

MATEMATICKO-FYZIKÁLNÍ FAKULTA Univerzita Karlova

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Yulia Bobrova

Relaxační časy jader fluoru v chelátech s lanthanoidy

Katedra fyziky nízkých teplot

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Václav Římal

Studijní program: Fyzika

Studijní obor: Aplikovaná Fyzika

Praha 2017

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu bakalářské práce Mgr. Vaclavu Řimalovi za jeho pomoc při vypracování teto práce, za vstřícný trpělivý přístup a cennou diskuzi nad interpretací získaných výsledků. Děkuji také Mgr. Vítu Herynkovi, Ph.D. za odborné konzultace a za pomoc s měřením na aparaturách ZRIR IKEM. Poděkování si ale zaslouží i všichni ti ostatní, jenž mě při psáni této práce podporovali.

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorského zákona v platném znění, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona.

V dne

podpis

Název práce: Relaxační časy jader fluoru v chelátech s lanthanoidy

Autor:Yulia Bobrova

Katedra / Ústav: Kateda fyziky nízkých teplot

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Václav Římal, Katedra fyziky nízkých teplot

Abstrakt: Kontrastní látky s fluorem pro zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) mají díky nízkému přirozenému zastoupení fluoru v lidském těle a vhodným magnetickým vlastnostem jader ¹⁹F značný potenciál. Potřebné urychlení relaxací lze provést pomoci paramagnetických sloučenin. Pulzními metodami spektroskopie jaderné magnetické rezonance byly v rámci této práce změřeny podélné a příčné relaxační časy jader ¹⁹F v chelátu s různými paramagnetickými lanthanoidy (Ce, Yb,Tm, Dy, Ho) v magnetických polích 4,7 T a 11,7 T. Výsledky jsou porovnány s hodnotami vypočtenými užitím Bloch-Redfield-Wangsness teorie. Zatímco Ho, Tm a Dy zkracují relaxační doby na jednotky milisekund, což je pro využití v MRI příliš krátký čas, relaxační doby Ce a Yb dosahují přibližně 100 ms. To lze považovat za optimální v MRI. Výsledky práce mohou sloužit k hledání vhodných fluorových kontrastních látek a k optimalizaci měřicích sekvencí v navazujících výzkumech, potažmo v klinickém využití.

Klíčová slova: jaderná magnetická rezonance, MR zobrazování, fluor, cheláty, lanthanoidy

Title: Fluorine nuclear relaxation times in chelates with lanthanides

Author: Yulia Bobrova

Department: Department of Low-Temperature Physics

Supervisor: Mgr. Václav Římal, Department of Low-Temperature Physics

Abstract: Contrast agents containing fluorine have great prospects for magnetic resonance imaging in medicine. Low representation of fluorine in human body and the suitable magnetic properties of its nucleus ¹⁹F, provide great sensitivity. The slow relaxation of ¹⁹F, can be shortened by using paramagnetic complexes.In this thesis, transversal and longitudinal ¹⁹F relaxation times of chelates with different paramagnetic lanthanides (Ce, Yb,Tm, Dy, Ho) were measured in two different magnetic fields: 4,7 and 11,7 T. Their values meet the expected assumptions. Furthermore, the values are compared with Bloch–Redfield–Wangsness theory.While Ho, Tm, and Dy reduce fluorine nuclear relaxation times to milliseconds, which is too short for MRI, relaxation rates of Ce a Yb reach approximately 100ms. Such relaxation rates can be considered as optimal for imaging methods. On the basis of our results it is possible to find suitable candidates for fluorine contrast media and optimize the measurement sequence settings in further research or in clinical use.

Keywords : nuclear magnetic resonance, MR imaging, fluorine, chelates, lanthanides

OBSAH

1.	Úvod	1 -
2.	Teoretická část	3 -
4	2.1 Jev NMR	3 -
4	2.2 Základní interakce	7 -
	2.2.1 Přímá dipól-dipólová interakce	7 -
	2.2.2 Chemicky posuv	7 -
	2.2.3 Paramagnetické látky	8 -
	2.2.4 Paramagnetické relaxace	8 -
2	2.3 Základní Pulzní metody	9 -
	2.3.1 Signál volné precese (free induction decay, FID)	9 -
	2.3.2 Spinove echo (SE)	9 -
	2.3.3 Gradienty	9 -
	2.3.4 Gradientní echo(GE)	9 -
	2.3.5 Inverzion Recovery (IR) a saturation recovery (SR)	10 -
	2.3.6 CPMG	10 -
2	2.4 MRI zobrazování a kontrastní látky	10 -
	2.4.1 MRI zobrazování	10 -
	2.4.3 Kontrastni latky	12 -
3.	Průběh měřeni	13 -
	3.1 Příprava vzorku	13 -
	3.2 Popis spektrometrů	14 -
	3.2.1 ZRIR IKEM	14 -
	3.2.2 FRIR MFF	14 -
	3.3 Průběh měření v IKEMu	14 -
	3.3.2 T ₁	16 -
	3.3.3 T ₂	17 -

3	3.4 Měřeni na KFNT MFF	- 17 -
3	3.5 Určení relaxačních dob	- 18 -
4.	Výsledky	- 19 -
4	4.1 IKEM 4,7 T	- 19 -
	4.1.1 T ₁	- 19 -
	4.1.2 T ₂	- 23 -
4	1.2Měření na MFF UK	- 25 -
	4.2.1 T ₁	- 26 -
	4.2.2 T ₂	- 28 -
	Výsledky	- 31 -
5.	Diskuze	- 32 -
6.	Závěr	- 34 -
7.	Seznam použite literatury	- 35 -
8.	Seznam obrazku	- 36 -
9.	Seznam tabulek	- 37 -
10.	Seznam zkratek	- 38 -

1. Úvod

Jev nukleární magnetické rezonance (NMR) byl původně využíván k určení magnetického momentu jader, později se tato metoda uplatnila v analytické chemii pro strukturní a chemickou analýzu. Koncem 70. let 20. století se tento jev se začal využívat v medicíně jako MR zobrazovací metoda i jako MR spektroskopie.

Za posledních 20 let se MRI zobrazování stalo jednou z nejdůležitějších diagnostických metod v klinické praxi. Největší výhodou MRI vyšetření, v porovnání s ostatními vyšetřovacími metodami, je její bezpečnost a neinvazivnost. MRI přístroje jsou úspěšně používané pro medicinské a vědecké účely. Objev MRI kontrastních látek na základě paramagnetických komplexů výrazně zlepšil kvalitu informací, které můžeme dostat z medicínských MRI skenů tím, že zvýrazňuje určité oblasti nebo tkáně v lidském těle. Nedostatkem stále zůstává to, že u standardně používaných jader ¹H může být docela podobná koncentrace a relaxační míra protonu v některých tkaních. Bylo objeveno, že standardní MRI techniky se dají přeladit z měření jader ¹H na ¹⁹F, která mají podobné magnetické vlastnosti. Výhodou fluorových kontrastních látek je, že původ detekovaného signálu v MR obraze je jednoznačný, protože se fluor v živých organismech prakticky nevyskytuje. To stimulovalo rozvoj hledání fluorových látek, vhodných pro detekce in vivo. Lze je využít například pro zobrazení cévního zásobení, porušení hematoencefalické bariéry nebo ke značení transplantovaných buněk tak, aby je bylo možné monitorovat pomocí MRI. Citlivost je klíčová pro ¹⁹F NMR spektroskopii a MRI. Očividnou strategií vedoucí ke zlepšení citlivosti je zvýšení lokální koncentrace vzorku. Alternativně můžeme relaxaci výrazně urychlit vložením paramagnetického centra. Toho lze dosáhnout např. pomocí chelátů s lanthanoidy obsahujícími fluorované methylové skupiny. Pote lze zkrátit opakovací čas mezi jednotlivými akvizicemi signálu.

Bakalářská práce byla vypracována ve spolupráci Katedry fyziky nízkých teplot Matematicko-fyzikální fakulty Univerzity Karlovy (KFNT MFF UK) s Pracovištěm radiodiagnostiky a intervenční radiologie (ZRIR) Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM).

Cílem této práce je seznámit se s principy jaderné magnetické rezonance (NMR), zobrazování pomocí magnetické rezonance (MRI) a vlivu paramagnetických částic na relaxační rychlosti a osvojit si základy obsluhy tomografu pro MRI na ZRIR IKEM a NMR spektrometru v laboratoři KFNT MFF. Hlavním cílem této práce je proměření relaxačních časů fluoru kovalentně vázaného na cheláty s lanthanoidy. Experimenty probíhaly na KFNT MFF UK a na ZRIR IKEM. Relaxační doby ¹⁹F byly změřeny pro pět různých chelatovaných lanthanoidů ve dvou různých magnetických polích dostupných na těchto pracovištích.

Text práce je rozdělen do 5 hlavních částí. Teoretická část je věnována základům NMR a MR zobrazovaní, pulzním sekvencím a metodám měření. Rovněž je zde popsán NMR v přítomnosti paramagnetických látek s důrazem na vliv elektronového magnetického momentu na jaderné relaxace. V experimentální části jsou popsány použité vzorky a jejich vlastnosti, všechny provedené experimenty a postupy vyhodnocování naměřených dat. Naměřené hodnoty a spektra jsou uvedeny v kapitole Výsledky měření, porovnany s BRW modelem v Diskuze a uvedeny v závěru.

2. Teoretická část

2.1 JEV NMR

Jádro má vlastní celkový moment hybnosti *I*, nazývaný také jaderný spin. Velikost jaderného spinu je

$$|I| = \hbar \sqrt{l(l+1)},\tag{1}$$

kde *l* je spinové číslo, které nabývá hodnot $0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}$... Všechna jádra s lichými hmotnostními čísly, a také jádra s lichým počtem protonů i neutronů, mají nenulový spin. V prvním případě *l* nabývá poločíselných hodnot, ve druhém celočíselných.

Z hlediska praktického využití je důležité spinové číslo ½, které mají například následující jádra: ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P, ¹⁵N. Jádra ²H a ¹⁴N mají l = 1. Jádra ¹¹B, ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br a ⁸¹Br mají spinové číslo $\frac{3}{2}$.

Magnetický moment jádra μ je přímo úměrný spinu $\mu = \gamma I$. Koeficient úměrnosti γ se nazývá gyromagnetický poměr, který je charakteristický pro každý typ izotopu.

Moment hybnosti a magnetický moment jsou kvantovány. Vlastní hodnoty projekce momentu hybnosti I_z do osy <u>z</u> jsou

$$I_z = \hbar m_l \tag{2}$$

kde \hbar je redukovaná Planckova konstanta a m_l je magnetické kvantové číslo, které může nabývat hodnot $l, l-1, \ldots, -l$. Například pro $l = \frac{1}{2}$ jsou možné dva spinové stavy $(+\frac{1}{2} \text{ a } -\frac{1}{2})$, pro l = 1 jsou to tři stavy (-1, 0, +1) a pro $l = \frac{3}{2}$ čtyři stavy $(-\frac{3}{2}, -\frac{1}{2}, +\frac{1}{2}, +\frac{3}{2})$.

Průmět magnetického momentu na osu z je opět určen magnetickým kvantovým číslem jaderného spinu:

$$\mu_z = \gamma \hbar m_l \tag{3}$$

Bez vnějšího magnetického pole jsou degenerovány energetické hladiny různých spinových stavů. Když dáme jádro do vnějšího magnetického pole B_z , degenerace

energetických hladin nenastává (jádra s magnetickými momenty s kladným a záporným směrem mají vůči B_o rozdílnou energii), což nazýváme Zeemanův efekt.

Přechod mezi těmito hladinami, založený na pohlcení elektromagnetického záření jádry vzorku v magnetickém poli, je fyzickým základem spektroskopie NMR. Jelikož se energie magnetického dipólu rovná $\mu_z B_0$, je rozdíl energií mezi dvěma sousedními stavy popsán rovnicí

$$\Delta E = \gamma B_0 \hbar = h \nu_0 \tag{4}$$

kde B_0 je magnetická indukce vnějšího magnetického pole, v_0 rezonanční frekvence.

Výše bylo bráno v úvahu jednotlivé jádro. Makroskopické zkoumání vzorků (seskupení o velkém počtu jader) bude probráno v následujících řádcích.

Důsledkem rovnovážného rozdělení jader je makroskopická rovnovážná magnetizace M_0 , která je součtem jednotlivých magnetických momentů jader. Její směr je totožný se směrem magnetické indukce B_0 .

Na jadernou magnetizaci ve vnějším poli B_0 působí moment síly $M \times B_0$, který vyvolává precesi jaderné magnetizace kolem vektoru magnetické indukce. Ta se nazývá Larmorova precese a její úhlová rychlost je dána vztahem

$$\omega_0 = -\gamma B_0 \tag{5}$$

Následně prozkoumáme vliv dalšího magnetického pole B_I . Při rezonanci, kdy rotuje v rovině xy s úhlovou rychlostí rovnou velikosti Larmonovy frekvence, dochází k otáčivému pohybu magnetického momentu jader kolem osy definované polem B_1 .

Tím se vychyluje celková jaderná magnetizace M_z rovnovážné polohy podél osy z. Úhel vychýlení závisí na době, po kterou aplikujeme pole **B**₁. Výsledkem je příčná složka magnetizace, která preceduje kolem osy z a která může být registrována pomocí cívky. Jakmile se jaderné momenty netočí jen v jedné fázi, klesá velikost příčné složky magnetizace a tím i odezva měřená cívkou. Postupně se také navrací podélná složka magnetizace do své rovnovážné hodnoty.

Kvantitativní matematický popis výše uvedeného modelu byl rozvinut Felixem Blochem. Výsledkem jsou tzv. Blochovy rovnice [2]

$$\frac{dm_z}{dt} = \gamma [\mathbf{M} \times \mathbf{B}]_z + \frac{m_0 - m_z}{T_1}$$
(6)

$$\frac{dm_y}{dt} = \gamma [\mathbf{M} \times \mathbf{B}]_y - \frac{m_y}{T_2}$$
(7)

$$\frac{dm_x}{dt} = \gamma [\mathbf{M} \times \mathbf{B}]_x - \frac{m_x}{T_2}$$
(8)

Blochovy rovnice popisují časový vývoj jaderné magnetizace v přítomnosti magnetického pole *B* a ukazuji relaxační charakter návratu do rovnováhy.

Rovnice 6 popisuje časovou závislost longitudinální/podélné složky magnetizačního vektoru. Rovnice předpokládá, že složka magnetizace podél \mathbf{B}_0 bude exponenciálně relaxovat k rovnovážné hodnotě M_0 . Průběh relaxace je znázorněn na obrázku 2.1. Časová konstanta tohoto procesu se nazývá spin-mřížková anebo podélná relaxace času a značí se T_1 . Řešení Blochovy rovnice pro M_z po počátečním otočení magnetizace 180° pulzem můžeme napsat jako



Obrázek 2.1: Průběh relaxace podélné složky magnetizace.[2]

Vzorce 7 a 8 popisují pohyb příčných složek vektoru magnetizace. První část výrazu koresponduje ke koherentnímu pohybu \mathbf{M} v rotující ploše. Druhá část reprezentuje pojem transverzální anebo příčné relaxace, popisující exponenciální pokles xy složky magnetizace k rovnovážné nulové hodnotě. Její časová konstanta se nazývá podélná (spin-spinová) relaxační doba T₂.

Vývoj příčných složek magnetizačního vektoru po 90° pulzu můžeme popsat následující rovnicí:

$$M_{\perp} = M_0 \exp\left(-\frac{\tau}{T^2}\right) \tag{10}$$

Pokles příčné magnetizace je nakreslen na obrázku 2.2. Fourierova transformace exponenciálního poklesu je centrovaná Lorentzova křivka na nulové hodnotě frekvence s šířkou v polovině výšky v hertzech rovnou $\Delta v = 1/\pi T_2$ (viz obr č. 2.3). Tento vzorec je platný jenom v případě homogenního pole. Ovšem v reálném případě zavádíme T_2^* , která se rovná $1/\pi\Delta v$, kde Δv je pološířka spektra.





Obrázek 2.2: Průběh relaxace příčné složky magnetizace[2]

Obrázek 2.3: Lorenzova křivka

Důvod uvažování dvou odlišných relaxačních dob je, že návrat do rovnovážného stavu je fyzicky odlišný proces pro příčnou a podélnou složku magnetizaci. Podélná složka mění energie systému spinů a toto zahrnuje výměnu energií mezi spiny a jinými stupni volnosti v okolním prostředí. Příčná relaxace, na druhou stanu, zahrnuje ztrátu fázové koherence v pohybu jednotlivých spinu.

Příčiny relaxací leží ve fluktuacích lokálního pole, které se nachází v místě jádra. To je způsobeno interakcemi s elektrony a ostatními jádry. [3]

2.2 ZÁKLADNÍ INTERAKCE

Zde uvádíme jen ty interakce, které se uplatňují v našich měřeních. Nepřímá dipóldipólová a kvadrupolární interakce proto nejsou součástí tohoto textu.

2.2.1 PŘÍMÁ DIPÓL-DIPÓLOVÁ INTERAKCE

Každý spin produkuje magnetické pole B_{dip} a každý další spin na něj reaguje, tato reakce je vzájemná. $B_{lok} = B_0 + B_{dip}$, (11) kde B_{lok} je výsledné celkový relaxační pole.

Přímá dipól-dipólová interakce mezi jaderními spiny působí v prostoru bez započtení vlivu elektronů. Její vliv na NMR je závislý na vzdálenosti mezi dipóly a orientaci vektoru spojnice vůči vnějšímu magnetickému poli B₀. Tato interakce závisí na známých fyzikálních konstantách a geometrii molekuly, proto je často využívána pro studium struktury. V případě kapalných roztoků směřuje výsledná střední interakce k nule vlivem molekulárního rotačního pohybu, tudíž se neprojevuje jako posuv ani štěpení spektrální čáry. Ovlivňuje však pravděpodobnosti přechodů mezi energetickými hladinami jader a jejich relaxační doby. [4]

2.2.2 CHEMICKY POSUV

Gyromagneticky poměr je konstantní pro každé jádro a v případě izolovaných jader by byl pozorován jen 1 signál v NMR spektru. Ovšem v reálnem případě působí na protony v molekulách navíc k externímu poli **B**o elektromagnetické pole molekuly. Lokální hodnota pole B_{eff} je určena interakcí vnějšího magnetického pole Bo a jader s vlastním elektronovým obalem, popřípadě s okolními atomy. Závisí na rozloženi el. hustoty v okolí jádra. Projevuje se tzv. diamagnetické stíněni, které můžeme definovat jako

$$B_{eff} = B_0 + \delta B_0 = B_0 (1 + \delta)$$
(12)

kde δ je konstanta chemického posunu a B₀ je velikost vnějšiho magnetickeho pole. Toto mění i polohu čáry ve spektru: výsledný signál protonu se záporným posunem je proto pozorován na nižší frekvenci v porovnaní se signálem izolovaného jádra. [3]

2.2.3 PARAMAGNETICKÉ LÁTKY

Paramagnetické systémy jsou materiály s kladnou magnetickou susceptibilitou asociovanou s nespárovanými elektrony. Do určité míry spiny nespárovaných elektronů se chovají stejným způsobem jako spiny jader. Rozdíly a hluboký vliv spinu nespárovaných elektronů v NMR spektru jsou zaprvé příbuzné k velké hodnotě elektronových magnetických momentů, které jsou o několik řadu větší než protonové. Zadruhé musíme uvažovat silné spojeni spinu elektronu s ostatními stupni volnosti a delokalizovanou vlnovou funkci.

Paramagnetické látky ovlivňuji NMR spektra roztoku mnoha způsoby. Nejvyšší zájem pro nás představuje zesílení relaxace jádra. Paramagnetické zesílení relaxace je způsobeno náhodnou variací interakcí mezi elektronovým a jaderným spinem, což ovlivňuje jak příčnou tak i podélnou relaxaci. Dalším paramagnetickým efektem je posun NMR signálu způsobeny tím, že příslušná interakci mezí elektronovým a jaderným spinem má nenulový průměr. Spektra, která naměříme při zkoumaní paramagnetických látek majících široké NMR linie a výrazný rozptyl chemických posuvů. Důvodem je interakce spinu nespárovaného elektronu paramagnetického systému s jaderným spinem. Celkový chemický posun v paramagnetikách je sumou diamagnetického a paramagnetického příspěvku $\delta_{tot} = \delta_{dia} + \delta_{para}$. [3,5]

2.2.4 PARAMAGNETICKÉ RELAXACE

Vliv paramagnetického centra na jaderné relaxace lze popsat pomoci například SBM (Solomon-Bloembergen-Morgan) teorie, což však v mnoha případech nedostačuje, neboť nezahrnuje všechny aspekty interakce mezi nespárovanými elektrony a jádry. [6]

BRW (Bloch-Redfield-Wangsness) model vysvětluje podrobněji relaxační mechanizmy, které značně přispívají k celkové relaxaci. Ve zkoumaných vzorcích se uplatňují elektron-jaderná, dipól-dipólová a Curieova relaxace: [7]

$$(T_1)^{-1} = \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{\gamma_F^2 \mu_{eff}^2}{r^6} \left(\frac{7\tau_{R+e}}{1+\omega_e^2 \tau_{R+e}^2} + \frac{3\tau_{R+e}}{1+\omega_F^2 \tau_{R+e}^2}\right) + \frac{2}{5} \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{\omega_F^2 \mu_{eff}^2}{(3kT)^2 r^6} \frac{3\tau_R}{1+\omega_F^2 \tau_R^2}, \tag{13}$$

$$(T_2)^{-1} = \frac{1}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{\gamma_F^2 \mu_{eff}^2}{r^6} \left(4\tau_{R+e} + \frac{3\tau_{R+e}}{1+\omega_e^2 \tau_{R+e}^2} + \frac{13\tau_{R+e}}{1+\omega_F^2 \tau_{R+e}^2} \right) + \frac{1}{5} \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)^2 \frac{\omega_F^2 \mu_{eff}^2}{(3kT)^2 r^6} \left(4\tau_R + \frac{3\tau_R}{1+\omega_F^2 \tau_R^2} \right)$$
(14)

kde *k* je Boltzmannova konstanta, *T* je teplota zkoumaného vzorku, μ_0 je permeabilita vakua, μ_{eff} je elektronový magnetický moment, γ_F je gyromagnetický poměr pro jádra fluoru, *r* je vzdálenost mezi paramagnetickým centrem a jádrem, ω_F a ω_e jsou jaderná a elektronová Larmonova frekvence, τ_R je rotační korelační čas, $\tau_{R+e} = (\tau_R^{-1} + T_{1e}^{-1})$,kde T_{1e} je elektronová relaxace. [5]

2.3 ZÁKLADNÍ PULZNÍ METODY

TR repetiční čas: Většina měřicích sekvencí je založena na opakované aplikaci radiofrekvenčních pulzů. Repetičním časem nazýváme dobu mezi dvěma excitačními pulzy.

TE echo čas je doba mezi středem 90° excitačniho pulzu do středu echa.

2.3.1 SIGNÁL VOLNÉ PRECESE (FREE INDUCTION DECAY, FID)

Po skončeni 90°pulzu, který sklopí podélnou relaxaci na příčnou, dochází k Larmorově precesi. To je signál volné precese anebo FID (Free Induction Decay) signál. [6]

2.3.2 Spinove echo (SE)

Sekvence spinového echa SE je složena z 90° excitačního pulzu, který je následován po čase TE/2 180° refokusačním pulzem, způsobujícím vznik echa v čase TE. [6]

2.3.3 GRADIENTY

Důležitou vlastností je rovnoběžnost se základním magnetickým polem. Magnetická indukce ideálního gradientního pole se v prostoru mění lineárně. V MR tomografii se využívají gradientní magnetická pole, která generují změnu magnetické indukce ve směru osy x (gradientní magnetické pole G_x), ve směru osy y (gradientní magnetické pole G_y) a ve směru osy z (gradientní magnetické pole G_z). Gradientní pole je v porovnání s vnějším magnetickým polem B₀ slabé.[7]

2.3.4 GRADIENTNÍ ECHO(GE)

Místo 180° excitačního pulzu používaného při měření spinového echa se použije gradientový pulz –g následovaný gradientovým pulzem +g opačné polarity.

Po excitačním pulzu FID zaniká působením spin-spinové relaxace a lokálních nehomogenit magnetického pole B_0 (T_2^* relaxace). Rozfázovaní spinu je urychleno řízenou nehomogenitou způsobenou gradientním magnetickým polem –g. Signál FID proto rychle zaniká. Po přepnutí polarity gradientního magnetického pole +g dochází k opětovnému sfázování spinu a v čase TE dosahuje signál maxima v podobě gradientního echa (GE).[7]

2.3.5 INVERZION RECOVERY (IR) A SATURATION RECOVERY (SR)

Na měření T1 relaxace musí být vytvořena nerovnovážná podélná magnetizace. V případě IR toho docílíme aplikací 180°pulzu, který sklopí magnetizaci do –z. V případě SR je místo toho dosazeno M=0, například 90° pulzem následovaným gradientem magnetického pole.

Velikost složky magnetizace po času τ je změřena pomocí 90° pulzu. Měníme-li rozestup mezi pulzy τ , naměříme závislost M(τ) fitováním dat vztahem M_z(τ)=A+Bexp(- τ /T₁), což je zobecněná rovnice 9.

2.3.6 CPMG

Jedna z nejznámějších dnešních metod pro měřeni T_2 je Carr-Purcell-Meiboom-Gill nebo CPMG sekvence, nazvaná podle iniciálů autorů, kteří navrhli tuto modifikaci základního SE experimentu.

CPMG využívá 90° pulz, který následuje řada 180° pulzů s rozestupem 2 τ . První sklopí magnetizaci na rovinu xy a každý další vede k překlopení jednotlivých magnetických momentů na osu y a jejich refokusaci podél x. Závislost klesáni amplitud spinových ech je stejná jako závislost T₂ (rovnice 10).[3]

2.4 MRI ZOBRAZOVÁNÍ A KONTRASTNÍ LÁTKY

2.4.1 MRI ZOBRAZOVÁNÍ

MRI neboli MR zobrazování je metoda používající k prostorovému zobrazování předmětů NMR. Pro zobrazení spinové hustoty je třeba v měřící posloupnosti vykonat dvě základní operace – výběr vrstvy v jednom směru a kódování zbývajících prostorových

souřadnic. K tomu se používají gradientní magnetická pole. Sečtením základního magnetického pole s gradientním polem vznikne magnetické pole, jehož indukce je lineární funkcí prostorových souřadnic. Larmorova frekvence je proto také lineární funkcí prostorových souřadnic, což je nutnou podmínkou rekonstrukce MR obrazu. [7]

Výběr vrstvy

Gradientní magnetické pole $G_z = g_z z$ způsobí lineární změnu rezonančních frekvencí ve směru osy z. Pokud je spinový systém excitován impulzem B_1 o frekvenční šířce Δf , rezonanční podmínky budou splňovat spiny s precesní frekvencí z intervalu $f_r \pm \frac{\Delta f}{2}$, kde f_r je rezonanční frekvence, což odpovídá vrstvě $z_r \pm \frac{\Delta z}{2}$. Tloušťka excitované vrstvy na gradientu g_z a šířce frekvenčního pásma Δf :

$$\Delta z = \frac{2\pi}{\gamma} \frac{\Delta f}{g_z}.$$
(15)

Fázové kódování

Po ukončení excitace vrstvy dochází k rozfázování spinového systému prostřednictvím spin-spinové relaxace a v důsledku nehomogenit magnetického pole B_0 . Pokud za těchto podmínek necháme působit gradientní magnetické pole $G_y = g_y y$, spiny začnou vykonávat precesní pohyb s frekvencemi lineárně závisejícími na souřadnici y. Po vypnutí gradientního magnetického pole G_y se precesní frekvence vrátí na původní hodnotu. Fázové rozdíly způsobené okamžitou polohou spinů v čase vypnutí gradientu se ale zachovají, fáze spinů tedy bude kromě přirozených relaxačních procesů záviset i na souřadnici y.

Frekvenční kódování

Frekvenci určující gradient se skládá ze dvou impulsů: první, aplikovaný těsně po gradient určující fázi, způsobí rozfázování a druhý impulz ji kompenzuje. V době druhého impulsu frekvenčního kódování naměříme echo. Tyto impulsy jsou aplikované v směru osy x. [7]



Obrázek 2.4: Základní pulzní sekvence MRI

2.4.3 Kontrastni latky

Kontrastní látky jsou důležité diagnostické nástroje užívané v kolem 30 % klinických MRI vyšetřeních. Kontrastní reagent se dostává do nějaké oblasti anebo tkáně v lidském těle, protony vody v této oblasti poznávají paramagnetické zvýšení elektronové relaxace, což může být lehce detekováno zobrazovací sekvencí. Nedostatkem stále zůstává to, že u protonu kontrastní látky může byt docela podobná koncentrace a relaxační míra jak u protonu v některých tkáních. Výhodou fluorových kontrastních látek je, že původ detekovaného signálu v MR obraze je jednoznačný, protože se fluor v živých organismech prakticky nevyskytuje. [5]

3. Průběh měřeni

3.1 PŘÍPRAVA VZORKU



Obrázek 3.1: 1,4,7,10-tetrakis[methyl(2,2,2-trifluorethyl) fosfinová kyselina], zkratka DOTP-TFE s chelátovaným lanthanoidem uprostřed. Na každé molekule je vázáno 12 atomů fluoru, takže i při malých koncentracích dostáváme větší signál.

Pro měření byly použity vodné roztoky chelátu DOTP-TFE (viz obr. 3.1) s cerem, ytterbiem, thuliem, dysprosiem a holmiem, které byly syntetizovány na Přírodovědecké fakultě UK v rámci bakalářské práce "Kontrastní látky pro ¹⁹F nukleární magnetickou tomografii" slečny Marii Martiniskove [8]. Cheláty s navázanými lanthanoidy budeme nadále označovat jen pomocí značky prvku. Finální koncentrace ukazuje tabulka 3.1.

	c / µM	рН	Elektronova konfigurace Ln3+		
Ce	7,09	2,0	[Xe]6s1	1 6s	
Yb	2,63	3,0	[Xe]4f11 6s2	11 6s	46 46 46 46 46 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4
Tm	7,85	2,0	[Xe]4f10 6s2	11 68	46 46 46 4 4 4 4 4 4 4
Dy	5,57	2,0	[Xe]4f7 6s2	41 68	4 1 1 1 1 1 1 1 4f
Но	1,07	5,5	[Xe]4f8 6s2	11 68	46 4 14 14 14 14 14 4f

Tabulka 3.1:Vlastnosti používaných roztoků. V tabulce je uvedena koncentrace Ln v roztocích, jejich pH a elektronova konfigurace.

3.2 POPIS SPEKTROMETRŮ

Měření ve slabších polích byla provedena na 4,7 T magnetu s vodíkovou frekvenci 200MHz na IKEM, měření v silných polích byla provedena na 11,7 T magnetu s vodíkovou frekvenci 500 MHz na MFF.

3.2.1 ZRIR IKEM

Měření NMR spekter a MR zobrazení bylo realizováno na MR spektrometru Bruker Biospec 47/20 s magnetickou indukcí 4,7 T. Pro měření byla použita povrchová ¹H/¹⁹F cívka s jedním závitem o průměru 4 cm, kterou lze naladit na frekvenci vodíkových jader (200,5 MHz) i fluorových jader (188,6 MHz).

3.2.2 FRIR MFF

Měřeni NMR spekter byla provedena na spektrometru Bruker Avance 500. Tento supravodivý magnet s polem 11,7 T umožnuje měření NMR spekter s rezonanční frekvencí ¹H 500,1 MHz a frekvencí 470,6 MHz pro ¹⁹F. Měření probíhala bez systému *lock*, který udržuje homogenitu a časovou stabilitu magnetického pole, neboť by to vyžadovalo přidání deuterovaného rozpouštědla do vzorku, což nebylo žádoucí kvůli zachování stejných parametrů roztoků jako při měření v poli 4,7 T.

Spektra ¹⁹F byla měřena pomocí dvoukanálové sondy typu QNP (jeden kanál pro ¹H a druhý přeladitelný mezi ¹³C, ³¹P a ¹⁹F), jejíž součásti jsou také gradientní cívky pro vytvoření přesně definovaných gradientů magnetického pole ve vzorku.

3.3 PRŮBĚH MĚŘENÍ V IKEMU

Vzorky, které nám poskytla Přírodovědecká fakulta, byly rozděleny do jednotlivých kyvet o objemu ()ml. Přičemž roztoky chelátů s ytterbiem a cerem byly rozděleny do tří kyvet: kyveta s původní koncentrací (viz tab. Č 1), kyveta s 2x ředěným roztokem a 3x ředěným roztokem pro každý vzorek.

Při měření roztoku DOTP-TFE s Yb a Ce jsem do magnetu dávala několik roztoků o různých koncentracích, abych zvětšila celkový objem a tím zvětšila signál. Při měření těchto

roztoků jsem do cívky dávala 6 kyvet současně. Poloha jednotlivých vzorků v magnetu je znázorněna na obr. 3.2



Obrázek 3.2: Protonový obrázek zobrazující umístění vzorku v kyvetě. Yb1, Yb2 a Yb3 mají následující koncentrace: původní, 2-krát ředěný roztok a 3-krát ředěný roztok. To samé i s roztokem cera.

Za předpokladu, že Tm a Dy mají podobné relaxační časy, měřila jsem tyto dva roztoky dohromady. Umístila jsem dvě kyvety na sondu a zajistila nepohyblivost lepicí páskou.

Kyvetu s holmiem jsem umístila jako jedinou lepicí páskou na sondě samostatně.

Základní báze měření je pro všechny vzorky stejná. Použitý tomograf neumožňuje regulaci teploty, měření tedy byla prováděna na pokojové teplotě. Po zajištění sondy do magnetu jsem pomocí otáčení ladících šroubu naladila tomograf na měření vodíku. To je důležité pro nastavení geometrie měření. Použitím sekvencí s gradientním echem jsem změřila orientační obrázky pro nastavení oblasti měření ve všech rozměrech. Potom jsem dodatečně změřila MR obrazy s vyšším rozlišením.

Druhým krokem bylo naladění vysokofrekvenční cívky na měření fluoru. Použitím FID sekvence jsem změřila ¹⁹F spektra, abych nastavila měřící frekvenci a našla optimální nastavení intenzity vysokofrekvenčních pulzů. Spektra jsem průběžně v TOPSPINu zpracovávala. Pro účely ověření funkčnosti zobrazování pomocí ¹⁹F, což představuje oblast potenciální aplikace výsledků této práce, byly změřeny fluorové obrazy využitím sekvence turbospinového echa.

Další postup mého měření se liší pro vzorky, které mají delší relaxační časy (cheláty s Yb a Ce) a krátké relaxační časy (cheláty s Tm, Dy, Ho).

$3.3.2 T_1$

Roztoky Yb a Ce

 T_1 relaxace u roztoků těchto prvků byla určena ze spekter změřených pomocí jednoduché FID sekvence s jedním excitačním 90° pulzem. Tato jednoduchá metoda lze použít, neboť T_2^* (~ 1 ms) je kvůli značně nehomogennímu poli **B**₀ mnohem kratší než T_1 (~ 100 ms), a tudíž se před excitačním pulsem v příčné rovině nenachází koherentní magnetizace z předchozího FIDu. 8 spekter s proměnným TR v rozsahu od 15,5 do 1600 ms a proměnným počtem aakvizic v rozsahu 256-8192. Cheláty s různými lanthanoidy lze dobře rozpoznat podle jejich chemických posuvů ¹⁹F.

Roztoky Tm, Dy a Ho

Z důvodu výrazně kratších relaxačních časů, nemůžeme použít stejnou sekvenci. V sekvenci pro předchozí měření nelze realizovat repetiční čas menší než 15,5 ms a to pro tyto tři vzorky nevyhovuje. Takže byla odhalena nová pulsní sekvence, která obsahuje jeden saturační 90° puls následovaný gradientem magnetického pole, jenž způsobí rozfázování příčné složky magnetizace, a poté čtecí 90° puls. Mezi oběma radiofrekvenčními pulsy je proměnná doba τ , během níž magnetizace relaxuje. Tato implementace metody *SR* umožnila provést měření s intervaly τ v řádu jednotek milisekund a byla tak použitelná i na měření krátkých relaxačních časů.

Za účelem ušetření času jsem měřila Tm a Dy společně. Celkem jsem změřila 14 spekter s proměnnou dobou τ v rozsahu 0,39-50 ms pro Tm a Dy a 0,39-100 ms pro Ho a počtem akvizic 2048. Ve výsledném spektru jsem dostala dva píky s výrazně odlišnými chemickými posuvy (viz obr 4.2). Kvůli výrazně nízké koncentraci bylo spektrum Ho velmi zašuměno.

$3.3.3 T_2$

Yb a Ce

T2 u Yb a Ce byla vyhodnocena ze série T_2 vážených obrázků měřených pomocí sekvence Curr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG), která po excitačním 90° pulsu obsahuje řadu 180° pulsů vytvářejících spinová echa. Během každého echa probíhá akvizice dat. Použila jsem toto měření, protože je rychlé a umožňuje měřit všechny vzorky najednou. Navíc tato sekvence díky opakovaným refokusacím omezuje vliv difuze. Poměrně dlouhý rozestup mezi echy omezuje použitelnost tohoto způsobu na vzorky s krátkým časem relaxace. Celkem bylo naměřeno 10 spekter s proměnným TR v rozsahu 15,5-2000 ms..

Tm, Dy a Ho

Jak už bylo zmíněno, metoda CPMG je pro tyto vzorky, z důvodů velmi krátkých relaxačních dob T₂, nepoužitelná. Měřila jsem proto použitím pulsní sekvence, která obsahuje 90° pulz následovaný jediným 180° pulzem (vytvořeném dvěma po sobě jdoucími 90° pulsy se shodnou fází v rozestupu 2,51 ms), po němž probíhá akvizice. Jde tedy o prosté SE. Z 10 spekter změřených s různým echočasem v rozsahu 2,22-20 ms pro Tm a Dy a 2,5-30 ms pro Ho jsem v programu Topspin určila integrální intenzity rezonančních čar. Určená data byla vytažena z programu TOP SPINU do datových souborů a následně nafitována v programu GNUPLOT (viz kap. 3.5 Určení relaxačních dob)

3.4 MĚŘENI NA KFNT MFF

Vzorky byly dány do kyvet o objemu 600 µl, vhodných pro používanou sondu. Všechny experimenty probíhaly při teplotě 298 K udržované teplotní jednotkou spektrometru.

Na rozdíl od měření v IKEMu, kde v určitých případech bylo měřeno několik vzorků zároveň, na MFF byly vzorky měřeny jednotlivě. Na začátku jsem pouštěla testovací měření jednopulsní FID sekvencí pro ¹⁹F, abych našla polohu signálu-chemický posun a určila oblast měření. Pak jsem prováděla měření T₁ sekvenci IR. 32 měření pro každý vzorek s proměnným časem v rozsahu 0,01-20 ms pro Ho, 0,01-30 ms ro Dy, 0,03-100 ms pro Tm, 0,8-1200 ms pro Yb a Ce.

Pro měření T₂ jsem používala pulsní sekvenci CPMG, přičemž akvizice probíhá až po posledním 180° pulsu. Prodleva mezi jednotlivými 180° pulsy byla konstantní, a sice 0,2

ms. Měnila jsem počet ech v sérii tak, že celková doba, během níž magnetizace relaxovala, byla 0,2-8 ms pro Ho a Dy, 0,2-14 ms pro Tm, 8-1600 ms pro Cer a 0,2-200 ms pro Yb. Celkem pro každý vzorek jsem naměřila 16 spekter.

Ačkoli program Topspin umožňuje přímé vyhodnocení relaxačních dob z provedených experimentů, v zájmu zachování stejného způsobu zpracování dat byly integrální intenzity uloženy do datových souborů a následně nafitovány v programu Gnuplot.

3.5 URČENÍ RELAXAČNÍCH DOB

Pro určení podélných relaxačních dob jsem v programu Gnuplot fitovala naměřená data funkcí

$$f(x) = A - B * \exp\left(-\frac{x}{T_1}\right),\tag{16}$$

kde A a B jsou konstanty, x je časová proměnná a T_1 je hledaná relaxační doba.

Příčné relaxační doby roztoků s Yb a Ce měřených na IKEM metodou CPMG byly spočteny pomocí programu ViDi napsaném v prostředí Matlab na MR oddělení IKEM.

Pro určení všech ostatních příčných relaxačních dob jsem fitovala funkcí

$$f(x) = B * \exp\left(-\frac{x}{T^2}\right) + C,$$
(17)

kde B a C jsou konstanty, x je časová proměnná a T_2 je hledaná relaxační doba.

 T_2^* byla změřena přímo v Top Spinu z pološířky spektra (šířce v polovýšce píku) a přepočítaná z Hz na ms podle vztahu $\Delta v = 1/\pi T_2$, kde x je pološířka piku v Hz.. Odchylku jsem odhadla z rozlišení spektra.

4. Výsledky

4.1 IKEM 4,7 T

 $4.1.1 T_1$

Yb a Ce

Relaxační čas T_1 u roztoku chelátu DOTP-TFE s Yterbiem a Cerem byly vyhodnoceny ze spekter změřených pomoci jednoduché FID sekvence (obr. 4.1).



Obrázek 4.1:Spektrum Yb a Ce

Rozštěpení píků je pravděpodobně způsobeno přítomností více vzorků s roztoky rozmístěných v tomografu a nehomogenitou magnetického pole.

Závislost intenzity signálu na TR spolu s nafitovanou závislostí (viz vzorek č 16) je znázorněna na obrázcích 4.2 a 4.3.



Obrázek 4.2: Graf závislosti intensity signálu na τ = TR pro roztok Yb



Obrázek 4.3 Graf závislosti intensity signálu na τ = TR pro roztok Ce

Tm a Dy

Na obrazcích 4.4 a 4.5 jsou znázorněny změřené spektra roztoku s Tm, Dy a Ho.



Větší zašumění spektra Ho při tom, že jsem měřila se stejným počtem akvizic, můžeme vysvětlit nízkou koncentraci roztoku (1,07 μM oproti například 7,85 μM u Tm).

Závislost intensity signálu na relaxační prodlevě τ mezi saturačním a čtecím pulsem v experimentech saturation recovery spolu s nafitovanou závislostí (viz vz. 17) je znázorněna na grafech 4.6-4.8.



Obrázek 4.6: Graf závislosti intensity signálu na τ při měřeni T₁ pro roztok Tm



Obrázek 4.7: Graf závislosti intensity signálu na τ při měřeni T₁ pro roztok Dy



Obrázek 4.8: Graf závislosti intensity signálu na τ při měřeni T₁ pro roztok Ho

$4.1.2 T_2$

Yb a Ce

T2 u Yb a Ce byla vyhodnocena ze série T2 vážených obrázků (obr. 4.9).



Obrázek 4.9: fluorové T2 vážené obrázky pro roztoky z Yb a Ce. Jednotlivé čtverce se liší TR v rozsahu od 200 (horní levý obrázek) do 1600(dolní napravo)

Tm, Dy a Ho

Závislost intensity signálu na TE pro Tm, Dy a Ho jsou znázorněny spolu s nafitovanou závislostí (16) na obrazcích 4.10-4.12.



Obrázek 4.10: Graf závislosti intensity signálu na τ = TE při měřeni T₂ pro roztok Tm



Obrázek 4.11: Graf závislosti intensity signálu na τ = TE při měřeni T₂ pro roztok Dy



Obrázek 4.12: Graf závislosti intensity signálu na τ = TE při měřeni T₂ pro roztok Ho

Výsledné hodnoty naměřené v IKEMu jsou znázorněny v tabulce 4.1.

4.2MĚŘENÍ NA MFF UK

Spektra ¹⁹F změřená za totožných podmínek pomoci FID sekvence se stejnými parametry jsou znázorněny na obrázcích 4.13-4.17.



Obrázek 4.17:Spektrum Ho změřeny na 11,7 T spektrometru MFF UK

Je vidět, že u Ho spektra je výrazně víc šumu kvůli výrazně menší koncentraci a malému relaxačnímu času.

 $4.2.1 T_1$



Obrázek 4.18:Graf závislosti intenzity signálu na proměnném čase pri měřeni T₁ pro Ce



Obrázek 4.19:Graf závislosti intenzity signálu na proměnném čase pri měřeni T1 pro Yb



Obrázek 4.20:Graf závislosti intenzity signálu na proměnném čase pri měřeni T1 pro Tm



Obrázek 4.21: Graf závislosti intenzity signálu na proměnném čase pri měřeni T_1 pro Dy



Obrázek 4.22:Graf závislosti intenzity signálu na proměnném čase pri měřeni T1 pro Ho

$4.2.2\,T_2$

Nafitovaná a zobrazená závislost intenzity signálu na celkovém echočase τ v sekvenci CPMG spolu s nafitovanou závislostí (17) jsou znázorněny na grafech 4.23-4.27.



Obrázek 4.23:Graf závislosti intenzity signálu na echočase pro Ce



Obrázek 4.24:Graf závislosti intenzity signálu na echočase pro Yb



Obrázek 4.25:Graf závislosti intenzity signálu na echočase pro Tm



Obrázek 4.26:Graf závislosti intenzity signálu na echočase pro Dy



Obrázek 4.27:Graf závislosti intenzity signálu na echočase pro Ho

VÝSLEDKY

V tabulce 4.1 jsou shrnuty výsledky z měření na obou polích. Dle předpokladu ve větším poli jádro relaxuje. Chyby měření T_1 a T_2 byly získány z fitování v GNUPLOTu, chyby pro T_2^* byly odhadnuty z rozlišeni spektra.

	T ₁ [ms]		T ₂ [ms]		T ₂ * [ms]	
	IKEM	MFF	IKEM	MFF	IKEM	MFF
Ce	287,1 ± 46	225 ± 0,8	124,4 ± 0,9	$152 \pm 0,5$	3,13 ± 0,16	11,19 ± 0,56
Yb	75,82 ± 8,9	$69,1\pm 0,1$	72,1 ± 1,0	53,8 ± 0,2	$1,44 \pm 0,07$	14,64 ±0,73
Tm	$6,\!49 \pm 0,\!4$	$6,6 \pm 0,08$	4,94 ± 1,04	$4,52 \pm 0,1$	$1,36 \pm 0,07$	$5,05 \pm 0,25$
Dy	$6,92 \pm 0,32$	$3,7 \pm 0,02$	3,93 ± 0,58	$2,63 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,06$	2,40 ±0,12
Но	9,77 ± 0,26	$4,6 \pm 0,08$	9,00 ± 0,28	$3,05 \pm 0,06$	$1,10 \pm 0,06$	3,66 ±0,18

Tabulka 4.1: Naměřene hodnoty relaxačnich času.

5. Diskuze

Hodnoty T_2^* změřené na MFF jsou výrazně větší než změřené na IKEMu. To lze vysvětlit tím, že při měření na MFF se dalo dosáhnout větší homogenity. Na MFF byl použit spektrometr vysokého rozlišení a ne tomograf, navíc vzorky byly dány do menších objemů a to usnadnilo dosažení lepší homogenity magnetického pole.

Základní předpoklady $T_1>T_2$ a $T_2>T_2*$ naměřené hodnoty až na výjimky splňují. To, že u Tm a Ho v poli 11,7 T vyšly T_2* drobně větší něž T_2 , je pravděpodobně způsobeno vlivem radiofrekvenčních pulsů na relaxaci. To je obvykle zanedbáváno, avšak v případě takto krátkých T_2 to již může mít určitý vliv.

Výjimkou je T_2 u Ce, kdy všechny relaxační časy naměřené ve vyšším poli vyšly menší, což lze vysvětlit Curieovou relaxací v BRW modelu dle (13) a (14). SBM model, podle něhož se relaxace s rostoucím polem pouze prodlužují, tudíž nedokáže vysvětlit všechny změřené závislosti na vnějším poli.

Po dosazení realistických hodnot $\tau_r = 300$ ps a T₁e = 0,5 ps dávají vzorce (13) a (14) pro ytterbium s $\mu_{eff} = 4,5 \mu_B$, kde μ_B je Bohrův magneton, relaxační časy uvedené v tabulce 5.1. Tyto hodnoty se přibližně shodují s naměřenými daty (tab. 4.1).

B ₀ [T]	T ₁ [ms]	T ₂ [ms]
4,7	83,4	75,3
11,7	76,2	49,3

Tabulka 5.1:Hodnoty relaxace pro Yb zpočtene pomoci BRW modelu

Na základě našich omezených dat však nelze spolehlivě použít tento model pro všechny vzorky, ale přibližně to odpovídá. Pro vyhodnocení dalších podrobnějších parametrů by bylo potřeba provést měření ve větším počtu různých magnetických polích, případně i při různých teplotách.

Na základě naměřených hodnot lze předpokládat, že Ho, Tm a Dy nejsou moc použitelné z praktického pohledu. Výsledný čas relaxace je totiž příliš krátký na použití v MRI. Různé části zobrazovacích sekvencí, zejména gradientní pulzy, mají obvykle délku řádově ms – jádro zrelaxuje dřív něž proběhne celá sekvence, což způsobí značný pokles příčné magnetizace. Optimálním se zdá být chelát s Yb, jehož relaxační časy jsou přibližně 70 ms. Zrychlení relaxací oproti diamagnetickému chelátu, ktery je řadově sekundy je tedy podstatné, přitom příčná magnetizace klesá dostatečně pomalu, aby se neztratil měřený signál. [9]

Ovšem relaxační časy závisejí nejen na velikosti pole ale taky i na teplotě viz. vzorce (13) a (14). zároveň se s teplotou mění viskozita rozpouštědla, tudíž i rotační korelační čas molekuly. To je třeba také zohlednit při aplikaci studovaných kontrastních látek v MRI.

6. Závěr

Vzorky fluorovaných chelátů s paramagnetickými lanthanoidy Ce, Yb, Tm, Dy a Ho poskytnuté Přírodovědeckou fakultou Univerzity Karlovy, byly vhodně upravené pro účely měření.

Byly změřeny relaxační časy T_1 a T_2 jader fluoru ¹⁹F jednotlivých vzorků na spektrometru MFF v poli 11,7 T použitím pulzních sekvencí IR a CPMG.

Na tomografu v IKEMu v poli 4,7 T byly relaxační časy změřeny různými způsoby. T_1 byly měřeny různými konfiguracemi FID sekvence, přičemž vzorky ytterbia s cerem a tulia s disprosiem byly měřeny pohromadě. Relaxace T_2 byly změřeny pomocí spinového echa, přičemž relaxace ytterbia a cera byly vyhodnoceny z obrázků měřených s využitím sekvence CPMG.

Všechna data byla z měřicích programů převedena do datových souborů a následně nafitována v programu GNUPLOT.

Ukázal se rozdílný vliv jednotlivých lanthanoidů na relaxační časy. Bylo zjištěno, že Tm, Dy a Ho jsou pro praktické účely nepoužitelné z důvodu příliš krátkých relaxací ¹⁹F, zatímco přiměřené zkrácení relaxačních dob v případě Ce a Yb se jeví jako velmi vhodné pro budoucí využití v MRI..

Při srovnání výsledků byla potvrzena předpokládaná závislost relaxačních časů na velikosti polí a platnost BRW modelu. Ukázala se nutnost započítávání Curieovy relaxace jako jednoho z hlavních mechanismů vlivu paramagnetického iontu na jaderné spiny.

7. Seznam použite literatury.

[1]И.Э. Нифантьев, П. (2006). Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Москва: МГУ им. Ломоносова.

[2]Štěpankova, H. (2014). Studijni materialy k přednašce Fyzikalni metody a technika v biomedicině. MFF UK.

[3]Josef Kowalewski, L. M. (2006). *Nuclear spin relaxation in liquids: theory, experiments, and applications*. Taylor & Francis Group. ISBN 0-7503-0964-4.

[4]Schild, H. (1990). *MRI made easy (... well almost)*. Berlin/Bergkammen: Schering AG . ISBN 3-921817-41-2.

[5]H., C. K., Luca, E. D., Hogg, N. H., Kenwright, A. M., & Kuprov, I. (n.d.). Design Principles and Theory of Paramagnetic Fluorine-Labelled Lanthanide. *Chemistry European Journal*, 2010, 16, 134-148.

[6]Englich, J. (2013). *A10 Nuklearni magnetická rezonance (NMR)*. Dostupne z physics.mff.cuni.cz/kfnt/vyuka/praktika.../praktika_FBMI_NMR_spektroskopie.doc.

[7]Ján Weis, P. B. (1998). Uvod do magnetiskej rezonancie. Bratislava: Tlač DATEX . ISBN 80-967953-8-4.

[8]Martiniskova, M. (2013). Bakalářská práce. Kontrastní látky pro 19F nuklearni magnetickou tomografii. Praha.

[9]Blahut, J., Hermann, P., Gálisová, A., Herynek, V., & Císařová, I. (n.d.). Nickel(II) complexes of N-CH2CF3 cyclam. *Dalton Transactions*, *2016*, 45, 474-478.

8. Seznam obrazku

ΟΡΡΑΖΕΚ 2.1. ΟΡΙ ΒΕΊ ΑΥΛΟΕ ΦΟΠΕΊ ΝΕ ΝΟΖΚΥ ΜΑΩΝΕΤΙΖΑΓΕ	- 5 -
OBRÁZEK 2.1. TROBET RELAXACE TODELNE SLOŽKT MAGNETIZACE.	- 6 -
	- 6 -
	_ 17 _
OBRÁZEK 3.1.1.4.7.10-TETRAKIS[METHYI/2.2.2-TRIELLIORETHYL) EOSEINOVÁ KYSELINA]	_ 12 _
OBRÁZEK 3.2 · DROTONOVÝ OBRÁZEK ZOBRAZILIÍCÍ LIMÍSTĚNÍ VZORKLI V KVVETĚ	_ 15 _
OBRÁZEK 3.2.1 KOTONOVT OBKAZEK ZOBKAZOJICI OKNISTENI VZOKKO V KTVETE.	- 19 -
OBRÁZEK 4.2. GRAF. ZÁVISI OSTI INTENSITY SIGNALLI NA T = TR PRO ROZTOK VB	- 20 -
OBRÁZEK 4.2. GRAF ZÁVISLOSTI INTENSITY SIGNALU NA T = TR PRO ROZTOK CE	- 20 -
OBRÁZEK 4 J.SPEKTRUM DV A TM	- 21 -
	- 21 -
OBRÁZEK 4 GIGRAF ZÁVISI OSTI INTENSITY SIGNÁLLI NA T PŘI MĚŘENI TA PRO ROZTOK TM	- 21 -
OBRÁZEK 4 7. GRAF ZÁVISLOSTI INTENSITY SIGNÁLU NA T PŘI MĚŘENI T $_1$ TRO ROZTOK DY	- 22 -
OBRÁZEK 4 8'GRAF ZÁVISLOSTI INTENSITY SIGNÁLU NA T PŘI MĚŘENI TA PRO ROZTOK HO	- 22 -
OBRÁZEK 4 9·ELUOROVÉ T _a VÁŽENÉ OBRÁZKY PRO ROZTOKY Z YB A CE	- 23 -
OBRÁZEK 4.10: GRAF ZÁVISI OSTI INTENSITY SIGNÁLU NA T = TE PŘI MĚŘENI T ₂ PRO ROZTOK TM	- 23 -
OBRÁZEK 4.11: GRAF ZÁVISLOSTI INTENSITY SIGNÁLU NA T = TE PŘI MĚŘENI T $_2$ PRO ROZTOK DY	- 24 -
OBRÁZEK 4.12: GRAF ZÁVISLOSTI INTENSITY SIGNÁLU NA T = TE PŘI MĚŘENI T ₂ PRO ROZTOK HO	- 24 -
OBRÁZEK 4.13:SPEKTRUM CE ZMĚŘENY NA 11.7 T SPEKTROMETRU MFF UK.	- 25 -
OBRÁZEK 4.14:SPEKTRUM YB ZMĚŘENY NA 11.7 T SPEKTROMETRU MFF UK.	- 25 -
OBRÁZEK 4.15:SPEKTRUM TM ZMĚŘENO NA 11,7 T SPEKTROMETRU MFF UK	- 25 -
OBRÁZEK 4.16: SPEKTRUM DY ZMĚŘENY NA 11,7 T SPEKTROMETRU MFF UK	- 25 -
OBRÁZEK 4.17:SPEKTRUM HO ZMĚŘENY NA 11,7 T SPEKTROMETRU MFF UK	- 25 -
OBRÁZEK 4.18:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA PROMĚNNÉM ČASE PRI MĚŘENI T1 PRO CE	- 26 -
OBRÁZEK 4.19:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA PROMĚNNÉM ČASE PRI MĚŘENI T₁ PRO YB	- 26 -
OBRÁZEK 4.20:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA PROMĚNNÉM ČASE PRI MĚŘENI T ₁ PRO TM	- 27 -
OBRÁZEK 4.21:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA PROMĚNNÉM ČASE PRI MĚŘENI T ₁ PRO DY	- 27 -
OBRÁZEK 4.22:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA PROMĚNNÉM ČASE PRI MĚŘENI T ₁ PRO HO	- 28 -
OBRÁZEK 4.23:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA ECHOČASE PRO CE	- 28 -
OBRÁZEK 4.24:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA ECHOČASE PRO YB	- 29 -
OBRÁZEK 4.25:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA ECHOČASE PRO TM	- 29 -
OBRÁZEK 4.26:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA ECHOČASE PRO DY	- 30 -
OBRÁZEK 4.27:GRAF ZÁVISLOSTI INTENZITY SIGNÁLU NA ECHOČASE PRO HO	- 30 -

9. Seznam tabulek

TABULKA 3.1:VLASTNOSTI POUŽÍVANÝCH ROZTOKŮ	- 13 -
TABULKA 4.1: NAMĚŘENE HODNOTY RELAXAČNICH ČASU	- 31 -
TABULKA 5.1:HODNOTY RELAXACE PRO YB ZPOČTENE POMOCI BRW MODELU	- 32 -

	10.	Seznam zkratek
NMR		Nuclear Magnetic Resonance
MRI		Magnetic Resonance Imaging
ZRIR IK	EM	Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie Institutu klinické a experimentální medicíny
KFNT UK	MFF	Katedra fyziky nizkych teplot Matematicko fyzikalni fakulty Univerzity Karlovy
TR		Repetčni čas
TE		Echo čas
T1		Spin-mřižkova anebo podelna relaxace
T2		Přična anebo spin-spinova relaxace
FID		Free Induction Decay/ Signal Volne Precese
SE		Spinove Echo
IR		Inversion Recovery
SR		Saturation Recovery
GE		Gradienty Echo
CPMG		Carr-Purcell-Meiboom-Gill sekvence
SBM		Solomon-Bloembergen-Morgan model
BRW		Bloch-Redfield-Wangsness model