



UNIVERSITETET I BERGEN
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

Masteroppgave i fysikk

Teknologi for MRI av hjernens funksjon og
biokjemiske sammensetning

Jørn Linge

Februar 2018

*Jeg vil gjerne takke alle de som har vært til hjelp under skrivingen av denne masteroppgaven.
Da spesielt min hovedveileder Renate Grüner for alle sine innspill hun har gitt meg under
skrivningen av masteroppgaven.*

*Jeg vil også rette en takk til min biveileder Bjørn Tore Hjertaker og Institutt for fysikk og
teknologi for hjelp med lån og anskaffelse av utstyr. En takk til Werner Olsen for hjelp til etsing
av kretskort på verkstedet.*

*Jeg vil også takke Radiologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus for anledningen til
å bruke MR utstyret deres*

Sammendrag

Denne oppgaven er todelt. Første del tar for seg synkronisering mellom frekvensraten som MR-systemet brukt til fMRI undersøkelser ved Haukeland universitetssjukehus opererer på (10 MHz) og samplingsraten til EEG-utstyret (5 kHz) som blir brukt til audiovisuelle oppgaver. Siden fMRI gir god oppløsning i rommet, men har en relativt dårlig tidsoppløsning og EEG har en bedre tidsoppløsning, men dårlig romoppløsning, vil kombinasjonen av EEG og fMRI for samtidig datainnsamling gi et godt bilde av dynamiske prosesser i hjernen i både rom og tid. En enkel klokkedeler programmert på en FPGA, konverterer klokkesignalet fra MR-maskinen på 10 MHz til et stabilt 5 kHz klokkesignal som er synkronisert med MR-maskinens klokkesignal.

Den andre delen av oppgaven tar for seg eksternt referanse for kvantifisering av MRS data. Absolutte målinger av in-vivo metabolitnivåer i menneskehjernen mangler en stabil referanse for signalintensitet. En foreslått løsning er å introdusere et eksternt signal for å gi et stabilt referansepunkt for videre analyser. To systemer ble utviklet, et enkelt elektrisk system med en liten loop-antenne koblet til en signalgenerator, etterfulgt av et optisk system. Flere tester ble utført som beviste at det optiske systemet er mer stabilt og sikkert enn det elektriske. Flere tester på det optiske systemet ble gjort for å bevise at brukeren har full kontroll på plasseringen av signaltoppen i MRS-spekteret både i frekvens og amplitude. Resultatene viser at det er dels store variasjoner i de kvantitative målingene og dette forklares med orienteringen av antennen i forhold til MR-systemet som skyldes at den aktuelle antennen har sterkere elektromagnetisk stråling i ulike retninger i rommet.

Summary

This thesis is divided into two parts. The first part addresses synchronisation between the rate of frequency the MR system used for fMRI examinations at Haukeland universitetssjukehus operates on (10 Mhz) and the sampling rate (5 kHz) of the EEG equipment used for audiovisual tasks. fMRI provides good spatial resolution, but relatively low time resolution. EEG has a better time resolution, but low spatial resolution. The combination of EEG and fMRI data collection will provide a good picture of dynamic processes in the brain in space and time. A simple clock divider programmed on an FPGA converts the clock signal from the MR (10 MHz), to a stable 5 kHz clock signal synchronised with the MR clock signal.

The second part of this thesis covers external referencing for the quantification of MRS data. Absolute measurements of in-vivo metabolite levels in the human brain lack a stable reference for signal intensity. A suggested solution is to introduce an external signal to provide a stable reference point for further analysis. Two systems were developed, a simple electrical system with a small loop antenna coupled to a signal generator, and an optical system. Several tests were performed proving that the optical system is more stable and safe than the electrical system. Several tests were performed on the optical system to prove that the user has full control of the position of the signal peak in the MRS spectrum, both in frequency and amplitude. The results show that there are part large variations in the quantitative measurements, and this is explained by the orientation of the antenna in relations to the MR system due to the current antenna having stronger electromagnetic radiation in different directions in space.

Innhold

Sammendrag	i
Summary	ii
Innhold	v
Tabelliste	vii
Figurliste	xi
1 Introduksjon	1
1.1 Bakgrunn	1
1.2 Problemstilling	2
1.2.1 Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI	3
1.2.2 Del 2 Ekstern referanse	3
1.3 Formål	4
2 Teori	5
2.1 Magnetresonanstomografi	5
2.2 Funksjonell MRI	6
2.3 EEG-fMRI	7
2.4 Magnetresonansspektroskopi	7
2.4.1 Utdfordringer knyttet til kvantitative MRS	8
2.5 Eksternt signal	9
2.6 Antenneteori	9
2.7 Status Internasjonalt	12

3	Material og Metode	13
3.1	MRI Systemet	13
3.2	Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI	14
3.2.1	Forklaring	14
3.2.2	Frekvensdeleren	14
3.2.3	Optisk tilkobling	15
3.2.4	Det fulle systemet	16
3.3	Del 2: Ekstern referanse	19
3.3.1	Forklaring	19
3.3.2	Elektrisk signal	19
3.3.3	Optisk signal	25
3.3.4	Programvare	30
4	Resultat	33
4.1	Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI	33
4.1.1	Frekvensdeleren	33
4.1.2	Optisk tilkobling	34
4.1.3	Det fulle systemet	34
4.2	Del 2: Ekstern Referanse	36
4.2.1	Elektrisk signal	36
4.2.2	Optisk signal	39
4.2.3	Sammenligning av elektrisk og optisk referansesignal når systemet er frakoblet	47
5	Diskusjon	49
5.1	Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI	49
5.2	Del 2: Ekstern referanse	50
5.2.1	Elektrisk signal	50
5.2.2	Optisk signal	51
5.2.3	Videre arbeid	55
6	Konklusjon	57
6.1	Del 1:Klokkesynkronisering for EEG-fMRI	57
6.2	Del 2: Ekstern referanse	58
	Bibliografi	58
	Tillegg	61

Tabeller

3.1	Utstyrliste Klokkesykronisering for EEG-fMRI	14
3.2	Utstyrliste Ekstern referanse	19
4.1	Gjennomsnitt av konsentrasjonsmålinger av det elektriske referansesignalet og standardavvik ved ulik elektrisk demping.	38
4.2	Tabell over gjennomsnitt av konsentrasjonsmålingene i de forskjellige retningene, med standardavvik og standardavvik i prosent.	45
4.3	Gjennomsnittskonsentrasjonene, standardavvik og standardavvik i prosent av de fire opptaksseriene i figur 4.13	47
4.4	Tabell over gjennomsnittskonsentrasjonen når antennen ligger henholdsvis 40, 90 og 0 grader mot hodespolen.	47
4.5	Liste over repeterte målinger gjort med systemet frakoblet signalgeneratoren, men signalgeneratoren slått på.	48

Figurer

2.1	Snittbilder gjennom hodet med ulike MR-contrast i bildene. Bildet eies av Bergen fMRI gruppe og bruk er godkjent.	6
2.2	Data fra en pasient med en aggressiv hjernetumor. De tradisjonelle toppene som er vanlig å se i friskt vev (t.h.), har en uvanlig konsentrasjon i det syke vevet (t.v.). Bildet eies av Bergen fMRI gruppe og bruk er godkjent.	7
2.3	Pulssekvensskjema for en PRESS sekvens. Skjemaet viser hvordan de ulike gradientretningene kombinert med radiofrekvenspulser brukes til å velge ut spektroskopivokselen. Bildet eies av Bergen fMRI gruppe og bruk er godkjent.	8
2.4	Eksempel på tredimensjonalt antennediagram for en antenne (Antenna-Theory.com (2009-2015a))	10
3.1	Bilde av den optiske overgangen. En fiberoptisk mottaker med TTL-utgangstrinn gjør om optiske signaler til firkantpulser, og sender signalet via flatkabel til FPGA-utviklingskortet. Den fiberoptiske mottakeren får forsyningsspenningen fra FPGA-utviklingskortet.	15
3.2	Bilde av testoppsettet på laboratoriet. Klokkesignalet fra MR-maskinen er her representert i form av en signalgenerator koblet til en fiberoptisk sender.	16
3.3	Flyttdiagram over det fulle systemet mellom MR- og EEG-utstyret	17
3.4	Bilde av oppsettet. En fiberoptisk kabel går fra klokkeutgangen til MR-en er koblet til den optiske overgangen. Den optiske overgangen er koblet til FPGA-utviklingskortet via flatkabel. Det frekvensreduserte signalet sendes fra FPGA-kortet via SMA-kontakten på FPGA-utviklingskortets høyre side.	18
3.5	Bilde av antennen i MR-rommet. Antennen ble ført gjennom Faradayburet i en waveguide og hengt opp på skapdøren som leder inn til waveguiden	20

3.6	Signalgeneratoren (t. v.) genererer et amplitudemodulert signal som via en antenne gjennom faradayburet til MR-rommet plukkes opp av MR-en. Siden antennen også plukker opp signaler fra MR-en er hele PRESS-sekvensen synlig på oscilloskopet (t.h.) i tillegg til det innsendte signalet	21
3.7	Skjermdump fra oscilloskopet, de første pulsene er signaler som blir plukket opp fra MR-en som er en del av opptaket, den siste pulsen er det eksterne elektriske signalet som blir sendt inn i MR-rommet.	22
3.8	MRS spekter av et fantom. De høyeste toppene er henholdsvis NAA, Kreatin og Cholin. Enheten langs x-aksen er ppm (parts per million) og langs y-aksen A.U. (arbitrary unit). Vanntoppen er undertrykt og er normalt ved 4,65ppm.	23
3.9	MRS spekter fra fantom med kjente kjemiske stoff. Toppen ved ca. 2ppm er NAA. Toppen til høyre for denne er signalet fra den eksterne signalgeneratoren, som nå ligger på lipidene.	24
3.10	Flyttdiagram over det optiske oppsettet. Signalgeneratoren generer et signal, som blir sendt til en fiberoptisk sender som konverterer signalet til lys over en fiberoptisk kabel, det optiske signalet blir plukket opp av en fiberoptisk mottaker som konverterer tilbake til et elektrisk signal som sendes over en antenne plassen nært hodespolen.	26
3.11	Kretsskjema for senderen	26
3.12	Bilde av senderen for det optiske oppsettet.	27
3.13	Kretsskjema for mottakeren med antenne	28
3.14	Bilde av den optiske mottakeren	29
3.15	Bilde av den optiske løsningen koblet opp i MR-rommet. Pilen viser hvor batteriet ligger, den optiske mottakeren ligger nærmere hodespolen under noen sandsekker. Inni hodespolen ligger et en kule som inneholder stoffer som skal kjemisk representere en menneskehjerne.	30
4.1	Simulering av klokkedeleren	33
4.2	Skjermdump fra oscilloskopet fra testoppsettet i figur 3.2.	34
4.3	Det frekvensreduerte klokkesignalet målt med oscilloskop i MR kontrollrommet.	35
4.4	MR spekter med et elektrisk referansesignal på 127 714 000 Hz	36
4.5	MR spekter med et elektrisk referansesignal på 127 714 075 Hz.	37
4.6	MR spekter med et elektrisk referansesignal på 127 713 900 Hz, x-aksen viser frekvensforskyvningen fra vannfrekvensen	38
4.7	MR spekter med et optisk referansesignal på 127 714 000 Hz	39
4.8	MR spekter med et optisk referansesignal på 127 714 050 Hz	40
4.9	MR spekter med et optisk referansesignal på 127 713 900 Hz	41

4.10	Spekter hvor referansesignalet har 2V signalamplitude.	42
4.11	Spekter hvor referansesignalet har 200mV signalamplitude	42
4.12	Konsentrasjonen til det eksterne signalet målt i de forskjellige retningene i det anatomiske planet; axial, coronal og sagittal ut fra isosenter, en måling i et punkt utenfor isosenter målt i oblique retning og ved reduksjon av signalstyrke til 200 mV	44
4.13	Tre opptaksserier gjort i de forskjellige retningene i det anatomiske planet ut fra isosenter, axial, sagittal og coronal. Det ble også gjort et forsøk der det ikke ble gjort prescan mellom seriene i sagittal retning.	46
5.1	Antennediagram av en $1/4\lambda$ antenne ved 127 MHz som ligger vanrett.	52
5.2	Antennediagram av en $1/4\lambda$ antenne ved 127 MHz som står 45°	53
5.3	Antennediagram av en $1/4\lambda$ antenne ved 127 MHz som står 90°	53
5.4	Tredimensjonalt antennediagram av en liten løkke-antenne med omkrets på 5% av bølgelengden ved 127 MHz	55

Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Magnetisk resonanstomografi (MRI) er følsom for atomkjerner med odde antall protoner og nøytroner. I MRI utnyttes spesielt hydrogenatomene i vann, på grunn av det høye antallet vannmolekyler i vev og organer og fordi hydrogenatomene gir de sterkeste MRI signalene.

Fordi mange sykdomsprosesser endrer væskeinnholdet og dermed de kjemiske forholdene til vevet lokalt er MRI svært følsom for sykdomsendringer i vevet som resultat av kreft, blødninger eller infeksjoner. MRI er slik blitt det kanskje raskest voksende diagnostiske verktøyet med hensyn på antallet nye installasjoner. Selv om man med MRI kan avbilde alle vev og organsystemer i kroppen, er fokuset i denne oppgaven avgrenset til avbildning i hjernen.

I den daglige medisinske oppfølgingen av pasienter, det vil si for å sette en diagnose eller for å monitorere utvikling av sykdom eller effekt av behandling, benytter legene gjerne bare bilder som gjengir de anatomiske strukturene. Disse bildene er gjerne T1 vektete eller T2 vektete bilder. Legene (radiologene) leser disse bildene typiske med øyet, det vil si at det typisk kun gjøres opp en kvalitativ vurdering.

Fordi MRI ikke innebærer bruk av ioniserende stråling, blir metoden også mye brukt for å undersøke friske kontrollpersoner – gjerne med det formål å bedre forstå hvordan den menneskelige hjernen er bygget opp, hvilke nettverk eller områder som er involvert i å løse ulike kognitive, sensoriske eller motoriske oppgaver, eller hvordan den kjemiske sammensetningen i hjernen bidrar til våre evner til å forstå. I slike studier av hjernen brukes tilsvarende anatomiske bilder som i kliniske undersøkelser, men også andre opptak som forteller noe om den

funksjonelle tilstanden til hjernen – fMRI opptak.

I fMRI opptak stimuleres forsøkspersonen med en kognitiv, sensorisk eller motorisk oppgave gjennom videobriller eller annet audiovisuelt utstyr. Samtidig avbildes hjernen kontinuerlig mens den løser oppgaver. I områder i hjernen som er involvert i å løse den gitte oppgaven vil hjernecellene – nevronene – begynne å signalisere. For å kompensere økes blodgjennomstrømningen til det aktive området som muliggjør mer avsetning av oksygen og glukose lokalt. Imidlertid brukes ikke all denne tilførselen, slik at blodbanen fylles med mer oksygenrikt blod enn oksygenfattig blod i aktive området. Fordi oksygenrikt blod er diamagnetisk (oksygenatomene bidrar til aktiv skjermning av hemoglobin – jern - i blodet), men oksygenfattig blod er paramagnetisk, har aktivering av nevronene bidratt til en økning i MRI signal i områder i hjernen som stimuleres ved fMRI.

fMRI har imidlertid sine begrensninger fordi oppløsningen i tid er begrenset til sekunder, dvs mye kortere enn den nevronale aktiviteten. Dessuten måles en indirekte effekt ved fMRI (dvs blodets endring i magnetisering pga forskjeller i oksygenering) og ikke nevronenes signaler direkte. fMRI har heller ikke mulighet til å måle hva som er de underliggende årsakene til at nevronene aktiveres, nemlig den kjemiske sammensetningen i vevet lokalt (dvs balansen mellom eksitatoriske og inhibitoriske neurotransmittere i hjernen). Det er disse problemstillingene som adresseres i denne oppgaven. Som et resultat er det utviklet teknologi for å kombinere opptak av fMRI og EEG (problemstilling 1.2.1: del 1 Synkronisering) og for å kombinere fMRI og MRS (problemstilling 1.2.2: del 2 Ekstern referanse).

1.2 Problemstilling

For å forbedre hjerneundersøkelser hos friske og pasienter er det ønskelig å kombinere fMRI med en metode - EEG - som har både høyere tidsoppløsning enn fMRI og som måler direkte signalet fra nevronene, men som har dårligere romlig oppløsninger på de målte signalene. Alternativt er det ønskelig å kombinere fMRI med en metode som måler hvordan den er kjemisk bygget opp - MRS. Og selv om MRS har høyere spektral oppløsning enn fMRI har metoden klare begrensninger med at kun en liten del av hjernen (voksel) kan avbildes hver gang og at det er store problemer med å absolutt kvantitere målingene med MRS.

1.2.1 Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI

For å kartlegge den menneskelige hjernen i rom og tid *in vivo* må Elektroencefalogram (EEG) og Magnetresonanstomografi (MRI fra engelsk *magnetic resonance imaging*) kombineres for å kunne observere dynamiske prosesser i menneskehjernen. Mens MRI gir god oppløsning i rommet og har muligheten til å vise bilder av dype strukturer, så er dens tidsoppløsning relativt dårlig, i sekundorden, og er en begrensende faktor for å observere dynamiske prosesser. Til gjengjeld tilby EEG mye bedre tidsoppløsning, i millisekundorden, men har svært dårlig romoppløsning. Å kombinere EEG og MRI for samtidig datainnsamling vil gi et godt bilde av dynamiske prosesser i både tid og rom.

EEG hardwaren blir påført sterke transientsignaler induisert av gradientene og RF systemet til MR skanneren, noe som resulterer i støy flere størrelsesordener sterkere enn EEG signalet. Disse transientene er regelmessige og forutsigbare avhengig av pulssekvensen til MR skanneren, og kan dermed modelleres og fjernes av software.

For å kunne effektivt modellere og fjerne støyen er det viktig å være justert med ADC samplingsraten til EEG utstyret. Derfor er det viktig med presis synkronisering mellom de forskjellige enhetene.

Det er også ønskelig at mest mulig av kommunikasjon mellom de forskjellige enhetene foregår optisk da det sterke magnetfeltet til MRI-maskinen fører til unødvendig støy på elektriske kabler.

1.2.2 Del 2 Ekstern referanse

En pågående utfordring for nøyaktige, repeterende, absolutte målinger av *in-vivo* metabolitnivåer i menneskehjernen er mangelen på et stabilt referanse for signalintensitet og linjeform av det mottatte signalet. En foreslått løsning er å introdusere et eksternt signal med veldefinerte parametre, for å gi et slikt stabilt referansepunkt som trengs for videre analyser. Flere forskjellige metoder for kvantifisering av MRS data eksisterer, men de er enten systemavhengig eller benytter seg av vanntoppen for kvantifisering, som er ugunstig da vannkonsentrasjonen i hjernen kan endre seg ved sykdomsforløp (Pouillet et al. (2008)).

Selv om både funksjonell MRI (fMRI) og magnetisk resonans spektroskopi (MRS) er flere tiår gamle, er det først nylig at man har forsøkt å kombinere de to metodene. Kombinasjonen av fMRI and MRS omtales gjerne som fMRS og måler hvordan den biokjemiske sammensetningen kan endre seg i tid for eksempel som respons på en sykdomsutvikling eller som respons på

en oppgave hjernen arbeider med. Tilsvarende som ved fMRI ønsker man i fMRS å måle endringer i MRS mens forsøkspersonen løser en oppgave av kognitiv, sensorisk eller motorisk art. Resultatet fra MRS målingene er et spekter der arealet under ulike topper i spekteret reflekterer konsentrasjonen av det aktuelle stoffet. Hypotesen er at konsentrasjonen av ulike stoffer endres og bidrar til at nevronene aktiveres. Problemet er imidlertid at konsentrasjonene er så små og kun relative, dvs svært avhengig av måleeksperimentelle faktorer. Generelt er praksis at man deler konsentrasjonen av et stoff på konsentrasjonen av et annet. Dette er imidlertid ikke ok i fMRS sammenheng fordi endringene i magnetiseringen i blodet påvirker alle toppene i spekteret. Løsningen er å generere et eksternt signal som kan detekteres og lage en egen topp i fMRS systemet. En slik eksternt signal vil ikke være avhengig av de lokale magnetiske forholdene og dermed ideell for å kvantitere de ulike stoffene i hjernen. Fordi signalet genereres må være detekterbart i MR systemet, samtidig som det eksterne signalet fortrinnsvis ikke skal generere støy, setter store utfordringer til design, utforming og løsninger.

1.3 Formål

1. Forstå grunnleggende komponenter ved MRI og kompleksiteten i fMRI undersøkelser.
2. Forstå utfordringer med å utvikle utstyr som skal brukes i et kraftig magnetfelt.
3. Vekselvirke med andre fagpersoner og finne gode løsninger (del 1 Synkronisering i tid).
4. Velge utstyrskomponenter, designe eksperiment, gjøre målinger (inklusive operere MR maskinen), systematisere måleresultater, gjøre data analyserer i en eksperimentell setting (del 2 Ekstern referanse).
5. Ferdigstille løsninger og dokumentasjon slik at løsningene også kan brukes videre i forskning.
6. Arbeide uavhengig, selvstendig, systematisk.

Teori

I dette kapitlet introduseres ord og begreper som er brukt gjennom oppgaven sammen med bakgrunnen for oppgaven.

2.1 Magnetresonanstomografi

MRI er et system som bruker sterke magnetiske felt for å danne bilder av biologisk vev. MRI er i hovedsak måling av strøm gjennom spoler. Et MRI system består av et statisk magnetisk felt, radiofrekvensspoler, gradientspoler, shimmingspoler, og et system for kontrollering og monitorering av skanneren ((Huettel et al., 2004, s. 31)).

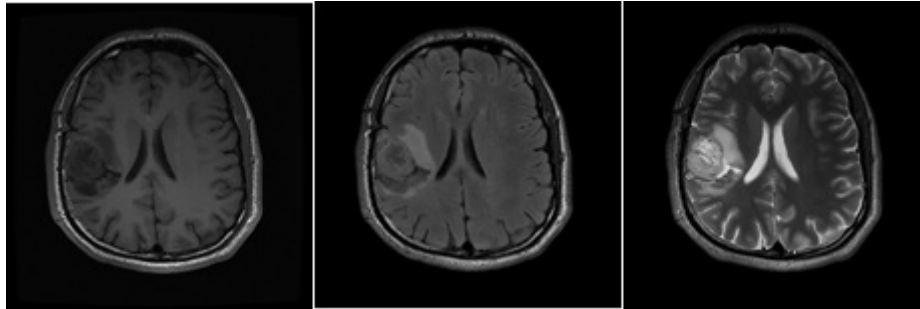
For å kunne produsere MR bilder tar MRI systemet i bruk to spoler, en sender- og mottaker-spole. Disse genererer og mottar elektromagnetiske felt ved resonansfrekvensen til de aktuelle atomkjernene som er typisk i radiofrekvensområdet av det elektromagnetiske spektrumet. Når menneskekroppen blir utsatt for et magnetisk felt vil hydrogenatomene stille seg langs feltet. Ved å sende elektromagnetiske bølger ved hjelp av radiofrekvensspoler inn i kroppen vil hydrogenatomene absorbere deler av energien til radiofrekvens-pulsen og endre stilling. Når pulsen slutter, frigis energien og kan detekteres av mottakerspolen.

For å kunne generere bilder tas gradientspoler i bruk. Gradientspolene genererer et magnetisk felt som øker i styrke langs en retning. Gradientspolene er plassert slik at når strøm går gjennom dem vil det skje en endring i mønsteret til det statiske feltet, og vil endre resonansfrekvensen som følge av posisjonen.

Siden det statiske magnetiske feltet ikke er homogent, tilføres shimming spoler som har som

hovedoppgave å påtrykke feltet på en slik måte at det blir mest mulig homogent.

Kontrasten i bildene som genereres fra MRI er ofte en kompleks sammenheng mellom fysiologisk bestemte tidskonstanter, T1 og T2, og opptaksdefinerte tidskonstanter som TE (ekkotid) og TR (Repetesjonstid) Bjørnerud (2006). Figur 2.1 viser eksempel på bilder som gjengir anatomi. Opptakene er gjerne basert på for eksempel spin-ekko, der kort TE og kort TR gir T1-vektede bilder, mens lang TE og lang TR gir T2 vektete bilder.



Figur 2.1: Snittbilder gjennom hodet med ulik MR kontrast i bildene. Bildet eies av Bergen fMRI gruppe og bruk er godkjent.

2.2 Funksjonell MRI

Funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI fra engelsk *functional magnetic resonance imaging*) er en type magnetresonanstomografi som måler endringen i blodflyt i motsetning til strukturell MRI som måler endringen i kroppsvev. fMRI er ikke-invasiv og tilbyr en høy oppløsning som gjør den til et utmerket verktøy for eksperimentelle paradigmer.

Ved funksjonell hjerneavbildning med MRI får en forsøksperson eller en pasient en oppgave presentert gjennom audiovisuelt utstyr samtidig som at hjernen avbildes gjentatte ganger med ca. 2 - 3 sekunders mellomrom. Målet er å se på endringer i signalene i bildene som skyldes at nevroner i hjernen er blitt mer aktive for å løse den gitte oppgaven. Når nevronene lokalt aktiveres, øker blodforsyningen i det aktuelle området proporsjonalt. Den økte tilstrømningen gjør at det er mer oksygenrikt blod i området enn ellers og det er denne forskjellen i mengden oksygenrikt (aktiv tilstand) versus oksygenfattig (kontroll eller hviletilstand) som er opphavet til endringene i signalene som måles.

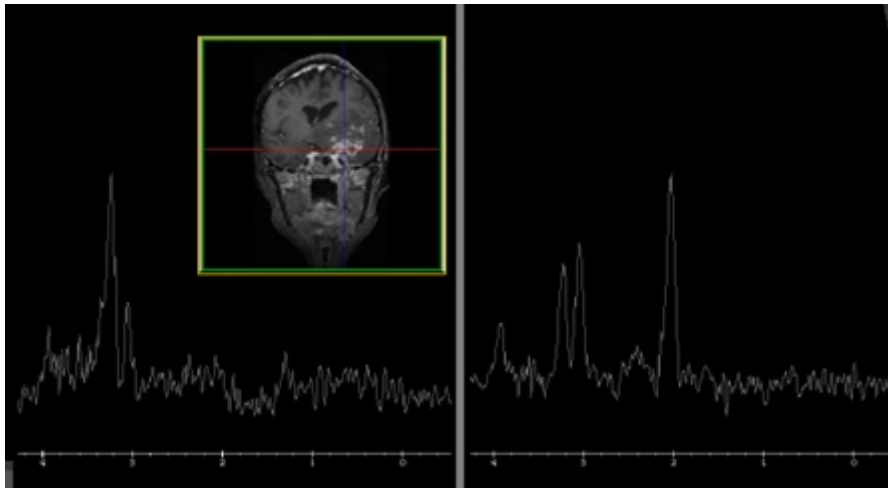
Selv om den eksakte mekanismen mellom nevronenes aktivitet og responsen i blodkarene ikke er kjent, har fMRI vist seg å være en god måte å lokalisere de områdene som er involvert i å løse den aktuelle oppgaven forsøkspersonen eller pasienten er bedt om å løse.

2.3 EEG-fMRI

Hos pasienter er ikke koblingen mellom nevronenes aktivitet og blodgjennomstrømningen nødvendigvis intakt og resultatene fra undersøkelsen kan dermed bli feil. Ideelt sett ønsker man å måle den nevronale aktiviteten direkte. Dette er mulig med elektroencefalografi (EEG), men metoden måler elektriske signaler fra nevronene ved å feste elektroder på utsiden av hodeskallen. Det gjør det vanskelig å bestemme hvor signalet kommer fra, slik at den romlige oppløsningen i EEG er svært dårlig. Å kombinere EEG og fMRI vil dermed ha klare fordeler, men krever at EEG og fMRI signalene detekteres med samme tid.

2.4 Magnetresonansspektroskopi

Magnetresonansspektroskopi (MRS) tar fokus på den molekylære sammensetningen av kroppsvæv. MRS er i stand til å gjenkjenne visse metabolitter involvert i forskjellige prosesser i hjernen. Dette er fordi amplitudene av toppene i det prosesserte spekteret er proporsjonelt med antall eksiterte nuklider i et målt volum. Den biokjemiske sammensetningen kan endres på grunn av sykdom, figur 2.2 viser et eksempel fra en hjernetumor. De fleste stoffene som kan detekteres med MRS på 3 Tesla MRI systemer er i størrelsesorden 1 - 10 mmol/kg. Metoden er støyfull og har mange utfordringer knyttet til opptak og analyse.

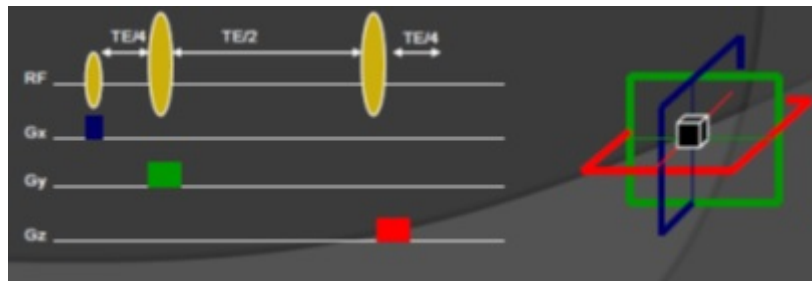


Figur 2.2: Data fra en pasient med en aggressiv hjernetumor. De tradisjonelle toppene som er vanlig å se i friskt vev (t.h.), har en unaturlig konsentrasjon i det syke vevet (t.v.). Bildet eies av Bergen fMRI gruppe og bruk er godkjent.

Spekteret består kun av topper som inneholder hydrogenatom fordi det er denne resonansfre-

kvensen som måles. Grunnen til at det oppstår ulike topper i spekteret er at ulike kjemiske stoffer har ulike elektronskyer som skjerner atomkjernen ulikt. Dette kjemiske skiftet presenteres ofte som parts-per-million (ppm) langs x-aksen. Arealet under hver topp reflekterer konsentrasjonen av det aktuelle biokjemiske stoffet, men fordi de tradisjonelle relaksasjonseffektene i MRI også har betydning for signalet som måles i MRS.

MRS opptak gjøres typisk i en enkel voksel av omtrent $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$. Dette for å få tilstrekkelig med signal for forbedret signal-til-støyforhold i målingene. Det brukes typisk en PRESS sekvens (fra engelsk *Point Resolved Spectroscopy*). Denne teknikken tar i bruk tre radiofrekvenspulser for å velge ut den aktuelle vokselen som signalet måles fra, først en 90 graders puls, etterfulgt av to 180 graders pulser. Seks crusher-gradienter brukes til å slå ut signalet på utsiden av hver side av boksen. Figur 2.3 viser pulssekvensskjema for PRESS.



Figur 2.3: Pulssekvensskjema for en PRESS sekvens. Skjemaet viser hvordan de ulike gradientretningene kombinert med radiofrekvenspulser brukes til å velge ut spektroskopivokselen. Bildet eies av Bergen fMRI gruppe og bruk er godkjent.

2.4.1 utfordringer knyttet til kvantitative MRS

For å kunne sammenligne data fra en studie til en annen eller fra et område i hjernen til et annet trengs det en form for absolutt kvantifisering av metabolitter. MRS er avhengig av den valgte lokasjonssekvensen til målingen og kan ikke direkte sammenlignes med resultater oppnådd med en annen lokaliseringsskvens. I studier hvor sammenligning av metabolittsammensetning skal sammenlignes med andre målinger er det nødvendig med absolutt kvantifikasjon. De forskjellige frekvensene i det detekterte signalet kommer fra de forskjellige resonansfrekvensene i målingsobjektet under magnetiseringen. Forskjellene kommer fra (chemical shift interaction) i de forskjellige metabolittene, men kan også komme fra inhomogeniteter i det magnetsike feltet som påvirker resonansfrekvensene. Amplituden er heller ikke bare et resultat av mengden metabolitter i et gitt volum, men blir også påvirket av (flip angle), relaksasjonstider og timingen til lokaliseringsmetoden, sensitiviteten til mottaker og lasten til spolen. Et spekter viser mange topper som varierer i amplitude og bredde, og topper fra forskjellige metabolitter kan overlappe.

For å kvantifisere metabolittene er det da nødvendig å tilegne deler av signalet til de forskjellige metabolittene ved å måle arealet av spekteret, en rekke algoritmer og programvare er dedikert til denne prosessen (Provencher (1993)).

2.5 Eksternt signal

Ofta blir fantomer brukt som en ekstern referanse, enten ved å plassere fantomet sammen med testpersonen eller ved å måle fantomet og testpersonen hver for seg. Mange faktorer skiller målingen fra fantomet og testpersonen og korrigeringer må til for å estimere metabolittkonsentrasjonen.

En annen metode er ved å bruke ERETIC metoden ((Barantin et al., 1997)). Metoden går ut på å sende en kontrollert elektromagnetisk kraft til mottakerspolen som vil skalere sammen med metabolittene i mottakerkjeden. Ved å sette ERETIC-signalet til en frekvens utenfor metabolittenes rekkevidde, kan raten mellom ERETIC signalet og metabolittsignalet brukes til å absolutt kvantifisere stoffene i hjernen.

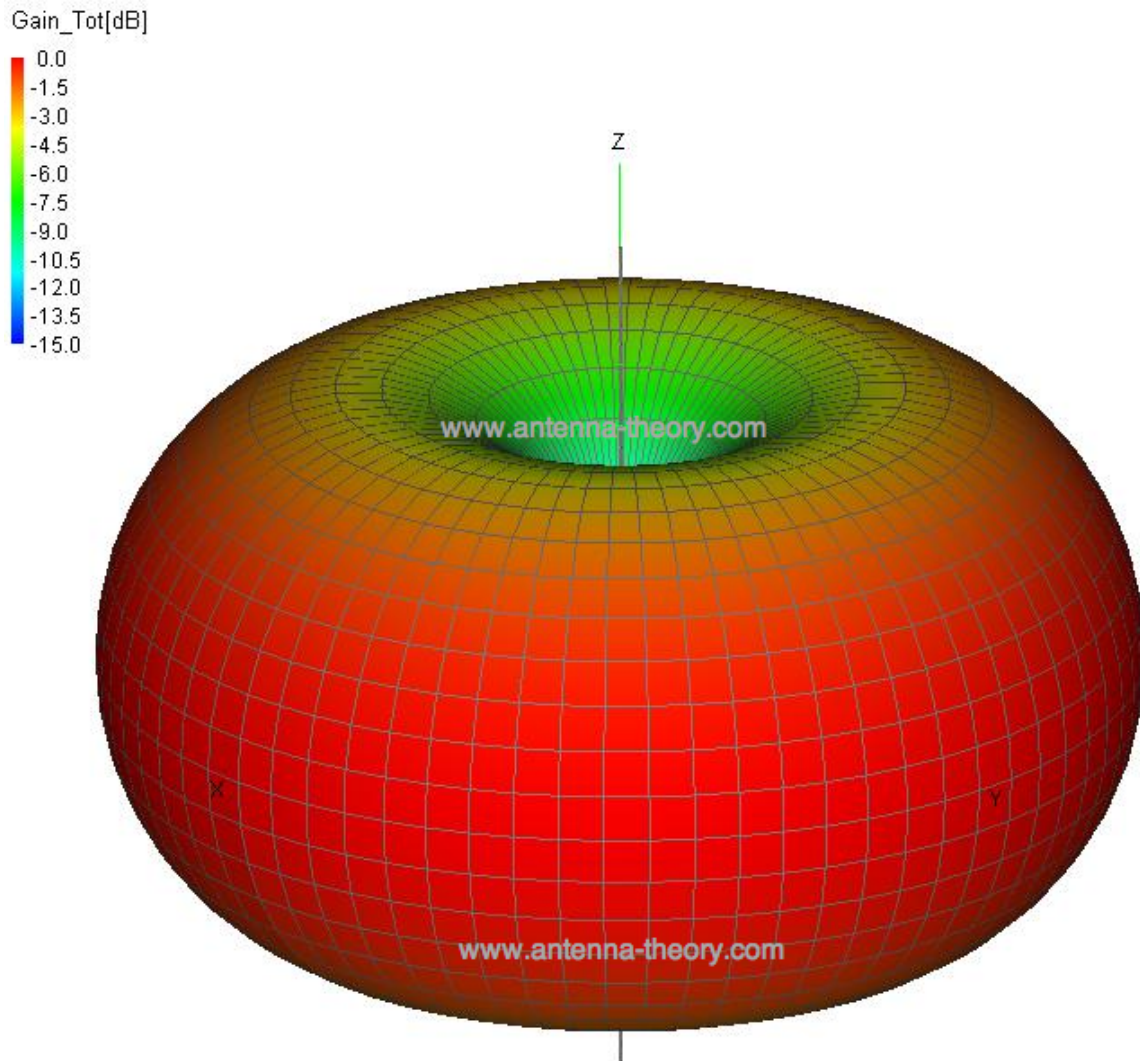
2.6 Antenneteori

Med tanke på radio er en antenne en form for sender eller mottaker som fungerer som et grensesnitt mellom elektromagnetiske bølger som beveger seg gjennom rommet og elektrisk strøm i metalledere. Elektromagnetiske bølger er et elektrisk felt som beveger seg fra en kilde, som for eksempel en antenne, og har et tilsvarende magnetisk felt, derav elektromagnetiske bølger. Elektromagnetiske bølger beveger seg med lysets hastighet og har en frekvens, derfor er bølgelengden gitt av:

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (2.1)$$

Bølgelengden til resonansfrekvensen til vann ved 3T, som er ca. 127MHz , vil da være $236,1\text{cm}$.

Et antennediagram viser variasjonen til strålt effekt fra en antenne som funksjon av retningen vekk fra antennen. Figur 2.4 viser et eksempel på et slikt tredimensjonalt antennediagram i desibel (dB) av et toroidal mønster. Det viser at lite effekt sendes langs z-aksen, og maks strålingseffekt langs xy-planet.



Figur 2.4: Eksempel på tredimensjonalt atennediagram for en antenne (Antenna-Theory.com (2009-2015a))

Feltene som omringer en antenne deles inn i tre områder: reaktivt nærfelt, Fresnel området og Fraunhofer området. Fraunhofer området også kalt fjernfeltet er området lengst unna antennen, her endres ikke formen med distansen og feltet er dominert av strålingsfelt med E- og H-feltene vinkelrett på hverandre og bevegelsesretningen som med plane bølger (Antenna-Theory.com (2009-2015b), (Balanis, 2005, s. 34-36)).

For elektromagnetisk lange antenner (fysisk størrelse over en halv bølgelengde), med diameter gitt av D , avstanden til antennen gitt av R og bølgelengden gitt av λ , må følgende tre vilkår

være oppfylt for å være i Fraunhofer området:

$$R > \frac{2D^2}{\lambda} \quad (2.2)$$

$$R \gg D \quad (2.3)$$

$$R \gg \lambda \quad (2.4)$$

For elektromagnetisk korte antenner (fysisk størrelse under en halv bølgelengde) er lengden til fjernfeltet gitt av raten mellom distansen R til bølgelengden λ , og fjernfeltet er i området:

$$R \gg 2\lambda \quad (2.5)$$

Nærfeltet for elektromagnetisk lange antenner er gitt av kriteriet:

$$R < 0.62\sqrt{\frac{D^3}{\lambda}} \quad (2.6)$$

og for elektromagnetisk korte antenner:

$$R \ll \lambda \quad (2.7)$$

Transisjonsområdet eller Fresnel området, som er området mellom fjern- og nærfeltene, er området hvor de reaktive feltene ikke er like dominerende, og de utstrålte feltene begynner å dukke opp, er for elektromagnetisk lange antenner gitt av:

$$0.62\sqrt{\frac{D^3}{\lambda}} < R < \frac{2D^2}{\lambda} \quad (2.8)$$

Og for elektromagnetisk korte antenner:

$$\lambda < R < 2\lambda \quad (2.9)$$

Direktivitet er målingen på hvor retningsorientert en antennes strålingsmønster er. Økt direktivitet impliserer at antennen er mer fokusert enn en isotropisk antenne. En elektromagnetisk kort antenne produserer lav direktivitet og større antenner produserer høy direktivitet.

Forsterkningen til en antenne er gitt av hvor mye effekt som blir sendt i retningen med høyest stråling i forhold til en isotropisk antenne. En antenne med 3 dB i forsterkning vil sende med eller motta en effekt dobbel så stor som en tapsløs isotropisk antenne.

2.7 Status Internasjonalt

En ny metode for aboslutt kvantifisering av et MRS spekter ved hjelp av et eksternt elektrisk signal ble presentert i 1997 ((Barantin et al., 1997)), og fikk akronymet ERETIC. Eksperimentet viste at ERETIC metoden hadde et maksavvik på mindre enn 2% over en periode på 8 timer.

En gruppe demonstrerer brukbarheten til ERETIC metoden i et klinisk miljø, ved å sammenligne mellom ERETIC metoden og 1H MRS (Heinzer-Schweizer et al. (2010)). Videre så demonstrerer de hvor mye mer stabilt det er å ta i bruk en optisk tilkobling i stedet for en antenne. Konklusjonen er at in-vivo kvantifisering ved hjelp av en optisk transmisjonslinje gir pålitelige resultater i en undersøkelse.

En gruppe i Seattle USA har gjort en utvikling av ERETIC metoden ved å bruke induktiv kobling i stedet for stråling fra en radioantenne, som skal gi en mer stabil tilkobling ved bruk in-vivo, siden en del av strålingen blir absorbert av testpersonen eller reflektert i MR-rommet (Marro et al. (2010)).

I Sveits kombinerte en gruppe ERETIC og Klose korreksjon slik at det var unødvendig for ekstra etterprosessering og tap av nøyaktighet av kvantifiseringsresultatet. På denne måten kan ERETIC toppen bli tilpasset ved å bruke en topp simulert i LCModel, i stedet for å inkludere ERETIC toppen i basissettet, slik at lineshape funksjonen i LCModel ikke påvirkes av ERETIC toppen (Zoelch et al. (2012)),(Zölch (2016)).

En ny strategi for transmisjon av ERETIC signalet, der ERETIC signalet blir transmittert før localized spectroscopy acquisition, ble lagt fram av (Desal et al. (2010)). De kom fram til at metoden var lik det å bruke vannsignal som referanse og metabolittkonsentrasjonene tilsvarte det som fins i litteraturen, og viste god lineær korrelasjon sammenlignet med verdiene funnet med vannreferansemetoden.

Det finnes i dag ingen kommersielle løsninger for introduksjon av et eksternt referansesignal for MRI, derfor må en løsning lages tilpasset etter det systemet som brukes.

Material og Metode

3.1 MRI Systemet

I denne oppgaven ble to 3 Tesla kliniske MR-system benyttet. Begge systemene er plassert i lokalene til Radiologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus og er til daglig i bruk i klinisk avbildning og til forskning. Systemene er toppmodellene som leveres av henholdsvis General Electric (GE) og Siemens Healthineers (Siemens):

- General Electric MR 3T750 Discovery
- Siemens MR Prisma

For klokkesynkroniseringsoppgaven ble Siemens Prisma benyttet fordi det var ønskelig å etablere kombinert EEG-fMRI her. Systemet ble imidlertid også testet på GE MR750 maskinen og fungerte som forventet også her.

For det eksterne referanseoppsettet ble GE MR 750 Discovery benyttet fordi avdelingen i over 10 år har hatt forskningsarbeid på dette systemet (eldre løsninger). Dermed er det mer etablert forskning og utvikling på MRS på dette systemet.

Generelt ble det benyttet en 1-kanals hodespole for alle målingene på GE maskinen. Unntaksvis også 32-kanalers system, men dette genererer uforholdsmessig store datamengder (resultater ikke tatt med). For Siemens maskinen er spolevalget uavhengig for formålet i oppgaven.

3.2 Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI

Tabell 3.1 lister opp det forskjellige utstyret som har blitt brukt under utvikling og datainn-
samling av klokkesynkroniseringen for EEG-fMRI

Produsent	Modell	Type	Serienummer
Tektronix	AFG3252C	Funksjonsgenerator	C021300
Agilent Technologies	InfiniiVision DSO5034A	Oscilloskop	MY50340216
Altera	DE2-115	FPGA-utviklingskort	
Siemens Healthineers	Prisma	MR	

Tabell 3.1: Utstyrliste Klokkesynkronisering for EEG-fMRI

3.2.1 Forklaring

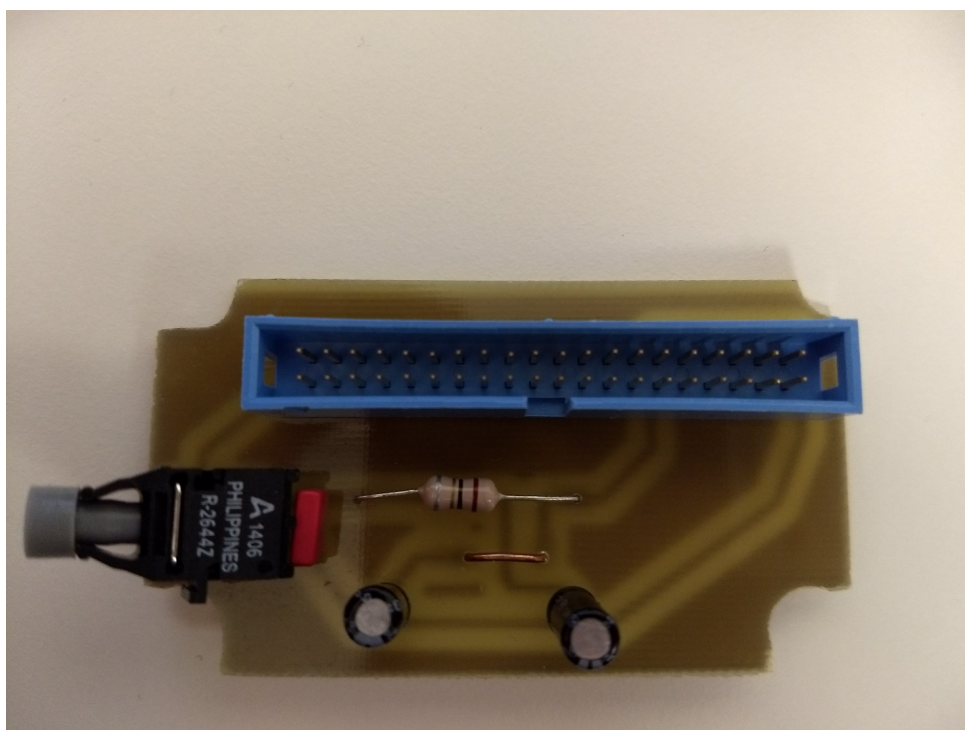
For å kunne synkronisere EEG utstyret med fMRI-en må den operere i samme fase som fMRI-ens klokkefrekvens. For å få dette til kan det brukes en frekvensteller enten i form av en krets bygd opp av integrerte kretser, som for eksempel tellere, eller en mer allsidig løsning ved å bruke en mikrokontroller eller FPGA. En løsning med integrerte kretser vil være tidkrevende med tanke på kretsdesign og PCB design. En løsning med et FPGA utviklingskort vil kunne implementeres raskt og vil være åpen for endringer i etterkant, og eventuelt implementering av nye løsninger.

3.2.2 Frekvensdeleren

For at EEG-utstyret som opererer på 5 kHz skal kunne synkroniseres med MR-maskinen sin 10 Mhz klokke må det implementeres en enhet som reduserer klokkesignalet med en faktor to tusen. En del-på-2000 frekvensdeler kan realiseres ved å lage en teller som teller opp til 999 hver gang klokken får en positiv kant for så å skifte aktiv verdi, dette fordi den teller fra 0 og fordi med en 50% duty-cycle vil signalet ha 1000 klokkesykluser som er positiv og 1000 klokkesykluser som er negativ.

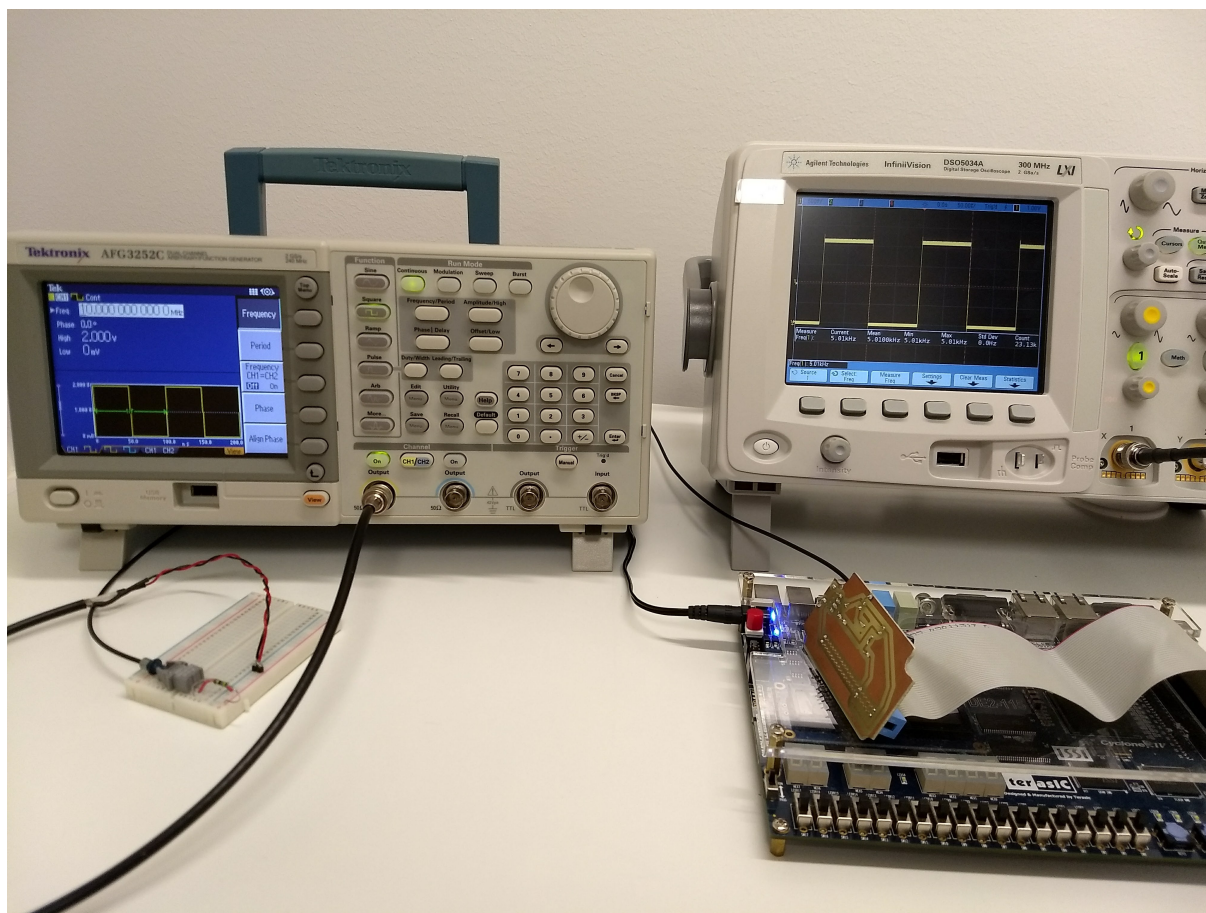
3.2.3 Optisk tilkobling

For å kunne koble frekvensdeleren optisk til MRI-maskinen må en form for optisk overgang lages. Klokkesignalet fra MRI-maskinen er tilgjengelig både elektronisk fra en BNC-kontakt og optisk fra en POF-kontakt. Den enkleste løsningen er å ta i bruk en ferdig optisk mottaker med POF-inngang med ferdig innebygd TTL-utgangstrinn, sette denne på et kretskort som er koblet til FPGA-utviklingskortet. Den optiske mottakeren vil også da få strømforsyning fra FPGA-utviklingskortet. Figur 3.1 viser et bilde av den optiske overgangen.



Figur 3.1: Bilde av den optiske overgangen. En fiberoptisk mottaker med TTL-utgangstrinn gjør om optiske signaler til firkantpulser, og sender signalet via flatkabel til FPGA-utviklingskortet. Den fiberoptiske mottakeren får forsyningsspenningen fra FPGA-utviklingskortet.

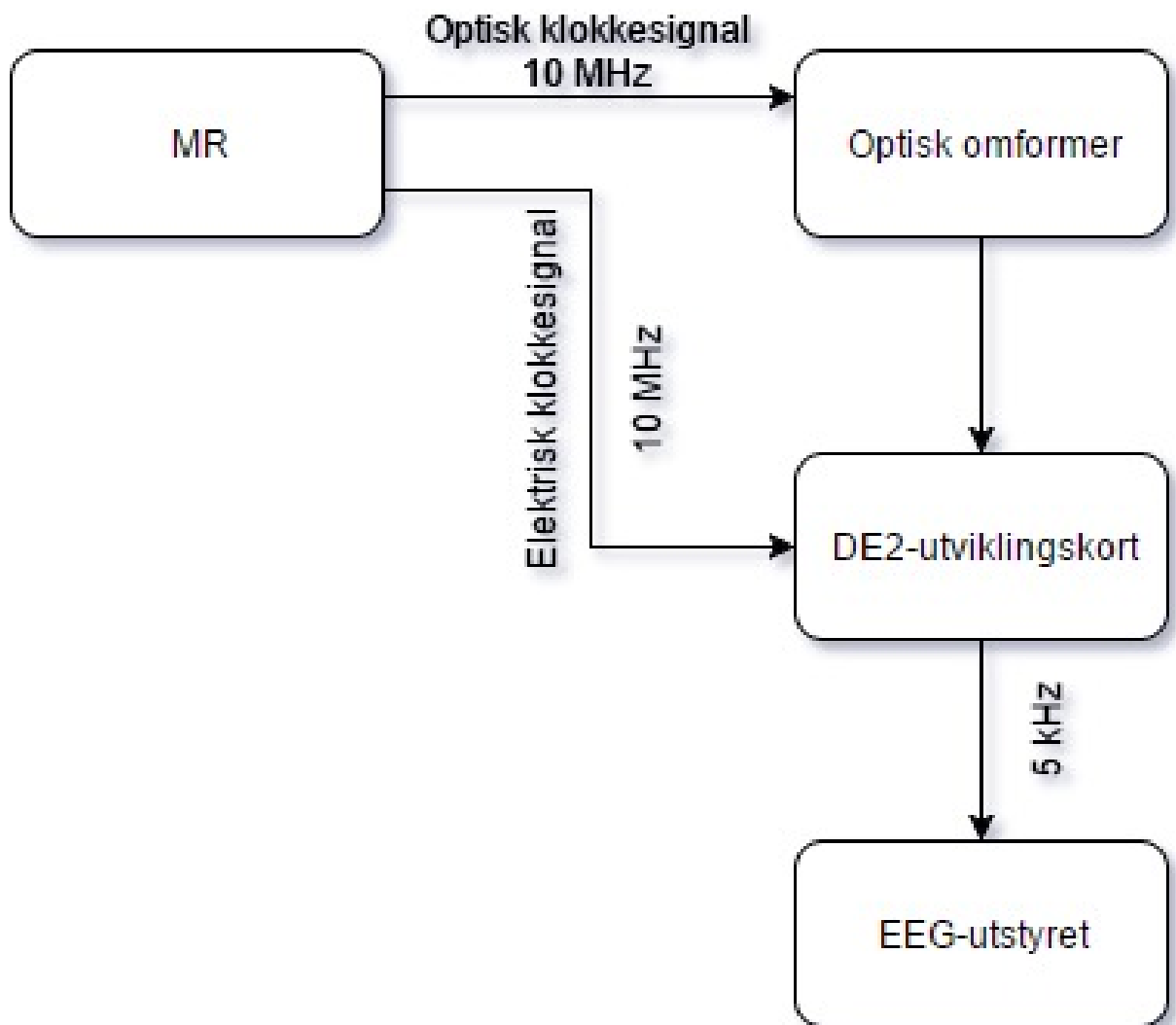
Figur 3.2 viser et bilde av testoppsettet på laboratoriet. For å gjenskape klokkesignalet fra MR-maskinen ble det tatt i bruk en signalgenerator som genererer et konstant 10 MHz firkantsignal. Signalet fra signalgeneratoren er koblet til en fiberoptisk sender, som er koblet til den optiske overgangen laget for FPGA-utviklingskortet. Resultatet måles på oscilloskopet.



Figur 3.2: Bilde av testoppsettet på laboratoriet. Klokkesignalet fra MR-maskinen er her representert i form av en signalgenerator koblet til en fiberoptisk sender.

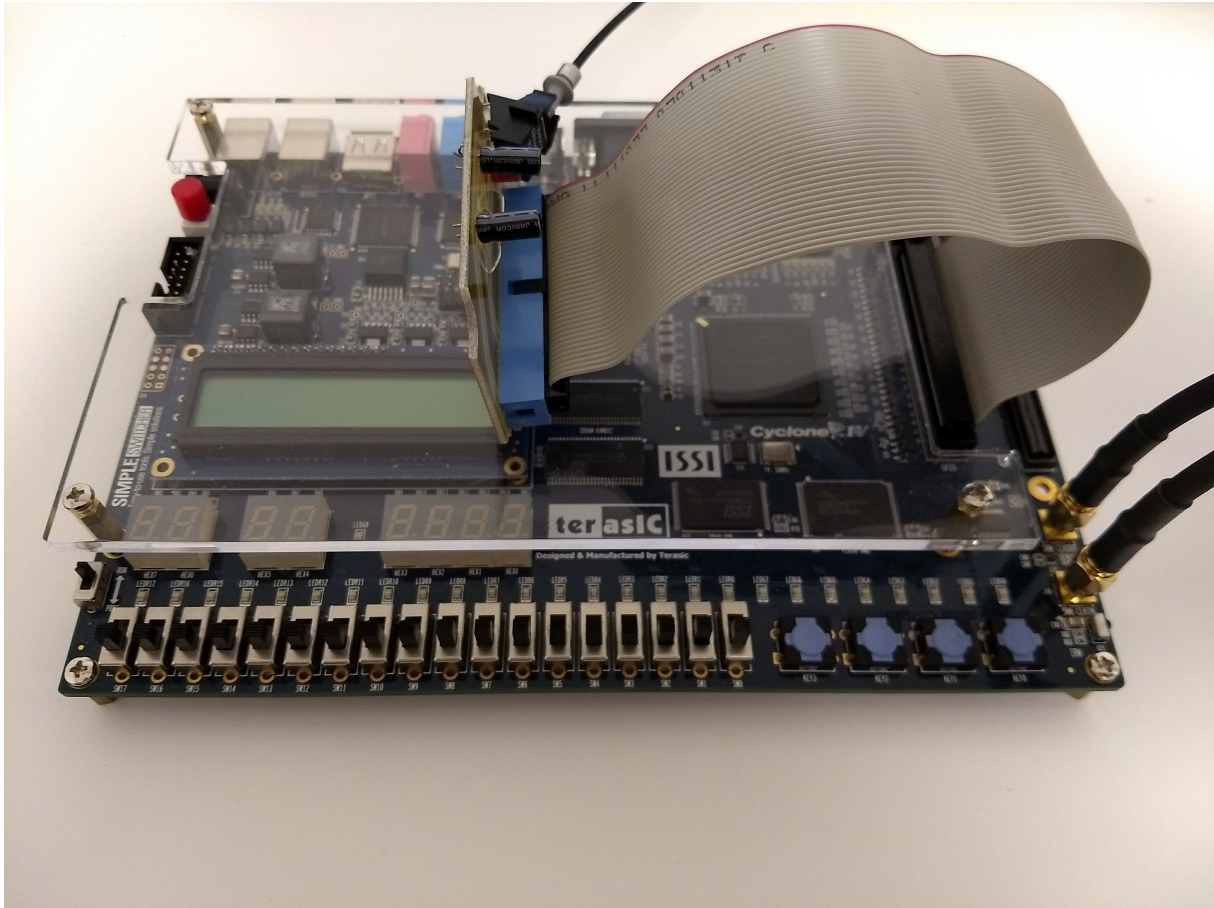
3.2.4 Det fulle systemet

Figur 3.3 viser et flytdiagram av det fulle systemet. En overgang fra optisk til elektrisk signal er koblet mellom MR-ens optiske utgang for internt klokkesignal og FPGA-utviklingskortet. Frekvensdeleren programmert på FPGA-utviklingskortet omgjør 10 MHz klokkesignalet fra MR-en til et 5 kHz signal som er i fase med klokkepulsene til MR-en. DE2 kortet sender 5 kHz signalet til EEG-utstyret.



Figur 3.3: Flytdiagram over det fulle systemet mellom MR- og EEG-utstyret

Figur 3.4 viser et bilde av det fulle systemet med bare optisk tilkobling. En fiberoptisk kabel koblet til klokkeutgangen til MR-en går over faradayburet og ned til MR-kontrollrommet hvor den kobles til en optisk-til-elektrisk-omformer som kobles til DE2-utviklingskortet via flatkabel som også fungerer som strømforsyning. 5 kHz signalet er koblet til en av DE2-utviklingskortets SMA-kontakter, som kobles til et oscilloskop for verifisering via en SMA-til-BNC omformer.



Figur 3.4: Bilde av oppsettet. En fiberoptisk kabel går fra klokkeutgangen til MR-en er koblet til den optiske overgangen. Den optiske overgangen er koblet til FPGA-utviklingskortet via flatkabel. Det frekvensreduerte signalet sendes fra FPGA-kortet via SMA-kontakten på FPGA-utviklingskortets høyre side.

3.3 Del 2: Ekstern referanse

Tabell 3.2 lister opp det forskjellige utstyret som har blitt brukt under utvikling og datainnsamling av det eksterne referansesignalet.

Produsent	Modell	Type	Serienummer
Tektronix	AFG3252C	Funksjonsgenerator	C021300
Agilent Technologies	InfiniiVision DSO5034A	Oscilloskop	MY50340216
Hatfield Instruments	Attenuator Type 2105	Attenuator	57019
GE Healthcare	3Tesla GE Discovery MR750	MR	

Tabell 3.2: Utstyrliste Ekstern referanse

3.3.1 Forklaring

Utfordringer for å kvantifisere MRS opptak er beskrevet innledningsvis. Bruk av eksternt referansesystem kan ha mange fordeler, men også utfordringer fordi systemet skal fungere og samtidig minimalt negativt påvirke MRS opptakene med MR-maskinen. Både en elektrisk (3.3.2) og optisk (3.3.3) løsning ble utviklet og testet

3.3.2 Elektrisk signal

For å generere et eksternt referansesignal for magnetresonansspektroskopi trengs en signalkilde som er i stand til å generere stabile elektromagnetiske signaler over 127 MHz, som er resonansfrekvensen til hydrogenatomene i vann ved 3 T. Signalet sendes som en puls lik ekkotiden spesifisert i PRESS-sekvensens, som er satt til 35 ms. Én løsning ville vært en form for elektrisk krets som slipper gjennom signalet en viss tid etter trigger-pulsen fra MR-en, men det beste ville vært om signalgeneratoren hadde denne funksjonen innebygd. Tektronix AFG3252C levert av Elfa Distrelec har mulighet for å generere to uavhengige signaler opp til 250 MHz, kan trigges eksternt, har muligheter for å modulere signalene fra en ekstern kilde og er ganske presis.

En antenne bestående av en koaksialkabel som hadde blitt klippet over i den ene enden og loddet på en strømsløyfe tilsvarende $\lambda/4$ av resonansfrekvensen til hydrogen ved 3T, 127 MHz, ble ført gjennom Faradayburet som MR-maskinen er plassert i. Figur 3.5 viser to bilder av antennen når den henger i en skapdør like innenfor Faradayburet som MR-maskinen er plassert i.



(a) Antennen henger like innenfor Faradayburet på en skapdør

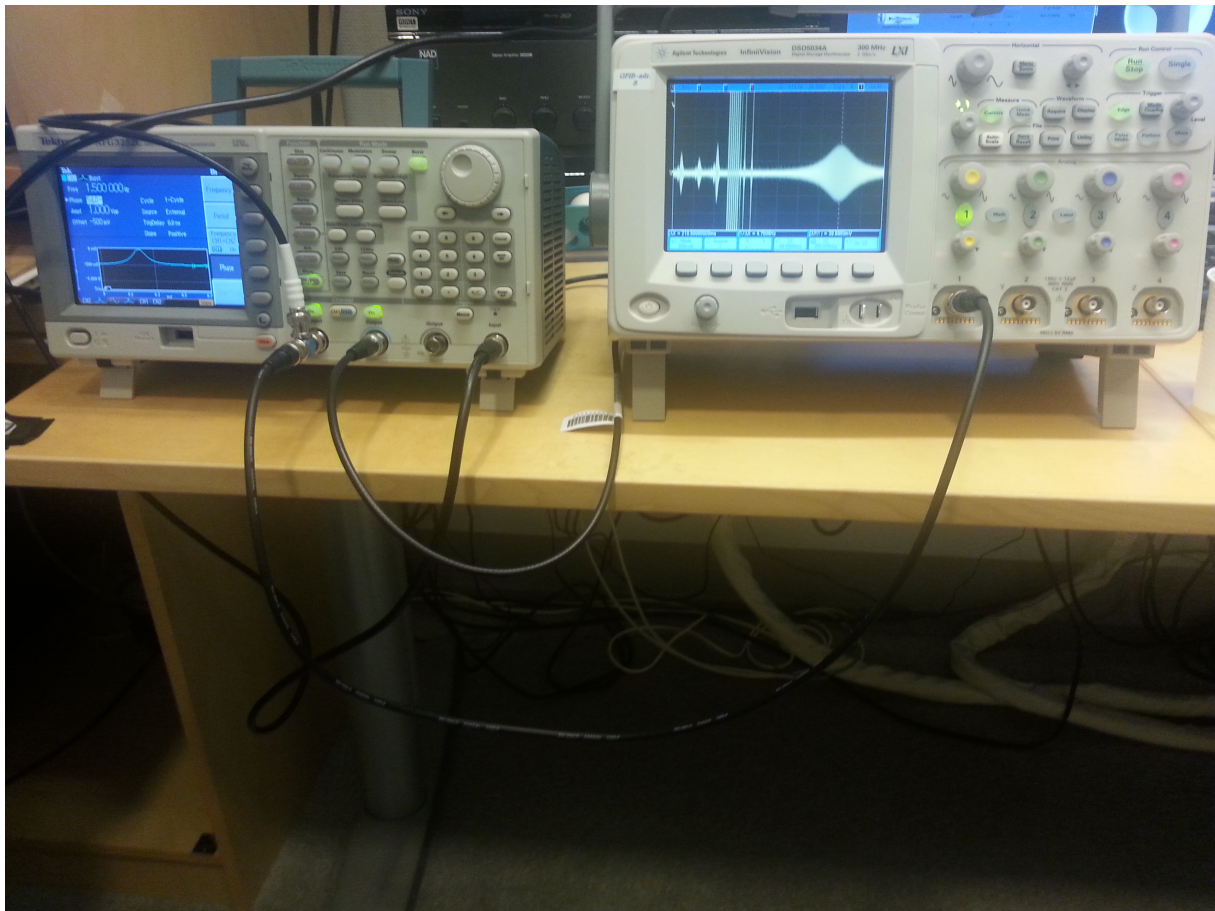


(b) Nærbilde av antennen

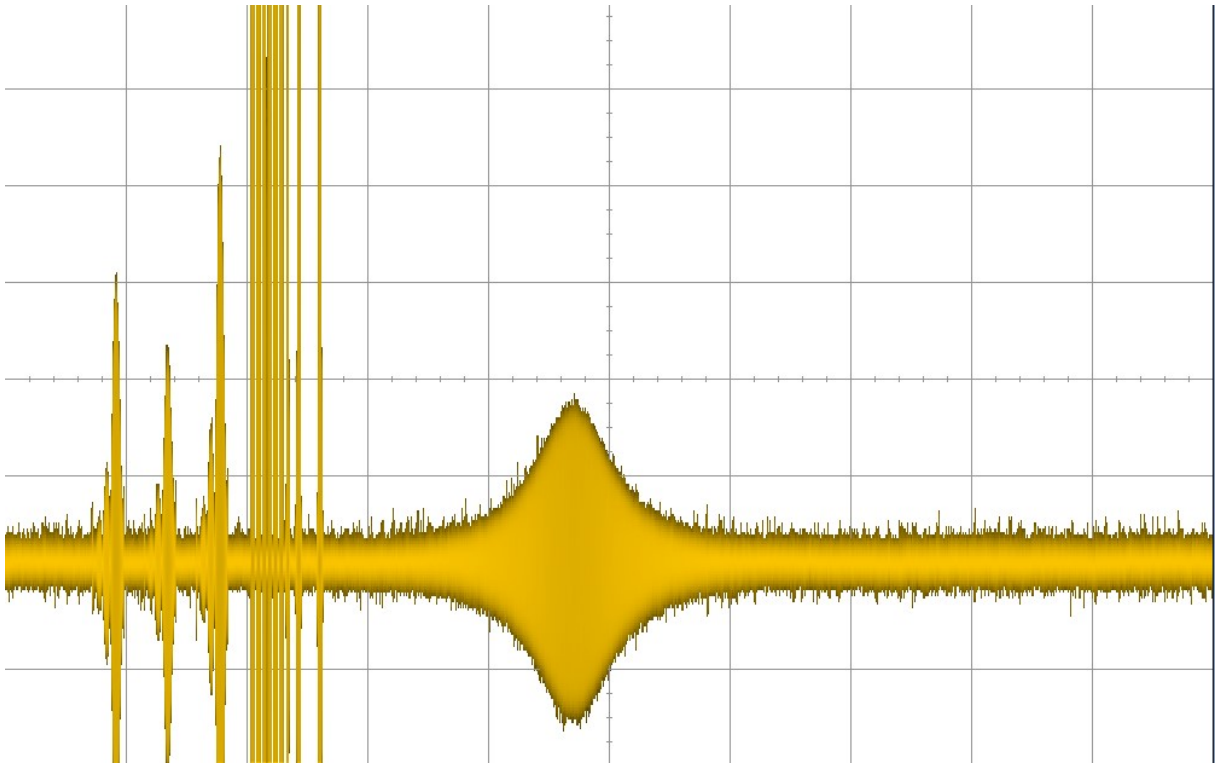
Figur 3.5: Bilde av antennen i MR-rommet. Antennen ble ført gjennom Faradayburet i en waveguide og hengt opp på skapdøren som leder inn til waveguiden

For å sikre signalgeneratoren mot skader ble antennen koblet til oscilloskopet for å måle hvor mye feedback det var fra MR-en under et opptak, som viste seg å være under signalgeneratorens maksimalt tillatte inngangsspenning på 10V RMS. Signalet på kanal A ble satt til en amplitudemodulert sinuskurve med frekvens lik senterfrekvensen etter pre-skann og koblet til antennen og oscilloskopet med en BNC T-kobling. Signal på kanal B ble satt til å være en trigget Lorentz-puls på 1 Hz. Signal B ble så koblet til modulasjonsinngangen til signal A, og triggeren fra MR-en koblet til funksjonsgeneratorens trigger-inngang. Signalet ble justert slik at signaltoppen kom 35 ms etter PRESS-sekvensen siste RF-puls.

Figur 3.6 viser et bilde fra kontrollrommet til MR-en når det eksterne elektriske signalet er koblet til. Signalgeneratoren (til venstre) genererer både det amplitudemodifiserte eksterne elektriske signalet og signalet som fungerer som en omslutningskurve. Oscilloskopet (til høyre) ble brukt til å bekrefte signalet og måle feedback. Figur 3.7 viser en skjermdump fra oscilloskopet, siden en antenne også tar i mot signaler plukker den også opp pulsene som MR-en sender ut under PRESS-sekvensen, dvs seks satureringspulser til å slå ut signalet utenfor MR vokselen, etterfulgt av tre eksitasjonspulser på 90 - 180 - 180 grader.

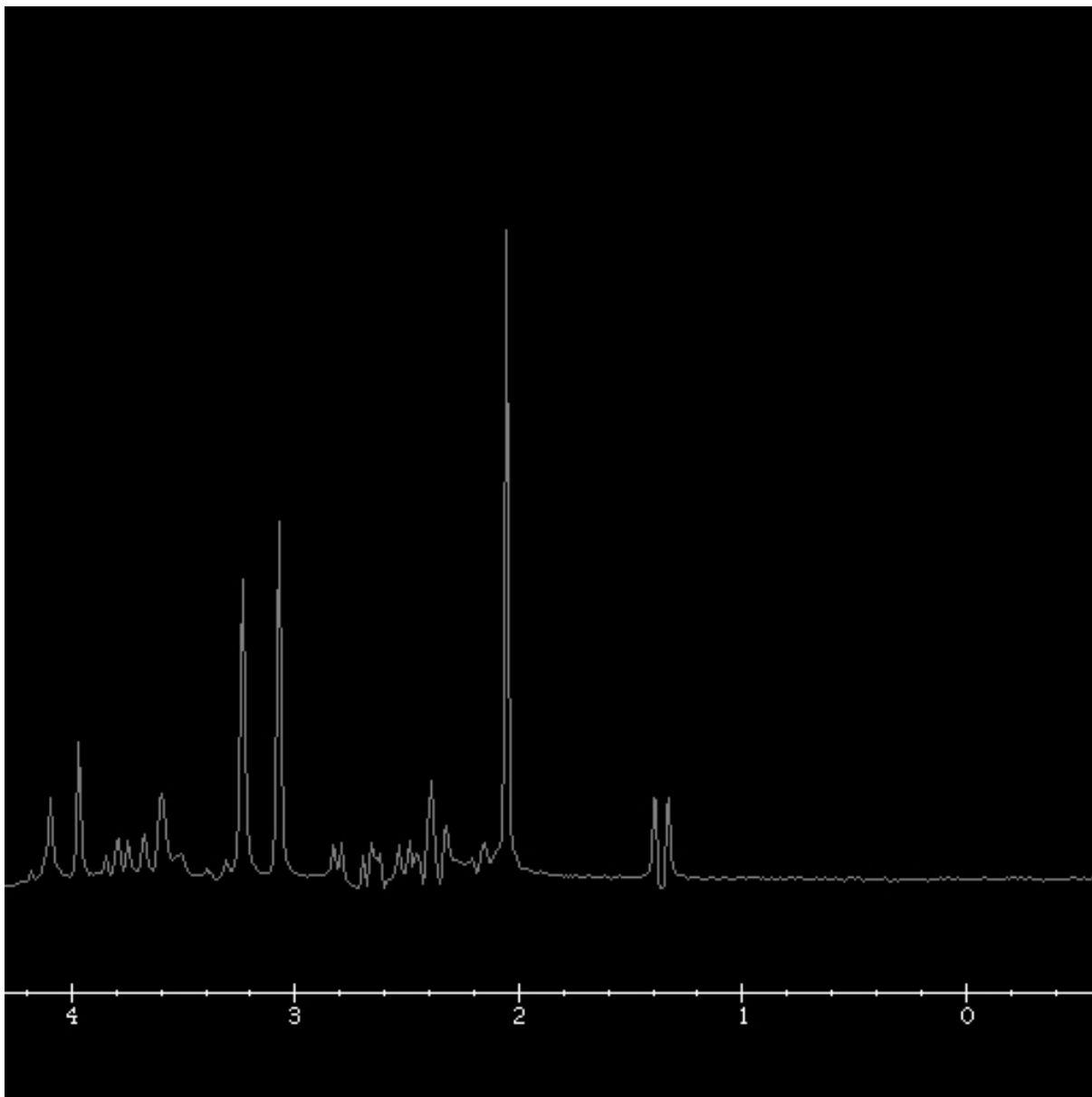


Figur 3.6: Signalgeneratoren (t. v.) genererer et amplitudemodulert signal som via en antenne gjennom faradayburet til MR-rommet plukkes opp av MR-en. Siden antennen også plukker opp signaler fra MR-en er hele PRESS-sekvensen synlig på oscilloskopet (t.h.) i tillegg til det innsendte signalet



Figur 3.7: Skjermdump fra oscilloskopet, de første pulsene er signaler som blir plukket opp fra MR-en som er en del av opptaket, den siste pulsen er det eksterne elektriske signalet som blir sendt inn i MR-rommet.

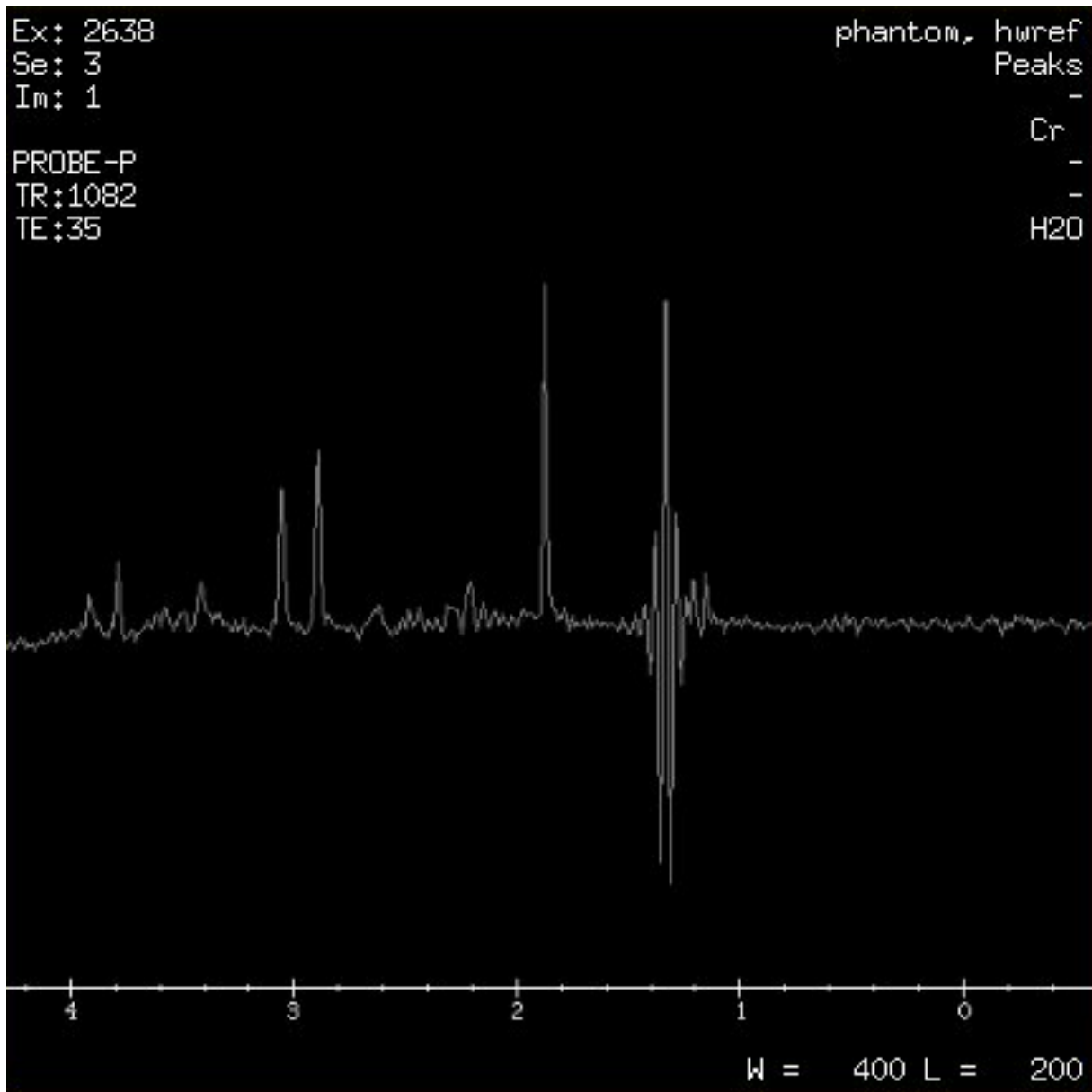
Figur 3.8 viser et spekter med bare et fantom fylt med enkelte hjernemetabolitter som skal simulere en menneskehjerne. De høyeste toppene er henholdsvis NAA (høyest), Kreatin (nest høyest) og Cholin (tredje høyest).



Figur 3.8: MRS spekter av et fantom. De høyeste toppene er henholdsvis NAA, Kreatin og Cholin. Enheten langs x-aksen er ppm (parts per million) og langs y-aksen A.U. (arbitrary unit). Vanntoppen er undertrykt og er normalt ved 4,65ppm.

Signalet som MR-en plukket opp fra den eksterne signalgeneratoren var typisk over dobbel så stor som NAA. For at signalet ikke skal overlape med hjernemetabolittene og for økt presisjon ville et signal omtrent på størrelse med NAA-signalet være ønskelig. Løsningen ble å sette en demper mellom signalgeneratoren og antennen. Signalet ble justert ned 500 kHz i frekvens slik at det var utenfor rekkevidde fra de forskjellige hjernemetabolittene. Figur 3.9 det første vellykkede forsøket på å plukke opp et eksternt RF-signal med MR-en, signalet har ikke en optimalisert frekvens så signalet ligger blant hjernemetabolittene, signalet har også en ganske

høy amplitude.



Figur 3.9: MRS spekter fra fantom med kjente kjemiske stoff. Toppen ved ca. 2ppm er NAA. Toppen til høyre for denne er signalet fra den eksterne signalgeneratoren, som nå ligger på lipidene.

Trigger pulsen fra MR-en viste seg å dukke opp tidlig i opptaket, så endringer ble gjort i sekvensen slik at en trigger puls ble dannet tidligere i opptaket og sendt ut via en seriellport fra MR-en som normalt er koblet til en synkroniseringsboks fra Nordic Neuro Lab AS (Bergen, Norge). Seriellporten er koblet til en enkel krets som fungerer som en overgang fra seriellport til en BNC-kontakt slik at signalet kan kobles til signalgeneratoren.

For å bevise at det eksterne signalet enkelt kan kontrolleres, ble noen enkle forsøk gjort. Fre-

kvensen på signalet ble endret med 50Hz, 75Hz og 100Hz og det ble observert at toppen i MRS-spekteret flyttet seg tilsvarende. Ved å endre dempningen på attenuatoren ble det observert at amplituden på det eksterne signalet endret seg i takt med dempningen.

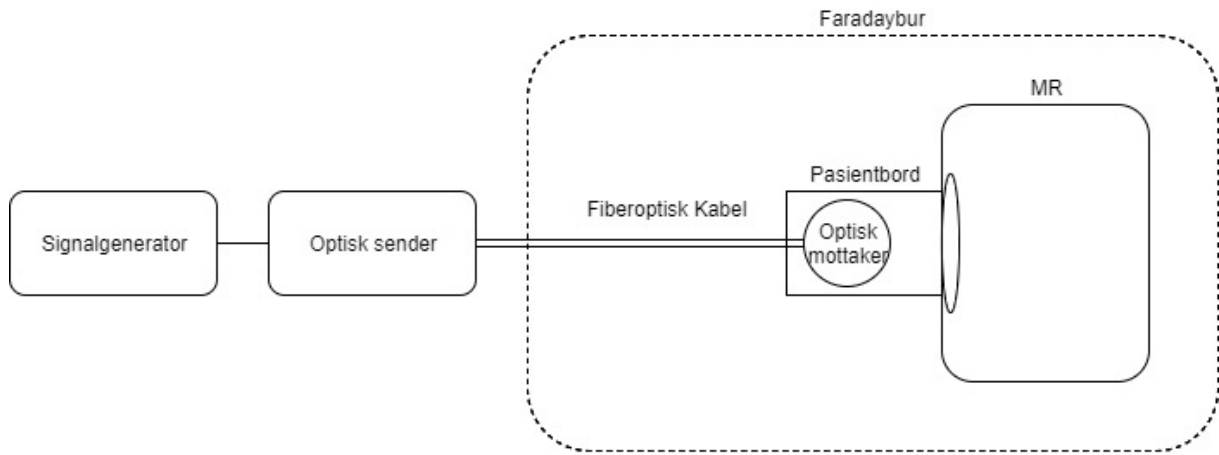
3.3.3 Optisk signal

Det elektriske signalet kan ikke føres frem til MR-spolen av flere grunner, blant annet støy og sikkerhet. I stedet ble det forsøkt å også utvikle en optisk løsning som kunne føre det eksterne signalet helt inn i MR-maskinen ved hodespolen.

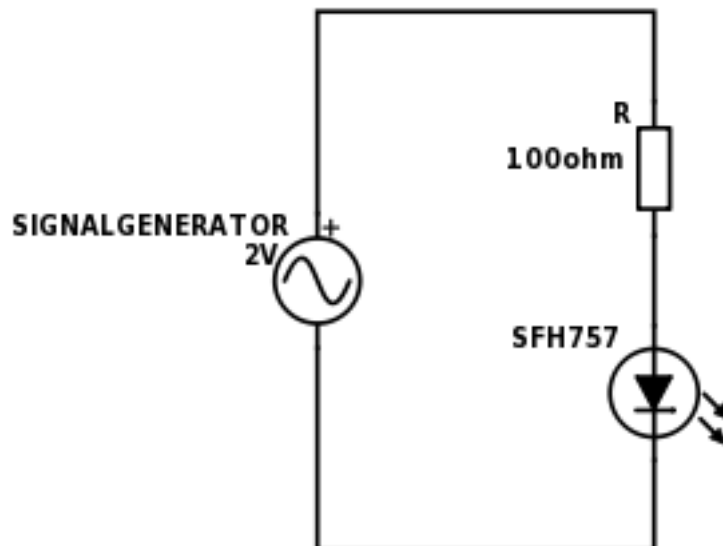
For å kunne sende et optisk signal ble det først bygd en enkel optisk sender og mottaker. Senderen tar i mot det elektriske signalet fra signalgeneratoren og ved hjelp av en lysdiode laget for fiberoptisk kommunikasjon sendes signalet over en 1 mm tykk fiberoptisk kabel. Figur 3.10 viser et flytdiagram av det optiske oppsettet. Signalgeneratoren generer et elektrisk signal som konverteres til lys over en fiberoptisk kabel av en fiberoptisk sender, det optiske signalet plukkes opp av en fiberoptisk mottaker som konverterer tilbake til et elektrisk signal som sendes over en antenne plassert i nærheten av hodespolen til MR-en.

Figur 3.11 viser et kretsskjema av senderen. En signalgenerator genererer et amplitudemodulert signal med en DC-offset på 4V og amplitude på 1V. En motstand på 100 Ω sørger for at ikke mer enn 50 mA går gjennom dioden, som er maks forward current i følge databladet for den optiske senderen.

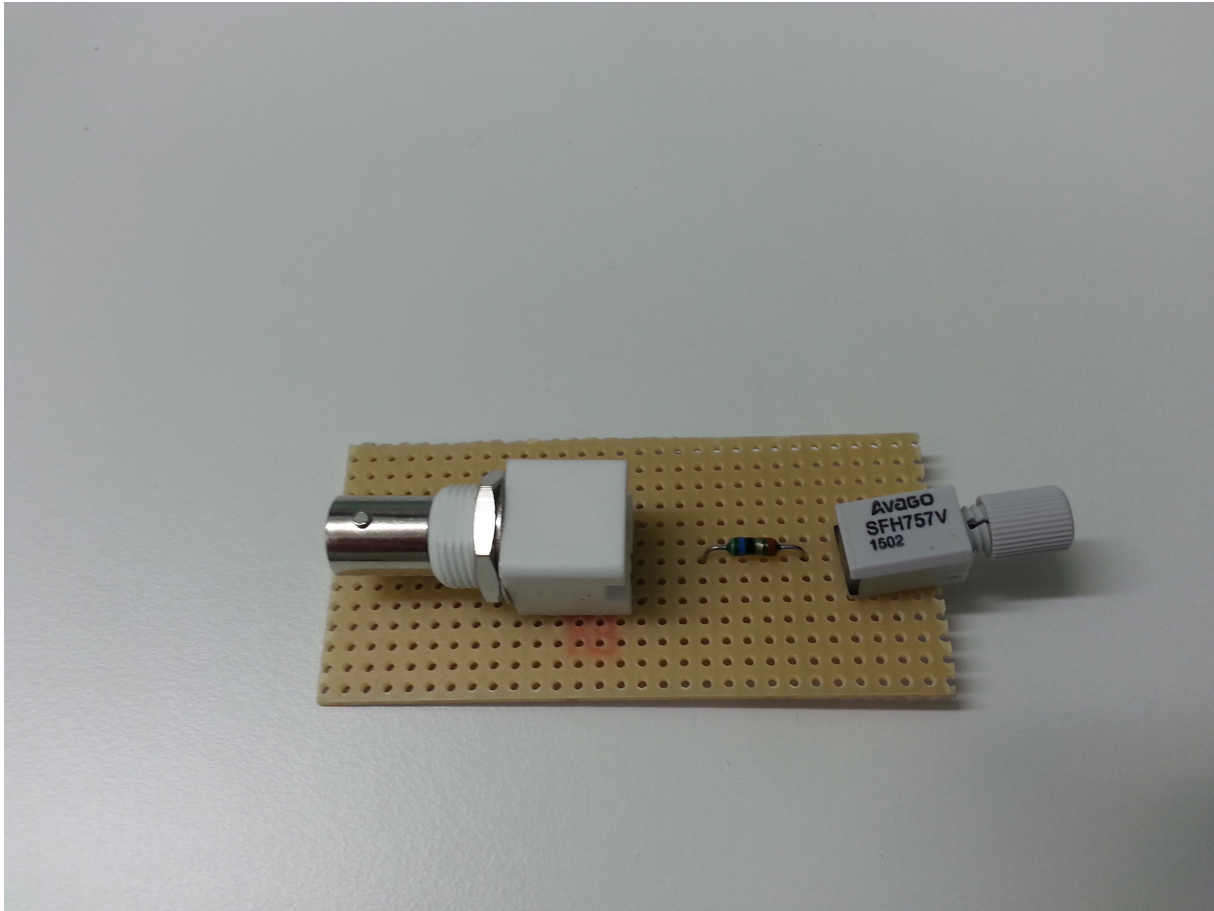
Figur 3.12 viser et bilde av senderen. Den har en BNC-kontakt for tilkobling til signalgeneratoren og en lysdiode laget for fiberoptisk kommunikasjon uten TTL-trinn.



Figur 3.10: Flydiagram over det optiske oppsettet. Signalgeneratoren generer et signal, som blir sendt til en fiberoptisk sender som konverterer signalet til lys over en fiberoptisk kabel, det optiske signalet blir plukket opp av en fiberoptisk mottaker som konverterer tilbake til et elektrisk signal som sendes over en antenne plassert nært hodespolen.



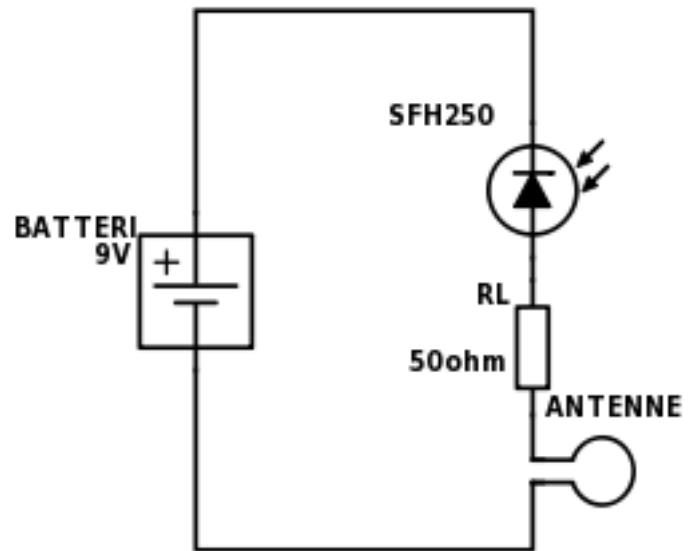
Figur 3.11: Kretsskjema for senderen



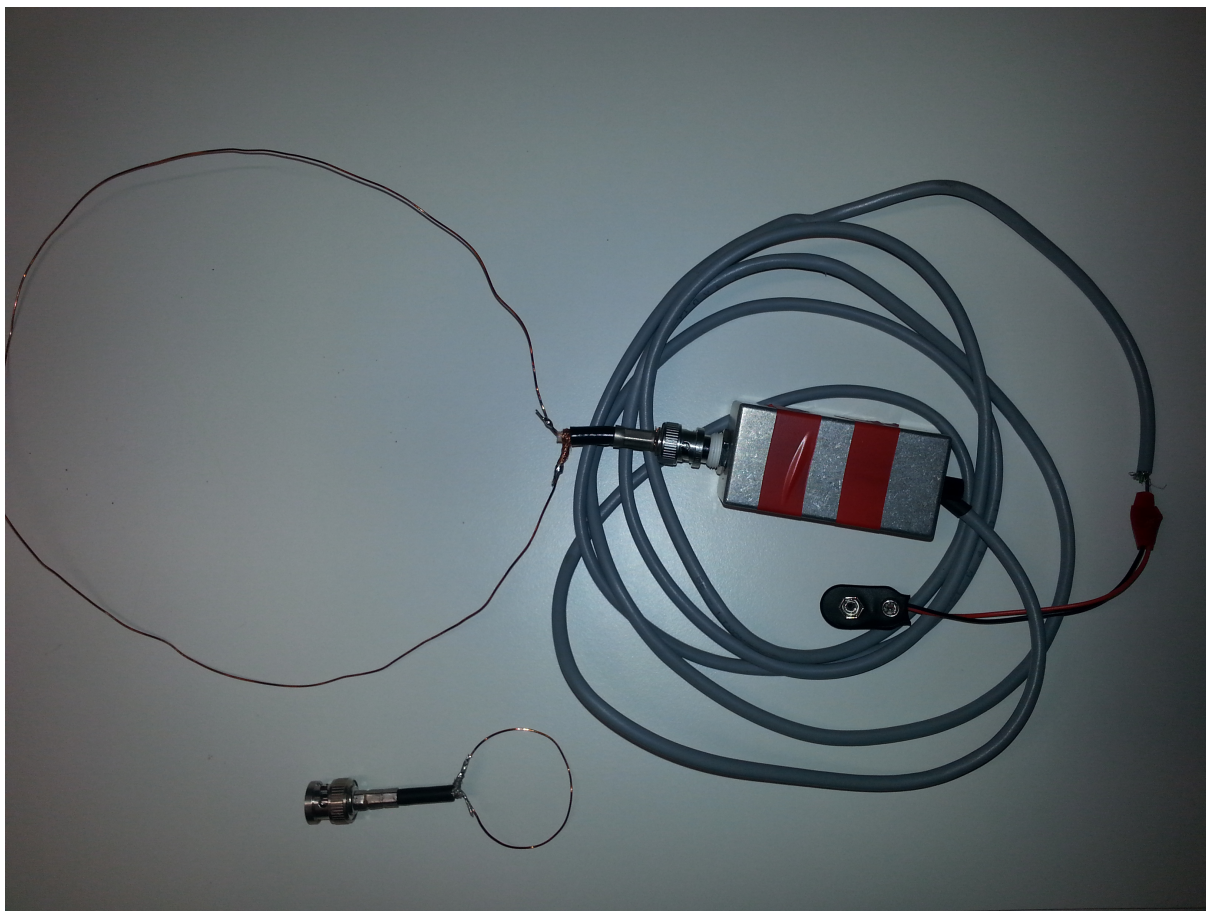
Figur 3.12: Bilde av senderen for det optiske oppsettet.

Mottakeren består av en fotodiode laget for fiberoptikk og en antenne på $1/4\lambda$ av 127 MHz. De fleste fiberoptiske senderene på markedet kommer med innebygd TTL-inngang som gjør det umulig å sende analoge signaler direkte. De fleste fiberoptiske senderene uten inngangstrinn er optimalisert for presisjon, ikke hastighet. SFH757V og SFH250V er et sett med fiberoptiske sender og mottakere uten inn- og utgangstrinn, med en båndbredde på 100 MBd. De optiske kontaktene er også bygget i plast, som gjør de bedre egnet for bruk i sterke magnetfelt og mindre forstyrrende på MRS-spekteret.

Mottakeren ble først testet uten reversspenning, men signalet ble da for svakt til å måles med oscilloskop og ble heller ikke plukket opp av MR-en. Et 9V batteri ble da implementert for å revers-biase fotodioden som øker deplesjonsområdet og reduserer koblingskapasitansen til dioden, som sørger for økt mottakelighet for lys, høyere hastighet, men økt mørkestrøm. Figur 3.13 viser et kretsskjema av mottakeren. Et 9V batteri forspenner fotodioden som er koblet til en antenne. Figur 3.14 viser et bilde av den optiske mottakeren og to antenner som er mulig å koble på. Den største antennen har en omkrets på en kvart bølglengde ved 127 MHz.

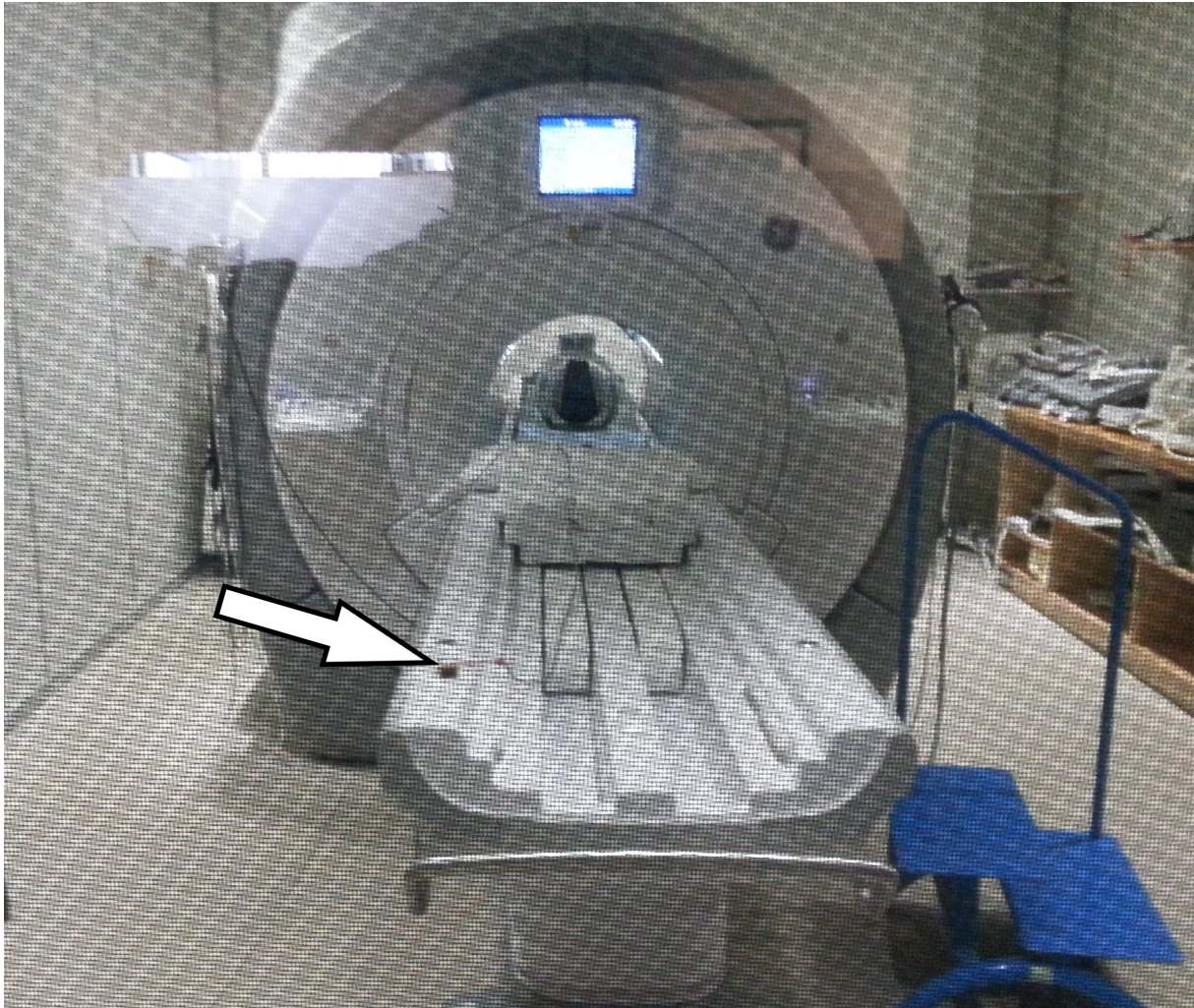


Figur 3.13: Kretsskjema for mottakeren med antenne



Figur 3.14: Bilde av den optiske mottakeren

Figur 3.15 viser et bilde av det optiske oppsettet inne i MR-rommet. Batteriet ligger lengst mulig vekk fra MR-åpningen helt på kanten av pasientbordet, vist med pil. Den optiske mottakeren med tilkoblet antenne ligger under noen sandsekker for å hindre forskyvning ca. en halv meter fra hodespolen. Et fantom i form av en væskefylt kule som skal kjemisk representere en menneskehjerne ligger inne i hodespolen. En fiberoptisk kabel går fra en waveguide gjennom Faradayburet som MR-maskinen befinner seg i, til den optiske mottakeren.



Figur 3.15: Bilde av den optiske løsningen koblet opp i MR-rommet. Pilen viser hvor batteriet ligger, den optiske mottakeren ligger nærmere hodespolen under noen sandsekker. Inni hodespolen ligger et en kule som inneholder stoffer som skal kjemisk representere en menneskehjerne.

3.3.4 Programvare

For å kvantifisere MRS-spekteret ble et MATLAB-script tatt i bruk. Scriptet prosesserer dataene med standard MRS preprosesserings trinn.

Vannsignal-toppen i det ikke-undertrykte referansespektrumet blir modellert for å bestemme det totale arealet under vanntoppen.

Det introduserte referansesignalet blir målt av det vann-undertrykte signalet i nærheten av metabolittene. Grunnlinjen og den lineære fasen til signalet blir modellert sentrert rundt referansetoppen. Den absolutte magnituden til signalet blir modellert, i motsetning til hva som er vanlig

i MRS der kun realverdien blir brukt, men som kan føre til problemer hvis det er uoverensstemmelse i fasen mellom signalgeneratoren og MR-skannerens RF-system. Området under toppen blir estimert iterativt, først ved å bruke en enkel lineær grunnlinje, deretter ved en enkel normalfordelt tilpasning. Et utgangspunkt for toppen blir først funnet ved enkel måling, deretter finjustert ved å søke langs kurven med $\pm 0,05$ ppm mellomrom.

Den endelige konsentrasjonen av det eksterne referansesignalet er da forholdet mellom arealet under kurven for det eksterne referansesignalet delt på arealet under vanntoppen i det ikke vannundertrykte signalet. I tillegg brukes en skaleringskonstant som inkluderer faktisk mengde vann i fantomet og forventet relaksasjon (0.7) av vanntoppen ved de gitte opptaksparameterne (Wilson et al. (2011)). For detaljer om skaleringen refereres til manualen til programvaren Tarquin (Wilson and Reynolds (2015))

Kapittel 4

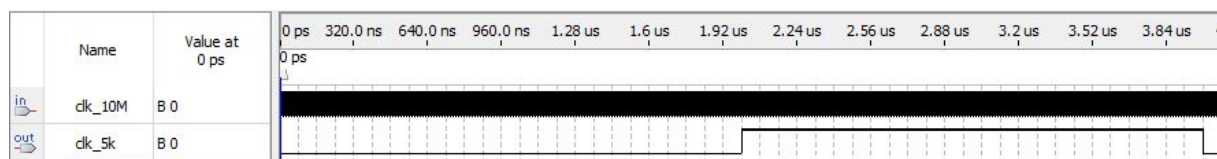
Resultat

I dette kapitlet presenteres resultat fra tester av oppsettet for klokkesynkronisering. Deretter presenteres resultatene fra både det elektriske og det optiske oppsettet for eksterne referansemålinger i MRS.

4.1 Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI

4.1.1 Frekvensdeleren

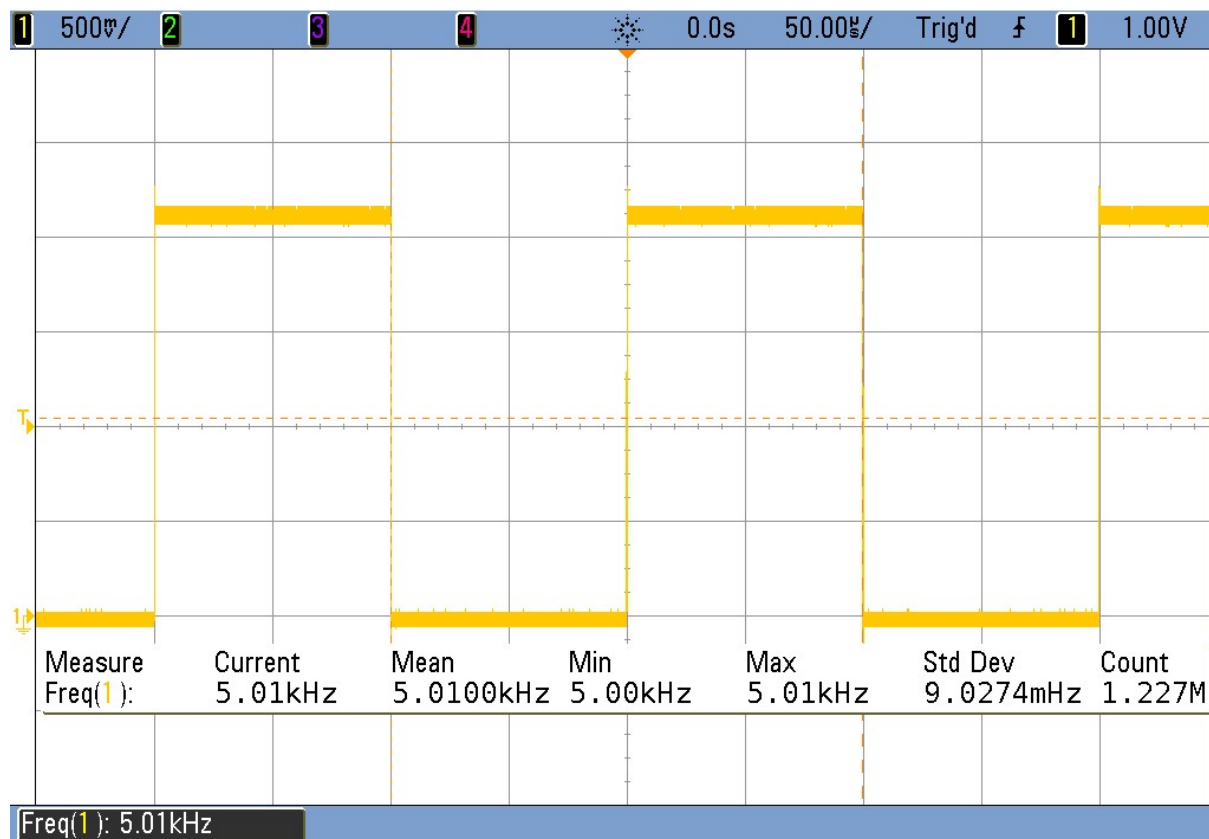
Figur 4.1 viser simuleringen av klokkedeleren gjort i Quartus II. Siden simuleringsprogrammet ikke tillater simuleringer med en varighet lenger enn $100 \mu\text{s}$, ble simuleringen gjort med et 500 MHz inngangssignal (clk_10M) i stedet for 10 MHz, resultatet blir det samme, men med feil skalering. Resultatet viser at etter 1000 klokkepulser ($2 \mu\text{s}$ ved 500MHz) skifter utgangssignalet (clk_5k) verdi fra lav til høy og igjen fra høy til lav etter 2000 klokkepulser ($4 \mu\text{s}$ ved 500 MHz).



Figur 4.1: Simulering av klokkedeleren

4.1.2 Optisk tilkobling

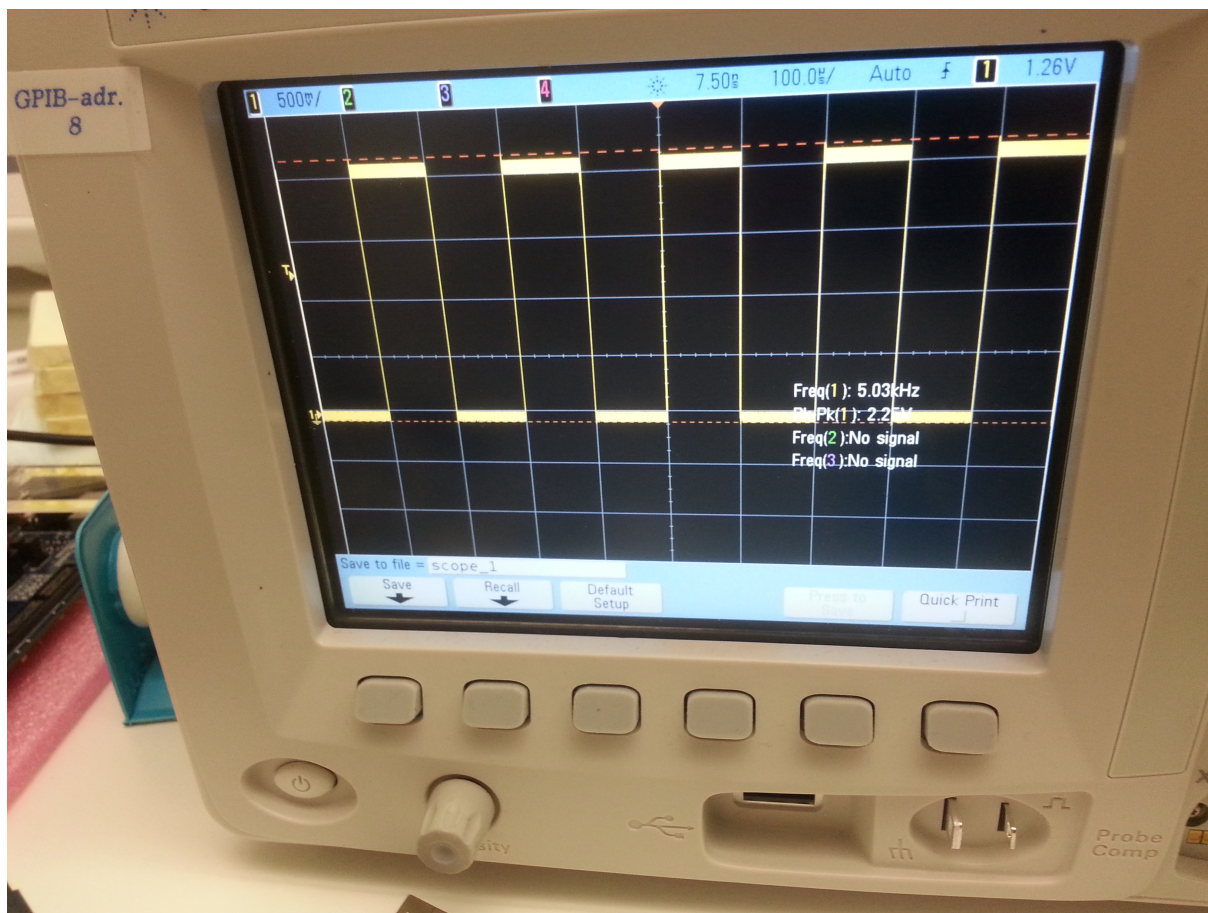
Figur 4.2 viser en skjermdump fra laboppsettet i figur 3.2 hvor frekvensen har blitt målt i ca. 1 time. Målingen viser at gjennomsnittsfrekvensen er på 5,01kHz, med et standardavvik på 9 mHz, dvs tilnærmet ingen avvik.



Figur 4.2: Skjermdump fra oscilloskopet fra testoppsettet i figur 3.2.

4.1.3 Det fulle systemet

Figur 4.3 viser et bilde av målingen av det frekvensreduerte klokkesignalet med oscilloskop når oppsettet er koblet til MR-systemet. Figuren viser at signalet er et firkantsignal på 5 kHz, det vil si at frekvensdeleren fungerer og kan redusere MR-maskinen sitt 10 MHz klokkesignal til EEG-utstyrets operasjonsområde på 5 kHz.



Figur 4.3: Det frekvensreduerte klokkesignalet målt med oscilloskop i MR kontrollrommet.

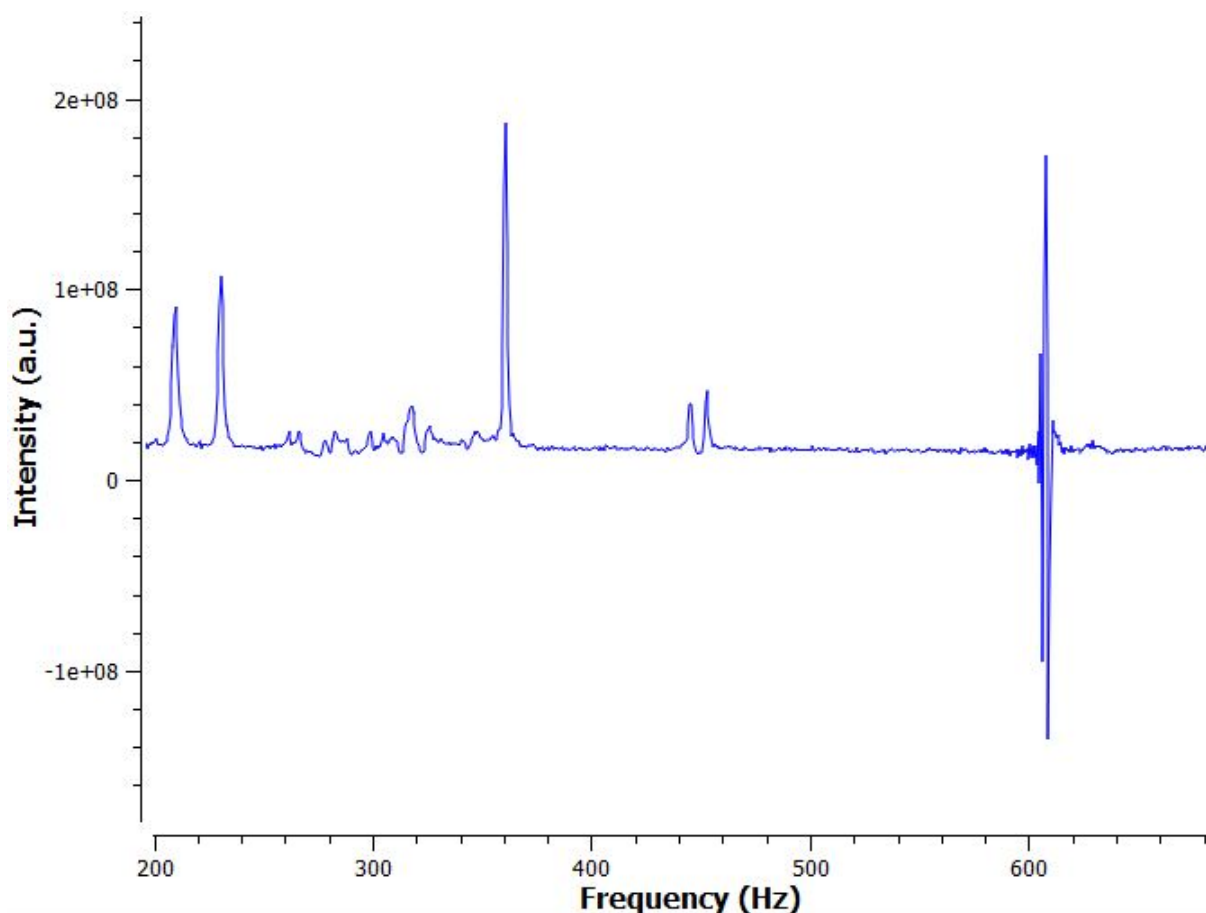
4.2 Del 2: Ekstern Referanse

Resultatene fra den elektriske løsningen presenteres først, etterfulgt av resultater fra den optiske løsningen.

4.2.1 Elektrisk signal

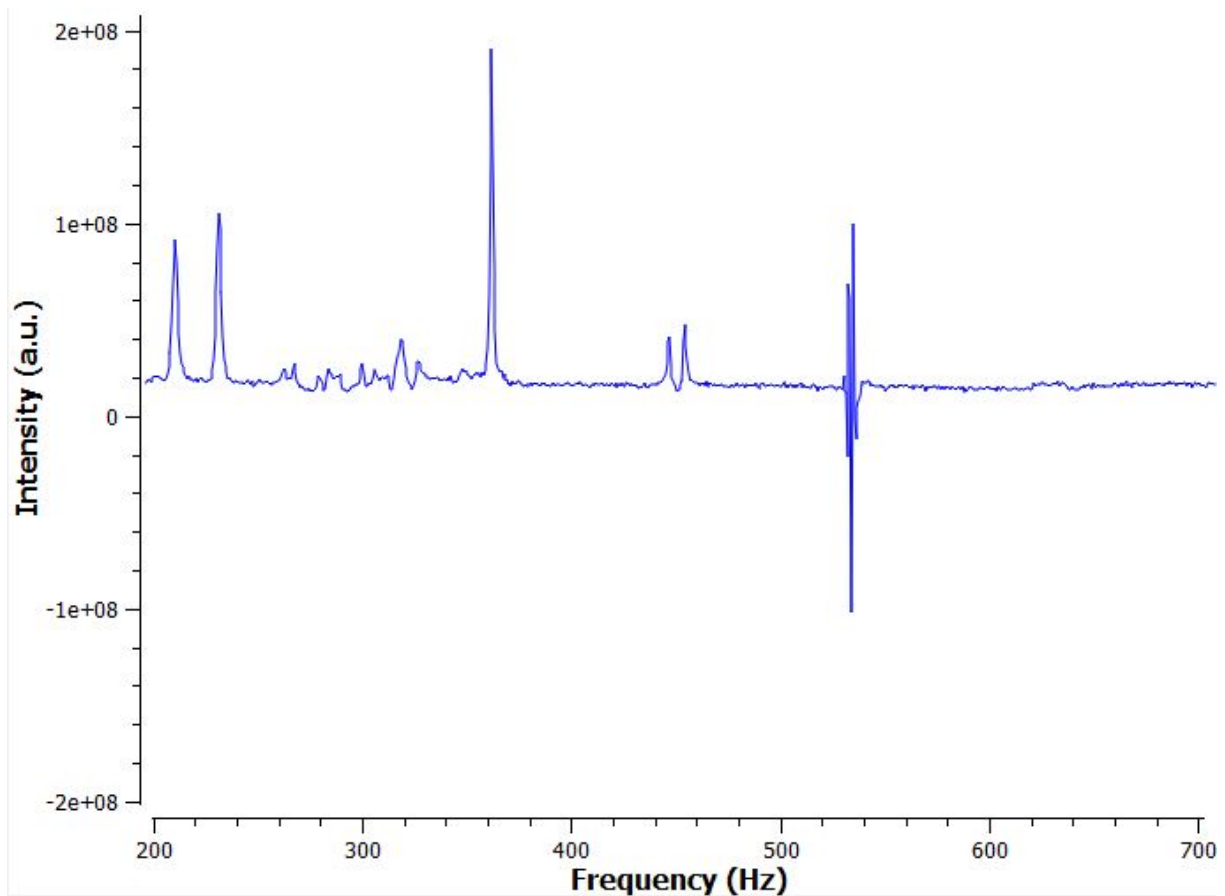
Frekvensjusteringer av det eksterne elektriske referansesignalet

Figur 4.4 viser et MR spekter av et opptak med et eksternt elektrisk referansesignal. Det eksterne referansesignalet har en frekvens på 127 714 000 Hz og i spekteret ligger det ca. 600 Hz unna senterfrekvensen, det vil si resonansfrekvensen til hydrogenatomene i vann ved 3 Tesla. Antennen er da plassert på vegg innenfor MRI Faradayburet, men utenfor MR-maskinen (figur 3.5).



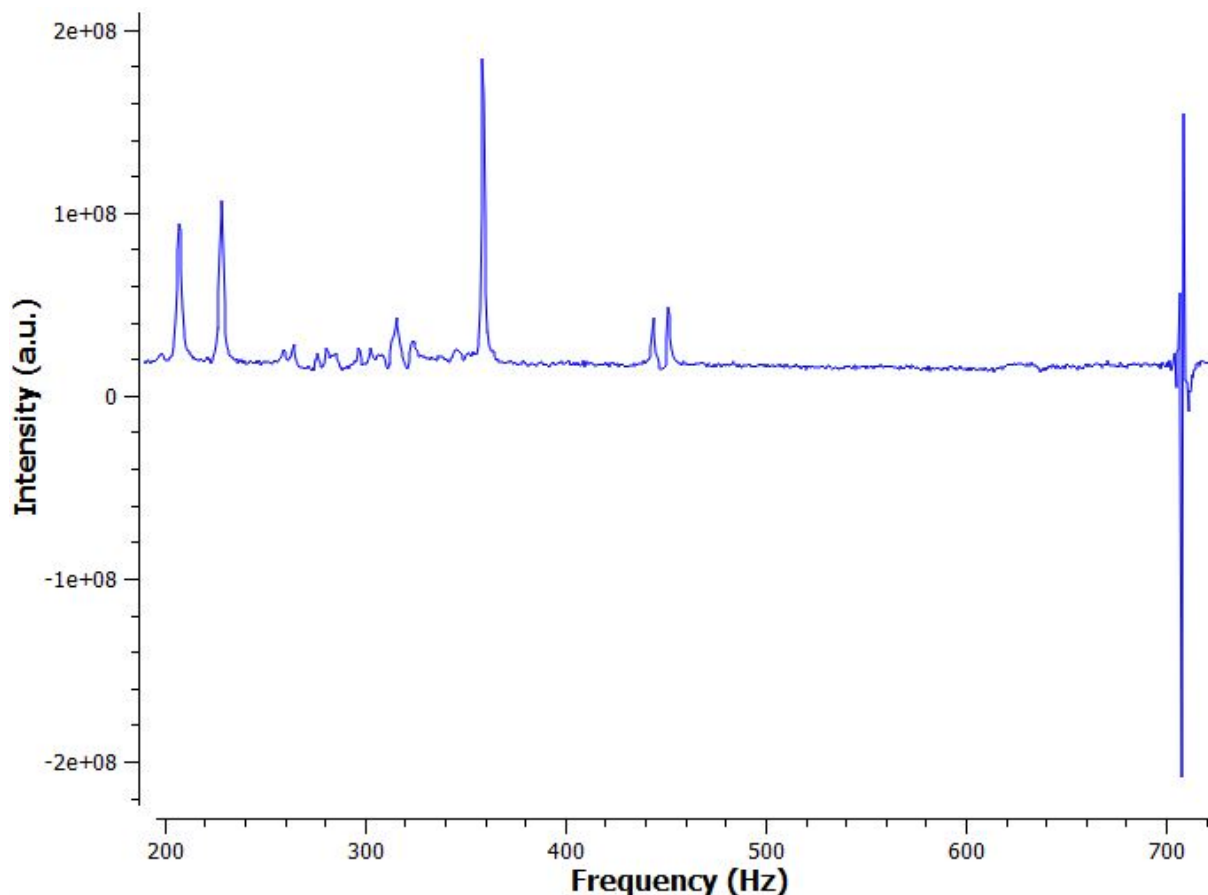
Figur 4.4: MR spekter med et elektrisk referansesignal på 127 714 000 Hz

I figur 4.5 har frekvensen til referansesignalet blitt økt med 75 Hz og har dermed flyttet seg til venstre i spekteret nærmere senterfrekvensen.



Figur 4.5: MR spekter med et elektrisk referansesignal på 127 714 075 Hz.

I figur 4.6 har frekvensen til referansesignalet blitt redusert med 100 Hz og har dermed flyttet seg til høyre i spekteret lenger vekk fra senterfrekvensen. Resultatene viser at det eksterne signalet enkelt kan styres med å endre frekvensen.



Figur 4.6: MR spekter med et elektrisk referansesignal på 127 713 900 Hz, x-aksen viser frekvensforskyvningen fra vannfrekvensen

Konsentrasjonsmålinger av det eksterne elektriske referansesignalet

Tabell 4.1 viser gjennomsnittet av konsentrasjonsmålinger og standardavvik av det elektriske referansesignaler ved ulike demping. Resultatene viser at konsentrasjonen endres ved ulike dempingsfaktorer, og at det er stor usikkerhet i målingene, fra 40% til 90%. Mulige årsaker til denne høye variansen diskuteres senere.

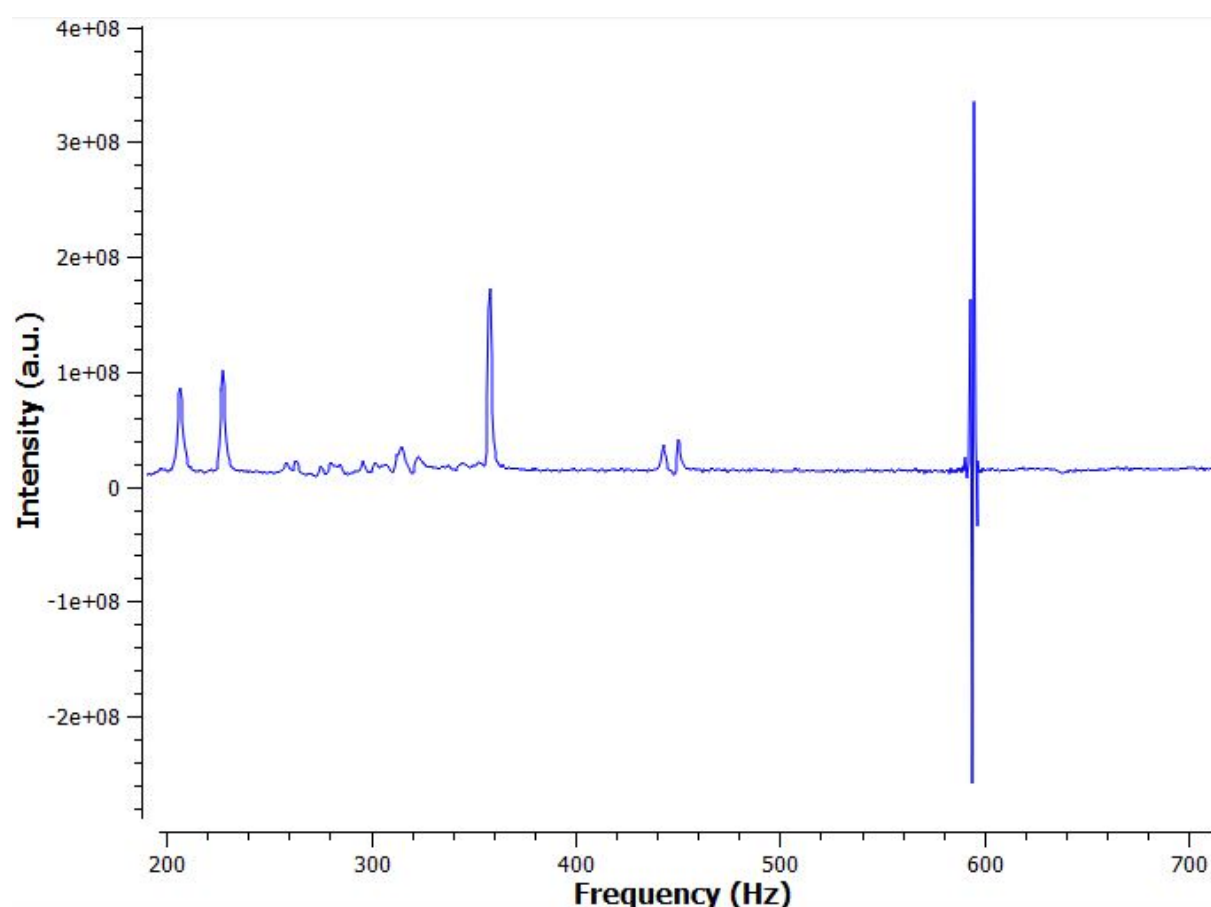
Demping	Konsentrasjon	σ	$\sigma\%$
10dB	9,53	8,55	90%
15dB	3,89	1,69	43%
20dB	2,96	1,20	41%

Tabell 4.1: Gjennomsnitt av konsentrasjonsmålinger av det elektriske referansesignalet og standardavvik ved ulike elektriske demping.

4.2.2 Optisk signal

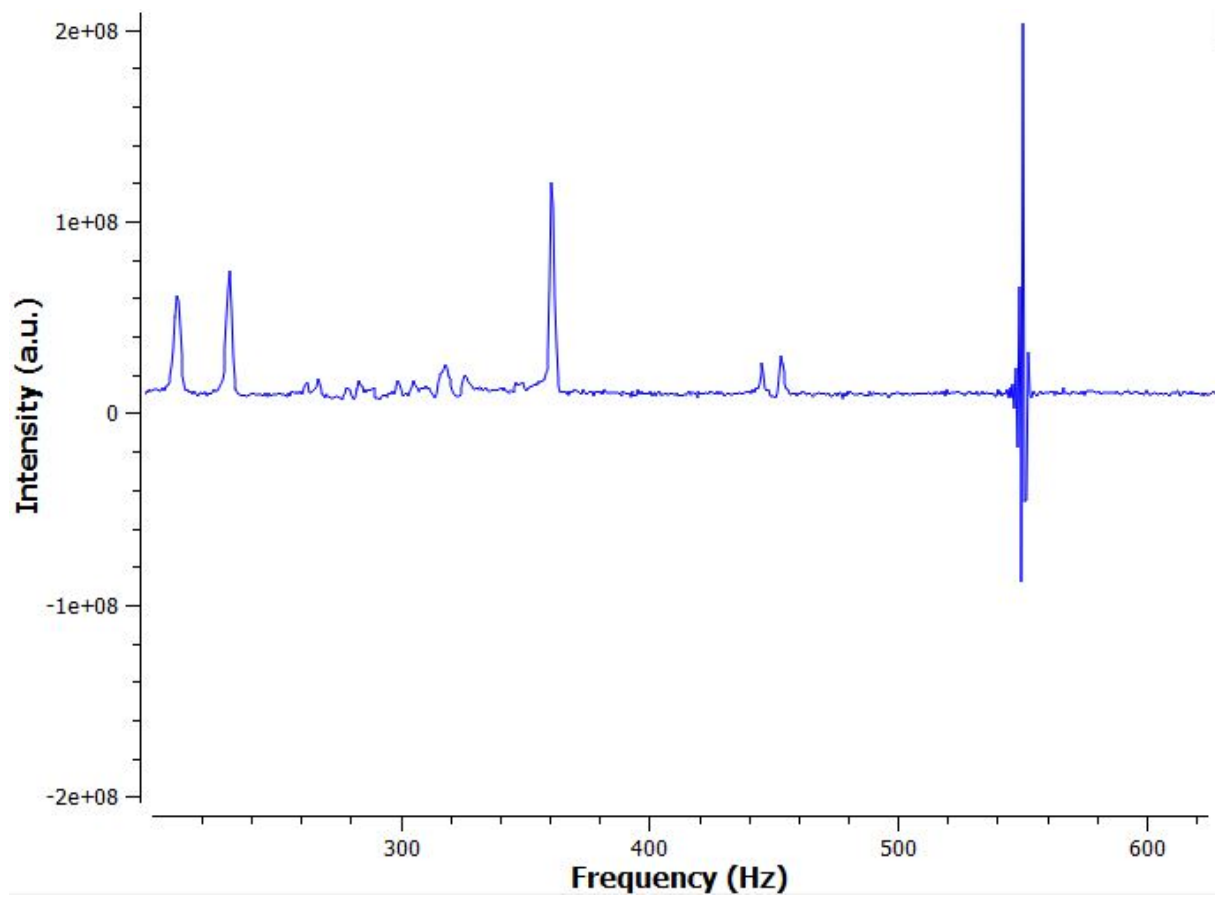
Frekvensjusteringer av det eksterne optiske referansesignalet

Figur 4.7 viser spekteret av et opptak med et eksternt optisk referansesignal. Referansesignalet har en frekvens på 127 714 000 Hz og ligger ca. 600 Hz over senterfrekvensen. Antennen er plassert vannrett ca en halv meter fra hodespolen.



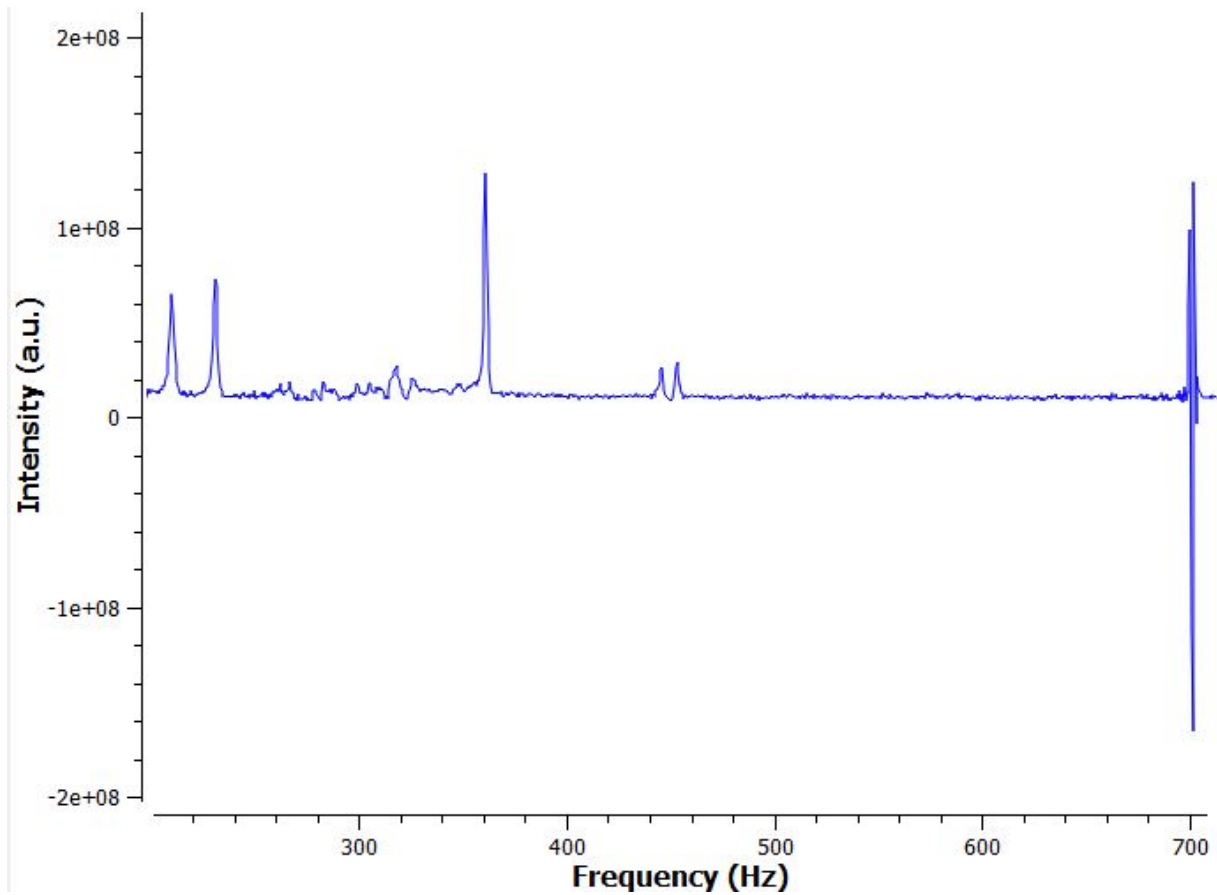
Figur 4.7: MR spekter med et optisk referansesignal på 127 714 000 Hz

I figur 4.8 har referansesignalet blitt økt med 50 Hz og har flyttet seg til venstre i spekteret nærmere senterfrekvensen.



Figur 4.8: MR spekter med et optisk referansesignal på 127 714 050 Hz

I figur 4.9 har referansesignalet blitt redusert med 100 Hz og har flyttet seg til høyre i spekteret lenger vekk fra senterfrekvensen.

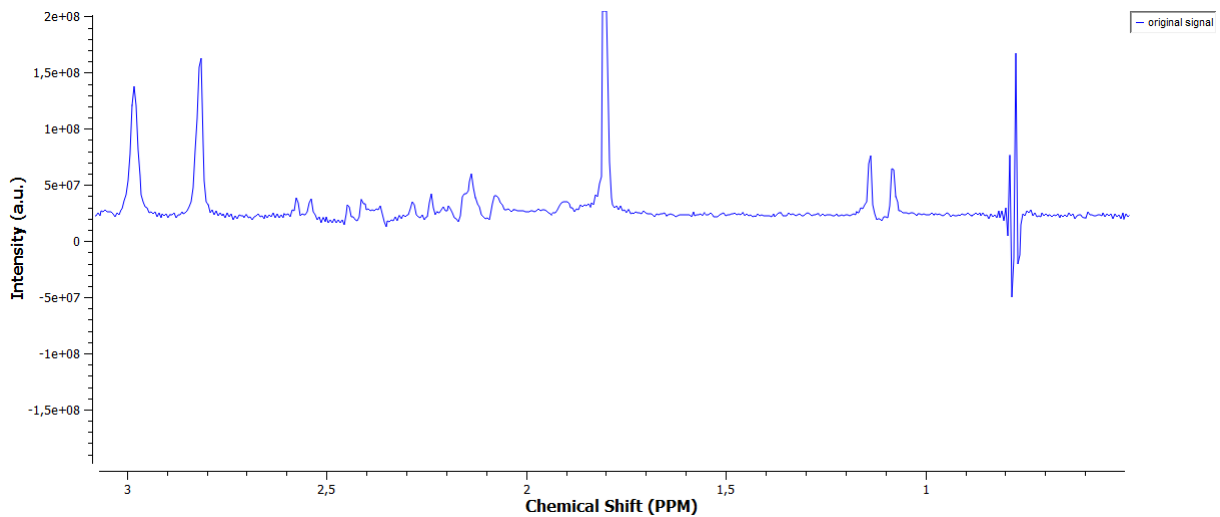


Figur 4.9: MR spekter med et optisk referansesignal på 127 713 900 Hz

Resultatene viser at plasseringen av den eksterne toppen i MRS spekteret fra det optiske oppsettet også kan kontrolleres ved endring av frekvensen.

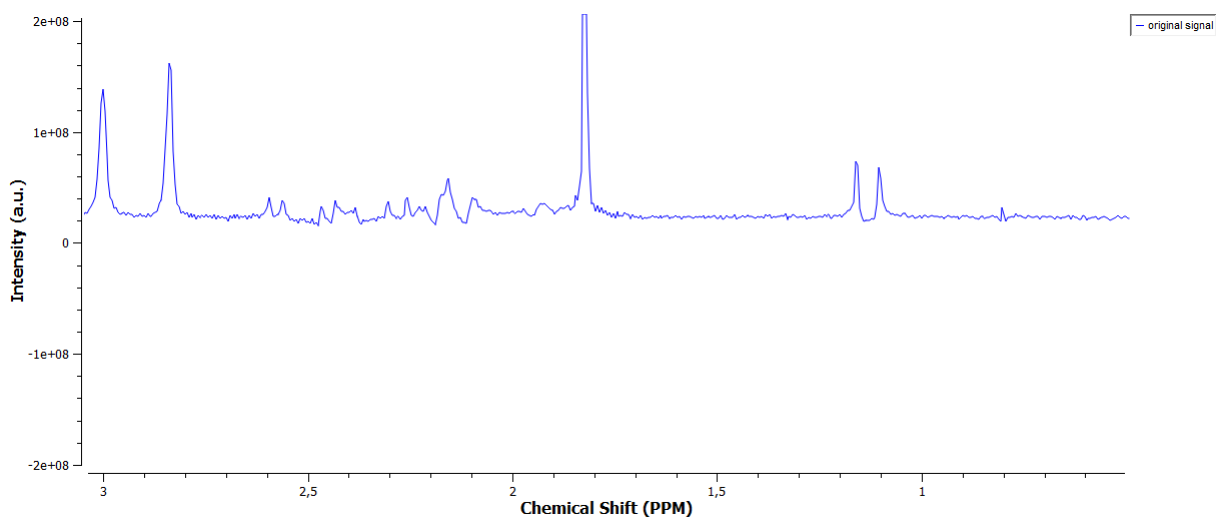
Amplitudejusteringer av det optiske referansesignalet

Figur 4.10 viser et spekter gjort med maks signalamplitude hvor antennen er ca. 70cm unna hodespolen.



Figur 4.10: Spekter hvor referansesignalet har 2V signalamplitude.

Figur 4.11 viser et spekter hvor signalamplituden er 200mV og antennen er ca. 70cm unna hodespolen.



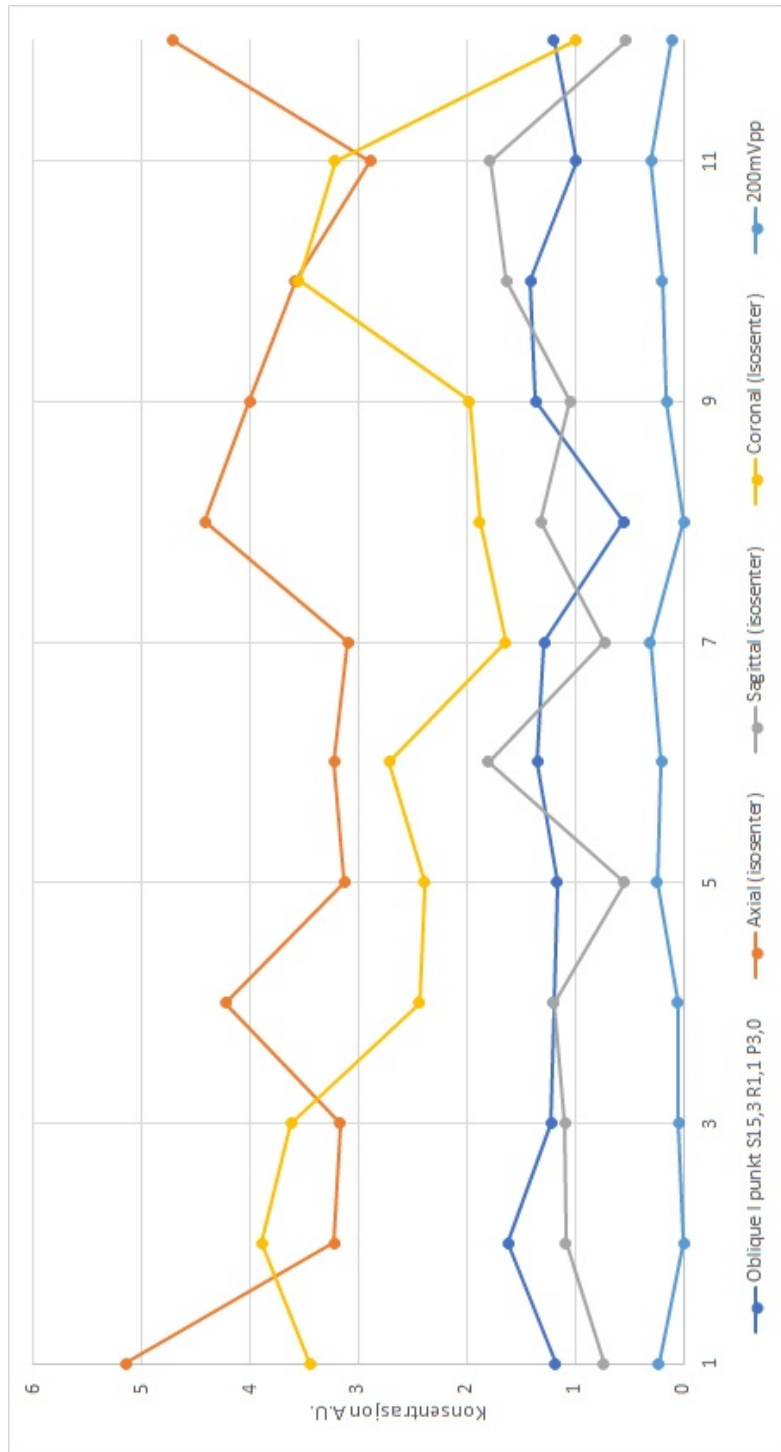
Figur 4.11: Spekter hvor referansesignalet har 200mV signalamplitude

Resultatene i figur 4.10 og 4.11 viser at amplituden til det eksterne optiske signalet kan reguleres med spenningen.

Konsentrasjonsmålinger av det eksterne optiske referansesignalet

Figur 4.12 viser fem opptaksserier gjort i fire forskjellige romlige orienteringer, oblique ut fra punkt S15.3 R1.1 P3.0, axial, sagittal og coronal fra MR-magnetens isosenter. Antennenen lig-

ger i alle tilfeller vannrett, dvs i coronal planet. Den siste serien er målt i oblique retning ut fra isosenter, men med signalstyrken redusert til 200mV peak-to-peak. S, R og P henviser til henholdsvis superior, right og posterior som er en alternativ måte å angi et tredimensjonalt koordinatsystem ut fra orientering av en menneskekropp (superior er toppen av hodet, R er høyre side og P er bakhodet). Koordinatene viser til et punkt i MR-maskinen flyttet fra isosenter til magneten spesielt i lengderetningen (gjennom tunnelen), det vil si mest sagittalt orientert.



Figur 4.12: Konsentrasjonen til det eksterne signalet målt i de forskjellige retningene i det anatomiske planet; axial, coronal og sagittal ut fra isosenter, en måling i et punkt utenfor isosenter målt i oblique retning og ved reduksjon av signalstyrke til 200 mV

Tabell 4.2 viser en oversikt over gjennomsnittsverdiene av målingene fra figur 4.12 med standardavvik og standardavvik i prosent. Alle målingene er gjort med antennen 70 cm fra hodespo-

len med et 2V peak-to-peak signal, med unntak av den siste serien, hvor 200 mV peak-to-peak ble benyttet. Statistisk sammenligning (Student T-test) viser at alle fordelingene er signifikant forskjellige ($p < 0,05$) med unntak av oblique og sagittal målingene.

Resultatene viser at konsentrasjonene varierer mye i de ulike orienteringene, og at endring i spenning gir endret konsentrasjon.

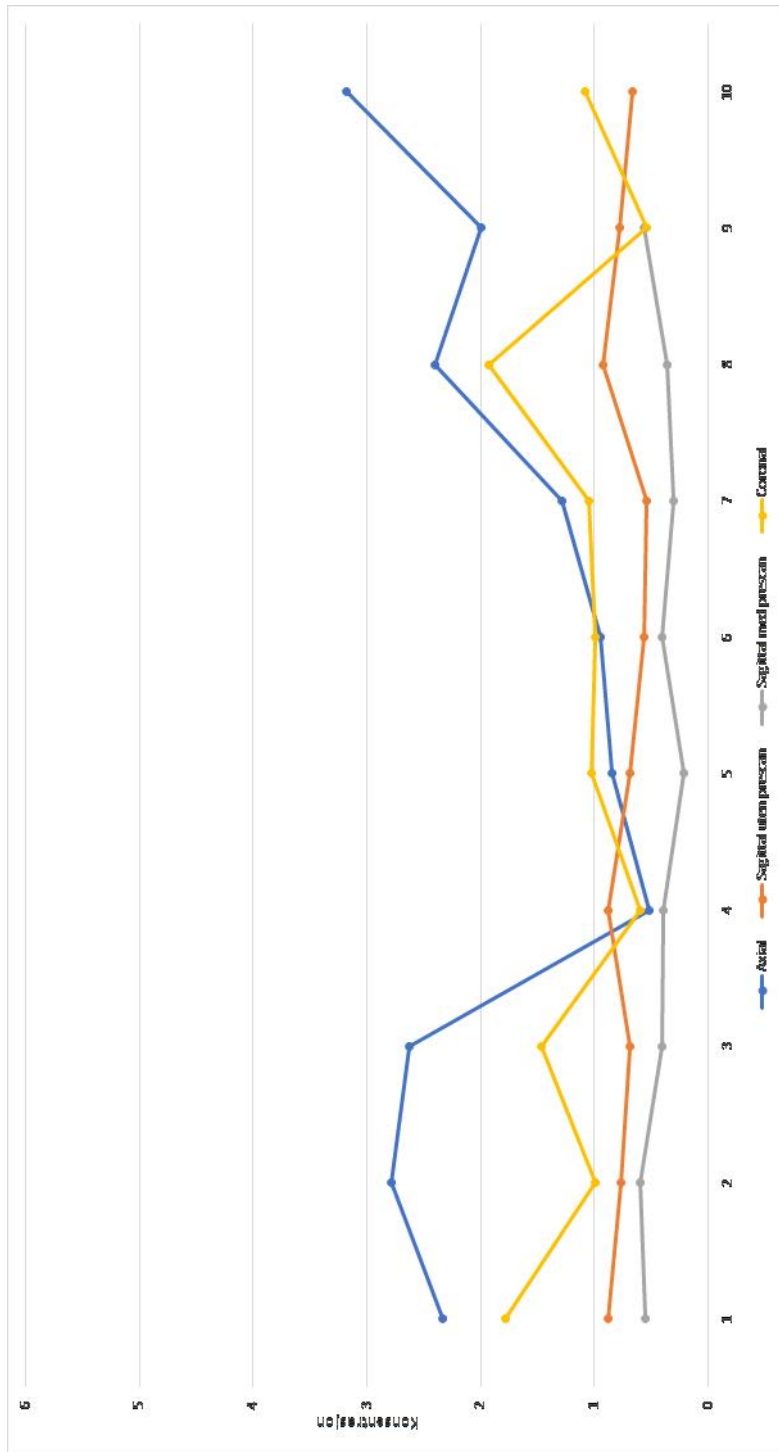
Retning	Konsentrasjon	σ	$\sigma\%$
Oblique utenfor isosenter	1,21	0,26	21,3%
Axial	3,74	0,74	19,9%
Sagittal	1,13	0,42	37,7%
Coronal	2,65	0,91	34,4%
200mVpp oblique isosenter	0,15	0,11	71,7%

Tabell 4.2: Tabell over gjennomsnitt av konsentrasjonsmålingene i de forskjellige retningene, med standardavvik og standardavvik i prosent.

Figur 4.13 viser fire opptaksserier hvor antennen er flyttet lenger vekk fra hodespolen. Det er gjort to målinger i sagittal retning, for å se om det er stor endring hvis man ikke kjører pre-scan mellom opptaksseriene. Alle målingene er gjort ut fra MR-magnetens isosenter.

Tabell 4.3 viser gjennomsnittskonsentrasjonene av de samme opptakseriene som i figur 4.13, samt standardavvik og standardavvik i prosent. Statistisk sammenligning (Student T-test) viser at alle fordelingene var signifikant forskjellige ($p < 0,05$).

Resultatene fra figur 4.13 og tabell 4.3 viser at det eksterne referansesignalet måles forskjellig i de forskjellige retningene i det anatomiske planet og at det er over 20% standardavvik på tre av fire av målingene.



Figur 4.13: Tre opptaksserier gjort i de forskjellige retningene i det anatomiske planet ut fra isosenter, axial, sagittal og coronal. Det ble også gjort et forsøk der det ikke ble gjort prescan mellom seriene i sagittal retning.

Retning	Konsentrasjon	σ	$\sigma\%$
Axial	1,89	0,93	48,9%
Sagittal uten prescan	0,74	0,13	17,6%
Sagittal	0,42	0,13	28,9%
Coronal	1,15	0,45	39,6%

Tabell 4.3: Gjennomsnittskonsentrasjonene, standardavvik og standardavvik i prosent av de fire opptaks-seriene i figur 4.13

Tabell 4.4 viser konsentrasjonsmålinger gjort med antennen i forskjellige vinkler i forhold til hodespolen. Antennen er plassert ca. 70cm unna hodespolen på pasientbordet. Resultatene viser at det er en usikkerhet på over 70%, men resultatene gir likevel en indikasjon på at vinkelen på antennen gir forskjellig utslag på resultatene.

Antennevinkel	Konsentrasjon	σ	$\sigma\%$
40 grader	0,73	0,46	62,17%
90 grader	3,98	4,11	103%
0 grader	0,49	0,34	70%

Tabell 4.4: Tabell over gjennomsnittskonsentrasjonen når antennen ligger henholdsvis 40, 90 og 0 grader mot hodespolen.

4.2.3 Sammenligning av elektrisk og optisk referansesignal når systemet er frakoblet

Tabell 4.5 viser en liste over målinger gjort med det respektive systemet frakoblet signalgeneratoren, men signalgeneratoren er slått på. Resultatene viser at selv om antenneledningen ikke er koblet til signalgeneratoren og ligger på gulvet, så vil signalet likevel være stort nok til å påvirke MR-maskinen.

	Konsentrasjon	Gjennomsnittskonsentrasjon	σ	$\sigma\%$
Optisk	0.030516	0.27	0.39	142%
	0.033515			
	0.31666			
	0.014773			
	0.29116			
	2.448E-21			
	2.5624E-15			
	1.1408			
	0.64609			
Elektrisk	2.0498	2.93	2.80	120%
	2.6345			
	0.2123			
	0.84033			
	8.0181			
	3.8441			

Tabell 4.5: Liste over repeterte målinger gjort med systemet frakoblet signalgeneratoren, men signalgeneratoren slått på.

Diskusjon

5.1 Del 1: Klokkesynkronisering for EEG-fMRI

For å lage klokkedeleren sto valget mellom å bygge en klokkedeler med elektroniske komponenter som tellere og inverttere eller å programmere en mikrokontroller eller FPGA til å fungere som en klokkedeler. Å bygge en klokkedeler med komponenter tar lang tid, selve designet er simpelt, men å bestille komponenter, lage kretskort og lodde tar lang tid, og hvis en designfeil ble gjort må kretskortet lages på nytt. En billig mikrokontroller kan enkelt programmeres til å gjøre samme jobben, og kan reprogrammeres for å rette opp i eventuelle feil eller mangler. En FPGA koster mer enn en mikrokontroller, men er nøyaktig og kan konfigureres i langt større grad enn en mikrokontroller. En av de ansatte tilknyttet mikroelektronikk ved Universitetet i Bergen hadde et FPGA-utviklingskort liggende som han ikke hadde bruk for lenger som er enkelt i bruk og har en del muligheter for tilkoblinger. Ved å ta i bruk FPGA kan det enkelt legges til flere funksjoner, i prinsippet kan FPGA-en programmeres til å gjøre ulike dataanalyser i sanntid. For eksempel kunne data fra EEG utstyret eller responsdata fra forsøkspersonen rutes til FPGA-en for videre behandling. Faktisk kunne nok til og med hele MR-en startes fra FPGA-en om dette ville være hensiktsmessig. Et eksempel på et system som tar i bruk FPGA for sanntids dataprosessering er beskrevet i (Li and Wyrwicz (2015)) hvor en FPGA chip blir tatt i bruk for å gjøre sanntids bildeprosessering.

Systemet som ble laget fungerte uten noen komplikasjoner. Med tanke på hvor enkelt system som ble laget og at systemet skal måle på forsøkspersoner i maks én time, så man ikke nødvendigheten av å kjøre noen avanserte tester (feilrate over lengre tid, osv.)

5.2 Del 2: Ekstern referanse

5.2.1 Elektrisk signal

Den minst tidkrevende måten å tilføre et eksternt signal er ved å koble en antenne til en signalgenerator og plassere antennen innenfor Faradayburet som MR-maskinen er plassert i. Dette oppsettet gjør det enkelt å manipulere signalet som blir sendt inn, ved å endre konfigurasjonen på signalgeneratoren og tilføre et demperledd for å videre redusere signalstyrken fra signalgeneratoren. Denne løsningen ble derfor utført først mens design og produksjon av en optisk løsning var under utvikling. Siden en antenne fungerer som både en sender og mottaker så plukker den opp signalene som MR-maskinen sender ut, og siden signalene fra MR-maskinen var på flere volt når antennen ble plassert rett innenfor Faradayburet så var det en risiko for å ødelegge signalgeneratoren eller attenuatoren hvis antennen ble plassert nærmere MR-maskinen. Løsningen er dermed ikke ideell om målet er å komme så tett på MR mottakerspolen som mulig.

Frekvensjusteringer

Resultatene viser at systemet har full kontroll på hvor på spekteret det eksterne elektriske referansesignalet topper, noe som forventes siden frekvensen som genereres er låst fast til én stabil frekvens bestemt av bruker. Signalgeneratoren kan generere signaler fra 0.1 Hz til 200 MHz, så systemet har ingen begrensninger med tanke på MRI ved 3 Tesla hvor man kan plassere toppen fra det eksterne signalet, men for å ikke blande den eksterne referanse-toppen sammen med hjernemetabolittene ble det funnet at en frekvens på 127 714 075 Hz plasserer toppen fra det eksterne referansesignalet utenfor rekkevidden av hjernemetabolittene og er synlig på brukergrensesnittet til GE 3T skanneren.

Konsentrasjonsmålinger

Konsentrasjonsmålingene gjort av det eksterne referansesignalet viser at høyden på toppen til det eksterne referansesignalet i MRS-spekteret kan styres ved å endre dempingen til den påkoblede attenuatoren. Resultatene viser også at det er stor spredning i målingene med et standardavvik på 90% ved 10 dB og rundt 40 % for 15 dB og 20 dB.

5.2.2 Optisk signal

Fiberoptikk blir mye brukt i forbindelse med MRI da optiske signaler ikke blir forstyrret av det sterke magnetfeltet til MR-en. Ved å føre det eksterne signalet inn i MR-rommet ved hjelp av fiberoptikk elimineres store deler av den støyen som ville oppstått hvis det var brukt en antenneledning, som vist av resultatene framlagt i tabell 4.5. Resultatene viser også at det er mindre fluktueringer i det optiske referansesignalet.

Frekvensjusteringer

Resultatene viser at systemet har full kontroll hvor på MRS-spekteret det optiske referansesignalet topper. Ingenting skiller det optiske referansesignalet fra det elektriske referansesignalet da frekvensen på signalene er ene og alene bestemt av signalgeneratoren.

Konsentrasjonsmålinger

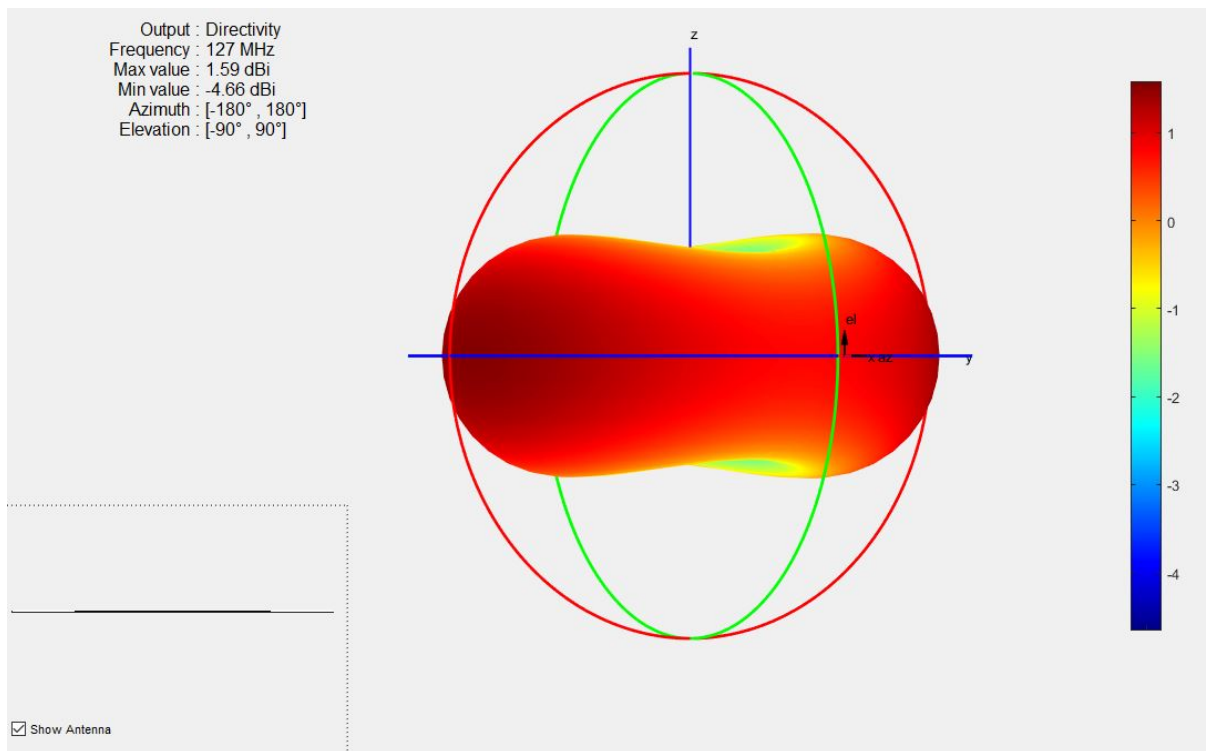
Konsentrasjonsmålingene gjort av det eksterne optiske referansesignalet viser at amplituden til det eksterne referansesignalet i MRS-spekteret kan endres ved å endre amplituden på signalet sendt over den fiberoptiske LED-en. Siden intensiteten av lys ikke er lineær med spenningen over LED-en og intensiteten kan avta med lengden på den fiberoptiske kabelen er det vanskelig å bestemme nøyaktig hvor mye effekt som er over antennen. Å kalibrere konsentrasjonsmålingen ved å sammenligne med et fantom med en kjent mengde av ulike stoffer vil være nødvendig ved fremtidige in-vivo målinger.

Målingene gjort i de forskjellige retningene i det anatomiske planet viser at konsentrasjonsmålingene varierer mye i de forskjellige retningene. Årsaken kan være fordi direktiviteten til antennen, men siden en av betingelsene for fjernfeltet er $R \gg \lambda$ for elektromagnetisk store antenner ($D > 1/4\lambda$) vil det si at antennen bør være plassert over 20 m unna, som er større en rommet MR-maskinen er plassert i.

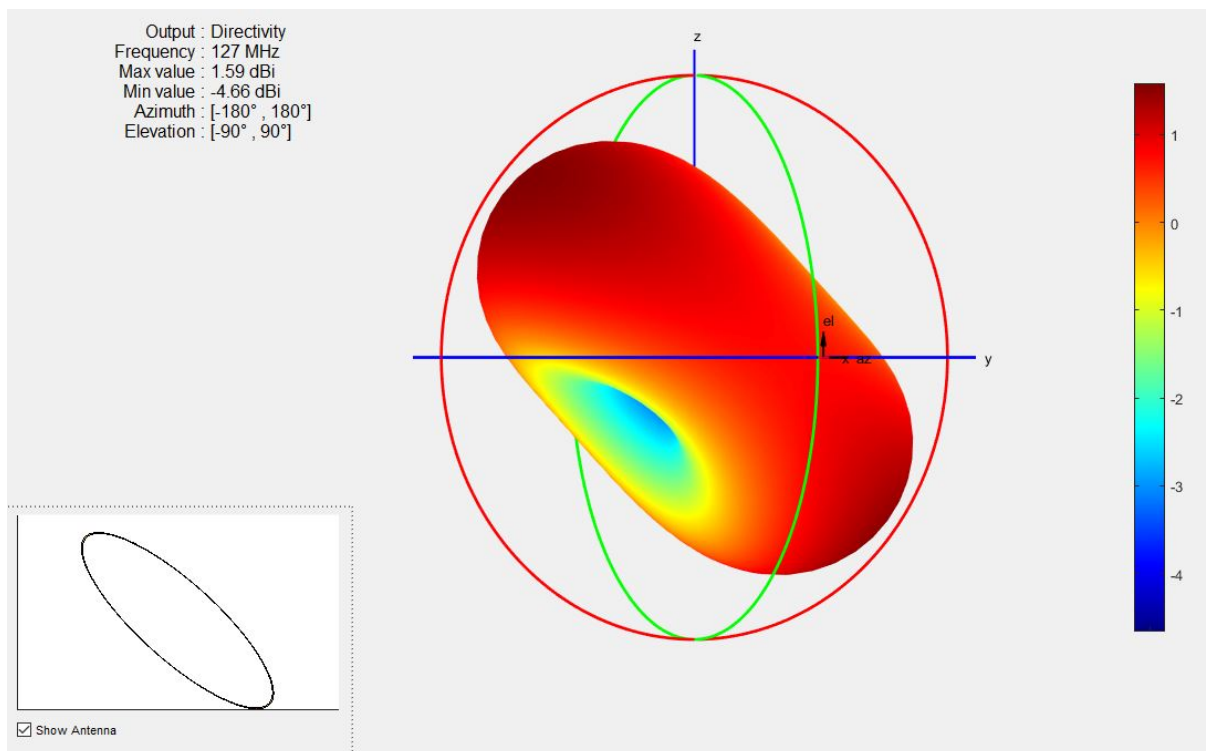
Antennevinkel

Målinger ble gjort for å finne ut om vinkelen på antennen hadde en effekt. Antennen var plassert omtrent 70 cm fra hodespolen, noe som plasserer den i nærfeltet til antennen. Figur 5.1, 5.2 og 5.3 viser antennediagrammene for $1/4 \lambda$ når antennen ligger henholdsvis 0, 45 og 90 grader mot

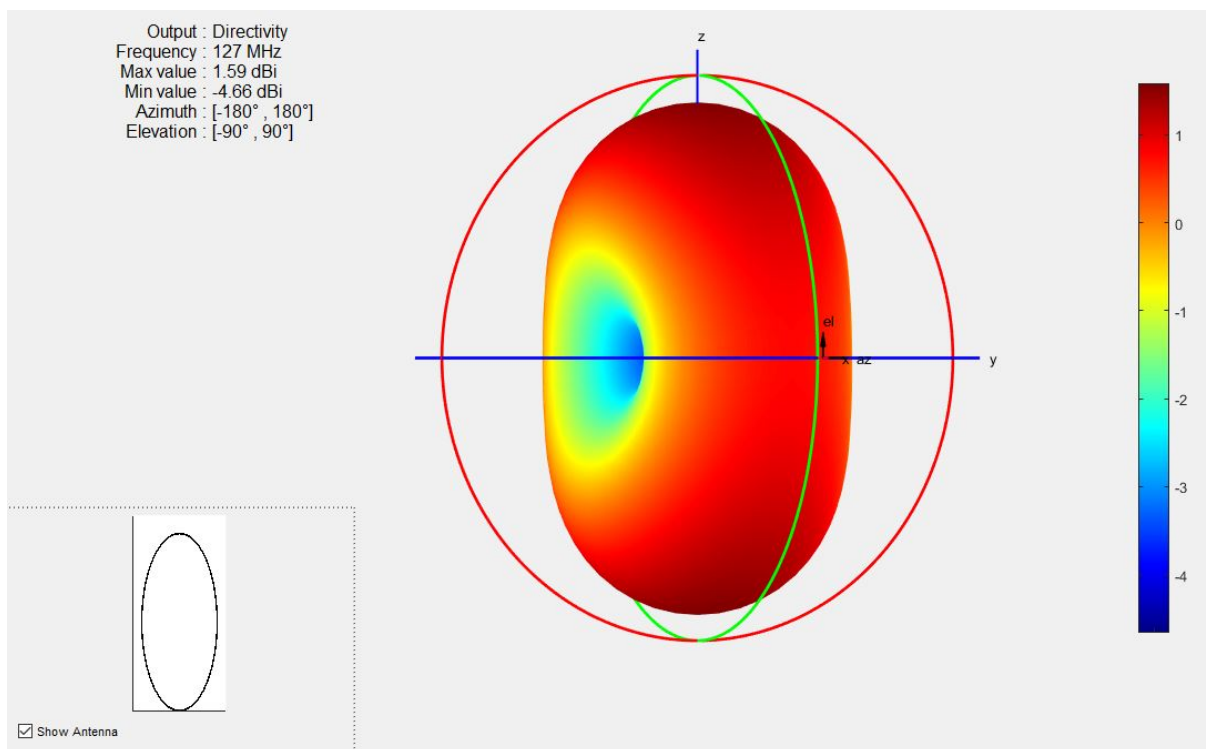
hodespolen, figurene viser et skrått sideblikk på antennen med kobling til signalkilden på høyre side ved 0 grader og i bunn ved 90 grader.



Figur 5.1: Antennediagram av en $1/4\lambda$ antenne ved 127 MHz som ligger vanrett.



Figur 5.2: Antennediagram av en $1/4\lambda$ antenne ved 127 MHz som står 45°



Figur 5.3: Antennediagram av en $1/4\lambda$ antenne ved 127 MHz som står 90°

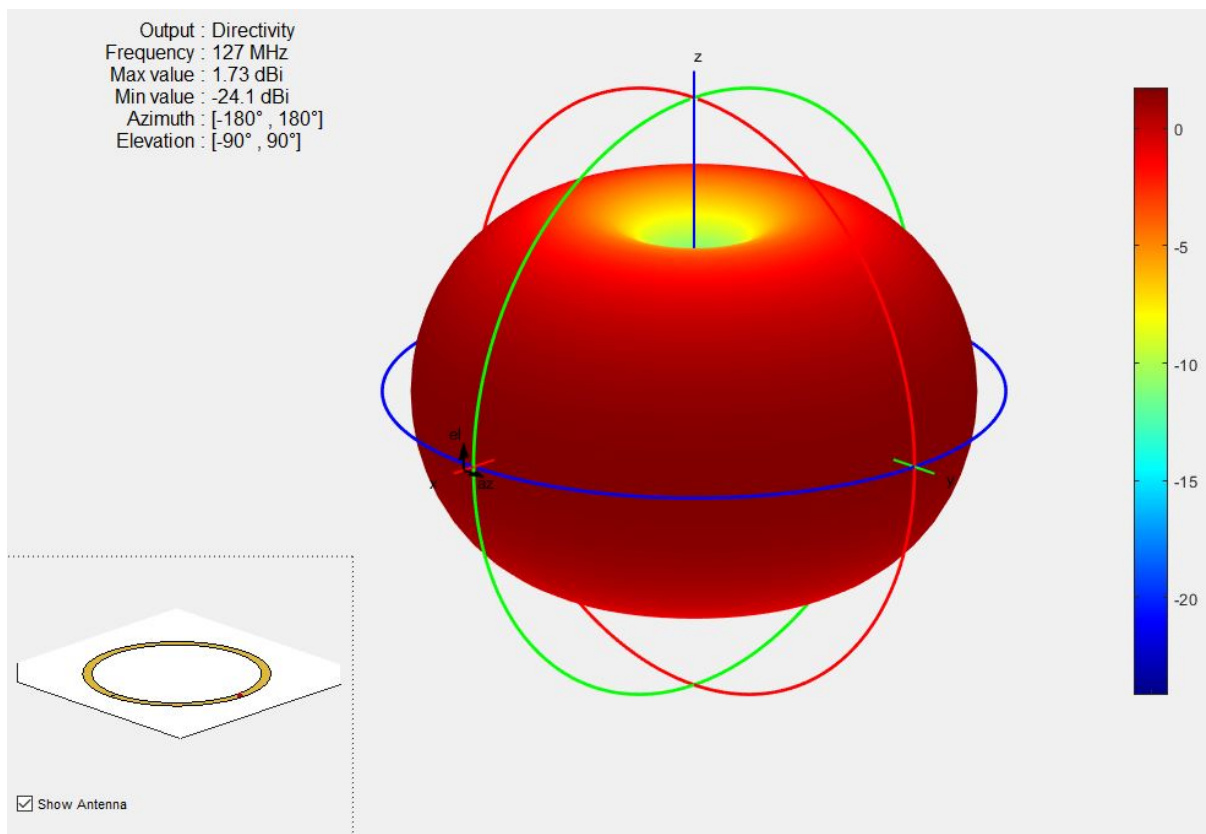
Resultatene viser at vinkelen på antennen har en effekt på konsentrasjonsmålingene, og det kan forstås ut fra antennediagrammene i figur 5.1, 5.2 og 5.3.

Løkke- vs dipolantenne

Løkke-antennener blir ofte kalt magnetiske antenner siden den fungerer elektrisk som en spole, den kobler til magnetfeltet av radiobølgene i området nær antennen, i motsetning til monopol og dipol antenner som kobler til det elektriske feltet til radiobølgene. Menneskekroppen påvirker dipol og monopol antenner ganske sterkt, fordi i nærfeltet er de elektriske feltene ganske sterke. Siden menneskekroppen ikke er magnetisk, blir ikke de magnetiske feltene i nærfeltet til løkke-antennen påvirket like sterkt som de elektriske feltene. Løkke-antennener er derfor mer effektiv i nærheten av menneskekropper, som er en nyttig egenskap når den eksterne referansen går over til in-vivo målinger.

Stor vs liten antenne

Fordelen med en stor løkke-antenne ($D > 1/4\lambda$) er at den har høyere maks antenneforsterkning enn en liten løkke-antenne ($D < 1/4\lambda$), men større direktivitet gjør den effektiv kun i noen retninger. Små løkke-antennener har lavere maks antenneforsterkning, men mindre direktivitet som gjør den mer effektiv i flere retninger. Figur 5.4 viser et antennediagram av en slik liten løkke-antenne med en omkrets på 5% av bølgelengden.



Figur 5.4: Tredimensjonalt antennediagram av en liten løkke-antenne med omkrets på 5% av bølgelengden ved 127 MHz

En ulempe med en liten løkke-antenne er at det er vanskelig å matche impedansen til senderkretsen. For store løkke-antennener er det mulig å matche impedansen ved kun å bruke realverdien, for små antenner øker impedansen betraktelig og man må innføre imaginærverdier til impedansen i senderkretsen ved hjelp av spoler, som kompliserer designet.

5.2.3 Videre arbeid

Alle målingene har blitt gjort med et fantom som inneholder stoffer som simulerer de stoffene vi har i hjernen. Det neste naturlige skrittet videre er da målinger gjort på friske frivillige forsøkspersoner.

Siden utslaget det eksterne signalet har på MRS-spekteret er så avhengig av plasseringen av antennen holder det ikke å måle opp med målbånd og prøve å ligge antennen på omtrent samme plass hver gang utstyret blir satt opp, derfor trengs det en fast mekanisk løsning som fester antennen på samme plass hver gang og ikke er i veien for pasienter eller forsøkspersoner.

Antennen er en løkke av kobberledning som lett mister fasongen. En ny antenne omsluttet av et fast materiale ville derfor være optimalt.

For å redusere mismatch i fasen mellom MR-maskinen og det eksterne referansesignalet kan et dobbelt transmit system anvendes. Da vil MR-maskinen generere det eksterne referansesignalet, slik at MR-maskinen og det eksterne referansesignalet er mest mulig i fase med hverandre. GE-skanneren brukt i denne oppgaven har ikke denne løsningen per dags dato.

Konklusjon

6.1 Del 1:Klokkesynkronisering for EEG-fMRI

En optisk løsning som synkroniserer EEG utstyr som opererer på 5 kHz og Siemens Prisma 3T som operer på 10 MHz. Et enkelt design med integrerte kretser har fordelen med å være rimelig, men å designe og printe kretskortene er en tidkrevende prosess, alternativet var da å bruke en form for mikrokontroller eller FPGA til å ta seg av nedjusteringen av klokkesignalet. Valget falt på et FPGA-utviklingskort fordi kortet er veldig fleksibelt med flere tilkoblingsmuligheter og kortet var tilgjengelig på instituttet. Kortet kan brukes videre i mer komplekse audiovisuelle prosjekter for EEG-fMRI. Systemet som ble utviklet konverterer det optiske klokkesignalet på 10 MHz til et 5 kHz elektrisk klokkesignal som er synkronisert med MR-maskinen på en BNC-kontakt for tilkobling til EEG-utstyret. Klokkesignalet er stabilt med et standardavvik på 9 mHz målt over en time.

6.2 Del 2: Ekstern referanse

Absolutte målinger av in-vivo metabolitnivåer i menneskehjernen mangler en stabil referanse for signalintensitet og linjeform. En foreslått løsning er å introdusere et eksternt signal med veldefinerte parametre, for å gi et slikt stabilt referansepunkt som trengs for videre analyser. To systemer ble utviklet, et enkelt elektrisk system med en liten loop-antenne koblet til en signalgenerator, etterfulgt av et optisk system. Flere tester ble utført som beviste at det optiske systemet er mer stabilt og sikkert enn det elektriske. Videre ble det gjort flere tester på det optiske systemet, som konsentrasjonsmålinger gjort i flere forskjellige retninger i det anatomiske planet, med voxelen plassert i forskjellige punkt, og amplitude og frekvensjusteringer for å bevise at systemet har kontroll på det eksterne referansesignalet. Resultatene viser at konsentrasjonen som blir målt varierer over tid, som antas å være på grunn av faseforskyvninger mellom signalene generert av MR-maskinen og det eksterne referansesignalet. Resultatene viser også at konsentrasjonen varierer med vinkelen antennen har til hodespolen (størst konsentrasjon når antennen står 90 grader og minst konsentrasjon når antennen ligger vannrett i forhold til hodespolen) og hvilken retning i det anatomiske planet MR-en måler (størst i axial retning og minst i sagittal retning, når antennen ligger vannrett på hodespolen), som kan være en effekt av at hodespolen ligger i nærfeltet til antennen og at en elektromagnetisk stor løkkeantenne har høy direktivitet. En elektromagnetisk kortere antenne ville hatt lavere direktivitet, men også lavere makseffekt og mer kompleks å matche impedansen til den optiske mottakerkretsen.

Videre arbeid:

- Gå fra å måle på et fantom til in-vivo målinger av friske frivillige.
- Lage en fast mekanisk løsning som plasserer antennen på en fast plass i forhold til MR-systemet.
- Designe en ny antenne som er elektromagnetisk liten og omsluttet av et fast materiale for å unngå at antennen mister form.
- Bruke et dobbelt transmit system slik at MR-systemet genererer det eksterne referansesignalet for å redusere mismatch i fasen mellom MR-systemet og det eksterne referansesignalet. (Ikke mulig på GE skanneren per dags dato)

Bibliografi

Antenna-Theory.com, 2009-2015a. Example radiation pattern for an antenna (generated with feko software). [Hentet 13 februar, 2018].

URL <http://www.antenna-theory.com/basics/radpattern.php>

Antenna-Theory.com, 2009-2015b. Field regions. [Hentet 14. februar, 2018].

URL <http://www.antenna-theory.com/basics/fieldRegions.php>

Balanis, C. A., 2005. Antenna theory : analysis and design.

Barantin, L., Le Pape, A., Akoka, S., Aug 1997. A new method for absolute quantitation of MRS metabolites. *Magn Reson Med* 38 (2), 179–182.

Bjørnerud, A., 2006. The physics of magnetic resonance imaging. Compendium to course FYS-KJM 4740.

Desal, H., Alonso, N. P., Akoka, S., 2010. Electronic reference for absolute quantification of brain metabolites by 1h-mrs on clinical whole-body imaging. *Journal of Neuroradiology* 37 (5), 292–297.

Heinzer-Schweizer, S., De Zanche, N., Pavan, M., Mens, G., Sturzenegger, U., Henning, A., Boesiger, P., May 2010. In-vivo assessment of tissue metabolite levels using 1H MRS and the Electric REference To access In vivo Concentrations (ERETIC) method. *NMR Biomed* 23 (4), 406–413.

Huettel, S. A., Song, A. W., McCarthy, G., 2004. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sinauer Associates, Inc.

Li, L., Wyrwicz, A. M., Jun 2015. Design of an MR image processing module on an FPGA chip. *J. Magn. Reson.* 255, 51–58.

-
- Marro, K. I., Lee, D., Shankland, E. G., Mathis, C. M., Hayes, C. E., Friedman, S. D., Kushmerick, M. J., Dec 2010. Quantitative in vivo magnetic resonance spectroscopy using synthetic signal injection. *PLoS ONE* 5 (12), e15166.
- Poulet, J.-B., Sima, D. M., Huffel, S. V., 2008. {MRS} signal quantitation: A review of time- and frequency-domain methods. *Journal of Magnetic Resonance* 195 (2), 134 – 144.
- Provencher, S. W., Dec 1993. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30 (6), 672–679.
- Wilson, M., Reynolds, G., 2015. Tarquin user guide. [Hentet 12. januar 2018].
URL http://tarquin.sourceforge.net/user_guide/tarquin_user_guide.html#x1-3000010
- Wilson, M., Reynolds, G., Kauppinen, R. A., Arvanitis, T. N., Peet, A. C., 2011. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo 1h magnetic resonance spectroscopy data. *Magnetic Resonance in Medicine* 65 (1), 1–12.
- Zoelch, N., Fuchs, A., Bösiger, P., Henning, A., Oct. 2012. ERETIC with automatic phase adjustment and eddy current correction compensation. In: *ESMRMB 2012, 29th Annual Scientific Meeting, Lisbon, Portugal, 4-6 October: Abstracts, Saturday*. Vol. 25 of *Magnetic resonance materials in physics, biology, and medicine*. Springer, Heidelberg, pp. 302–303.
- Zölch, N., 2016. High precision external reference standards for quantitative in-vivo magnetic resonance spectroscopy. Ph.D. thesis, ETH Zurich.

Tillegg

Kildekode klokkedeler

```
library IEEE;
use ieee.std_logic_1164.all;

entity clk_5kHz is
    Port (
        clk_in  : IN    STD_LOGIC;
        reset   : IN    STD_LOGIC;
        clk_out  : OUT   STD_LOGIC
    );
end clk_5kHz;

architecture behavior of clk_5kHz is
    signal temp : STD_LOGIC;
    signal count : integer range 0 to 999 := 0;
begin
    freq_div: process(clk_in, reset) begin
        if (reset = '1') then
            temp <= '0';
            count <= 0;
        elsif rising_edge(clk_in) then
            if (count = 999) then
                temp <= NOT(temp);
                count <= 0;
            else
```

```
        count <= count + 1;
    end if;
end if;
end process;

clk_out <= temp;
end behavior;
```