

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ, МЕХАНИКИ И ОПТИКИ



ПОБЕДИТЕЛЬ КОНКУРСА ИННОВАЦИОННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ ВУЗОВ

Ю. И. НЕРОНОВ

**МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС
В ТОМОГРАФИИ И В СПЕКТРАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЯХ ТКАНЕЙ ЖИВОГО ОРГАНИЗМА**



Санкт-Петербург
2007

Ю.И. Неронов «Магнитный резонанс в томографии и в спектральных исследованиях тканей живого организма». Учебное пособие – СПб: СПбГУ ИТМО, 2007. – 104 с.

Пособие содержит физические основы явления ядерного магнитного резонанса, описание метода получения томографического изображения на основе частотно-фазового кодирования, описание лабораторного мини ЯМР томографа и материал оригинальных исследований автора структуры живых тканей. Автором настоящего учебного пособия является доктор физико-математических наук, профессор Неронов Ю.И., читающий в течение 15 лет курс лекций по физическим основам магнитно-резонансной томографии на кафедре измерительных технологий и компьютерной томографии СПбГУ ИТМО. Материал пособия подготовлен при поддержке первооткрывателя метода магнитно-резонансного внутривиденья профессора Иванова В.А., который многие годы руководил кафедрой ИТ и КТ.

Настоящее учебное пособие предназначено для студентов дневного и вечернего обучения, аспирантам и магистрам для использования при изучении материала курсов: «Физические основы МР-томографии», «Конструкция медицинских томографов» и «Специальные методы определения физических величин» по специализации «Компьютерная томография».

Печатается по рекомендации учебно-методической комиссии факультета ТМиТ СПбГУ ИТМО от 26 июня 2007 года (протокол 5).

В 2007 году СПбГУ ИТМО стал победителем конкурса инновационных образовательных программ вузов России на 2007–2008 годы. Реализация инновационной образовательной программы «Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий» позволит выйти на качественно новый уровень подготовки выпускников и удовлетворить возрастающий спрос на специалистов в информационной, оптической и других высокотехнологичных отраслях экономики.



© Санкт-Петербургский государственный университет информационных технологий, механики и оптики, 2007

© Ю.И. Неронов, 2007

1. Магнитные свойства ядер

Физической основой МР-Томографии является явление ядерной намагниченности вещества в магнитном поле. Ядерная намагниченность вещества возникает из-за наличия у большинства ядер магнитных моментов, которые частично ориентируются по направлению внешнего магнитного поля. При взаимодействии ядерной намагниченности с электромагнитным полем определенной частоты наблюдается явление магнитного резонанса.

Ядерный магнитный резонанс имеет строгое описание на основе законов квантовой механике при учете таких особенностей частиц микромира как дискретность их энергетических состояний и соотношений неопределенности для проявления состояний объектов микромира в физических экспериментах. Ядра атомов обладают положительными электрическими зарядами и располагаются в центре электронного облака атомов. Простейшее ядро имеет атом водорода, оно состоит из одной положительно заряженной микрочастицы - протона.

Протон наиболее распространенная частица вселенной. Он имеет конечную массу, имеет положительный элементарный заряд и обладает собственным моментом вращательного количества движения. Этому вращательному движению дано специальное название - спин S_p . Сделано это из-за следующего: протон, как и многие другие частицы микромира, является носителем минимального из известного парциального количества вращательного движения. Причем, величину этого вращательного движения частиц микромира невозможно частично уменьшить или частично увеличить. Поэтому, в силу фундаментальности этого свойства, его принято обозначать специальным соотношением:

$$S_p = h \times I_p \quad (1)$$

где $I_p = 1/2$ - спиновое число протона;
 $h/2\pi = 1.054572 \times 10^{-34}$ Js – фундаментальная постоянная Планка.

Ядра атомов других элементов содержат, кроме протонов, нейтральные частицы - нейтроны, которые также имеют спин ($I_n = 1/2$), но не имеют в отличие от протонов электрических зарядов. Протон и нейтрон имеют сложное внутреннее строение из кварков. Следствием наличия спина и заряженности самих кварков является то, что как протон, так и нейтрон также оказываются носителями не только спина, но и магнитных дипольных моментов: μ_p и μ_n . Эти величины являются фундаментальными физическими константами.

Для их определения были проведены специальные высокоточные эксперименты. К настоящему времени эти магнитные моменты известны с достаточно высокой точностью:

$$\mu_p = + 1, 410 571 38(47) \times 10^{-26} \text{ J/T}$$

$$\mu_n = - 0, 966 237 07(40) \times 10^{-26} \text{ J/T}$$

Отрицательный магнитный момент означает, что в отличие от протона у нейтрона ориентация магнитного момента противоположна направлению собственного механического момента нейтрона S_n .

Протон и нейтрон являются объектами микромира, и их поведение не сводится к обычным представлениям. Их проявление в физических экспериментах описывается законами квантовой механики. Однако, для наглядности, протон и нейтрон часто условно представляют как некое округлое тело с магнитной стрелкой, которое к тому же обладает вращением вокруг собственной оси. Такое представление, вероятно, полезно при начальном знакомстве.

Однако следует иметь в виду, что при таком наглядном представлении частиц микромира имеет место перенесение нашего обыденного опыта на микроуровень. Но поскольку объекты микромира обладают дискретностью энергии и их физическое проявление подчиняется соотношению неопределенности, что не соответствует нашему изначальному опыту, то наше желание упростить представление об объектах микромира является ошибочным.

ТАБЛИЦА 1. Магнитные моменты простейших ядер.

тип ядра	ядро дейтерия	ядро трития	ядро гелия-3
μ_i/μ_p	0.307012207(35)	1.066639908(7)	- 0.761812299(16)
$\mu_i[\text{СИ}]$	0.43307375(15) * 10^{-26} J/T	1.50461037(48) * 10^{-26} J/T	- 1.07461823(34) * 10^{-26} J/T

Спин и, соответственно, магнитный момент есть у большинства ядер атомов - всех тех, у которых число протонов или нейтронов - нечетное. Четно-четные ядра не обладают спином и магнитными моментами, поскольку в этом случае входящие в структуру ядра, как протоны, так и нейтроны по парно имеют противоположную ориентацию с взаимной компенсацией вращательных (спиновых) и магнитных свойств.

Простейшим примером нечетно-нечетного ядра является ядро дейтерия, спиновое число которого $I_d = 1$ из-за параллельной ориентации и сложения спинов протона ($I_p = 1/2$) и нейтрона ($I_n = 1/2$).

Магнитный момент дейтерия мало отличается от разности магнитных моментов протона и нейтрона из-за их противоположных знаков.

Магнитные моменты нечетно-четных (или четно-нечетных) ядер определяются, прежде всего, магнетизмом непарного протона (или нейтрона), а также вращательным орбитальным движением заряженных протонов в ядре.

Так магнитный момент ядра трития лишь на 6,7 % отличается от магнитного момента протона, а магнитный момент ядра гелия-3 близок к величине магнитного момента нейтрона. Это видно из таблицы 1, где представлены величины магнитных моментов легчайших ядер в единицах магнитного момента протона и в единицах системы СИ.

Для наглядности условно предполагают, что если отсутствует влияние магнитного поля, то магнитные моменты (как стрелки компаса) ориентируются во все возможные пространственные направления. После приложения магнитного поля ядерные магнитные диполи становятся частично (статистически) ориентированными по направлению поля.

Если рассматривать простейшее ядро протон (или другие ядра, имеющие спиновое число $I = 1/2$), тогда спин ядра (и, соответственно, магнитный момент) может иметь определенные значения в физических экспериментах только две ориентаций своей проекции относительно внешнего магнитного поля B_z . А именно: либо $+I_z$, либо $-I_z$. Такова специфика проявления дискретности энергии для объектов микромира. Причем, две проекции спина перпендикулярные полю I_x и I_y не могут по установленным законам квантовой механики проявлять определенного значения в физических экспериментах и, следовательно, нельзя спин ядра представлять как обычный вектор трехмерного пространства.

В исследуемом веществе обозначим числом $N(+)$ те ядра, которые имеют проекцию спина с ориентацией против направления магнитного поля $+I_z$. $E(+)$ = μB энергия каждого из $N(+)$ ядер во внешнем магнитном поле B . Числом $N(-)$ обозначим ядра со спином $-I_z$. Энергия этих ядер $E(-)$ = $-\mu B$. Параллельная ориентация магнитного момента и поля обладает меньшей энергией (более устойчивое состояние), чем ориентация против-параллельная. Разница энергии двух уровней dE пропорциональна магнитному моменту и величине магнитного поля B :

$$dE = E(+)-E(-) = (\mu I) \times B \quad (2)$$

где $I=1/2$ спиновое число ядра, а μ - это та величина магнитного момента, которая фактически проявляется при магнитных переходах в физических экспериментах. Именно эта константа μ приводится в справочной литературе, а не абсолютная величина магнитного момента ядра.

При сверхнизких температурах вблизи абсолютного нуля $T = -273,15$ °С все ядерные спины будут ориентация по направлению внешнего магнитного поля B_z (параллельно). При повышении температуры

энергия передается на спиновые ориентации: увеличивается число спинов с ориентацией против поля.

Если рассматриваются нормальные условия, то энергия теплового движения ($E = kT$) оказывается намного больше энергии магнитного взаимодействия. Тепловая энергия вещества передается на систему спиновых состояний. И в результате при нормальных условиях доля частиц $N(+)$ с антипараллельной ориентацией спина будет не намного меньше, чем доля частиц $N(-)$ с параллельной ориентацией.

2. Ядерная магнитная восприимчивость вещества

В МР-томографии мы имеем дело с макроскопическими объектами. Для вывода соотношений, характеризующих связь между контрастностью и разрешением, с одной стороны, и техническими параметрами томографа, с другой стороны, для наглядности рассмотрения целесообразно представить исследуемый объект в виде суммы небольших элементарных объёмов.

Этим элементарным объёмам V_{ei} при итоговой визуализации слоя на экране дисплея ставятся в однозначное соответствие элементарные площади P_{ei} , имеющие яркость, которая пропорциональна интенсивности i -того сигнала, регистрируемого от рассматриваемого элементарного объёма.

Разрешение и контрастность томографа будут определяться величиной размера элементарного объёма - V_{ei} , которая, будет в первую очередь определять интенсивность ЯМР сигнала, регистрируемого от этого объёма. Величина этого объёма V_{ei} (реально от 3-х до 10 мм³) практически каждый раз должна определяться оператором МР-томографа заново, исходя из следующих двух требований: 1). Накопления томограммы такого качества, которое может обеспечить получение однозначного медицинского диагноза. 2). Необходимости обеспечить минимальное время пребывания пациента в магнитном поле томографа. Если рассмотреть спиновую намагниченность для элементарного объёма, то число составляющих этот объём ядерных магнитных моментов оказывается достаточно большим. Представим некоторые оценки, учитывая, что заселенность упомянутых выше двух энергетических состояний будет определяться известным термодинамическим фактором Больцмана.

$$\Delta N = N(-) - N(+) = N_o \times [1 - \exp(-dE/kT)] = N_o \times 2\mu B_o / kT \quad (3)$$

где $k = 1,3806 \times 10^{-23}$ J/K - константа Больцмана, $N_o = N(+) + N(-)$

При стандартных внешних условиях имеет место неравенство: $kT \gg dE$. По соотношению (3) можно оценить, что в магнитном поле $B_o = 1$

Тл, при комнатной температуре ($T = 300 \text{ }^\circ\text{K}$) и при тепловом равновесии каждому миллиону протонов, находящемуся на уровне с более высокой энергией, в среднем будет соответствовать миллион и шесть протонов, расположенных на втором более низком энергетически выгодном уровне.

Используя (3) можно вычислить, что в 1 мм^3 воды содержится около $N_0 = 7 \times 10^{19}$ ядер водорода – протонов. Из них примерно 4×10^{14} протонных магнитных моментов будут ориентированы по полю. Сумма этих ориентированных по полю ядерных магнитных моментов будет обеспечивать M - объемную протонную намагниченность 1 мм^3 воды.

Соответствующая локальная намагниченность M рассматриваемого элементарного объема оказывается уже не микроскопической, а макроскопической величиной. Описание объёмной протонной намагниченности можно проводить на основе не квантовых, а классических представлений. Поскольку намагниченность M пропорциональна величине индукции внешнего магнитного поля B_z , то связь между этими величинами принято характеризовать безразмерной феноменологической константой χ , которую называют магнитной спиновой восприимчивостью:

$$\mu_0 M = \chi B, \quad (4)$$

где вторая безразмерная константа: $\mu_0 = 4\pi 10^{-7}$ - магнитная проницаемость вакуума - присутствует в соответствии с использованной системой единиц СИ. Величина постоянной χ определяется спиновой плотностью среды и температурой и может быть вычислена для различных веществ. Для этого рассмотрим связь между константой χ и магнитными моментами ядер. Если один из спинов испытывает переориентацию, то объёмная намагниченность приобретает небольшое изменение, а именно: $dM = + \mu/I$. В общем случае, когда ядро имеет другой спин ($I = 1/2, 1, 3/2, 5/2, \dots$) необходимо рассмотреть $f(m)$ - функцию распределения спинов по возможным ориентациям: $m = I, (I-1), \dots, -I$; тогда:

$$\mu_0 \times M = \mu_0 \times N_0 \times (\mu / I) \times f(m) = \chi \times B \quad (5)$$

где N_0 - число рассматриваемых спинов в единице объёма.

С учетом фактора Больцмана и с учетом требования нормировки для функции распределения $f(m)$ можно написать:

$$f(m) = \frac{\sum_{m=-I}^I m \times \exp(-\mu B m / kT)}{\sum_{m=-I}^I \exp(-\mu B m / kT)} \quad (6)$$

Это выражение показывает, что энергетические уровни заселены в соответствии с энергией уровня и с учетом энергии теплового движения.

Выражение для $f(m)$ можно упростить, если воспользоваться разложением экспоненты в ряд: $\exp(x) = 1 + x + x^2/2 + \dots$

Поскольку $\mu B \ll kT$, то достаточно использовать линейное приближение. Далее следует использовать выражения, которые легко проверить:

$$\sum_{m=-I}^I m = (-I) + (-I+1) + \dots + (I-1) + I = 0 \quad (7)$$

$$\sum_{m=-I}^I m^2 = I(I+1)(2I+1)/3 \quad (8)$$

$$\sum_{m=-I}^I (1+m) = 2I+1 \quad (9)$$

Учитывая эти выражения можно выполнить суммирование (6) по всем возможным ориентациям и получить среднюю величину для $\langle f(m) \rangle$, характеризующее долю разности среднестатистического числа спинов с ориентацией по полю при равновесном состоянии с температурой - T:

$$\langle f(m) \rangle = \mu B(I+1)/3kT \quad (10)$$

Тогда из соотношения (5) получаем выражение для магнитной восприимчивости:

$$\chi = \mu_0 \times N_0 \times \mu^2 \times (I+1)/3IkT \quad (11)$$

Величина $N_0 = (N_e/V_e)$, где N_e - число ядер в элементе объёма, V_e - величина элемента объёма. N_0 - является, по сути, спиновой плотностью, которую для случая протонов ряда простых жидких веществ можно вычислить по соотношению:

$$(N_e/V_e) = N_{mol} \times \rho / (U_{amu} \times P_{mol}) \quad (12)$$

где N_{mol} - число химически эквивалентных протонов в молекулярной группе, ρ - плотность вещества, P_{mol} - атомный вес молекулярного соединения рассматриваемого вещества, $U_{amu} = 1,66054 \times 10^{-27}$ кг - атомная единица массы.

В таблице представлены наши расчеты χ по этим формулам для ряда простых жидких веществ при комнатных температурах. Отметим, что для циклогексана (C_6H_{12}), молекулы которого содержат 12 химически эквивалентных протонов, протонная восприимчивость оказывается все же ниже, чем для H_2O .

Это является следствием более высокой плотности жидкой воды. Наиболее высокая протонная плотность воды связана с особенностями её структуры - молекулы воды связаны водородными связями и имеют более плотную молекулярную упаковку по сравнению с упаковкой молекул H_2O у льда и многих других веществ.

ТАБЛИЦА 2. Протонная восприимчивость для ряда веществ

вещество	химическая формула	температура замерзания	атомный вес	плотность кг/литр	протонная восприимчив
вода	H ₂ O	0 °C	18	0,998	4,039*10 ⁻⁹
ацетон	(CH ₃) ₂ CO	- 96,5 °C	58	0,792	2,978*10 ⁻⁹
бензол	C ₆ H ₆	+ 5,52 °C	78	0,899	2,514*10 ⁻⁹
цикло-гексан	C ₆ H ₁₂	+ 6,61 °C	84	0,761	3,895*10 ⁻⁹
эфир-CH ₃ эфир-CH ₂	(CH ₃ CH ₂) ₂ O (CH ₃ CH ₂) ₂ O	-116,2 °C	74	0,736	2,169*10 ⁻⁹ 1,446*10 ⁻⁹

По этой причине вода широко используется как рабочее вещество при разработке различных датчиков, основанных на принципах ЯМР (например, магнитометров). Содержание воды в биологических тканях, как правило, достаточно велико. Это позволяет обеспечивать визуализацию мягких тканей в МР-томографии более эффективно, чем на томографах с рентгеновским излучением.

3. Переориентация ядер в магнитном поле и магнитный резонанс

В ЯМР экспериментах, как и при других спектральных исследованиях, информацию о веществе получают с помощью воздействия на скорость перехода микрочастиц из одного энергетического состояния на другое состояние. По закону сохранения энергии изменение энергетического состояния микрочастицы может происходить за счет либо поглощения, либо излучения энергии электромагнитного поля.

В данном случае, при переходе с изменением ориентации спина по полю на ориентацию против поля поглощаться электромагнитное излучение радиочастотного диапазона. При обратных переходах радиочастота будет излучаться. На рис. 1 условно показано, что ядерный магнитный момент μ , находящийся во внешнем магнитном поле B , поглощает часть электромагнитной энергии с изменением своей ориентации и, далее, может через некоторый интервал времени $t \approx T_2$ излучать эту энергию с возвращением к более устойчивой ориентации по полю. Причем, характерная постоянная T_2 – определяется уравнением Блоха.

Энергия электромагнитного поля $E(\nu)$ характеризуется частотой - ν и интенсивностью. Однако при дискретных взаимодействиях с объектами

микромира энергию поля следует представлять парциальными носителями электромагнитного поля [т. е. квантами поля $dE(\nu) = h\nu$] и числом таких носителей: числом квантов.

Как видим, энергию электромагнитного поля при этом можно представлять как сумму парциальных носителей, используя h - фундаментальную постоянную Планка, которая имеет особую значимость в элементарных взаимодействиях.

В резонансных экспериментах мы можем стимулировать переходы спинов с одного энергетического уровня на другой, если воздействовать на ядро, помещенное в постоянное магнитное поле B_0 , электромагнитным полем определенной (резонансной) частоты - ν_0 .

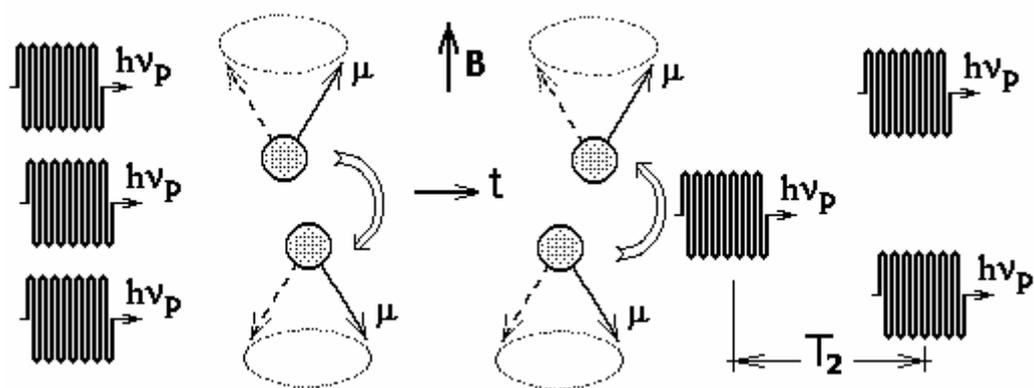


Рис. 1. Резонансное поглощение (излучение) парциальных носителей электромагнитного поля и переориентация ядерных магнитных моментов относительно внешнего магнитного поля

А именно, резонансное взаимодействие будет наблюдаться при равенстве энергии ΔE , требуемой для переориентации магнитного момента, и квантов энергии $dE(\nu) = h \times \nu_0$ - носителей электромагнитного поля.

Из требования равенства этих энергий $\Delta E = dE(\nu)$ следует:

$$h \times \nu_0 = (\mu/I) \times B_0 \quad (13)$$

На основании этого равенства, закона сохранения энергии в элементарных взаимодействиях, определяется основное уравнение ядерного магнитного резонанса:

$$\nu_0 = (\mu/hI) \times B_0 \quad (14)$$

Здесь в скобках мы имеем отношение фундаментальных констант: магнитного момента μ и механического момента hI ядра. Такое

отношение μ/hI также внесено в список основных фундаментальных физических констант, оно известно как гиромагнитное отношение элементарной частицы:

$$\gamma = \mu/h. \quad (15)$$

Соответственно и основное выражение (14) часто представляют в виде

$$\nu_{oi} = \gamma_i B_o \quad (16)$$

Гиромагнитное отношение γ_i является величиной, определяющей резонансную частоту ν_o для конкретного i -ого изотопа в данном магнитном поле B_o . К примеру, для протонов воды в сферической ампуле экспериментально было установлено:

$$\gamma_p = 42, 576\ 375\ (13)\ \text{МГц/Тл} \quad (17)$$

Соответственно и резонансная частота, способная вызывать интенсивные переходы с изменением ориентации спинов для ядер водорода воды в магнитном поле с индукцией $B_o = 1\ \text{Тл}$, составляет величину:

$$\nu_o = 42\ 576\ 375\ \text{Гц}.$$

Переменные электромагнитные поля такой частоты технически удобно создавать в специальных резонансных индуктивностях (радиочастотных катушках), исследуемые объекты помещаются внутри таких катушек определенного радиуса.

Поскольку вектор макроскопической намагниченности M составляют частицы, имеющие механический момент, то динамику этого вектора необходимо описывать с учетом гироскопического эффекта. Уравнения, описывающее движение вектора M , были предложены Блохом, который является нобелевским лауреатом за открытие явления ядерного магнитного резонанса.

4. Блоховское описание магнитного резонанса

В отличие от магнитного момента ядра, макроскопический вектор намагниченности элементарного объема в общем случае может иметь произвольную ориентацию M_s относительно внешнего магнитного поля. Можно показать, что уравнение движения вектора M_s в магнитном поле B для лабораторной (неподвижной) системе координат без учета затухания описывается следующей формулой:

$$-dM_s(t)/dt = \gamma \times [M_s(t) \times B] \quad (18)$$

Здесь дано векторное произведение. Изменение вектора $dM_s(t)/dt$ в пространстве, определяющее движение, перпендикулярно как направлению магнитного поля, так и направлению вектора намагниченности спиновой системы, т.е. уравнение (18) описывает движение по кругу. Данное уравнение напоминает уравнение, известное из механики, которое описывает вращательную круговую прецессию механического волчка без учета трения.

Для подтверждения уравнения (18) можно отметить следующее. Поскольку в ядре направление магнитного момента ядра всегда параллельно (или антипараллельно) ориентации механического момента ядра (ориентации спина), то суммарной спиновой намагниченности элемента объема будет соответствовать и суммарный макроскопический механический момент. В результате, из-за гироскопического эффекта движение вектора намагниченности в магнитном поле действительно оказывается аналогичной прецессии механического волчка.

Общим с движением механического волчка здесь является проявление гироскопического эффекта. Вместо сил гравитационного взаимодействия для механического волчка в случае спиновой намагниченности действует пара сил, которая стремится ориентировать вектор намагниченности элементарного объема по направлению магнитного поля.

Если рассматривать динамику вектора намагниченности в общем случае, то результирующее магнитное поле можно представить как сумму нескольких составляющих:

$$B(t) = B_0 + B_1(t) + B_{loc} , \quad (19)$$

где B_0 - основное внешнее магнитное поле,
 $B_1(t)$ - переменное электромагнитное поле

B_{loc} - локальное магнитное поле, вызванное взаимодействием магнитных диполей. Блох предложил использовать в уравнении (19) следующее выражение для $B(t)$:

$$B(t) = B_0 + B_1(t). \quad (20)$$

Для учета локальных полей B_{loc} Блох предложил использовать дополнительные релаксационные члены, которые описывают эволюцию вектора намагниченности при переходе системы в состояние равновесия.

После действия радиочастотного резонансного импульса на спиновую систему вектор намагниченности оказывается отклоненным на некоторый α - угол, затем вектор M начинает восстанавливаться и стремиться к своему устойчивому равновесному значению M_0 .

Процесс восстановления вектора M_0 аналогичен процессам выравнивания температуры взаимодействующих тел и описывается экспоненциальным законом:

$$M_z(t) = M_0 - [M - M_z(0)] \times \exp[-t/T_1] \quad (21)$$

где $M_z(0)$ - продольная намагниченность сразу после выключения резонансного радиоимпульса, T_1 - характерная константа данного термодинамического процесса. При этом предполагают, что длительность радиочастотного импульса является достаточно короткой: $t_{rf} \ll T_1$.

Из-за гироскопического эффекта вектор намагниченности локального объёма M (подобно отклоненной от равновесной ориентации намагниченной стрелки с вращательным моментом вокруг собственной оси) будет совершать вращение в плоскости XY с частотой прецессии $\omega = 2\pi\nu_0$.

Если угол поворота вектора M равен 90-градусам, $\alpha = \pi/2$, то $M_z(0) = 0$ и уравнение (21) можно упростить:

$$M_z(t) = M_0 \{1 - \exp[-t/T_1]\} \quad (22)$$

Часто используют и повороты вектора намагниченности на 180-градусов $\alpha = \pi$, тогда после окончания действия импульса $M_z(t) = -M_0$ и эволюция вектора по оси Z будет описываться соотношением:

$$M_z(t) = M_0 \{1 - 2 \times \exp[-t/T_1]\} \quad (23)$$

Постоянная времени T_1 называется временем продольной или спин-решеточной релаксации. Полная энергия замкнутой системы не изменяется при любом взаимодействии внутри системы.

Константа T_1 описывает динамику теплового обмена между рассматриваемой ядерной спиновой системой и решеткой. Под решеткой предполагается тепловой континуум окружающий спиновую систему, который, в частности, содержит сумму энергий колебательных, вращательных и трансляционных атомных и молекулярных движений.

При подборе длительности и интенсивности радиочастотного импульса можно обеспечить поворот вектора намагниченности M на 90 градусов относительно внешнего поля. После действия этого импульса намагниченность в направлении Z не существует (энергетические уровни заняты равным числом ядер), однако вектор спиновой намагниченности не исчезает, а сохраняет свою величину и переходит в плоскость XU . Импульсы, которые поворачивают вектор намагниченности на 90 градусов, широко используются на практике и называются девяностоградусными импульсами ($\pi/2$ - импульсом).

Появление составляющей M_{xy} иногда объясняют фазирующим действием резонансного радиоимпульса на спиновые прецессии отдельных элементарных ядер. Однако такое "фазирующее" действие ограничено начальной амплитудой макроскопического вектора намагниченности и, как отмечалось выше, в данном случае следует использовать уже не микроскопическое, а макроскопическое описание.

По мере восстановления вектора M_z по оси Z будет уменьшаться составляющая вектора M в плоскости XU . Причем, существенным является то, что скорость уменьшения вектора M_{xy} проходит быстрее, чем скорость восстановления M_z , и поэтому для описания скорости уменьшения вектора M_{xy} используют другую константу.

Вектор M_{xy} экспоненциально уменьшается до нулевого значения из-за действия следующих разфазирющих факторов:

- спин-решеточное взаимодействие, которое определяет скорость установление равновесного значения поперечной намагниченности и является одним из факторов уменьшения продольной намагниченности;
- спин-спиновые взаимодействия, влияющие только на поперечную намагниченность и обусловленные обменом энергией между спинами при неизменном общем энергетическом балансе;
- локальные постоянные неоднородности основного магнитного поля, из-за которых частоты прецессии для векторов M_j соседних объёмов будут разными.

Затухание вектора M_{xy} по предложению Блоха описывают соотношением:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \times \exp[-t/T_2^*] \quad (24)$$

где T_2^* - эффективная константа, характеризующая скорость экспоненциального уменьшения поперечной намагниченности;

$M_{xy}(0)$ - поперечная намагниченность сразу после выключения импульса 90-градусного импульса.

При определении эффективного значения поперечной релаксации T_2^* нет единого подхода. В разных работах можно встретить следующие соотношения:

$$\begin{aligned} 1/T_2^* &= 1/T_2 + \gamma \Delta B_0 \\ 1/T_2^* &= 1/T_2 + \gamma \Delta B_0 / 2 \\ 1/T_2^* &= 1/T_2 + \gamma \Delta B_0 / \pi \end{aligned} \quad (25)$$

Такая неопределенность связана с разной оценкой распределения неоднородности основного магнитного поля ΔB_0 в пределах исследуемого объема. Практически величина ΔB_0 - зависит как от локальных производных $\Delta B/dl$, так и от размера эффективного объема исследования.

Если магнитное поле неоднородно, то суммарный вектор исследуемого вещества M_{xy} будет уменьшаться со временем, поскольку одни его локальные составляющие от элементарных объемов в более сильном поле будут вращаться быстрее, другие в более слабом поле будут вращаться медленнее. Таким образом, суммарный вектор будет расплываться в веер.

Однако если подать второй импульс, то можно восстановить на некоторое время фазовую когерентность вращения составляющих вектора M_{xy} и зарегистрировать ЯМР сигнал спинового эха.

Максимальную амплитуду Эхо-сигнала получают в том случае, когда первый импульс поворачивает суммарный вектор ядерной намагниченности на 90 градусов, а второй на 180 градусов (рис. 2). Причем, поскольку импульс поворачивает на 180 градусов всю группу векторов, то после окончания его действия составляющие вектора, имеющие высокую скорость вращения, оказываются отстающими от векторов со средней скоростью вращения, а отстающие - оказываются впереди векторного ансамбля.

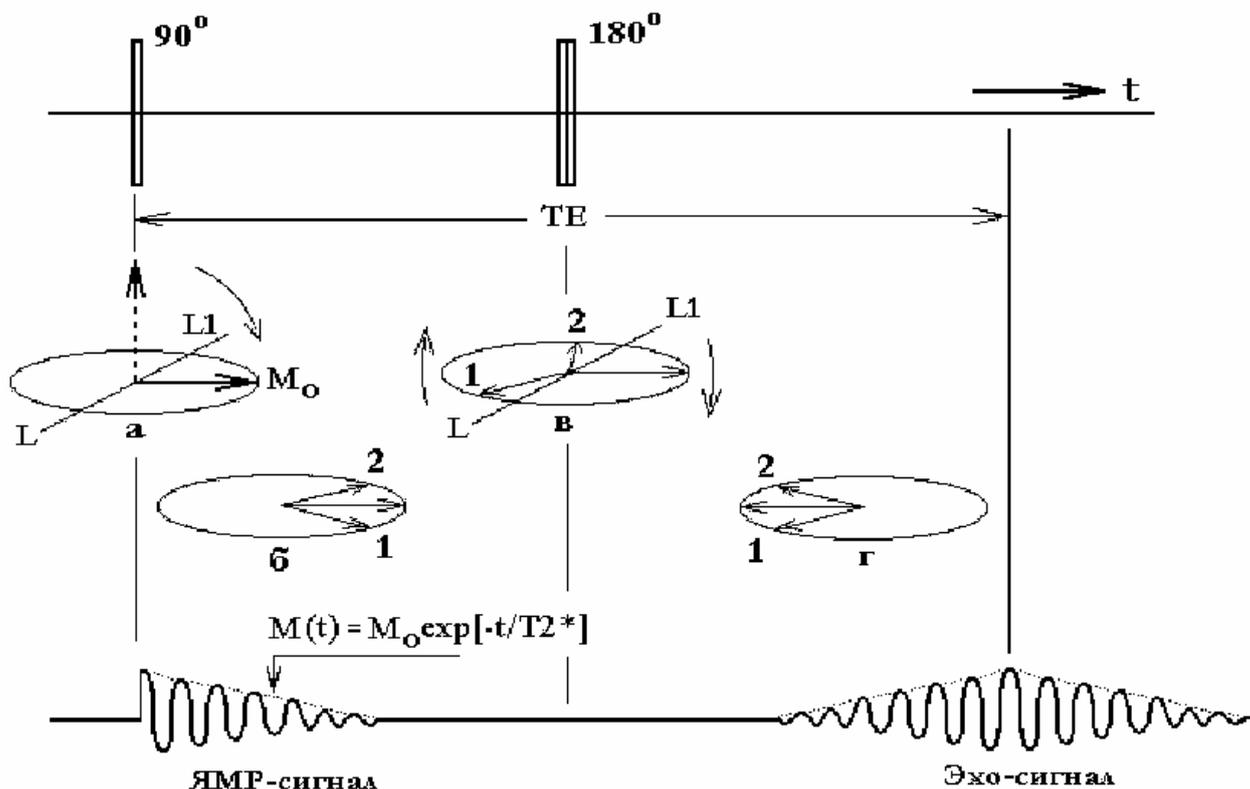


Рис. 2. Уменьшение суммарного вектора намагниченности M_{xy} при разориентации его компонент из-за неоднородности поля и частичное его восстановление после действия второго 180° -градусного резонансного импульса

Следовательно, после определенного интервала времени восстанавливается суммарный вектор намагниченности и, соответственно, наводится максимальная амплитуда ЯМР-сигнала. Если удастся обеспечить магнитное поле с высокой однородностью, то членом $\gamma \Delta B_0$ в выражении (25) можно пренебречь. Тогда затухание вектора M_{xy} будет определяться лишь константой T_2 , являющейся внутренней характеристикой молекулярной среды.

В таком случае нет необходимости использовать второй 180° -градусный импульс, и его действительно не используют при накоплении спектров высокого разрешения в экспериментах *in vitro* на специально разработанных ЯМР спектрометрах, где обеспечивают высокую однородность поля: $dB/B < 10^{-8}$.

С учетом релаксационных членов уравнение движения вектора ядерной намагниченности $M_s(t)$ во внешнем магнитном поле $B_s(t)$ в неподвижной (лабораторной) системе координат описывается уравнением Блоха, которое в векторной форме имеет следующий вид:

$$dM_s(t)/dt = \gamma[M_s(t) \times B_s(t)] - R \times [M_s(t) - M_0] \quad (26)$$

где R – матрица скоростей релаксации:

$$R = \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix} \quad (27)$$

Уравнение Блоха для составляющих вектора намагниченности M_s в неподвижной системе координат представляет следующая система дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} dM_{sx}/dt &= \gamma(M_{sy}B_{sz} - M_{sz}B_{sy}) - M_{sx}/T_2 \\ dM_{sy}/dt &= \gamma(M_{sz}B_{sx} - M_{sx}B_{sz}) - M_{sy}/T_2 \\ dM_{sz}/dt &= \gamma(M_{sx}B_{sy} - M_{sy}B_{sx}) - (M_{sz} - M_0)/T_1 \end{aligned} \quad (28)$$

Результирующее магнитное поле $B_s(t)$ в лабораторной системе координат включает в себя статическое поле B_0 и радиочастотное поле $B1(t)$: $B_s(t) = B_0 + B1(t)$

Существенно отметить, что эффективным для воздействия на спиновую систему является циркулярно поляризованное электромагнитное поле в плоскости XY. Причем знак поляризации определяется знаком магнитного момента ядра.

Из-за простоты генерации радиочастотное поле чаще создают линейно поляризованным:

$$B1(t) = 2 \times B_p \cos(\omega_p t + f) e_x \quad (29)$$

где ω_p – частота радиочастотного импульса; B_p – амплитуда импульса;

e_x – единичный вектор по оси радиочастотной катушки X.

Линейная поляризация может быть разложена на две составляющие: две циркулярно поляризованные с противоположным вращением вектора электромагнитного поля. В таком случае лишь одна половина мощности этого поля эффективна для резонансного взаимодействия со спиновой системой:

$$B1(t) = B_p[\cos(\omega_p t + f)e_x + \sin(\omega_p t + f)e_y] \quad (30)$$

Вторая половина мощности электромагнитного поля с противоположным направлением циркуляции (со знаком минус при функции $\sin\alpha$):

$$B1(t) = B_p[\cos(\omega_p t + f)e_x - \sin(\omega_p t + f)e_y] \quad (31)$$

оказывается не только лишней, но и не желательной, если требуется минимизировать радиочастотное облучение области исследования. По этой причине, в магнитно-резонансной томографии медицинского назначения получило распространение изготовление таких резонансных индуктивных устройств, которые обеспечивают создание циркулярно-поляризованных переменных электромагнитных полей.

5. Оценка величины ЯМР-сигнала

После приложения резонансного радиочастотного импульса, вращающийся в плоскости XY вектор спиновой намагниченности будет индуцировать э.д.с. в приемной резонансной индуктивности.

Для оценки возникающего напряжения следует воспользоваться законом Фарадея.

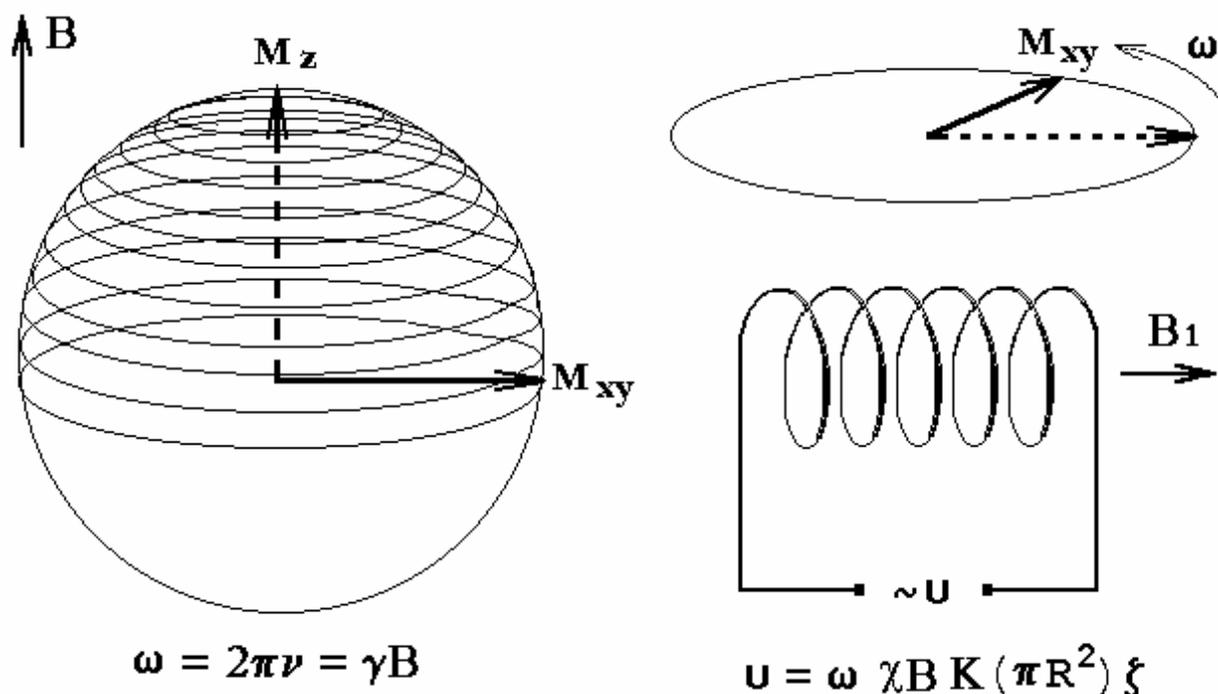


Рис. 3. Отклонение вектора намагниченности из-за действия 90-градусного резонансного импульса: $M_z \rightarrow M_{xy}$ и наводка напряжения на резонансной индуктивности вращением вектора M_{xy}

Хорошо известно, что закон Фарадея определяет величину наведенного на вращающейся рамке в магнитном поле, с магнитной индукцией B , напряжения:

$$u(t) = - S \times dB/dt = \omega B \times S \times \cos(\omega t) \quad (32)$$

где S - площадь рамки, ω - угловая скорость вращающейся рамки.

В нашем случае аналогом рамки является приемная индуктивность катушки. Если приемная индуктивность имеет форму соленоидальной катушки, то её приёмную площадь можно оценить по соотношению:

$$S = K \times (\pi R^2) \quad (33)$$

где K – количество витков катушки, R – радиус.

Таким образом, в данном случае индуктивность покоится, а аналогом эффективного поля B является магнитное поле, создаваемое вектором намагниченности: $\mu_0 \times M = \chi \times B$, которое вращается внутри приемной индуктивности с частотой Ларморовой прецессии: $\omega = \gamma B$.

Тогда, для амплитуды напряжения, наводимого на приемной индуктивности, можем написать:

$$u = \omega \mu_0 M K (\pi R^2) \zeta = \omega \chi B K (\pi R^2) \zeta \quad (34)$$

где ζ - фактор заполнения резонансной индуктивности.

Этот фактор можно оценить как отношение элементарного объёма образца V_e , формирующего вектор намагниченности M , к эффективному объёму приемной индуктивности V_l :

$$\zeta = V_e / V_l = V_e / (\pi R^2 L_k) \quad (35)$$

где объём приемной индуктивности выражен через: L_k – длину катушки и R – радиус катушки. Таким образом, с учетом равенства $\omega = \gamma B$ можем написать:

$$u = \omega \chi B K V_e / L_k = \gamma B^2 \chi K V_e / L_k \quad (36)$$

Если приемная индуктивность является частью радиочастотного контура с добротностью Q , настроенного в резонанс с частотой Ларморовой прецессии, то на величину Q будут усилена и наводимая э.д.с. Тогда будем иметь:

$$U_s = Q \times u = Q \gamma B^2 \chi K V_e / L_k \quad (37)$$

Теперь представим оценки. Если использовать параметры: $Q = 100$, $\gamma_p = 42.576$ МГц/Тл, $B = 0.5$ Тл, $\chi(H_2O) = 4.039 \times 10^{-9}$, $K = 5$, $V_e = 5$ мм³, $L_k = 0,2$ м, то получим:

$$U_s = 5.37 \times 10^{-7} \text{ Вольта}$$

Как видим, величина этого сигнала достаточно мала. Сопоставим U_s со среднеквадратичным уровнем электромагнитных шумов, который наводится на приемной индуктивности. Электромагнитные шумы (шумы Джонсона) оцениваются с помощью термодинамического уравнения Найквиста. С учетом добротности контура это уравнение имеет вид:

$$[\langle U^2 \rangle]^{1/2} = Q[4kT \times \Delta\nu \xi]^{1/2} \quad (38)$$

где k – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура,
 ξ - величина активного сопротивления резонансного контура,
 $\Delta\nu$ - ширина частотного диапазона фильтра анализатора.

Для резонансного контура активное сопротивление можно выразить через добротность Q и индуктивность контура L . Поскольку $Q = L\omega/\xi$, то $\xi = L\omega/Q$. Тогда уравнение (38) можно переписать:

$$[\langle U^2 \rangle]^{1/2} = [4kT\Delta\nu QL\omega]^{1/2} = [4kT\Delta\nu Q/(C\omega)]^{1/2} \quad (39)$$

Здесь использовано равенство $L\omega = 1/(C\omega)$, которое выполняется в условиях резонанса, C – емкость резонансного контура.

Если использовать типичные параметры: $Q = 100$, где $k = 1.38 \times 10^{-23}$ J/K, $T = 310$ °K, $\Delta\nu = 100$ Гц, $C = 10^{-10}$ F, $\omega = 2\pi\nu$, $\nu = 21$ МГц, то получим оценку:

$$[\langle U^2 \rangle]^{1/2} = 1.1 \times 10^{-7} \text{ Вольта}$$

Используя эти соотношения можно получить выражение для ЯМР-сигнала: $A_o = U_s/[\langle U^2 \rangle]^{1/2}$, нормированного к величине электромагнитного шума:

$$A_o = \gamma B^2 \chi [1/(4kT)]^{1/2} \text{Ve } K/L_k [QC\omega/\Delta\nu]^{1/2} \quad (40)$$

В этом выражении в первой части представлены физические постоянные, во второй части – параметры приемной индуктивности и полоса частот усилителя. Выражение для A_o часто дополняют множителем k ($k < 1$), которым учитывают дополнительные электромагнитные шумы самого усилительного устройства.

Следовательно, A_o зависит от нескольких параметров приемной индуктивности, причем эти параметры взаимозависимы и определяются частотой резонанса. Например, величина индуктивности L зависит как от числа витков K , так и от длины катушки L_k .

В выражении представлена зависимость A_0 от основного магнитного поля как B^2 . Однако с понижением поля интенсивность сигнала уменьшается не столь быстро как B^2 , поскольку, например, из-за соответствующего понижения частоты резонанса будет (как правило) увеличиваться число витков K . Поэтому, в целом зависимость интенсивности ЯМР-сигнала от основного поля оказывается более сложной и падение интенсивности при использовании более низких полей практически не столь резкое как B^2 .

Распределение электромагнитного поля приемной индуктивности можно учесть и более строго, но это неизбежно усложнит выражение для A_0 . Однако и полученное здесь выражение позволяет достаточно хорошо оценить амплитуду ЯМР-сигнала.

Полученную оценку амплитуды МР-сигнала $U_s = 5.37 \times 10^{-7}$ Вольта сопоставим с величиной электромагнитного шума $[\langle U^2 \rangle]^{1/2} = 1.1 \times 10^{-7}$ Вольта.

Если мы попытаемся увеличить разрешение на томограмме и уменьшим величину элементарного объема до $V_e = 1 \text{ мм}^3$, то амплитуда ЯМР сигнала при разовом возбуждении окажется на уровне шумового фона случайных помех. Причем, в представленных расчетах была использована оптимальная геометрия приемной резонансной индуктивности (в виде соленоида) и не учитывались собственные шумы входных цепей предусилителя. По этой причине, получили распространение МР-томографы, которые используют высокие магнитные поля $B = 1.5 \text{ Тл}$, создаваемые сверхпроводящими магнитами.

6. Суммирование ЯМР-сигналов

Для обеспечения медицинской диагностики с рациональным разрешением требуется использование размера элементарного объема порядка нескольких мм^3 , но амплитуда ЯМР-сигнала от такого объема оказывается малой и находится на уровне фона электромагнитных помех.

Высокое отношение сигнал/шум в МР-исследованиях достигается за счет процедуры накопления амплитуд сигналов путем многократного повторения сбора информации от каждого элементарного объема. К сожалению, при этом неизбежно требуется увеличить время пребывания пациента в исследуемом аппарате. Для уменьшения времени эксперимента обеспечивается одновременная регистрация множества сигналов от всех элементарных объемов исследуемой плоскости.

Причем, толщина плоскости обычно порядка 3 мм, что оказывается достаточным для результативной диагностики возможных патологических отклонений.

Повторное возбуждение плоскости и регистрацию суммарного сигнала от элементов всей плоскости совмещают с процедурой пространственной маркировки (кодирования) элементарных объемов V_{ei} .

При повторном возбуждении и сложении N -сигналов амплитуда полезного сигнала для каждого V_{ei} увеличится в N раз из-за синхронности компонентов сигнала ЯМР по отношению к импульсам резонансного возбуждения. Однако шум также будет возрастать при суммировании, но это возрастание из-за случайного разброса амплитудных компонент электромагнитного фона будет пропорционально $[N]^{1/2}$.

Поэтому в целом накопление сигналов, нормированных к величине электромагнитного шума, происходит в соответствии с соотношением:

$$A(N) = A_0[N]^{1/2} \quad (41)$$

Количество повторений N может быть, например, связано со временем выполнения эксперимента t_a следующим образом:

$$t_a = N \times t_r = N \times (t_e + t_b) \quad (42)$$

где t_r - время одного измерительного цикла, t_e – интервал времени для возбуждения, кодирования слоя и регистрации ЯМР-сигнала, t_b - интервал времени для восстановления спиновой намагниченности в исследуемой плоскости.

Интервал $t_b \gg t_e$ и его целесообразно использовать для возбуждения и регистрации ЯМР-сигналов в соседних плоскостях, используя мультипланарный метод сбора информации. В современных МР-томографах с полем $B=1.5$ Тл одновременно накапливают ЯМР сигналы с 25 слоев, причем каждый слой имеет толщину порядка 3 миллиметров.

7. Влияние скорости восстановления намагниченности на время накопления томограммы

Диагностическая результативность МР-Томографии обусловлена тем, что контраст изображения зависит от ряда параметров и в том числе от релаксационных параметров локальной протонной намагниченности мягких тканей. Релаксационные параметры и, соответственно, контраст изображения в этом методе непосредственно связаны с особенностями и вариациями биохимического состава клеточных структур живого организма.

Качество томографического изображения определяется такими параметрами как разрешающая способность и контрастность. В практической работе эти параметры приходится ограничивать из-за необходимости минимизировать время проведения экспериментального исследования.

Предложенные Блохом релаксационные константы T_1 и T_2 относятся к химически эквивалентным протонам, эти постоянные хорошо описывают экспоненциальную зависимость от времени и характеризуют динамику восстановления вектора намагниченности для простых жидкостей.

Поскольку восстановление вектора намагниченности определяется временем релаксации T_1 а сигналы ЯМР затухают с характерным временем релаксации T_2 , то для наглядности рассмотрения время, требуемое для накопления томограмм, можно выразить через постоянные T_1 и T_2 .

Рассмотрим вариант с одновременным накоплением сигналов с m -плоскостей:

$$t_r = t_e + t_b = n \times T_2 + m \times T_1 \quad (43)$$

где t_r – интервал времени, необходимый для разового заполнения одной из строк матрицы изображения; t_e – время, требуемое для формирования ЯМР эхо сигнала от выбранной плоскости с наложением кодирования по трем направлениям; t_b – время требуемое для восстановления вектора намагниченности от данной плоскости. Например, если выбираем $n=0,2$ и $m=5$, то при таких параметрах вектор намагниченности до повторного возбуждения рассматриваемого слоя успеет восстановиться практически полностью.

В этом случае до повторного возбуждения одного из слоев можно обеспечить одновременное накопление изображений с N_p плоскостей, используя избирательное по частоте возбуждение соседних слоев. Причем, N_p можно оценить следующим следующим выражением:

$$N_p = (m \times T_1) / (n \times T_2) \approx 25 \times (T_1 / T_2)$$

Известно, что $T_1 \geq T_2$. Даже при равенстве этих параметров можно накапливать изображения с 25 слоев.

Число повторных возбуждений выделенной плоскости N можно выразить через t_a - время эксперимента, при котором будут накоплены числовые матрицы с N_p плоскостей:

$$N = t_a / t_r = t_a / (n \times T_2 + m \times T_1) \quad (44)$$

Причем, минимальное N должно быть не менее ранга матрицы изображения.

В итоге, амплитуду ЯМР-сигнала, накопленную за t_a от элементарного объёма, можно выразить уравнением, которое далее можно использовать для оценок:

$$A(N) = \gamma B^2 \chi [1/(4kT)]^{1/2} \times V_e K/L_k \times [Q \times C \omega / \Delta \nu]^{1/2} [t_a / (n \times T_2 + m \times T_1)]^{1/2} \quad (45)$$

При такой записи становится очевидным, что скорость получения томографической информации зависит и от постоянных T_1 и T_2 .

Биологические ткани являются сложными молекулярными системами. Формирующие ЯМР-сигнал протоны в подавляющем большинстве принадлежат к протонам молекул воды и протонам групп $-CH_2-...-CH_2-$ жира и различных липидных структур.

Многочисленные другие протоны, входящие в состав сложных биополимерных комплексов, находятся в квазитвердотельном состоянии и из-за высокой скорости спинового взаимодействия не участвуют в формировании ЯМР-сигналов типичного томографа.

Времена релаксации протонов молекул воды значительно уменьшаются при наличии в среде парамагнитных центров. В качестве парамагнитных центров, увеличивающих скорость спиновой релаксации, оказываются некоторые металлоорганические соединения, молекулы растворенного кислорода воздуха, свободные радикалы, концентрация и релаксационная активность которых разная для разных клеточных структур.

В исследуемом элементарном объёме ($V_e = 1 \text{ мм}^3$) могут находиться клеточные структуры разных типов. Соответственно, каждое подмножество протонов внутриклеточной воды аналогичных клеточных структур будет иметь свои характерные релаксационные постоянные T_1 и T_2 . И, тем не менее, как правило, ткани разных органов имеют свои отличающиеся постоянные, что и обеспечивает контрастное различие в среде мягких тканей.

Введение времени релаксации в выражение для A_n представляет интерес из-за следующего. Времена протонной релаксации биологических тканей зависят от величины основного магнитного поля: с увеличением поля имеет место и увеличение T_1 , T_2 .

Времена релаксации входят в знаменатель выражения (45). По этой причине, если в МР томографе использовано более низкое магнитное поле, то из-за меньшей поляризации спинов соответственно уменьшается амплитуда ЯМР-сигнала. Однако, как следует из (45), при накоплении серии томограмм такое уменьшение частично компенсируется уменьшением времени релаксации.

Поскольку при низком магнитном поле время релаксации меньше, то и вектор протонной намагничённости восстанавливается быстрее и можно чаще повторять процедуру повторного возбуждения ЯМР эхо сигнала.

В результате, при использовании более низких магнитных полей в МР-томографии суммарное падение интенсивности ЯМР-сигналов оказывается не столь большим, как это следует из простейших выше представленных оценок: $A \approx B^2$.

В таблице 3 представлены данные для параметров T1 и T2, которые взяты автором из литературных источников. Как видим, при низких магнитных полях (0.2 Тл) времена спин-решеточной релаксации примерно вдвое меньше, чем при полях 1.5 Тл.

Необходимо отметить, что постоянные T1 и T2 для живых тканей пациента представляют самостоятельный интерес как возможное средство диагностики тканей в норме и патологии. Причем, отношения этих констант также, по всей видимости, является важной характеристикой.

ТАБЛИЦА 3. Зависимость времени релаксации живых тканей от величины индукции магнитного поля

Величина поля	0.2 Тл	1 Тл	1.5 Тл	1 Тл
Время релаксации	T1 мс	T1 мс	T1 мс	T2 мс
жир		240		85
мышцы	370	730	860	45
белое вещество мозга	390	680	780	90
серое вещество мозга	490	810	920	100
спинно-мозговая жидкость	1400	2500	3000	1400

В частности, для поля $B = 1$ Тл из представленной таблицы следует:

$$T1/T2(\text{жир}) = 240/85 \approx 2.8$$

$$T1/T2(\text{мышцы}) = 730/45 \approx 16.2$$

Как видим, эти отношения существенно отличаются. Известно, что существуют такие заболевания мышечной ткани, которое сопровождаются деградацией основных клеток и замещением их жировой тканью. Определение отношений T1/T2 в этих и подобных случаях может отражать степень развитости жировой деструкции и других патологических отклонений.

8. Применение градиента магнитного поля для ЯМР как решающая идея магнитного внутривиденья

Принцип достижения локального ЯМР взаимодействия был предложен в 1960 году в заявке на изобретение В.А. Ивановым и заключается в подаче в область исследования кроме основного поляризуемого магнитного поля еще и его изменения – линейного градиента магнитного поля.

В основанных на этом принципе ЯМР томографах кроме основного магнитного поля на исследуемый объект с помощью импульсов электрического тока, пропускаемого через проводники специальной формы, накладывают слабое магнитное поле с напряженностью, имеющую линейную зависимость от координаты dB/dL .

Благодаря этому, протоны будут после возбуждения излучать разные по частоте ЯМР сигналы, если они расположены в разных частях исследуемого объекта. При этом частота резонанса оказывается зависимой от положения в исследуемом пространстве:

$$\nu_o(L) = \gamma \times (B_o + L \times dB/dL) \quad (46)$$

Конструкция токовых проводников, обеспечивающих подачу линейного градиента магнитного поля, включает в себя ряд медных проводящих рамок (или петель), симметрично расположенных относительно центра магнитной системы. Причем, токи подаются в эти рамки с противоположным направлением для витков (петель), расположенных слева и справа от центра магнитной системы. В результате, такая конструкция не меняет величину магнитного поля в центральной точке магнитной системы и обеспечивает наложение на исследуемый объем градиента магнитного поля. Градиент – векторная величина, линейный градиент может обеспечить кодирование по одному из направлений в пространстве.

В магнитно-резонансном томографе имеется три независимых системы для подачи импульсных градиентов по трем взаимно перпендикулярным направлениям (X, Y, Z). Такая система позволяет создавать в исследуемой области магнитный градиент по любому направлению L:

$$dB/dL = C1dB/dx + C2dB/dy + C3dB/dz \quad (47)$$

где постоянные $C1, C2, C3$, которые при необходимости определяются вычислительным устройством МР-томографа. Эти постоянные обеспечивают для оператора такую ориентацию вектора L, которая позволяет выбрать наилучший ракурс для визуализации слоя.

При этом оптимально решаются задачи медицинской диагностики. Следует отметить, что томографы, основанные на рентгеновском излучении, не имеют подобной гибкости в выборе исследуемого слоя.

Если такой линейный градиент поля направлен, например, по направлению основного магнитного поля (ось Z), то локальные магнитные вектора, расположенные в разных поперечных слоях исследуемого объекта, будут циркулировать с разной частотой. Изменение этой частоты с расстоянием по оси Z также будет подчиняться линейной зависимости:

$$\omega(Z) = 2\pi\nu(Z) = \gamma(B_0 + Z dB/dz) \quad (48)$$

Как правило, МР томограмму получают при регистрации спин эхо сигналов, которые формируются после второго (180-градусного) возбуждающего импульса из-за восстановления фазовой когерентности локальных векторных. Оцифровка Эхо-сигнала осуществляется при включении градиента по одному из направлений (частотное кодирование) и в память компьютера засылается числовой вектор ($a_1 - a_N$), содержащий информацию о положении объекта в направлении приложенного градиента. Затем повторяют импульсы возбуждения и регистрируют параметры следующего эхо сигнала с другим фазовым кодированием, которое обеспечивает кодирование по второму перпендикулярному направлению.

После накопления матрицы к числовому массиву, содержащему информацию во временной шкале, применяют двойное Фурье-преобразование: первым преобразованием по строкам восстанавливают изображение по частотной шкале; вторым преобразованием по столбцам восстанавливают изображение по фазовому кодированию.

При воздействии на пациента ВЧ импульсом с узкой полосой частот в присутствии градиента, выделяющего исследуемый слой, резонансное изменение ориентации ядерных спинов и соответствующее поглощение, и излучение парциальных носителей электромагнитного поля будет происходить лишь в тонком слое. В этом слое частоты прецессии локальных векторов попадают в узкий диапазон резонансных частот использованного радиоимпульса.

Поскольку частота поглощения ВЧ энергии строго зависит от частоты прецессии, для локализации взаимодействия в некоторой плоскости, перпендикулярной вектору с направлением L , используются магнитные градиенты dB/dL малой напряженности (по сравнению с основным поляризующим полем) - от единиц до десятка мили Тесла на метр (мТ/м).

При этом резонансное магнитное взаимодействие будет локализовано в слое шириной ΔL_i , где будут выполняться условия для резонансного взаимодействия:

$$2\pi\Delta\nu_{oi} \approx \gamma \Delta B_i \approx \gamma \Delta L_i dB/dL \quad (49)$$

Из представленного выражения видно, что линейные размеры ΔL_i ширины плоскости резонансного возбуждения определяются двумя факторами:

dB/dL - амплитуда градиента магнитного поля;

$\Delta\nu_{oi}$ - полоса частот возбуждающего радиоимпульса.

В частности, у томографа Magnetom Impact ($B_0 = 1$ Тл) при основном режиме, как правило, используется $dB/dL = 10$ мТ/м. Радиус шаровой области устойчивого исследования составляет примерно 230 мм. При этом:

$$\Delta\nu_{oi} = (\gamma/2\pi) \Delta L_i (dB/dL) = (42576375 \times 0,23 \times 0,01) \text{Гц} = 97\,925 \text{Гц},$$

Следовательно, две соседние точки с расстоянием $\Delta L_{ij} = 1$ мм будут отличаться по частоте на 426 Гц. В тех режимах, где используют меньший градиент поля, диапазон регистрируемых частот будет соответственно меньше (например, при $dB/dL = 1$ мТ/м будем иметь $\Delta\nu_{oi} = 9,7$ кГц).

В этом случае, (с учетом того, что $\Delta\nu_{oi}$ входит в выражение (45), определяющее отношение сигнал/шум в степени $-1/2$) при уменьшении градиента автоматически уменьшают и полосу усиливаемых частот, что улучшает отношение сигнал/шум. Однако если использовать импульсные градиенты меньшей величины, то на томограммах будут проявляться артефакты химического сдвига.

Причем такие артефакты существенны тогда, когда основное магнитное томографа формируется сверхпроводящим соленоидом, обеспечивающим высокое магнитное поле. В МР-томографии есть проблема независимой регистрации соседних слоев. Для обеспечения требуемой полосы возбуждения частот используют ВЧ импульсы с амплитудной модуляцией.

В качестве модулирующей функции часто используют форму гауссиана. Более равномерное возбуждение слоя обеспечивается с использованием огибающей в форме затухающей синусоиды. Лучшей огибающей формой является зависимость $(\sin x)/x$. Но такая форма требует большого временного интервала для импульса возбуждения, что не совместимо с стремлением ускорить накопление томограммы.

Наиболее простым способом получения послойных и трехмерных изображений практически оказался (как уже отмечалось) способ частотно-фазового кодирования, когда частотное кодирование обеспечивают по одному направлению, а по второму и третьему направлению включение двух других импульсных градиентов обеспечивает фазовое кодирование компонент излучаемых частот резонанса.

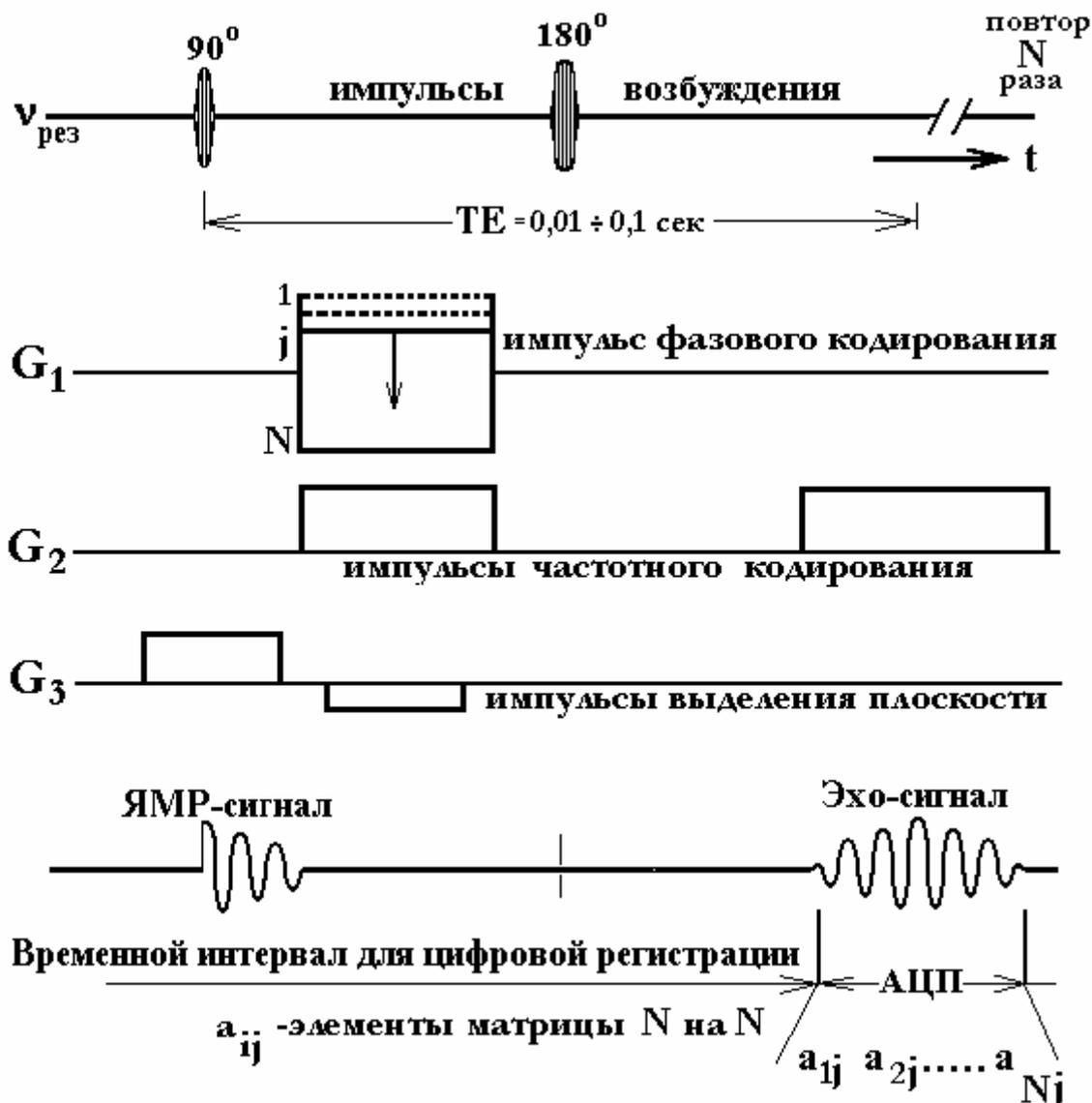


Рис. 4. Типичная последовательность подачи ВЧ импульсов и градиентных токов для накопления МР томограммы

Существенным является то, что радиоволны описываются комплексными функциями, т.е. функциями двух аргументов. Причем, один аргумент это частота, второй аргумент это фаза, что и позволяет при накоплении комплексной матрицы передавать двухмерное изображение.

Принцип частотно-фазового кодирования слоя можно пояснить с помощью одновременного рассмотрения двух рисунков (Рис. 4,5).

ПРИНЦИП ЧАСТОТНО-ФАЗОВОГО КОДИРОВАНИЯ

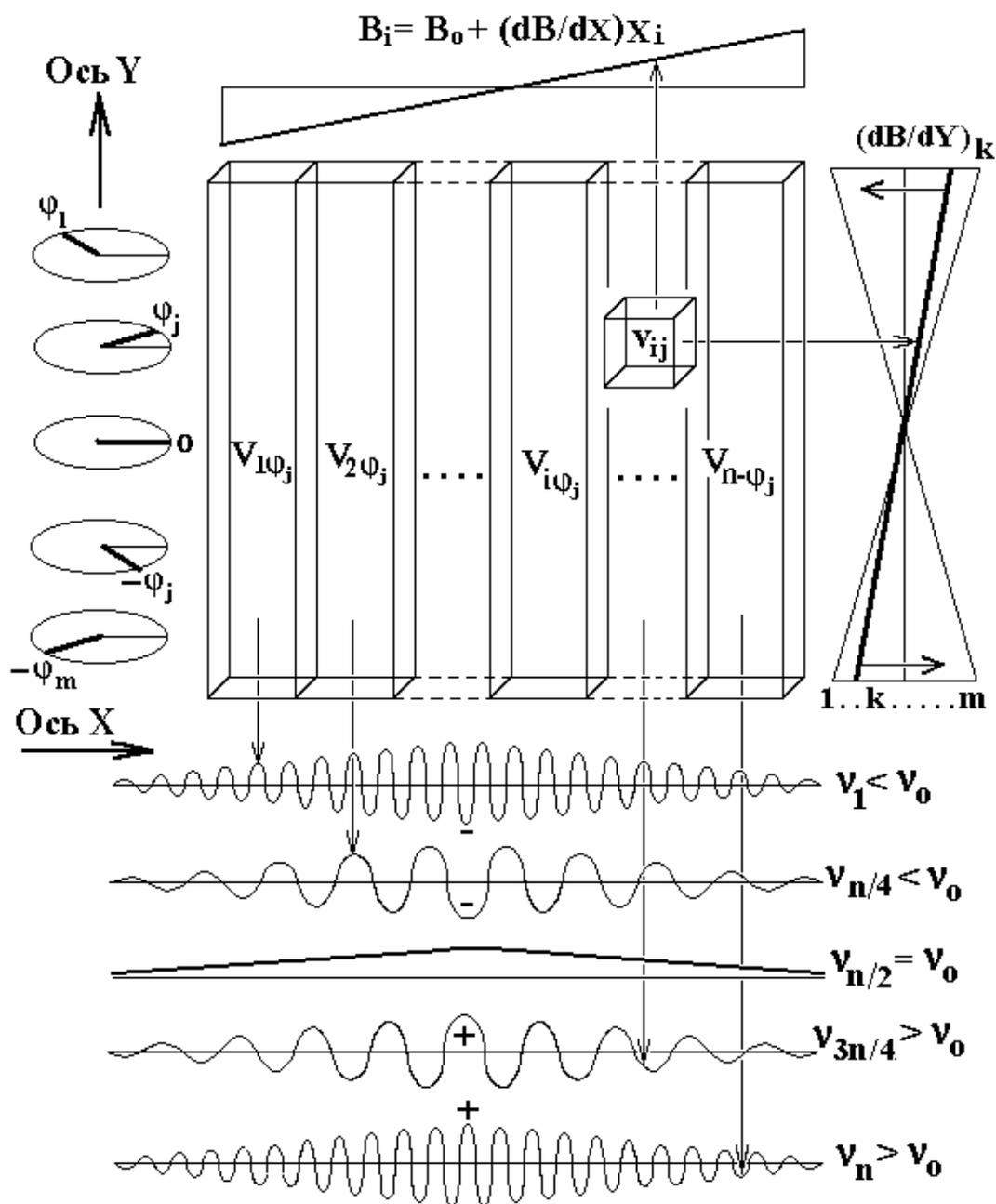


Рис. 5 Принцип частотно-фазового кодирования ЯМР сигналов излучаемых слоем после его возбуждения

Для выделения плоского слоя возбуждающие радиоимпульсы подают одновременно с импульсным градиентом dB/dz . В результате лишь в плоском объеме условия резонанса выполнены и находящиеся в нем протоны имеют способность после возбуждения излучать ЯМР-сигнал. Далее уже в пределах выделенного слоя градиентами dB/dx и dB/dy реализуют кодирование по двум направлениям.

Для иллюстрации на рис. 5 исследуемый слой условно разбит на отдельные объемные секции, частоты излучения от которых либо ниже, либо выше частоты излучения центрального объема.

Кодирование выделенного слоя обеспечивается по горизонтали с помощью градиентного импульса, который накладывают на область исследования в период излучения ЯМР эхо сигнала (частотное кодирование). По вертикальному направлению обеспечивают фазовое кодирование с помощью периодического изменения по амплитуде импульсного градиента. Этот градиент накладывают на образец между подачей 90-градусного и 180-градусного импульса резонансного возбуждения.

На рисунке по горизонтальной оси обеспечивают частотное кодирование с помощью импульсного градиента dB/dx , включаемого в период регистрации ЯМР эхо-сигнала. При этом излучаемые компоненты сигналов будут иметь разные частоты. Причем разности частот излучения будут тем больше, чем больше координата X_i области излучения.

По второму направлению Y -оси обеспечивают фазовое кодирование. Градиентные импульсы фазового кодирования циклически ($1 < i < N$) изменяют по амплитуде $A_i dB/du$ для каждого из последующего цикла возбуждение - регистрация и прикладывают до регистрации излучения ЯМР-сигналов.

При этом компоненты ЯМР-сигналов приобретают фазовые сдвиги, которые зависят от координат второго Y -направления. Накапливаемая при этом числовая матрица содержит все необходимое для получения после двойного Фурье-преобразования искомого изображения.

Для обеспечения требуемой точности передачи пространственных координат в МР-томографии (например, с искажениями не более 1 %) требуется обеспечить линейность на соответствующем уровне используемых магнитных градиентов. Это достигается с помощью тщательного вычисления формы токовых рамок (или петель), их изготовления и их жесткого закрепления вокруг центра магнитной системы томографа.

Конструкция градиентных обмоток должна обеспечивать в исследуемой области отсутствие на соответствующем уровне составляющих как квадратичных d^2B/dL^2 , так и более высоких по порядку зависимостей поля от расстояния. Следует отметить, что в соответствии с законом Фарадея, если через проводник в магнитном поле пропускают импульс тока, то проводник выталкивается из поля.

Следовательно, наложение импульсных магнитных градиентов в МР томографах сопровождается неизбежным акустическим шумом, который для комфорта пациента необходимо минимизировать. Для уменьшения акустического излучения используют как жесткую фиксацию токовых рамок, так и их юстировку симметрично относительно центра магнита.

Симметричное расположение необходимо для минимизации вибраций, поскольку градиентные токи имеют противоположное направление для разных рамок и, соответственно, выталкиваются в противоположные стороны от центра магнита.

9. Радиочастотные схемы МР томографа

МР томограммы живых тканей могут содержать артефакты, которые не имеют анатомического объяснения. Они связаны с физическими особенностями данного метода, такими как, например, проявление ферромагнитных включений, влияние химического сдвига в экранировании химически неэквивалентных протонов. Для научной проработки таких явлений достаточно использовать малогабаритные ЯМР томографы. Наряду с применением в области медицины и биологии, ЯМР томографы могут применять в ряде случаев для технических измерений.

Разработанный нами МР томограф предназначен для учебных и научно-исследовательских целей. Причем, одним из основных требований его изготовления было: разработать мини ЯМР томограф с использованием наиболее дешевых радиоэлектронных комплектующих, с минимальным энергопотреблением и высокой эксплуатационной надежностью.

На рис. 6 представлена блок-схема МР-томографа, которая является типичной для томографов любого класса. В данном случае для магнитной поляризации исследуемого объекта использован постоянный магнит с полем $B_0 = 0.1278 \text{ Тл}$. В этом поле резонансная частота ядер атомов водорода: $f_0 = \gamma_p \times B_0 \approx 5.44 \text{ МГц}$. Между полюсными наконечниками этого магнита однородность поля в шаровом объеме с диаметром 20 мм примерно равна $dB/dL \approx 10^{-5}$.

Основным элементом датчика ЯМР сигналов является преобразователь магнитной индукции, наводимой вектором ядерной намагниченности, в электрическое напряжение ЯМР сигнала. Этим преобразователем является резонансная индуктивность L_p , которая расположена в центре магнита и посредством электромагнитного поля взаимодействует с ядерной намагниченностью исследуемого образца, т.е. L_p используется как своеобразная антенна связи.

Резонансная индуктивность изготовлена из медного провода, содержит 12 витков провода, которые намотаны в виде соленоида с внутренним диаметром: $D \approx 23 \text{ мм}$.

Основными элементами согласующего устройства являются цепочки из встречно включенных диодных пар. Диодные пары открываются при подаче интенсивного частотного импульса возбуждения. Первая из этих пар обеспечивает подключение и отключение усилителя мощности

радиочастотного импульса (Рис. 7), вторая пара обеспечивает шунтирование усилителя ЯМР-сигналов на время подачи импульса.

В режиме приема и усиления ЯМР сигнала диодные пары не проявляют себя, поскольку в цепи присутствуют очень слабые сигналы. Образец, помещенный в внутрь резонансной индуктивности, излучает ЯМР сигналы с амплитудой менее 0.001 Вольта и, соответственно, диодные пары оказываются запертыми и имеют очень большое сопротивление.

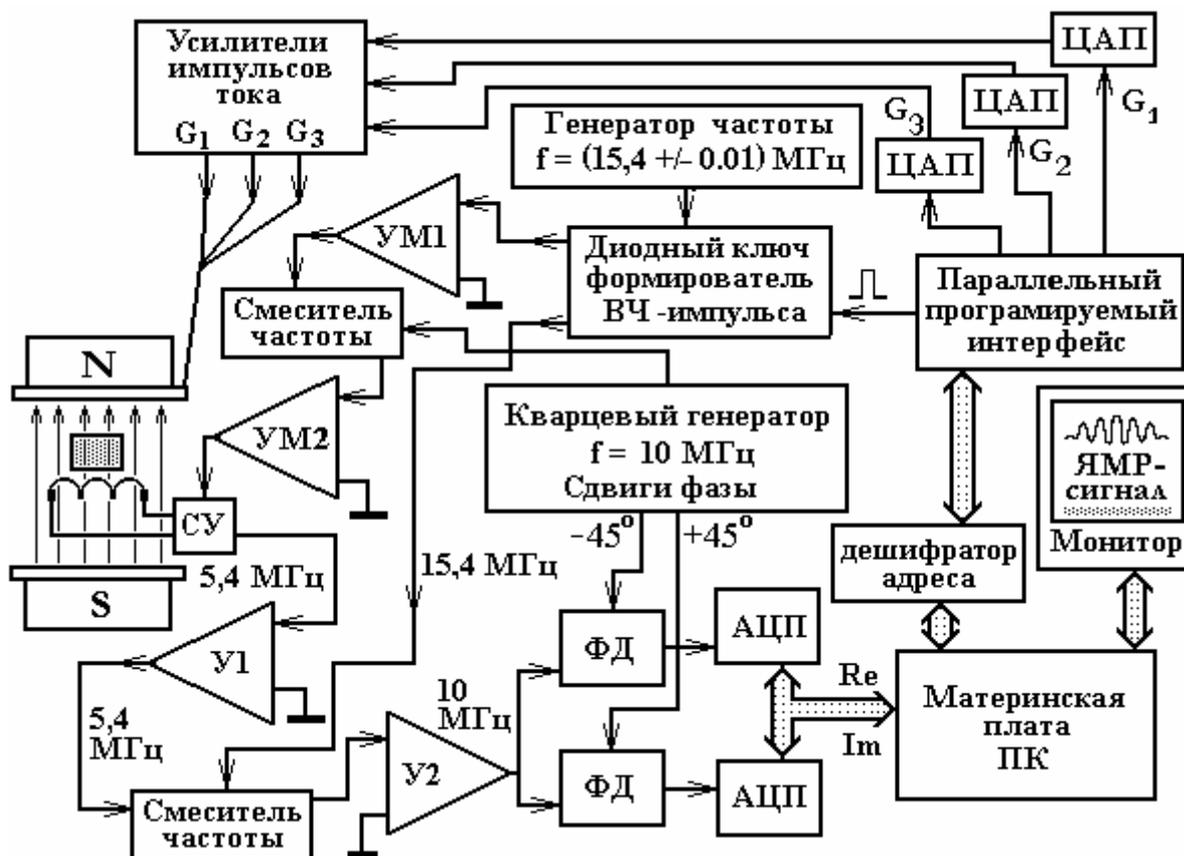


Рис. 6. Блок-схема ЯМР томографа. Обозначения: УМ1, УМ2 – усилители мощности радиочастотного импульса, СУ – согласующее устройство, У1, У2 усилители ЯМР-сигнала, ФД – фазовые детекторы

Причем, резонансная индуктивность остается настроенной в резонанс LC-контура как при подаче импульса возбуждения, так и при усилении слабых ЯМР сигналов. В первом случае две емкости по 100 пФ и две индуктивности L_1 и L_p соединяются параллельно. Во втором случае L_1 отключается, а резонансные условия для L_p обеспечиваются с участием одной емкости 100 пФ. Две переменные подстроечные емкости используются для тонкой настройки в резонанс для режима возбуждения и режима регистрации ЯМР сигналов.

Предусилитель собран на двух низкошумящих полевых транзисторах КП303Е. При использовании этих транзисторов предусилитель может обеспечивать усиление сигналов с частотой до 200 МГц.

Достоинством такого варианта согласующего устройства является простота согласования с усилителем мощности.

Обычно томограф медицинского назначения позволяет работать с рядом резонансных систем (для разных частей тела используют разные приемные индуктивности) и схема согласующего устройства значительно усложняется из-за наличия соответствующего переключателя и элементов подстройки индуктивностей на частоту резонанса.

Преобразование ЯМР-сигналов в области низких частот обеспечивается (Рис. 6) с помощью двух ФД – фазовых детекторов. Опорные частоты этих детекторов имеют фазовый сдвиг на 90-градусов и поэтому на регистрацию с двумя АЦП подаются как косинусообразные (четные), так и синусообразные (не четные) составляющие ЯМР-сигнала.

Отметим, что если выключается один из детекторов, то не удастся отличить: является ли регистрируемая частота выше или ниже опорной частоты. Именно благодаря использованию (Рис. 6) двух фазовых детекторов и независимой оцифровкой двух составляющих ЯМР сигнала обеспечивается слежение за двумя аргументами регистрируемых радиоволн: за частотными характеристиками суммарного ЯМР сигнала и за его фазовыми характеристиками. В результате, удастся реализовать частотно-фазовое кодирование исследуемого пространства, при котором одно направление кодируется частотными характеристиками, а второе направление кодируется фазовыми характеристиками ансамбля радиочастотных ЯМР сигналов. На рис. 8 представлена схема фазового детектора.

Опорная частота $\nu_0=10$ МГц подается справа, ЯМР сигналы ν_p подаются слева. Причем, для лучшего согласования оба входа являются высокоомными, поскольку были использованы два полевых транзистора КП305. Основу детектора составляют два ферритовых кольца и две цепочки из четырех диодов.

На ферритовых кольцах намотаны по три секции витков, семь витков провода в каждой секции. Для правильного согласования фазы сигналов во вторичных обмотках указаны: начало винтовой намотки «н» и конец

винтовой намотки «к». Направление винтовой намотки витков должен быть одним и тем же.

Фазовый детектор преобразует две входные частоты следующим образом. Если сигналы, подаваемые на входы фазового детектора, совпадают по частоте и по фазе, то на выходе детектора (после высокочастотной фильтрации) будет положительный потенциал $+U$, который по величине будет прямо пропорционален величине исследуемого ЯМР сигнала. Это обеспечивается тем, что амплитуда опорной частоты превышает амплитуду исследуемого сигнала.

Поэтому, диодные цепочки открываются (закрываются) при положительных (отрицательных) полупериодах опорной частоты. Соответственно, обеспечивается прохождение (или не прохождение) полезного сигнала на выход. Причем, концы и начала вторичных обмоток на ферритовых кольцах подобраны так, что при отрицательных полупериодах полезного сигнала на выход он приходит через вторую диодную цепочку и регистрируется как положительный полупериод.

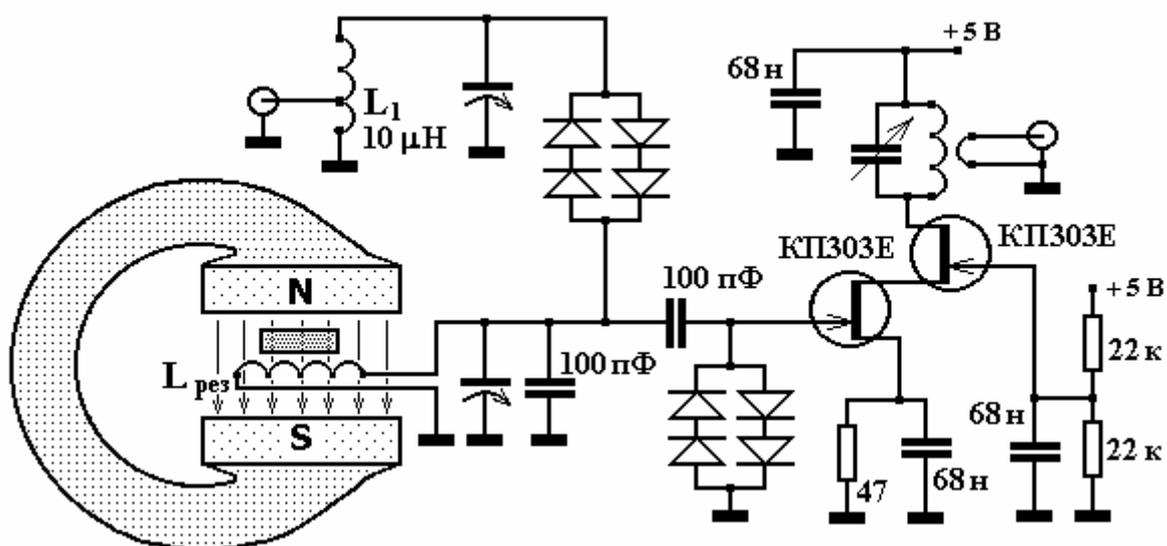


Рис. 7. Согласование резонансной индуктивности с модулем усилителя импульсов возбуждения и с предусилителем ЯМР сигналов

В случае варианта, когда сигналы совпадают по частоте, но противоположны по фазе, то на выходе детектора будет отрицательный потенциал $-U$. Причем, величина этого потенциала будет прямо пропорциональна величине подаваемого ЯМР сигнала.

В подавляющем большинстве случаев частота ЯМР сигналов не совпадает с частотой опорного напряжения. Однако частота ЯМР сигналов отличается по частоте от опорной частоты не более чем на 10 кГц.

Поскольку исследуемые ЯМР сигналы имеет частоту близкую к частоте опорного напряжения, то периодически будут повторяться два выше представленных варианта. А именно, в некоторые моменты времени две синусоиды будут примерно совпадать по фазе (и на выходе будет регистрироваться положительный сигнал), а в следующие моменты времени две синусоиды будут иметь противоположные фазы (и на выходе будет регистрироваться отрицательный сигнал).

Таким образом, ЯМР сигналы будут преобразованы в область низких частот и подготовлены для последующей оцифровки.

Радиочастотная система томографа (Рис. 6) имеет два опорных генератора частот. Частоты генерации этих генераторов подобраны так, что при их сложении формируется резонансная частота 5.44 МГц. Один из этих генераторов является кварцевым и генерирует стабильную частоту 10 МГц.

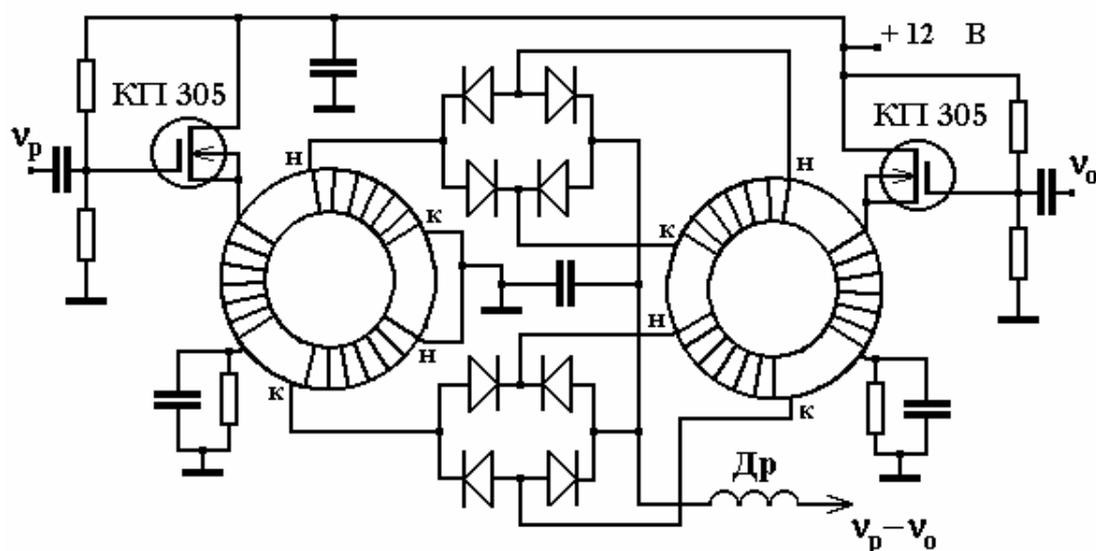


Рис. 8. Схема фазового детектора

Второй генератор (рис. 9) содержит в задающем LC-контуре управляемую электрическим напряжением емкость (варикап Д901А) и генерирует регулируемую частоту: $F_2 = (15.44 \pm 0.01) \text{ МГц}$. Это дает возможность оператору осуществлять тонкую подстройку частоты под условия магнитного резонанса. При изготовлении генератора были использованы стабильные к температурным изменениям радиоэлектронные компоненты, что обеспечивает стабильность его частоты на достаточно высоком уровне: $dF/F_2 < 10^{-6}$.

Электрическая схема модуля для усиления мощности возбуждающих радиочастотных импульсов, используемых для поворота вектора намагниченности протонов образца на 90 или 180 градусов, представлена на следующем рисунке.

Типичный усилительный модуль собран на полевом транзисторе с двумя затворами КП306 (левая часть рис. 10). Входной сигнал подается на первый затвор. На второй затвор подается регулируемое положительное напряжение, позволяющее изменять величину усиления. В цепи стока установлен резонансный LC-контур, обеспечивающий усиление в пределах полосы частот резонанса этого контура. Всего в томографе находится восемь усилителей, которые имеют такое же схожее строение.

Перед подачей импульса на контур резонансного возбуждения образца требуется усилить его мощность и согласовать выход усилителя мощности с сопротивлением кабеля 50 Ом.

Усилитель мощности высокочастотных импульсов собран на двух транзисторах: КП306 и КТ610 (правая часть рис. 10). Резисторы модуля подобраны так, чтобы было обеспечено согласование с низкоомным входным сопротивлением транзистора КТ610.

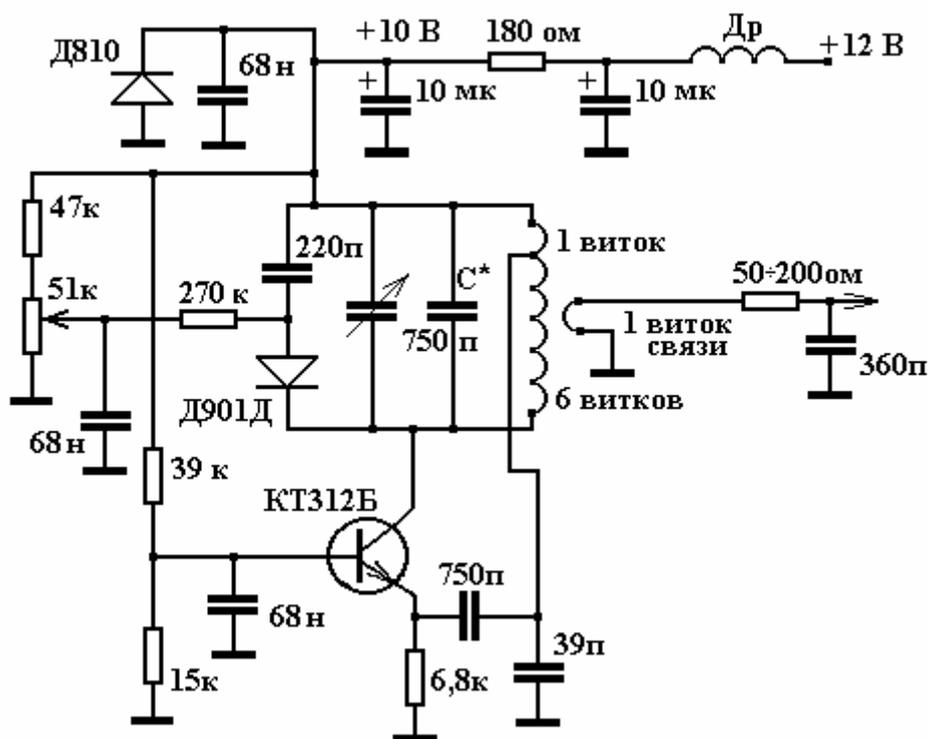


Рис. 9. Схема генератора частоты 15.44 МГц

На выходе имеется резонансный контур, индуктивность которого имеет частичное подключение к коллектору транзистора КТ610. С этого контура через два витка связи импульс подается на высокочастотный кабель и далее на согласующее устройство датчика ЯМР сигналов.

Конструктивно радиочастотная система собрана в четырех корпусах, каждый из которых представляет собой модуль, содержащий десять секций.

Один из этих модулей представлен на рис. 11. Корпус модуля выточен из дюралюминиевого листа толщиной 34 мм. Высота модуля 200 мм, длина - 290 мм. Каждый модуль содержит десять отделов (секций), которые предназначены для размещения десяти печатных радиочастотных плат с размерами 46 мм на 80 мм.

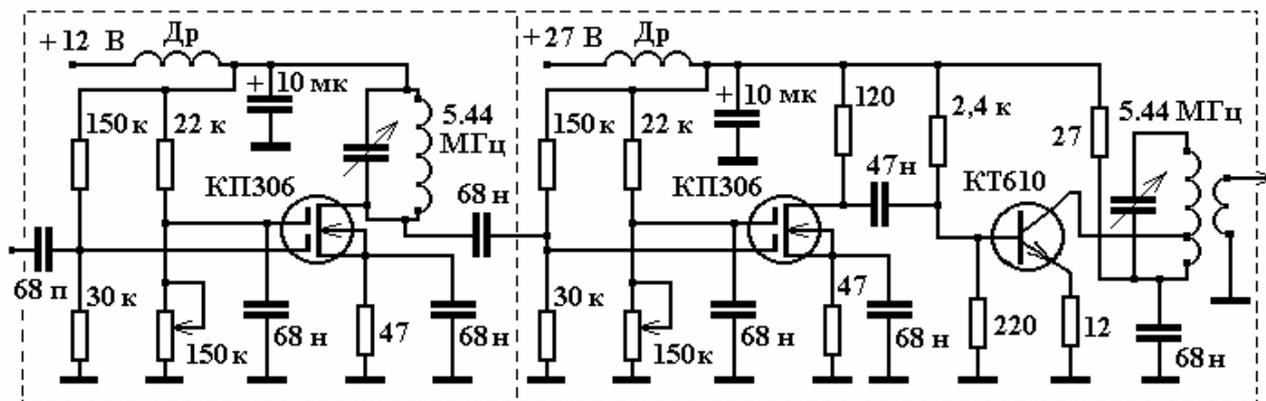


Рис. 10. Усилители мощности радиоимпульсов на частоте 5.44 МГц

Секции, после настройки, закрываются с помощью специальных экранов для экранирования от частотного влияния соседних устройств. Внешние размеры модуля были подобраны так, чтобы его можно было размещать в общей стойке конструкции «Камак».

Порядок размещения печатных плат для одного из модуля условно показан на рис. 11. В первой секции помещен генератор частоты 10 МГц. Кварц помещен в пассивный термостат и расположен во второй секции модуля. Между секциями модуля имеются специальные прорези, через которые прокладываются соединения.

Представленные выше на рисунках 8 - 10 усилительные и преобразовательные схемы изготовлены на печатных платах и размещены в секциях четырех модулей типа Рис. 11.

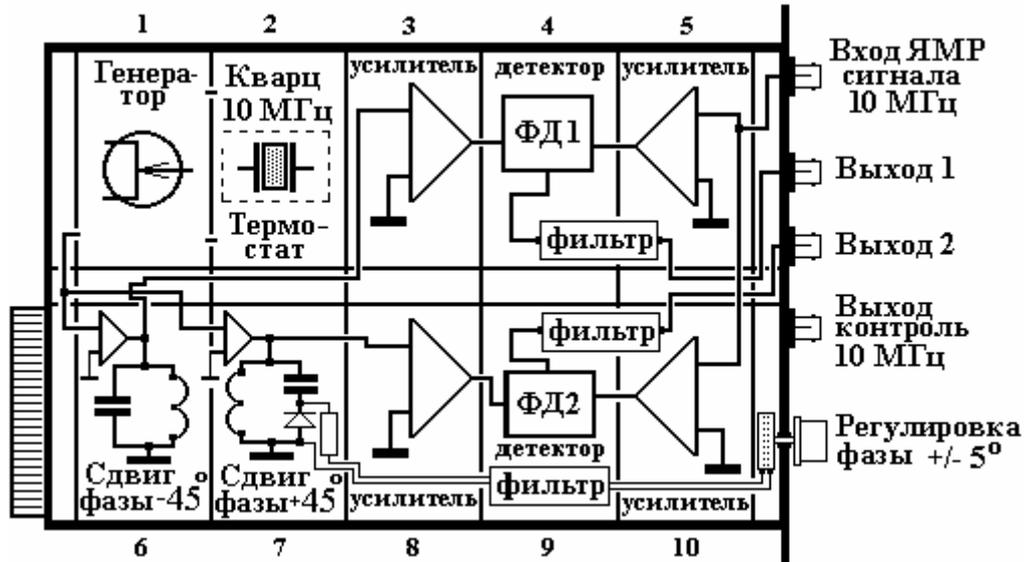


Рис. 11. Схема размещения радиочастотных плат в пределах одного из модулей

10. Градиентная система МР томографа.

Для пространственного кодирования исследуемой области была изготовлена градиентная система, которая состоит из трёх планарных градиентных проводников, выполненных в виде набора прямоугольных рамок. Каждая из градиентных катушек подключена к соответствующему усилителю мощности, от которого при накоплении изображения поступают импульсы тока порядка 1 Ампера.

При разработке градиентного модуля ставилась цель минимизировать величину импульсных токов при включении градиента для уменьшения нагрузки на усилители тока. Это можно обеспечить увеличением числа витков в градиентной катушке. Однако большое число витков также является не приемлемым, поскольку из-за возрастающей при этом индуктивности включение тока будет сопровождаться нежелательным переходным колебательным процессом, что может отражаться на качестве изображения. Оценки показывают, что компромиссным вариантом может быть градиентная катушка, составленная из 10 – 15 проводников.

Магнитное поле вокруг проводника с током вычисляется по закону Био – Савара – Лапласа. В скалярной записи этот закон выражается так:

$$dB(x,y,z) = (\mu_0/4\pi) I dL \sin(\varphi)/R^2 \text{ Тл} \quad (50)$$

где $\mu_0 = 4\pi 10^{-7}$ магнитная проницаемость вакуума, $I dL$ – элемент тока, R – расстояние от точки x,y,z до элемента IdL , φ – угол между направлением тока L и радиус-вектором R .

Для составления вычислительной программы использовалось выражение, которое выводится из закона Био – Савара – Лапласа. Индукция магнитного поля $B(x,y,z)$ в произвольной точке x,y,z от проводника с током конечной длины можно вычислить, используя интегрирование представленной выше формулы по прямому проводнику:

$$B(x,y,z) = \mu_0 H(x,y,z) = (\mu_0 I / (4\pi R_0)) (\cos(\varphi_1) - \cos(\varphi_2)) Tл \quad (51)$$

Где R_0 – расстояние по перпендикуляру до прямой линии, проходящей по проводнику, φ_1 и φ_2 – углы между прямой, проходящей через проводник, и прямыми, соединяющими точку x,y,z и концы проводника.

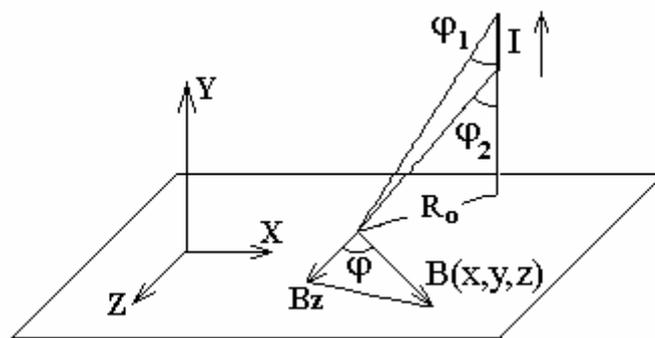


Рис. 12. Элемент векторного тока dI и формирование этим током магнитной индукции B_z в рассматриваемой точке пространства

На рис. 12 направление вектора $B(x,y,z)$ указано в соответствии с правилом буравчика. В последней формуле не трудно перейти от углов к координатам отрезка проводника (x_1,y_1,z_1) и (x_2,y_2,z_2) , заменяя косинусы отношением соответствующих отрезков

Андерсоном для создания градиентов поля было предложено использовать проводники в виде набора рамок прямоугольной формы. Причем, плоскость рамок ориентирована перпендикулярно магнитным силовым линиям основного магнита, поскольку ориентация проводников по направлению линий магнитного поля является не эффективной из-за следующего. В расчетах следует учитывать не весь модуль магнитной индукции, а лишь ее составляющую по направлению основного поля: $B_z = B(x,y,z) \cos(\varphi)$. Это связано с тем, что основное поле на три порядка (или более) превышает поля от токов градиентного модуля. При этом на частоты ЯМР влияют лишь z-составляющие: dB_z/dL (см. рис. 12).

В итоге, формулу Био – Савара – Лапласа следует представить в виде, удобном для составления вычислительной программы:

$$B(x,y,z) = \text{Const } I B_k(x,y,z) \text{ Тл} \quad (52a)$$

$$\text{Const} = (\mu_0 / (4\pi)) \times 10^{-7} \quad (52б)$$

$$B_k(x,y,z) = (I/R_0) \text{COS}\varphi (\text{COS}(\varphi1) - \text{COS}(\varphi2)) \quad (52в)$$

$$R_0 = ((x - x_j)^2 + (z - z_j)^2)^{1/2} \quad (52г)$$

$$\text{COS } \varphi = (x - x_j) / ((x - x_j)^2 + (z - z_j)^2)^{1/2} \quad (52д)$$

$$\text{COS } \varphi1 = (y_{nj} - y) / ((x - x_{nj})^2 + (y - y_{nj})^2 + (z - z_{nj})^2)^{1/2} \quad (52е)$$

$$\text{COS } \varphi2 = (y_{kj} - y) / ((x - x_{kj})^2 + (y - y_{kj})^2 + (z - z_{kj})^2)^{1/2} \quad (52жс)$$

Где координаты $x_{nj}, y_{nj}, z_{nj}, x_{kj}, y_{kj}, z_{kj}$ соответствует началу и концу j -ого проводника, параллельного оси Y . $B_k(x,y,z)$ – координатная часть искомой функции.

С учетом выше представленных выражений можно составить формулу для вычисления B_z -компоненты индукции магнитного поля от любого проводника конечной длины.

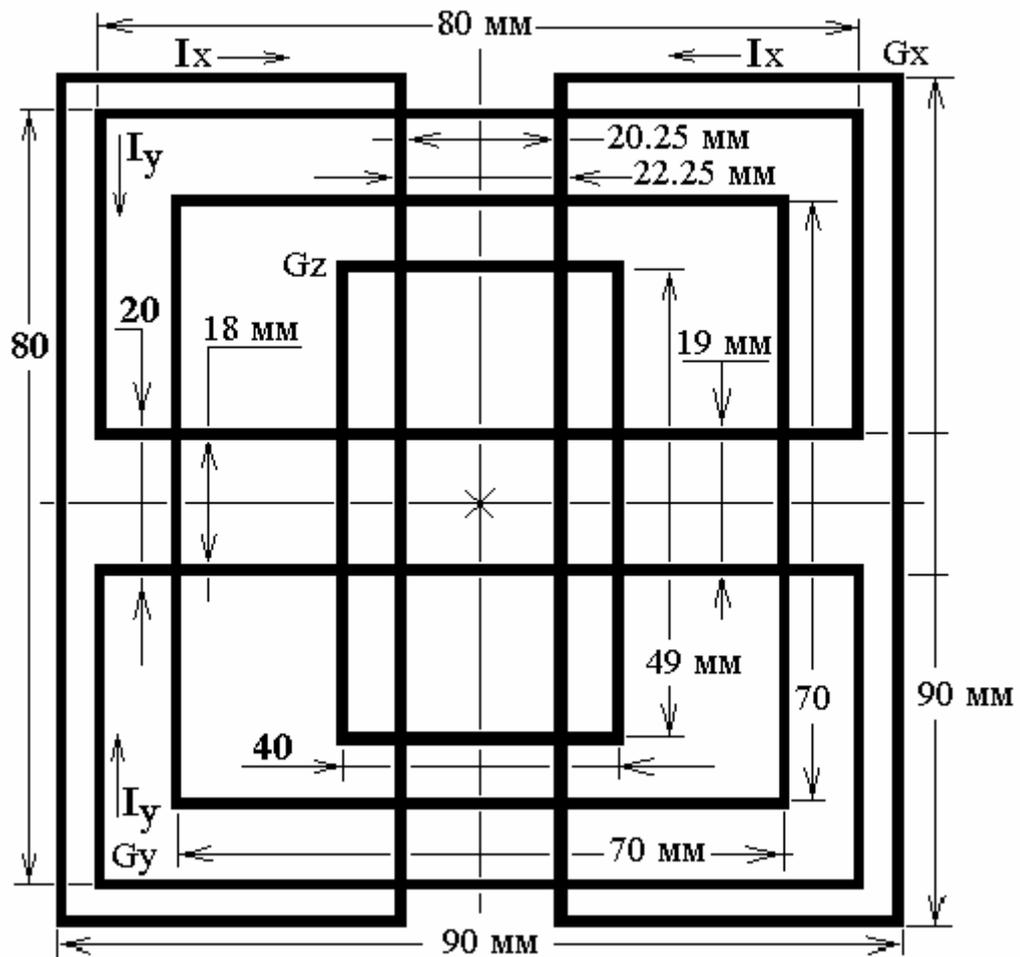


Рис. 13. Расположение проводников на одной из двух пластин, обеспечивающих подачу магнитных градиентов

Очевидно, что выражение для B_z от проводника параллельного оси X будет иметь аналогичный вид, поскольку оси X, Y равнозначны относительно одного выделенного направления оси Z – направления

основного магнитного поля B_z . Выражение для координат проводников, параллельных оси X , можно получить простой перестановкой Y на X .

Далее, из проводников, параллельных оси X и оси Y можно составить четыре прямоугольные рамки и разместить их симметрично, относительно центра магнитной системы. Именно для таких прямоугольных рамок вычислительная программа для расчета линейного градиента выглядят наиболее компактно. Для этого, при составлении программы на Fortran(e) предварительно требуется определить $F1$ (функцию для проводника конечной длины параллельного оси Y) и $F2$ (функцию для проводника конечной длины параллельного оси X).

Далее, можно использовать эти функции и составлять из них как одну рамку, так и любое количество таких рамок с соответствующими координатами.

При отладке такой программы мы изменяли координаты и размеры рамок и добивались линейности, создаваемых ими градиентов магнитного поля в центре магнитной системы. Направление тока в рамках должно соответствовать правилу буравчика.

Результаты вычислений координат расположения проводников, использованных для создания линейных магнитных градиентов по осям X , Y , Z и обмотки S (подачи постоянного магнитного поля), представлены на рис. 13, где даны координаты расположения проводников на одной из плоскостей (пластины из оргстекла), расположенной параллельно полюсным наконечникам магнита. Вторая плоскость аналогична первой и расположена зеркально-симметрично с другой стороны от центра магнита.

Для обеспечения необходимой точности расположения витков, проводники были намотаны проводом с диаметром 0.5 мм в прорезях, которые были пропилены в пластинах из оргстекла толщиной 10 мм. Прорези имеют ширину 1 мм и глубину 5 мм и расположены с обеих сторон пластин: на одной стороне слева на право (по оси X), а с другой стороны: снизу – вверх (по оси Y). В местах изменения направления проводника просверлены отверстия, через которые проводники проходят на противоположную сторону пластины, где укладываются в прорези по другой стороне. Проводники уложены по два провода в плоскости XY и в шесть рядов по направлению Z для градиентов G_x , G_z и в семь рядов для градиента G_y . Намотка S для изменения постоянного поля с размерами 70 на 70 мм содержит 30 проводников.

Таким способом удалось жестко фиксировать проводники. Точность их расположения, как показали расчеты и эксперимент, вполне удовлетворительная для обеспечения погрешности в 1 % для передачи линейных размеров исследуемых объектов.

Такая система проводников при токе в 1 Ампер создаёт в центре магнита градиенты поля dB/dx , dB/dy , dB/dz величиной 9 мТл/м в шаровой области с диаметром не менее 20 мм.

11. Модуль управления мини ЯМР томографом с использованием шины ISA персонального компьютера

Проведение современных научно-технических экспериментов включает автоматизацию управления приборным устройством, процедур сбора и обработки информации. Обучение и практика решения задач по автоматизации экспериментов, а также по мониторингу технологических процессов на основе ПК и разработка соответствующего программного обеспечения требуется как составная часть комплекта обязательных дисциплин подготовки инженеров в каждом современном техническом университете.

В рамках решения этой задачи была выполнена работа по разработке и изготовлению модуля ввода-вывода аналоговых и цифровых сигналов и отладке соответствующего программного обеспечения, предназначенного для расширения возможностей учебного мини ЯМР томографа. Причем, автор ставил себе цель разработать такой модуль, при изготовлении которого потребуется минимальное число широко доступных интегральных микросхем, имеющих малую стоимость. Однако в итоге, данное устройство оказалось достаточно универсальным и может быть использовано для автоматизации многих других технических и научных экспериментов.

Мини ЯМР томограф управляется персональным компьютером *PENTIUM II* (процессор *INTEL CELERON SL5WX*, частота 800 МГц), который был выбран из-за наличия шины ISA. Как известно, ПК последних выпусков не содержат шины ISA, а имеющиеся в них шины PSI требуют использования специальных процессорных устройств и отдельного для их работы программного обеспечения, специализированного под выбранный процессор. По этой причине, если используется шина PSI, то теряется та гибкость, которая доступна программисту с использованием шины ISA.

Научные исследования на основе ЯМР томографии предполагают применение множества вариантов импульсных последовательностей для накопления томографических изображений с разным контрастом живых тканей. Шина ISA позволяет реализовать такое изменение способа накопления данных эксперимента с любым вариантом импульсных последовательностей. При этом на языке программирования C++ доступна быстрая корректировка программного обеспечения.

Для регистрации внешних сигналов была использована стандартная звуковая карта Sound Blaster Creative Labs VIBRA 16C, версия DSP 4.13.

Эта карта имеет два независимых линейных входа и усилитель с регулируемым коэффициентом усиления. При ее использовании обеспечивается оцифровка двух входных сигналов с частотами выборки 44 кГц при разрядности 16 бит на выборку. Материнская плата ПК

имеет мост VIA Tech VT82C686 PCI-ISA с одной шиной ISA, в которой размещена звуковая карта. Передача данных из буфера платы в оперативную память осуществляется как прямым чтением из регистров, так и в режиме прямого доступа в память.

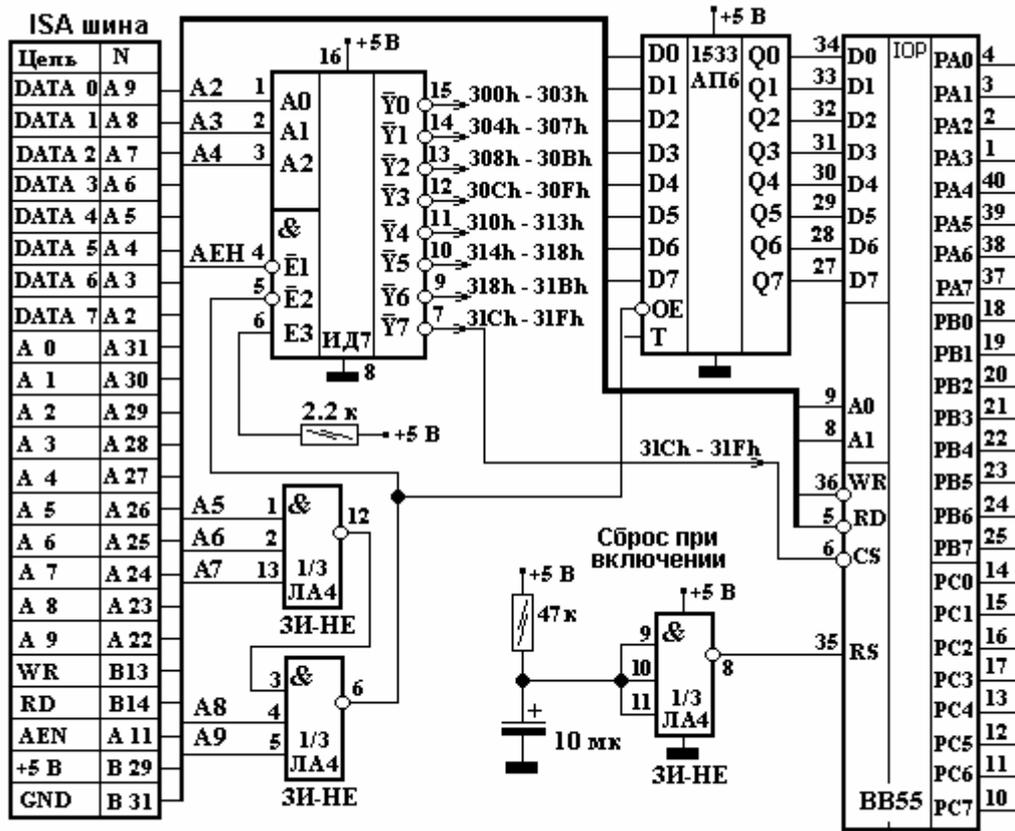


Рис. 14. Дешифратор адреса платы управления.

Вторая плата управления (вывода) была изготовлена автором и включает дешифратор адреса, программируемые порты ввода-вывода, цифро-аналоговые преобразователи, операционные усилители и усилители тока. Причем, интегральные микросхемы этой платы питаются от ISA шины. Сама эта плата расположена в корпусе персонального компьютера *Pentium II* и закреплена с помощью четырех стоек непосредственно на звуковой карте *Sound Blaster VIBRA 16C*. В итоге, для подключения данного устройства ввода-вывода к ПК потребовалась лишь одна ISA шина.

Схема дешифратора адреса (рис. 14) собрана на основе преобразователя двоичного кода в десятичный (двоичных 3 на 8 десятичных) с использованием микросхемы *KP1533ИД7*. Эта микросхема содержит входную логику. Предварительная дешифровка адреса реализована на основе двух схем *ЗИ-НЕ* микросхемы *KP1533ЛА4*. Третья схема *ЗИ-НЕ* этой микросхемы использована для

сброса в исходное состояние интерфейсов *KM1821BB55* при включении компьютера.

Обмен данными производится по 8-ми разрядной буферированной шине. Для усиления по мощности сигналов шины данных при чтении и записи использован 8-разрядный двунаправленный драйвер с 3 состояниями: *KP1533АП6*.

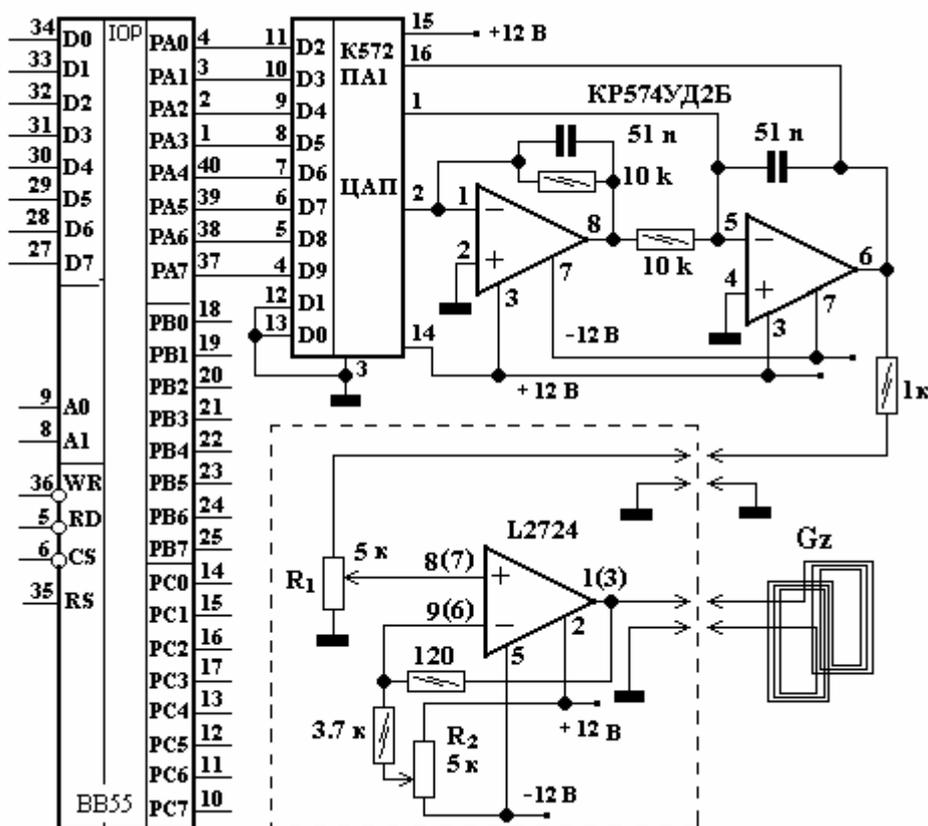


Рис. 15. Преобразователь цифровых последовательностей в импульсы тока.

К выходу микросхемы *KP1533ИД7* можно подключить до 8 интерфейсов *KM1821BB55* (программируемый 3-х регистровый 8-ми разрядный цифровой порт ввода-вывода данных). Для упрощения рисунка (рис. 14) показано соединение лишь для одной такой микросхемы (*KM1821BB55*) для случая, когда в качестве адресов будут использованы: *31Ch – 31Fh*.

Обращение к необходимому устройству на плате и реализация его функций осуществляется также при участии сигналов управления шины: IOR (команда чтения из устройства), IOW (команда записи в устройство) и AEN. Сигнал AEN используется для отключения процессора и других устройств от канала для проведения цикла ПДП (прямой доступ к памяти): когда этот сигнал активен (высокий), контроллер ПДП получает шину адреса, шину данных, а также линии чтения и записи.

Основное управление, требуемое для ЯМР томографа, это последовательная подача импульсов тока для создания по трем направлениям кодирующих градиентов магнитного поля G_x , G_y , G_z . Для этого применена схема преобразования программных цифровых последовательностей в импульсы тока.

Одна из четырех таких схем (для упрощения рисунка) представлена на рис. 15. Причем, рис. 15 является продолжением рис. 14. В качестве цифро-аналоговых преобразователей была использована 10 разрядная микросхема: *ЦАП К572ПА1*, два младших разряда не использованы.

Два операционных усилителя микросхемы *КР574УД2Б* использованы для преобразования однополярного выходного аналогового сигнала с ЦАП в двухполярный выходной сигнал управления магнитным градиентом (рис. 15). В качестве усилителя тока использована микросхема *L2724*, которая может обеспечивать на выходе ток в ± 1 А при непрерывном режиме. Для создания импульсных градиентов по другим направлениям были использованы аналогичные ЦАП, подключенные к другим выходам *КМ1821ВВ55*.

Усилитель мощности импульсов градиентов поля питается от двухполярного источника с напряжением ± 12 Вольт. Выходной ток подаётся на градиентные катушки через частотные фильтры. Входной сигнал управления усилителя и напряжение его питания также фильтруются. Основой таких фильтров являются ферритовые кольца, на которые наматывается порядка 10 витков медного провода.

Переменное сопротивление $R1$ используется для выбора оптимального масштаба томографического изображения в одном из трех направлений области исследования. Сопротивление $R2$ используется для компенсации соответствующего линейного статического градиента магнитного поля, которое обычно присутствует в магнитной системе томографа.

В устройстве реализована также аналогичная четвертая линия управления током, которая применена для изменения величины основного магнитного поля. Наличие управления основным магнитным полем позволяет удерживать резонансные условия в условиях температурного дрейфа магнита при накоплении томограмм.

Кроме этого, для томографа требуются импульсы запуска радиочастотных резонансных импульсов. Представленная схема (рис. 15) в этом случае также является приемлемой, поскольку радиочастотные импульсы формируются с помощью периодически открываемых диодных ключей, управляемых импульсами тока.

При обращении ПК к МР томографу на шину адреса последовательно выставляется один из адресов устройства, после чего на шину данных выводится значение, передаваемое в порт при операции записи. При этом устройство должно распознавать свой адрес с помощью дешифратора и выдавать с шины данных значение.

Для предотвращения ввода-вывода из порта при совпадении адреса во время проведения операции прямого доступа в память (например, при обращении к дискам), которые могут нарушать правильность работы томографа, проверяется состояние сигнала AEN. При обращении к томографу этот сигнал имеет (рис. 14) низкий логический уровень.

Поскольку устройство питается от ISA шины, то на плате установлены несколько оксидных конденсаторов суммарной емкостью около 40 мкФ и несколько блокировочных керамических конденсаторов емкостью 0,033 мкФ каждый. Отметим, что в устройстве можно применять микросхемы ТТЛ и ТТЛШ серий 555, 1533, 1556 и 556. Возможно, также использовать микросхемы серии 580, например *KP580BB55*. Из импортных микросхем можно использовать *74ALS* и *74LS*.

Выходы ISA шины имеют нагрузочную способность для подключения 2-3 входов микросхем серии 555, при большем их количестве необходимо применять буферные элементы (типа *580BA86*, *580BA87*, *555АП6* и другие). При использовании в устройстве генераторов или при построении устройств, чувствительных к помехам, необходимо позаботиться об экранировании соответствующей части устройства и установке фильтров в цепях питания.

Отметим, что дешифратор адреса (рис. 14) позволяет применять до 8-и микросхем типа *KM1821BB55*. Таким образом, учитывая, что к каждому интерфейсу *KM1821BB55* можно подключить три АЦП, то описываемый модуль ввода-вывода позволяет управлять током на 24 выходах.

12. Программное обеспечение и режим накопления томограмм

Работа томографа осуществляется под управлением программы, которая первоначально была написана выпускником СПбГУИТМО В.К. Ивановым на основе операционной системы MS DOS версия 6.22.

После некоторых изменений и дополнений эта программа успешно используется автором до настоящего времени. Ее работа реализуется в режиме DOS сессии *Windows*. Для компиляции использовался компилятор с языка Си фирмы Borland версии 3.1. Для работы с графикой использовался BGI драйвер, входящий в состав среды разработки *Borland C 3.1*.

В начале работы программы считываются данные о параметрах, определяющих ритмику работы томографа, из файла конфигурации, который расположен в том же каталоге, что и один из исполняемых модулей программы. В файле конфигурации хранится информация о

параметрах аппаратуры и режимах работы томографа, использованных при последнем запуске программы.

В этом файле запоминаются используемые по умолчанию константы, определяющие длительность 90 и 180 градусных импульсов, длительности действия градиентов, расстояния между 90 и 180 градусными импульсами и периоды повторения запуска 90 градусного импульса.

Типичный режим накопления томографических изображений представлен на копии экрана монитора на Рис. 16. На экране монитора ПК имеются параметры, изменяя которые оператор может запускать и контролировать процесс накопления томографических изображений.

Полученную томограмму можно увеличить на весь экран. При этом повторение ЯМР - экспериментов приостанавливается. В этом режиме в левой верхней части экрана отображается томограмма, справа от неё отображается график распределения интенсивности эхо-сигнала в слое вдоль вертикальной прямой, а под томограммой – вдоль горизонтальной. Текущее положение сечений, относительно томограммы, оператор может изменять. В этом режиме можно подобрать и запомнить для дальнейшего использования уровень яркости и контрастности отображения томограммы.

Качество томографического изображения определяется такими параметрами как разрешающая способность и контрастность. В практической работе эти параметры приходится ограничивать из-за необходимости минимизировать время проведения экспериментального исследования. Программное обеспечение позволяет суммировать томограммы и улучшать качества изображения из-за повышения отношения сигнал/шум.

Общее время для накопления томограмм высокого качества может изменяться, если, например, изменяется уровень внешних случайных электромагнитных помех. Оператор может оценивать качество томографического изображения и, при необходимости, может продолжать суммирование томограмм до получения требуемого контраста.

На экране монитора отображаются две составляющих ЯМР сигнала (действительные и мнимые части). На рис. 17 можно видеть следы от 90 градусного и 180 градусного импульсов возбуждения, а также и ЯМР сигналы, которые своеобразно передают во временной шкале один из профилей исследуемой детали.

В правой части представлены томограммы детали: шайбы с десятью отверстиями. Нижняя томограмма получена при разовом накоплении (виден шумовой фон); верхняя томограмма это результат суммирования нескольких томограмм.

После каждой пары возбуждающих 90 и 180 градусных импульсов запускается программа Фурье преобразования, которая преобразует

сигнал спинового эха в спектр мощности и высвечивает его в правой нижней части монитора.

Причем, спектр мощности передают один из профилей исследуемого образца и зависимость этого профиля от циклически изменяемой величины тока фазового кодирования.

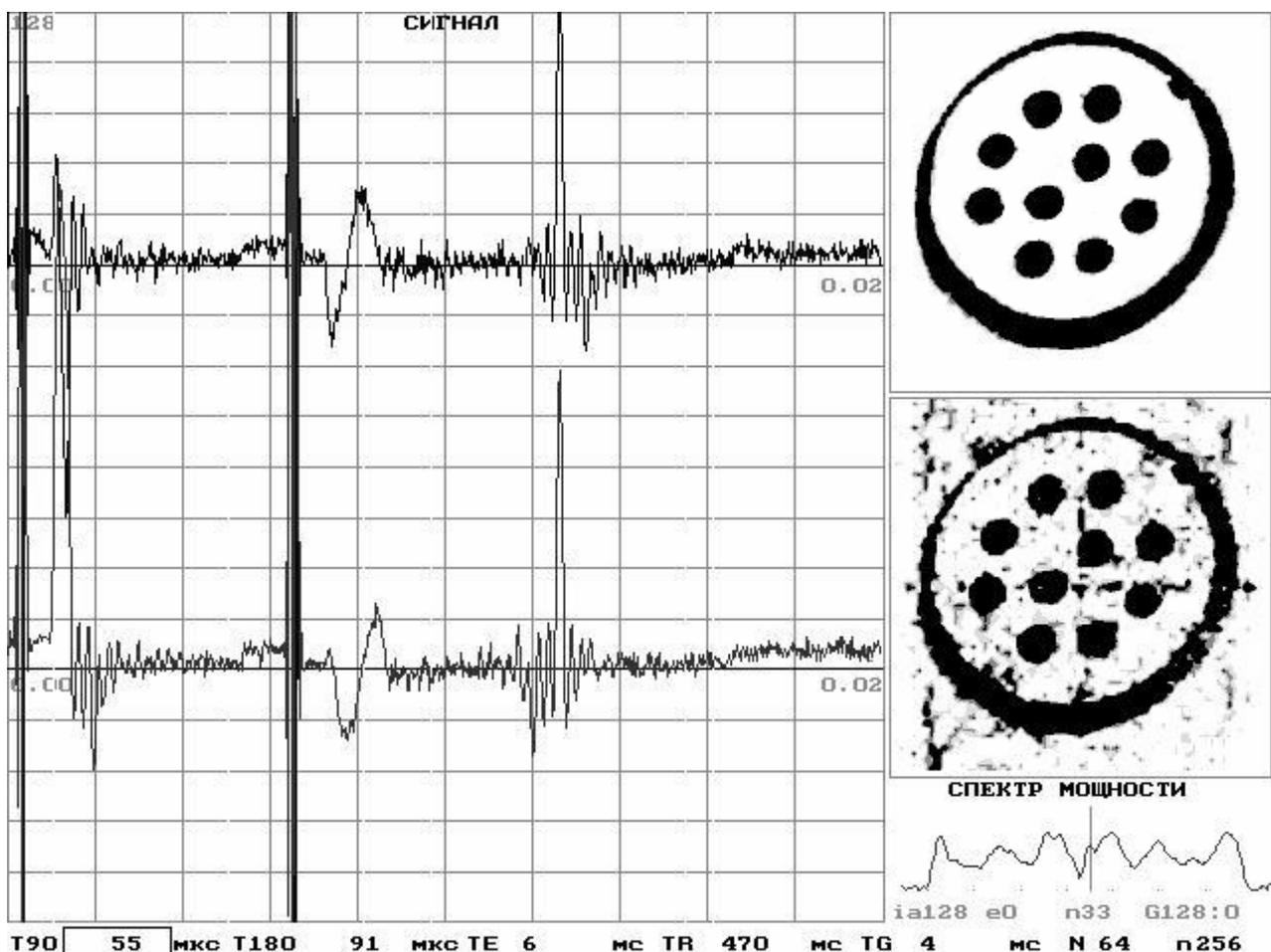


Рис. 16. Графический режим монитора ПК, используемый для управления процедурой накопления МР томограмм

При повторном возбуждении ЯМР сигналы возникают вновь, и графический режим перерисовывает форму ЯМР сигналов. Соответственно, контроль за накоплением (и суммированием) томограмм осуществляется в реальном времени. Для оператора предусмотрена возможность изменять масштаб отображения ЯМР сигналов по вертикальной шкале и по шкале времени.

После накопления матриц $N \times N$, к числовому массиву, содержащему информацию во временной шкале, применяют двойное Фурье-преобразование: первым преобразованием по строкам восстанавливают изображение по частотной шкале; вторым преобразованием по столбцам восстанавливают изображение по фазовому кодированию.

Далее, из двух матриц (A_{ij} - матрицы с действительными числами, и матрицы B_{ij} с мнимыми числами) формируют одну матрицу: $C_{ij} = ((A_{ij})^2 + (B_{ij})^2)^{0.5}$. Таким образом, переходят к модулю чисел, поскольку именно модули комплексных чисел и характеризует локальную интенсивность ЯМР сигнала в области исследования.

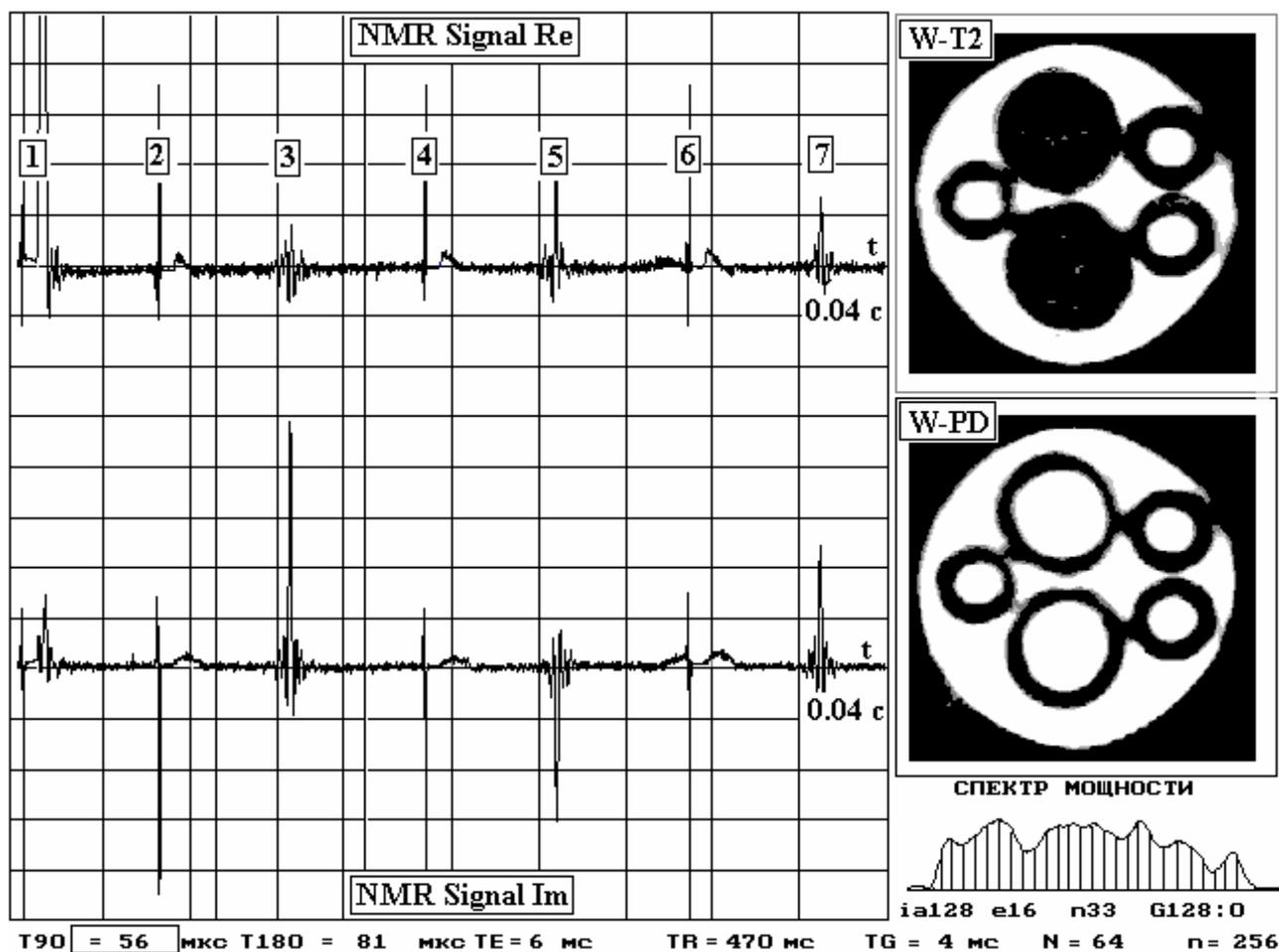


Рис. 17. Вид монитора при работе томографа с режимом накопления двух томограмм и возбуждении трех ЯМР эхо-сигналов

В правой части экрана, снизу отображается спектр мощности эхо-сигнала. Под спектром мощности отображаются режимы работы томографа и текущие значения режима накопления сигналов. В нижней строке экрана отображаются параметры импульсов ЯМР - эксперимента: длительности 90 и 180 градусных импульсов, длительности интервалов: TE, TR и т.д.

После накопления строк всей матрицы появляется томограмма исследуемого объекта. Как правило, используется матрица с размерами 64x64. В качестве примера, на рис. 16 представлена томограмма, которая накоплена при размещении в центре магнитной системы шайбы из капралона с десятью отверстиями. Шайба помещена в цилиндрический сосуд, заполненный водой. На томограмме белыми тонами передаётся наличие в зоне регистрации источников ЯМР сигнала от протонов воды. Вода окружает деталь и заполняет десять отверстий шайбы.

На рис. 17 представлен другой вариант накопления томограмм при возбуждении трех ЯМР эхо-сигналов.

Положение сигналов на шкале времени отмечены следующими цифрами: 1- положение 90 градусного импульса, 2, 4, 6 – положение 180 градусного импульса, 3, 5, 7 – сигналы для первого, второго и третьего ЯМР спинового эхо, оцифрованные в канале реальной части сигнала. Те же сигналы для мнимой части сигнала даны ниже (рис. 17).

На рис. 17 представлены две томограммы, которые были накоплены от фантомного устройства, составленного из набора цилиндрических ампул. Ампулы заполнены водными растворами с разным содержанием парамагнитной соли CuSO_4 : 0.5 г/литр для трех узких ампул и 1 г/литр для двух широких ампул.

Нижняя томограмма (рис. 17, W-PD) дает изображение, которое сформировано сигналов первого эхо и является взвешенным по протонной плотности. Яркость изображения воды, наполняющей все капилляры, имеет в этом случае одинаковую интенсивность. Верхняя томограмма была сформирована от третьего ЯМР эхо сигнала.

Поскольку третий ЯМР эхо сигнал расположен по времени далее от первого 90 градусного возбуждающего импульса, то амплитуда его уменьшена из-за процессов спин-спинового взаимодействия. Причем, уменьшение оказывается больше для тех растворов, в котором больше концентрация парамагнитной соли сернокислой меди CuSO_4 . Следовательно, верхняя томограмма дает изображение, взвешенное по T_2 : W- T_2 .

Как видим, в этом случае (Рис. 17, W- T_2) изображение растворов воды в капиллярах с внешним диаметром 8 мм передается темным фоном, поскольку в эти капилляры был залит раствор, имеющий малое значение постоянной T_2 из-за большей концентрации парамагнитной соли CuSO_4 .

13. Накопление МР томограмм и оценка времен спиновой релаксации живых тканей

С целью регистрации МР томограмм от живых тканей был изготовлен специальный датчик ЯМР сигналов, который содержит электростатический экран. Этот экран не уменьшает добротность

приемного резонансного контура и позволяет минимизировать влияние внешних электромагнитных помех.

Причем, при смене различных объектов исследования благодаря экрану сохраняются стабильные условия резонанса для приемного контура.

Участник эксперимента может размещать ладонь между полюсными наконечниками магнита, а диаметр резонансной индуктивности ($D = 20$ мм) позволяет размещать в зоне регистрации ткани указательного или большого пальца правой или левой руки.

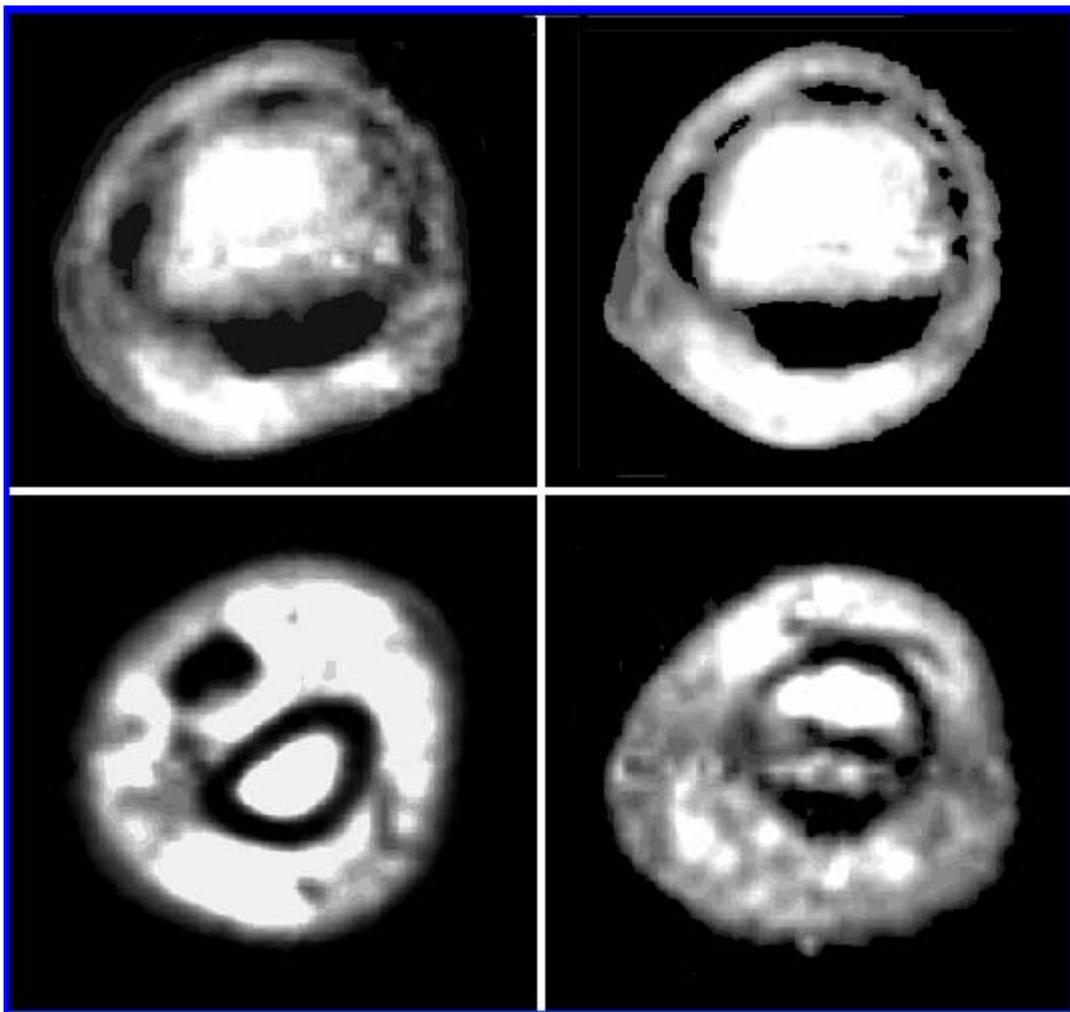


Рис. 18. Типичные изображения мягких и костных тканей руки: представлены сечения указательного и большого пальца

На рис. 18 даны МР томограммы поперечного сечения указательного или большого пальца правой руки участников эксперимента. Можно отметить, что регистрируемые ткани содержат наиболее яркие участки, соответствующие расположению костного мозга (внутри трубчатой кости). Менее яркие участки соответствуют расположению мягких тканей вокруг костной ткани. Костная ткань и сухожилия передаются на томограммах

темными участками. Разрешение в плоскости томограммы составляет 0.3 на 0.3 кв. мм.

Отметим также (рис. 18), что сухожилия, обеспечивающие движения, на томограммах видны либо непосредственно в соединении с костной тканью, либо отходят от костной ткани на несколько миллиметров в зависимости от выбранного сечения для получения изображения.

При попытках использовать томограммы для получения численных оценок (пригодных, например, для выявления возрастной динамики состояния живых тканей) возникают не малые трудности.

В то же время, для однозначной диагностики очевидна потребность в поиске таких перспективных методов, которые могут привести к надежным численным оценкам состояния живых тканей.

Электрические схемы мини ЯМР томографа, подобного описанному нами выше, можно изготовить в виде небольшой приставки к типичному персональному компьютеру.

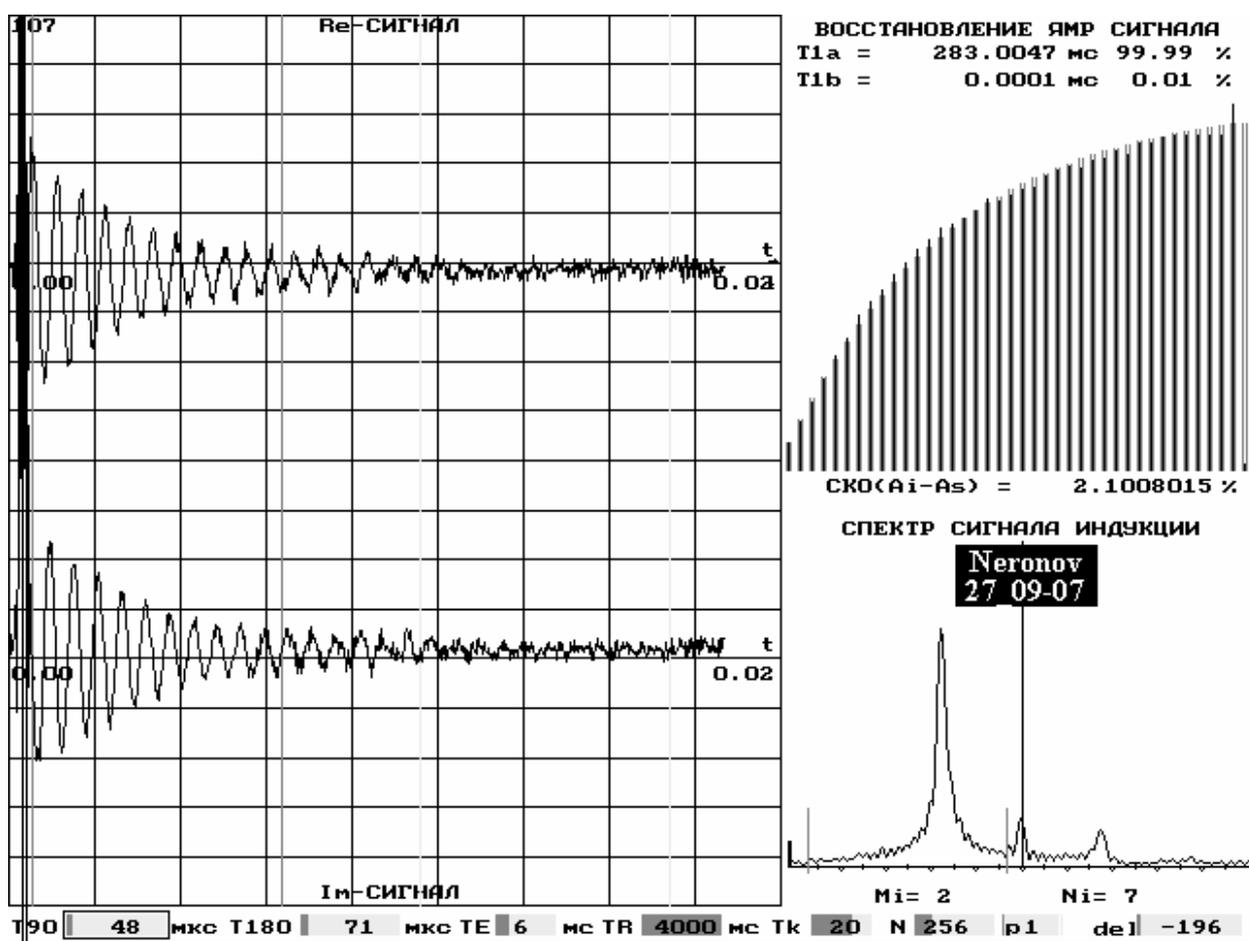


Рис. 19. Копия вида экрана монитора ПК при регистрации восстановления вектора протонной намагниченности от живых тканей руки участника эксперимента

Требуется также магнит, который под небольшой объём исследования (для образцов с линейным размером порядка 22 мм) можно изготовить достаточно компактным. Практическое использование подобных небольших автоматизированных комплексов, по всей вероятности, может оказаться востребованным не столько для получения небольших анатомических изображений, а для численных оценках времен релаксаций T1 и T2 ЯМР сигналов, регистрируемых от участков живых тканей.

Распространение таких релаксометров может быть оправданным в том случае, если окажется, что параметры T1 и T2 способны численно отражать такие неблагоприятные факторы окружающей среды, которые способны, например, вызывать зашлакованность организма или жировую деструкцию мышечной ткани.

Биологическая ткань является весьма сложной молекулярной системой, но T1, T2, которые доступны для определения с помощью стандартных релаксационных ЯМР методик при низких полях, достаточно воспринимать как характерные параметры, отражающие состояние живой ткани.

Для примера, на рис.19 в левой части представлены Re и Im сигналы свободной прецессии, регистрируемые от живых тканей после второго 90-градусного импульса. Первый такой радиоимпульс и импульс градиента поля используется для разрушения намагниченности. Из этих сигналов формируется ЯМР спектр, который высвечивается в правой нижней части экрана монитора. При этом амплитуда ЯМР сигнала запоминается для последующего анализа. Интервал времени между подачей пары 90-градусных импульсов был равен: TR = 4 сек.

Таблица 4. Результаты исследования восстановления протонной намагниченности для одиннадцати участников эксперимента

T1o, ms	dAi, %	T1a, ms	T1b, ms	Ca, %	dAi, %
370.2	2.34	233.6	991.6	69.7	1.3
365.7	2.50	226.3	1043.6	70.2	1.2
350.4	2.38	217.8	919.0	69.3	1.1
338.6	2.52	220.7	812.3	68.2	1.5
334.4	3.64	215.2	920.3	68.3	1.7
356.1	1.65	250.5	698.0	66.7	1.2
365.4	2.14	244.2	875.6	69.1	1.3
361.0	1.59	244.4	763.3	67.8	0.9
350.0	2.73	207.7	1054.0	70.1	0.8
361.5	2.87	224.0	1099.7	70.0	1.4
356.3	2.61	219.6	984.1	69.8	1.3
T1(ср) 356.5+/-8.5	dAi(ср) 2.4+/-0.39	T1a(ср) 227.7+/-11.3	T1b(ср) 922.4+/-99.	Ca(ср) 69.1+/-0.9	dAi(ср) 1.3+/-0.2

Измерительный цикл определения T1 составляет $4 \times 40 = 160$ секунд. При этом увеличивается интервал между импульсами возбуждения, и последовательно регистрируется 39 ЯМР сигналов. При 39-ом интервале

первый 90-градусный импульс (разрушающий намагниченность) не подается и регистрируется максимальная амплитуда ЯМР сигнала. При 40-ом интервале оба возбуждающего импульса на образец не подаются, и регистрируется уровень электромагнитных шумов.

В правой верхней части монитора высвечивается последовательность ЯМР сигналов, характеризующая восстановление протонной намагниченности при увеличении расстояния между импульсами 90 – 90 (вертикальные линии).

Далее ПК вычисляет постоянную T1 и оценивает среднюю квадратичную погрешность (СКО) отклонений амплитуд спектра ЯМР от оптимальной экспоненциальной зависимости (две вертикальные линии, рис. 19).

Как видим (рис. 19 и таблица 4), несмотря на всю сложность исследуемой системы, восстановление протонной намагниченности можно в первом приближении описывать одним параметром ($T1_0 \approx 360 \text{ ms}$) с погрешностью $\text{СКО}(A_i - A_s) \approx 3 \%$.

Причем, следует отметить, что у разных участников эксперимента для T1 наблюдается разброс от 334 до 370 ms, что составляет максимальное отклонение до 10 %.



Рис. 20. Падение амплитуд ЯМР эхо сигналов при увеличении интервала между двумя импульсами возбуждения

Очевидно, что данный разброс связан с концентрацией парамагнитных центров. Более короткие времена могут указывать либо на повышенное содержание в тканях парамагнитного кислорода на момент регистрации, либо на зашлакованность тканей другими парамагнитными примесями.

Если использовать для описания восстановления амплитуд ЯМР сигналов не одну, а две экспоненциальных зависимости с показателями экспонент T1a и T1b, тогда расчетная зависимость более точно будет описывать восстановление суммарного вектора намагниченности. В этом случае систематические отклонения минимизируются и существенно уменьшается средне квадратичное отклонение для каждого из результатов: $\text{СКО}(A_i - A_s) \approx 1 \%$.

Однако при этом параметры $T1a(cp) \approx 230 \text{ ms}$ и $T1b(cp) \approx 920 \text{ ms}$ будут иметь взаимную корреляционную зависимость. Для однозначного их разделения при использованном магнитном поле ($B = 0.127 \text{ Тл}$) желательно использовать независимые дополнительные данные.

Если регистрировать падение амплитуд ЯМР эхо сигналов после пары 90-180-градусных импульсов, то необходимость использования двух экспонент является еще более оправданным. Это видно на примере, рис. 20, где представлены амплитуды ЯМР сигналов в зависимости от TE – интервала времени от первого импульса до вершины сигнала.

В левой части рисунка (рис. 20а) представлена экспериментальная последовательность амплитуд ЯМР эхо сигналов от живых тканей (вертикальная линия) и попытка описать эти данные с помощью функциональной зависимости с одной экспонентой: $T2 \approx 48 \text{ мс}$.

На рисунках (рис. 20) расчетные данные представлены двойными вертикальными линиями. Как видим, попытка неудачная: заметны систематические отклонения экспериментальных данных от расчетных данных как при малых интервалах: $TE \approx 40 \text{ ms}$, так и при больших интервалах: $TE \approx 120 \text{ ms}$ (TE интервал от 90-градусного импульса до вершины ЯМР эхо сигнала).

Таблица 5. Результаты определения $T2$ для девяти участников эксперимента

$T2o, \text{ms}$	$dAi, \%$	$T2a, \text{ms}$	$T2b, \text{ms}$	$Ca, \%$	$dAi, \%$
53.2	5.9	31.4	168.3	71.7	1.0
44.2	7.0	24.0	131.6	69.5	0.8
50.0	6.0	29.4	153.0	71.5	0.9
54.2	7.2	29.5	183.8	70.2	2.1
58.6	5.9	35.2	214.2	73.4	1.3
50.1	8.0	25.1	165.6	68.4	1.6
52.2	7.5	27.1	167.2	68.4	1.8
54.9	6.1	33.0	188.3	73.2	2.2
58.1	4.8	37.7	182.8	74.3	1.7
$T2(cp)$	$dAi(cp)$	$T2a(cp)$	$T2b(cp)$	$Ca(cp)$	$dAi(cp)$
$53.2 \pm \begin{cases} 3.2 \\ 6\% \end{cases}$	6.5 ± 0.8	$29.8 \pm \begin{cases} 3.5 \\ 12\% \end{cases}$	$168.2 \pm \begin{cases} 16.8 \\ 10\% \end{cases}$	71.2 ± 1.8	1.5 ± 0.4

В данном случае среднеквадратичные отклонения экспериментальных данных от расчетных оказываются большими: $SKO \approx 6\%$. Если же описывать падение амплитуд эхо сигналов с помощью двух экспонент, то отклонение экспериментальных данных от оптимизированных расчетных данных (рис. 20б) существенно уменьшается: $SKO \approx 1\%$. Для оценки повторяемости результатов на рис.20б и рис. 20с представлены данные, зарегистрированные

от руки автора. Как видим (таблица 5), падение ЯМР сигналов описывается двумя параметрами $T2a(cp) = 29.8(+/- 3.5) ms$ $T2b(cp) = 168(+/- 16) ms$.

Поскольку в зоне регистрации ЯМР сигналы возбуждаются преимущественно от двух тканей (ткань костного мозга и мышечная ткань), то первоначально предполагалось, что два параметра $T2a$ и $T2b$ вероятно можно отнести к этим двум разным тканям. Однако такое примитивное предположение не подтверждается последующим томографическим обследованием.

На рис. 21 представлены томограммы, полученные при размещении руки автора работы в центре магнитной системы мини ЯМР томографа. Томограммы накоплены от ЯМР эхо-сигналов при разных интервалах TE между импульсами возбуждения с поворотом на 90 и 180 градусов. Как видим, томограммы от тканей руки (сечения указательного пальца правой руки) содержат яркие участки, которые соответствуют расположению наиболее подвижных протонов в мягких (мышечных) тканях и тканях костного мозга.

Причем, ткани костного мозга дают более интенсивный сигнал при коротких интервалах, используемых для накопления изображения (TE=8 ms, TR=60 ms). Следовательно, в этих участках среди костного мозга находится наибольшая концентрация протонов с наиболее коротким временем спин-решеточной релаксации T1.

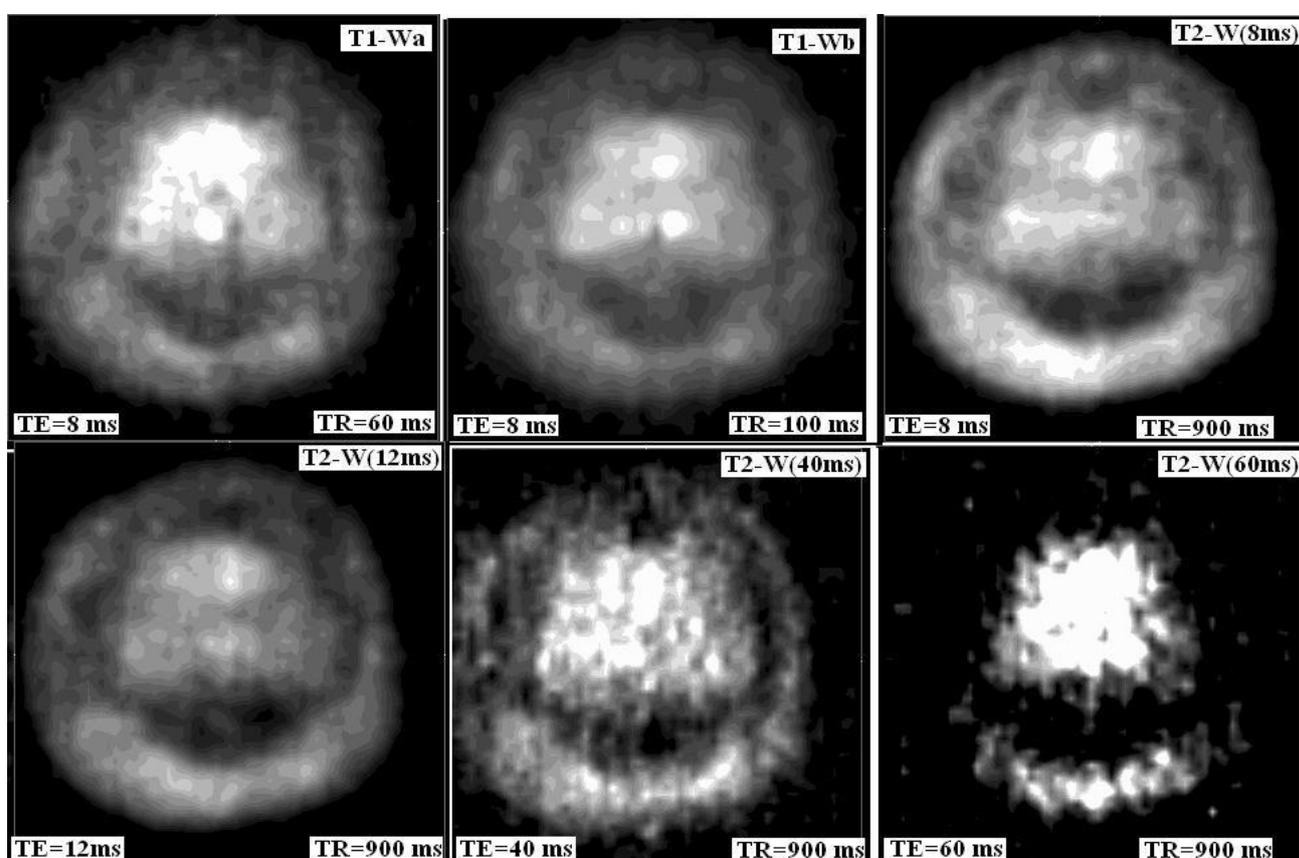


Рис. 21. Томографические изображения живых тканей, полученные при использовании разных интервалов между импульсами возбуждения

Костная ткань и сухожилия содержат мало воды, и их расположение передается на томограммах темными тонами. Однако ткани костного мозга передаются интенсивными ЯМР сигналами, не только при малых, но и при больших интервалах между импульсами возбуждения. На последнем шестом изображении представлена томограмма, которая получена в режиме с максимальной взвешенностью по T_2 .

И в этом режиме более яркими участками также остается как ткань костного мозга, так и наиболее эластичная часть мышечной ткани.

Из предварительного анализа томограмм следует: оба представленных выше параметра T_2a и T_2b относятся как к тканям костного мозга, так и к мягким мышечным тканям. Вероятно, отличие параметров T_2a и T_2b связано с тем, что они отражают релаксационный механизм, как для протонов воды, так и для протонов жировых клеток, в которых преобладают протоны липидных цепей $-CH_2-CH_2-$. В этом случае данный метод, вероятно, может контролировать степень возрастной жировой деструкции костного мозга.

Однако, возможны и другие варианты объяснения полученных результатов. Для однозначного выяснения диагностических возможностей данной методики необходимо продолжить исследования. Причем из-за зависимости времен релаксаций от величины магнитного поля представляет интерес продолжить исследования с использованием как низких, так и более высоких магнитных полей. Если использовать магнитные поля $B = 1\text{Т}$ и выше, то ЯМР сигналы от H_2O и групп $-CH_2-CH_2-$ регистрируются отдельно и возможно независимое определение релаксационных параметров для химически неэквивалентных протонов.

Как отмечалось, можно последовательно выполнять определение параметров T_2 или T_1 и регистрировать повторяемость результатов на уровне 1 % (рис. 20). Но если проводить повторные измерения в разное время, то результаты могут отличаться на 10 % и более. В частности, было отмечено, что после физической нагрузки и дыхательных упражнений T_2a и T_2b могут уменьшиться на величину до 30 %. Поскольку молекулы кислорода воздуха обладают парамагнитными свойствами, то подобные уменьшения времен релаксаций можно считать следствием насыщения тканей кислородом.

14. Использование МР томографа для анализа статических неоднородностей магнитного поля

При разработке магнитной системы медицинского назначения с использованием ферромагнитных материалов приходится преодолевать значительные трудности для достижения однородности $dB/B = 10^{-6}$ в шаровой области с диаметром порядка 0.25 м.

Из-за неравномерной намагниченности материалов существенный объем наладочных работ связан с корректировкой поля магнита. Причем, если используются токовые шины, то токи зачастую оказываются большими и служат источниками тепловыделения и, соответственно, теплового дрейфа величины поля электромагнита.

В этой связи, перспективным представляется использование набора ферромагнитных вкладышей (набора ферромагнитных колец, в частности) для увеличения области с высокой однородностью поля. Причем, оказалось, что весьма результативным способом контроля однородности поля является само томографическое изображение, если использовать фантомные устройства – образцы с шаровой или цилиндрической симметрией.

На рис. 22 представлены томограммы, которые были получены с использованием мини томографа в модельных экспериментах, когда вокруг центра магнитной системы устанавливались ферритовые кольца.

Ферритовые кольца с размерами от 5 до 20 мм широко используются в радиоэлектронной технике для фильтрации радиочастотных сигналов. Поэтому они доступны для использования.

Для сравнения регистрировался как ЯМР эхо сигнал, спектр ЯМР сигнала и томографическое изображение детали с цилиндрической симметрией. Как видим (рис. 22), в отличие от спектров томографические изображения весьма информативны и позволяют определить – с какой стороны установлено ферритовое кольцо.

Оценки показывают, что томограммы позволяют определить наличие источника неоднородного поля и минимизировать его влияние методом последовательного приближения. На рис. 22 представлена томограмма, накопленная при использовании импульсного градиента $dB/dx = 10^{-5} \text{ Тл/м} = 10 \text{ мкТ/мм}$. По отклонениям изображений от круга можно оценить, что статические градиенты находятся на уровне $dB/Bdx \approx 10^{-7} \text{ мм}^{-1}$ на рис. 22-а и $dB/Bdx \approx (2 - 5) \times 10^{-6} \text{ мм}^{-1}$ на рис. 22-б и рис. 22-в в местах искажений.

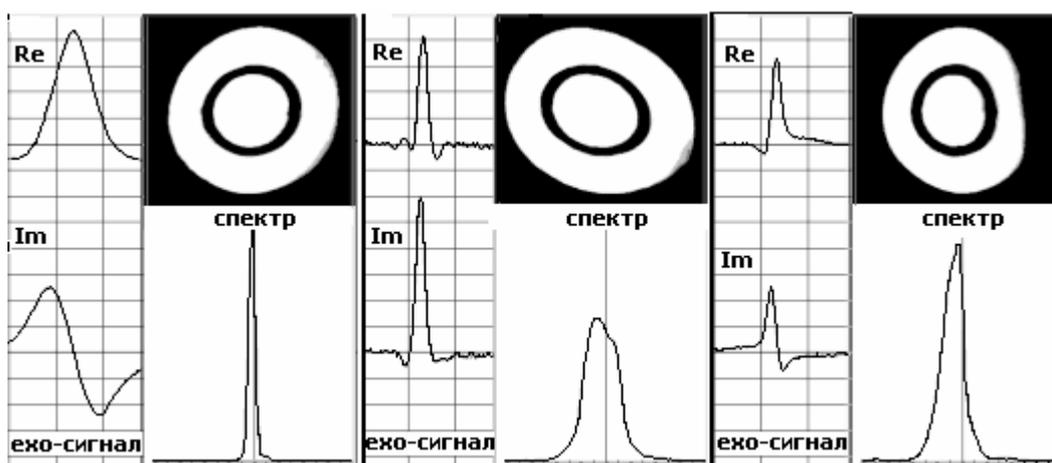


Рис. 22. ЯМР сигналы, спектры и томограммы при отсутствии и наличии статических градиентов магнитного поля

Причем, на третьем изображении (рис. 22-в) именно томографическое изображение позволяет однозначно установить, что источником неоднородного поля является ферромагнитный материал, который расположен с правой стороны от центра магнитной системы.

Следовательно, использование МР томограмм позволяет разработать методику получения высокооднородных магнитных полей для максимально достижимой области между полюсными наконечниками, если, например, последовательно размещать (удалять) вокруг центра магнита ферромагнитные вкладыши (ферромагнитные кольца) разного размера.

15. Томографы медицинского назначения

ЯМР томографы являются сравнительно дорогими среди приборов для медицинской диагностики. Лучшие из них укомплектованы сверхпроводящими магнитами и изготавливаются такими большими фирмами как General Electric, Siemens и др. Из-за высокой стоимости их число в России значительно уступает требованиям современного здравоохранения и стоит задача о заполнении этого рынка отечественными приборами. В настоящее время в медицинской практике широко используются магнитно-резонансные томографы разных классов. Возможности ЯМР Томографа определяются прежде всего величиной поляризирующего магнитного поля. Индукция магнитного поля существующих томографов находится в пределах от ультра низких полей 0.04 Тл до высоких 2.0 Тл.

Составные части ЯМР Томографов следующие.

1. Магнитная система. Для высокопольного варианта это криомагнитная система со сверхпроводящей обмоткой для создания статического магнитного поля от 0.5 до 2.0 Тл. Для низкопольного варианта это резистивный соленоид или магнит из ферромагнитных материалов.

2. Система градиентов магнитного поля, содержащая формирователи, усилители импульсных градиентных токов и градиентные обмотки (катушки), обеспечивающие пространственную локализацию возбуждения и приема сигналов магнитного резонанса.

3. Приемо-передающая ВЧ индуктивность для резонансного взаимодействия с протонами исследуемого объекта.

4. Радиочастотный блок с формирователем радиочастотных возбуждающих импульсов и с ВЧ усилителем ЯМР-сигналов.

5. Электронно-вычислительная система для управления томографом и цифровой обработки ЯМР-сигналов, для накопления и визуализации экспериментальных данных.

6. Консоль оператора с одним или двумя мониторами.

7. Система архивации результатов исследования.

8. Система радиочастотного и магнитного экранирования.

9. Стол пациента.

Пространственную локализацию возбуждения ЯМР-сигналов обеспечивает один из основных блоков МР-томографа - система формирования линейных градиентов магнитного поля по трем направлениям (X,Y,Z).

От технических характеристик этого блока зависит точность передачи пространственных координат. Как видим, модуль создания градиентов магнитного поля является важнейшей и неотъемлемой частью ЯМР томографа, как это было предсказано в авторской заявке В.А. Иванова 1960 года.

16. Режим накопления томограмм с узкополосным частотным подавлением

В клинической практике находят применение многие импульсные последовательности накопления томограмм. И, в частности, для диагностики используют накопление таких томограмм, в которых ЯМР сигнал от протонов жира подавлен. Успешное (результативное для диагностики) использование режима с подавлением сигналов жира возможно лишь при достаточно эффективном резонансном подавлении ЯМР-сигнала от протонов $-CH_2$ -групп.

Каждый раз перед использованием этого режима предусматривается режим подстройки высокой однородности магнитного поля. Если магнитная система позволяет обеспечить в пределах области интереса однородность магнитного поля на уровне $\Delta B/B < 10^{-6}$ то аппарат позволяет достаточно однозначно настроить частоту импульса подавления на частоту резонанса протонов $-CH_2$ -группы жировой ткани.

Трудность заключается в том, что часто область интереса при медицинской диагностике может достигать линейных размеров до 0,4 метра. При таких размерах требование к однородности поля $\Delta B/B < 10^{-6}$ оказывается достаточно жестким требованием. Для поддержания такой высокой однородности при обслуживании МР томографа необходимо, как минимум, обеспечить регулярный технический надзор за магнитной системой, поскольку со временем при эксплуатации будут, например, втягиваться в магнит различные мелкие ферромагнитные предметы (скрепки, заколки). Это может существенно ухудшить статическую однородность магнитного поля в зоне исследований.

Для получения томограммы с подавлением сигналов от протонов жира используется импульсная последовательность, которая отличается от типичного случая получения обычных томограммы тем, что перед подачей на исследуемый образец возбуждающего широкополосного 90-градусного импульса подается импульс избирательного частотного подавления сигнала протонов жира. Отметим, что при индукции магнитного поля $B = 1$ Тл резонансная частота протонов жира примерно на 140 Гц ниже резонансной частоты протонов воды. Частота заполнения импульса подавления жира устанавливается следующим образом.

Используется полуавтоматический режим, при котором оператор перед накоплением МР томограммы первоначально активизируют программу подстройки токов, которые с помощью системы шиммирующих проводников компенсируют градиенты магнитного поля.

При нормальной работе аппарата в этом случае сигнал от воды после Фурье преобразования приобретает вид одиночного достаточно узкого сигнала, который высвечивается на экране дисплея.

Частота, соответствующая вершине этого сигнала $\nu(\text{H}_2\text{O})$ запоминается и используется, во-первых, для заполнения основных 90 и 180-градусных импульсов возбуждения и, во-вторых, формируется разность частот:

$$\nu(-\text{CH}_2-) = \nu(\text{H}_2\text{O}) - 140 \text{ Гц} \quad (53)$$

Эта разность частот используется для заполнения импульса подавления сигналов от протонов жира. Импульс подавления сигналов жира имеет огибающую, которая отличается более вытянутой во времени формой.

Увеличивая длительность радиочастотного импульса можно обеспечить подавление сигналов жира в достаточно узком диапазоне частот: примерно 30 Гц. В этом случае этот импульс не будет ослаблять основной ЯМР-сигнал от протонов воды.

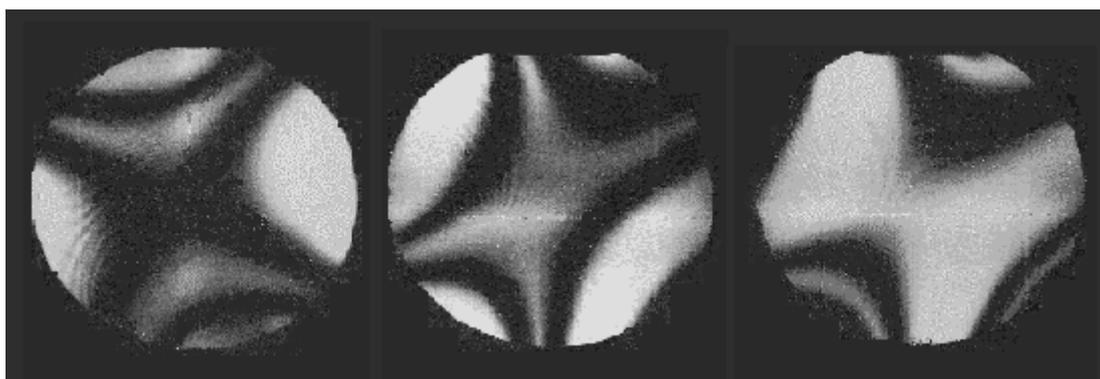


Рис. 23. Визуализация неоднородностей магнитного поля МР-томографа с помощью режима избирательного частотного подавления ЯМР сигналов при использовании стеклянного шара с водой

Основные 90 и 180-градусный импульсы возбуждения имеют существенно меньшую длительность импульса, большую амплитуду и полоса частотного воздействия их имеет величину до 10000 Гц. Причем, управление томографом устроено так, что после того как оптимизация выполнена и частота $\nu(\text{H}_2\text{O})$ вычислена, оператор по желанию может изменить эту частоту. И, в частности, если оператор ручным способом с пульта сам установит частоту:

$$\nu_0 = \nu(-\text{CH}_2-) + 140 \text{ Гц} \quad (54)$$

то тогда будет накапливаться МР томограмма с подавлением сигнала воды в интервале частот порядка 30 Гц с возбуждением ЯМР сигналов в полосе 10000 Гц.

Использование такого режима позволяет, в частности, получать изображение от протонов H_2O , возбуждаемых в полосе частот ± 5000 Гц, за исключением интервала подавления:

$$\Delta\nu_0 \approx [\nu(-CH_2-) + 140 \text{ Гц}] \pm 15 \text{ Гц} \quad (55)$$

При работе с фантомами мы использовали такую возможность с целью оценки распределения неоднородностей магнитного поля в пределах области интереса (рис. 23, 24).

В общем случае, индукция магнитного поля в некоторой точке исследуемого пространства $B(x,y,z)$ может иметь как линейные, так и квадратичные составляющие, которые можно описать стандартным разложением:

$$B(x,y,z) = B_0 + dB/dx X + dB/dy Y + dB/dz Z + [d^2B/dx^2 X^2 + d^2B/dy^2 Y^2 + d^2B/dz^2 Z^2 + d^2B/dxdy XY + d^2B/dxdz XZ + d^2B/dydz YZ] / 2 + \dots$$

Необходимо отметить, что поскольку для импульса подавления используют амплитудную модуляцию, то подавление сигналов от этого импульса будет наблюдаться не только на основной частоте, но и на боковых частотах. В таком случае, можно наблюдать полосы подавления интенсивностей сигналов не на одной, а на нескольких полосах (Рис. 23).

Анализ режима подавления мы проводили с помощью поверочного устройства, который был собран из 32 ампул (диаметр ампул 30 мм), поставленных вплотную друг с другом. Устройство содержало четыре ряда по пять ампул, заполненных водой, разделенных тремя рядами по четыре ампулы, заполненных растительным маслом. Данное устройство использовано для получения изображений как с подавлением сигнала от CH_2 -групп, так и с переносом частоты подавления на центр сигнала воды (рис. 24).

Величина регистрируемых изменений поля $\Delta B/B$ находится в интервале от 10^{-6} до 10^{-7} . Ее можно оценить при изменении расстояния между ампулами по динамике темных полуокружностей внутри ампул. Материал стекла, растительное масло и вода обладают близкими диамагнитными свойствами, но на границе с воздухом имеет место резкое изменение диамагнитных свойств.

Звездообразные тени возникают из-за сложной формы воздушных промежутков между ампулами для центральных ампул поверочного устройства.

Оказалось, что интенсивность ЯМР-сигналов не подавлена равномерно по всему сечению ампул, как можно было ожидать. Тень от подавления внутри ампул имеет сложный контур.

Как видим (рис. 24), подавление проявляется на томограммах наличием темных областей в виде полос. Темные полосы показывают расположение эквивалентных магнитных полей - множества точек, для которых выполняются резонансные условия узкополосного подавления сигналов.

Заметны эффекты, как взаимного влияния ампул, так и проявление стационарных неоднородностей поля магнита томографа.

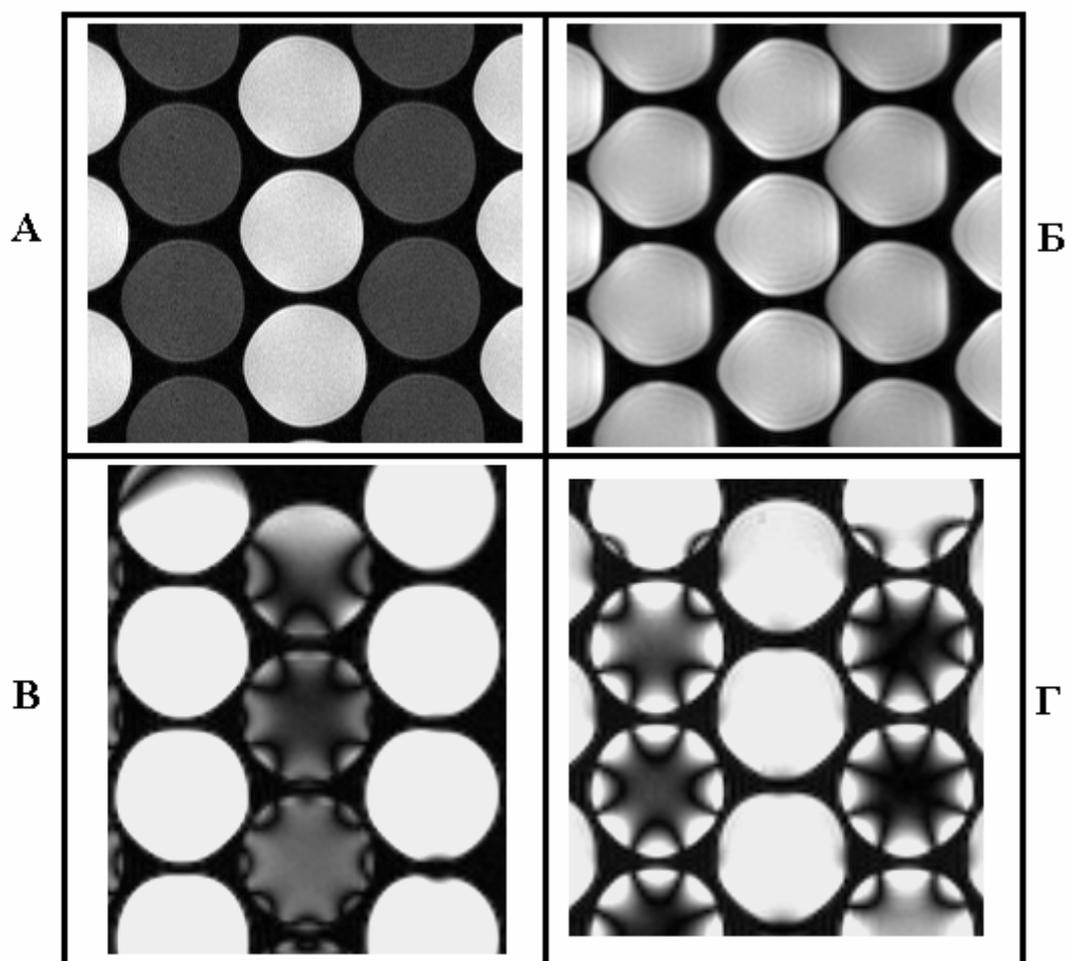


Рис. 24. Изображения фантомного устройства, составленное из набора ампул, заполненных по рядно водой и растительным маслом

Две верхние томограммы получены при использовании разной величины импульсных градиентов, нижние томограммы накоплены с избирательным частотном подавлении.

Искажение поля распространяется в ампуле от границы на глубину до 10 мм с изменением интенсивности ЯМР-сигналов.

Для многих ампул, расположенных в окружении других ампул, хорошо виден контур восьми конечной звезды. Здесь мы имеем случай наглядной визуализации распределения статических градиентов магнитного поля.

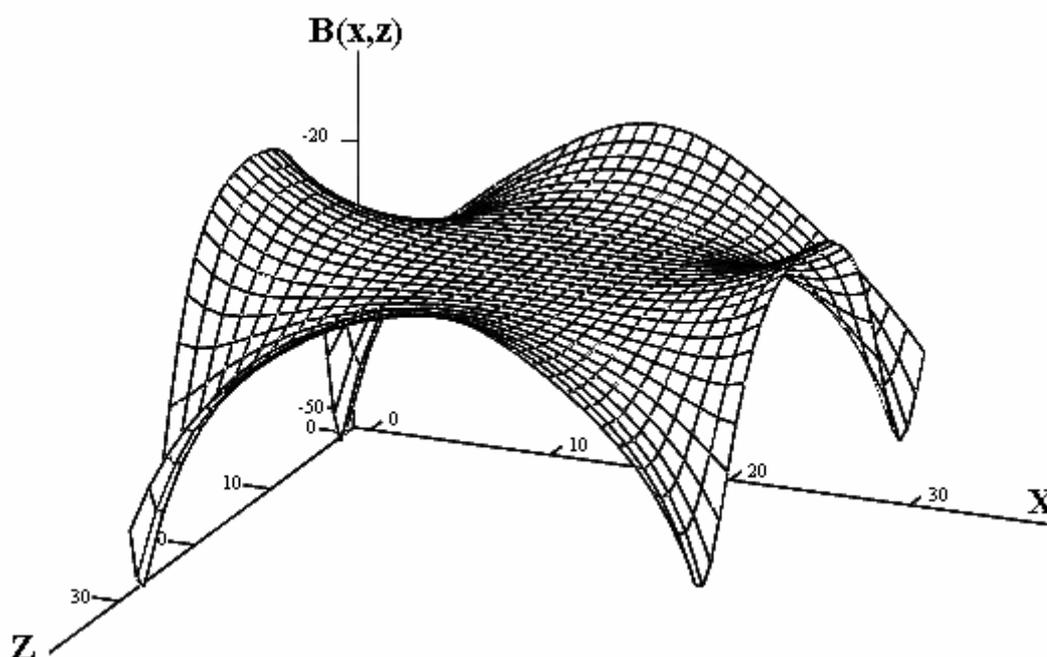


Рис. 25. Распределение магнитного поля относительно центра одной из ампул, при учете влияния диамагнитных свойств шести ближайших ампул

Сопоставление с изображением, в котором одна из центральных ампул была вынута, показало, что именно само высокооднородное магнитное поле испытывает искажение: если ампула вынимается, то исчезают и темные кольцевые полуокружности на изображениях соседних ампул. Было установлено, что при заполнении пространства между ампулами водой краевые эффекты (восьмиконечные звезды) исчезают.

Краевые эффекты, которые вызывают появление характерных шестиконечных звезд, можно описать с помощью набора

проводниковых рамок с током. При этом, рамки с током необходимо расположить так, чтобы описать скачек объёмной восприимчивости на границах ампул. Соответствующий расчет был выполнен при использовании тех же выражений, которые ранее были представлены для расчета расположения проводников градиентного модуля (рис. 13).

Вычисления дополнительных магнитных полей $V(x,y)$, обусловленных скачком диамагнитных свойств на границе ампулы, были выполнены с помощью программы, которая была составлена автором на языке Фортран. В программе были определены координаты проводников с током, которые следует учесть для описания наблюдаемых эффектов.

Знаки $V_j(x,y)$ вкладов в итоговое поле были определены в соответствии с правилом буравчика для каждого из проводника, используемого при суммировании вкладов.

Распределение магнитного поля $V(x,z)$ было вычислено для центральной области одной из ампул, окруженной шестью соседними ампулами. Для учета влияния соседних ампул было достаточно рассмотреть десять рамок с током, которыми мы описывали изменение диамагнетизма среды на границах ампул и воздушного пространства между ампулами.

Результат вычислений представлен в виде поверхности (Рис. 25), по которой не трудно заметить, что при избирательном частотном подавлении ЯМР сигнала в центре ампулы изображение на томограммы действительно будет иметь тень в виде восьмиконечной звезды.

С другой стороны, две верхние томограммы (рис. 24), которые были получены без использования избирательного частотного подавления, так же являются достаточно интересными. Первая томограмма накоплена при использовании импульсного градиента $dV/V = 10 \text{ мТ/м}$, а вторая при использовании импульсного градиента $dV/V = 2 \text{ мТ/м}$. Как видим, вторая томограмма имеет существенные искажения при передачи внешнего контура ампул. Очевидно, что это является следствием повышения величины индукции магнитного поля в воздушных промежутках между ампулами. Из сопоставления этих первых томограмм следует, что для более точной передачи анатомических структур требуется использование достаточно больших градиентов. А именно, если требуется точность передачи пространственных координат на уровне 1 %, то необходимо соответствующее превышение кодирующих градиентов dV/V над теми градиентами, которые возникают на границах.

Внешнее магнитное поле вызывает намагниченность вещества, которое связано с влиянием поля на электроны: $\delta V = \chi_v B_0$. Вещества с отрицательной магнитной восприимчивостью называют диамагнитными ($\chi_v < 0$), а с положительной – парамагнитными ($\chi_v > 0$). Если известна χ_v магнитная восприимчивость единицы объема, то индукция магнитного поля в этой среды определится выражением:

$$B = B_0 (1 + \chi_v)$$

В справочниках обычно приводят данные об удельной магнитной восприимчивости веществ. Для воды при нормальных внешних условиях $\chi_v(\text{H}_2\text{O}) = -0.72 \cdot 10^{-6}$. При исследовании фантомных устройств будут представлять интерес данные о магнитной восприимчивости воздушной среды, которую можно оценить по следующему соотношению:

$$\chi_v = [p(\text{N}_2) \chi(\text{N}_2) \rho(\text{N}_2) + p(\text{O}_2) \chi(\text{O}_2) \rho(\text{O}_2)]$$

где $p(\text{N}_2)$, $p(\text{O}_2)$ – содержание азота и кислорода в воздушной среде;

$\rho(\text{N}_2) = 1.25 \text{ кг/м}^3$, $\rho(\text{O}_2) = 1.43 \text{ кг/м}^3$ плотность азота и кислорода;
 $\chi(\text{N}_2) = -0.426 \cdot 10^{-9} \text{ м}^3/\text{кг}$, $\chi(\text{O}_2) = 106.0 \cdot 10^{-9} \text{ м}^3/\text{кг}$ – удельная магнитная восприимчивость азота и кислорода, обладающего парамагнитными свойствами. По представленному соотношению можно оценить, что магнитная восприимчивость единицы объема воздушной среды равна:

$$\chi_v(\text{воздух}) = 0.03 \cdot 10^{-6}.$$

Таким образом, индукция внешнего магнитного поля будет уменьшаться в воде из-за диамагнитных свойств молекул воды, и усиливаться в воздушной среде из-за парамагнетизма молекул кислорода:

$$\begin{aligned} B(\text{вода}) &= B_0(1 - 0.72 \cdot 10^{-6}) \\ B(\text{воздух}) &= B_0(1 + 0.03 \cdot 10^{-6}) \end{aligned}$$

При переходе через поверхность воды к воздушной среде магнитная восприимчивость будет изменяться на величину:

$$\Delta\chi_v = [B(\text{воздух}) - B(\text{вода})]/B_0 = 0.75 \cdot 10^{-6}$$

Соответственно, при этом переходе индукция магнитного поля испытывает изменение на величину $0.75 \cdot 10^{-6}$, что следует сопоставить с тем градиентом магнитного поля, который используют при регистрации томографического изображения.

Совершенно очевидно, что подобные краевые эффекты должны иметь место и на томограммах с анатомическими структурами. Так при изображениях головы также имеются внутренние полости (например, лобные пазухи, рис. 2). На границах таких полостей тоже имеется резкое краевое изменение объёмной магнитной восприимчивости.

Как известно, при регистрации томографического изображения используют принцип частотно-фазового кодирования. При этом кодируют пространство области исследования с помощью циклического включения импульсных градиентов магнитного поля.

Величина импульсных градиентов для разных вариантов режима накопления томограмм имеет величину от 1 мТ/м до 10 мТ/м. Лучшим отношением сигнал/шум обладают режимы накопления с низкими градиентами поля, поскольку при этом частотный диапазон усиления приемного устройства меньше и соответственно меньше электромагнитный шум.

Если потребовать, чтобы разрешение на томограмме было не менее 0.5 мм, то элементарные объемы томографического изображения должны иметь соизмеримый с этим линейный размер – 0.5 мм.

Если использован кодирующий градиент 1 мТ/м, то изменение индукции магнитного поля на линейном размере 0.3 мм для томографа с полем 1 Т составит величину:

$$\Delta B/B = (dB/dL \cdot L)/B = [(10^{-3} \text{ Т/м}) \cdot 5 \cdot 10^{-4} \text{ м}]/(1 \text{ Т}) = 0.5 \cdot 10^{-6}$$

Как видим, это отношение меньше, что относительно изменение индукции магнитного поля при переходе через поверхность воды к воздушной среде: $\Delta \chi_v = 0.75 \cdot 10^{-6}$.

Если исследуемым образцом является вода в единичном изолированном сосуде сферической или цилиндрической формы, то диамагнитные свойства воды не будут проявляться на томограмме. Однако если исследуется фантомное устройство, составленное из нескольких ампул, то взаимное влияние ампул будет проявляться из-за граничных искажений однородности магнитного поля.

Фактически оказывается, что вместо прикладываемого линейного градиента при сложном объекте исследования действует более сложное пространственное изменение магнитного поля. С одной стороны внутренней ампулы с водой кодирующий градиент может быть усилен из-за влияния соседней ампулы, тогда со второй противоположной стороны кодирующий градиент соответственно будет уменьшен.

При этом возникают погрешности передачи пространственных координат томографического сканирования. Вместо круглого сечения (24Б) от цилиндрического образца можно наблюдать приплюснутость круга с правого края и его вытянутость с противоположного левого края ампулы.

Современные томографы комплектуют сверхпроводящими магнитами, которые имеют теплое внутреннее отверстие порядка одного метра в диаметре. Сами размеры сверхпроводящих обмоток такого большого магнита обеспечивают в центре магнитной системы высокую однородность: $\Delta B/B = 10^{-9}$.

Поэтому может возникнуть предположение, что такая высокая однородность достаточна для получения спектров ЯМР высокого разрешения при исследовании биологических объектов. Однако это не оправдывается по той причине, что высокооднородное магнитное поле

испытывает дополнительное искажение из-за влияния поля на движение электронов в объектах исследования, т.е. из-за их диамагнитной или парамагнитной намагнитченности. Лишь в случае идеальной формы образца (шар, цилиндр) искажение магнитного поля будет отсутствовать. Очевидно, что реальные биологические объекты имеют форму, которая не соответствует идеальной форме.

17. Режим спектральных исследований

Первоначально явление ЯМР получило развитие как аналитический метод для исследований в области молекулярной физики и химии, поскольку плотность электронного облака является разной для химически не эквивалентных атомов.

Электронное окружение ядра в молекуле понижает внешнее поле B_0 на величину $\sigma_i B$, где σ_i - константа экранирования для данной группы химически эквивалентных ядер. Локальное поле на i -том ядре B_i оказывается меньше приложенного:

$$B_i = B_0(1 - \sigma_i), \quad (51)$$

и, соответственно, резонансная частота так же занижена:

$$\omega_i = 2\pi\nu_{oi} = \gamma_i B_i = \gamma B_0(1 - \sigma_i). \quad (52)$$

Смещение резонансной частоты ЯМР под влиянием электронного окружения называется химическим сдвигом (δ_i). Абсолютное значение смещения резонансной частоты зависит от величины поля B_0 , поэтому химический сдвиг измеряют в безразмерных миллионных долях (м.д.) относительно стандарта, химический сдвиг ядра которого принят равным нулю: $\delta_i = (\omega_i - \omega_{ст})/\omega_0$, где $\omega_0 = \gamma B_0$. В протонной МРС *in vivo* начало шкалы для химических сдвигов используют то же, что и в МРС *in vitro*, в качестве стандарта $\omega_{ст}$ принято использовать положение сигнала от двенадцати протонов молекул тетраметилсилана $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$.

Это соединение химически является достаточно инертным, молекула тетраметилсилана содержит 12 химически эквивалентных протонов с высоким электронным экранированием и малая добавка такого вещества к исследуемой смеси позволяет иметь в левой (высокопольной) части спектре *in vitro* узкий одиночный сигнал (опорный сигнал) начала шкалы химических сдвигов.

Магнитно-резонансный спектр представляет собой, как правило, ряд пиков в координатах химического сдвига. Площадь под пиками пропорциональна концентрации химически эквивалентных протонов,

входящих в состав тех или иных присутствующих в области исследования молекул.

Однако при хорошем приборном разрешении сигналы от многих химически эквивалентных протонов могут регистрироваться не в виде единичного пика, а расщепляться на ряд линий. Это явление, обусловленное спин-спиновым взаимодействием ядерных магнитных моментов. Оно возникает из-за влияния соседних ядерных спинов друг на друга через две (Н-С-D) или три (Н-С-С-Н) ковалентных связи.

Магнитное поле, наведенное одним ядерным магнитным моментом, изменяет магнитное поле вокруг второго ядерного магнитного момента, приводя к расщеплению его сигнала. Причем, такое расщепление наблюдается от взаимодействия химически не эквивалентных протонов или ядер разной природы.

Мерой спин-спинового взаимодействия служит константа спин-спинового взаимодействия J , которую выражают в единицах частоты и определяют по расстоянию между расщепленными линиями. В отличие от химического сдвига, константа J не зависит от величины внешнего магнитного поля.

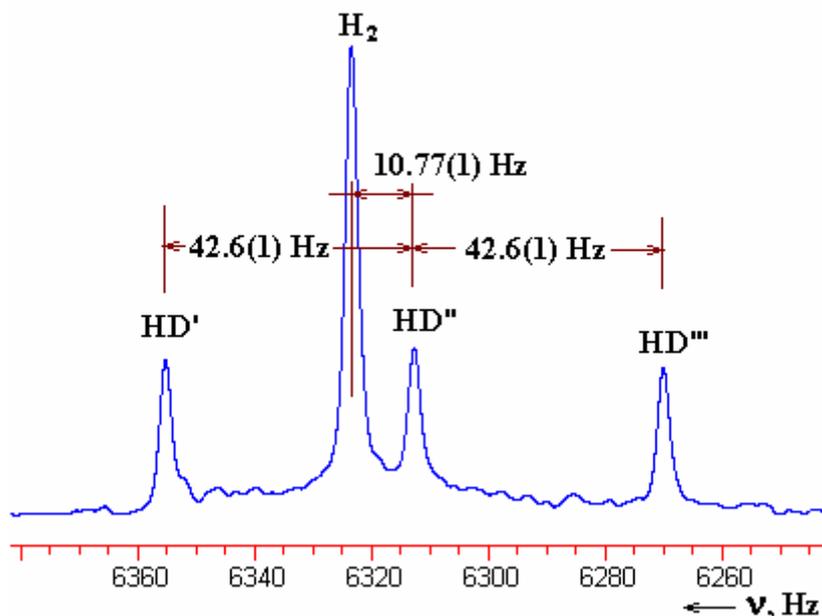


Рис. 26. Пример спектра, содержащего сигналы с расщеплением линий из-за спин-спинового взаимодействия

Таким образом, каждый сигнал в спектре ЯМР характеризуется двумя основными параметрами (величиной химического сдвига и интенсивностью), а также во многих случаях величиной константы спин-спинового взаимодействия.

Спектроскопия ядер ^1H имеет определенные особенности. Прежде всего, наблюдается сравнительно малая вариация электронного экранирования протонов разных химических соединений. Химические сдвиги протонов различных молекулярных соединений расположены в

диапазоне 10 м.д. Т.е. разброс частот протонного резонанса находится в диапазоне 10^{-5} . Такой узкий диапазон химического сдвига ядер ^1H (сравнить с 30 м.д. для ^{31}P и 200 м.д. для ^{19}F) требует создания магнитного поля особо высокой однородности для достижения приемлемой спектральной разрешающей способности.

Для примера на рис. 26 представлен спектр с сигналами, имеющими спин-спиновое расщепление. Спектр получен для смеси газообразного водорода H_2 и дейтероводорода HD в магнитном поле $B = 7 \text{ T}$.

У молекулы водорода два протона химически эквивалентны и спектр этих протонов имеет вид синглета. Протоны молекул HD имеют соседнее ядро дейтерия, которое обладает спином $I_d = 1$ и может иметь три ориентации в магнитном поле. Соответственно протонный спектр от молекул HD проявляется как триплет. Энергия взаимодействия спинов в молекуле HD равна $E(\text{HD}) = h \times (42.6 \text{ Hz})$

Для обеспечения погрешности регистрации разности экранирования протонов типичных молекулярных соединений на уровне 1% от диапазона 10 м.д. требуется однородность магнитного поля как минимум $\delta B/B < 10^{-7}$. Это достигается с помощью специальной конструкции магнитной системы, которая должна обеспечивать как минимизацию $\delta B/B$, так и высокое значение поля B . Кроме этого, ЯМР спектрометры высокого разрешения снабжены системой быстрого вращения образца для усреднения неоднородностей поля в плоскости вращения.

18. Примеры спектров *in vivo*

Как отмечалось, для ядер ^1H и ^{13}C МРС *in vivo* и *in vitro* для определения начала шкалы химических сдвигов используют тетраметилсилан (tetramethylsilane (TMS)), $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. При этом в частности, оказывается, что группа протонов, имеющая, например, химической сдвиг 1.00 ppm, показала бы пик ЯМР сигнала с частотой на 63 Hz сдвинутой относительно пика сигнала TMS, если спектр записывается при 63 MHz на спектрометре с полем 1.5 Тл, или 400 Hz относительно TMS на спектрометре с частотой резонанса 400 MHz.

На рис. 27 представлен фосфорный МР спектр, полученный от мягких тканей человеческой ноги. Сигналы в спектре приписаны неорганическому фосфату (Pi), фосфоркреатину (PCr), и α β γ фосфорнокислым группам аденозинтрифосфата (АТФ). Нуль в масштабе присвоен наиболее интенсивному сигналу фосфоркреатина, химические изменения представлены в миллионной доле (ppm)

В качестве примера здесь представлен спектр (рис. 27), полученный на резонансе ядер фосфора, накопленный от мягких тканей ноги пациента. На современных приборах такие спектры получают с помощью импульсной методики. При этом исходный числовой материал

первоначально накапливают во временной шкале, затем восстанавливают спектр Фурье преобразованием.

После преобразования Фурье получают два числовых вектора, представляющих действительную и мнимую части спектра. Причем, как правило, разделение на четную и нечетную функциональную зависимости в этих числовых векторах не является строгим и требуется дополнительная корректировка фазовых параметров. На примере (рис. 28) представлена такая корректировка фазовых параметров.

Для ^1H спектров большинства органических соединений химические изменения могут располагаться в диапазоне от 0 до 12 ppm. Спектр разделен на несколько общих областей (регионов), хотя имеется большое количество перекрытий.

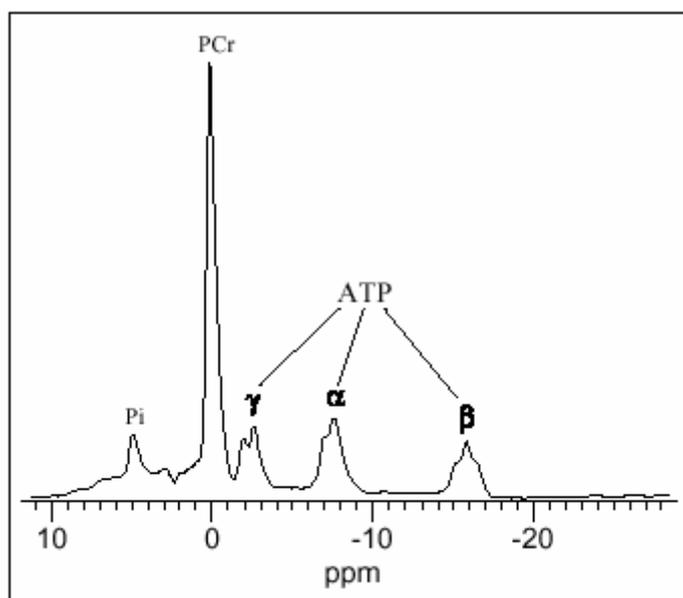


Рис. 27. Спектр магнитного резонанса ядер фосфора P-31 тканей ноги пациента

Характеристики химического сдвига атомов во многих молекулах и для ряда ядер были табулированы, а в ряде случаев рассчитаны. Некоторые эффекты будут вызывать увеличение сдвига спектральной линии относительно ее характерного положения. К этим эффектам можно отнести наличие локального pH используемого растворителя, в некоторых случаях температуру, а также парамагнитные и ферромагнитные включения.

Характерной особенностью многих ЯМР спектров является спин-спиновое расщепление, которое приводит к расщеплению отдельной спектральной линии на мультиплет в результате взаимодействия между

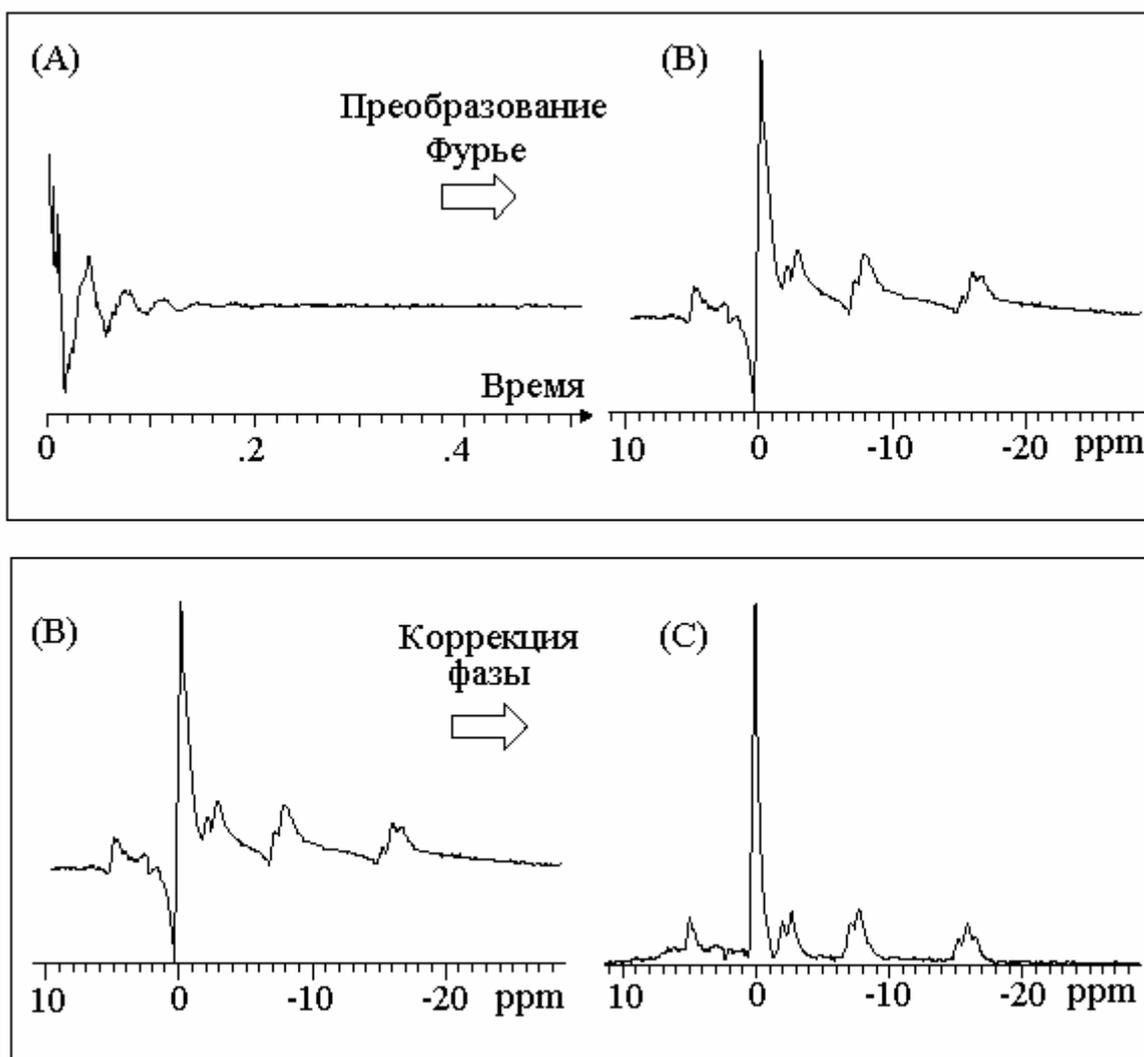
магнитным моментом данного ядра с соседним спином, также обладающим магнитным моментом.

Константа спин-спиновой связи J характеризует величину указанного расщепления. Спин-спиновое взаимодействие (или J -спаривание) не требует внешнего магнитного поля, поэтому этот эффект не зависит от приложенного внешнего поля. Постоянная связи J выражается в герцах. В представленном выше примере (рис. 26) энергия спин-спинового взаимодействия протона и дейтрона в молекулах HD равна $J(\text{HD}) = 42.6$ Hz.

Подобное расщепление спектральных линий часто оказывается удобным при анализе сложных спектров. Если обмен между атомами происходит быстро, то это может привести к невозможности наблюдать ожидаемое расщепление или к уширению мультиплета.

Расщепления линий можно избежать, применяя метод двойного облучения, при котором прикладывают дополнительное ВЧ поле с целью насыщения резонанса тех ядер, которые подвержены расщеплению; при этом мультиплет преобразуется в синглет.

Рис. 28. Последовательность получения МРС: (А) – вид накопленного исходного числового массива, (В) – спектр после Фурье преобразования без фазовой коррекции, (С) – спектр после фазовой коррекции



Этот метод иногда называют методом разрушения связи спинов, и может быть либо гомонуклеарным (в случае одинаковых ядер), либо гетеронуклеарным (для разных ядер).

Ширина резонансной линии синглета обратно пропорциональна времени релаксации T_2^* , а T_2^* - эффективное время релаксации, включающее в себя собственно время T_2 и дополнительное уширение сигнала, обусловленное неоднородностями магнитного поля.

Обычно эффекты неоднородности магнитного поля для небольших образцов удается свести к минимуму, если использовать вращение образца. Тогда в выражении для полосы частот основной вклад даст собственное время релаксации T_2 молекулы. В образцах большого размера, например при исследовании биологических тканей *in vivo*, доминирующим часто оказываются эффекты локальной магнитной восприимчивости. Это определяет важность учета геометрии расположения области исследования, связанной с локальной неоднородностью магнитного поля.

Для минимизации погрешностей в ЯМР спектроскопии желательно работать при максимальной напряженности поля B , чтобы увеличить отношение dB/B и, соответственно, разрешение по частоте различных спектральных линий dv/v , а также, чтобы увеличить отношение сигнал/шум. Хотя при работе с небольшими образцами это и целесообразно, однако для исследований *in vivo* локальные вариации магнитной восприимчивости могут препятствовать улучшению разрешения и с использованием сильных магнитных полей.

Из-за влияния неоднородности магнитного поля на ширину спектральных линий необходимо стремиться к максимально возможной ее однородности. Однородность поля B_0 обычно достигают путем подбора токов в ряде компенсирующих катушек с наложением на локальную область исследования слабых полей высоких порядков по B_0 , пропорциональных x , y , z . Эту настройку следует проводить перед каждым измерением в зависимости от локализации исследуемых областей и влияния формы объекта на распределение поля.

Настройка дополняет стандартный метод оптимизации поля при установке прибора, состоящий в монтаже статического железного компенсатора и, возможно, сверхпроводящей компенсирующей катушки. Необходимо уделять внимание симметрии образца, которая влияет на распределение поля и позволяет легко скорректировать любые его искажения. В магнитных системах для исследования всего тела сам объект исследований, конечно, велик, и поэтому его влияние на распределение поля весьма значительно.

Магнитная восприимчивость образца сильно влияет на спектр, а в некоторых случаях (когда биологические ткани с различным строением достаточно плотно прилегают друг к другу) могут быть значительные флуктуации локальной восприимчивости, которые практически

невозможно скомпенсировать и которые будут давать существенный вклад в уширение регистрируемых спектральных линий.

Эти эффекты особенно существенны в экспериментах с привитыми животным опухолями, поскольку форма опухолей весьма далека от цилиндрической симметрии и, кроме того, может иметь большие области некроза с вариациями диаманитных свойств.

19. Некоторые химические соединения, доступные при использовании протонной спектроскопии тканей головного мозга

Лишь некоторые из наиболее стабильных во времени метаболитов мозга способны проявляться в протонных МР спектрах, регистрируемых от живых тканей. Это обусловлено типичными для ЯМР интервалами импульсных последовательностей, характерных для современных томографов. Некоторые из предполагаемых биохимических функций этих молекул будут рассмотрены ниже. Отметим, однако, что истинное биохимическое значение этих молекул еще предстоит выяснить. Биохимическая значимость метаболитов не является предметом настоящего исследования. Тем не менее, краткое рассмотрение ряда метаболитов здесь необходимо, поскольку далее будет изложен метод определения их концентраций.

19.1. N-Ацетиласпартат (NAA)

N-Ацетиласпартат (NAA), как считают, является нейронным маркерным геном. ЯМР сигнал от NAA, как правило, наиболее интенсивен, он может также отражать вклады от других составов, содержащих остатки N-ацетила.

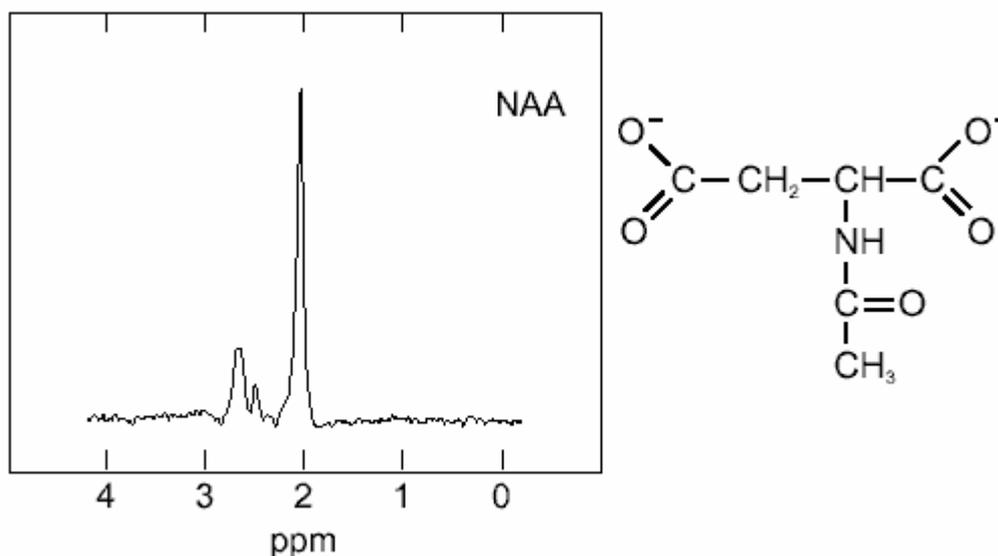


Рис 29. Спектр NAA и его химическая формула

Роль N-ацетиласпартата в метаболизме нервной ткани до сих пор окончательно не установлена. Предполагается, что в больших опухолях развивается недостаточность ферментной системы, участвующей в ацетилировании аспартата. При менингиоме в протонных спектрах выявлено значительное снижение уровня N-ацетиласпартата.

Оптимистично оцениваются возможности протонной МРС в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга: N-ацетиласпартат не обнаруживается в клетках злокачественных опухолей.

Однако в доброкачественных опухолях NAA содержится в количествах, сравнимых с содержанием в нормальных тканях. Так же выявлено, что глутамат и глутамин в опухолях больших размеров могут отсутствовать.

19.2. Креатин/фосфокреатин (Cr/PCr)

Содержится в нервной ткани не только в свободном виде, но и в виде богатого энергией нестойкого соединения – креатинфосфата. Отметим, что от этого соединения регистрируется два ЯМР сигнал (два синглета) от группы CH₃ и CH₂. Причем, если группа CH₃ имеет тот же химический сдвиг для PCr и Cr, то для группы CH₂ сигнала отличаются примерно на 0.02 ppm.

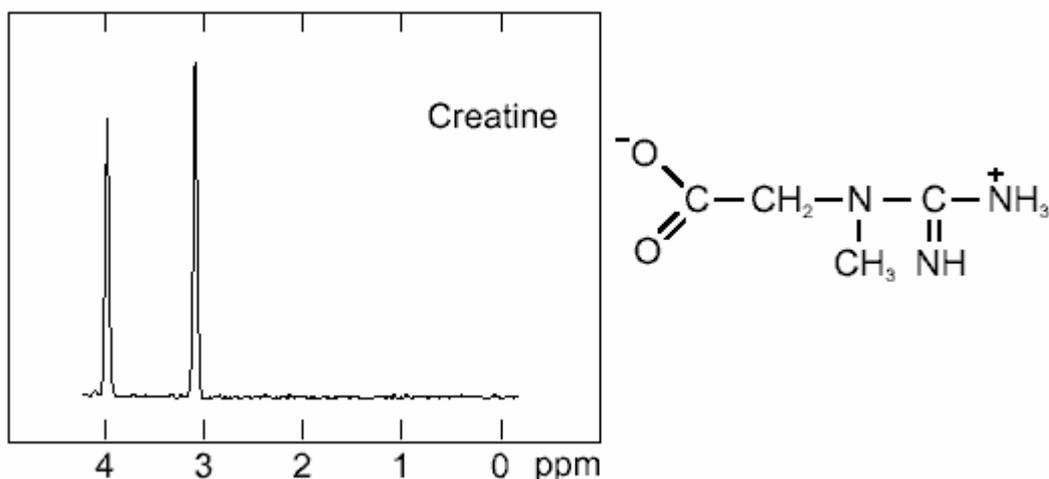


Рис 30. Спектр креатина Crе и его химическая формула

Интенсивность обновления богатых энергией фосфорных соединений в головном мозге очень велика. Поэтому содержание АТФ и креатинфосфата в мозговой ткани характеризуется значительным постоянством.

На обмене макроэргов сильно сказываются возбуждение и наркоз. В состоянии наркоза наблюдается угнетение дыхания; содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата повышено, а уровень неорганического фосфата снижен. Следовательно, сокращается потребление мозгом соединений богатых энергией. При раздражении интенсивность дыхания усиливается в 2 - 4 раза; уровень АТФ и креатинфосфата снижается, а количество неорганического фосфата увеличивается.

Распад аденозинтрифосфата (АТФ) с образованием аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата это основной источник энергии. Трансфорилирование АДФ с креатинфосфатом обеспечивает постоянный ресинтез АТФ.

В этом и заключается функция креатинфосфата, отметим, что при высоких полях (9 Тл и выше) на спектрах удается отличить креатин от креатинфосфата.

19.3. Холин (Cho)

Этот сигнал наиболее вероятно представляет общее количество запаса холина в мозге, включая ацетилхолин нейромедиатора, фосфохолин и, возможно, мембранный фосфатидил-холин.

По структуре холин представляет собой аминоэтиловый спирт, содержащий у атома азота три метильные группы и является структурным элементом сложных липидов. Холин, входящий в состав лецитина (фосфотидилхолина), имеет большое значение как витаминopodobное вещество, регулирующее жировой обмен. Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов - важнейшего строительного материала клеточных мембран.

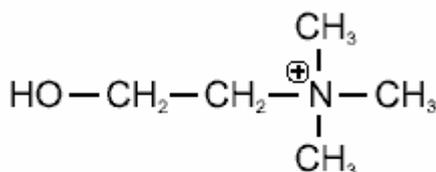
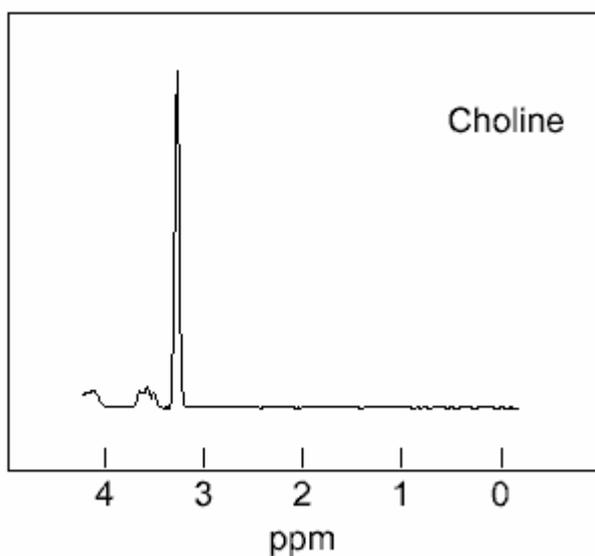


Рис 31. Спектр холина Cho и его химическая формула

Сложный эфир холина и уксусной кислоты – ацетилхолин играет основную роль в проведении нервных импульсов в качестве химического медиатора в синапсах парасимпатической нервной системы, а так же в соматических двигательных и преганглионарных симпатических волокнах. Образующийся из холина ацетилхолин практически полностью связывается с белками и в этом виде неактивен.

Этот процесс имеет очень большое физиологическое значение, так как предохраняет организм от накопления более или менее значительных количеств ацетилхолина и перехода его в кровь. Высвобождение ацетилхолина из его связи с белками в процессе передачи нервных импульсов происходит под влиянием увеличения концентрации ионов калия, обуславливающих диссоциацию соединения ацетилхолина с белками.

Освободившийся ацетилхолин после выполнения функции медиатора нервного возбуждения тотчас же распадается с разрывом эфирной связи на холин и ацетат. Сигнал холина на ЯМР спектре тканей мозга при 1.5 Тл соответствует всем холиносодержащим соединениям.

19.4. Мио-инозитол (mlns)

Может быть, является формой хранения гормонального дифосфата инозитола. Инозит представляет собой циклический шестиатомный спирт циклогексана следующего строения:

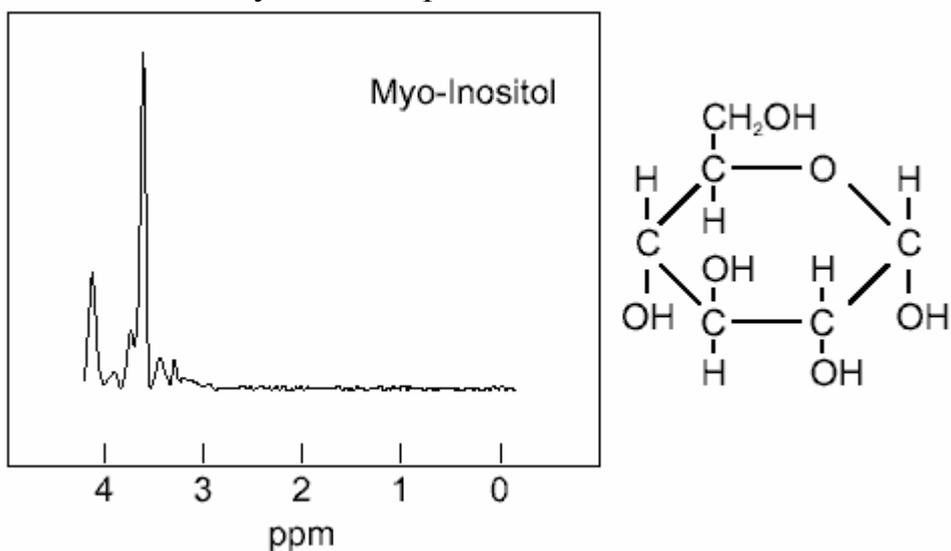


Рис. 32. Спектр от протонов мио-инозитола, присоединенного к фосфору

Физиологическая активность свободного инозита и его эфира фосфорной кислоты позволила отнести его к витаминам группы В.

Инозит обнаружен в кефалинах (фосфолипидах по своему строению подобных лецитину) мозга - фосфотидилинозиты, хотя значение его не выяснено. Биологическая роль инозита, вероятно всего, связана с обменом фосфолипидов.

Содержание фосфотидилинозитов, например, в сером и белом веществе головного мозга примерно одинаково и составляет около 0,15% их общей массы (липиды составляют около 50% сухой массы головного мозга.). Фосфотидилинозиты являются наиболее интенсивно обновляющимися фосфолипидами серого вещества мозга.

Сигнал инозита на ЯМР спектрограмме относится именно к фосфотидилинозитам. Уменьшения интенсивности этого пика следует, по-видимому, ожидать при заболеваниях нервной системы, связанных с недостатком фосфора.

Сравнивая содержания фосфолипидов в опухолях мозга и в нормальном мозге, многие исследователи показали, что опухоли содержат от 1/3 до 1/2 нормальной концентрации фосфолипидов.

Отмечено возрастание концентрации фосфоромиинозитола с возрастом обследованных здоровых добровольцев.

19.5. Глютамат (Glu)

Возбуждающий нейромедиатор. На трипептид глутатион приходится более 50% α-аминоазота головного мозга. Кроме необычного количества глутаминовой кислоты, в мозге содержится ряд свободных аминокислот, которые лишь в незначительных количествах обнаруживаются в других тканях. Это γ-аминомасляная кислота, ацетиласпарагиновая кислота и цистатионин.

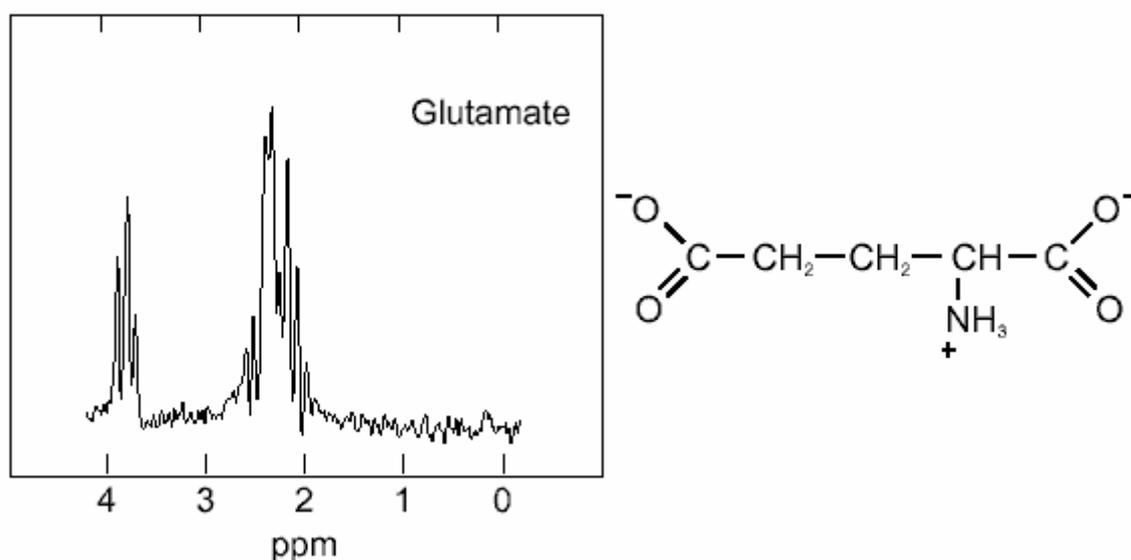


Рис 33. Спектр глутамата при полях 1.5 Тл

Глутаминовая система занимает ключевую позицию в обменных процессах мозга. Глутаминовая кислота участвует в белковом и углеводном обмене головного мозга, стимулирует окислительные процессы, играет важную роль в энергетическом обеспечении функций головного мозга.

Возбуждение нервной системы сопровождается повышением содержания аммиака в нервной ткани. Аммиак - очень ядовитое вещество, особенно для нервной системы. Глутаминовая кислота играет особую роль в устранении аммиака. Она способна связывать аммиак с образованием безвредного для нервной ткани глутамина. Амидный азот глутамина, поступая в печень, претерпевает ряд превращений в результате которых переходит в состав мочевины. Повышение содержания глутамина в крови отмечено у больных шизофренией.

Глутаминовая кислота способствует так же синтезу ацетилхолина и АТФ, способствует удержанию ионов калия во внутриклеточном пространстве, и, следовательно, содействует поляризации.

Глутаминовая кислота играет так же роль нейромедиатора, стимулирующего передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы.

19.6. Глютамин (Gln)

Глютамин это продукт реакции Glu с аммиаком. Это может быть важно для регулирования Glu и для детоксикации. ЯМР сигналы от Glu и Gln имеют при 1.5 Тл многокомпонентный состав спектра. Эти сигналы перекрываются в полях $B = 1.5 \text{ Т}$ и их трудно отделить, поэтому их часто обозначают Glx.

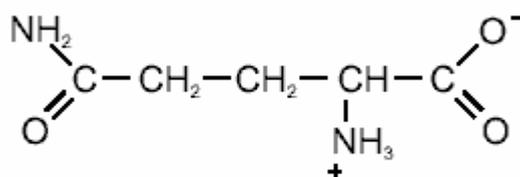
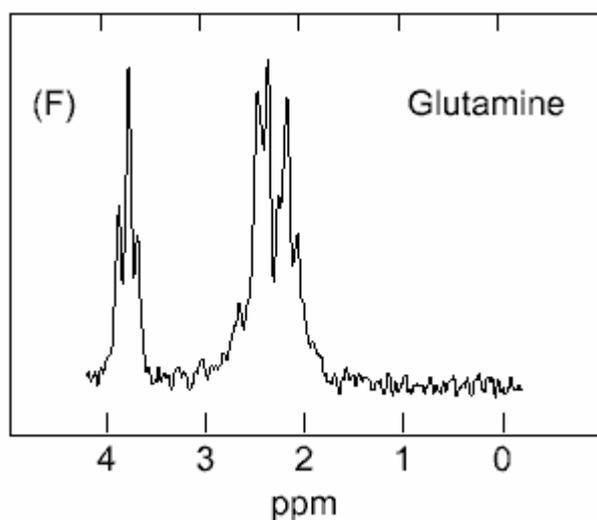


Рис 34. Спектр глутамина при полях 1.5 Тл

Наконец, глутаминовая кислота в нервной ткани может декарбоксилироваться с образованием γ -аминомасляной кислоты.

Было установлено, что γ -аминомасляная кислота является важным нейромедиатором, выполняющим тормозные функции. Больше всего γ -аминомасляной кислоты обнаружено в сером веществе коры головного мозга, в то время как белое вещество мозга и нервная периферическая система ее почти не содержат.

Количество γ -аминомасляной кислоты в головном мозге во много раз выше, чем в других нейромедиаторах. Так, в гипоталамусе суммарное содержание ацетилхолина, норадреналина, дофамина и серотонина не превышает 10 мкг/г., в то время как γ -аминомасляной кислоты в этом отделе мозга более 600 мкг/г.

На рис.33 и рис. 34 представлены спектры, которые получены в поле 1.5 Тл. К сожалению, эти спектры достаточно сложны, содержат много отдельных сигналов из-за близости химического сдвига и энергии спин-спинового взаимодействия.

Однако при использовании более высоких полей, от $B = 4$ Тл и выше, ЯМР спектр от глутамина и глутамата упрощается и оказывается удобным для спектрального анализа.

19.7. Глюкоза как источник энергии

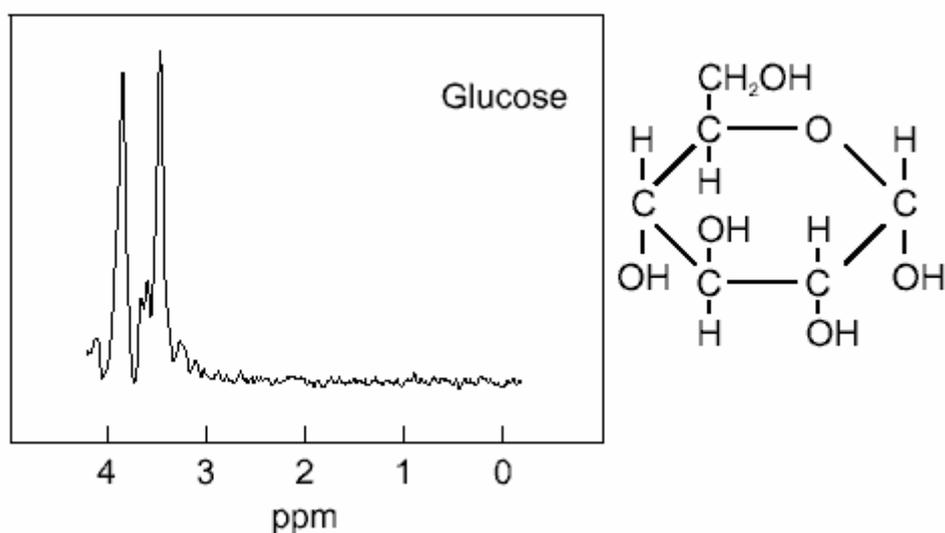


Рис. 35. Глюкоза

Молекулярное соединение – глюкоза также доступна при ЯМР спектральных исследованиях *in vivo*. Это хорошо известное питательное вещество, которое способно достаточно быстро проникать через гематоэнцефалический барьер в ткани головного мозга. Известно, что это свойство широко используется при многих исследованиях, например, в позитрон-эмиссионной томографии, где молекулы глюкозы метят короткоживущими протоно-избыточными изотопами.

Следует отметить, что основные ЯМР сигналы этого соединения расположены сравнительно близко к очень большому по интенсивности сигналу от протонов воды. Следовательно, для надежного определения концентрации этого соединения желательно использовать магнитное поле не 1.5 Тл, а более высокие поля.

19.8. Лактат

Молочная кислота (лактат) является конечным продуктом анаэробного гликолиза. Мозговая ткань способна к довольно интенсивному анаэробному гликолизу.

Однако, значение этого явления пока недостаточно ясно, ибо гликолиз, как источник энергии, ни в коей мере не может сравниться с тканевым дыханием в головном мозге.

Повышение концентрации молочной кислоты наблюдается в ЯМР спектрах при гипоксии и ишемии. Однако, при возобновлении запасов кислорода молочная кислота окисляется в пировиноградную кислоту.

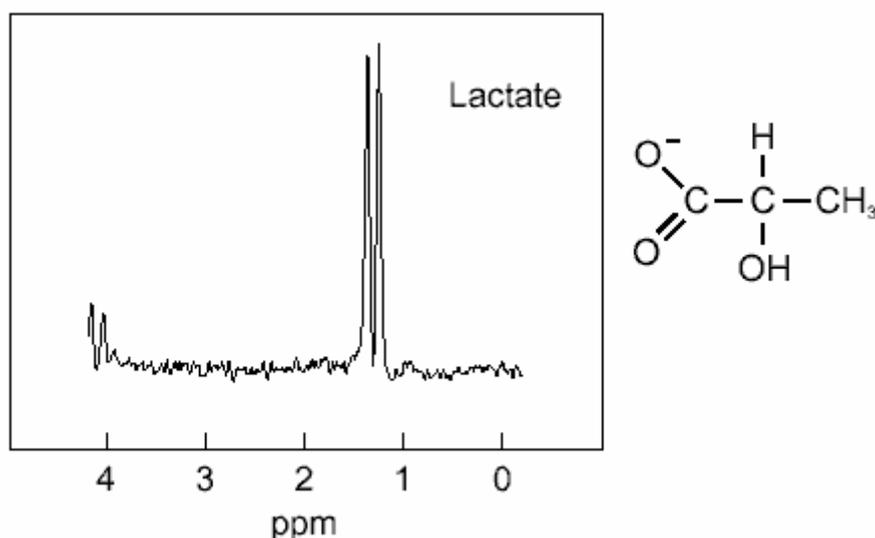


Рис 36. Лактат.

Опухолевые ткани отличаются очень высокой интенсивностью гликолиза даже в аэробных условиях. Следовательно, содержание лактата в опухолях должно быть повышено.

В этом смысле МРС может стать очень чувствительным методом определения внутриклеточного уровня рН, знание которого так необходимо для терапии опухолей (например, использования кратковременной гипергликемии как адъюванта лучевой терапии или гипертермии).

Из приведенных выше данных ясно, что роль химических соединений, доступных протонной МРС, в функционировании головного мозга во многом остается неизвестным. Возможно, что применение МРС в исследованиях головного мозга позволит раскрыть некоторые ключевые биохимические механизмы его работы.

20. Пространственная локализация ЯМР спектральных исследований

Локализация требуется для того, чтобы быть уверенным в том, что сигналы исходят из исследуемого органа или тех его участков, где метаболизм отражает их функции или меняется под влиянием отдельных факторов. Особенно это касается исследований патологических образований, для которых необходимо проводить измерения именно патологического участка, а не тканей в норме, окружающих его. Проблемы измерений усугубляются в случае, когда измерения проводятся не на мышцах, а на других биологических тканях, таких, как опухоли, которые могут давать сигнал с амплитудой, много меньшей амплитуды сигнала от мышцы. Даже небольшая группа мышц, вблизи опухоли, может вносить существенные искажения в спектры сигналов от опухоли.

Было бы желательно в идеальном случае по протонному изображению идентифицировать участок биологической ткани с произвольной конфигурацией, а затем уже получить спектр от строго ограниченного объема, не вносящего искажений в сигнал.

На практике, в частности при спектроскопии ядер фосфора, ни один из существующих методов не отвечает предъявляемым к нему требованиям. При измерениях опухолей их интерпретация еще более усложняется из-за гетерогенности биологической ткани, поскольку опухоли состоят из клеток различных типов, находящихся на различных стадиях своего развития и имеющих разную степень их снабжения кислородом.

Важным преимуществом методов локализации является возможность одновременной регистрации сигналов с более чем одного участка биологической ткани, что ценно как в тех случаях, когда необходимо иметь эталонный спектр, так и в тех случаях, когда интерес представляют изменения в каком-либо органе или биологической ткани.

Методы ЯМР локализации можно разбить на две группы, первая из которых основана на изменении поля B_1 , а вторая – на изменении поля B_0 . Кроме того, существуют методы, являющиеся комбинацией двух вышеперечисленных. Наиболее простым для локализации некоторых приповерхностных биологических тканей является применение поверхностной катушки. Поверхностная катушка в простейшей своей форме представляет собой один или несколько витков провода и предназначена для регистрации сигнала лишь из области образца, прилегающей к виткам катушки.

В методе протонной визуализации поверхностные катушки обычно используются только в режиме приема, поэтому их электрически развязывают от передающих катушек диодными парами во избежание наведения больших токов в приемной катушке, нагрева биологической тканей за счет локального поглощения ВЧ сигнала, а также во избежание повреждения электронного тракта приемника.

В задачах спектроскопии поверхностные катушки также можно использовать лишь в режиме приема либо из-за того, что большая катушка должна использоваться для получения однородного поля возбуждения B_1 . Приемная поверхностная катушка окружается большей передающей поверхностной катушкой, чтобы обеспечить более равномерное распределение поля возбуждения B_1 в исследуемой области.

Однако более высокая степень пространственной локализации достигается, если поверхностную катушку использовать в качестве как передающей, так и приемной, что в ЯМР спектроскопии является общепринятым режимом работы. В тех случаях, когда это допустимо, катушку конструируют таким образом, чтобы система одновременно могла бы работать на резонансных частотах различных ядер.

Изображение распределения ядер водорода было получено, с помощью модифицированного метода «быстрой» визуализации, в котором использовался неселективный импульс и таким образом получалось проекционное изображение. Хотя последний метод и является простым методом локализации, однако отметим, что высокая степень неоднородности поля B_1 , приводит к сложному чашеобразному изображению области, возбуждаемой импульсами с переменной фазой. Отсюда следует, что если период повторения последовательности не более чем в 5 раз превышает наибольшее из времен T_1 для исследуемых метаболитов, то спектры некоторых метаболитов частично подавляются (изменяется интенсивность спектральных линий по сравнению с интенсивностями, регистрируемыми при меньших временах T_1).

Степень указанного подавления зависит от положения образца в пространстве и локального значения фазы, создаваемого полем B_1 , и общий спектр будет результатом интегрирования по степени подавления и локальной концентрации метаболитов в каждой точке. Поскольку для метаболитов характерен широкий диапазон времен релаксации T_1 , это, очевидно, является важным при интерпретации спектров, получаемых в системе с поверхностной катушкой.

Чувствительность поверхностной катушки в режиме приема сигналов также быстро падает с расстоянием. Поэтому получаемый с помощью поверхностной катушки спектр сильно зависит от пространственных вариаций чувствительности катушки, умноженной на уровень возбуждения на различных глубинах.

Спектроскопия во вращающейся системе координат впервые была применена в Оксфорде для решения ряда клинических задач. В этом методе регистрируют ряд сигналов ССИ, полученных при возбуждении образца импульсами с различными длительностями (или амплитудами), что приводит к изменению локальных фаз сигналов, приложенных в данной точке образца. Полученные данные можно подвергнуть Фурье-преобразованию; при этом образуется набор спектров из области с постоянным полем B_1 .

Этот метод дает искривленные области сложной формы, однако с помощью передающей катушки больших размеров и небольшой приемной катушки эти области можно сделать приблизительно плоскими и параллельными плоскости катушки.

Если требуемые изменения фазы импульсов достигаются за счет изменения их длительности, то это может оказывать влияние на ширину полосы частот возбуждаемых сигналов и приводить к искажениям на краях получаемого спектра.

Однако метод позволяет регистрировать сигналы от нескольких плоскостей одновременно. Хоулт предложил метод селективного возбуждения во вращающейся системе координат (RFSE — аббревиатура английских слов: rotating frame selective excitation), в котором применяется специально сконструированная катушка, создающая градиент поля B_1 , который является аналогом линейного градиента поля B_0 , используемого обычно в лабораторной системе координат. Поле B_1 , модулируется по фазе, чтобы создать эффективное поле B_2 , прецессирующее относительно B_1 во вращающейся системе координат.

Большая группа методов основана на изменении поля B_0 добавлением градиентов. Набор нелинейных градиентов статического магнитного поля определяет конфигурацию поля B_0 , ограничивая его определенным объемом. При этом регистрируемый спектр является суммой хорошо разрешаемых спектров весьма однородных участков образца и весьма размытых спектров от неоднородных областей в остальной части образца. Эту широкую компоненту можно исключить из

результатирующего спектра с помощью свертки и дифференцирования. Несмотря на успешное применение этого метода, последний не лишен и ограничений, связанных с ограниченностью области пространственных смещений чувствительных участков и невозможностью измерения на краях исследуемой области.

В ряде методов локализации используются операции селективного возбуждения или селективного подавления, в которых выделение возбуждаемого участка или участка подавления осуществляется посредством приложения импульса селективного возбуждения при наличии градиентного поля аналогично тому, как это делается при селективном возбуждении в методах визуализации.

В ЯМР спектроскопии с высоким разрешением по глубине метод DRESS — (depth-resolved surface-coil spectroscopy) селективное возбуждение производится с помощью поверхностной катушки при наличии градиента, ориентированного вдоль оси катушки. Таким образом, если сечение возбуждается в плоскости, параллельной плоскости катушки, то форма сечения будет зависеть от прикладываемой к катушке мощности и от размеров катушки. В данном случае, несмотря на хорошую степень выделения исследуемой плоскости, поперечное распределение возбуждения происходит не вполне четко, поэтому будет существовать определенный разброс фазы прикладываемого импульса и чувствительности в данной области.

Поскольку регистрация спектра производится почти сразу после подачи селективного импульса возбуждения, в этом методе могут возникать вихревые токи. Для уменьшения влияния вихревых токов сигнал регистрируют с некоторой задержкой, а затем умножают на некоторую функцию параметра T_2 .

Рассмотренный метод был обобщен для регистрации перемежающихся сечений. Метод называется SLIT - DRESS (SLIT — аббревиатура английских слов slice-interleaved) и обеспечивает выделение многих сечений в течение периода повторения последовательности импульсов. Как и другие методы селективного возбуждения, данный метод также страдает от расположения артефактов, обусловленных химическим сдвигом, в спектре различных метаболитов, причем величина этого артефакта зависит от амплитуды приложенного градиента и различий в резонансной частоте для исследуемых метаболитов.

Метод спектроскопии с быстро вращающимся градиентом поля FROGS (fast-rotating-gradient spectroscopy) был предложен для подавления нежелательных сигналов, особенно исходящих от приповерхностных областей вблизи поверхностной катушки. В этом методе несколько селективных ВЧ импульсов прикладывают при наличии x -или y -градиентов поля с целью насыщения намагниченности в выбранном сечении. Из-за неоднородности B_1 для достижения

необходимой степени насыщения следует периодически повторять ряд импульсов.

В используемой последовательности прикладывают различные сдвинутые на π и 2π импульсы, за которыми затем накладываются подавляющий градиент. После достижения насыщения и по прошествии регулируемого времени задержки, необходимых для минимизации возникающих вихревых токов, подается стандартный неселективный импульс, после которого, как и в обычных спектроскопических последовательностях, происходит непосредственная регистрация сигналов. Метод оказался оптимальным при использовании небольших поверхностных катушек в условиях клиники, однако в дальнейшем он был модифицирован для работы при любом угле, независимо от ориентации катушки. Вначале этот метод в большинстве случаев использовался для исследования больших опухолей, окруженных слоями мышц, сигнал от которых можно было подавить.

Для повышения возможностей данного метода он был дополнительно модифицирован таким образом, чтобы можно было подавлять сигналы, исходящие от некоторых сечений с различной ориентацией в течение той же самой последовательности импульсов, которая использовалась и для получения распределения ядер. Данный метод оказался менее чувствительным к действию вихревых токов, нежели метод DRESS, поскольку импульс, порождающий сигнал, является неселективным. Степень достигаемого при этом подавления зависит от времени задержки считывающего импульса, поскольку требуется время для релаксации T_1 .

В этом случае насыщаемая область будет снова подвержена действию химического сдвига. Можно показать, что при соответствующем выборе огибающей ВЧ импульса, можно с помощью одного и того же импульса произвести насыщение двух параллельных участков образца. Если применить этот метод для двух различно ориентированных сечений, то можно выделить и область в виде стержня прямоугольного сечения.

Используют также метод объемно-селективного возбуждения VSE — (volume-selective excitation) использует комбинацию сдвинутого на 45° селективного и сдвинутого на 90° неселективного импульсов, прикладываемых вдоль каждой из осей в декартовой системе координат с целью возбуждения исследуемого объема. Было показано, что метод позволяет работать в магнитных системах с небольшим зазором, однако из-за технических трудностей пока трудно осуществить его применение в клинических условиях.

Другой метод регистрации состоит в создании магнитного поля путем приложения серии селективных, сдвинутых на 180° импульсов непосредственно перед измерениями сигнала и импульса считывания. Метод получил название "метода прижизненной ЯМР спектроскопии по селективному изображению ISIS (image-selected in vivo spectroscopy)".

Набор спектров получают до, и после регистрации одного или нескольких селективных импульсов инверсии, прикладываемых в различных ортогональных направлениях перед импульсом считывания.

Если полученные спектры просуммировать соответствующим образом, сигналы, приходящие из областей вне точек пересечения трех ортогональных селективных сечений, взаимно уничтожаются и остается лишь сигнал от центральных элементов объема. При этом потери в отношении сигнал/шум отсутствуют, поскольку сигналы от центральных элементов объема вносят свой вклад в каждый спектр. Если использовать селективный импульс в форме гиперболического секанса, с помощью которого всегда получают инверсию при условии, что запасаемая энергия превышает некий порог, то метод будет работать и с катушками, создающими неоднородное поле возбуждения.

В обоих из рассмотренных выше методов селективное возбуждение может приводить к увеличению артефактов, обусловленных химическим сдвигом. Если для уменьшения артефактов химического сдвига увеличивают градиенты, то необходимо использовать более короткие ВЧ импульсы, чтобы увеличить ширину полосы частот, и поэтому для возбуждения того же объема ВЧ импульсы должны иметь большие амплитуды. Это может вызвать определенные трудности в обеспечении достаточной мощности ВЧ импульсов. С небольшими изменениями метод ISIS можно использовать и для одновременного селективного выделения нескольких объемов. Поскольку намагниченность образца создается перед подачей импульса выборки и считывания, мы не имеем зависимости от параметра T_2 и последовательность импульсов становится относительно устойчивой к действию вихревых токов.

Долее был предложен ряд методов локализации единственного элемента объема, в том числе методы SPARS и STEVE. Локализации с помощью метода SPARS присущи плохие характеристики в области вне оси системы, что обусловлено различными неселективными свойствами спинов. Получаемые результаты оказываются взвешенными по параметру T_2 .

Метод STEVE использует стимулированные эхо, поэтому полученные результаты надо корректировать как по T_1 , так по T_2 . Боттомли и др. предложили другой подход к проблеме пространственно селективного возбуждения. В этом случае прикладывается двумерный селективный ЯМР импульс при наличии двух ортогональных, зависящих от времени градиентов магнитного поля.

21. Импульсная последовательность STEAM и PRESS

Наиболее распространенная и часто используемая в МРС последовательность импульсов это STEAM и PRESS. Диаграммы для этих последовательностей представлены на Рис 38, 39. Подобно большинству последовательностей выбор сечения здесь выполнен

частотно – селективным РЧ импульсом. Чтобы выбрать область спектрального интереса в пределах некоторого объема, эти последовательности возбуждают последовательно три перпендикулярных сечения и регистрируют сигнал только от объема, сформированного пересечением из этих трех сечений. Рис 37 - схематическая диаграмма процесса возбуждения этого объема.

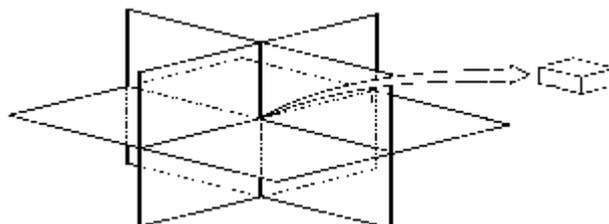


Рис. 37. Три слоя последовательно возбуждаются тремя импульсами, чтобы далее зарегистрировать сигналы от требуемого объема, находящегося на пересечении трех слоёв

И STEAM, и PRESS используют три импульса РЧ, чтобы выбрать объем возбуждения. Импульсы градиента с дефазированием нежелательных сигналов, произведенных от различных подкомбинаций одного или двух импульсных возбуждений. Эти две последовательности отличаются тем, что STEAM использует три РЧ импульса с 90 градусов, чтобы произвести вынужденное эхо, в то время как PRESS использует импульс с 90 градусов, сопровождаемый двумя импульсами со 180 градусов, чтобы произвести спиновое эхо.

Различия в схемах возбуждения приводят к различиям в чувствительности последовательности к релаксации T_2 , как показано заштрихованными площадями на Рис. 28.

STEAM последовательность менее чувствительна к T_2 . Метод PRESS дает хорошую локализацию, но также требует взвешивания по параметру T_2 .

Эффекты релаксации, начиная с некоторой T_2 релаксации, смешиваются по времени (TM) между вторым и третьим импульсом РЧ. PRESS чувствителен к T_2 релаксации в течение возбуждения. Таким образом, наиболее короткое время TE может быть достигнуто в последовательности STEAM. Исходя из чувствительности к T_2 , кажется что STEAM более привилегированный метод. Однако, при большем TE PRESS в два раза чувствительнее, чем STEAM. Таким образом, можно использовать оба метода для разных целей.

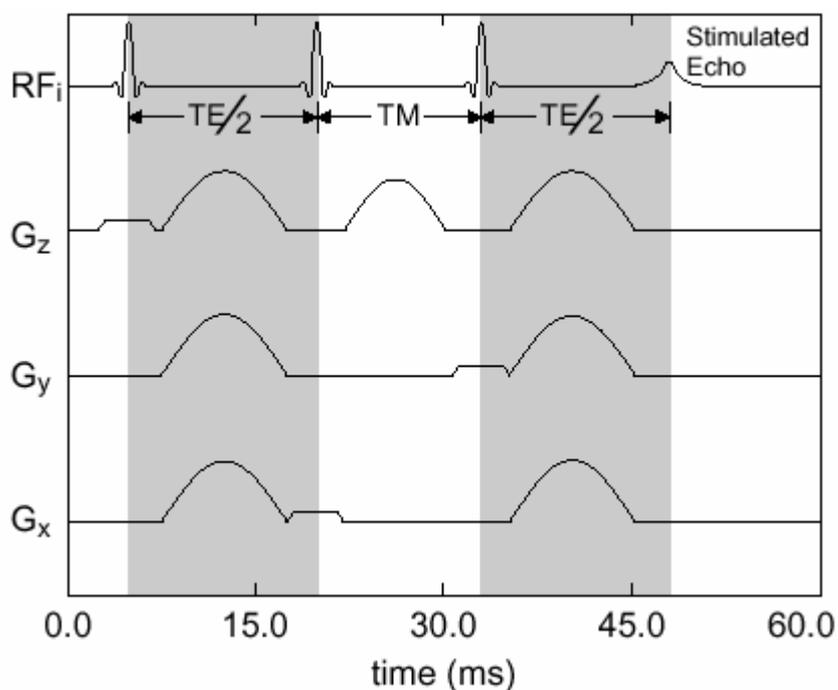


Рис. 38. Основы STEAM последовательности импульсов

В наших экспериментах на тканях головного мозга мы использовали метод STEAM (рис. 39), поскольку в этом случае используемый нами прибор (Magnetom Vision) позволяет выставить минимальное время $TE = 10$ мс. За этот достаточно небольшой интервал времени имеется возможность зарегистрировать ряд молекулярных соединений, которые имеют ограниченное время жизни из-за их участия в процессах биохимического обеспечения функционирования живой ткани.

Показаны три РЧ импульса возбуждения с поворотами вектора на 90 градусов и соответствующие им по времени градиенты для выделения трех слоев.

Концентрация воды в ткани человеческого тела намного превышает содержание протонов в интересующих нас метаболитах. Так как пиковые интенсивности МР в спектрах связаны с концентрацией, водный пик полностью доминирует над протонным спектром, если водное подавление не используется.

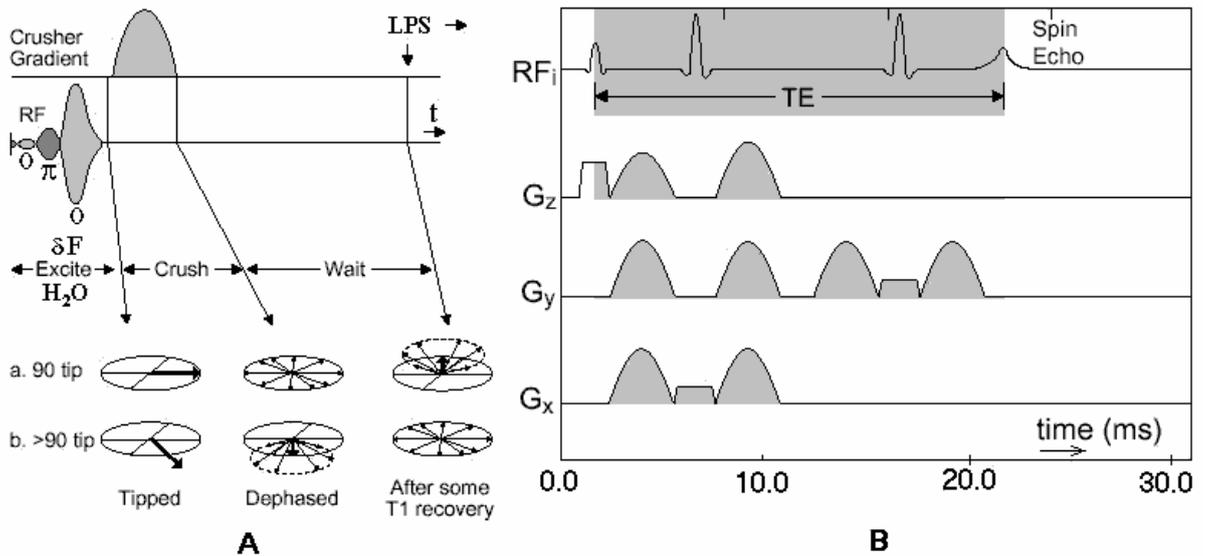


Рис. 39. Последовательность импульсов для подавления интенсивности сигнала воды (A) и возбуждения локального протонного спектра (B – LPS)

На рис. 38 показаны три импульса возбуждения РЧ, из которых первый 90 а два вторых 180 градусных импульсов. Трем ВЧ импульсам также по времени соответствуют градиенты для выделения трех взаимно перпендикулярных плоскостей.

Для подавления сигнала от протонов воды использует импульсы РЧ, которые предназначены, чтобы возбудить только 50 Нз диапазон частот, сосредоточенный на и в непосредственной близости водной пиковой частоты. РЧ импульс поворачивает вектор протонной намагниченности от протонов воды в поперечную плоскость, на которой впоследствии действует дефазирующий градиент.

После действия такого градиента уже нет основной части исходного вектора намагниченности от протонов воды, и водный сигнал оказывается существенно подавленным. Однако, некоторая T1 релаксация происходит между концом импульсной и градиентной последовательности и начала последовательности получения данных.

Это означает, что некоторая величина вектора намагниченности от протонов воды будет восстановлено, и эффективность водного подавления будет частично снижена.

Чтобы компенсировать влияние релаксационного восстановления водного намагничивания - изначальный поворот делают немного больше, чем на 90 градусов так, чтобы не имелось никакой результирующей намагниченности от воды во времени, тогда последовательность возбуждения начата. Практически, после трех наборов импульсов РЧ и градиентов получается достаточно

эффективное подавление с компенсацией восстановления воды по механизму T1.

Кроме этого, разрабатываются и автоматизированные схемы подавления воды, что даёт достаточно хороший результат. В этом случае, регистрируются и анализируются промежуточные спектры от остаточной намагниченности протонов воды.

От таких спектров размер остаточного водного сигнала измеряется и используется, чтобы вычислить угол поворота для третьего импульса. Тогда процесс повторяется с шагом в один градус, сосредоточенным относительно определенного угла для заключительной оптимизации подавления.

Представлена одна пара импульсов (рис. 39): радиочастотного RF и градиентного (crusher gradient). Стрелки указывают поведение вектора намагничивания: радиочастотный импульс возбуждения имеет сравнительно большую ширину и обеспечивает избирательное частотное воздействие на вектор намагниченность именно протонов воды, градиентный импульс обеспечивает разфазировку составляющих вектора для минимизации его влияния.

Импульс намагничивания поворачивается приблизительно на 90-градусов импульсом RF. Если первоначальный угол поворота 90, то некоторая результирующая намагниченность успевает восстановиться к концу последовательности (где необходимо обеспечить минимальный сигнал от протонов воды), как показано маленькой вертикальной стрелкой. Если первоначальный угол поворота подобрать немного больше, чем 90-градусов, то можно добиться (рис. 39), что результирующая намагниченность от протонов воды к моменту регистрации метаболитов будет минимизирована.

22. Протонная спектроскопия предстательной железы

Спектральные исследования предстательной железы были выполнены по инициативе с участием автора с помощью МР томографа Magnetom Vision (Siemens) в магнитном поле 1.5 Т. Томограф установлен в Институте Рентгенологии (ЦНИРРИ, СПб, пос. Песочный). ЯМР сигналы регистрировались с помощью радиочастотной катушки типа Гемгольца, составленной из двух индуктивностей.

Причем, одна из индуктивностей располагались снизу тела пациента, а вторая сверху над предстательной железой. Была использована стандартная программа накопления спектров *in vivo* с подавлением сигнала от протонов воды. Область для исследования в пределах предстательной железы выделялась с помощью импульсной последовательности PRESS, в которой были использованы три импульса радиочастотного возбуждения (с поворотом вектора намагниченности на 90, 180, 180 градусов), совмещенных по времени с подачей трех градиентов G_x , G_y , G_z для выделения трех взаимно перпендикулярных

плоскостей. Были применены следующие параметры: интервал возбуждения – регистрация TE = 20 ms; повторение импульсов возбуждения TR = 1.5 s; время накопления спектра TA = 8 min.

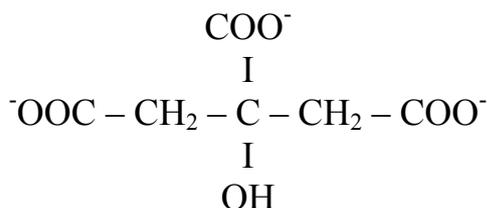
У здоровых волонтеров в тканях предстательной железы были зарегистрированы следующие три группы сигналов:

1. сигналы с химическим сдвигом от $\sigma = 0.95$ до $\sigma = 1.4$ ppm от метиленовых групп протонов, находящихся, как правило, в цепях ...-CH₂-CH₂-CH₂-... ряда липидных соединений;

2. сигналы в виде полосы от протонов спермина с химическим сдвигом порядка $\sigma = 1.6$ ppm, интенсивность этих сигналов была примерно вдвое ниже интенсивности сигналов от липидных цепей;

3. сигналы от протонов лимонной кислоты (цитратов) с химическим сдвигом порядка $\sigma = 2.65$ ppm. Причем, последний сигнал по интенсивности был равен или превышал интенсивность сигналов от липидных соединений.

Отметим, что сигналы от протонов липидных соединений, находящихся в цепях ...-CH₂-CH₂-CH₂-... жирных кислот природных глицеридных масел, хорошо известны в ЯМР спектроскопии *in vivo* и обычно регистрируется с химическим сдвигом примерно $\sigma = 1.25$ ppm. Положение четырех протонов в молекулах лимонной кислоты:



является симметричным и присутствие ее в предстательной железе подтверждается характерным одиночным сигналом ($\sigma = 2.65$ ppm).

В дополнительном контрольном эксперименте в центре магнита томографа был установлен лимон. Его спектральное исследование показало, что ЯМР сигнал с химическим сдвигом $\sigma = 2.65$ ppm действительно является наиболее интенсивным сигналом для лимона.

Благоприятным обстоятельством для диагностики является существенное отличие частот резонанса протонов лимонной кислоты и протонов липидных соединений. В магнитном поле 1.5 Т обеспечивает хорошее спектральное разрешение сигналов этих молекул.

Далее были обследованы больные с диагнозом «рак предстательной железы». В этом случае сигнал от лимонной кислоты ($\sigma = 2.65$ ppm) отсутствовал, протонный спектр содержал лишь сигналы от метиленовых протонов, характерных для некоторых липидных соединений с химическим сдвигом порядка $\sigma = 1.4$ ppm.

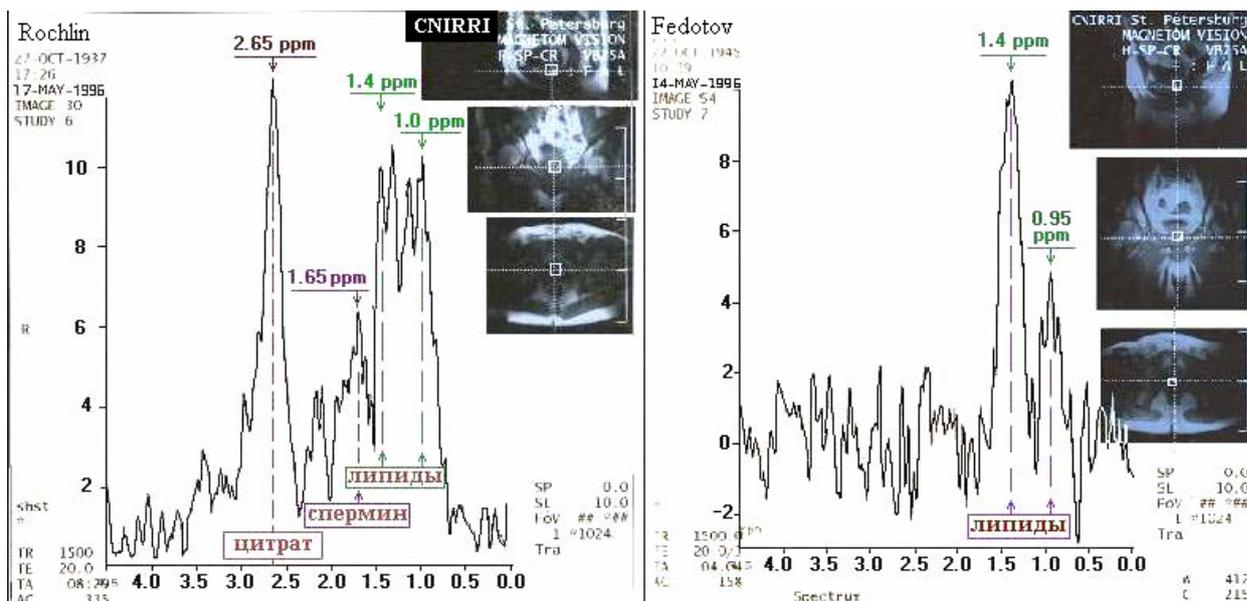


Рис. 40. Сопоставление спектров предстательной железы здорового мужчины 59 лет и пациента 51 летнего возраста с патологией тканей предстательной железы

Вполне возможны численные оценки интенсивности сигнала от лимонной кислоты и его отношение к интенсивности сигнала от липидных соединений. Такие данные, вероятно, должны найти применение для неинвазивного контроля возможных патологических изменений тканей предстательной железы.

Если же накопление таких ЯМР сигналов дополнить предварительной регистрацией сигнала воды, то данные позволяют вычислить абсолютную концентрацию лимонной кислоты, как это делают при оценке абсолютных концентраций N-ацетиласпартата, холина и фосфокреатина в тканях головного мозга.

Автор выражает благодарность доктору медицинских наук профессору Тютину Леониду Абрамовичу за предоставленную возможность использовать МР томограф Magnetom Vision для выполнения данной работы.

23. Исследование тканей головного мозга

Рекордное разрешение *in vitro* достигается в тех случаях, когда используют рекордно высокие магнитные поля ($B > 10$ Тл) и усредняют неоднородности поля с помощью вращения ампулы. И то и другое не применимо при исследовании человека. Достаточно высокие требования к однородности магнитного поля возникают, если мы пытаемся получить ЯМР спектров высокого разрешения *in vivo*.

При этом мы сталкиваемся, в частности, с проявлением неоднородностей магнитного поля, которое обусловлено изменением свойств намагниченности на границах сложного объекта.

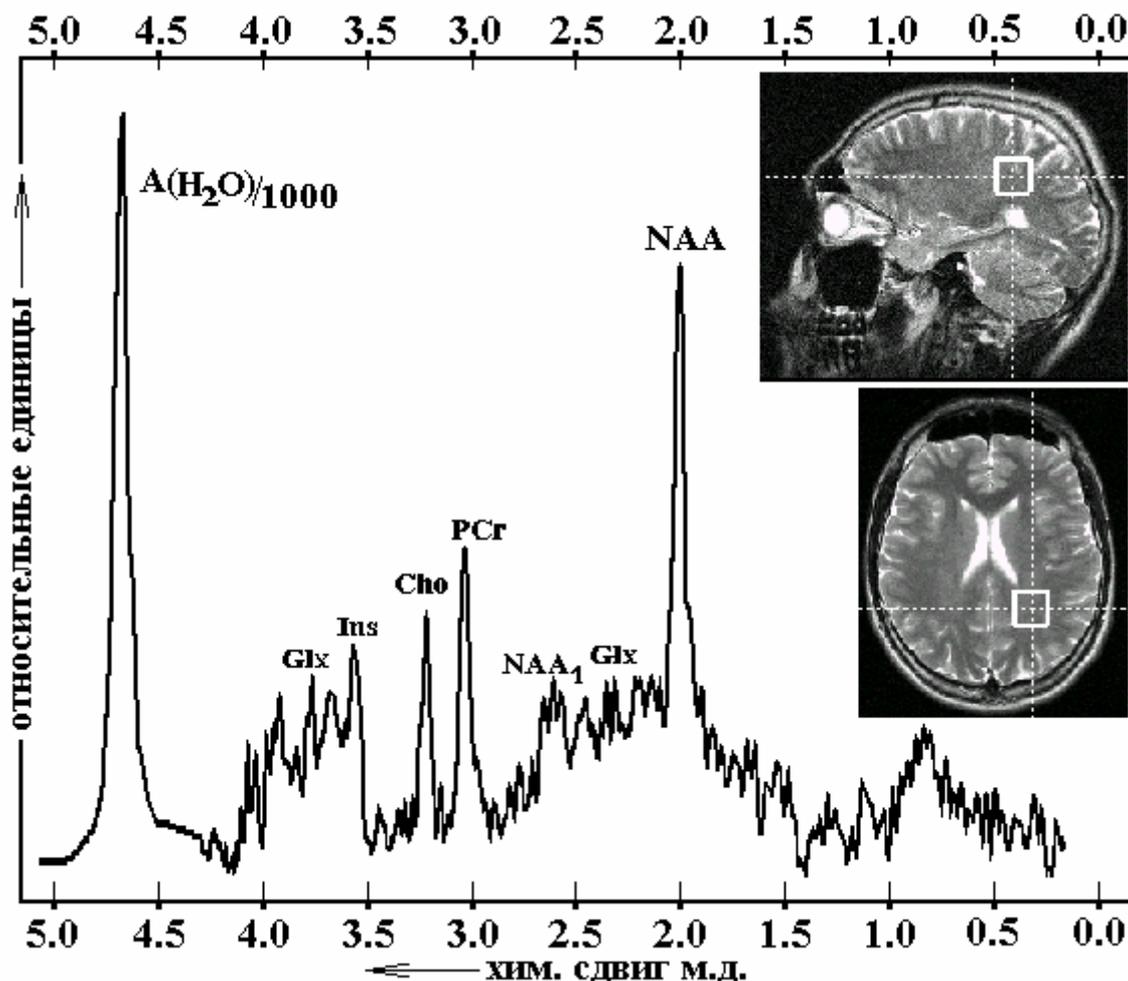


Рис. 41. Спектр протонных сигналов, накопленный за 6 минут от тканей белого вещества головного мозга в теменной доле

Влияние краевых эффектов диамагнетизма объектов мы исследовали с использованием томографов Magnetom Vision (ЦНИРРИ, СПб) и Magnetom Impact (ГМПБ № 2, СПб). Достижение высокого разрешения *in vivo* ограничивают локальные магнитные неоднородности, обусловленные особенностями строения живого организма. Мы можем проиллюстрировать последнее утверждение следующим примером.

На рис. 41 представлен спектр от тканей белого вещества головного мозга в теменной доле, где ширина сигнала NAA равна 3,4 Гц; спектральное разрешение $\Delta B/B = 5 \cdot 10^{-8}$ (ЦНИРРИ, Magnetom Vision, $B=1,5$ Тл). При этих же параметрах прибора был накоплен и второй спектр. Для сравнения на рис. 41 и рис. 42 представлено сопоставление спектрального разрешения, которое было доступно в наших

экспериментах при исследовании белого вещества в теменной и лобной долях головного мозга. Оба эти спектра были накоплены от одного и того же добровольца - студента Технического Университета ИТМО.

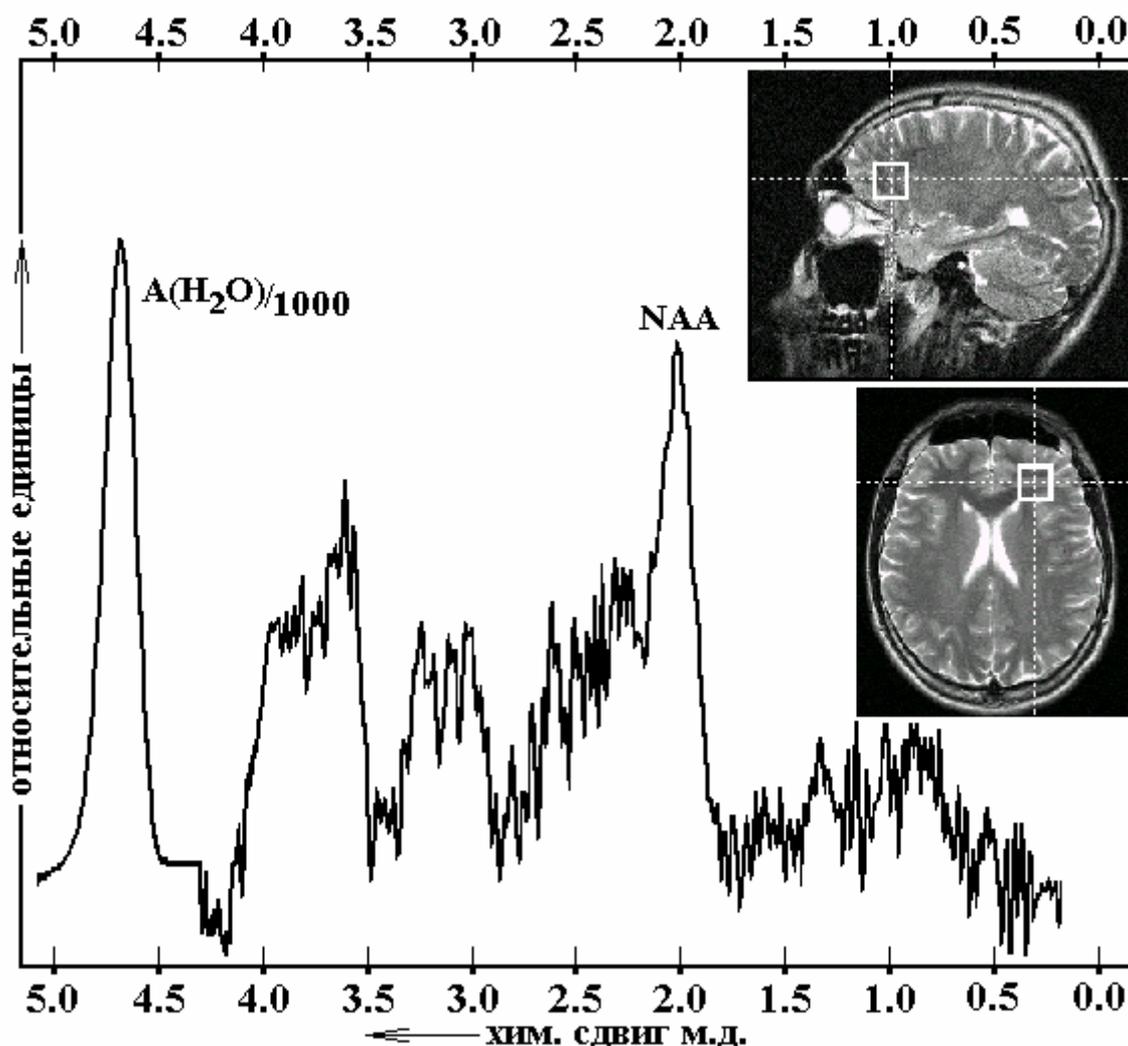


Рис. 42. Спектр протонных сигналов, накопленный за 6 минут от тканей белого вещества головного мозга в лобной доле

Для второго спектра (рис. 42) ширина сигнала H_2O равна 14 Гц; спектральное разрешение $\Delta V/V = 2 \cdot 10^{-7}$. При сопоставлении этих двух спектров возникают вопросы, которые и послужили одним из оснований исследовать фантомные образцы, поскольку оба эти спектра были накоплены от достаточно однородного по структуре белого вещества головного мозга.

В обоих случаях размер области исследования был равен: $20 \times 20 \times 20$ мм³. Как видим, на первом спектре, полученном от теменной доли, разрешение составляет $5 \cdot 10^{-8}$. В этом случае сигналы от ряда метаболитов (NAA, PCr, Cho, Ins, Glx) достаточно хорошо разрешены и спектр вполне пригоден для определения концентрации регистрируемых соединений.

Такое достаточно хорошее разрешение само по себе вызывает интерес. Можно полагать, что в данном случае имеет место сравнительно однородное, достаточно близкое к сферически симметричному ближайшему окружению области, из которой был накоплен спектр. Область накопления сигнала отмечена белым квадратом (далее, мы ограничились исследованием именно этой теменной области тканей головного мозга).

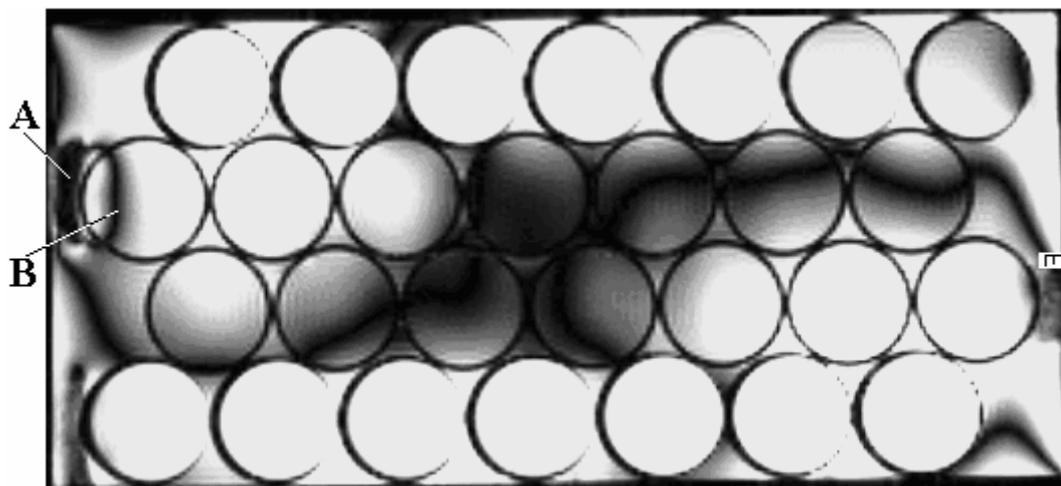


Рис. 43. Томограмма фантомного устройства, составленного из четырех рядов ампул, размещенных в общем сосуде

Однако попытки добиться аналогичного разрешения в лобной доли белого вещества головного мозга не оказались успешными. Уже по оценки ширине сигнала от протонов воды разрешение оказывается равным: $\text{dB}/\text{B} = 2 \times 10^{-7}$, при этом информативность спектра метаболитов настолько низкая, что обрабатывать его не имеет смысла. В этой связи, естественно, представляет большой интерес определить причину худшего разрешения в лобной доли и, по возможности, искать техническое решение для повышения спектрального разрешения подобных областей.

Чтобы выяснить влияние вариаций диамагнитных свойств, проводились контрольные исследования на более доступном по времени томографе. Для контрольных исследований мы использовали томограф Magnetom Impact, который имеет сверхпроводящий магнит с полем 1 Тл. В этом поле резонансная частота липидных протонов $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ примерно на 140 Гц ниже резонансной частоты основного для живого организма сигнала – сигнала от протонов воды. Для выявления изолиний магнитного поля мы воспользовались режимом накопления томограмм с использованием импульса избирательного частотного подавления.

Анализ режима подавления мы проводили с помощью поверочного устройства, который был собран из 32 ампул (диаметр ампул 30 мм), поставленных вплотную друг с другом. Устройство содержало четыре

ряда по пять ампул, заполненных водой, разделенных тремя рядами по четыре ампулы, заполненных растительным маслом, где основными протоны входят в липидные соединения $-CH_2-CH_2-$.

Верхний и нижний ряды ампул заполнены растительным маслом. Второй и третий ряды ампул заполнены водой. Пространство между ампулами заполнено водой. Томограмма была накоплена при использовании импульса частотного подавления, настроенного на резонанс протонов воды.

Оказалось, что ЯМР-сигналы от протонов воды не подавлены равномерно по всему сечению ампул с H_2O , как можно было ожидать при идеально однородном поле. Тень от подавления внутри общего сосуда и рядов ампул имеет сложный контур. Этот контур определяется как неоднородностью основного поля, так и внутренними вариациями диаманитных свойств. На рис. 43 проявляются отличия химического сдвига протонов воды и жира: толщина стенок для ампул с растительным маслом имеет двойную толщину у левого края и не проявляется справа (на этой томограмме частотное кодирование осуществлялось по направлению с лева на право).

Расположение теней на томограмме (рис. 43) позволяют объяснить трудности достижения высокого разрешения на спектрах тканей мозга вблизи лобной пазухи (рис. 42). Для этого следует рассмотреть темные области, отмеченные на томограмме как область "А" и область "В".

При размещении ампул в общем сосуде для уплотнения рядов ампул был использован пористый полиэтилен, который содержит воздух и проявляется на томограмме в виде темной области "А" (рис. 43).

Регистрируемые изменения поля $\Delta B/B$ имеет величину от 10^{-6} до 10^{-7} . Оценка получена при изменении частоты подавления по перемещению темных изолиний внутри сосуда. Материал стекла, растительное масло и вода обладают близкими диаманитными свойствами, но на границе с воздухом имеет место резкое изменение диаманитных свойств.

Воздух обладает парамагнетизмом из-за наличия кислорода, поэтому область "А" вносит уплотнения в распределение линий внешнего магнитного поля. Причем, вследствие этого наблюдается искажение магнитного поля в окружающей области, которое проявляется в виде кольцевой тени "В" (рис. 44) на изображении соседней ампулы. Аналогичное искажение поля должно присутствовать и на тканях мозга вблизи лобной пазухи (рис. 43), что и является причиной плохого разрешения на спектре, полученного от этой области.

С целью определения концентрации метаболитов в тканях головного мозга была проведена работа по регистрации соответствующих ЯМР спектров. Исходные числовые массивы (комплексные вектора по 1024 числа во временной шкале) были накоплены на томографе Magnetom Vision (ЦНИРРИ) для 16 добровольцев.

Предварительно, при контрольных исследованиях была отработана методика получения таких исходных числовых массивов, которые позволяют после Фурье преобразования иметь спектральное разрешение $dv/v < 5 \cdot 10^{-8}$. При этом для накопления сигналов была использована область наиболее однородная по структуре белого вещества головного мозга добровольца и имеющая минимальное искажение магнитного поля из-за вариаций диамагнетизма среды.

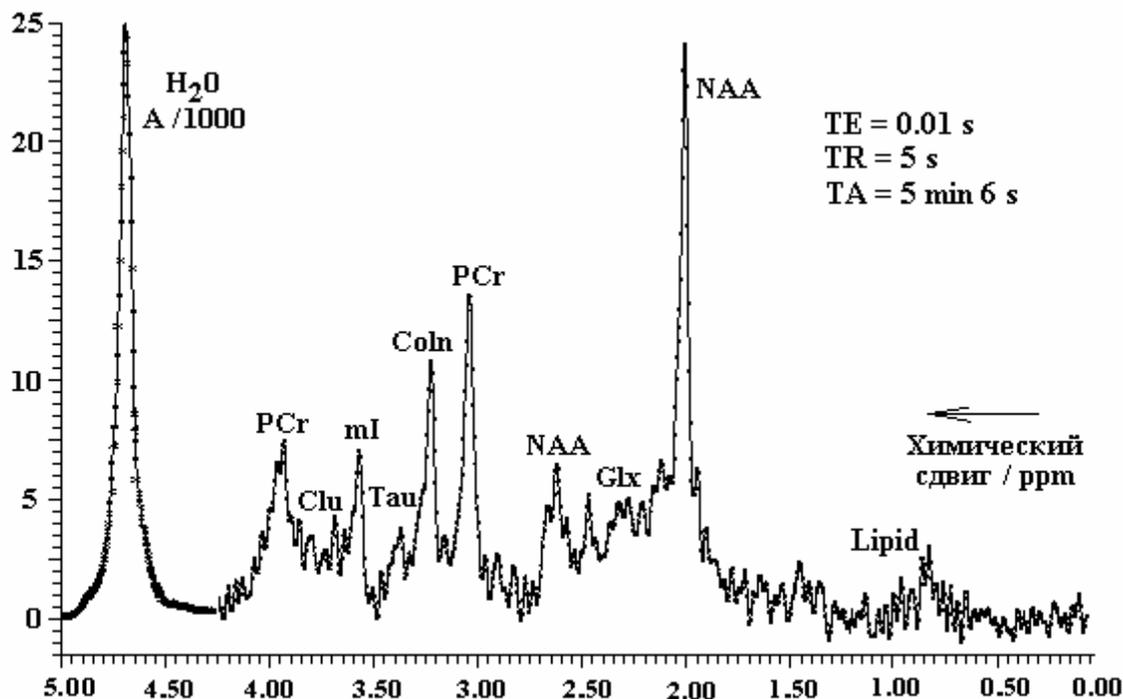


Рис. 44. ЯМР спектр белого вещества головного мозга мужчины 20 лет

На рис. 44 – 49 представлен ряд типичных спектров, полученных при выполнении настоящей экспериментальной части работы. Исследованы были здоровые добровольцы за исключением одного мужчины 32 лет, который имел жалобы на головные боли (рис. 49).

Все спектры были накоплены при TE=10 мс. По вертикали рисунков указаны относительные единицы; по горизонтали – химический сдвиг в миллионных долях (ppm) традиционной для ЯМР шкалы относительно тетраметилсилана.

Как видно из спектров (рис. 44 - 49), интенсивные сигналы регистрируются от следующих молекулярных соединений: N-ацетиласпартата – NAA (2.01, 2.48, 2.60, 2.64 ppm), фосфокреатина – PCr (3.03, 3.94 ppm), холина – Cho (3.22 ppm), миоинозитола mI (3.56 ppm); более слабые сигналы регистрируются от таурина (3.36 ppm),

глутамата (2.11, 2.18, 2.28, 2.36, 3.77 ppm) и от липидных соединений. Для сравнения на спектре представлен также сигнал от протонов воды, уменьшенный по амплитуде в 1000 раз. Время накопления спектра: TA = 5 min 6 sec.

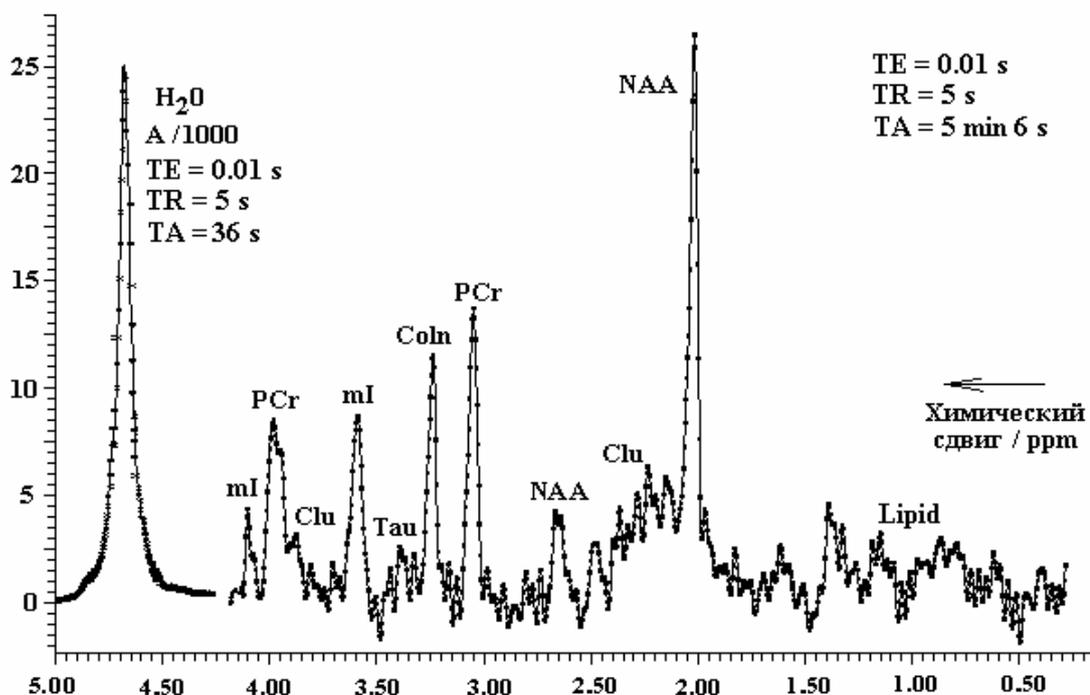


Рис. 45. Аналогичный ЯМР спектр белого вещества головного мозга мужчины 60 лет

Автор данной работы так же участвовал в экспериментах по накоплению исходных данных, соответствующий спектр представлен на рис. 45.

Спектр, представленный на рис. 49, отличается от других спектров здоровых добровольцев тем, что увеличен сигнал при 1.3 ppm (в этой области расположены сигналы от ряда липидных соединений и лактата). Этот доброволец отличался от других тем, что имел жалобы на головные боли, однако отмеченные особенности спектра, возможно, и не имеют отношения к этим жалобам.

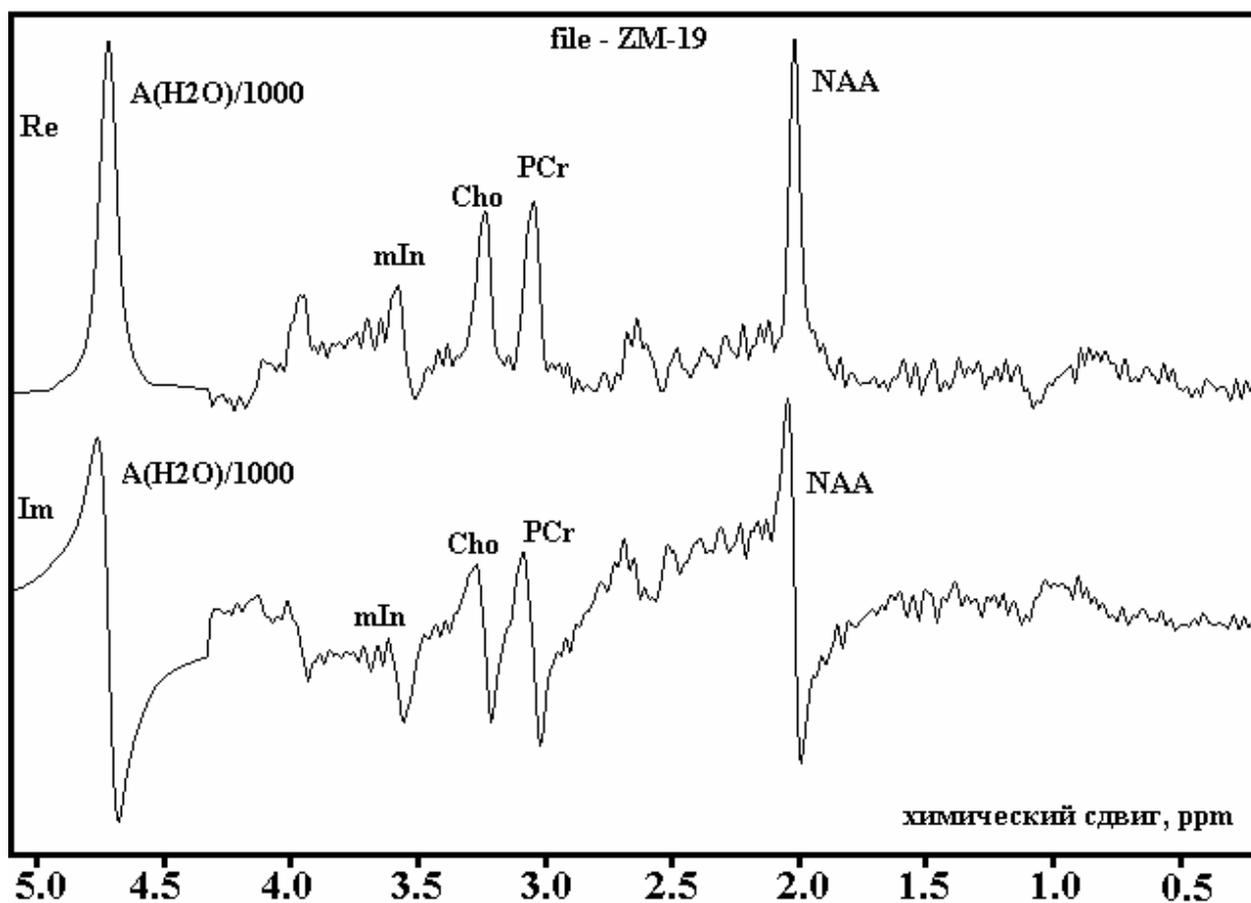


Рис. 46. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части

Спектр тканей белого вещества головного мозга (рис. 46), полученный от здорового добровольца - студентки 19 лет. По вертикали - интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз. В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-ZM-19), в котором зашифрованы инициалы добровольца и ее возраст в момент накопления спектральной информации.

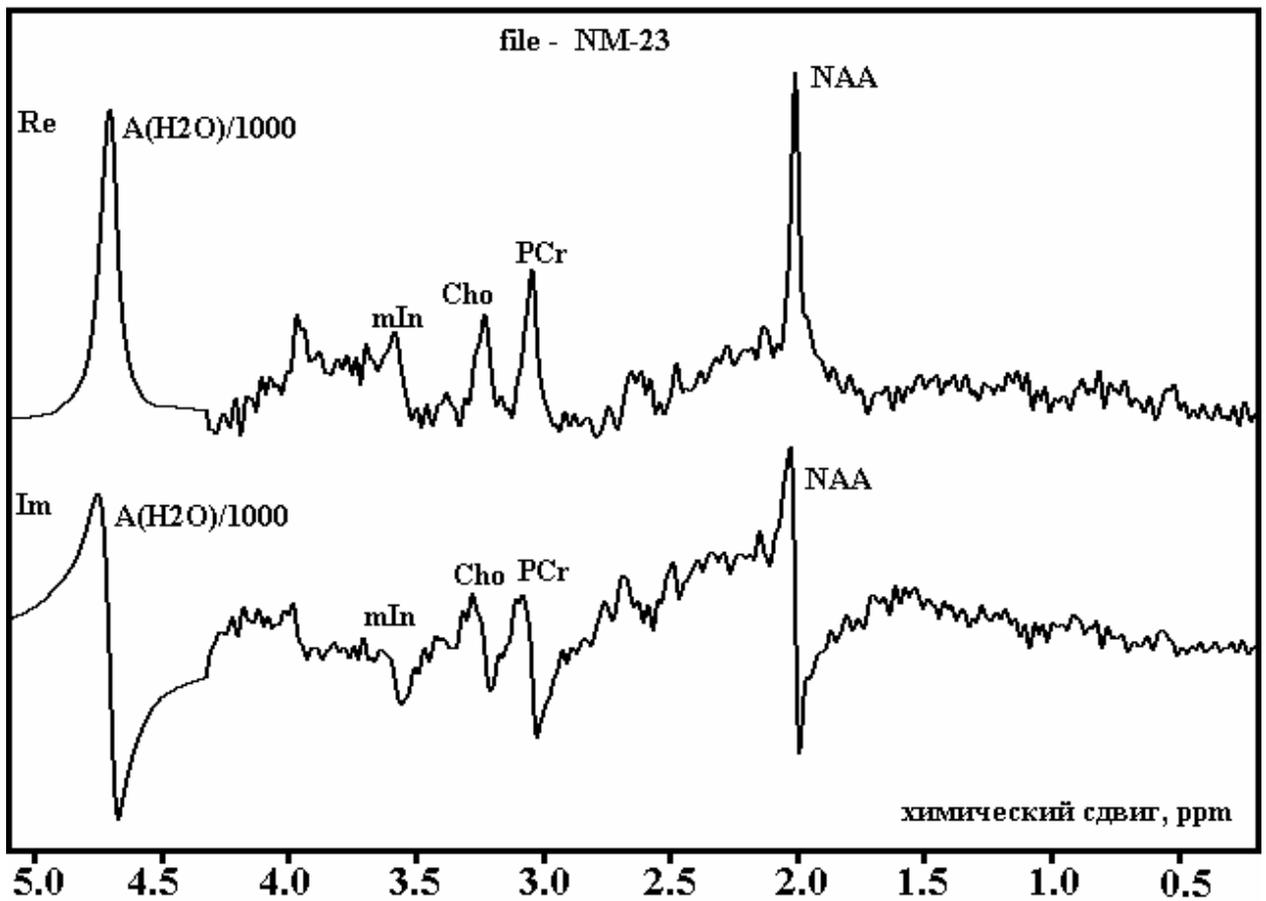


Рис. 47. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части

Спектр тканей белого вещества головного мозга (рис. 47), полученный от здорового добровольца - студента 23 года. По вертикали - интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз. В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-NM-23), в котором зашифрованы инициалы добровольца и его возраст в момент накопления спектральной информации.

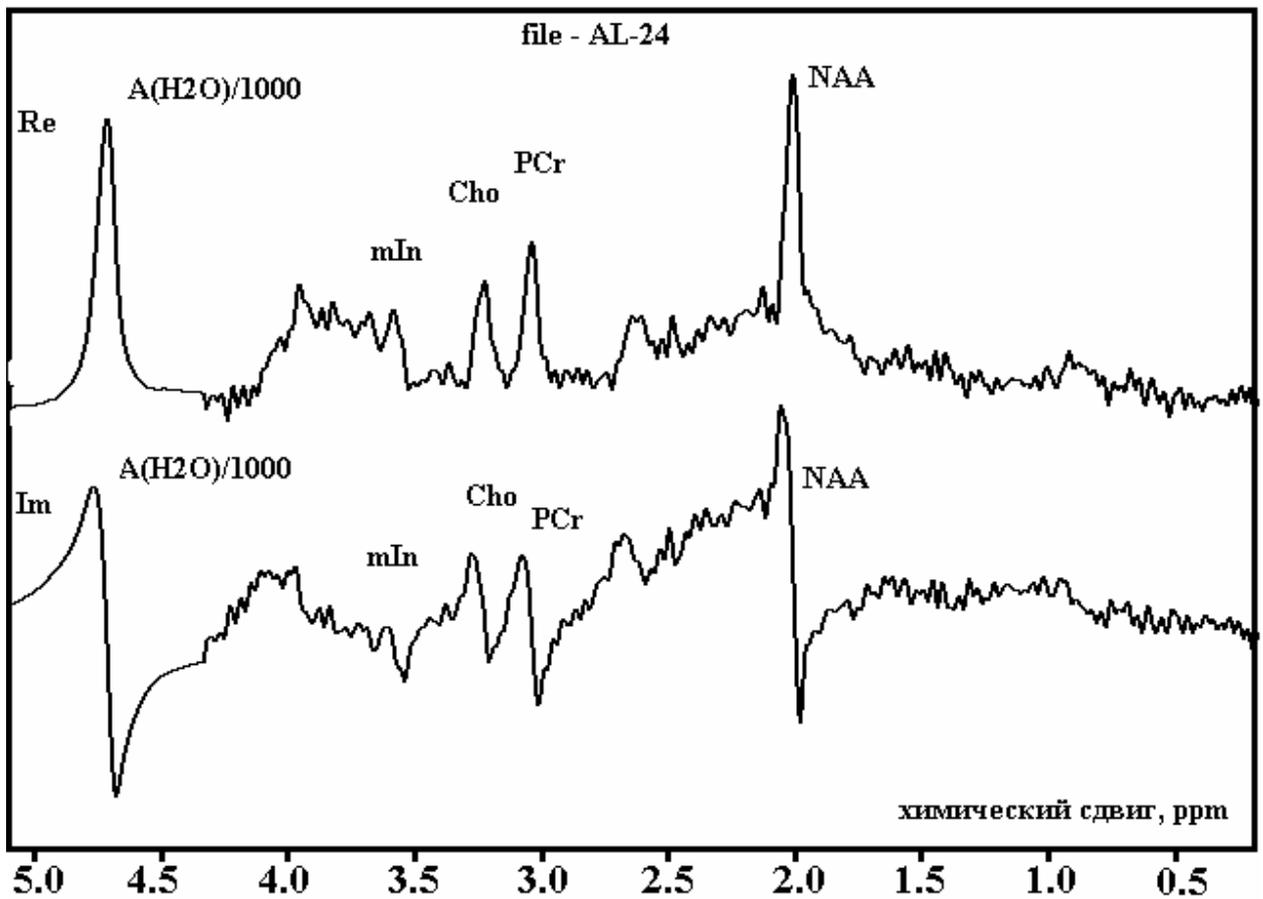


Рис. 48. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части

Спектр тканей белого вещества головного мозга (рис. 48), полученный от здорового добровольца - мужчины 24 года. По вертикали - интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях.

Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз. В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-AL-24), в котором зашифрованы инициалы добровольца и его возраст в момент накопления спектральной информации.

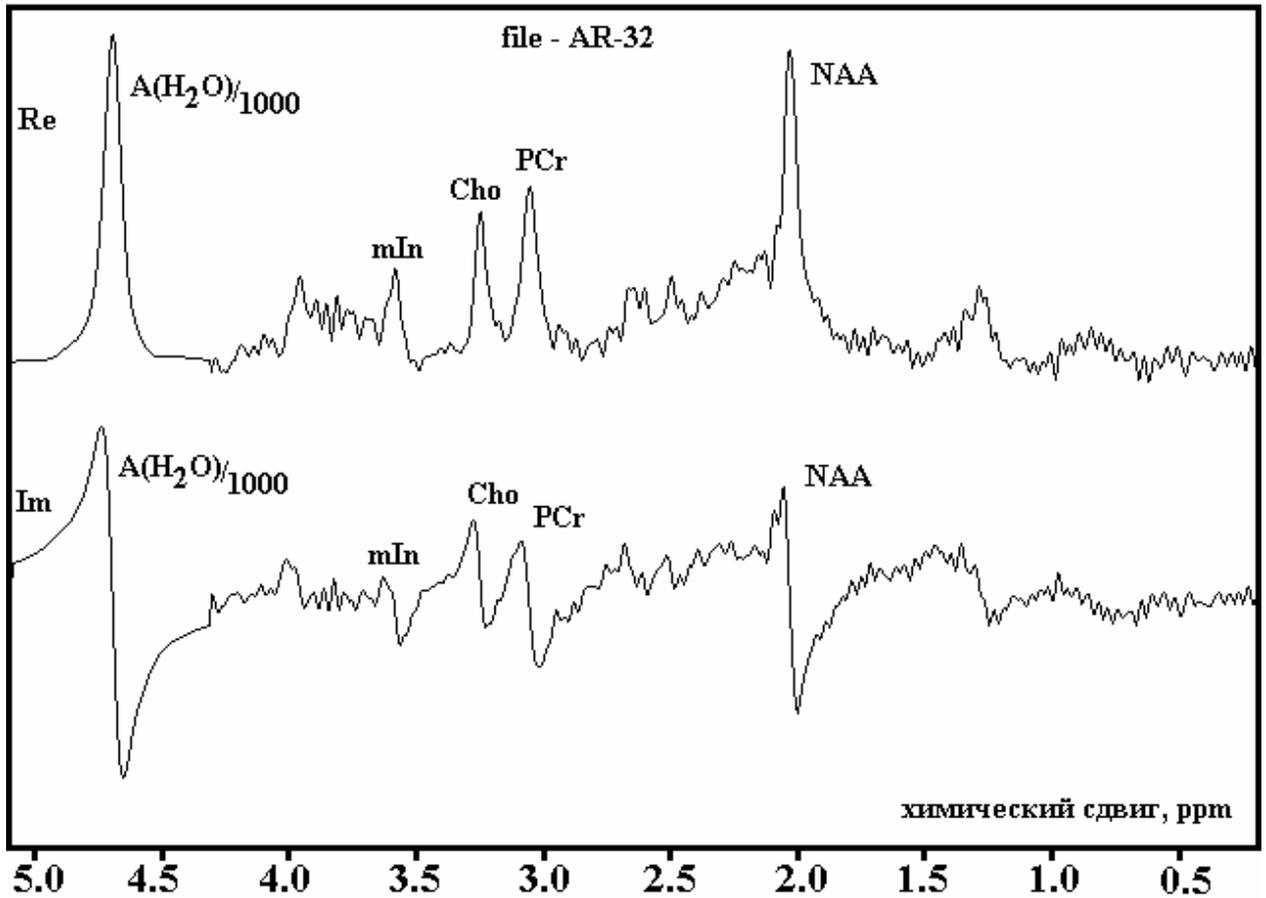


Рис. 49. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части

Спектр тканей белого вещества головного мозга (рис. 49), полученный от добровольца - мужчины 32 года, который имел жалобы на головные боли. По вертикали - интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз. В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-AR-32), в котором зашифрованы инициалы добровольца и его возраст в момент накопления спектральной информации.

Отличительной особенностью спектра является наличие сравнительно интенсивного сигнала липидов с химическим сдвигом 1.3 ppm. Отметим, что у больных рассеянным склерозом регистрируются сигналы от липидов с интенсивностью, которая в ряде случаев превышает по интенсивности сигнал от NAA.

С целью определения концентрации метаболитов в тканях головного мозга была проведена работа по регистрации соответствующих ЯМР спектров. Исходные числовые массивы (комплексные вектора по 1024

числа во временной шкале) были накоплены на томографе Magnetom Vision (ЦНИРРИ) для 16 добровольцев.

Предварительно, при контрольных исследованиях была отработана методика получения таких исходных числовых массивов, которые позволяют после Фурье преобразования иметь спектральное разрешение $dv/v < 5 \cdot 10^{-8}$. При этом для накопления сигналов была использована область наиболее однородная по структуре белого вещества головного мозга добровольца и имеющая минимальное искажение магнитного поля из-за вариаций диамагнетизма среды.

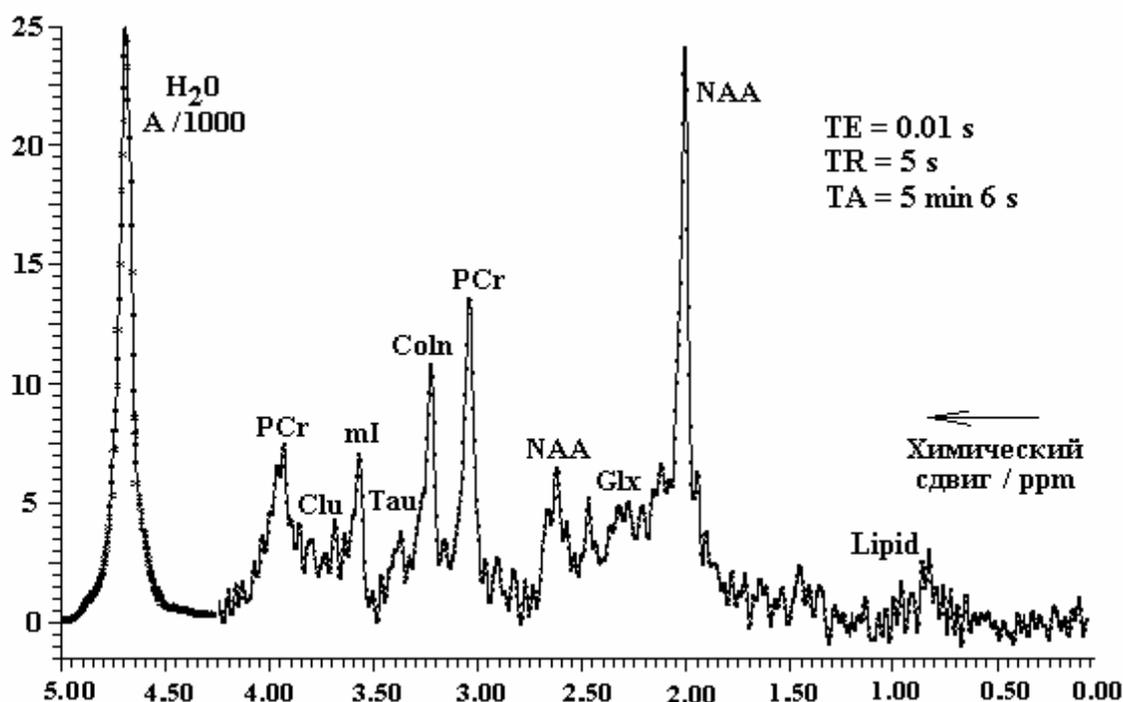


Рис. 44. Действительная часть ЯМР спектра белого вещества головного мозга студента СПбГУ ИТМО 20 лет

На рис. 44 – 49 представлен ряд типичных спектров, полученных при выполнении настоящей экспериментальной части работы. Исследованы были здоровые добровольцы за исключением одного мужчины 32 лет, который имел жалобы на головные боли (рис. 49).

Все спектры были накоплены при TE=10 мс. По вертикали рисунков указаны относительные единицы; по горизонтали – химический сдвиг в миллионных долях (ppm) традиционной для ЯМР шкалы относительно тетраметилсилана.

Как видно из спектров (рис. 44 - 49), интенсивные сигналы регистрируются от следующих молекулярных соединений: N-

ацетиласпартата – NAA (2.01, 2.48, 2.60, 2.64 ppm), фосфоркреатина – PCr (3.03, 3.94 ppm), холина – Cho (3.22 ppm), миоинозитола mI (3.56 ppm); более слабые сигналы регистрируются от таурина (3.36 ppm), глутамата (2.11, 2.18, 2.28, 2.36, 3.77 ppm) и от липидных соединений. Для сравнения на спектре представлен также сигнал от протонов воды, уменьшенный по амплитуде в 1000 раз. Время накопления спектра: TA = 5 min 6 sec.

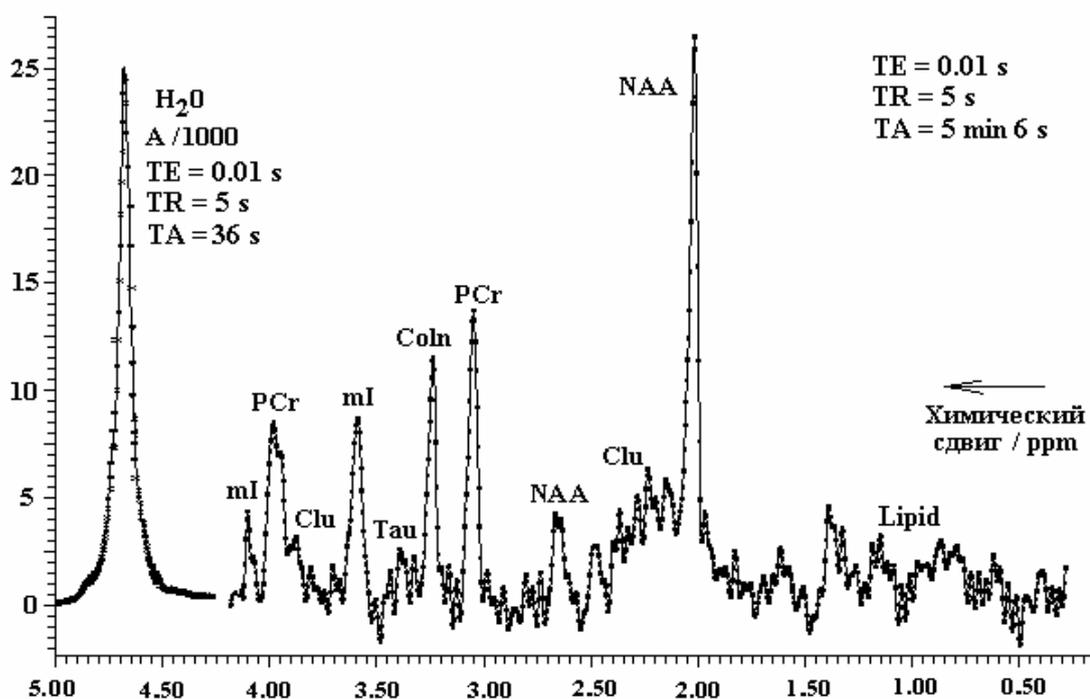


Рис. 45. Действительная часть ЯМР спектра белого вещества головного мозга преподавателя СПбГУ ИТМО в возрасте 60 лет

Автор данной работы так же участвовал в экспериментах по накоплению исходных данных, соответствующий спектр представлен на рис. 45.

При поиске способа вычисления концентрации метаболитов оказалось, что более достоверное описание спектров можно обеспечить в том случае, когда в основных расчетах с минимизацией квадратичных отклонений будут использованы как действительные, так и мнимые части спектральных числовых массивов. Поэтому, предварительно были найдены параметры фазовой коррекции, которые позволили оптимально разделить каждый спектр на четные и нечетные составляющие. И далее, при вычислении площадей ЯМР сигналов, параметры фазовой коррекции также подвергались дополнительной оптимизации в циклической процедуре минимизации квадратичных отклонений.

Ниже представлены спектры (рис. 46-49), на которых распечатаны две составляющих спектра. Вид этих спектров позволяет оценить достигнутое превышение ряда ЯМР сигналов над уровнем электромагнитного фона.

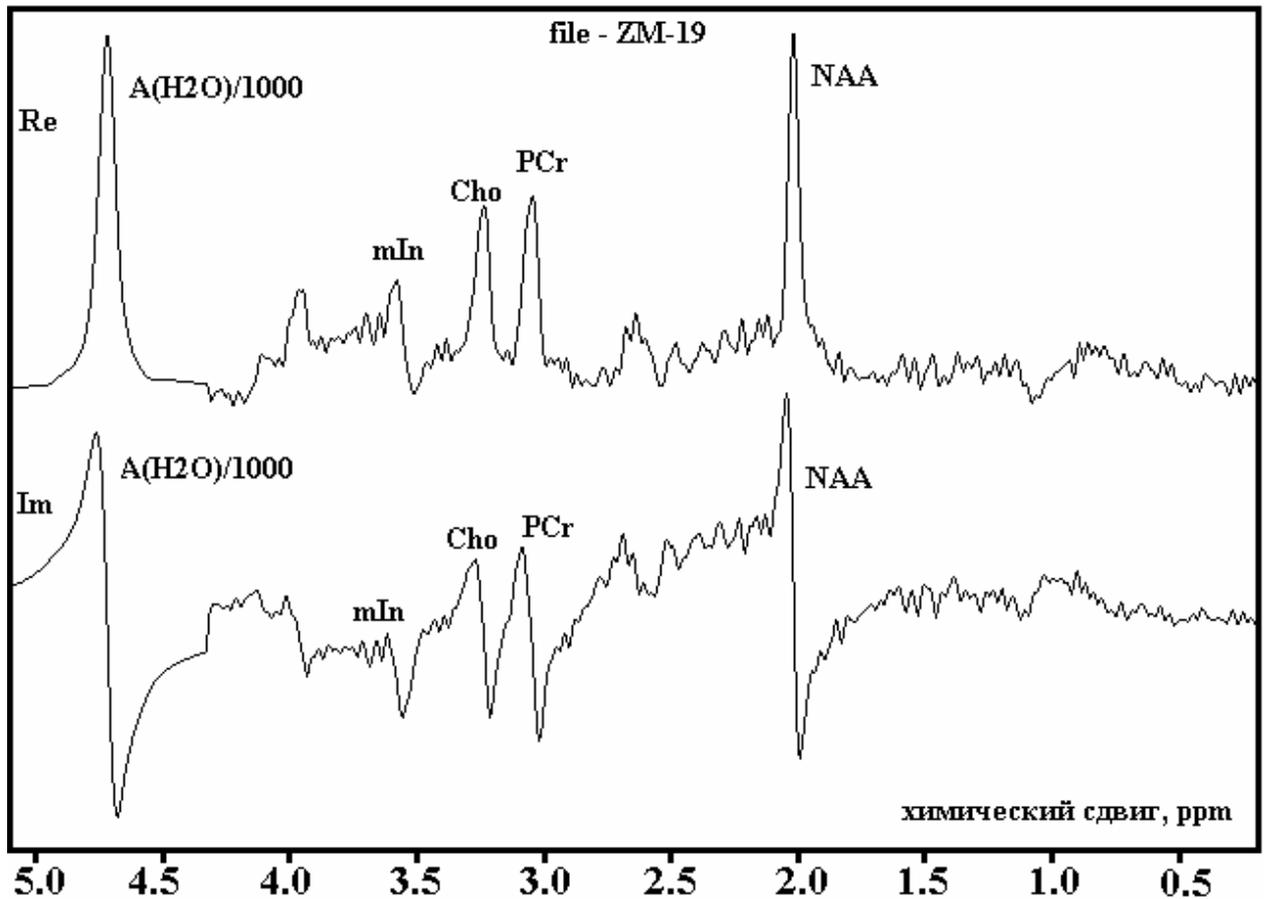


Рис. 46. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части, исходный числовой массив был накоплен с участием студентки СПбГУ ИТМО 19 лет

На рис. 46 представлены действительные и мнимые составляющие спектра для тканей белого вещества головного мозга, полученный от здорового добровольца - женщины 19 лет. По вертикали - интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз.

В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-ZM-19), в котором зашифрованы инициалы добровольца и ее возраст в момент накопления спектральной информации.

На рис. 47 представлен спектр тканей белого вещества головного мозга, полученный от здорового добровольца - мужчины 23 года.

По вертикали (рис. 47) представлена интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в

миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз. В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-NM-23), в котором зашифрованы инициалы добровольца и его возраст в момент накопления спектральной информации.

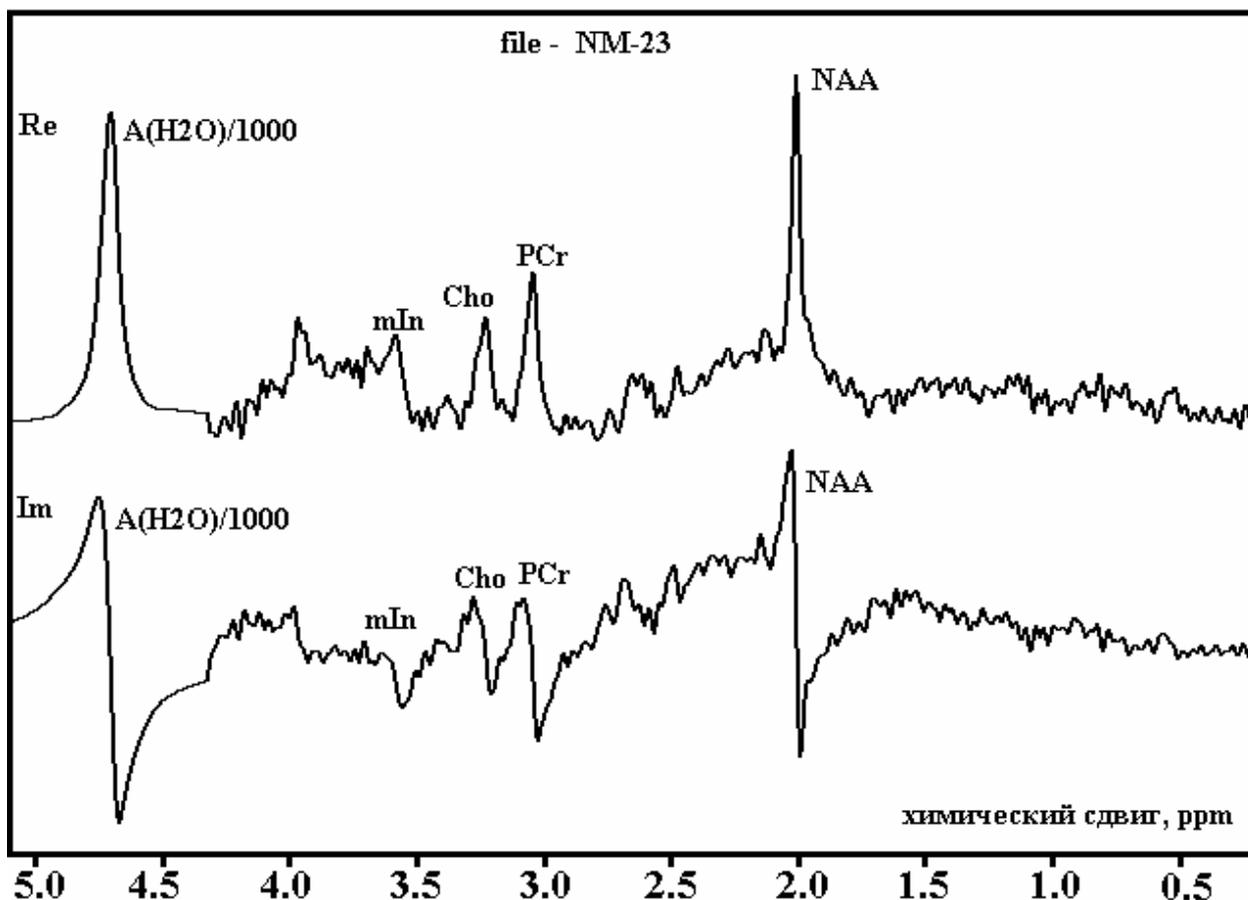


Рис. 47. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части, исходный числовой массив был накоплен с участием студента СПбГУ ИТМО 23 лет

При сопоставлении двух спектров рис. 46 и рис. 47 можно отметить, что сигнал от молекул миоинозитола *mIs* имеет большую интенсивность для файла ZM-19, чем для файла NM-23, что связано с разной концентрацией этого соединения у участников эксперимента.

Следует отметить, что на всех спектрах форма сигнала от молекул миоинозитола выглядит аномально. А именно, на мнимых частях спектра сигнал от *mIs* виден как пик с отрицательной амплитудой. Известно, что это наблюдается в тех случаях, когда в моменты регистрации сигнала вещество участвует в химических реакциях и за счет химических превращений набегаёт дополнительный фазовый сдвиг, который изменяет форму излучаемого сигнала.

В этой связи, при последующей обработке этих сигналов от миоинозитола выполнялась соответствующая дополнительная фазовая коррекция для минимизации квадратичного функционала.

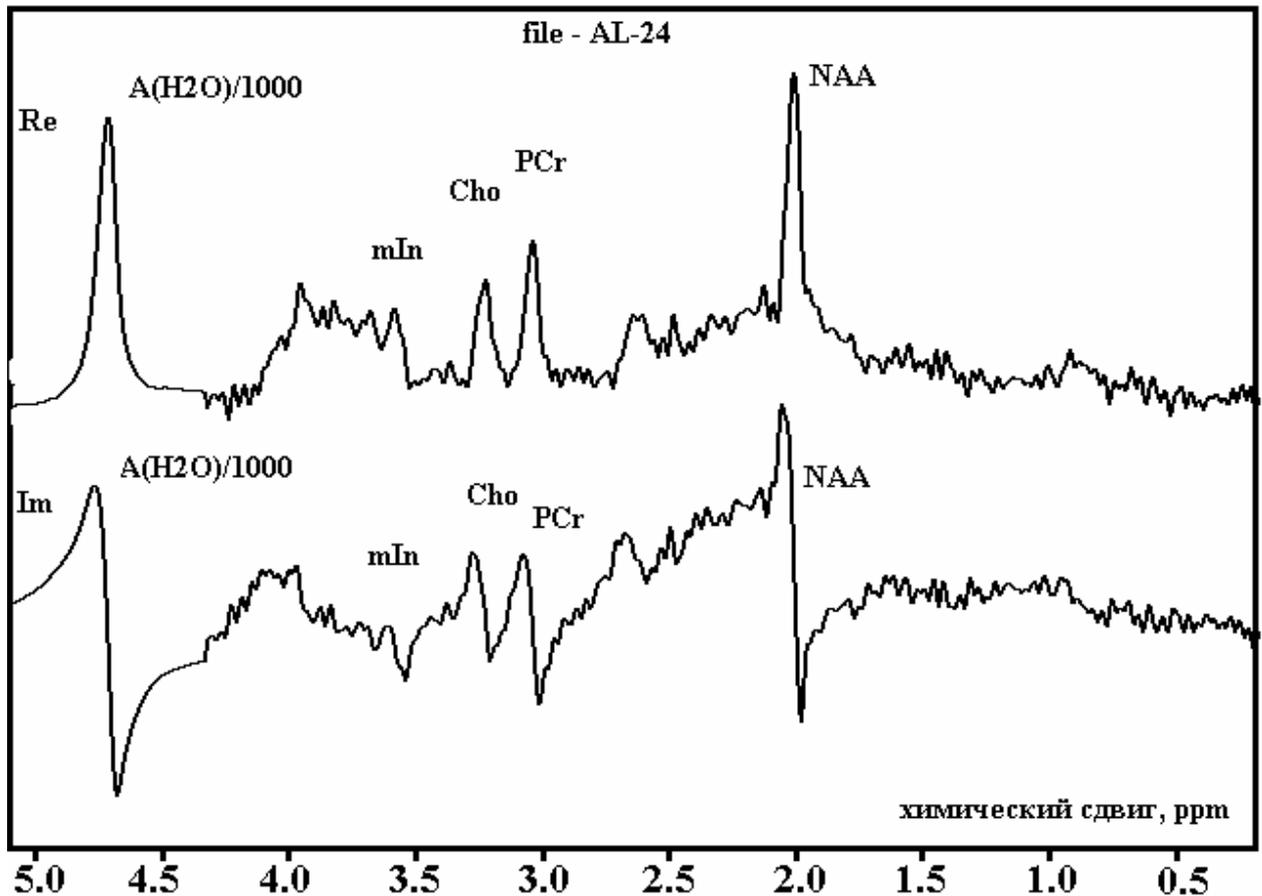


Рис. 48. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части, исходный числовой массив был накоплен с участием аспиранта СПбГУ ИТМО 24 лет

На рис. 48 представлен спектр с действительной и мнимой частями, который был накоплен от тканей белого вещества головного мозга здорового добровольца - мужчины 24 года. По вертикали - интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз.

В верхней части рисунка (рис. 48) указано наименование исходного числового массива (file-AL-24), в котором зашифрованы инициалы добровольца и его возраст в момент накопления спектральной информации.

На рис. 49. представлен спектра действительной и мнимой части. Спектр тканей белого вещества головного мозга, полученный от добровольца - мужчины 32 года с жалобами на головные боли.

По вертикали (рис. 49) представлена интенсивность сигналов в относительных единицах; по горизонтали - химический сдвиг в миллионных долях. Амплитуда сигнала воды уменьшена в 1000 раз. В верхней части рисунка указано наименование исходного числового массива (file-AR-32), в котором зашифрованы инициалы добровольца и его возраст в момент накопления спектральной информации.

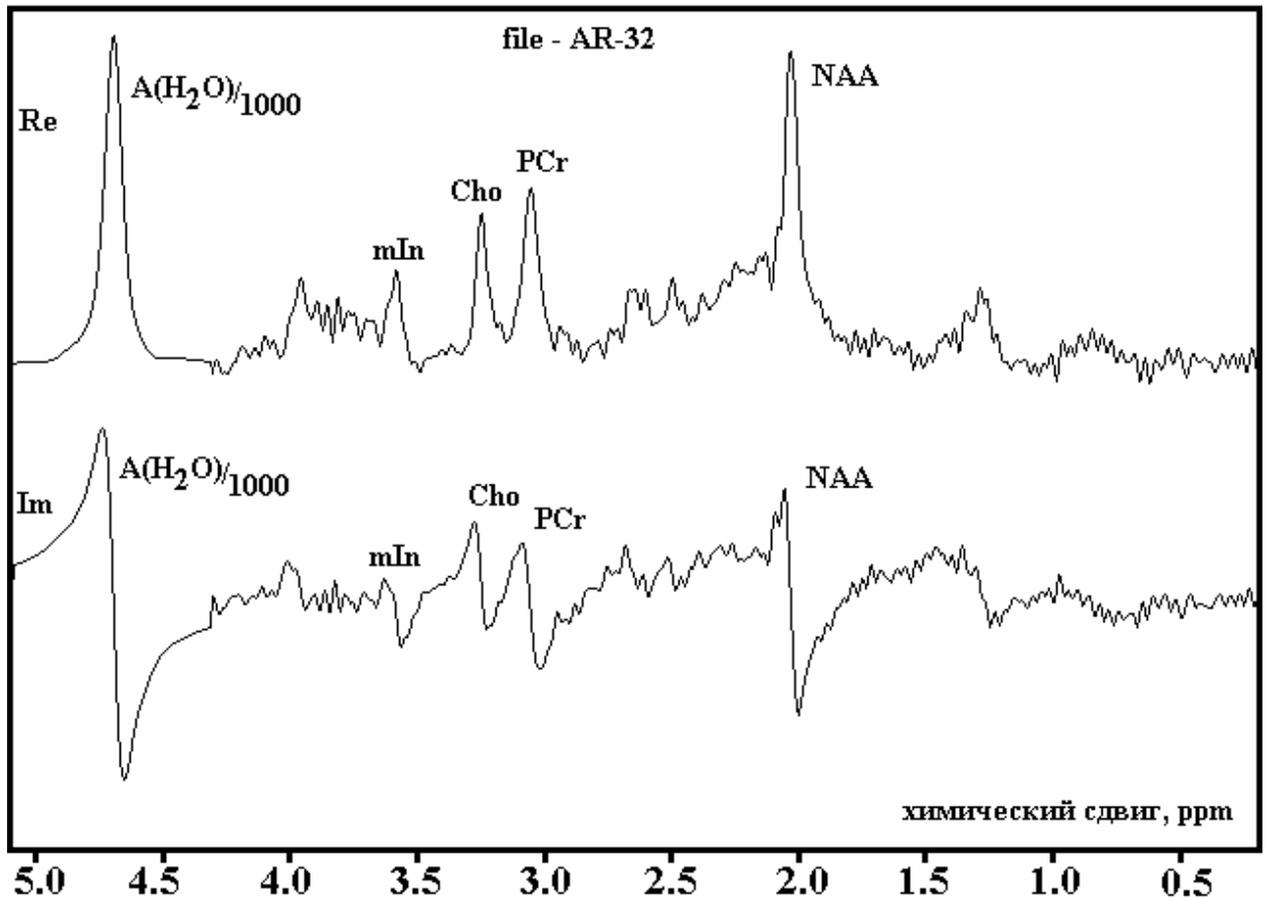


Рис. 49. Пример протонного спектра *in vivo* для действительной и мнимой части, исходный числовой массив был накоплен с участием мужчины 32 лет с жалобами на головную боль

Отличительной особенностью спектра (рис. 49) является наличие сравнительно интенсивного сигнала липидов с химическим сдвигом примерно 1.3 ppm. В этой области спектра расположены сигналы от ряда липидных соединений и лактата. Отметим, что у больных рассеянным склерозом регистрируются интенсивные сигналы от липидов с амплитудой, которая в активной фазе заболевания превышает сигнал от NAA. Такой вид спектра может указывать на разрушение мембран (разрушение клеток) и переход составляющих их липидов в водный раствор. В водном растворе липиды доступны для регистрации при использованной методике накопления спектров.

24. Основные соотношения для составления программы обработки спектров головного мозга

Если обеспечено постоянство коэффициента усиления аппарата в режимах накопления спектра и накопления сигнала воды, то последующая совместная обработка накопленных ЯМР-сигналов х-метаболитов и H_2O позволяет определять абсолютные концентрации метаболитов (метод, который используется в Институте Экспериментальной Медицины, г. Прага, М.Нажек(ом) и др.). Однако сопоставление литературных данных и наша практика показывает, что результаты определения концентрации, как правило, могут содержать систематические погрешности, которые зависят как от методики получения исходных числовых массивов, так и от способа обработки данных. Следовательно, лишь при согласованности данных при использовании разных методов можно будет доверять результатам.

Выше были представлены спектры (рис. 44-49), накопленные от тканей головного мозга. Причем спектры имеют разрешение $dV/V < 5 \cdot 10^{-8}$. В частности, отметим, что для двух сигналов, отмеченных на спектре как фосфоркреатин (PCr) имеется группа CH_3 (3.03 ppm) и группа CH_2 (3.94 ppm). Причем, сигнал группы CH_3 имеет тот же самый химический сдвиг для креатина и фосфоркреатина.

Протонный сигнал группы CH_2 проявляется как дублет: для PCr - 3.95 ppm, для Cr - 3.93 ppm, что было установлено на тканях головного мозга крысы в поле 9.4 Тл. Однако в поле 1.5 Тл эти сигналы плохо разрешены, но их высота из-за разности химического сдвига 0.02 ppm не суммируется. Хорошо видно, что ширина сигнала от группы CH_3 меньше, чем ширина сигнала для группы CH_2 . Это следует учитывать при определении площади сигналов этих молекул.

Для расчета концентрации х-метаболита применяют следующее соотношение:

$$C(x) = C(H_2O) \frac{S(x)}{S(H_2O)} \frac{Np(H_2O)}{Np(x)} \frac{\exp[-TE/T_2(H_2O)]}{\exp[-TE/T_2(x)]} \quad (53)$$

где $C(H_2O) = 40$ Моль/литр - число молей молекул воды в исследуемой ткани (внутриклеточная вода; ЯМР-сигналы от молекул воды, входящих в состав биополимеров, не регистрируются данной методикой);

$S(x)$ - интенсивность (площадь) протонного сигнала х-метаболита;

$S(H_2O)$ - интенсивность сигнала от протонов воды без подавления;

$Np(H_2O) = 2$ - число протонов в молекуле воды;

$Np(x)$ - число эквивалентных протонов в молекулярной группе

х-метаболита ($Np(NAA) = 3$ для основного сигнала $-CH_3$ группы NAA);

$T2(x)$ - время спин-спиновой релаксации протонов;

$T2(H_2O)$ - время спин-спиновой релаксации протонов воды.

Сомножитель, содержащий отношение экспонент, характеризует поправку на уменьшение ЯМР-сигналов за время TE из-за спин-спиновой релаксации (T2). Однако, постоянная T2 может быть разной у разных пациентов и чтобы уменьшить влияние на точность результатов этого сомножителя следует использовать минимальный параметр TE, который допустим в режиме локального спектрального анализа: TE=10 мс. При таком параметре сомножитель с отношением экспонент (53) может изменить результат не более чем на несколько процентов.

С другой стороны, при TE=10 мс начинают проявляться более короткоживущие молекулярные соединения. Сигналы некоторых из них (например, глутамат и глутамин) расположены в той же частотной области, что и сигнал NAA (рис. 44 - 49). Причем, концентрация этих веществ в тканях может быть не постоянной. По этой причине возникают систематические погрешности при определении площади сигнала NAA. Кроме этого, при TE=10 мс ЯМР-сигнал от H₂O имеет существенно более сложную форму. А именно, можно заметить, что кроме основной составляющей от H₂O присутствуют компоненты от протонов воды с широким спектром.

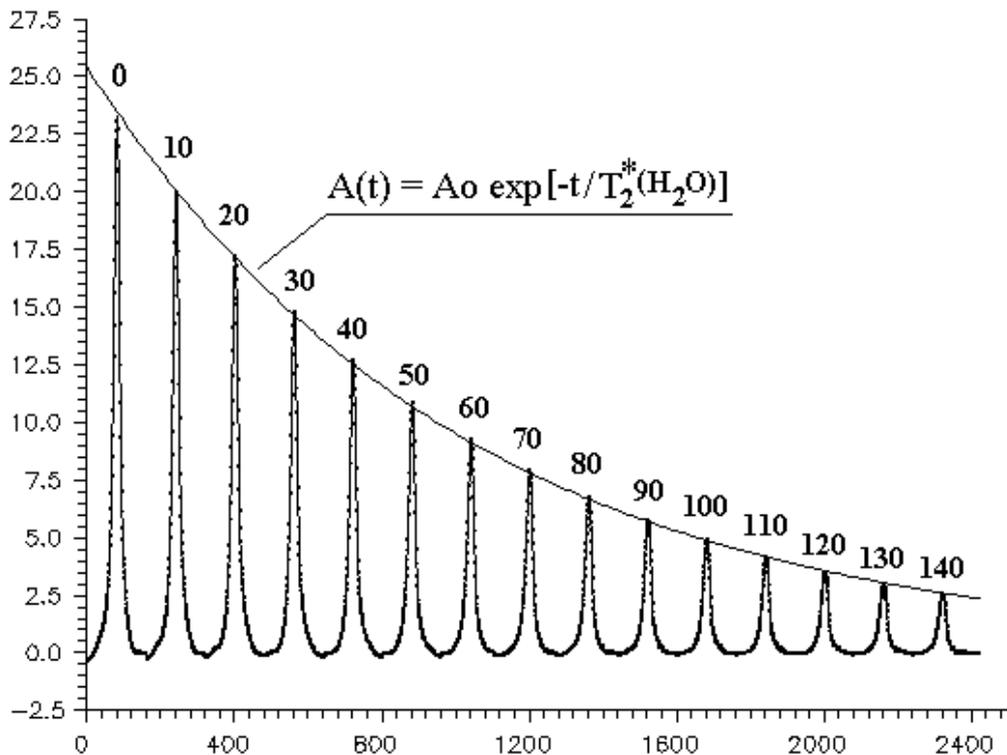


Рис. 51. Последовательность спектров воды, полученная при использовании для Фурье преобразования числовых массивов с отбросом первых чисел от 0 до 140

По осям (рис. 51) по вертикали – интенсивность сигналов в относительных единицах, по горизонтали – номера чисел для последовательного ряда сигналов. Над каждым из представленных сигналов указано число отброшенных до Фурье преобразования первых чисел: от 0 до 140 чисел.

В широкой части ЯМР-спектра H₂O частично проявляются при TE=10 ms те молекулы воды, которые вступают во взаимодействие с биополимерами.

Кроме этого, в широкой части ЯМР сигнала воды могут частично проявляются процессы обмена протонами между молекулами H₂O и группами R-OH, R-NH различных соединений.

Отношение площадей сигналов $S(NAA)/S(H_2O)$ можно определить как отношение $A(NAA)\Delta\nu(NAA)/A(H_2O)\Delta\nu(H_2O)$, где $A(x)$ – амплитуда сигнала после Фурье преобразования, $\Delta\nu(x)$ - ширина сигнала. С целью минимизации погрешности была разработана такая методика определения концентрации NAA, которая не требует вычисления ширины сигнала. Ширина сигнала определяется эффективным временем спин-спиновой релаксации как: $\Delta\nu(x) = 1/(\pi T_2^*(x))$. Следовательно, вместо соотношения (53) для определения концентрации NAA можно использовать следующее соотношение:

$$C(NAA) = C(H_2O) \frac{2}{3} \frac{A(NAA) T_2^*(H_2O)}{A(H_2O) T_2^*(NAA)} \exp\{-TE[1/T_2(H_2O) - 1/T_2(NAA)]\} \quad (54)$$

Поскольку накопление спектра и накопление сигнала воды было выполнено при одинаковой настройке спектрометра, то выражение для $T_2^*(x)$, в первом приближении, будет иметь общее слагаемое $\gamma\Delta B$ описывающее уширение сигналов из-за неоднородности магнитного поля:

$$\begin{aligned} 1/T_2^*(H_2O) &= 1/T_2(H_2O) + \gamma\Delta B \\ 1/T_2^*(NAA) &= 1/T_2(NAA) + \gamma\Delta B \end{aligned} \quad (55)$$

Общее слагаемое $\gamma\Delta B$ можно исключить из двух выражений (55). Используя преобразование, можно показать, что в формуле (54) вместо постоянной T_2 допустимо использовать постоянную T_2^* .

Причем при TE=10 ms вносимая погрешность из-за приближенности выражений (54) не будет превышать 1 %.

По осям: по вертикали – интенсивность сигналов в относительных

единицах, по горизонтали – номера чисел для последовательного ряда сигналов. Над каждым из представленных сигналов указано число отброшенных до Фурье преобразования первых чисел: от 0 до 70 чисел.

Из каждого исходного числового массива (1024 числа) для Фурье преобразования мы использовали 500 чисел. Этого было достаточно, поскольку за интервал времени 0.5 сек ЯМР-сигналы уменьшаются до шумового фона.

Процедура Фурье преобразования в нашей программе повторяется для каждого массива (1024 числа) несколько раз. Причем, первый спектр получали с учетом начальных чисел исходного массива, а каждый следующий начинался с отбросом начальных 10 чисел и учетом для Фурье преобразования следующих 500 чисел исходного числового массива. Поскольку оцифровка на томографе проводилась с интервалом включения АЦП - 1 мс, то каждому отбросу начальных 10 чисел соответствует дополнительная «задержка» в регистрации ЯМР-сигнала на 0.01 секунды.

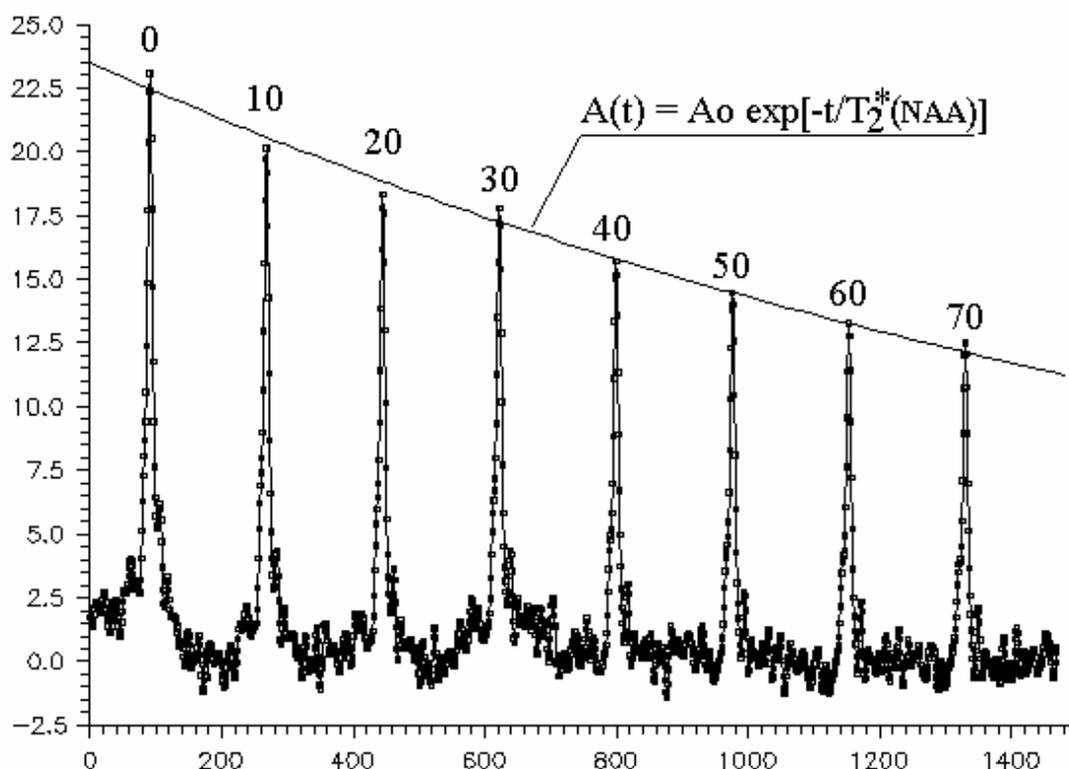


Рис. 52. Последовательность спектров NAA, полученная при использовании для Фурье преобразования числовых массивов с отбросом первых чисел до

Полученная таким образом последовательность ЯМР-сигналов после пятнадцати Фурье преобразований представлена на рис. 51. Как видим, уменьшение амплитуды сигналов воды достаточно хорошо соответствует уменьшению по экспоненциальному закону $A(t) = A_0 \exp(-t/T_2^*)$. Для определения $A_0(x)$ и $T_2^*(x)$ использовалась процедура минимизации квадратичных отклонений для серии ЯМР-сигналов. Найденные постоянные $A_0(x)$ и $T_2^*(x)$ далее использовались для вычисления $C(x)$.

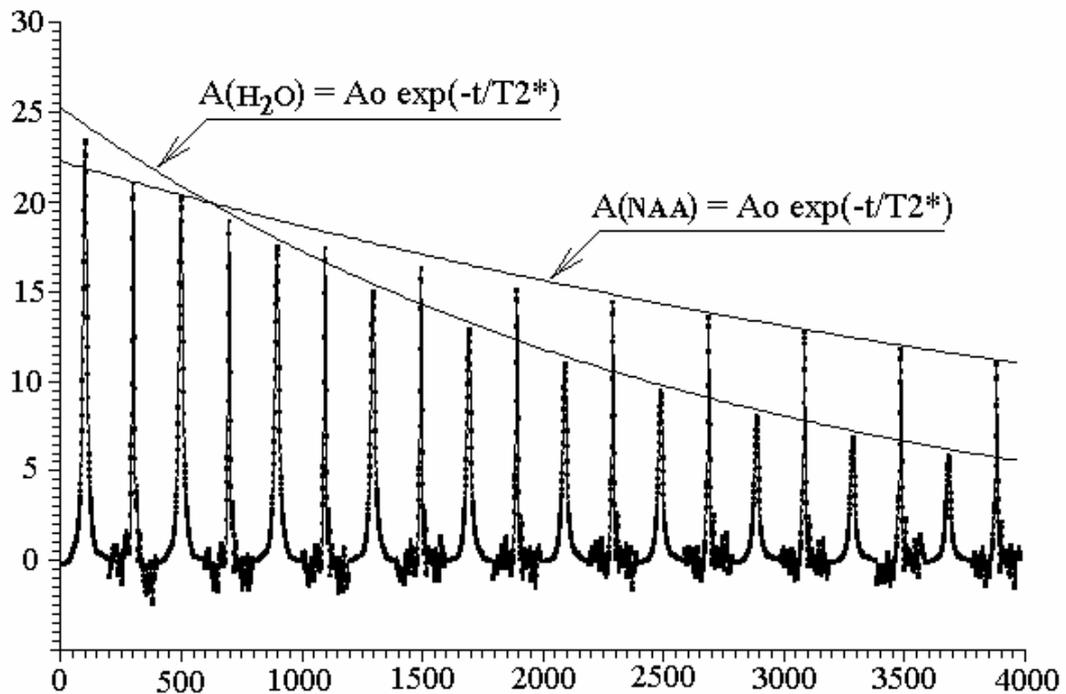


Рис. 52. Сопоставление последовательности ЯМР сигналов от протонов H_2O и NAA , полученных при исключении до Фурье преобразования начальных чисел от 0, первая пара сигналов, до 90 чисел, последняя пара сигналов

Основная часть программы была составлена на языке Фортран. На языке Си++ была составлена программа визуального контроля спектра Re и Im частей, которая позволяла изменять параметры, контролировать вид спектра и обращаться к основной программе для вычислений. Вычисления выполнялись на персональном компьютере Pentium 4, рабочая частота процессора 800 МГц.

При исключении из вычислительной процедуры начальных чисел исходного массива уменьшаются ЯМР сигналы от протонов таких соединений как глютамат, глютамин (из-за их более коротких констант

T2), соответственно уменьшается их влияние на погрешность определения наиболее интенсивных метаболитов $C(x)$.

Используя вместо соотношения (53), соотношение (54) мы частично исключаем погрешности, связанные с погрешностями определения площадей сигналов NAA и воды из-за наличия асимметрии спектральных линий, обусловленной наличием слабых сигналов от других метаболитов.

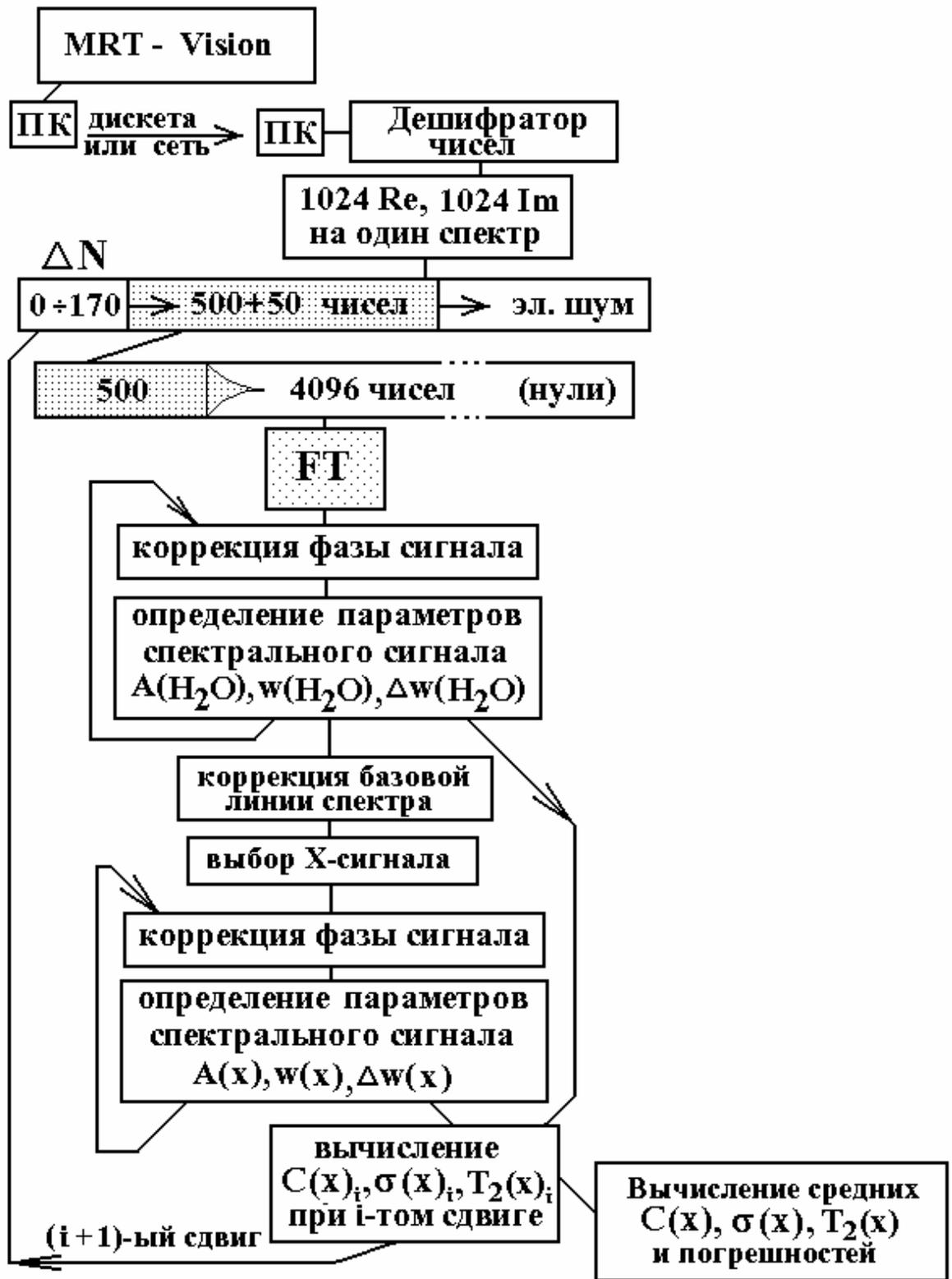


Рис. 53. Последовательность вычислительных операций при расчете концентраций метаболитов головного мозга

На рис. 53 представлена последовательность подключения подпрограмм, которые принимают участие в обработке исходных числовых массивов.

Вычислительная процедура включает в себя циклы по оптимизации параметров сигналов H_2O и сигналов метаболита. В этих циклах обеспечивается оптимальное разделение сигналов на действительные и мнимые части и определение амплитуды сигнала, ширины сигнала на половине высоты и положение сигнала на шкале химического сдвига. При этом в методе наименьших квадратов минимизируются отклонения от расчетных кривых, как для сигнала поглощения, так и для сигнала дисперсии.

Указанная в таблицах для $C(x)$ погрешность вычислялась по следующему выражению:

$$\Delta = 100 \times (1/A_1) \times \sqrt{\{\sum [A(t_j) - A_i]^2\} / (N - 1.5)} \quad (56)$$

Где: A_j - амплитуда j -ого сигнала, $A(t_j)$ - расчетная амплитуда j -ого сигнала, вычисленная по соотношению $A(t_j) = A_0 \exp(-t_j/T_2^*)$, суммирование квадратичных отклонений под корнем выполняли N -раз, N - число использованных ЯМР сигналов (рис. 52). Основная погрешность была связана с обработкой сигналов NAA, поскольку $\Delta(NAA) \gg \Delta(H_2O)$

25. Результаты вычисления концентраций метаболитов

Результаты расчетов по соотношению (54) представлены в таблице 6, концентрации даны в единицах: ммоль/литр. Причем, разработанный нами способ позволил обрабатывать участки спектра с сигналом NAA как с подавлением $C(NAA)^{**}$, так и без подавления сигнала воды $C(NAA)^*$. Из сопоставления данных следует, что искомые концентрации $C(NAA)$ можно определять как при использовании режима подавления интенсивного сигнала воды, так и без подавления, поскольку усредненные значения совпадают (см. табл.). Это объясняется тем, что сигнал от NAA достаточно далеко отстоит от сигнала воды (частота ЯМР-сигнал от NAA примерно на 170 Гц меньше частоты ЯМР-сигнала воды при 1.5 Тл). Полученные нами данные сопоставляются с данными работы Гаека и Дозортовой, где была использована LC-модель определения $C(NAA)$ для группы студентов (нижняя строка таблицы данные). Как видим, результаты не только не противоречат друг другу, но и оказались в хорошем согласии.

Сравним наши данные, например, с данными, которые были получены на аппарате Bruker Medsp S200 с полем 2 Тл для мужчины 62 лет: $C(NAA) = 11.12 \text{ mM/L}$ (погрешность результата не представлена).

Погрешность наших данных для $C(NAA)$ каждого спектра находится в пределах от 2 до 9 % . Этот разброс данных отражает следующее:

1. индивидуальные отличия в норме, характерные для добровольцев на момент обследования (один из них обследовался дважды в 19 и 20

лет), в частности, из-за присутствия на момент накопления кроме основного сигнала - других малых по величине сигналов, близких по химическому сдвигу;

2. колебаниями концентраций, вызванными физиологическими процессами мозга на момент накопления сигнала. Кроме этого, разброс определяется приближенностью вычислительной процедуры коррекции базовой линии спектра и уровнем случайных электромагнитных шумов.

Таблица 6. Концентрация NAA и химического сдвига воды

Инициалы и возраст	C(NAA)* ммоль/литр	C(NAA)** ммоль/литр	σ (H ₂ O)*, ppm
IV-19	11.90 ± .83	10.82 ± .25	4.688 ± .005
ZB-19	12.78 ± .70	11.42 ± .35	4.691 ± .002
SK-19	8.30 ± .90	9.41 ± .35	4.674 ± .002
NS-19	9.75 ± .28	9.56 ± .56	4.692 ± .002
KZ-19	12.89 ± .48	13.04 ± .15	4.681 ± .004
KZ-20	11.88 ± 1.03	11.35 ± .50	4.690 ± .002
KB-20	11.41 ± 1.22	10.67 ± .16	4.694 ± .003
DR-21	10.58 ± .68	11.17 ± .36	4.688 ± .003
GZ-21	9.26 ± .84	11.46 ± 1.09	4.682 ± .001
FD-21	10.71 ± .81	11.91 ± .37	4.693 ± .003
NM-23	10.29 ± .98	8.54 ± .26	4.694 ± .004
AL-24	12.65 ± .87	11.96 ± .27	4.693 ± .003
ZM-30	9.73 ± .95	9.36 ± .43	4.695 ± .005
AR-32	9.85 ± .91	10.63 ± .50	4.691 ± .003
BR-60	12.29 ± .66	11.03 ± .33	4.687 ± .003
NR-60	9.59 ± .24	8.97 ± .10	4.703 ± .001
Среднее	10.87 ± 1.44	10.70 ± 1.25	4.690 ± .007
LCModel	—	10.66 ± 1.46	—

В таблице представлен также химический сдвиг для ЯМР-сигнала воды σ (H₂O)*, который был вычислен по спектрам без подавления воды при использовании сигнала от CH₃ группы NAA как опорного сигнала σ (NAA) = 2.010 ppm. Как видим, химический сдвиг воды определяется с высокой точностью. Он отражает индивидуальные отличия обследованных добровольцев (связанные, вероятно, прежде всего, с отличием отношения количества внутриклеточной и внеклеточной воды). Данные о σ (H₂O) могут служить, по-видимому, дополнительным параметром оценки состояния тканей головного мозга в норме и патологии.

Вещество N-ацетиласпартат является молекулярным соединением, которое требуется в данной среде для обеспечения передачи импульсов по нервным тканям. Его концентрация, как считают, пропорциональна средней плотности аксонов, дендритов и нервных клеток в белом веществе мозга.

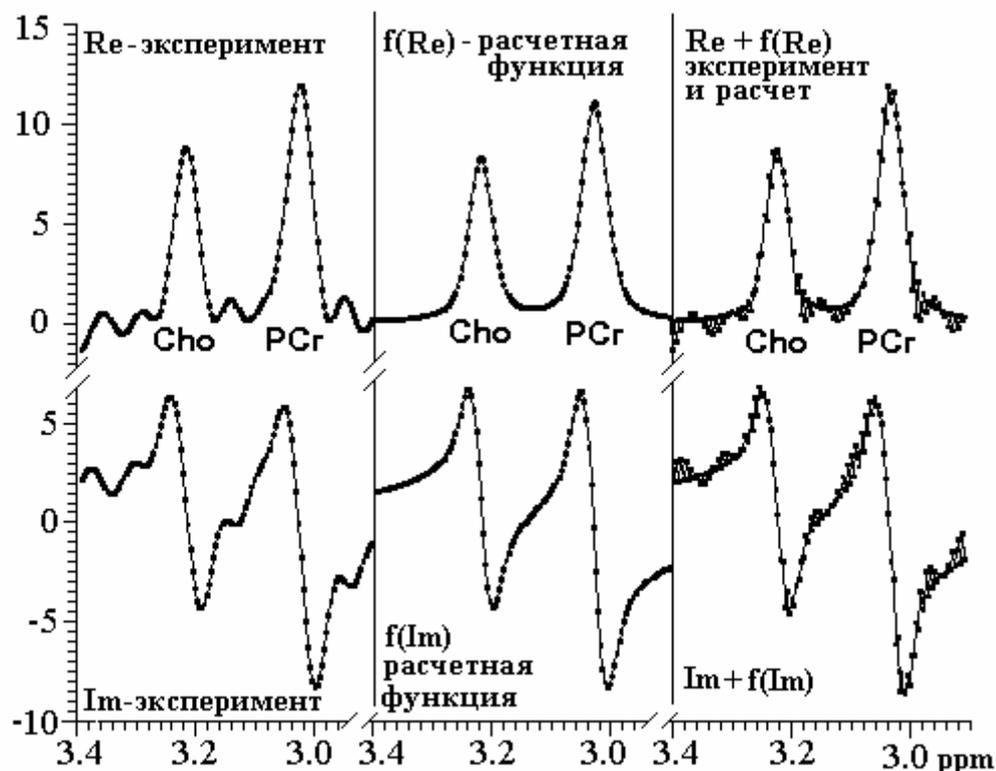


Рис. 54. Выбор спектрального окна, использованного для вычисления параметров МР сигналов от холина и фосфокреатина

Верхняя часть спектра содержит действительную часть; нижняя - мнимую часть спектра. Левая пара спектров содержит экспериментальный материал; центральная пара - расчетная функция, используемая для аппроксимации экспериментальных данных. Правая пара сигналов показывает соответствие между расчетной функцией и экспериментальным материалом.

На рис. 54. показан один из вариантов обработки сигналов от креатина и холина. Показано соответствие экспериментального материала и расчетных параметров для действительной и мнимой частей спектра.

ЯМР сигналы метаболитов PCr, Cho и Ins расположены ближе к интенсивному сигналу воды, поэтому концентрацию этих веществ мы определяли только по спектрам, накопленным в режиме с подавлением воды.

В целом, разработанная нами программа с последовательностью операций (рис. 53) позволила выполнить численную обработку 16 исходных спектральных массивов. Причем, в отличие от других исследователей при определении параметров компонентов спектра мы считали необходимым минимизировать квадратичные отклонения, как для действительной, так и для мнимой части каждого сигнала. При этом выполнялась оптимизация параметров по разделению числовых

векторов на четные и нечетные составляющие спектра.

В таблице 7 представлены результаты определения концентраций для фосфорокреатина, холина и миоинозитола. Как видим, наши усредненные данные для холина, как и в случае НАА, достаточно хорошо согласуются с данными работы Гаека и Дозортовой. Отметим, что для фосфорокреатина разброс наших данных вдвое меньше. Для миоинозитола наши средние данные выше и величина разброса данных C(Ins) так же выше.

Таблица 7. Концентрация креатина, холина и миоинозитола

Инициалы и возраст	C(PCr), ммоль/литр	C(Cho), ммоль/литр	C(Ins), ммоль/литр
IV-19	5.37 ± .64	1.53 ± .21	4.44 ± 1.23
ZB-19	7.42 ± .96	2.12 ± .32	8.26 ± .06
SK-19	5.97 ± .34	1.37 ± .14	6.46 ± .39
NS-19	6.16 ± .26	1.22 ± .07	4.84 ± .15
KZ-19	7.39 ± .52	2.26 ± .14	5.74 ± .47
KZ-20	6.71 ± .90	1.34 ± .26	4.89 ± .41
KB-20	6.24 ± .29	1.49 ± .12	6.65 ± .29
DR-21	5.13 ± .78	1.55 ± .34	7.84 ± .47
GZ-21	7.00 ± .53	1.19 ± .19	4.77 ± .20
FD-21	6.43 ± .59	2.12 ± .21	5.69 ± .47
NM-23	6.46 ± .42	1.52 ± .20	7.07 ± .77
AL-24	6.95 ± .11	1.81 ± .06	5.03 ± 1.34
ZM-30	6.40 ± 1.43	1.99 ± .42	6.74 ± .13
AR-32	6.62 ± .66	1.44 ± .19	5.73 ± .30
BR-60	6.91 ± 1.14	1.98 ± .29	8.77 ± .29
NR-60	7.31 ± .59	1.78 ± .15	9.28 ± .03
Среднее	6.53 ± .67	1.67 ± .35	6.39 ± 1.54
LCModel, [4]	5.92 ± 1.36	1.74 ± .32	4.60 ± 0.92

Как известно, число нервных клеток с возрастом уменьшается. Однако имеется и другая противоположная тенденция: число связей (дендритов) у активно функционирующего нейрона увеличивается с возрастом. Можно ожидать, что такая возрастная динамика плотности нейронных сетей будет отражаться на концентрациях метаболитов, регистрируемых техникой ЯМР.

Для более подробного обсуждения результатов потребуется накопление аналогичных данных для разных возрастных групп добровольцев. Причем, совершенно очевидно что, при определении концентраций метаболитов необходимо использовать такие методики, которые, как и в представленном здесь варианте, позволяют минимизировать влияние систематических погрешностей.



В 2007 году СПбГУ ИТМО стал победителем конкурса инновационных образовательных программ вузов России на 2007–2008 годы. Реализация инновационной образовательной программы «Инновационная система подготовки специалистов нового поколения в области информационных и оптических технологий» позволит выйти на качественно новый уровень подготовки выпускников и удовлетворить возрастающий спрос на специалистов в информационной, оптической и других высокотехнологичных отраслях экономики.

КАФЕДРА ИЗМЕРИТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Кафедра измерительных технологий и компьютерной томографии, в прошлом кафедра часового производства и приборов точной механики, была создана одновременно с основанием университета, который ведёт свою историю от образования в 1900 г. ремесленного училища цесаревича Николая. Основателем кафедры является Норберт Болеславович Завадский – первый заведующий механико-оптического отделения этого училища.

В 1920 г. после революции механико-оптическое отделение было реорганизовано в техникум точной механики и оптики, который с 1925 г. начал подготовку инженеров-приборостроителей. Их первый выпуск состоялся в 1931 г. В дальнейшем техникум был преобразован в учебный комбинат, ФЗУ, а в 1933 г. стал институтом точной механики и оптики. Всё это время до своей смерти заведовал кафедрой и преподавал дисциплины, связанные с точной механикой, профессор Н.Б. Завадский. В 1930 г. кафедру возглавил Лаврентий Павлович Шишелов. На кафедре читались дисциплины «Теория часовых механизмов», «Электроизмерительные приборы», «Механические приборы», в которые входило изучение тахометров, таксометров, счётчиков, арифмометров, часовых и гироскопических приборов, электротехники.

В 1935 г. из состава кафедры выделилось направление гироскопических устройств. Была образована отдельная кафедра навигационных приборов. В 1940 г. на кафедре защитил кандидатскую диссертацию Захар Маркович Аксельрод, в последствии доктор технических наук, возглавивший кафедру во время войны. В марте 1942 г. институт был эвакуирован по Дороге жизни из осажденного блокадного Ленинграда. Местом размещения института на время стал г. Кисловодск. В конце июля 1942 г. институт был переведен в г. Черепаново Новосибирской области, а в 1944 г. ЛИТМО возвратился в Ленинград.

После войны кафедра приборов точной механики выпускала специалистов по часовому производству и производству точного мерительного инструмента. На кафедре читались курсы «Приборы времени», «Приборы для измерения малых промежутков времени», «Приборы для измерения скоростей и ускорений», «Тахометры», «Основы конструирования приборов точной механики».

В 1976 г. кафедру возглавил Борис Александрович Арефьев, известный специалист в области автоматического управления и газовых опор. В это время на кафедре производилась подготовка специалистов по специальности «Приборы точной механики», со специализациями «Приборы времени», «Приборы для измерения длин и углов» и «Приборы контроля размеров». В числе доцентов кафедры были Марченко Б.М., Белявский В.И., Юницин Ю.Н.

С 1985 года кафедру возглавлял основатель магниторезонансного класса изображений профессор Владислав Александрович Иванов. В связи с развитием техники и потребностью в выпуске инженерных кадров по разработке и эксплуатации магнитно-резонансных томографов с 1992 г. кафедра начала подготовку инженеров по специализации «Компьютерная томография». На кафедре изготовлен мини-ЯМР-томограф, который с 2000 года используется для научно-исследовательских целей и обучения студентов.

С 2007 года кафедрой руководит доктор технических наук, профессор Мария Яковлевна Марусина. В настоящее время кафедра проводит подготовку инженеров, бакалавров и магистров по специальности «Приборостроение» с специализациями «Компьютерная томография»; «Методы и средства измерения механических величин»; «Измерительно-вычислительные комплексы в механике».

Юрий Ильич Неронов
МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС В ТОМОГРАФИИ
И В СПЕКТРАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ТКАНЕЙ
ЖИВОГО ОРГАНИЗМА

Учебное пособие

Редакционно - издательский отдел СПбГУ ИТМО

Лицензия ИД № 00408 от 05.11.99

Компьютерная верстка

Ю.И. Неронов

Дизайн обложки

Ю.И. Неронов

Подписано к печати 19.12.07 Тираж 100 экз. Заказ № 1114.

Отпечатано на ризографе