

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **241624**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **387147**

(22) Data zgłoszenia: **29.01.2009**

(51) Int.Cl.

G01R 33/60 (2006.01)

A61B 5/055 (2006.01)

G01R 33/20 (2006.01)

G01N 24/10 (2006.01)

(54) **Układ do lokalizacji zmian nowotworowych i miażdżycowych metodą obrazowania EPRI**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

02.08.2010 BUP 16/10

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

07.11.2022 WUP 45/22

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JAN JURGA, Poznań, PL

KAZIMIERZ JURGA, Poznań, PL

TOMASZ JAN CZECHOWSKI, Poznań, PL

PL 241624 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem zgłoszenia patentowego jest układ służący do lokalizacji zmian nowotworowych i miażdżycowych metodą obrazowania EPRI.

Obrazowanie metodą EPR (electron paramagnetic resonance) może dostarczyć danych o farmakokinetyce wolnych rodników i stężeniu tlenu w tkankach. Stwierdzenie obecności tlenu w tkankach stanowi bardzo ważną informację przy leczeniu nowotworów w terapii onkologicznej. W związku z faktem, że wolne rodniki w tkankach występują w małych stężeniach, natomiast ich czasy życia są bardzo krótkie, przyjmuje się, że na tym etapie badań należy wprowadzić z zewnątrz rodnik o wystarczająco długim czasie życia oraz odpowiedniej koncentracji. Jednym z takich związków jest Lithium phthalocyanine LiPc [1, 2], którego szerokość linii EPR w znacznym stopniu zależy od stężenia tlenu w jego otoczeniu. Ze względu na głębokość wnikania promieniowania elektromagnetycznego w materię żywą standardowe spektrometry EPR pracujące na częstotliwościach mikrofalowych są nieprzydatne do wykonywania obrazowania EPR. Z tego względu w praktyce stosuje się niższe częstotliwości z zakresu radiowego (RF), co pociąga za sobą spadek stosunku sygnału do szumu (S/N).

Do obrazowania niewielkich obiektów biologicznych stosuje się obecnie metody impulsowe [3, 4] oraz metody z wykorzystaniem fali ciągłej (CW) [5,6].

Przydatność metod impulsowych ograniczona jest bardzo krótkim czasem relaksacji spin – spin T_2 dla większości rodników. Związane z tym znaczne poszerzenie szerokości linii rezonansowych powoduje nieprzydatność tych metod do obrazowania w technice EPR. Dodatkowym problemem jest skrócenie czasu relaksacji T_2 wynikające z racji obecności gradientu pola, który przy znacznych gradientach powoduje zanik sygnału indukcji swobodnej (FID) zachodzącym w czasie martwym spektrometru. Efekt ten utrudnia, a wręcz uniemożliwia wykonanie pomiaru.

Stosowanie natomiast metod opartych na technice fali ciągłej CW pozbawione jest podobnych ograniczeń. W standardowym obrazowaniu wykorzystuje się stały w czasie przemieszczający gradient pola magnetycznego. Po każdym pomiarze orientacja gradientu ulega obrotowi o stały kąt, zależny od ilości projekcji, przy czym kąt obrotu zmienia się w zakresie od 0° – 180° dla obrazowania 2D. Minimalny czas pomiaru jednej projekcji waha się w granicach 1–2 s, przy czym ze względu na niski stosunek sygnału do szumu S/N w obecności gradientu wymagana jest akumulacja sygnału, która w obrazowaniu in vivo wydłuża czas pomiaru nawet do 30 minut. Należy zaznaczyć, że uzyskany obraz pokazuje jedynie przestrzenne rozmieszczenie rodnika, nie daje żadnych informacji o otoczeniu, w jakim się on znajduje. Z uwagi na to, że metoda EPR jest znacznie czulsza na wykrycie zmian w lokalnym środowisku rodników, aniżeli metoda MRI (magnetic resonance imaging), obrazowanie metodą EPR jest potencjalnie bardziej użyteczne niż obrazowanie techniką MRI. Aby było możliwe uzyskanie informacji na temat otoczenia, w którym znajduje się rodnik, należy dla każdej projekcji uzyskać informację nie tylko o przestrzennym, ale również o widmowym rozkładzie. W tym celu stosowana jest dodatkowa dla każdej projekcji osobno technika obrazowania przestrzenno-widmowa (spectral – spatial) [7–11]. W praktyce oznacza to kilkukrotne wydłużenie czasu pomiaru przez wykonanie co najmniej kilku dodatkowych pomiarów dla każdej orientacji gradientu.

Sposobem pozwalającym na znaczne przyspieszenie wykonywania pomiarów jest wykorzystanie metody szybkiego przemieszczania pola magnetycznego RS (Rapid Scan) [12–17]. W metodzie tej nie stosuje się drugiej modulacji, a jedynie szybkie przemieszczanie pola magnetycznego (o częstotliwości 1–20 kHz), przy czym można stosować przemieszczanie sinusoidalne bądź trójkątne. Brak drugiej modulacji powoduje, że nie ma potrzeby stosowania detekcji fazowej, w efekcie otrzymuje się widmo absorpcyjne, a nie jego pierwszą pochodną. Wynikiem tego jest skrócenie czasu pomiaru jednej projekcji nawet do 50 pts. W praktyce ze względu na mały stosunek sygnału do szumu widmo należy akumulować. Mimo to omawiana technika RS z powodzeniem wypiera tradycyjnie stosowaną metodę fali ciągłej, ze względu na kilkukrotne skrócenie czasu pomiaru.

W ostatnim czasie wykorzystana została technika rotacyjnego gradientu do obrazowania z wykorzystaniem techniki RS [18], która w znacznym stopniu skraca czas pomiaru. W metodzie tej wykorzystuje się rotację gradientu w czasie przemieszczania pola magnetycznego, przy czym częstotliwość rotacji gradientu powinna być przynajmniej 4 razy większa od częstotliwości przemieszczania. To ograniczenie w praktyce powoduje używanie relatywnie niskich częstotliwości przemieszczania rzędu 1 kHz. Powyższych ograniczeń pozbawiona jest nowa metoda pomiaru rozkładu czasu relaksacji spin-siatka T, wykorzystująca pojedyncze widmo EPR w technice RS i proponowana w niniejszym rozwiązaniu.

Celem wynalazku jest urządzenie do stosowania tego sposobu, które wykorzystuje tradycyjną technikę EPR wraz ze zmodyfikowanymi komponentami stosowanymi w zakresie częstotliwości radiowych, umożliwiającymi detekcję kwadraturową przy zastosowaniu techniki Rapid-Scan (RS).

Istota układu według wynalazku polega na tym, że źródło sygnału o częstotliwości radiowej jest przyłączone do wejścia mostka, którego wyjście jest przyłączone do komputera, natomiast jego wejście/wyjście jest przyłączone do wejścia/wyjścia rezonatora, z kolei jedno z wyjść komputera jest przyłączone do generatora kształtu fali, który przyłączony jest do cewek skanujących, natomiast drugie wyjście komputera, przyłączone jest do zasilacza cewek stałego pola magnetycznego i cewek gradientowych.

Korzystnym jest, gdy do drugiego wejścia mostka jest jednokierunkowo przyłączony dodatkowy rezonator.

Układ według wynalazku umożliwia następujące działanie – po wizualnym ustaleniu się stosunku amplitud A_2/A_1 dwóch widm amplitudowych sygnałów EPR, których wykresy zostały zarejestrowane podczas skanowania próbki okresowo zmiennym polem magnetycznym o kształcie korzystnie sinusoidalnym lub trójkątnym, w obecności gradientu pola magnetycznego, w następujących warunkach przemiatania:

- szybkości przemiatania rejestrowanych sygnałów są jednakowe, natomiast kierunki przemiatania przeciwne: $|b_1| = |b_2|$, $sgn(b_1) = -sgn(b_2)$; lub
- szybkości przemiatania rejestrowanych sygnałów są różne, natomiast kierunki przemiatania przeciwne: $|b_1| \neq |b_2|$, $sgn(b_1) = -sgn(b_2)$; lub
- szybkości przemiatania rejestrowanych sygnałów są różne, natomiast kierunek przemiatania jest ten sam: $|b_1| \neq |b_2|$, $sgn(b_1) = sgn(b_2)$; wylicza się, na podstawie zmierzonych projekcji, obrazy czasów relaksacji podłużnej T_1 wg następującego wzoru:

$$S = \frac{A_2}{A_1} = x_1 \frac{B_0 + b_2 T_1}{B_0 \pm b_1 T_1}$$

gdzie B_0 – jest statycznym polem magnetycznym, b_1 – szybkością przemiatania w czasie rejestracji pierwszego sygnału, b_2 – szybkością przemiatania w czasie rejestracji drugiego sygnału zaś – współczynnikiem dopasowania częstotliwości źródła do częstotliwości rezonansowej rezonatora, przy czym współczynnik $x_1 = 1$, gdy częstotliwość sygnałów źródła jest równa częstotliwości rezonansowej rezonatora i pod warunkiem, że odstęp czasu między dwoma kolejnymi akwizycjami dwóch kolejnych sygnałów EPR jest większy lub równy $6 T_1$ oraz $x_1 \neq 1$, gdy te warunki nie są spełnione, po czym, na podstawie uzyskanych projekcji czasów relaksacji T_1 z różnych orientacji pola magnetycznego, rekonstruuje się obraz 1D lub 2D, lub 3D.

Możliwym jest też, że na podstawie uzyskanych projekcji czasów relaksacji T_1 z różnych orientacji pola magnetycznego, rekonstruuje się obraz 1D lub 2D, lub 3D.

W innym wariacie stosunek amplitud sygnałów EPR może być ustalony przy częstotliwości źródła sygnału o częstotliwości radiowej równej częstotliwości rezonansowej rezonatora.

Stosunek amplitud sygnałów EPR może być także ustalany przy częstotliwości źródła sygnału o częstotliwości radiowej różnej od częstotliwości rezonansowej rezonatora.

Sygnał EPR, określony jako sygnał absorpcji widma, może być uzyskiwany metodą RS EPR, także po dekonwolucji danych.

Sygnał EPR, określony jako sygnał dyspersji widma, może być uzyskiwany metodą RS EPR, także po dekonwolucji danych.

Przedstawione rozwiązanie eliminuje dotychczas stosowane techniki, oparte na czasochłonnym obrazowaniu przestrzenno-widmowym i ratującym gradientie. Układ pozwala jednoznacznie wyznaczyć parametry metabolizmu w badanym obiekcie biologicznym, w oparciu o fakt, że czasy relaksacji T_1 i T_2 zależą od stężenia tlenu w otoczeniu rodnika.

Wynalazek zostanie bliżej opisany na podstawie przykładu pokazanego na rysunku, na którym fig. 1 przedstawia wykresy magnetyzacji w równowadze oraz rzeczywistej, w drugim okresie przemiatania pola, fig. 2 – układ do realizacji w postaci blokowej, natomiast fig. 3 – odmianę układu z dwoma rezonatorami.

Badaną próbkę umieszcza się w polu magnetycznym, w skład którego wchodzi: stałe zewnętrzne pole magnetyczne, liniowo zmienne pole gradientowe, oraz skanujące pole magnetyczne o kształcie sinusoidalnym, bądź trójkątnym zmieniające się z okresem T . W czasie do $T/2$ pole skanu-

jące narasta, przez co narasta magnetyzacja próbki, i w określonym momencie, uwarunkowanym warunkiem rezonansu, rejestruje się pierwszy sygnał EPR. Po czasie $T/2$ pole skanujące maleje aż do czasu T . Magnetyzacja w tym okresie zmniejsza się i wtedy rejestruje się drugi sygnał EPR. Ze względu na procesy relaksacji spin – siatka, magnetyzacja podczas pierwszego przejścia przez warunek rezonansu różni się od tej, którą rejestruje się podczas drugiego przejścia. Na fig. 1 pokazano wykres magnetyzacji w równowadze (czarny przerywany) oraz rzeczywistej (czarny ciągły), jaką posiada próbka w przypadku, gdy częstotliwość przemiatania wynosiła 10 kHz, amplituda 50 G, a czas relaksacji T_1 3,4 μ s. Dla prostoty przebieg symulowano dla drugiego okresu przemiatania, a zaznaczono na nim również zmianę magnetyzacji w trakcie rezonansu. Magnetyzację w równowadze zmienia się zgodnie ze wzorem (1):

$$(1) M_0 = \begin{cases} M_0' + x \frac{2B_m}{T} \left(t - \frac{T}{4} \right) & 0 \leq t < \frac{T}{2} \\ M_0' + x \frac{2B_m}{T} \left(\frac{3T}{4} - t \right) & \frac{T}{2} \leq t < T \end{cases}$$

gdzie M_0 – jest magnetyzacją, jaką posiada próbka pod nieobecność pola przemiatającego, T – okresem przemiatania, x – współczynnikiem określającym magnetyzację na jednostkę pola magnetycznego, a B_m – amplitudą pola skanującego w gausach. Jeżeli szybkość zmian pola magnetycznego w warunkach rezonansu dla pierwszego sygnału wynosi b_1 , natomiast drugiego sygnału wynosi b_2 , to obliczenie stosunku amplitud sygnału drugiego do pierwszego pozwala na jednoznaczne określenie rozkładu czasu relaksacji spin – siatka w kierunku przyłożonego gradientu, zgodnie ze wzorem (2):

$$(2) S = \frac{A_2}{A_1} = x_1 \frac{B_0 + b_2 T_1}{B_0 \pm b_1 T_1}$$

gdzie B_0 – jest polem rezonansowym, b_1 – szybkością przemiatania w czasie rejestracji pierwszego sygnału, b_2 – szybkością przemiatania w czasie rejestracji drugiego sygnału, T_1 – czasem relaksacji spin – siatka, wartość dodatnia znaku – oznacza, że przemiatanie przy rejestracji sygnałów odbywa się w tym samym kierunku, natomiast ujemna wartość oznacza, że kierunki przemiatania są przeciwne, parametr $x_1 = 1$ dla częstotliwości źródła równej częstotliwości rezonansowej rezonatora wraz z próbką, oraz $x_1 \neq 1$ w sytuacji, gdy częstotliwości te są różne. Współczynnik S (wzór 2) zależy w prosty sposób od czasu relaksacji T_1 , który może być szybko wyznaczony z powyższego równania. Współczynnik S jest tym większy, im szybciej przemiatamy pole magnetyczne. Dokładne określenie czasu relaksacji T_1 wymaga, by okres przemiatania pola magnetycznego spełniał warunek $T \geq 16T_1$.

Próbkę umieszcza się w rezonatorze, który znajduje się w obszarze stałego zewnętrznego pola magnetycznego, oraz określonej orientacji gradientu pola magnetycznego. Po uruchomieniu generatora kształtu fali wytwarzającego w obszarze próbki zmienne pole magnetyczne możliwa staje się detekcja sygnału EPR, zachodząca w mostku, zadaniem którego jest rejestracja sygnału absorpcji jak i dyspersji. Rejestrowane widmo absorpcyjne jak i dyspersyjne EPR posiada oscylacje, które są wynikiem przechodzenia przez linię rezonansową w czasie porównywalnym, bądź krótszym od czasu T_2 . Aby uzyskać klasyczne widmo absorpcji i dyspersji, należy zastosować operację dekonwolucji danych. Procedura ta polega na znalezieniu funkcji wg wzoru (3):

$$(3) X(\omega) = \frac{RS(\omega)}{A(\omega)}$$

gdzie $RS(\omega)$ jest transformatą Fouriera widma RS , natomiast $A(\omega)$ jest czynnikiem filtrującym, który dla przemiatania trójkątnego wynosi $\exp(-i\omega)^2/2b$. Wykorzystując następnie odwrotną transformatę Fouriera widma $X(\omega)$ otrzymuje się klasyczną postać widma absorpcyjnego i dyspersyjnego.

Po znalezieniu w znany sposób sygnału elektronowego rezonansu paramagnetycznego następuje pomiar współczynnika S , a na jego podstawie czasu relaksacji T_1 (wzór 2) dla każdej wartości pola magnetycznego, w której zarejestrowano sygnał EPR; dla pozostałych obszarów próbki, w których nie ma sygnału EPR, współczynnik $S = 0$. Na tej podstawie otrzymuje się rozkład (projekcję) wartości

czasu relaksacji T_1 , po wykonaniu pojedynczego pomiaru widma. W następnym etapie procedura jest powtarzana dla innej orientacji gradientu pola magnetycznego, aż do zakończenia pomiarów. Z otrzymanych projekcji czasu T_1 , w znany sposób rekonstruuje się obraz jego rozkładu, co bezpośrednio przekłada się na informację o stężeniu tlenu w badanym obiekcie. Istotne jest, że współczynnik S może zostać zmierzony w różny sposób: z widma absorpcyjnego lub dyspersyjnego. Dodatkowo każde z widm może występować w dwojakiej formie: sygnału po, jak i przed dekonwolucją danych przedstawiającego sygnał przetworzony oraz klasycznie spotykany i z charakterystycznymi oscylacjami dla widm RS EPR. Znamienne jest, że wartość parametru S zmierzona z widm nie poddanych dekonwolucji danych jest dwukrotnie zawyżona, dlatego należy w takim przypadku powyższą wartość dwukrotnie pomniejszyć, aby otrzymać poprawną wartość czasu relaksacji spin – siatka. Wykorzystanie wszystkich wariantów powoduje, że możliwe jest uzyskanie czterech wartości parametru s (po dwa z widma absorpcyjnego i dyspersyjnego), dla każdej wartości pola magnetycznego, przez co stosunek sygnału do szumu zwiększa się o $\sqrt{2}$.

W układzie do realizacji sposobu według wynalazku źródło sygnału o częstotliwości radiowej 1 jest przyłączone do wejścia mostka 2, którego wyjście jest przyłączone do komputera 3 zawierającego interfejs wejścia/wyjścia, natomiast wejście/wyjście mostka 2 jest przyłączone do wejścia/wyjścia rezonatora 4. Z kolei jedno z wyjść z komputera 3 jest przyłączone do generatora kształtu fali 5, który przyłączony jest do cewek skanujących 6, natomiast drugie wyjście z komputera 3, jest przyłączone do zasilaczy 7 i 8 cewek stałego pola magnetycznego 9, a także do cewek gradientowych 10 (fig. 2).

Po umieszczeniu próbki w rezonatorze 4, znajdującym się pomiędzy nabiegunnikami elektromagnesu (9), uruchamia się generator kształtu fali 5, który za pomocą cewek 6 wytwarza zmienne pole magnetyczne o zadanym kształcie. Następnie ze źródła sygnału 1, za pośrednictwem mostka detekcji sygnału 2, sygnał o częstotliwości radiowej dostarcza się do rezonatora 4. Wysłany sygnał powraca do mostka detekcji sygnału 2, który przesyła wydzielony analogowy sygnał absorpcji i dyspersji do komputera 3, wyposażonego w kartę do digitalizacji danych. Na tym etapie dokonuje się znanych operacji przygotowawczych w celu znalezienia warunków rezonansu za pomocą standardowego miernika fali stojącej SWR (Standing Wave Ratio). Następnie, za pomocą cewek gradientowych 10, załącza się gradient pola magnetycznego, którego orientacja determinuje czas, w którym nastąpi rejestracja sygnału EPR od początku przemiatania. Komputer 3, oprócz detekcji sygnału, steruje również przebiegiem eksperymentu, w szczególności: generatorem kształtu fali 5 oraz zasilaczami cewek stałego pola magnetycznego 7 jak i gradientowego 8. Oprócz powyżej opisanej metody detekcji sygnału, można zastosować jej zmodyfikowaną formę w układzie pokazanym na fig. 3. Mostek detekcji sygnału 2 jest wyposażony w dodatkowe wejście, umożliwiające podłączenie drugiego rezonatora 4b. W takim przypadku próbkę umieszcza się w rezonatorze 4a, znajdującym się pomiędzy nabiegunnikami elektromagnesu (9), uruchamia się generator kształtu fali 5, który za pomocą cewek 6 wytwarza zmienne pole magnetyczne o zadanym kształcie. Następnie sygnał o częstotliwości radiowej dostarcza się do rezonatora 4a. W konsekwencji, sygnał powraca do mostka detekcji sygnału 2 zarówno z rezonatora 4a, jak również z rezonatora 4b. W takim przypadku analogowy sygnał absorpcji i dyspersji przesyłany jest do komputera 3 z mostka 2 – przy stosowaniu rezonatora 4a lub 4b. Na tym etapie dokonuje się znanych operacji przygotowawczych w celu znalezienia warunków rezonansu za pomocą standardowego miernika fali stojącej SWR (Standing Wave Ratio) w obu rezonatorach 4a i 4b. Następnie, za pomocą cewek 10, załącza się gradient pola magnetycznego, którego orientacja determinuje czas, w którym nastąpi rejestracja sygnału EPR, od początku przemiatania.

Obliczenie stosunku amplitud A_D/A_G (wzór 2) dwóch sygnałów EPR zarejestrowanych w obecności gradientu pola magnetycznego bezpośrednio z widma RS, bądź po dokonaniu dekonwolucji pozwala na wyznaczenie projekcji czasu relaksacji T_1 badanej próbki. Do zrekonstruowania obrazu 2D stężenia tlenu powinno się wykonać nie mniej niż 18 projekcji, czyli widm zarejestrowanych przy stałej wartości gradientu, jednakże różnej jego orientacji, co przy częstotliwości przemiatania 15 kHz wynosi minimalnie 67 μ s na każdą z nich. Ze względów praktycznych powinno się stosować akumulację sygnału, jednak nawet z jej użyciem czas ten oscyluje w granicach 7 ms. Całkowity czas pomiaru wszystkich projekcji przy specjalistycznych cewkach gradientowych powinien wynieść 0,25. Dla uzyskania pełnego obrazu 3D, czas ten mieści się w granicach 2 s. Wynik ten wskazuje, że opisana technika jest najszybszą znaną metodą obrazowania EPR, przy czym należy nadmienić, że istotna część czasu pomiaru poświęcona jest na reorientację gradientu pola, a nie na sam pomiar. Stosując mniejsze gradienty czas ten może ulec znacznemu skróceniu przyspieszając pomiar. Dzięki tak krótkim czasom pomiaru możliwe staje się połączenie poszczególnych obrazów w ciąg klatek przedstawiających w czasie rzeczywistym

zmiany stężenia tlenu w wybranej tkance, co niebagatelnie rozszerzy naszą wiedzę o procesach zachodzących, chociażby w trakcie terapii radiacyjnej w onkologii. Zdolność rozdzielcza uzyskiwanych obrazów zależy od przyłożonego gradientu, oraz częstotliwości próbkowania. Stosując specjalne techniki filtracji rozdzielczość otrzymywanych obrazów może być rzędu 0,5 mm, co wystarcza do precyzyjnych pomiarów.

Zastrzeżenia patentowe

1. Układ do lokalizacji zmian nowotworowych i miażdżycowych metodą obrazowania elektronowego rezonansu paramagnetycznego EPRI, zawierający źródło sygnału o częstotliwości radiowej, co najmniej jeden rezonator, mostek, cewki pola skanującego, zewnętrznego i gradientowego wraz z zasilaczami, oraz układ detekcyjny i sterujący, **znamienny tym**, że źródło sygnału (1) jest przyłączone do wejścia mostka detekcji sygnału (2), przy czym do wejścia/wyjścia mostka detekcji sygnału (2) jest dwukierunkowo przyłączony rezonator (4, 4a), natomiast wyjście mostka detekcji sygnału (2) jest przyłączone do komputera (3) zawierającego interfejs wejścia/wyjścia, w którym jedno z wyjść komputera (3) jest przyłączone do generatora kształtu fali (5), który przyłączony jest do cewek skanujących (6), natomiast drugie wyjście komputera (3) jest przyłączone do zasilaczy (2) i (8) cewek (9) stałego pola magnetycznego oraz cewek gradientowych (10).
2. Układ według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do drugiego wejścia mostka (2) jest jednokierunkowo przyłączony dodatkowy rezonator (4b).

Rysunki

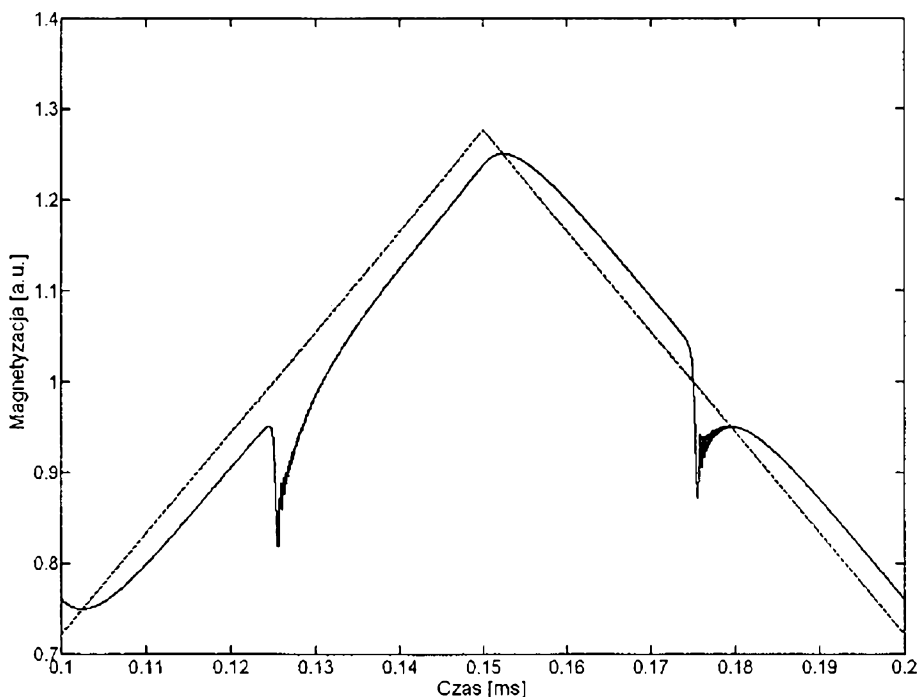


Fig. 1

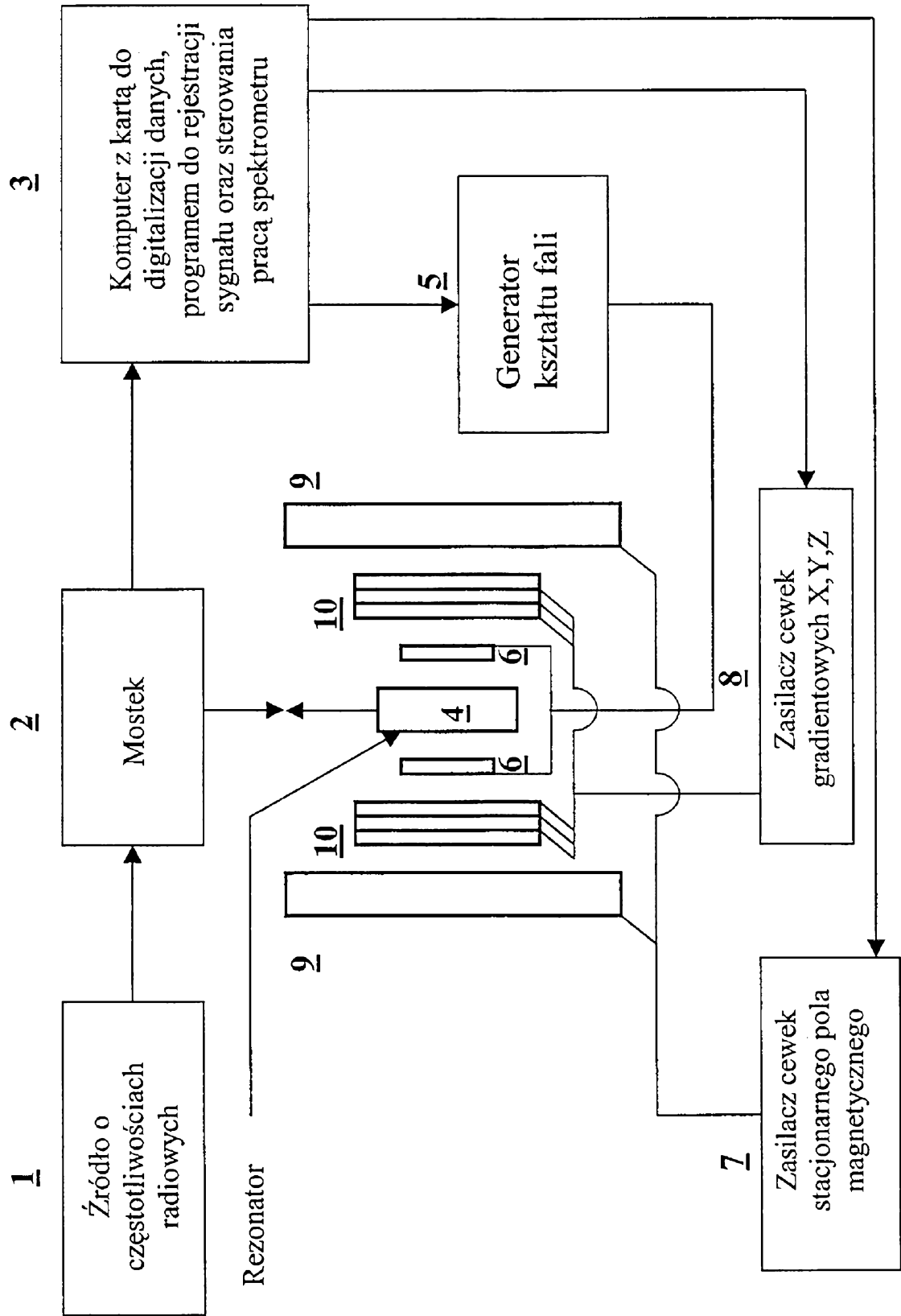
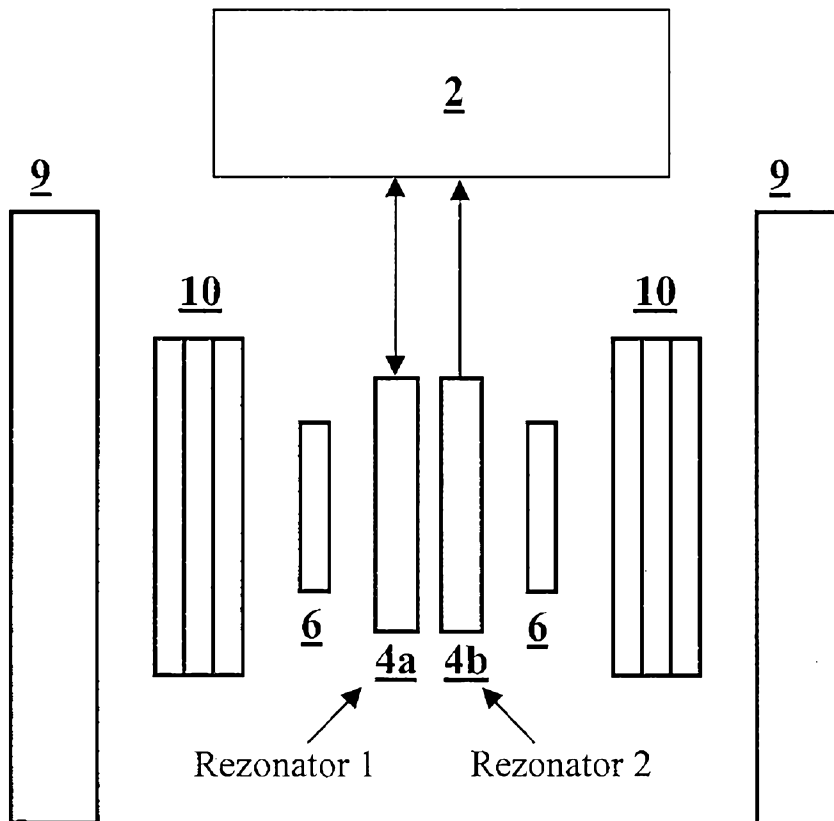


Fig. 2

**Fig.3**