , określający szybkość procesu zaniku wektora magnetyzacji poprzecznej  $\vec{M}_{xy}$ , będącego skutkiem zaniku swobodnej precesji. Ponieważ pole magnetyczne  $B_0$  nie jest idealnie jednorodne, proces rozsynchronizowania się spinów i zaniku wektora magnetyzacji poprzecznej  $\vec{M}_{xy}$  zachodzi w rzeczywistości znacznie szybciej i oznacza się go jako  $T_2^*$  [50,51]. W dalszej części pracy  $T_2^*$  będzie dla prostoty zapisywany jednak jako  $T_2$ .

### 2.5. Równanie Blocha

Równania opisujące ruch magnetyzacji w polu magnetycznym sformułował w 1946 roku Felix Bloch [52,53]. Przy braku dyfuzji zmiana magnetyzacji jądrowej w czasie jest określona przez klasyczne równanie Blocha jako

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma(\vec{M} \times B_0) - \frac{M_x \vec{i} + M_y \vec{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_0) \vec{k}}{T_1}, \quad (6)$$

gdzie pierwszy człon opisuje precesję, a drugi oraz trzeci relaksację. Rozwiązaniem równania (5) jest

$$M_x(t) = e^{-t/T_2} \cdot M_x(0) \cdot \cos(\omega_0 \cdot t), \quad (7)$$

$$M_y(t) = e^{-t/T_2} \cdot M_y(0) \cdot \sin(\omega_0 \cdot t), \quad (8)$$

$$M_z(t) = M_0 \cdot (1 - e^{-t/T_1}). \quad (9)$$

Z równań (7) i (8) można otrzymać sumaryczne wyrażenie na magnetyzację poprzeczną

$$M_{xy}(t) = \sqrt{M_x^2(t) + M_y^2(t)} = M_{xy}(0) \cdot e^{-t/T_2}. \quad (10)$$

gdzie  $M_{xy}(0) = \sqrt{M_x^2(0) + M_y^2(0)}$ . Ponieważ składowa magnetyzacji  $M_{xy}$  znika w czasie jak  $e^{-t/T_2}$ , to w konsekwencji, po czasie  $t = T_2$ , jej wartość zmaleje do  $e^{-1}$  początkowej wartości, co stanowić będzie 37% początkowej wartości. Natomiast składowa magnetyzacji  $M_z$  znika w czasie proporcjonalnie do  $(1 - e^{-t/T_1})$ , więc w konsekwencji, po czasie  $t = T_1$ , jej wartość zmaleje do  $(1 - e^{-1})$  początkowej wartości, co stanowić będzie 63% początkowej wartości.

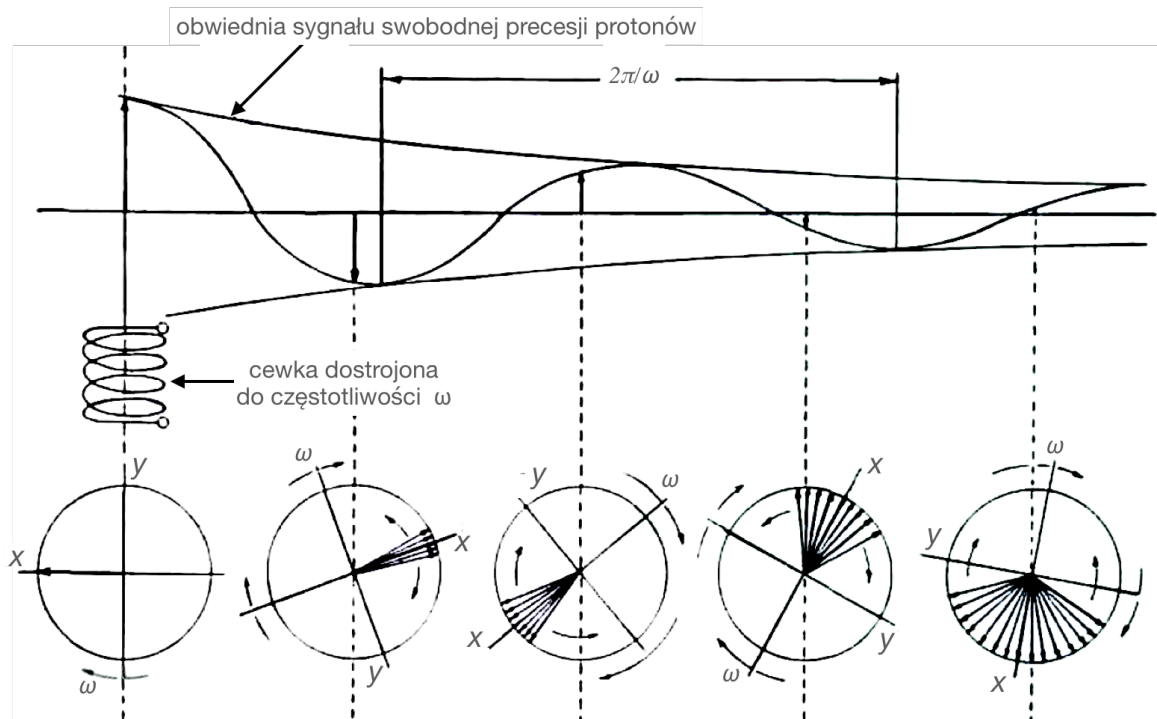
## 2.6. Echo spinowe

Pochodzenie sygnału w rezonansie magnetycznym zostało opisane przez E. Hahna w 1950 roku [54], natomiast pierwszy bezpośredni pomiar jądrowego momentu magnetycznego został przeprowadzony w roku 1938 [55].

Ponieważ układ precesujących protonów dąży do stanu o najmniejszej energii, towarzyszy mu wydzielanie energii, głównie w postaci ciepła oraz emisja promieniowania o częstości odpowiadającej precesji. Możliwy jest więc pomiar sygnału za pomocą cewek

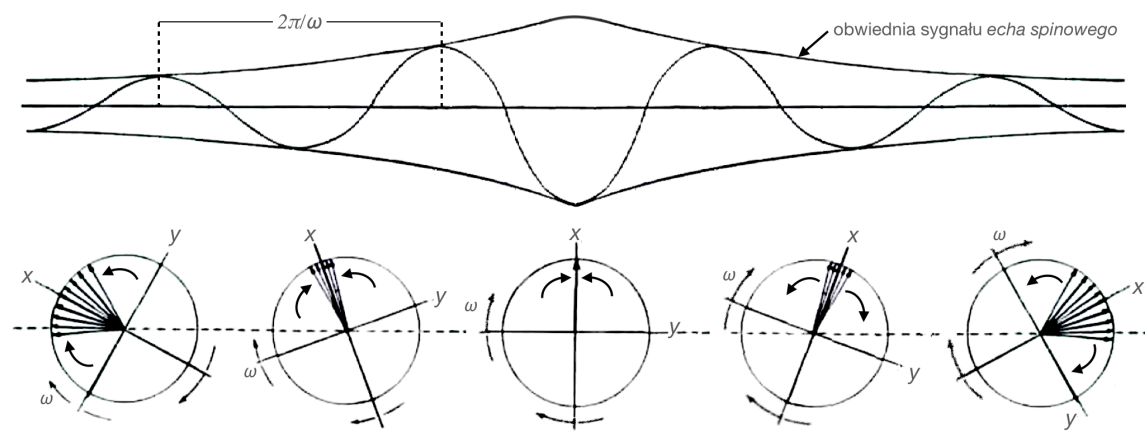


dostrojonych do częstotliwości rezonansowej  $\omega$ . Rejestracja sygnału polega na obróceniu magnetyzacji na płaszczyznę, w której znajduje się cewka odbiorcza (płaszczyzną detekcji jest płaszczyzna prostopadła do stałego pola  $B_0$ ). Taki obrót magnetyzacji jest możliwy za pomocą impulsu prostopadłego pola  $B_1$ , zwanego impulsem  $90^\circ$ . Obracająca się w płaszczyźnie detekcji magnetyzacja indukuje w cewce mierzalne napięcie. Sygnały mierzone w wyniku zaniku swobodnej precesji protonów w jądrowym rezonansie magnetycznym są niezwykle słabe. Sposób pomiaru sygnału swobodnej precesji został schematycznie zaprezentowany na Rys.6, będącym kontynuacją Rys.5C widzianego od góry, wzdłuż osi  $z$ .



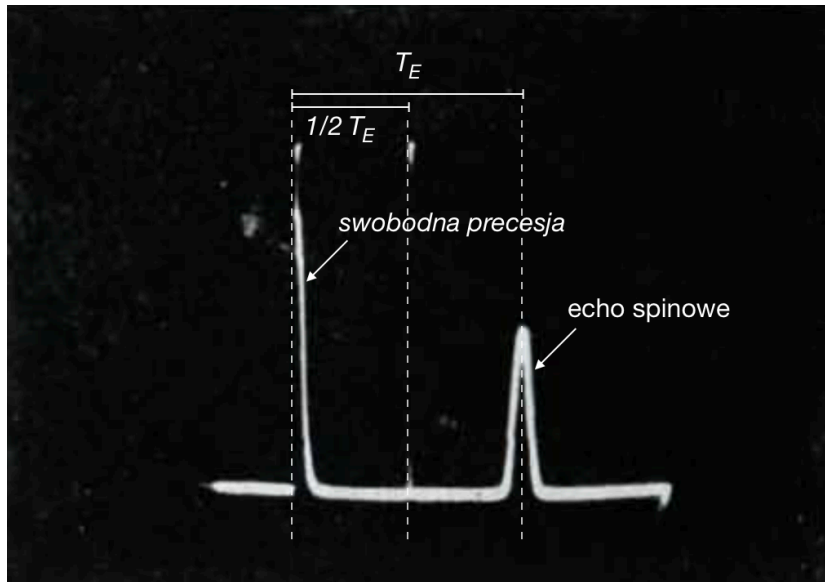
**Rys.6** Momenty magnetyczne zorientowane na płaszczyźnie  $xy$  po impulsie  $90^\circ$  generują sygnał swobodnej precesji, którego natężenie zmniejsza się o czynnik proporcjonalny do poziomu rozfazowania precesujących protonów. Obrazek zaczerpnięty z pracy E. Hahna [54].

Podczas zaniku swobodnej precesji protonów utracona zostaje informacja o fazie wirowania wektora magnetyzacji. Sygnał zanika głównie przez utratę spójności fazowej spinów. Po zastosowaniu kolejnego impulsu pola  $B_1$  dwukrotnie dłuższego o tej samej amplitudzie lub o dwukrotnie większej amplitudzie i tym samym czasie trwania [54], kierunek magnetyzacji zostaje obrócony o kąt półpełny względem osi  $z$  i spiny po odpowiednim czasie ponownie się skupiają (mają tę samą fazę), co w efekcie prowadzi do pojawienia się sygnału określanego mianem echa spinowego po czasie echa  $T_E$  (Rys.7). Dzieje się tak, ponieważ procesy relaksacyjne, które spowodowały zanik sygnału są symetrycznie odwracalne. Ten drugi impuls pola  $B_1$  nazywany jest impulsem  $180^\circ$ .



**Rys.7** Po zastosowaniu odwracającego impulsu  $180^\circ$  momenty magnetyczne w płaszczyźnie  $xy$  rozfazowują się w przeciwną stronę, osiągając ponownie moment pełnego sfazowania, czemu towarzyszy najsilniejszy sygnał. Obrazek utworzony na podstawie Rys.6.

Sygnał swobodnej precesji powstający po impulsie  $90^\circ$  oraz sygnał echa spinowego powstający po impulsie  $180^\circ$ , mierzony za pomocą oscyloskopu, został schematycznie zaprezentowany na Rys.8.

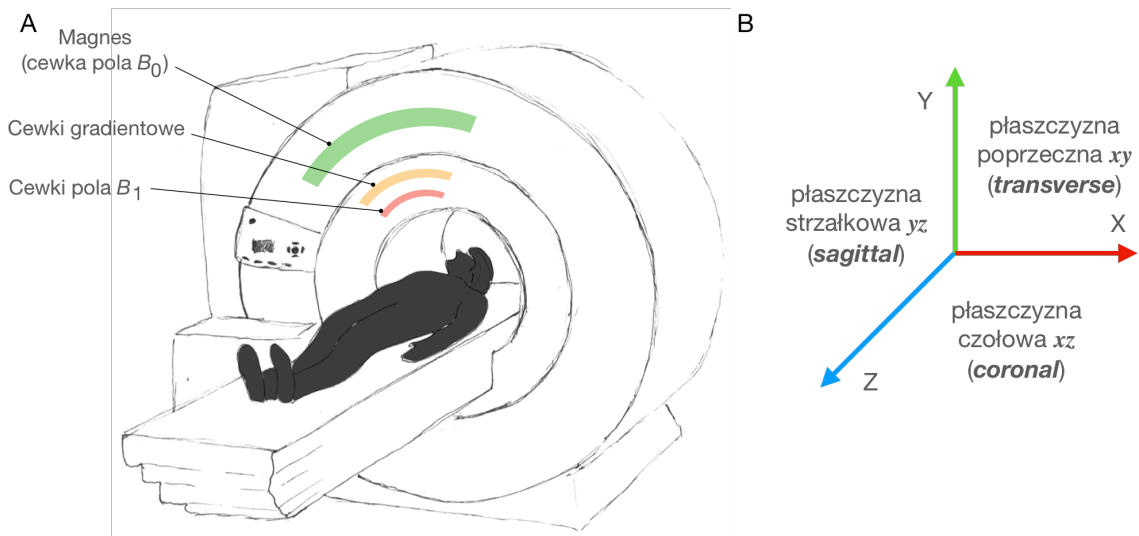


**Rys.8** Przykładowy sygnał uzyskany metodą jądrowego rezonansu magnetycznego na protonach gliceryny. Pojedynczy impuls  $90^\circ$  generuje sygnał swobodnej precesji, natomiast drugi impuls  $180^\circ$  po czasie  $1/2 T_E$  generuje sygnał echa spinowego. Obrazek zaczerpnięty z [54].

### 3. Obrazowanie trójwymiarowe metodą jądrowego rezonansu magnetycznego

Ponieważ każda cząsteczka wody zawiera dwa protony, a woda jest głównym składnikiem budowy ludzkiego ciała, to właśnie proton odgrywa podstawową rolę w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. Podejmowane są również próby obrazowania na jądrach innych pierwiastków, np. sodu [56,57].

W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego przyjęło się, że współrzędna  $z$  wyznacza kierunek głównego pola magnetycznego  $B_0$ , natomiast współrzędna  $y$  skierowana jest do góry, a współrzędna  $x$  jest w poziomie (Rys.9). Tak przyjęty układ współrzędnych jest powszechnie wykorzystywany w opisie zjawisk związanych z obrazowaniem metodą rezonansu magnetycznego. Wybór warstwy polega na wyborze płaszczyzny, wzdłuż której obraz zostanie podzielony na obrazy dwuwymiarowe, czyli płaszczyzny „cięcia”. Nazewnictwo płaszczyzn zostało przedstawione na Rys.9B.



**Rys.9** Schemat ogólny aparatu MR (A) oraz przyjęty układ współrzędnych z kolorami przypisanymi kierunkom i nazewnictwem płaszczyzn przekrojów (B). Szkic własny na podstawie [58–60].

### *3.1. Lokalizacja przestrzenna sygnału*

Sygnał echa spinowego jest uśrednionym sygnałem z całej próbki i nie zawiera informacji o położeniu przestrzennym. Lokalizacja przestrzenna sygnału odbywa się z wykorzystaniem gradientów, które w zamierzony sposób modyfikują pole  $B_0$ . Pole  $B_0$  jest bezźródłowe, a obecność gradientu powoduje zaburzenie tego pola. Oczywiście zawsze spełnione są równania Maxwella. Obecność gradientu zawsze powoduje zakrzywienie pola we wszystkich kierunkach, z tym, że jeden z kierunków zazwyczaj jest szczególnie istotny. Lokalna zmiana natężenia oraz kierunku wektora pola  $B_0$  prowadzi do zmiany częstotliwości rezonansowej Larmora oraz przesunięcia fazowego magnetyzacji poprzecznej. Sygnał jest analizowany za pomocą transformaty Fouriera [61]. Położenie przestrzenne w kierunkach  $x$  oraz  $y$  jest kodowane za pomocą częstotliwości oraz przesunięcia fazowego. Zmiana częstotliwości w większym zakresie umożliwia wybór warstwy w kierunku  $z$ . Wielkość dostępnych gradientów w skanerze wpływa bezpośrednio na maksymalną rozdzielczość uzyskiwanych obrazów.

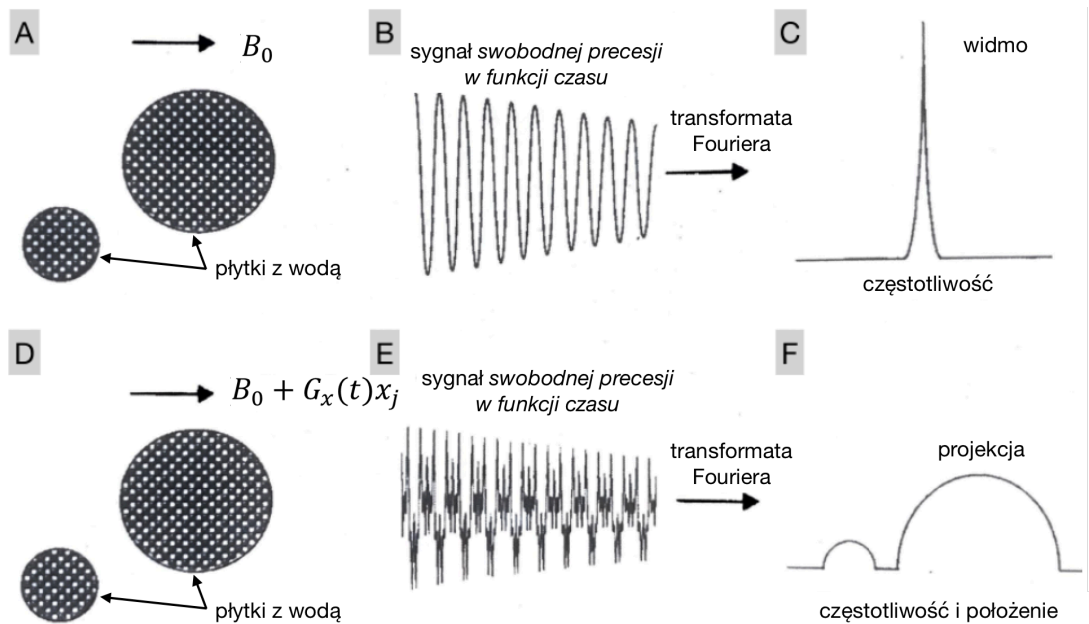
#### *3.1.1. Kodowanie częstotliwości*

Kodowanie częstotliwości jest realizowane przez zastosowanie gradientu kodowania częstotliwości do skanowanego obiektu. Zastosowanie tego gradientu powoduje podział spinów na grupy precesujące z tą samą częstotliwością (tzw. izochromaty spinowe), zależne od lokalizacji przestrzennej. Na przykład dla grupy izochromat spinowych ułożonych wzdłuż osi  $x$ , po przyłożeniu gradientu kodowania częstotliwości  $G_x(t)$ , zależnego od czasu  $t$  oraz położenia na osi  $x$ , można wyznaczyć nową częstotliwość rezonansową, będącą rozwinięciem równania (3) opisaną jako [62]

$$\omega'_{x_j} = -\gamma_p(B_0 + G_x(t)x_j), \quad (11)$$

gdzie  $x_j$  to kolejne izochromaty spinowe oznaczane jako  $j = 1, 2, 3, \dots, n$ .

Dzięki transformacji Fouriera sygnału możliwa staje się analiza częstotliwościowa. Każda częstotliwość jest liniowo związana z odpowiednim położeniem przestrzennym wzdłuż kierunku gradientu [62]. Gradient kodowania częstotliwości można zastosować w dowolnym kierunku. Kodowanie częstotliwości zostało schematycznie zaprezentowane na Rys.10. Pole pod powierzchnią pików w widmie mocy (C) to wartość magnetyzacji, która na obrazie, po odpowiednim wzmocnieniu, reprezentowana jest w postaci jasności piksela [63].



**Rys.10** Charakterystyka sygnału swobodnej precesji dla dwóch płytek z wodą przy braku (górny rząd) i obecności (dolny rząd) gradientu kodowania częstotliwości. Bez gradientu (A) w sygnale można wyróżnić tylko jedną częstotliwość (B) co skutkuje jednym pikiem w widmie mocy (C). Z powodu obecności gradientu (D) w sygnale obserwuje się rozkład częstotliwości (E) co daje rozkład pików w widmie częstotliwościowym (F). Każda częstotliwość w widmie odpowiada położeniu przestrzennemu  $x_j$  wzdłuż kierunku gradientu. Pole pod powierzchnią pików (F) odpowiada jasności pikseli na obrazie. W ten sposób otrzymuje się obraz obiektu. Rysunek zaczerpnięty z [62].

### 3.1.2. Kodowanie fazy

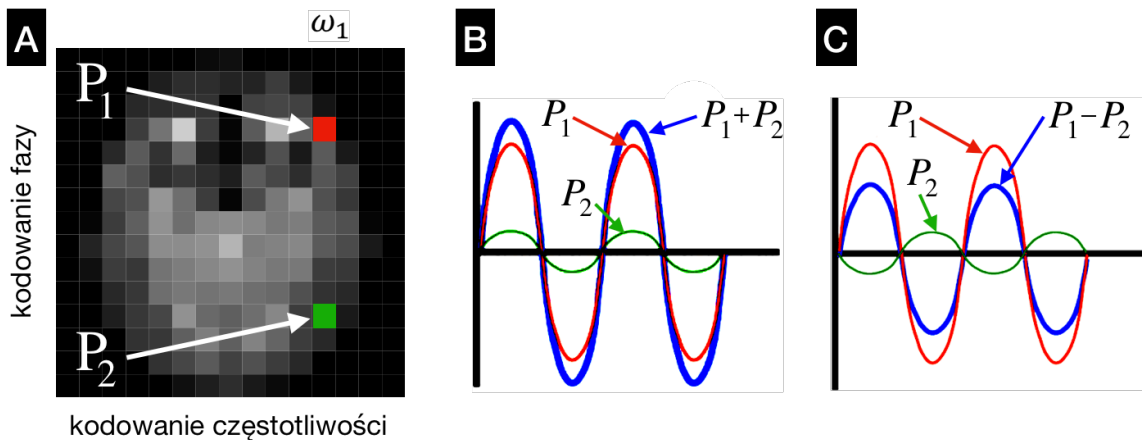
W poprzednim podrozdziale zostało omówione, jak zlokalizować proton wzdłuż jednej osi  $x$  poprzez zmianę częstotliwości precesji wektora magnetyzacji. Aby lokalizować wzdłuż osi  $y$  należy manipulować fazą [64]. Zarówno gradienty kodowania częstotliwości, jak i gradienty kodowania fazy zmieniają wartość pola  $B_0$  w taki sposób, że wiadomo jak powiązać wartość tego pola ze współrzędną przestrzenną. Wszystkie gradienty obrazowania zmieniają częstotliwości rezonansowe protonów w określonym czasie. Po wyłączeniu gradientu, protony wracają do swoich pierwotnych częstotliwości precesji, ale nie odzyskują początkowej fazy. Mimo iż częstotliwość będzie taka sama, to precesja może być wyprzedzona bądź też opóźniona w fazie. Można powiedzieć, że precesujące protony zapamiętują spotkanie z gradientem, objawiające się trwałym przesunięciem fazowym  $\phi$ . Wielkość skumulowanego przesunięcia fazowego  $\phi$  jest proporcjonalna do siły gradientu  $G_y$  i czasu  $t_y$ , w którym gradient jest włączony, co odzwierciedla równanie  $\phi = \gamma_p \cdot G_y \cdot t_y$ .

Gdy dwie fale sinusoidalne o tej samej częstotliwości, ale różnych fazach zostaną dodane do siebie, wynikiem będzie kolejna fala sinusoidalna o tej samej częstotliwości, ale innej fazie. Kiedy fazy fal sinusoidalnych są podobne, fale interferują konstruktywnie, a gdy fazy różnią się o  $\pi$ , interferują destrukcyjnie. Dla sygnałów pochodzących z dwóch różnych punktów w przestrzeni, możliwe jest określenie amplitudy poprzez wykonanie dwóch pomiarów. Załóżmy, że  $P_1$  i  $P_2$  to dwa piksele w jednej kolumnie, dla których mierzone są sygnały  $P_1$  oraz  $P_2$  o tej samej częstotliwości  $\omega_1$  (Rys.11A). W kroku pierwszym, bez gradientu kodowania fazy całkowity sygnał z pikseli  $P_1$  i  $P_2$  można zapisać jako  $S_0 = P_1 \cdot \sin(\omega_1 \cdot t_y) + P_2 \cdot \sin(\omega_1 \cdot t_y) = (P_1 + P_2) \cdot \sin(\omega_1 \cdot t_y)$ , co zostało schematycznie zaprezentowane na Rys.11B. W kroku drugim, po zastosowaniu gradientu kodowania fazy

$G_y$  wzdłuż osi  $y$ , sygnał z każdego piksela będzie miał inne przesunięcie fazowe. Dla uproszczenia założmy, że piksel  $P_1$  znajdował się w pozycji zerowej gradientu kodującego fazę i sygnał od niego nie zmienił fazy, podczas gdy sygnał z piksela  $P_2$  uzyskał dokładnie  $180^\circ$  wyprzedzenia w fazie względem sygnału z piksela  $P_1$ . Sygnał z piksela  $P_1$  nie zmienił się i jest równy  $P_1 \cdot \sin(\omega_1 \cdot t_y)$ , natomiast sygnał z piksela  $P_2$  wynosi teraz  $-P_2 \cdot \sin(\omega_1 \cdot t_y)$  (Rys.11C). Całkowity sygnał z obu pikseli wynosi zatem  $S_1 = (P_1 - P_2) \cdot \sin(\omega_1 \cdot t_y)$ . Korzystając z informacji uzyskanych z gradientem kodującym fazę oraz bez niego, można wyodrębnić sygnały z obu pikseli

$$\frac{1}{2}(S_0 + S_1) = \frac{1}{2}((P_1 + P_2) + (P_1 - P_2)) = P_1 \quad (12)$$

$$\frac{1}{2}(S_0 - S_1) = \frac{1}{2}((P_1 + P_2) - (P_1 - P_2)) = P_2 \quad (13)$$



**Rys.11** Kodowanie fazy dla dwóch pikseli  $P_1$  oraz  $P_2$  znajdujących się w tym samym rzędzie o częstotliwości rezonansowej  $\omega_1$  oraz odpowiadające im sygnały sinusoidalne  $P_1$  oraz  $P_2$  bez przesunięcia fazowego (B) oraz po zastosowaniu gradientu kodującego fazę (C).

Aby możliwe było jednoczesne lokalizowanie przestrzenne za pomocą częstotliwości oraz fazy, najpierw włączany jest gradient kodowania fazowego, a następnie w momencie



oczekiwania na sygnał, wyłączany. W momencie odczytu sygnału włączany jest gradient kodowania częstotliwości, co zmienia częstotliwość mierzonego sygnału, ale nie wpływa na utworzone wcześniej przesunięcie fazowe. Dzięki temu każdy piksel na późniejszym obrazie ma unikalną kombinację częstotliwości i fazy.

Transformata Fouriera idealnie nadaje się do określenia amplitudy danej częstotliwości, ale nie umożliwia rozszyfrowywania kombinacji faz sygnału. W obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego wykorzystuje się więc wiele różnych, oddzielnych gradientów kodowania fazowego i dla każdego z nich mierzy się sygnał, po czym oblicza się fazy rozwiązując odpowiednie układy równań. Wiąże się to oczywiście z wielokrotnym powtórzeniem całej sekwencji dla różnych gradientów kodowania fazy.

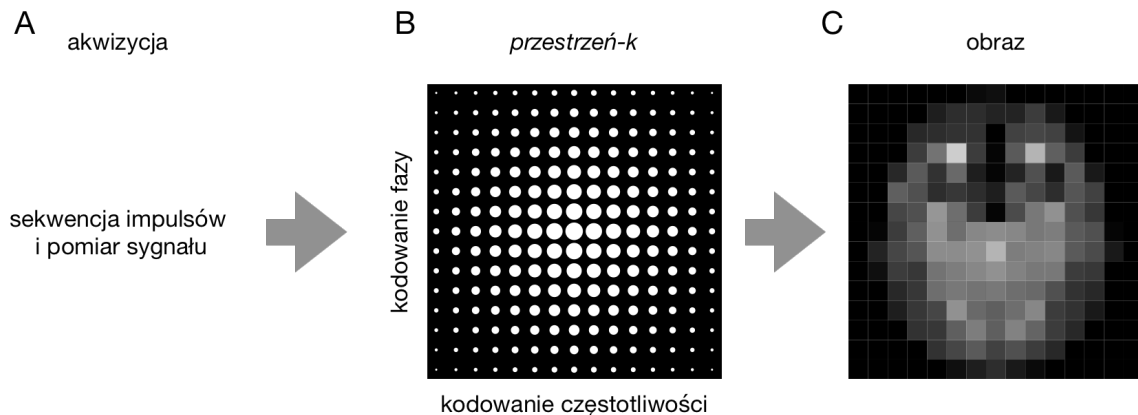
### *3.1.3. Wybór warstwy*

Lokalizacja przestrzenna wzdłuż osi  $x$  oraz  $y$  umożliwia wygenerowanie obrazów dwuwymiarowych, tzw. warstw. Aby uzyskać obraz trójwymiarowy, konieczne jest zlokalizowanie warstw wzdłuż osi  $z$ . W tym celu, podobnie jak poprzednio, wykorzystuje się kodowanie częstotliwości.

Gradient wyboru warstwy jest zwykle stałym gradientem, który powoduje powstanie liniowej zależności częstotliwości wzdłuż osi  $z$  [62]. Po włączeniu gradientu wyboru warstwy zmienia się częstotliwość impulsów wzbudzających i odwracających w celu dopasowania częstotliwości w żądanym położeniu izochromat spinowych wzdłuż osi  $z$ . Protony, których częstotliwość Larmora nie będzie pasować do częstotliwości impulsu, nie będą efektywnie otrzymywać energii z impulsu [64]. Gradient kodowania warstwy musi więc być włączony w momencie działania impulsu wzbudzającego i odwracającego.

### 3.2. Powstawanie obrazu

W trakcie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego mierzony jest sygnał sinusoidalny w czasie. Z powodu wspomnianych wcześniej ograniczeń transformaty Fouriera, pomiaru sygnału dokonuje się wielokrotnie, tak, że z każdym pomiarem gradient kodowania fazy ma inny kształt. W wyniku pojedynczego pomiaru możliwe jest odczytanie po jednej częstotliwości dla każdego przesunięcia fazowego. Sygnał jest digitalizowany i przechowywany w komputerze w macierzy zwanej *przestrzenią-k* (Rys.12). *Przestrzeń-k* może być zapełniana w różny sposób, w zależności od zaprojektowanej sekwencji impulsów gradientowych, na przykład rzędami. Każdy punkt danych w *przestrzeni-k* ma unikalną kombinację fazy i częstotliwości. Odwrotna transformata Fouriera punktów *przestrzeni-k* to przestrzeń rzeczywista – obraz [64] (C)



**Rys.12** Schemat powstawania obrazu, rozpoczynający się od pomiaru sygnałów dla różnych gradientów kodowania fazy (A), zapis do macierzy (tzw. *przestrzeni-k*) (B) oraz obraz (C) będący wynikiem transformaty Fouriera tej macierzy. Każdy punkt danych w *przestrzeni-k* odpowiada pikselowi na obrazie, a wielkość tego punktu to amplituda zmierzonego sygnału. Rysunek własny, częściowo wygenerowany w programie *Wolfram Mathematica 12.0*.

#### 4. Dyfuzja i tensor dyfuzji

Dyfuzja to chaotyczne ruchy cząstek w płynie, cieczy lub gazie, wywołane zderzeniami termicznymi [65,66] (ruchy Browna) lub prowadzącymi do wyrównania stężeń (dyfuzja chemiczna). Dyfuzja zachodzi zarówno w stanie równowagi, jak i poza równowagą termodynamiczną. Podstawowymi prawami opisującymi dyfuzję są prawa Ficka [67,68]. Pierwsze prawo Ficka jest stosowane w opisie procesów dyfuzji w układach, w których stężenie strumienia dyfuzji objętościowej nie zmienia się w czasie, co oznacza, że ilość substancji przepływająca przez jednostkowy przekrój w jednostce czasu pozostaje stała. Pierwsze prawo Ficka wiąże strumień dyfundujących cząstek  $J$  z gradientem stężenia  $\rho$ , tak, że

$$J(x, t) = -D\nabla\rho(x, t), \quad (14)$$

gdzie  $D$  to współczynnik dyfuzji w  $\text{m}^2/\text{s}$ ,  $x$  jest współrzędną przestrzenną, a  $t$  czasową. Współczynnik dyfuzji  $D$ , opisany przez prawo Stokesa-Einsteina, jest proporcjonalny do szybkości dyfundujących cząsteczek i zależy od temperatury  $T$  oraz lepkości substancji  $\mu$  [69]

$$D = \frac{kT}{6\pi r\mu}, \quad (15)$$

gdzie  $r$  to promień dyfundującej cząstki, a  $k$  to stała Boltzmana.

W najprostszym przypadku, w którym dyfuzja jest izotropowa, tensor dyfuzji definiuje się jako

$$\hat{D} = D \cdot \hat{I} = D \cdot \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (16)$$

W przypadku anizotropii tensor dyfuzji przyjmuje postać

$$\hat{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}. \quad (17)$$

Wynikiem sprowadzenia macierzy powyższego równania do postaci diagonalnej jest

$$\hat{\lambda} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad (18)$$

gdzie  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  oraz  $\lambda_3$  to elementy diagonalne, które są nazywane wartościami własnymi.

Wzdłuż każdego z kierunków głównych  $x$ ,  $y$  oraz  $z$  współczynnik dyfuzji przyjmuje odpowiednio wartości  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  i  $\lambda_3$ . Wektory jednostkowe  $(1,0,0)^T$ ,  $(0,1,0)^T$  oraz  $(0,0,1)^T$ , skierowane wzdłuż  $x$ ,  $y$ , oraz  $z$ , nazywane są wektorami własnymi i oznaczone są dalej jako  $e_1, e_2, e_3$ . Każdy wektor własny odpowiada jednej wartości własnej. Wektory własne i wartości własne są powiązane przez fakt, że gdy tensor jest pomnożony przez wektor własny, wynikiem jest ten sam wektor własny pomnożony przez wartość własną

$$\hat{D}e_i = \lambda_i \hat{I}e_i \quad i = \{1,2,3\}, \quad (19)$$

co można zapisać jako

$$\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e_{ix} \\ e_{iy} \\ e_{iz} \end{pmatrix} = \lambda_i \begin{pmatrix} e_{ix} \\ e_{iy} \\ e_{iz} \end{pmatrix}, \quad (20)$$

lub jako

$$\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e_{1x} & e_{2x} & e_{3x} \\ e_{1y} & e_{2y} & e_{3y} \\ e_{1z} & e_{2z} & e_{3z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} e_{1x} & e_{2x} & e_{3x} \\ e_{1y} & e_{2y} & e_{3y} \\ e_{1z} & e_{2z} & e_{3z} \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}, \quad (21)$$

gdzie  $\vec{I}$  to wektor jednostkowy [60,70]. Wartości własne i wektory własne mogą być wyznaczone z równania (20) przez przyrównanie go do zera

$$(\widehat{D} - \lambda_1 \vec{I})e_i = 0, \quad (22)$$

co prowadzi do układu równań, które należy rozwiązać

$$\begin{pmatrix} D_{xx} - \lambda_i & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} - \lambda_i & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} - \lambda_i \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e_{ix} \\ e_{iy} \\ e_{iz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (23)$$

Powyższe równanie ma rozwiązanie tylko w przypadku, gdy

$$\det(\widehat{D} - \lambda_1 \hat{I}) = 0, \quad (24)$$

gdzie  $\det(\widehat{D} - \lambda_1 \hat{I})$  to wyznacznik macierzy  $(\widehat{D} - \lambda_1 \hat{I})$  [70].

## 5. Pomiar dyfuzji metodą jądrowego rezonansu magnetycznego

Wielkościami charakteryzującymi materię w zjawisku rezonansu magnetycznego są czasy relaksacji  $T_1$  i  $T_2$  oraz gęstość protonowa. Każda z nich w inny sposób wpływa na kontrast obrazu. Aby uzyskać obraz różnicujący tkanki pod względem gęstości protonowej należy pozwolić na całkowite odtworzenie się wektora magnetyzacji podłużnej, co oznacza, że sygnał należy mierzyć po czasie ok 3 do 5 razy dłuższym niż najdłuższy czas  $T_1$  w próbce (dla przykładu czasy  $T_1$  oraz  $T_2$  dla czystej wody oraz płynu mózgowo rdzeniowego wynoszą ok 4000 ms i 2000 ms, a dla tłuszczu ok 250 ms oraz 70 ms [71]). Na obrazach gęstości protonowej nie ma możliwości wpływania na kontrast pomiędzy obrazowanymi strukturami tak jak przy obrazowaniu  $T_1$  i  $T_2$  zależnym. Sygnał jest liniowo zależny od gęstości protonowej [51].

Inną możliwością jest włączanie odpowiednich gradientów w celu możliwości obserwacji dyfuzji cząsteczek wody. Jeśli po zastosowaniu gradientu kodowania fazy zastosujemy drugi taki sam, lecz odwrócony gradient, to protony znajdujące się w tym samym miejscu sumarycznie nie doznają przesunięcia fazowego, podczas gdy protony, które zdążyły się przesunąć w wyniku dyfuzji, doznają przesunięcia fazowego.

Torrey zmodyfikował oryginalny opis magnetyzacji poprzecznej Blocha dany równaniem (4) tak, aby uwzględnić procesy dyfuzji i zastosowanie przestrzenne zmiennego gradientu [72]. Ponieważ namagnesowanie  $\vec{M}$  jest wektorem, istnieją trzy równania dyfuzji, po jednym dla każdej współrzędnej. Równanie Blocha-Torreya po dodaniu członu związanego z dyfuzją definiuje się jako

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}) - \frac{M_x \vec{i} + M_y \vec{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_0) \vec{k}}{T_1} + \nabla \cdot \hat{D} \nabla \vec{M}, \quad (25)$$

gdzie  $\hat{D}$  to tensor dyfuzji.

### 5.1. Gradienty dyfuzyjne i sygnał

Istotą obrazowania dyfuzyjnego jest tłumienie sygnału spowodowane przemieszczeniem cząsteczek wody na skutek dyfuzji. Stopień tłumienia zależy od bezwymiarowego iloczynu współczynnika dyfuzji  $D$  (w milimetrach do kwadratu na sekundę) i wielkości znanej jako współczynnik  $b$  – *value* lub po prostu  $b$  (w sekundach na milimetr kwadratowy) [62]. Określa on amplitudę  $\vartheta$ , czas trwania  $\delta$  oraz odstęp czasowy  $\Delta$  pomiędzy gradientami dyfuzyjnymi (od początku trwania pierwszego gradientu do początku drugiego) tak, że  $b = \gamma^2 \vartheta \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ . Termin "*b – value*" pochodzi z przełomowego artykułu Stejskala i Tannera z 1965 roku [73], w którym opisana została metoda bipolarnych impulsów gradientu pola magnetycznego, uczulająca mierzony sygnał na efekty dyfuzyjne. Pierwszy impuls gradientu, o czasie trwania  $\delta$ , koduje początkowe pozycje jąder poprzez ich fazę, a drugi impuls, zastosowany po opóźnieniu czasowym  $\Delta$  (zwykle nazywanym czasem dyfuzji), dekoduje końcowe pozycje tych jąder. W przypadku wystarczająco krótkich impulsów gradientowych, każda cząsteczka gromadzi fazę tylko w dwóch punktach swojej trajektorii: w pozycji początkowej i w pozycji końcowej. Gdy jądra się nie przemieszczają, różnica faz jest równa zero i mamy silny sygnał. Przemieszczenie protonów w wyniku dyfuzji doprowadzi do pojawienia się różnicy faz, tym większej, im większe będzie przemieszczenie. Pojawienie się różnicy faz prowadzi do osłabienia sygnału [74]. Metoda opisana w eksperymencie Stejskala-Tannera jest w więc miarą przemieszczenia cząsteczek

wody. Wyrażenie na wartość magnetyzacji  $M_{\text{diff}}$  z uwzględnieniem tłumienia dyfuzyjnego można otrzymać z równania (25) [75]

$$M_{\text{diff}} = M_{\text{bloch}} e^{-\frac{1}{3}\gamma^2 G_{\text{diff}}^2 t^3 D} \sim e^{-bD}, \quad (26)$$

gdzie  $M_{\text{bloch}}$  to wartość magnetyzacji początkowej, natomiast  $G_{\text{diff}}$  to gradient dyfuzyjny, który zmienia częstotliwość rezonansową izochromat spinowych  $\Delta\omega$  wzdłuż jednej osi i tym samym powoduje nagromadzenie przesunięcia fazowego  $\Phi$  w czasie  $t$  [62]:

$$\Phi = \int_0^t \Delta\omega dt' = \gamma \int_0^t \vec{G}_{\text{diff}}(t') \cdot \vec{r}(t') dt' \quad (27)$$

gdzie  $\vec{r}$  to położenie przestrzenne. Gradient dyfuzyjny musi być tak zaprojektowany, aby w przypadku sekwencji echa spinowego

$$\int_{t_{\text{wzb}}}^{t_{\text{odwr}}} G_{\text{diff}}(t) dt = \int_{t_{\text{odwr}}}^{T_E} G_{\text{diff}}(t) dt \quad (28)$$

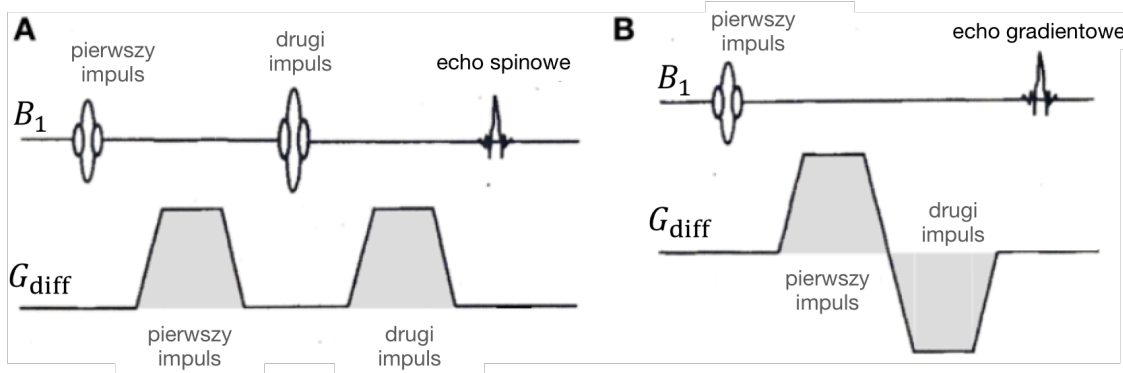
oraz w przypadku echa gradientowego, które różni się od echa spinowego brakiem drugiego impulsu pola  $B_1$ :

$$\int_{t_{\text{wzb}}}^{T_E} G_{\text{diff}}(t) dt = 0 \quad (29)$$

gdzie  $t_{\text{wzb}}$ ,  $t_{\text{odwr}}$  oraz  $T_E$  to czasy w środku trwania impulsu wzbudzającego, odwracającego oraz czas echa [62,76].



Kształty gradientów dyfuzyjnych oraz moment ich włączenia zostały schematycznie pokazane na Rys.13.



**Rys.13** Przykładowe kształty gradientów dyfuzyjnych wykorzystywanych w sekwencjach echa spinowego (A) oraz echa gradientowego (B). Impulsy gradientu kodowania i dekodowania mają albo przeciwną polaryzację, albo są oddzielone drugim impulsem  $180^\circ$ . Rysunek zaczerpnięty z [62].

Amplituda gradientu dyfuzyjnego jest zwykle maksymalną wielkością dopuszczalną przez aparat, a szerokość tego impulsu jest znacznie dłuższa niż w przypadku większości innych gradientów. Z tego powodu, emitowany jest duży hałas i obrazowanie dyfuzyjne należy do najgłośniejszych i najmniej przyjemnych dla pacjenta. Momentowi pracy cewek gradientowych często towarzyszą „uderzenia” w stół, na którym leży pacjent. W celu skrócenia czasu badania, w rutynowych skanowaniach ludzi wykorzystuje się sekwencję tzw. echa planarnego.

### 5.2. Sekwencja echa planarnego

Sekwencja impulsów echa planarnego różni się od konwencjonalnych sekwencji impulsów echa spinowego i gradientowego głównie tym, że wraz z silnym impulsem gradientu kodowania częstotliwości, następuje seria słabych impulsów gradientu kodowania fazy i z każdym takim impulsem dokonywany jest odczyt sygnału. *Przestrzeń-k* (Rys.12)

jest zapełniana jednocześnie, zamiast rzędami, co znacząco przyspiesza akwizycję danych. Wyróżnia się sekwencje echa planarnego zbudowane na bazie sekwencji echa gradientowego oraz na bazie sekwencji echa spinowego.

Sekwencja echa planarnego jest jedną z najszybszych sekwencji w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego. Nowoczesne aparaty z silnymi gradientami, dzięki tej sekwencji umożliwiają uzyskanie pojedynczego dwuwymiarowego obrazu w ciągu kilkudziesięciu milisekund [62]. Sekwencja ta umożliwia znaczące skrócenie czasu akwizycji, co jest szczególnie istotne przy skanowaniu ludzi. Skrócony czas pozwala na zminimalizowanie artefaktów ruchowych, ale sekwencja ta jest bardzo podatna na artefakty związane z generowanymi w tkankach w trakcie skanowania prądami wirowymi oraz podatnością magnetyczną skanowanego obiektu, która zaburza lokalne pole  $B_0$ .

### 5.3. Przygotowanie danych

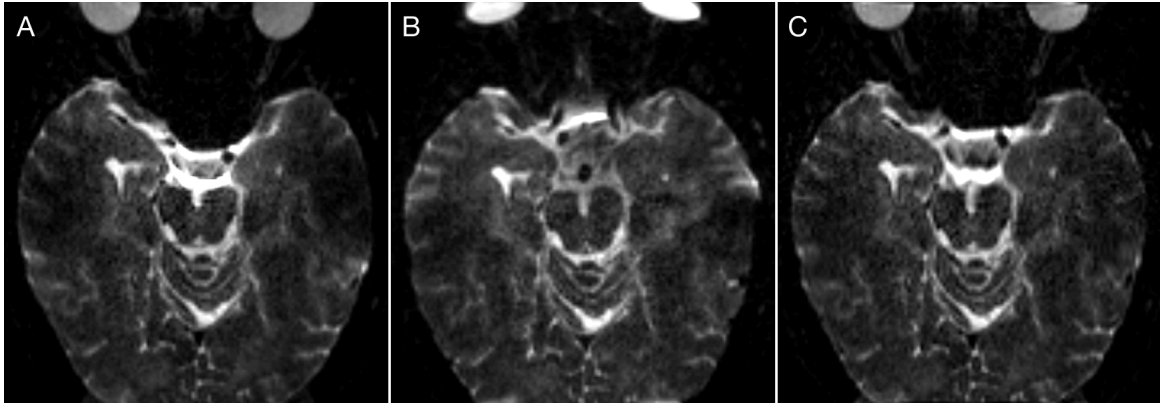
Obrazy są przygotowywane z pomocą komputerów rekonstrukcyjnych przy aparacie według schematu zaprezentowanego wcześniej na Rys.12. Wyjściowym formatem danych są zazwyczaj pliki *DICOM* (z ang. *digital imaging and communications in medicine*). Pojedynczy trójwymiarowy obraz wyjściowy to seria plików *DICOM* w liczbie równej liczbie warstw na obrazie. Każdy pojedynczy plik *DICOM*, będący obrazem dwuwymiarowym, zawiera szereg innych informacji, tzw. *metadata*. To na ich podstawie możliwe jest katalogowanie tysięcy plików ze względu na rodzaj akwizycji, czas badania, itd. Dane w formacie DICOM mają dużą objętość, a praca z nimi wymaga specjalnego oprogramowania i sprzętu komputerowego, a także łączności o wysokiej przepustowości. Docelowo firmy dostarczają tzw. stacje opisowe, czyli komputery wraz z oprogramowaniem, które mogą być używane do celów klinicznych. Do celów naukowych

natomiast, znacznie częściej wykorzystuje się rozszerzenia *NifTI* (z ang. *neuroimaging informatics technology initiative*) lub *Nrrd* (z ang. *nearly raw raster data*). Takie pliki zajmują zdecydowanie mniej przestrzeni na dysku i są prostsze do katalogowania. Do konwersji plików wykorzystuje się najczęściej oprogramowanie typu open source, na przykład *dcm2niix* ([github.com/neurodebian/dcm2niix](https://github.com/neurodebian/dcm2niix)) [77]. Konwersja pliku polega na połączeniu pojedynczych plików *DICOM* w jeden obraz trójwymiarowy, z zachowaniem informacji przestrzennej oraz wygenerowaniu dodatkowych plików tekstowych zawierających najważniejsze informacje *metadata*. Po konwersji uzyskuje się najczęściej 2 bądź 3 pliki, z których jeden to obraz w formacie *NifTI*, a dwa pozostałe to dodatkowe informacje w plikach tekstowych, takie jak np. wartości  $b$  – *value* lub kierunki gradientów dyfuzyjnych. Istnieje wiele programów oraz bibliotek programistycznych do analizy obrazów *NifTI*. Narzędzia te przeznaczone są do celów naukowych i nie mogą być wykorzystywane klinicznie, tzn. nie można przy ich pomocy stawiać diagnozy lekarskiej. W tej pracy wykorzystano oprogramowanie FMRIB Software Library v6.0.1 zwane w skrócie *FSL* ([fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl)) [78–80].

#### 5.4. Korekcja prądów wirowych i artefaktów podatności magnetycznej

Obrazowanie dyfuzyjne jest zwykle wykonywane przy użyciu sekwencji echa planarnego. Jak już wcześniej wspomniano, jest ona bardzo wrażliwa na niezerowe pola podatności magnetycznej tkanek oraz na prądy wirowe indukowane w tkankach przez szybko przełączające się cewki gradientów dyfuzyjnych. Ponadto, protokół obrazowania dyfuzyjnego, mimo że sekwencja echa planarnego jest jedną z najszybszych, może trwać nawet godzinę, co czyni prawie nieuniknionym, że pacjent zdąży się poruszyć.

Pole indukowane podatnością magnetyczną jest w przybliżeniu stałe dla wszystkich uzyskanych obrazów, co oznacza, że zestaw obrazów będzie konsystentny. Jednak taki konsystentny zestaw obrazów dyfuzyjnych nie jest zgodny z obrazem strukturalnym ( $T_1$  lub  $T_2$  zależnym bez gradientów dyfuzyjnych), który wykonuje się za pomocą sekwencji standardowych, mniej podatnych na artefakty. Istnieje potrzeba korekcji zniekształceń obrazów dyfuzyjnych. Z pomocą przychodzi narzędzie *FSL* o nazwie *Topup* do szacowania pola indukowanego podatnością magnetyczną [79–81]. *Topup* wykorzystuje dwa obrazy wykonane bez gradientów dyfuzyjnych (czyli dla  $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ). Każdy z tych dwóch obrazów jest uzyskiwany poprzez zastosowanie gradientu kodowania fazy w dwóch różnych kierunkach, różniących się względem siebie o 180 stopni, czyli wzdłuż kierunku  $y$  oraz  $-y$ . Ponieważ zniekształcenia występują na obrazie wzdłuż kierunku kodowania fazy, to obraz będzie zniekształcony raz w jedną, a raz w drugą stronę, czyli w kierunku  $y$  lub  $-y$ . Na podstawie takich dwóch obrazów przy pomocy narzędzia *Topup* możliwe jest oszacowanie takich wartości pól, dla których oba obrazy stają się podobne. Podobieństwo mierzone jest przez różnicę sumy kwadratów. Parametry akwizycji muszą zostać wpisane ręcznie w oddzielnych plikach tekstowych. Podaje się m.in. kierunki kodowania fazy, odstępy czasowe pomiędzy kolejnymi impulsami gradientowymi, wartości  $b - value$  oraz kierunki gradientów dyfuzyjnych. Przykładowe obrazy przed i po korekcji narzędziem *Topup* przedstawiono na Rys.14.



**Rys.14** Obraz głowy uzyskany metodą spinowego echa planarnego dla  $b = 0 \text{ s/mm}^2$  przed korekcją za pomocą narzędzia *Topup* (A,B) oraz po korekcji artefaktów związanych z podatnością magnetyczną tkanek (C). Przed korekcją gałki oczne były nienaturalnie wydłużone (A) lub spłaszczone (B) wzdłuż kierunku kodowania fazy. Obrazy uzyskano na skanerze 3T.

Korekcji zniekształceń wywołanych generowaniem prądów wirowych w tkankach oraz ruchami obiektu dokonuje się za pomocą narzędzia *FSL Eddy* [81–87]. Na tym etapie wyrównywane są również przesunięcia spowodowane ruchem głowy przez pacjenta. Narzędzie *Eddy* umożliwia wykrywanie wartości odstających na obrazie, tak aby zidentyfikować partie, w których sygnał został przesunięty w wyniku ruchu obiektu oraz pozwala na odtworzenie lokalizacji w przestrzeni [88]. *Eddy* wykorzystuje mapę pola uzyskaną z *Topup*. Narzędzie *Eddy* wymaga na wejściu również maski samego mózgu. Maską to binarny obraz, na którym piksele zawierające interesujący fragment przyjmują wartości jedynek, natomiast wszystkie pozostałe piksele mają wartość zero. *FSL* zawiera dedykowane narzędzie do automatycznego rozpoznawania obszaru mózgu i tym samym izolowania tkanki mózgowej od innych struktur, np. czaszki. Narzędzie to nosi nazwę *BET* [89]. W przypadku obrazowania nerwu wzrokowego, wygenerowaną automatycznie maskę mózgu należy ręcznie skorygować, tzn. rozszerzyć jej zakres o nerw wzrokowy w obszarze

od mózgu do gałki ocznej. W tym celu wykorzystuje się dowolne narzędzia z opcją manualnej segmentacji, np. oprogramowanie *ITK-SNAP* [90].

### 5.5. Wyznaczanie tensora dyfuzji

Oprogramowanie *FSL* zawiera narzędzie *DTIFIT*, za pomocą którego, do skorygowanych wcześniej obrazów, dla każdego woksela zostaje wyznaczony zdiagonalizowany tensor dyfuzji oraz wektory własne, zgodnie z równaniem (17). Ponieważ tensor dyfuzji jest symetryczny, to zgodnie z równaniem (17), należy wykonać przynajmniej 6 pomiarów z różnymi kierunkami gradientu dyfuzyjnego. Zwykle w celu zapewnienia większej statystyki pomiarowej wykonuje się ich znacznie więcej, kosztem dłuższego czasu skanowania [91]. W wyniku zastosowania narzędzia *DTIFIT*, w każdym wokselu generowane są macierze liczb zawierających współrzędne diagonalne wektorów własnych  $e_1, e_2, e_3$  oraz odpowiadające im wartości własne  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ . Otrzymane dane są korygowane, o ile pojawiają się ujemne wartości własne. Takie нефизyczne ujemne wartości są zerowane, co jest preferowaną metodą w stosunku do zastępowania ich modułem [92].

### 5.6. Mapy skalarne

Z wartości własnych  $\lambda_1, \lambda_2$  oraz  $\lambda_3$  wylicza się szereg przydatnych parametrów skalarnych, otrzymując tzw. mapy skalarne, czyli obrazy, w których jasność piksela reprezentowana jest jako wartość pewnego działania na wartościach własnych. Jednym z najważniejszych takich parametrów jest anizotropia frakcyjna *FA* (z ang. *fractional anisotropy*). Przyjmuje ona wartości od 0 do 1, przy czym zero oznacza, że w danym wokselu jest pełna izotropowość, natomiast wartość 1 oznacza pełną anizotropię, czyli istnienie tylko jednego kierunku dyfuzji, co oznacza, że  $\lambda_1 \geq 0$  oraz  $\lambda_2, \lambda_3 = 0$ . Anizotropia

frakcyjna definiowana jest w literaturze na wiele sposobów, przy czym najbardziej popularny zapis pojawiający się w wielu pracach [60,93,94], to

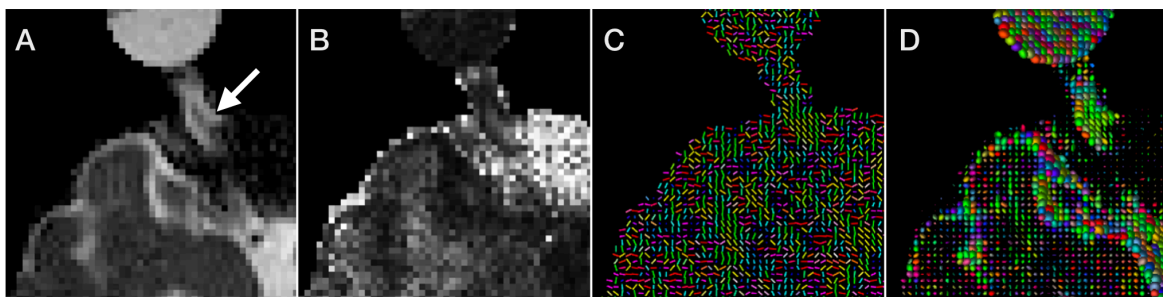
$$FA = \frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}. \quad (30)$$

Innymi ważnymi parametrami skalarnymi są średnia dyfuzyjność  $MD$  (z ang. *mean diffusivity*) oraz dyfuzyjność radialna  $RD$  (z ang. *radial diffusivity*), które są definiowane jako

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3, \quad (31)$$

$$RD = (\lambda_2 + \lambda_3)/2. \quad (32)$$

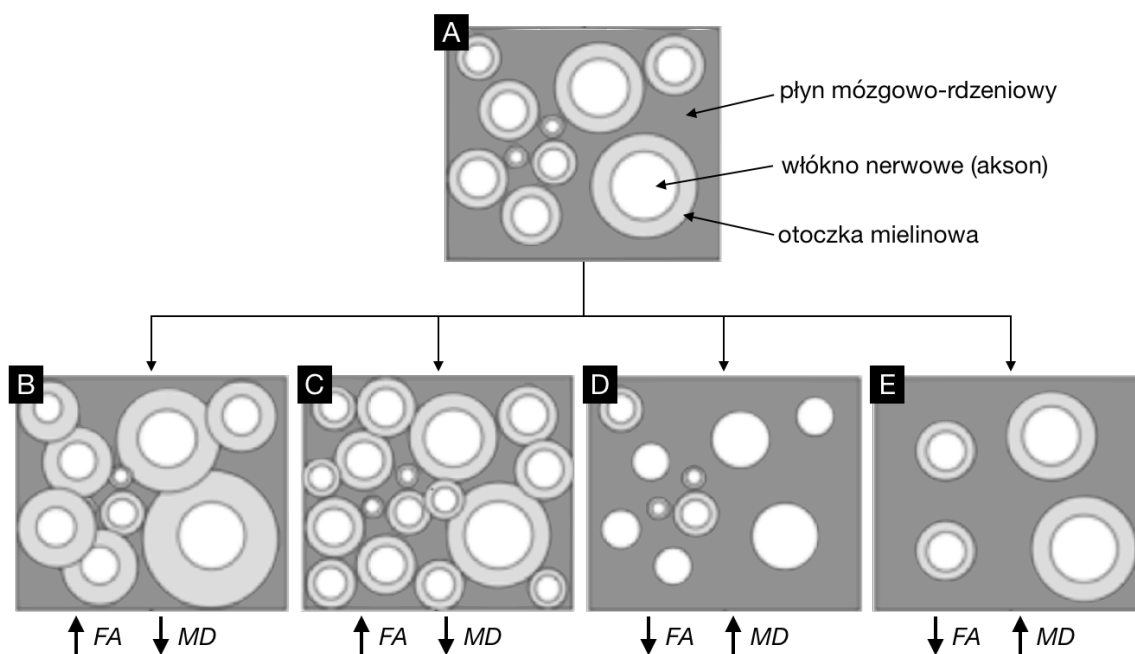
W dalszej części tekstu będzie wykorzystywane również pojęcie dyfuzyjności osiowej  $AD$  (z ang. *axial diffusivity*), która jest równa pierwszej wartości własnej  $\lambda_1$ . Innym często wykorzystywanym parametrem, ale nie stosowanym w dalszej części pracy jest tzw. ślad (z ang. *trace*), który jest sumą wartości własnych. Przykładowe mapy skalarnie nerwu wzrokowego zostały zaprezentowane na Rys.15.



**Rys.15** Nerw wzrokowy wraz z otoczką (biała strzałka) widoczny na mapie  $MD$  (A), mapie  $FA$  (2) oraz jako  $\lambda_1$  w postaci kresek (C). Na obrazie (D) pokazany jest tensor dyfuzji przedstawiany przy użyciu elipsoid. Obrazy uzyskano na *skanerze 3T*.

### 5.7. Zastosowanie tensora dyfuzji w charakteryzowaniu materiału biologicznego

Obrazowanie dyfuzyjne umożliwia mapowanie procesu dyfuzji cząsteczek wody w tkankach biologicznych żywych organizmów w sposób nieinwazyjny. Dyfuzja molekularna w tkankach nie jest przypadkowa. Odzwierciedla ona interakcje cząsteczek wody z wieloma przeszkodami, takimi jak makrocząsteczki, włókna i błony. Interakcje z przeszkodami oraz chorobowe zmiany morfologiczne w budowie tkanek prowadzą do zmiany parametrów dyfuzyjnych, z których najpopularniejsze i najczęściej opisywane w literaturze medycznej to anizotropia frakcyjna  $FA$  oraz średnia dyfuzyjność  $MD$ . Zmiany tych parametrów w tkance nerwowej mogą mieć różne podłoże (Rys.16).



**Rys.16** Schemat prezentujący podłoże zmian wartości anizotropii frakcyjnej  $FA$  oraz średniej dyfuzyjności  $MD$  w zdrowej tkance nerwowej (A) w wyniku obrzęku otoczki mielinowej (B), zwiększenia gęstości komórek nerwowych (C), utraty otoczki mielinowej (D) lub śmierci komórek nerwowych (E). Strzałki do góry i do dołu reprezentują odpowiednio wzrost lub spadek wartości  $FA$  oraz  $MD$ . Szkic własny.



Wartości parametrów dyfuzyjnych mogą więc ujawnić mikroskopijne szczegóły dotyczące architektury tkanki nerwowej, zarówno normalnej, jak i chorej.

Pomiar kierunkowości dyfuzji jest możliwy dzięki technice obrazowania tensora dyfuzji [60,70,94–99], zaproponowanej w 1994 roku przez Bassera [95]. Obrazowanie tensora dyfuzji obejmuje grupę technik, w których wartości własne  $\lambda_{1-3}$  i wektory własne  $e_{1-3}$  tensora dyfuzji  $\hat{D}$  są wykorzystywane do tworzenia obrazów odzwierciedlających różne właściwości dyfuzyjne tkanki [100,101]. Obrazowanie tensora dyfuzji dostarcza informacji na temat połączeń anatomicznych w mózgu poprzez pomiar anizotropii dyfuzji wody we włóknach nerwowych istoty białej [102–111] lub nawet w istocie szarej [112], w której anizotropia jest mniejsza [113]. Obecnie anizotropię frakcyjną *FA* wykorzystuje się do porównywania grup pacjentów w celu zlokalizowania zmian w mózgu związanych z rozwojem, treningiem, zwyrodnieniem i chorobą oraz do badania połączeń anatomicznych w mózgu i porównywania z innymi naczelnymi [114–117].

Obrazowanie tensora dyfuzji jest szeroko wykorzystywane również w diagnozie chorób nerwów wzrokowych. Nerw wzrokowy jest prawie czystym traktem istoty białej i z powodu silnie upakowanych aksonów w jego budowie oraz otaczającej go osłonki nerwowej, ma z natury wysoką kierunkowość dyfuzji [118]. W wielu badaniach stwierdzono silne korelacje między nasileniem jaskry (choroba uszkodzenia nerwu wzrokowego) a zmniejszeniem *FA*, przy jednoczesnym wzroście *MD* w nerwie wzrokowym [119–122]. Stwierdzono również zwiększone *MD* i zmniejszoną *FA* w nerwie wzrokowym objętym procesem zapalnym [123]. Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [124]. Wyższe *MD* i niższe *FA* stwierdzono również w barwnikowym zwyrodnieniu siatkówki

[125]. Pacjenci z niedowidzeniem wykazywali znaczne zmniejszenie integralności mikrostrukturalnej nerwu wzrokowego i drogi wzrokowej w postaci zmniejszonego  $FA$  w nerwie wzrokowym oraz innych obszarach drogi wzrokowej [126]. Ze względu na niską rozdzielczość obrazów dyfuzyjnych wyniki powyżej opisane są często niejednoznaczne, a korelacje nie są wystarczająco silne. Z tego powodu trudno jest doszukiwać się powtarzalnych reguł w wartościach  $FA$  oraz  $MD$ , a tym samym trudno jest jednoznacznie oceniać stopień funkcjonalności neuropatii nerwu wzrokowego. W niektórych przypadkach [127], np. w zapaleniu nerwu wzrokowego [128] czy jaskrze [129], nerw wzrokowy udaje się diagnozować na podstawie obrazów  $T_1$ - oraz  $T_2$ - zależnych. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wizualizacja warstw siatkówki i odcinka wewnątrzgałkowego nerwu wzrokowego nadal pozostaje poza rozdzielczością obrazowania metodą rezonansu magnetycznego [130].

Dane tensora dyfuzji wykorzystuje się również w jeszcze bardziej zaawansowanej technice opartej na teorii prawdopodobieństwa, zwanej traktografią. Jest to metoda identyfikacji włókien istoty białej w żywym ludzkim mózgu i jest jedynym dostępnym narzędziem do nieinwazyjnej identyfikacji i pomiaru tych włókien. Idea polega na podążaniu za dominującym wektorem własnym  $e_1$  z wybranego woksela startowego (lub grupy wokseli) w celu napotkania sąsiednich wokseli, przy czym trajektoria jest zmieniana zgodnie z kierunkiem nowego dominującego wektora własnego w sąsiednim wokselu. Zmiany wartości  $FA$  i maksymalnego kąta między wektorami własnymi w sąsiednich wokselałach pozwalają na zmiany czułości metody. Wykorzystywany algorytm kreśli tor włókien z wybranego punktu w oparciu o zasadę ciągłości wokseli i doboru każdego kolejnego w zależności od kierunku tensora dyfuzji w wokselu bieżącym, wyznaczonego przez

dominującą składową. Śledzenie włókien kończy się, gdy spełniony jest jeden z następujących warunków: 1) trakt osiąga granicę objętości obrazowania, 2) trakt osiąga obszar o niskiej anizotropii dyfuzyjnej, 3) promień krzywizny traktu jest mniejszy niż wybrany promień progowy lub 4) najbardziej współliniowy do wyznaczanego traktu wektor własny nie jest powiązany z największą wartością własną [131]. Kierunek włókien jest kodowany kolorem zgodnie z przyjętą konwencją (Rys.9B). Wynikowe trajektorie, a właściwie woksele należące do odnalezionej trajektorii, mogą być wykorzystane jako *ROI* do pomiarów *FA* i innych parametrów skalnych tensora dyfuzji. Chociaż w wielu badaniach pokazano, że traktografia ma obiecującą wartość w neurochirurgii [117,132,133], niektóre wyniki pozostają niejednoznaczne [134].

## 6. Skanery wykorzystane w pracy

W pracy wykorzystane zostały dwa skanery. Pierwszy z nich to skaner kliniczny *Biograph mMR 3T* (*Siemens Healthineers AG*, Germany), który jest wykorzystywany na co dzień do standardowych badań na ludziach. Znajduje się on w pracowni SP Laboratorium Obrazowania Molekularnego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Drugi to skaner zwierzęcy *BioSpect 70/30 USR 7T* (*Bruker Corporation*, USA), który jest własnością Instytutu Medycyny Doświadczalnej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. Dla prostoty, w dalszej części tekstu skanery będą określane odpowiednio jako *skaner 3T* oraz *skaner 7T*. Najważniejsze parametry obu skanerów zostały wypisane w Tab.1.

**Tab.1** Najważniejsze parametry wykorzystanych skanerów

	<i>skaner 3T</i>	<i>skaner 7T</i>
Indukcja pola magnetycznego	3 Tesli	7 Tesli
Źródło pola magnetycznego $B_0$	cewka nadprzewodząca	cewka nadprzewodząca
Średnica otworu	60 cm	30 cm
Siła gradientów	45 mT/m	200 mT/m

## 7. Fantomy do kontroli jakości obrazowania

### 7.1. Fantom ACR

Fantom akredytacyjny (z ang. *American College of Radiology – ACR*) służy do badania jakości obrazów otrzymywanych i analizowanych według określonych procedur [135]. Za jego pomocą analizuje się, czy spełnione są zalecane kryteria i minimalne poziomy wydajności, jakich można oczekiwać od dobrze funkcjonującego aparatu, który jest wykorzystywany do celów klinicznych. Analizy na fantomie ACR zostały przeprowadzone na skanerze 3T.

Fantom ACR to naczynie w kształcie cylindra z akrylowego tworzywa sztucznego zamknięte na obu końcach (Rys.17). Długość wewnętrzna wynosi 148 mm, średnica wewnętrzna wynosi 190 mm. Wypełnia się go roztworem chlorku niklu i chlorku sodu (10 mM/litr  $\text{NiCl}_2$  i 75 mM/litr  $\text{NaCl}$ ), który skraca czasy relaksacji i tym samym wpływa na skrócenie czasu skanowania. Roztwory zostaną dokładniej opisane w rozdziale 8. Na zewnątrz fantomu są wyryte słowa „nose” i „chin” jako pomoc w orientacji fantomu w trakcie skanowania, tak jakby to była głowa. Wewnątrz fantomu znajdują się struktury do analizy zniekształceń geometrycznych, rozdzielczości przestrzennej, grubości warstwy, dokładności rozmieszczenia warstw w przestrzeni, jednorodności obrazu, poziomu ghostingu (artefaktu pojawiającego się wzdłuż kierunku kodowania fazy) oraz wykrywalności obiektów nisko-kontrastowych.



**Rys.17** Fantom akredytacyjny ACR J12617. Materiały własne.

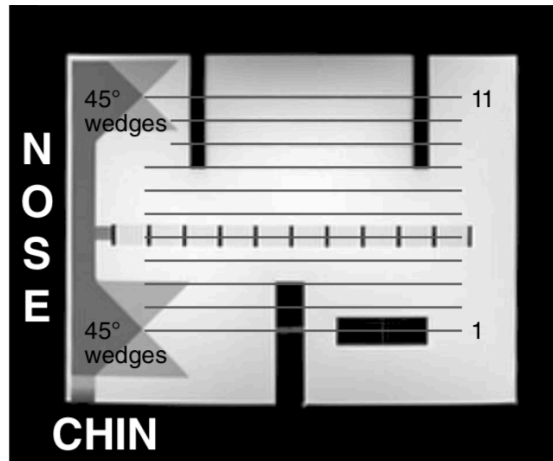
Skanywanie fantomu odbywa się z wykorzystaniem cewki głowowej. Fantom traktuje się jako głowę i umieszcza się go w cewce tak, że słowo „nose” powinno znajdować się w miejscu, gdzie faktycznie znajdują się nos pacjenta, a słowo „chin” tam gdzie podbródek. Środek fantomu (ciemne wycięcie z boku fantomu) powinien być umieszczony w środku cewki głowowej i wyrównany ze światłem wskaźnika pozycjonowania, tak aby znajdował się w izocentrum skanera. Konieczne jest dokładne ustawienie pozycji fantomu wzdłuż wszystkich trzech osi. W tym celu wykorzystuje się poziomice, wykonaną z niemagnetycznych materiałów. Aby wyrównać fantom w poziomie wzdłuż osi z, wykorzystuje się podkłady z gazy, które umieszcza się pod jednym z końców fantomu. Następnie wykorzystuje się plastikową poprzeczkę znajdującą się z przodu fantomu na wysokości podbródka, obracając fantom aż do uzyskania poziomu wzdłuż osi  $x$ . Po założeniu górnej części cewki głowowej i zaciśnięciu fantomu, konieczne jest sprawdzenie czy wskaźnik laserowy w aparacie jest równoległy do linii biegnącej wzdłuż linii „nose” fantomu. Po każdej zmianie pozycji fantomu, konieczna jest kontrola za pomocą poziomicy.

Fantom umieszcza się w środku cewki pola  $B_0$ , tam, gdzie jednorodność jest największa. Po prawidłowym ustawieniu, fantom powinien być utrzymywany w tej samej pozycji podczas całej serii skanów. Weryfikacja położenia fantomu odbywa się poprzez wykonanie szybkiego skanu, tzw. *localizer*-a (z ang. *localizer*). Zalecane parametry akwizycji dla *localizer*-a oraz innych potrzebnych sekwencji zostały zaprezentowane w Tab.2, gdzie *FOV* to pole widzenia (z ang. *field of view*), które określa fizyczną wielkość pojedynczego obrazu dla jednej warstwy. Wielkości woksela w kierunku  $x$  oraz  $y$  można więc obliczyć dzieląc *FOV* przez rozdzielczość obrazu odpowiednio w pionie i poziomie, natomiast wielkość w kierunku  $z$  stanowi grubość warstwy wybraną przed rozpoczęciem skanowania.

**Tab.2** Parametry akwizycji dla różnych sekwencji dla fantomu ACR.

	<i>localizer</i>	$T_1$ -zależny	$T_2$ -zależny
Płaszczyzna wyboru warstwy	$yz$	$xy$	$xy$
Rodzaj sekwencji	echo spinowe	echo spinowe	echo spinowe
Czas pomiędzy pomiarami sygnału $T_R$ (ms)	200	500	2000
Czas echa $T_E$ (ms)	20	20	20
Pole widzenia <i>FOV</i> (cm)	25x25	25x25	25x25
Liczba warstw	1	11	11
Grubość warstwy [mm]	20	5	5
Odstęp pomiędzy warstwami [mm]	nie dotyczy	5	5
Liczba powtórzeń	1	1	1
Rozdzielczość obrazu	256x256	256x256	256x256
Przybliżony czas skanu	56 s	2 min 16 s	8 min 56 s

Otrzymany obraz z *localizer*-a został zaprezentowany na Rys.18.



**Rys.18** Localizer fantomu ACR, na którym został pokazany sposób wyboru 11 warstw w kolejnych skanach  $T_1$ - i  $T_2$ -zależnych oraz kliny  $45^\circ$ , wykorzystywane do dalszych testów. Na obrazie naniesione zostały również słowa „chin” oraz „nose” w miejscach, gdzie faktycznie się one znajdują na fantomie.

Po upewnieniu się, że fantom jest ustawiony prawidłowo, wykonuje się dwa kolejne obrazowania,  $T_1$ - i  $T_2$ -zależne. Uzyskane obrazy  $T_1$ -zależne ze wszystkich 11 warstw zostały zaprezentowane w załączniku (1). Wybór położenia wszystkich 11 warstw jest ważny, bo ważne jest „trafienie” w struktury służące do analizy.

Do analizy ilościowej dane cyfrowe są wyświetlane na komputerowej stacji opisowej przy skanerze, która umożliwia podstawowe manipulowanie obrazem: regulacja jasności i kontrastu, powiększenie, pomiar wartości średniej oraz odchylenia standardowego jasności pikseli w obszarze zainteresowania *ROI*, oraz pomiary odległości. Do analizy wykorzystano oprogramowanie *SyngoVia* dostarczone przez producenta skanera.

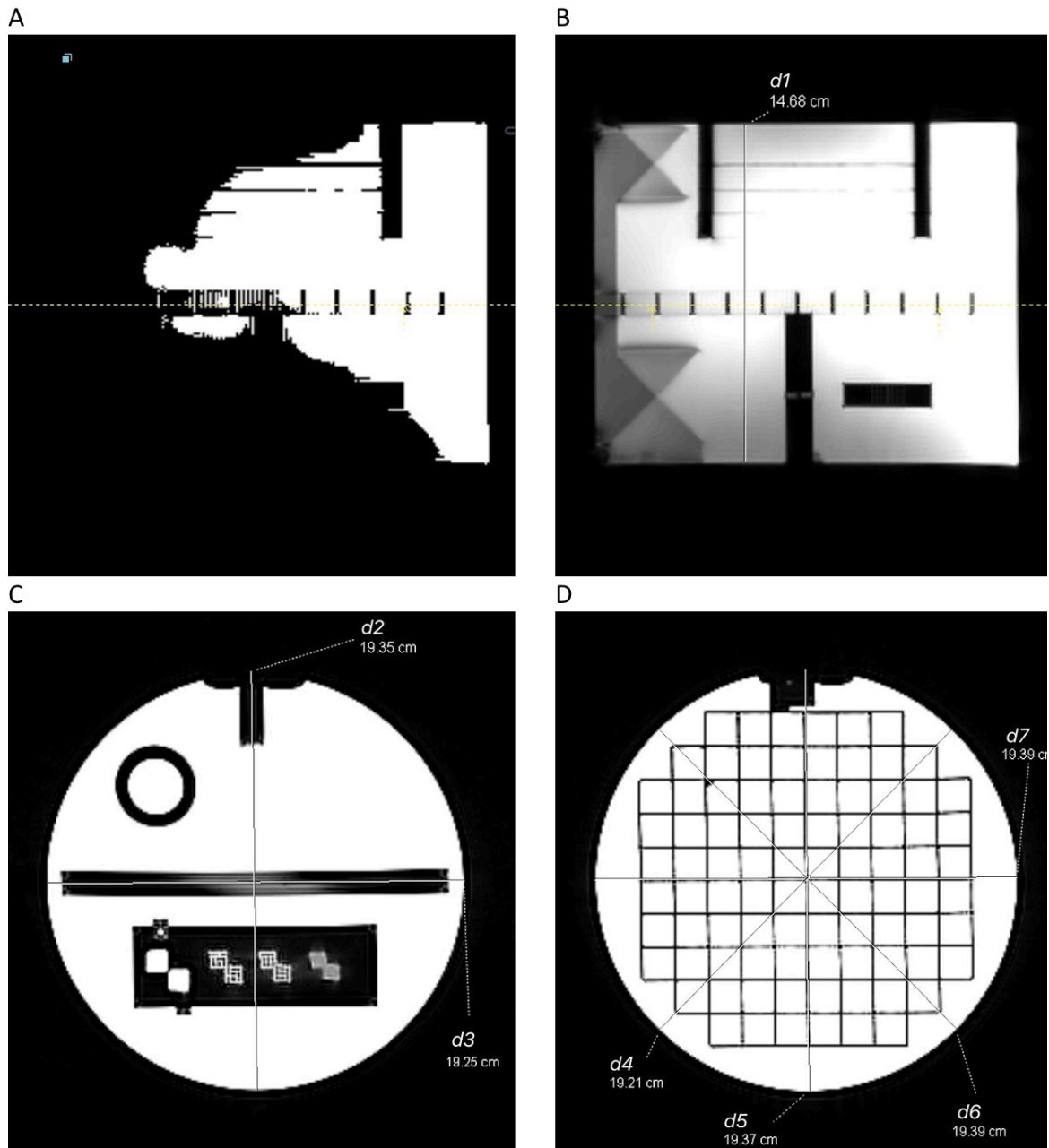
#### 7.1.1. Zniekształcenia geometryczne

Test zniekształcenia geometrycznego to ocena precyzji, z jaką na obrazie reprezentowane są wielkości fizyczne obrazowanego obiektu. Polega on na wyznaczeniu długości serii struktur widocznych na uzyskanych obrazach i porównaniu ze znanymi rozmiarami



rzeczywistymi. Takich pomiarów wykonuje się w sumie siedem [135]. Ponieważ poziom kontrastu wyświetlanego obrazu może wpływać na pozorne położenie krawędzi struktur, a tym samym powodować błędy w pomiarach długości, stosuje się odpowiednią procedurę. W pierwszej kolejności kontrast wyświetlanego obrazu ustawia się do poziomu możliwie najniższego  $C_1 = 1$ , aż do uzyskania wartości binarnych w postaci pikseli czarnych oraz białych. Jasność obrazu ustawia się tak, żeby połowa całkowitej powierzchni obszarów zawierających wodę zmieniła kolor na czarny, co zaprezentowano na Rys.19A. W ten sposób uzyskano poziom jasności zbliżony do wartości średniej, czyli mniej więcej połowy maksymalnej jasności i wyniósł on  $W_1 = 680$ . Następnie, zgodnie z instrukcją, jasność zmniejsza się o połowę do wartości  $W_2 = 340$ , natomiast kontrast podnosi się do wartości średniej jasności, czyli  $C_2 = 680$ . Tak dobranych parametrów jasności i kontrastu używano do analizy wszystkich kolejnych obrazów fantomu ACR.

W pierwszej kolejności wyświetlono *localizer* i zmierzono długość  $d_1$  fantomu od końca do końca wzdłuż linii w pobliżu środka fantomu (Rys.19B). Pomiaru dokonywano w obszarach, w których krawędzie zawierają wodę i są dobrze widoczne. Następnie dla pierwszej warstwy obrazu  $T_1$ -zależnego zmierzono średnicę fantomu w dwóch kierunkach: od góry do dołu  $d_2$  i od lewej do prawej  $d_3$  (C). W kolejnym kroku wyświetlono piątą warstwę serii obrazu  $T_1$ -zależnego zmierzono średnicę fantomu, tym razem w czterech kierunkach: od góry do dołu  $d_4$ , od lewej do prawej  $d_5$  i obu przekątnych  $d_6$ ,  $d_7$  (D). Porównanie odczytanych długości z wartościami rzeczywistymi zestawiono w Tab.3. Przyjmuje się [135], że różnica w wartościach może wynieść co najwyżej  $\pm 2$  mm co się zgadza w przypadku zmierzonego  $d_1$ ,  $d_3$  oraz  $d_4$  (Tab.3), natomiast pozostałe odległości nie odbiegają znacząco od tej normy.



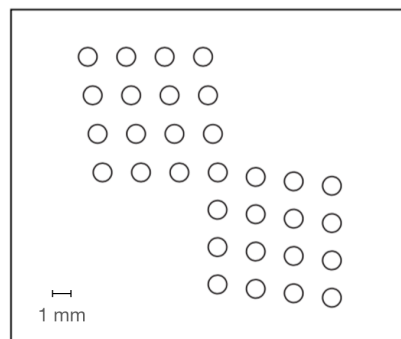
**Rys.19** Localizer fantomu ACR z poziomem wyświetlanego kontrastu ustawionym do wartości minimalnej  $C_1 = 1$  oraz jasnością ustawioną w połowie  $W_1 = 680$ , tak aby połowa obszaru z wodą była widoczna (A) oraz po zmianie na  $C_1 = 680$  i  $W_1 = 340$  (B) oraz pierwsza (C) i piąta (D) warstwa obrazu  $T_1$ -zależnego. Mierzone odległości oznaczono jako  $d_1, \dots, d_7$ .

**Tab.3** Pomiar odległości na fantomie ACR

	wartość zmierzona $\pm 1$ [mm]	wartość referencyjna $\pm 0.5$ [mm]	różnica [mm] $\pm 0.6$ [mm]
$d_1$	146.8	148.0	1.2
$d_2$	193.5	190.0	3.5
$d_3$	192.5	190.0	2.5
$d_4$	192.1	190.0	2.1
$d_5$	193.7	190.0	3.7
$d_6$	193.9	190.0	3.9
$d_7$	193.9	190.0	3.9

### 7.1.2. Rozdzielczość przestrzenna

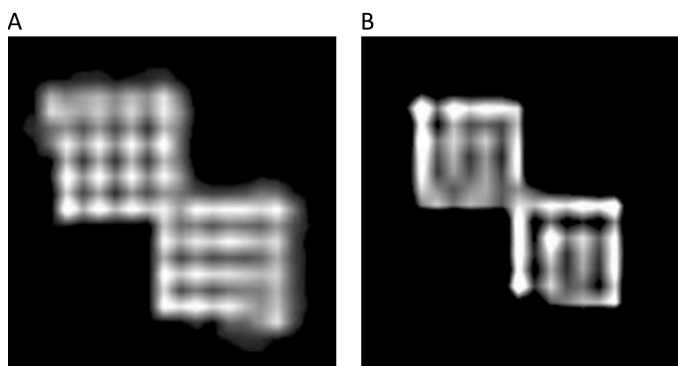
W teście rozdzielczości przestrzennej ocenia się zdolność skanera do obrazowania małych obiektów, gdy stosunek sygnału do szumu jest wysoki. Wewnątrz fantomu ACR znajdują się trzy pary nie całkiem kwadratowych tablic otworów (Rys.20). Pary tablic z otworami różnią się między sobą średnicą tych otworów, które wynoszą 1.1, 1.0 oraz 0.9 mm. Tablice otworów są tak ułożone, że mają jeden otwór wspólny.



**Rys.20** Schemat pary nie całkiem kwadratowych tablic otworów w fantomie ACR. Wszystkie otwory na powyższym rysunku mają tę samą średnicę. Rysunek zaczerpnięty z [135].

Otwory wypełnione są tym samym roztworem soli niklu, co cały fantom, gdyż są one po prostu wywiercone w bloku z tworzywa sztucznego. Odstęp między środkami sąsiednich otworów są równe dwukrotnej średnicy otworu. Celem testu jest sprawdzenie, czy dla

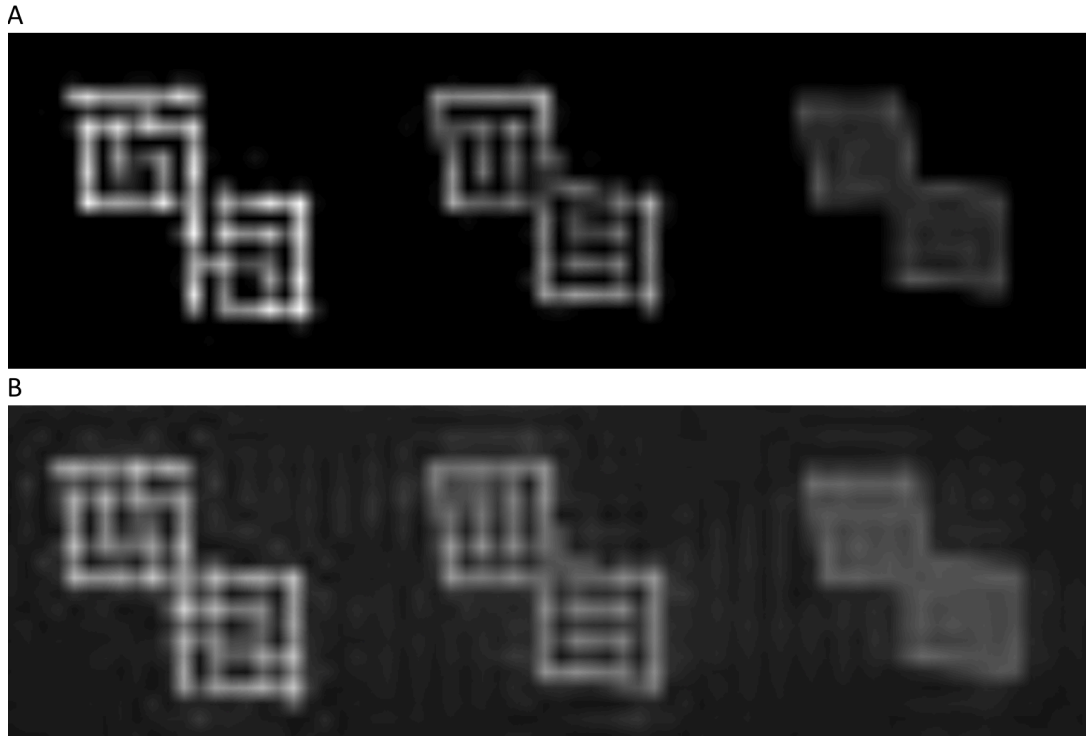
wszystkich trzech par osiągnięto wystarczającą rozdzielczość, aby odróżnić od siebie otwory. W teście tym analizuje się obrazy  $T_1$ - oraz  $T_2$ - zależne. Pary otworów widoczne są w warstwie 1. Ponieważ oceny dokonuje się w sposób wizualny, obraz musi być odpowiednio powiększony, przynajmniej 4-krotnie. Analizę zaczyna się od strony lewej, tam, gdzie otwory mają największą średnicę, równą 1,1 mm. Kontrast i jasność wyświetlanego obrazu w tym przypadku dobiera się tak, aby jak najlepiej widzieć otwory. Test polega na ocenie, czy otwory są widoczne jako punkty o wyższej jasności i nie zlewają się z punktami sąsiednimi. Nie oznacza to, że pomiędzy punktami jasność powinna być równa zero. Przykład prawidłowego obrazu, na którym można rozróżnić pojedyncze punkty został zaprezentowany na Rys.21A. Punkty stają się nierozróżnialne, gdy ich średnica oraz odstępów pomiędzy nimi są porównywalne z rozdzielczością skanera i na obrazie zaczynają się ze sobą łączyć (Rys.21B).



**Rys.21** Przykład pary tablic otworów, których średnica jest wystarczająco duża, aby rozróżnić pojedyncze otwory (A) oraz gdy średnica jest zbyt mała i otwory zaczynają się zlewać ze sobą (B). Rysunek zaczerpnięty z [135].

Czasem jeden lub więcej otworów są rozróżnialne w rzędzie lub kolumnie, ale zamazują się z otworem z innego rzędu lub kolumny i to jest dopuszczalne. Celem testu jest odnalezienie pary otworów o jak najmniejszej średnicy, tak aby były one rozróżnialne na

obrazie  $T_1$ - oraz  $T_2$ - zależnym. Odnaleziona minimalna średnica otworów to zdolność rozdzielcza skanera. Obrazy uzyskane w tym teście zostały zaprezentowane na Rys.22.



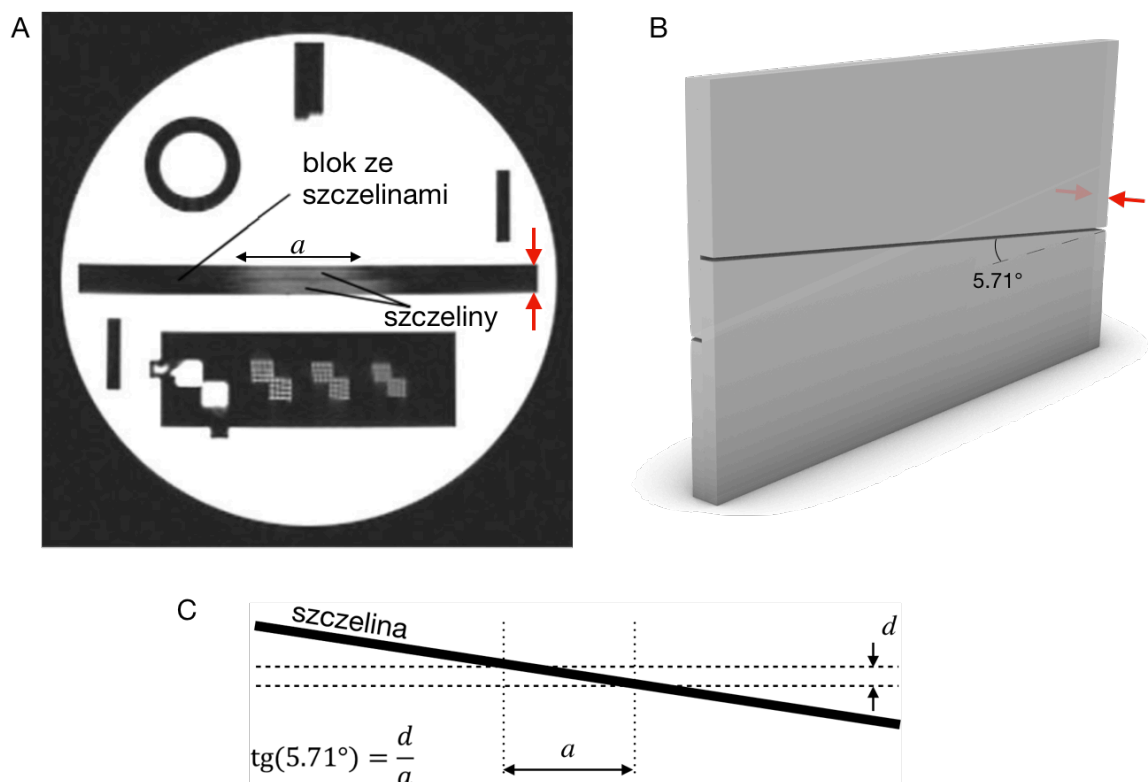
**Rys.22** Fragmenty obrazu  $T_1$ - (A) oraz  $T_2$ - zależnego (B) fantomu ACR z widocznymi parami tablic otworów o średnicach 1.1 mm (z lewej), 1.0 mm (środek) oraz 0.9 mm (po prawej).

Zgodnie z wytycznymi [135] otwory, które dają się odróżnić mają 1.1 mm zarówno dla obrazowania  $T_1$ -zależnego jak i  $T_2$ -zależnego.

### 7.1.3. Grubość warstwy

W teście tym ocenia się precyzję z jaką skaner generuje warstwy o założonej grubości. We wnętrzu fantomu ACR znajdują się dwie skrzyżowane szczeliny w bloku z tworzywa sztucznego. Jedna z nich ma nachylenie ujemne, a druga nachylenie dodatnie względem płaszczyzny plastra (Rys.23). Szczeliny te mają grubość 1 mm i są otwarte do wnętrza fantomu, przez co wypełnia je ten sam roztwór, który wypełnia cały fantom. Szczeliny są

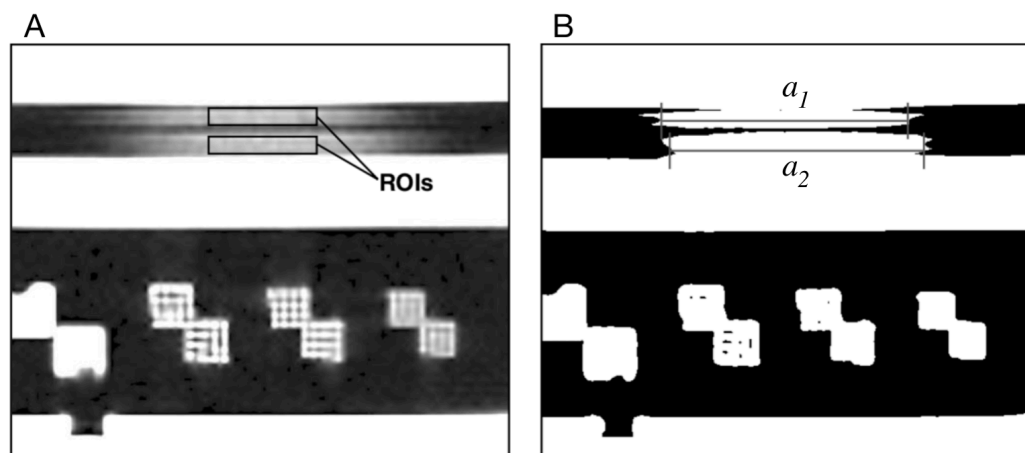
nachylone o kąt  $5.71^\circ$  (B) względem plastra. Ich szerokość jest 10 razy większa od grubości plastra. Jeśli fantom jest przechylony w kierunku prawo-lewo, jedna ze szczelin będzie wyglądała na dłuższą od drugiej.



**Rys.23** Przykład prawidłowego obrazu fantomu *ACR* z widocznym elementem ze szczelinami do pomiaru grubości warstwy  $d$  (A) - rysunek zaczerpnięty z [135], oraz schematyczny model szczelin w nieco przezroczystym bloku z tworzywa sztucznego widoczny z innej perspektywy (B) – rysunek własny, oraz metoda pomiaru grubości warstwy  $d$  (C). Czerwone strzałki narysowane zostały w celu ułatwienia lokalizacji obiektów w przestrzeni i pokazują grubość bloku z tworzywa sztucznego, w którym są szczeliny.

Procedura pomiaru jest następująca. Obraz warstwy z widocznymi szczelinami odpowiednio się powiększa. Następnie dostosowuje się poziom jasności i kontrastu tak, aby szczeliny były dobrze widoczne. Sygnał ze szczelin jest znacznie słabszy niż sygnał z otaczającej wody, więc zazwyczaj konieczne jest znaczne obniżenie wartości jasności i

zmiana kontrastu wyświetlanego obrazu. W celu prawidłowego dobrania wartości jasności i kontrastu, na środku widocznych szczelin umieszcza się prostokątne obszary *ROI* i mierzy się średnią wartość sygnału dla każdego z nich (dopuszczalne jest też użycie eliptycznego *ROI*, jeśli prostokątny jest niedostępny). Wynikiem jest liczba przybliżająca średni sygnał na środku obu szczelin. Podczas wykonywania tych pomiarów należy uważać, aby w pełni pokryć szerokości widocznych szczelin obszarami *ROI* w kierunku góra-dół i nie dopuścić, aby obszary *ROI* wychodziły poza widoczne szczeliny do sąsiednich obszarów. Jeśli tak się stanie, różnica między wartościami sygnału uzyskanymi dla dwóch obszarów *ROI* będzie zbyt duża. Przykład prawidłowo narysowanych *ROI*-i przedstawiono na Rys.24A. Następnie obniża się poziom jasności wyświetlanego obrazu do połowy wartości średniej uzyskanej z obu *ROI*-i. Kontrast w obu przypadkach powinien być ustawiony na minimum, aż do uzyskania obrazu binarnego, co przedstawiono na przykładzie na Rys.24B.



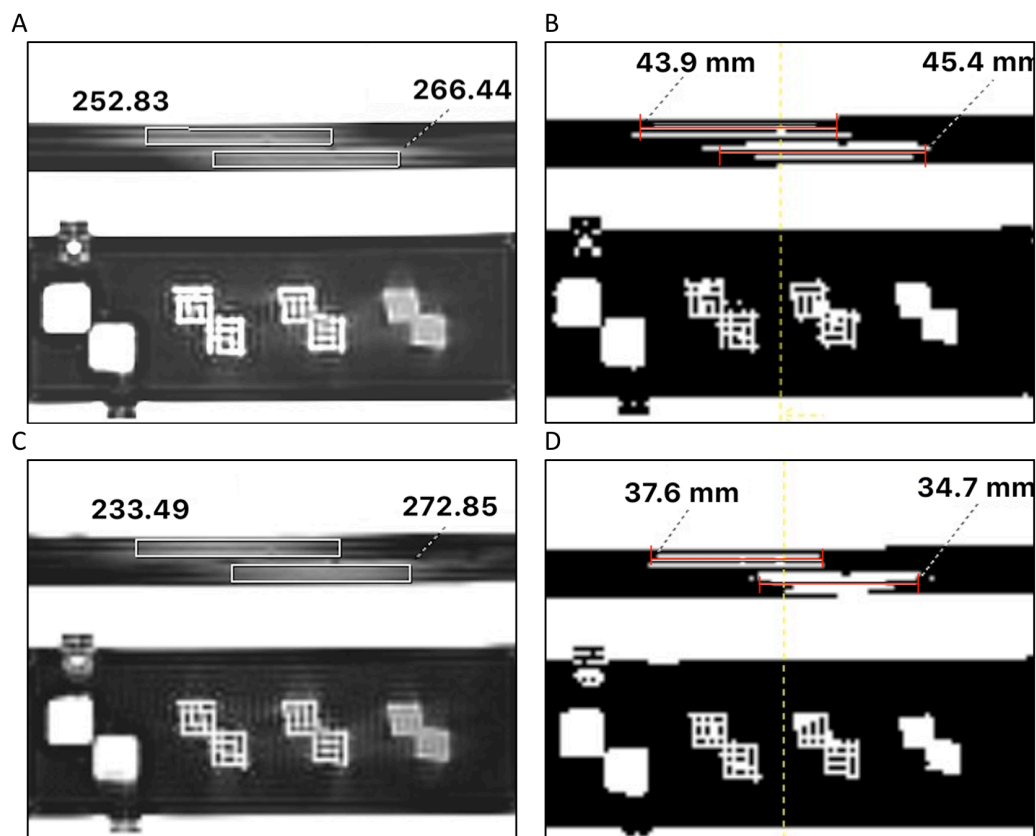
**Rys.24** Fragment obrazu fantomu ACR z widocznymi *ROI*-ami (A) służącymi do ustawienia jasności na obrazie (B), w którym dokonywany jest pomiar szerokości przecinających się szczelin. Obraz zaczerpnięty z [135].

Podążając za powyższym opisem otrzymano niezbędne wartości jasności, które wyniosły  $W_{T_1} = 260$  dla obrazu  $T_1$ - zależnego oraz  $W_{T_2} = 253$  dla obrazu  $T_2$ - zależnego. Na tak

powstałym obrazie mierzy się szerokość  $a$  obu uwidocznionych szczelin (Rys.25). Często krawędzie tych szczelin wyglądają na poszarpane. W takiej sytuacji ich szerokość szacuje się poprzez pomiar długości od środka do środka widocznych poszarpań na obu końcach. Każdy milimetr błędu pomiaru długości frezu odpowiada jednej dziesiątej milimetrowego błędu grubości warstwy. Zgodnie ze schematem zaprezentowanym na Rys.23C, grubość warstwy  $d$  oblicza się ze wzoru podanego w [135]

$$d = 0.2 \cdot \frac{a_1 \cdot a_2}{a_1 + a_2} \quad (33)$$

gdzie  $a_1$  i  $a_2$  to wartości długości widocznych szczelin.



**Rys.25** Fragmety obrazu  $T_1$ - (A, B) oraz  $T_2$ - zależnego (C, D) fantomu ACR z zaznaczonymi ROI-ami (pierwsza kolumna) służącymi do ustawienia jasności obrazu i pomiaru szerokości widocznych szczelin (druga kolumna).



Po podstawieniu wartości zmierzonych do wzoru (33), szukana grubość warstwy dla obrazu  $T_1$ - zależnego  $d_{T_1}$  jest równa

$$d_{T_1} = 0.2 \cdot \frac{43.9 \text{ mm} \cdot 45.4 \text{ mm}}{43.9 \text{ mm} + 45.4 \text{ mm}} = 3.4 \text{ mm} \quad (34)$$

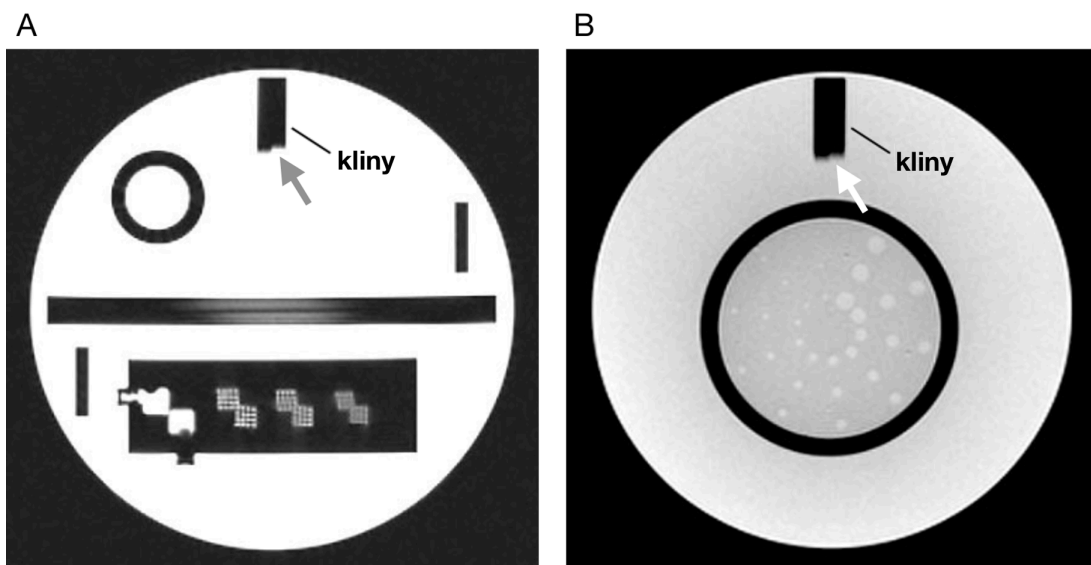
oraz dla obrazu  $T_2$ - zależnego  $d_{T_2}$  wyniosła

$$d_{T_1} = 0.2 \cdot \frac{37.6 \text{ mm} \cdot 34.7 \text{ mm}}{37.6 \text{ mm} + 34.7 \text{ mm}} = 3.6 \text{ mm} \quad (35)$$

Na otrzymanych obrazach widać, że szczelina górna jest przesunięta względem dolnej, co może świadczyć, że mimo starań, fantom mógł się nieco przechylić w trakcie skanowania. Z tego powodu błąd pomiaru grubości warstwy szacowany jest na ok 1 mm. Według literatury [135], grubość plastra w tym teście powinna wynieść  $(5.0 \pm 0.7)$  mm, co w granicach błędu zgadza się z przeprowadzonymi pomiarami.

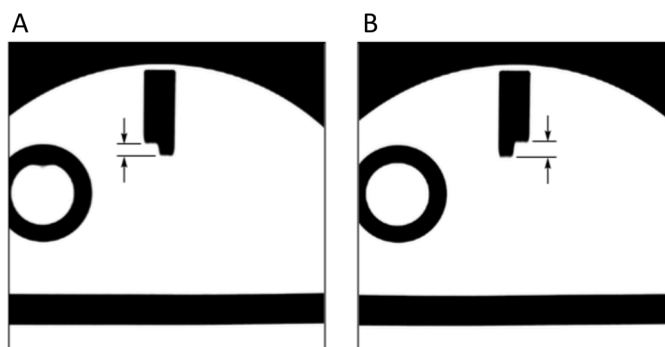
#### 7.1.4. Dokładność rozmieszczenia warstw w przestrzeni

W teście tym ocenia się precyzję z jaką warstwy są rozmieszczone w przestrzeni. Mierzy się różnice w obserwowanych położeniach skrajnych plastrów, czyli pierwszego oraz jedenastego, w stosunku do ich rzeczywistego położenia. Tymi obiektami są pary klinów z tworzywa sztucznego, ustawione pod kątem  $45^\circ$ . Takie pary klinów znajdują się na obu końcach fantomu *ACR*, co zostało wcześniej zaprezentowane na Rys.18. Na pierwszym i jedenastym plastrze skrzyżowane kliny pojawiają się jako para sąsiadujących, ciemnych, pionowych pasków na górze fantomu. Przesunięcie warstwy skutkuje zmianą widocznej wysokości lewego klina względem prawego i jest to widoczne jako uskok. Przykładowy obraz klinów z widocznym uskokiem został zaprezentowany na Rys.26.



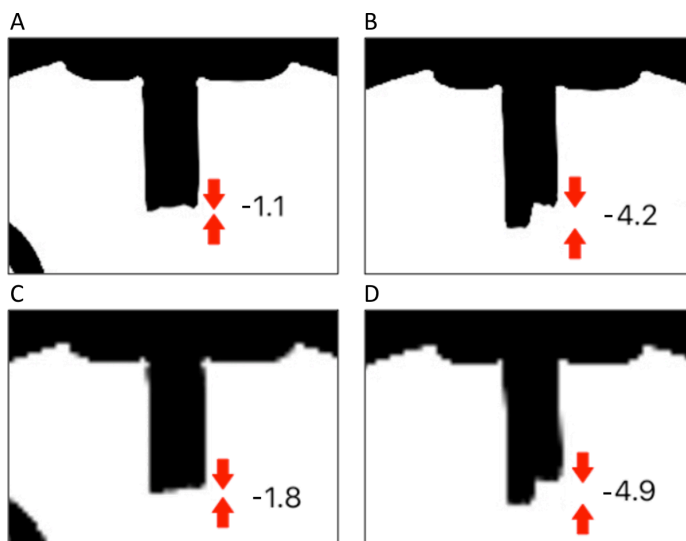
**Rys.26** Warstwa pierwsza (A) oraz jedenasta (B) fantomu *ACR* z widocznymi klinami oraz tworzącym się pomiędzy nimi uskokiem (strzałki). Obrazek zaczerpnięty z [135].

Jeżeli warstwa pierwsza oraz jedenasta przecinają fantom dokładnie w miejscu skrzyżowaniu klinów, wówczas kliny pojawią się na obrazie jako ciemne słupki o równej długości. Jeżeli którakolwiek z warstw zostanie przesunięta, to jeden ze słupków będzie dłuższy. Jeżeli warstwa zostanie oddalona od wierzchołków klinów, pasek po lewej stronie będzie dłuższy (Rys.27A) i odwrotnie (Rys.27B).



**Rys.27** Fragment warstwy pierwszej fantomu *ACR* z widocznymi klinami w postaci słupków oraz tworzące się między nimi uskoki spowodowane przesunięciem warstwy w stronę wierzchołków klinów (A) lub w stronę przeciwną (B). Obrazek zaczerpnięty z [135].

Dokonanie pomiaru rozpoczyna się od odpowiedniego powiększenia obrazów oraz dobrania kontrastu tak, aby skrzyżowanie klinów, czyli słupki, były dobrze widoczne. Kontrast powinien być ustawiony w stronę niższych wartości i w tym przypadku wyniósł  $C_3 = 200$ , natomiast jasność, która co prawda nie jest kluczowa w tym teście, powinna być dobrana tak jak w teście zniekształceń geometrycznych na  $W_1 = 680$ , co w tym przypadku odpowiada połowie średniej wartości sygnału z jasnych części fantomu wypełnionych roztworem. Idea pomiaru polega na wyznaczeniu długości uskoków między lewym i prawym słupkiem. Jeżeli lewy pasek jest dłuższy, do zmierzonej wartości przypisuje się znak minus. Ponieważ kliny ustawione są pod kątem  $45^\circ$ , to na przykład różnica w długości słupków równa 5.0 mm odpowiada przesunięciu warstwy o 2.5 mm. Zmierzone wartości zostały zaprezentowane na Rys.28.



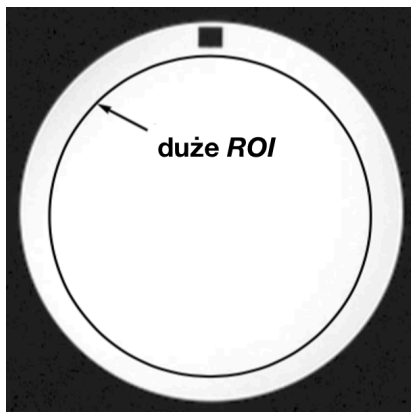
**Rys.28** Pomiar różnicy długości słupków utworzonych przez kliny na obrazach  $T_1$ - (A, B) oraz  $T_2$ - zależnych (C, D). Pierwsza kolumna to warstwy pierwsze, a druga kolumna to warstwy jedenaste.

Wskazane jest, aby odległości pomiędzy słupkami były nie większe niż 4.0 mm, ale akceptowalne jest również 5.0 mm, co się zgadza, bo w obu przypadkach dla obrazów  $T_1$ -

oraz  $T_2$ - zależnych, różnica wyniosła odpowiednio  $|-4.2| \text{ mm} - |-1.1| \text{ mm} = 3.1 \text{ mm}$  oraz  $|-4.9| \text{ mm} - |-1.8| \text{ mm} = 3.1 \text{ mm}$ .

#### 7.1.5. Jednorodność obrazu

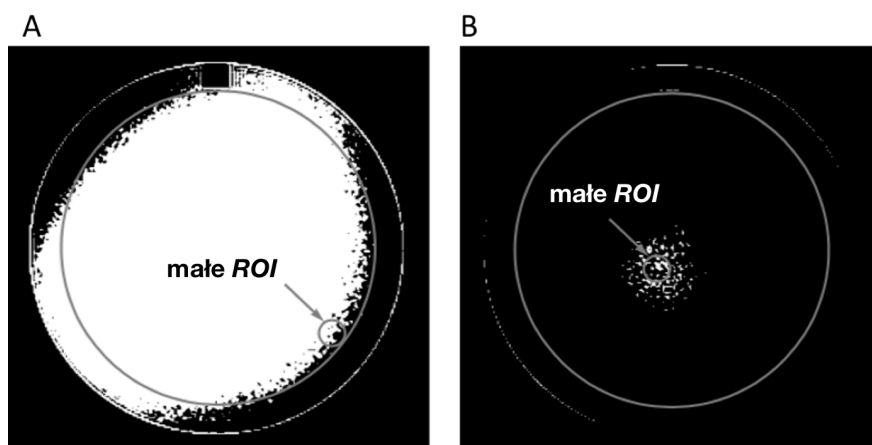
W tym teście mierzy się wartość wysokiego i niskiego sygnału w dużym, fizycznie jednorodnym obszarze fantomu wypełnionego roztworem. W tym celu na warstwie siódmej obrazów  $T_1$ - oraz  $T_2$ - zależnych rysuje się duży obszar *ROI*, o powierzchni pomiędzy 195 a 205  $\text{cm}^2$  (Rys.29). Taki *ROI* służy do wyznaczenia obszaru, dla którego zmierzona zostanie jednorodność. Poziom kontrastu powinien być ustawiony na minimalną, a jasność obrazu na taki poziom, aby cały obszar wewnątrz *ROI* był biały.



**Rys.29** Warstwa siódma fantomu ACR z prawidłowo narysowanym dużym *ROI*-em. Obrazek zaczerpnięty z [135].

W następnym kroku stopniowo zwiększa się wartość jasności obrazu, czyli stopniowe jego przyciemnianie do momentu, aż wewnątrz *ROI* pojawi się ciemny obszar o powierzchni ok. 1  $\text{cm}^2$  – jest to obszar o najsłabszym sygnale wewnątrz dużego *ROI*. Czasami pojawiają się kilka takich obszarów jednocześnie, wtedy pod uwagę bierze się ten o największej powierzchni. Umieszcza się na nim mały *ROI* o powierzchni 1  $\text{cm}^2$  i mierzy się wartość średnią wewnątrz tego obszaru, co stanowi wartość sygnału o niskiej wartości. Jeżeli na

obrazie trudno jest znaleźć obszar całkowicie ciemny o powierzchni 1 cm<sup>2</sup>, wtedy *ROI* umieszcza się w kilku miejscach i ostatecznie wybiera te, dla którego średnia wartość jasności pikseli jest najniższa. Przykład typowego obrazu został zaprezentowany na Rys.30A. W kolejnym kroku ponownie zwiększa się stopniowo wartość jasności obrazu do momentu, aż wewnątrz dużego *ROI* pozostaną jasne obszary o powierzchni w sumie ok 1 cm<sup>2</sup>. Na tych obszarach umieszcza się małe *ROI* o powierzchni 1 cm<sup>2</sup>, w taki sposób aby uzyskać jak najwyższą wartość średnią (*B*), co stanowi wartość sygnału o wysokiej wartości. Jeśli pojawi się kilka takich obszarów, pomiaru należy dokonywać na największym z nich.

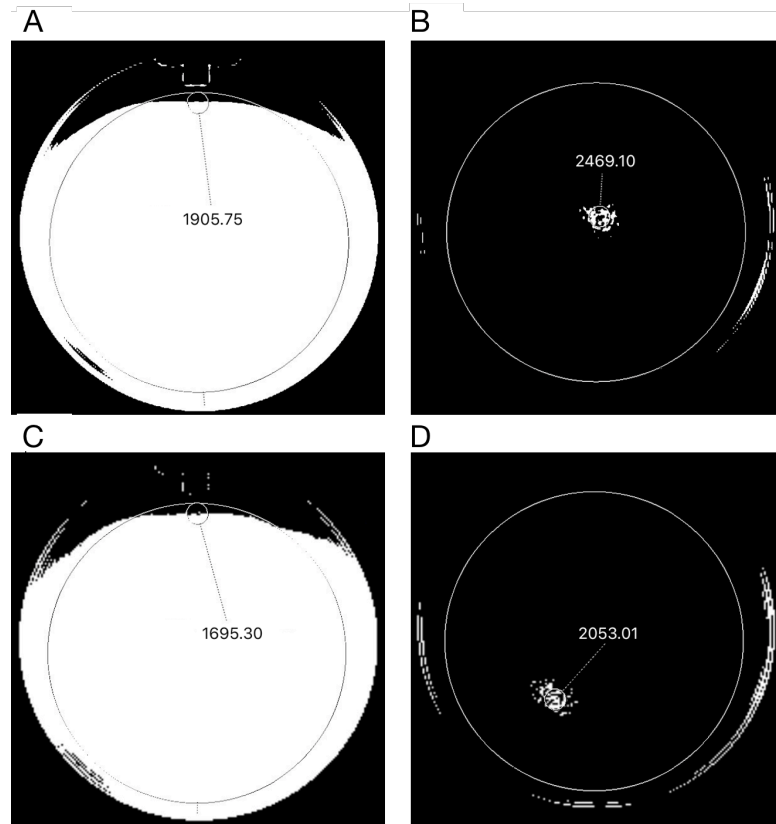


**Rys.30** Warstwa siódma fantomu *ACR* z prawidłowo narysowanymi małymi *ROI*-ami do pomiaru sygnału o niskiej (*A*) oraz wysokiej wartości (*B*). Obrazek zaczerpnięty z [135].

Analiza wartości mierzonych wewnątrz *ROI*-i polega na wyznaczeniu procentowej jednorodności *PIU* zgodnie z formułą

$$PIU = 100 \times (1 - (high - low)/(high + low)), \quad (36)$$

gdzie *high* oraz *low* to wartości mierzone w obszarze odpowiednio sygnału o wysokiej oraz niskiej wartości. Wartości te uzyskuje się poprzez uśrednianie jasności pikseli wewnątrz odpowiednich *ROI*. Wyniki tego pomiaru zostały zaprezentowane na Rys.31.



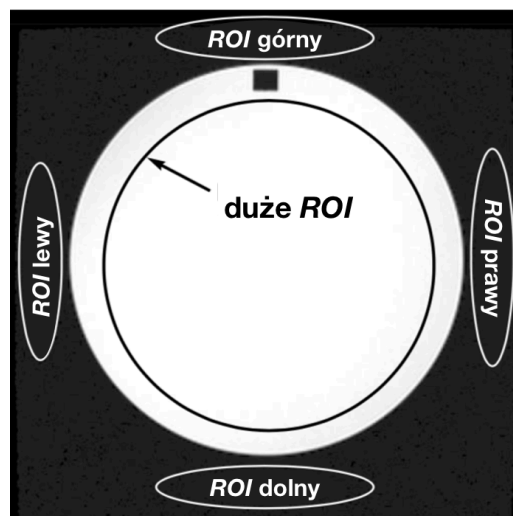
**Rys.31** Obrazy  $T_1$ - (A, B) oraz  $T_2$ - zależne (C, D) warstwy siódmej fantomu ACR z zaznaczonymi *ROI*-ami do pomiaru obszarów z sygnałem o niskiej (pierwsza kolumna) oraz wysokiej wartości (druga kolumna).

Wartość *PIU* dla obrazów  $T_1$ - zależnych wyniosła 87.1%, natomiast dla  $T_2$ - zależnych 90.5%. Referencyjnie [135], wartość *PIU* powinna być większa lub równa 87.5% dla skanerów o natężeniu pola mniejszym niż 3 Tesle, oraz większa lub równa 82.0% dla skanerów o natężeniu pola równym 3 Tesle. Otrzymane wyniki są zatem zgodne z oczekiwaniami.

#### 7.1.6. Poziom ghostingu

Ghosting to artefakt, który powoduje to, że obraz wygląda tak, jakby składał się z dwóch lub trzech, przesuniętych względem siebie obrazów. Widoczne są wtedy cienie wzdłuż kierunku kodowania fazy obiektu. Jeśli to przesunięcie jest niewielkie, to obiekt może

wyglądać na rozmazany lub nieostry. Przyczyną powstawania tego artefaktu jest niestabilność sygnału między powtórzeniami cyklu impulsów, zwłaszcza gdy co drugie echo jest mierzone dla innego kierunku kodowania fazy. W klinicznych przypadkach artefakt ten może się pojawić w trakcie obrazowania elementów cyklicznie ruchomych, jak np. oddech, bicie serca, przepływ krwi przez tętnicę itd. W przypadku fantomu, może on być spowodowany wibracjami powstającymi w trakcie skanowania. Ghosting jest najbardziej zauważalny w obszarach tła obrazu, w których nie powinno być sygnału, ale w konsekwencji tworzenia przesuniętych obrazów, zmienia się tam jasność pikseli. Celem tego testu jest zmierzenie procentowej obecności ghostingu na uzyskiwanych obrazach. Pomiaru dokonuje się tak jak poprzednio na siódmej warstwie fantomu ACR. Za pomocą *ROI* wykonywanych jest 5 pomiarów intensywności: średnia intensywność wewnątrz fantomu oraz średnia intensywność w 4 obszarach na zewnątrz fantomu, gdzie nie powinno już być sygnału. Prawidłowo zaznaczone *ROI*-e zostały zaprezentowane na Ry.32.



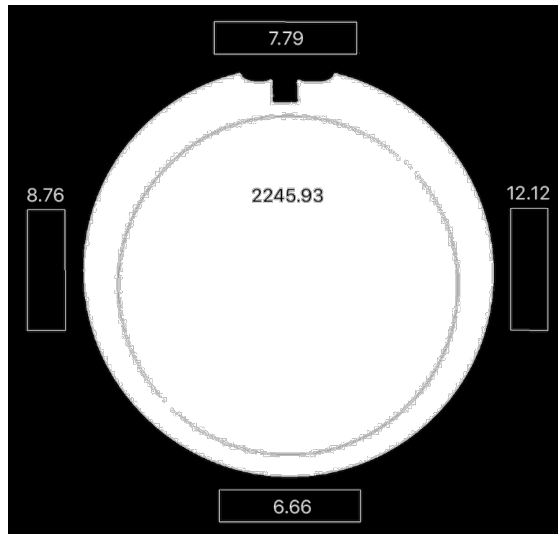
**Rys.32** Warstwa siódma fantomu ACR z prawidłowo zaznaczonymi *ROI*-ami do pomiaru efektu ghostingu. Obrazek zaczerpnięty z [135].

Ponieważ *ROI* tła są umieszczane wzdłuż czterech krawędzi pola widzenia, tylko dwa z nich będą ustawione w kierunku kodowania fazy i tylko one mogą zawierać sygnał związany z ghostingiem. Te dwa wolne *ROI*-e w tle posłużą jako kontrola średniej intensywności tła, na którą mogą mieć wpływ czynniki takie jak np. hałas. W procedurze pomiarowej na warstwie siódmej obrazu  $T_1$ - zależnego (bo tylko na tym dokonuje się tego pomiaru), w podobny sposób jak w poprzednim teście jednorodności, rysuje się na środku duże *ROI* o powierzchni pomiędzy 195 cm<sup>2</sup> a 205 cm<sup>2</sup> i mierzy się średnią wartość jasności pikseli w jego wnętrzu (dopuszczalne jest również użycie kwadratowego *ROI* o powierzchni od 130 do 140 cm<sup>2</sup>). Natępnie na krawędziach umieszcza się eliptyczne obszary *ROI* wzdłuż czterech krawędzi pola widzenia, jak pokazano na Rys.29. Stosunek długości i szerokości elipsoid powinien być jak 4:1, a całkowita powierzchnia równa ok 10 cm<sup>2</sup>. Powinny być one umieszczone po stronie lewej i prawej oraz na górze i na dole. W celu dokonania dalszej analizy, mierzy się wartość średnią jasności pikseli dla każdego z tych *ROI*-i. Dopuszczalne jest użycie *ROI* o kształcie prostokątnym i podobnej powierzchni. Procentowy ghosting oblicza się na podstawie wzoru

$$ghosting\ ratio = \left| \frac{(top - btm) - (left + right)}{2 \times (large\ ROI)} \right|, \quad (37)$$

gdzie, *top*, *btm*, *left* oraz *right* to wartości średnie jasności pikseli wewnątrz poszczególnych *ROI*, a ich wartości uzyskane w tym teście zostały zaprezentowane na Rys.33.





**Rys.33** Obraz  $T_1$ - zależny warstwy siódmej fantomu ACR z zaznaczonymi ROI-ami i wartościami średnimi pikseli w ich wnętrzu, służącymi do pomiaru efektu ghostingu.

Po podstawieniu powyższych wartości do wzoru 3 otrzymano wartość *ghosting ratio* = 0.004. Aby test zaliczyć jako pomyślny, wartość ta powinna być mniejsza bądź równa 0.025 więc wynik tego testu jest pozytywny.

#### 7.1.7. Wykrywalność obiektów nisko-kontrastowych.

W teście tym ocenia się stopień widoczności obiektów o niskim kontraście. Niski kontrast oznacza, że pomiędzy najjaśniejszym i najciemniejszym pikselem są małe różnice i trudno je od siebie odróżnić. Niski kontrast pomiędzy dwoma obiektami wiąże się z podobnymi czasami relaksacji tych obiektów. Wewnątrz fantomu znajduje się zestaw obiektów o różnej wielkości i kontraście. Zdolność do wykrywania takich obiektów zależy głównie od stosunku sygnału do szumu i może być utrudniona, jeśli występuje zjawisko ghostingu. Stosunek sygnału do szumu zależy od natężenia stałego pola magnetycznego  $B_0$ . Ponieważ parametry standardowo używanych sekwencji są dostosowywane pod konkretny skaner, dlatego, oprócz obrazów  $T_1$ - i  $T_2$ -zależnych otrzymanych na potrzeby fantomu ACR,

analizuje się również obrazy uzyskane na ustawieniach wykorzystywanych na co dzień w danym ośrodku. Obiekty nisko-kontrastowe widoczne są na czterech warstwach fantomu *ACR* – od ósmej do jedenastej, w postaci małych, okrągłych dysków, ustawionych w rzędach jak szprychy w kole. Takich rzędów jest 10, a każdy z nich składa się z 3 dysków (Rys.34).



**Rys.34** Prawidłowy obraz jedenastej warstwy fantomu *ACR*, w której widoczne są obiekty nisko-kontrastowe w postaci nieco jaśniejszych kropek ustawionych na kształt szprych w kole rowerowym. Obrazek zaczerpnięty z [135].

Wartość kontrastu wszystkich dysków w jednej warstwie jest jednakowa i zmienia się w zależności od wyboru warstwy, tak, że wynosi 1,4%, 2,5%, 3,6% i 5,1% odpowiednio dla warstw od ósmej do jedenastej. Wszystkie dyski w danym rzędzie mają tę samą średnicę. Średnica natomiast dla każdego rzędu, zgodnie z ruchem wskazówek zegara, zmniejsza się od 7,0 mm aż do 1,5 mm. Rzędów jest 10. Dyski na obrazie pochodzą od otworów wywierconych w cienkich arkuszach tworzywa sztucznego. Na obrazie otwory te są widoczne z powodu obecności w nich roztworu. Widoczność tych otworów na obrazie jest niezależna od sekwencji impulsów, czasu repetycji oraz kąta obrotu i natężenia stałego pola magnetycznego.

W teście tym zlicza się liczbę rzędów, które są kompletne, czyli widoczne są wszystkie 3 dyski w każdej z czterech warstw. Analizę rozpoczyna się od warstwy jedenastej, której dyski mają najwyższy kontrast, a więc powinny być najlepiej widoczne. Poziom kontrastu i jasności ustawia się tak, aby jak najlepiej uwidocznić dyski. Następnie zaczynając od rzędu z dyskami o największej średnicy, zlicza się kompletne rzędy, dla których wszystkie 3 dyski są widoczne. Należy pamiętać, aby zliczać rzędy, a nie pojedyncze dyski. Jeżeli, analizując rzędy zgodnie z ruchem wskazówek zegara, zaczynając od największych dysków trafimy na rząd, w którym nie wszystkie 3 dyski są widoczne, to przerywamy liczenie, nawet jeśli kolejny rząd z mniejszymi dyskami jest dobrze widoczny. Najtrudniejsze do oceny są dyski będące na progu dostrzegalności. Mogą wyglądać na poszarpane lub zniekształcone - to dobrze. Pytanie brzmi, czy w znanej lokalizacji dysku jest jakiś rodzaj rozmazania lub plamki, która jest na tyle różna od tła, że można powiedzieć z rozsądnym stopniem pewności, że coś naprawdę tam jest. Przy podejmowaniu tej decyzji pomocne może być przyjrzenie się obszarom, w których nie ma dysków, w celu zmierzenia fluktuacji intensywności na podstawie szumu i artefaktów, które mogą naśladować ledwie dostrzegalny dysk. Dysk, który nie różni się od jaśniejszych wahań szumu tła, nie powinien zostać uznany za dostrzegalny. Zdolność wykrywania nisko kontrastowych obiektów na większości skanerów jest dużo wyższa niż zalecana, dlatego nie trzeba tracić czasu na rozważanie trudnych decyzji dla ledwo widocznych dysków. Tym testem ustala się jedynie pewne minimum, jakie musi spełniać aparat, aby można było na nim badać ludzi i stawiać diagnozy.

Dla każdej serii sumuje się liczbę kompletnych rzędów w każdej warstwie. Na przykład, jeżeli w warstwie jedenastej udało się zliczyć wszystkie 10 rzędów, a w kolejnych

odpowiednio 9, 5 oraz 3, to wynikiem tej analizy będzie wartość  $10+9+5+3=27$ . Dla skanerów o natężeniu pola  $B_0$  mniejszym niż 3 Tesle, wartość ta powinna być równa co najmniej 9, a dla aparatów o polu  $B_0$  o wartości 3 Tesle, co najmniej 37 dla każdej serii. W tym teście, dla obu obrazów  $T_1$ - i  $T_2$ -zależnych, wszystkie dyski w 40 rzędach były całkowicie widoczne.

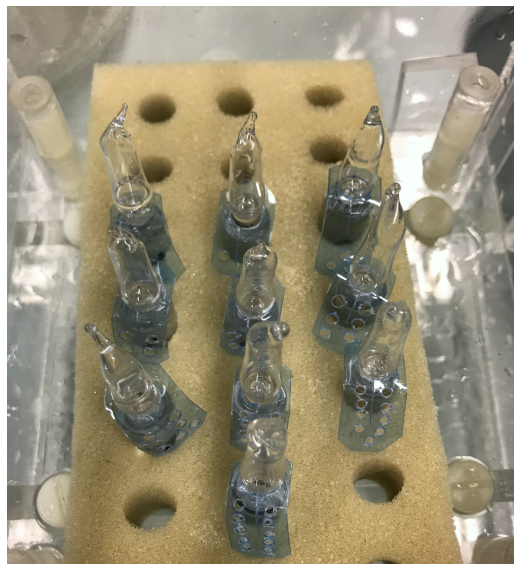
#### 7.1.8. Wnioski

Wyniki testów ilościowych jakości obrazowania na *skanerze 3T* przeprowadzone na fantomie *ACR*, w granicach niepewności pomiarowej, mieszczą się w wymaganych zakresach referencyjnych [135]. Oznacza to, że *skaner 3T* może być wykorzystywany do celów klinicznych.

#### 7.2. Fantom do badania współczynników dyfuzji

Fantom do badania współczynnika dyfuzji  $D$  jest przykładem klasycznego fantomu do testowania skanera, na którym ma być wykonane obrazowanie wazone dyfuzyjnie. Fantomy takie są dostępne komercyjnie, jednak producenci skanerów ich nie dostarczają, a zakup wiąże się z bardzo dużym wydatkiem. W ramach tej pracy doktorskiej podjęta została próba skonstruowania takiego fantomu. W tym celu w szklanych fiolkach o średnicy ok 1 cm i długości ok 5 cm, zatopionych zostało dziesięć substancji organicznych o różnych współczynnikach dyfuzji  $D$ , takich jak benzen, chloroform, DMSO, cykloheksan, acetonitryl, aceton, dioksan, n-dodekan, tetradekan oraz woda destylowana. Wybrano substancje, dla których można było odnaleźć wartości literaturowe współczynników dyfuzji oraz takie, które w widmie jądrowego rezonansu magnetycznego dają tylko jeden pik. Ponieważ niektóre z tych substancji są rozpuszczalnikami, użycie plastikowych fiolek było niemożliwe. Na szklanych fiolkach umieszczono etykiety z tworzywa sztucznego, w których

nawiercono otworki tak, że każda substancja została oznaczona inną ilością otworków, co gwarantuje ich poprawne rozpoznanie (Rys.35).

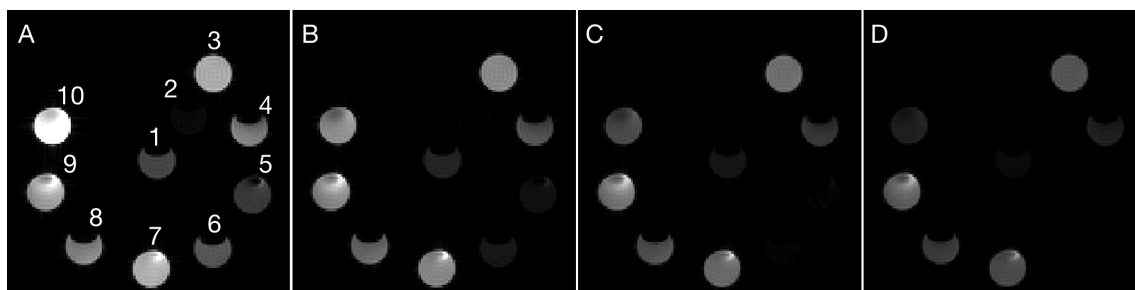


**Rys.35** Szklane fiolki z zatopionymi substancjami organicznymi o różnych współczynnikach dyfuzji.

Inne stosowane rozwiązania budowy takiego fantomu to próbki z roztworami glikolu polietylenowego [136,137], które umieszczone są w lodzie lub mają możliwość kontroli temperatury poprzez wymuszoną wymianę wody, która jest odpowiednio podgrzewana za pomocą urządzenia pompująco-grzewczego, umieszczonego poza zasięgiem pola magnetycznego  $B_0$ .

Współczynniki dyfuzji każdej z wykorzystanych substancji są znane, dlatego głównym celem eksperymentu było wyznaczenie współczynnika dyfuzji  $D$  za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego i porównanie otrzymanego wyniku z wartościami literaturowymi. Współczynnik dyfuzji  $D$ , zgodnie z równaniem (26) może być wyznaczony poprzez dopasowanie funkcji wykładniczej do wykresu magnetyzacji sygnału powiązanego z magnetyzacją  $M_{diff}$  w funkcji  $b$  – *value* (sygnał to wartość magnetyzacji wymnożonej

przez parametr wzmocnienia, który nie wpływa na pomiar  $D$ , o ile te wzmocnienie nie zmienia się trakcie całego eksperymentu). W tym celu wykonano obrazowanie dla  $b$  – value równego 0, 300, 600 oraz 1000 s/mm<sup>2</sup> (Rys.36) za pomocą sekwencji echa spinowego i czasie trwania akwizycji ok 42 minut. Wartości sygnału  $S$  uzyskano poprzez pomiar jasności pikseli za pomocą  $ROI$ -i, które rysowano tak, aby w możliwie dużym stopniu obejmowały sygnały z fiolek, ale nie obejmowały fragmentów z artefaktami. Ze względu na dostępność sprzętu, obrazowanie wykonano na *skanerze 7T*. Pomiaru dokonano w temperaturze pokojowej, około 22°C. Wyniki dopasowania funkcji wykładniczej zaprezentowano w załączniku (2).



**Rys.36** Obrazy szklanych fiolek z zatopionymi substancjami chemicznymi dla różnych wartości  $b$  – value: 0 (A), 300 (B), 600 (C) oraz 1000 s/mm<sup>2</sup> (D). Oznaczenie fiolek jest następujące: 1–benzen, 2–chloroform, 3–DMSO, 4–cykloheksan, 5–acetonitryl, 6–aceton, 7–dioksan, 8–n-dodekan, 9–tetradekan. Księżycowaty kształt jest spowodowany obecnością bąbelka gazu w leżącej w trakcie skanowania fiole. Fiolki umieszczone były w gąbce. Obrazy uzyskane na *skanerze 7T*.

W początkowej fazie eksperymentu obrazowanie prowadzono na *skanerze 3T*. Próby uzyskania obrazów takich jak powyżej, wielokrotnie kończyły się bez sukcesu. Obrazy były pełne artefaktów i trudno było nawet zlokalizować dokładne położenie fiolek. Fiolki wyglądały na rozmyte i dodatkowo widoczne były ich odbicia (cienie) w innych miejscach niż w rzeczywistości były. Zasadniczo pomiar przesunięcia cienia fiolki

względem jej faktycznego położenia powinno się zgadzać z przesunięciem chemicznym danej substancji. Wiedząc o jaką częstotliwość różnią się sąsiednie piksele i wyznaczając przesunięcie pomiędzy rzeczywistym położeniem fiołki a jej cieniem, powinno się dać odczytać jej przesunięcie chemiczne. Okazuje się jednak, że przesunięcie cienia fiołki jest efektem sumarycznym przesunięcia chemicznego oraz błędu odczytu częstotliwości spowodowanego zmianą jednorodności pola magnetycznego  $B_0$  przez zmianę podatności magnetycznej po umieszczeniu fiołek w skanerze. Wszystkie te nieudane próby były wykonane na skanerze 3T, na którym nie było możliwe przeprowadzenie wystarczająco długiego skanowania. W celu skrócenia czasu akwizycji, fiołki skanowano metodą echa gradientowego, czyli bez drugiego impulsu pola  $B_1$ . Docelowo skanowanie przeprowadzono na skanerze 7T (Rys.36) za pomocą sekwencji echa spinowego. Dodatkowy impuls pola  $B_1$  obraca wektor magnetyzacji o 180 stopni, w związku z czym efekty związane z podatnością magnetyczną są niwelowane i ostatecznie nie są widoczne na obrazach.

Współczynnik dla niektórych z tych substancji zmierzono dodatkowo za pomocą spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego NMR (z ang. *nuclear magnetic resonance spectroscopy*) na spektrometrze *Ultrashield 400 Plus* (Bruker Corporation, USA) przy użyciu rozpuszczalników zawierających ok 10% deuterowanych rozpuszczalników tego samego rodzaju. Wyniki obu eksperymentów zostały zaprezentowane w Tab.4.

Otrzymane za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego wartości zbliżone są do wartości literaturowych, natomiast wyniki spektroskopii wykazują istotne różnice, nawet dwukrotne i zasadniczo zgodność jest tylko w przypadku DMSO, cykloheksanu oraz wody. Różnice w wynikach mogą być spowodowane wykorzystaniem deuterowanych

rozpuszczalników. Ze względu na ograniczony dostęp do aparatury oraz początkowe trudności związane z ustawieniem spektrometru na próbkach niedeuterowanych, tylko część substancji została zmierzona tą metodą.

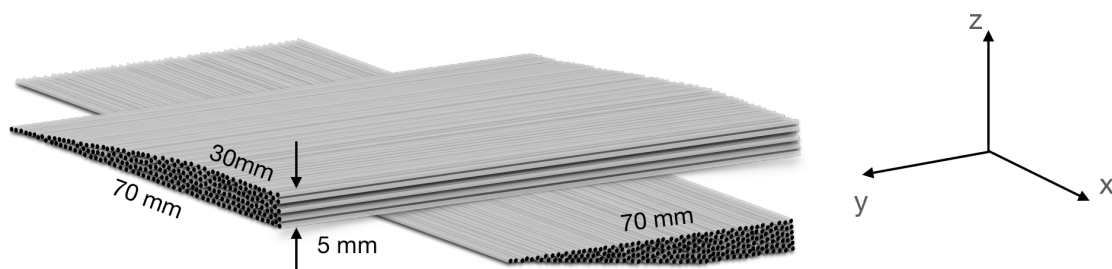
**Tab.4** Wartość współczynnika dyfuzji  $D$  dla różnych substancji organicznych.

	<i>skaner 7T</i>		spektroskopia NMR		wartość referencyjna	
	$D$ [m <sup>2</sup> /s]	T [°C]	$D$ [m <sup>2</sup> /s]	T [°C]	$D$ [m <sup>2</sup> /s]	T [°C]
benzen	2.23(11)	22(2)	3.09(15)	24.0	2.13 [138]	25.0
chloroform	2.32(12)	22(2)	3.6(18)	23.5	2.29 [139]	25.0
DMSO	0.73(4)	22(2)	0.66(3)	23.6	0.67 [140]	22.0
cykloheksan	1.45(7)	22(2)	1.58(8)	23.8	1.35 [140]	22.0
acetonitryl	4.47(22)	22(2)	2.63(13)	24.4	4.31 [141]	25.2
aceton	4.75(24)	22(2)	-	-	4.72 [141]	24.7
dioksan	0.90(5)	22(2)	1.78(9)	24.2	1.03 [140]	22.0
n-dodekan	0.85(4)	22(2)	-	-	0.78 [140]	22.0
tetradekan	0.55(3)	22(2)	-	-	0.50 [140]	22.0
woda	2.32(12)	22(2)	2.24(11)	23.5	2.13 [140]	22.0

### 7.3. Fantom do badania rozdzielczości przestrzennej obrazów tensora dyfuzji

Kolejnym fantomem, który został zbudowany w ramach pracy doktorskiej, jest fantom do testowania rozdzielczości przestrzennej obrazowania tensora dyfuzji. Fantom składa się z dwóch bloków z tworzywa sztucznego, wewnątrz których zostały wycięte kliny. Kliny te zostały wypełnione włóknami celulozowymi. Oba bloki z ułożonymi wzdłuż włóknami zostały na siebie nałożone, tak że krawędzie klinów obu bloków stykają się i tworzą kąt 90° (Rys.37).





**Rys.37** Skrzyżowane włókna celulozowe ułożone w klinach oraz ich ułożenie w skanerze.

Gęstość włókien w każdym z klinów to ok  $938(22) \text{ 1/cm}^2$ , natomiast średnica pojedynczego włókna to  $200\text{-}300 \text{ }\mu\text{m}$ . Włókna celulozowe są zanurzone w wodzie destylowanej. Przy takim zagęszczeniu włókien, stosunek objętości wody do badanej substancji wynosi minimum  $54 \%$  (co jest oszacowane na podstawie objętości, którą zajmują włókna, ale te włókna też nasiąkają wodą, przez co jest jej tam na pewno więcej). Taki układ klinów umieszczono w akwarium wodnym, które zostało zbudowane specjalnie do tego celu (Rys.38).



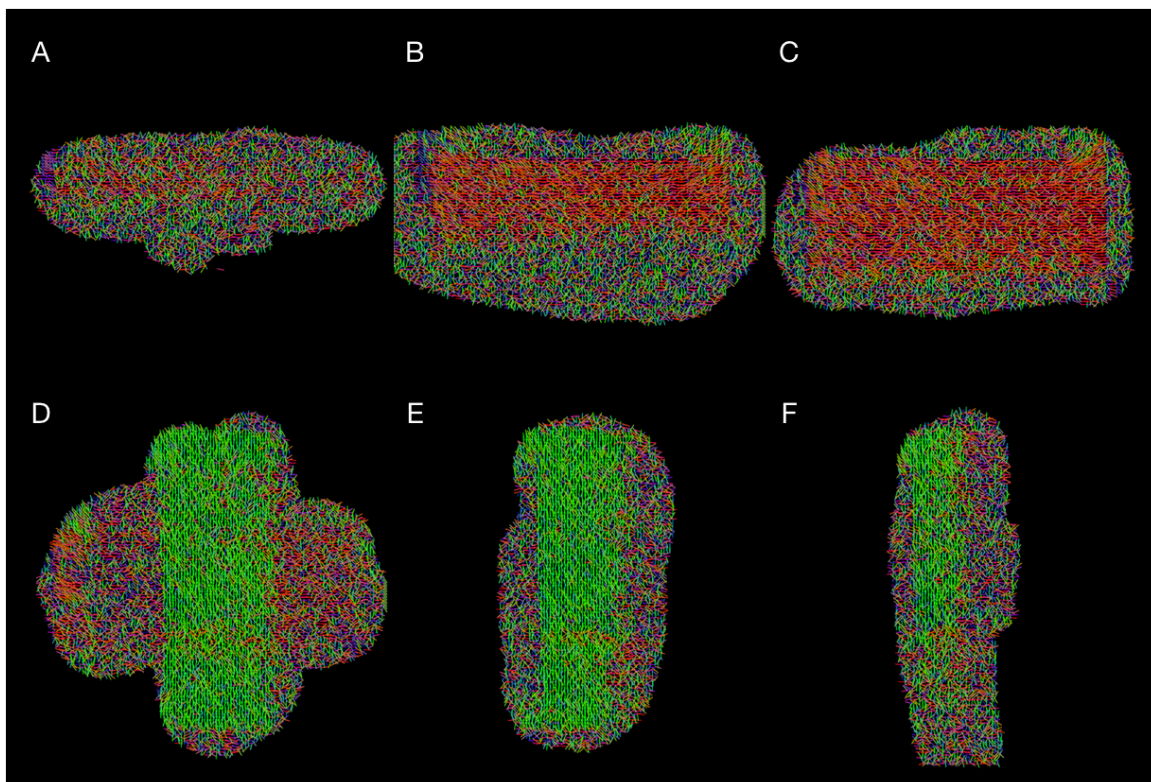
**Rys.38** Akwarium z tworzywa sztucznego, w którym umieszczany jest fantom do badania rozdzielczości przestrzennej obrazów tensora dyfuzji. Jest to sześcian o boku ok  $20 \text{ cm}$ .

Fantom został przeskanowany na *skanerze 3T*, a następnie postępując zgodnie z procedurami opisanymi w rozdziale 5.3-5.5, otrzymano dane tensora dyfuzji, przy czym najważniejsze z parametrów skanowania zostały opisane w Tab.5.

**Tab.5** Użyte parametry do skanowania fantomu z włóknami celulozowymi

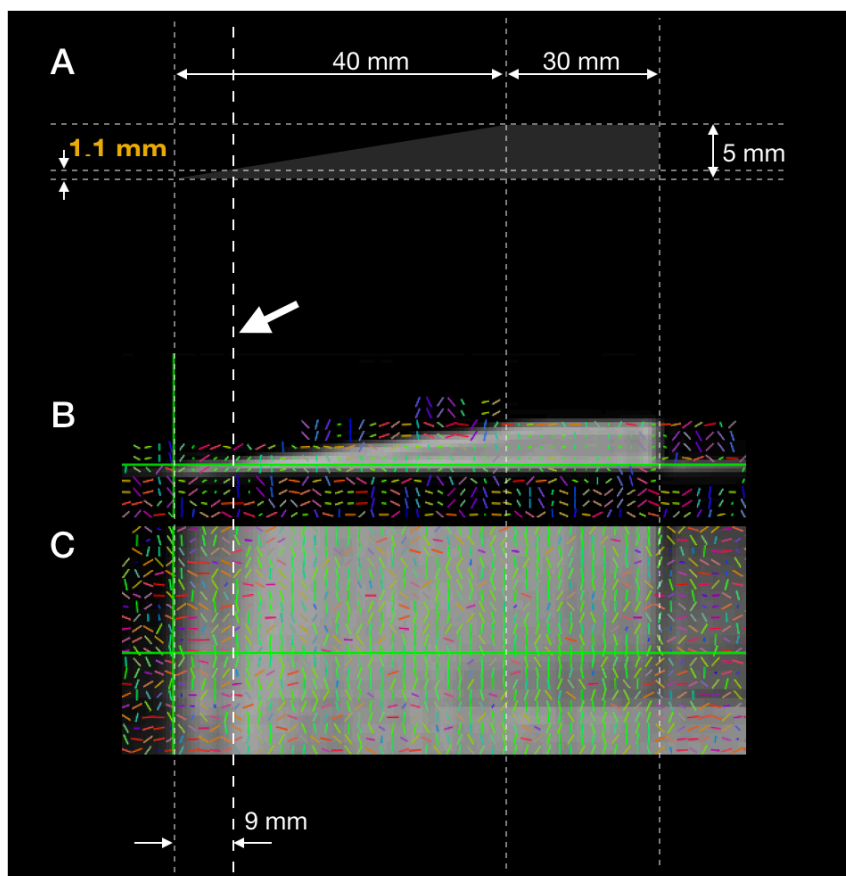
Parametr	Wartość
sekwencja	gradientowe echo planarne
czas pomiędzy pomiarami sygnału $T_R$	7000 ms
czas echa $T_E$	113 ms
rozmiar woksela	1.3 x 1.3 x 2.0 mm
liczba warstw	25
wielkość badanego obszaru	160 x 160 mm
rozdzielczość warstwy	128x128
liczba kierunków gradientu dyfuzyjnego	64
$b - value$ [liczba powtórzeń]	0 s/mm <sup>2</sup> [6], 1000 s/mm <sup>2</sup> [1]
czas akwizycji	17 minut

W dalszej części zaprezentowano wyniki na obrazie w postaci kreseczek o jednakowej długości, przy czym kierunek kreseczki w każdym wokselu był zgodny z kierunkiem  $e_1$ , natomiast kolor kreseczki był kodowany zgodnie z konwencją przyjętą w traktografii, opisaną wcześniej i pokazaną na Rys.9. Fantom „cięto” w płaszczyźnie  $xy$  i w ten sposób uzyskano serię warstw (Rys.39). Widać, że kierunek pierwszego wektora własnego  $e_1$  odpowiadającego największej wartości własnej  $\lambda_1$  jest w większości wokseli zgodny z kierunkiem przebiegu włókien celulozowych. Zgadza się również to, że w miejscach, w których widoczne są włókna celulozowe, uwidacznia się głównie kolor czerwony a następnie zielony.



**Rys.39** Fantom do badania rozdzielczości przestrzennej tensora dyfuzji widziany na wielu warstwach (A-F) w płaszczyźnie  $xy$  (patrz układ osi na Rys.37). Obraz uzyskany na skanerze  $3T$ .

W następnym kroku analizy, obraz kreszeczek wektora  $e_1$  został nałożony na obraz mapy skalarnej  $MD$ . Celem takiego zabiegu była poprawa wizualnej oceny granic klinów z włóknami. Następnie wizualnie oceniano obszar, w którym kresczki przestają się układać wzdłuż kierunku ułożenia włókien (linia oznaczona białą strzałką Rys.40). Znając wymiary klinów, odczytano zdolność rozdzielczą skanera (Rys.40).



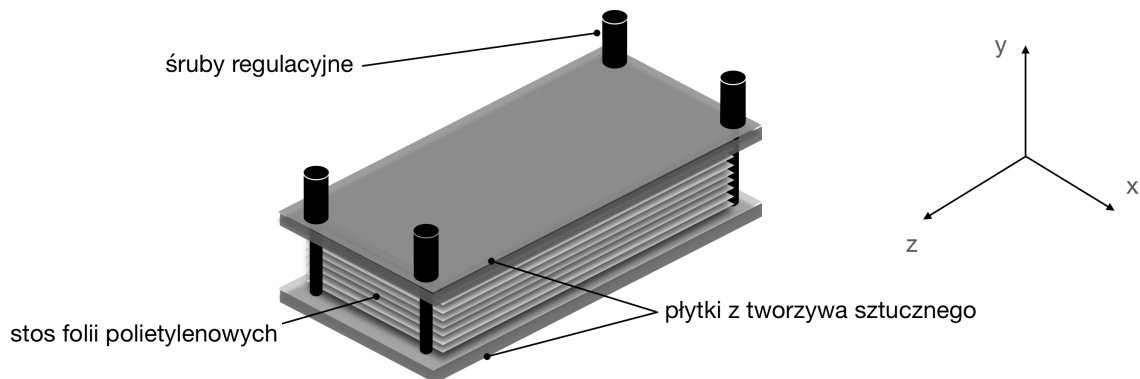
**Rys.40** Fantom z włóknami celulozowymi ułożonymi na kształt klina (A), widocznymi w postaci kresczek w przekroju yz (B) oraz na fragmencie przekroju xy (C). Na obrazie B i C w tle jest mapa skalarna  $MD$ . Linia oznaczona białą strzałką wyznacza granicę, za którą kresczki przestają układać się wzdłuż włókien. Odczytana rozdzielczość przestrzenna to 1.1 mm. Obraz uzyskany na skanerze 3T.

Odczyta rozdzielczość, wynosząca 1.1 mm zgadza się z wynikiem uzyskanym na fantomie ACR w rozdziale 7.1.2, gdzie również testowano rozdzielczość, ale na obrazach strukturalnych  $T_1$ - i  $T_2$ -zależnych. Eksperymenty wykonywano w temperaturze pokojowej ok 22°C.

#### 7.4. Fantom do badania dyfuzji planarnej

Ostatnim fantomem prezentowanym w tej pracy, również zbudowanym od podstaw, jest fantom do badania dyfuzji planarnej. Fantom składa się ze stosu (pakietu) 1600 folii

polietylenowych, dociśniętych nieznacznie dwiema płytkami z tworzywa sztucznego, tak że ich odległość można regulować (Rys.41). Fantom jest zanurzony w wodzie destylowanej

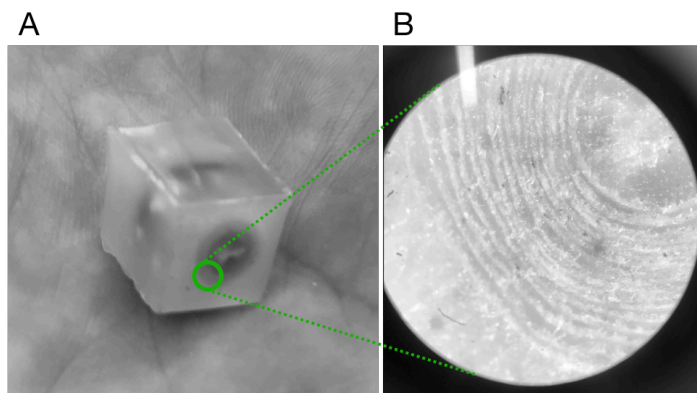


**Rys.41** Schematyczny rysunek fantomu do badania dyfuzji planarnej oraz orientacja w przestrzeni. Stos folii polietylenowych jest unieruchomiony przez dwie płytki z tworzywa sztucznego, których odległość jest regulowana śrubami. Wymiary to ok 6x3x1 cm<sup>3</sup>.

Ideą budowy fantomu jest utworzenie warstw wody o kontrolowanej grubości pomiędzy foliami polietylenowymi. W ten sposób ogranicza się dyfuzję w jednym kierunku, prostopadłym do płaszczyzn płytek dociskających. Kontrola grubości warstw wody odbywa się poprzez zmianę odległości pomiędzy płytkami. Znając grubość pojedynczej folii, ich liczbę oraz wysokość stosu, można obliczyć grubość warstwy wody i badać anizotropię dyfuzji w funkcji grubości warstwy wody.

Okazuje się, że pomiar grubości pojedynczej warstwy folii nie jest taki prosty. Wartość deklarowana przez producenta wynosi 6.0(1.5)  $\mu\text{m}$ . Ponieważ w przemyśle takiego pomiaru dokonuje się za pomocą grubościomierza, którego zasada działania oparta jest na czujniku zegarowym, to folię taką w trakcie pomiaru umieszcza się pomiędzy płaskimi, metalowymi płytkami, które muszą zostać dociśnięte według określonej normy. Warstwa wody utworzona pomiędzy foliami wyliczona na podstawie wartości grubości folii deklarowanej

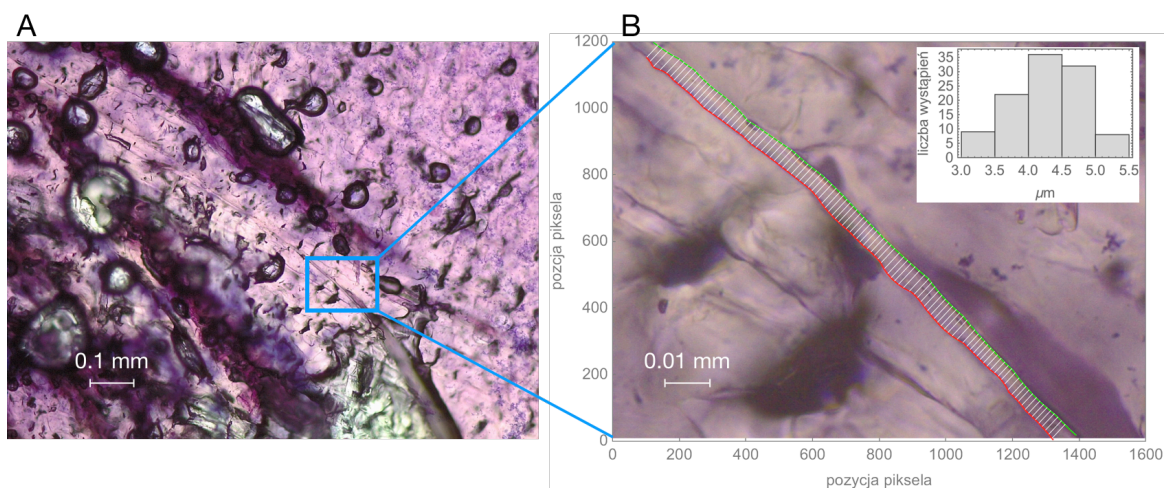
przez producenta, wychodzi w niektórych przypadkach ujemna, co jest wynikiem zupełnie niefizycznym. Z tego powodu postanowiono zmierzyć grubość folii w inny sposób – za pomocą mikroskopu. W celu przygotowania preparatu pasek folii polietylenowej położono na stoliku grzewczym o temperaturze ok 50°C, a następnie na folię nałożono warstwę ręcznika papierowego, na który wiano roztopioną parafinę. Dzięki stolikowi grzewczemu parafina nie zastygła od razu. Pasek folii wraz z ręcznikiem papierowym w parafinie nawinięto na patyczek papierowy. Następnie całość umieszczono w silikonowej formie i dolano parafiny. W ten sposób powstała parafinowa kostka sześcienna o boku 1 cm (Rys.42A), którą następnie krojono nożem automatycznym do preparatów biologicznych. Każdy cieniutki plasterk kostki parafinowej umieszczano na chwilę w ciepłej wodzie, przez co mógł się wyprostować, po tym jak został zrolowany podczas cięcia. Tak otrzymane preparaty oglądano pod mikroskopem optycznym (Rys.42B).



**Rys.42** Parafinowa kostka o wymiarach 1x1x1 cm<sup>3</sup> ze zrolowaną wewnątrz folią polietylenową (A) oraz widok w 10-krotnym powiększeniu po odcięciu cieniutkiego plastra z tej kostki (B).

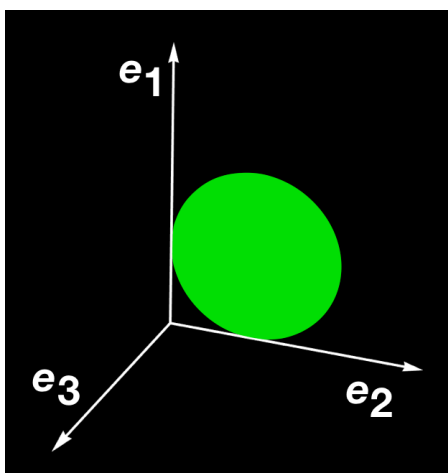
W celu dokonania analizy ilościowej, warstwy folii oglądano na mikroskopie *DM 1000 LED* (*Leica Camera AG*, Germany). Dla poprawienia widoczności próbka została zabarwiona hematoksyliną (Rys.43A). Następnie odnaleziono fragment pojedynczej folii,

która w ocenie wizualnej, wydała się najbardziej reprezentatywna, tzn. ułożona była wzdłuż kierunku cięcia noża, oraz jej grubość była porównywalna do grubości w innych miejscach, nie obserwowano tam znaczących różnic w grubości na całej długości, spowodowanych możliwym „rozrywaniem” przez nóż tnący. Na obrazie takim ręcznie narysowano krawędzie folii w postaci czerwonej oraz zielonej krzywej (Rys.43B). Dalszej analizie dokonano w programie *Wolfram Mathematica*, gdzie po wczytaniu obrazu, odnaleziono współrzędne czerwonych i zielonych pikseli. Do czerwonych punktów metodą najmniejszych kwadratów dopasowana została prosta, a następnie wzdłuż prostej prostopadłej do tej prostej mierzono odcinki od każdego punktu czerwonego z krokiem co 10, do krzywej zielonej. Zrealizowano to poprzez znalezienie punktu przecięcia prostej z funkcją interpolowaną do punktów zielonych. W ten sposób uzyskano w miarę jednorodny rozkład punktów pomiarowych grubości wzdłuż całej widocznej długości folii (Rys.43B). Kalibracja odległości w obrazie mikroskopowym została wykonana przy użyciu szkiełka mikrometrycznego z podziałką mikrometrową. W ten sposób oszacowano wartość grubości folii na  $4.3(1.0) \mu\text{m}$ .



**Rys.43** Folia polietylenowa w parafinie w powiększeniu 100-krotnym (A) oraz 1000-krotnym (B). Białe odcinki rozpięte pomiędzy czerwoną i zieloną linią to markery grubości folii w wielu miejscach, służące do konstrukcji histogramu.

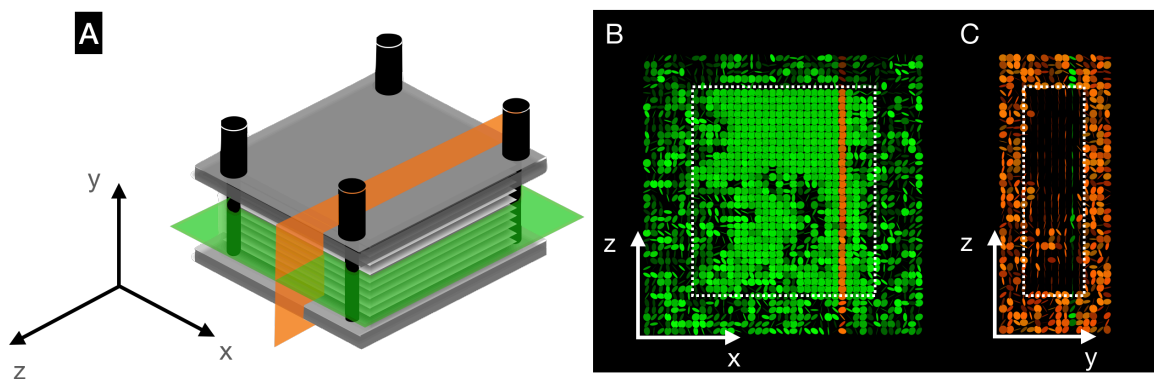
W początkowych etapach prac nad fantomem do badań dyfuzji planarnej folie polietylenowe były ułożone w stosie o wymiarach ok  $3 \times 3 \times 1 \text{ cm}^3$ . Skanowanie wykonywano na *skanerze 3T*, a parametry sekwencji były takie jak dla fantomu z włóknami celulozowymi (Tab.5). Była to pierwsza wersja fantomu, zwanego dalej jako fantom P1 i jego obrazowanie zakończyło się sukcesem. Udało się zobrazować tensor dyfuzji za pomocą dysków. Do tej pory tensor dyfuzji był prezentowany za pomocą elipsoid w przypadkach, gdy interesujące były wszystkie trzy wektory własne lub za pomocą krescetek, gdy ważny do pokazania był jedynie pierwszy wektor własny. W przypadku fantomu do dyfuzji planarnej istotne są dwa pierwsze wektory własne i z tego powodu zaproponowana została tu nowa metoda rysowania dysku rozpiętego na płaszczyźnie wyznaczonej przez wektor własny  $e_1$  oraz  $e_2$  (Rys.44). Promień dysku jest jednakowy we wszystkich wokselach, ale może być kodowany na przykład przez sumę  $\lambda_1 + \lambda_2$ .



**Rys.44** Nowa metoda prezentacji tensora dyfuzji za pomocą dysków rozpiętych na płaszczyźnie wyznaczonej przez wektor własny  $e_1$  oraz  $e_2$ .

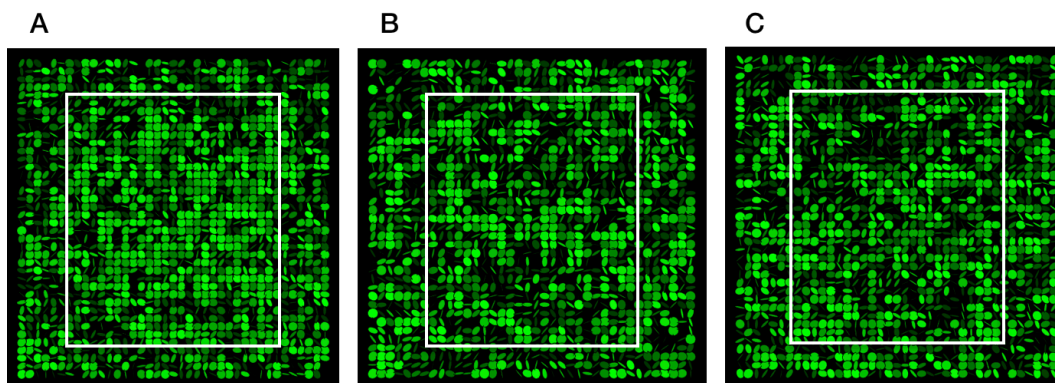
Wyniki obrazowania fantomu P1 za pomocą dysków zostały zaprezentowane na Rys.45.





**Rys.45** Schemat fantomu P1 (A) i wybrane płaszczyzny przekrojów (kolor zielony i pomarańczowy) oraz cienkie warstwy wody pomiędzy foliami polietylenowymi obserwowane za pomocą dysków w tych płaszczyznach (B, C). Na obrazie B i C kwadratem z przerywaną linią oznaczono granicę folii polietylenowych (obszar poza kwadratem to woda wypełniająca fantom). Obrazy uzyskane na *skanerze 3T*.

Na powyższym rysunku widać, że wewnątrz białego kwadratu (obszar z foliami), w pewnym obszarze dyski nie układają się równoległe do warstw wody, tak jak można tego oczekiwać. Gdy fantom rozebrano w celu przeliczenia liczby użytych folii, okazało się, że część z nich była pozawijana jedne pod drugimi, bo tak zostały spakowane w trakcie produkcji. Z tego powodu w jednych miejscach warstwy folii były gęściej upakowane niż w innych. W kolejnym eksperymencie zbudowano nowy fantom P2, tym razem z pełną kontrolą ułożenia każdej folii. Okazało się, że na fantomie P2 eksperymenty się nie powiodły i dyski układały się całkowicie losowo, mimo wykonania trzech powtórzeń dla różnych odległości pomiędzy płytkami (Rys.46).



**Rys.46** Cienkie warstwy wody pomiędzy foliami polietylowymi w fantomie P2 obserwowane za pomocą dysków w płaszczyźnie  $xz$  na poprawionym fantomie dla różnych grubości warstwy wody: 2.3  $\mu\text{m}$  (A), 1.4  $\mu\text{m}$  (B) oraz 0.6  $\mu\text{m}$  (C). Obrazy uzyskane na *skanerze 3T*.

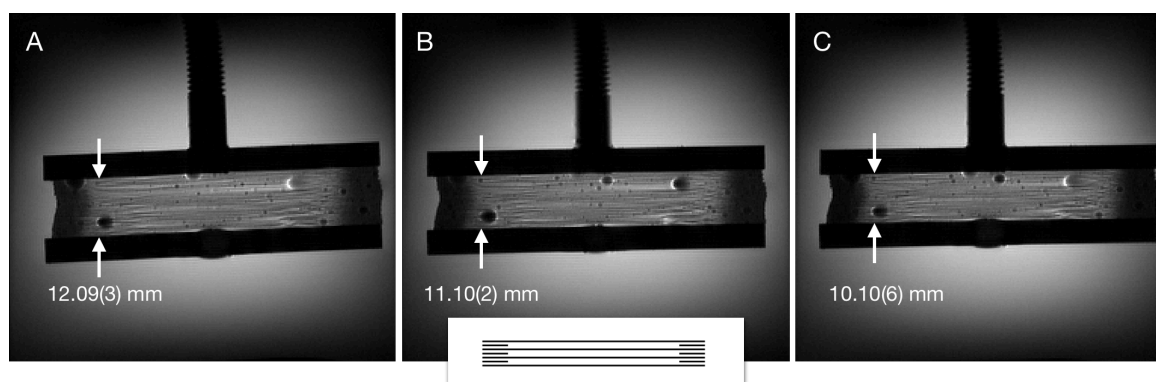
Przeprowadzono proste obliczenia i oszacowano grubości warstwy wody oraz procentową zawartość wody w obszarze z foliami, dla wszystkich eksperymentów (Tab.6). Niepewność grubości warstwy wody ściśle zależy od pomiaru grubości warstwy folii.

**Tab.6** Oszacowane grubości warstwy wody oraz zawartości wody w fantomach z foliami polietylenowymi

Fantom	Grubość warstwy wody [ $\mu\text{m}$ ]	Objęściowa zawartość wody [%]
P1	9.4(1.0)	69(8)
P2 (odległość I)	4.0(1.0)	48(12)
P2 (odległość II)	3.1(1.0)	41(14)
P2 (odległość III)	2.3(1.0)	35(15)

Z powyższych danych wynika, że w pierwszym, udanym eksperymencie na fantomie P1, przez zawijające się folie, warstwa wody była ponad 2-krotnie większa, co wiązało się z większą zawartością wody i silniejszym sygnałem. Niepowodzenie eksperymentów na fantomie P2 mogły tłumaczyć dwa zjawiska: niedostateczna ilość sygnału w stosunku do

szumu z powodu niższej zawartości wody oraz krótkiego czasu akwizycji. W celu zrozumienia problemu, zbudowano trzeci fantom P3, w którym zawarto elementy z obu powyższych fantomów. Nowy stos folii składał się tym razem z 600 warstw, przy czym każda warstwa była na krawędziach rozdzielona paskami dwóch warstw dodatkowych folii, więc na krawędziach było ich po 1800 (Rys.47). Tym razem sekwencję ustawiono tak, aby sygnał był zbierany nie z całej warstwy jednocześnie, tylko rzędami. Czas skanowania wyniósł więc  $TR * 128 * 35 = 6h22min$ , gdzie 128 to liczba rzędów (wynikająca z rozdzielczości obrazu), a 35 to suma skanów dla  $b = 0$  oraz dla  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ . Tak długie skanowanie można było przeprowadzić jedynie na *skanerze 7T*.

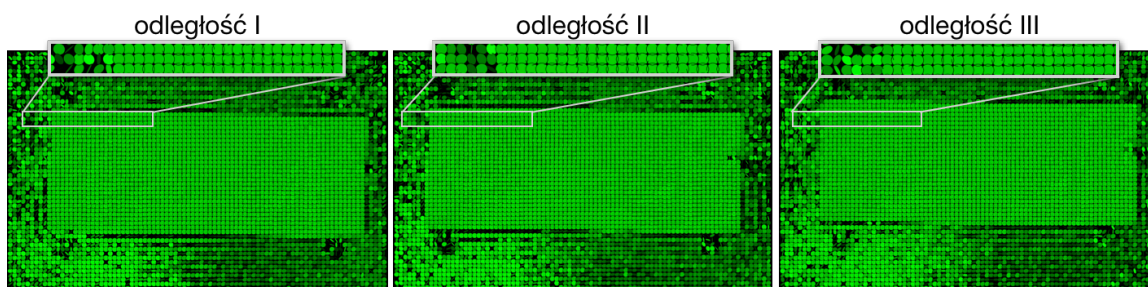


**Rys.47** Obrazy  $T_2$ - zależne fantomu P3 z warstwami folii polietylenowych w płaszczyźnie  $zy$ , dla różnych odległości płytek: A-C. Na krawędziach fantomu widoczne są zaciemnienia spowodowane większą gęstością folii. Pomiedzy foliami widoczne są bąble powietrza, których nie udało się usunąć za pomocą pompy próżniowej. Na wstawce zaprezentowano schematycznie sposób ułożenia warstw folii. Obraz uzyskany na *skanerze 7T*.

Nowe parametry skanowania dyfuzyjnego zostały zaprezentowane w Tab.7. Otrzymane obrazy zostały zaprezentowane w postaci dysków na Rys.48.

**Tab.7** Parametry użyte do skanowania fantomu P3 z foliami polietylenowymi na skanerze 7T

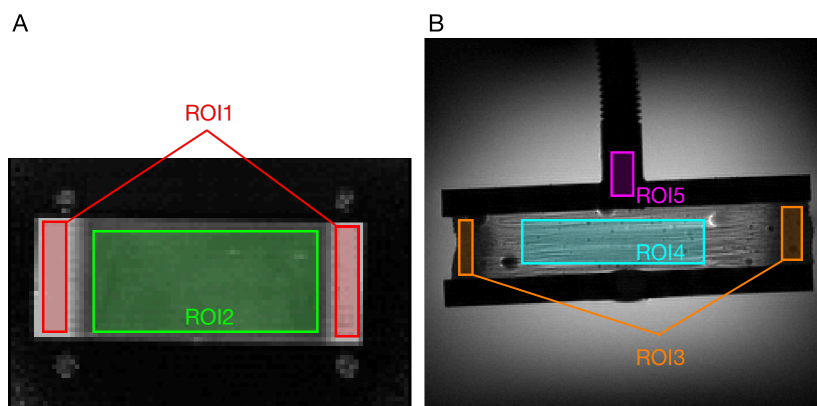
Parametr	Wartość
sekwencja	echo spinowe
czas pomiędzy sekwencjami $T_R$	5000 ms
czas echa $T_E$	27 ms
rozmiar woksela	1.0 x 1.0 x 2.0 mm
liczba warstw	8
wielkość badanego obszaru	120 x 120 mm
rozdzielczość warstwy	128x128
liczba kierunków gradientu dyfuzyjnego	30
$b$ – value [liczba powtórzeń]	0 s/mm <sup>2</sup> [5], 1000 s/mm <sup>2</sup> [1]
czas akwizycji	6 godzin 22 minuty



**Rys.48** Cienkie warstwy wody pomiędzy foliami polietylenowymi w fantomie P3 obserwowane za pomocą dysków w płaszczyźnie  $xz$  dla różnych odległości pomiędzy płytkami mocującymi warstwy folii: 12.09(3) mm (I odległość), 11.10(2) mm (II odległość) oraz 10.10(6) mm (III odległość). Na wstawkach widoczne są powiększenia fragmentów z białych ramek. Obrazy uzyskane na skanerze 7T.

Okazało się, że w poprzednim eksperymencie na fantomie P2 sygnał nie był wystarczająco silny i gdyby wydłużyć czas akwizycji (lub zastosować sekwencję SE zamiast SE-EPI), najprawdopodobniej otrzymano by uprzywilejowaną płaszczyznę dla tensora dyfuzji, ponieważ na Rys.48 (na fantomie P3) nie da się wizualnie określić, czy dyski układają się

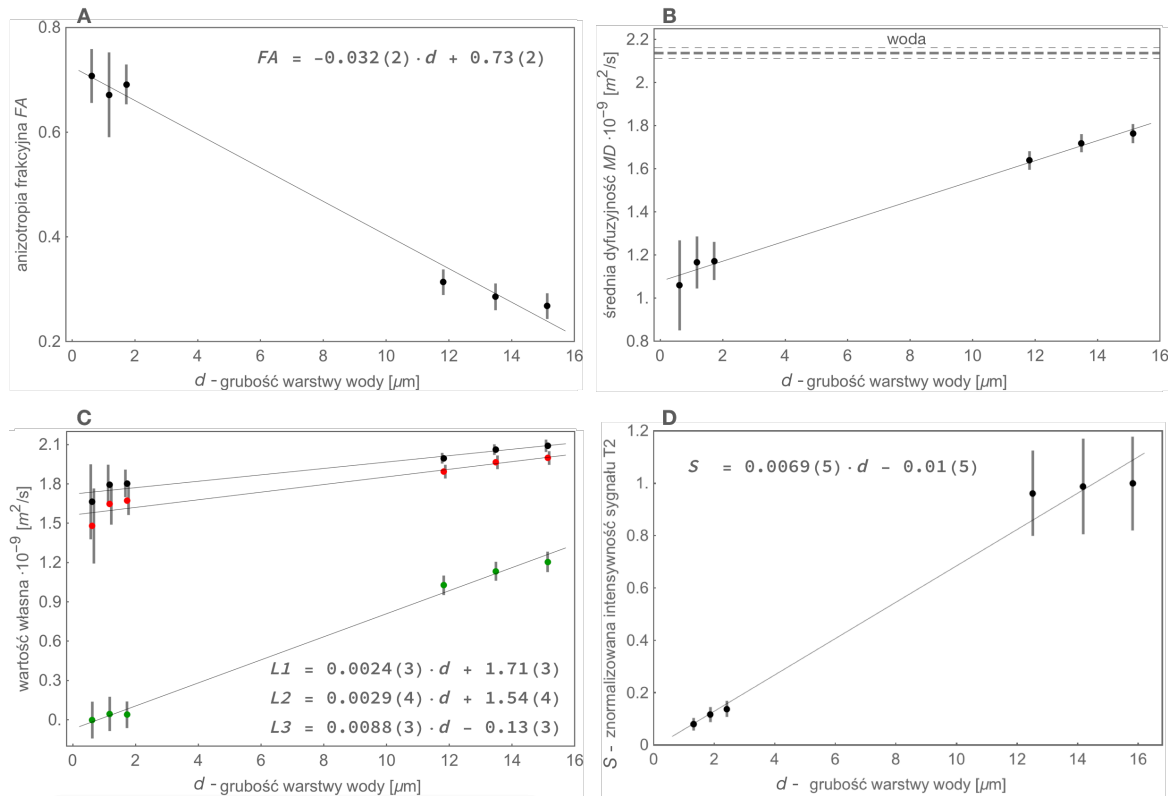
gorzej tam, gdzie jest 600 folii, czy na krawędziach, gdzie jest 1800 folii jedna przy drugiej, tak jak miało to miejsce w przypadku fantomu P2. Na podstawie Rys.48 trudno też odnaleźć wizualną korelację pomiędzy układaniem się dysków a grubością warstwy wody. W celu dokonania analizy ilościowej, wyniki zaprezentowano jako odczytane wartości map skalarnych oraz sygnału na obrazie  $T_2$ -zależnym  $S$  w funkcji grubości warstwy wody  $d$ . W każdym z trzech eksperymentów, dla różnych odległości płytek, dokonywano pomiarów za pomocą  $ROI$  (Rys.49).



**Rys.49** Obszary objęte  $ROI$ -ami ( $ROI_1 - ROI_5$ ), w których dokonano pomiarów dla map skalarnych  $FA$ ,  $MD$ ,  $\lambda_{1-3}$  w płaszczyźnie  $xz$  (A) oraz dla obrazu  $T_2$ -zależnego w przekroju  $zy$  (B). Na obrazie A, w skali szarości, zaprezentowano mapę  $FA$ . Obrazy uzyskano na skanerze  $7T$ .

Obszary  $ROI_1$  oraz  $ROI_3$  dotyczą krawędzi fantomu, gdzie zagęszczenie folii było większe i ponieważ obie krawędzie fizycznie są do siebie podobne, to nie rozdzielano ich na pojedyncze  $ROI$ -e, tylko traktowano jako całość.  $ROI_2$  oraz  $ROI_4$  dotyczą fragmentu fantomu, gdzie zagęszczenie folii było mniejsze.  $ROI_5$  to obszar pręta z tworzywa sztucznego będącego uchwytem fantomu.  $ROI_5$  służy do normalizacji obrazów  $T_2$ -zależnych, ponieważ dla tych obrazów skaner dobiera różne wartości wzmocnienia dla różnych skanowań. Sygnał w  $ROI_5$  jest bliski zeru. Normalizacja obrazów  $T_2$ -zależnych polega na podzieleniu wartości

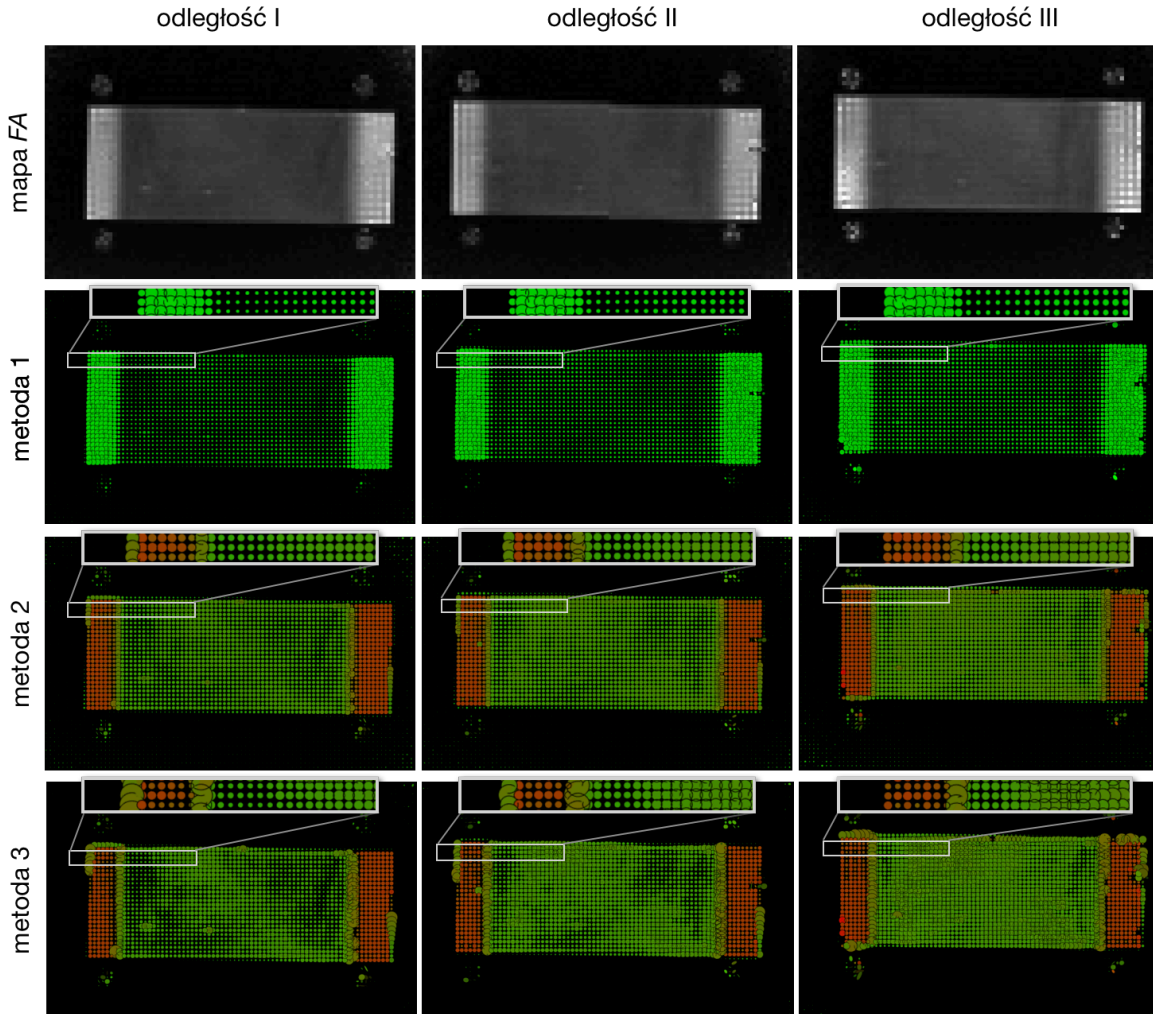
wszystkich wokseli przez znormalizowaną wartość średniego odchylenia standardowego w obszarze, gdzie nie ma sygnału, przy czym normalizacja odbywa się przez podzielenie faktycznej wartości odchylenia standardowego w danym obrazie przez wartość maksymalną ze wszystkich eksperymentów. Otrzymane wyniki z ROI 1-4 zaprezentowano na Rys.50. Dodatkowo wykonano pomiar  $MD$  dla roztworu wypełniającego fantom poza obszarem z foliami. Wartość średnia ze wszystkich pomiarów oznaczona została grubszą linią przerywaną z podpisem „woda” (B), natomiast niepewność pomiarową oznaczono cieńszymi liniami przerywanymi.



**Rys.50** Wartości  $FA$  (A),  $MD$  (B),  $\lambda_{1-3}$  (C) oraz jasności na obrazie  $T_2$ -zależnym (D) w funkcji grubości warstwy wody  $d$ . Wyniki uzyskano na fantomie P3.

Wyniki uzyskane powyżej pokazują ewidentne zmiany skalarnych wartości tensora dyfuzji w funkcji grubości uzyskanej warstwy wody na fantomie P3. W szczególności widać, że wraz ze zmniejszającą się grubością warstwy wody zmniejsza się trzecia wartość własna  $\lambda_3$  (C), a tym samym zostaje ograniczony trzeci kierunek, w którym cząsteczki wody mogą dyfundować. Widać również, że wraz ze zmniejszającą się wartością  $\lambda_3$  nieznacznie maleją wartości  $\lambda_1$  oraz  $\lambda_2$ . Ze względu na malejące wartości własne, a zwłaszcza z powodu ograniczenia dyfuzyjności w kierunku związanym z  $\lambda_3$ , widoczny jest również spadek średniej dyfuzyjności  $MD$  (B). Konsekwencją ograniczenia jednego kierunku dyfuzji jest wzrost anizotropii frakcyjnej  $FA$  (A). W literaturze można odnaleźć wyniki pokazujące wzrost wartości  $FA$  wody pomiędzy włóknami, wraz ze wzrostem gęstości włókien [142] oraz wody w coraz to cieńszych kapilarach [143,144] Trudno jednak odnaleźć wyniki podobnych eksperymentów dla cienkich warstw wody. Ponieważ wraz ze zmniejszającą się grubością warstwy wody zmniejsza się jej procentowa objętościowa koncentracja, obserwowany jest spadek mierzonego sygnału (D).

Na podstawie otrzymanych wyników badań udoskonalono algorytm z dyskami trzema metodami zależnymi od  $FA$  (Rys.51). W metodzie 1 promienie dysków był równy wartości  $FA$ . W metodzie 2 dodano skalowanie różne dla promieni  $\geq 0.5$  oraz dla promieni  $< 0.5$ , tak, aby dyski w obszarze większej gęstości folii miały podobny promień co te w obszarze, gdzie folii było mniej. Dodatkowo wprowadzono kodowanie kolorów RGB, tak, że składowa czerwona była równa wartości  $FA$ , składowa zielona to  $1 - FA$ , natomiast składowa niebieska wynosiła zero. W metodzie 3 efekty zostały spotęgowane poprzez podniesienie promieni do kwadratu.



**Rys.51** Kontynuacja rysunku 48. Promień dysków jest definiowany za pomocą wartości  $FA$  różnymi metodami. Na wstawkach widoczne są powiększenia fragmentów z białych ramek. Obrazy uzyskane na skanerze  $7T$ .

Wnioski są następujące. Wszystkie trzy wykonane fantomy P1, P2 oraz P3 spełniały wymagania, aby można było zaobserwować dyfuzję planarną. Istotną kwestią okazało się przeprowadzenie wystarczająco długiego skanowania. Na fantomie P3 udało się zmierzyć parametry anizotropowej dyfuzji w funkcji grubości warstwy wody (Rys.50). Wszystkie spośród zmierzonych parametrów, zmieniają wartości wraz ze zmianą grubości warstwy wody. Oznacza to, że fantom zbudowany z folii polietylenowych może być



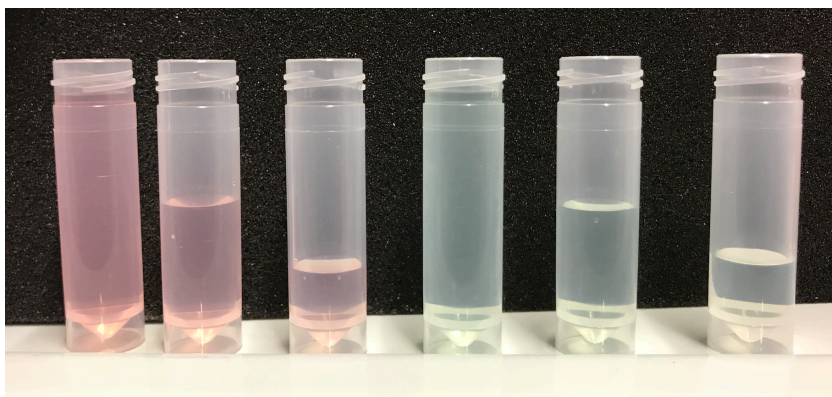
wykorzystywany do ilościowego pomiaru jakości obrazowania skanera. Istotną kwestią jest dobranie grubości warstwy wody tak, aby sygnał był wystarczająco silny, co pozwoliłoby skrócić czas skanowania na tyle, aby mógł być on skanowany na aparatach klinicznych. Po odpowiedniej modyfikacji algorytmu z dyskami, można dostrzec wizualne różnice w zależności od grubości warstwy wody. Dyski układają się wzdłuż cienkich warstw wody, natomiast ich promień uwidacznia zmiany anizotropii frakcyjnej  $FA$ . Wszystkie eksperymenty wykonywano w temperaturze pokojowej ok  $22^{\circ}\text{C}$ .

## 8. Wyznaczanie czasów relaksacji

Transformata Fouriera sygnału swobodnej precesji w funkcji czasu prowadzi do uzyskania spektrum częstotliwościowego, natomiast wynik całkowania powierzchni pod pikiem częstotliwości jest wartością magnetyzacji  $M_{xy}$ . Wartość magnetyzacji wymnożona przez wartość wzmocnienia to wartość jasności piksela reprezentowana na obrazach w skali szarości. Oznacza to, że na standardowych obrazach  $T_1$ - i  $T_2$ - zależnych, odczyt wartości czasów relaksacji  $T_1$  oraz  $T_2$  jest niemożliwy. Aby móc mierzyć te czasy, należy uzyskać wykres sygnału (jasności piksela) w funkcji czasu  $t$  i do tych punktów dopasować równanie odpowiednio (9) lub (10). W tym celu konieczne jest wykonanie serii eksperymentów dla różnych czasów  $t$ , przy czym  $t$  dla pomiaru  $T_2$  jest czasem echa  $T_E$ , natomiast dla pomiaru  $T_1$  jest czasem pomiędzy kolejnymi pomiarami sygnału, czyli czasem repetycji  $T_R$ , [50,51].

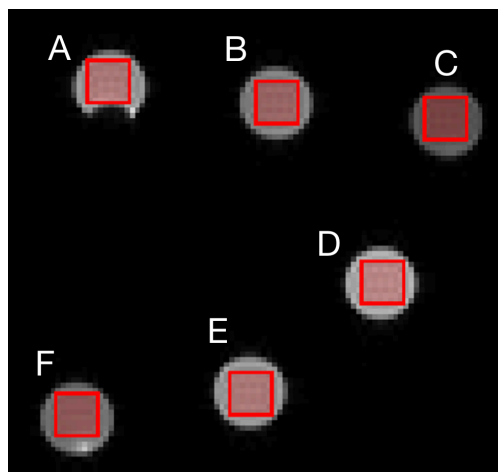
Fantomy do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego można wypełniać czystą wodą, jednak woda ma bardzo długie czasy relaksacji  $T_1$  oraz  $T_2$  i z tego powodu czas  $T_R$  musi być wydłużony, co wpływa na wydłużenie czasu akwizycji. Do skrócenia czasów  $T_1$  oraz  $T_2$  wykorzystuje się dodatek jonów paramagnetycznych, np.  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ , czy  $Ni^{2+}$  w postaci odpowiednich soli. Każda sól wprowadza zmiany pomiędzy  $T_1$  oraz  $T_2$  w innych proporcjach [145]. Dla przykładu, aby uzyskać czasy relaksacji zbliżone do tych w tkankach ludzkich, stosuje się  $MnCl_2$ . Niestety ta sól obniża znacząco czas  $T_2$ , a tym samym silniej osłabia sygnał. Z tego powodu w fantomach częściej wykorzystuje się roztwory  $NiCl_2$ . Jeszcze inne charakterystyki czasów  $T_1$  oraz  $T_2$  w funkcji stężenia otrzymuje się poprzez dodanie np. agarozy [146]. Gdyby fantom do badania dyfuzji planarnej z rozdziału 7.4 zalać takim roztworem, to czas akwizycji znacząco by się skrócił.

Czasy relaksacji  $T_1$  oraz  $T_2$  wyznaczano dla różnych roztworów soli  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  oraz  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Przygotowano po 3 fiołki, o pojemności ok 15 ml, z różnymi stężeniami tych soli (14.0, 7.0 oraz 3.5 g/litr wody) (Rys.52), przy czym za punkt wyjściowy przyjęto stężenie  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  wykorzystywane w fantomach przez firmę *Siemens* (7.0 g/litr wody). Pozostałe dwie fiołki zawierały stężenie o połowę większe i o połowę mniejsze. Podobnie postąpiono w przypadku soli kobaltu. Dokładność wykonanych roztworów oszacowano na 0.1g/litr.



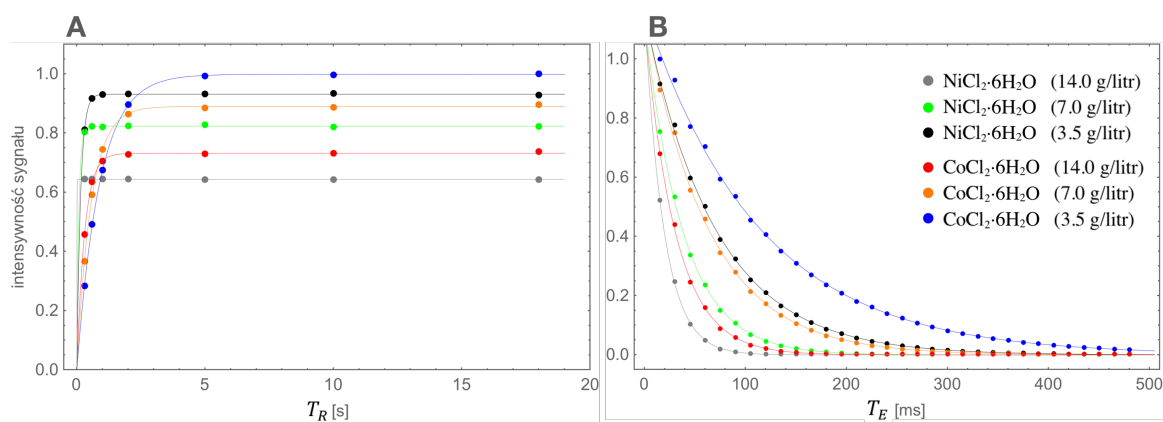
**Rys.52** Fiolki 15ml z roztworami soli  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (14.0 g/litr wody) – trzy od lewej, oraz soli  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (14.0 g/litr wody) – trzy po prawej, przed dolaniem wody destylowanej i uzyskaniem pożądanym stężeń.

Wykonano serię skanowań dla różnych czasów  $t$ . Tym razem normalizacja jasności nie była konieczna, ponieważ w ramach jednej sekwencji skaner utrzymywał wzmocnienie na tym samym poziomie. Przykładowy obraz fiołek wraz z wybranymi *ROI*-ami przedstawiono na Rys.53.



**Rys.53** Wybrane ROI-e dla fiolek z roztworami  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  o stężeniach: 14.0 (A), 7.0 (B) i 3.5 g/litr (C), oraz z roztworami  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  o stężeniach: 14.0 (D), 7.0 (E) i 3.5 g/litr (F). W odcieniach szarości obraz  $T_1$ -zależny uzyskany na skanerze 7T.

Uzyskano następujące charakterystyki sygnału w funkcji czasu  $t$  (Rys.54).

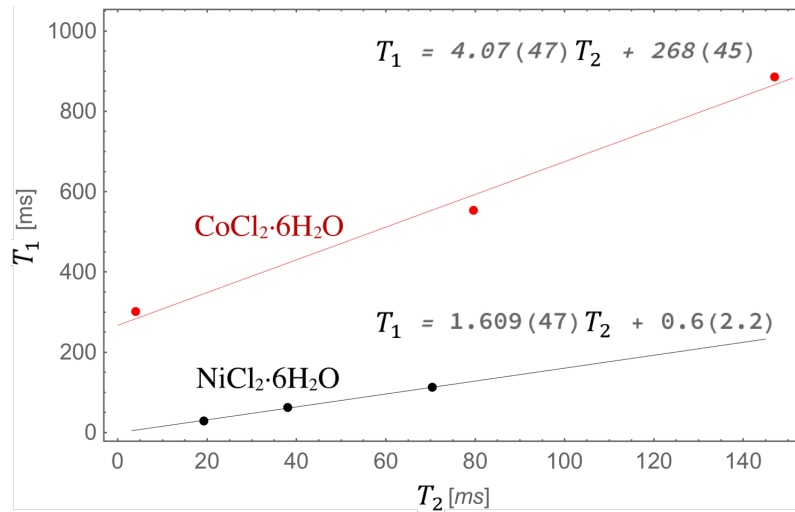


**Rys.54** Intensywność sygnału dla różnych roztworów soli  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  oraz  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  w funkcji czasów  $T_R$  (A) oraz  $T_E$  (B) w pomiarze czasu  $T_1$  oraz  $T_2$ .

Po dopasowaniu funkcji wykładniczych ze wzorów (9) oraz (10), otrzymano czasy  $T_1$  oraz  $T_2$  (Tab.8), natomiast zależności pomiędzy nimi przedstawiono na Rys.55.

**Tab.8** Czasy relaksacji  $T_1$  oraz  $T_2$  dla różnych roztworów, wyznaczone na skanerze 7T.

Sól	Stężenie [g/litr]	Stężenie [mMol/litr]	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]
NiCl <sub>2</sub> ·6 H <sub>2</sub> O	14.0(1)	58.9(4)	34.3(6.3)	19.1(0.2)
NiCl <sub>2</sub> ·6 H <sub>2</sub> O	7.0(1)	29.5(4)	79.5(2.9)	38.0(0.4)
NiCl <sub>2</sub> ·6 H <sub>2</sub> O	3.5(1)	14.7(4)	146.9(1.3)	70.4(0.6)
CoCl <sub>2</sub> ·6 H <sub>2</sub> O	14.0(1)	58.8(4)	302.5(3.7)	30.5(0.4)
CoCl <sub>2</sub> ·6 H <sub>2</sub> O	7.0(1)	29.4(4)	554.1(5.7)	63.1(0.6)
CoCl <sub>2</sub> ·6 H <sub>2</sub> O	3.5(1)	14.7(4)	887.4(4.2)	113.3(0.9)



**Rys.55** Korelacja pomiędzy czasami  $T_1$  oraz  $T_2$  dla różnych stężeń soli NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O oraz CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O.

W wielu eksperymentach pokazano liniową zależność  $1/T$  w funkcji koncentracji jonów  $C$  [145,147,148]. Na potrzeby opracowania wyników, założono, że

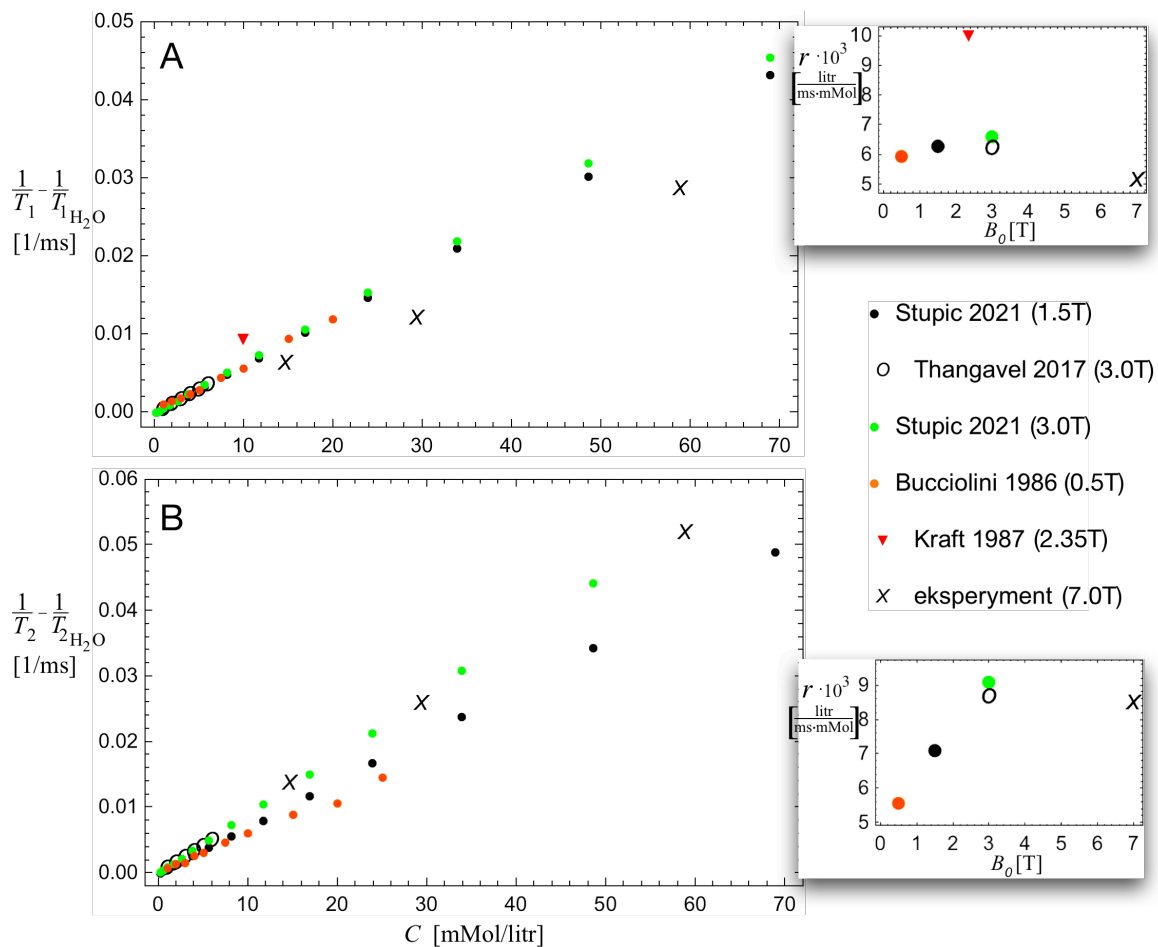
$$\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_{H_2O}}\right) = r \cdot C \quad (38)$$

gdzie  $r$  to relaksacyjność, a  $T_{H_2O}$  to czas relaksacji wody w zerowym polu magnetycznym.

Wartość  $\frac{1}{T_{H_2O}}$  uzyskano jako przecięcie z osią  $\frac{1}{T}$  prostej wykreślonej na podstawie zależności

$\frac{1}{T}$  dla czystej wody w funkcji różnych wartości pola magnetycznego, na podstawie punktów

literaturowych odpowiednio dla czasu  $T_1$  [149–151] oraz  $T_2$  [136,150,152,153]. Wartości te wyniosły 0.63(5) oraz 0.53(7) 1/s odpowiednio dla czasu  $T_1$  oraz  $T_2$ . Podstawiając te wartości do równania (38), porównano wartości literaturowe z eksperymentalnymi zaprezentowanymi w Tab.8. Zestawienie danych dla jonów  $\text{Ni}^{2+}$  zostało zaprezentowane na Rys. 56.

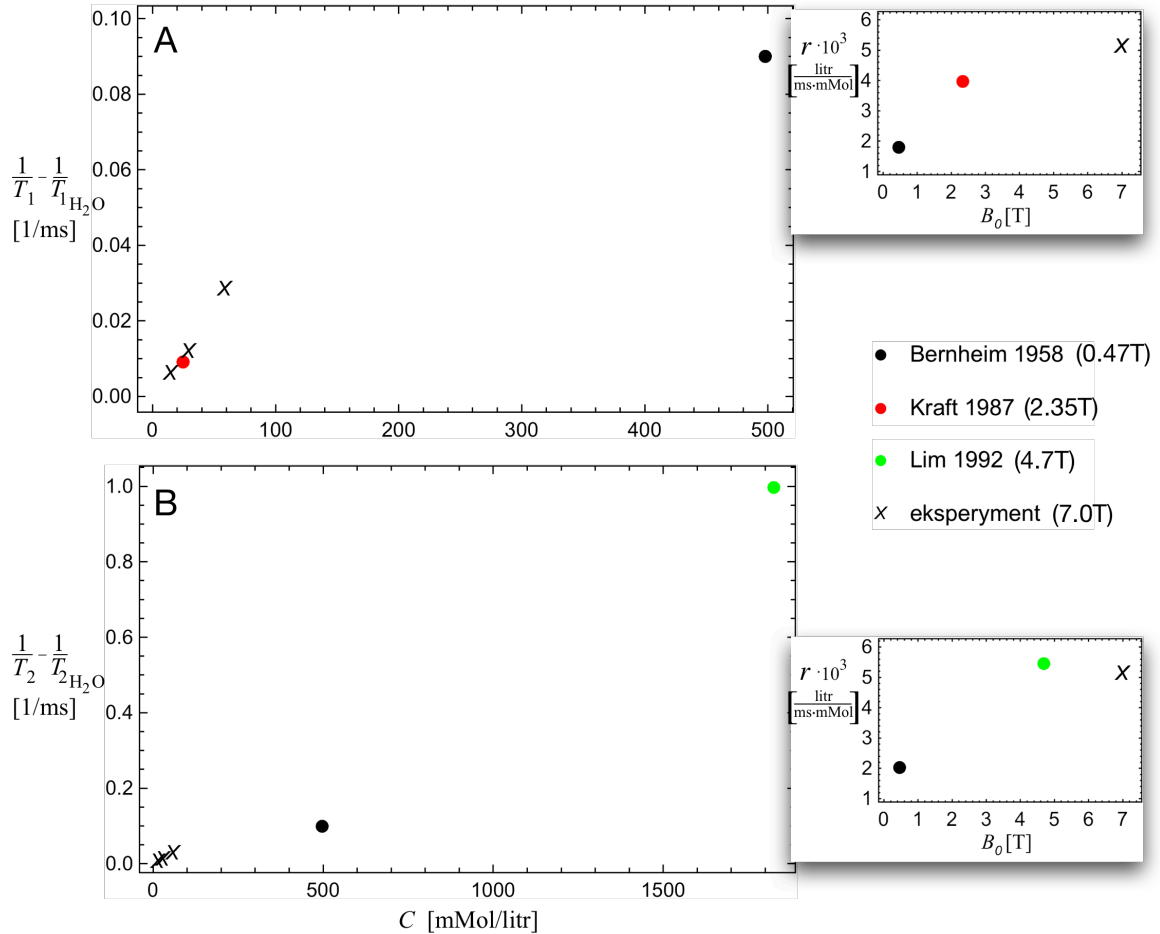


**Rys.56** Zestawienie danych literaturowych [145,148,154,155] oraz eksperymentalnych, prezentujące zależność czasu relaksacji  $T_1$  (A) oraz  $T_2$  (B) od koncentracji jonów  $\text{Ni}^{2+}$ . Wstawki prezentują współczynniki nachylenia prostych przechodzących przez punkt (0,0), dopasowanych metodą najmniejszych kwadratów zgodnie z równaniem (38), w funkcji natężenia pola  $B_0$ . Wszystkie punkty mierzono w temperaturze ok  $20^\circ\text{C}$ . Wyniki eksperymentalne uzyskano na *skanerze 7T*.

Na powyższym rysunku widać, że nie wszystkie raportowane wyniki eksperymentów [145,147,148] są ze sobą zgodne.

Jony  $\text{Co}^{2+}$  są wykorzystywane w rezonansie magnetycznym nieco mniej powszechnie.

Porównanie z danymi literaturowymi zostało zaprezentowane na Rys.57.



**Rys.57** Kontynuacja rysunku 56 dla jonów  $\text{Co}^{2+}$ , na podstawie literatury [151,155,156].

Na podstawie wyników przedstawionych na Rys.56 i 57 trudno powiedzieć, czy otrzymane w pracy czasy relaksacji zgadzają się z wartościami literaturowymi.

Obliczenia teoretyczne przedstawione w [157,158] nie wskazują na zależność  $1/T$  od pola magnetycznego. Eksperymentalnie pokazano [159], że w zakresie wysokich pól,  $1/(T \cdot C)$  (gdzie  $C$  to koncentracja jonów paramagnetycznych) rośnie wraz ze wzrostem pola magnetycznego i dla wodnych roztworów jonów, osiąga wartość maksymalną w okolicach 20 T, a dla roztworów jonów w wodzie i glicerolu w okolicach 10 T.

Zależność relaksacyjności od pola magnetycznego nie jest przedmiotem intensywnych badań. Trudno jest ustalić typowe zależności [160]. Wydaje się, że otrzymane wyniki dla jonów  $Ni^{2+}$  i  $Co^{2+}$  są zgodne z tym, że relaksacyjność ma maksimum w funkcji pola, co raportowano w [159]. Żeby takie zachowanie potwierdzić, potrzebne są dalsze eksperymenty.

Na podstawie zaprezentowanych w tym rozdziale wyników możliwy będzie odpowiedni dobór roztworu do napełniania fantomów w przyszłości, tak aby można było skutecznie kontrolować czasy relaksacji i dzięki temu kontrolować czas trwania eksperymentów.



## 9. Wizualizacja ludzkiego nerwu wzrokowego

Podstawowe metody obrazowania struktur drogi wzrokowej obejmują sekwencje echa spinowego oraz echa gradientowego  $T_1$ - oraz  $T_2$ - zależne. Kontrast uzyskuje się dzięki różnicy w czasach relaksacji pomiędzy pokrytymi mieliną nerwami wzrokowymi, a otaczającymi tkankami [130]. Na obrazach  $T_1$ - oraz  $T_2$ - zależnych można ocenić nerw wzrokowy z otoczką jako pojedynczą strukturę, bez „zaglądania” do wnętrza tych nerwów, gdyż ocenia się jedynie grubość oraz siłę sygnału. Wśród innych, zaawansowanych technik obrazowania rezonansu magnetycznego, wymienić warto przede wszystkim obrazowanie wazone dyfuzją.

Ze względu na niewystarczającą rozdzielczość przestrzenną obrazów, nerw wzrokowy, a także rdzeń kręgowy są technicznie bardzo trudne do obrazowania jakąkolwiek dostępną techniką rezonansu magnetycznego [161]. Również żadna znana metoda traktografii nie jest w stanie wiernie odwzorować struktur anatomicznych dróg wzrokowych [162], choć znane są przykłady całkiem trafnego odwzorowania niektórych jej fragmentów [163–167].

Nerw wzrokowy otoczony jest płynem mózgowo-rdzeniowym i tłuszczem, a w jego bezpośrednim sąsiedztwie znajdują się struktury kostne, żyły, mięśnie oraz ścięgna. Każda z tych struktur wpływa w nieznany sposób na mierzony sygnał i powstawanie artefaktów, co utrudnia dalszą analizę. W pobliżu kanału wzrokowego (Rys.1C), gdzie nerw wzrokowy przechodzi przez czaszkę w pobliżu zatok nosowych, generowane są ujemne, niefizyczne wartości własne tensora dyfuzji [162]. Dodatkowo, niewielka średnica nerwu wzrokowego i jego ruch podczas skanowania sprawiają, że uzyskanie wysokiej jakości obrazów jest jeszcze trudniejsze. Ponadto sekwencja echa planarnego, najczęściej stosowana w obrazowaniu tensora dyfuzji, jest bardziej wrażliwa na szereg artefaktów niż jakkolwiek

inna sekwencja wykorzystywana w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego [168–170]. Ograniczenia tej sekwencji obejmują niską rozdzielczość przestrzenną, efekty rozmycia i zaniku sygnału oraz wrażliwość na artefakty przesunięcia chemicznego, niejednorodności pola magnetycznego i lokalnych efektów podatności magnetycznej [94]. Chociaż możliwe jest uzyskanie wysokiej rozdzielczości obrazów u zwierząt, to czas akwizycji wynosi kilkadziesiąt godzin [171] lub nawet kilka dni [172], co jest nieosiągalne w badaniach na ludziach. Ze względu na ograniczenia techniczne obecnych skanerów oraz wymagania dotyczące długiego czasu akwizycji, nie jest możliwe uzyskanie dobrej jakości obrazów dyfuzyjnych dróg wzrokowych, a tym samym satysfakcjonujących wyników traktografii. Krzywizna nerwu wzrokowego jest duża, a ponadto złożona morfologia krzyżujących i rozgałęziających się włókien nerwowych jest ciągle wyzwaniem dla metod traktograficznych.

W standardowym postępowaniu tensor dyfuzji obrazuje się w postaci kreseczek o równych długościach, tak, że kierunek kreseczki w każdym wokselu pokrywa się z kierunkiem pierwszego wektora własnego  $e_1$ , a kolor tej kreseczki jest kodowany zgodnie z przyjętą konwencją, opisaną wcześniej w rozdziale 3.1 [58]. W celu poprawy widoczności jasność kreseczek może być kodowana za pomocą  $FA$ . Takie postępowanie sprawdza się przy wizualizacji mózgu, ale nerw wzrokowy pozostaje trudny do odróżnienia.

W rozdziale tym zaprezentowane zostało nowe podejście, które można uznać za uzupełniające w stosunku do standardowej analizy obrazowania metodą rezonansu magnetycznego ważonego dyfuzją, zwłaszcza gdy artefakty spowodowane prądami wirowymi i wpływ podatności na akwizycję skanu wraz z nieuniknionymi ruchami pacjenta poważnie ograniczają jakość obrazu.

### 9.1. Grupa badawcza

W badaniu wykorzystano obrazy zdrowego mężczyzny (wiek 32 lata) oraz mężczyzny z penetrującym uszkodzeniem prawej gałki ocznej (46 lat). Obie osoby przeszły pełne badanie okulistyczne, które obejmowało: ostrość wzroku, widzenie barwne, aplanacyjny pomiar ciśnienia śród gałkowego, ocenę komory przedniej i dna oka za pomocą lampy szczelinowej i soczewki Volka, badanie optycznej koherentnej tomografii plamki żółtej oraz badanie tarczy nerwu wzrokowego, neurologiczne pole widzenia i badanie wzrokowego potencjału wywołanego. W przypadku pacjenta zdrowego, nie stwierdzono odchyłeń od stanu normalnego, natomiast pacjent po urazie miał endotamponadę komory szklistej oka prawego, czyli wypełnienie gałki ocznej olejem silikonowym, brak poczucia światła, brak percepcji światła, jaskrę wtórną, neuropatię nerwu wzrokowego prawego oka oraz prawidłowe badanie okulistyczne oka lewego. W swoim wywiadzie pacjent podał, że przed urazem penetrującym (odłamek metalu z młotka murarskiego wbitego w gałkę oczną) pacjent nie doświadczył pogorszenia widzenia w porównaniu z lewym okiem. Podczas aktywnego skanowania pacjenci starali się nie mrugać i nie ruszać głowami, wpatrując się w czerwoną diodę LED na zewnątrz kamery odbitą w lustrze cewki, co miało zapobiec ruchom gałki ocznej i tym samym nerwu.

### 9.2. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

Sygnal magnetycznego rezonansu jądrowego uzyskano przy użyciu skanera 3T za pomocą 16-kanalowej cewki głowowej. Parametry akwizycji ustalono na podstawie literatury [93] i doświadczenia personelu obsługującego skaner. Całkowity czas trwania badania wyniósł 10:34 min (8:05 i 2:29 odpowiednio dla kierunków kodowania faz *AP* (z ang. *anterior-posterior*) i *PA* (z ang. *posteriori-anterior*), czyli w obu kierunkach wzdłuż osi

y. Parametry sekwencji były następujące:  $TR = 7000\text{ ms}$   $TE = 113\text{ ms}$ , czas pomiędzy echami:  $0,97\text{ ms}$ , szerokość pasma  $1184\text{ Hz/Px}$ , ilość rzędów pikseli w warstwie, rejestrowana przy jednym pomiarze sygnału (tzw. *EPI factor*) 128, rozmiar woksela  $1,3 \times 1,3 \times 2,0\text{ mm}$ , 25 warstw w orientacji transverse, współczynnik odległości pomiędzy warstwami  $0\text{ mm}$ , rozdzielczość podstawowa  $128 \times 128$  i filtrowanie normalizacyjne przed skanowaniem, ilość kierunków gradientów dyfuzyjnych: 64, *b – value*: 0 oraz  $1000\text{ s/mm}^2$ . Dla  $b = 0\text{ s/mm}^2$  wykonano po 6 uśrednień dla obu kierunków *AP* oraz *PA*. Dodatkowo wykonano obrazowanie  $T_1$ - zależne o czasie skanowania wynoszącym  $5:21\text{ min}$  i wielkości woksela  $1,0 \times 1,0 \times 1,2\text{ mm}$ . Warstwy wybierano tak, aby w jak największym stopniu obejmowały nerw wzrokowy w obszarze za gałką oczną, czyli „ciężo” nerw wzdłuż. Dane tensora uzyskano zgodnie z procedurą opisaną w rozdziale 5.3-5.5.

### 9.3. Algorytm

Istotą algorytmu jest analiza wektorów własnych i wartości własnych oraz optymalizacja i przypisanie komponentów wizualnych, które obejmują długość kreseczek, jasność oraz nowe kodowanie kolorów. Algorytm wizualizacji tensora dyfuzji składa się z sześciu kroków, z których każdy w istotny sposób wpływa na wyświetlany obraz. Efekt wizualny osiągniany w każdym kroku przedstawiony został na Rys.58. Obrazy przedstawiane są zgodnie z konwencją radiologiczną, co oznacza, że lewy nerw wzrokowy jest po prawej stronie, a prawy po lewej.

W pierwszym kroku pierwszy wektor własny  $e_1$  w każdym wokselu jest wyświetlany jako kreseczka reprezentująca główny kierunek dyfuzji w tym wokselu, przy czym wszystkie kreseczki mają tę samą długość (Rys.58A). Ponieważ budowa morfologiczna nerwu wzrokowego sprzyja występowaniu jednego szczególnie wyróżnionego kierunku dyfuzji,

należy zwrócić szczególną uwagę na woksele, w których dyfuzja jest silnie kierunkowa, czyli tam, gdzie  $\lambda_1 \gg \lambda_2$ . Stąd, w drugim kroku, długość kresczek w każdym wokselu jest dostosowywana do wartości opisanej jako

$$\alpha(\lambda_1 - RD)^2, \quad (39)$$

gdzie  $\alpha$  to parametr skalujący. Oznacza to, że im bardziej  $\lambda_1$  jest różne od  $RD$ , tym dłuższa kresczka jest rysowana w tym wokselu (B).

Kolejną istotną informacją jest szybkość dyfuzji w każdym wokselu. W trzecim kroku kodowana jest przezroczystość kresczek, zgodnie z formułą

$$\beta(MD \cdot FA), \quad (40)$$

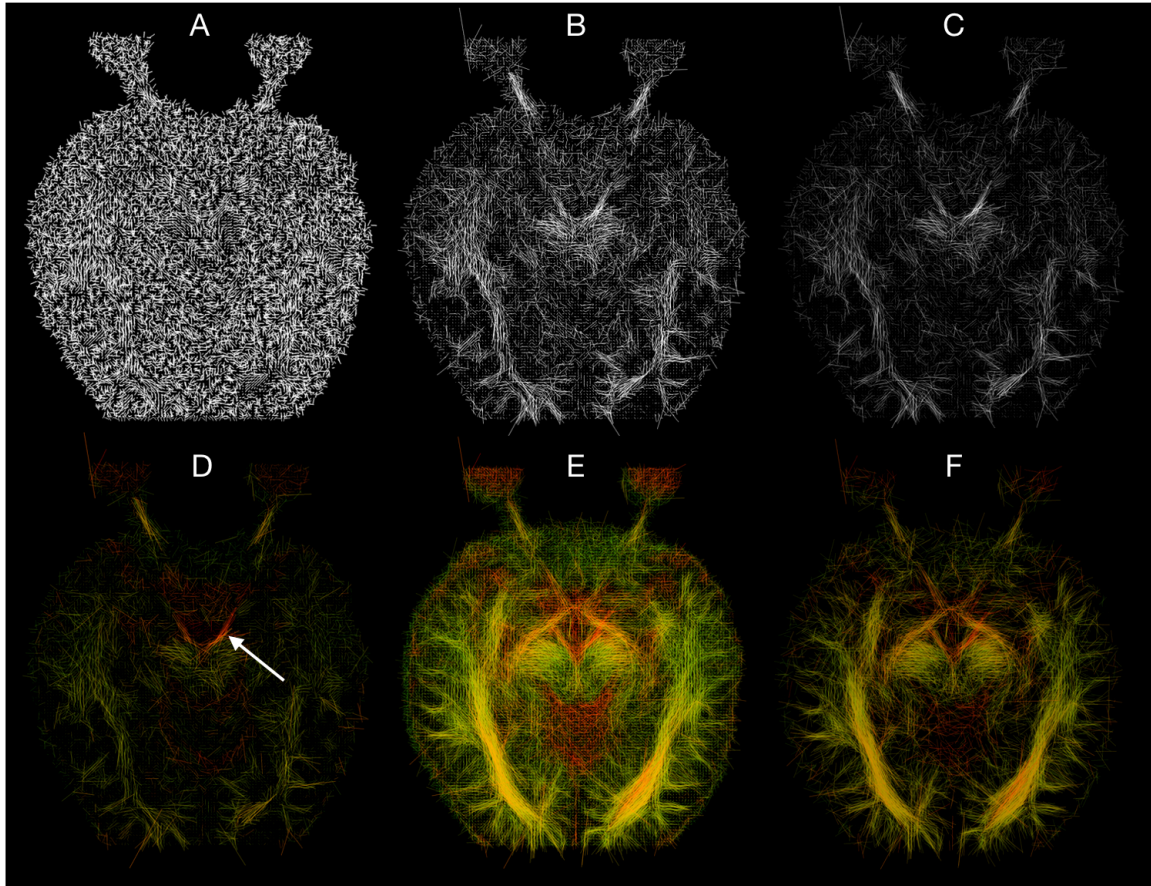
gdzie  $\beta$  jest parametrem skalującym. Oznacza to, że im silniejsza dyfuzja, tym mniej jest przezroczysta kresczka w wokselu (C).

W czwartym kroku wprowadzane jest nowe kodowanie kolorów RGB, inne niż te przyjęte w traktografii. Inne kodowanie kolorów poprawia klarowność obrazu na podstawie wartości  $\lambda_1$  w następujący sposób

$$\begin{aligned} Red &= \gamma \lambda_{1N}, \\ Green &= 1 - \lambda_{1N}, \\ Blue &= 0, \end{aligned} \quad (41)$$

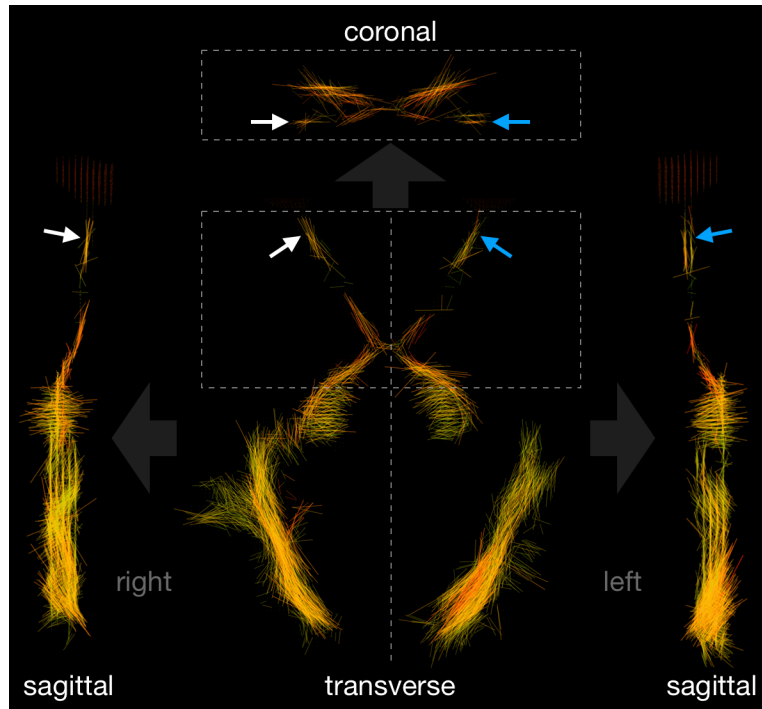
gdzie  $\gamma$  jest parametrem skalującym do ustawiania intensywności koloru czerwonego, a  $\lambda_{1N}$  jest wartością znormalizowaną określoną jako  $\lambda_{1N} = \lambda_1 / \lambda_{1max}$ , gdzie  $\lambda_{1max}$  jest wartością maksymalną dla wszystkich  $\lambda_1$  (D). Celem odrzucenia kolorystyki przyjętej w traktografii jest założenie, że wartości  $\lambda_1$  powinny być podobne na całej długości drogi wzrokowej, a

zatem powinny być przedstawiane podobnym kolorem. Ponadto, standardowe kodowanie kolorami traktografii wydaje się nieskuteczne dla drogi wzrokowej, ponieważ ta struktura nie tworzy odcinka linii prostej w projekcjach trójwymiarowych, a takie kodowanie niepotrzebnie wprowadzałoby różne kolory na różnych odcinkach nerwu wzrokowego, skrzyżowania oraz pasma wzrokowego. Z tego powodu krzywizny drogi wzrokowej, nie da się jej pokazać za pomocą jednej warstwy. Dlatego proponowane jest nowe podejście. W kroku piątym przedstawiona została projekcja trójwymiarowego kształtu ścieżek wzrokowych na płaszczyznę poprzeczną, czyli projekcja wielu warstw na jedną (E). W konsekwencji, mimo utraty informacji o kształcie w kierunku rzutu, uzyskano znacznie lepszą widoczność w dwóch pozostałych kierunkach (tj. w płaszczyźnie prostopadłej do kierunku rzutu).



**Rys.58** Efekt wizualny kolejnych sześciu kroków algorytmu na przykładzie pacjenta zdrowego, A – główne kierunki dyfuzji przedstawione jako kreseczki, B – kodowanie długości, C – kodowanie przezroczystości, D – kodowanie kolorami, E – projekcja siedmiowarstwowa, F – progowanie danych. W A-D pokazano pojedynczą warstwę. Biała strzałka: nerw okoruchowy. Płaszczyzna  $xy$ . Konwencja orientacyjna: Radiologiczna. Obrazy uzyskano na *skanerze 3T*.

W płaszczyźnie  $xy$  najlepiej uwidoczni się drogę wzrokową, ale aby pokazać pełną lokalizację nerwu, wykonane zostały również rzuty wyizolowanej ręcznie drogi wzrokowej na płaszczyznę  $zy$  oraz  $xz$  (Rys.59).



**Rys.59** Rzuty wyizolowanej ręcznie drogi wzrokowej pacjenta zdrowego na płaszczyznę  $zy$ ,  $xy$  oraz  $xz$ . Białe i niebieskie strzałki wskazują odpowiednio prawy i lewy nerw wzrokowy. Zachowane są rzeczywiste proporcje wokseli. Obrazy uzyskano na *skanerze 3T*.

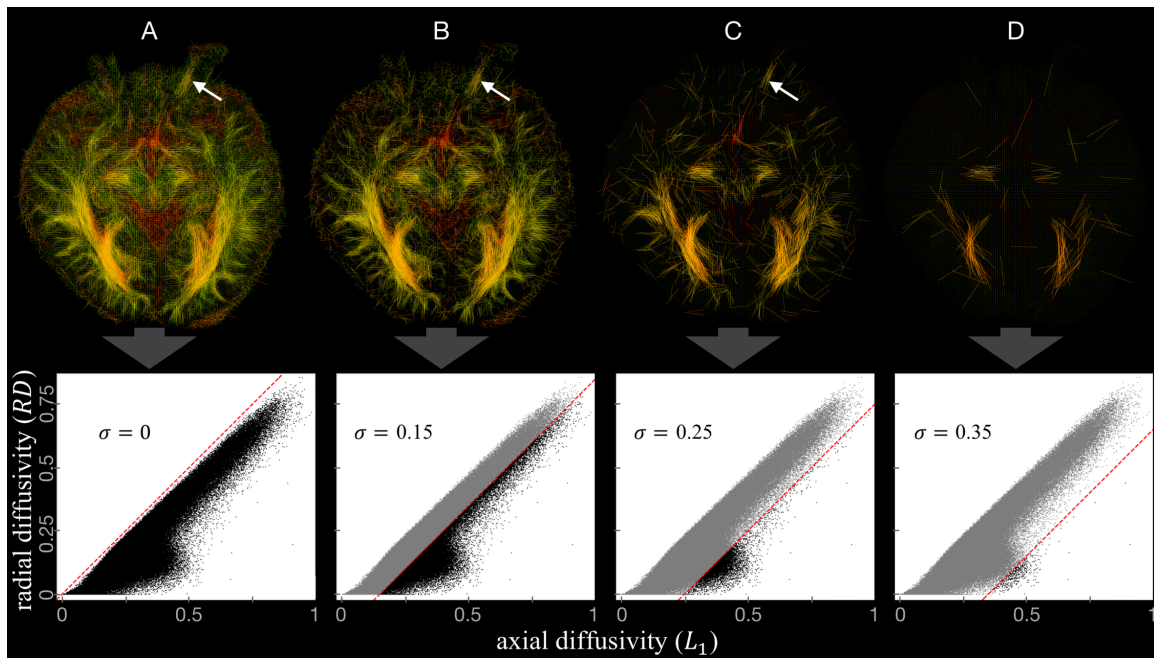
W rzucie kilku warstw na jedną płaszczyznę otrzymano superpozycję kreseczek z wielu wokseli, co poprawia widoczność, jednak wpływa na klarowność obrazu i z tego powodu wdrożony został szósty krok, w którym krótkie kreseczki w nieinteresujących wokselaх są odrzucane w oparciu o następujący warunek

$$\gamma_{1N} > RD_N + \sigma, \quad (42)$$

gdzie  $\sigma$  jest wartością progową (z ang. *threshold*),  $\gamma_{1N}$  oraz  $RD_N$  są znormalizowanymi do wartościami odpowiednio  $\gamma_1$  oraz  $RD$  (normalizacja do wartości maksymalnej całego obrazu). W rezultacie kreseczki są wyświetlane tylko wtedy, gdy dyfuzyjność osiowa  $\gamma_1$  przekracza dyfuzyjność radialną  $RD$  o więcej niż wybrana wartość  $\sigma$  (Rys.58F). Dla nerwu wzrokowego można odnaleźć wartość progowa  $\sigma$  (Rys.60). Jest to maksymalna wartość, dla



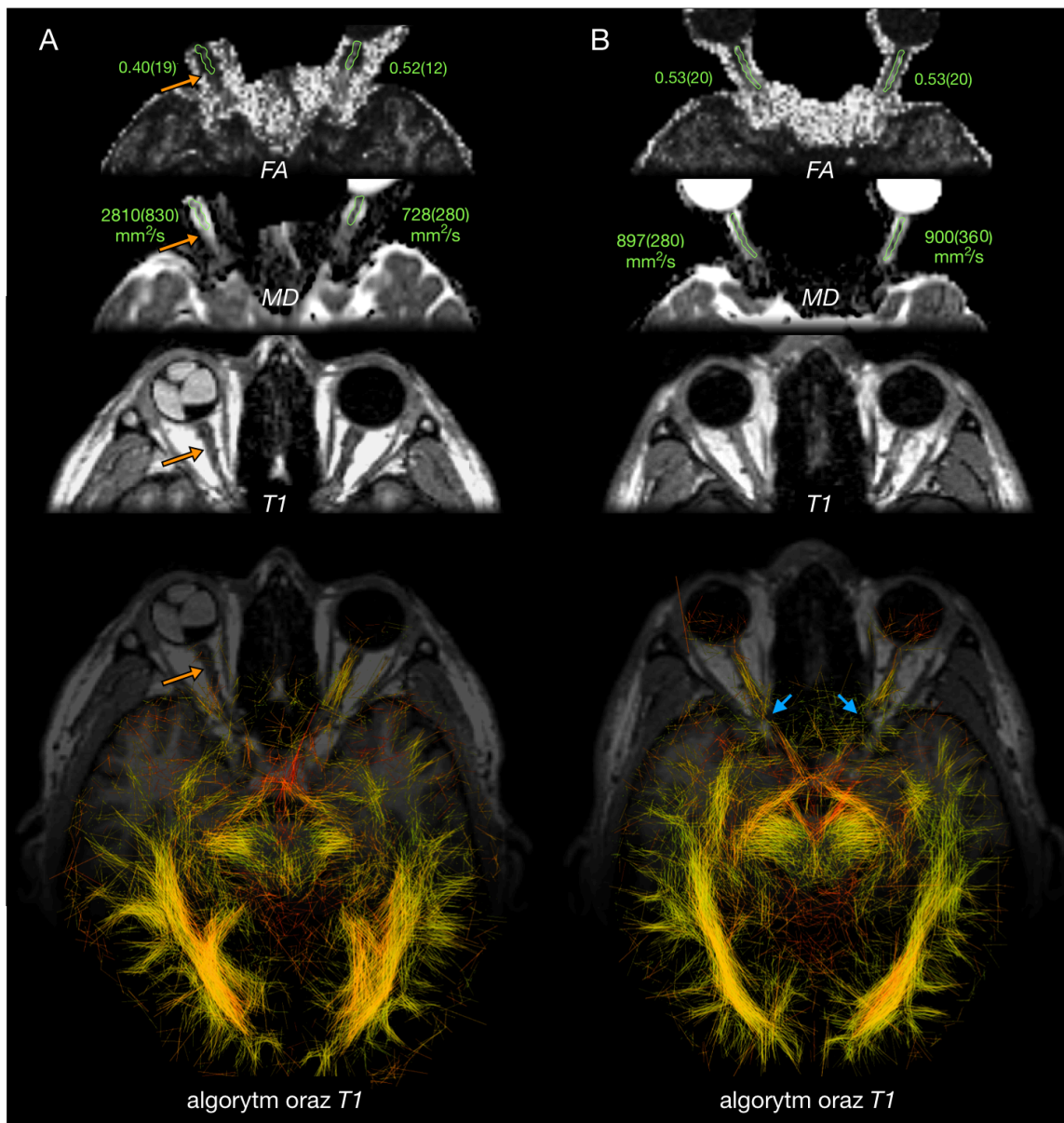
której warunek (42) jest spełniony dla wszystkich pikseli wewnątrz nerwu wzrokowego. Innymi słowy, wartość progowa  $\sigma$  jest równa największej różnicy między dyfuzyjnością osiową i radialną dla pikseli w obszarze zainteresowania. Granica obszaru zainteresowania obejmuje nerw wzrokowy rozciągający się od gałki ocznej do kanału wzrokowego.



**Rys.60** Obrazy dla mężczyzny z neuropatią prawego nerwu wzrokowego, wygenerowane dla wartości  $\sigma$  równych A) 0, B) 0.15, C) 0.25, and D) 0.35. Wykresy gęstości w dolnym rzędzie pokazują wszystkie woksele w zbiorach danych użytych do wizualizacji (czarne kropki) oraz woksele pominięte zgodnie z warunkiem równania (42) (szare kropki). Kropki są uzyskiwane ze wszystkich wokseli w wybranych warstwach. Czerwone przerywane linie odpowiadają warunkowi  $\gamma_{1N} > RD_N + \sigma$ . Lewy nerw wzrokowy (biała strzałka) jest widoczny (A, B, C) aż do momentu przekroczenia pewnej wartości  $\sigma$  (D). Konwencja orientacji: radiologiczna. Obrazy uzyskano na skanerze 3T.

#### 9.4. Wyniki

Przedstawiony algorytm został wykorzystany do wygenerowania obrazów drogi wzrokowej u zdrowego pacjenta (Rys.61B) oraz u pacjenta z zanikiem prawego nerwu wzrokowego, spowodowanym uszkodzeniem gałki ocznej (A). W przypadku postępującej neuropatii wzrokowej u drugiego pacjenta, stwierdzono zwiększone *MD* i zmniejszone *FA* nerwu wzrokowego w porównaniu ze zdrowym nerwem wzrokowym tego samego pacjenta i w porównaniu ze zdrowymi nerwami wzrokowymi zdrowego pacjenta (Tab. 9). Na obrazie  $T_1$ -zależnym stwierdzono zwężenie nerwu wzrokowego objętego neuropatią w porównaniu z lewym, zdrowym nerwem wzrokowym (Rys.61). Obraz uzyskany za pomocą nowego algorytmu uwidoczniał znaczące różnice pomiędzy nerwami zdrowymi i nerwem objętym neuropatią.



**Rys.61** Droga wzrokowa pacjenta z nerwem wzrokowym objętym neuropatią (pomarańczowe strzałki) (A) i zdrowego pacjenta (B), wizualizowana za pomocą nowego algorytmu nałożonego na fragment obrazu  $T_1$ -zależnego. Nerwy wzrokowe są również prezentowane na skalarnych mapach dyfuzyjnych  $FA$  i  $MD$  oraz na oddzielnych obrazach  $T_1$ -zależnych. Rzeczywiste wartości  $FA$  i  $MD$  zmierzone w obszarze  $ROI$  zawierającym nerw wzrokowy przedstawiono na zielono. Niebieskie strzałki: kanał optyczny i lokalizacje widocznych nieciągłości. Wartości  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\sigma$  użyte w wizualizacji wynosiły odpowiednio 200, 500, 2 i 0.05. Płaszczyzna  $xy$ . Konwencja orientacyjna: radiologiczna. Obrazy uzyskano na aparacie 3T.

**Tab.9** Wartości w obszarze nerwu wzrokowego:  $MD$ ,  $FA$  oraz wartości  $\sigma$  dla której nerw znika, dla pacjenta zdrowego oraz pacjenta z uszkodzoną gałką oczną prawą

	Pacjent z uszkodzoną gałką oczną prawą		Pacjent zdrowy	
	prawe oko	lewe oko	prawe oko	lewe oko
FA	0.40(19)	0.52(12)	0.53(20)	0.53(20)
MD [mm <sup>2</sup> /s]	2810(830)	728(280)	897(280)	900(360)
$\sigma$	0	0.35	0.30	0.36

Zbiór obrazów wygenerowanych dla różnych wartości  $\sigma$  pokazuje, że parametr ten może służyć jako wskaźnik stopnia neuropatii (Rys.60). Zarówno nerw wzrokowy u osoby zdrowej, jak i nerw wzrokowy lewy osoby z uszkodzeniem gałki ocznej prawego oka znikają z obrazu, gdy  $\sigma$  przekroczy niemalże ten sam poziom (Tab.9). Natomiast nerw objęty neuropatią nie jest widoczny nawet dla  $\sigma = 0$  (Rys.60).

#### 9.4.1. Testy na innych nerwach wzrokowych

Algorytm testowano również na obrazach dziewięciu zdrowych osób dorosłych w wieku od 20 do 59 lat [70], które zaczerpnięto z ogólnodostępnej bazy danych HCP (z ang. *Human Connectome Project*) [71]. Protokół skanowania tych pacjentów został zatwierdzony przez lokalną Komisję Bioetyczną na Uniwersytecie Waszyngtońskim. Baza danych HCP zawiera dane dyfuzyjne pozyskane na skanerze *Siemens Skyra 3T*, dla których autorzy wykonali niezbędne korekcje [72], podobne do tych opisanych w rozdziale 5.4. Do obliczeń wykorzystano obrazy dla  $b = 0$  oraz  $b = 1000$  s/mm<sup>2</sup>, tak jak w przypadku danych uzyskanych na *Skanerze 3T*. W ten sposób zapewniono konsystentność wszystkich danych analizowanych w tym rozdziale. Ponadto w literaturze można odnaleźć, że właśnie takie wartości  $b$  są najbardziej skuteczne w identyfikacji nerwów czaszkowych [73]. W tej bazie

HCP wybór warstwy był jednak inny, taki, że warstwy nie układały się wzdłuż nerwu wzrokowego za gałką oczną. Z tego powodu, za pomocą narzędzia *FSL Nudge* dokonano obrotu obrazów. Taki obrót związany jest z ryzykiem utraty jakości obrazu spowodowanej interpolacją obróconych wokseli. Po takim obrazie, dla każdego nerwu wzrokowego obliczano wartość graniczną  $\sigma$ . Wyniki dla 18 nerwów wzrokowych łącznie z poprzednimi trzema zdrowymi nerwami zaprezentowano w Tab.10.

**Tab.10** Rozkład wartości granicznej  $\sigma$  dla 21 zdrowych nerwów wzrokowych.

parameter	wartość
mediana	0.33
średnia	0.33
odchylenie stand.	0.03
min	0.27
max	0.39

Widać, że dla zdrowych nerwów wzrokowych, wartość graniczna  $\sigma$  jest podobna. Nie ma jednak pewności czy osoby z bazy danych HCP, zakwalifikowane jako zdrowe, miały również w pełni zdrowe nerwy wzrokowe.

### 9.5. Dyskusja

Przedstawiony algorytm wykazał możliwość bezpośredniej wizualizacji danych dla nerwu wzrokowego poprzez mapowanie tensora dyfuzji, bez polegania na probabilistycznych narzędziach obrazowania. Pokazano, że odpowiednie dopasowanie i połączenie wartości skalarnych tensora dyfuzji, z danymi wektora własnego, może skutkować wygenerowaniem obrazu, na którym nerw wzrokowy jest lepiej widoczny. Widoczne są zwłaszcza różnice pomiędzy zdrowym a zanikowym nerwem wzrokowym, co można skorelować się z wartościami *FA* lub *MD*.

Zmniejszone  $FA$  i zwiększone  $MD$ , mierzone w obszarze nerwu wzrokowego z postępującą neuropatią wzrokową, pokrywają się z wartościami zgłaszanymi dla amblyopatii (choroba polegająca na osłabieniu zdolności widzenia), jaskry, zapalenia nerwu wzrokowego, zwyrodnienia barwnikowego siatkówki i stwardnienia rozsianego [119–126,129].

Pokazano, że rzutowanie kilku warstw na jedną płaszczyznę może być preferowaną metodą oglądania tkanek włóknistych. Nawet jeśli niektóre informacje trójwymiarowe zostają utracone, poprawa widoczności całej struktury jest znacząca. Ponieważ projekcje wielowarstwowe nie mogą być połączone z jednowarstwowymi obrazami strukturalnymi  $T_1$ - lub  $T_2$ - zależnymi ze, na Rys.61 w dolnym rzędzie w tle pokazany został tylko fragment obrazu  $T_1$ - zależnego

W obrazowaniu tensora dyfuzji, niekontrolowane mruganie, ruchy gałek ocznych oraz przestrzenne i czasowe zmiany pola magnetycznego  $B_0$  spowodowane podatnością i zmiennymi w czasie prądami wirowymi, powodują poważne zniekształcenia, rozmycie i błędną rejestrację sygnałów [82,83,86,173]. Ze względu na komfort badania pacjenta, podjęto próby skrócenia czasu akwizycji do minimum i skanowano tylko fragment głowy zawierający drogi wzrokowe.

Do oceny nerwu wzrokowego ważne jest, aby orientacja warstw była dobrana tak, aby były one w dużym stopniu równoległe do osi nerwu wzrokowego.

Znając wartość  $\sigma$ , dla której nerw wzrokowy znika z obrazu, otrzymujemy ilościową miarę neuropatii nerwu wzrokowego, bez konieczności ręcznej segmentacji, która ze względu na mały rozmiar nerwu wzrokowego, może być trudna i nieoczywista. Parametr

sigma może być też pomocny przy rysowaniu *ROI* do pomiarów wartości skalarnych tensora dyfuzji. Inaczej mówiąc, może on być wartością progową stosowaną do segmentacji półautomatycznej [90] lub aktywnej segmentacji konturowej [174]. Obie metody mogą stanowić alternatywę dla segmentacji traktograficznych [162] oraz metod manualnych.

Ponieważ protokół obrazowania obejmuje filtrowanie normalizacyjne przed skanowaniem, parametry  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  oraz  $\sigma$  zostały wybrane jednorazowo tak, aby zapewnić najlepszą widoczność drogi wzrokowej. Parametry te mogą wymagać modyfikacji, jeśli pojawią się jakiegokolwiek zmiany w ustawieniu sekwencji lub gdy skanowanie odbywać się będzie na innym aparacie. Nieoczekiwanym, ale użytecznym wynikiem jest to, że parametr  $\sigma$  może służyć jako miara ilościowa w diagnostyce neuropatii nerwów. Dobór parametrów  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  nie wpływa na wartość parametru  $\sigma$ , dla którego nerw wzrokowy znika, ponieważ wynik działania parametru  $\sigma$  jest prezentowany na obrazie w sposób obiektywny, a zmiana parametrów  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  wpływają jedynie w sposób subiektywny na widoczność nerwów wzrokowych. Spodziewać się należy, że nerw na obrazie zniknie zawsze przy tej samej wartości  $\sigma$ , niezależnie od ustawionych parametrów  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , chociaż muszą one być ustawione tak, aby przed zwiększaniem wartości  $\sigma$ , nerw wzrokowy w ogóle był widoczny.

Pomiar wartości progowej parametru  $\sigma$ , liczonej za pomocą znormalizowanych wartości dyfuzyjności osiowej oraz radialnej, jest bezwzględny, dzięki czemu możliwe jest porównywanie za jego pomocą nerwów wzrokowych uzyskiwanych na różnych skanerach i przy różnych parametrach akwizycji. Inną opcją jest praca na danych nieznormalizowanych i późniejsza normalizacja uzyskanej wartości  $\sigma$ .

Należy zauważyć, że przedstawiony algorytm wykazuje użyteczność do wizualizacji nerwu okoruchowego (wskazanego białą strzałką na Rys.58), a jego położenie zgadza się z atlasami anatomicznymi [6–8]. Kanał kostny, przez który przechodzi nerw wzrokowy (kanał wzrokowy) może być przyczyną obserwowanych w tym miejscu nieciągłości nerwu wzrokowego (zaznaczono niebieskimi strzałkami na Rys.61).

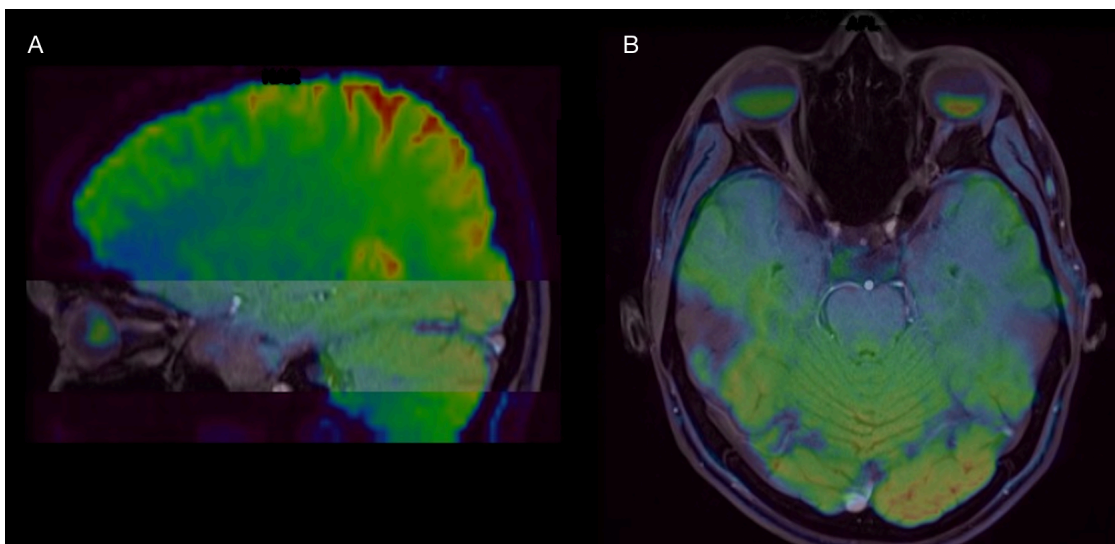


## 10. Matryca do stymulacji wzroku

### 10.1. Wprowadzenie

W badaniach wymagających bodźca do stymulacji wzroku wykorzystywane są różne technologie. Powszechnie stosowane wyświetlacze, nie mogą działać w pomieszczeniu do obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, ponieważ mogą zakłócać pracę skanera i są podatne na obecna tam pola elektromagnetyczne.

Jedną z metod funkcjonalnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego polega na wytworzeniu różnicy intensywności mierzonych sygnałów w interesujących obszarach mózgu, wynikających ze zmiany regionalnych stężeń oksy- i deoksy-hemoglobiny we krwi i obserwacji zmian sygnału związanego z czasem relaksacji  $T_2$  [175–178]. Taka zmiana utlenowania krwi następuje po podaniu bodźca. Obszary mózgu z większą ilością oksyhemoglobiny będą miały wyższy sygnał (i będą wydawały się jaśniejsze) niż te zawierające deoksyhemoglobinę. Dla przykładu, w obszarze kory wzrokowej, krew będzie bardziej lub mniej utleniona, w zależności od obecności bodźca wzrokowego. Algebraiczna różnica obrazów, uzyskanych przed stymulacją i po, pozwala na utworzenie tzw. mapy funkcjonalnej, którą można nałożyć następnie na obraz  $T_1$ - lub  $T_2$ - zależny [179–182]. Obrazowanie funkcjonalne polega na wielokrotnym, naprzemiennym skanowaniu z bodźcem oraz bez, w wyniku czego utrzymuje się dwa uśrednione obrazy, które następnie się różnicuje. Przykładowe obrazy uzyskane techniką funkcjonalną, z wykorzystaniem opisanej w dalszej części tekstu matrycy, przedstawiono na Rys.62.



**Rys.62** Przykładowy obraz mapy funkcjonalnej głowy w przekroju  $zy$  (A) oraz  $xy$  (B), nałożonym na obraz  $T_1$ - zależny (w skali szarości). Obraz  $T_1$ - obejmuje jedynie fragment głowy obejmujący drogę wzrokową (A), ponieważ został on wykonany przy okazji testowania algorytm do wizualizacji nerwu wzrokowego, opisanego w poprzednim rozdziale. Największe różnice (kolor czerwony) widoczne są w obszarze kory wzrokowej. Mniejsze różnice oznaczone są kolorem zielonym a najmniejsze – niebieskim. Obrazy uzyskane na *skanerze 3T*.

Ekran do prezentacji bodźca stymulującego, wykorzystywane przy pomiarze wzrokowych potencjałów wywołanych, muszą mieć odpowiednią charakterystykę dynamiczną. Istotne jest, aby moment wyświetlania bodźca był jak najlepiej zsynchronizowany z momentem odczytu sygnału wzrokowych potencjałów, najlepiej z dokładnością do milisekund. Sygnał wzrokowych potencjałów wywołanych ma wysoką rozdzielczość czasową i stosunkowo niską rozdzielczość przestrzenną, w przeciwieństwie do obrazowania funkcjonalnego, które zapewnia słabą rozdzielczość czasową i wysoką (zakres milimetry) rozdzielczość przestrzenną. Stosowanie tych technik jednocześnie umożliwia badanie funkcji ludzkiego mózgu, zarówno w wysokiej rozdzielczości czasowej, jak i przestrzennej. Pierwsze tego typu próby wykonywane były jako dwa oddzielne badania [29,30]. Później jednak wykazano, że możliwe są pomiary jednoczesowe [31,183].

Jednym z problemów związanych z równoczesnym pomiarem jest techniczna realizacja bodźców wzrokowych. W standardowej technice pomiaru wzrokowych potencjałów wywołanych stosuje się wyświetlacze komputerowe umieszczone w odpowiednich odległościach od oczu. Takie wyświetlacze nie mogą być jednak stosowane przy skanerze do rezonansu magnetycznego, ponieważ pola elektromagnetyczne mogą zaburzać pracę wyświetlacza, oraz sam wyświetlacz spowoduje powstawanie artefaktów na obrazach.

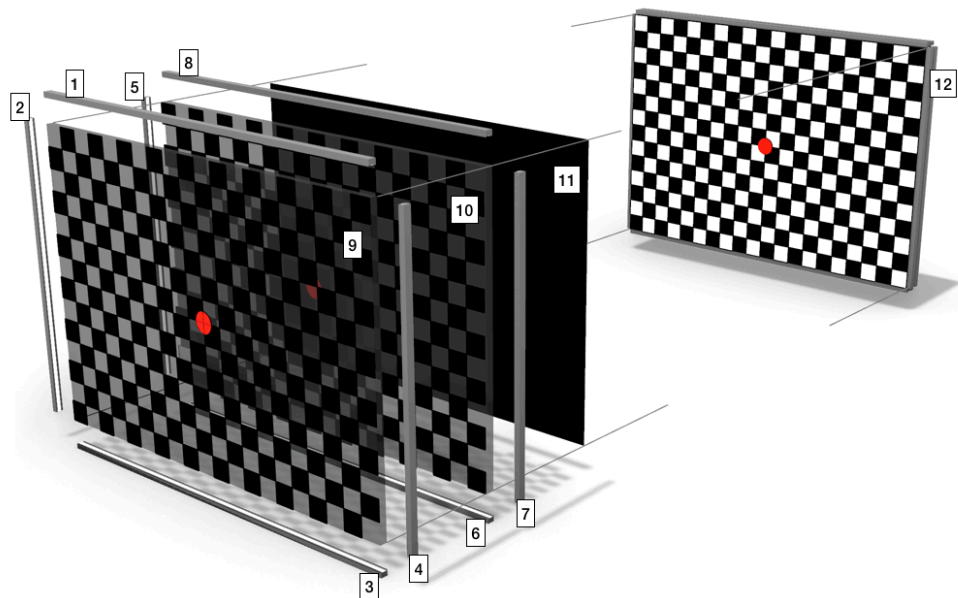
W ramach pracy doktorskiej zbudowany został nowy typ urządzenia do prezentacji bodźca wzrokowego w postaci migającej szachownicy, zwanej dalej *matrycą*. Nowy, wyświetlacz, z podświetleniem krawędziowym, jest prosty w konstrukcji, łatwy w utrzymaniu oraz tani w produkcji. Dzięki jego mobilności, możliwe było wykonanie eksperymentów w warunkach szpitalnych, gdzie przeprowadzane są badania wzrokowych potencjałów wywołanych, porównanie go z powszechnie używanym ekranem z lampą katodową (z ang. *cathode-ray tube* – *CRT*) i wykonanie testów ilościowych oraz przetestowanie go jako urządzenia do aplikacji bodźca w badaniu funkcjonalnym (Rys.62).

### *10.2. Budowa matrycy*

Schemat budowy matrycy został zaprezentowany na Rys.63. *Matryca* składa się z dwóch przezroczystych i wewnątrz odbijających światło płyt (9 i 10) z niezależnymi źródłami światła (1-4 i 5-8) oraz trzeciej nieprzezroczystej czarnej płyty tła (11). Płyty wykonane są z polimetakrylanu metylu – szkła akrylowego (*PMMA*). Powierzchnie płyt oraz krawędzie są wypolerowane. Na obu płytach, techniką laserową, został wygrawerowany wzór szachownicy. Wzór na pierwszej płycie jest komplementarny do wzoru drugiej płyty, co oznacza, że pierwsza płyta nakładana jest na drugą płytę, a pierwszy i drugi wzór tworzą wizualnie jednolitą płaszczyznę. Wygrawerowany kwadrat na jednej płycie odpowiada

wypolerowanemu kwadratowi na drugiej płycie i odwrotnie. Ponieważ w płytach zachodzi zjawisko wewnętrznego odbicia, zachowują się one jak światłowodowy. Światło wprowadzone na jednej krawędzi jest odbijane wewnątrz, aż dotrze do grawerowanej powierzchni i jest rozpraszane w przybliżeniu we wszystkich kierunkach. Grawerowany kwadrat jest więc widoczny jako biały, podczas gdy ten wypolerowany jest czarny, z powodu umieszczenia czarnej płyty w tle. Przełączanie dopływu światła z pierwszej płyty na drugą powoduje wrażenie naprzemiennego migania białych i czarnych kwadratów szachownicy. Elementem fiksacji wzroku jest czerwona kropka, naniesiona metodą sitodruku i zlokalizowana w rogu czterech kraterów znajdujących się blisko środka płytek. Zbudowano dwie takie matryce. Pierwsza o wymiarach 40×30 cm została podzielona na 20×14 kwadratów, natomiast druga o wymiarach 39×29 cm została podzielona na 78×58 prostokątnych pól. *Matryca* jest widziana przez pacjenta z odległości ok 140 cm, wtedy spełnione są wymagania [17] wielkości kątowej matrycy oraz pojedynczego kwadratu.

Sterownik źródła światła został zaprojektowany w oparciu o platformę programistyczną dla systemów wbudowanych *Arduino*, przeznaczoną dla mikrokontrolerów montowanych na pojedynczym obwodzie drukowanym, z wbudowaną obsługą obwodów wejścia/wyjścia. Każda z dwóch *matryc* posiada niezależne sterowanie jasnością, przy czym zmienia się tylko jasność kwadracików grawerowanych, a pozostałe pozostają czarne. Zmiana jasności wpływa więc na zmianę kontrastu, który dopasowany jest do standardów [17].

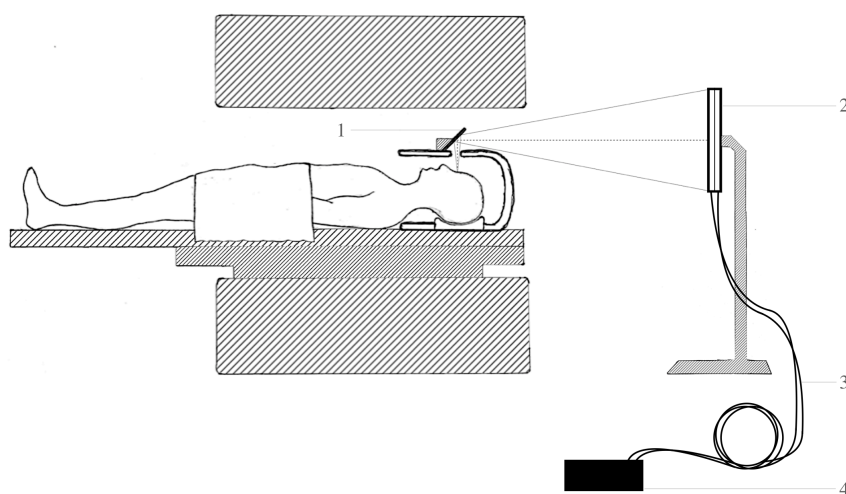


**Rys.63** Schemat budowy *matrycy*: widok w częściach (1-11) oraz jako całość (12); 1 do 8 – źródła światła; 9,10 – dwie przezroczyste płyty o polerowanych powierzchniach i krawędziach z przesuniętymi względem siebie grawerowanymi wzorami szachownicy; 11 – czarny ekran tła.

### 10.3. Kompatybilność elektromagnetyczna

Zbadano wpływ obecności *matrycy* na pracę skanera oraz odporność *matrycy* na pola elektromagnetyczne pochodzące od skanera. W celu wykrycia obecności możliwych zewnętrznych częstotliwości elektromagnetycznych od *matrycy* w pobliżu skanera, które mogłyby się mieścić w zakresie pasma operacyjnego elektroniki skanera i tym samym zakłócać jakość diagnostyczną obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, przeprowadzono test koherentnego szumu, który wykonano na skanerze Discovery MR750w 3T (*General Electric Company, USA*). Ten test jest jednym ze standardowych testów wykonywanych przez serwis skanera i jest on częścią pakietu testowego udostępnianego wraz z zakupem skanera. W teście tym nie stwierdzono obecności zewnętrznych częstotliwości elektromagnetycznych pochodzących od *matrycy*. Dodatkowo,

praca *matrycy* nie była zakłócona w trakcie pracy skanera, co zostało potwierdzone wizualnie. *Matryca* jest więc niewrażliwa na działanie pola elektromagnetycznego pochodzącego od skanera i sama nie wprowadza zakłóceń. Oznacza to, że może być umieszczona w pobliżu skanera, tak jak to zaprezentowano schematycznie na Rys.64.



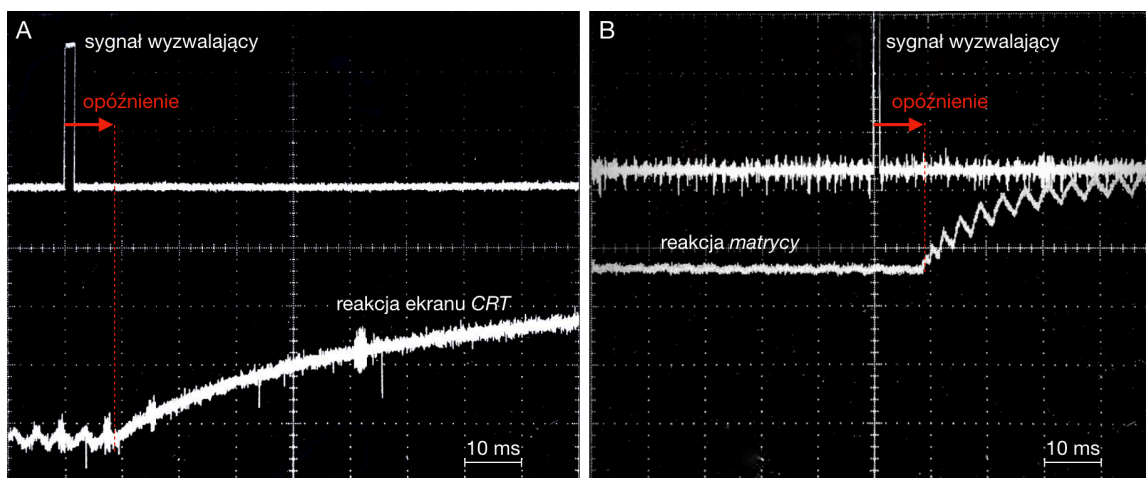
**Rys.64** Schemat ogólny ustawienia *matrycy* przy skanerze rezonansu magnetycznego, 1 – lustro, w którym pacjent widzi szachownicę, 2 – *matryca* na statywie, 3 – długa wiązka kabli, 4 – sterownik.

Sterownik *matrycy* zawsze znajduje się poza polem  $B_0$ . Połączenie zapewnia długi ekranowany kabel (3) przechodzący przez panel penetracyjny klatki Faradaya. Ekran kabla ma taki sam potencjał jak klatka Faradaya co chroni sterownik *matrycy* przed prądami indukowanymi na przewodzie w trakcie pracy skanera.

#### 10.4. Testy w warunkach klinicznych

Wyniki wzrokowych potencjałów wywołanych uzyskiwane na nowej *matrycy* zostały porównane z wynikami uzyskiwanymi na standardowej aparaturze. W tym celu, w standardowej aparaturze podmieniano ekrany. Znając opóźnienie standardowego ekranu

*CRT* względem sygnału wyzwalającego, możliwe było ustawienie identycznego opóźnienia dla *matrycy* (Rys.65), co zrealizowano na sterowniku *Arduino*.



**Rys.65** Zrzuty ekranu oscyloskopu, przedstawiające potencjał w funkcji czasu pomiędzy sygnałem wyzwalającym a reakcją monitora *CRT* (A) oraz *matrycy* (B).

#### 10.4.1. Grupa badawcza i pomiary

Do badania włączono 36 osób. Dziewiętnastu ochotników (11 mężczyzn, 8 kobiet; średni wiek 25 lat; zakres 21-48 lat) zostało przebadanych zarówno na komercyjnym monitorze *CRT* (Gateway VIVITRON21), jak i na *matrycy* w kolejności losowej i z jednogodzinną przerwą między badaniami. Pozostałych siedemnastu ochotników (4 mężczyzn, 13 kobiet; średni wiek 44 lata; zakres 19-73 lata) przebadano dwukrotnie tylko na monitorze *CRT*, gdzie odstęp czasu między pierwszym a drugim badaniem wynosił od 4 do 7 miesięcy. Dla obu grup badanie wzrokowych potencjałów wywołanych wykonano w tych samych warunkach, tzn. w tym samym pomieszczeniu i w przy takich samych warunkach oświetleniowych. Badani zostali poinstruowani, aby skupili wzrok na czerwonej kropce na środku ekranu *CRT* lub *matrycy*. Elektrody podłączono tak jak opisano w rozdziale 1.4.

Sygnaly wzrokowych potencjalów wywołanych dla każdego oka od każdego uczestnika badano na komercyjnym aparacie *Stepwise Sweep VEP* (Diagnosys Ltd., UK). W badaniu wykorzystano wzory szachownic o różnych wielkości kątowych krater:  $1.0(2)^\circ$  oraz  $0.25(5)^\circ$ . Taką wielkość kątową osiągnięto z odległości ok 1 m w przypadku ekranu CRT oraz ok 136 cm w przypadku *matrycy*. Przez odległość rozumie się odległość od *matrycy* do rozpoczęcia nerwu wzrokowego (końca gałki ocznej), czyli do punktu zamiany sygnału optycznego na nerwowy.

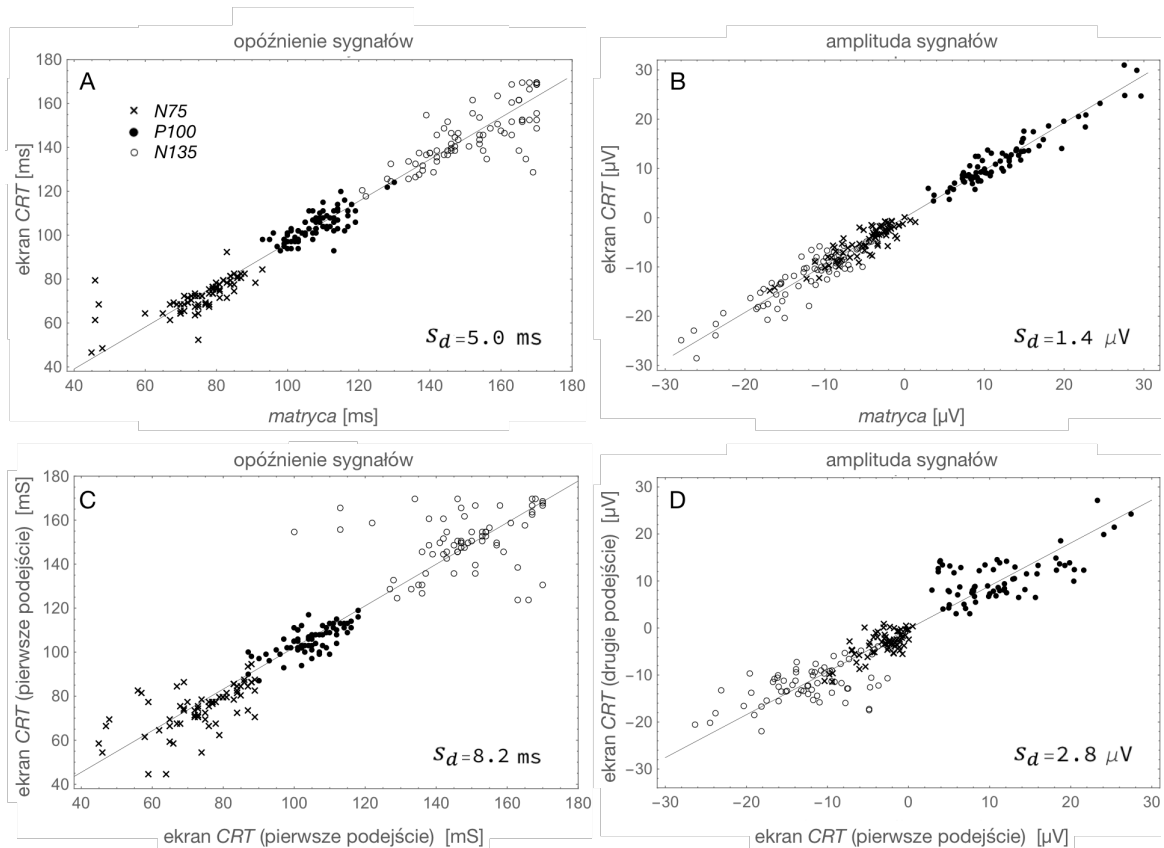
#### *10.4.2. Analiza danych*

W celu uproszczenia metody analizy danych parametry sygnałów *N75*, *P100* i *N135* (patrz rozdział 1.4) oznaczono przez  $v$  (więc  $v$  oznacza zarówno opóźnienie, jak i amplitudę). Parametr  $v$  charakteryzuje się tym, że ma pewien statystyczny rozrzut - odchylenie standardowe  $s_d$ , które jest wynikiem wpływu stosunkowo dużego szumu na małą amplitudę potencjalów pojawiających się na elektrodach. Jeśli pomiar jest wykonywany dwukrotnie na tym samym pacjencie, to otrzymuje się dwie wartości  $v_1$  oraz  $v_2$  i można je przedstawić w kartezjańskim układzie współrzędnych. Reprezentowane w ten sposób wyniki mogą być opisane za pomocą regresji liniowej Deminga [184], której założeniem jest niezależność obu pomiarów oraz równość odchylenia standardowego  $s_d$ . Wielką zaletą metody Deminga jest jej skuteczność w wyznaczaniu odchylenia standardowego  $s_d$  w przypadku pomiarów na dużej grupie. Metoda Deminga jest szeroko wykorzystywana w chemii [185], fizjologii [186] i medycynie [187].



### 10.4.3. Wyniki

Uzyskane punkty pomiarowe dla powtórzeń na ekranie *CRT* i *matrycy* oraz dla powtórzeń tylko na ekranie *CRT* analizowano metodą regresji liniowej Deminga (Rys.66). W obu przypadkach uzyskano odchylenie standardowe  $s_d$  tego samego rzędu wielkości.



**Rys.66** Korelacja Deminga dla parametrów sygnału wzrokowych potencjałów wywołanych dla pomiarów uzyskanych na ekranie *CRT* oraz *matrycy* (A,B) oraz dwukrotnie na ekranie *CRT* (C,D) wraz z uzyskanymi wartościami odchylenia standardowego  $s_d$ .

### 10.5. Dyskusja

Przy porównywaniu *matrycy* i ekranu *CRT* uzyskano wyniki, które dają podobny rozrzut statystyczny. Pokazano, że zastosowanie regresji Deminga może służyć jako oszacowanie odchylenia standardowego parametrów mierzonych podczas badań wzrokowych

potencjałów wywołanych. Wykazano, że *matryca* spełnia wymagane parametry wyświetlanego wzorca i posiada prawidłową charakterystykę dynamiczną.

W ramach tej pracy, ze względu na ograniczenia czasowe i dostępność skanerów, nie przeprowadzono eksperymentów z jednoczasowym pomiarem wzrokowych potencjałów wywołanych oraz obrazowania metodą rezonansu magnetycznego.

## Podsumowanie

W pracy zaproponowano nową metodę wizualizacji dróg wzrokowych za pomocą tensora dyfuzji. Nowa metoda nie odwołuje się do probabilistycznych narzędzi obrazowania. Obrazy wygenerowane przez algorytm pokazały istotne różnice pomiędzy zanikowym i zdrowym nerwem wzrokowym. W wyniku prac nad algorytmem opanowano metody pomiaru tensora dyfuzji i akwizycji danych i opracowano metodę ilościowego pomiaru stopnia neuropatii nerwu wzrokowego w oparciu o parametr określający poziom odcięcia danych, odpowiadających dużej anizotropii dyfuzji. Aparatura, na której przeprowadzono eksperymenty została przetestowana na różnych fantomach. Pomiary związane z rozdzielczością uzyskiwanych obrazów oraz odwzorowaniem kształtów przeprowadzono na fantomie akredytacyjnym oraz na fantomie zbudowanym z włókien celulozowych ułożonych na kształt krzyżujących się klinów. Na fantomie z fiołkami zawierającymi różne substancje organiczne dokonano pomiaru wartości współczynników dyfuzji. Na fantomie zbudowanym ze stosu folii polietylenowych zaprezentowano nowy sposób wizualizacji dyfuzji planarnej i dokonano pomiarów wartości skalarnych tensora dyfuzji. Metodą wyznaczania czasów relaksacji zbadane zostały różne roztwory soli, wykorzystywane do napełniania fantomów. Wydaje się, że uzyskane wyniki są zgodne z danymi literaturowymi, ale trudno jest to jednoznacznie potwierdzić. Nowa konstrukcja podświetlanego krawędziowo wyświetlacza wykazała wymaganą charakterystykę dynamiczną i spełniła niezbędne wymagania konieczne do wykorzystania jej do wyświetlania bodźca stymulującego przy badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych.

## **Wnioski**

Zaprezentowany w pracy algorytm do wizualizacji dróg wzrokowych można uznać za uzupełniający w stosunku do standardowej metody obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Parametr określający poziom odcięcia danych odpowiadających dużej anizotropii dyfuzji, za pomocą którego można dokonywać ilościowego pomiaru stopnia zaniku neuropatii nerwu wzrokowego, może zostać wykorzystany jako narzędzie diagnostyczne, którego skuteczność należy przetestować na większej grupie pacjentów i porównać go z aktualnie dostępnymi metodami diagnostycznymi. Planowane jest wykorzystanie tego algorytmu do wizualizacji nerwu trójdzielnego.

Fantom z różnymi substancjami organicznymi może być wykorzystywany do ilościowego testowania poprawności działania skanerów, natomiast fantom z włóknami celulozowymi oraz fantom z warstwami folii polietylenowych mogą posłużyć jako wzorce. Wymagane jest jednak wykonanie większej liczby eksperymentów potwierdzających wyniki zaprezentowane w pracy. Fantomy powinny zostać przeskanowane w różnych konfiguracjach na większej liczbie skanerów. Należy podjąć badania w kierunku wyjaśnienia niezgodności współczynników dyfuzji otrzymanymi w eksperymentach ze skanerami magnetycznymi oraz spektrometrem jądrowego rezonansu magnetycznego.

Eksperymenty na różnych roztworach soli pozwoliły na opanowanie metody pomiaru czasu relaksacji. Wyniki są spójne z danymi literaturowymi, ale konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia czy relaksacyjność ma maksimum w funkcji pola magnetycznego. Zmierzone charakterystyki ułatwią w przyszłości dobór roztworów do wypełniania fantomów.

Opisana w pracy matryca do stymulacji wzrokowej może być wykorzystywana do dalszych eksperymentów z jednoczasowym badaniem wzrokowych potencjałów wywołanych i obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Planowane jest wykorzystanie matrycy do oceny wartości parametru  $\sigma$  z równania (42) z bodźcem wzrokowym oraz bez.

## Bibliografia

1. Walocha, Jerzy.; Uniwersytet Jagielloński. Wydawnictwo. *Anatomia Prawidłowa Człowieka. Szyja i Głowa*; Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2006; ISBN 83-233-2225-2.
2. Fitzgerald, M.J.T.; Gruener, Gregory.; Mtui, Estomih.; Moryś, J.; Dziewiątkowski, J. *Neuroanatomia*. **2008**.
3. Vaiman, M.; Abuita, R.; Bekerman, I. Optic Nerve Sheath Diameters in Healthy Adults Measured by Computer Tomography. *Int J Ophthalmol* **2015**, 8, 1240, doi:10.3980/J.ISSN.2222-3959.2015.06.30.
4. Uszkodzenia Drogi Wzrokowej w Rezonansie Magnetycznym | Piekarek | Polski Przegląd Neurologiczny Available online: [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przeglad\\_neurologiczny/article/view/42952/31403](https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/42952/31403) (accessed on 23 July 2022).
5. Łasiński, W. *Anatomia Głowy Dla Stomatologów*; Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich: Warszawa, 1993; ISBN 83-200-1686-X.
6. Šimić, G. Heines DE. Neuroanatomy Atlas in Clinical Context: Structures, Sections, Systems, and Syndromes: 10th Edition; Baltimore: Wolters Kluwer (Lippincott Williams Wilkins); 2019. 384 Pages; ISBN 978-1-975106-68-3, EISBN: 978-1-4963-8416-4. *Croat Med J* **2019**, 60, 390, doi:10.3325/CMJ.2019.60.390.
7. Cranial Nerves: Anatomy, Pathology, Imaging. <https://doi.org/10.1148/radiol.11114010> **2011**, 260, 41–41, doi:10.1148/RADIOL.11114010.
8. DeArmond, S.J.; Fusco, M.M.; Dewey, M.M. Structure of the Human Brain: A Photographic Atlas. **1976**, 186.
9. Sperber, G.H. Clinically Oriented Anatomy. *J Anat* **2006**, 208, 393, doi:10.1111/J.1469-7580.2006.00537.X.
10. Swienton, D.J.; Thomas, A.G. The Visual Pathway--Functional Anatomy and Pathology. *Semin Ultrasound CT MR* **2014**, 35, 487–503, doi:10.1053/J.SULT.2014.06.007.
11. Schiller, P.H. The ON and OFF Channels of the Mammalian Visual System. *Prog Retin Eye Res* **1995**, 15, 173–195, doi:10.1016/1350-9462(95)00009-7.
12. Sadun, A.A. Neuroanatomy of the Human Visual System: Part I Retinal Projections to the LGN and Pretectum as Demonstrated with a New Method. <http://dx.doi.org/10.3109/01658108609016475> **2009**, 6, 353–361, doi:10.3109/01658108609016475.
13. Miller, N.R.; Walsh, F.B. (Frank B.; Hoyt, W.F. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. **2005**.

14. Oostra, R.J.; Bolhuis, P.A.; Wijburg, F.A.; Zorn-Ende, G.; Bleeker-Wagemakers, E.M. Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Correlations between Mitochondrial Genotype and Visual Outcome. *J Med Genet* **1994**, *31*, 280–286, doi:10.1136/JMG.31.4.280.
15. Carelli, V.; Ross-Cisneros, F.N.; Sadun, A.A. Mitochondrial Dysfunction as a Cause of Optic Neuropathies. *Prog Retin Eye Res* **2004**, *23*, 53–89, doi:10.1016/J.PRETEYERES.2003.10.003.
16. Fragoso, Y.D.; Paggiaro, M.S.S.; Mastromauro, R.; Jacondino, G.D.S.; Wilson, H.M. Literature Systematic Review on the Ophthalmological Side Effects of Interferons. *Arq Bras Oftalmol* **2011**, *74*, 306–310, doi:10.1590/S0004-27492011000400017.
17. Odom, J.V.; Bach, M.; Brigell, M.; Holder, G.E.; McCulloch, D.L.; Mizota, A.; Tormene, A.P. ISCEV Standard for Clinical Visual Evoked Potentials: (2016 Update). *Documenta Ophthalmologica 2016 133:1* **2016**, *133*, 1–9, doi:10.1007/S10633-016-9553-Y.
18. Walsh, P.; Kane, N.; Butler, S. The Clinical Role of Evoked Potentials. *Neurology in Practice* 2005, *76*, ii16–ii22.
19. Adrian, E.D.; Matthews, B.H.C. The Interpretation of Potential Waves in the Cortex. *J Physiol* **1934**, *81*, 440–471, doi:10.1113/JPHYSIOL.1934.SP003147.
20. Norcia, A.M.; Gregory Appelbaum, L.; Ales, J.M.; Cottoreau, B.R.; Rossion, B. The Steady-State Visual Evoked Potential in Vision Research: A Review. *J Vis* **2015**, *15*, 4–4, doi:10.1167/15.6.4.
21. Adrian, E.D. Brain Rhythms. *Nature* **1944**, *153*, 360–362, doi:10.1038/153360A0.
22. Adrian, E.D.; Matthews, B.H.C. The Interpretation of Potential Waves in the Cortex. *J Physiol* **1934**, *81*, 440, doi:10.1113/JPHYSIOL.1934.SP003147.
23. Adrian, E.D.; Matthews, B.H.C. The Berger Rhythm: Potential Changes from the Occipital Lobes in Man. *Brain* **1934**, *57*, 355–385, doi:10.1093/BRAIN/57.4.355.
24. Dawson, G.D. A Summation Technique for the Detection of Small Evoked Potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1954**, *6*, 65–84, doi:10.1016/0013-4694(54)90007-3.
25. Walter, W.G.; Dovey, V.J.; Shipton, H. Analysis of the Electrical Response of the Human Cortex to Photic Stimulation. *Nature* **1946**, *158*, 540–541, doi:10.1038/158540A0.
26. Toosy, A.T.; Mason, D.F.; Miller, D.H. Optic Neuritis. *Lancet Neurol* **2014**, *13*, 83–99, doi:10.1016/S1474-4422(13)70259-X.
27. Luo, J.J.; Bumanlag, F.; Dun, N. Low-Contrast Visual Evoked Potential and Early Detection of Optic Demyelination. *J Neurol Sci* **2019**, *399*, 108–110, doi:10.1016/J.JNS.2019.02.015.

28. Marie, F.A.; Sînziana, I.; Raluca, I.; Ruxandra, T.; Radu, C.; Liliana, V. Visual Evoked Potential in the Early Diagnosis of Glaucoma. Literature Review. *Rom J Ophthalmol* **64**, 15–20, doi:10.22336/rjo.2020.4.
29. Kashikura, K.; Kershaw, J.; Yamamoto, S.; Zhang, X.; Matsuura, T.; Kanno, I. Temporal Characteristics of Event-Related BOLD Response and Visual-Evoked Potentials From Checkerboard Stimulation of Human V1: A Comparison Between Different Control Features. *Magn Reson Med* **2001**, *45*, 212–216, doi:10.1002/1522-2594.
30. Henning, S.; Merboldt, K.D.; Frahm, J. Simultaneous Recordings of Visual Evoked Potentials and BOLD MRI Activations in Response to Visual Motion Processing. *NMR Biomed* **2005**, *18*, 543–552, doi:10.1002/NBM.988.
31. Becker, R.; Ritter, P.; Moosmann, M.; Villringer, A. Visual Evoked Potentials Recovered from fMRI Scan Periods. *Hum Brain Mapp* **2005**, *26*, 221, doi:10.1002/HBM.20152.
32. Żylewski, M. Spektroskopia Magnetycznego Rezonansu Jądrowego ( NMR ) Fizyczne Podstawy Spektroskopii NMR. *Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Katedra Chemii Organicznej Spektroskopia* **1952**, 1–7.
33. Golec-Biernat, K. Wstęp Do Mechaniki Kwantowej.
34. Eisberg, R.; Resnick R *Fizyka Kwantowa Atomów, Cząstek, Ciał Stałych, Jąder i Cząstek Elementarnych*; PWN: Warszawa, 1983;
35. Gerlach, W.; Stern, O. Das Magnetische Moment Des Silberatoms. *Zeitschrift für Physik* **1922**, *9*, 353–355, doi:10.1007/BF01326984.
36. Weinert, F. *Wrong Theory-Right Experiment: The Significance of the Stern-Gerlach Experiments*;
37. Zeeman, P. The Effect of Magnetisation on the Nature of Light Emitted by a Substance. *Nature* **1897**, *55*, 347, doi:10.1038/055347A0.
38. Tropp, J.S. A Fully Quantum Mechanical Theory of Radiation Damping and the Free-Induction Decay in Magnetic Resonance. **2016**, *5*, 1077–1086, doi:10.1002/9780470034590.emrstm1495.
39. Shifrin, V.; Khorev, V.; Kim, Y.G.; Medelejev, D.I. A Measurement System For Proton Gyromagnetic Ratio Determination As A Basis For A Magnetic Flux Density Standard. *undefined* **2003**.
40. Joseph Larmor IX. A Dynamical Theory of the Electric and Luminiferous Medium.— Part III. Relations with Material Media. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character* **1897**, *190*, 205–300, doi:10.1098/RSTA.1897.0020.



41. Gilbert, T.L. A Lagrangian Formulation of the Gyromagnetic Equation of the Magnetization Field. *Physical Review* **1955**, *100*, 1243.
42. Landau, L.; Lifshits, E. On the Theory of the Dispersion of Magnetic Permeability in Ferromagnetic Bodies. *Phys. Zeitsch. der Sow* **1935**, *8*, 153–169.
43. Bertotti, G.; Mayergoyz, I.; Serpico, C.; Dimian, M. Comparison of Analytical Solutions of Landau-Lifshitz Equation for “Damping” and “Precessional” Switchings. *J Appl Phys* **2003**, *93*, 6811–6813, doi:10.1063/1.1557275.
44. Iida, S. The Difference between Gilbert’s and Landau-Lifshitz’s Equations. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **1963**, *24*, 625–630, doi:10.1016/S0022-3697(63)80004-9.
45. Das, T.P.; Saha, A.K. Mathematical Analysis of the Hahn Spin-Echo Experiment. *Physical Review* **1954**, *93*, 749–756, doi:10.1103/PhysRev.93.749.
46. Cimpoesu, D.; Stancu, A. Magnetization Processes of Prolate Spheroidal Particles. *ROZNIKI NAUKOWE UNIWERSYTETU “AL.I.CUZA” IASI* **2002**, *Tom XLVII-*, 67–76.
47. Mallinson, J.C. On Damped Gyromagnetic Precession. **1987**, *MAG-23*, 2003–2004, doi:10.1109/TMAG.1987.1065181.
48. Gilbert, T.L. A Phenomenological Theory of Damping in Ferromagnetic Materials. *IEEE Trans Magn* **2004**, *40*, 3443–3449, doi:10.1109/TMAG.2004.836740.
49. Wang, J.; Mao, W.; Qiu, M.; Smith, M.B.; Todd Constable, R. Factors Influencing Flip Angle Mapping in MRI: RF Pulse Shape, Slice-Select Gradients, Off-Resonance Excitation, and B 0 Inhomogeneities. **2006**, doi:10.1002/mrm.20947.
50. Buxton, R.B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques* ; Cambridge University Press, 2009;
51. Orzechowski, M.; Kołaszewski, Ł. *Podstawy Obrazowania Medycznego*; 2009;
52. Bloch, F. Nuclear Induction. *Physical Review* **1946**, *70*, 460, doi:10.1103/PhysRev.70.460.
53. Bloch, F.; Hansen, W.W.; Packard, M. The Nuclear Induction Experiment. *Physical Review* **1946**, *70*, 474–485, doi:10.1103/PhysRev.70.474.
54. Hahn, E.L. Spin Echoes. *Physical Review* **1950**, *80*, 580–594, doi:10.1103/PhysRev.80.580.
55. Rabi, I.I.; Zacharias, J.R.; Millman, S.; Kusch, P. A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Physical Review* **1938**, *53*, 318–318, doi:10.1103/PhysRev.53.318.

56. Ouwerkerk, R. Sodium MRI. *Methods in Molecular Biology* **2010**, *711*, 175–201, doi:10.1007/978-1-61737-992-5\_8/COVER.
57. Petracca, M.; Fleyscher, L.; Oesingmann, N.; Inglese, M. Sodium MRI of Multiple Sclerosis. *NMR Biomed* **2016**, *29*, 153–161, doi:10.1002/NBM.3289.
58. Pooley, R.A.; Felmlee, J.P.; Morin, R.L. Basic Principles and Terminology of Magnetic Resonance Imaging Basic Principles and Terminology of Magnetic Resonance Imaging Available online: <https://musculoskeletalkey.com/basic-principles-and-terminology-of-magnetic-resonance-imaging/>.
59. Serai, S.D. Basics of Magnetic Resonance Imaging and Quantitative Parameters T1, T2, T2\*, T1rho and Diffusion-Weighted Imaging. *Pediatr Radiol* **2022**, *52*, 217–227, doi:10.1007/S00247-021-05042-7.
60. Minati, L.; Węglarz, W.P. Physical Foundations, Models, and Methods of Diffusion Magnetic Resonance Imaging of the Brain: A Review. *Concepts Magn Reson Part A* **2007**, *30*, 278–307, doi:10.1002/cmr.a.20094.
61. Gallagher, T.A.; Nemeth, A.J.; Hacein-Bey, L.; Ta, G.; Aj, N.; -Bey, H. An Introduction to the Fourier Transform: Relationship to MRI. **2008**, doi:10.2214/AJR.07.2874.
62. Bernstein, M.A.; King, K.F.; Zhou, X.J. Handbook of MRI Pulse Sequences. *Handbook of MRI Pulse Sequences* **2004**, 1–1017, doi:10.1016/B978-0-12-092861-3.X5000-6.
63. Callaghan, P.T. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*; Clarendon Press: Oxford, 1991;
64. Hashemi, R.H.H.; Bradley Jr, W.G.; Lisanti, C.J. *MRI: The Basics*; 3rd editio.; Lippincott Williams & Wilkins, 2010; ISBN 1608311155.
65. Delsaulx, J. Thermo-Dynamic Origin of the Brownian Motions. *The Monthly Microscopical Journal* **1877**, *18*, 1–7, doi:10.1111/J.1365-2818.1877.TB00093.X.
66. Smoluchowski, M. *O Fluktuacjach Termodynamicznych i Ruchach Browna*; Wydawnictwo Redakcyjne Prac Matematyczno-Fizycznych: Warszawa, 1924;
67. Fick, A. Ueber Diffusion. *Ann Phys* **1855**, *170*, 59–86, doi:10.1002/ANDP.18551700105.
68. Fick, A. V. On Liquid Diffusion. *Demonstrator of Anatomy* **2009**, *10*, 30–39, doi:10.1080/14786445508641925.
69. Wilke, C.R.; Chang, P. Correlation of Diffusion Coefficients in Dilute Solutions. *AIChE Journal* **1955**, *1*, 264–270, doi:10.1002/AIC.690010222.

70. Kingsley, P.B. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part I. Tensors, Rotations, and Eigenvectors. *Concepts Magn Reson Part A Bridg Educ Res* **2006**, 28, 101–122, doi:10.1002/cmr.a.20048.
71. Bojorquez, J.Z.; Bricq, S.; Acquitter, C.; Brunotte, F.; Walker, P.M.; Lalande, A. What Are Normal Relaxation Times of Tissues at 3 T? *Magn Reson Imaging* **2017**, 35, 69–80, doi:10.1016/J.MRI.2016.08.021.
72. Torrey, H.C. Bloch Equations with Diffusion Terms. *Physical Review* **1956**, 104, 563–565.
73. Stejskal, E.O.; Tanner, J.E. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient. *Citation: J. Chem. Phys* **1965**, 42, 288, doi:10.1063/1.1695690.
74. Yablonskiy, D.A.; Sukstanskii, A.L. Theoretical Models of the Diffusion Weighted MR Signal. *NMR Biomed* 2010, 23, 661–681.
75. Kenkre, V.M.; Fukushima, E.; Sheltraw, D. Simple Solutions of the Torrey-Bloch Equations in the NMR Study of Molecular Diffusion. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE* **1997**, 128, 62–69.
76. Moutal, N. Study of the Bloch-Torrey Equation Associated to Diffusion Magnetic Resonance Imaging To Cite This Version : HAL Id : Tel-02926470 Study of the Bloch-Torrey Equation Associated to Diffusion Magnetic Resonance Imaging. **2020**.
77. Li, X.; Morgan, P.S.; Ashburner, J.; Smith, J.; Rorden, C. The First Step for Neuroimaging Data Analysis: DICOM to NIFTI Conversion. *J Neurosci Methods* **2016**, 264, 47–56, doi:10.1016/j.jneumeth.2016.03.001.
78. Jenkinson, M.; Beckmann, C.F.; Behrens, T.E.; Woolrich, M.W.; Smith, S.M. *FSL*; 2011;
79. Smith, S.M.; Jenkinson, M.; Woolrich, M.W.; Beckmann, C.F.; Behrens, T.E.J.; Johansen-Berg, H.; Bannister, P.R.; de Luca, M.; Drobnjak, I.; Flitney, D.E.; et al. Advances in Functional and Structural MR Image Analysis and Implementation as FSL. *Neuroimage* **2004**, 23 Suppl 1, doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.07.051.
80. Woolrich, M.W.; Jbabdi, S.; Patenaude, B.; Chappell, M.; Makni, S.; Behrens, T.; Beckmann, C.; Jenkinson, M.; Smith, S.M. Bayesian Analysis of Neuroimaging Data in FSL. *Neuroimage* **2009**, 45, doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
81. Andersson, J.L.R.; Skare, S.; Ashburner, J. How to Correct Susceptibility Distortions in Spin-Echo Echo-Planar Images: Application to Diffusion Tensor Imaging. *Neuroimage* **2003**, 20, 870–888, doi:10.1016/S1053-8119(03)00336-7.
82. Graham, M.S.; Drobnjak, I.; Jenkinson, M.; Zhang, H. Quantitative Assessment of the Susceptibility Artefact and Its Interaction with Motion in Diffusion MRI. *PLoS One* **2017**, 12, doi:10.1371/journal.pone.0185647.

83. Andersson, J.L.R.; Sotiropoulos, S.N. An Integrated Approach to Correction for Off-Resonance Effects and Subject Movement in Diffusion MR Imaging. *Neuroimage* **2016**, *125*, 1063–1078, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.019.
84. Andersson, J.L.R.; Graham, M.S.; Zsoldos, E.; Sotiropoulos, S.N. Incorporating Outlier Detection and Replacement into a Non-Parametric Framework for Movement and Distortion Correction of Diffusion MR Images. *Neuroimage* **2016**, *141*, 556–572, doi:10.1016/j.neuroimage.2016.06.058.
85. Andersson, J.L.R.; Graham, M.S.; Drobnyak, I.; Zhang, H.; Filippini, N.; Bastiani, M. Towards a Comprehensive Framework for Movement and Distortion Correction of Diffusion MR Images: Within Volume Movement. *Neuroimage* **2017**, *152*, 450–466, doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.085.
86. Andersson, J.L.R.; Sotiropoulos, S.N. Non-Parametric Representation and Prediction of Single- and Multi-Shell Diffusion-Weighted MRI Data Using Gaussian Processes. *Neuroimage* **2015**, *122*, 166–176, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.07.067.
87. Graham, M.S.; Drobnyak, I.; Zhang, H. Realistic Simulation of Artefacts in Diffusion MRI for Validating Post-Processing Correction Techniques. *Neuroimage* **2016**, *125*, 1079–1094, doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.006.
88. Andersson, J.L.R.; Graham, M.S.; Drobnyak, I.; Zhang, H.; Campbell, J. Susceptibility-Induced Distortion That Varies Due to Motion: Correction in Diffusion MR without Acquiring Additional Data. *Neuroimage* **2018**, *171*, 277–295, doi:10.1016/j.neuroimage.2017.12.040.
89. Smith, S.M. Fast Robust Automated Brain Extraction. *Hum Brain Mapp* **2002**, *17*, 143–155, doi:10.1002/HBM.10062.
90. Yushkevich, P.A.; Gao, Y.; Gerig, G. ITK-SNAP: An Interactive Tool for Semi-Automatic Segmentation of Multi-Modality Biomedical Images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2016**, *2016*, 3342, doi:10.1109/EMBC.2016.7591443.
91. Yao, X.; Yu, T.; Liang, B.; Xia, T.; Huang, Q.; Zhuang, S. Effect of Increasing Diffusion Gradient Direction Number on Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking in the Human Brain. *Korean J Radiol* **2015**, *16*, 410, doi:10.3348/KJR.2015.16.2.410.
92. Batchelor, P.G.; Moakher, M.; Atkinson, D.; Calamante, F.; Connelly, A. A Rigorous Framework for Diffusion Tensor Calculus. *Magn Reson Med* **2005**, *53*, 221–225, doi:10.1002/MRM.20334.
93. Gerlach, D.A.; Marshall-Goebel, K.; Hasan, K.M.; Kramer, L.A.; Alperin, N.; Rittweger, J. MRI-Derived Diffusion Parameters in the Human Optic Nerve and Its Surrounding Sheath during Head-down Tilt. *NPJ Microgravity* **2017**, *3*, 18, doi:10.1038/s41526-017-0023-y.

94. Mukherjee, P.; Chung, S.W.; Berman, J.I.; Hess, C.P.; Henry, R.G. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Technical Considerations. *PHYSICS REVIEW AJNR Am J Neuroradiol* **2008**, *29*, 843–852, doi:10.3174/ajnr.A1052.
95. Basser, P.J.; Mattiello, J.; LeBihan, D. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. *J Magn Reson B* **1994**, *103*, 247–254, doi:10.1006/jmrb.1994.1037.
96. Basser, P.J.; Mattiello, J.; LeBihan, D. MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging. *Biophys J* **1994**, *66*, 259–267, doi:10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
97. Tournier, J.D.; Mori, S.; Leemans, A. Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Magn Reson Med* **2011**, *65*, 1532, doi:10.1002/MRM.22924.
98. Kingsley, P.B. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part III. Tensor Calculation, Noise, Simulations, and Optimization. *Concepts Magn Reson Part A Bridg Educ Res* **2006**, *28*, 155–179, doi:10.1002/cmr.a.20050.
99. Kingsley, P.B. Introduction to Diffusion Tensor Imaging Mathematics: Part II. Anisotropy, Diffusion-Weighting Factors, and Gradient Encoding Schemes. *Concepts Magn Reson Part A Bridg Educ Res* **2006**, *28*, 123–154, doi:10.1002/cmr.a.20049.
100. Wu, W.; Miller, K.L. Image Formation in Diffusion MRI: A Review of Recent Technical Developments. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* **2017**, *46*, 646–662, doi:10.1002/jmri.25664.
101. Basser, P.J. Inferring Microstructural Features and the Physiological State of Tissues from Diffusion Weighted Images. *NMR Biomed* **1995**, *8*, 333–344.
102. Lazar, M.; Weinstein, D.M.; Tsuruda, J.S.; Hasan, K.M.; Arfanakis, K.; Meyerand, M.E.; Badie, B.; Rowley, H.A.; Haughton, V.; Field, A.; et al. White Matter Tractography Using Diffusion Tensor Deflection. *Hum Brain Mapp* **2003**, *18*, 306–321, doi:10.1002/HBM.10102.
103. Lazar, M.; Alexander, A.L. Bootstrap White Matter Tractography (BOOT-TRAC). *Neuroimage* **2005**, *24*, 524–532, doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.08.050.
104. McIntosh, A.M.; Maniega, S.M.; Lymer, G.K.S.; McKirdy, J.; Hall, J.; Sussmann, J.E.D.; Bastin, M.E.; Clayden, J.D.; Johnstone, E.C.; Lawrie, S.M. White Matter Tractography in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* **2008**, *64*, 1088–1092, doi:10.1016/J.BIOPSYCH.2008.07.026.
105. Lazar, M. Mapping Brain Anatomical Connectivity Using White Matter Tractography. *NMR Biomed* **2010**, *23*, 821–835, doi:10.1002/NBM.1579.
106. Chen, X.; Weigel, D.; Ganslandt, O.; Buchfelder, M.; Nimsky, C. Diffusion Tensor Imaging and White Matter Tractography in Patients with Brainstem Lesions. *Acta Neurochirurgica 2007 149:11* **2007**, *149*, 1117–1131, doi:10.1007/S00701-007-1282-2.

107. Melhem, E.R.; Mori, S.; Mukundan, G.; Kraut, M.A.; Pomper, M.G.; van Zijl, P.C.M. Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. *http://dx.doi.org/10.2214/ajr.178.1.1780003* **2012**, *178*, 3–16, doi:10.2214/AJR.178.1.1780003.
108. Moody, J.F.; Adluru, N.; Alexander, A.L.; Field, A.S. The Connectomes: Methods of White Matter Tractography and Contributions of Resting State FMRI. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* **2021**, *42*, 507–522, doi:10.1053/J.SULT.2021.07.007.
109. Deng, L.; Sui, R.; Zhang, L. Diffusion Tensor Tractography Characteristics of White Matter Tracts Are Associated with Post-Stroke Depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2021**, *17*, 167, doi:10.2147/NDT.S274632.
110. Lerch, J.P.; van der Kouwe, A.J.W.; Raznahan, A.; Paus, T.; Johansen-Berg, H.; Miller, K.L.; Smith, S.M.; Fischl, B.; Sotiropoulos, S.N. Studying Neuroanatomy Using MRI. *Nature Neuroscience* *2017 20:3* **2017**, *20*, 314–326, doi:10.1038/nn.4501.
111. Mollink, J.; Smith, S.M.; Elliott, L.T.; Kleinnijenhuis, M.; Hiemstra, M.; Alfaro-Almagro, F.; Marchini, J.; van Cappellen van Walsum, A.M.; Jbabdi, S.; Miller, K.L. The Spatial Correspondence and Genetic Influence of Interhemispheric Connectivity with White Matter Microstructure. *Nature Neuroscience* *2019 22:5* **2019**, *22*, 809–819, doi:10.1038/s41593-019-0379-2.
112. Behrens, T.E.J.; Johansen-Berg, H.; Woolrich, M.W.; Smith, S.M.; Wheeler-Kingshott, C.A.M.; Boulby, P.A.; Barker, G.J.; Sillery, E.L.; Sheehan, K.; Ciccarelli, O.; et al. Non-Invasive Mapping of Connections between Human Thalamus and Cortex Using Diffusion Imaging. *Nature Neuroscience* *2003 6:7* **2003**, *6*, 750–757, doi:10.1038/n1075.
113. Ganepola, T.; Nagy, Z.; Ghosh, A.; Papadopoulo, T.; Alexander, D.C.; Sereno, M.I. Using Diffusion MRI to Discriminate Areas of Cortical Grey Matter. *Neuroimage* **2018**, *182*, 456–468, doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.12.046.
114. Scholz, J.; Klein, M.C.; Behrens, T.E.J.; Johansen-Berg, H. Training Induces Changes in White-Matter Architecture. *Nature Neuroscience* *2009 12:11* **2009**, *12*, 1370–1371, doi:10.1038/n12412.
115. Bengtsson, S.L.; Nagy, Z.; Skare, S.; Forsman, L.; Forssberg, H.; Ullén, F. Extensive Piano Practicing Has Regionally Specific Effects on White Matter Development. *Nature Neuroscience* *2005 8:9* **2005**, *8*, 1148–1150, doi:10.1038/n1516.
116. Rilling, J.K.; Glasser, M.F.; Preuss, T.M.; Ma, X.; Zhao, T.; Hu, X.; Behrens, T.E.J. The Evolution of the Arcuate Fasciculus Revealed with Comparative DTI. *Nature Neuroscience* *2008 11:4* **2008**, *11*, 426–428, doi:10.1038/n12072.
117. Fukui, M.B.; Monroy-Sosa, A.; Chakravarthi, S.S.; Jennings, J.E.; Rovin, R.A.; Epping, A.; Kassam, A.B. Integration of White Matter Tractography in Subcortical

- and Skull Base Neurosurgical Planning. *Principles of Neuro-Oncology* **2021**, 245–264, doi:10.1007/978-3-030-54879-7\_11.
118. He, M.; Cestari, D.; Cunnane, M.B.; Rizzo, J.F. The Use of Diffusion MRI in Ischemic Optic Neuropathy and Optic Neuritis. *Semin Ophthalmol* **2010**, *25*, 225–232, doi:10.3109/08820538.2010.518450.
  119. Zhang, Q.J.; Wang, D.; Bai, Z.L.; Ren, B.C.; Li, X.H. Diffusion Tensor Imaging of Optic Nerve and Optic Radiation in Primary Chronic Angle-Closure Glaucoma Using 3T Magnetic Resonance Imaging. *Int J Ophthalmol* **2015**, *8*, 975, doi:10.3980/J.ISSN.2222-3959.2015.05.22.
  120. Wang, M.-Y.; Wu, K.; Xu, J.-M.; Dai, J.; Qin, W.; Liu, J.; Tian, J.; Shi, D. Quantitative 3-T Diffusion Tensor Imaging in Detecting Optic Nerve Degeneration in Patients with Glaucoma: Association with Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Clinical Severity. *Neuroradiology* **2013**, *55*, 493–498, doi:10.1007/s00234-013-1133-1.
  121. Li, K.; Lu, C.; Huang, Y.; Yuan, L.; Zeng, D.; Wu, K. Alteration of Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity in Glaucoma: Novel Results of a Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging Studies. *PLoS One* **2014**, *9*, doi:10.1371/journal.pone.0097445.
  122. Chen, Z.; Lin, F.; Wang, J.; Li, Z.; Dai, H.; Mu, K.; Ge, J.; Zhang, H. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Reveals Visual Pathway Damage That Correlates with Clinical Severity in Glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* **2013**, *41*, 43–49, doi:10.1111/J.1442-9071.2012.02832.X.
  123. Trip, S.A.; Wheeler-Kingshott, C.; Jones, S.J.; Li, W.Y.; Barker, G.J.; Thompson, A.J.; Plant, G.T.; Miller, D.H. Optic Nerve Diffusion Tensor Imaging in Optic Neuritis. *Neuroimage* **2006**, *30*, 498–505, doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.09.024.
  124. RS, S.; M, K.; DL, T.; MR, S.; P, C.; DH, M.; CA, W.-K. Development of a High-Resolution Fat and CSF-Suppressed Optic Nerve DTI Protocol at 3T: Application in Multiple Sclerosis. *Funct Neurol* **2013**, *28*, doi:10.11138/FNEUR/2013.28.2.093.
  125. Zhang, Y.; Guo, X.; Wang, M.; Wang, L.; Tian, Q.; Zheng, D.; Shi, D. Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Optic Nerve in Retinitis Pigmentosa at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* **2016**, *37*, 1510, doi:10.3174/AJNR.A4767.
  126. Allen, B.; Schmitt, M.A.; Kushner, B.J.; Rokers, B. Retinothalamic White Matter Abnormalities in Amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **2018**, *59*, 921–929, doi:10.1167/IOVS.17-22930.
  127. Gala, F. Magnetic Resonance Imaging of Optic Nerve. *Indian J Radiol Imaging* **2015**, *25*, 421, doi:10.4103/0971-3026.169462.

128. Rizzo, J.F.; Andreoli, C.M.; Rabinov, J.D. Use of Magnetic Resonance Imaging to Differentiate Optic Neuritis and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology* **2002**, *109*, 1679–1684, doi:10.1016/S0161-6420(02)01148-X.
129. Stroman, G.A.; Stewart, W.C.; Golnik, K.C.; Curé, J.K.; Olinger, R.E. Magnetic Resonance Imaging in Patients With Low-Tension Glaucoma. *Archives of Ophthalmology* **1995**, *113*, 168–172, doi:10.1001/ARCHOPHT.1995.01100020050027.
130. Uszkodzenia Drogi Wzrokowej w Rezonansie Magnetycznym | Piekarek | Polski Przegląd Neurologiczny Available online: [https://journals.viamedica.pl/polski\\_przegląd\\_neurologiczny/article/view/42952/31403](https://journals.viamedica.pl/polski_przegląd_neurologiczny/article/view/42952/31403) (accessed on 24 July 2022).
131. Bassar, P.J.; Pajevic, S.; Pierpaoli, C.; Duda, J.; Aldroubi, A. In Vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data. *Magn Reson Med* **2000**, *44*, 625–632, doi:10.1002/1522-2594.
132. Essayed, W.I.; Zhang, F.; Unadkat, P.; Cosgrove, G.R.; Golby, A.J.; O'Donnell, L.J. White Matter Tractography for Neurosurgical Planning: A Topography-Based Review of the Current State of the Art. *Neuroimage Clin* **2017**, *15*, 659–672, doi:10.1016/J.NICL.2017.06.011.
133. Potgieser, A.R.E.; Wagemakers, M.; van Hulzen, A.L.J.; de Jong, B.M.; Hoving, E.W.; Groen, R.J.M. The Role of Diffusion Tensor Imaging in Brain Tumor Surgery: A Review of the Literature. *Clin Neurol Neurosurg* **2014**, *124*, 51–58, doi:10.1016/J.CLINEURO.2014.06.009.
134. Wende, T.; Hoffmann, K.T.; Meixensberger, J. Tractography in Neurosurgery: A Systematic Review of Current Applications. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* **2020**, *81*, 442–455, doi:10.1055/S-0039-1691823.
135. American College of Radiology ACR Guidance. *American College of Radiology* **2018**, 1–28.
136. Gatidis, S.; Schmidt, H.; Martirosian, P.; Schweser, N.F. Development of an MRI Phantom for Diffusion-Weighted Imaging with Independent Adjustment of Apparent Diffusion Coefficient Values and T2 Relaxation Times. *Magn Reson Med* **2014**, *72*, 459–463, doi:10.1002/mrm.24944.
137. Khasawneh, A.; Kuroda, M.; Yoshimura, Y.; Sugianto, I.; Bamgbose, B.O.; Hamada, K.; Barham, M.; Tekiki, N.; Konishi, K.; Sugimoto, K.; et al. Development of a Novel Phantom Using Polyethylene Glycol for the Visualization of Restricted Diffusion in Diffusion Kurtosis Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Subtraction Method. *Biomed Rep* **2020**, *13*, 1–7, doi:10.3892/BR.2020.1359/HTML.
138. Hiraoka, H. Self-Diffusion of Benzene under Pressure. *Bull Chem Soc Jpn* **1959**, *32*, 423–424, doi:10.1246/BCSJ.32.423.



139. Waggoner, R.A.; Blum, F.D.; MacElroy, J.M.D. Dependence of the Solvent Diffusion Coefficient on Concentration in Polymer Solutions. *Macromolecules* **1993**, *26*, 6841–6848, doi:10.1021/MA00077A021.
140. Holz, M.; Heil, S.R.; Sacco, A. Temperature-Dependent Self-Diffusion Coefficients of Water and Six Selected Molecular Liquids for Calibration in Accurate <sup>1</sup>H NMR PFG Measurements. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2000**, *2*, 4740–4742, doi:10.1039/b005319h.
141. Suárez-Iglesias, O.; Medina, I.; Sanz, M.D.L.Á.; Pizarro, C.; Bueno, J.L. Self-Diffusion in Molecular Fluids and Noble Gases: Available Data. *J Chem Eng Data* **2015**, *60*, 2757–2817, doi:10.1021/acs.jced.5b00323.
142. Kimura, M.; Yabuuchi, H.; Matsumoto, R.; Kobayashi, K.; Yamashita, Y.; Nagatomo, K.; Mikayama, R.; Kamitani, T.; Sagiya, K.; Yamasaki, Y. The Reproducibility of Measurements Using a Standardization Phantom for the Evaluation of Fractional Anisotropy (FA) Derived from Diffusion Tensor Imaging (DTI). *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* **2020**, *33*, 293–298, doi:10.1007/s10334-019-00776-w.
143. Oida, T.; Nagahara, S.; Kobayashi, T. Acquisition Parameters for Diffusion Tensor Imaging to Emphasize Fractional Anisotropy: Phantom Study. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* **2011**, *10*, 121–128, doi:10.2463/MRMS.10.121.
144. Hubbard, P.L.; Zhou, F.L.; Eichhorn, S.J.; Parker, G.J.M. Biomimetic Phantom for the Validation of Diffusion Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Med* **2015**, *73*, 299–305, doi:10.1002/MRM.25107.
145. Stupic, K.F.; Ainslie, M.; Boss, M.A.; Charles, C.; Dienstfrey, A.M.; Evelhoch, J.L.; Finn, P.; Gimbutas, Z.; Gunter, J.L.; Hill, D.L.G.; et al. A Standard System Phantom for Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Med* **2021**, *86*, 1194–1211, doi:10.1002/MRM.28779.
146. Tofts, P.S. QA: Quality Assurance, Accuracy, Precision and Phantoms. *Quantitative MRI of the Brain* **2004**, 55–81, doi:10.1002/0470869526.ch3.
147. Nolle, A.W.; Morgan, L.O. Frequency Dependence of Proton Spin Relaxation in Aqueous Solutions of Paramagnetic Ions. *J Chem Phys* **1957**, *26*, 642–648, doi:10.1063/1.1743361.
148. Bucciolini, M.; Ciraolo, L.; Renzi, R. Relaxation Rates of Paramagnetic Solutions: Evaluation by Nuclear Magnetic Resonance Imaging. *Med Phys* **1986**, *13*, 298–303, doi:10.1118/1.595917.
149. Krynicki, K. Proton Spin-Lattice Relaxation in Pure Water between 0°C and 100°C. *Physica* **1966**, *32*, 167–178, doi:10.1016/0031-8914(66)90113-3.
150. Demangeat, J.L. Water Proton NMR Relaxation Revisited: Ultrahighly Diluted Aqueous Solutions beyond Avogadro’s Limit Prepared by Iterative Centesimal

- Dilution under Shaking Cannot Be Considered as Pure Solvent. *J Mol Liq* **2022**, *360*, 119500, doi:10.1016/j.molliq.2022.119500.
151. Lim, A.R.; Kim, C.S.; Choh, S.H. Effect of Paramagnetic Ions in Aqueous Solution for Precision Measurement of Proton Gyromagnetic Ratio. *Bull. Mag. Reson.* **1992**, *14*, 240–245.
  152. Sabadini, E.; do Carmo Egídio, F.; Fujiwara, F.Y.; Cosgrove, T. Use of Water Spin-Spin Relaxation Rate to Probe the Solvation of Cyclodextrins in Aqueous Solutions. *Journal of Physical Chemistry B* **2008**, *112*, 3328–3332, doi:10.1021/jp710013h.
  153. Jora, M.Z.; Cardoso, M.V.C.; Sabadini, E. Correlation between Viscosity, Diffusion Coefficient and Spin-Spin Relaxation Rate in <sup>1</sup>H NMR of Water-Alcohols Solutions. *J Mol Liq* **2017**, *238*, 341–346, doi:10.1016/j.molliq.2017.05.006.
  154. Thangavel, K.; Saritaş, E.Ü. Aqueous Paramagnetic Solutions for MRI Phantoms at 3 T: A Detailed Study on Relaxivities. *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences* **2017**, *25*, 2108–2121, doi:10.3906/elk-1602-123.
  155. Kraft, K.A.; Fatouros, P.P.; Clarke, G.D.; Kishore, P.R.S. An MRI Phantom Material for Quantitative Relaxometry. *Magn Reson Med* **1987**, *5*, 555–562, doi:10.1002/MRM.1910050606.
  156. Bernheim, R.A.; Brown, T.H.; Gutowsky, H.S.; Woessner, D.E. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. *Effects of Electron Spin Relaxation The Journal of Chemical Physics* **1959**, *30*, 365, doi:10.1063/1.1730133.
  157. Bloembergen, N.; Morgan, L.O. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation. *J Chem Phys* **1961**, *34*, 842–850, doi:10.1063/1.1731684.
  158. Solomon, I. Relaxation Processes in a System of Two Spins\*. *Physical Review* **1955**, *953*, 559–565.
  159. Kowalewski, J.; Fries, P.H.; Kruk, D.; Odelius, M.; Egorov, A. v.; Krämer, S.; Stork, H.; Horvatić, M.; Berthier, C. Field-Dependent Paramagnetic Relaxation Enhancement in Solutions of Ni(II): What Happens above the NMR Proton Frequency of 1 GHz? *Journal of Magnetic Resonance* **2020**, *314*, doi:10.1016/j.jmr.2020.106737.
  160. Rohrer, M.; Bauer, H.; Mintorovitch, J.; Requardt, M.; Weinmann, H.J. Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at Different Magnetic Field Strengths. *Invest Radiol* **2005**, *40*, 715–724, doi:10.1097/01.rli.0000184756.66360.d3.
  161. Barker, G.J. Diffusion-Weighted Imaging of the Spinal Cord and Optic Nerve. *J Neurol Sci* **2001**, *186*, 45–49, doi:10.1016/S0022-510X(01)00490-7.
  162. He, J.; Zhang, F.; Xie, G.; Yao, S.; Feng, Y.; Bastos, D.C.A.; Rathi, Y.; Makris, N.; Kikinis, R.; Golby, A.J.; et al. Comparison of Multiple Tractography Methods for

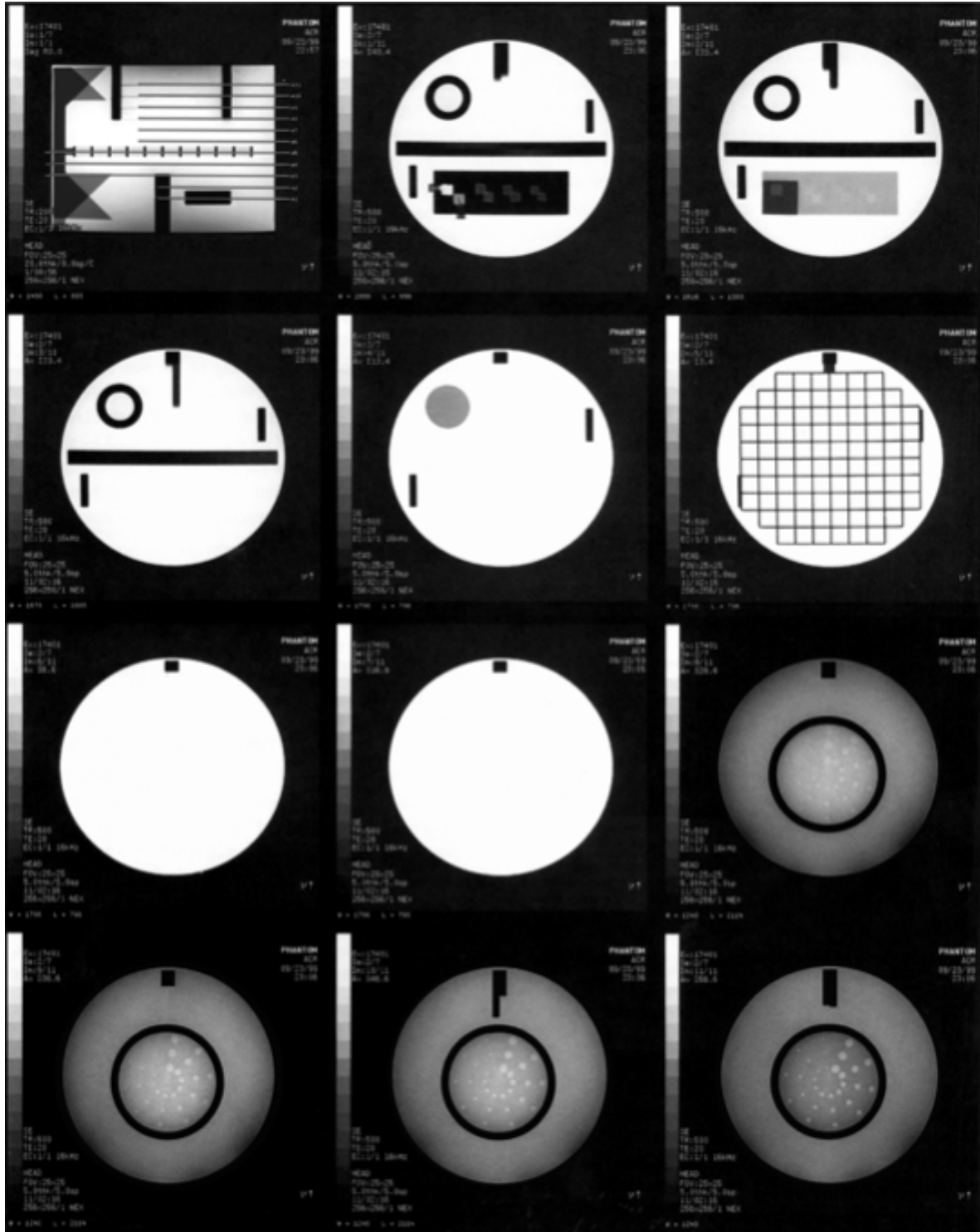
- Reconstruction of the Retinogeniculate Visual Pathway Using Diffusion MRI. *Hum Brain Mapp* **2021**, *42*, 3887–3904, doi:10.1002/HBM.25472.
163. Altıntaş, Ö.; Gümüştas, S.; Cinik, R.; Anık, Y.; Özkan, B.; Karabaş, L. Correlation of the Measurements of Optical Coherence Tomography and Diffuse Tension Imaging of Optic Pathways in Amblyopia. *Int Ophthalmol* **2017**, *37*, 85–93, doi:10.1007/S10792-016-0229-0.
  164. Hofer, S.; Karaus, A.; Frahm, J. Reconstruction and Dissection of the Entire Human Visual Pathway Using Diffusion Tensor MRI. *Front Neuroanat* **2010**, *4*, 1–7, doi:10.3389/FNANA.2010.00015.
  165. Lober, R.M.; Guzman, R.; Cheshier, S.H.; Fredrick, D.R.; Edwards, M.S.B.; Yeom, K.W. Application of Diffusion Tensor Tractography in Pediatric Optic Pathway Glioma. *J Neurosurg Pediatr* **2012**, *10*, 273–280, doi:10.3171/2012.7.PEDS1270.
  166. Panesar, S.S.; Abhinav, K.; Yeh, F.C.; Jacquesson, T.; Collins, M.; Fernandez-Miranda, J. Tractography for Surgical Neuro-Oncology Planning: Towards a Gold Standard. *Neurotherapeutics* **2019**, *16*, 36–51, doi:10.1007/S13311-018-00697-X.
  167. Yoshino, M.; Abhinav, K.; Yeh, F.C.; Panesar, S.; Fernandes, D.; Pathak, S.; Gardner, P.A.; Fernandez-Miranda, J.C. Visualization of Cranial Nerves Using High-Definition Fiber Tractography. *Neurosurgery* **2016**, *79*, 146–165, doi:10.1227/NEU.0000000000001241.
  168. Bodammer, N.; Kaufmann, J.; Kanowski, M.; Tempelmann, C. Eddy Current Correction in Diffusion-Weighted Imaging Using Pairs of Images Acquired with Opposite Diffusion Gradient Polarity. *Magn Reson Med* **2004**, *51*, 188–193, doi:10.1002/mrm.10690.
  169. Reese, T.G.; Heid, O.; Weisskoff, R.M.; Wedeen, V.J. Reduction of Eddy-Current-Induced Distortion in Diffusion MRI Using a Twice-Refocused Spin Echo. *Magn Reson Med* **2003**, *49*, 177–182, doi:10.1002/mrm.10308.
  170. Bastin, M.E. Correction of Eddy Current-Induced Artefacts in Diffusion Tensor Imaging Using Iterative Cross-Correlation. *Magn Reson Imaging* **1999**, *17*, 1011–1024, doi:10.1016/S0730-725X(99)00026-0.
  171. Wedeen, V.J.; Wang, R.P.; Schmahmann, J.D.; Benner, T.; Tseng, W.Y.I.; Dai, G.; Pandya, D.N.; Hagmann, P.; D’Arceuil, H.; de Crespigny, A.J. Diffusion Spectrum Magnetic Resonance Imaging (DSI) Tractography of Crossing Fibers. *Neuroimage* **2008**, *41*, 1267–1277, doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.03.036.
  172. Liu, C.; Ye, F.Q.; Newman, J.D.; Szczupak, D.; Tian, X.; Yen, C.C.C.; Majka, P.; Glen, D.; Rosa, M.G.P.; Leopold, D.A.; et al. A Resource for the Detailed 3D Mapping of White Matter Pathways in the Marmoset Brain. *Nature Neuroscience* **2020** *23:2* **2020**, *23*, 271–280, doi:10.1038/s41593-019-0575-0.

173. Truong, T.K.; Chen, N. kuei; Song, A.W. Dynamic Correction of Artifacts Due to Susceptibility Effects and Time-Varying Eddy Currents in Diffusion Tensor Imaging. *Neuroimage* **2011**, *57*, 1343, doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.06.008.
174. Yushkevich, P.A.; Piven, J.; Hazlett, H.C.; Smith, R.G.; Ho, S.; Gee, J.C.; Gerig, G. User-Guided 3D Active Contour Segmentation of Anatomical Structures: Significantly Improved Efficiency and Reliability. *Neuroimage* **2006**, *31*, 1116–1128, doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.015.
175. Pauling, L.; Coryell, C.D. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonoxyhemoglobin. *Chemistry: Pauling and Coryell* **1936**.
176. Silvennoinen, M.J.; Clingman, C.S.; Golay, X.; Kauppinen, R.A.; van Zijl, P.C.M. Comparison of the Dependence of Blood R<sub>2</sub> and R<sup>\*</sup><sub>2</sub> on Oxygen Saturation at 1.5 and 4.7 Tesla. **2003**, doi:10.1002/mrm.10355.
177. Thulborn, K.R.; Waterton, J.C.; Matthews, P.M.; Radda, G.K. Oxygenation Dependence of the Transverse Relaxation Time of Water Protons in Whole Blood at High Field. *Biochim Biophys Acta* **1982**, *714*, 265–270.
178. Uludağ, K.; Müller-Bierl, B.; Uğurbil, K. An Integrative Model for Neuronal Activity-Induced Signal Changes for Gradient and Spin Echo Functional Imaging. *Neuroimage* **2009**, *48*, 150–165, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.051.
179. Lindquist, M.A.; Wager, T.D. Principles of Functional Magnetic Resonance Imaging.
180. Chen, J.E.; Glover, G.H. Functional Magnetic Resonance Imaging Methods., doi:10.1007/s11065-015-9294-9.
181. Brown, G.G.; Perthen, J.E.; Liu, T.T.; Buxton, R.B.; Brown, G.G.; Perthen, J.E.; Liu, T.T.; Buxton, R.B. A Primer on Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neuropsychol Rev*, doi:10.1007/s11065-007-9028-8.
182. Barkhof, F.; Haller, S.; Rombouts, S.A.R.B. Resting-State Functional MR Imaging: A New Window to the Brain 1. *Reviews and CommentaRy n Review Radiology* **272**, doi:10.1148/radiol.14132388.
183. Arrubla, J.; Neuner, I.; Hahn, D.; Boers, F.; Shah, N.J. Recording Visual Evoked Potentials and Auditory Evoked P300 at 9.4T Static Magnetic Field. *PLoS One* **2013**, *8*, e62915, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0062915.
184. Deming, W.E. *Statistical Adjustment of Data*; Wiley, NY (Dover Publications edition, 1985), 1943; ISBN 0-486-64685-8.
185. Linnet, K. Performance of Deming Regression Analysis in Case of Misspecified Analytical Error Ratio in Method Comparison Studies. *Clin Chem* **1998**, *44*, 1024–1031, doi:10.1093/CLINCHEM/44.5.1024.

186. Brace, R.A. Fitting Straight Lines to Experimental Data. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1977.233.3.R94> **1977**, **2**, 94–99, doi:10.1152/AJPREGU.1977.233.3.R94.
187. Hawkins, D.M. Diagnostics for Conformity of Paired Quantitative Measurements. *Stat Med* **2002**, *21*, 1913–1935, doi:10.1002/SIM.1013.

## Załącznik 1

Fantom ACR: *Localizer* w płaszczyźnie  $xz$  (1) oraz seria obrazów  $T_1$ -zależnych w płaszczyźnie  $xy$  (2-12). Obrazy uzyskano na skanerze 3T.



## Załącznik 2

Sygnal  $S$  w funkcji  $b$  – value dla różnych substancji organicznych: 1–benzen, 2–chloroform, 3–DMSO, 4–cykloheksan, 5–acetonitryl, 6–aceton, 7–dioksan, 8–n-dodekan, 9–tetradekan, 10–woda destylowana. Na wykresach przedstawiono dopasowaną funkcję wykładniczą opisaną równaniem (26) oraz wartości wyznaczonego współczynnika dyfuzji  $D$ .

