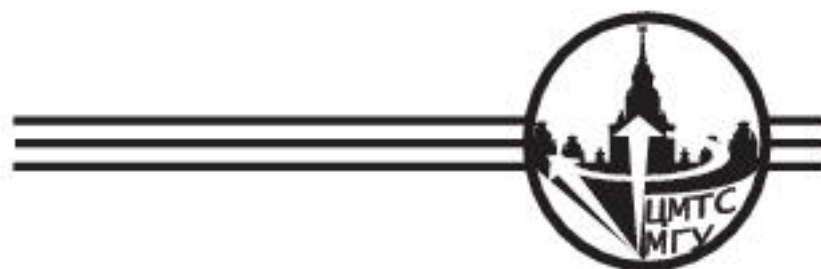


**Н.В. АНИСИМОВ, С.С. БАТОВА,  
Ю.А. ПИРОГОВ**

---

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ  
ТОМОГРАФИЯ:  
УПРАВЛЕНИЕ КОНТРАСТОМ  
И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ  
ПРИЛОЖЕНИЯ**





Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова

ЦЕНТР  
МАГНИТНОЙ ТОМОГРАФИИ И СПЕКТРОСКОПИИ

**Н.В. Анисимов, С.С. Батова, Ю.А. Пирогов**

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ:  
УПРАВЛЕНИЕ КОНТРАСТОМ  
И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ**

Под редакцией  
проф. Ю.А. Пирогова



Москва  
Физический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова  
2013

Анисимов Н.В., Батова С.С., Пирогов Ю.А. **Магнитно-резонансная томография: управление контрастом и междисциплинарные приложения** / Под ред. Ю.А. Пирогова. — М.: Физический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, 2013. — 244 с.

ISBN

Рассматриваются различные аспекты магнитно-резонансной томографии (МРТ) — управление контрастом для лучшей визуализации зон поражения, обработка изображений, работа с базой данных. В работе использованы материалы, полученные в рамках научных проектов и клинических исследований за 15 лет эксплуатации 0.5 Тл томографа Bruker Tomikon S50. Представлены материалы, полученные при исследованиях головного мозга, других органов, а также при сканировании всего тела человека. Рассмотрены нестандартные применения МРТ — обработка базы данных, морфометрия, термометрия, визуализация артикуляторных органов в процессе произнесения речи, визуализация объектов, не содержащих водород, и другие. Особое внимание уделено способам МРТ-визуализации, при которых производится подавление сигналов от нормальной ткани. Обсуждение проблемы проводится в рамках концепции, согласно которой наилучшая визуализация патологии возможна тогда, когда картина контраста от всех нормальных тканей представлена однородным фоном. Такое упрощение картины тканевого контраста получается за счет применения сканирующих импульсных последовательностей, обеспечивающих полное или частичное подавление сигналов от нормальных тканей. Основное внимание уделено подавлению сигналов от тканей, дающих избыточно яркие фрагменты на обычных МРТ-изображениях. Это ткани с большим содержанием свободной жидкости и жира. Описаны эксперименты, в которых применены  $T_1$ -селективные импульсные последовательности, действующие на основе эффекта инверсия-восстановление. Продемонстрированы их широкие возможности, в частности, для одновременного подавления сигналов от двух и более нормальных тканей. Показано, что в этом случае картина тканевого контраста упрощается и расширяется динамический диапазон приемника. В результате создаются благоприятные условия для визуализации и 3D-реконструкции патологических образований — опухолей, гематом и т.п. Рассмотрено применение метода Диксона для химсдвигового подавления сигналов нормальной ткани и возможность комбинации данного метода и инверсии-восстановления для одновременного подавления нескольких нормальных тканей. Представлены результаты кросс-релаксационных измерений на основе эффекта переноса намагниченности. Развиваемые подходы направлены на повышение информативности МРТ-исследования и его диагностической эффективности.

© Н.В. Анисимов, С.С. Батова, Ю.А. Пирогов, 2013 г.

© Центр магнитной томографии и спектроскопии МГУ, 2013 г.

© Физический факультет МГУ, 2013 г.

© Факультет фундаментальной медицины МГУ, 2013 г.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие .....	6
От редактора издания .....	8
Список аббревиатур.....	11
Введение .....	12

### Глава 1

#### **МРТ-СКАНИРОВАНИЕ С ПОДАВЛЕНИЕМ СИГНАЛОВ НОРМАЛЬНОЙ ТКАНИ**

1.1. Магнитно-резонансная томография как физический метод исследования .....	17
1.2. Принципы ядерного магнитного резонанса и технические аспекты его регистрации .....	21
1.3. Влияние шума на регистрацию сигнала ЯМР .....	43
1.4. О перспективах развития низкочастотной МРТ .....	45
1.5. Краткая историческая справка.....	46
1.6. Принцип сканирования и построения МР-изображения .....	50
1.7. Выявление зон поражения на фоне нормальных тканей .....	64
1.8. Селекция тканей по временам релаксации .....	66
1.9. Визуализация патологий без подавления сигналов от нормальных тканей .....	69
1.10. Воздействие парамагнитных веществ на МР-контраст .....	74
1.11. Управление тканевым контрастом с использованием преднасыщающих импульсов .....	75
1.12. Вспомогательные графические приемы для визуализации зоны поражения.....	77
1.13. Другие методы управления тканевым контрастом в МРТ .....	78

### Глава 2

#### **ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИНВЕРСИЯ-ВОССТАНОВЛЕНИЕ В МРТ**

Введение .....	80
2.1. Управление МР-контрастом с помощью метода инверсия-восстановление (IR) .....	80
2.2. Подавление сигналов нормальной ткани методом IR .....	88

2.3. Применение метода IR для выравнивания МР-контраста.....	90
2.4. МРТ сканирование с одновременным подавлением сигналов от двух нормальных тканей.....	93
2.5. Адаптация приемника к сигналу от патологического образования.....	105
2.6. $T_1$ -избирательность и информационные аспекты применения DIR.....	106
2.7. Объемная реконструкция патологических образований.....	111
Выводы.....	115

### Глава 3.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ТКАНЕЙ В МРТ ПО РАЗЛИЧИЯМ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ**

3.1. Частотно-селективное подавление сигналов от жировой ткани.....	119
3.2. Подавление сигналов нормальной ткани методом Диксона.....	119

### Глава 4.

## **ПРИМЕНЕНИЕ АЛГЕБРАИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ С МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЯМИ**

Введение.....	127
4.1. Информационное содержание МР-изображений, получаемых в результате алгебраических операций.....	130
4.2. Применение алгебраических операций с МР-изображениями для селективного выделения зоны поражения.....	134
4.3. Эмуляция режимов сканирования с подавлением сигналов от трех тканевых компонентов.....	136
4.4. Эмуляция импульсной последовательности для селективного выделения сигнала жира.....	139
4.5. Эмуляция селективного подавления сигналов от нормальной ткани при решении диагностических задач.....	140
4.6. Специфика исследования образований с короткими временами $T_1$ .....	143
4.7. Применение алгебраических операций с МР-изображениями для объемной визуализации зоны поражения и волюметрии.....	144
4.8. Применение алгебраических операций с МР-изображениями для коррекции яркостной гистограммы.....	146
Заключение.....	147

Глава 5.

**ЭФФЕКТЫ ПЕРЕНОСА НАМАГНИЧЕННОСТИ В МРТ**

5.1. Введение .....	148
5.2. Теория .....	153
5.3. Экспериментальная часть.....	161
5.4. Результаты и обсуждение.....	162
5.5. Выводы .....	166

Глава 6.

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ МРТ**

6.1. МРТ всего тела: техническая реализация и диагностические применения .....	167
6.2. Визуализация артикуляторных органов при произнесении речи.....	181
6.3. МРТ-морфометрия головного мозга у пациентов с шизофренией .....	193
6.4. Исследования малых животных и растений .....	197
6.5. МРТ-визуализация объектов, не содержащих водород.....	200

Глава 7.

**ИНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
БАЗЫ ДАННЫХ МРТ-ИССЛЕДОВАНИЙ**

7.1. База данных МРТ-исследований как источник демографической и антропометрической информации.....	208
7.2. Эволюция поля $B_0$ по материалам базы данных МРТ-исследований .....	215

Приложение

Технические характеристики МР-томографа.....	222
Литература.....	225

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Перед читателем книга университетских ученых, посвященная разработке новых методов магнитно-резонансной томографии (МРТ), широко применяющейся в медицинской диагностике и научных исследованиях. В настоящее время трудно представить себе возможность осуществить какой-либо корректный медицинский диагноз без МРТ обследования пациента. И это при том, что данная методика появилась всего лишь чуть более 30 лет назад в итоге фундаментальных открытий Нобелевских лауреатов П. Лаутербурга и П. Мэнсфилда. Феноменально быстрое продвижение МР томографии от физических открытий до сложнейшей и в то же время совершеннейшей диагностической аппаратуры, которая имеется теперь во всех современных клиниках мира, является характерным признаком беспрецедентного темпа инновационного развития технологий на стыке 20-го и 21-го столетий. В отличие от не менее популярной компьютерной (рентгеновской) томографии, МРТ относится к абсолютно безвредному для человека способу визуализации внутренних органов, позволяя к тому же распознавать тонкие морфологические и контрастные особенности на изображениях мягких тканей. С появлением сверхпроводящих МРТ сканеров с магнитными полями в несколько Тесла удается обеспечить пространственное разрешение наблюдаемых органов в десятые доли миллиметра. А высокопольные приборы с полем от 4 до 11 Тл, разработанные для преклинических испытаний малых лабораторных животных, позволяют получить пространственное разрешение вплоть до 5–10 мкм, почти такое же, как в оптической микроскопии, только неинвазивно и *in vivo*. Снабженные функцией ЯМР спектроскопии современные томографы дают возможность без хирургического вмешательства определять молекулярную структуру тканей и отличать доброкачественные опухоли от раковых новообразований (неинвазивная биопсия), живые ткани от ишемически пораженных, контролировать *in vivo* локальные метаболические процессы. В исследовательских лабораториях применение МРТ позволяет следить за развитием патологий во времени, определять эффективность действия лекарственных препаратов, наблюдать за их целевой доставкой к патологически измененным тканям, реализуя совершенно новую методику молекулярной визуализации. Так называемая функциональная МРТ обеспечивает наблюдение за

когнитивной деятельностью головного мозга, регистрируя акты возбуждения отдельных нейронов как отклики на предъявление тактильного, зрительного или звукового стимула. Таким образом, метод МРТ стал незаменимым средством самых разнообразных биомедицинских исследований и его развитие является исключительно актуальным.

В монографии описан целый ряд новых МРТ методик, разработанных в Центре магнитной томографии и спектроскопии МГУ и направленных на повышение чувствительности томографических измерений с целью обнаружения малых, обычно незаметных морфологических изменений. Так, предложенный метод DIR (двойная инверсия-восстановление), основанный на селекции времен продольной релаксации, позволяет одновременно и практически полностью подавлять сильные фоновые сигналы от нескольких нормальных тканей, выделяя образ слабой зарождающейся патологии. К аналогичным результатам приводят описанные в монографии математические приемы обработки МРТ изображений, использующие двумерные алгебраические преобразования и учитывающие различие релаксационных характеристик соседних (перекрывающихся) тканей. Значительный интерес вызывают МРТ исследования внутренней структуры небологических объектов и ряд других междисциплинарных приложений метода МРТ не только в медицине, но и в биологии, химии, физике, материаловедении, психологии, антропологии, филологии и др. Замечательно, что соавторами представленных в монографии работ были и молодые исследователи — студенты и аспиранты кафедр медицинской физики, биофизики, математики, радиационной медицины физического факультета МГУ, а также кафедры неврологии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, защитившие на этом материале свои дипломные работы и кандидатские диссертации. Описанные в монографии экспериментальные приемы и результаты разнообразных МРТ исследований несомненно будут полезны как научным работникам, так и операторам МРТ, врачам-диагностам, студентам и аспирантам, использующим в своей научно-исследовательской практике магнитно-резонансные сканеры.

Академик РАН  
*Р.З. Сагдеев*  
30 января 2013 г.

## ОТ РЕДАКТОРА ИЗДАНИЯ

Настоящая монография является итогом научных работ в области магнитно-резонансной томографии (МРТ), предпринятых в течение последних лет в Учебно-научном межфакультетском и междисциплинарном центре магнитной томографии и спектроскопии Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (ЦМТС МГУ). Исследования проводились на 0.5 Тл томографе «Tomikon S50» фирмы «Брукер». Замечательным свойством данного томографа являлась открытость управляющего программного обеспечения. Это позволило научному коллективу ЦМТС МГУ разработать и внедрить в практику МРТ-исследований целую серию новых методик магнитно-резонансных исследований. К таким методикам относятся, например, описанные здесь способы одновременного подавления интенсивных МРТ-сигналов от нормальных тканей, на фоне которых слабые патологии обычно не бывают заметными. Выделение образа одной ткани при подавлении сигналов от других, ее окружающих, позволяет проводить точные измерения размеров выделенной ткани, не прибегая к использованию сложных математических приемов распознавания перекрывающихся образов.

К весомым достижениям ЦМТС МГУ можно отнести разработку методики измерения кросс-релаксационных параметров с помощью МРТ экспериментов, использующих эффект переноса намагниченности. Это создает возможности для дополнительной дифференциации тканей, построенных из макромолекул, содержащих связанную воду, и способных к обмену с молекулами свободной воды. Основная заслуга в разработке этих методов принадлежит В.Л. Ярных, который в настоящее время работает в США и успешно продолжает работы в данном направлении.

МРТ-исследования являются принципиально междисциплинарными. Поэтому наиболее успешный результат таких экспериментов получается в комплексных научных коллективах, где совместно работают представители разных специальностей — физики, химики, медики, биологи, психологи, инженеры и др. Так, неожиданно интересные результаты были получены группой физиков при взаимодействии с филологами, для которых были специально разработаны методы МРТ-визуализации артикуляторных процессов произнесения звуков. В комбинации с акустическими и видео средствами МРТ позволила впервые получить не только точные образы артикуляторного аппарата, но и выявить ряд новых функциональных особенностей формирования речи. Высокая информативность МРТ

особенно ярко выявляется с помощью иерархически классифицированной базы данных в пространстве многопараметрических МРТ измерений. Применение современных информационных технологий поиска и анализа дают возможность быстро и эффективно ориентироваться в созданной базе данных, содержащей десятки тысяч трехмерных образов, работать не только в режимах запроса, но и интерактивно, в том числе, и дистанционно, с регламентированным доступом через Интернет. Одним из значимых результатов обработки МРТ-показателей, представленных в такой базе данных, явились, например, новые антропометрические закономерности, обнаруженные при анализе размеров головного мозга в зависимости от пола и года рождения диагностированных пациентов в пределах почти 100-летнего периода.

В настоящей монографии не нашли отражения некоторые весьма интересные разработки ЦМТС. Например, в области психофизиологии, выполненные в ЦМТС МГУ совместно с биологическим факультетом и факультетом психологии МГУ, Институтом высшей нервной деятельности РАН и др. по анализу функциональной деятельности мозга с помощью совместных МРТ и электроэнцефалографических экспериментов.

Большинство научных идей, положенных в основу развитых методик и рассмотренных в монографии, реализовал на практике оператор-исследователь Н.В. Анисимов, доктор физ.-мат. наук, старший научный сотрудник ЦМТС МГУ (ныне ЛМТС ФФМ — лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ). Математическую поддержку многих направлений провели С.С. Батова, будучи еще студенткой физического факультета МГУ, и аспирант того же факультета М.В. Гуляев. Медицинскую поддержку исследований, расшифровку и интерпретацию МРТ-изображений обеспечил заведующий кафедрой неврологии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук профессор Л.В. Губский. Разработку информационных технологий осуществил ведущий инженер кафедры фотоники и физики микроволн физического факультета МГУ В.В. Гладун.

ЦМТС МГУ, с 2010 г. реорганизованный в лабораторию магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ (ЛМТС с сохранением широко известного в научных кругах бренда ЦМТС МГУ), был создан 15 лет назад по инициативе Ректора МГУ академика Виктора Антоновича Садовниченко, без постоянной поддержки и внимания которого было бы невозможно осуществить описанные в монографии МРТ-эксперименты.

В связи с этим особенно приятно выразить глубокую благодарность В.А. Садовничему за его большую заботу о научном коллективе ЦМТС МГУ, а также декану ФФМ академику В.А. Ткачуку и заведующему ЛМТС, проректору МГУ академику Ю.Н. Беленкову за внимание к описанным в монографии проблемам.

Авторы выражают искреннюю благодарность директору НИИ «Международный томографический центр» СО РАН академику Ренаду Зиннуровичу Сагдееву, который был первым директором-организатором ЦМТС МГУ. Переданный им и его сотрудниками уникальный опыт МТЦ СО РАН позволил нам в короткий срок освоить и развить столь сложное научное направление, каким является магнитно-резонансная томография.

Авторы благодарны Уве и Барбаре Айххофф за постоянное внимание, помощь и поддержку в работе, В.М. Верхлютову, Г.Е. Кедровой — за участие в совместных исследованиях и полезные обсуждения.

Особая признательность авторов выражается сотрудникам ФФМ МГУ — Д.А. Тищенко и В.Б. Петухову за оперативное решение технических и организационных вопросов, а также Д.А. Куприянову за активное участие в проведении ряда МРТ-исследований.

Следует отметить вклад В.Л. Ярных на начальной стадии проведения исследований — разработку протоколов и постановку экспериментов.

Наконец, необходимо отметить работу врачей высокой квалификации, без которых было бы невозможно собрать, обработать необходимый экспериментальный материал и дать правильную интерпретацию результатов. Это Л.В. Губский, Д.В. Буренчев, Е.Э. Дубровин, Л.Ф. Пестерева.

Особую благодарность мы выражаем Министерству образования и науки России (ранее Минпромнауки РФ) за финансовую поддержку научных исследований ЦМТС МГУ в рамках Федеральных программ «Поддержка приборной базы науки» и «Кадры», а также РФФИ, на гранты которого был выполнен ряд значимых МРТ-экспериментов.

Д. ф.-м. н., профессор  
*Ю.А Пирогов*  
25 января 2013 г.



## СПИСОК АББРЕВИАТУР

- ИП — импульсная последовательность
- МР — магнитно-резонансный
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- РЧ — радиочастотный
- СМЖ — спинномозговая жидкость
- ЯМР — ядерный магнитный резонанс
- CA — Contrast Agent
- IR — Inversion-Recovery
- DIR — Double Inversion Recovery
- ETL — Echo Train Length
- FLAIR — Fluid Attenuated Inversion Recovery
- FSE — Fast Spin Echo
- GE — Gradient Echo
- MIP — Maximum Intensity Projection
- PDBИ — протонно-взвешенные изображения
- RARE — Rapid Acquisition by Repeated Echo
- STIR — Short Time Inversion Recovery
- $T_1(T_2)$ ВИ —  $T_1(T_2)$ -взвешенные изображения
- $TE$  — Time of Echo
- $TOF$  — Time of Flight
- $TR$  — Time of Repetition

"Вся наука междисциплинарна —  
от магнитных моментов до молекул и человека"

*П. Лаутербур*  
(Нобелевская лекция, 2003)

## **ВВЕДЕНИЕ**

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в настоящее время является мощным методом медицинской диагностики благодаря высокой информативности и безопасности исследования. Для повышения информативности исследования постоянно вводятся технические усовершенствования, разрабатываются импульсные программы и методы обработки данных, позволяющие обеспечить наилучшую визуализацию изучаемых структур с учетом диагностических задач. Одним из путей улучшения визуализации является применение методов, позволяющих упростить картину тканевого контраста за счет подавления сигналов от отдельных тканевых компонентов. В Центре магнитной томографии и спектроскопии МГУ имени М.В. Ломоносова (ЦМТС) за период 1997–2012 гг. накоплен значительный опыт применения подобных методов для решения конкретных диагностических задач. Материалы разработок ЦМТС были востребованы как на российских, так и на зарубежных научных конференциях, включая ISMRM, SPIE, ESMRMB, ECR, MEDINF. На ряд разработок получены авторские свидетельства.

В представленной работе обобщен 15-летний опыт ЦМТС по применению указанных методик в рамках концепции, согласно которой наилучшая визуализация патологии возможна тогда, когда картина контраста от всех нормальных тканей представлена однородным фоном.

Кроме того, рассмотрены вопросы, связанные с информационным содержанием данных, получаемых при МРТ-исследованиях. Это относится к структурированию материала, полученного при рутинных исследованиях — построения базы данных для последующей обработки и извлечения информации, представляющей интерес для самого широкого спектра человеческой деятельности.

Работа содержит семь глав. Все иллюстрации, содержащие МРТ-изображения, сделаны по материалам, полученным сотрудниками ЦМТС на 0.5 Тл МР-томографе Tomikon S50 фирмы «Брукер» (ФРГ).

В первой главе даны общие представления о ядерном магнитном резонансе, магнитно-резонансной томографии, приведена краткая историческая справка, рассмотрены основные аспекты управления тканевым контрастом в контексте поиска лучшей визуализации зон поражения. Особое внимание уделяется сканированию с подавлением сигналов нормальной ткани. Рассмотрены возможности дифференциации (селекции) таких тканей по временам релаксации, включая применение контрастных веществ.

Во второй главе рассматриваются различные аспекты применения методики инверсия-восстановление (Inversion-Recovery — IR) для подавления сигналов от нормальных тканей — свободной жидкости — FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) и жировой ткани — STIR (Short Time Inversion Recovery).

Значительное внимание уделено методике DIR (Double Inversion Recovery), основанной на двойном применении эффекта IR, что обеспечивает одновременное подавление сигналов от указанных компонентов.

На основе гистограммного анализа  $T_1$ -карт дано обоснование информационной эффективности применения данной последовательности для лучшей визуализации ряда патологических образований головного мозга. Отмечено, что действие данной последовательности можно рассматривать как селективную по  $T_1$  фильтрацию. На конкретных примерах показано, что применение данной методики МРТ-сканирования приводит к подавлению мощных фоновых сигналов от нормальных тканей, благодаря чему расширяется динамический диапазон приемного тракта и упрощается картина тканевого контраста. В конечном итоге, улучшается визуализация патологически измененных зон, представленных на МР-изображениях участками со слабо выраженными вариациями тканевого контраста. Основное внимание уделено визуализации кровоизлияний, очаговых изменений головного мозга, оболочек мозга.

Рассматривается возможность применения методики при исследованиях жидкостных внутричерепных структур: сосудистой патологии, аномального ликворотока при гидроцефалии. Отмечается возможность исследования патологий неголовных жизненно важных структур — мышечных тканей, простаты и др.

Приведены примеры объемной визуализации участков патологически измененной ткани на основе применения МР-сканирования с подавлением сигналов нормальной ткани. Представлены примеры

волюметрических исследований. Показано, что метод может быть использован для оценки изменений объема зоны поражения в рамках динамического наблюдения.

Показано применение импульсных последовательностей, обеспечивающих выравнивание контраста между спинномозговой жидкостью и веществом мозга.

В третьей главе рассматриваются вопросы, связанные с подавлением сигналов нормальных тканей с помощью методов, основанных на дифференциации тканей по разнице в химических сдвигах. Наибольшее внимание двум методам, которые авторы чаще всего применяли на практике. Один из них предусматривает применение частотно селективных импульсов, обеспечивающих насыщение пика от жировой ткани. Другой основан на фазовой селекции МР-сигналов при варьировании интервалов между моментом формирования градиентного эхо и началом считывания этих сигналов — метод Диксона. Продемонстрировано применение этого метода в диагностических исследованиях. Показана возможность совмещения методов — Диксона и IR для одновременного подавления нескольких нормальных тканей. В частности, одной ткани — с определенным временем продольной релаксации  $T_1$ , и другой ткани — с определенным значением химического сдвига.

В четвертой главе дается теоретическое обоснование применения алгебраических операций с МР-изображениями, которые получены от одной и той же зоны сканирования, для эмуляции режимов сканирования, в которых производится подавление сигналов нормальной ткани. Проводится сопоставление интенсивностей регистрируемых сигналов, получаемых от разных режимов сканирования, и результаты алгебраических операций с этими величинами.

Показано, в частности, что с помощью алгебраических операций с  $T_2$  взвешенными изображениями и FLAIR возможна эмуляция режимов STIR и DIR. Предложено с помощью алгебраических операций эмулировать режимы, не имеющие реализуемых аналогов, включая режимы с трех- и более компонентным подавлением сигналов от нормальных тканей и селективным выделением одного или нескольких компонентов.

Продемонстрировано несколько примеров применения алгебраических операций с МР-изображениями в практике диагностических исследований.

В пятой главе по материалам работ В.Л. Ярных (до 2000 г. — ст.н.с. ЦМТС МГУ, ныне — сотрудник Университета штата Вашингтон, Сиэтл, США) изложена концепция измерений кросс-релаксационных параметров в МРТ-исследованиях. При его участии (1997–98 гг.) в ЦМТС впервые была разработана методика построения карт, описывающих пространственное распределение этих параметров.

Шестая глава посвящена междисциплинарным и другим приложениям МРТ, напрямую не относящимся к обычной медицинской диагностике.

Показана возможность сканирования всего тела человека на типовом томографе. Продемонстрированы приложения этого метода — визуализация позвоночника при сколиозе и измерение объема жира в теле пациента.

Рассмотрены вопросы МРТ-визуализации артикуляторных органов в процессе порождения речи. Приведены данные об их конфигурациях при произнесении не только гласных, но и согласных звуков. Предложен способ визуализации челюстных структур. Продемонстрирована возможность построения объемных образов как внутренних, так и внешних анатомических структур при синхронизации речи и МРТ-сканирования. Предложена схема такой синхронизации. Отмечена возможность выявления зон активности мозга при произнесении речи.

Представлены результаты морфометрических измерений по группе лиц, страдающих шизофренией. Показана возможность построения обобщенного образа головного мозга для автоматизации поиска структур, изменения которых указывают на вероятную предрасположенность к данной патологии.

Рассматривается метод объемной МРТ-визуализации объектов, неспособных дать сигнал ЯМР. Метод основан на применении контактирующей с объектом водородсодержащей жидкости. Исследуемый объект определяется по выпадению сигнала на МР-изображении, основной фон которого образован сильным сигналом от контактирующей жидкости. Приведены примеры объемной визуализации предметов различной природы. Отмечается, что метод может быть использован для анализа как внешней, так и внутренней поверхности объекта, дефектоскопии, оценки проникающей способности жидкости. Показано применение метода для ви-

зуализации челюстных структур при исследовании артикуляторных органов при произнесении речи.

В седьмой главе показано, как с помощью обработки материалов базы данных МРТ-исследований можно выявить демографические закономерности, провести эволюционный анализ по антропометрии. Представлен статистический анализ изменений размеров головы за 100-летний период, а также данные о возрастном составе пациентов по данным МРТ-измерений, проведенных в ЦМТС МГУ за 10 лет.

В этой главе также представлены данные об измерении рабочей частоты томографа за 15-летний период, на основании которых проанализированы изменения магнитного поля  $B_0$  внутри томографа. Даны оценки влияния на эту величину и точность ее измерения различных факторов — например, магнитного поля Земли. По скорости спада  $B_0$  оценивается величина удельного сопротивления сверхпроводящего материала обмотки магнита.

В Приложении для справок приведены основные технические характеристики томографа Tomikon S50 (фирмы «Брукер»), на котором были получены все результаты, о которых сообщается в данной книге.

Представленная работа рассчитана на читателя, знакомого с основами ядерного магнитного резонанса (ЯМР), поэтому теоретические аспекты ЯМР и МРТ изложены очень кратко.

В подготовке материалов данной монографии принимали участие:

Л.В. Губский (РНИМУ им. Н.И. Пирогова), Д.А. Куприянов (до 2009 г. — ЦМТС, ныне «Филипс»), Г.Е. Кедрова, Л.М. Захаров (оба — филологический факультет МГУ), Д.В. Буренчев (ФГУП Поликлиника №2 Минэкономразвития РФ), В.М. Верхлютов (ИВНД РАН), В.В. Гладун, Е.Б. Шилов, М.В. Гуляев, К.Л. Волкова, И.В. Абаншина, А.А. Волков (мл.), Е.В. Верхоглазова, С.К. Ханов, П.В. Бабич (все — физфак МГУ), В.А. Орлова (НЦПЗ РАМН), А.А. Самойленко (ИХФ РАН), А.А. Авдеев (Центр по изучению проблем народонаселения, экономический факультет МГУ).

## **МРТ-СКАНИРОВАНИЕ С ПОДАВЛЕНИЕМ СИГНАЛОВ НОРМАЛЬНОЙ ТКАНИ**

### **1.1. Магнитно-резонансная томография как физический метод исследования**

Магнитно-резонансная томография основана на регистрации сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) с использованием неоднородных магнитных полей, обеспечивающих пространственное кодирование Ларморовых частот. Т.е. частот прецессии ядерных магнитных моментов в присутствии внешнего поляризующего поля. От способа кодирования и радиочастотного возбуждения (РЧ) ядерных спинов (параметров сканирующей импульсной последовательности) зависит способ обработки сигналов ЯМР, благодаря которому получается МР-изображение. Это изображение отображает пространственное распределение спиновой плотности, а также релаксационных и других параметров, характеризующих сканируемый объект.

Высокая информативность методов МРТ в немалой степени обусловлена тем, что величина регистрируемого сигнала определяется не только протонной плотностью и релаксационными параметрами, но и параметрами сканирующей импульсной последовательности (ИП). Это обуславливает широкие возможности управления тканевым контрастом, что способствует дифференциации тканей с различными релаксационными и другими физическими параметрами [1–3]. А это, в свою очередь, необходимо для решения задач о пространственной локализации тканей и их возможных патологических изменениях.

Основной задачей МРТ является построение МР-изображения — картины, составленной из дискретных элементов (пикселов). Яркость каждого из них должна отображать величину сигнала ЯМР от отдельного элемента объема (воксела) исследуемого объекта. Важной задачей является подбор ИП, обеспечивающей не только высокое отношение сигнал/шум, но и дифференциацию тканей, которые входят в структуру исследуемого объекта. Количественно дифференциация тканей А и В характеризуется тканевым контрастом  $K = (I_A - I_B) / (I_A + I_B)$ , где

$I_A, I_B$  — интенсивности сигналов от вокселей А и В, соответственно. Практически тканевой контраст оценивается на МР-изображении по измерениям яркости соответствующих пикселей.

Далее будем называть обычными МР-изображениями те, которые отображают распределение контраста от одного из параметров — протонной плотности, продольного или поперечного времен релаксации. Таким изображениям соответствуют наименования — изображения, взвешенные по PD — протонной плотности, а также  $T_1$ - и  $T_2$ -взвешенные изображения (PDBИ,  $T_1$ ВИ,  $T_2$ ВИ).

Разумеется, контраст МР-изображения не исчерпывается этими параметрами, но в рамках тех вопросов, которые рассматриваются в данной работе, особое внимание уделено именно релаксационным параметрам. При этом основное рассмотрение проводится для времени продольной релаксации  $T_1$  — параметра весьма варибельного для различных тканей, но, с другой стороны, наиболее надежно идентифицируемого и сильно влияющего на МР-контраст.

Проблемой МРТ-исследования является то, что обычные обзорные МРТ-изображения, получаемые при диагностическом исследовании, не всегда пригодны для регистрации слабых вариаций контраста, которые могут быть обусловлены патологическими изменениями. Непригодность обычных МРТ-изображений для регистрации патологических изменений контраста связана с тем, что они дают слишком сложную картину тканевого контраста, поскольку на картине отображены все ткани, дающие различные по интенсивности сигналы. Отметим несколько факторов, затрудняющих идентификацию тканей:

а) времена релаксации для любой ткани варибельны не только для разных объектов, но и в пределах зоны сканирования. Это связано с тем, что живые ткани не являются изолированными объектами, а интегрированы в сложно организованную структуру;

б) сканируемый срез имеет конечную толщину. Поэтому если на каком-то участке сканируемого среза имеется наложение двух тканей с разными физическими параметрами, влияющими на контраст, то величина сигнала от этого участка будет определяться относительным вкладом каждой из тканей. Проблема в том, что не всегда можно надежно оценить соотношение этих вкладов. В результате требуется уточнение причины, из-за которой наблюдается необычное распределение тканевого контраста — особенность



пространственного распределения каждой из тканей внутри среза или патология одной из них;

в) шкала яркости на МР-изображении определяется величиной максимального сигнала от ткани, которая не всегда представляет диагностический интерес. В этом случае количества градаций сигнала может оказаться недостаточно для того, чтобы надежно выявить сигнал от патологически измененной ткани, особенно если эта зона граничит с зоной сильного сигнала.

Учитывая эти и другие факторы, обычное диагностическое исследование проводят в несколько этапов. Сначала проводится сканирование с целью локализации исследуемых структур. После этого проводится обзорное исследование с целью анализа нормальных структур по обычным параметрическим изображениям, а затем, если обнаруживается отличное от нормы распределение тканевого контраста или другие необычные структурные особенности, то проводится дополнительное исследование для уточнения локализации зоны поражения и оценки ее релаксационных и других физических параметров.

При анализе зоны поражения информация о нормальных (непатологических) тканях становится избыточной. Поэтому стратегия исследования должна предусматривать фильтрацию этой информации. Отсевание избыточной информации — обычный инструмент научного исследования, который особенно востребован в ситуации, когда данные эксперимента допускают неоднозначную интерпретацию, а всесторонний учет аппаратурных факторов не всегда возможен.

В настоящее время разработано много методов сканирования, позволяющих отсеять часть избыточной информации за счет подавления сигналов от нормальных тканей. К таким методам относится применение ИП, которые обеспечивают регистрацию сигналов от тканей с экстремально длинными или короткими временами релаксации. Среди них можно отметить так называемые ангиографические [4] и миелоурографические режимы [5], нацеленные на визуализацию кровеносных сосудов и спинномозгового канала, соответственно. Широко применяются методики, основанные на  $T_1$ -селективном подавлении сигналов нормальной ткани с использованием эффекта инверсия-восстановление (IR). В этой связи можно отметить, что практически стандартным стало применение в диагностическом исследовании ИП с подавлением сигнала сво-

бодной жидкости — FLAIR [6]. Аналогичная методика применяется для подавления сигналов жировой ткани STIR [7].

Для подавления сигналов воды и жира применяются также методики, основанные на частотной селекции линий в спектре ЯМР. Используют тот факт, что сигналы ЯМР от свободной жидкости и липидов, составляющих основу жировой ткани, разнесены по частоте на 3.3–3.5 м.д. В этих методах производится либо РЧ селективное насыщение липидного спектра [8–10], либо фазовая селекция, основанная на различии в скоростях прецессии — метод Диксона и биномиальный метод [11].

Можно также отметить «гибридные» методы подавления сигнала от жировой ткани, когда инвертирующие импульсы сами являются частотно селективными [12].

Следует отметить, что подавление сигналов от жира помимо упрощения картины тканевого контраста позволяет избавиться от артефактов химического сдвига.

Однако практика показала, что в ряде случаев подавление только одного тканевого компонента в ходе МРТ сканирования оказывается недостаточным для надежной локализации зоны поражения. Поэтому актуальным является решение проблемы подавления сигналов от нескольких тканей. Фактически задача сводится к отсечению возможно большего объема избыточной информации с целью более надежного выявления данных, представляющих интерес для диагностики.

Актуальность отсечения избыточной информации особенно наглядно проявляется при решении задач, связанных с объемными реконструкциями структур, представляющих интерес. Эти операции требуют сегментации участков изображения с одинаковым контрастом, что дает приемлемые результаты лишь при хорошей дифференциации тканей по контрасту. А полное подавление нежелательных для визуализации структур создает наиболее благоприятные условия для автоматизации данного процесса.

Сканирование с полным подавлением сигналов нормальной ткани является одним из вариантов реализации стратегии исследования, которая ставит целью фильтрацию избыточной информации и которую можно характеризовать как упрощение картины тканевого контраста. Другим направлением данной стратегии можно считать сканирование, нацеленное на выравнивание тканевого контраста для нормальных тканей. Задачей такого сканирования

является получение МР-изображения, на котором нормальные ткани представлены однородным по контрасту фоном, что упрощает поиск патологически измененных структур. Нормальные структуры, яркость которых на МР-изображении соответствует фоновому уровню, могут быть просто выведены из изображения (подавлены) смещением шкалы яркости.

Таким образом, основным подходом к решению задачи о выявлении зоны поражения, является применение ИП, обеспечивающих фильтрацию избыточной информации, что приводит к упрощению картины тканевого контраста за счет полного или частичного подавления сигналов от нормальных тканей. Именно эти вопросы, включая разработку таких ИП, обоснование их диагностической ценности и применение в практике медицинского исследования, предполагается рассмотреть в данном разделе. Прежде чем перейти к изложению этих вопросов по существу представляется уместным сделать несколько замечаний по поводу самого метода МРТ и исторических аспектов, связанных с его развитием.

## **1.2. Принципы ядерного магнитного резонанса и технические аспекты его регистрации**

### **1.2.1. Основы ЯМР**

Ядерный магнетизм обусловлен тем, что атомные ядра могут иметь отличный от нуля механический момент. Эта величина, модуль которой равен  $h(I(I+1))^{1/2}$ , может принимать лишь квантованные значения, не превышающие  $I$  и различающиеся на 1. Максимальное значение  $I$  — спин ядра может быть целым или полуцелым, но для каждого ядра в стабильном состоянии его значение фиксировано. Например, у протона ( $^1\text{H}$ )  $I = 1/2$ , у кислорода ( $^{17}\text{O}$ )  $I = 5/2$ . Ядра в возбужденном состоянии могут иметь весьма большие значения  $I$ , например, у изотопов франция  $^{213}\text{Fr}$  ( $I = 65/2$ ),  $^{214}\text{Fr}$  ( $I = 33$ ) [13].

Наличие спина связано с движением частиц внутри ядра. Наличие у них электрических зарядов приводит к тому, что ядро обладает дипольным магнитным моментом  $\mu$ , который связан с механическим  $\mathbf{I}$  соотношением:  $\mu = \gamma\hbar\mathbf{I}$ , где  $\gamma$  — гиромагнитное отношение ядра. Его знак может быть и отрицательным (например, для  $^{29}\text{Si}$ ). Величину  $\gamma\hbar$  удобно представить в виде  $g_I\mu_N$ , где  $g_I$  фактор ядра, а  $\mu_N$  — ядерный магнетон, равный  $\mu_N = e\hbar/2M$  (здесь и да-

лее — в системе СИ),  $e$  — заряд протона,  $M$  — его масса. Для протона  ${}^1\text{H}$  величина  $g_I = 2,7928456$ , а у трития  ${}^3\text{H}$   $g_I = 2.97896244\dots$

Спин ядра и наличие у него магнитного момента обусловлены наличием этих же характеристик у составных компонентов ядра — протонов и нейтронов. Рассмотрение этих вопросов выходит за рамки данной книги. Отметим лишь, что заметное отличие  $g$ -фактора протона от 1 и наличие магнитного момента у электрически нейтрального нейтрона ( $g = -1.9130427$ ) указывают на то, ядерный магнетизм обусловлен квантово-механическими процессами, для объяснения которых не всегда можно подобрать "классический" аналог.

Подчиняясь квантовомеханическим законам, проекция механического момента, а с ним и проекция магнитного момента на любое выбранное направление — например, направление магнитного поля (ось  $Z$ ), могут принимать лишь дискретный набор значений:  $\mu_z = m_I \gamma \hbar$ , где  $m_I = -m, -m+1, \dots, m-1, m$ , где максимальное значение  $m_I$  равно  $I$ .

Изолированное ядро, помещенное в магнитное поле, приобретает энергию, зависящую от проекции магнитного момента на направление этого поля —  $W = \gamma \hbar m_I B_0$ . Изменение проекции из-за поглощения или испускания квантов приводит к переходу ядра на другой уровень энергии, который, согласно правилам отбора, должен удовлетворять условию  $\Delta m_I = \pm 1$ . Следовательно, только кванты с частотой  $\nu = W/h = (\gamma/2\pi)B_0$  способны вызвать переходы ядерного спина из одного энергетического состояния в другое. Таким образом, условием ядерного магнитного резонанса (ЯМР) является равенство частоты квантов величине  $\gamma B_0$ . Для протона  $\gamma = 42.577\dots$  МГц/Тл.

Величина  $\gamma B_0$  соответствует частоте Лармора, которая фигурирует при классическом описании быстро вращающегося заряда (магнитного момента), помещенного во внешнее магнитное поле. В рамках такого описания следует, что векторы магнитного, а с ним и механического, моментов должны совершать прецессионное движение, при этом угол прецессии  $\theta$  должен оставаться неизменным.

Под впечатлением данной модели возникает соблазн присвоить этому углу конкретное значение. В частности, для спина  $I = 1/2$  получим  $\theta = \pm \arccos(3)^{-1/2} = \pm 54.74^\circ$ , исходя из того, что модуль вектора намагниченности и его проекция на ось  $Z$  соотносятся как  $(I(I+1))^{1/2}$  к  $I$ .

В рамках классической модели можно описать эффект воздействия на магнитный момент радиочастотным (РЧ) магнитным полем  $B_1$ . Его воздействие может приводить к отклонению угла пре-

цессии. Но кроме совпадения частоты возбуждения с Ларморовой частотой необходимо, чтобы поле было направлено перпендикулярно  $B_0$ , а также, чтобы у поля была циркулярная поляризация, причем направление ее вращения совпадало с направлением прецессии. Т.е. необходимо учитывать знак  $\gamma$ . В противном случае возникают лишь небольшие возмущения прецессионного движения. Чаще применяется линейная поляризация, которую можно представить в виде суммы двух циркулярных компонентов, имеющих противоположные направления вращения. Действие нерезонансной компоненты сводится к смещению резонансной частоты на величину  $\sim \gamma B_1^2/(4B_0)$  — эффект Блоха–Зигерта [14].

Ансамбль изолированных спинов (разреженный газ) при помещении в магнитное поле не способен за разумное время создать макроскопическую намагниченность, поскольку механизм поляризации, обуславливающий их переход в состояние с минимальной энергией — спонтанное излучение, слишком слаб.

В самом деле, на частоте  $\omega = \gamma B_0$  вероятность спонтанного перехода в единицу времени для магнитного момента  $\mu$  равна

$$W = (4/3\hbar)\mu^2 (\omega/c)^3,$$

где  $c = 3 \cdot 10^8$  м/с — скорость света в вакууме.

Эту формулу можно выразить через  $\nu$ , ядерный фактор  $g_I$  и постоянную тонкой структуры  $\alpha = e^2/(4\pi\epsilon_0\hbar c) = 1/137$ , где  $\epsilon_0 = (4\pi c^2 \cdot 10^{-7})^{-1}$  — электрическая постоянная:

$$W = \nu\alpha(8\pi^3/3)g_I^2 (h\nu/(Mc^2))^2.$$

Для протона  $g_I = 2.79$ , и при  $B_0 \sim 1$  Тл ( $\nu \sim 4.26 \cdot 10^7$  Гц) имеем  $W \sim 0.71 \cdot 10^{-21}$  Гц. Такую спиновую систему можно рассматривать как аналог колебательного контура с добротностью  $\nu/W = 6 \cdot 10^{28}$ . Время установления равновесного состояния в ней за счет спонтанного излучения составляет  $\tau = 1/W = 1.4 \cdot 10^{21}$  с.

Это время может быть сокращено за счет помещения образца в резонатор или колебательный контур с большой добротностью  $Q$ . Тогда  $\tau$  можно сократить на фактор Перселла  $f = (3/4\pi^2)\lambda^3 Q/V$ , где  $\lambda$  — длина волны излучения, а  $V$  объем резонатора [15]. Увеличивая  $\lambda$  и повышая  $Q$  до  $10^2$ – $10^3$  можно сократить  $\tau$  на 9–10 порядков, но этого недостаточно, чтобы поляризация образца была

произведена за приемлемое время лишь за счет спонтанного излучения. Отметим, что ряд исследователей считает, что при определенных условиях вероятность спонтанного излучения может существенно вырасти за счет коллективных эффектов в среде. При этом излучение может быть не экспоненциально затухающим, а в виде мощного импульса — т.н. сверхизлучение [16].

В конденсированной среде (жидкость, твердое тело) возникает взаимодействие между магнитными моментами и окружением — т.н. решеткой. Это существенно ускоряет установление равновесного, энергетически более выгодного состояния. При этом процесс происходит, в основном, безизлучательным способом. Побочным эффектом является то, что заполнение энергетических уровней определяется статистическими — термодинамическими законами, где существенная роль отводится такому параметру, как температура  $T$ .

При температурах, близких к абсолютному нулю, спины занимают самый нижний энергетический уровень. В этом случае можно получить ядерную намагниченность:

$$M_0(T \rightarrow 0) = M_{0\max} = \rho \gamma h I, \text{ где } \rho \text{ — спиновая плотность.}$$

При повышении температуры происходит заселение энергетических уровней с более высокими значениями энергии согласно распределению Больцмана. Тогда при  $kT \gg h\gamma B_0$ , где  $k$  — константа Больцмана, имеем ядерную намагниченность, которая в соответствии с законом Кюри обратно пропорциональна  $T$

$$M_0(T \rightarrow \infty) = \rho B_0 \gamma^2 h^2 I(I+1) / 3kT = M_{0\max} (h\gamma B_0 / kT) (I+1) / 3.$$

Таким образом, величина намагниченности помимо спиновой плотности определяется Больцмановским фактором  $((I+1)/3)(h\gamma B_0/kT)$ , который при комнатных температурах равен  $6.6 \cdot 10^{-6} B_0$  (Тл). При полях в несколько Тесла этот фактор составляет примерно  $10^{-5}$ . Столь значительное снижение ядерной намагниченности из-за температурных процессов, однако, не стало препятствием для ее регистрации.

Выражение для  $M_0$  содержит множитель, который является специфическим для данного изотопа —  $\gamma^2 I(I+1)$ . Однако при сопоставлении изотопов по чувствительности используют параметр  $\gamma^3 I(I+1)$  (molar receptivity), который учитывает то, что сигнал ЯМР, регистрируемый индукционным методом (см. раздел 1.2.3), пропорционален  $\omega M_0$ , где  $\omega = \gamma B_0$ .

Спиновую плотность  $\rho$  можно оценить, зная число резонирующих ядер в одной молекуле  $n$ , молекулярную массу  $M$ , объемную плотность  $\rho_0$  и число Авогадро  $N_A = 6.02 \cdot 10^{23}$ . В итоге, для спиновой плотности вещества, состоящего из одинаковых молекул, получим  $\rho = \rho_0 n N_A / M$ . В частности, для воды ( $H_2O$ ), у которой  $\rho_0 = 1 \text{ г/см}^3$ ,  $M = 18 \text{ г}$ ,  $n = 2$ , имеем  $\rho = 7 \cdot 10^{28} \text{ ед. на м}^3$ . При расчете  $\rho$  надо учитывать также содержание регистрируемых изотопов, поскольку атомы вещества могут быть представлены и такими изотопами, у которых  $I = 0$ . Для повышения концентрации магнитных изотопов с низким естественным содержанием ( $^2D$ ,  $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{17}O$  и др.) применяются специальные методы изотопного обогащения как всей молекулы, так и отдельных ее фрагментов.

Приведенный расчет не учитывает наличие спиновых изомеров для молекул, содержащих два и более резонирующих ядра. Для таких молекул приведенные формулы справедливы, если принять  $n = 1$ , а под  $I$  понимать суммарный спин изомера.

Отметим, что для воды учет изомерии при комнатной температуре дает то же значение ядерной намагниченности, что и без его учета. Пара-изомер имеет  $I = 0$  — протоны в молекуле ориентированы антипараллельно, а потому не дает вклада в сигнал ЯМР. Орто-изомер с параллельно ориентированными протонами, имеет  $I = 1$ . Тогда при расчете  $M_0$  для величины  $nI(I + 1)$  получим: без учета изомерии —  $3/2$ , с учетом изомерии —  $2$ . Но содержание орто-изомера в жидкой фазе составляет  $3/4$ . Поэтому в обоих случаях при расчете  $M_0$  получаем одинаковый результат.

**Примечание 1.** При снижении температуры содержание орто-воды снижается вплоть до нуля. Поэтому при наличии изомерии молекул воспользоваться благоприятным бальцмановским фактором не всегда возможно.

**Примечание 2.** В принципе, можно повысить протонную плотность воды путем изомерного обогащения — устраняя пара-изомер. Такое разделение удастся провести в газовой фазе. Однако в жидкой фазе постоянно протекают реакции обмена протонами между молекулами, что препятствует такому разделению [17]. Тем не менее, попытки разделения изомеров, например, используя различную скорость адсорбции изомеров воды на поверхности [18], эпизодически предпринимаются. Но если даже предположить, что разделение воды на спиновые изомеры возможно, то вызывает сомнение возможность

их практического использования в обычных условиях, поскольку время жизни молекул в условиях протонного обмена составляет порядка 1 мс [19]. Отметим, что это намного больше времен корреляции ( $\sim 10^{-12}$  с), характеризующих движения молекул воды. Поэтому учет изомерии молекул воды необходим при расчете времен релаксации.

Соотношение между ядерной намагниченностью и поляризуемым магнитным полем можно отобразить, используя безразмерный параметр — ядерную восприимчивость  $\chi$ . Используя тождественные соотношения между напряженностью магнитного поля  $H$ , индукцией  $B$  и намагниченностью  $M$ :  $M = \chi H$  и  $H = B/\mu_0 - M$ , где  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$  Гн/м, имеем:  $\chi = (B/\mu_0 M - 1)^{-1}$ . При низких температурах  $\chi$  растет по мере уменьшения  $B_0$  и для протонов в воде становится сопоставимой с 1 при  $B_0 < 10^{-2}$  Тл. При комнатных температурах  $\chi$  не зависит от  $B_0$  и можно использовать простую формулу:  $\mu_0 M_0 = \chi B_0$ . Тогда для протонов в воде имеем  $\chi \sim 4 \cdot 10^{-9}$ .

Теоретический анализ динамики макроскопической ядерной намагниченности, взаимодействующей с окружением (решеткой), слишком сложен. Поэтому применяется феноменологический подход, в соответствии с которым предполагается, что вероятности релаксационных переходов не зависят от времени и населенностей уровней. Тогда динамика спиновой системы описывается кинетическими уравнениями для населенностей. Для двухуровневой спиновой системы без учета воздействия внешнего РЧ поля получается уравнение для разностей населенностей  $\Delta(t)$ :

$d/dt \Delta = -2W(\Delta - \Delta_0)$ , где  $W$  — средняя вероятность перехода, обусловленная взаимодействием с решеткой.

Поскольку разность населенностей и величина намагниченности взаимосвязаны, то это уравнение описывает динамику установления компоненты  $M_z$ , где  $1/2W = T_1$  — время спин-решеточной или продольной релаксации.

Для учета динамики не только продольной, но и поперечной компоненты намагниченности  $\Phi$ . Блохом были предложены уравнения, в которых присутствуют обе компоненты, и для них введены времена релаксации  $T_1$  и  $T_2$  [20]. Это уравнения прецессии для макроскопической намагниченности  $M$ , находящейся в поле  $B$ , состоящем из постоянного поля  $B_0$ , и РЧ поля  $B_1$ , т.е.  $\mathbf{B} = (B_{1x}, B_{1y}, B_0)$ .

К этим полям, в принципе, необходимо добавить еще и поля окружения, поскольку магнитные моменты соседних атомов и молекул, находясь в подвижном состоянии, генерируют случайные магнитные



поля, способствующие переориентациям отдельных спинов, составляющих макроскопическую намагниченность. Это приводит к разрушению когерентности в их прецессионном движении и переходу макроскопической намагниченности к равновесному состоянию. Идея Блоха состояла в том, чтобы учесть влияние этих полей путем введения в уравнение прецессии релаксационных членов, описывающих динамику спинов в отсутствие внешних РЧ полей. А именно, распад поперечной и восстановление продольной компонент намагниченности по экспоненциальному закону:

$$d\mathbf{M}/dt = \gamma[\mathbf{M} \times \mathbf{B}] - iM_x/T_2 - jM_y/T_2 - \mathbf{k}(M_z - M_0)/T_1.$$

В матричной форме уравнения Блоха имеют вид:

$$d\mathbf{M}/dt = \gamma[\mathbf{M} \times \mathbf{B}] - \mathbf{R}(\mathbf{M} - \mathbf{M}_0),$$

где  $\mathbf{M}$  и  $\mathbf{B}$  — векторы (столбцы) с элементами  $(M_x, M_y, M_z)$  и  $(B_x, B_y, B_z)$  соответственно,  $\mathbf{M}_0$  — равновесная намагниченность, а  $\mathbf{R}$  — матрица  $3 \times 3$ , у которой отличны от нуля только диагональные элементы  $(1/T_2, 1/T_2, 1/T_1)$ .

Уравнения Блоха описывают двухуровневую систему. Однако они позволяют объяснить (по крайней мере, на качественном уровне) очень широкий круг процессов в ЯМР и для более сложных систем. Обращение к этим уравнениям особенно оправдано, если анализируемая стадия эксперимента по ЯМР сводится к взаимодействию РЧ поля с единственным переходом.

В 1956 г. Торри предложил модификацию уравнений Блоха с учетом диффузии — в уравнения для поперечных компонент были введены дополнительные члены, содержащие компоненты тензора диффузии и пространственные градиенты [21].

Ларморова частота определяется не только приложенным полем  $B_0$ , но и полями, создаваемыми электронными оболочками самого ядра, его соседей по молекуле и ближайшего окружения [22–25]. Их вклад учитывается с помощью безразмерного параметра  $\sigma$ , называемого химическим сдвигом. Поскольку электронная оболочка создает в зоне расположения ядра поле, величина которого пропорциональна приложенному, а направлена противоположно, то в выражении для Ларморовой частоты параметр  $\sigma$  фигурирует с отрицательным знаком:  $\nu = \gamma B_0(1 - \sigma)$ .

Порядок величины  $\sigma$  для водородного атома можно оценить, анализируя модель электронного облака зарядом  $e$  и массой  $m$ , распределенного внутри сферы Борковского радиуса  $a_0$ . При этом вол-

новая функция  $1s$ -электрона по мере удаления от центра ядра убывает по закону:  $\Psi(r) = (\pi a_0^3)^{-1/2} \exp(-r/a_0)$ . Тогда заряд, вращаясь вокруг поля  $B_0$ , создает вторичное поле  $B$ , которое, составляет  $B = -\sigma B_0$ , где  $\sigma \sim (\mu_0/4\pi)e^2/(3ma_0)$ .

Для такой модели  $\sigma \sim \alpha^2$ , где  $\alpha = 1/137$  — постоянная тонкой структуры. Таким образом,  $\sigma$  составляет  $\sim 10^{-5}$  или  $\sim 10^1$  миллионных долей (м.д.). Атомы большего размера могут обладать весьма большим хим. сдвигом  $\sim 10^2$ – $10^3$  м.д.

Внутримолекулярные связи существенно влияют на конфигурацию электронного облака. Поэтому ядра, находясь в разном молекулярном окружении, обладают разными Ларморовыми частотами. Из-за этого спектр ЯМР, как правило, содержит большое число линий, положение которых, а также их интенсивность и ширина, дают ценную информацию о химической структуре исследуемого образца.

В спектрах ЯМР возможно наличие мультиплетной структуры — расщеплений линий, обусловленных спин-спиновым взаимодействием между группами магнитно-эквивалентных ядер внутри молекулы [26–28]. Это взаимодействие является косвенным, т.к. производится через электронные оболочки. Величина расщеплений  $J$  — константа спин-спинового взаимодействия может достигать нескольких сотен Герц и не зависит от  $B_0$ . Кратность расщепления (мультиплетность) пика от ядра, связанного с группой из  $N$  магнитно-эквивалентных ядер со спином  $I$ , составляет  $2NI + 1$ . Анализ мультиплетов дает полезную информацию о структуре соединения.

Наличие мультиплетов усложняет картину спектра ЯМР. Для упрощения спектров ЯМР практикуется подавление мультиплетной структуры с помощью методов двойного резонанса и импульсных методик.

Существенное значение в ЯМР имеет диполь-дипольное взаимодействие (ДДВ) между ядрами. Это взаимодействие влияет на спиновую релаксацию, приводит к уширению линий для вязких жидкостей и поликристаллов, расщеплению линий для монокристаллов. Взаимодействие затрагивает как внутри-, так и межмолекулярные процессы, требует учета как статических, так и динамических аспектов.

Эффект ДДВ можно рассмотреть на примере двух протонов, расположенных на расстоянии  $r$ . Расчет показывает, что при фиксации этой пары так, чтобы ось, соединяющая ядра, располагалась под углом  $\theta$  относительно поля  $B_0$ , в спектре ЯМР должен появ-

виться дублет с расщеплением  $(3\gamma^2\hbar)(1-3\cos^2\theta)/2r^3$ . По измерению константы расщепления  $D = (3/2)(\gamma^2\hbar)/r^3$  в монокристалле гипса  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (46 кГц) было определено расстояние между атомами водорода для воды —  $1.58 \cdot 10^{-10}$  м [29].

Большая величина ДДВ затрудняет определение хим. сдвигов в твердых телах, особенно при исследовании поликристаллов. Для устранения эффектов ДДВ в твердом теле практикуется MAS (Magic Angle Spinning) — механическое вращение образца под "магическим" углом равным  $\arccos((3)^{-1/2}) = 54.74^\circ$  [30]. Скорость вращения должна быть больше  $D — 10^4$  об/с и более. Это не всегда технически выполнимо. Поэтому для подавления ДДВ применяют специальные многоимпульсные последовательности [31].

В жидкостях роль ДДВ не существенна — быстрые ориентационные движения молекул приводят к его усреднению. Во многих монографиях считается, что доказательство этого утверждения тривиальное. При этом читателю предлагается самому убедиться в этом, усреднив по координатам величину  $(1-3\cos^2\theta)$ .

Между тем, при "лобовом" усреднении по  $\theta$  эта величина не обрattится в нуль. Тогда можно ожидать дублетного уширения пика воды, что противоречит реальности — пик воды узкий  $\sim 10^{-1}-10^0$  Гц, во всяком случае — не десятки кГц.

Здесь требуется учесть то, что в молекуле вращение атомов относительно друг друга не совсем произвольно. В работе [32] усреднение ДДВ за счет быстрых движений молекулы воды связывается с особенностями его гамильтониана, который, будучи представлен в тензорной форме, может быть обращен в нуль при усреднении его компонентов по различным координатным ориентациям. При этом связь между скоростью поворотов молекулы ( $1/\tau_c$ ) и степенью усреднения константы ДДВ можно выразить формулой:  $\langle (3\cos^2\theta(t) - 1)/2 \rangle = \exp(-t/\tau_c)$ , где  $\tau_c$  параметр, описывающий динамику вращательной диффузии. Он выражается через вязкость  $\eta$ , температуру  $T$  и радиус молекулы  $a$  по формуле Стокса–Эйнштейна–Дебая:  $\tau_c = 4\pi\eta a^3/3kT$ .

Для воды  $a = 1.5 \cdot 10^{-10}$  м,  $\eta = 1$  мПа·с ( $20^\circ\text{C}$ )  $\tau_c = 3.5 \cdot 10^{-12}$  с, что близко к величине, измеренной в экспериментах по диэлектрической релаксации  $\tau_c = 2.7 \cdot 10^{-12}$  с.

**Примечание.** Качество очистки исследуемого методом ЯМР образца от примесей часто имеет определяющее значение, поскольку очень малые добавки некоторых компонентов способны

спровоцировать быстрый химический обмен, сильно искажающий ожидаемый вид спектра. Весьма наглядно это проявляется на спектрах смеси воды и этилового спирта. Исходя из химической формулы, сигнал от протона ОН должен дать триплет из-за спин-спинового взаимодействия данного протона с протонами  $\text{CH}_2$  и при этом дистанцироваться от пика  $\text{H}_2\text{O}$ . Однако при концентрации кислоты  $10^{-5}$  Моль/дм<sup>3</sup> такое дополнительное расщепление исчезает из-за обмена протона ОН спирта и иона  $\text{H}^+$ . При этом пики ОН и  $\text{H}_2\text{O}$  сливаются в один, положение которого определяется относительными концентрациями этих компонентов [33].

### 1.2.2. Свойства релаксационных параметров

Значения времен релаксации  $T_1$  и  $T_2$  связаны с характеристиками молекул и молекулярного движения [34–36].

Определить время поперечной релаксации можно, либо непосредственно отслеживая эволюцию сигнала индукции, либо измеряя ширину линии спектра ЯМР, получаемого в результате Фурье-обработки этого сигнала. Ширина линии спектра ЯМР  $\Delta f$  примерно на ее полувысоте и время  $T_2$  связаны соотношением  $\Delta f = 1/T_2$ . Это соотношение указывает на то, что поперечная релаксация обусловлена разбросом Ларморовых частот из-за воздействия локальных магнитных полей, случайным образом ориентированных.

Одним из важных механизмов, обеспечивающих поперечную релаксацию, является диполь-дипольное взаимодействие, обусловленное наличием полей, создаваемых соседними ядерными магнитными моментами, расположенными на расстоянии  $r$ . Эти локальные поля по порядку величины составляют  $B_{\text{loc}} \sim (\gamma h)/r^3$ , что обуславливает разброс Ларморовых частот  $\Delta f \sim \gamma B_{\text{loc}}$ . Применительно к протонам, расположенным в твердом теле, где типичные расстояния составляют порядка  $r \sim 2 \cdot 10^{-10}$  м, для  $T_2$  получаются величины порядка  $10^{-4}$  с.

Для более полного анализа воздействия локальных полей необходимо учесть не только их пространственную структуру, но и временные параметры, определяющие интенсивность их воздействия. Это особенно актуально при анализе релаксационных процессов в жидкостях и газах, где имеет место диффузионное движение, а потому величина  $r$  не фиксирована. Учет этих процессов позволяет, в частности, объяснить эффект «сужения линии» (увеличения времени  $T_2$ ) из-за быстрого молекулярного движения в указанных средах [37].

Релаксационные процессы связаны с воздействием случайных магнитных полей, возникающих при движениях атомов и молекул — трансляционных, вращательных. Основным параметром, характеризующим случайный стационарный процесс, является время корреляции  $\tau_c$  — величина, определяющая наиболее вероятное время, через которое происходит существенное изменение хаотично меняющейся временной функции  $f(t)$ . Время  $\tau_c$  определяет ее спектральную плотность

$$f_\omega = \langle f^2 \rangle 2\tau_c / (1 + \omega^2 \tau_c^2).$$

Эта формула применима и к случайным магнитным полям  $f = B_1(t)$ , а потому ее можно использовать для оценки времен релаксации.

Если рассмотреть изотропные флуктуации локального магнитного поля, среднеквадратичное, усредненное по времени, значение которого равно  $\langle B^2 \rangle$ , то при достаточно малых  $\tau_c$  ( $\tau_c \leq 1/\gamma \langle B^2 \rangle$ ) получаются следующие выражения для  $T_1$  и  $T_2$ :

$$\begin{aligned} 1/T_1 &= \gamma^2 \langle B^2 \rangle 2\tau_c / (1 + \omega_0^2 \tau_c^2); \\ 1/T_2 &= \gamma^2 \langle B^2 \rangle 2 \left[ \tau_c + \tau_c / (1 + \omega_0^2 \tau_c^2) \right]. \end{aligned}$$

Эти формулы указывают на то, что релаксационные процессы наиболее активно развиваются под действием таких случайных полей, у которых имеются спектральные компоненты на Ларморовой частоте. Случайные поля могут способствовать установлению равновесного состояния, если в их спектре присутствуют компоненты на частотах, близких к Ларморовой. А для поперечной релаксации имеют значение и медленные процессы.

Из полученных формул следует:

а)  $T_1 \geq T_2$ , хотя этот вывод получается из самых общих физических предпосылок. Равенство получается для предельно малых  $\tau_c$  ( $\tau_c \ll 1/\omega_0$ ) — быстрое движение. Хорошо известно, что для твердого тела  $T_1 \gg T_2$ , в то время как для жидкостей и газов  $T_1 \sim T_2$ .

б)  $T_1, T_2$  возрастают с увеличением  $B_0$ .

в) для  $T_1$  имеется минимум при  $\tau_c = 1/\omega_0$ . Это вполне естественно, поскольку при таком  $\tau_c$  в спектральном составе хаотично меняющегося поля наиболее выражена именно компонента, соответствующая Ларморовой частоте.

Отметим, что  $\tau_c$  зависит от вязкости вещества  $\eta$  и температуры  $T$ :  $\tau_c \sim \eta/T$ .

По данным релаксационных измерений можно найти  $\langle B^2 \rangle$  и  $\tau_c$ , если имеется модель, определяющая структуру молекулы. Например, для внутримолекулярного ДДВ пары идентичных ядер со спином 1/2, расположенных на расстоянии  $r_0$ , имеем

$$1/T_1 = (3/10)(\mu_0/4\pi)^2 (\gamma^4 \hbar^2 / r_0^6) \left[ \tau_c / (1 + \omega_0^2 \tau_c^2) + 4\tau_c / (1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2) \right],$$

$$1/T_2 = (3/20)(\mu_0/4\pi)^2 (\gamma^4 \hbar^2 / r_0^6) \left[ 3\tau_c + 5\tau_c / (1 + \omega_0^2 \tau_c^2) + 2\tau_c / (1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2) \right].$$

Из этих формул следует, что для быстрого движения ( $\tau_c \ll 1/\omega_0$ ), что можно обеспечить, снизив вязкость и увеличив температуру, имеем

$$T_1^{-1} = T_2^{-1} = (\mu_0/4\pi)^2 3\tau_c \gamma^4 \hbar^2 / 2r_0^6.$$

Времена релаксации растут с ростом  $r_0$ . Важно отметить рост времен релаксации с уменьшением  $\gamma$ . Регистрация ядер с малым гиромагнитным отношением затруднена из-за их низкой чувствительности. А этот фактор создает дополнительную проблему, препятствуя быстрому накоплению сигнала.

Время корреляции при внутримолекулярном ДДВ, в основном, определяется вращательными движениями. Обычно это вращательная диффузия, характеризуемая временем  $\tau_R$ , которое выражается через вязкость, температуру и радиус молекулы по формуле Стокса–Эйнштейна–Дебая

$$\tau_R = 4\pi\eta a^3 / 3kT.$$

Для воды  $a = 1.5 \cdot 10^{-10}$  м,  $\eta = 1 \text{ мПа} \cdot \text{с}$  ( $20^\circ\text{C}$ )  $\tau_R = 3.5 \cdot 10^{-12}$  с, что близко к величине, измеренной в экспериментах по диэлектрической релаксации  $\tau_c = 2.7 \cdot 10^{-12}$  с, и в итоге для воды следовало бы ожидать  $T_{1,2} \sim 6.7$  с.

Но  $T_1$  воды не превышает 3.6 с. Расхождение связано с тем, что расчет проведен лишь для одного механизма релаксации — внутримолекулярного. Межмолекулярные взаимодействия для воды дают дополнительный вклад в скорость релаксации, соответствующий  $T_1 = 12.4$  с. Суммирование скоростей релаксации от этих двух механизмов дает  $T_1 = 4.4$  с.

На скорость релаксации влияют и другие факторы — химический обмен (в данном случае — обмен протонами между молекулами), взаимодействие с ядрами с другим гиромагнитным отношением — гетероядерные взаимодействия. В воде это могут быть

изотопы дейтерия ( $^2\text{D}$ ) и кислорода ( $^{17}\text{O}$ ). При этом необходимо учитывать наличие у этих изотопов, имеющих спин больше  $1/2$ , электрического квадрупольного момента, что обуславливает дополнительный механизм релаксации.

Рассмотрение этих и ряда других механизмов релаксации выходит за рамки настоящей работы. Можно рекомендовать, например, [38].

Но все-таки необходимо отметить вклад примесей, особенно, парамагнитных. В частности, из-за растворенного в воде кислорода. Если в исследуемом образце содержится примесь парамагнитного вещества, то величина локального поля резко возрастает. Расчет показывает, что в этом случае

$$(T_1)^{-1} = (T_2)^{-1} = (16\pi^2 \gamma^2 \eta N_p \mu_{\text{eff}}^2) / (15kT),$$

где  $N_p$  — число парамагнитных центров в  $1 \text{ см}^3$ ,  $\mu_{\text{eff}}$  — эффективный магнитный момент парамагнитной частицы —  $\mu_{\text{eff}} = \gamma_S \hbar (S(S+1))^{1/2}$  или  $\mu_{\text{eff}} = K\mu_B$ , где  $\mu_B$  — магнетон Бора для электрона, а  $K = 2-10$ . Например, для иона  $\text{Fe}^{3+}$  имеем  $\mu_{\text{eff}} = 5,9\mu_B$ , и при концентрации в водном растворе  $N_p = 10^{18}$  спин/ $\text{см}^3$  ( $10^{-3}$  моль/л)  $T_1$  для протонов уменьшается до  $0.1 \text{ с}$ .

Данный релаксационный механизм весьма существен, поскольку магнитный момент электрона на три порядка выше магнитного момента любого другого ядра.

Подводя итог, можно отметить, что времена релаксации в ЯМР принимают значения от  $10^{-5}$  с до нескольких часов и даже суток.

**Примечание.** Можно отметить еще один релаксационный механизм. Он обусловлен воздействием РЧ поля  $B_1$ , благодаря чему можно управлять, подбирая амплитуду  $B_1$ . Этот механизм используется в экспериментах spin-locking — магнитный момент переводят с помощью РЧ импульса в поперечную плоскость, на время  $\tau$  включается слабое РЧ поле, после чего регистрируется сигнал. Отследив изменение сигнала при варьировании  $\tau$ , можно определить  $T_{1\rho}$ . Выражение для  $(T_{1\rho})^{-1}$  помимо членов, характерных для  $T_1$ , содержит слагаемое пропорциональное  $1/(1+\omega^2\tau_c^2)$ , где  $\omega = \gamma B_1$ , а не  $\gamma B_0$ . Поэтому, измеряя  $T_{1\rho}$  можно получить информацию о  $\tau_c \sim (\gamma B_1)^{-1}$ .

### 1.2.3. Регистрация сигнала ЯМР

Для регистрации ядерной намагниченности применяются резонансные методы воздействия на спиновую систему, предусмат-

ривающие использование РЧ полей и индуктивных датчиков сигнала ЯМР.

Реализуется это следующим образом. С помощью РЧ поля вектор намагниченности отклоняется относительно направления  $B_0$  (ось  $Z$ ), возбуждается его прецессия — круговое движение конца вектора намагниченности вокруг оси  $Z$  с Ларморовой частотой  $\omega_0$ . Данный вектор можно разложить на две составляющие — параллельную и перпендикулярную оси  $Z$  — соответственно, продольную и поперечную намагниченности. Если пренебречь релаксационными процессами, то продольная компонента  $M_z$  не меняется, а поперечная ( $M_x, M_y$ ) совершает круговое движение. Это движение можно представить как гармонические осцилляции  $M_x$  и  $M_y$  с  $90^\circ$  фазовым сдвигом относительно друг друга:  $M_x = M_T \cos(\omega_0 t + \varphi)$ ,  $M_y = M_T \sin(\omega_0 t + \varphi)$ , где  $\varphi$  — начальная фаза.

Поперечную компоненту ядерной намагниченности можно использовать для регистрации сигнала индукции. Для этого ось приемной катушки ориентируют перпендикулярно направлению  $B_0$ . Если катушка содержит  $N$  витков площадью  $A$ , а ее объем в  $f$  раз больше объема образца с резонирующими ядрами, то можно оценить магнитный поток через нее по формуле:  $\Phi = BA$  и э.д.с. индукции на ее концах  $\varepsilon$  в виде

$$\varepsilon = -d\Phi/dt = -d/dt(N\mu_0 MAf \cos(\omega_0 t + \varphi)) = \gamma B_0 N \mu_0 M_T A f \sin(\omega t + \varphi).$$

Здесь  $M_T = M_0 \sin \alpha$ , где  $M_0$  — намагниченность, достигнутая спиновой системой к моменту РЧ воздействия на нее, в результате чего произошло отклонения вектора намагниченности относительно направления поляризующего поля на угол  $\alpha$ . Вызвать это отклонение можно с помощью РЧ поля.

Эволюцию спиновой системы под действием РЧ поля  $B_1$ , приложенного перпендикулярно оси  $Z$ , например, по оси  $X$ , удобно анализировать в системе координат, вращающейся с частотой этого поля (ВСК) [39]. Если пренебречь релаксацией, то движение вектора намагниченности в ВСК можно представить как прецессию вокруг эффективного поля  $B_{\text{эфф}} = \{B_0 - \omega/\gamma, 0, B_1\}$  с частотой  $\gamma B_{\text{эфф}}$ . В лабораторной системе координат движение намагниченности воспринимается как прецессия (нутация) вокруг поля  $B_{\text{эфф}}$  при вращении этого поля вокруг  $B_0$ .

При точном резонансе, когда  $B_0 = \omega_0/\gamma$ , это движение сводится к повороту намагниченности относительно оси  $X$  в ВСК. Если



до воздействия РЧ поля вектор намагниченности располагался вдоль оси  $Z$  (имел только продольную компоненту), то после действия РЧ импульса длительностью  $\tau$  за счет его отклонения от продольного направления формируется поперечная намагниченность  $M_T = M_0 \sin \alpha$ , где  $\alpha = \gamma B_1 \tau$ .

Квантово-механический расчет дает такой же результат для спина  $I = 1/2$ . Для  $I > 1/2$  ситуация несколько сложнее [40, 41]. Здесь возможна ситуация, когда уровни энергии, соответствующие разным значениям квантового числа  $m$ , неэкидистантны, например, из-за квадрупольных взаимодействий. Тогда возможно селективное РЧ воздействие на один из  $2I$  переходов. В этом случае скорость нутации намагниченности, связанной с уровнями  $m$  и  $m \pm 1$ , составит  $\gamma B_1 ((I + m)(I - m + 1))^{1/2}$ . При эквидистантном расположении уровней энергии спиновой системы РЧ поле одинаково действует на все разрешенные переходы, и частота нутации такая же, как и для  $I = 1/2$ .

В справедливости последнего утверждения можно убедиться, измерив длительности  $90^\circ$ -импульсов у ядер с разными спинами  $I$ , но близкими  $\gamma$  (Ларморовыми частотами). Например,  $^{15}\text{N}$  ( $I = 1/2$ ) и  $^{35}\text{Cl}$  ( $I = 3/2$ ) — для этих ядер  $\gamma^{15}\text{N}/\gamma^{35}\text{Cl} = 1.03$ .

Особо следует отметить то обстоятельство, что, РЧ импульс, частота заполнения  $\omega$  которого разворачивается в диапазоне, охватывающем Ларморову частоту, может привести спиновую систему в инверсное состояние, поскольку поле  $B_{\text{eff}}$  можно задать антипараллельным  $B_0$ . При этом огибающая РЧ импульса может иметь и гладкую форму. Анализ показывает, что для такой трансформации скорость изменения частоты заполнения  $\omega$  должна быть намного меньше скорости нутации  $\gamma B_1$ , чтобы вектор намагниченности мог отслеживать изменения направления  $B_{\text{eff}}$ , подстраивая под него свою ориентацию. Такой переход называется адиабатическим. В то же время переход не должен быть слишком продолжительным, чтобы не затрагивать релаксационные процессы. С учетом этих факторов можно сформулировать требования к полю  $B_1$ :

$$d\omega(t)/dt/(\gamma B_1) \ll \gamma B_1 \text{ и } \gamma B_1 / (d\omega(t)/dt) \ll T_1, T_2$$

Интерес к подобному способу реализации инверсного состояния спиновой системы по сравнению с применением РЧ импульса с фиксированной частотой заполнения обусловлен следующим. При определенном задании функции огибающей и закона модуляции частоты (фазы) адиабатического импульса качество инверсии слабо зависит

от однородности полей  $B_0$  и  $B_1$ . Под качеством понимается малое отклонение от прямоугольной формы профиля возбуждения — графика зависимости  $M_z$  от частоты для спинов, Ларморовы частоты которых распределены в некотором интервале. Это особенно актуально при использовании поверхностных приемо-передающих катушек, где амплитуда  $B_1$  существенно зависит от отдаления от поверхности такой катушки. Именно такие катушки часто применяются в МРТ.

В качестве адиабатических импульсов можно использовать, например,  $\text{sech}$ -импульс, у которого огибающая  $B_1(t)$  меняется по закону гиперболического секанса, а частота заполнения  $\omega(t)$  — гиперболического тангенса:  $B_1(t) = B_{10}\text{sech}(\beta(t - t_0))$ ,  $\omega(t) = \omega_0 + \mu\beta \cdot \text{th}(\beta(t - t_0))$ . Тогда при  $\mu \geq 2$ , и  $\gamma B_{10} \geq \mu\beta$  инверсный профиль  $M_z$  приобретает отчетливо прямоугольную форму в интервале  $\pm (\mu\beta/2\pi)$ , а его зависимость от  $B_{10}$  становится слабой [42].

В последнее время разработаны и другие варианты малочувствительных к  $B_1$  BIR-импульсов ( $B_1$ -Insensitive Rotation), которые при определенном задании параметров могут обеспечить не только инверсию, но и повороты намагниченности на любой заданный угол, причем с минимизацией РЧ мощности [43].

После импульсного воздействия поперечная намагниченность дает сигнал индукции, который затухает из-за релаксационных процессов, приводящих к распаду поперечной намагниченности через время  $T_2$ . Дополнительным фактором, ускоряющим затухание сигнала в приемной катушке, является неоднородность поля  $B_0$  в объеме образца, дающего сигнал ЯМР и попадающего в зону чувствительности катушки. В итоге скорость затухания сигнала индукции определяется параметром  $1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma\Delta B_0$ , где  $\Delta B_0$  — масштаб неоднородности поляризуемого поля  $B_0$ .

Если РЧ воздействие производится непрерывно, то спиновая система постепенно переходит в стационарное состояние (steady state), в котором воздействие РЧ поля  $B_1$ , отклоняющего вектор намагниченности от равновесного состояния, уравнивается релаксационными процессами. Расчет уравнений Блоха при расстройке  $\Delta\omega = \omega - \omega_0$  радиочастоты  $\omega$  относительно  $\omega_0$  дает:

$$M_{x_{\text{sss}}} = M_0 (\Delta\omega T_2 / D) \omega_1 T_2, \quad M_{y_{\text{sss}}} = M_0 (1/D) \omega_1 T_2, \quad M_{z_{\text{sss}}} = M_0 \left( 1 + (\Delta\omega T_2)^2 / D \right),$$

$$\text{где } \omega_1 = \gamma B_1, \quad D = 1 + (\Delta\omega T_2)^2 + \omega_1^2 T_1 T_2.$$

При точном резонансе ( $\Delta\omega = 0$ ) отлична от нуля лишь  $M_{yss}$  компонента. При  $\Delta\omega \neq 0$  фаза прецессии  $\varphi$  определяется из соотношения:  $\operatorname{tg}(\varphi) = M_{xss}/M_{yss} = \Delta\omega T_2$ .

При малых  $\omega_1$  ( $\omega_1 \ll (T_1 T_2)^{-1/2}$ ) сигнал индукции растет монотонно с увеличением  $\omega_1$  и достигает максимума при  $\omega_1^2 T_1 T_2 = 1$ . При дальнейшем увеличении  $\omega_1$  сигнал индукции падает — эффект РЧ насыщения.

Отметим, что сигнал от  $M_{xss}$  можно использовать для стабилизации резонансных условий. Для этого напряжение, пропорциональное  $\Delta\omega$ , подается либо на систему управления частотой генератора  $\omega$ , либо на управление полем  $B_0$ . В первом случае можно использовать емкость, управляемую напряжением (варикап), во втором — вспомогательную токовую катушку. В ЯМР спектроскопии обычно используется второй вариант — lock [44]. Благодаря этой системе отслеживаются и компенсируются уходы поля  $B_0$  из-за технических факторов.

Если РЧ поле мало ( $\omega_1^2 T_1 T_2 \ll 1$ ), то угол отклонения вектора намагниченности относительно оси  $Z$  также мал, а поведение поперечной намагниченности имеет сходные черты с поведением радиотехнического линейного колебательного контура с резонансной частотой  $\omega_0$  и затуханием  $1/T_2$ . При типовых для ЯМР параметрах —  $\omega_0/2\pi \sim 10^8$  Гц и  $T_2 \sim 10^{-1}$  с такой колебательный контур должен иметь добротность порядка  $10^9$ , что намного больше добротности обычных радиотехнических контуров, в том числе и тех, что применяются для регистрации сигналов ЯМР.

В этой связи следует отметить, что обычно для повышения отклика проволочной катушки на внешний сигнал ее включают в состав колебательного контура, подключив к этой катушке конденсатор. Подбором индуктивности катушки  $L$  и емкости конденсатора  $C$  можно обеспечить условие равенства собственной частоты контура  $\omega_k = (LC)^{-1/2}$  Ларморовой частоте  $\omega_0$ . В этом случае благодаря резонансным свойствам контура регистрируемый сигнал усиливается в  $Q$  раз, где  $Q = \omega_k L/R$  — добротность контура, а  $R$  — его электрическое сопротивление. На частотах 1–100 МГц величина  $Q$  составляет величину порядка  $10^2$ .

В итоге при  $T \sim 300^\circ\text{K}$  и оптимизированных параметрах —  $f=1$ ,  $\alpha = 90^\circ$  имеем

$$S = EQ = N\chi B^2 \gamma A Q.$$

Пусть  $A = 1 \text{ см}^2$ ,  $N = 10$ ,  $Q = 100$ ,  $B_0 = 1 \text{ Тл}$ . Тогда сигнал от протонов воды ( $\chi = 4 \cdot 10^{-9}$ ,  $\gamma = 2\pi \cdot 42.6 \text{ МГц/Тл}$ ) составит  $S \sim 0.1 \text{ В}$ . Это вполне приемлемое значение для регистрации ядерной намагниченности обычными радиотехническими средствами.

Отметим, что сигнал ЯМР растет пропорционально второй степени по  $B_0$  — одна степень — за счет поляризации, вторая — из-за применения индукционного метода регистрации, где э.д.с. пропорциональна производной от временной функции, описывающей изменение магнитного потока через приемную катушку.

Наконец, отметим влияние на регистрацию сигнала ЯМР неоднородности поля  $B_0$ . Поскольку приемная катушка регистрирует сигналы от прецессирующих спинов, которые распределены в пространстве, то наличие неоднородности поля приводит к разбросу Ларморовых частот. Поэтому суммарный сигнал, который регистрирует катушка, затухает быстрее, чем это можно было бы ожидать при учете только поперечной релаксации. Характер затухания зависит от типа неоднородности. В частности, если в зоне образца преобладает линейный градиент  $G$ , то сигнал индукции будет промодулирован функцией  $\text{sinc}(\gamma GLt)$ , где  $L$  — характерный размер образца.

Для учета влияния неоднородности поля на регистрируемый сигнал вводят, наряду с  $T_2$ , параметр  $T_2^*$ , так, что  $1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma \Delta B$ , где последнее слагаемое отображает эффективный разброс Ларморовых частот, связанный с неоднородностью поля. При таком подходе спад сигнала предполагается экспоненциальным, хотя реально закон затухания может быть более сложным.

Неоднородность поля является основным источником уширения линий в ЯМР высокого разрешения. Для минимизации этого фактора объем образца уменьшают насколько это возможно. Кроме того, применяется вращение ампулы с образцом [45].

#### **1.2.4. ЯМР при отсутствии поляризующего магнитного поля**

Методом ЯМР можно изучать не только магнитное окружение ядер, но и электрические поля, включая внутримолекулярные. Причем это возможно и при отсутствии поляризующего магнитного поля. Такая возможность имеется для ядер со спином  $I > 1/2$ , поскольку такие ядра, как правило, обладают квадрупольным моментом  $eQ$ , который способен взаимодействовать с градиентом электрического поля (ГЭП). Энергия такого взаимодействия, согласно классическим пред-

ставлениям, пропорциональна  $eQq$ , где  $q$  — значение ГЭП в зоне локализации ядра. Для разных изотопов ( $^2\text{D}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{Cl}$  и др.)  $Q$  принимает значения от  $-1.5 \cdot 10^{-24} \text{см}^2$  до  $+6 \cdot 10^{-24} \text{см}^2$ . Знак зависит от вытянутости или сплюснутости эллипсоида вращения, характеризующего распределение зарядов в ядре. Поскольку ядро обладает магнитным моментом, то каждой ориентации этого эллипсоида относительно выделенного направления  $Z$  соответствует магнитное квантовое число  $m$ . Это число принимает значения от  $-I$  до  $+I$ , отличающиеся на 1. Квантовомеханический расчет дает энергию взаимодействия квадрупольного ядра с симметричным тензором ГЭП:

$$E_m = e^2 q Q (3m^2 - I(I+1)) / 4I(2I-1).$$

При воздействии РЧ поля с частотами, соответствующими  $(E_m - E_{m+1})/h$ , можно регистрировать магнитный резонанс, аналогично тому, как это происходит для магнитных моментов, помещенных в магнитное поле. Это явление впервые наблюдалось в 1950 и получило название ядерный квадрупольный резонанс (ЯКР) [46].

На первый взгляд, переход от ЯМР к ЯКР сводится к замене  $\mu$  и  $B_0$  на  $eQ$  и  $q$ . Но аналогия неполная. В частности, уровни энергии в ЯКР неэквидистантны. Существенным отличием является отсутствие "квадрупольной намагниченности" в равновесном состоянии. Для описания эволюции квадрупольной системы под действием РЧ поля можно рассмотреть прецессию двух магнитных моментов с равновесными значениями  $\pm M_0$  (антипараллельная ориентация), каждая из которых взаимодействует со своей циркулярной компонентой [38]. При этом суммарная поперечная компонента получается отличной от нуля. Отметим, что скорость нутации в ЯКР определяется не  $\gamma B_1$ , а величиной  $\gamma B_1 (I(I+1) - m(m \pm 1))^{1/2}$  — см. также раздел 1.2.3.

В частности, расчет для спинов с  $I = 3/2$  показывает, что после воздействия импульса линейно поляризованного РЧ поля  $B_{1x}$  длительностью  $\tau$  получим поперечную компоненту, определяющую сигнал индукции

$$M_x = 2M_0 (3)^{1/2} \sin\left((3)^{1/2} \gamma B_1 \tau\right),$$

где  $M_0 = \gamma \hbar e^2 q Q N / 16kT$ ,  $N$  — концентрация квадрупольных ядер в объеме образца.

Оценку частоты ЯКР  $\nu_{\text{NQR}}$  можно сделать для ядра с зарядом  $Z$  и радиусом  $r_a$ , вокруг которого вращается электрон на расстоянии

$r_e$ . Тогда  $Q \sim r_a^2$ ,  $q = 1/2(d^2V/dr^2)$ , где  $V = KZe/r^2$ , при  $r = r_e$ ,  $K = (1/4\pi\epsilon_0)$ . В итоге имеем  $\nu_{\text{NQR}} = E_m/h \sim eQq/h$ .

Тогда  $\nu_{\text{NQR}} \sim Ke^2r_a^2/hr_e^3 = (2Z\alpha c/r_e)(r_a/r_e)^2$ , где  $\alpha = Ke^2/(2hc) = 1/137$ ,  $c = 3 \cdot 10^8$  м/с — скорость света,  $r_a = A^{1/3}r_0$ , где  $r_0 = 1.23 \cdot 10^{-15}$  м,  $r_e = 0.53 \cdot 10^{-10}$  м. В итоге для  $A = Z = 1$  получим  $\nu_{\text{NQR}} \sim 3.5$  МГц.

Не совсем корректно использовать в расчетах  $Z = A = 1$ , поскольку у квадрупольных ядер  $A, Z \geq 2$ . Но даже такая грубая оценка позволяет утверждать, что частоты ЯКР должны лежать в радиодиапазоне. Действительно, ЯКР для разных ядер регистрируют в диапазоне  $10^{-1} - 10^3$  МГц. Линии ЯКР весьма широкие  $\sim 10^3 - 10^6$  Гц.

Спецификой ЯКР является сильная зависимость частоты от температуры. Например, для хлората калия  $\text{KClO}_3$  вблизи  $0^\circ\text{C}$  она составляет примерно 4.9 кГц/град при частоте резонанса 28.212134 МГц и ширине линии  $\sim 0.5$  кГц. В связи с этим активно обсуждалась идея создания ЯКР-термометра [47].

ЯКР применяется, в основном, для исследования твердого тела. Для повышения информативности метода практикуется ЯКР с приложением слабых магнитных полей, а также применение ИП, апробированных в ЯМР твердого тела и обеспечивающих сужение линий, перенос поляризации и т.д. [38].

**Использование неравновесных состояний спиновой системы.** Значительные резервы повышения чувствительности для ядер с малым  $\gamma$  ( $\gamma = \gamma_s$ ) имеются при их взаимодействии с ядрами, обладающими большим  $\gamma$  ( $\gamma = \gamma_I$ ). При благоприятной структуре энергетических уровней возможен перенос поляризации при РЧ воздействии на определенные переходы. Эффект связан с перераспределением разностей населенностей. Это возможно с помощью методов двойного резонанса, например, за счет РЧ насыщения перехода, за счет селективной инверсии. В результате возникает неравновесное состояние, при котором возможно значительное изменение разности населенностей по сравнению с равновесным значением  $\sim \gamma_I/\gamma_s$ . В некоторых случаях эффекту способствуют релаксационные механизмы — эффект Оверхаузера [48] Возможны и другие способы создания неравновесной поляризации, например, связанные с обменом энергией в ВСК, но их обзор выходит за рамки данной работы.

Однако наиболее радикальным способом повышения чувствительности (на 4–5 порядков) является воздействие на Больцмановский фактор — гиперполяризация. Для этого применяются различ-

ные приемы: помещение образца в очень сильное поле для поляризации, охлаждение образца (в сочетании с быстрым размораживанием перед этапом регистрации), перенос поляризации от электронных спинов, а также другие методы и их комбинации. Если время перехода намагниченности от гипер-поляризованного состояния к равновесному достаточно большое — десятки секунд, то создаются приемлемые условия для регистрации сигнала, наблюдение которого в обычных условиях практически невозможно из-за недостаточной чувствительности.

Большое время  $T_1$  характерно для ядер с малым гироманнитным отношением. Это связано с тем, что скорость релаксации при ДДВ пропорциональна  $\gamma^4$ , если это ядра одного типа или  $\gamma_I^2\gamma_S^2$ , если ядра  $I$  и  $S$  разные. Можно минимизировать скорость релаксации для второго случая, если использовать изотопно обогащенные вещества, у которых протонное ядро водородного атома замещено дейтерием.

В последнее время нарабатывается опыт регистрации, включая использование для МРТ, гиперполяризованных ядер  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{199}\text{Xe}$ ,  $^3\text{He}$  и ряда других [49].

**Спиновая система и радиотехнические аналогии.** Выше было отмечено, что, если для стационарного возбуждения спиновой системы используются слабые РЧ поля, то отклик спинов на такое воздействие аналогичен отклику линейного колебательного контура на приложенное напряжение, изменяющееся по гармоническому закону.

Подобная аналогия имеет место и при импульсном воздействии на спиновую систему, когда применяются малые углы отклонения. В этом случае Фурье-образ временной функции, описывающей отклик спинов, представляет собой свертку спектра огибающей РЧ импульса и спектра ЯМР спиновой системы.

По мере увеличения угла отклонения зависимость отклика от расстройки становится весьма сложной — отклик сильно зависит от формы огибающей и амплитуды импульса РЧ поля. Чтобы отклик мало зависел от расстройки, применяются импульсы сложной формы, параметры которых (амплитуда, длительность, вариации фазы и др.) оптимизированы для конкретного угла опрокидывания [50, 51].

При стационарном возбуждении спиновой системы ее нелинейность проявляется не только в том, что амплитуда отклика уменьшается после того, как величина  $B_1$  превысила оптимальное

значение  $(1/\gamma)(T_1 T_2)^{-1/2}$ . Отметим, что это свойство обеспечивает стабилизацию колебаний спинового генератора [52]. Последний используется для генерации непрерывного сигнала ЯМР и создается на базе приемника сигналов ЯМР, выход которого через усилитель подключен к передающей катушке. Такие устройства используются в магнитометрии, но могут быть использованы и для прецизионных измерений спектральных интервалов [53].

Нелинейность спиновой системы проявляется также в смещении частоты прецессии при ее облучении нерезонансным магнитным полем — эффект Блоха–Зигерта [14]. Это создает определенные сложности при проведении экспериментов по двойному резонансу, когда необходимо сравнить (вычесть) спектры до и после воздействия на спиновую систему дополнительным РЧ полем. Особо следует отметить, что в качестве нерезонансного поля может служить и циркулярная компонента, вращающаяся в направлении, противоположном прецессии. Такая компонента возникает при использовании РЧ поля с линейной поляризацией. Если его амплитуда равна  $B_1$ , то относительное смещение частоты составит  $\simeq 1/4(B_1/B_0)^2$ .

**Примечание 1.** Для повышения уровня регистрируемого сигнала в  $(2)^{1/2} \simeq 1.4$  раза практикуется применение не одной, а двух взаимно перпендикулярных приемных катушек (quadrature coils) с суммированием сигналов от них. Возможно применение и большего числа катушек, но дополнительный выигрыш слишком мал, зато труднее решать проблемы их размещения и взаимоиндукции.

Передающий тракт также можно оснастить квадратурными катушками. И если сделать так, чтобы фазы токов, подводимых к каждой из катушек, отличались на  $90^\circ$ , то можно получить поле  $B_1$  с циркулярной, а не линейной, поляризацией. За счет этого можно уменьшить мощность, подводимую к передающей катушке. При этом можно избежать нежелательного смещения резонансной частоты из-за эффекта Блоха–Зигерта.

**Примечание 2.** Ток, наведенный в приемной катушке прецессирующими спинами, создает внутри нее магнитное поле. Его ориентация и фаза по отношению к фазе прецессии таковы, что его обратное воздействие на спиновую систему приводит к уменьшению угла прецессии — форсируется возвращение спиновой системы в равновесное состояние. Это приводит к более быстрому спаду регистрируемого сигнала без подключения дополнительных механизмов распада



когерентности — радиационное затухание. Процесс характеризуется временем  $\tau = (\gamma f Q \chi B_0 / 2)^{-1}$ , которое при  $\tau < T_1, T_2$ , описывает экспоненциальный спад сигнала ЯМР. Для протонов воды  $\gamma \simeq 42.577$ . МГц/Тл,  $\chi = 4 \cdot 10^{-9}$  и в поле 1 Тл при  $Q = 100, f = 1$  получим  $\tau = 20$  мс, что много меньше  $T_2$ . Эффект можно ослабить, уменьшая добротность приемной катушки, фактор заполнения (объем образца) и угол отклонения намагниченности [54].

*Примечание 3.* В приведенных расчетах неявно предполагается, что регистрация сигналов от прецессии проводится в том же магнитном поле, которое использовано для поляризации ядер. Однако в ряде ЯМР приложений практикуется использование разных полей: сильного ( $B_0$ ) для поляризации и слабого ( $B_{0a}$ ) при регистрации сигналов прецессии [55]. При низких полях проще обеспечить однородность РЧ поля, меньше влияние артефактов на МР-изображении от ферромагнитных включений и химического сдвига. В этом случае в выражении для сигнала вместо  $B_0^2$  следует писать  $(B_0 \cdot B_{0a})$ .

### 1.3. Влияние шума на регистрацию сигнала ЯМР

Регистрация сигнала всегда производится на фоне шума. Основным его источником является омическое сопротивление катушки, нагретой до некоторой температуры  $T_k$ , — шум Найквиста. Его вклад минимален при согласовании импедансного сопротивления  $\rho_k \sim QR$  с сопротивлением входа приемника. Тогда среднеквадратичное значение шума, регистрируемого на выходе приемника с полосой пропускания  $\Delta f$ , будет пропорционально

$$S_N = \left( 4kT_k (hf/kT_k) \rho_k \Delta f (\exp(hf/kT_k) - 1)^{-1} \right)^{1/2},$$

При  $hf \ll kT_k$ , ( $f \ll 6200$  ГГц при  $T_k \sim 300^\circ\text{K}$ ) получается формула Джонсона

$$S_N = (4kT_k \rho_k \Delta f)^{1/2}.$$

Тогда отношение сигнал/шум оказывается равным

$$N \chi B_0^2 \gamma A Q / (4kT_k \rho_k \Delta f)^{1/2}.$$

Казалось бы, С/Ш должен расти  $\sim B_0^2$ . На самом деле этот рост не столь стремителен, поскольку  $\rho_k$  — величина частотно зависимая. Эта зависимость различная для разных диапазонов частот по схемотехническим соображениям. В качестве ориентира можно использовать формулу для диапазона средних частот ( $f_m \sim 10$  МГц):  $\rho_k = 2\pi f L/Q$ . Тогда С/Ш  $\sim B_0^{3/2}$ . Более детальный анализ [1] показывает, что для низких частот ( $f \ll f_m$ )  $R \sim f^{1/2}$ , а для высоких ( $f \ll f_m$ )  $R \sim f^2$ . Тогда для низких частот отношение С/Ш должно расти  $\sim B_0^{7/4}$ , для средних  $\sim B_0^{3/2}$ , а для высоких  $\sim B_0$ .

Для повышения чувствительности датчиков ЯМР за счет снижения шума применяется охлаждение приемной катушки и первых каскадов усиления до температуры жидкого азота (77°К) или газообразного гелия (20°К) — cryogenics.

Имеются резервы повышения чувствительности за счет снижения резонансного сопротивления контура. Обычно разработчики радиотехнического оборудования ориентируются на установившийся коммерческий стандарт и задают величину входного сопротивления приемника равной 50 Ом. Но для этого нет фундаментальных обоснований, и возможно, еще появятся схемотехнические решения, в которых это сопротивление окажется существенно меньшим.

При низких температурах шум быстро спадает с ростом  $B_0$ , поскольку имеем:

$$S_N = (4kT_k \rho_k \Delta f)^{1/2} \left( (hf/kT_k) \exp(-hf/kT_k) \right)^{1/2}.$$

Знание численного значения шумового напряжения  $S_N$  необходимо для того, чтобы определить, в каких пределах должно меняться общее усиление приемного тракта, если смесь сигнала с шумом поступает на аналого-цифровой преобразователь (АЦП). Напряжение на его входе должно быть соизмеримым с величиной, которая определяет его динамический диапазон — максимально допустимое значение сигнала на его входе —  $S_A$ . Учитывая, что пиковые значения шума больше среднеквадратичного значения примерно в 2.5 раза, разработчики приемного тракта должны предусмотреть возможность изменения усиления приемного тракта до величины  $K = S_A/(2.5S_N)$ .

Например, для 0.5 Тл томографа Bruker Tomikon S50, у которого  $S_A = 1B$ , предусмотрена регистрация сигналов с частотным спектром  $\Delta f$  от 2 до 100 кГц. Согласно паспортным данным диапазон усиления его приемного тракта составляет 139 дБ. Эту величину можно сравнить с требуемым расчетным значением  $K$ . Используя формулу для  $S_N$  при  $T = 310^\circ K$ ,  $\rho_k = 50$  Ом,  $\Delta f = 2$  кГц,  $k = 1.38 \cdot 10^{-23}$

Дж/К°, получим  $K=10^7$ , что составляет 140 дБ. Это на 12% больше паспортного значения. Однако на практике  $\Delta f$  всегда существенно больше 2 кГц. А поскольку кроме шума на приемник поступает еще и полезный сигнал, то имеющегося усиления хватает с большим запасом.

#### 1.4. О перспективах развития низкочастотной МРТ

Из вышеприведенных расчетов следует, казалось бы, очевидный вывод: для повышения информативности методов ЯМР следует продвигаться в область более высоких полей и внедрять низкотемпературные индукционные датчики.

Этот вывод не вызывает сомнений в ЯМР спектроскопии высокого разрешения, где основное внимание уделяется дифференциации линий по химическим сдвигам. Там продвижение в область более высоких полей связано с новыми перспективами, поскольку увеличение поля повышает разрешающую способность метода.

В МРТ ситуация не столь однозначная. Например, известно, что с ростом  $B_0$  времена релаксации возрастают. В частности, для серого вещества мозга отмечено, что  $T_1$  растет как  $T \sim AB_0k$ , где  $k \sim 0.3-0.5$  [56, 57]. Однако для серого и белого веществ относительная разница в  $T_1$  при этом падает [58]. В работе [59] отмечается, что наилучшая разница в  $T_1$ -контрасте между нормальным веществом мозга и зонами поражения (рассеянный склероз, астроцитоз) получается в полях 0.25–0.5 тесла.

С ростом  $B_0$  возрастают и технические сложности. В частности, длина РЧ волны  $\lambda$  становится соизмеримой с размерами исследуемого объекта, из-за чего сложно обеспечить однородность возбуждающего поля. Например, в поле  $B_0 = 7$  Тл  $\lambda = 1$  м в вакууме. При этом надо учитывать, что при частотах меньших 1 ГГц длина волны в среде может быть в несколько раз короче, чем в вакууме. Чем больше  $B_0$ , тем больше значения химических сдвигов и сильнее влияние соответствующих артефактов, для компенсации которых требуются большие градиентные поля.

Заслуживает внимания точка зрения о недостаточной обоснованности вывода о том, что в ЯМР сигнал/шум обязательно должен расти с ростом  $B_0$  [60]. Аргументация основана на том, что при минимизации шума Найквиста определяющим становится шум, обусловлен-

ный тепловым излучением самого объекта. Оно некогерентно, излучается в широком спектральном диапазоне, а возникает за счет хаотического движения атомов и молекул. И если температурой приемной катушки еще можно управлять, то резервы управления температурой ( $T$ ) объекта (особенно живого) весьма ограничены.

Тепловое излучение — это поток электромагнитных волн, имеющих электрическую и магнитную составляющие. Энергия волны пропорциональна сумме квадратов этих составляющих, а ее спектральную плотность можно рассчитать по формуле Планка для излучения абсолютно черного тела, которая в приближении  $hf \ll kT$  переходит в формулу Релея–Джинса:  $E_f = 8\pi f^2 \cdot kT/c^3$ .

Магнитная составляющая, амплитуда которой пропорциональна корню квадратному из данного выражения, обуславливает поток индукции в приемной катушке, изменения которого дает э.д.с., пропорциональную частоте излучения.

В отличие от шума Найквиста шум от теплового излучения объекта при обычной температуре растет с ростом  $B_0$ , а соответствующая э.д.с., наводимая в приемной катушке, пропорциональна квадрату частоты или  $B_0^2$  — одна степень — от амплитуды магнитной составляющей, а вторая — от применения индуктивного метода регистрации. В результате в ситуации, когда тепловым шумом входных цепей приемника (за счет охлаждения или минимизации входного сопротивления) можно пренебречь и основным источником шума является только тепловое излучение объекта, **отношение сигнал/шум не зависит от величины  $B_0$** . Это связано с тем, что при индукционном методе регистрации и сигнал, и шум пропорциональны  $B_0^2$ .

В этой связи представляет интерес применение датчиков, основанных не на индукции, а на альтернативных принципах. Например, SQUID, которые обладают высокой чувствительностью, но пока работают лишь в очень низких полях  $< 0.12$  Тл.

В любом случае у развития низкочастотной МРТ есть перспективы. Ее достоинства связаны не только с простотой технической реализации с соответствующим удешевлением оборудования, но и рядом преимуществ перед высокопольными аналогами. В частности, меньшее влияние артефактов химического сдвига и от ферромагнитных материалов (имплантантов, протезов и т.п.), возможность применения более слабых РЧ и градиентных полей, что делает МРТ исследование более безопасным для пациента.

## 1.5. Краткая историческая справка

История ЯМР и МРТ достаточно освещена в различных публикациях [61–63]. Поскольку настоящая работа посвящена, в основном, техническим аспектам явления, то остановимся лишь на роли экспериментаторов.

Итак, в 1952 году Феликсу Блоху и Эдварду Миллсу Пёрселлу была вручена Нобелевская премия по физике «За развитие новых методов для точных ядерных магнитных измерений и связанные с этим открытия». То есть, премия была вручена не за открытие, а за развитие методов. Такая формулировка отражает тот факт, что открытие ЯМР — результат длительного коллективного творчества.

Обычно при изложении истории ЯМР отдается должное экспериментам Штерна и Герлаха 1922 г., с помощью которых можно было определить спин ядра [64].

Феликс Блох в своей работе [16] ведет хронологию с работы Б.Г. Лазарева и Л.В. Шубникова (1937 г.), которые показали, что ядерный магнитный момент вносит вклад в наблюдаемую статическую магнитную восприимчивость твёрдого водорода (20% при  $T = 2^\circ\text{K}$ ), и дали первые грубые оценки ядерного момента протона —  $(2.3\text{--}2.7)\mu_B$  [65].

Первые успешные наблюдения ЯМР были проведены в молекулярных пучках И. Раби в 1938–39 гг. [66]. По этим данным можно было существенно точнее определить не только гиромагнитные отношения ядер, но и их знаки.

Первые попытки наблюдать ЯМР от  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  в конденсированной среде (порошках) предпринимались еще в 1936 г. К. Гортером [67], который в статье 1942 г. впервые использовал термин «ядерный магнитный резонанс». Причина неудачи К. Гортера не совсем ясна — в работе [21] отмечается, что позже его эксперименты были воспроизведены, и сигнал ЯМР успешно регистрировался.

Первый успешный эксперимент по регистрации магнитного резонанса в конденсированных средах проведен российским исследователем Е.К. Завойским в 1945 г., который наблюдал электронный спиновый резонанс от парамагнетика (ЭПР) [68].

Протонный резонанс в конденсированных средах впервые зарегистрирован в 1946 г. практически одновременно двумя группами исследователей под руководством Ф. Блоха и Е. Перселла [69, 70]. Первая группа применила импульсный метод и наблюдала ЯМР от

протонов воды, а вторая — метод медленного прохождения через резонанс и наблюдала ЯМР от протонов парафина.

Заслугой Ф. Блоха является также разработанный им способ описания динамики макроскопической намагниченности — уравнения Блоха [20].

Из весьма значимых достижений начального этапа развития ЯМР можно отметить открытие в 1950 г. явления спинового эха Е. Хана [71]. Этот эффект широко применяется в практике ЯМР и МРТ. Любопытно, что это явление предлагалось приспособить как элемент памяти некоего прообраза квантового компьютера [72].

В дальнейшем ЯМР получил значительное развитие, особенно для исследования химической структуры веществ. Методами ЯМР измерялись релаксационные и диффузионные параметры исследуемого вещества. По расположению линий в спектрах ЯМР (химическим сдвигам и мультиплетным расщеплениям) определялась его химическая структура [73–79]. Совершенствование аппаратуры и развитие теоретических методов позволили повысить чувствительность, информативность метода, расширить круг объектов для исследования [80]. И в частности, проводить исследования биологических объектов, включая *in vivo* эксперименты [81, 82].

Особый интерес представляет адаптация метода для исследования внутренней пространственной структуры объекта. По-видимому, первое предложение о том, как с помощью неоднородных магнитных полей получить картину пространственного распределения ядерных магнитных моментов, содержится в шуточных черновиках Карра, известного по работам с Перселлом. В начале 50-х гг. ему приходилось иметь дело с неоднородными магнитными полями при изучении процессов диффузии. По-видимому, он имел проблемы с представлением отчета о расходовании этилового спирта, поскольку к отчету надо было приложить спектр ЯМР от неизрасходованного вещества. Карр предлагал симитировать плохо разрешенный (без мультиплетной структуры) спектр ЯМР спирта, состоящий из трех линий, спектром от трех кусочков резины. Причем спектр снимать при наложении линейно меняющегося магнитного поля, а размеры кусочков задать пропорционально требуемым сигналам [83].

Первая попытка запатентовать метод исследования внутренней структуры вещества, в котором используются неоднородные магнитные поля, была предпринята в 1960 г. российским изобретателем В.А. Ивановым [84]. Предложенный им способ получения

изображения, отображающего пространственное распределение сигналов от прецессирующих спинов, предусматривал применение неоднородного магнитного поля. В его заявке не конкретизировался тип неоднородности — линейный или квадратичный. Однако можно предположить, что сам он склонялся ко второму типу, поскольку в качестве примера реализации неоднородного поля указывал, что оно «...должно иметь экстремальное значение в ограниченной по какому-то правилу части пространства». При этом для возбуждения сигналов магнитной индукции он предложил нерезонансный метод — без использования РЧ возбуждающих полей. Он предлагал возбуждать прецессию спинов за счет изменения ориентации поляризуемого поля.

Возможность практической реализации данного метода вызвала сомнения (следует признать, небезосновательные) у патентного эксперта. А потому решение о выдаче патента было принято лишь в 1984 г. — в немалой степени, под влиянием успехов МРТ, уже достигнутых к тому времени (включая медицинские приложения). Однако, в отличие от метода В.А. Иванова, в современной МРТ, в основном, все-таки используются линейные градиенты и резонансный способ возбуждения спинов. Хотя квадратичные градиенты также могут быть востребованными в МРТ [85, 86].

Впервые метод МРТ реализовал П. Лаутербур в 1973 г. [87]. Он получил изображения ампул, заполненных жидкостью, для чего применил метод сканирования, основанный на приложении градиентных полей под меняющимися углами с последующей реконструкцией изображения по методу «обратной проекции». Такой метод аналогичен тому, который применяется для рентгеновской томографии.

В настоящее время метод обратной проекции в МРТ применяется редко. В основном применяется метод Эрнста–Кумара, предложенный в 1974 (см. материалы работы [83]) и опубликованный в 1975 г., в котором МР изображение получается в результате Фурье обработки набора сигналов, полученных при меняющихся значениях амплитуды или длительности градиентов, обеспечивающих пространственно-фазовое кодирование прецессии [88].

Эрнст рассматривал свой метод МР-сканирования как разновидность 2D-спектроскопии, получившей развитие с 1971 г. [89]. Дополнительным импульсом к развитию МРТ стало внедрение формализма К-пространства, разработанного Льюнгреном и Твигом в 1983 г. независимо друг от друга [90, 91]. Согласно этой концепции МРТ-сканирование рассматривается как заполнение К-пространства, коор-

динатами которого являются числа, пропорциональные произведению градиентных полей на время их воздействия.

Именно этот метод получения изображения, развитый П. Мэнсфилдом (Нобелевский лауреат 2003 г.) и рядом других исследователей, стал эталонным для МРТ [92]. Вклад П. Мэнсфилда состоит в том, что он разработал метод срезо-селективного возбуждения [93] и метод быстрого сканирования — эхо-планарный метод [94], а также продемонстрировал на практике возможность исследования любого органа человека за разумное время [95]. В конечном итоге, провел метод МРТ от физического эксперимента до медицинского применения.

В своей речи при вручении Нобелевской премии 2003 г. он также выделяет свою работу 1973 г., в которой применил градиентные поля для исследования методом ЯМР внутренней кристаллической структуры твердого тела [96, 97]. Он провел эксперименты, с помощью которых получил одномерный образ исследуемого объекта. Хотя этот образ нельзя назвать томографическим, однако, разрабатывая методику эксперимента, Мэнсфилд отметил связь Фурье-образа отклика спинов с их пространственным распределением.

## **1.6. Принципы магнитно-резонансного сканирования и построения изображения**

МРТ-сканирование сводится к получению МРТ-изображения, которое представляет собой карту распределения поперечной намагниченности  $M_T$ . Эту намагниченность возбуждают с помощью ИП, в рамках которой можно управлять как продольной, так и поперечной компонентами вектора намагниченности, подбирая параметры ИП и используя релаксационные механизмы. Варьируя параметры ИП можно построить карты протонной плотности,  $T_1$ ,  $T_2$ , а также диффузионных и других параметров. Однако обычно в целях экономии времени ограничиваются получением изображений, с помощью которых можно провести лишь дифференциацию тканей по этим параметрам. Все эти приемы можно охарактеризовать как управление тканевым контрастом. Процесс сканирования включает в себя:

1) поляризация образца — создание продольной намагниченности за счет помещения образца в сильное магнитное поле;

2) возбуждение прецессии путем преобразования продольной намагниченности в поперечную — обычно с помощью РЧ импульса;



- 3) пространственное кодирование фазы прецессии;
- 4) считывание и обработка МР-сигнала.

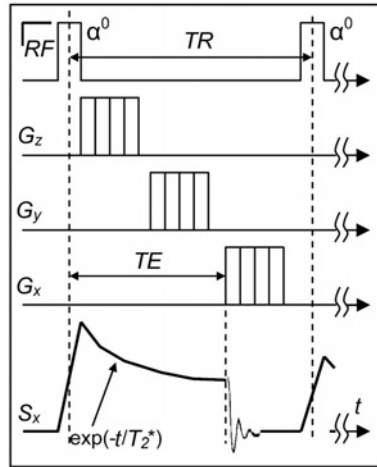
В ходе сканирования применяют дополнительные способы воздействия на спиновую систему — инверсия продольной намагниченности, перефокусировка (обращение движения спинов в поперечной плоскости), предварительное насыщение, принудительная расфазировка спинов в пространстве (спойлинг) и др.

Спецификой МРТ по сравнению с другими направлениями ЯМР является именно кодирование фазы прецессии по разным координатам. Это обеспечивается за счет приложения ортогональных градиентных импульсов  $G_x$ ,  $G_y$ ,  $G_z$ , площадь которых варьируется (разворачивается) по определенному закону. Например, так, как на рис. 1.6.1 (схема Эрнста), где каждый из градиентов постоянной амплитуды действует только в течение своего интервала времени — соответственно,  $t_x$ ,  $t_y$ ,  $t_z$ .

Эти значения дискретно меняются независимо друг от друга, пробегая необходимый диапазон значений с определенным шагом.

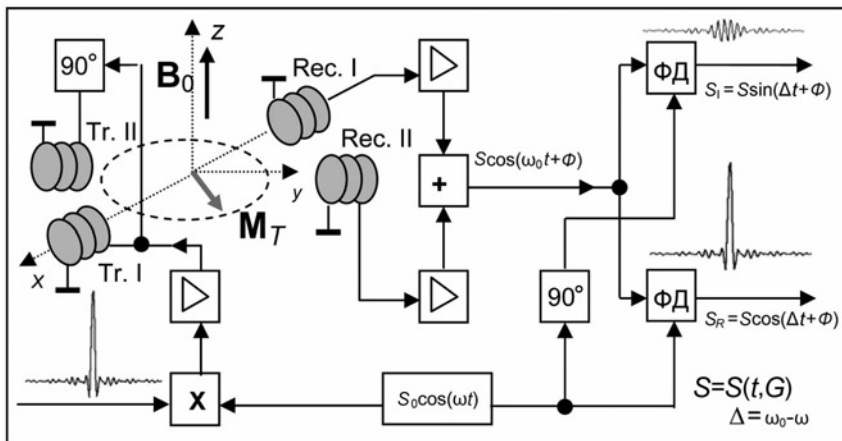
На рисунке такая развертка отображена в виде решеток, отображающих наложение прямоугольников с совмещенной левой стороной, но по-разному вытянутых вправо. Диаграмма упрощена — на ней не отображено изменение знака градиентов, что является существенным для реализации метода.

Эволюцию намагниченности удобно рассматривать в системе координат, вращающейся с частотой возбуждающего РЧ импульса  $\omega$ , то есть близкой Ларморовой  $\omega_0 = \gamma B_0$ . Технически это соответствует пропуски принимаемого радиосигнала через фазовый детектор, опорный сигнал которого синхронизован с сигналом, поступающим на РЧ передатчик — рис. 1.6.2. Специфическая форма



**Рис. 1.6.1.** Принцип объемного МРТ-сканирования с регистрацией сигнала индукции

сигнала на выходе ФД обусловлена применением градиентного поля при его регистрации (см. след. раздел).



**Рис. 1.6.2.** Схема регистрации сигнала ЯМР с квадратурным детектированием

Для анализа сигнала индукции во вращающейся системе координат необходимо отслеживать направление вращения вектора намагниченности (знак частотной расстройки). Поэтому применяется квадратурное детектирование — сигнал индукции подается на два фазовых детектора, у одного из которых фаза опорного сигнала смещена на  $90^\circ$ . При одновременной регистрации двух квадратурных компонент (синусной и косинусной) анализ сигнала удобно проводить, используя комплексную форму записи, при которой действительной и мнимой частям соответствуют сигналы, получаемые на выходах вышеуказанных фазовых детекторов.

В итоге для МР-сигнала, регистрируемого методом квадратурного детектирования, имеем

$$K(t_x, t_y, t_z) = \iiint dx dy dz C M_T(x, y, z, t_x) \exp \left[ -i\gamma \left( x \int G_x dt + y \int G_y dt + z \int G_z dt \right) \right],$$

где  $(i)^2 = -1$ ,  $C$  — параметр, характеризующий чувствительность приемной катушки к сигналу индукции. Этот параметр, вообще говоря, зависит от координат соответственно конструкции датчика МР-сигналов. Но обычно стараются подобрать такую конструкцию, чтобы его чувствительность была либо однородной в пределах скани-

руемого объема (объемный резонатор), либо учитывала специфику сканируемого объекта (поверхностные катушки). Далее для простоты будем считать, что  $C$  не зависит от координат.

Обычно во время регистрации сигнала  $M_T$  слабо меняется во времени, поэтому после интегрирования по интервалам от 0 до  $t_x$ ,  $t_y$ ,  $t_z$  и замены переменных

$$k_x = \gamma \int G_x dt, \quad k_y = \gamma \int G_y dt, \quad k_z = \gamma \int G_z dt$$

можно представить выражение для регистрируемого сигнала в виде

$$K(k_x, k_y, k_z) = C \iiint dx dy dz M_T(x, y, z, TE, TR) \exp[-i(k_x x + k_y y + k_z z)]$$

Согласно этой формуле значения регистрируемого сигнала в  $K$ -пространстве (для переменных  $k_x$ ,  $k_y$ ,  $k_z$ ) и распределение  $M_T$  в реальном пространстве связаны Фурье преобразованием. Поэтому МР-сканирование можно представить как заполнение  $K$ -пространства. От объема данных, собираемых во время сканирования, и плотности их заполнения зависит качество МРТ-изображения.

Заполнение  $K$ -пространства возможно различными способами, в зависимости от метода управления градиентами — не только вышеописанным линейным методом, но и радиальным, спиральным и др. Спиральный метод применяется для ускорения сканирования [98]. Исторически радиальный метод сканирования был востребован раньше линейного — с его помощью Лаутербур впервые получил МР-изображения. Хотя в обычной практике МРТ-исследований чаще всего используется линейный метод, радиальный метод также нашел полезное применение. Он оказался весьма эффективен в случаях, когда исследуемый орган подвержен движению из-за деятельности сердца, дыхания, а также произвольных движений пациента. Применение модифицированных методов радиального сканирования, например — PROPELLER [99], позволяет подавить на МР-изображении двигательные артефакты.

На рис. 1.6.3 показаны этапы обработки МР-сигнала для получения изображения от кубика, заполненного водой. Они включают в себя: квадратурное фазовое детектирование, заполнение  $K$ -пространства, Фурье-преобразование с получением фазочувствительных изображений, трансформация последних в магнитудный и фазовый образы, фазовая коррекция фазочувствительных изображений.

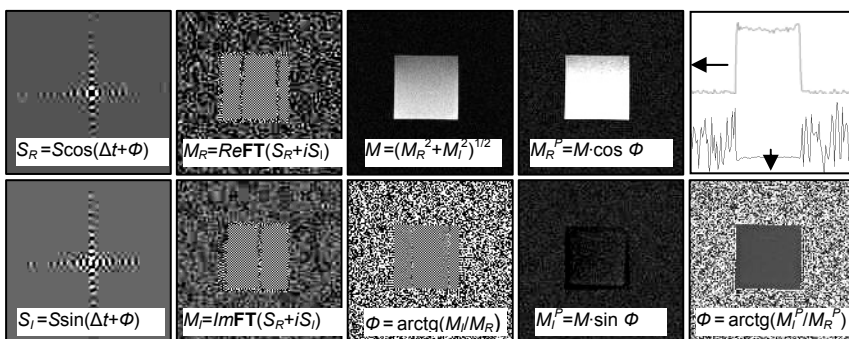


Рис. 1.6.3. Схема обработки данных МРТ

Кроме этих операций также применяется коррекция базовой линии, аподизация и ряд других, способствующих повышению качества и информативности изображений. Спецификой регистрируемого сигнала является его быстрое затухание в реальном времени. Это легко показать на примере простейшего сканируемого объекта — куб размером  $L$  с однородным распределением протонной плотности. Из вышеприведенной формулы следует, что в  $K$ -пространстве ему соответствует образ, описываемый произведением

$$\text{sinc}(k_x L) \cdot \text{sinc}(k_y L) \cdot \text{sinc}(k_z L), \text{ где } \text{sinc}(x) = \sin(x)/x.$$

Перемножаемые функции быстро затухают с ростом аргумента — их наибольшие значения заключены в пределах  $\pm 1$ . Переходя к реальному времени, оценим эффективное время затухания —  $t \sim (2\gamma G_x L)^{-1}$ . Тем больше сканируемый объект и сильнее градиентные поля, тем быстрее затухает регистрируемый сигнал. Это следствие того, что различия в фазах прецессии нарастают по мере удаления элементарного объема от центра сканирования.

Зависимость  $M_T$  от  $TE$ ,  $TR$  определяется структурой ИП. Рассмотрим эволюцию  $M_T$  для простейшей ИП «насыщение-восстановление» (рис. 1.6.1). Для определенности обратимся к случаю  $TE \ll TR$ , имея в виду полное затухание поперечной намагниченности перед очередным шагом фазового кодирования.

Многочисленное воздействие на спиновую систему РЧ импульсов, следующих с периодом  $TR$ , уравнивается релаксационными процессами. Это постепенно приводит ее к установившемуся состоянию — steady state incoherent (SSI) [100, 101], при котором продольная намагниченность принимает одинаковые значения перед

каждым импульсом. На рис. 1.6.1 показаны лишь первые два этапа процесса. Расчет SSI дает

$$M_T = M_0 \rho \sin(\alpha) \exp(-TE/T_2) (1 - \exp(-TR/T_1)) / (1 - \cos(\alpha) \exp(-TR/T_1)),$$

где  $\alpha$  — угол отклонения вектора намагниченности, который для прямоугольного импульса с амплитудой  $B_1$  и длительностью  $\tau$  равен  $\gamma B_1 \tau$ .

В итоге, распределение яркости МРТ-изображения будет определяться тем, как распределены в сканируемом пространстве значения  $\rho$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ . Угол  $\alpha$ , в принципе, тоже может влиять на картину МР контраста, если поле  $B_1$  недостаточно однородно. Этот фактор стараются устранить, оптимизируя конструкцию передающей катушки.

На примере этой ИП можно представить возможности управления тканевым контрастом — получать изображения, где контраст сильно зависит либо только от  $\rho$  — протонно-взвешенные изображения (РДВИ), либо от релаксационных параметров —  $T_1$  и  $T_2$  взвешенные изображения ( $T_1$ ВИ и  $T_2$ ВИ). В частности, при больших  $TR$  ( $TR > T_1$ ) и коротких  $TE$  ( $TE < T_2$ ) имеем РДВИ. При больших  $TR$  и промежуточных значениях  $TE$  имеем  $T_2$ ВИ. При малых  $TR$  и  $TE$  ( $TR < T_1$ ,  $TE < T_2$ ) имеем  $T_1$ ВИ.

Задавая параметры  $TR$  и  $TE$ , можно на  $T_1$ - и  $T_2$ ВИ подчеркнуть разницу в контрасте для тканей с разными  $T_1$  и  $T_2$ . Например, для тканей А и В с временами релаксации  $T_{1A}$ ,  $T_{2A}$ ,  $T_{1B}$ ,  $T_{2B}$  и протонными плотностями  $\rho_A$ ,  $\rho_B$  для  $T_1$ ВИ следует задать

$$TR_{\text{opt}} = T_{1A} T_{1B} \ln(\rho_A T_{1B} / \rho_B T_{1A}) / (T_{1A} - T_{1B}),$$

а для  $T_2$ ВИ:

$$TE_{\text{opt}} = T_{2A} T_{2B} \ln(\rho_A T_{2B} / \rho_B T_{2A}) / (T_{2A} - T_{2B}).$$

Эти формулы рассчитаны для  $\alpha = 90^\circ$ . Варьирование этого угла дает дополнительные возможности управления тканевым контрастом. Подбором угла  $\alpha$  можно оптимизировать сканирование, например, достичь максимального сигнала при  $\alpha_E = \cos^{-1}(\exp(-TR/T_1))$  — угол Эрнста [102]. При малых  $\alpha$  ( $\alpha \ll \alpha_E$ ) можно получить РДВИ и при коротких  $TR$ , правда, ценой ослабления сигнала в  $\alpha^{-1}$  раз.

Отметим, что в данную ИП обычно добавляют градиентный импульс перед РЧ импульсом, чтобы принудительно расфазировать поперечную намагниченность — spoiling. В этом случае требование  $TE \ll TR$  не является обязательным.

Поскольку алгоритм сканирования рассчитан на применение дискретных методов обработки данных, то результатом МР-сканирования и последующей Фурье-обработки является трехмерная матрица данных — массив чисел, в котором номерам индексов соответствуют координаты отсканированных вокселей. Для визуализации обычно отбираются (после соответствующей компоновки) отдельные срезы из этого массива. Изображение на отдельном срезе обычно представляют в виде картины, составленной из прямоугольных элементов (пикселей), яркость которых пропорциональна МР-сигналам от соответствующих вокселей.

Распределение сигнала в плоскости среза можно также представить в виде трехмерного пространственного рельефа, составленного из пиков, высоты которых пропорциональны уровню МР сигнала. Этот способ представления МРТ данных позволяет интерпретировать томографию как разновидность 2D-ЯМР-спектроскопии. Но в отличие от спектроскопии высокого разрешения, где положение пиков на 2D-спектре определяется химическими сдвигами или мультиплетными расщеплениями, в МРТ положение пиков соответствует пространственному положению магнитных моментов, дающих различные по интенсивности сигналы ЯМР. Примеры таких отображений представлены на рис. 1.6.4 (см. цв. вклейку). На левом фрагменте представлен срез в сагиттальной проекции для нормальных структур мозга, а на правом — в аксиальной проекции при опухолевом поражении мозга.

Для того чтобы МР-изображение было информативным — отображало зону требуемого размера с хорошей детализацией, при сканировании необходимо правильно задать шаг дискретизации для  $k_x$ ,  $k_y$ ,  $k_z$  и диапазон изменения этих параметров. В частности, для отображения объектов с пространственным разрешением  $\Delta$ , локализованных внутри куба размером  $L$ , необходимо собрать матрицу К-пространства размерностью  $N$  не менее  $L/\Delta$ , у которой максимальные значения  $k_x$ ,  $k_y$ ,  $k_z$  составят  $1/\Delta$ . При этом шаг дискретизации для каждого из них составит не более  $1/L$ .

Это задает требования к быстродействию аналого-цифрового преобразователя, обеспечивающего оцифровку МР-сигнала, и, соответственно, к полосе пропускания приемного тракта  $BW$ . Поскольку временная дискретизация сигнала производится через интервал  $\tau_{\max} = (2\gamma G_x L)^{-1}$ , то  $BW_{\min} = (2\tau_{\max})^{-1} = (\gamma G_x L)$ . При этом градиент  $G_x$  должен быть достаточно большим, поскольку время считывания сигнала  $N\tau_{\max}$  в ходе цикла сканирования должно быть короче  $T_2^*$ , а для этого необходимо, чтобы  $\gamma G_x \Delta > (T_2^*)^{-1}$ . Например,

если  $\Delta = 1$  мм,  $T_{2\min} = 10$  мс, то для протонов ( $\gamma = 42.577$  МГц/Тл) необходимо задать  $G_x > 2.4$  мТл/м. В современных томографах максимальные значения градиентов составляют десятки мТл/м.

Имеется еще ряд причин, стимулирующих применение в МРТ больших градиентов и приемников с широкой полосой пропускания.

Одна из них — проблема химического сдвига. Вклад в регистрируемый сигнал дают ткани с разной структурой, а потому их спектры ЯМР содержат несколько пиков. При сканировании каждый из пиков дает свое изображение, которое смещено в направлении частотного кодирования на величину химического сдвига. Этот эффект не мешает визуализации, если разница в смещениях основных тканевых компонентов — в частности, жира и воды, не превышает размера пиксела. Поскольку частотный интервал между двумя пикселями составляет  $BW/N$ , то необходимо, чтобы эта величина была больше разности химсдвигов жира и воды. Проблема усугубляется по мере перехода к работе в область сильных магнитных полей. Для 0.5 Тл томографа указанная разность составляет  $\sim 70\text{--}75$  Гц и при  $N \sim 10^2$  достаточно задать  $BW \sim 10^4$  Гц.

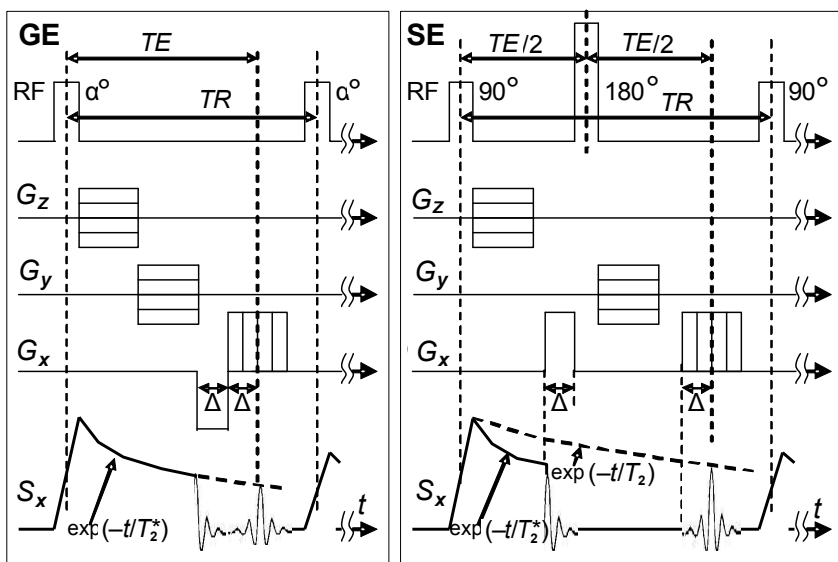
Другая причина — диффузионные процессы, которые действуют даже при больших  $T_2^*$ . За время считывания сигнала  $T_a$  частица в жидкости перемещается на расстояние  $(2DT_a)^{1/2}$ , где  $D$  — коэффициент самодиффузии. Это расстояние ограничивает пространственное разрешение. Поскольку время считывания сигнала не должно быть меньше  $(\gamma G_x \Delta)^{-1}$ , то  $\Delta_{\min} > (2D/\gamma G_x)^{1/3}$ . Для воды  $D = 2.43 \cdot 10^{-6}$  м<sup>2</sup>/с при  $T = 25^\circ\text{C}$ . Так что в случае 0.5 Тл томографа Bruker Tomikon S50, где  $G = 16.68$  мТл/м, предельное разрешение для воды составит 0.19 мм.

При выборе  $BW$  следует учитывать, что этой величине должна соответствовать равная ей или большая полоса пропускания приемника  $\Delta f$ . С ростом  $\Delta f$  возрастает уровень теплового шума, среднеквадратичное значение э.д.с. которого согласно формуле Джонсона равно  $RkT\Delta f$ , где  $R$  — входное сопротивление приемника, а  $T$  — его температура. Поэтому чрезмерное увеличение  $BW$  нежелательно.

**Градиентное и спиновое эхо.** Приведенная схема сканирования с регистрацией сигнала индукции была усовершенствована. В частности, оказалось удобнее оказалось производить развертку фазы прецессии путем варьирования амплитуды, а не длительности градиентного импульса. Но наиболее существенный прогресс в том, что вместо сигнала индукции стали регистрировать градиентное эхо. Для

этого используются два разнополярных градиентных импульса. Во время приложения первого происходит кодирование спинов по оси  $x$  с деградацией суммарного вектора намагниченности в поперечной плоскости из-за того, что разница в фазах прецессии для разнесенных в пространстве спинов за время  $\Delta$  быстро нарастает. Если приложить второй градиентный импульс с обратной полярностью, то происходит процесс восстановления фаз прецессии. В результате формируется эхо — сигнал колоколообразной формы, составленный из зеркального образа сигнала индукции и его клона, как бы передвинутого на время  $2\Delta$  — рис. 1.6.5.

Важно, что процесс заполнения строчки  $K$ -пространства не требует разбиения на два этапа, отличающихся переменной знака частотно-кодирующего градиента.



**Рис. 1.6.5.** Диаграммы ИП для градиентного (слева) и спинового эхо (справа). Нижний график отображает сигнал индукции при  $G_y=0$

Регистрировать градиентное эхо вместо сигнала индукции выгоднее и чисто технически. Дело в том, что формирование градиентного импульса — инерционный процесс, поскольку градиентные поля определяются токами через катушки с большой индуктивностью. В результате начало считывания сигнала индукции совмещено с на-



чалом переходного процесса, связанного с формированием градиентного импульса. При этом сигнал индукции быстро спадает в реальном времени — эффективное время спада  $\sim (2\gamma G_z L)^{-1}$ , где  $L$  — характерный размер сканируемого объекта. Из-за этого наиболее информативная часть сигнала индукции оказывается искаженной. А для сигнала градиентного эхо максимальное значение обеспечивается при установившемся значении градиентного импульса.

Градиентное эхо можно возбуждать многократно. В эхопланарном методе применяется многократная стимуляция GE за счет приложения знакопеременных градиентов в направлении частотного кодирования (по оси  $X$ ). При этом в промежутках между эхо прикладываются импульсы одинаковой амплитуды (или просто задается постоянный уровень) для фазокодирующего градиента, что приводит к инкрементированию фазы прецессии (вдоль оси  $Y$ ) перед формированием очередного эха. Это позволяет быстро (за  $10^{-1} \div 10^{-2}$  с) заполнить матрицу К-пространства [93, 94].

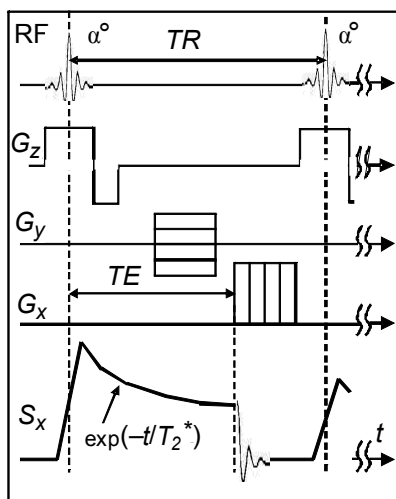
Поперечная намагниченность, возбуждаемая методом GE, подвергается расфазировке из-за эффектов химического сдвига и неоднородности магнитного поля. Чтобы ее устранить, применяют метод спинового эха (SE). Он отличается от вышеописанного метода GE тем, что точно посередине между возбуждающим РЧ импульсом и ожидаемым максимумом сигнала GE добавляется перефокусирующий РЧ импульс. Можно показать, что в этом случае нет необходимости инвертировать полярность первого частотно-кодировющего градиентного импульса.

Методом GE можно получать изображения с большей скоростью, чем для SE. Особенно это касается  $T_1$ ВИ. Однако для получения  $T_2$ ВИ, когда необходимо задать большое  $TR$ , удобно использовать метод SE. Здесь паузу  $TR$  можно использовать для многократной ( $N$  раз) стимуляции сигналов спинового эха за счет подачи перефокусирующих РЧ импульсов, следующих с интервалом  $TE$  — метод CPMG (Карр–Перселл–Мейбум–Гилл) [103, 104]. Поскольку перед каждым эхо можно вставить фазокодирующий градиент  $G_y$ , то заполнение матрицы К-пространства ускоряется в  $N$  раз. Такая методика называется FSE — Fast Spin Echo или RARE — Rapid Acquisition with Refocused Echoes [105]. Параметр ускорения  $N$  определяется как RARE-фактор или ETL — Echo Train Length. На практике значение  $N$  задается от 1 до нескольких сотен, что позволяет получить изображение от одного РЧ импульса.

Для минимизации времени сканирования также применяются ИП, в которых комбинируются градиентные и спиновые эхо — GRASE (TGSE) [106], а сканирование производится с неполным заполнением К-пространства — HASTE [107].

Альтернативным методом ускорения сканирования является применение спиральных методов заполнения К-пространства [98]. В последнее время в практику МРТ активно внедряются методики, ориентированные на применение многокатушечных систем, обеспечивающих параллельный прием сигнала в пространственно разнесенных областях, охватывающих зону сканирования — parallel imaging [108]. Они известны под аббревиатурами SMASH, GRAPPA, SENSE [109–111].

**Срезо-селективное сканирование.** Сократить время сканирования можно, если проводить фазовое кодирование не по двум, а по одной координате, а другую выделить для срезового кодирования. Для этого возбуждающий РЧ импульс должен быть срезо-селективным. Селекция обеспечивается за счет того, что в момент его запуска перпендикулярно плоскости среза прикладывается срезокодирующий градиент  $G_s$ , (рис. 1.6.6).



**Рис. 1.6.6.** Принцип посрезового МРТ-сканирования. Нижний график отображает сигнал индукции при  $G_y=0$

Положение среза относительно изоцентра  $d$  и его толщина  $s$  определяются соответственно частотой заполнения РЧ импульса  $f$  и шириной его спектра  $\Delta f$ . Угловая ориентация среза определяется пропорциями между прикладываемыми ортогональными градиентами. Например, если  $f_0$  — рабочая частота томографа, то для сканирования среза толщиной  $s$ , расположенного перпендикулярно оси  $Z$  на расстоянии  $d$ , следует задать

$$f = f_0 + \gamma G_z d, \quad \Delta f = (\gamma G_z s)^{-1}.$$

Последнее равенство предполагает, что для РЧ им-

пульса подобрана необходимая временная форма и длительность  $\tau \sim 1/\Delta f$ , которые обеспечивают прямоугольный спектр нужной ширины. Однако точно подобрать такую форму можно лишь для импульсов с малым углом поворота, тогда как для  $90^\circ$  импульсов реальное распределение сигналов по толщине среза (профиль среза) лишь приближенно соответствует прямоугольному.

Побочным результатом приложения  $G_z$  является набег фаз прецессии по мере удаления спинов от центра среза. Для восстановления однородного по срезу распределения этих фаз прикладывается еще один градиент с примерно вдвое меньшей площадью.

Если пауза  $TR$  достаточно велика по сравнению с  $TE$ , то ее можно заполнить частотно-селективными РЧ импульсами, обеспечивающими последовательное возбуждение нескольких срезов с разной локализацией. Обычно стараются избежать сканирования перекрывающихся срезов, поскольку это приводит к искажениям на МР-изображении из-за эффектов РЧ насыщения в зоне их перекрытия.

Многосрезовое сканирование применяется и в методе FSE, для чего задают  $TR \geq TE \cdot N \cdot N_S$ , где  $N$  — RARE-фактор, а  $N_S$  — количество срезов. Если  $N \sim N_S \sim 10$ ,  $TE \sim 10$  мс, то  $TR \sim 1$  с. Общее время сканирования для матрицы размером  $\sim 100 \times 100$  составит 100 с.

**Примечание 1.** Структура К-пространства (рис. 1.6.3) такова, что создается впечатление о наличии у него симметрии относительно центральных осей. Это, в свою очередь, дает основание полагать, что заполнив К-пространство только наполовину, можно сократить время исследования, поскольку сканирование второй половины не дает новой информации. Однако точная симметрия возможна лишь при специальных условиях. Чтобы их определить, рассмотрим случай срезно-селективного сканирования, при котором формула для  $K(k_x, k_y)$  преобразуется к виду

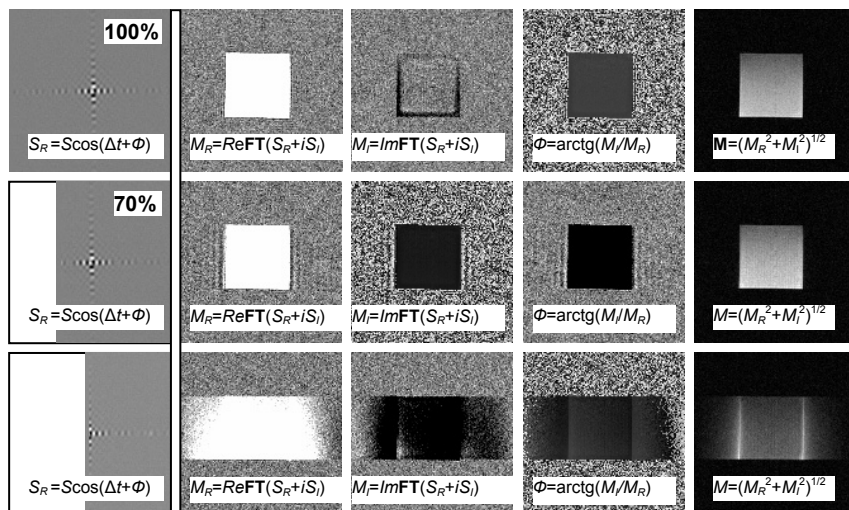
$$K(k_x, k_y) = C \iiint dx dy dz S(x, y) \exp(i(\Delta t + \varphi)) \exp[-i(k_x x + k_y y)].$$

Получить симметричное К пространство, у которого  $K(-k_x, -k_y) = K^*(k_x, k_y)$ , возможно, если  $\exp(i(\Delta t + \varphi)) = 1$ . Для этого необходимо:

во-первых — во время сканирования точно задать фазу опорного сигнала для фазового детектора; и, во-вторых, обеспечить однородность поля и устранить химсдвиговые эффекты. Последнее возможно путем подавления сигналов жира или задав предельно высокую скорость оцифровки данных, чтобы за время считывания сигнала разбегание фаз прецессии, обусловленное химическим сдвигом, было достаточно мало (для метода GE).

Такие условия трудно выполнимы в полной мере. Тем не менее, для ускорения сканирования или использования коротких  $TE$  практикуется частичное заполнение К-пространства — методы half Fourier (или half scan) и half echo. В первом случае сокращено число шагов фазового кодирования, во втором — частотного. Однако применение этих методов все-таки требует хотя бы частичного заполнения второй половины К-пространства, что позволяет косвенным образом учесть фазовую специфику МР-сигнала и получить изображения приемлемого качества.

На рис. 1.6.7 показано, как заполняемость К-пространства влияет на качество фазочувствительных и магнитудных изображений.

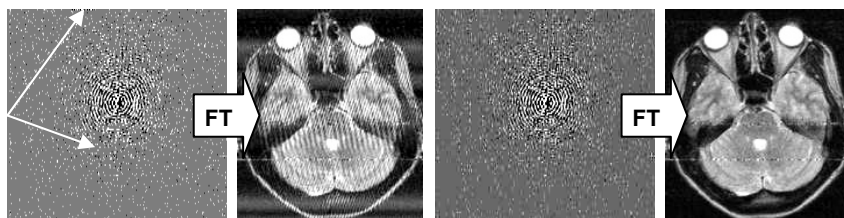


**Рис. 1.6.7.** Изображения полого куба, наполненного водой, при разном заполнении К-пространства (фактора асимметрии эхо). К-пространство представлено данными лишь от одного квадратурного канала

При 50% заполнении данных (в приведенном случае — в направлении частотного кодирования) получить приемлемое изображение нельзя. Зато при 70 % наполнении качество изображений становится достаточно хорошим, однако заметны «пульсации» от резких граней объекта вдоль направления частотного кодирования — осцилляции Гиббса. Их сглаживание требует специальных методов обработки данных [1].

**Примечание 2.** Обычно программное обеспечение типового томографа не дает возможности работать с К-пространством — исходные данные стираются из памяти компьютера как только расчет изображения закончен. Между тем, в ряде случаев весьма полезно скорректировать некоторые заведомо искаженные маленькие участки К-пространства, чтобы получить изображение существенно лучшего качества.

На рис. 1.6.8 представлен пример такой коррекции. Из-за проводившихся технических работ была нарушена экранировка помещения, в котором расположен томограф, и импульсные помехи попадали в приемник.

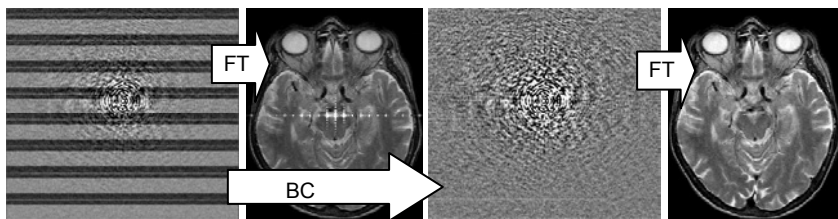


**Рис. 1.6.8.** Влияние на изображение импульсных помех (отмечены стрелками) — слева и результат корректировки К-пространства — справа

Занимая ничтожный объем К-пространства, они приводили к существенным искажениям на МР-изображении, значительно снижая его ценность для диагностики — фрагменты слева. После коррекции К-пространства — заполнения нулями ячеек с сигналом помехи, получается изображение, качество которого вполне приемлемо для диагностики — фрагменты справа.

Другой пример представлен на рис. 1.6.9. Из-за нестабильной работы электронных компонентов вследствие их старения происходило смещение базового уровня сигнала при его оцифровке (смещение нуля). Вследствие этого в К-пространство вносилась

паразитная модуляция вдоль направления фазового кодирования, из-за чего на МР-изображении возникали яркие пятна, расположенные вдоль этого направления. Их расстановка отображает период паразитной модуляции. Коррекция базовой линии для каждой строчки К-пространства позволяет устранить паразитную модуляцию и получить МР-изображения хорошего качества. На рис. 1.6.9. слева — исходные данные и результат их обработки фирменным способом, справа — скорректированные данные и результат их обработки.



**Рис. 1.6.9.** Устранение искажений на МР-изображении, обусловленных паразитной модуляцией в направлении фазового кодирования за счет коррекции базовой линии для каждой отдельной строчки К-пространства

Таким образом, желательно сохранять исходные данные, поскольку не всегда можно учесть все факторы (аппаратурные, вычислительные и др.), приводящие к искажениям сигнала и далее — к неинформативному изображению. Но если исходные данные сохранены, то к ним можно вновь обратиться и перед Фурье-преобразованием произвести необходимую математическую обработку для компенсации искажений.

## 1.7. Выявление зон поражения на фоне нормальных тканей

Картина распределения МР-контраста довольно сложна даже в том случае, если мозг представлен только нормальными структурами. Это затрудняет выявление зон поражения. Поэтому необходимо выбрать способ сканирования, чтобы упростить картину тканевого контраста. Наиболее простая картина получается либо на РДВИ, либо на изображениях, полученных от сканирования с частичным или полным подавлением сигналов от нормальных тканей. В первом случае хорошо выявляются весьма специфические патологии, дающие снижение сигнала на всех типах обычных МР-изображений. Во втором —

опухоли, зоны кровоизлияний и др., которые в силу специфики их релаксационных параметров по-разному проявляют себя на  $T_1$ - и  $T_2$ ВИ.

Оба направления рассматриваются в этой главе в рамках решения задачи об управлении тканевым контрастом, но основное внимание уделено методам, обеспечивающих подавление сигналов нормальной ткани.

Наибольшую актуальность в медицинской диагностике представляет подавление сигналов от таких тканей, которые дают наиболее сильный сигнал — жировой ткани и свободной жидкости. Рассмотрим кратко особенности этих тканей.

**МРТ-специфика жировой ткани.** Жировая ткань распределена по поверхности тела — в форме подкожной клетчатки, а также представлена во внутренних структурах человека. Как объект МРТ-исследования жировая ткань характеризуется коротким временем продольной релаксации ( $\sim 10^{-1}$  с), что обуславливает сильный сигнал на  $T_1$ ВИ и слабый — на  $T_2$ ВИ.

Следует отметить также особенности химической структуры липидов — наличие фрагментов  $\text{CH}_2, \text{CH}_3$ , которые определяют химический сдвиг относительно пика воды (для протонов эта разница составляет примерно 3.5 м.д.), а также мультиплетность спектра из-за магнитных взаимодействий между собой этих фрагментов.

Мультиплетная структура определяет специфическое поведение ядерной намагниченности под действием ИП, применяемых для быстрого получения  $T_2$ ВИ. Речь идет об ИП типа FSE — Fast Spin Echo. Их действие приводит к более сильному сигналу жировой ткани на  $T_2$ ВИ по сравнению с традиционным (в смысле восприятия, а не практического применения) «медленным» спиновым эхо. В FSE интервал  $TR$ , отведенный для релаксации спиновой системы, используют для стимуляции сигналов спинового эха с помощью перефокусирующих  $180^\circ$  РЧ импульсов, следующих с интервалом  $TE$ . Побочным результатом их воздействия является спиновая развязка (decoupling), устраняющая мультиплетную структуру спектра ЯМР, из-за чего МР сигнал возрастает по сравнению с сигналом, получаемым при фиксированном  $TE$  [112].

**МРТ-специфика свободной жидкости.** Термин «свободная жидкость» применяется для обозначения жидкости, содержащей воду, молекулы которой слабо связаны с макромолекулами, форми-

рующими основные структуры живого организма. При исследовании головного мозга и позвоночника наибольший интерес представляет спинномозговая жидкость (СМЖ), которая присутствует в голове и позвоночном канале, а также жидкость в орбитах. При исследовании брюшной полости и малого таза сильный сигнал дают желчный и мочевой пузырь. Эти сигналы в значительной мере определяют шкалу яркости на МР-изображении.

Время продольной релаксации свободной жидкости составляет 1÷2 с. Это обуславливает сильный сигнал от нее на  $T_2$ ВИ и слабый — на  $T_1$ ВИ.

Чистая вода дает сигнал ЯМР. Его положение в спектре определяется химсдвигом, который имеет сильную температурную зависимость  $\delta_{H_2O} = 7.83 - A \cdot T$ , где  $A = 1.03 \cdot 10^{-2}$  м.д./град [113]. Для живого тела ( $T \approx 310^\circ\text{K}$ ) имеем  $\delta_{H_2O} = 4.63$  м.д. В магнитном поле 0.5 Тл (21.08 МГц) величина  $A$  составит 0.22 Гц/град.

## 1.8. Селекция тканей по временам релаксации

Объекты, обычно исследуемые методом МРТ, мало различаются по протонной плотности. В частности, разные биологические ткани могут иметь большой разброс по молекулярной массе и количеству протонов, но их протонные плотности различаются не более чем на порядок — Табл. 1.

**Таблица 1.** Протонные плотности некоторых веществ, соотнесенные с плотностью воды

Вещество, химическая ф-ла, молекулярная масса ( $M$ )	$\rho$ (г/см <sup>3</sup> )	$n$	$S$
Вода $H_2O$ ( $M=18.02$ )	1.0	2	1.0
Этанол $C_2H_5OH$ ( $M=46.1$ )	0.79	6	0.94
Бензол $C_6H_6$ ( $M=78.11$ )	0.88	6	0.61
Глицерин $CH_2(OH)CH(OH)CH_2(OH)$ ( $M=92.10$ )	1.26	8	0.99
Гексаметилдисилоксан $(CH_3)_3SiOSi(CH_3)_3$ ( $M=162.4$ )	0.765	18	0.76
Парафин $C_{18}H_{38}C_{35}H_{72}$ ( $M=746$ )	0.9	110	1.19



В то же время их времена релаксации могут различаться на несколько порядков — Табл. 2. При этом имеет место их вариативность (20÷30%) в зависимости от возраста человека, его функционального состояния, а также патологических изменений, связанных с заболеваниями, травмами и т.п. Отметим, что именно выявленные различия во временах релаксации между нормальными и пораженными тканями вызвали интерес к МРТ со стороны диагностов, что, в свою очередь, вызвало стремительное развитие этого метода, начиная с середины 1970-х гг. [114–120]. Поэтому при диагностическом исследовании наиболее информативными являются  $T_1$ - и  $T_2$ ВИ, а необходимость в PDBИ возникает редко.

**Таблица 2.** Времена релаксации и протонная плотность для ряда структур мозга [121]

Ткань мозга	$B_0$ , Тл	$T_1$ , мс	$T_2$ , мс	PD
Серое вещество	0.5/1.0/1.5	650/800/910	100	0.87
Белое вещество	0.5/1.0/1.5	500*/680/780	90	0.77
СМЖ	0.5/1.0/1.5	1800*/2200.2500	510/900/1400	0.99
Жир	0.5/1.0/1.5	210/240/255	84	0.80

**Примечание 1.** Значения, обозначенные (\*), вставлены авторами поскольку в работе [121] данные об этих параметрах для поля 0.5 Тл не приведены.

**Примечание 2.** Данные о крови здесь не приводятся, поскольку они сильно различаются в зависимости от состояния этой жидкости — кровоток (артериальный или венозный) или кровоизлияние в различной стадии процесса [122].

Параметры сканирующей ИП определяют зависимость МР-контраста от характеристик ткани ( $T_1$ ,  $T_2$ , PD и др.) — взвешенность изображения. Задачей врача-диагноста является сопоставление МР-изображений с разной взвешенностью и оценка этих характеристик. Решение задачи упрощается, если известно, что какие-то ткани заведомо отсутствуют на изображении за счет подавления сигналов от них.

Простейшим способом подавления сигналов нормальной ткани является задание таких параметров сканирующей ИП, например, «насыщение-восстановление», при которых можно ослабить

сигналы от тканей либо с малыми, либо большими временами релаксации.

При исследовании живых объектов методом МРТ обычно ориентируются на следующие значения:  $T_2 = 40\text{--}120$  мс,  $T_1 = 0.1\text{--}2.5$  с. Например, для головного мозга значения  $T_1$  в поле 0.5 Тл варьируются в пределах: 290–440 мс для белого и 550–730 мс для серого вещества.

При малом  $TE$  ( $< 10$  мс) и большом  $TR$  ( $> 5$  с) МР-контраст не зависит от времен релаксации, что соответствует РДВИ. При малом  $TE$  и промежуточном значении  $TR$  ( $\sim 500$  мс) МР-контраст определяется величиной  $T_1$ , что соответствует  $T_1$ ВИ. При большом  $TR$  ( $> 5$  с) и промежуточном значении  $TE$  ( $\sim 0.1$  с) получаются  $T_2$ ВИ.

Таким образом, целенаправленно задавая параметры  $TR$ ,  $TE$  в ИП «насыщение-восстановление», можно оптимизировать условия регистрации сигналов от тканей с определенными релаксационными параметрами, а также подавить сигналы от тканей, обладающих либо очень длинными, либо очень короткими временами релаксации, т.е. произвести неселективную  $T_1$ -фильтрацию сигналов от соответствующих тканей.

Дополнительные возможности управления тканевым контрастом возникают при возбуждении прецессии с малым углом ( $< 30^\circ$ ) вместо  $90^\circ$ . В этом случае РДВИ можно получить при значительно более коротких  $TR$ .

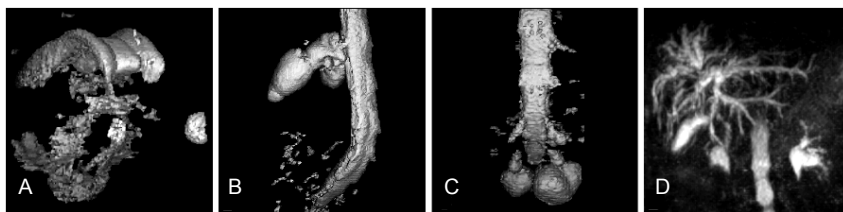
Отметим, что изображения, полученные при разных значениях  $TE$ ,  $TR$ , можно использовать для построения  $T_1$  и  $T_2$  карт, а также карт распределения протонной плотности. Кроме того, полученные данные могут быть востребованы для построения так называемых тканей селективных изображений [123].

Представляется уместным рассмотреть примеры визуализации тканей с экстремально длинными и экстремально короткими временами релаксации.

### **1.8.1. Визуализация тканей с большими временами релаксации**

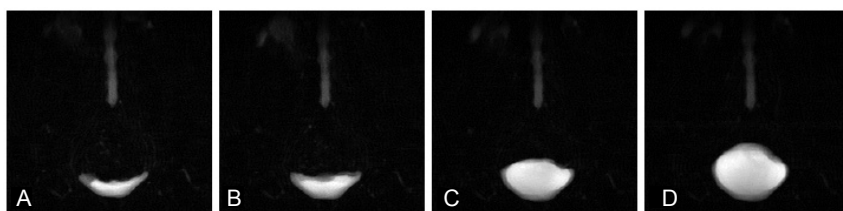
Применение больших значений  $TR$ ,  $TE$  дает сильно взвешенные по  $T_2$  изображения — т.н. «миелоурографический» режим (MYUR) [5]. В этом режиме хорошо визуализируются как нормальные струк-

туры с большим содержанием свободной жидкости — желудочки мозга, орбиты, внутреннее ухо, спинномозговой канал, так и ликворные кисты — рис. 1.8.1.



**Рис. 1.8.1.** 3D-образы от режима MYUR: А — желудочки мозга при расширении прозрачной перегородки, В — невринома корешка спинного мозга, С — арахноидальные кисты позвоночного канала, D — картина внутрипеченочных желчных протоков

Упрощение тканевого контраста, возникающее за счет подавления тканей с коротким  $T_1$ , благоприятствует построению объемных реконструкций для тканей с большим  $T_2$ . Такие построения позволяют нагляднее представить не только структуру образований, но и при достаточно скоростном сканировании проследить развивающийся во времени физиологический процесс — рис. 1.8.2.

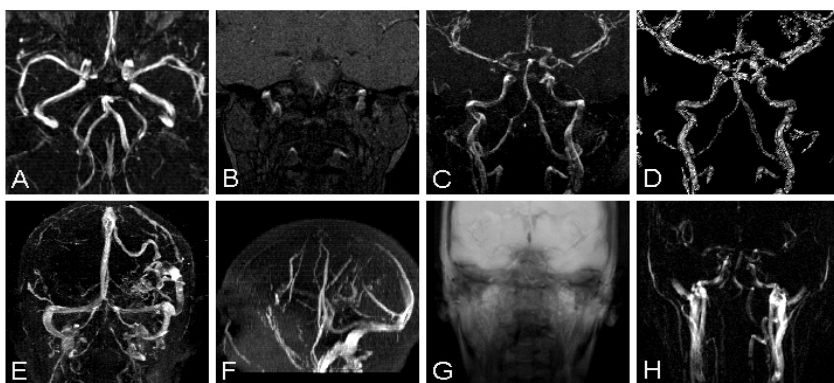


**Рис. 1.8.2.** Изображения мочевого пузыря, полученные методом MYUR через 1, 10, 37 и 42 мин. после приема жидкости. Время записи каждого изображения 30 с

Для быстрого сканирования в режиме MYUR применяется метод FSE, где ETL равно числу шагов фазового кодирования ( $\sim 10^2$ ), а параметры  $TR$  и  $TE$  задают так, чтобы  $(TR/TE) \geq ETL$ . Например,  $TR = 10$  с,  $TE = 10$  мс. Тогда заполнить матрицу К-пространства и получить изображение можно за один цикл ИП, т.е. за время  $\sim TR$ .

### 1.8.2. Визуализация тканей с короткими временами релаксации

Уменьшая  $TR$  можно добиться регистрации тканей только с короткими  $T_1$ . В предельном случае  $TR \ll T_1$  на МРТ-изображении особенно выделяются сигналы от движущейся жидкости (например, крови), поскольку из-за малого времени пребывания частиц жидкости в возбуждаемом слое не происходит их РЧ насыщения [4]. Полученные данные от посрезового сканирования рис. 1.8.3 В можно использовать для объемной визуализации методом проекции максимальной интенсивности — MIP (Maximum Intensity Projection) — рис. 1.8.3 А, В, С, Т, F, или реконструкции с оттенением поверхностей — 3D-рендеринга — рис. 1.8.3 D.



**Рис. 1.8.3.** Сосуды головного мозга в норме (А–D, F–H) и при артериовенозной мальформации (Е). Верхний ряд — методика 3D-TOF ( $TR = 33$  мс,  $TE = 8$  мс,  $FA = 30^\circ$ ). Нижний ряд — методика 2D-TOF и фазоконтрастная ангиография (PCA)

### 1.8.3. $T_1$ -селективное подавление сигналов от нормальных тканей

Кроме рассмотренных выше неселективных по  $T_1$  методов подавления сигналов от нормальных тканей в МРТ применяются методы, селективные по  $T_1$ . К ним относятся методики, основанные на методе IR, где в начало базовой ИП вставляется инвертирующий  $180^\circ$  импульс, после чего выдерживается пауза  $TI$  [124]. Подавление сигнала от ткани с определенным  $T_1$  получается из-за того, что  $90^\circ$  импульс, с помощью которого осуществляется преобразование продольной намагниченности в поперечную, запускается в момент релаксационного пе-

рехода продольной намагниченности через нуль. Выбор этого момента (селекция по  $T_1$ ) задается длительностью  $T_L$ .

Если при МРТ исследовании возникает необходимость одновременно подавить сигналы от двух тканей с разными временами релаксации, то можно использовать ИП с двойным использованием эффекта IR–DIR (Double Inversion Recovery) [125]. Возможно обобщение метода и для многократной инверсии [126].

Методы IR широко используются в МРТ для подавления сигналов воды, жира, других компонентов. В частности, многократная (2–4-кратная) инверсия применяется для подавления сигналов крови в том случае, если проводится исследование с введением контрастного вещества, способного существенно влиять на ее релаксационные характеристики [127, 128].

Более подробно методы IR освещены в следующей главе. Отметим лишь, что кроме полного подавления сигналов с заданными  $T_1$ , эти методы можно использовать для выравнивания контраста для нормальных тканей с разными  $T_1$ . Кроме того, они легко комбинируются с другими методами подавления сигналов нормальной ткани, например, методом частотно-селективного насыщения [129]. Все это создает широкие возможности управления тканевым контрастом.

### **1.9. Визуализация патологий без подавления сигналов от нормальных тканей**

Упрощение картины тканевого контраста всегда полезно для визуализации зон поражения. Однако в ряде случаев такого упрощения можно достичь, не прибегая к подавлению сигналов от нормальных тканей.

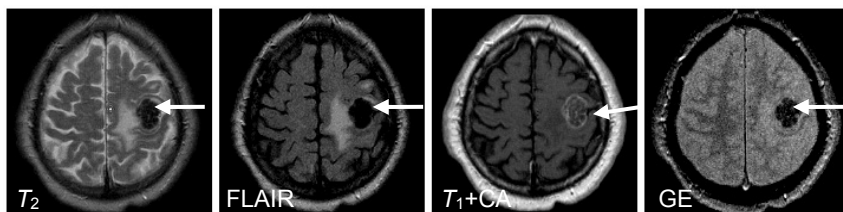
Некоторые патологические изменения в живых тканях приводят к снижению МР-сигнала. Это может быть связано с накоплением компонентов, не содержащих протонов – например, кальцификатов. Снижение сигнала в режиме GE возможно из-за накопления железосодержащих компонентов, существенно ускоряющих расфазировку спинов. Причиной появления таких компонентов могут быть отложения гемосидерина после кровоизлияний. Другой механизм снижения МР-сигнала может быть связан с воздействием контрастных веществ — как ферромагнитных, так и парамагнитных.

В этом случае удобно работать с PDВИ, дающих наиболее мощный МР-сигнал для нормальных тканей при однородном рас-

пределении тканевого контраста, а зону патологии выявлять по выпадению сигнала.

Довольно отчетливое снижение сигнала на МРТ-изображении возникает при накоплении кальцификатов, возникновению которых способствуют некоторые опухолевые образования. На рис. 1.9.1 показано объемное образование (олигодендроглиома) в заднем отделе левой лобной доли с тотальной кальцификацией опухоли. Один из режимов ( $T_1 + CA$ ), дающий  $T_1$ ВИ, проведен с введением контрастного Gd-содержащего вещества. Отмечается проникновение этого вещества внутрь образования.

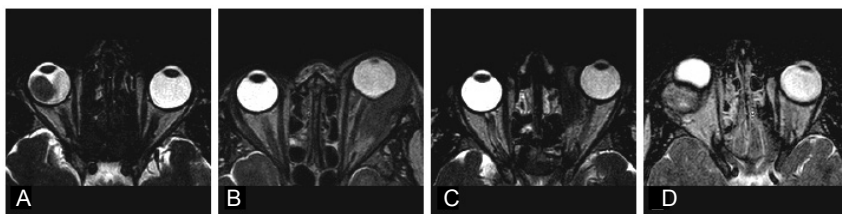
Можно заметить, что наилучшая визуализация кальцификата получается на последнем режиме — GE, который при заданных параметрах ( $TR/TE/FA = 600/25\text{мс}/15^\circ$ ) дает PDBИ — однородное распределение тканевого контраста. Или, проще говоря, светлый фон, на котором хорошо визуализируются участки выпадения сигнала из-за замещения протонсодержащей ткани кальцификатами.



**Рис. 1.9.1.** Визуализация кальцифицированного образования

Другой группой патологий, дающих снижение МР-сигнала, являются некоторые образования, возникающие при поражениях орбит — рис. 1.9.2. Здесь представлены: А — беспигментная смешанноклеточная меланома хориоидеи с экзофитным ростом, В — лимфома орбиты с вовлечением слезной железы с реактивным воспалением в ней, С — ангиофолликулярная гиперплазия тканей орбиты с эозинофилией, D — рецидив плеоморфной аденомы слезной железы с признаками железистой атипии.

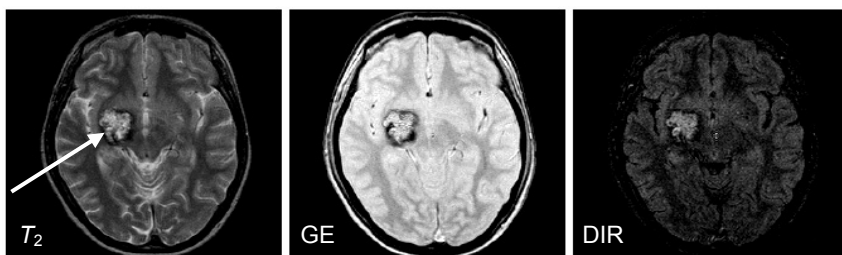
В данном случае локализация патологий на  $T_2$ ВИ не представляет большой сложности, поскольку они визуализируются на ярком светлом фоне от нормальных тканей — глазных яблок и орбит.



**Рис. 1.9.2.** Визуализация патологий в орбитах на  $T_2$ ВИ

Значительное снижение МР-сигнала возникает в зонах ранее прошедших кровоизлияний, имеющих на периферии отложения гемосидерина — парамагнитного вещества, представляющего продукт распада крови. Резкое изменение магнитной восприимчивости в зоне отложения гемосидерина создает локальную неоднородность магнитного поля, что обуславливает более быструю расфазировку спинов по сравнению с другими участками. Из-за этого на МРТ-изображении возникают участки значительного снижения сигнала, которые удобно наблюдать на светлом и по возможности однородном фоне. Такой фон является характерным для РДВИ.

Это можно продемонстрировать на примере визуализации кавернозной ангиомы — опухоли головного мозга, сопровождающейся кровоизлиянием — рис. 1.9.3.



**Рис. 1.9.3.** Кавернома на  $T_2$ ВИ и при упрощении картины тканевого контраста

Зона поражения хорошо выявляется на  $T_2$ ВИ. Для визуализации продуктов распада крови — гемосидерина, дающего снижение МР сигнала, необходим светлый фон, а для визуализации опухоли, дающей высокий сигнал на  $T_2$ ВИ, — темный. Первая задача решается с помощью ИП типа GE ( $TE/TR = 15/600$  мс,  $FA = 25^\circ$ ), обеспечивающей получение РДВИ. А вторая — с помощью ИП, обеспечивающей получение  $T_2$ ВИ.

печивающей одновременное подавление сигналов свободной воды и жира, например, DIR.

На изображениях с упрощенным тканевым контрастом — PDВИ и DIR зона поражения выявляется более отчетливо, чем на обычных  $T_2$ ВИ. Однородный светлый фон, получаемый на отдельных участках  $T_2$ ВИ, хорошо подходит для визуализации кровеносных сосудов и выявления сосудистой патологии. Если для получения этих изображений используется метод SE, где применяются срезоселективные РЧ импульсы, то сосуды от протекающей крови будут представлены низким сигналом, поскольку воздействие перефокусирующего импульса будут испытывать только неподвижные спины, а движущиеся успевают покинуть сканируемый объем.

Это свойство используется в методике «черной крови» (black blood) [130]. Для томографа 0.5 Тл приемлемые результаты от ее применения получаются при задании параметров 3D-сканирующей ИП спинного эхо, где  $TR/TE = 1.2/ 0.12$  с — рис. 1.9.4.



**Рис. 1.9.4.** Визуализация сосудов при артерио-венозной мальформации методом 2D-TOF — слева и методом «черной крови» — в центре и справа. (В.Л. Ярных — 1999 г.)

### 1.10. Воздействие парамагнитных веществ на МР-контраст

Эффективным методом выявления и идентификации патологий является внутривенное введение контрастных веществ [131]. В зоне патологии часто нарушается функция гематоэнцефалического барьера, что приводит к проникновению таких веществ в эту зону. А поскольку контрастное вещество обычно содержит парамагнетик, то это приводит к сокращению  $T_1$  и к повышению сигнала на  $T_1$ ВИ.

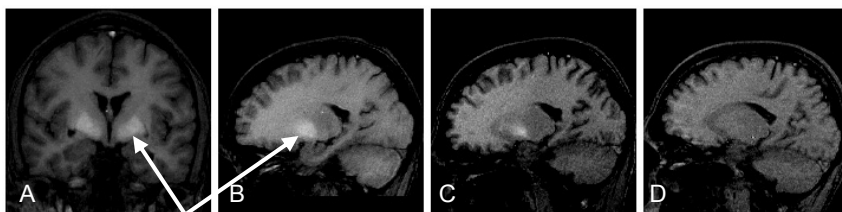
Однако некоторые нормальные ткани — жировая ткань, вещество гипофиза и некоторые другие, также способны накапливать



контрастное вещество, что иногда затрудняет интерпретацию эксперимента.

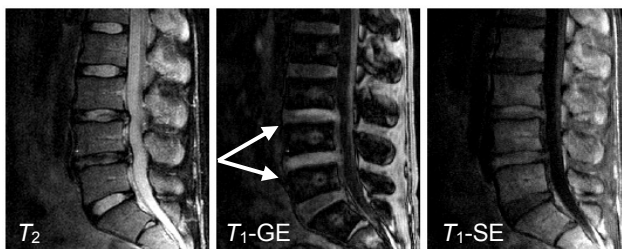
Эффект сокращения  $T_1$  способен возникнуть также от употребления лекарств или наркотиков, содержащих парамагнитные добавки и способных накапливаться в определенных зонах головного мозга.

На рис. 1.10.1 приведен пример изменения МР сигнала в результате отравления солями марганца из-за внутривенного введения смеси, включающей  $KMnO_4$ , т.н. «мульки». На фрагментах А и В представлены  $T_1$ ВИ-GE до начала лечения от наркомании, на С и D — изображения тех же зон через 6 и 36 месяцев после прекращения употребления наркотика. Ионы марганца накапливаются в подкорковых узлах, что приводит к уменьшению  $T_1$  в этих зонах, и, следовательно, к повышению сигнала на  $T_1$ ВИ и заметному снижению сигнала на  $T_2$ ВИ.



**Рис. 1.10.1.** Токсическая энцефалопатия при наркомании (отравление солями Mn)

Контрастное вещество может быть введено не только через кровь, но и непосредственно в исследуемую ткань. Такой способ визуализации может оказаться полезным, например, для анализа изменений в межпозвоночных дисках — рис. 1.10.2.

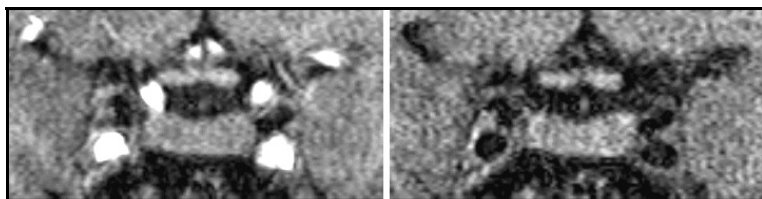


**Рис. 1.10.2.** Изменение картины тканевого контраста при введении контрастного вещества в межпозвоночные диски L4-5 и L3-4

### 1.11. Управление тканевым контрастом с использованием преднасыщающих импульсов

В ряде случаев избыточно сильные сигналы от нормальной ткани, исходя из зоны, которая не представляет интереса для визуализации. Поэтому для подавления сигналов от нее в сканирующие ИП вставляют дополнительные импульсы для насыщения спинов в определенной пространственной области — реально в срезе. Задание параметров преднасыщаемого среза — положение, толщина производится по тем же рецептам, что и для сканируемого среза (см. раздел 1.6).

При подавлении нежелательных мощных сигналов создаются более благоприятные условия работы приемного тракта, поскольку расширяется его динамический диапазон. Пространственное насыщение полезно также для подавления артефактов, связанных с «заворотами» изображения вдоль оси фазового кодирования. Наконец, возможно преднасыщение не только неподвижных спинов, но и тех, которые перемещаются через преднасыщаемый срез. Этот прием используется в МРТ-ангиографии для дифференциации артерий и вен. Подавление сигналов текущей крови полезно также при исследовании гипофиза, поскольку на  $T_1$ ВИ в режиме GE яркие сосуды от артерий мешают его визуализации — рис. 1.11.1.

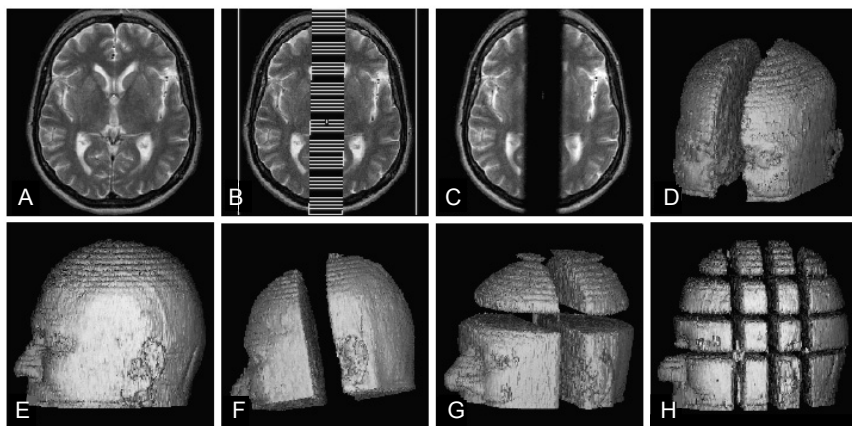


**Рис. 1.11.1.** Гипофиз в коронарной проекции в режиме GE. Слева — обычное сканирование, справа — с преднасыщением среза, через который проходят сосуды

Для пространственного насыщения можно выбрать один или несколько срезов. Ориентация и толщина насыщаемых срезов может быть задана произвольно. На рис. 1.11.2 представлены некоторые варианты установки насыщающих срезов.

На фрагменте (А) изображен ненасыщенный аксиальный срез. На (В) схематично обозначена зона насыщения, проходящая через данный срез. На (С) представлен результат действия насыщающе-

го импульса — темная полоса соответствует отсутствию сигналов от зоны насыщения. Объемный рендеринг по аксиальным срезам (D) позволяет более наглядно представить зону насыщения.



**Рис. 1.11.2.** Изображения и 3D-реконструкции при разных вариантах преднасыщения

Для сравнения представлены рендеринги от ненасыщенных аксиальных срезов — (E) и 3D реконструкции для аксиальных срезов при различных вариантах задания зон преднасыщения. В частности, представлены одиночный насыщающий срез в коронарной проекции (F), пара из взаимно перпендикулярных срезов (G), набор из шести срезов (H).

## **1.12. Вспомогательные графические приемы для визуализации зоны поражения**

Для просмотра МРТ-изображений с целью диагностики предусмотрено большое количество графических средств, упрощающих эту работу — подбор шкалы яркости и контраста, сглаживание (интерполяция по нескольким пикселям). Одним из приемов, который редко используется — применение цветового отображения вместо черно-белого. Точнее говоря — градициям яркости серого оттенка предлагается поставить в соответствие цветовую гамму.

Этот прием можно использовать для отображения областей с высоким уровнем сигнала, поскольку специфика зрительного восприятия такова, что при черно-белом представлении на ярком фоне сложно заметить вариации контраста. Применение цветной гаммы расширяет возможности тканевой дифференциации, например, при исследовании пограничного слоя между тканевыми структурами или внутри самих структур.

На рис. 1.12.1 (см. цв. вклейку) показано, как с помощью перехода к цветовой гамме можно получить информацию о пограничном слое между кистой и веществом мозга. На МРТ-изображениях, представленных с помощью серой палитры, киста выглядит практически как однородная структура, толщину оболочки которой нельзя определить как на обычном (А), так и негативном изображении (В). При цветовом представлении (С) граница кисты отчетливо визуализируется, причем информация о границе не теряется и в результате преобразования цветного изображения в серое, которое производится с помощью обычного графического редактора. (Такое преобразование иногда оказывается вынужденным из-за не всегда имеющихся полиграфических возможностей). Новое «серое» МРТ-изображение (D) можно дополнительно трансформировать в негативное изображение (E), если такое представление окажется еще более удобным для восприятия.

В некоторых современных МРТ-приложениях цветовое отображение является неотъемлемым элементом визуализации. Например, при построении диффузионных изображений, используются три цвета, которые смешиваются в пропорции, отражающей соотношение между компонентами тензора диффузии [132].

Значительным резервом для повышения информативности исследования является использование фазочувствительных изображений вместо магнитудных. Их применение позволяет в 2 раза расширить яркостный диапазон. Весьма способствует в выявлении слабых сигналов на фоне шума более выраженное различие в фактуре их фазовых образов по сравнению с их магнитудными представлениями.

### **1.13. Другие методы управления тканевым контрастом в МРТ**

В программном обеспечении томографа имеется набор средств управления МР контрастом. Стандартный набор обычно включает в себя:

- синхронизация сканирование с дыханием и/или сердечным циклом;
- использование преднасыщения;
- применение метода инверсия-восстановление;
- применение частотно-селективных импульсов для подавления сигналов жира;
- применение эффекта переноса намагниченности для подавления неподвижных нормальных тканей.

Кроме того, если исследование проводится с введением контрастного агента, то в материалах исследований эта информация фиксируется. В последнее время для ввода контрастного агента применяется и специальное оборудование, управляемое от томографа.

Перечисленные методы дают широкие возможности дифференциации исследуемых тканей. Помимо селекции тканей по временам релаксации в МРТ с их помощью можно реализовать и другие способы управления тканевым контрастом, в том числе, и связанные с подавлением сигналов от нормальных тканей. Можно отметить методы, основанные на селекции тканей по химическому сдвигу, различий в кросс-релаксационных параметрах, диффузии, перфузии и др. Некоторые приложения этих методов приведены в последующих главах монографии.

## **ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИНВЕРСИЯ-ВОССТАНОВЛЕНИЕ В МРТ**

### **1.1. Магнитно-резонансная томография как физический метод исследования**

Управление контрастом в МРТ необходимо для выявления патологически измененных тканей и уточнения их локализации на фоне нормальных (без патологии) тканей. Эффективным способом управления контрастом является применение ИП, в которых осуществляется подавление сигналов нормальных тканей. Благодаря этому устраняется фон из мощных сигналов, определяющих шкалу яркости на обычных МРТ изображениях, и улучшаются условия визуализации слабых вариаций контраста для патологически измененной ткани.

Практика показала, что кроме полного подавления МР сигналов от нормальной ткани хорошие результаты дает их частичное подавление в рамках методики, которую можно определить как «метод выравнивания контраста». Имеется в виду, что с помощью сканирующей ИП от разных нормальных тканей получить одинаковый МР-сигнал, а, следовательно, одинаковый контраст на МР-изображении. При визуализации патологически измененной ткани на таком МР-изображении полезно совместить границу шкалы яркости с уровнем, соответствующим яркости нормальной ткани.

Применение метода инверсия-восстановление (IR) при МРТ-сканировании — простой и удобный способ управления тканевым контрастом [133]. Это обусловлено следующим:

а) в ИП возможно применение небольшого числа РЧ импульсов;

б) в ИП применяются инвертирующие импульсы, благодаря чему при анализе эволюции вектора намагниченности можно пренебречь влиянием его поперечной компоненты. Это, в свою очередь, упрощает и сам анализ, и аппаратную реализацию ИП, поскольку в нее не требуется вводить импульсы для управления поперечной намагниченностью;

в) метод IR является  $T_1$ -селективным, и, в отличие от частотно-селективных методов подавления МР сигналов, малочувствителен к неоднородности поля  $B_0$ .

Управление контрастом методом IR сводится к управлению продольными намагниченностями тканей с разными  $T_1$ . При этом возможны два варианта такого управления в зависимости от того, какое состояние спиновой системы создается с помощью сканирующей ИП в конце ее подготовительной части, т.е. непосредственно перед считыванием МР-сигнала:

а) продольные намагниченности от одной или некоторых тканей обращены в нуль. После действия считывающего РЧ импульса, который преобразует продольную намагниченность в поперечную, сигнал от таких тканей также будет нулевым;

б) продольные намагниченности для двух или более тканевых компонентов приобретают одинаковое значение. После действия считывающего РЧ импульса, сигналы от таких тканей будут одинаковыми.

Поэтому управление контрастом сводится либо к подавлению сигналов от тканей, нежелательных для визуализации, либо к выравниванию их контраста. Смысл такого управления в том, чтобы эти ткани были представлены на МР изображении однородном фоном, на котором проще выявить зоны поражения.

## **2.1. Управление МР-контрастом методом инверсия-восстановление**

Формула ИП для метода IR имеет вид:

$$180^\circ - T_1 - (90^\circ - \text{считывание сигнала}) \quad (1),$$

где угловые параметры характеризуют повороты вектора намагниченности под действием РЧ импульсов. Интервал между импульсами  $T_1$  называют временем инверсии.

После инверсии намагниченности начинается релаксационный процесс, приводящий намагниченность  $M_z$  к равновесному состоянию  $M_0$ . В рамках модели Блоха этот процесс протекает по экспоненциальному закону, и при  $TR \gg T_1$  имеем

$$M_z(t) = M_0(1 - 2\exp(-t/T_1)) \quad (2).$$

В этом случае переход через ноль происходит при  $t = TI$ , согласно формуле:

$$TI = T_1 \times \ln 2 \simeq 0.69T_1 \quad (3).$$

Если в этот момент подать считывающий  $90^\circ$ -импульс, то сигнал от ткани, обладающей временем продольной релаксации  $T_1$ , окажется нулевым.

Выбором  $TI$  можно обеспечить полное **подавление сигнала от ткани с определенным  $T_1$** . Этот принцип используется в импульсных последовательностях FLAIR, STIR, которые применяют для подавления сигналов от спинномозговой жидкости ( $T_1 \sim 1.8$  с) или жировой ткани ( $T_1 \sim 0.1$  с). Для этих ИП в поле 0.5 Тл  $TI$  задают равным 1.3 с или 80 мс соответственно.

Варьируя  $TI$  можно управлять тканевым контрастом. В частности, для тканей А и В с протонными плотностями и временами  $T_1$ , равными соответственно  $\rho_A$ ,  $\rho_B$ , и  $T_{1A}$ ,  $T_{1B}$  можно получить **максимальную разницу в контрасте**. Для этого при  $TR \gg T_1$ ,  $TE \ll T_2$  следует задать

$$TI = (T_{1A}T_{1B}/(T_{1A} - T_{1B})) \times \ln(T_{1A}\rho_B/T_{1B}\rho_A). \quad (4)$$

Неоюходимо отметить, что метод IR позволяет получать вдвое большую разницу в контрасте по сравнению с методикой SE. В этом можно убедиться, если проанализировать эволюцию  $M_Z$  в этом методе — получится формула, аналогичная (2), но множитель перед экспонентой будет в 2 раза меньше.

Если в ходе исследования ставится цель подчеркнуть разницу в тканевом контрасте, то наибольший эффект от применения метода IR может быть получен при **работе с фазочувствительными изображениями**, хотя бы потому, что на магнитудных изображениях могут быть неразличимы ткани, сигналы от которых равны, но различаются по фазе на  $180^\circ$ . Такая ситуация возможна, если перевод продольной намагниченности в поперечную происходит в момент, когда одна намагниченность не дошла до нулевой точки, а другая уже перешла ее. В этом случае различие в фазах прецессии обуславливается различными знаками продольной намагниченности в тот момент.

В этой связи следует отметить, что неразличимость нормальных тканей (выравнивание их тканевого контраста), способствует выявлению зон поражения. Рассмотрим это свойство подробнее.



Для ИП IR **выравнивание контраста для двух тканей** возможно не только тогда, когда их продольные намагниченности к моменту инверсии имеют разные знаки, но и тогда, когда к указанному моменту их знаки одинаковые. Вторая ситуация возможна, если протонные плотности этих тканей различны.

Найдем  $TI$ , при которых для тканей А и В с протонными плотностями и временами  $T_1$ , равными соответственно  $\rho_A, \rho_B$ , и  $T_{1A}, T_{1B}$  возможно выравнивание контраста и, наоборот, в наибольшей степени подчеркивается его разница.

Рассмотрим случай  $TR \gg T_1, TE \ll T_2$ .

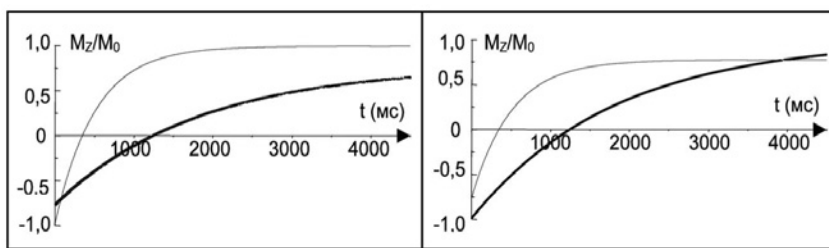
Введем параметры  $k = T_{1A}/T_{1B}$  и  $m = \rho_A/\rho_B$  и подставим их в выражения (2) и (4).

Тогда формула (4), определяющая значение  $TI$ , при котором обеспечивается максимальная разница в контрасте для тканей А и В, преобразуется к виду

$$TI = T_{1A} (\ln(k/m)) / (k - 1). \quad (5)$$

Для определения  $TI$ , при котором возможно выравнивание контраста для этих тканей, необходимо решить уравнение  $M_{zA}(TI) = |M_{zB}(TI)|$ .

Свойства решения можно предсказать с помощью графического представления эволюции  $M_{zA}$  и  $M_{zB}$  для ИП IR рис. 2.1.1. Здесь для определенности задано  $k = 3.6, T_{1A} = 1.8$  с. Слева случай, когда  $m < 1$ , справа —  $m > 1$ .



**Рис. 2.1.1.** Эволюция продольных намагниченностей тканей с разными  $\rho$  и  $T_1$

Имеем два значения  $TI$ , при которых возможно равенство по модулю  $M_{zA}$  и  $M_{zB}$ . Они соответствуют антипараллельной (ситуация I) и параллельной (ситуация II) ориентациям этих продольных намагни-

ченностей. Чтобы вычислить эти значения, надо решить уравнение  $M_{zA}(TI) = |M_{zB}(TI)|$ , используя формулу (2). Тогда получим

$$m(1 - 2\exp(-TI/T_{1A})) = |1 - 2\exp(-kTI/T_{1A})|.$$

После ввода переменной  $X = \exp(-TI/T_{1A})$  это соотношение сводится к уравнениям

$$X^k + mX - (m + 1)/2 = 0, \text{ ситуация I} \quad (6 \text{ a})$$

$$X^k - mX + (m - 1)/2 = 0, \text{ ситуация II} \quad (6 \text{ б})$$

Проведем расчет для белого вещества (БВ) и СМЖ.

Согласно табл. 1 имеем  $m = 0.99/0.77 = 1.29$ ,  $k = 1.8/0.5 = 3.6$ .

При  $k = 4/3, 3/2, 2, 3, 4$  уравнения (6 а, б) сводятся к вычислению корней полиномов не выше 4 степени, а потому решаются аналитически. Для решаемой задачи достаточно вычислить  $X$  при  $k = 3$  и  $k = 4$ , а расчет  $X$  для промежуточного значения  $k = 3.6$  сделать путем линейной интерполяции между вычисленными данными. Тогда в ситуации I имеем  $TI/T_{1A} = 0.378$  и  $M_z(TI)/M_0 = 0.371$ . В ситуации II подобным образом найдем  $TI/T_{1A} = 2.181$  и  $M_z(TI)/M_0 = +0.774$ . В итоге для ситуаций I и II имеем соответственно:  $TI = 0.68$  и  $3.93$  с, причем наибольшая дифференциация БВ и СМЖ согласно (5) достигается при  $TI = T_{1A}0.395 = 0.71$  с.

Таким образом, имеется пять особых значений  $TI$ , определяющих контраст между БВ и СМЖ. Двум из них соответствуют переходы  $M_z$  через ноль: одно для БВ, другое для СМЖ. Еще двум значениям  $TI$  — одинаковые по модулю  $M_z$ . И наконец, имеется значение  $TI$ , которое дает максимальный контраст между БВ и СМЖ.

Аналогичные результаты можно получить и для тканей с  $m < 1$ . При  $\rho_A = \rho_B$  реально имеется лишь одно значение  $TI$ , при котором возможно выравнивание контраста, поскольку выравнивание при  $TI = 0$  не имеет практического смысла.

Следует отметить, что если  $k \sim 1$  ( $T_{1A}$  мало отличается от  $T_{1B}$ ), то выравнивание контраста достигается при весьма низких значениях  $M_{zA}$ . Уже при  $k = 1.25$  величина  $M_{zA}/M_0$  при любом  $m$  не превышает 0.2, а при  $0.5 < m < 2$  она меньше 0.1. Поэтому практическое применение данного метода при  $k \sim 1$  (например, для выравнивания контраста между белым и серым веществом мозга) весьма проблематично.

Приведенные расчеты сделаны для  $TR \gg T_1$  и  $TE \ll T_2$ . При произвольных  $TR$  и  $TE$  имеем

$$M_z(t) = M_0 \left[ 1 - 2 \exp(-t/T_1) + \exp(-(TR - TE)/T_1) \right],$$

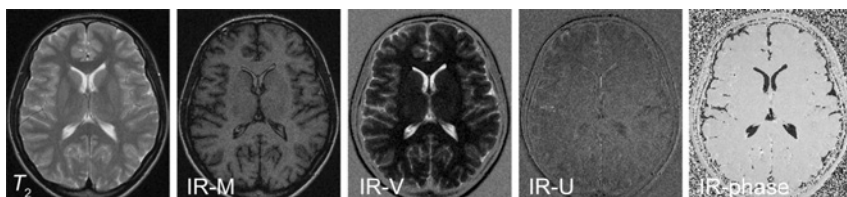
$$TI = T_1 \left[ \ln 2 - \ln \left( 1 + \exp(-(TR - TE)/T_1) \right) \right].$$

В случае если в ИП вместо  $180^\circ$ -ного прилагается импульс с произвольным углом поворота  $\Phi$ , то выражение для  $M_z(t)$  следует записать в виде:

$$M_z(t) = M_0 \left[ 1 - (1 - \cos \Phi) \exp(-t/T_1) + \exp(-(TR - TE)/T_1) \right],$$

Если же считывание сигнала производится путем многократной стимуляции спинного эха (метод FSE), то  $TE$  следует заменить на  $TE_{\text{last}} = TE \cdot N$ , где  $N = ETL$ .

На рис. 2.1.2. приведен пример выравнивания контраста методом IR. При  $TI = 0.56$  с вещество мозга и СМЖ неразличимы на магнитудном (IR-M), но хорошо дифференцируются по крайней мере на одном (IR-V) фазочувствительном изображении. Слева для сравнения обычное  $T_2$ ВИ.



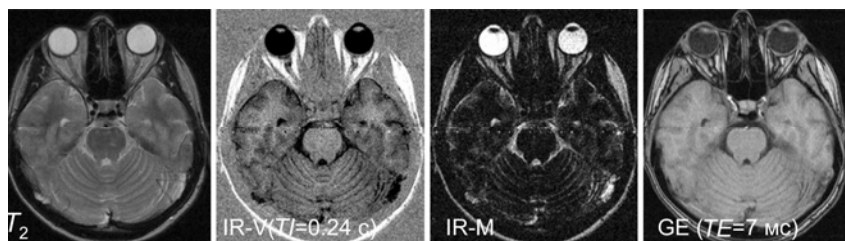
**Рис. 2.1.2.** Дифференциация вещества мозга и СМЖ на фазочувствительных (IR-V, IR-U, IR-Ф) и выравнивание контраста на магнитудном (IR-M) изображениях, полученных методом IR-FSE ( $TR/TE = 5/0.1$  с) при  $TI = 0.56$  с

Фазовый образ  $\Phi = \arctg(IR-U/IR-V)$  выявляет  $180^\circ$  разницу фаз сигналов от структур с большим  $T_1$  (СМЖ) и тканей с более короткими  $T_1$  (вещество мозга, жировая ткань). Это связано с разными знаками продольной намагниченности, достигнутыми к моменту считывания сигнала, т.е. сразу после отработки ИП паузы  $TI$ . Это определяет противофазную конфигурацию соответствующих поперечных компонентов, возникающих после воздействия  $90^\circ$  импульса. Поэтому на магнитудном МР-изображении IR-M наблюдается выпадение сигнала в зонах, где эти две ткани граничат

друг с другом. Причем эти границы как бы подчеркиваются, прорисовываются.

Изображение IR-M, которое кажется малоинформативным из-за упрощенной картины тканевого контраста, представляет собой карту, на которой обозначены границы между двумя тканями с различными, но определенными,  $T_1$ . В данном случае — СМЖ и вещества мозга.

Используя развитый подход, можно получить карту границ между жировой тканью и тканью с большим временем  $T_1$ , для чего следует задать соответствующее значение  $TI$ . На рис. 2.1.3 (третий фрагмент) показано как данный подход используется при визуализации зрительных нервов. Здесь задано  $TI = 0.24$  с. Результат можно сопоставить с тем, который получается методом градиентного эха (GE) при  $TE = 7$  мс — правый фрагмент рис. 2.1.2.



**Рис. 2.1.3.** Визуализация зрительных нервов методами IR и градиентного эха

Сопоставление методов IR и GE производится в связи со следующим. В МРТ практикуется получение изображений с подчеркиванием границ между тканями, которые отличаются величиной химического сдвига. Например, воды и жира. Для этого сканирование производится методом градиентного эха, в котором задается  $TE = 1/2D$ , где  $D$  — разность хим. сдвигов (см. Гл. 3). Там эффект достигается за счет отслеживания эволюции поперечных компонент намагниченностей. При этом эффект выпадения сигнала на границах тканей с разным хим. сдвигом интерпретируется как артефакт 2-го рода. В развиваемом подходе (с использованием метода IR) сканирование проводится методом спинного эха, отслеживается эволюция продольных компонент, дифференциация тканей проводится по различиям в  $T_1$ .

В том случае, если у тканей А и В различаются не только времена релаксации, но и протонные плотности, то выравнивание

контраста возможно и при таком  $TI$ , при котором знаки  $M_{zA}(TI)$  и  $M_{zB}(TI)$  одинаковы.

В ИП можно вставить несколько инвертирующих импульсов, разделенных интервалами  $TI_A, TI_B, \dots$ . Подбирая эти интервалы можно:

а) выровнять контраст уже не для двух, а большего числа тканей с разными  $T_1$ ;

б) синхронизовать переход через нуль сразу нескольких намагниченностей с разными  $T_1$  и за счет этого обеспечить **одновременное подавление сигналов от нескольких тканей**.

В частности, если необходимо одновременно подавить сигналы от тканей, у которых  $T_1$  имеют значения  $T_{1A}$  и  $T_{1B}$ , применяют дважды инвертирующую последовательность DIR (Double Inversion Recovery), формула которой имеет вид

$$180^\circ - TI_A - 180^\circ - TI_B - (90^\circ - \text{считывание сигнала}) \quad (1),$$

где в качестве ориентира для задания  $T_{1A}, T_{1B}$  можно использовать формулу (3) и получить  $TI_A = 0.69T_{1A}$  и  $TI_B = 0.69T_{1B}$ . Однако нельзя забывать, что такие оценки справедливы лишь при  $TR \gg T_1$  и  $T_{1A} \gg T_{1B}$ .

ИП **DIR** можно применять и для **выравнивания контраста**, причем это можно сделать для 4 тканей с разными  $T_1$ . Расчет значений  $T_1$  является довольно громоздким даже при  $TR \gg T_1$ , поэтому для практического применения этого свойства требуется экспериментальный материал. В качестве ориентира можно использовать график зависимости модуля сигнала для DIR от  $T_1$  и  $TI$ . Нормированный к максимальному значению график представляет собой горбообразную кривую, размещенную между двумя восходящими ветвями, стремящимися к 1. Пересечение горизонтальной линии, фиксирующей одинаковые значения сигнала, происходит в 4-х точках. Их координаты дают искомые значения  $T_1$ . Этими значениями можно управлять, смещая положение «горба» путем задания  $TI_1$  и  $TI_2$ .

Далее приведены примеры использования метода IR в практике МРТ исследований, в основном, на примере ИП с однократной инверсией — STIR, FLAIR. В ряде эпизодов, посвященных теме выравнивания контраста, показано применение DIR. Остальные применения этого метода приведены в отдельном разделе.

**Примечание 1.** Из вышеприведенных расчетов следует, что  $TI$  сокращается с уменьшением  $TR$ . Это свойство используют для оптимизации  $TI$  с целью сокращения времени сканирования. Особенно в том случае, когда необходимо подавить сигналы от тканей с

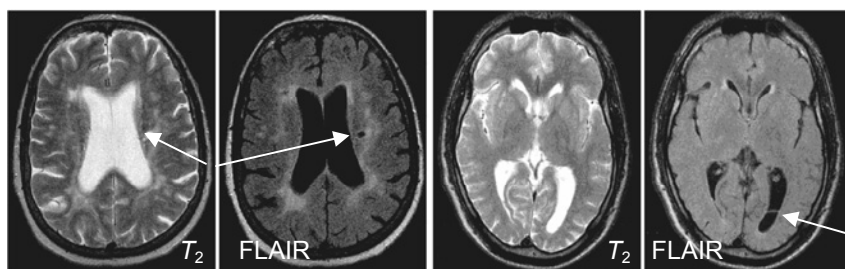
большими  $T_1$ . Дополнительное сокращение времени сканирования возможно за счет уменьшения угла поворота  $\Phi$  для инвертирующего импульса до  $120\text{--}150^\circ$  вместо  $180^\circ$ . Нижеописываемые эксперименты проводились при  $\Phi = 142^\circ$ .

**Примечание 2.** Если в исследуемом объеме сложно получить хорошую однородность РЧ поля, например, при использовании поверхностных катушек, то для инверсии намагниченности следует использовать импульсы нечувствительные к амплитуде  $B_1$  — см. раздел 1.2.3.

## 2.2. Подавление сигналов от нормальной ткани методом IR

Обычно методика IR применяется для подавления сигналов от тканей, дающих избыточно яркий сигнал на МР-изображении. Применительно к внутричерепным структурам это относится к спинномозговой жидкости (СМЖ), жидкости в орбитах (длинное  $T_1$ ), а также жировой ткани (короткое  $T_1$ ). Для подавления указанных сигналов применяют ИП FLAIR и STIR.

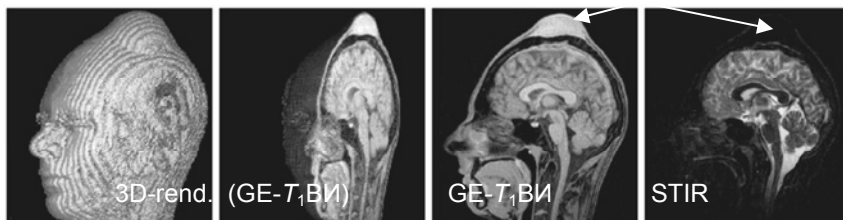
Режим FLAIR все чаще включается в стандартное исследование, поскольку с его помощью проще всего дифференцировать мелкие кисты от участков глиозной трансформации. В режиме FLAIR четко определяются границы желудочков мозга и спайки (если таковые имеются) внутри них (рис. 2.2.1).



**Рис. 2.2.1.** Применение FLAIR для выявления кист (слева) и спайки внутри заднего рога левого желудочка (справа)

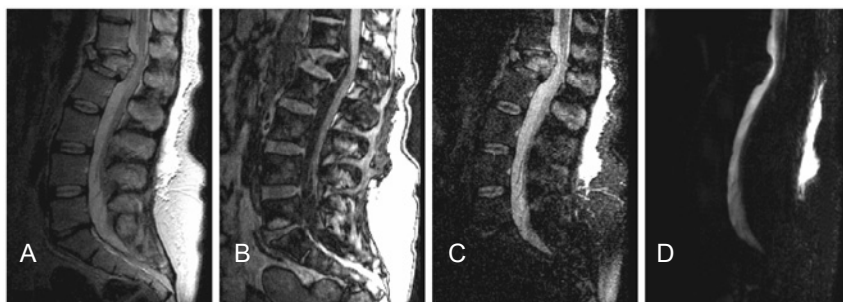
Метод STIR [134] часто применяется при исследовании придаточных пазух, выявления дермоидных кист, жировых образований (липом) (рис. 2.2.2), для дифференциации изменений в костной

ткани. Метод также применяется при исследовании позвоночника, брюшной полости, малого таза, суставов.



**Рис. 2.2.2.** Выявление липомы с использованием режима STIR. Слева — 3D-рендеринг по сагиттальным срезам от GE- $T_1$ ВИ (третий фрагмент)

На рис. 2.2.3 показано применение метода STIR для исследования позвоночника. На  $T_2$ ВИ видны две зоны аномального повышения сигнала — диск L5-S1 и позвонок L1.



**Рис. 2.2.3.** Дифференциация воспалительных изменений и жировой дегенерации в позвонках. А —  $T_2$ ВИ, В —  $T_1$ ВИ GE, С — STIR, D — MYUR

На  $T_1$ ВИ GE повышенный сигнал виден только для зоны диска L5-S1, что указывает на присутствие в прилегающих к диску позвонках ткани с коротким  $T_1$ . На STIR сигнал от зоны диска L5-S1 низкий, что свидетельствует о жировой дегенерации в этой зоне. В то же время в зоне позвонка L1 сигнал повышен — это характерно для ткани с большим  $T_1$  и является признаком воспалительного процесса. Попутно в подкожном жировом слое выявляется жидкость, возможно, связанная с обезболивающими инъекциями.

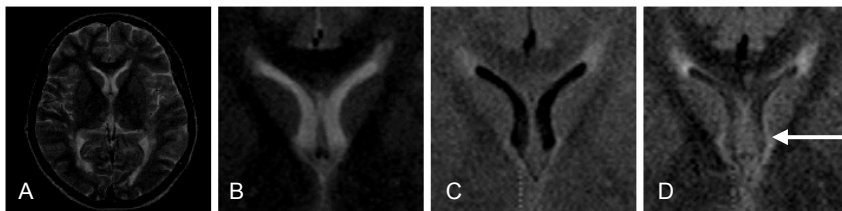
Таким образом, сопоставив  $T_2$ ВИ и STIR, можно выявить наличие жидкости в мягких тканях спины, а также признаки жировой дегенерации в зоне диска L5-S1 и воспалительного процесса в зоне позвонка L1.

## 2.3. Применение метода IR для выравнивания МР-контраста

В данном разделе представлено лишь несколько примеров МРТ-исследований с применением метода IR. Другие примеры представлены в следующей главе.

### 2.3.1 Визуализация желудочков мозга при гидроцефалии

В результате повышения давления СМЖ выше уровня окклюзии при остром и подостром развитии данного типа гидроцефалии возможны разрывы соединений между клетками эпендимы в стенках желудочков и фильтрация ликвора в перивентрикулярное белое вещество (интерстициальный отёк), что проявляется на томограммах в виде перивентрикулярной зоны — феномен "перивентрикулярного свечения". Подобные изменения в стенках желудочков мало заметны на обычных  $T_2$ ВИ (рис. 2.3.1А,В).



**Рис. 2.3.1.** МР-изображения желудочков мозга с интерстициальным отеком при гидроцефалии: А —  $T_2$ ВИ, В —  $T_2$ ВИ, С — FLAIR ( $TI=1.3$  с), D — FLAIR ( $TI=1.8$  с)

В режиме FLAIR с полным подавлением сигнала СМЖ ( $TI=1.3$  с) хорошо видны изменения в области рогов желудочков, но в целом граница зоны отека определяется неточно. Это связано с тем, что вблизи границы с желудочком происходит подавление сигнала от отека — из-за конечной толщины сканируемого среза интенсивный сигнал отека суммируется с нулевым сигналом от



желудочка. В результате такого суммирования зона, примыкающая к границе желудочка мозга, имеет на МР-изображении контраст почти такой же, как и серое вещество мозга — рис. 2.3.1С.

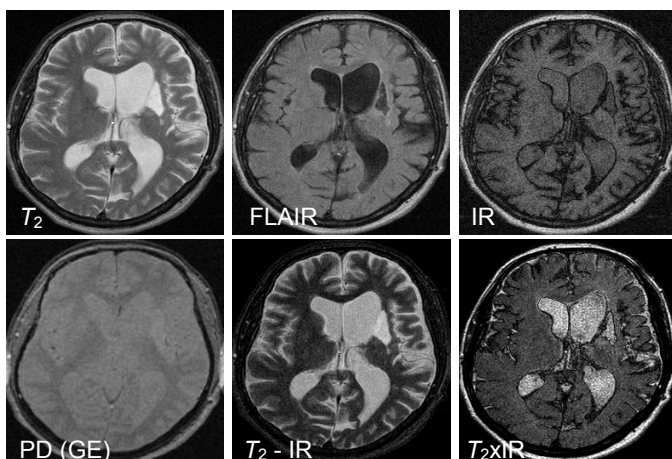
В режиме FLAIR с  $TI = 1.8$  с выравниваются сигналы белого вещества мозга и СМЖ. Поэтому сигнал от желудочков мозга не подавляет сигнал отека, что способствует лучшей визуализации как самого отека, так и желудочков. При  $TI = 2.0$  с выравниваются сигналы серого вещества и СМЖ, из-за чего упрощается картина тканевого контраста, что полезно для МРТ-диагностики.

### **2.3.2 Визуализация ликворных кист, граничащих с желудочками мозга**

В предыдущем случае рассматривался случай, когда времена релаксации у патологически измененной структуры и нормальной, а потому не представляющей интереса, были различны. В ряде случаев отличия во временах релаксации могут быть несущественными как, например, для ликворных кист и спинномозговой жидкости. В этом случае выравнивание контраста между этими структурами и соседними тканями позволяет точно определить локализацию границы этих структур.

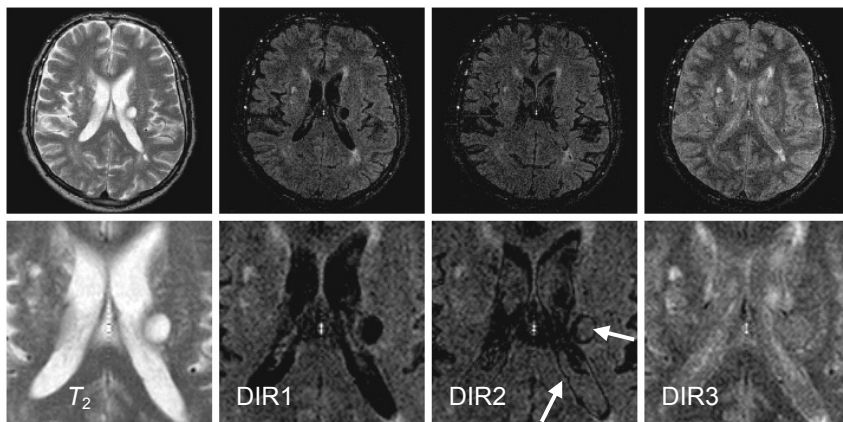
Примеры визуализации ликворных кист, граничащих с желудочками мозга, показаны на рис. 2.3.2, 2.3.3. На  $T_2$ ВИ, а также FLAIR (или DIR с параметрами ( $TI_1/TI_2 = 1.3/0.08$  с)) желудочки мозга и ликворные кисты имеют одинаковый контраст — в первом случае дают высокий, а во втором — низкий сигнал на МР-изображении. Они хорошо видны на фоне белого вещества, но надежно определить границы этих структур нельзя. При выравнивании контраста между белым веществом и СМЖ методом IR ( $TI = 0.56$  с) на границе этих компонентов происходит выпадение сигнала. Поэтому граница кисты и границы желудочков хорошо видны на фоне белого вещества. Для сравнения представлено РДВИ в режиме GE ( $TR/TE/FA = 600/25$  мс / $15^\circ$ ).

Интерес представляет применение алгебраических операций с изображениями  $T_2$  и IR — вычитание и перемножение. В первом случае получается аналог STIR — как бы  $T_2$ ВИ без сигнала жировой ткани, во втором — аналог  $T_2$ , но с подчеркиванием границ между веществом мозга и жидкостными образованиями. Более детально алгебраические операции с изображениями рассмотрены в главе 4.



**Рис. 2.3.2.** Визуализация ликворных кист — результат раннее произошедшего кровоизлияния. Представлены данные реального сканирования и алгебраических операций с изображениями

На рис. 2.3.3 показано, как за счет применения DIR3 ( $T_1/T_2 = 1.8/0.08$  с) достигнуто выравнивание контраста между СМЖ и серым веществом мозга.



**Рис. 2.3.3.** Визуализация ликворных кист, граничащих с желудочками мозга. Верхний ряд — обзорные изображения, нижний — те же изображения в увеличенном масштабе

### 2.3.3 Визуализация зоны поражения с кровоизлиянием

На  $T_2$ ВИ, DIR1 ( $T_1/T_2 = 1.3/0.08$  с), DIR2 ( $T_1/T_2 = 1.05/0.08$  с), GE ( $FA, TR/TE = 35^\circ, 600/25$  мс) определяется зона поражения с кровоизлиянием — рис. 2.3.4.

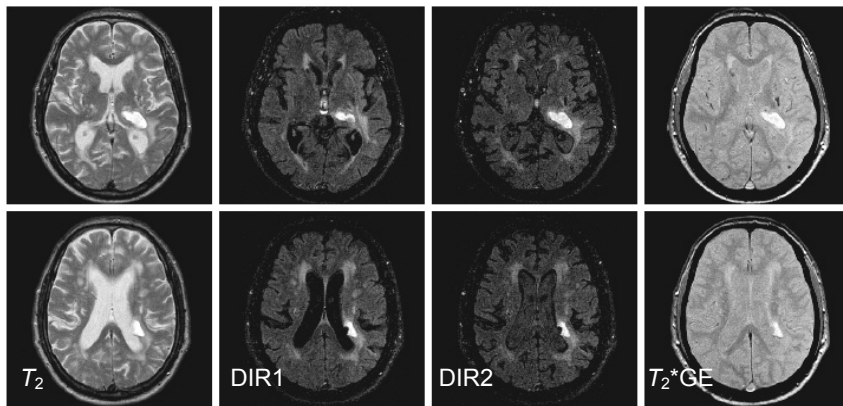


Рис. 2.3.4. Визуализация зоны кровоизлияния

На  $T_2$ ВИ ее контраст такой же, как и у СМЖ. Выравнивание контраста между СМЖ и БВ позволяет наблюдать зону поражения на однородном сером фоне и четко обозначить ее локализацию. При полном подавлении сигнала от СМЖ методом IR эта зона отчетливо видна, однако ее форма несколько изменилась, в частности, уменьшился размер. Это указывает на неоднородность структуры зоны поражения, а именно, наличие в этой зоне помимо крови жидкостного (кистозного) компонента.

Сканирование методом GE, проведено с целью выявления возможного отложения продукта распада крови — гемосидерина. При данных параметрах ИП получается PDBИ, но применение метода GE вместо SE позволяет визуализировать зоны, в которых происходит изменения магнитной восприимчивости, более отчетливо.

### 2.4. МРТ сканирование с одновременным подавлением сигналов от двух нормальных тканей

Подавление сигналов только одного тканевого компонента не всегда достаточно для надежного выявления патологических

изменений. Во многих случаях полезно одновременно подавить сигналы от двух тканей, чаще всего — воды и жира. Это особенно актуально при исследовании областей, где близко соседствуют жировая ткань и ткань с большим содержанием свободной воды, например, области орбит, основания черепа (кранио-verteбрального перехода) и др.

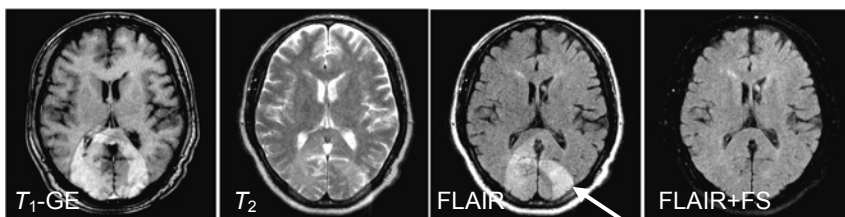
Упрощение картины тканевого контраста, возникающее при одновременном подавлении сигналов воды и жира, полезно для визуализации орбит, оболочек мозга, височной кости, мягкотканых образований на основании черепа [135, 136].

Отсутствие на МРТ-изображениях интенсивных сигналов от воды и жира создает благоприятные условия для сегментации изображения и последующей оценки объема зоны патологических изменений [137–139]. Упрощается задача построения трехмерной реконструкции патологических образований (опухоли, гематомы) методом проекции максимальной интенсивности MIP (Maximum Intensity Projection) и объемной реконструкции с оттенением поверхностей — 3D-рендеринга [140].

Отметим, что режим с одновременным подавлением сигналов воды и жира оказался среди наиболее информативных режимов, задействованных для факторного анализа [141], разрабатываемого с целью автоматического распознавания патологически измененных структур головного мозга.

#### **2.4.1. Комбинация режима FLAIR и частотно-селективного подавления жировой ткани**

Для одновременного подавления сигналов воды и жира можно применить FLAIR, добавив в эту ИП частотно-селективный импульс, насыщающий жировую ткань. Такая возможность обычно предусмотрена в типовом программном обеспечении МР-томографа. Одно из первых наших наблюдений с использованием данного подхода было связано с необходимостью устранения артефакта на МРТ-изображениях мозга, на которых накладывался сигнал от подкожного жира из-за нестандартной укладки рук полного пациента. Из-за того, что его руки были уложены вблизи головы, т.е. вблизи зоны чувствительности приемной катушки, на  $T_2$ ВИ и в режиме FLAIR возникал артефакт в области затылка — рис. 2.4.1.



**Рис. 2.4.1.** Подавление артефакта от подкожно-жировой клетчатки

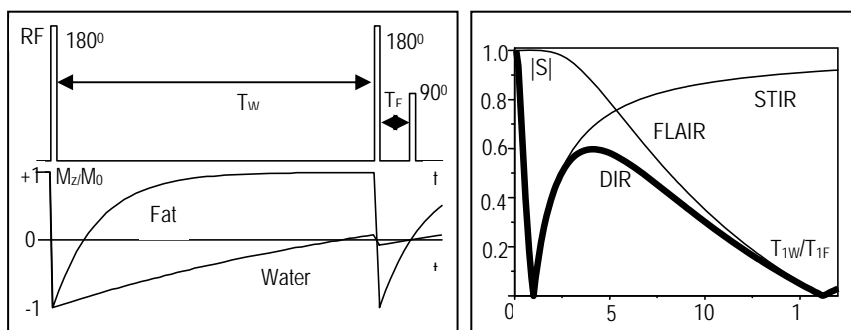
Благодаря введению в ИП FLAIR импульса, насыщающего жир, данную проблему удалось решить и получить МРТ-изображения, свободные от артефакта — правый фрагмент рисунка.

Практика показала, что частотно-селективная методика одновременного подавления сигналов воды и жира не всегда работала эффективно, особенно при исследовании органов с большим вкладом жировой ткани — например, позвоночник, органы брюшной полости. При наличии даже небольшой пространственной неоднородности как поляризирующего, так и РЧ-полей, эффективность методики сильно снижается, что проявляется в неравномерном подавлении сигналов жира по плоскости изображения.

Поэтому для одновременного подавления сигналов воды и жира чаще использовалась ИП DIR, основанная на двойном использовании эффекта IR, как бы объединяющая методики FLAIR и STIR. Для такой импульсной последовательности требования к однородности поля не столь жесткие.

#### **2.4.2. Одновременное подавление сигналов воды и жира методом DIR**

Диаграмма ИП DIR представлена на рис. 2.4.2. Это последовательность РЧ импульсов ( $180^\circ - T_{IW} - 180^\circ - T_{IF} - 90^\circ$  — считывание сигнала). Если задержки  $T_{IF}$  и  $T_{IW}$  подобраны так, чтобы  $T_{IF,W} = 0.69T_{1F,W}$ , где  $T_{1F}$  и  $T_{1W}$  времена продольной релаксации жира и воды, соответственно, то продольные намагниченности воды и жира пройдут в процессе релаксации через нуль одновременно. Именно в этот момент прикладывается  $90^\circ$  импульс, который переводит  $M_z$  в поперечную намагниченность, после чего возможна регистрация МР-сигнала. При этом сигнал дадут лишь те ткани, у которых  $T_1$  отличается от  $T_{1F}$  и  $T_{1W}$ . Более детальный анализ ИП DIR, позволяющий более точно определить необходимые  $T_{IF,W}$ , приведен в работе [142].

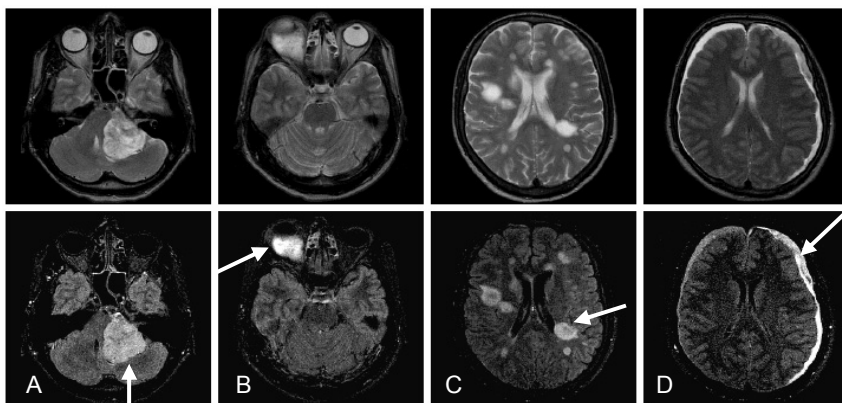


**Рис. 2.4.2.** Слева — диаграммы ИП DIR и эволюции  $M_z$  жира и воды. Справа — зависимость МР-сигнала от  $T_1$  для STIR, FLAIR, DIR

Диапазон значений  $T_1$ , в пределах которого «горб» кривой  $S_C$  спадает не более, чем в 2 раза по сравнению с максимальным значением, достаточно широк — для поля 0.5 Тл он занимает область примерно 0.2–1.1 с. Именно в этом диапазоне лежат  $T_1$ , принадлежащие ряду патологических структур: очаги демиелинизации, зоны отека, кровоизлияния, кавернозные ангиомы, некоторые опухоли и др. Поэтому при одновременном подавлении сигналов воды и жира эти образования выглядят наиболее отчетливо на фоне подавленных сигналов от спинномозговой жидкости и подкожного жира (рис. 2.4.3).

Одно из первых применений метода многократной инверсии в МРТ описано в работе 1991 г. [126]. Там предлагалось использовать DIR в МР-ангиографии для лучшего подавления фоновых сигналов от неподвижных тканей. В 1994 г. методика DIR применялась для сегментации вещества мозга — решение этой задачи существенно упрощается, если при сканировании подавить сигналы не только от серого или белого вещества мозга, но и от спинномозговой жидкости [125]. Позднее — с 1998 г. DIR стали применять для волюметрии вещества мозга [143], уточнения структуры зон демиелинизации [144], исследования средостения [145]. Известно применение DIR не только для послойного, но и 3D-сканирования [146, 147].

Последовательность DIR также нашла применение при исследовании артериальных стенок. При соответствующем задании параметров эта ИП (или ее модификация QIR — Quadruple Inversion Recovery) может обеспечить одинаковое подавление сигналов текущей крови вне зависимости от содержания в ней контрастного агента, влияющего на ее время релаксации  $T_1$  [127, 128].



**Рис. 2.4.3.** Визуализация патологических изменений на  $T_2$ ВИ (верхний ряд) и на DIR (нижний ряд): А — невринома, В — кровоизлияние в орбите, С — рассеянный склероз, D — двусторонняя субдуральная гематома

Отметим, что максимальное значение сигнала для DIR на 33% меньше, чем для обычного  $T_2$ ВИ. Если это приводит к недостаточному отношению сигнал/шум, то необходимо увеличить количество накоплений сигнала для DIR или уменьшить зону сканирования в направлении частотного кодирования для возможного сужения BW.

На рис. 2.4.4 (см. цв. вклейку) с помощью спектрального представления МР-изображения и цветовых средств показано, как благодаря упрощению картины тканевого контраста, обеспечиваемому при одновременном подавлении сигналов воды и жира, создаются наиболее благоприятные условия для визуализации зоны поражения при астроцитоме.

2D-спектр для  $T_2$ ВИ (левый фрагмент) характеризуется сложным рельефом и разнообразной цветовой гаммой. 2D-спектр для DIR представлен более сглаженной поверхностью, а цветовая гамма представлена лишь двумя цветами: синим — для нормальных тканей и красным — для зоны поражения. Благодаря этому улучшается визуализация зоны поражения и на обычных плоских изображениях, которые представляют собой сечения данной поверхности.

### 2.4.3. Применение режима DIR при исследовании оболочек мозга

Режим DIR весьма полезен для визуализации зон поражения при рассеянном склерозе, кровоизлияниях, гематомах, неврино-

мах. Хорошие результаты дает его применение для выявления и других патологий — туберкуломы, герминомы, аденомы гипофиза, менингита, глиальных опухолей и др. Известно использование DIR для исследования височных долей при эпилепсии [148].

Значительный эффект от применения DIR получается при исследованиях оболочек мозга [149, 150]. Этим исследованиям следует уделить особое внимание.

Наиболее часто оценка состояния мозговых оболочек требуется в случаях развития первичных или вторичных их воспалительных изменений [151–153], реже при синдроме спонтанной внутричерепной гипотензии [154, 155] и опухолевых поражениях [156, 157]. Обычно патологические изменения в оболочках сопровождаются повышением доли свободной жидкости в их структуре, что приводит к повышению сигнала на  $T_2$  — и его снижению на  $T_1$ ВИ — рис. 2.4.5 ( $T_2$ ,  $T_1$ ) [158–160]. Эти изменения в случаях воспалительного процесса и спонтанной внутричерепной гипотензии предположительно, связаны с расширением просвета мелких сосудов, проходящих в оболочках, и развития гиперемии и застойных явлений [154, 155, 161]. Дополнительным фактором, меняющим МР-сигнал, может выступать скопление экссудата под оболочками в случаях воспалительного процесса [151, 162]. В последнем случае изменение характера МР-сигнала может быть переменным, но в целом имеется тенденция к повышению интенсивности сигнала на  $T_2$ ВИ. Нативная МРТ обладает малой чувствительностью для регистрации подобного рода изменений [151, 153, 158].

Для повышения диагностических возможностей МРТ практикуется внутривенное введение Gd-содержащих контрастных агентов [150, 151, 163]. Укорочение  $T_1$  в зоне поражения оболочек вследствие накопления контрастного вещества приводит к повышению сигнала на  $T_1$ ВИ — рис. 2.4.5 ( $T_1 + CA$ ).

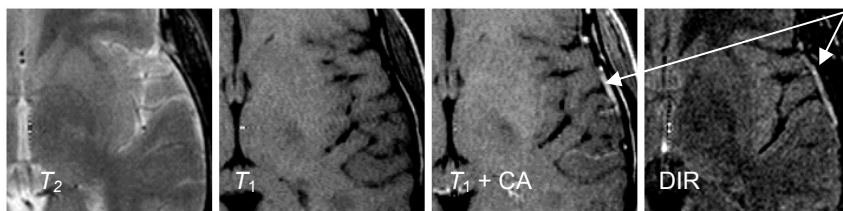


Рис. 2.4.5. Поражение оболочек мозга при отогенном лептоменингите



МРТ с введением контрастного вещества увеличивает время обследования и повышает его себестоимость. Кроме того, внутривенная инъекция является инвазивной процедурой и в ряде случаев имеет противопоказания. При этом чувствительность МРТ с контрастированием остается не всегда достаточной, чтобы фиксировать небольшие по степени выраженности изменения [164, 165]. Сложность выявления патологических изменений оболочек мозга в немалой степени связана с их анатомо-топографическими особенностями. Нахождение в непосредственной близости от оболочек СМЖ скрывает изменение сигнала от самих оболочек на  $T_2$ ВИ. К тому же подкожно-жировая клетчатка, несмотря на короткое время  $T_1$ , дает сильный сигнал и на  $T_2$ ВИ, поскольку обычно для их получения применяется методика FSE.

$T_1$ ВИ обладает значительно меньшей чувствительностью к патологическим изменениям, в том числе, в оболочках мозга. При этом наличие яркого сигнала на  $T_1$ ВИ от подкожно-жировой клетчатки, а у некоторых субъектов, и от диплоетического слоя в связи с явлениями его жировой дистрофии, уменьшает динамический диапазон приемника, дополнительно ухудшая чувствительность  $T_1$ ВИ.

С учетом вышеуказанных факторов можно предположить, что хорошим подспорьем для МРТ-исследования оболочек мозга могли бы стать ИП, обеспечивающие одновременное подавление сигналов СМЖ или жира.

Эта задача может решаться путем использования режима FLAIR, добавив в эту ИП импульс для частотно-селективного (химсдвигового) подавления сигналов жира [166]. Однако частотно-селективные методы сильно зависят от однородности магнитных полей, из-за чего, как показала практика, качество подавления жира далеко не всегда оказывается удовлетворительным. Это особенно актуально для случая, когда в зоне сканирования оказываются участки с металлическими включениями различного происхождения, например, обусловленные операционным вмешательством. Такие участки часто располагаются в костях черепа, т.е. именно там, где близко расположены мозговые оболочки. Поэтому желательно выбрать ту методику МРТ-исследования, которая меньше всего зависит от неоднородностей магнитных полей.

Лучшие результаты были получены при использовании ИП DIR с параметрами ( $TR/TE/T_{IW}/T_{IF} = 5.6/0.1/1.3/0.08$  с). В этом случае при сканировании головного мозга получают изображения, на которых подавлены сигналы от СМЖ, орбит, глазных яблок, подкожно-жировой клетчатки, т.е. нормальных структур, обычно

дающих мощные сигналы на  $T_2$ ВИ. Благодаря этому улучшается визуализация патологических изменений в оболочках мозга.

На рис. 2.4.6 приведены МРТ-изображения головного мозга после операции по удалению субдуральной гематомы и развития посттравматического лептоменингита.

На обычных  $T_2$ ВИ-FSE и STIR изображениях выявить изменения в оболочках мозга не удастся из-за сильного сигнала от СМЖ. Недостаточно отчетливо (даже при наличии априорной информации о возможной локализации) выявляется зона поражения на FLAIR и близких по контрасту  $T_1$ ВИ из-за сильного сигнала от жировой ткани. Лишь при одновременном подавлении сигналов воды и жира с помощью DIR зона поражения надежно выявляется.

На рис. 2.4.6 (см. цв. вклейку) под МРТ-изображениями приведены графики зависимости МР-сигнала от координаты вдоль горизонтальной линии, проведенной через зону поражения. В режиме DIR получается наиболее простая картина распределения тканевого контраста для нормальных тканей, благодаря чему сигнал от измененной ткани хорошо выявляется. Если соотношение интенсивностей пиков сигналов от измененной зоны и нормальных тканей принять за объективный критерий диагностической ценности разных режимов сканирования, то можно считать, что режим DIR в наибольшей степени удовлетворяет этому критерию.

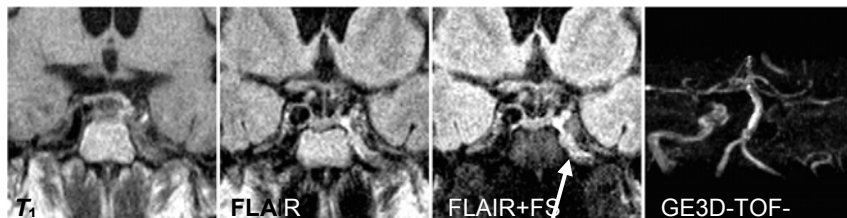
Как видно из рисунка, только в режиме DIR интенсивность пиков от нормальных тканей существенно меньше, чем от измененной ткани. В результате сигнал измененной ткани надежно выявляется, поскольку представлен на графике одиночным пиком, определяющим шкалу яркости на МРТ-изображении. При всех других режимах сигнал от этого участка мал по сравнению с сигналами как от СМЖ ( $T_2$ ВИ, STIR), так и от подкожно-жировой клетчатки ( $T_2$ ВИ, FLAIR).

Использование ИП DIR повышает возможности нативной МРТ при исследовании патологических изменений в оболочках мозга. Это позволяет сократить количество исследований с контрастным усилением при данной группе патологий.

#### **2.4.4. Визуализация кровеносных сосудов**

Для визуализации кровеносных сосудов обычно применяют так называемые «ангиографические» ИП на основе GE с короткими  $TR$ ,  $TE$ . Исследование сосудов заметно увеличивает время исследования (для 0.5 Тл томографа от 4 до 10 мин.), поэтому МР-ангиография

обычно проводится по специальному врачебному запросу. В этой связи представляет интерес выявление сосудистой патологии непосредственно при исследовании структур мозга. В некоторых случаях применение одновременного подавления сигналов воды и жира способствует решению этой задачи — рис. 2.4.7.



**Рис. 2.4.7.** Выявление тромбоза внутренней сонной артерии с помощью ИП:  $T_1$ ВИ, FLAIR, FLAIR с химсдвиговым подавлением сигнала жира, МР-ангиография 3D-GE

Можно привести пример выявления тромбоза внутренней сонной артерии — рис. 2.4.7. На  $T_1$ ВИ в коронарной проекции выявляется «размытый» след от левой сонной артерии. Для сравнения — симметрично расположенная нормальная правая артерия представлена отчетливым низким сигналом.

Особенность левой артерии — наличие тромбоза — лучше просматривается в режиме FLAIR. Большая четкость возникла за счет удачного перераспределения контраста, однако жировая ткань все-таки мешает уточнить границы тромба. При одновременном подавлении сигналов воды и жира структура тромба выявляется наиболее отчетливо. МР-ангиография на основе методики GE подтверждает наличие тромбоза по отсутствию сигнала от кровотока через левую сонную артерию.

В вышеприведенном примере режим с одновременным подавлением сигнала воды и жира использован для оценки состояния неподвижной жидкости. Между тем, данный режим в ряде случаев оказывается полезным и для визуализации движущейся жидкости. В частности, этот режим полезен для визуализации мелких кровеносные сосуды в зоне оболочек головного мозга, поскольку подавление сигналов СМЖ и жировой ткани на периферии головы дает однородный темный фон.

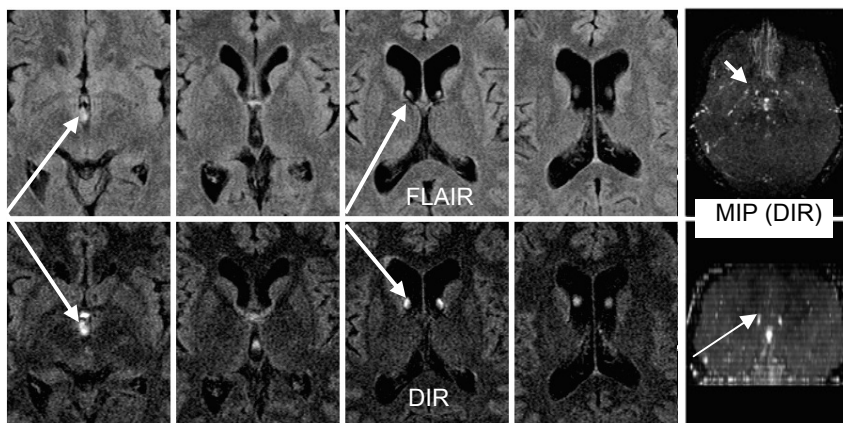
В одном из исследований после подавления сигналов воды и жира методом DIR удалось выявить признаки артерио-венозной

мальформации вблизи оболочек мозга (рис. 2.4.8 — см. цв. вклейку). Обоснованием для такого предположения может служить изображение, получаемое от MIP-реконструкции, где можно заметить необычное распределение сосудов. Особенность ситуации в том, что данный тип патологии сложен для выявления обычными методиками, например, с помощью время-пролетной ангиографии, из-за слабого кровотока.

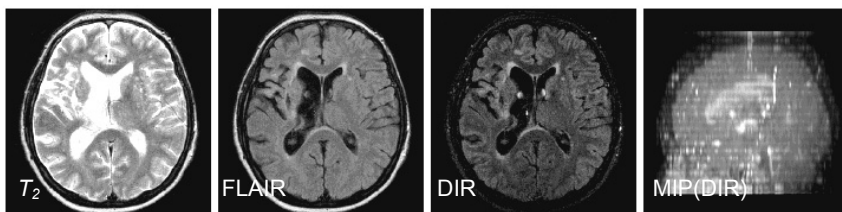
#### 2.4.5. Визуализация ликворотока при гидроцефалии

На МР-изображениях, получаемых методом IR, выделяются участки аномального тока СМЖ (ликвора) при гидроцефалии (рис. 2.4.9).

Из-за этого иногда затрудняется анализ некоторых патологий ствола мозга. В случае ИП DIR этот эффект проявляется сильнее, чем в режиме FLAIR. Возможно, что для уменьшения выраженности эффекта окажутся полезными рекомендации, предлагаемые для режима FLAIR — оптимизация формы РЧ-импульсов [167] или алгоритма MPT-сканирования [168]. Хотя нельзя исключить, что эффект можно использовать в качестве дополнительного диагностического материала, например, при построении объемной картины ликворотока рис. 2.4.10.



**Рис. 2.4.9.** Визуализация участков ликворотока при гидроцефалии в режимах FLAIR и DIR и MIP-реконструкциях от DIR в аксиальной и коронарной проекциях

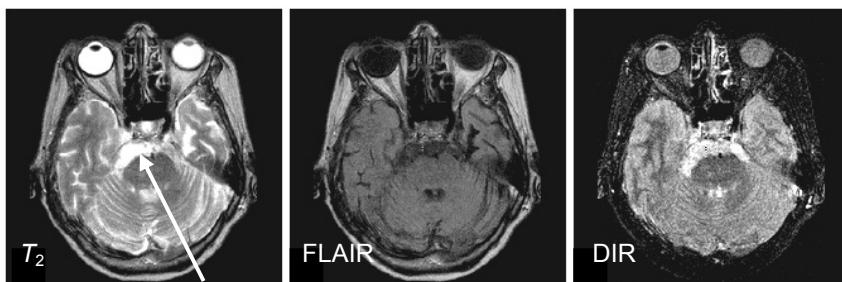


**Рис. 2.4.10.** Визуализация участков ликворотока при гидроцефалии. МIP-реконструкция от режима DIR в сагиттальной проекции

### 2.4.6. Применение режима DIR с неполным подавлением сигнала воды

В ряде случаев удобнее анализировать зону поражения при неполном подавлении сигнала СМЖ. Например, при реализации стратегии выравнивания контраста (см. раздел 2.3).

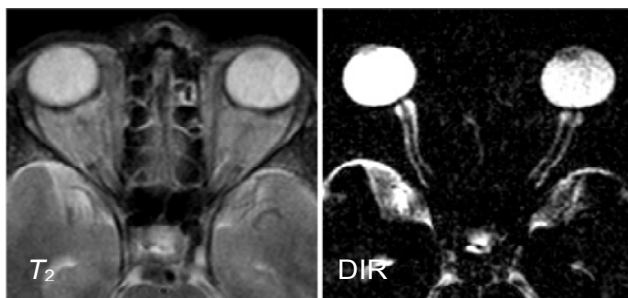
В этой связи следует отметить режим FLAIR, в котором применяется  $TI = 1.8$  с. В этом случае продольная намагниченность к моменту регистрации сигнала частично восстанавливается за счет релаксации и не равна нулю, как для обычного режима FLAIR с  $TI = 1.3$  с. Это приводит к неполному подавлению сигналов воды на МРТ-изображениях и сопровождается повышением общего уровня сигнала по сравнению со случаем  $TI = 1.3$  с. При этом выравнивается контраст между СМЖ и серым веществом мозга, что улучшает визуализацию ряда патологий — очагов демиелинизации, зон отека, других измененных структур.



**Рис. 2.4.11.** Визуализация патологических изменений в области ствола головного мозга с использованием режимов  $T_2$ ВИ, FLAIR ( $TI = 1.3$  с), DIR ( $TI_W/TI_F = 1.8/0.08$  с)

### 2.4.7. Одновременное подавление сигналов жира и частично связанной жидкости

Методику двухкомпонентного подавления нормальной ткани можно использовать для подавления сигналов не только от жира и свободной воды, но и других тканевых компонентов с известными временами  $T_1$ . Известно применение подобной ИП для исследования стенок артерии, где требовалось обеспечить подавление сигналов крови, способной принимать два значениями  $T_1$  — для обычного состояния и при переносе контрастного вещества [128].

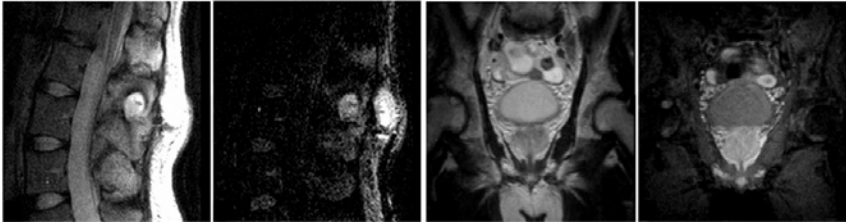


**Рис. 2.4.12.** Визуализация зрительного нерва с помощью  $T_2$ ВИ (слева) и DIR с одновременным подавлением сигналов жира и жидкости в слизистой носа (справа)

Метод полезен для подавления жидкости, содержащейся в слизистой носа, что полезно при исследовании воспалительных изменений в области пазух и орбит (рис. 2.4.12). Величина  $T_1$  для слизистой равна 0.7 с, поэтому для ее подавления методом IR время  $TI_W$  задавалось равным 0.55 с.

### 2.4.8. Одновременное подавление сигналов воды и жира для исследования структур, отличных от головного мозга

Одновременное подавление сигналов воды и жира полезно не только при диагностике головного мозга, но и для выявления изменений в мягкотканых структурах при исследовании позвоночника, брюшной полости, малого таза. В частности, хорошие результаты получаются при использовании данного метода для визуализации патологического скопления жидкости между остистыми отростками и в подкожно-жировой клетчатке (первый и второй фрагменты рис. 2.4.13).



**Рис. 2.4.13.** Применение режимов  $T_2$  и DIR при исследовании позвоночника (слева) и малого таза (справа)

Перспективным представляется применение DIR при исследовании органов малого таза. Одновременное подавление сигнала от жидкости, содержащейся в мочевом пузыре, и жировой ткани, окружающей зону интереса, создает благоприятные условия для визуализации простаты (третий и четвертый фрагменты рис. 2.4.13). После подавления сильных фоновых сигналов именно сигнал от простаты определяет шкалу яркости на МР-изображении малого таза.

На рис. 2.4.14 приведен пример исследования забрюшинного пространства пациента с онкологическим заболеванием. В режиме DIR опухолевый узел (отмечен стрелкой) визуализируется более отчетливо, чем на других ИП, поскольку мощные сигналы от окружающего жира и жидкости в мочевом пузыре подавлены.

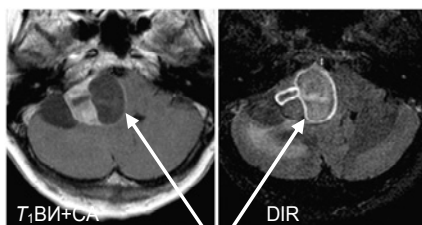


**Рис. 2.4.14.** Визуализация опухоли в забрюшинном пространстве

## 2.5. Адаптация приемника к сигналу от патологического образования

Можно предположить, что благодаря подавлению мощных сигналов воды и жира должен расширяться динамический диапазон приемного тракта МР-томографа. Это должно оптимизировать его работу, повысить чувствительность. По сути, должна произойти адаптация приемника к сигналу именно от патологического об-

разования. Как показала практика, сигнал от измененной ткани оказался способен даже определять шкалу яркости на МР-изображении. Этот эффект наблюдался при исследовании оболочек мозга — см. раздел 2.4.3.



**Рис. 2.5.1.** Исследование зоны поражения в основании черепа с использованием контрастного агента

Подобный эффект наблюдался при исследовании опухоли в зоне краниовертебрального перехода с использованием контрастного агента (рис. 2.5.1).

Обычно накопление контраста отслеживают на  $T_1$ ВИ. Однако в данном случае присутствие нормальной жировой ткани, которая также обладает свойством накапливать контраст, мешает выявить границу зоны поражения.

В режиме DIR хорошо визуализируется накопление контраста по периферии зоны поражения. При этом именно сигнал от капсулы опухоли, а не жировая ткань, как на  $T_1$ ВИ, задает шкалу яркости на МРТ-изображении.

## **2.6. $T_1$ -избирательность и информационные аспекты применения DIR**

В настоящем разделе рассматриваются информационные аспекты МРТ исследования, нацеленного на визуализацию патологических изменений, имея в виду сопоставление обычных методик МР-сканирования и методик с применением ИП DIR. Для исследователя, старающегося выявить слабые изменения сигнала от патологически измененной ткани, мощные сигналы от нормальных тканей являются неинформативным фоном, который не только препятствует выделению этого слабого сигнала, но и сужает динамический диапазон приемника. С помощью методики DIR этот фон устраняется, что позволяет оптимизировать режим работы приемного тракта и повысить чувствительность томографа. Устранение фона позволяет изменить шкалу яркости на МР-изображении, привести ее в соответствие с градациями, обусловленными вариациями контраста только для патологически измененной ткани. Оценить эффективность той или иной методики МР-сканирования можно путем расчета с помощью



уравнений Блоха зависимости МР-сигнала от  $T_1$ . При этом можно ограничиться расчетом величины  $M_z$ , достигаемой непосредственно к моменту запуска  $90^\circ$  считывающего импульса. Обозначим эту величину как  $M_{zs}(T_1)$ . Это величина определяет максимально возможное значение величины поперечной намагниченности, а, следовательно, и величины регистрируемого МР-сигнала.

Критерием эффективности ИП можно считать степень схождения кривой  $T_1$ -распределения и  $M_{zs}(T_1)$ . Необходимость в использовании такого критерия обусловлена тем, что релаксационные свойства каждой ткани, вообще говоря, переменны, причем не только по отношению к разным испытуемым, но и в пределах зоны локализации самой ткани.

Согласование  $M_{zs}(T_1)$  с  $T_1$ -распределением для исследуемой ткани означает, что при сканировании, с одной стороны, создаются благоприятные условия для приема полезной информации, т.е. сигналов от всех компонентов ткани, представляющей интерес, с другой стороны, отсекается информационный балласт — подавляются сигналы от тканей, нежелательных для визуализации. Таким образом, обеспечивается  $T_1$ -избирательность, за счет чего упрощается картина тканевого контраста, повышается эффективность работы приемника и аналого-цифрового преобразователя, и в конечном итоге, улучшается визуализация исследуемой ткани.

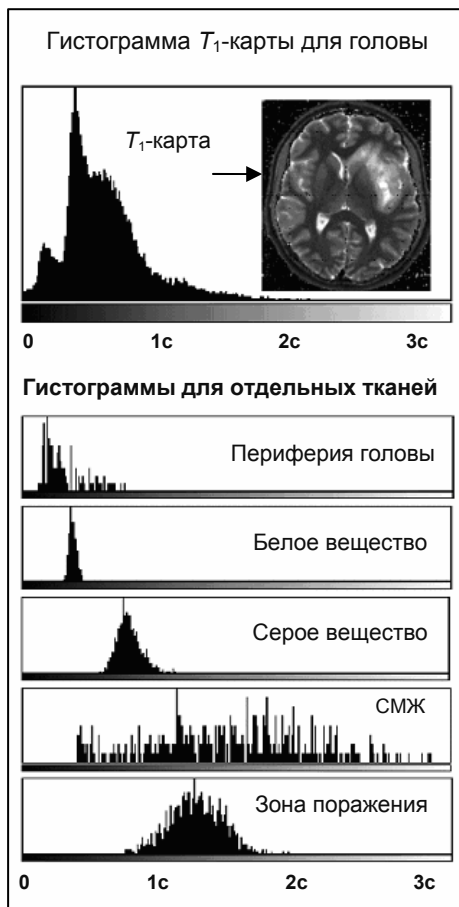
Для получения кривой  $T_1$ -распределения можно использовать  $T_1$ -карту. Ее рассчитывают по серии томограмм, снятых при варьируемых параметрах ИП, например,  $TR$ . Путем графического анализа  $T_1$ -карты можно получить гистограммы, по которым можно оценить разброс значений  $T_1$  не только для всего объекта, но и его отдельных структур и любой зоны интереса. Имея результаты гистограммного анализа на отдельных участках  $T_1$ -карты, можно более обоснованно задать параметры ИП, имея в виду согласование  $M_{zs}(T_1)$  с  $T_1$ -распределением в исследуемой ткани.

Покажем, как реализуется данная концепция применительно к исследованию конкретного патологического образования, например, зоны поражения при астроцитоме. Для построения  $T_1$ -карты проводилось сканирование методом «насыщение-восстановление» для 10 значений  $TR$  в интервале от 50 мс до 5 с.

Анализируя гистограммы можно прийти к следующему выводу. Если целью исследования является именно зона поражения, то график  $M_{zs}(T_1)$  для проектируемой ИП должен иметь колоколообразную форму с центром в районе 1.2 с и шириной на полувысоте примерно

0.5 с, поскольку именно такую форму имеет  $T_1$ -распределение в данной зоне поражения — нижний фрагмент рис. 2.6.1.

Импульсные последовательности, которые применяются в рутинных исследованиях, например,  $T_2$ ВИ, не нацелены на  $T_1$ -селекцию определенных тканей, и потому имеют медленно спадающий график  $M_{zs}(T_1)$ , форма которого далека от колоколообразной — рис. 2.6.2.



**Рис. 2.6.1.** Гистограммный анализ  $T_1$ -карты для среза, на котором отчетливо видна зона поражения при астроцитоме

В качестве ИП, достаточно простой в реализации и имеющей график  $M_{zs}(T_1)$ , наиболее близкий к колоколообразному, можно

выбрать DIR. Для качественной оценки формы этого графика можно рассмотреть простейший случай, когда  $TI_A \gg T_B$  и  $TR \gg T_1$ . В этом случае  $M_{zs}(T_1)$  для DIR получим

$$M_{zs}(T_1) = \left| (1 - 2 \exp(-TI_A/T_1))(1 - 2 \exp(-TI_B/T_1)) \right| \quad (7)$$

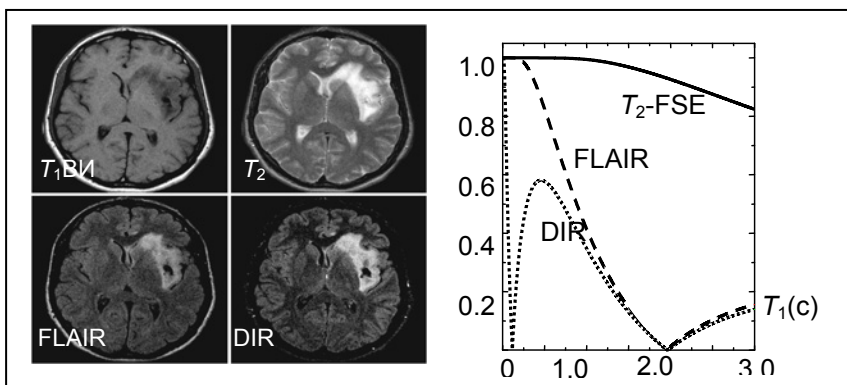
Эта функция имеет горбообразную форму в интервале от  $TI_A/\ln 2$  до  $T_B/\ln 2$  и имеет тенденцию к возрастанию от нуля к единице за пределами этого интервала. Более детальный расчет  $M_{zs}(T_1)$ , который также учитывает механизм FSE, приведен в работе [142]. Там для  $T_2$ ВИ-FSE, IR-FSE и DIR-FSE при произвольных  $TI_A$ ,  $T_B$ ,  $TR$ ,  $TE$ ,  $ETL = N$  с учетом некоторых упрощающих предположениях получено:

$$M_{zs}(T_1) = 1 - \exp\left(-\left(TR - 2N \cdot TE\right)/T_1\right) \quad (8a)$$

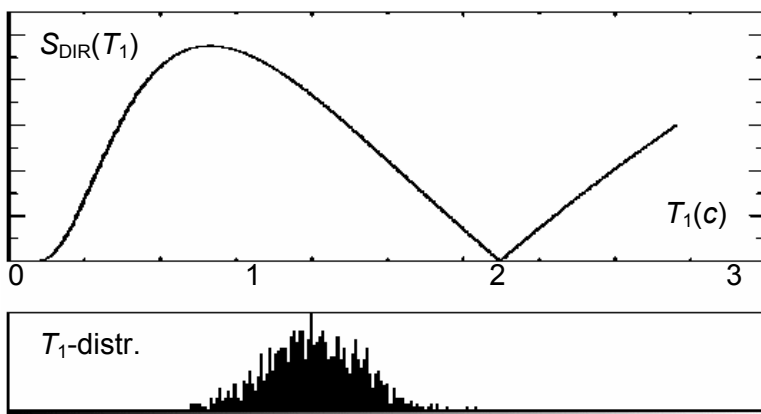
$$M_{zs}(T_1) = 1 - 2 \exp(-TI/T_1) + \exp\left(-\left(TR - 2N \cdot TE\right)/T_1\right) \quad (8b)$$

$$M_{zs}(T_1) = 1 - 2 \exp(-TI_B/T_1) + 2 \exp\left(-\left(TI_A + TI_B\right)/T_1\right) - \exp\left(-\left(TR - 2N \cdot TE\right)/T_1\right) \quad (8c)$$

На рис. 2.6.2 приведены графики этих функций для параметров  $TR/TE/TI_A/TI_B = 5600/24/1300/80$  мс и  $N = 8$ . Эти выражения можно использовать для оценки МР-сигнала  $S(T_1)$ , поскольку они определяют величину поперечной намагниченности после воздействия считывающего импульса. При этом надо учесть распад поперечной намагниченности к моменту считывания сигналов через  $TE$ . Для оценки  $S(T_1)$  необходимо  $M_{zs}(T_1)$  умножить на  $\exp(-2TE/T_2)$ . Поэтому при  $T_1 < TI_A \ln 2$  график  $S(T_1)$  быстро стремится к нулю с уменьшением  $T_1$ .



**Рис. 2.6.2.** Слева: МР-изображения мозга пациента с астроцитомой. Справа графики  $M_{zs}(T_1)$  для  $T_2$ ВИ, FLAIR и DIR при  $TR/TE/TI_A/TI_B = 5600/24/1300/80$  мс и  $ETL = 8$

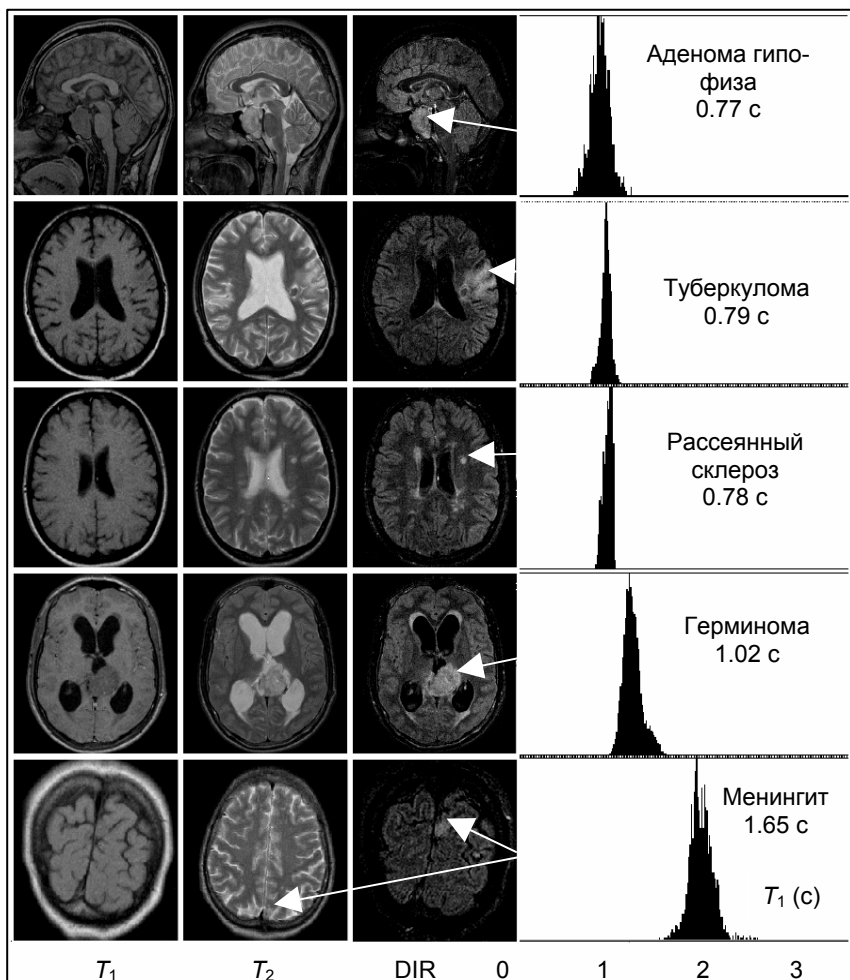


**Рис. 2.6.3.** Сопоставление зависимости сигнала от  $T_1$  для DIR с распределением  $T_1$  в зоне поражения при астроцитоме

Тот факт, что  $M_{zs}(T_1)$  для DIR близок к форме  $T_1$ -распределения в исследуемой зоне поражения (нижний фрагмент рис. 2.6.1 и рис. 2.6.3) означает, что при МР-ска-ировании основной вклад в регистрируемый сигнал дадут лишь те ткани, у которых  $T_1$  распределены между нулями графика для DIR. Остальные ткани, как не представляющие интереса, дадут малый вклад, т.е. сигналы от них будут подавлены. По сути дела, с помощью DIR фильтруется информационный балласт.

Заметим, что параметры  $M_{zs}(T_1)$  для DIR могут быть скорректированы применительно к фильтрации любой другой ткани, представляющей интерес, если ее  $T_1$ -распределение имеет форму одногорбой кривой. На рис. 2.6.4 приведены гистограммы от выделенных на  $T_1$ -картах областей ряда патологических структур, выявляемых при исследовании головного мозга.

Поскольку значения  $T_1$  для многих патологически измененных структур лежат внутри диапазона 0.1–2 с, то при использовании DIR с параметрами, нацеленными на подавление сигналов воды и жира, создаются наиболее благоприятные условия для их визуализации. Таким образом, полезные свойства ИП DIR в немалой степени обусловлены ее  $T_1$ -избирательностью.



**Рис. 2.6.4.** Распределения  $T_1$  для ряда патологических образований головного мозга как результат гистограммного анализа участков на  $T_1$ -картах (отмечены стрелками)

## 2.7. Объемная реконструкция патологических образований

Упрощение картины тканевого контраста создает благоприятные условия для сегментации и объемной реконструкции патологических образований, что полезно при динамическом наблюдении

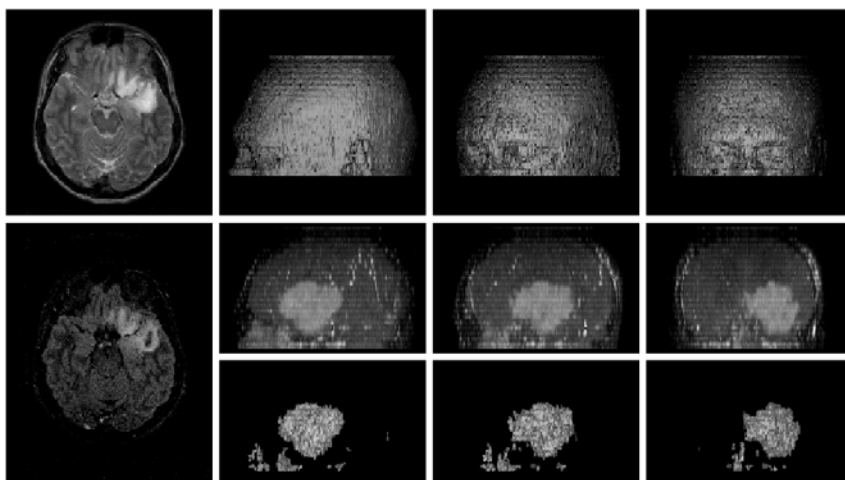
нии [137–139]. Объемное отображение объекта обычно осуществляется посредством МIP-реконструкции и 3D-рендеринга.

МIP-реконструкция (Maximum Intensity Projection) осуществляется путем проецирования на одну плоскость самых ярких вокселей, лежащих на срезах, расположенных перпендикулярно направлению обзора. Проблемой метода является то, что МIP-реконструкции с противоположных точек обзора дают симметричные изображения, что мешает идентификации передне-задней и право-левой локализаций структур на МIP-изображении. МIP-реконструкция — простой и быстрый для расчета метод. Однако он не дает ощущения объемности, глубины для получаемых реконструкций. Чтобы улучшить объемное восприятие объекта, МIP-реконструкция осуществляется в виде анимации из нескольких кадров со слегка передвигаемой точкой обзора, позволяя создать иллюзию вращения данного объекта. Это помогает соотносению МIP-реконструкций с объемной структурой объекта.

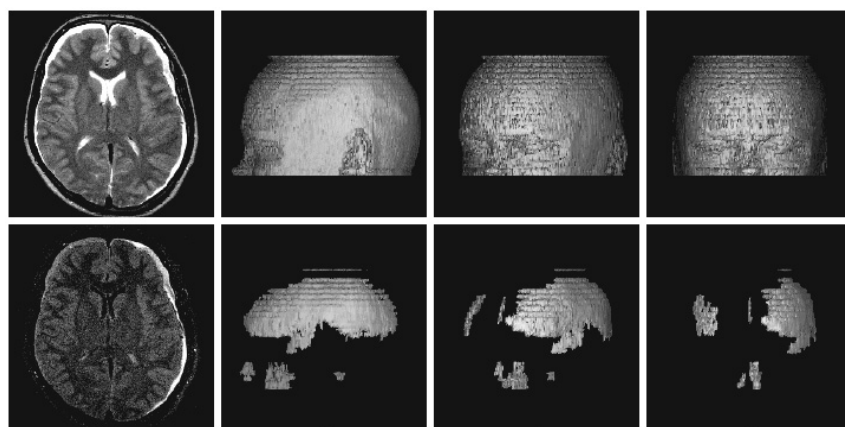
3D-рендеринг производится путем поточечной сегментации и построения связанных поверхностей, отображающих как внутреннюю, так и внешнюю структуру объектов, информация о которых дана в виде 3D-матрицы. Сегментация требует задания минимального и максимального уровней яркости для вокселей, а также определенного интеллектуального алгоритма.

Для объемного представления этих поверхностей применяются различные способы теневого окрашивания, учитывающие фактуру поверхности, а также расположение и яркость имитационного источника света. Анимационные приемы, подобные тем, которые были указаны для МIP-реконструкции, позволяют еще более выразительно представить объемную структуру объекта.

На рисунках 2.7.1, 2.7.2 даны примеры такой объемной обработки, сделанные в рамках фирменной программы ParaVision v.1, поставляемой для управления томографом Bruker Tomikon S50. В первом случае визуализируется зона поражения при астrocитоме, а во втором — субдуральная гематома. В верхнем ряду слева представлено из  $T_2$ ВИ, используемых для построения методом 3D-рендеринга опорного образа, представленного на рисунках справа. В нижнем ряду — для объемных реконструкций (с теми же ракурсами) использованы данные от ИП DIR.



**Рис. 2.7.1.** 3D-визуализация астроцитомы: рендеринг — верхний и нижний ряды, MIP — средний ряд



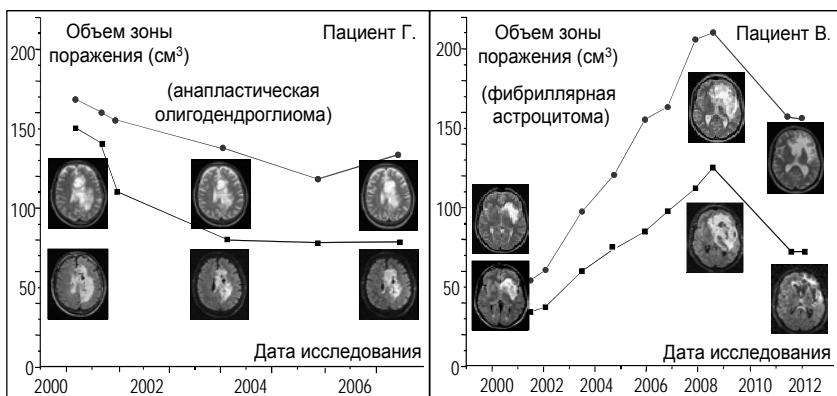
**Рис. 2.7.2.** 3D-визуализация (рендеринг) двусторонней субдуральной гематомы

Отметим, что на 3D-реконструкциях хорошо выявляется проникновение гематомы в межполушарную щель, что сложно выявить на плоских изображениях.

Объемы участков с различной степенью деградации можно оценить с помощью яркостной дифференциации и бинаризации (преобразования полутонового изображения в черно-белое). Эти

операции удобно проводить с помощью свободно распространяемого программного пакета ImageJ, поддерживаемого американским образовательным сообществом. В нем имеется много инструментов, позволяющих автоматизировать эти операции. Для этого предлагаются различные варианты выбора порога для бинаризации, гистограммный анализ и др.

Ниже приведены примеры измерений объема зоны поражения при анапластической олигодендроглиоме и фибриллярной астроцитоме — рис. 2.7.3. Особенностью исследований является то, что динамика опухолей человека отслеживалась в течение длительного, более 7 лет, периода роста опухоли. Ранее оценки динамики проводились по косвенным данным или охватывали сравнительно короткие периоды наблюдения (1–2 года).



**Рис. 2.7.3.** Эволюция глиальных опухолей по данным МРТ

Верхние графики показывают изменение всей зоны поражения, включая ее кистозные компоненты и фрагменты нормальной ткани с выраженным отеком. Нижние графики отображает вклад только активной компоненты опухоли. Для оценки общего объема зоны поражения использованы  $T_2$ ВИ, для расчета объема глиозной трансформации — изображения от DIR (с одновременным подавлением сигналов воды и жира). Фрагмент слева отображает эволюцию анапластической олигодендроглиомы при лечении с помощью химиотерапии.

Фрагмент справа отображает эволюцию фибриллярной астроцитомы. Уникальность исследования в том, что эта опухоль дли-



тельное время развивалась естественным путем (без хирургического и другого медицинского вмешательства). Аппроксимируя линейную зависимость для начального периода развития опухоли можно определить дату заболевания (1999 г.) и сопоставить ее с датой, когда пациент впервые начал ощущать головные боли (1998 г.). Незначительное расхождение в датах объясняется тем, что на начальном этапе опухоль развивается менее быстрыми темпами, что наиболее наглядно выявляется при исследованиях глиальных опухолей у малых животных.

Согласно полученным данным, можно количественно оценить среднюю скорость роста зоны поражения при астроцитоме —  $30 \text{ см}^3$  в год или  $\sim 8 \text{ мм}^3$  в день. Примерно такой же абсолютный прирост наблюдается для глиомы С6, используемой для моделирования на крысах. Это указывает на схожесть механизмов развития глиальных опухолей для человека и малых животных и адекватность моделирования.

Излом графика и последующий спад кривой, описывающей эволюцию астроцитомы, объясняется успешно проведенным лечением — радиотерапией.

## **Выводы**

Эффективным средством выявления зон поражения при МРТ-исследованиях является применение ИП, обеспечивающих одновременное подавление сигналов от нормальных тканей, благодаря чему расширяется динамический диапазон приемного тракта, упрощается картина тканевого контраста и в конечном итоге, улучшается визуализация зоны поражения на МР-изображениях.

Упрощение картины тканевого контраста создает благоприятные условия для сегментации зоны поражения, ее волюметрии и объемной реконструкции. Это полезно для отслеживания эволюции исследуемой зоны при динамическом наблюдении.

Весьма эффективным способом одновременного подавления сигналов воды и жира является применение дважды инвертирующей ИП DIR. Ее воздействие можно рассматривать как селективную по  $T_1$  фильтрацию. Последовательность DIR может быть адаптирована для подавления сигналов не только от жира и воды, но и от других тканей, различающихся по временам продольной релаксации.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ТКАНЕЙ В МРТ ПО РАЗЛИЧИЯМ ХИМИЧЕСКИХ СДВИГОВ**

Применение  $T_1$ -селективных методов подавления сигналов от нормальных тканей не всегда достаточно для диагностики. Например, при регистрации кровоизлияний и исследованиях с введением контрастных веществ это связано с тем, что значения  $T_1$  для крови имеют значительный разброс в зависимости от времени, прошедшего от кровоизлияния, и других факторов [122]. Контрастное вещество, влияющее на  $T_1$ , способно накапливаться не только в зоне поражения, но и в нормальной ткани (гипофизе, жировой). Все это затрудняет интерпретацию данных МРТ. В этом случае предпочтительнее использовать ткань-специфичные методы, например, основанные на селекции тканей по химическому сдвигу.

При МР-сканировании регистрируются сигналы от тканей с различной структурой. Отличительными признаком структуры являются не только ее времена релаксации, но и спектр ЯМР, линии которого имеют различный химический сдвиг.

На МР-томографе, как правило, имеются средства получения и обработки спектров высокого разрешения, поскольку сам он, по сути дела, является ЯМР спектрометром с широким зазором, дополненным мощной градиентной системой.

Съемка спектра ЯМР с применением градиентных полей (методы STEAM, PRESS и др. [169]), позволяет получать МР-сигналы от зоны с заданным объемом и определенной по томограммам локализацией — рис. 3.1.1 (см. цв. вклейку).

Для ЯМР живой ткани наиболее значимыми структурами (как основных поставщиков сигнала) являются вода, представленная в разных формах — свободная, частично или полностью связанная и жировая ткань — подкожножировая клетчатка, различные жировые отложения и др. В результате спектр ЯМР живой ткани содержит два особенно выделяющихся мощных пика — воды и жира, разделенные на 3.4–3.5 м.д. (для поля 0.5 Тл — на 70–75 Гц). Это обстоятельство используется для МРТ-диагностики, например, при исследовании позвоночника — рис. 3.1.2 (см. цв. вклейку).

Разница в химсдвигах жира и воды ( $D$ ) обуславливает такую же разницу в скоростях прецессии их намагниченностей. Это обуславливает два эффекта в МРТ.

1. МРТ-сканирование дает два изображения, разнесенные друг относительно друга на величину  $D$  в направлении частотного кодирования. Артефакт 1-го рода.

2. Если интервал между возбуждением прецессии и моментом регистрации сигнала составляет  $t = n/2D$ , где  $n$  — нечетное, то возможно гашение сигнала на границе раздела вода-жир. Артефакт 2-го рода.

Артефакт 1-го рода подавляется путем расширения полосы BW или, что эквивалентно, повышением скорости оцифровки сигнала — см. раздел 1.6.

Артефакт 2-го рода характерен только для метода GE. Он возникает из-за набега разности фаз прецессии для двух компонентов к моменту регистрации сигнала. Эта разность фаз определяется по формуле  $\Phi = 2\pi Dt$ , где  $t$  — интервал между возбуждением прецессии и моментом регистрации. В частности, при  $t = n/2D$ , где  $n$  — чётное число, суммарный сигнал максимален, при  $n$  нечётном — минимален. Этот эффект помогает в дифференциации тканей близко расположенных органов, уточнении их границ.

В методе SE за счет обращения движения спинов происходит восстановление исходных фаз прецессии, так что для этой ИП артефакт 2-го рода отсутствует.

Подавление сигналов от жировой ткани полезно не только для упрощения картины тканевого контраста, но и подавления указанных артефактов.

Хорошо известны три методики, которые применяются в МРТ для этой цели:

- 1) частотно-селективное воздействие;
- 2) биномиальный метод;
- 3) метод Диксона.

Первая методика реализуется двумя способами — либо подавлением сигнала жира, либо селективным возбуждением сигнала воды. Первый метод (Fatsat или Chemsat) реализуется введением в начало сканирующей ИП  $90^\circ$ -го частотно-селективного импульса, воздействующего только на жировой пик спектра ЯМР, и следующего за ним градиентного импульса, уничтожающего поперечную намагниченность [8, 9]. В результате ИП начинается, когда для жира  $M_z = 0$ ,  $M_T = 0$ , а для воды  $M_z = M_0$ ,  $M_T = 0$ . Второй метод сводится к тому, что ИП начинается с возбуждения спинов воды в узком частотном спектре, не затрагивая жировой пик (CHESS) [10]. В обоих

случаях срезовая селекция по первому (частотно-селективному) импульсу не производится.

Проблемой методов этих является сильная зависимость от однородности поля. Из-за этого участки на МР-изображении, на которых сигнал жира подавлен, распределены недостаточно равномерно.

Селективные свойства импульса обеспечиваются заданием частоты заполнения, формой, длительностью и амплитудой. Метод лучше приспособлен для сильнополюсных ( $\geq 1.5$  Тл) томографов, где расстояние  $D$  между пиками воды и жира, достаточно велико, чтобы обеспечить требования по селекции. Поскольку спектр импульса не должен быть шире  $D$ , то длительность импульса должна быть больше  $1/D$ . При этом данная величина должна быть мала по сравнению с  $T_2^*$ .

Обычно в режиме FatSat применяют РЧ импульс с углом отклонения несколько больше  $90^\circ$ , чтобы скомпенсировать эффект частичного восстановления продольной намагниченности жира за время его действия.

Слишком большая длительность импульса может оказаться неприемлемой также из-за ограничений на РЧ нагрузку для пациента (не более 4 Вт на 1 кг веса).

Биномиальный метод позволяет обойтись без частотно-селективных импульсов [171]. В этом методе в базовой ИП вместо  $90^\circ$  считывающего импульса вставляют серию импульсов, разделенных паузами, необходимыми для того, чтобы в конечном итоге получить требуемую ориентацию векторов намагниченности воды и жира. Например, для двухимпульсной серии  $45^\circ - t - 45^\circ$ , где  $t = 1/2D$  получим состояние, когда для жира  $M_z = M_0$ ,  $M_T = 0$ , а для воды  $M_z = M_0$ ,  $M_T = M_0$ . Эффект объясняется тем, что из-за разных скоростей прецессии к моменту подачи второго импульса векторы намагниченности жира и воды ориентированы под углом  $45^\circ$  к оси  $z$ , но взаимно перпендикулярно. Поэтому следующий  $45^\circ$  импульс переводит одного из них к оси  $z$ , а другого — в поперечную плоскость.

Метод Диксона основан на фазовом разделении сигналов, наведенных поперечными намагниченностями воды и жира. Это достигается за счет варьирования интервала между запуском РЧ импульса и началом считывания сигнала градиентного эхо в пределах  $p/(2qD)$ , где  $p, q$  — целые числа [11]. Хотя сам метод чувствителен к однородности магнитных полей, однако варьирование вышеуказанного интервала позволяет получать дополнительные изображения, обработав которые можно учесть набеги фаз, обусловленные

неоднородностью поля, и скомпенсировать соответствующие искажения на МР изображении [172].

### 3.1. Частотно-селективное подавление сигналов от жировой ткани

На 0.5 Тл томографе Tomikon S50 предусмотрено введение в сканирующую ИП модуля, реализующего метод Fatsat. Модуль содержит селективный РЧ импульс ( $113^\circ$ ) и спойлинговый градиент по оси срезового кодирования длительностью 5 мс. Для селективного импульса определена форма — sinc3. Его длительность пересчитывается через ширину его спектра, который, в свою очередь, определяется расстоянием между пиками воды и жира  $D$ . Например, для  $D = 74$  Гц задается длительность импульса 76 мс.

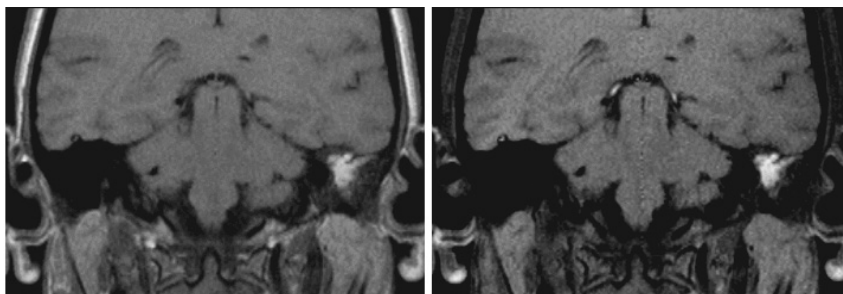


Рис. 3.1.3. Подавление сигнала от жировой ткани при исследовании височной кости

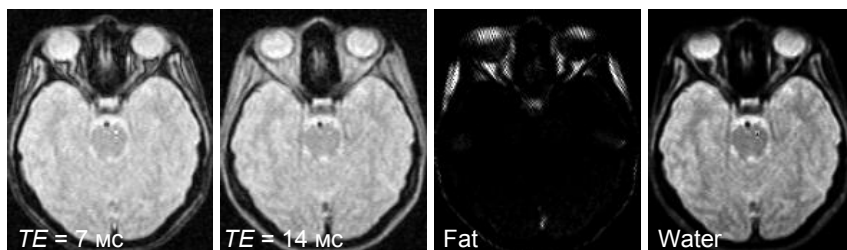
На рис. 3.1.3 показан эффект применения химсдвигового подавления сигнала жира на  $T_1$ ВИ при исследовании височной кости. Сопоставив обычное  $T_1$ ВИ (слева) и с опцией Fatsat (справа) можно прийти к выводу, что изменения в левой височной кости связаны именно с воспалительным процессом, а не жировой дегенерацией.

### 3.2. Подавление сигналов нормальной ткани методом Диксона

Для реализации метода Диксона необходимо получить сигналы GE при разных  $TE$ . Смысл варьирования  $TE$  в том, чтобы регистрировать сигналы воды и жира тогда, когда их поперечные на-

магнитичности находятся либо в фазе, либо в противофазе. Тогда, складывая или вычитая сигналы, полученные при разных  $TE$ , (или соответствующие фазочувствительные изображения) можно получить изображения, отображающие распределения либо воды, либо жира — Fat и Water Image. Возможность фазовой дифференциации обусловлена тем, что скорости прецессии намагниченностей воды и жира различаются на разность их химсдвигов  $D$ . Следовательно, для синфазных или антифазных конфигураций следует задать  $TE$  равным, соответственно,  $1/2D$  или  $1/D$ . Такой подход применяется в двухточечном методе Диксона.

Схема получения этих изображений дана на рис. 3.1.4, где они представлены в магнитудной форме. Компоненты фазочувствительных изображений (образно говоря, действительные и мнимые части) можно обозначить как  $R_{1,2}$  и  $I_{1,2}$ , где индексы 1 и 2 относятся к значениям  $TE$ , при которых они были получены — т.е. 7 и 14 мс. Тогда для получения представленных изображений необходимо вычислить соответственно  $(R_1^2 + I_1^2)$ ,  $(R_2^2 + I_2^2)$ ,  $((R_1 - R_2)^2 + (I_1 - I_2)^2)$ ,  $(R_1 + R_2)^2 + (I_1 + I_2)^2$



**Рис. 3.1.4.** Применение двухточечного метода Диксона. Слева — исходные изображения (GE). Справа — с подавленными сигналами воды и жира

Метод Диксона можно реализовать на базе ИП SE путем разнесения моментов формирования градиентного и спинowego эхо. По сути дела, метод SE превращается в модифицированное GE. Использование механизма SE позволяет реализовать фазовые конфигурации намагниченностей воды и жира, недоступные при обычном GE — синфазную для нулевой разности фаз и антифазную для  $\pi$ . При нулевой разности фаз получается обычное SE изображение как полезный диагностический материал в дополнение к изображению от GE.

Разнесение момента регистрации сигнала GE относительно ожидаемого момента формирования SE достигается либо смеще-

нием на  $\tau/2$  перефокусирующего импульса, либо введением дополнительного интервала  $\tau$  перед запуском частотнокодирующего градиента. К моменту написания настоящей работы нами был реализован лишь последний вариант. На изображениях с антифазными конфигурациями воды и жира обычно виден артефакт второго рода — выпадение сигнала на границе между ними.

Двухточечный метод ( $2pD$ ) весьма чувствителен к однородности поля, а потому вместо него применяют модификации метода Диксона, например, трехточечный метод Диксона ( $3pD$ ). В них варьируются не два, а три значения  $TE$  или  $\tau$ , что позволяет скомпенсировать искажения, обусловленные неоднородностью поля.

Идея в том, что каждый воксел дает сигнал  $S$ , содержащий вклад от воды  $W$  и жира  $F$ . Фазы прецессии этих компонентов различаются из-за разницы в химсдвигах на величину  $\Phi = 2\pi D\tau$ . При этом возникает добавка к фазе, одинаковая для каждого из компонентов. Она складывается из двух величин — пропорциональной  $\tau - \Theta = \gamma\Delta B_0\tau$ , где  $\Delta B_0$  вклад от неоднородности поля  $B_0$ , и константы  $\Theta_0$ . Последняя обусловлена неоднородностью РЧ поля, аппаратурными несовершенствами, а также эффектами, связанными с цифровой обработкой сигнала. В итоге для МР-сигнала имеем

$$S = [W + F] \exp(i\Phi) \exp[i(\Theta_0 + \Theta)].$$

Задавая  $\tau = 0, 1/2D, 1/D$  получаем

$$S_0 = [W + F] \exp[i\Theta_0],$$

$$S_\pi = [W - F] \exp[i(\Theta_0 + \Theta)],$$

$$S_{2\pi} = [W + F] \exp[i(\Theta_0 + 2\Theta)].$$

Вычислив фазовую карту по формуле

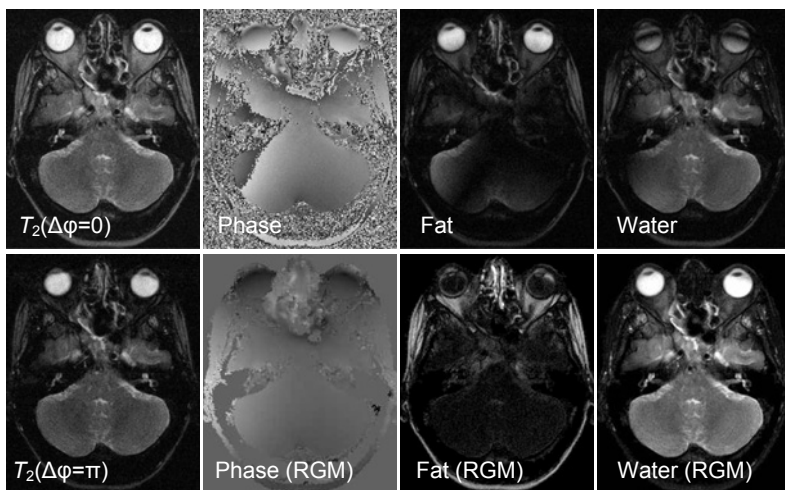
$$\Theta = [\arg(S_{2\pi}) - \arg(S_0)]/2, \quad (1)$$

можно произвести фазовую коррекцию  $S_\pi$  и построить изображение  $S'_\pi$ , которое определяется выражением  $S'_\pi = S_\pi \exp[-i\Theta]$ . После этого можно рассчитать  $F \exp[i(\Theta_0)]$  и  $W \exp[i(\Theta_0)]$  путем сложения и вычитания изображений  $S_0$  и  $S'_\pi$ .

Фаза ( $\Theta_0$ ) обычно не представляет интереса, поскольку конечной целью являются магнитудные изображения. А если масштаб неоднородности поля мал, то для расчета этих величин по аналогичной схеме можно использовать  $S_0$  и  $S_\pi$  —  $2pD$ -метод.

Регистрацию всех трех сигналов можно провести за один цикл сканирования путем стимуляции разнесенных во времени градиентных эхо, управляя полярностью считывающего градиента — так называемый "Sandwich" метод [173]. Такой способ занимает в 3 раза меньше времени, но реализуем при достаточно высоком быстродействии, что достигается увеличением BW, из-за чего возможно снижение отношения сигнал/шум.

Проблемой  $3pD$ -метода является необходимость возможного разворачивания фазы (phase unwrapping) перед вычислением  $\Theta$  по формуле (1). Такая необходимость возникает, если в зоне сканирования имеются участки, где набег фазы из-за неоднородности поля  $\gamma\Delta B_0t$  превышает  $2\pi$ . Функция  $\arg(x)$  определена с точностью до  $2\pi$ , поэтому расчет фазовой карты по формуле (1) приводит к ошибочному результату — возможен перескок фазы на  $\pi$  — рис. 3.1.5.



**Рис. 3.1.5.**  $T_2$ ВИ (слева) и результат применения  $3pD$ -метода (Phase-, Fat- и Water-изображения) до (сверху) и после (снизу) коррекции фазовой карты методом RGM

Для преодоления этой проблемы необходимо выявить зоны перескока на карте  $\Theta$  и скорректировать ее, добавляя или вычитая  $\pi$ , имея в виду то, что неоднородное поле меняется плавно. Для решения этой задачи хорошо зарекомендовал себя метод постепенного присоединения пикселей к зоне, внутри которой изменения фазы малы — region growing method (RGM) [174].



3*pD*-метод был реализован на 0.5 Тл МР-томографе Tomikon S50. С использованием ИП GE и SE практиковались обе конфигурации разделения фаз прецессии, как  $(-\pi)$ , 0,  $(+\pi)$ , так и 0,  $\pi$ ,  $2\pi$ . Первый вариант предпочтительнее, поскольку менее зависит от  $T_2$ -фактора. Поэтому для  $T_2$ -FSE применялся только этот вариант. В ИП SE вводился дополнительный интервал  $\tau$  перед запуском частотно кодирующего градиента. Для конфигураций 0,  $\pi$ ,  $2\pi$  значения  $\tau$  составили 0, 7, 14 мс.

Отметим, что в современных вариантах 3*pD* для получения максимального сигнала применяют особые (в частности, асимметричные) конфигурации  $\tau$  [175, 176].

Обработка данных для 3*pD* (2*D*-Фурье-преобразование исходных данных, операции с изображениями, расчет фазовых карт, включая применение модифицированной версии RGM) производилось в среде MS Windows с помощью специально разработанного программного обеспечения [177–179].

Фазовая карта корректировалась путем прибавления к исходному значению 0,  $\pi$  или  $-\pi$  таким образом, чтобы изменение фазы в пределах объекта происходило плавно. Дифференциация на изображении зоны объекта от шума производилась путем сравнения интенсивностей пикселей с порогом, который был определен как 10% от максимального сигнала.

Корректировка фазы производилась относительно начальной точки, вблизи которой ее изменения минимальны. Для поиска такой точки производилось разбиение изображения на группы из фрагментов  $3 \times 3$  и анализировались фазы их центральных пикселей  $\Phi_0$  и ближайших к ним соседей  $\Phi_i$ . Поскольку фазы измерены с точностью до  $\pi$ , то для поиска начальной точки определялся фрагмент, у которого была минимальной сумма по  $i$  выражения  $\Phi_i - \Phi_0 - [(\Phi_i - \Phi_0)/\pi] \cdot \pi$ .

После определения начальной точки запускался алгоритм наращивания вокруг нее региона, в котором фаза была скорректирована правильно. Значение фазы в начальной точке служило ориентиром для корректировки фаз в ближайших присоединяемых точках. В результате присоединения к региону новой точки ее фаза корректировалась на 0,  $\pi$ , или  $-\pi$ , чтобы разность фаз с соседними точками скорректированного региона была минимальна. Наращивание региона прекращалось при достижении шумовой границы — края изображения, определяемого по пороговому критерию. Результат применения алгоритма RGM показан на рис. 3.1.5. Проблемой алгоритма является невозможность работы с объектами,

которые представлены на изображении в виде отдельных, не связанных между собой областей.

Можно отметить, что реализованный алгоритм RGM не требует задания порогового значения разности фаз, как было рекомендовано в [174].

Метод Диксона легко комбинируется с методом IR, поскольку в этих подходах задействованы разные механизмы подавления сигналов от тканей. К тому же их действие разделено во времени – в  $T_1$ -селективном методе IR производится управление продольными намагниченностями, а в химсдвиговом методе Диксона отслеживается эволюция их поперечных компонент. Комбинация методов IR и Диксона дает одновременное подавление сигналов от двух тканей, одна из которых характеризуется определенным временем  $T_1$ , а другая — особым химическим сдвигом.

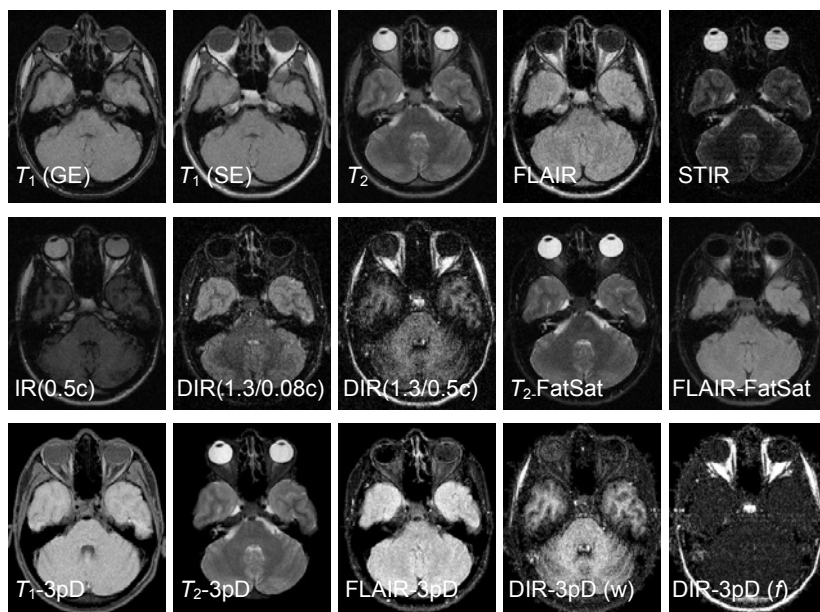
Дополнительные возможности управления тканевым контрастом возникают при использовании двойной инверсии DIR. Тогда становится возможным одновременное подавление сигналов от трех тканей с различными временами продольной релаксации, если одна из них отличается от других еще и своим химическим сдвигом.

На рис. 3.1.6 представлены различные варианты управления тканевым контрастом (разрешение 1мм, толщина среза 6 мм).  $T_1$ ВИ получены сканированием по методике многосрезового (14 срезов) спинного эхо с параметрами  $TR/TE = 500/30$  мс,  $BW = 20$  кГц.  $T_2$ ВИ и их модификации FatSat (FS), FLAIR, FLAIR+FatSat, STIR, DIR были получены по методу многосрезового (22 среза) FSE при задании параметров  $TR/TE = 5.7/0.12$  с,  $BW = 31$  кГц,  $ETL = 8$ . Времена инверсии в режимах FLAIR и STIR составляли соответственно 1.3 и 0.8 с. Те же значения времен инверсии задавались и в ИП DIR.

В нижнем ряду представлены изображения, полученные методом  $3pD$  как от обычных  $T_1$  и  $T_2$ ВИ, так и их IR-модификаций. Последние являются результатом комбинирования  $T_1$ -селективного и ткань-специфичного методов. Можно заметить, что применение режима FatSat дает недостаточно однородное подавление сигнала жира в зоне, примыкающей к придаточным пазухам. Это связано с неоднородностью РЧ поля в зоне перехода ткань-воздух. В то же время применение  $3pD$ -метода, который слабо зависит от неоднородности магнитных полей, дает существенно лучший результат.

Несколько замечаний об изображениях типа DIR- $3pD$ . Для этого режима время сканирования получилось несколько больше, 124

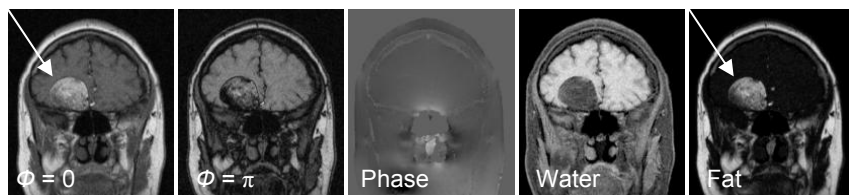
чем для остальных из-за сложностей, связанных с реализацией в этой ИП многосрезового алгоритма. К моменту написания данной работы преодолеть их не удалось. Поэтому количество накоплений сигнала было сведено до минимума. Из-за этого отношение сигнал/шум было недостаточным, чтобы RGM работал достаточно надежно. Тем не менее, этим методом удалось построить в целом правильную карту распределения поля — лишь в небольшой зоне на периферии головы карта построена с незначительными искажениями. Но в итоге изображения получились достаточно информативными.



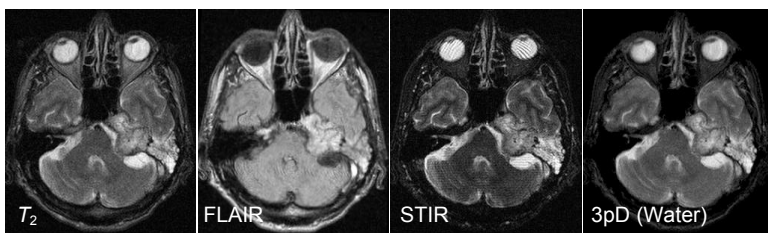
**Рис. 3.1.6.** Управление МР-контрастом:  $T_1$ - и  $T_2$ ВИ, их модификации, полученные с использованием методов IR (включая DIR), FatSat, и комбинации этих методов

Вышеприведенные примеры управления контрастом апробированы на нормальном (здоровом) добровольце. Между тем, МРТ-сканирование с подавлением сигналов жира весьма востребовано в медицинской диагностике — рис. 3.1.7–3.1.9.

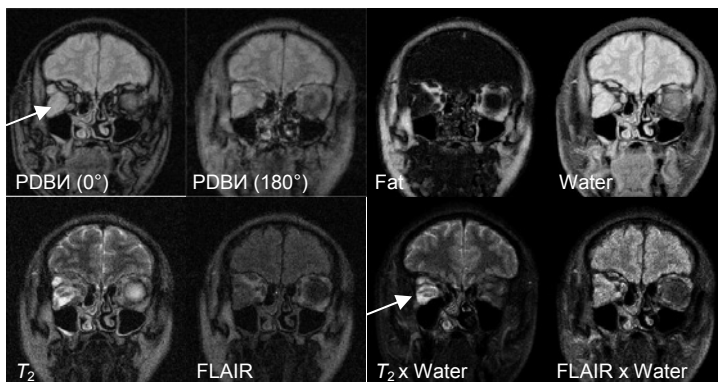
На последнем рисунке показаны дополнительные возможности управления контрастом за счет использования алгебраических операций с  $3pD$ -изображениями и изображениями от других ИП [177].



**Рис. 3.1.7.**  $T_1$ ВИ и  $T_1$ - $3pD$  изображения при исследовании дермоидной кисты



**Рис. 3.1.8.**  $T_2$ -FSE, включая варианты с IR и  $T_2$ -FSE- $3pD$ . Пациент с саркомой и воспалением в пирамидке височной кости



**Рис. 3.1.9.** PDBИ и PD- $3pD$  для пациента с гемангиомой в орбите. Эмуляция  $3pD$  для  $T_2$ -FSE и FLAIR путем перемножения изображений от  $T_2$ -FSE и FLAIR на PDBИ- $3pD$

Таким образом, применение режимов сканирования с комбинированием методов IR и химсдвигового подавления сигналов нормальной ткани существенно расширяет возможности управления тканевым контрастом. Дополнительные возможности дает применение алгебраических операций с изображениями от разных ИП.

## АЛГЕБРАИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ С МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЯМИ

### Введение

В данной главе описан способ повышения информативности исследований в МРТ, основанный на алгебраических операциях с изображениями (вычитание, умножение и др.), полученными для одной и той же зоны сканирования и одинаковой локализации исследуемого объекта. Смысл обращения к таким операциям состоит в том, чтобы напрямую провести дифференциацию тканей по двум изображениям, а также эмулировать МР-изображения от различных режимов сканирования, включая те, которые невозможно реализовать аппаратными средствами.

В конце предыдущей главы уже отмечались возможности управления тканевым контрастом за счет применения алгебраических операций с изображениями. В данной главе этот вопрос рассматривается более детально.

Основной информацией на изображениях, получаемых при МРТ-сканировании, является распределение тканевого контраста. Он определяется как параметрами ИП, так и физическими характеристиками исследуемых тканей. Задача диагноста состоит в том, чтобы сопоставив тканевую контраст на изображениях, полученных от разных ИП, определить такие характеристики.

Проблемой МРТ-исследования является сравнительно большое время даже для обзорного исследования. При сложной клинической картине требуются дополнительные режимы сканирования с соответствующим увеличением времени. Между тем резервы увеличения времени, отводимого на исследование, ограничены как административными причинами (эксплуатация томографа на сегодняшний день является дорогостоящей), так и состоянием пациента (длительное пребывание в неподвижном состоянии является дискомфортным). Поэтому важно так подобрать режимы сканирования, чтобы за разумное количество времени получить максимум информации о тканевом составе исследуемого объекта (органа).

Обычно в МРТ-диагностике используют типовые ИП, нацеленные на получение  $T_1$ - и  $T_2$ ВИ. Как правило, в процессе диагностического анализа сопоставляются два изображения —  $T_2$ ВИ и  $T_1$ ВИ,

полученные в разных режимах, но при идентичной геометрии сканирования и одинаковой локализации исследуемого объекта.

Идентификация тканей существенно зависит от величины  $T_1$ : большинство живых тканей имеет  $T_1$ , которое меняется в широких пределах (от 10 мс до 2 с), в то время как  $T_2$  — в пределах значительно меньших (10–150 мс). Отметим, что вариации протонной плотности не превышают и одного порядка. Поэтому для диагностики тканей большое значение имеет их дифференциация именно по  $T_1$ . Это не всегда можно сделать по типовым  $T_1$ - и  $T_2$ -взвешенным изображениям, поскольку в них производится лишь частичное подавление сигналов от исследуемых тканей — в первом случае — от тканей с коротким, а во втором — с большим значением  $T_1$ .

Если учесть вышеотмеченное, то можно сказать, что типовая МРТ-диагностика проводится путем визуального просмотра полученных изображений после проведения по крайней мере двух режимов сканирования — с подавлением сигналов от тканей с коротким временем релаксации и с подавлением сигналов от тканей с большим временем релаксации.

Пока речь не шла о полном подавлении — для многих приложений достаточно и частичного подавления этих сигналов. Но если поставить задачу более точной дифференциации тканей по  $T_1$ , то целесообразно так подобрать параметры для разных режимов, чтобы изменения контраста тканей с большими, средними и малыми  $T_1$  были максимально выраженными по сравнению с тем, что наблюдается при типовых режимах. Удобнее всего достичь этого с помощью ИП, нацеленных на полное подавление сигналов от тканей либо с большими, либо малыми временами релаксации. К таким последовательностям относятся, в частности ИП, действующие по методике IR–FLAIR и STIR, направленные соответственно на подавление сигналов от тканей с большими (1–2 с) и короткими (0.1–0.2 с) временами продольной релаксации  $T_1$ .

Можно также отметить ИП DIR, в которой одновременно подавляются сигналы воды и жира с целью лучшей визуализации тканей с промежуточными временами  $T_1$ . Этот режим хорош тем, что после подавления сильных сигналов нормальных тканей (жира, спинномозговой жидкости) слабые сигналы от измененных тканей визуализируются на однородном темном фоне.

Режимы FLAIR, STIR, DIR легко реализуются на базе типовых ИП путем добавления в начало ИП инвертирующих РЧ импульсов с задержками  $T_{IW}$ ,  $T_{IF}$ .

В принципе, для дифференциации тканей по временам продольной релаксации при традиционной диагностике достаточно иметь, по крайней мере, три изображения —  $T_2$ ВИ и пары, составленной из набора:  $T_1$ ВИ, FLAIR, STIR, DIR.

В настоящее время при традиционном исследовании головного мозга для анализа изображений в одной проекции ограничиваются двумя режимами —  $T_2$ ВИ и  $T_1$ ВИ (или FLAIR). Недостающую информацию о величине  $T_1$  находят из изображений, получаемых в других проекциях. Другие режимы применяются в той же проекции, что и  $T_2$ ВИ, лишь уточняя характеристики зоны патологии, причем делается это лишь тогда, когда имеется запас по времени и состояние пациента достаточно стабильное.

Итак, медицинская диагностика сводится к тому, чтобы сначала определить физические параметры патологического образования — оценить времена релаксации, протонную плотность, другие характеристики и уже на основе этих данных определить наиболее вероятные типы конкретных патологий, сопоставляя изображения одной и той же зоны интереса, получаемые при использовании различных ИП.

При визуальном сопоставлении изображений, полученных в разных режимах сканирования, не всегда удается выявить различия контраста в проблемной зоне — особенности зрительного восприятия затрудняют такое сопоставление. В частности, ткань, имеющая один и тот же контраст на двух изображениях, выглядит более яркой, если она представлена на темном фоне. Дополнительным фактором является техническое несовершенство устройства отображения (монитора). Все это вносит субъективный фактор при сопоставлении изображений.

Поэтому представляет интерес разработка метода автоматической, т.е. свободной от субъективных факторов, обработки изображений, позволяющей подчеркнуть эти отличия. Наиболее простым методом такой обработки является вычитание изображений, т.е. построение разностного изображения, у которого яркость пиксела пропорциональна разности яркостей пикселей одинаковой локализации в исходных изображениях.

В практике МРТ исследования часто применяется вычитание изображений **от одного и того же режима** сканирования, чтобы выявить функциональные изменения, связанные с введением контрастного вещества [131, 180, 181], или предъявлением стимула (fMRI) [182]. Однако алгебраические операции с МРТ изображениями могут быть востребованы и для решения более широкого круга задач, воз-

никающих в ходе диагностических исследований. В этой главе рассмотрено применение алгебраических операций с МРТ-изображениями **от разных режимов** сканирования для выделения сигнала от жира с целью оценить содержание жировой ткани в теле человека, а также для эмуляции режимов сканирования, ориентированных на подавление сигналов от нормальных тканей.

Предварительно следует остановиться на обосновании применяемого подхода, который не ограничивается только вычитанием изображений, а предусматривает и другие алгебраические операции с ними для извлечения диагностической информации.

#### **4.1. Информационное содержание МР-изображений, получаемых в результате алгебраических операций**

Тканевой контраст изображения определяется параметрами ИП и физическими характеристиками исследуемых тканей. По этим параметрам можно аналитически рассчитать величину МР-сигнала от каждой точки сканируемого пространства (воксела) и поставить ей в соответствие величину яркости соответствующего пиксела на получаемом изображении. Тогда яркость пикселей на изображении, полученном от алгебраических операций с изображениями от реально выполненных режимов, можно сопоставить с результатами соответствующих операций с расчетными значениями МР-сигналов. Сопоставление алгебраически обработанных реальных изображений с расчетными позволяет выявить особенности в картине распределения МРТ контраста и дать им возможное диагностическое обоснование.

Проще всего провести рассмотрение проблемы на примере  $T_2$ ВИ и ИП, реализуемой по методике IR (FLAIR, STIR, DIR).

При  $TR > T_1 \gg TE$  сигнал, регистрируемый от отдельного воксела при реализации указанных ИП, пропорционален величине  $S_N = M_N(T_1, TR, T_{1W}, T_{1F}) \exp(-TE/T_2)$ , где индекс  $N$  характеризует конкретную ИП. Первый множитель характеризует состояние продольной намагниченности перед запуском считывающего импульса и зависит от того, вставлен ли инвертирующий импульс в ИП, а если да, то какое время инверсии  $TI$  при этом установлено. Второй множитель определяет эволюцию поперечной намагниченности при считывании сигнала, и для рассматриваемых ИП одинаков. Отметим, что второй множитель обеспечивает резкий спад МР-сигнала тканей с короткими  $T_1$ , поскольку  $T_1 < T_2$ . От ве-



личины  $S_N$ , точнее говоря, от ее модуля, зависит яркость соответствующего пиксела. В итоге, математическая операция с изображениями от режимов сканирования, проведенных при одинаковой геометрии, дает новое изображение, у которого яркости пикселов  $I_N$  пропорциональна результатам соответствующих вычислений с  $|M_N(T_1, TR, TI_W, TI_F)| = |M_M|$ .

Для выбранной пары режимов сканирования, которые можно обозначить как А и В, зона сканирования и схема регистрации сигнала должны быть одинаковыми. При таких режимах интенсивности сигналов  $I_A$  и  $I_B$  пропорциональны соответственно

$$I_A = k |M_A(T_1, TR, TI_W, TI_F)| \quad \text{и} \quad I_B = k |M_B(T_1, TR, TI_W, TI_F)|.$$

Здесь  $k$  — размерная константа, которая зависит от способа считывания сигнала и различных аппаратурных параметров. Предполагается также, что в режимах А и В эти параметры одинаковы. Тогда распределение контраста на изображениях, получаемых в результате алгебраических операций с изображениями  $I_A$  и  $I_B$ , можно соотнести с расчетными значениями  $M_A$  и  $M_B$ .

Покажем, что получается в результате алгебраических операций с изображениями на примере ИП, дающих  $T_2$ ВИ, и их модификаций, реализующих метод IR. Приведем для них значения  $M_M(T_1, TR, TI_W, TI_F)$ :

$$\begin{aligned} T_2 & 1 - \exp(-TR/T_1); \\ \text{FLAIR} & 1 - 2\exp(-TI_W/T_1) + \exp(-TR/T_1); \\ \text{STIR} & 1 - 2\exp(-TI_F/T_1) + \exp(-TR/T_1); \\ \text{DIR} & 1 - 2\exp(-TI_F/T_1) + 2\exp(-(TI_W + TI_F)/T_1) - \exp(-TR/T_1). \end{aligned}$$

Здесь и далее вместо  $T_2$ ВИ пишем для краткости просто  $T_2$ .

Для изображений, полученных посредством алгебраических операций с магнитудными изображениями от режимов, дающих  $T_2$ ВИ, FLAIR и STIR, яркость пикселов будет пропорциональна соответственно

$$\begin{aligned} T_2\text{-FLAIR} & \left| 1 - \exp(-TR/T_1) \right| - \left| 1 - 2\exp(-TI_W/T_1) + \exp(-TR/T_1) \right|; \\ T_2\text{-STIR} & \left| 1 - \exp(-TR/T_1) \right| - \left| 1 - 2\exp(-TI_F/T_1) + \exp(-TR/T_1) \right|; \end{aligned}$$

FLAIR × STIR

$$\left| \left( 1 - 2\exp(-T_{1W}/T_1) + \exp(-TR/T_1) \right) \left( 1 - 2\exp(-T_{1F}/T_1) + \exp(-TR/T_1) \right) \right|.$$

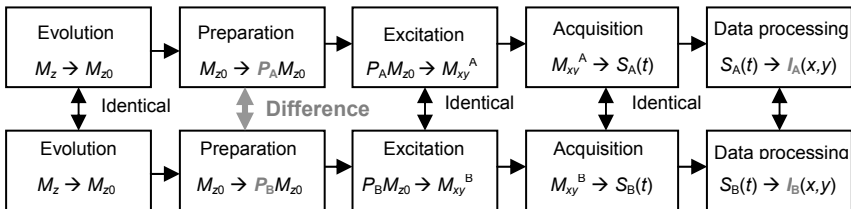


Рис. 4.1.1. Влияние на разницу в контрасте для двух ИП, отличающихся способом подготовки  $M_z$

На рис. 4.1.1 показано, как различия между ИП приводят к различиям в сигналах и изображениях А и В. В данном случае различие только в способе подготовки  $M_z$ . Из схемы следует, что имеется прямое соответствие между яркостью пиксела и способом подготовки  $M_z$ . Это соответствие можно описать с помощью вышеприведенных формул. При этом конкретным алгебраическим операциям с изображениями могут соответствовать свои, хотя и гипотетические, способы подготовки  $M_z$ . При этом нельзя исключить, что некоторому гипотетическому способу может близко соответствовать реализуемый. Покажем, что для этого есть основания.

На рис. 4.1.2 приведены графики зависимости  $|M_N|$  от  $T_1$  для режимов  $T_2$ , FLAIR, STIR, а также некоторых алгебраических производных от них (центральный и правый фрагменты) при параметрах сканирования:  $TR/TE/T_{1W}/T_{1F} = 5.6/0.1/1.3/0.08$  с.

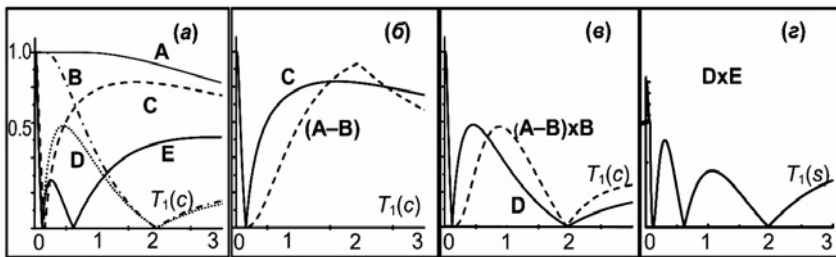
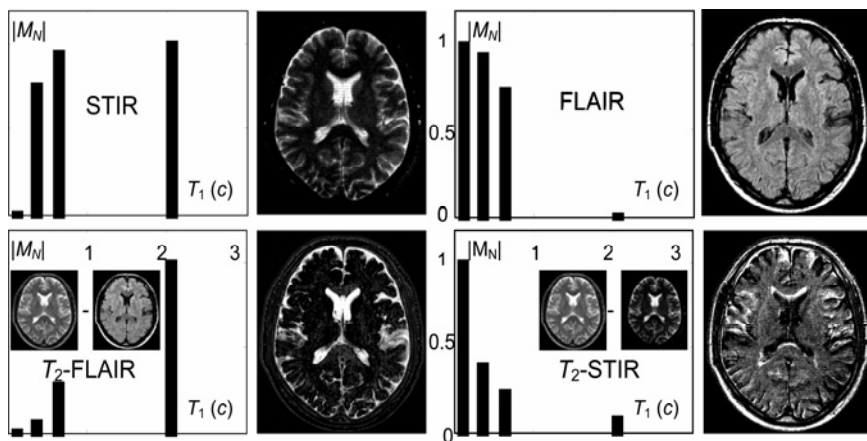


Рис. 4.1.2. Графики  $M_N(T_1)$  для  $T_2$  — А, FLAIR — В, STIR — С, DIR1 — D, DIR2 — Е, и их алгебраических производных (А-В), (А-В)×В, D×Е

Графические построения выявляют сходство функций  $|M_{\text{STIR}}|$  и  $|M_{T_2\text{ВИ}} - M_{\text{FLAIR}}|$ . Это дает основание полагать, что вычитание одинаково локализованных изображений  $T_2\text{ВИ}$  и FLAIR даст изображение с характеристиками, аналогичными режиму STIR. От вычитания ( $T_2\text{—STIR}$ ) и умножения ( $\text{FLAIR} \times \text{STIR}$ ) можно получить изображения, аналогичные FLAIR и DIR соответственно. Эмуляцию режима DIR можно получить и с помощью другого варианта математических вычислений:  $(T_2\text{—FLAIR}) \times \text{FLAIR}$ .

Представляет интерес эмуляция режимов, в которых возможно одновременное подавление сигналов до 4-х тканевых компонент —  $I_{\text{DIR1}} \times I_{\text{DIR2}}$  (рис. 4.1.2.г).

Визуальное топологическое сходство графиков и соответствующих изображений для эмулированных режимов и их прототипов подкрепляется таким объективным показателем, как сохранение субординации значений тканевого контраста для основных внутричерепных структур — жировой ткани, белого и серого веществ мозга, СМЖ — рис. 4.1.3.



**Рис. 4.1.3.** Зависимость МР сигнала от  $T_1$  для жировой ткани, белого и серого вещества мозга и спинномозговой жидкости (столбики слева направо) для режимов STIR, FLAIR (верхний ряд) и их эмуляций —  $T_2\text{—FLAIR}$ ,  $T_2\text{—STIR}$  (нижний ряд) при параметрах сканирования:  $TR/TE/T_{1W}/T_{1F} = 5600/100/1300/80$  мс



**Рис. 4.1.4.** Интерфейс для просмотра одинаково локализованных МРТ изображений —  $T_2$ , FLAIR (верхний ряд) и их алгебраических производных (нижний ряд)

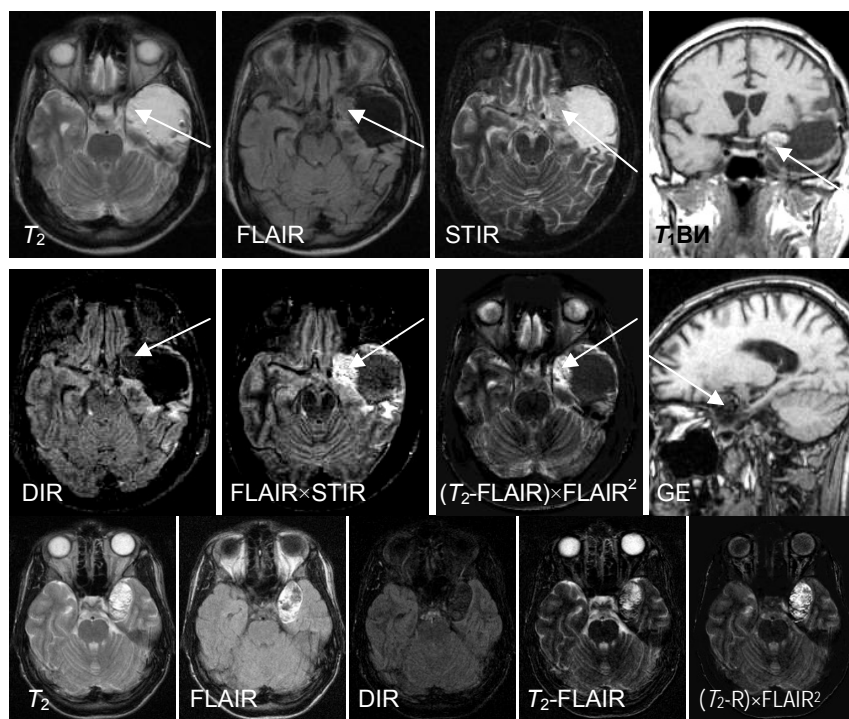
Практика показала, что диагностический анализ МРТ-данных при исследовании головного особенно удобно производить, если на мониторе одновременно представлены в одинаковых ракурсах четыре изображения —  $T_2$ , FLAIR и их алгебраические производные  $T_2$ -FLAIR и  $(T_2$ -FLAIR) $\times$ FLAIR<sup>2</sup>. Для реализации такой возможности была разработана программа, работающая в среде MS Windows, обеспечивающая соответствующий интерфейс (рис. 4.1.4) [183].

#### **4.2. Применение алгебраических операций с МР-изображениями для селективного выделения зоны поражения**

Алгебраические операции с МР-изображениями дают дополнительные возможности визуализации зоны поражения, которые нельзя получить только за счет варьирования параметров ИП. Важно, что при этом возможно селективное выделение зоны по-

ражения за счет упрощения картины тканевого контраста, если алгебраические операции применяются к МР-изображениям, полученным в режимах с подавлением сигналов нормальной ткани. Представленный метод можно применять в диагностических исследованиях, где необходимо провести селекцию тканей по временам продольной релаксации.

Метод дает интересные результаты при исследовании дермоидной кисты. На рис. 4.2.1. приведены изображения от реально проведенных ИП и их алгебраических производных. На двух верхних фрагментах представлено состояние после операции по удалению дермоидной кисты. Рецидивная дермоидная киста с вкраплениями жидкости (указана стрелкой) плохо выделяется на аксиальных срезах. Дополнительной проблемой является наличие рядом с нею большой ликворной кисты.



**Рис. 4.2.1.** Алгебраические операции с изображениями при исследовании дермоидных кист

Нерегулярный характер вкрапления приводит к тому, что в пределах толщины сканируемого среза содержатся и жир и вода. Из-за этого в режимах FLAIR и STIR сигнал от дермоидной кисты не подавлен. На разности изображений  $T_2$  и FLAIR, эмулирующей STIR, сигнал от дермоидной кисты также отличен от нуля во всей зоне поражения. Полное подавление сигналов от зоны поражения происходит лишь в режиме DIR, поскольку при одновременном подавлении сигналов от воды и жира не имеет значения их распределение по толщине сканируемого среза.

Поскольку при сканировании с подавлением сигнала только одного нормального тканевого компонента не происходит полного подавления всех сигналов даже от локальных участков зоны поражения, то перемножение изображений от FLAIR и STIR, не дают картину, аналогичную той, что получается в режиме DIR.

Гетерогенная комбинация жира и воды в зоне поражения дает сильный сигнал на изображениях FLAIR $\times$ STIR, а также FLAIR $\times$ ( $T_2$ -FLAIR). В первом случае отчетливо представлена не только дермоидная киста, но и малозаметная на обычных режимах зона глиозной трансформации по периферии ликворной кисты.

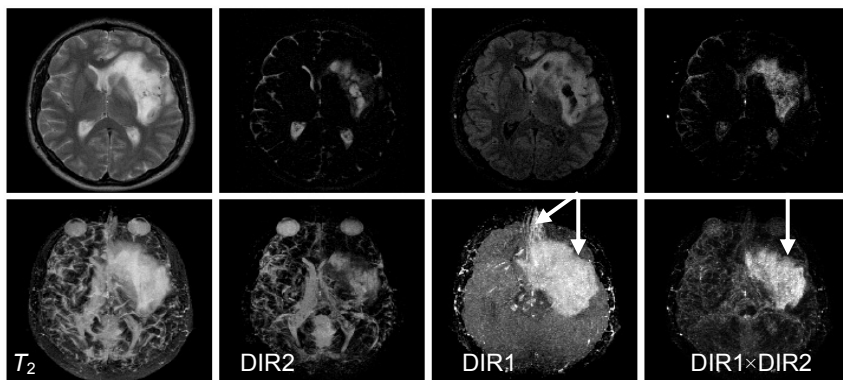
На нижнем фрагменте приведен случай, когда хирургического вмешательства не производилось. Поскольку режим STIR не был задействован, то представлена его эмуляция  $T_2$ -FLAIR.

В обоих случаях на изображениях, полученных от алгебраических операций, зона поражения, содержащая одновременно и воду и жир, представлена гиперинтенсивным сигналом. То есть произведено селективное выделение зоны, содержащей одновременно обе компоненты — обратная по сравнению с DIR операция.

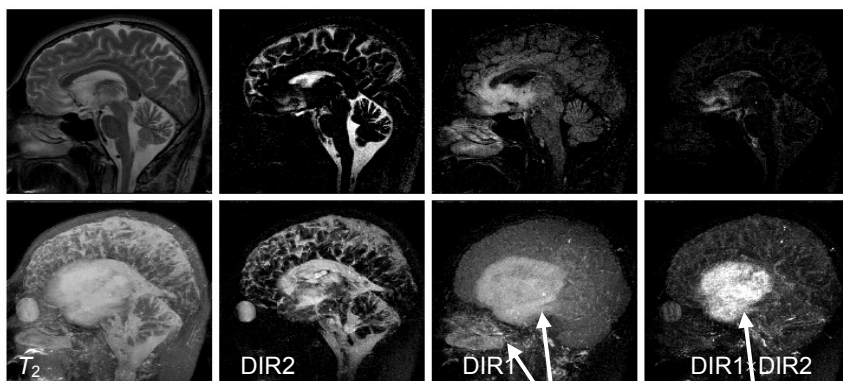
#### **4.3. Эмуляция режимов сканирования с подавлением сигналов от трех тканевых компонентов**

При исследовании внутрочерепных структур желательно получить максимально упрощенное по тканевому контрасту МРТ-изображение, на котором подавлены сигналы не только от жира и СМЖ, но также ткани в придаточных пазухах. Потребность в такой методике возникает, например, при решении задачи о построении 3D-реконструкции опухоли, распространяющейся в область носа и его придаточных пазух. В этом случае подавление только сигналов воды и жира уже недостаточно.

Для многокомпонентного подавления сигналов от нормальной ткани можно использовать результаты двух сканирований с одновременным подавлением двух сигналов [184, 185]. Сначала проводится МРТ-сканирование с одновременным подавлением сигналов воды и жира, затем сканируется та же зона интереса с одновременным подавлением сигналов жира и тканей слизистой. Пример такого подхода представлен на рис. 4.3.1, 4.3.2. Подавление сигналов проводилось методом DIR с разными параметрами  $T_1$ . В режиме подавления жира и СМЖ (DIR1) использовались параметры  $T1_F/T1_W = 0.08/1.3$  с.

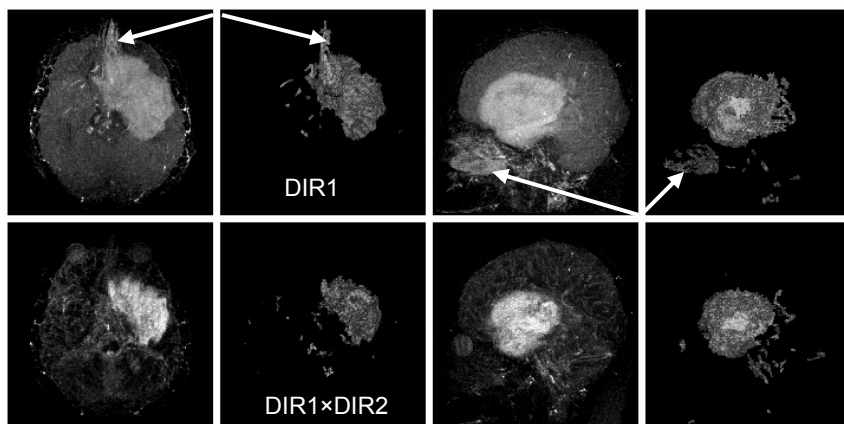


**Рис. 4.3.1.** Вверху: изображения от проведенных ИП и результат их перемножения, внизу: MIP-реконструкции для этих изображений. Аксиальная проекция



**Рис. 4.3.2.** Вверху: изображения от проведенных ИП и результат их перемножения, внизу: MIP-реконструкции для этих изображений. Сагиттальная проекция

Для подавления сигналов жира и слизистой  $T_{IF}/T_{IW}$  составили 0.08/0.55 с (DIR2). Наиболее наглядно результат тройного подавления заметен на MIP-реконструкции. Заметно упрощается построение и повышается качество объемной реконструкции — MIP и 3D-рендеринг (рис. 4.3.3).

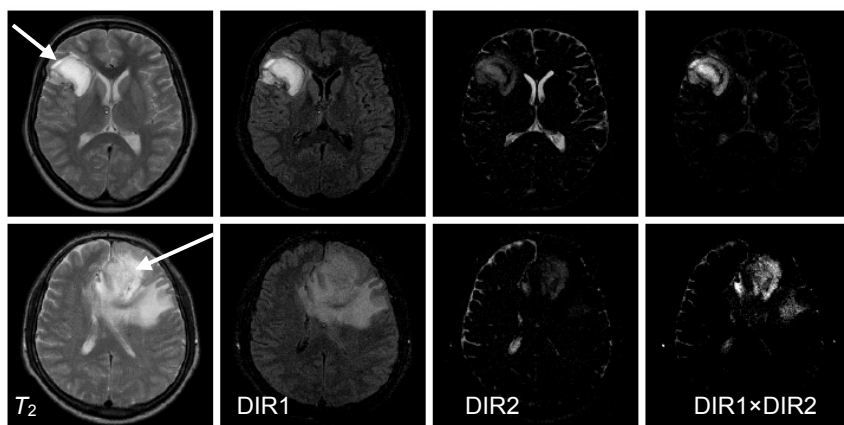


**Рис. 4.3.3.** MIP-реконструкции и 3D-рендеринг для режимов с двухтканевым (сверху) и трехтканевым (снизу) подавлением

На полученных изображениях с трехкомпонентным подавлением опухолевый узел как бы уменьшен в размерах из-за подавления содержащейся на его периферии ткани, имеющей то же время релаксации  $T_1$ , что и слизистая.

При исследовании некоторых патологических образований трехкомпонентным методом подавление тканей на периферии зоны поражения оказывается неполным. Благодаря этому свойству можно выявить дополнительные структурные детали этих образований, что сложно достичь при использовании обычных методов. На рис. 4.3.4 приведены примеры диагностических исследований, в которых использованы те же режимы, и с теми же параметрами сканирования, что и в вышеописанном случае. При использовании инвертирующей ИП с  $T_1 = 0.55$  с подавляются сигналы не только от слизистой, но и от других тканей с соответствующим временем  $T_1$ . Оказалось, что к таковым можно отнести участки глиозной трансформации. Изображения от  $DIR1 \times DIR2$  позволяют выявить подобные зоны или указать на их возможную локализацию.





**Рис. 4.3.4.** Уточнение структуры зоны патологии с помощью трехкомпонентного подавления. Верхний ряд — очаг кровоизлияния, нижний ряд — глиальная опухоль

Таким образом, методика трехкомпонентного подавления позволяет не только получить максимально упрощенные по тканевому контрасту изображения, на которых некоторые патологические изменения визуализируются наиболее отчетливо, но и уточнить тканевую структуру данных изменений. Методика полезна при исследованиях опухолей, кист, очагов кровоизлияний.

#### **4.4. Эмульсия импульсной последовательности для селективного выделения сигнала жира**

В большинстве диагностических МРТ-исследований сигнал жировой ткани дает нежелательный фон, препятствующий визуализации патологически измененной зоны. Однако бывают ситуации, когда требуется выделить на изображении только жировую ткань. Например, при оценке общего объема жировой ткани в теле человека. В этом случае возможно селективное выделение жировой ткани на основе вычитания изображений, полученных от режимов без подавления и с подавлением сигналов жировой ткани [186–188].

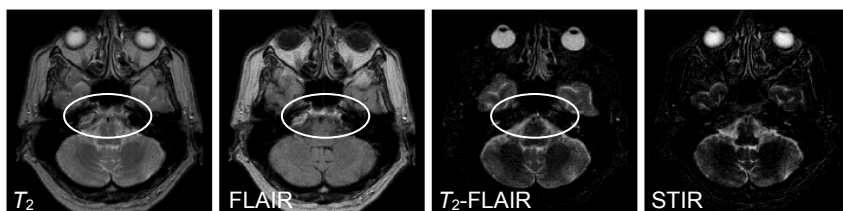
В качестве опорного режима сканирования удобно использовать  $T_2$ -FSE. Этот режим почти в обязательном порядке используется в диагностических МРТ исследованиях самых различных органов. Добавление инвертирующего импульса и заданной паузы в

сканирующую ИП позволяет реализовать эффект IR, обеспечивающий подавление сигналов тканей с определенным  $T_1$ . Такой вариант подавления сигналов жира предпочтителен для большой зоны сканирования, поскольку слабо зависит от неоднородности магнитного поля.

#### 4.5. Эмуляция селективного подавления сигналов от нормальной ткани при решении диагностических задач

При проведении диагностического исследования часто возникает ситуация, когда полученной информации оказывается недостаточно из-за того, что какой-либо режим сканирования не удастся провести из-за сложностей в его технической реализации или состояния пациента. В этом случае желательно получить недостающую информацию путем обработки данных от уже проведенных режимов сканирования. Для этого можно провести алгебраические операции с МРТ-изображениями. Ниже приведены примеры такого подхода.

*Пример 1.* На рис. 4.5.1 представлены  $T_2$  и FLAIR. Наличие в верхушке правой пирамиды высокого сигнала может быть связано с асимметрией строения пирамидных отростков — достаточно часто встречающийся вариант нормы, требующий исключения воспалительного или опухолевого процесса.



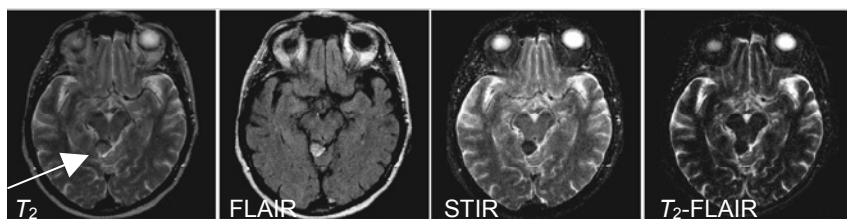
**Рис. 4.5.1.** Эмуляция режима STIR при анализе пирамидных отростков височных костей. Овалом обозначена зона интереса

Для доказательства факта асимметрии височных костей из-за наличия жирового костного мозга в правом из них можно выполнить исследование с подавлением сигнала от жира (четвертый фрагмент) или провести вычитание изображений:  $T_2$ ВИ-FLAIR

(третий фрагмент). На третьем и четвертом фрагментах отчетливо прослеживается сходство получаемых результатов.

Это дает веские основания считать, что асимметрия в распределении повышенного сигнала на МР-изображении не связана с патологией.

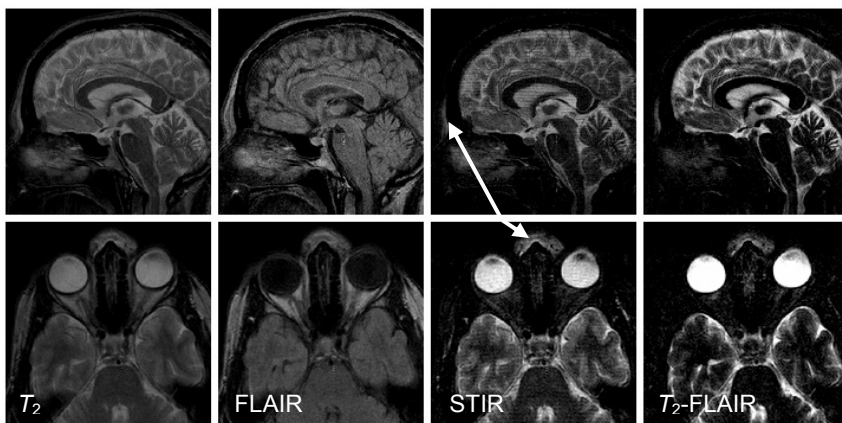
**Пример 2.** На  $T_2$  и FLAIR (рис. 4.5.2) выявляется неправильной овоидной формы дополнительное образование в правой половине четверохолмной цистерны (указано стрелкой). Использование режима STIR (третий фрагмент) наглядно демонстрирует резкое снижение интенсивности МР-сигнала от выявленной опухоли, что является типичным признаком липомы. Аналогичный результат получен и путем математической операции с данными  $T_2$  и FLAIR. Поэтому при отслеживании динамики липомы достаточно обойтись данными только этих режимов.



**Рис. 4.5.2.** Интракраниальная липома для режимов  $T_2$ , FLAIR, STIR и ( $T_2$ -FLAIR)

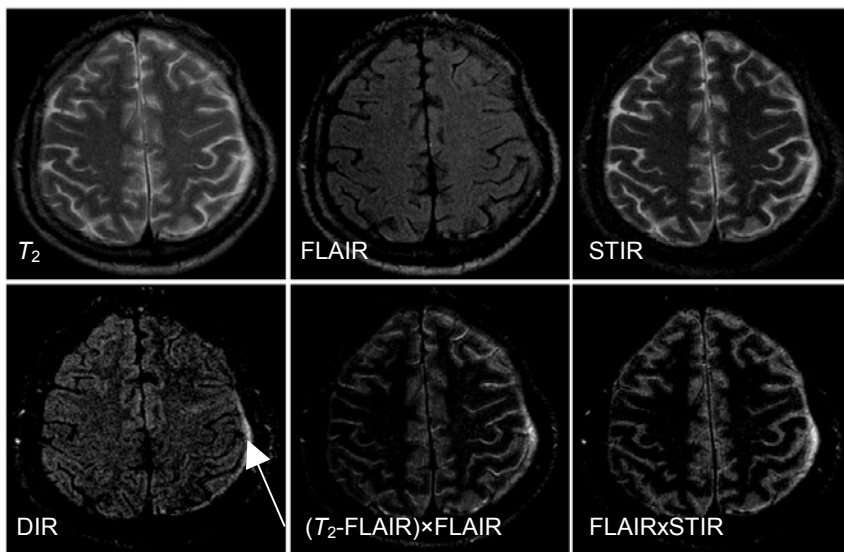
**Пример 3.** Исследование проводилось с целью выявления возможных изменений, произошедших в результате травмы, связанной с ушибом лобной области. В самом веществе головного мозга на режимах  $T_2$  и FLAIR изменений выявлено не было. Однако при подавлении сигнала жира в режиме STIR на периферии головы — в подкожном слое, определяется зона повышенного сигнала, что характерно для подкожной гематомы — рис. 4.5.3.

В режимах  $T_2$  и FLAIR эта зона выявляется очень ненадежно из-за малой разницы в ее контрасте относительно жировой ткани. Однако на разностном изображении, эмулирующем режим STIR, зона поражения выявляется достаточно отчетливо. Особенно удобно оценивать размеры этой зоны на сагиттальных срезах.



**Рис. 4.5.3.** Выявление подкожной гематомы с помощью вычитания изображений  $T_2$  и FLAIR

*Пример 4.* На рис. 4.5.4 представлены изображения головного мозга в позднем постоперационном периоде после удаления левосторонней субдуральной гематомы. На  $T_2$  и FLAIR сложно выявить изменения в оболочке мозга, которые проявляют себя небольшим повышением МР-сигнала.



**Рис. 4.5.4.** Эмуляция режима DIR при исследовании оболочек мозга

На  $T_2$  этому мешает яркий сигнал от СМЖ в бороздах, а на FLAIR — яркий сигнал от подкожной жировой клетчатки. В режиме DIR происходит одновременное подавление сигналов воды и жира, поэтому слабые изменения контраста в оболочке мозга хорошо выявляются. Не менее информативным оказывается и эмуляция этого режима посредством математической обработки данных  $T_2$  и FLAIR, а именно,  $FLAIR^2 \times (T_2 - FLAIR)$ . И если бы режим DIR не удалось реализовать, то эти изображения, или эмуляция этого режима путем перемножения FLAIR и STIR были бы востребованы.

#### 4.6. Специфика исследования образований с короткими $T_1$

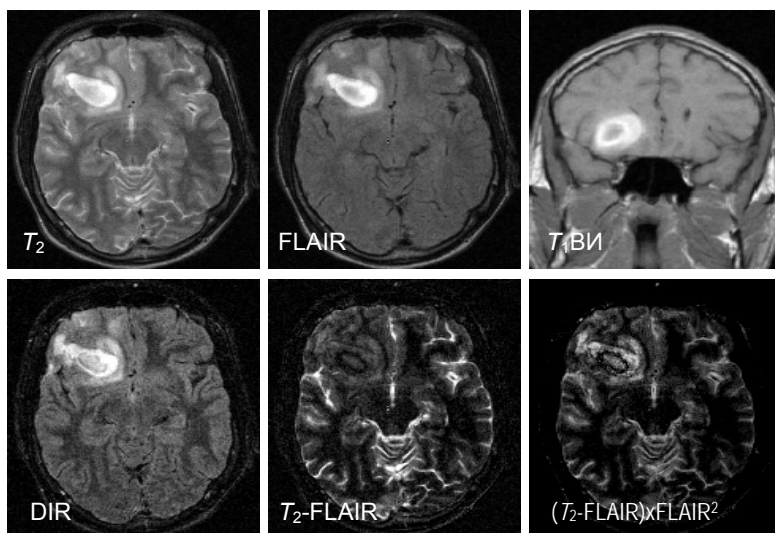
Можно заметить (см. рис. 4.2.1), что контраст ткани с коротким  $T_1$  одинаков как на  $T_2$ ВИ, так и FLAIR. Поэтому нельзя исключить, что на «разностном» изображении окажутся участки выпадения МР-сигнала, не связанные со скоплениями именно жировой ткани, а обусловленные присутствием другой ткани с коротким  $T_1$ . Подобный результат можно получить при наличии скоплений сильных парамагнетиков, например, метгемоглобина. Очень короткое время релаксации, обусловленное парамагнитными свойствами метгемоглобина в подострой гематоме, способствует сокращению времени  $T_1$ , не приводя к значительному снижению  $T_2$ . Эти факторы обуславливают сильный сигнал на  $T_1$ - и  $T_2$ ВИ — (рис. 4.6.1).

Эмуляция режима STIR путем вычитания изображений  $T_2$  и FLAIR приводит к выпадению сигнала в зоне скопления метгемоглобина. Можно отметить, что резко гипоинтенсивное кольцо в структуре гематомы представлено на изображении, эмулирующем DIR, более отчетливо, чем на изображении прототипа.

В то же время изображение от реально проведенного режима DIR существенно отличается от его эмуляции, полученной посредством операции  $(T_2 - FLAIR) \times FLAIR^2$ . Это связано с тем, что в режиме DIR производится селективное по  $T_1$  подавление сигнала жировой ткани, а при эмуляции этого режима алгебраическими производными изображений  $T_2$  и FLAIR — полосовое: чем короче  $T_1$  для ткани, представленной на участке изображения, тем темнее выглядит этот участок.

Можно заметить, что распределение контраста изображений, полученных в обычных режимах сканирования (верхний ряд рис. 4.6.1), во многом схоже с тем, что было продемонстрировано для

дермоидной кисты — рис. 4.2.1. Однако распределение контраста в режиме DIR и эмулирующих его изображениях, полученных путем алгебраических операций, отличается радикально.



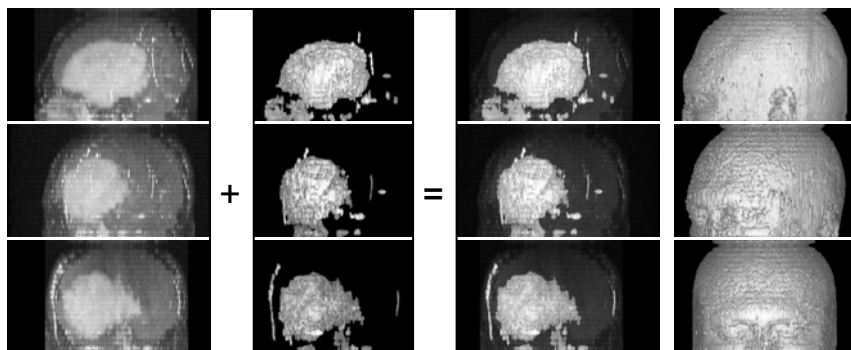
**Рис. 4.6.1.** Травматическая внутримозговая гематома в поздней подострой стадии

Приведенные примеры показывают, что алгебраические операции с МР-изображениями могут быть полезны для уточнения релаксационных характеристик зон поражения. Однако интерпретация результатов не всегда однозначна, в частности, для тканей с короткими  $T_1$ . Но и в этом случае они могут быть полезны при отслеживании динамики процесса, особенно если можно воспользоваться клиническими данными.

#### **4.7. Применение алгебраических операций с МР-изображениями для объемной визуализации зоны поражения и волюметрии**

Объемная МРТ-визуализация обычно реализуется с помощью МР-реконструкций или 3D-рендеринга. Применение этих методов по отдельности не всегда эффективно. 3D-рендеринг дает реально объемное изображение, подчеркивает рельеф поверхности объекта

с имитацией присутствия источника света, но сам объект не всегда можно соотнести с остальными структурами. МРР-реконструкция отображает зону поражения на фоне других анатомических структур, причем с имитацией теневых переходов, но все же не является истинно объемной — рис. 4.7.1.



**Рис. 4.7.1.** Визуализация зоны поражения для МРР-реконструкции, 3D-рендеринга и их комбинации в сопоставлении с 3D-рендерингом по внешним анатомическим структурам. Объект представлен под углами обзора 0, 40°, 90° (сверху вниз)

Покадровое суммирование изображений, полученных путем МРР-реконструкции и 3D-рендеринга, позволяет найти более информативное отображение зоны поражения, поскольку объемный образ представлен на фоне внешних анатомических структур.

При необходимости быстрой, оперативной оценки объемных изменений зоны поражения удобно использовать МРР-реконструкции. Причем для большей наглядности можно применить графические приемы, связанные с закрашиванием наиболее ярко выделяющихся на МРР-реконструкции зон в разные цвета с последующим перемножением изображений.

На рис. 4.7.2 (см. цв. вклейку) показан один из вариантов реализации такого подхода. В верхнем и нижнем ряду представлены данные для зоны поражения соответственно на начальном и конечном этапах наблюдения. Обработка данных включает в себя (слева направо) — получение МРТ-изображений отдельных срезов, МРР-реконструкцию, сегментацию зоны поражения с закрашиванием ее в определенный цвет. Логическое перемножение цветных образов (эта операция обычно предусмотрена в совре-

менных графических редакторах) дает изображение, на котором видна первоначальная область поражения, по периферии которой другим цветом прорисовывается зона ее прироста. При переходе от цветовой гаммы к градациям серого цвета исходная зона поражения будет представлена в белом цвете, зона прироста — серым оттенком, а остальные структуры окажутся черно-белыми.

#### 4.8. Применение алгебраических операций с МР-изображениями для коррекции яркостной гистограммы

Полное («жесткое») подавление сигналов от нормальной ткани иногда дает слишком упрощенную картину тканевого контраста, на которой плохо просматриваются анатомические структуры, из-за чего сложно провести оценку локализации зоны патологии относительно нормальных тканей. Применение алгебраических операций с изображениями позволяет получить картину со «смягченным» контрастом и облегчить решение задачи.

Пример такой ситуации дан на рис. 4.8.1, где представлены результаты сканирования плечевого сустава. На  $T_2$ ВИ все структуры хорошо определяются, но нельзя провести дифференциацию жидкости и жировой ткани. В режиме STIR подавляются сигналы жира и выявляются участки скопления жидкости (суставной и др.), однако остальные структуры просматриваются плохо. В результате перемножения изображений получается картина, на которой хорошо просматриваются как плечевой сустав, так и структуры вокруг него. Хорошо дифференцируются жидкость и жир. Эти компоненты представлены на изображении соответственно гипер- и изо-интенсивным сигналами.

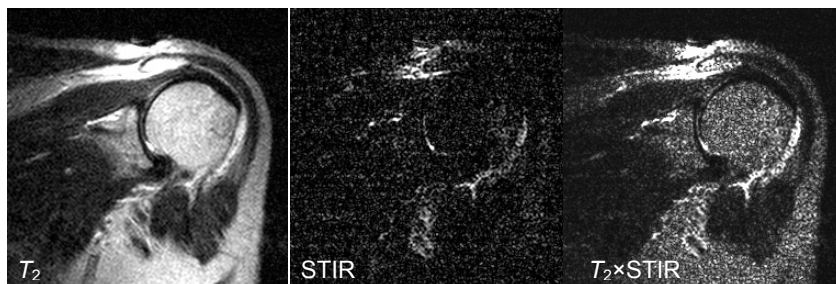


Рис. 4.8.1. Визуализация плечевого сустава при перемножении изображений



## **Заключение**

Если при сканировании одной и той же зоны интереса используются разные ИП, то применяя алгебраические операции с МР-изображениями, можно извлечь дополнительную диагностическую информацию, позволяющую уточнить характеристики и состояние исследуемых структур.

В результате алгебраических операций получают изображения с особым типом тканевого контраста. При этом возможно не только эмулировать изображения от известных ИП, но получать изображения с особыми формами тканевой селекции или фильтрации. Это полезно для уточнения релаксационных характеристик зон поражения. Важно то, что для этого не требуется проведения дополнительных режимов сканирования. Это особенно актуально тогда, когда выполнение дополнительных режимов невозможно по какой-либо причине.

Эмулировать можно не только типовые ИП, включая такие, в которых подавляется сигнал от одного из тканевых компонентов, но и ИП, не имеющие реализуемых аналогов. Например, ИП с подавлением сигналов от трех и более тканей, а также селективным выделением одного или нескольких компонентов.

Интерес представляет применение алгебраических операций с изображениями, полученными при действии ИП, построенных по различным схемам возбуждения спинов, например, спинового и градиентного эха.

Представленный метод способствует получению дополнительной информации о тканевом составе исследуемого объекта, сокращению времени на МРТ-исследование, устранению субъективного фактора при сопоставлении МРТ-изображений. Метод прост в реализации, имеет значительный потенциал развития, может быть востребован для автоматизации поиска патологически измененных структур.

## **ЭФФЕКТЫ ПЕРЕНОСА НАМАГНИЧЕННОСТИ В МРТ**

В данном разделе описано применение метода МРТ для изучения ядерной магнитной кросс-релаксации в биологических объектах — импульсная кросс-релаксационная спектроскопия. Метод основан на анализе зависимостей эффекта переноса намагниченности от частоты отстройки и мощности РЧ поля при импульсном насыщении с использованием ИП градиентного эха. Обосновывается возможность перехода к упрощенному теоретическому описанию динамики намагниченности в присутствии кросс-релаксации между свободными и связанными протонами в условиях импульсного стационарного состояния. Показано, что при таком подходе для анализа кросс-релаксации возможно использование трехпараметрической модели, доступной аналитическому расчету. На основе построенной модели предлагается экспериментальная методика измерения кросс-релаксационных параметров в рамках исследования МРТ, включая построение карт их пространственного распределения. Показана возможность применения предложенного метода в клинических исследованиях человека.

### **5.1. Введение**

В последние годы изучение процессов магнитно-ядерной кросс-релаксации в биологических материалах привлекает значительный теоретический и прикладной интерес. Поскольку биологические объекты характеризуются значительной гетерогенностью релаксационных характеристик, традиционные подходы к описанию магнитной релаксации, не учитывающие эффектов спинового обмена между различными фазами, как правило, не дают адекватного описания спиновой динамики. Для измерения скоростей кросс-релаксации между ядрами, принадлежащими к фракциям с различными релаксационными свойствами, и релаксационных параметров индивидуальных фракций был предложен ряд экспери-

ментальных методов спектроскопии ЯМР [189–193]. Важной особенностью данной области исследований является необходимость использования априорной теоретической модели анализа экспериментальных данных. Эта модель должна учитывать: количество фракций, направление путей переноса зеемановской энергии между ними, а также некоторые особенности отклика сигналов отдельных фракций на применяемое в конкретной экспериментальной методике РЧ воздействие. До настоящего времени не было предложено моделей, учитывающих более трех фракций [192,194]. При этом наиболее простая модель двух фракций [189–191], как правило, оказывается адекватной в пределах точности большинства экспериментальных методик протонного ЯМР. В качестве отдельных фракций в данной модели рассматривают: а) протоны биологических макромолекул и связанной с ними воды с характеристическими временами корреляции порядка  $10^{-8}$  с (далее — связанные протоны), б) протоны свободной воды с временем корреляции около  $10^{-11}$  с (далее — свободные протоны). Сигнал ЯМР, наблюдаемый в биологических системах, фактически, отражает состояние намагниченности фракции свободных протонов, в то время как прямое наблюдение сигнала связанных протонов невозможно из-за чрезвычайно большой ширины спектральной линии (более  $10^4$  Гц). Различные экспериментальные методы изучения кросс-релаксации [189–193] являются вариантами непрямого детектирования состояния и динамики намагниченности связанных протонов по намагниченности свободных протонов при селективном или частично селективном возмущении населенностей одной из фракций.

Существующие в настоящее время экспериментальные методики можно разделить на две группы: импульсная кросс-релаксометрия [189, 190] и стационарная кросс-релаксационная спектроскопия (или Z-спектроскопия) [191–194]. В методах импульсной кросс-релаксометрии осуществляется быстрое возбуждение намагниченности свободных («селективная инверсия воды» [189]) или связанных (биномиальный метод [190]) протонов с последующим анализом динамических кривых продольной релаксации в рамках двухэкспоненциальной модели. Соответствующие эффективные константы скорости одноэкспоненциальных компонент являются собственными значениями релаксационной матрицы (см. ниже). Недостатком методов такого типа является невоз-

возможность реализации селективной инверсии или насыщения одной из компонент. Наиболее информативным и экспериментально апробированным методом в данной области является  $Z$ -спектроскопия [191–194]. В  $Z$ -спектроскопии осуществляется регистрация зависимостей стационарного значения продольной компоненты намагниченности, устанавливающегося при длительном РЧ насыщении, от частоты отстройки РЧ поля ( $Z$ -спектров) для широкого диапазона частот отстройки (обычно от 0 до 20–100 кГц). Релаксационные параметры системы определяются с помощью анализа формы линии серии  $Z$ -спектров, полученных при нескольких мощностях РЧ поля, в рамках математических моделей, основанных на стационарном решении уравнений Блоха-МакКоннела (см. ниже). Исследования ряда биологических объектов *in vitro* (растворы и гели биополимеров, препараты органов и тканей животных) с применением  $Z$ -спектроскопии свидетельствуют о том, что данный метод позволяет достаточно надежно определять основные параметры, характеризующие динамику намагниченности в гетерогенных системах: соотношение фракций свободных и связанных протонов, эффективную константу скорости кросс-релаксации, времена продольной и поперечной релаксации отдельных фракций. Известно применение стационарной  $Z$ -спектроскопии в магнитно-резонансной микротомографии лабораторных животных (крысы) *in vivo* [195].

Прикладной аспект изучения кросс-релаксации в биологических объектах в основном связан с разработкой и оптимизацией методик МРТ на основе переноса намагниченности. Перенос намагниченности был впервые предложен к применению в МРТ [196] в качестве способа получения специфического контраста изображений, принципиально отличающегося от традиционно используемых, основанных на различиях времен релаксации и плотности протонов в биологических тканях. Экспериментальное наблюдение эффекта переноса намагниченности основано на РЧ облучении объекта (импульсном или непрерывном) при достаточно большой отстройке от резонанса, что позволяет получить частичное насыщение намагниченности связанных протонов при минимальном воздействии на намагниченность свободных протонов [196, 197]. Перенос насыщения вследствие кросс-релаксации приводит к снижению экспериментально измеряемой интенсивности сигнала свободных протонов. В настоящее время применение переноса намагниченности в МРТ в основном ограничивается зада-

чами улучшения контраста изображений в некоторых специальных методиках (временнóлетная ангиография [198], МРТ с контрастным усилением [199], повышение контраста между жидкостью и хрящевой тканью в ИП градиентного эха при исследовании суставов и позвоночника [200]). Перспективным направлением исследований является получение количественных характеристик нормальных и патологических тканей *in vivo* на основе переноса намагниченности, поскольку предполагается, что эффективность переноса намагниченности должна быть весьма чувствительна к патологическим изменениям биополимеров и клеточных мембран.

В настоящее время количественная оценка эффекта переноса намагниченности проводится при помощи отношения переноса намагниченности ( $MTR$ )

$$MTR = (S_0 - S_{mt})/S_0 \quad (1)$$

где  $S_0$  и  $S_{mt}$  — интенсивности МР-сигнала соответственно в отсутствии и присутствии внерезонансного насыщения. Как показал ряд клинических исследований [201–204], значения  $MTR$  являются перспективным источником диагностической информации при патологиях головного мозга, в частности при опухолях [201, 202] и демиелинизирующих заболеваниях [203, 204]. Существенное затруднение в количественной МРТ с переносом намагниченности обусловлено тем, что величины  $MTR$  в значительной степени подвержены влиянию аппаратных факторов (параметры ИП, мощность и длительность РЧ насыщения) [205]. Несмотря на попытки стандартизации методики [205], сопоставление результатов различных групп является весьма проблематичным из-за технологических отличий ИП с переносом намагниченности, поставляемых разными фирмами-производителями в комплектах программного обеспечения МР-томографов.

При планировании экспериментов по МРТ с использованием эффекта переноса намагниченности, в которых предполагается получить количественные оценки биофизических процессов, измерение величины  $MTR$  недостаточно. Это связано не только с аппаратными проблемами, но и тем, что эта величина сложным образом зависит от структурных параметров — соотношения фракций, скорости кросс-релаксации и т.п. Возможным решением проблемы является определение наиболее важных ткань-специфичных параметров и разработка способов их измерения методами МРТ, с ис-

пользованием приемов, апробированных в  $Z$ -спектроскопии. Однако, прямой перенос методик, развитых в  $Z$ -спектроскопии, в область МРТ человека связан с серьезными экспериментальными и теоретическими трудностями. Принципиальное различие между техникой эксперимента в  $Z$ -спектроскопии и МРТ с переносом намагниченности заключается в том, что в МРТ практически невозможно достижение стационарного состояния намагниченности, которое является необходимым условием в  $Z$ -спектроскопии. Для достижения стационарного состояния в  $Z$ -спектроскопии применяется РЧ облучение в течение 3–5 с для каждого цикла ИП. Такие временные параметры неприемлемы для МРТ живых объектов, поскольку приводят к слишком большой длительности эксперимента. Кроме того, длительное непрерывное РЧ воздействие недопустимо в МРТ человека, имеющей жесткие ограничения по поглощаемой объектом мощности РЧ поля. Поэтому в современной МРТ с переносом намагниченности используется импульсное вне-резонансное насыщение [206]. Обычно применяют насыщающие РЧ импульсы длительностью не более 10–50 мс при  $TR = 40–1500$  мс. Описание экспериментально получаемых аналогов  $Z$ -спектров требует особого математического аппарата, поскольку здесь нельзя использовать результаты анализа, проведенного для стационарного РЧ насыщения.

Особенностью томографического сканирования является возможность быстрого повторения ИП ( $TR \ll T_1, T_2$ ), что способствует реализации так называемого импульсного стационарного состояния — Steady State, характеризующегося нулевым суммарным приращением вектора намагниченности в течение полного цикла ИП — см. Гл.1. Такая ситуация имеет место в быстрых ИП градиентного эха, часто применяемых в комбинации с импульсной техникой переноса намагниченности. Дальнейшее развитие количественных подходов в МРТ с переносом намагниченности связано с разработкой математических моделей переноса намагниченности в условиях импульсного стационарного состояния. В работе [207] был проведен теоретический анализ для идеализированного случая периодически повторяющихся коротких вне-резонансных насыщающих импульсов, но при этом не было учтено воздействие считывающего импульса, имеющее место в реальных ИП.

В работе [199] представлена теория кросс-релаксационной динамики намагниченности в условиях импульсного стационарного

состояния для ИП градиентного эха. На основании данной теории был предложен новый экспериментальный метод импульсной кросс-релаксационной спектроскопии и показана возможность его применения в клинической МРТ человека [208].

## 5.2. Теория

Динамика намагниченности в системах кросс-релаксационно связанных спинов описывается уравнениями Блоха в модификации МакКоннела [209], учитывающими обмен между  $Z$ -компонентами намагниченности. Для случая двух фракций свободных и связанных протонов система уравнений Блоха–МакКоннела имеет вид

$$dM_X^F/dt = -R_2^F M_X^F + 2\pi\Delta M_Y^F \quad (2)$$

$$dM_Y^F/dt = -2\pi\Delta M_X^F - R_2^F M_Y^F + \omega_1 M_Z^F \quad (3)$$

$$dM_Z^F/dt = -\omega_1 M_Y^F - (R_1^F + k)M_Z^F + k/f M_Z^B + R_1^F M_0 \quad (4)$$

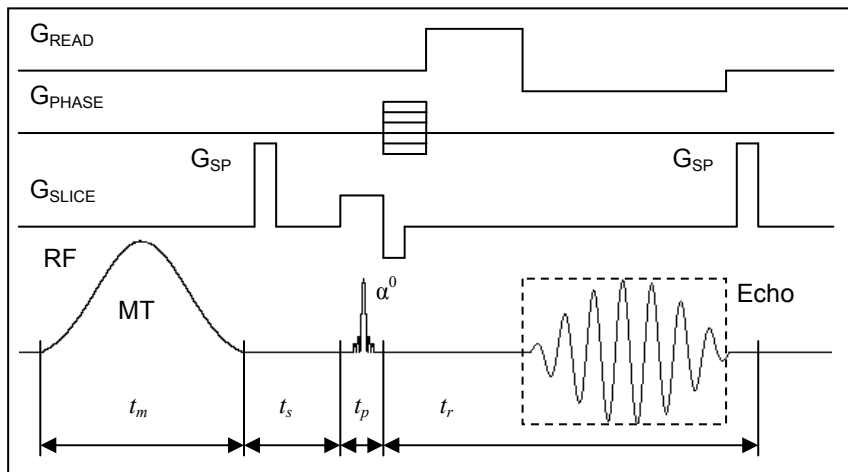
$$dM_X^B/dt = -R_2^B M_X^B + 2\pi\Delta M_Y^B \quad (5)$$

$$dM_Y^B/dt = -2\pi\Delta M_X^B - R_2^B M_Y^B + \omega_1 M_Z^B \quad (6)$$

$$dM_Z^B/dt = -\omega_1 M_Y^B - (R_1^B + k/f)M_Z^B + kM_Z^F + R_1^B fM_0, \quad (7)$$

где  $M_{X,Y,Z}^{F,B}$  — компоненты намагниченности свободных ( $F$ ) и связанных ( $B$ ) протонов;  $R_1^{F,B} = 1/T_1^{F,B}$ ,  $R_2^{F,B} = 1/T_2^{F,B}$  — скорости продольной и поперечной релаксации,  $\Delta = \nu - \nu_0$  отстройка от резонанса ( $\nu_0$  — Ларморова частота, одинаковая для свободных и связанных протонов);  $\omega_1 = \gamma B_1$ , где  $B_1$  — амплитуда РЧ поля;  $f$  — молярное отношение фракций свободных и связанных протонов,  $k$  — эффективная константа скорости кросс-релаксации, феноменологически описывающая вклады ядерного эффекта Оверхаузера и химического обмена;  $M_0$  и  $M_0^B$  — равновесные намагниченности фракции свободных и связанных протонов. Последняя в уравнении (7) представлена в виде  $M_0^B = fM_0$ .

На основе уравнений (2)–(7) рассмотрим импульсное стационарное состояние, возникающее в результате повторяющегося действия ИП градиентного эха с внерезонансным импульсом для переноса намагниченности (рис. 5.2.1).



**Рис. 5.2.1.** Диаграмма импульсной последовательности градиентного эха с переносом намагниченности

Один цикл ИП можно разделить на 4 временных интервала: насыщающий импульс, задержка включения очищающего градиента, считывающий импульс и релаксационная задержка с длительностями  $t_m$ ,  $t_s$ ,  $t_p$ , и  $t_r$ , соответственно. Насыщающий импульс индуцирует перенос намагниченности и имеет отстройку  $\Delta$ . Считывающий импульс формирует поперечную намагниченность, измеряемую в виде сигнала градиентного эха, и применяется на резонансной частоте ( $\Delta = 0$ ). Отметим, что по окончании интервалов времени  $t_m$  и  $t_r$  устранение остаточных поперечных компонент намагниченности осуществляется импульсными включениями градиентных магнитных полей (градиентный спойлинг).

Для вывода уравнений, описывающих намагниченность в условиях импульсного стационарного состояния, рассмотрим отдельно динамику продольных компонент намагниченности в течение перечисленных выше отрезков времени. Введем векторы  $\mathbf{M}_m$ ,  $\mathbf{M}_s$ ,  $\mathbf{M}_p$ , и



$\mathbf{M}_r$ , состоящие из  $Z$ -компонент намагниченности свободных и связанных протонов по окончании интервалов  $t_m$ ,  $t_s$ ,  $t_p$ , и  $t_r$ :

$$\mathbf{M}_i = \begin{bmatrix} M_Z^F(t = t_i) \\ M_Z^B(t = t_i) \end{bmatrix}, \quad i = m, s, p, r.$$

В отсутствие РЧ полей (интервалы времени  $t_s$  и  $t_r$ ) эволюция продольных компонент независима от поперечных и описывается уравнениями (4) и (7) при  $\omega_1 = 0$ . Решения для начальных условий, соответствующих состоянию намагниченности после насыщающего и считывающего импульсов ( $t_s = 0$ ,  $\mathbf{M}_s(0) = \mathbf{M}_m$  и  $t_r = 0$ ,  $\mathbf{M}_r(0) = \mathbf{M}_p$ , можно записать в матричном виде:

$$\mathbf{M}_s = \exp(\mathbf{R}t_s) \cdot \mathbf{M}_m + (\mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}t_s)) \cdot \mathbf{M}_0, \quad (8)$$

$$\mathbf{M}_r = \exp(\mathbf{R}t_r) \cdot \mathbf{M}_p + (\mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}t_r)) \cdot \mathbf{M}_0, \quad (9)$$

где  $\mathbf{R}$  — релаксационная матрица

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} -R_1^F - k & k/f \\ k & -R_1^B - k/f \end{bmatrix};$$

$\mathbf{M}_0$  — вектор равновесной намагниченности

$$\mathbf{M}_0 = M_0 \begin{bmatrix} 1 \\ f \end{bmatrix};$$

$\mathbf{I}$  — единичная матрица. Уравнения (8) и (9) описывают двухэкспоненциальную релаксацию продольных компонент с константами скорости, определяемыми собственными значениями матрицы  $\mathbf{R}$ .

Теоретическое описание действия насыщающего импульса на спиновую систему в общем случае требует решения уравнений системы (2)–(7) и не может быть выражено аналитически. Можно, однако, существенно упростить математическое описание, если пренебречь непосредственным влиянием РЧ воздействия на намагниченность свободной фракции. Для этого в ходе эксперимента необходимо задать достаточно большую отстройку и низкую мощность РЧ поля. В этом случае поперечные компоненты намагниченности свободных протонов выпадают из уравнений (2)–(7), что позволяет снизить размерность системы с 6 до 4. Теоретический анализ [207] и

численное моделирование [210] импульсного переноса намагниченности при данном предположении показали, что динамика намагниченности в течение насыщающего импульса с высокой точностью описывается эффективными уравнениями для продольных компонент вида

$$dM_Z^F/dt = -(R_1^F + k)M_Z^F + k/fM_Z^B + R_1^F M_0 \quad (10)$$

$$dM_Z^B/dt = -(R_1^B + k/f + R_{1f}^B)M_Z^B + kM_Z^F + R_1^B fM_0, \quad (11)$$

где  $R_{1f}^B$  — скорость спада продольной намагниченности связанных спинов под действием РЧ облучения

$$R_{1f}^B = \frac{\omega_1^2 T_2^B}{(2\pi\Delta T_2^B)^2 + 1}. \quad (12)$$

Уравнения (10) и (11) получены на основе стационарного приближения для поперечных компонент связанных протонов, которое выполняется, если  $T_2^B \ll t_m$ . Данное условие справедливо для большинства биологических материалов ( $T_2^B$  от 5 до 50 мкс) и РЧ импульсов, применяемых в МРТ ( $t_m$  обычно в пределах 1–30 мс).

Необходимо отметить, что параметр  $R_{1f}^B$  непосредственно связан с формой линии поглощения связанных спинов  $g(2\pi\Delta)$  [193, 194]

$$R_{1f}^B = \omega_1^2 \pi g(2\pi\Delta). \quad (13)$$

Выражение (12) соответствует Лоренцевой форме линии и следует из стационарного решения уравнений Блоха. Альтернативные функции формы линии, эмпирически применяемые в ЯМР упорядоченных сред, также можно ввести в (13) и, следовательно, в уравнение (11). В частности, в стационарной Z-спектроскопии биологических материалов использовались Гауссова [193, 195]

$$g(2\pi\Delta) = \frac{T_2^B}{\pi} \exp\left(-\frac{1}{2}(2\pi\Delta T_2^B)^2\right) \quad (14)$$

и супер-Лоренцева [194, 195]

$$g(2\pi\Delta) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_0^{\pi/2} \frac{T_2^B}{|3\cos^2\theta - 1|} \exp\left(-2\left(\frac{2\pi\Delta T_2^B}{3\chi\sigma^2\theta - 1}\right)^2\right) \sin\theta d\theta \quad (15)$$

формы линии. Функция (15), как было показано для ряда биологических тканей *in vitro* [193] и вещества мозга крысы *in vivo* [195], обеспечивает лучшую аппроксимацию экспериментальных данных, чем Лоренцева или Гауссова формы линии. Данное обстоятельство обусловило выбор супер-Лоренцевой формы линии, однако, возможно, необходимо дальнейшее изучение вопроса об оптимальной форме линии связанных протонов в контексте исследований на человеке *in vivo* с применением предложенного метода импульсной кросс-релаксационной спектроскопии.

Матричное решение системы уравнений (10), (11) для интервала времени  $t_m$  и начальных условий ( $t_m=0$ ,  $\mathbf{M}_m(0) = \mathbf{M}_r$ ) имеет вид

$$\mathbf{M}_m = \exp(\mathbf{R}_{rf} t_m) \cdot \mathbf{M}_r + (\mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}_{rf} t_m)) \cdot \mathbf{M}_{SS}, \quad (16)$$

где

$$\mathbf{R}_{rf} = \begin{bmatrix} -R_1^F - k & k/f \\ k & -R_1^B - k/f - R_{rf}^B \end{bmatrix};$$

$\mathbf{M}_{SS}$  — вектор стационарной намагниченности с элементами, соответствующими значениям продольных компонент при стационарном насыщении:

$$\mathbf{M}_{SS} = \begin{bmatrix} M_{ZSS}^F \\ M_{ZSS}^B \end{bmatrix},$$

$$M_{ZSS}^F = M_0 \frac{R_1^F R_1^B + R_1^F k/f + R_1^B k + R_1^F R_{rf}^B}{(R_1^F + k)(R_1^B + k/f + R_{rf}^B) - k^2/f}, \quad (17)$$

$$M_{ZSS}^B = f M_0 \frac{R_1^F R_1^B + R_1^F k/f + R_1^B k}{(R_1^F + k)(R_1^B + k/f + R_{rf}^B) - k^2/f}. \quad (18)$$

Уравнение (16) описывает двухэкспоненциальную эволюцию продольной намагниченности к стационарному состоянию. При этом (17) является уравнением формы линии стационарного Z-спектра при отсутствии прямого РЧ насыщения намагниченности свободных протонов.

Для описания действия считывающего импульса будем полагать, что он не оказывает значимого влияния на намагниченность связанных спинов ввиду достаточно низкой мощности и короткой длительности. Действие данного импульса

на спиновую систему можно представить как поворот вектора намагниченности свободной фракции на угол  $\alpha$ . Если поперечные компоненты отсутствуют перед считывающим импульсом, связь между векторами  $\mathbf{M}_p$  и  $\mathbf{M}_s$  имеет вид

$$\mathbf{M}_p = \mathbf{C} \cdot \mathbf{M}_s, \quad (19)$$

где  $\mathbf{C}$  — диагональная матрица

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} \cos\alpha & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}.$$

Уравнения (8), (9), (16) и (19) являются основой расчета продольной намагниченности в условиях импульсного стационарного состояния в любой момент времени. Решение уравнений (8), (9), (16) и (19) относительно  $\mathbf{M}_s$  имеет вид:

$$\begin{aligned} \mathbf{M}_s = & \left[ \mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}_{rf} t_m) \cdot \exp(\mathbf{R} t_s) \cdot \exp(\mathbf{R} t_r) \right] \cdot \mathbf{C}^{-1} \\ & \cdot \left\{ \left[ \mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}_{rf} t_m) \cdot \exp(\mathbf{R} t_s) \cdot \exp(\mathbf{R} t_r) \right] \cdot \mathbf{M}_0 \right. \\ & \left. - \exp(\mathbf{R} t_s) \cdot \left[ \mathbf{I} - \exp(\mathbf{R}_{rf} t_m) \right] \cdot (\mathbf{M}_0 - \mathbf{M}_{SS}) \right\}. \quad (20) \end{aligned}$$

Из решения уравнений (20) можно вычислить продольную намагниченность свободной фракции  $M_{ZS}^F$ , входящей в вектор  $\mathbf{M}_s$ , которая прямо пропорциональна экспериментально измеряемой интенсивности сигнала

$$S_{mi} = M_{ZS}^F \exp(-TE/T_2^*) \sin\alpha. \quad (21)$$

Уравнение (20) показывает, что намагниченность в условиях импульсного стационарного состояния можно прямо выразить через равновесную стационарную намагниченность и параметры ИП. Данное уравнение представляется более удобным для математического моделирования импульсного переноса намагниченности, чем подходы, основанные на численном решении дифференциальных уравнений Блоха-МакКоннела [207, 210–212]. В то же время аналитическое выражение для  $M_{ZS}^F$ , которое может быть получено из (21), оказывается чрезвычайно сложным и неудобным для анализа экспериментальных данных, что диктует необходимость дальнейших упрощений.

С практической точки зрения интересно рассмотреть случай предельно коротких времен  $t_m$ ,  $t_s$ ,  $t_r$  и малого угла  $\alpha$ , что соответст-

ует методу MPT FLASH (Fast Low-Angle Shot) [213], удобному для проведения 3D-сканирования в комбинации с переносом намагниченности. Используя приближенное выражение

$$\cos\alpha = \exp(\ln\cos\alpha) \approx 1 + \ln\cos\alpha,$$

разлагая матричные экспоненты в ряд по малому параметру  $\alpha$  и пренебрегая членами выше первого порядка, из (20) получаем

$$\mathbf{M}_s \approx \left[ \mathbf{R}_{rf} t_m + \mathbf{R}(t_s + t_r) + \ln \mathbf{C} \right]^{-1} \cdot \left[ \mathbf{R} \cdot \mathbf{M}_0(t_s + t_r) + \mathbf{R}_{rf} \cdot \mathbf{M}_{SS} t_m \right]. \quad (22)$$

Учитывая, что  $TR \approx t_m + t_s + t_r$  (если длительность считывающего импульса пренебрежимо мала), и применяя тождество

$$\mathbf{R} \cdot \mathbf{M}_0 = \mathbf{R}_{rf} \cdot \mathbf{M}_{SS} = -M_0 \begin{bmatrix} R_1^F \\ fR_1^B \end{bmatrix},$$

выражение (22) можно записать в виде

$$\begin{bmatrix} M_{ZS}^F \\ M_{ZS}^B \end{bmatrix} \approx M_0 \begin{bmatrix} -R_1^F - k - (\ln\cos\alpha)/TR & k/f \\ k & -R_1^B - k/f - sR_{rf}^B \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} R_1^F \\ fR_1^B \end{bmatrix}, \quad (23)$$

где  $s$  — скважность насыщающих импульсов:  $s = t_m/TR$ . Из (23) следует приближение первого порядка по  $\alpha$  для  $M_{ZS}^F$ :

$$M_{ZS}^F \approx M_0 \frac{R_1^F R_1^B + R_1^F k/f + R_1^B k + R_1^F sR_{rf}^B}{(R_1^F + k - (\ln\cos\alpha)/TR)(R_1^B + k/f + sR_{rf}^B) - k^2/f}. \quad (24)$$

Форма этого выражения такая же, как и для формулы (17), которая описывает стационарное насыщение. Но теперь вместо параметров  $R_{rf}^B$  и  $R_1^F$  присутствуют эффективные значения  $sR_{rf}^B$  и  $R_1^F - (\ln\cos\alpha)/TR$ , зависящие от параметров ИП. Аналогично расчету  $MTR$  (1) при анализе экспериментальных данных (с учетом неопределенной константы  $M_0$  в (24)), необходима нормировка на интенсивность сигнала при отсутствии насыщающего импульса  $S_0$ . Полагая, что для  $S_0$  справедливо (21) с  $M_{ZS}^F$ , рассчитанным при  $R_{rf}^B = 0$  согласно (20) или (24), для нормированной величины

$$m_s \equiv S_{mi}/S_0 = M_{ZS}^F(R_{rf}^B)/M_{ZS}^F(R_{rf}^B = 0) = 1 - MTR \quad (25)$$

используя (24) имеем

$$m_s = \frac{P + (Q - 1)R_{rf}^B}{P + QR_{rf}^B}, \quad (26)$$

где

$$P = \frac{R_s (R_s - (R_1^B + k/f)(\text{Incos}\alpha)/TR)}{k(R_s - R_1^B(\text{Incos}\alpha)/TR)}, \quad (27)$$

$$Q = \frac{R_s (R_1^F + k - (\text{Incos}\alpha)/TR)}{k(R_s - R_1^B(\text{Incos}\alpha)/TR)}, \quad (28)$$

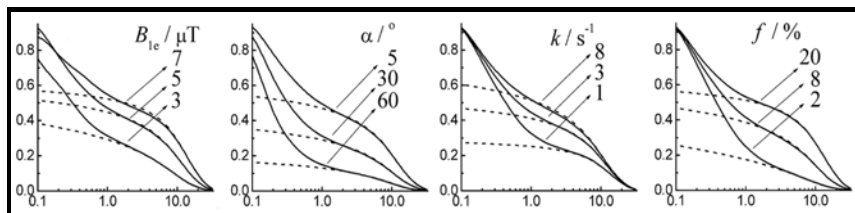
$$R_s = R_1^F R_1^B + R_1^F k/f + R_1^B k. \quad (29)$$

Соотношение (26) определяет форму линии  $Z$ -спектра, полученного в условиях импульсного стационарного состояния намагниченности. При этом зависимость сигнала от отстройки и мощности РЧ поля определяется функцией  $R_{rf}^B$  в соответствии с выражениями (13) и (15). Параметры  $P$ ,  $Q$  и  $T_2^B$  полностью определяют форму линии  $Z$ -спектра и могут быть найдены (например, с помощью нелинейного метода наименьших квадратов МНК) из серии измерений интенсивностей при различных значениях мощности и отстройки насыщающего импульса. Несмотря на то, что коэффициенты  $P$  и  $Q$  являются достаточно сложными комбинациями молекулярных и других физических параметров, определяющих динамику намагниченности, их смысл можно прояснить в пренебрежении величиной  $R_1^B \ll k/f$ . Также необходимо отметить, что, согласно данным стационарной  $Z$ -спектроскопии, величина  $R_1^B$  не поддается надежному экспериментальному определению — в работах [192–194] приводятся значения этой величины со значительным разбросом (1–5)  $\text{с}^{-1}$ . Физически, пренебрежение  $R_1^B$  означает, что доминирующими механизмами переноса зеемановской энергии для связанных спинов являются РЧ насыщение и кросс-релаксация. При  $R_1^B \ll k/f$  имеем

$$P \approx (R_1^F - (\text{Incos}\alpha)/TR)/f, \quad (30)$$

$$Q \approx 1 + (R_1^F - (\text{Incos}\alpha)/TR)/k. \quad (31)$$

Таким образом, параметры  $P$  и  $Q$  при малых углах  $\alpha$ . дают оценки отношений  $R_1^F/f$  и  $R_1^F/k$ .



**Рис. 5.2.2.** Расчетные  $Z$ -спектры при различных значениях  $B_1$ ,  $\alpha$  и параметрах обмена  $k$  и  $f$ . Значения отстройки  $\Delta$  даны в кГц. (По материалам работы [213])

### 5.3. Экспериментальная часть

МРТ эксперименты выполнялись на 0.5 Тл томографе Bruker Tomikon S50. При измерениях кросс-релаксационных спектров использовались данные, полученные с помощью ИП 3D градиентного эха с переносом намагниченности ( $TR = 39$  мс,  $TE = 8$  мс,  $\alpha = 8^\circ$ ). Перенос намагниченности осуществлялся с помощью насыщающего РЧ импульса Гауссовой формы длительностью  $t_m = 13$  мс. Длительности интервалов импульсной последовательности  $t_s$ ,  $t_p$ , и  $t_r$  (рис. 5.2.1) составляли соответственно 3, 1.8 и 21.2 мс. Измерения проводились для серии значений  $\Delta$  в интервале 2–32 кГц и двух значений  $B_1$  (4 и 5 мкТл) насыщающего импульса. Градиентный спойлинг осуществлялся при помощи двух импульсов селективирующего градиента с длительностью 3 мс и амплитудой 16.68 мТл/м. Протокол сканирования включал накопление 3-мерной матрицы данных размером  $144 \times 108 \times 8$  (пространственное разрешение  $1.5 \times 1.6 \times 6$  мм) при усреднении 6 сигналов. Время сканирования составляло 3 мин. Общее время эксперимента для получения кросс-релаксационных спектров (18 точек) — около 1 ч.

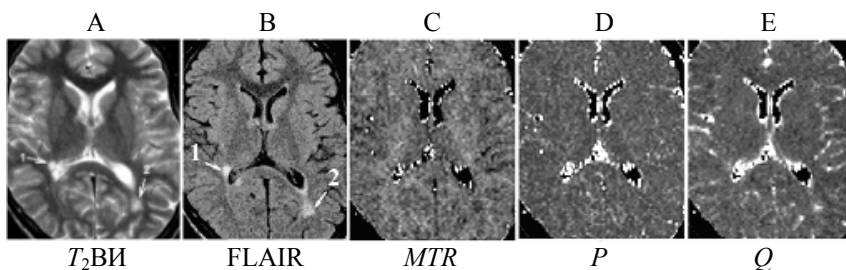
Обоснованность применения приближения первого порядка, принятого при выводе выражений (24) и (26), была установлена на основании сравнения результатов численного моделирования согласно уравнениям (22) и (24). При условиях эксперимента разли-

чие между точным (22) и приближенным (24) решениями не превышало 2%.

Обработка кросс-релаксационных спектров проводилась с помощью специально разработанной компьютерной программы, реализующей оптимизацию экспериментальных зависимостей посредством нелинейного метода наименьших квадратов в рамках математической модели (26), (13), (15).

#### 5.4. Результаты и обсуждение

В качестве иллюстрации к клиническому применению разработанного метода импульсной кросс-релаксационной спектроскопии приводятся результаты эксперимента, выполненного при исследовании головного мозга больного рассеянным склерозом. Очаги поражения были локализованы визуально по традиционно применяемым в диагностике  $T_2$ -взвешенным изображениям ( $T_2$ ВИ) и с помощью методики FLAIR, обеспечивающей контраст, близкий к  $T_2$ ВИ при подавлении сигнала свободной жидкости (рис. 5.4.1 А, В). Патологически измененное белое вещество характеризуется гиперинтенсивным сигналом на  $T_2$ ВИ и FLAIR-томограммах. При этом в рассматриваемом случае отсутствует выраженное повышение  $T_1$  в очагах поражения, что иллюстрируется изоинтенсивным сигналом на  $T_1$ ВИ.



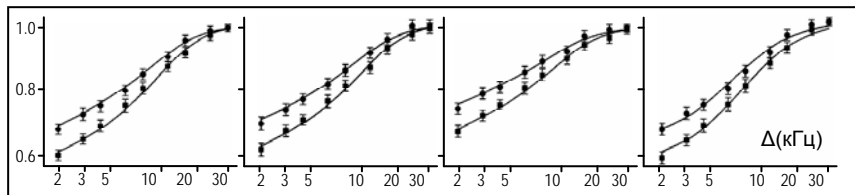
**Рис. 5.4.1.** Пациент с рассеянным склерозом: МРТ-изображения и карты —  $MTR$  ( $\Delta = 2$  кГц,  $B_1 = 5$  мкТ),  $P$  и  $Q$ . Очаги поражения отмечены стрелками

Изображение, построенное по распределению  $MTR$  ( $MTR$ -картирование), демонстрирует выраженное снижение величины



$MTR$  в зонах поражения (рис. 5.4.1 D), что находится в хорошем соответствии с литературными данными [204].

Для двух очагов поражения, а также для нормального белого и серого вещества мозга по данным серии измерений, описанных в экспериментальной части, были построены кросс-релаксационные спектры (рис. 5.4.2).



**Рис. 5.4.2.** Кросс-релаксационные спектры: А — белого вещества, В — серого вещества и С, D — очагов поражения головного мозга больного рассеянным склерозом

На спектрах представлены экспериментальные значения при  $B_1 = 4 \text{ мкТл}$  (нижняя ветвь) и  $5 \text{ мкТл}$  (верхняя ветвь). Теоретические спектры (сплошные линии) рассчитаны для параметров, представленных в табл. 1, по уравнениям (26), (13), (15). По горизонтальной оси отложена отстройка  $\Delta$  в кГц.

Оптимизированные с помощью нелинейного МНК для всего набора экспериментальных данных параметры  $P$ ,  $Q$  и  $T_2^B$ , а также экспериментальные значения  $MTR$  приведены в табл. 1. Как видно из рис. 5.4.2, предложенная теоретическая модель достаточно адекватно описывает экспериментальные данные. Различия формы линии кросс-релаксационных спектров для нормального и патологически измененного вещества мозга в основном определяются параметрами  $P$  и  $Q$ .

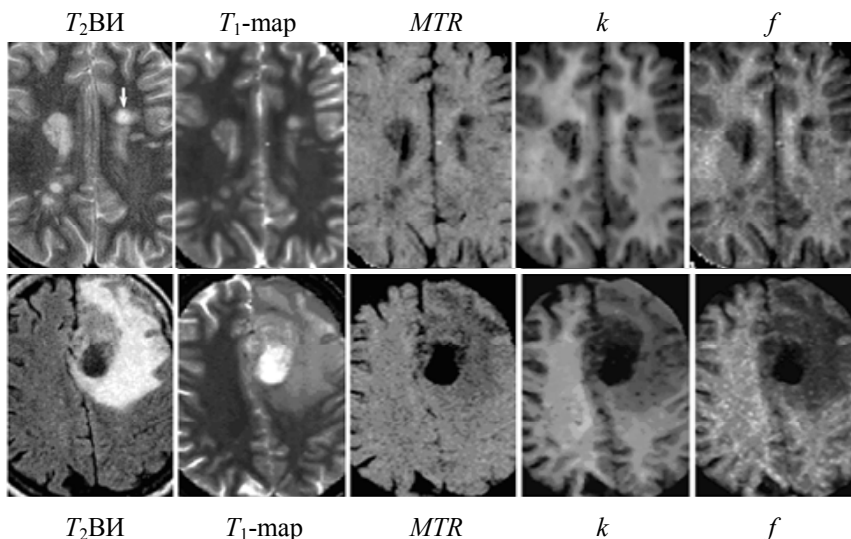
При этом величина  $T_2^B$ , описывающая ширину супер-Лоренцевой линии поглощения связанных протонов, оказывается практически одинаковой для всех спектров. Данный вывод хорошо согласуется с результатами исследований по стационарной  $Z$ -спектроскопии [203, 205], согласно которым в предположении супер-Лоренцевой формы линии значения  $T_2^B$  для различных тканей чрезвычайно близки и лежат в пределах 7.5–10.5 мкс.

**Таблица 1.** Кросс-релаксационные параметры головного мозга при рассеянном склерозе

Регион	Параметры $Z$ -спектра			$MTR$ , % При $\Delta=2$ кГц, $B_1=5$ мкТл
	$T_2^B$ , мкс	$P$ , Гц	$Q$	
Белое вещество	$9.1 \pm 0.6$	$20.5 \pm 1.5$	$1.31 \pm 0.16$	$41.6 \pm 1.5$
Серое вещество	$8.8 \pm 0.5$	$23.6 \pm 1.4$	$1.36 \pm 0.15$	$37.7 \pm 1.5$
Очаг 1	$8.9 \pm 0.7$	$32.6 \pm 2.5$	$1.38 \pm 0.26$	$31.5 \pm 1.8$
Очаг 2	$8.6 \pm 0.6$	$27.9 \pm 1.9$	$1.43 \pm 0.21$	$32.7 \pm 1.7$

Сопоставление данных табл. 1 позволяет оценить диагностические и исследовательские перспективы кросс-релаксационной спектроскопии. Наиболее выраженные различия между нормальными и патологическими тканями наблюдаются для параметра  $P$ . Также имеют место значимые различия величин  $MTR$ , однако относительный диапазон их изменений меньше, чем для  $P$ . Выраженный характер патологических изменений величины  $P$  можно интерпретировать в соответствии с уравнением (30), как следствие уменьшения относительного содержания фракции связанных протонов ( $f$ ) при демиелинизирующем процессе. С данным выводом согласуется тот факт, что для белого вещества  $P$  меньше, чем для серого. Аналогичная тенденция имеет место для параметра  $Q$ , но диапазон его изменений соизмерим с погрешностью определения. Необходимо отметить, что указанные различия не являются отражением вклада продольной релаксации согласно уравнениям (30) и (31), так как изменения наблюдаемой скорости продольной релаксации в тканях (приблизительно равной  $R_1^F$ ) имеют противоположный характер (белое вещество  $>$  серое вещество  $\geq$  области демиелинизации). Малому изменению значений параметра  $Q$ , по-видимому, соответствует малое различие констант скорости кросс-релаксации  $k$  для изу-

ченных тканей. Полученные результаты позволяют интерпретировать наблюдаемые патологические изменения  $MTR$  как проявление вклада величины  $P$  и, следовательно,  $f$ . В то же время, нельзя исключить, что при патологиях, характеризующихся значительными изменениями макромолекулярной структуры, влияние параметра  $Q$  окажется более значимым.



**Рис. 5.4.3.** МРТ-изображения и параметрические карты  $T_1$ ,  $MTR$  ( $\Delta = 2$  кГц),  $k$ ,  $f$ , получаемые в экспериментах по переносу намагниченности [213]. Верхний ряд — пациент с рассеянным склерозом, нижний — пациент с глиомой

В работе [213] приводятся значения величин  $f$  (%) и  $k$  ( $\text{с}^{-1}$ ), полученных путем пересчета параметров  $P$  и  $Q$  для некоторых нормальных и патологических тканей. Эти величины составили соответственно следующие значения параметров: белое вещество — 11–15 %, 5.5–7.5  $\text{с}^{-1}$ ; серое вещество — 6–8 %, 3.6–4.8  $\text{с}^{-1}$ ; очаги демиелинизации при рассеянном склерозе — 2.5–6.5 %, 1.8–4.5  $\text{с}^{-1}$ ; опухоли (глиома и эпендимома) — 5 и 3 %, 1.5 и 2.5  $\text{с}^{-1}$ ; зона отека — 4%, 3  $\text{с}^{-1}$ . Величины  $T_2^B$ , как обнаружилось, лежат в диапазоне 8.0–9.5 мкс и близки для различных тканей.

## 5.5. Выводы

Представленные результаты имеют скорее демонстрационный характер и, возможно, требуется более детальное обоснование для проведения строгих количественных оценок. Основным результатом состоит в том, что на практике показана принципиальная возможность выполнения экспериментов по кросс-релаксационной спектроскопии в условиях клинической МРТ. Это удалось сделать благодаря разработанной технологии получения приемлемых для количественного анализа  $Z$ -спектров при жестких временных и аппаратных ограничениях, неизбежных в исследованиях человека. Предлагаемый метод позволяет получать принципиально новую информацию о кросс-релаксации в тканях *in vivo*. Настоящие данные позволяют предположить, что параметры, определяющие кросс-релаксацию, могут иметь и диагностическое значение. Кроме того, разработанный теоретический формализм создает основу для оптимизации методик и интерпретации результатов МРТ с переносом намагниченности. Основным недостатком предложенного метода на данный момент время является достаточно сложная процедура обработки данных. В то же время благодаря обработке данных можно получить карты, отражающие пространственное распределение кросс-релаксационных параметров в тканях. Эти карты можно рассматривать как МРТ-изображения с особым типом контраста, дающие дополнительный материал для медицинской диагностики. В этой связи представляет интерес работа [214], в которой продемонстрировано использование карт  $k$  и  $f$  в исследовании проводящих путей центральной нервной системы.

## **МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ МРТ**

### **6.1. Магнитно-резонансная томография всего тела — техническая реализация и диагностические применения**

МРТ-изображения, отображающие внутреннюю структуру всего тела человека — на всем протяжении от головы до пяток, интересны для ряда диагностических приложений. Например, для оценки состояния и динамики развития патологии онкологических и других больных с распределенными очагами поражений, анализа состояния костных структур, визуализации ликворной и кровеносной систем и т.д. В последнее время для этой цели практикуется совмещение метода МРТ с позитронно-эмиссионной томографией [215, 216]

Проблема получения таких изображений в том, что у современных МР-томографов размер зоны сканирования не превышает 40–50 см, что связано со сложностями создания однородного магнитного поля в большом объеме. Поэтому обычно в МРТ получают изображения отдельных фрагментов тела человека, используя специализированные приемные катушки. Из их парциальных изображений весьма проблематично отобразить тело человека как цельную структуру.

Изображения, отображающие все тело человека, можно получить посредством непрерывного механического перемещения пациента через зону однородного магнитного поля томографа, в пределах которой производится сканирование [217].

Приемлемые результаты могут быть достигнуты и при ступенчатом перемещении пациента в сочетании со сканированием зоны, размер которой равен величине перемещения. Изображения, получаемые после каждого этапа перемещения, «склеиваются», что дает образ, эмулирующий результат сканирования зоны, охватывающей полный рост пациента.

Именно такой способ получения МР-изображений всего тела был реализован на 0.5 Тл томографе Bruker Tomikon S50 после соответствующей доработки платформы, используемой для позиционирования пациента.

### 6.1.1. Технические аспекты сканирования всего тела

Модификация состояла в стыковке фирменного ложеента с дополнительной расширяющей платформой, что позволило решить проблему сопряжения диапазона перемещения ложеента с длиной сканируемого объекта. Это обеспечило возможность МР-сканирования всего тела путем постепенного перемещения всех частей через центр магнита [186, 187].

Схема использования расширительной платформы приведена на рис. 6.1.1.

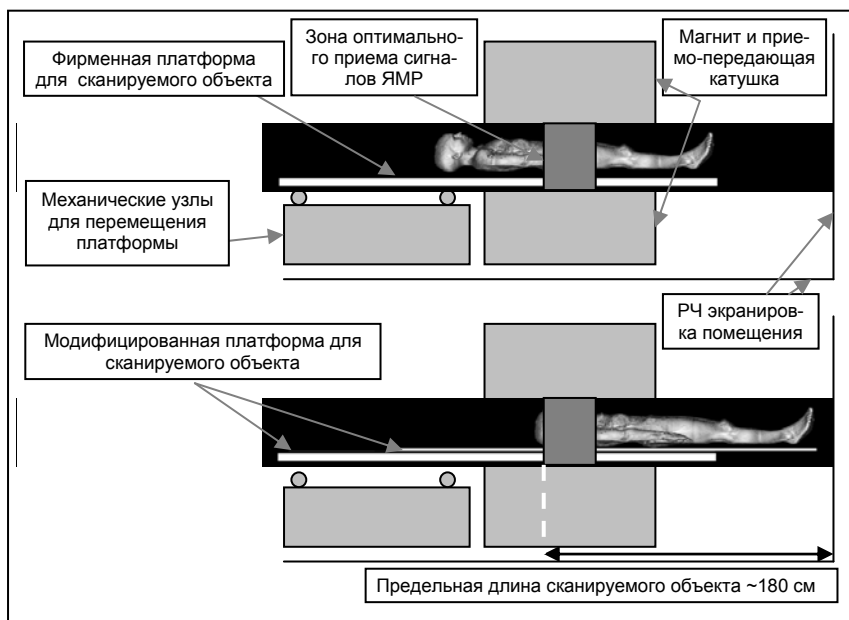


Рис. 6.1.1. Модификация платформы для МР-сканирования всего тела

Верхний рисунок показывает, что нельзя разместить на фирменной платформе человека так, чтобы все его тело от головы до пяток могло пройти через центр магнита. Это связано с тем, что движение платформы в направлении «к стене» ограничено конструкцией роликов, обеспечивающих ее перемещение. На рисунке показано расположение платформы именно в таком крайнем положении. При дальнейшем продвижении платформы к стене произойдет соскакивание платформы с крайнего (от стены) ролика с нарушением устойчивости конструкции.

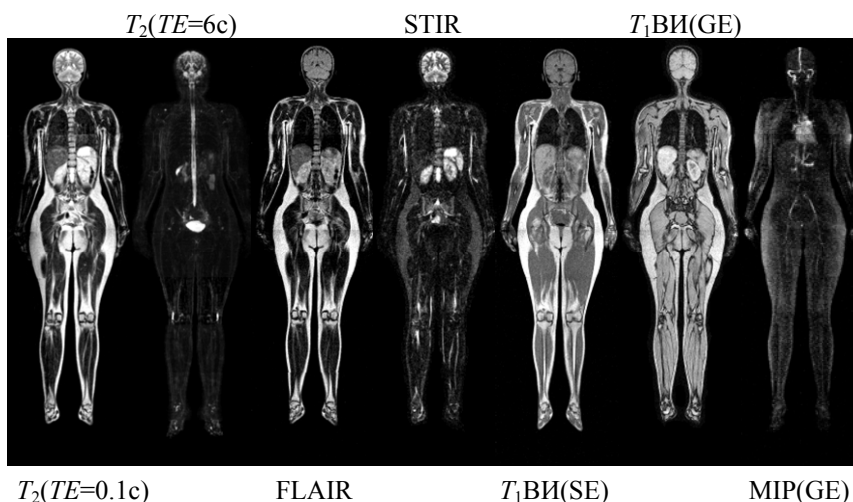
Используя дополнительную платформу, наложенную на фирменную, можно, разместить на ней объект ближе к стене и за счет этого решить проблему сканирования всего тела, поскольку диапазон движения платформы в направлении от стены достаточно большой. Дополнительная платформа была сделана из двух листов оргалита толщиной 5 мм, скрепленных по краям алюминиевыми уголками толщиной 2 мм. Эти уголки обеспечивали также фиксацию дополнительной платформы относительно основной. Размер дополнительной платформы  $200 \times 45$  см.

При наличии дополнительной платформы последним фактором, ограничивающим размеры объекта при МРТ-исследовании всего тела, становится расстояние между центром магнита и стеной. В нашем случае это расстояние составило 180 см. Отметим, что увеличить это расстояние за счет демонтажа стены достаточно сложно, поскольку помещение, где расположен томограф, обложено по периферии медными пластинами, препятствующими проникновению внутрь помещения РЧ помех — Фарадеев экран.

Первоначально на сканере Tomikon S50 предполагалось проводить сканирование при непрерывном перемещении объекта с постоянной скоростью. Однако изображения получались низкого качества — «зашумленными» из-за радиотехнических помех, создаваемых при работе электродвигателя. Кроме того, платформа могла перемещаться со скоростью не менее 2 мм/с. При такой высокой скорости прохождения объекта через зону сканирования томограф должен был проводить сканирование среза толщиной 1 см за 5 с. Столь быстрое сканирование возможно лишь за счет задания в ИП типа GE таких параметров, при которых получается низкое пространственное разрешение — до 5 мм и плохая взвешенность изображений как по  $T_2$ , так и по  $T_1$ , проще говоря, в условиях плохого контраста. (Любопытные расчеты, показывающие специфику изменения контраста, проделаны в работе [218], где рассматривается фантастический случай перемещений со скоростью, близкой к скорости света.)

Проводилось ступенчатое — по 20 см, перемещение объекта через зону сканирования. Поэтому исследование взрослого человека среднего роста проводилось в 9–10 этапов. Небольшой шаг перемещения был выбран исходя из того, что высокая однородность поля обеспечивалась в пределах куба со стороной примерно 20–30 см и резко ухудшалась за его пределами.

Сканирование производилось в зоне размером  $55 \times 20$  см с толщиной срезов 0.2–1 см с разрешением в плоскости сканирования 2 мм. Для получения МР-изображений, эмулирующих сканирование всего тела размером от 1.6 до 2.0 м, требовалось 8-10 сеансов, каждый из которых соответствовал сдвигу платформы с пациентом на 20 см. Общее время сканирования составляло от 20 минут до часа и более в зависимости от требуемого пространственного разрешения. На рис. 6.1.2 представлены МР-изображения всего тела, полученные при разных режимах сканирования.



**Рис. 6.1.2.** МР-изображения всего тела человека в разных режимах сканирования

Вероятно, подобные изображения получены на аппаратуре данного класса впервые. Мы использовали МР-изображения всего тела в ряде диагностических исследований — для уточнения состояния внутренних органов у онкологического больного, при исследовании структуры позвоночника, для оценки содержания жировой ткани. Отметим некоторые специфические аспекты таких исследований.

### 6.1.2. Исследование позвоночника

Интерпретация данных МРТ-исследования позвоночника у больных с выраженным S-сколиозом затруднена тем, что на обычных (плоских) МР-изображениях межпозвоночные диски и спинной мозг визуализируются в виде отдельных сложно интер-



претируемых фрагментов. Это связано с тем, что сканирование производится по плоскому срезу. Требовалось преобразовать набор изображений так, чтобы результат реконструкции отображал срез, как бы изогнутый по линии, проходящей вдоль позвоночного канала.

Современное программное обеспечение (например, программный пакет SyngoXS фирмы «Сименс») позволяет проводить такое преобразование путем анализа коронарных или сагиттальных срезов. Мы реализовали подобный вариант, но с использованием аксиальных срезов, на которых отчетливо просматривалось отнесение центров позвонка, диска и позвоночного канала [219–221].

На аксиальных срезах, полученных с разрешением  $2 \times 2 \times 2$  мм, выделялись два взаимно перпендикулярных направления, одно из которых проходило через центры позвоночного диска и позвоночного канала. Эти направления использовались в качестве осей новой искривленной системы координат, у которой одна из осей проходит через центры диска позвоночного канала. Чтобы эмулировать такую систему координат, исходные аксиальные изображения подвергались соответствующим поворотам. Кроме того, эти изображения подвергались сдвигам вдоль направлений новой системы координат, с тем, чтобы один из центров (диска или позвоночного канала) постоянно оставался на координатной оси. После всех поворотов и перемещений полный пакет аксиальных срезов подвергался проекционным преобразованиям так, чтобы в новой системе координат можно было получить набор эмулированных коронарных и сагиттальных срезов.

На рис. 6.1.3 (см. цв. вклейку) представлены стадии этого процесса. Сверху: А — исходное изображение аксиального среза, В–Н — его схема, на которой позвоночный канал и диск обозначены овалами. Фрагмент В отображает исходную позицию аксиального среза, С — после поворота, а остальные фрагменты — после перемещения. Внизу даны результаты проекционных преобразований для тех направлений, от которых отходит стрелка.

Благодаря переходу в криволинейную систему координат уточняется структура позвоночного канала, отдельных позвонков, дисков, их соотношение друг с другом на любом участке позвоночника от шейного отдела до копчика.

Развитый подход применялся также при исследовании орбит, когда требовалось отобразить зрительные нервы, которые на обычных изображениях (верхний ряд рис. 6.1.4 — см. цв. вклейку)

представлены лишь фрагментарно. После перехода в криволинейную систему координат (путем анализа коронарных срезов) можно просмотреть ход зрительных нервов на всем протяжении от глазного яблока до их перекреста (нижний ряд) и сопоставить с картиной из анатомического атласа — внизу справа рис. 6.1.4 (см. цв. вклейку).

### **6.1.3. Оценка содержания жира в теле человека**

Важным практическим применением МРТ всего тела является возможность оценки содержания в этом теле жира — относительного или абсолютного. Это удобно для мониторинга при проведении процедур, способствующих снижению веса — липосакции. Возможны два подхода к оценке содержания жира. Один основан на спектроскопических, а другой — на релаксационных различиях жировой и водосодержащей тканей.

**Спектроскопический подход к оценке содержания жировой ткани.** Спектроскопический метод основан на разнице химических сдвигов для пиков воды и жира, составляющей 3.5 м.д. Съемка протонного спектра ЯМР занимает примерно 1 с, и поскольку метод не требует многократного фазового кодирования, необходимого для построения МРТ-изображений, то получить информацию о содержании жира можно намного быстрее, чем томографическим методом.

Обоснование спектроскопического метода оценки содержания жира в теле биологического объекта проведено в работе [222]. Там малые лабораторные животные (мыши) помещались в спектрометр ЯМР, с помощью которого получались протонные спектры всего тела животного. Анализ пиков воды и жира сопоставлялся с результатом так называемого "каркасного" (carcass) анализа, который предусматривает механическое отделение тканей, химическую обработку, высушивание и т.п. В работе отмечалась корреляция между соотношением интегральной интенсивности пиков и содержанием жира, определяемого в результате каркасного анализа.

Чтобы непосредственно применить такой метод для человека, необходим спектрометр, у которого размер зоны однородного поля соизмерим с длиной тела. Такие спектрометры (томографы) в настоящее время не существуют. Однако можно получать спектры

от отдельных частей тела человека, а потом суммировать их, чтобы получить спектр ЯМР всего тела [223].

Реализовать этот способ можно с помощью послойной съемки спектра — сам сканируемый слой локализовать в центре магнита, тело перемещать ступенчато с шагом, равным толщине слоя  $\Delta z$ , а толщину задать так, чтобы в ее пределах поле было достаточно однородным. Локализация осуществляется за счет того, что в момент подачи РЧ импульса, ширина спектра которого составляет  $\Delta f$ , включается градиент в направлении оси  $z$  с амплитудой  $G = 2\pi\Delta f/\gamma\Delta z$ . На левом фрагменте рис. 6.1.5 (см. цв. вклейку) показана локализация первых трех аксиальных срезов для случая, когда размещение объекта сканирования относительно изоцентра магнита такое же, как на рис. 6.1.2.

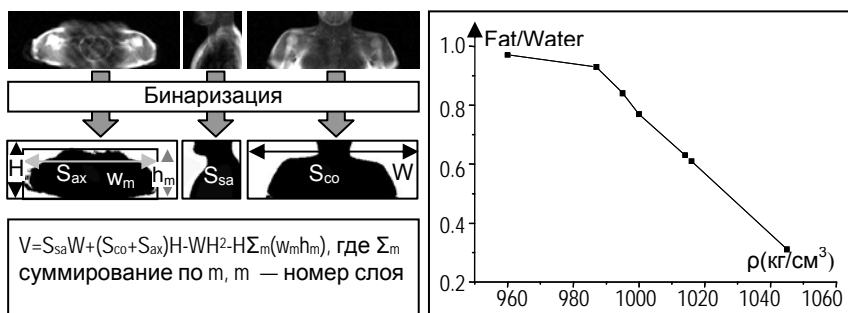
При послойном сканировании предполагается, что масштаб однородности поля в направлении перпендикулярном слою такой же, как и в ортогональных направлениях. Если это не так (фрагмент 2 на рис. 6.1.5 — на цв. вклейке), то целесообразно выделить из среза три зоны — центральную, в пределах которой поле однородно, а две другие — периферийные — где поле может быть не очень однородным — фрагмент 3 на рис. 6.1.5 (цв. вклейка).

По сути предполагается получать спектры внутри отдельных кубиков. Это можно делать, например, с помощью ИП STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) [224]. В этой ИП для РЧ возбуждения спинов применяются три частотно селективных  $90^\circ$  импульса, разделенные короткими интервалами, что приводит к образованию сигналов эхо, один из которых регистрируется. Выделение возбуждаемого объема осуществляется за счет того, что синхронно с каждым РЧ импульсом прикладывается градиентный, причем направление для каждого  $90^\circ$  импульса меняется — сначала по  $x$ , затем по  $y$ , затем по  $z$ . Выделяемый объем определяется как пересечение ортогональных срезов, размеры и положение которых определяются по формулам, приведенным в разделе 1.6.

Тогда съемка спектра всего тела потребует в три раза большего количества спектров, но обработку периферийных участков можно произвести отдельно. Важно, что вклад периферийных участков в спектр ЯМР всего тела сравнительно мал — фрагмент 4 на рис. 6.1.5. В результате суммирования получаем спектр всего тела — фрагмент 5 на рис. 6.1.5 (цв. вклейка). Соотношение

пиков воды и жира можно сравнить со средней плотностью тела человека.

Среднюю плотность  $\rho$  тела можно вычислить из соотношения:  $\rho = M/V$ , где  $M$  — его масса, а  $V$  — объем. Для измерения массы можно воспользоваться и бытовыми весами. Объем, в принципе, также несложно измерить, например, по вытеснению воды при погружении тела в ванну. Но объем можно вычислить и путем анализа томографических изображений, с помощью которых определяется локализация зон, в которых получают спектры. Для этого можно использовать любые быстрые ИП. Приемлемые результаты для экспресс-оценки объема получаются при обработке МРТ изображений от трех ортогональных срезов достаточно большой толщины. Принцип расчета показан на левом фрагменте рис. 6.1.6.



**Рис. 6.1.6.** Слева — принцип расчета объема тела по изображениям по МРТ-изображениям тела на ортогональных проекциях. Справа — зависимость отношения интенсивностей пиков жира и воды к средней плотности тела

В формуле для объема фигурируют размеры сканируемой зоны ( $W$  и  $H$ ), суммарные площади бинаризованных изображений, измеренные на аксиальных, сагиттальных и коронарных проекциях ( $S_{ax}$ ,  $S_{sa}$ ,  $S_{co}$ ), и рамочные размеры объекта на аксиальной проекции ( $w_m$ ,  $h_m$ ), определяемые для каждого из  $m$  срезов.

График отношения амплитуд пиков жира и воды Fat/Water в зависимости от средней плотности тела для 7 испытуемых (5 женщин и 2 мужчин) представлен на рис. 6.16. Видно, как уменьшение содержания жира в теле сопровождается уменьшением средней

плотности тела, что вполне коррелирует с соотношением удельных плотностей воды и жира.

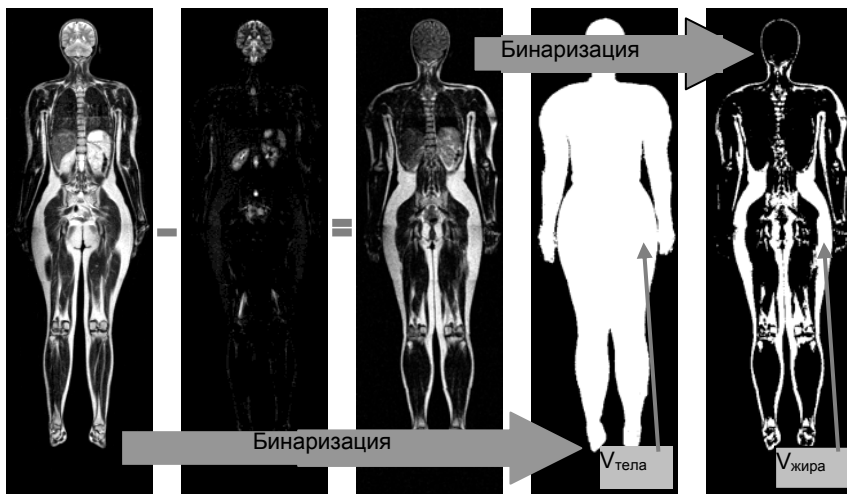
**Релаксационный метод выделения сигнала жировой ткани.** Релаксационный метод можно реализовать путем регистрации сигналов многократного спинного эхо [104]. Варьируя параметры такой ИП, можно разделить вклад в сигнал эха от тканей с малыми и большими временами релаксации и по соотношению этих вкладов оценить соотношение жира и воды [224]. Так же, как и в спектроскопическом методе возможно послышное или локальное возбуждение сигналов ЯМР с последующим суммированием полученных данных.

И все же анализ релаксационной информации удобнее проводить на обычных  $T_1$ ВИ или FSE- $T_2$ ВИ-изображениях, на которых хорошо визуализируется жировая ткань [226, 227]. Однако наличие в структурах тела сходных по контрасту тканей требует дополнительной их дифференциации. Удобно провести такую дифференциацию путем вычитания изображений, одно из которых получено для обычного режима сканирования, а второе — для той же ИП, но с подавлением сигнала от жировой ткани (рис.6.1.7) [188].

Подавление сигнала от жировой ткани удобно проводить методом IR, задавая  $TI = 80$  мс. В этом случае дифференциация тканей будет проведена по временам релаксации  $T_1$ .

Кроме дифференциации и выделения на МР-изображениях участков, на которых представлена только жировая ткань, требуется провести их сегментацию и суммирование площадей по всем сканируемым срезам, чтобы оценить общий объем жировой ткани.

На рис. 6.1.7 представлена схема определения объема жира всего тела человека посредством вычитания изображений с последующей бинаризацией получаемого результата. Бинаризация исходных данных дополняется заливкой белым цветом областей, внешней границей которых является подкожно-жировая клетчатка. После бинаризации расчет отношения объема тела к объему жира производится путем суммирования белых пикселей по всем срезам с умножением этой величины на объем воксела, который равен произведению площади пикселя на толщину среза. Для автоматизации процесса можно задействовать ресурсы программного пакета ImageJ.



**Рис. 6.1.7.** Схема расчета содержания жира по данным МРТ всего тела человека

#### 6.1.4. Распределение МР-сигнала вдоль тела человека

При МРТ-сканировании всего тела человека распределение масс и релаксационные параметры различных участков тела меняются в широких пределах, что вызывает значительную вариабельность регистрируемого сигнала. В связи с этим возникает проблема оптимизации работы приемного тракта, особенно актуальная в случае ИП, нацеленных на получение изображений с заданным МРТ-контрастом.

Проблема в том, что при сканировании всего тела необходимо заранее выбрать участок, по которому должна производиться настройка приемника. Настройка заключается в том, что по результатам пробных запусков сканирующей ИП подбирается оптимальное усиление, при котором реализуется максимальный динамический диапазон и не происходит ограничение сигнала, приводящее к искажениям на МР-изображениях. Если выбранный участок дает максимальный (по сравнению с другими участками) МР-сигнал, то сканирование остальных участков не приведет к появлению искажений, а, следовательно, и артефактов на изображениях.

Поиск участков максимального сигнала осуществлялся с помощью построения релаксационных карт для всего тела нор-

мального (здорового) человека, по которым рассчитывались распределения МР-сигнала для ряда ИП [228]. По этим данным определялся участок, на котором следовало проводить настройку приемника при сканировании всего тела. Эти же данные могут быть востребованы и при исследовании близких по комплекции пациентов.

В процессе построения релаксационных карт применялась ИП спинного эхо с варьируемыми значениями  $TR$ ,  $TE$ :

$$90^\circ-TR-90^\circ-TE-180^\circ-TE\text{-acquisition,}$$

При использовании такой ИП МР-сигнал можно рассчитать по формуле

$$S = kM_0 \cdot \exp(-TE/T_2)(1 - A \exp(-TR/T_1)),$$

где  $k$  — размерный коэффициент, а  $A = A(x, y)$  — аппаратный фактор, характеризующий отличие угла отклонения вектора намагниченности от заданного ( $90^\circ$ ) значения [228].

После регистрации МР-сигнала и построения изображений с разными значениями параметров  $TE$ ,  $TR$ , рассчитывались функции  $M_0(x, y)$ ,  $T_1(x, y)$ ,  $T_2(x, y)$ .  $T_1$ -карта строилась при варьировании  $TR$  и фиксированном  $TE=10$  мс, что достаточно мало по сравнению с  $T_2$  для жира. Когда же строились карты  $T_2$ -карты, варьировалась величина  $TE$  при фиксированном  $TR = 2.5$  с, что больше, чем  $T_1$  для СМЖ.

При планировании измерений предполагалось, что их общая продолжительность не должна превышать 3-х часов. Поскольку размер зоны однородности составлял 20 см, то для добровольца ростом 160 см требовалось измерить релаксационные карты в 8 зонах с временными затратами по 22 минуты на зону. Сканирование проводилось в коронарной проекции в зоне размерами  $20 \times 50$  см. Последний размер (слева направо) несколько превышает размер зоны однородности, однако относительный объемный вклад структур, расположенных на периферии тела, достаточно мал, чтобы существенно влиять на величину регистрируемого МР-сигнала.

Построение  $T_1$  карты одноточечным методом, в котором добавление каждой точки на графике зависимости  $S = S(TR, T_1)$  требует отдельного скана, имеет продолжительность измерений, определяемую временем получения изображения при максимальной

величине  $TR$ . Оно составляет  $TR \cdot N_p$ , где  $N_p = L/l$  — число шагов фазового кодирования;  $L$  — размер зоны сканирования в направлении фазового кодирования,  $l$  — требуемое пространственное разрешение. При  $L = 50$  см,  $l = 3$  мм и  $TR_{\max} = 2.5$  с время сканирования составляет  $\sim 7$  мин. Если каждое последующее значение  $TR$  уменьшать в 2 раза, чтобы рационально распределить точки на графике  $S = S(TR, T_1)$ , то суммарное время сканирования для построения  $T_1$ -карты не превысит двух часов.

В этих расчетах не учтен многосрезовый аспект сканирования. Опуская детали обоснования, отметим, что для учета этого фактора число сканируемых в коронарной проекции срезов снижено до 6. А чтобы эти срезы охватывали достаточно большой объем сканируемого участка тела в направлении спина-грудь при толщине срезов 20 мм, расстояние между ними увеличено до 30 мм.

При построении  $T_2$  карт применялось многократное (несколько десятков) стимулирование сигналов спинного эха с помощью  $180^\circ$  перефокусирующих импульсов — метод FSE (см. Гл. 1). За счет этого информация, необходимая для построения графика  $S = S(TE, T_2)$ , собиралась за один цикл сканирования. Общее время построения  $T_2$  карты для одной зоны составило  $\sim 7$  мин., а всего тела (8 зон) — 56 минут.

В итоге, построение многосрезовых  $T_1$ - и  $T_2$ -карт всего тела с толщиной срезов 20 мм и разрешением в плоскости сканирования 3 мм занимало около 3-х часов.

На рис. 6.1.8 слева представлены изображения, у которых яркость пикселей пропорциональна значениям  $T_1$  и  $T_2$ . Как побочный результат расчета по формуле (1) получены карты протонной плотности  $M_0$ . Расчет проводился с использованием фирменной программы ParaVision v.1.0 [230], а также пакета ImageJ.

Несмотря на сравнительно низкое пространственное разрешение, следствием чего является предельно упрощенный образ карты протонной плотности, основные анатомические структуры хорошо выявляются на картах  $T_1$  и  $T_2$ .

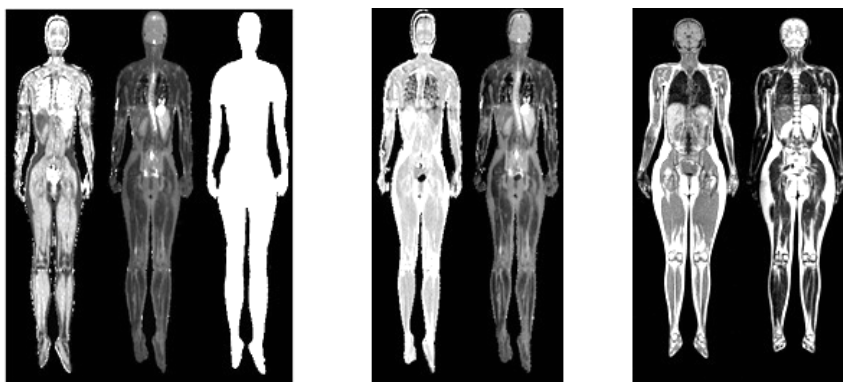
Отметим значения времен релаксации ( $T_1/T_2$ ) в мс для ряда структур: белое вещество мозга — (520/95), серое вещество — (620/115), мышечная ткань — (635/60), почки — (590/115), жировая ткань — (250/90), СМЖ — (>1700/250).

Используя карты  $T_1$  и  $T_2$ , можно построить картину тканевого контраста для ИП с произвольными  $TR, TE$ .



На центральном фрагменте рис. 6.1.5 представлены расчетные МР-изображения для ИП типа спинового эха с параметрами  $TR/TE$ : 600/7 мс (слева) и 7000/100 мс (справа). Такие параметры свойственны изображениям типа  $T_1$ ВИ и  $T_2$ ВИ, соответственно.

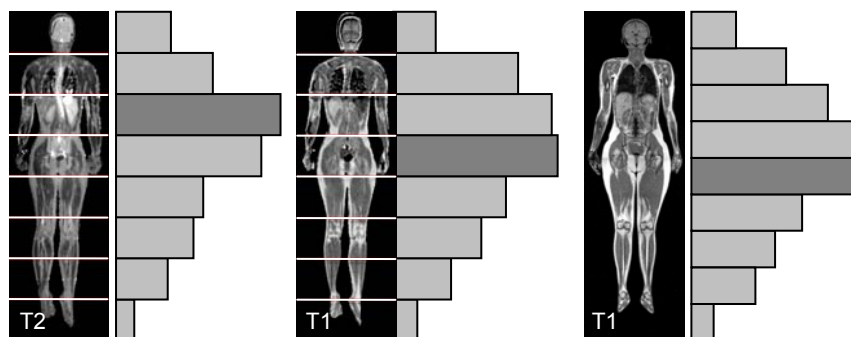
Расчетные изображения можно сравнить с полученными при реальном сканировании, когда в ИП спинового эха были заданы те же параметры  $TR$  и  $TE$  — правый фрагмент рис. 6.1.8. Хотя для реального сканирования и построения релаксационных карт были задействованы разные испытуемые, просматривается значительное визуальное сходство картин распределения тканевого контраста.



**Рис. 6.1.8.** Слева — карты:  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $M_0$ ; в центре — результат расчета  $T_1$ ВИ и  $T_2$ ВИ; справа — результат реального сканирования с целью получения  $T_1$ ВИ и  $T_2$ ВИ

Правило расчета изображений, формируемых ИП с произвольно выбранными параметрами, позволяет определить сигнал, поступающий на вход приемника, при разном положении тела относительно изоцентра. Согласно этому правилу необходимо проинтегрировать расчетные значения интенсивностей по зоне сканирования ( $20 \times 50$  см) и просуммировать интегралы для всех срезов. Результаты такого рода расчетов представлены на рис. 6.1.9, где горизонтальный размер столбика соответствуют величине МР-сигнала от зоны, протяженность которой равна вертикальному размеру столбика. Зона максимального сигнала выделена более ярким цветом.

Можно заметить, что части тела, дающие максимальный сигнал, различны для разных ИП. В случае  $T_1$ ВИ — это зона малого таза,  $T_2$ ВИ — брюшная полость. При этом распределение сигнала на  $T_2$ ВИ имеет более узкую диаграмму. Результат, полученный расчетом  $T_1$ - и  $T_2$ -карт хорошо совпадает с тем, что получен реальным сканированием при одинаковых параметрах  $TR$  и  $TE$  — рис. 6.1.6 справа.



**Рис. 6.1.9.** Распределение МР-сигнала на расчетных  $T_2$  и  $T_1$ ВИ (слева и в центре) и на  $T_1$  при реальном сканировании (справа)

Полученные релаксационные карты всего тела человека позволяют рассчитать картину тканевого контраста для произвольной сканирующей ИП. При этом можно определить часть тела, дающую максимальный сигнал на входе приемника, и оптимизировать работу приемного тракта при сканировании всего тела с помощью данной ИП — обеспечить неискаженное усиление при максимальном динамическом диапазоне.

Описанная методика построения релаксационных карт и расчетных изображений может быть востребована при сканировании других протяженных объектов, имеющих схожую между собой (типovou) структуру.

Для сокращения времени построения  $T_1$  карт можно рекомендовать сканирование методом GE при варьировании угла опрокидывания [231].

МРТ всего тела является эффективным методом реализации структурного подхода к решению диагностических проблем. Этот метод можно рекомендовать как полезное дополнение к обычным

методикам, нацеленным на исследования отдельных органов. Метод достаточно прост с точки зрения технического и программного оснащения, и вполне может быть реализован на типовых медицинских томографах. Его применение позволяет расширить арсенал диагностических методов и повысить информативность МРТ-исследований.

## **6.2. Визуализация артикуляторных органов при произнесении речи**

МРТ-визуализация артикуляторных органов представляет интерес для изучения динамических механизмов в процессе порождения речи. Интересно выявить особенности работы активных и пассивных органов артикуляции, ответственных за воспроизведение звучащей речи — губ, языка, увулы, ротовой полости, гортани и др.

До недавнего времени исследование речевой артикуляции проводилось, в основном, методами кино- фото-рентгенографии. С ее помощью построена известная артикуляторная база русского языка [232], впервые получены динамические изображения артикуляционных контуров, характерных ряду согласных звуков [233]. Процесс получения фоторентгенограмм технически сложен, имеет санитарно-гигиенические ограничения, поскольку в организм вводятся вещества, повышающие взаимодействие мягких тканей с рентгеновскими лучами. Полученный фотоматериал требует дополнительной прорисовки и ретуширования. В итоге метод дает статические изображения со слабым контрастом мягких тканей.

Метод МРТ чувствителен именно к сигналам от мягких тканей, обладает весьма высоким быстродействием и позволяет преодолеть ограничения рентгенографического метода. Поэтому попытки проведения МРТ-исследований речи известны еще с 1990-х гг., в России они начали выполняться только в новом тысячелетии.

Актуальность исследования обусловлена тем, что в русской лингвистике до сих пор не было детального описания динамических механизмов речепорождения, которое было бы основано на прямом наблюдении процесса речевых артикуляций. Ранее эти механизмы исследовались на основе косвенных данных (например,

результатов акустических измерений или частных артикулографических методик).

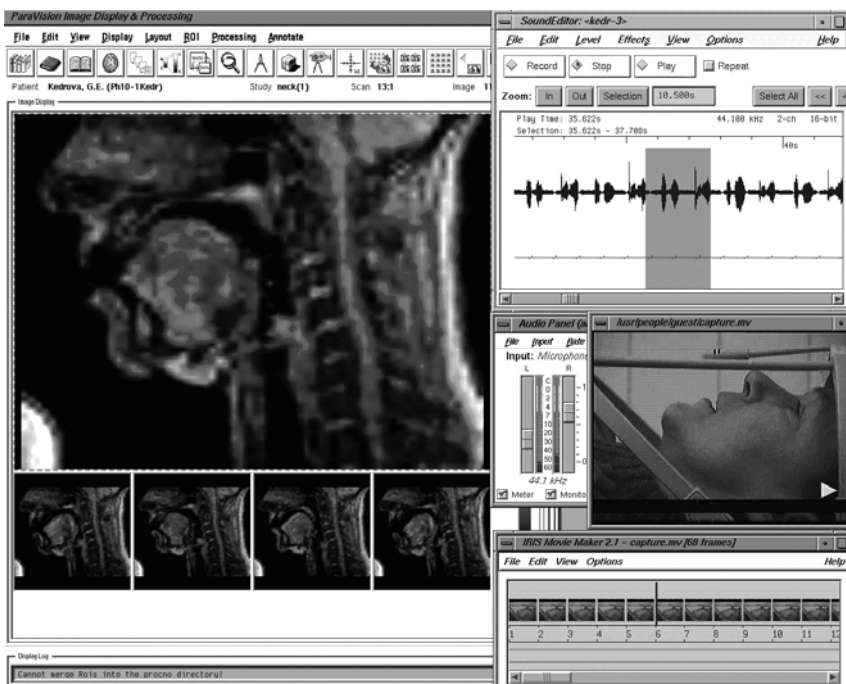
### **6.2.1. Артикуляторные органы при произнесении гласных звуков**

Применявшийся в артикуляторных исследованиях 0.5 Тл томограф не обладал быстродействием, достаточным для отображения процесса воспроизводства речи в реальном времени. Поэтому основные усилия были направлены на то, чтобы получить МР-изображения артикуляторных органов при произнесении только отдельных гласных звуков, реализуемых диктором в «тянутом» режиме. Для адекватного отображения процесса время сканирования достаточно сократить лишь до 0.5–1 с, а для этого можно провести сканирование по фирменной методике SNAP (вариант метода градиентного эха).

Сканировалась зона размерами  $20 \times 13$  см, охватывающая области рта и шеи, с пространственным разрешением  $3 \times 3$  мм и толщиной среза 9 мм. Параметры ИП составляли:  $TR/TE = 12/5.5$  мс,  $FA = 10^\circ$ , РЧ импульс — sinc длительностью 1.8 мс.

Испытуемый располагался в положении лежа. Микрофон размещался вблизи его рта и прикреплялся к приемной катушке, предназначенной для МРТ-исследования шеи. Получаемые МР-изображения представляли собой кадры, отображающие одну и ту же зону сканирования, но разделенные во времени на 0.5–0.8 с — рис. 6.2.1.

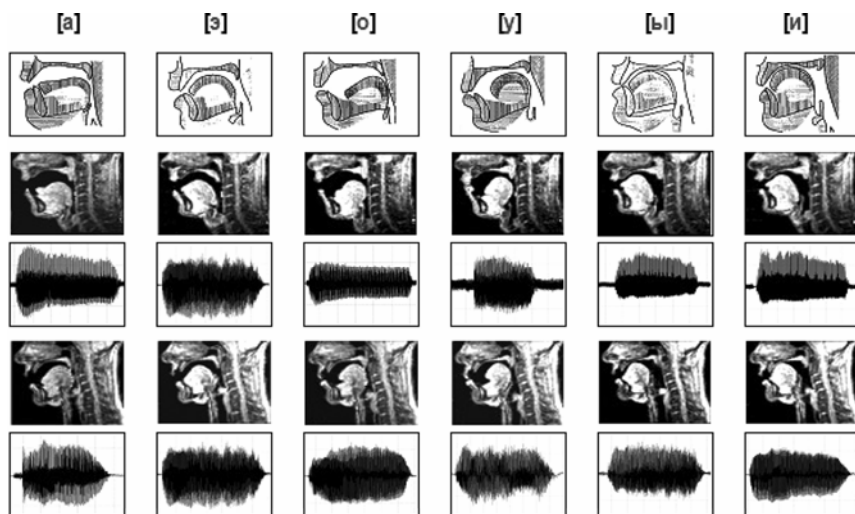
Поскольку синхронизация начала МРТ-сканирования и произнесения звуков не предусматривалась, то отнесение кадров и звуков производилось на основе анализа аудиозаписи. Для двухканальной аудиозаписи (стереозапись) использовались аппаратные и программные средства основного компьютера INDY (SiliconGraphics), управляющего томографом. На первый аудиоканал поступал сигнал от микрофона, а на второй — импульс начала сканирования кадра. Для формирования этого импульса были внесены изменения в управляющую программу сканирования и задействован резервный интерфейс. В результате каждый участок аудиограммы удалось соотнести с конкретным МРТ-изображением.



**Рис. 6.2.1.** Интерфейс экрана при МРТ-исследовании по визуализации артикуляторных органов. Параллельно производится МРТ-сканирование и аудиозапись

МРТ-изображения и аудиограммы кардинальных русских гласных звуков показаны на рис. 6.2.2. Третий и четвертый ряды на этом рисунке представляют МРТ и аудио образы звуков, произнесенных диктором-женщиной 30 лет. Два следующих ряда — образы, полученные от диктора-мужчины 32 лет.

Если сравнить их с соответствующими изображениями, полученными методом фоторентгенографии [234], то можно отметить, что при значительном совпадении основных параметров обоих типов изображений в случае МРТ съемки просматривается большая детализация мягкотканых органов (например, кончика языка и, в целом, всей его передней части), которые являются одними из наиболее активных органов речевой артикуляции.



**Рис. 6.2.2.** Визуализация артикуляторных органов при произнесении гласных звуков языка методами: фоторентгенографии (верхний ряд) и МРТ (второй и четвертый ряды)

Для оценки степени информативности полученных изображений был также проведен специальный перцептивный эксперимент, в котором приняли участие 10 добровольцев. Оценивалась возможность кластеризации МРТ-изображений на основе воспринимаемых глазом различий в конфигурациях артикуляторных органов, а также степень совпадения изображений, полученных от разных испытуемых. Время работы с экспериментальным материалом было не ограничено, размер кластеров и их число также никак не ограничивались. В результате удалось продемонстрировать высокую информативность (узнаваемость) полученных изображений.

Это дает основание предположить, что с помощью МРТ можно с высокой степенью достоверности представить все основные особенности артикуляторных движений при произнесении русских гласных звуков.

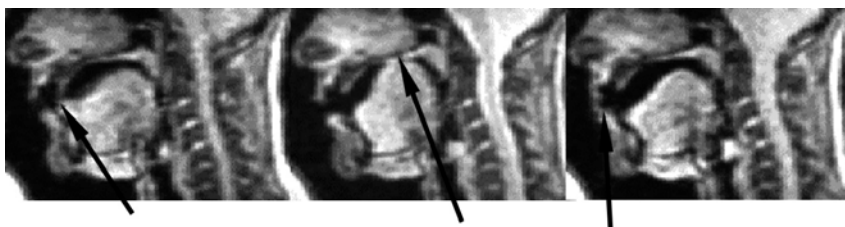
### **6.2.2. Артикуляторные органы при произнесении согласных звуков**

МРТ-изображения можно использовать для отбора МР-изображений, отображающих конфигурацию артикуляторных ор-

ганов при произнесении согласных звуков. Это, в конечном итоге, открывает путь к изучению конфигураций артикуляторных органов в динамике — при формировании слитной речи. Прежде всего, это касается такой языковой универсалии, как коартикуляция. Актуальность изучения коартикуляционных процессов в том, что они могут быть по-разному реализованы на границе звуков внутри слога и на границе слогов, а также в речевых единицах большего размера — в словах, на границе словосочетаний (фонетических слов) и т.д.

На рис. 6.2.3 представлены изображения момента смычки при производстве согласного звука, зафиксированные при произнесении двусложных псевдослов, содержащих согласный звук в окружении гласных (типа ГСС`Г). На них отчетливо выявляются характерные для данных согласных положения языка и губ.

Обработка МРТ-изображений, полученных на этом этапе эксперимента, позволила сделать ряд выводов, касающихся механизма коартикуляции. В частности, вывод о том, что в слитной речи именно коартикуляторное воздействие согласного звука становится определяющими для способа реализации гласных звуков. Это утверждение верно не только для последующего за согласным гласного звука, но также в определенной степени и для предшествующего ему гласного, равно как и для периодов паузы между однотипными повторяющимися звуковыми последовательностями.

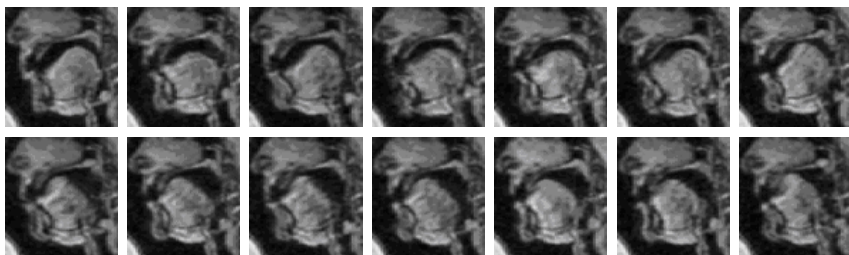


**Рис. 6.2.3.** Конфигурация артикуляторных органов при произнесении псевдослов типа ГСС`Г, содержащих русские согласные звуки [д], [г], [б]. Слева — переднеязычный апикальный звук [д] в псевдослове [адд`а], в центре — заднеязычный звук [г] в псевдослове [агг`а], справа — губной звук [б] в псевдослове [абб`а]

Наибольшая степень коартикуляции отличает гласный звук, который соседствует с заднеязычным согласным, наименьшая коартикуляции отмечена для губного взрывного согласного. Можно

также отметить, что переднеязычный взрывной ([д]) в большей степени влияет на артикуляцию последующего гласного звука, чем на артикуляционные позы предыдущего. В целом, можно утверждать, что коартикуляция гласного по отношению к согласному существенно возрастает при уменьшении степеней свободы язычных конфигураций.

Весьма яркое проявление коартикуляторных процессов в русском языке обусловлено палатализацией — мягкостью или твёрдостью согласных звуков. Для изучения особенностей реализации этого базового для русской фонетической системы параметра были получены изображения разных стадий производства звука для всех типов русских согласных фонем — как в твёрдом, так и в мягком вариантах [235].



**Рис. 6.2.4.** Конфигурации артикуляторных органов при произнесении твёрдых (верхний ряд) и соответствующих мягких (палатализованных) (нижний ряд) согласных звуков [п], [пʲ], [б], [бʲ], [т], [тʲ], [д], [дʲ], [с], [сʲ], [з], [зʲ], [х], [хʲ] в псевдословах типа аСС`а

На рис. 6.2.4 представлены изображения, зафиксированные при реализации стационарной фазы производства коррелятивных рядов твёрдых и мягких губных, зубных и заднеязычных взрывных согласных. Сопоставление этих изображений позволяет сделать заключение о том, что определяющим в реализации мягкости согласного звука является перемещение подвижной части тела языка в переднюю часть ротовой полости (для заднеязычных согласных — в передне-среднюю), при этом наблюдается сжатие язычных мышц и подъём спинки языка к передней части твёрдого нёба.

Такая артикуляционная конфигурация существенно снижает вариабельность язычных конфигураций, что ведет к проявлению



коартикуляции на достаточно длительных сегментах звучания, соответствующих динамике артикуляционной перестройки. Особенно отчетливо это проявляется в сочетаниях мягкого (палатализованного) согласного с прилегающими гласными звуками (кроме гласного [и]) и часто наблюдаемой даже в современном русском литературном языке ассимиляции по мягкости/твёрдости в гетерогенных консонантных сочетаниях.

Представляется перспективным использовать МРТ для построения анимационных изображений, отображающих процесс произнесения более сложных звуковых конструкций — слов, фраз и т.п. Это, в свою очередь, создает возможность решать ряд фундаментальных задач теоретической фонетики и фонологии (прежде всего, совершенствования теории речепорождения) и развивать множество прикладных областей речеведения (лингводидактики, автоматического распознавания и синтеза речи, компьютерных речевых баз данных и т.д.). Возможно, что МРТ-методы окажутся полезными и в исследованиях речевых патологий — например, заикания.

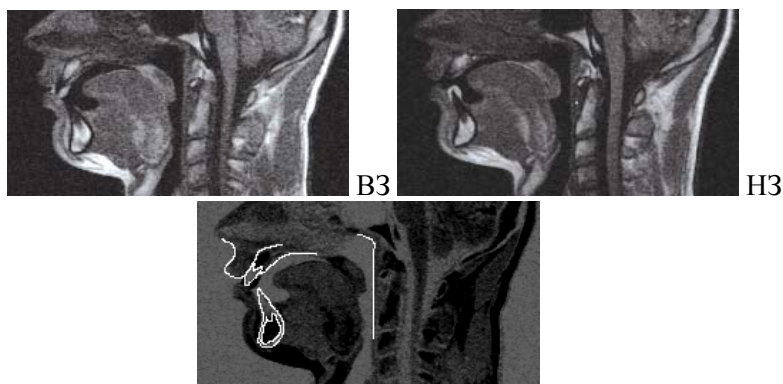
Следует, признать, что совершенствовать методику удобнее на томографе открытого типа, где МР-изображения можно напрямую сопоставлять с кадрами обычной видеосъемки.

### **6.2.3. Визуализация челюстных структур при произнесении речи**

Проблемой томографического исследования речи является отсутствие МРТ-сигнала от кальцийсодержащих структур речевого тракта, в частности, зубов. Применение метода поверхностного нанесения контрастирующего вещества оказалось плодотворным при МРТ-исследованиях артикуляторных органов [236]. Однако большинство предлагаемых методов визуализации зубного контура достаточно сложно тиражировать и адаптировать к имеющимся техническим ресурсам. Одна из задач нашего исследования состояла в том, чтобы визуализировать контуры зубов.

Проблема в том, что вещество, из которого состоят зубы, не дает МР-сигнала достаточной величины, как и окружающая их среда (в основном, воздух). В то же время визуализировать зубы удалось нанесением на их поверхность тонкого слоя жевательной резинки (chewinggum) [237]. К достоинствам такого контрасти-

рующего компонента можно отнести малую скорость рассасывания, сильный сигнал на  $T_1$ ВИ, и наконец, безвредность и доступность.



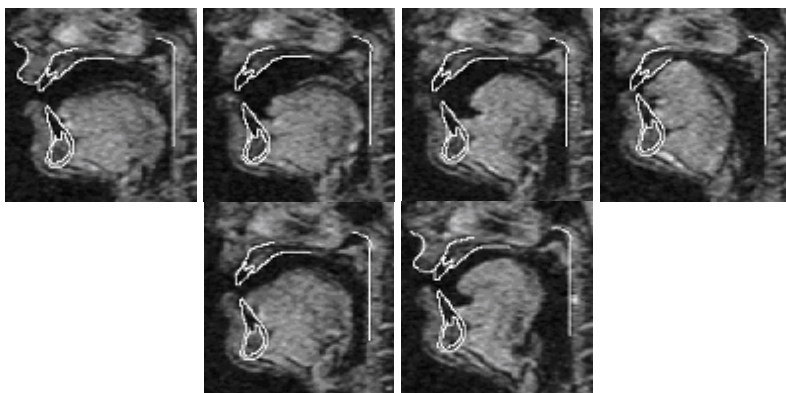
**Рис. 6.2.5.** Визуализация передних резцов верхней и нижней челюстей: ВЗ — передние резцы верхней челюсти; НЗ — передние резцы нижней челюсти; зубной контур, наложенный на МРТ-изображение, полученное без использования зубных накладок

Реально сканирование с контрастным веществом, нанесенным на верхние и нижние зубы (ВЗ и НЗ — рис. 6.2.5), производилось в режиме молчания диктора, при произнесении звуков это вещество отсутствовало. В противном случае было бы неизбежным искажение произносимого звука из-за присутствия на зубах диктора непривычного для него компонента. Прорисовка зубов на МРТ-изображениях, получаемых при произнесении гласных звуков, осуществлялась в соответствии с известной диаграммой реперных точек [238].

На следующем этапе выполнялось совмещение контуров зубов, обозначенных ранее, с МР-изображениями артикуляторного тракта в моменты речевой фонации.

Визуализация контуров поверхности зубов при производстве речевых звуков позволяет уточнить положение и форму языка относительно окружающих артикуляторных органов. Это необходимо для получения данных о размерах и форме ротового резонатора, который определяет качество гласного звука. Так, приведенные МР-изображения показывают, что гласные звуки,

традиционно относимые к среднему ряду ([a], [ы]), отличает то, что передняя часть языка касается задней поверхности нижних зубов. Однако если для гласного [a] она достаточно четко оформлена (более напряжена), то у гласного [ы] передняя часть языка более расслаблена и упирается в заднюю поверхность нижних зубов, которые образуют для нее естественную преграду.



**Рис. 6.2.6.** Наложение контуров передних резцов на изображения артикуляторного тракта при производстве гласных звуков [a], [o], [y], [и], [ы], [е]

Таким образом, проведенное совмещение традиционных МР-изображений с прорисованными контурами верхних и нижних резцов на сагиттальном срезе ротовой полости сделало возможной более достоверную визуализацию артикуляторного тракта в процессе производства речи, поскольку наряду с отображением мягкотканых органов позволило оценить участие зубов в порождении звуков.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности применения метода реперных точек в управлении таким совмещением. Здесь желательно найти подходы к автоматизации процесса. Представляется также, что разработанные методики окажутся особенно информативными в исследованиях артикуляторных моделей зубных и переднеязычных согласных, а также для изучения связанных с ними коартикуляционных процессов.

#### **6.2.4. 3D-визуализация анатомических структур при произнесении речи**

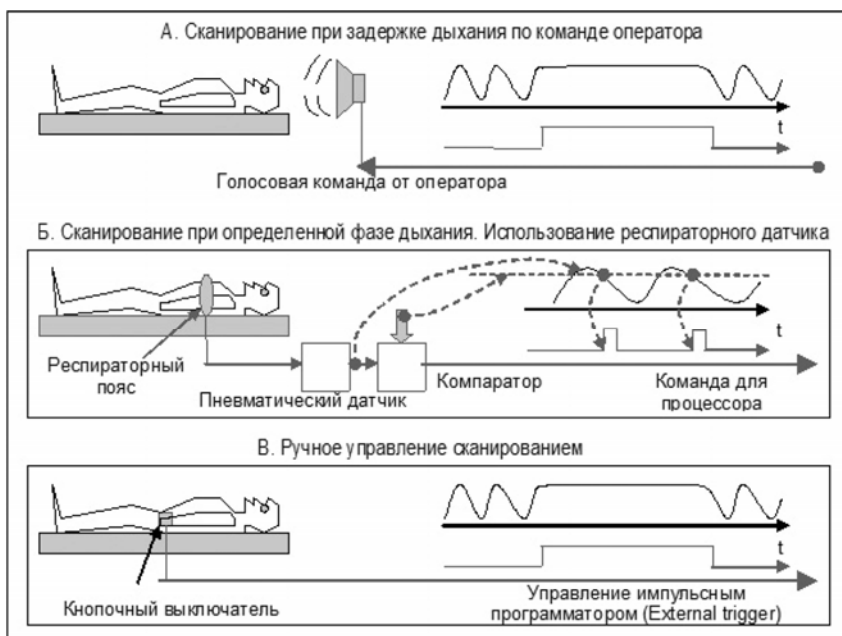
Дополнительные резервы развития метода могут быть связаны с возможностью объемной МРТ-визуализации не только внутренних, но и внешних анатомических структур, задействованных в процессе артикуляции.

Для этого можно воспользоваться стробоскопическим методом компоновки данных, основанном на многократных повторениях звуков. Эффективность метода существенно возрастает, если запуск сканирования синхронизован с моментом произнесения звука посредством системы ручной синхронизации. Суть ее в том, что запуск и прерывание МРТ-сканирования осуществляется самим пациентом с помощью кнопочного выключателя, который подключен на вход прерывания томографического импульсного программатора.

Рассмотрим работу системы синхронизации подробнее. Ее назначение в том, чтобы процессы запуска, прерывания и продолжения сканирования контролировались самим пациентом синхронно с задержкой им собственного дыхания. При МРТ-исследованиях грудного отдела, брюшной полости требуется прерывать сканирование до тех пор, пока не будет достигнута определенная фаза дыхания — вдох, выдох или промежуточное состояние. В противном случае изображение оказывается искаженным. Возможные способы решения проблемы показаны на рис. 6.2.7, где справа изображен график дыхания.

Простейшим решением проблемы является сканирование при недолгой (20–30 с) задержке дыхания (breath hold) по команде оператора (рис. 6.2.7 А). Проблемой здесь является малое время сканирования при необходимости обеспечить координацию действий оператора и пациента, что не всегда реализуемо на практике.

Другой путь — использование автоматической системы синхронизации, которая включает в себя датчик дыхания — респираторный пояс и пороговую схему на выходе — рис. 6.2.7 Б [239]. Метод требует значительного увеличения времени исследования и хорошо работает, если процесс дыхания периодический. Но пациент не всегда может дышать равномерно, например, из-за кашля.



**Рис. 6.2.7.** Различные методы синхронизации МРТ-сканирования с дыханием пациента

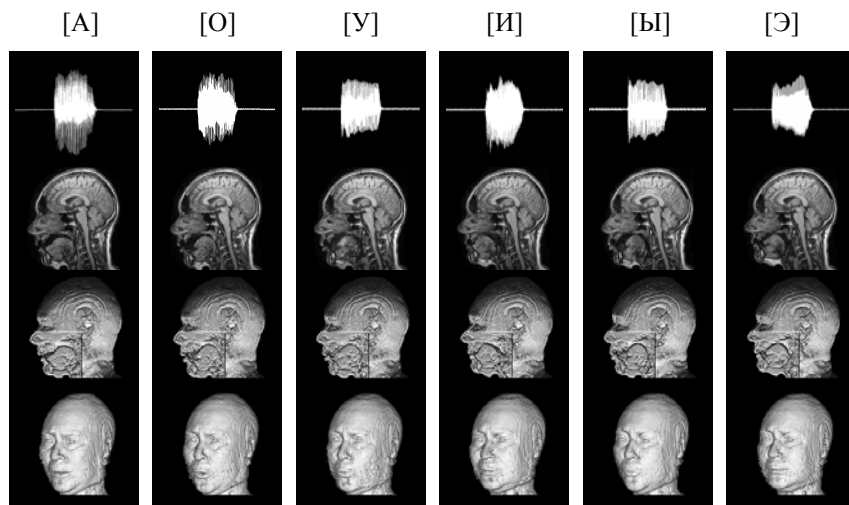
Поэтому была предложена система синхронизации, основанная на том, что запуск и прерывание сканирования осуществляется самим пациентом с помощью кнопочного выключателя, который подключен ко входу прерывания импульсного программатора — рис. 6.2.7 В [240]. В стандартном МРТ-оборудовании обычно имеется дополнительный, не всегда задействованный, вход синхронизации — External trigger.

Ручная синхронизация может быть использована как дополнение к автоматической. Благодаря ее использованию пациент сам может выбрать наиболее удобный момент задержки дыхания или прервать сканирование, если имеется риск получить искаженное МР-изображение из-за кашля и других произвольных движений, в частности, связанных с болевым синдромом.

Этот метод успешно применялся при исследованиях всего тела [241, 242]. При использовании ручной синхронизации внутренние органы тела (особенно их границы) визуализируются вполне отчетливо.

Метод оказался эффективным при проведении экспериментов по визуализации артикуляторных органов, когда сканирование надо было запускать именно в момент произнесения гласных звуков. Благодаря этому диктор мог запускать сканирование именно в момент начала произнесения им звуков.

Использование ручной синхронизации в сочетании со стробоскопическим подходом позволяло проводить достаточно продолжительное 3D-сканирование и получать МРТ-изображения высокого разрешения, для которых можно было провести объемную реконструкцию — рис. 6.2.8. На рисунке представлены (сверху вниз): аудиозапись гласного звука, 2D-изображение (режим сканирования — GE), объемная реконструкция внешних анатомических структур в сагиттальной проекции с имитацией разреза, объемная реконструкция, представленная под углом  $10^\circ$ .



**Рис. 6.2.8.** Визуализация артикуляторных органов при произнесении гласных звуков

Выявление специфики взаимной конфигурации внешних анатомических структур при произнесении речи может оказаться полезным для визуальной идентификации произносимых звуков и автоматизации голосового распознавания. Данные от 3D сканирования могут пригодиться для функциональной МРТ — сопоставление изображений с одинаковой локализацией, получаемых в ста-  
192

тическом положении и при произнесении речи, позволяет выявить зоны активности мозга, ответственные за этот процесс.

Методы МРТ-исследований речи продемонстрировали высокую эффективность в решении самого широкого спектра лингвистических задач. МРТ-изображения речевых артикуляций могут стать источником объективной и высокоточной информации о релевантных свойствах речевого моторно-сенсорного комплекса, который формирует артикуляторную базу языка [243]. Понятие артикуляторной базы языка является в лингвистике ключевым, обеспечивающим единство такого многоаспектного процесса, как порождение и восприятие речи, в том числе, в его социальных и индивидуальных проявлениях. Сопоставление базовых артикуляций по всем звукам с учетом особенностей их фонотактики в одном и том же языке и в разных языках позволит понять механизмы формирования и функционирования этой базы.

### **6.3. МРТ-морфометрия головного мозга у пациентов с шизофренией**

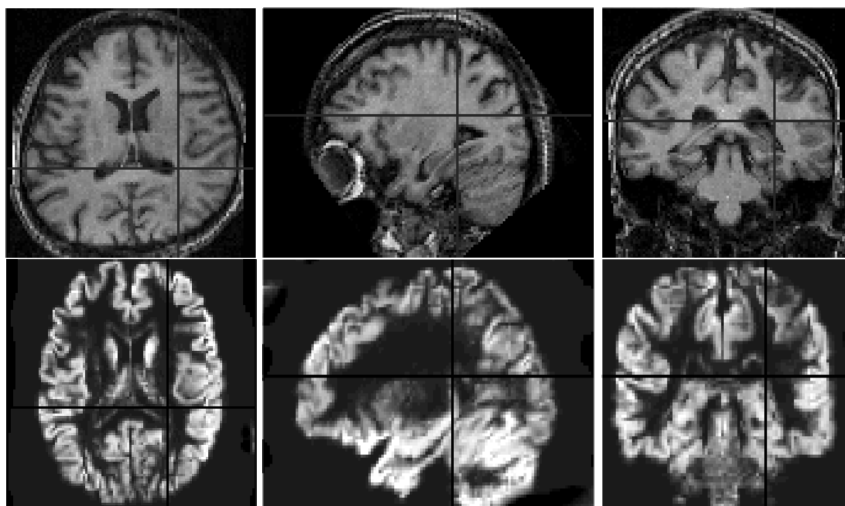
В настоящее время накоплены многочисленные данные, указывающие на аномалию структур головного мозга у больных шизофренией. Они указывают на вовлечение подкорковых, лобных и височных регионов мозга в патогенез шизофрении, а также значение аномалий в симметрии структур мозга [244–246].

Для уточнения этих данных в ЦМТС проводилось обследование 27 пациентов, 17 их родственников и 35 лиц контрольной группы [247]. Отбор пациентов проводился сотрудниками генетической группы Научного центра психического здоровья РАМН.

МРТ-исследования проводились на 0.5 Тл томографе Bruker Tomikon S50. Помимо режимов, применяемых для обзорного исследования головного мозга —  $T_2$ ВИ, FLAIR, для морфометрии применялась ИП 3D-GE ( $TR/TE = 20/5$ мс,  $\alpha = 35^\circ$ ). Сканирование головного мозга проводилось с разрешением  $0.6 \times 0.6 \times 3$  мм — рис. 6.3.1.

Предварительная обработка изображений состояла в визуальном определении структур мозга, выделении их с использованием графических средств, проведения измерительных процедур и статистической обработки. Вычисление объемов серого и белого

го вещества мозга проводилось методом воксельной морфометрии — VBM (voxel-based morphometry) [248] в рамках программного пакета SPM5 (Statistical Parametric Mapping [249]), адаптированного для (MatLab v.5), в котором был задействован автоматический алгоритм выделения и сегментации структур мозга — нижний ряд на рис. 6.3.1. Сегментация хвостатых и чечевицеобразных ядер, желудочков, а также лобных и височных долей, выполнялась вручную при помощи программы MRICron [250], в которой данная процедура осуществляется сразу по трем проекциям.



**Рис. 6.3.1.** Верхний ряд — исходные МРТ-изображения. Нижний ряд — результат их автоматической обработки с целью выделения основных структур

### 6.3.1. Результаты морфометрических измерений

Межгрупповое сравнение морфометрических показателей (объемов) левого и правого хвостатых ядер, а также их суммы показало различие между средними значениями объемов суммы ядер ( $3\text{--}8\text{ см}^3$ ) при сопоставлении группы пациентов с контрольной группой лиц пожилого возраста. Уменьшение объемов составило 8% (при погрешности расчетов больше 10%). Было выявлено



уменьшение объема хвостатых ядер у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой. При сопоставлении объемов хвостатых ядер правой и левой полушарной локализации различий в степени асимметрии выявлено не было.

Не были выявлены различия и в структуре чечевицеобразных ядер — степень асимметрии и объемы (3–5 см<sup>3</sup>). При внутригрупповом сопоставлении объемов чечевицеобразных ядер в зависимости от правой и левой полушарной локализации была обнаружена асимметрия в контрольной группе лиц молодого возраста: объем правого чечевицеобразного ядра меньше левого на 5 % (средние объемы для правого и левого ядер соответственно, 1.7 и 1.8 см<sup>3</sup>). Достоверного различия в объемах желудочков при сопоставлении групп обнаружено не было.

При сопоставлении объемов серого вещества лобных долей в группах пробандов, их здоровых родственников и контрольной группе лиц молодого возраста выявилось статистически значимое различие. Было установлено увеличение объема серого вещества в группе больных по сравнению с группой родственников — отличие объемов составило 6%, при объеме серого вещества лобных долей 250–300 см<sup>3</sup>. В то же время было отмечено уменьшение объемов на 9% этих структур в группе родственников по сравнению с контрольной группой. При сопоставлении объемов серого и белого вещества лобных долей в группах в зависимости от правой и левой полушарной локализации была обнаружена асимметрия. Выявлено уменьшение объема белого вещества левой лобной доли в группе непораженных родственников I степени родства молодого возраста при средних объемах белого вещества — 110 и 105 см<sup>3</sup> для правой и левой долей.

Было выявлено увеличение объемов серого вещества височных долей на 4% (объем серого вещества височных долей 145–170 см<sup>3</sup>) в группе больных по сравнению с контрольной группой. При сопоставлении объемов серого и белого вещества височных долей в группах в зависимости от правой и левой полушарной локализации обнаружилась асимметрия. В группе больных и их родственников молодого возраста объем серого вещества правой височной доли был меньше соответствующего объема левой височной доли (среднее значение объема серого вещества правой височной доли — 78.5 см<sup>3</sup>, среднее значение объема серого вещества левой височной доли — 80 см<sup>3</sup>). Также было установлено

увеличение объема белого вещества правой височной доли по сравнению с левой в группе больных молодого возраста на 4%, а в группе их нормальных родственников пожилого возраста — на 5%.

В группе пациентов с шизофренией были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона между морфометрическими параметрами и когнитивными характеристиками личности больных, их заболеваниями (общие инфекции, черепно-мозговые травмы) и заболеваниями их матерей во время беременности.

Так, в группе пациентов пожилого возраста обнаруженные аномалии хвостатых ядер достоверно коррелируют с аномалиями следующих психических функций: эмоциональность, внимание, интеллект, а также с такими заболеваниями больных как общие инфекции и черепно-мозговые травмы. Обнаруженные изменения объема серого вещества височных долей у пациентов пожилого возраста достоверно коррелирует с аномалиями внимания и заболеваниями матери во время беременности.

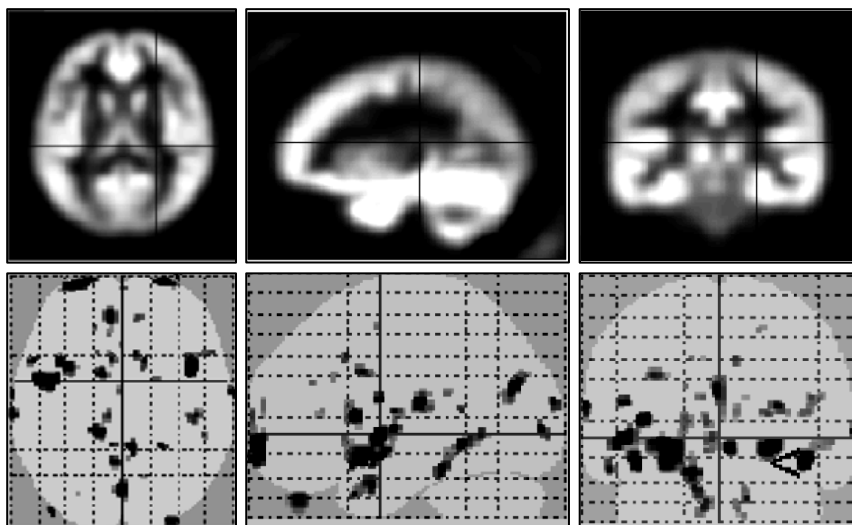
Выявленные изменения объема серого вещества лобных долей в группе лиц молодого возраста коррелируют с аномалиями эмоциональности и последствиями общих инфекций пациентов.

### **6.3.2. Статистические модели мозга для нормы и шизофрении**

С целью автоматизации поиска пациентов с признаками шизофрении данные МРТ были использованы при построении статистически усредненных образов мозга в норме и при шизофрении [248, 251]. Использован программный пакет SPM8 (MatLab v.5) [249].

Интеллектуальный алгоритм, отслеживающий топологические закономерности в строении структур мозга, позволил построить его модели для нормы и шизофрении, несмотря на то, что имелись различия в размерах мозга и вариации в расположении сканируемой зоны относительно плоскости сканирования. Одинаковый масштаб карт позволил провести их вычитание и получить карты, отображающие отличия в структурах мозга при норме и шизофрении — рис. 6.3.2 [252].

Данные по МРТ морфометрии, несмотря на сравнительно небольшой объем имеющейся информации (вообще рекомендуется использовать данные от сотен пациентов [253], что трудно реализовать на практике) подтвердили предположение о структурных нарушениях в мозге при шизофрении, а именно, уменьшение объема хвостатых ядер, увеличение серого вещества лобных долей у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой и их связь с нейропсихологическим дефицитом.



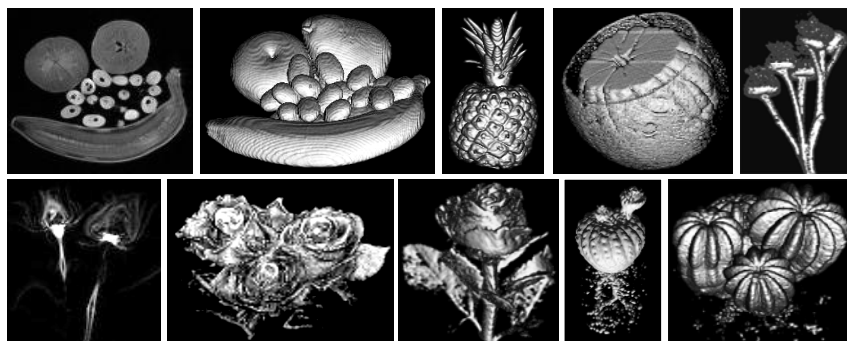
**Рис. 6.3.2.** Верхний ряд: усредненная карта распределения серого вещества мозга для группы больных шизофренией. Нижний ряд: разностная карта, отображающая различия в распределения серого вещества при норме и шизофрении

Построение статистически усредненной модели мозга для разных групп пациентов и их сопоставление помогает выявить специфичность отдельных структур мозга и взаимосвязь их состояния с патологиями пациента.

#### **6.4. Исследования растений и малых животных**

МРТ не ограничивается медико-диагностическими исследованиями. Метод легко адаптируется для исследования различных

природных объектов, содержащих воду — растений, животных. МРТ позволяет неинвазивным способом определять содержание влаги, примесей, наличие структурных отклонений и по этим данным оценивать агротехнические характеристики семян и плодов растений, качество продуктов питания. Растения хороши и просто для отработки приемов объемной визуализации. На рис. 6.4.1 представлены примеры такой обработки (набор фруктов, ананас, апельсин, полевой цветок, розы, кактусы) с использованием программы ImageJ. Слева для сравнения представлены образцы исходных 2D-изображений.



**Рис. 6.4.1.** Объемная визуализация растений. Слева — исходные (2D) изображения

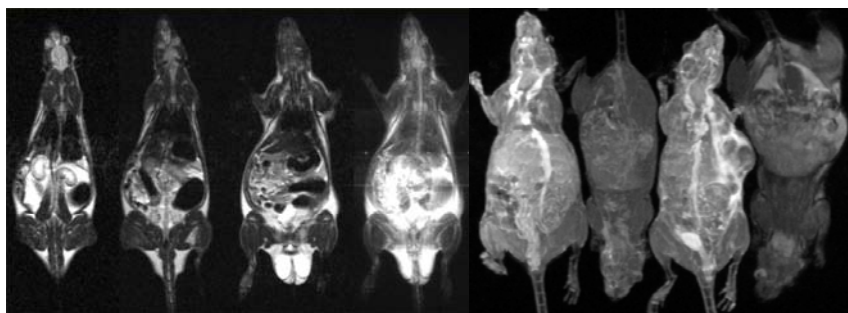
МРТ позволяет проследить развитие растения и построить соответствующую анимацию. Важно, что при этом можно наблюдать не только за листьями и цветками, но и за корневой системой. Нельзя исключить, что с помощью МРТ удастся отслеживать фотосинтез подводных растений. Релаксационные свойства воды, в которой они находятся, должны меняться в зависимости от освещенности. На свету растения выделяют кислород, что должно приводить к сокращению  $T_1$  и модификации картины МРТ-контраста.

Обычно при эксплуатации 0.5 Тл томографа исследования мелких животных — насекомых, ракообразных, рыб — ограничиваются лишь демонстрационными измерениями — рис. 6.4.2. Полноценные исследования таких объектов, как правило, проводятся на сильнопольных (3 Тесла и более) томографах [254].

На сильнопольных томографах, например, 7 Тл Bruker BioSpec 70/30, основными объектами исследований обычно являются мелкие грызуны — мыши и крысы. Проблемой подобного томографа является малый размер однородности поля  $B_0$  — обычно 4–5 см. Такого пространства не всегда достаточно даже для исследования крысы. Этой проблемы нет у томографов, ориентированных на исследование человека. В таком томографе можно одновременно исследовать сразу несколько (до 10–12) малых животных. На правом фрагменте рис. 6.3.3 приводится пример томограммы с 4 мышами.



**Рис. 6.4.2** Визуализация мелких животных — сверчок, краб, раки, аквриумная рыба

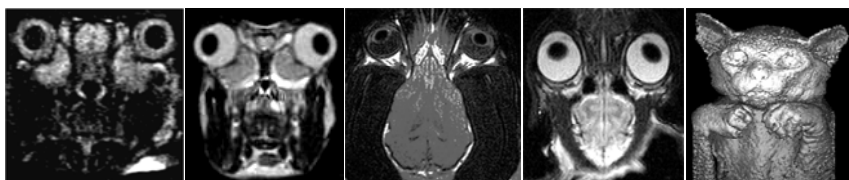


**Рис. 6.4.3.** Слева — 3 отдельных среза одной мыши и МIP от всех срезов для  $T_2$ ВИ. Справа — МIP от  $T_1$ ВИ для 4 мышей

Исследование проводилось в рамках изучения контрастных веществ и основное внимание уделялось МРТ-визуализации крупных сосудов. Чувствительность 0.5 Тл томографа оказалась достаточна для таких измерений, а возможность исследовать сразу не-

сколько животных обусловила выбор именно этого томографа — с большой зоной однородного поля, а не сильнополюсного, у которого эта зона на порядок меньше.

Для исследования головного мозга мыши или крысы чувствительности 0.5 Тл томографа не достаточно. Даже для крысы приемлемое отношение сигнал/шум при разрешении ( $0.23 \times 0.4 \times 1.8$  мм) удается получить лишь при длительном (~1 часа) накоплении — левый фрагмент рис. 6.4.3. В данном случае для  $T_2$ ВИ (FSE) задавались следующие параметры сканирования:  $TR/TE = 0.8/0.13$  с. Данное МРТ-исследование проводилось в рамках изучения ишемического инсульта у крыс (В.Л. Ярных, 1998). Более длительное накопление сигнала требует газовой анестезии, применение которой требует специального оборудования.



**Рис. 6.4.4.** Изображения голов млекопитающих, получаемые в поле 0.5 Тл. Слева направо: крыса, кролик, собака, кошка (рядом — 3D рендеринг ее изображений)

Практика показала, что животные, более крупные, чем крысы — кролики, кошки, собаки, вполне могут быть объектами исследований (в том числе и диагностических) на 0.5 Тл томографе — рис. 6.4.3.

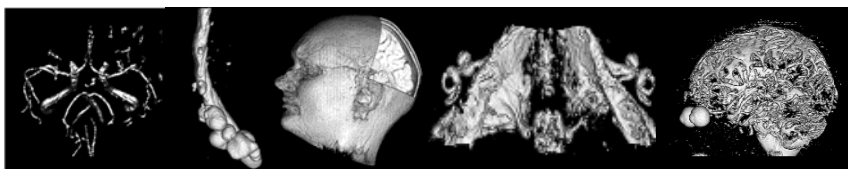
Отметим, что метод МРТ может дать ценную информацию о структуре мозга и других органов не только малых, но и весьма крупных животных — слонов, китообразных и др. [255]. Однако пока такие исследования проводятся лишь *in vitro*.

## 6.5. МРТ-визуализация объектов, не содержащих водород

МРТ имеет много приложений, не связанных с медицинской диагностикой [256, 257]. В частности, с помощью МРТ можно получить объемные изображения самых различных немагнитных объектов, которые сами по себе могут и не давать сигнал ЯМР из-

за слишком короткого времени релаксации резонирующих ядер или из-за отсутствия таковых. Для визуализации подобных объектов предлагается перед МРТ-сканированием либо распределить вещество, содержащее резонирующие ядра (т.е. контрастирующее вещество) по поверхности объектов, либо полностью погрузить в это вещество исследуемые объекты. Методика полезна для 3D-визуализации изделий из стекла, керамики, пластмассы, предметов искусства, объектов природного происхождения и т.д.

Объемная визуализация часто применяется в МРТ-исследованиях объектов, имеющих сложную пространственную структуру — сосуды головного мозга, элементы позвоночного канала, внешние анатомические отделы головы, внутреннего уха, желудочки мозга и т.д. — рис. 6.5.1.



**Рис. 6.5.1.** Примеры объемной МРТ-визуализации структур головы и позвоночника

Используя методы ткань-избирательного сканирования, можно получить изображения зоны поражения (опухоли, гематомы), из которых можно построить объемные образы соответствующих патологических образований. Большой практический интерес представляют 3D-реконструкции, осуществляемые по сигналу от подкожно-жировой клетчатки, на основе которых визуализируются внешние анатомические структуры, включая изображения всего тела.

Обычно считается, что необходимым условием получения МРТ-изображения, а следовательно, 3D-реконструкции объекта с помощью протонной МРТ является наличие водорода в его химической структуре. Между тем, отсутствие водорода в объекте не является препятствием для 3D-реконструкции. Проблему можно решить, если заполнить воздушное пространство внутри (или вокруг) объекта веществом, содержащим резонирующие магнитные ядра, провести МРТ-регистрацию сигналов от этих

ядер и использовать данные такого сканирования для объемной реконструкции структур, заполненных указанным веществом [258]. Такой прием применяется при исследовании легких, где в качестве заполняющего вещества используется гиперполяризованный инертный газ —  $^3\text{He}$  или  $^{129}\text{Xe}$ , вводимый в низкой (безопасной для пациента) концентрации [259–261]. Отметим, что время продольной релаксации  $T_1$  для таких газов может достигать нескольких суток, обуславливая особую специфику при подготовке и проведении МРТ-экспериментов.

В принципе, этот метод можно использовать для решения задачи об объемной визуализации бытовых предметов — изделий из стекла, керамики, камня, пластмассы и т.п. Однако МРТ-исследования с поляризованными газами пока не получили достаточного распространения. Это связано с высокой стоимостью получения этих газов и техническими проблемами — например, необходимостью доукомплектации томографа дополнительным приемо-передающим РЧ каналом.

К 3D-визуализации предметов, не содержащих водород, можно предложить подход с использованием обычного МР-томографа, ориентированного на регистрацию сигналов от протонов [258, 262]. Подход состоит в том, чтобы примыкающее к поверхности объекта пространство заполнить контрастирующим водородсодержащим веществом. Возможны два варианта реализации такого подхода.

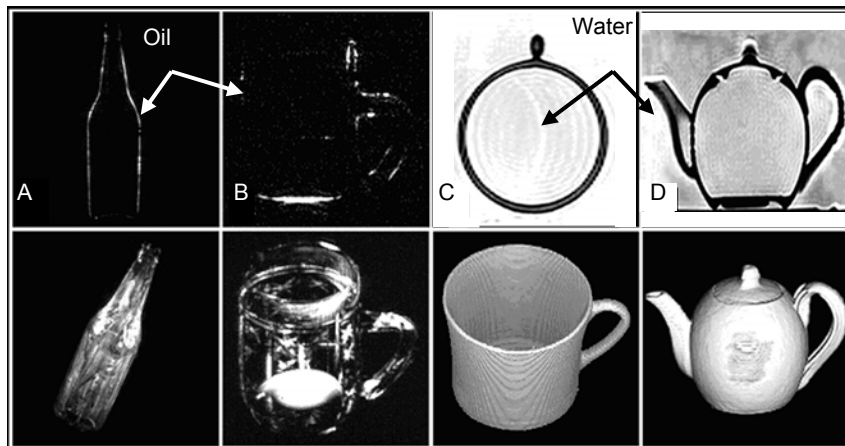
### 6.5.1. Метод поверхностного нанесения

МР-изображение от объектов, не содержащих водород, можно получить, если на поверхности этого объекта адсорбировать водородсодержащее вещество. Это можно сделать, если равномерно нанести на поверхность объекта маслянистую жидкость или распылить тонким слоем водородсодержащую эмульсию. На отдельных срезах МРТ-изображение будет представлено тонкими яркими линиями, отображающими локализацию жировой ткани, распределенной на поверхности объекта — рис. 6.5.2 А, В.

Поскольку жировая ткань имеет короткое время продольной релаксации, то наиболее отчетливо эффект визуализации поверхности объекта проявится на  $T_1$ ВИ МРТ-изображениях. Этой информации достаточно, чтобы провести сегментацию и, в конечном итоге, объемную реконструкцию объекта, после чего он может



быть представлен под любым углом обзора с разными вариантами оттенения поверхности, анимационными эффектами и т.д. Это можно сделать, например, с помощью свободно распространяемого пакета ImageJ (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>).



**Рис. 6.5.2.** Принцип объемной визуализации предметов, не дающих сигнал ЯМР

Применение метода поверхностного нанесения контрастирующего вещества оказалось плодотворным при МРТ-исследованиях артикуляторных органов в процессе произнесения речи [237]. Одна из задач исследования (раздел 6.2.3) состояла в том, чтобы визуализировать зубы. Проблема в том, что вещество, из которого состоят зубы, не дает достаточного МР-сигнала. Не дает сигнала и окружающая зубы среда (в основном, воздух). Визуализировать зубы удалось путем нанесения на их поверхность тонкого слоя жевательной резинки (chewing gum). К достоинствам такого контрастирующего компонента можно отнести малую скорость рассасывания, сильный сигнал на  $T_1$ ВИ и, наконец, безвредность и доступность.

Чем меньше толщина и выше однородность контрастирующего слоя, нанесенного на объект, тем выше качество объемной реконструкции — воспроизведения на 3D-образе мелких деталей, отображающих структуру его поверхности. В то же время величина регистрируемого сигнала прямо пропорциональна толщине

слоя. Кроме того, чем тоньше слой, тем сложнее обеспечить однородность напыления на поверхности объекта. Эти факторы следует учитывать при выборе напыляющего вещества.

### 6.5.2. Метод объемного погружения

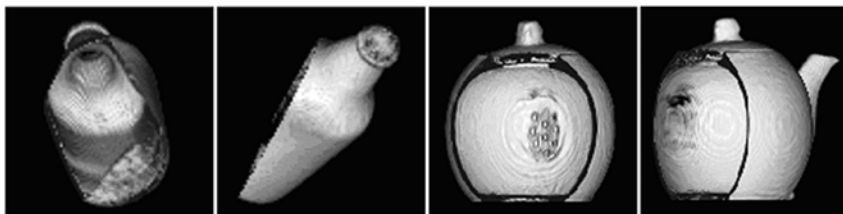
Другой способ выделения объекта связан с его погружением в воду. В этом случае невидимый для ЯМР объект может быть обнаружен на МР-изображении по выпадению сигнала. На рис. 6.5.2 С, D объект, не содержащий водород, представлен в виде темных фрагментов на светлом фоне. Этот фон обусловлен сигналом воды, которая заполняет внутренний и внешний объем пространства, примыкающего к объекту. Время продольной релаксации воды сравнительно велико — 1–2 с, поэтому для регистрации погруженного в воду объекта лучше использовать режим  $T_2$ ВИ. Проведение 3D-реконструкции по стандартному алгоритму, возможно, потребует лишь проинвертировать шкалу яркости на МРТ-изображении. Отметим, что в данном методе вместо воды можно использовать и другую водородсодержащую жидкость.

На рис. 6.5.2 даны примеры 3D-реконструкций объектов, не содержащих водород. Это обычные бытовые предметы — стеклянная посуда и керамический чайник, при съемке которых применено 3D-сканирование с цифровым разрешением —  $1 \times 1 \times 1$  мм. Время сканирования — от 7 до 20 мин. Можно отметить небольшие артефакты вблизи зоны нанесенного на поверхность изделия декоративного рисунка. Они связаны с наличием в краске металлических компонентов, вызывающих искажение РЧ поля.

Особо следует отметить, что за счет несложных графических манипуляций возможно построение произвольных сечений реконструируемого объекта, что позволяет наблюдать объект как бы изнутри — рис. 6.5.3.

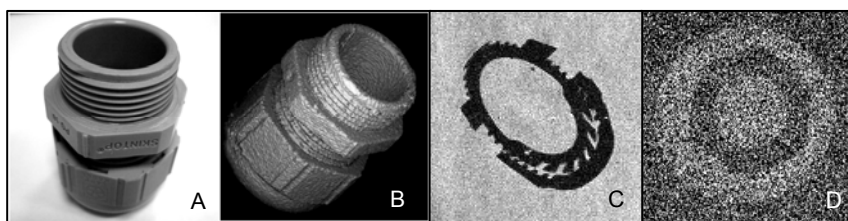
Таким образом, объекты, не содержащие водород, могут быть представлены в виде объемных МРТ-изображений. Наличие металла в структуре объекта может создать проблемы для применения описанной методики. Качество изображений — сигнал/шум, пространственное разрешение — может быть повышено за счет увеличения времени накопления сигнала. Заметим, что если для живых объектов это время приходится огра-

ничивать, то в случае неживых объектов продолжительность исследования может быть задана сколь угодно большой.



**Рис. 6.5.3.** Эмульция «срезанных» объектов в рамках объемной реконструкции объектов, не содержащих водород

Следует отметить, что увеличение времени сканирования с целью повышения отношения сигнал/шум и улучшения разрешающей способности не гарантирует хорошего качества изображений. Ограничения могут быть связаны не только с аппаратными проблемами, но и с диффузионными процессами. Возможно, что этим объясняются неудачные попытки получить изображения погруженной в воду пластмассовой детали с разрешением до 187 микрометров (в зоне сканирования  $48 \times 48 \times 48$  мм). Сканирование проводилось с использованием ИП 3D-TurboFSE с параметрами  $TE/TR = 143/1200$  мс,  $BW = 13153$  Гц,  $ETL = 16$ ,  $NA = 8$ . Для получения матрицы данных размером  $256(Antialiasing) \times 256 \times 256$  было затрачено около 11 часов.



**Рис. 6.5.4.** Сопоставление изображений получаемых от одного и того же объекта при цифровом разрешении 500 микрометров (B, C) и 187 микрометров (D)

Несмотря на большое время накопления сигнала, качество изображений получалось низким (рис. 6.5.4 D) и непригодным для

объемной реконструкции, как из-за недостаточного отношения сигнал/шум, так и «размытости» изображения, вероятно, под влиянием диффузионных процессов. В то же время при задании цифрового разрешения 300–500 микрон качество изображений оказывалось приемлемым не только для 2D — рис. 6.5.4 С, но и для 3D-реконструкции — рис. 6.5.4 В.

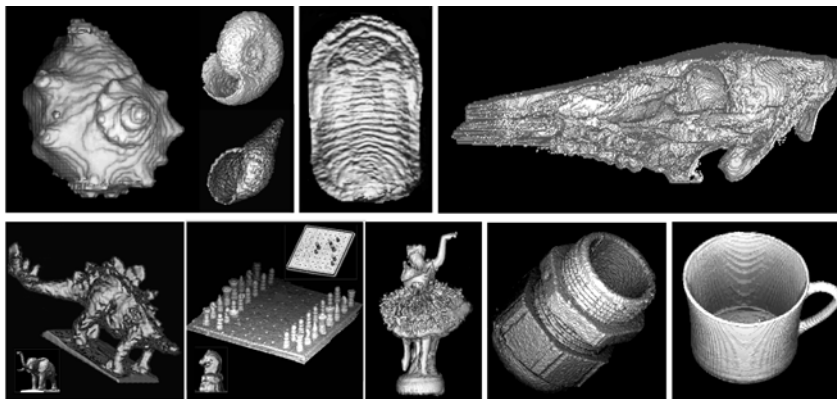
#### **6.5.4. Перспективы и проблемы метода**

В настоящее время трудно найти альтернативный способ получения 3D-изображений неметаллических предметов, который сочетал бы простоту и доступность с большим арсеналом графических возможностей, если не считать абстракций, получаемых в результате компьютерного моделирования. Хорошая адаптация МРТ для 3D-визуализации является следствием того, что магнитное и радиочастотное поля свободно проникают в структуру исследуемого неметаллического объекта.

Таким образом, объектами 3D-визуализации методом протонной МРТ могут быть предметы, не содержащие водород. Необходимо лишь, чтобы они не содержали металл, не портились от нанесения на их поверхность эмульсии или от погружения в воду, имели приемлемые габариты, достаточные чтобы разместиться в зазоре магнита. Кроме того, как показала практика, перед МРТ-сканированием необходимо устранить пузырьки воздуха, конденсирующиеся на поверхности изделия, погружаемого в воду. Возможно, что востребованными объектами МРТ-3D-визуализации окажутся археологические и палеонтологические материалы, известковые образования, пластмассовые предметы, предметы искусства, копии проектируемых изделий и др. — см. рис. 6.5.5.

Нельзя исключить возможность применения метода для технических применений — например, для диагностики поверхностей абразивных материалов. В этой связи отметим, что вода ( $H_2O$ ), возможно, не является идеальной заполняющей средой для описанного способа 3D-визуализации. Поскольку МР-изображение жидкости, близко соприкасающейся с исследуемым предметом, является по сути дела «слепком» этого предмета, то идеальной водородсодержащей жидкостью следует считать ту, которая обладает высокой смачиваемостью (минимальным поверхностным натяжением), т.е. лучшей способностью проникать в щели и поры ис-

следуемого объекта. При таком условии объемное изображение исследуемого предмета будет воспроизведено наиболее детально.



**Рис. 6.5.5.** Возможные объекты МРТ-3D-визуализации

С другой стороны, если структура поверхности априорно известна, то, анализируя изображение «слепок», можно оценить проникающую способность заполняющей жидкости [263]. Это может быть полезно при сертификации различных жидкостей, и в частности, моющих средств.

В любом случае, вопрос о том, какое вещество наиболее оптимально для использования в качестве заполняющей среды при реализации описанного метода, требует особого изучения.

Описанный способ объемной визуализации неметаллических объектов, которые не содержат водород, представляется весьма перспективным. Он может быть востребован для визуализации самых разнообразных объектов. Для его реализации можно заранее выбрать контрастирующее вещество, предназначенное в качестве реального источника МР-сигнала (объемный или поверхностный наполнитель), и с учетом его релаксационных свойств задать оптимальные параметры МР-сканирования.

## **ИНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БАЗЫ ДАННЫХ МРТ-ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **7.1. База данных МРТ-исследований как источник демографической и антропометрической информации**

Большой объем и высокий уровень компьютеризации, сопровождающий проведение МРТ-исследований, создают значительные потенциальные возможности для статистической обработки данных. Такую обработку невозможно осуществить без соответствующей базы данных. В настоящее время используется несколько вариантов программной поддержки такого рода баз данных (DICOM, ANALYZE), которые предусматривают возможность интеграции данных о различных диагностических исследованиях, относящихся к пациенту [264]. Неудобство работы с такими программными продуктами связано с тем, что заинтересованный пользователь должен установить специальное лицензированное программное обеспечение не только для архивации, но и для доступа к этим данным.

Между тем, материал МРТ-исследований представляет интерес как для врачей-диагностов, так и для научных исследований и обучения. В связи с этим рассматривалась задача предоставления упрощенного доступа к архивам данных и возможность коллективного пользования их в сети Интернет.

#### **7.1.1. База данных МРТ-исследований МРТ с доступом через Интернет**

В результате в ЦМТС МГУ была разработана оригинальная база данных с доступом через Интернет и наличием WEB-интерфейса для просмотра МРТ-изображений [265, 266]. Она используется для систематизации и отборе материала об МРТ-исследованиях, проведенных в ЦМТС на МР-томографе Bruker Tomikon S50, начиная с 1997 года и постоянно пополняется новым материалом.

Платформой для разработки является сервер на базе процессора 2×1115 МГц Pentium III с установленной операционной системой

темой ASPLinux 7.3 российского производства. Вся информация накапливается на RAID массиве. При помощи развитого программного обеспечения (использованы программы для открытого доступа) необходимые данные об МРТ-исследованиях пациентов и параметры МРТ-изображений автоматически заносятся в систему управления базой данных (СУБД) PostgreSQL. Графический интерфейс обеспечивается при помощи разработанных на языке PHP программ, которые взаимодействуют с СУБД PostgreSQL при помощи расширения ADOdb. Аутентификация пользователей реализована встроенными средствами WEB сервера Apache.

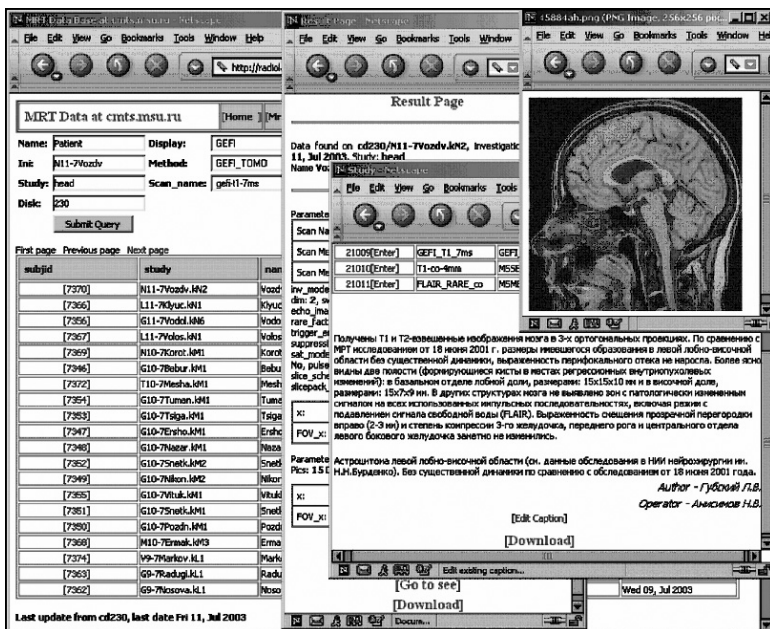


Рис. 7.1.1. Интерфейс базы данных по исследованиям МРТ, проведенных в ЦМТС

Особенностью развитого программного обеспечения является возможность работы пользователя через WEB интерфейс (рис. 7.1.1) с данными, которые хранятся в формате фирмы «Bruker». Для высокоскоростного on line преобразования этих данных разработаны специальные конверторы, эффективно использующие симметричные многопроцессорные технологии. Средствами PostgreSQL организован полнотекстовый поиск меди-

динских описаний и заключений к проведенным МРТ-исследованиям. При просмотре серий МРТ-изображений имеется возможность редактирования их параметров (масштаб, контраст, и т.д.).

Материалы базы данных активно использовались в ЦМТС не только в качестве архивных, но и при анализе режимов МРТ-сканирования, поиске иллюстративного материала, статистических выборок.

В процессе подготовки данных к архивации (что предполагает предварительный просмотр МРТ-изображений в исходном формате) весьма полезным оказалось использование программы Brainmatic, разработанной для среды MS Windows B.M. Верхлютовым (Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН) для обработки данных МРТ и электроэнцефалографии (ЭЭГ) (рис. 7.1.2 — см. цв. вклейку).

Программа предоставляет возможность линейных измерений структур мозга, волюметрию после сегментации отдельных структур, создание объемных модельных изображений головы и мозга [267, 268]. Кроме того, эта программа позволяет накладывать данные фМРТ на созданные модели мозга, причем при детальном анализе данных фМРТ и ЭЭГ возможна идентификация подкорковых и корковых (доли, извилины и др.) структур с использованием атласа Талейраха [269].

На рис. 7.1.3 (см. цв. вклейку) представлены варианты объемной обработки данных МРТ помощью программ ParaVision<sup>TM</sup>v.1.0 и Brainmatic. На фрагментах А и В представлены соответственно результаты объемного рендеринга и псевдообъемных реконструкций с отображением ортогональных проекций. На фрагментах С и D показаны объемные модели, получаемые с помощью программы Brainmatic — виртуальная хирургия и триангуляция.

### **7.1.2. Пополнение статистического материала для анализа антропометрических и демографических данных**

Структура базы данных оказалась приспособленной не только для контекстного поиска по запрашиваемым параметрам и просмотром МРТ-изображений, но и для статистической обработки параметров МРТ-сканирования. Благодаря этому удалось провести анализ антропометрических, а также демографических данных [270]. Для этого были задействованы программные возможности



СУБД PostgreSQL, что позволило провести необходимый поиск и выборку статистического материала.

Необходимо отметить некоторые организационные аспекты, связанные с проведением МРТ-исследований, цель которых не только оптимизировать параметры сканирования, но и создать благоприятные условия структуризации результатов МРТ-исследования в рамках организации базы данных и, в конечном итоге, извлечения из неё самой разнообразной информации — антропометрической, демографической и др.

При обычном рутинном диагностическом МРТ-исследовании оптимизация параметров сканирования, особенно таких, как: размер зоны сканирования, цифровое разрешение, полоса пропускания приемника, считается делом второстепенным. Выигрыш от оптимизации может показаться несущественным, а ее реализация обременительной для оператора, особенно если МР-томограф имеет запас по чувствительности. Между тем, для статистической обработки параметров сканирования предпочтительно иметь дело с данными, которые уже предварительно оптимизированы по заранее согласованным параметрам — особенно это касается размеров зоны сканирования.

Оптимизация, о которой идет речь, заключается лишь в том, чтобы зона сканирования была задана без избыточного запаса по размерам. При заданном цифровом разрешении минимизация размеров зоны сканирования обеспечивает лучшее отношение сигнала к шуму за счет сужения полосы пропускания приемника с сокращением времени сканирования за счет уменьшения количества шагов фазового кодирования. При этом упрощается работа по масштабированию изображений во время вывода их на пленку или другой носитель информации. И все-таки нетривиальным оказывается то, что размерам зоны сканирования можно поставить в соответствие размерные показатели сканируемого объекта, ибо задание оператором зоны сканирования можно совместить с измерением этого объекта. Поскольку база данных МРТ-исследований пополняется не только изображениями, но и параметрами сканирования, то информация о размерах объектов может быть подвергнута статистической обработке, в результате чего из базы данных может быть извлечена ценная антропометрическая информация. Оптимизация размеров зоны сканирования требует определенной собранности оператора. Однако, как показывает почти 15-летний

опыт проведения исследований в ЦМТС МГУ, такое требование с самого начала воспринимается оператором как вполне естественное и необходимое в процессе стандартных измерений.

Применительно к исследованиям головного мозга оптимизация размеров прямоугольной зоны сканирования состоит в том, чтобы охватить максимальные размеры головы в двух измерениях прямоугольника и при этом не выйти за эти рамки, как показано на рис. 7.1.4 (см. цв. вклейку), демонстрирующем принцип оптимальной установки зоны сканирования.

Такой подход применялся при МРТ-исследованиях головного мозга, проведенных в ЦМТС МГУ в период 1997–2009 гг. Данные от более 11000 МРТ-исследований головного мозга, хранящиеся в базе данных ЦМТС МГУ (всего — более 25000 исследований), были использованы для измерения и анализа эволюционных изменений размера головы человека почти за вековой период [270–273].

Интерес к этой информации, кроме врачей, антропологов и других научных работников, проявляют и производственники, например, производители одежды. Пример их делового подхода к этой проблеме описан в журнале «Наука и жизнь» (2003, №3, с. 20): «С ноября 2002 года по Франции перемещаются две передвижные антропометрические лаборатории в автофургонах. Последний раз широкие антропометрические измерения французов проводились в 70-х годах прошлого века. Однако с тех пор средний рост, размер ноги и другие показатели населения заметно изменились, и теперь индустрия готового платья и обуви нуждается в обновлении данных. За полтора года будут промерены 18 тысяч человек разных возрастов, у каждого будет измерен 21 параметр».

Между тем на сегодняшний день антропометрические данные фактически не структурированы или малодоступны. Имеются и патентные разработки, нацеленные на распознавание образов, фактически сводящиеся к извлечению из базы данных самих изображений и построению их объемных образов [274]. Подобные проекты требуют значительных компьютерных ресурсов, что затрудняет их реализацию.

### **7.1.3. Антропометрические измерения по данным МРТ-исследований**

На рис. 7.1.5 (см. цв. вклейку) приводится, по-видимому, первый опыт реальной обработки антропометрической информации

для головы человека. На правом графике приведена зависимость продольного размера головы от года рождения пациента. На левом графике дана информация о поперечном размере головы.

Анализ данных включал в себя расчет среднего размера головы для определенного года рождения, расчет вероятных ошибок измерений и применение сглаживающего GCV-алгоритма (B-spline) [275] при построении итогового графика. На рис. 7.1.5 (см. цв. вклейку) приводится результат обработки антропометрической информации для размеров головы человека (4780 мужчин и 6402 женщины) [276]. Отдельные точки на графиках отражают средний вклад МРТ исследований головного мозга. Вертикальные отрезки дают вероятную ошибку измерений. Длина отрезка равна  $2St(a, N-1)$ , где  $S$  — среднеквадратичное отклонение,  $t(a, n-1)$  — коэффициент Стьюдента для  $N$  измерений. Расчет проведен для  $a = 0.95$ . Утолщенные линии представляют результат сглаживания кривых (B-spline).

Анализируя полученные графики можно отметить следующее:

- имеет место относительная стабильность размеров головы;
- средняя величина мужской головы больше, чем женской, однако просматривается взимная корреляция антропометрических параметров;
- у мужчин определяется большая вариабельность продольного размера головы, чем у женщин;
- наблюдается одинаковое соотношение поперечного и продольного размеров головы у мужчин и женщин.

Наклон графиков, начиная с 80–90 гг., объясняется тем, что у исследуемых детей формирование черепа не завершено. По полученным графикам можно оценить динамику формирования продольного и поперечного размеров черепа. Сравнивая протяженности наклонных участков графиков, можно прийти к выводу, что формирование поперечного размера черепа происходит дольше продольного.

График продольного размера головы содержит экстремумы, разделенные интервалами примерно в 9–11 лет. Нетрудно заметить, что график солнечной активности (внизу справа на рис. 7.1.6 — цв. вклейка) содержит экстремумы, разнесенные примерно с такой же периодичностью [277]. Однако степень коррелированности этих графиков представляется все же недостаточной для определенных антропометрических заключений.

#### **7.1.4. Демографические данные по выборке пациентов, прошедших МРТ-исследования**

С целью получения демографических сведений о пациентах, обследованных в ЦМТС МГУ, из базы данных МРТ-исследований извлекалась и анализировалась информация об их возрасте. На рис. 7.1.7 (см. цв. вклейку) представлены графики, отражающие распределение пациентов по полам и возрастам, и графики Госкомстата РФ от 2001 г. [278] для всего населения России. Можно отметить их качественное сходство, в частности, локальные спады, причем наиболее заметный спад — для середины сороковых годов, что можно интерпретировать как следствие низкой рождаемости в годы Великой Отечественной войны и последующих демографических изменений в составе населения России.

Нетривиальным является то, что оба графика отображают перераспределение относительных долей женского и мужского населения на рубеже 40–50-х гг.

Спад в правой части верхних графиков отражает то, что на исследование по МРТ приходят, в основном, взрослые, т.к. по объективным причинам дети являются сравнительно редкими пациентами для МРТ. Отметим, что верхний график отражает вклад лишь 0.0076 % всего населения РФ. Однако известно, что статистические закономерности определяются не процентным, а абсолютным масштабом выборки. Поэтому сходство графиков, отображающих результаты анализа данных, несопоставимых по объемам, указывает на то, что содержащийся в базе ЦМТС объем информации достаточно большой, чтобы отображать глобальные тенденции.

Сходство верхних и нижних графиков на рис. 7.1.7 (см. цв. вклейку) указывает на то, что относительное соотношение общего количества населения (в основном, здорового) и людей, страдающих заболеваниями головного мозга, существенно не менялось в течение столетия. Таким образом, база МРТ-данных может быть использована как дополнительный материал для исследований в области демографии.

При унификации МРТ-исследований и интеграции данных с использованием сети Интернет можно существенно расширить объем выборки для статистического анализа антропометрической, демографической и другой полезной информации за счет данных, получаемых на других томографических установках.

## 7.2. Эволюция поля $B_0$ по материалам базы данных МРТ-исследований

Практика эксплуатации спектрометров ЯМР и МР-томографов со сверхпроводящими магнитами показала, что Ларморова частота не остается постоянной, а медленно снижается. В связи с этим возникает необходимость через несколько лет добавлять ток от внешнего источника. Кроме того, выяснилось, что спад тока даже у одинаковых по конструкции моделей может протекать с разной скоростью.

Это указывает на то, что электрическое сопротивление токовой цепи  $R$  отлично от нуля, а ее проводимость зависит, скорее всего, не только от декларируемых параметров самого проводящего кабеля, но и технологических дефектов в нем, качества контактных соединений и других конструктивных особенностей. Оценить влияние на проводимость каждого фактора непросто. Однако если предположить, что определяющим является вклад самого кабеля, то можно оценить величину  $R$  и удельного сопротивления сверхпроводящего материала. Эта информация может быть востребована для уточнения физической картины, отображающей протекание тока в реальных сверхпроводниках.

Следует также отметить, что поле внутри магнита определяется не только током катушки, но и внешними полями, в частности, магнитным полем Земли. Поэтому можно попытаться выявить вариации этих полей и, по возможности, связать их с глобальными процессами, что может дать полезный материал для геомагнитометрии.

Эти факторы обусловили интерес к отслеживанию эволюции магнитного поля в ЯМР-оборудовании. Были проведены соответствующие измерения для 0.5 Тл магнита В-СS 5/90 (фирмы "Magnex"), входящего в состав томографа Bruker Tomikon S50. Магнитное поле в нем образуется за счет протекания тока 260.64 А через соленоид, катушка которого сделана из  $Nb_3Ti$  проволоки. Для обеспечения сверхпроводимости соленоид погружен в криостат, наполненный жидким гелием.

Анализировались данные о частоте ЯМР протонов за период с 1998 по 2012 год [279]. Предполагалось, что эта частота ( $F$ ) пропорциональна величине магнитного поля  $B$ , которое, в свою очередь, пропорционально току  $I$ , протекающему через соленоид.

Если соленоид обладает индуктивностью  $L$ , а его обмотка — сопротивлением  $R$ , то ток, протекающий в замкнутом  $LR$  контуре, должен спадать по экспоненте

$$I = I(0) \cdot \exp(-t/\tau), \text{ где } \tau = L/R.$$

Если  $t \ll \tau$ , то  $I(t)/I(0) \simeq (1 - t/\tau)$ .

Поскольку при  $t \ll \tau$  величины  $I$ ,  $B$ ,  $F$  линейно связаны между собой, то, построив график  $F(t)/F(0)$ , можно определить  $\tau$ , а зная  $L$ , найти  $R$  по формуле  $R = L/\tau$ .

При вводе томографа в эксплуатацию было зафиксировано значение  $F(0) = 21.0844$  МГц, но поскольку задача проведения подобных исследований не ставилась, то систематического измерения  $F$  не проводилось. Поэтому для построения графиков  $F = F(t)$  была использована база данных МРТ-исследований — см. раздел 7.1.

Спецификой этой базы является то, что помимо МР-изображений и параметров сканирования в ней содержатся аппаратные параметры, фиксируемые в начале каждого МРТ исследования, в частности, результат автоматического измерения частоты, которое производится после автоматического шиммирования. Это необходимо для позиционирования сканируемых срезов относительно изоцентра.

Результат измерения  $F$  хотя и документируется с точностью 0.1 Гц, однако реально регистрируемый средний разброс  $F$  при повторных запусках этого алгоритма для одного и того же объекта составляет около 2 Гц. Это связано с цифровой спецификой алгоритма измерения  $F$ . Впрочем, такая неопределенность практически не влияет на качество МРТ-изображений, поскольку при разных режимах сканирования (в рамках одного исследования), как правило, нет необходимости в дополнительных измерениях  $F$ . А при обычно применяемых величинах кодирующих градиентов (в нашей модели — 16.68 мТл/м при максимальном токе 100 А) неточность в определении изоцентра мала и практически не сказывается на информативности МР-изображений.

Различия в результатах измерения  $F$  определяются соотношением вода/жир для тканей, локализованных в зоне чувствительности приемной катушки. Поскольку пики ЯМР воды и жира разнесены на 3.5 м.д. (~75 Гц для поля 0.5 Тл), то чем больше жира в исследуемом органе, тем ниже измеряемая частота  $F$ .

Чтобы более отчетливо отобразить этот факт и попутно выявить, в каких органах доля жира выше, данные были рассортированы по исследуемым органам, а фактически по тому, какие приемные катушки применялись в качестве ЯМР датчиков для МРТ-исследований. Имеются в виду следующие катушки: *head* — для исследования головы, *neck* — шеи, *spine* — грудного и поясничного отделов позвоночника, *body* — брюшной полости, малого таза, тазобедренных суставов, *knee* — коленного сустава.

На рис. 7.2.1 (см. цв. вклейку) представлены значения  $F$ , усредненные по измерениям, проведенным в течение месяца, количество этих измерений и среднеквадратичное отклонение  $\sigma$ .

Сравнивая графики для разных датчиков, можно отметить:

1) они одинаково отображают наклон графика  $F(t)$  и основные «всплески» на нем (их временное положение и амплитуду);

2) для головной катушки наблюдается значительное ( $\sim 75$  Гц) дистанцирование графика  $F(t)$  по вертикали по сравнению с остальными датчиками. При этом степень взаимного дистанцирования в случае остальных катушек существенно меньше. Это указывает на то, что вклад в ЯМР сигнал от жировой ткани для головы весьма мал, тогда как для всех остальных органов он является определяющим;

3) разброс отсчетов ( $\sigma$ ) имеет тенденцию к увеличению — от  $0.5 \cdot 10^2$  Гц в 1998 г. до уровня порядка  $1 \cdot 10^2$  Гц к 2010 г. Недостаточно большой объем выборки не позволяет выявить закономерности появления в некоторых месяцах «всплесков» на графике  $\sigma$ . Причиной могли быть и сбои в работе оборудования, и особенности органов исследуемых пациентов (гидроцефалия, имплантаты и др.);

4) из особых временных периодов выделяется первая половина 2007 г. (февраль-июнь) — в этом интервале для  $F$  отмечаются «всплески» амплитудой до  $1.7 \cdot 10^2$  Гц.

Из полученных данных следует не совсем очевидный факт, что, как правило, частотная настройка томографа производится по сигналу воды лишь при исследовании головы, в то время как при исследовании всех остальных органов — по сигналу жировой ткани. Это обстоятельство необходимо учитывать при постановке экспериментов с частотно-селективным (химсдвиговым) подавлением сигналов от тканей, нежелательных для визуализации [8]. Обычно

при МРТ-сканировании с подавлением сигнала от жира — опция Fat Suppression (FS), предполагается, что настройка томографа проведена по сигналу воды, а потому частота заполнения импульса, предназначенного для насыщения пика от жира, смещена от частоты настройки томографа на 3.5 м.д.

Таким образом, можно прийти к выводу, что типовой вариант FS-опции правильно работает лишь при исследовании головы, а для ее применения в исследованиях других органов смещать вышеуказанную частоту заполнения не нужно.

В то же время можно заметить, что  $\sigma$ -разброс значений  $F$  сопоставим с разностью химсдвигов воды и жира. Поэтому отмеченную особенность нельзя абсолютизировать и при планировании экспериментов с FS-опцией следует обращать внимание на текущее значение  $F$ , чтобы частота РЧ заполнения импульса, предназначенного для подавления сигнала жира, была задана правильно.

Причина некоторого роста  $\sigma$  со временем не вполне ясна. Во всяком случае, напрямую связать это с изнашиванием оборудования нельзя — качество МРТ-изображений за все время наблюдений почти не изменилось. Однако нельзя исключить, что проблема связана с ухудшением однородности поля, возможно по внешним причинам. Этот фактор специально не отслеживался, поскольку обычно для настройки однородности поля МР-томографа применяется автоматическое шиммирование. И только в 2009–2010 году было замечено, что паразитный градиент по оси  $Y$  составляет  $\sim 0.2$  мТл/м. Из-за этого при заданном числе итераций автоматика работает правильно лишь при довольно значительном начальном токе в  $Y$ -шиммовой катушке (более 1 А), а не при нулевых начальных значениях, как было ранее.

В принципе, «всплески» на графиках  $F(t)$  в первой половине 2007 г. можно было бы связать с вариациями поля Земли из-за повышенной сейсмической активности. В работе [280] со ссылкой на данные NGDC (США) отмечается, что в 2006–2007 гг. было зарегистрировано наиболее значительное количество землетрясений с магнитудой 8 баллов и выше за последние 50 лет. Имеются также сведения о том, что именно в первой половине 2007 г. имело место отклонение угловой скорости вращения Земли от прогнозируемых значений, возможно, как раз из-за сильных землетрясений [281].

Однако представляется, что для такой гипотезы величина всплесков ( $\sim 1.7 \cdot 10^2$  Гц) слишком велика. Она лишь на порядок



меньше вклада поля Земли в величину измеряемой Ларморовой частоты. Этот вклад на нашей широте ( $56^\circ$  с.ш.) составляет  $\sim 5 \cdot 10^{-5}$  Тл (2.1 кГц для протонов), но если учесть, что наш магнит ориентирован на северо-восток, то он оказывается меньшим в 1,4 раза. Сомнительно, чтобы глобальная сейсмическая активность могла приводить к столь значительным ( $\sim 10\%$ ) локальным изменениям поля Земли. Реалистичнее связать «всплески» на графике  $F(t)$  с вариациями полей, обусловленных техногенными факторами — перемещение или изменение конфигурации массивных ферромагнитных объектов, эксплуатация энергоемкого оборудования вблизи магнита и т.п.

Из графиков следует, что за 14 лет Ларморова частота уменьшилась примерно на 2 кГц — 0.01%. Если связать этот факт с изменением тока магнита, то постоянная времени спада тока  $\tau = 3.94 \cdot 10^{12}$  с или 125000 лет. Фактически это время несколько больше, поскольку здесь не учитывается, что на начальном этапе эксплуатации магнита его поле спадает немного быстрее, чем год спустя после зарядки его током, что связано, скорее всего, с механической релаксацией магнита.

Отметим, что согласно теоретическим расчетам для идеализированного сверхпроводника, время  $\tau$  зависит от геометрии провода и температуры, но при типовых конфигурациях эта величина превышает время жизни Вселенной [282, 283].

Заметим, что в принципе, изменение частоты ЯМР может быть связано с постепенным смещением опорной частоты синтезатора вследствие старения электронных компонентов. Согласно документации, долговременная нестабильность синтезатора не превышает  $5 \cdot 10^{-8}$  в месяц, в то время как измеренный спад частоты  $F$  составляет  $6.3 \cdot 10^{-7}$  в месяц, т.е. на порядок больше. Поэтому взаимосвязь изменения частоты ЯМР со старением синтезатора представляется маловероятной.

Зная константу  $\tau$  и индуктивность обмотки  $L$ , можно оценить ее сопротивление. Поскольку  $L = 10.6$  Гн согласно технической документации [284], то  $R = 2.7 \cdot 10^{-12}$  Ом.

Для оценки удельного сопротивления проводника  $\rho$  необходимо знать его длину  $l$  и диаметр  $d$ , ибо  $R = \rho l / (\pi d^2 / 4)$ . Поскольку сведения об этих параметрах не содержатся в открытом доступе, то их значения можно оценить лишь по порядку величины.

Диаметр  $d$  оценить непросто — сверхпроводящий кабель состоит из нескольких тысяч жил, разделенных медными прокладками, необходимыми для отвода тепла, выделяемого кабелем при нарушении сверхпроводимости. Каждая жила, в свою очередь, состоит из нескольких десятков тонких (тоньше человеческого волоса) проволочек, благодаря чему обеспечивается механическая гибкость кабеля. За основу можно взять 1 мм — средний типовой диаметр кабеля, предлагаемый для продажи фирмами-производителями [285]. Длину кабеля  $l$  можно оценить, если считать, что он намотан на цилиндр диаметром  $D$ , а длина намотки составляет  $h$ . Тогда  $l = \pi DN$ , где  $\pi = 3.14$ , а  $N$  — число витков.

Параметры магнита  $h$  и  $D$  оценим по размеру криостата, внутри которого он размещен. Криостат составлен из двух соосных цилиндров длиной 1.6 м и диаметрами 0.93 и 1.95 м. При таких параметрах можно предположить, что  $D \sim h \sim 1.5$  м.

В случае однослойной обмотки  $d \ll D$  имеем  $L = k\mu_0 N^2 \pi D^2 / 4h$ , где  $\mu_0 = 4\pi \cdot 10^{-7}$  Гн/м,  $k$  — коэффициент, зависящий от соотношения  $D$  и  $h$ . Если  $D/h = 1$ , то расчет с использованием эллиптических интегралов Лежандра [286] дает  $k = 0.6884$ . В итоге имеем:  $N = (4L / (k\mu_0 \pi D))^{1/2} = 3225$ , а  $l = 1.52 \cdot 10^4$  м.

Число витков, которое получилось в результате расчета, нельзя намотать в один слой — потребуется более 20 слоев. Однако толщина намотки  $\sim 20$  мм почти на два порядка меньше диаметра соленоида, что дает основания применять для расчета формулу индуктивности для тонкой однослойной намотки.

В итоге для сверхпроводника на базе  $\text{Nb}_3\text{Ti}$  сплава имеем  $\rho \sim 1.4 \cdot 10^{-20}$  Ом·см. Полученный результат хорошо соотносится с данными об измерениях для проводников 2-го рода, приведенных в работе [287]. Там для  $\text{NbZr}$  приведено верхнее значение удельной проводимости —  $\rho \sim 2 \cdot 10^{-19}$  Ом·см.

Полученную величину  $\rho$  можно сопоставить с удельным сопротивлением лучшего проводника — серебра, для которого  $\rho = 1.6 \cdot 10^{-2}$  Ом·мм<sup>2</sup>/м [288]. Тогда получается, что удельное сопротивление  $\text{Nb}_3\text{Ti}$  сверхпроводника (при  $T = 4$  К) ниже на 14 порядков, чем у лучшего обычного проводника при комнатной температуре.

Еще раз отметим, что расчеты  $R$  и  $\rho$  токовой цепи проведены без учета влияния на ее проводимость технологических дефектов

проводника и контактов. Поэтому полученные результаты дают лишь верхнюю оценку указанных величин.

Таким образом, благодаря тому, что в базе данных МРТ-исследований сохранились результаты автоматического измерения Ларморовых частот, стало возможным отследить эволюцию магнитного поля в зазоре сверхпроводящего магнита. Благодаря этому удалось зафиксировать систематическое уменьшение тока магнита, оценить различия соотношения вода/жир для разных исследуемых органов, выявить эпизодические изменения поля, отметить статистические особенности данных.

Это, в свою очередь, позволяет провести верхнюю оценку удельного сопротивления сверхпроводника, обозначить временные масштабы механической релаксации магнита, уточнить обобщенные структурные особенности исследуемых органов, выявить возможную взаимосвязь эпизодических изменений магнитного поля с глобальными процессами, привлечь внимание к датам и периодам выделяющимся своими статистическими особенностями.

Интерес представляет сопоставление аналогичных данных от ЯМР или МРТ оборудования с различной географической локализацией.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Технические характеристики МР-томографа

Все эксперименты, описанные в настоящей работе, проведены на 0.5 Тл МР-томографе TOMIKON AVANCE S50, произведенный фирмой “Bruker” (ФРГ). Частота магнитного резонанса для протонов составляет 21.08 МГц. Поле обусловлено протеканием тока 260.64 Ампер через сверхпроводящие катушки ( $Nb_3Ti$ ), помещенные в 1800-л емкость, заполненную жидким гелием. Система охлаждения оболочки емкости с использованием так называемой «холодной головы» (cold head) обеспечивает небольшую скорость испарения гелия, годовая потребность в котором составляет около 500 л/год.



**Рис. 7.3.1.** Внешний вид 0.5 Тл МР-томографа Bruker Tomikon S50

Декларированная однородность поля не хуже 5 м.д. в области 40 см. Поперечный размер объекта ограничен 59 см — это внут-

ренный диаметр передающей катушки, встроенной в цилиндрическое отверстие магнита.

Приемо-передающее оборудование построено по технологии AVANCE (Bruker).

Для типовых МРТ-исследований используются прямоугольные градиентные импульсы до 16.86 мТ/м со временем нарастания 0.5 мс с применением катушек, запитываемых током до 100 А. Возможно задание сложной формы этих импульсов дискретными (до 32 К) значениями, расставленными с интервалом от 4 мкс.

Линейно поляризованное РЧ поле внутри объемной передающей катушки при мощности передатчика 2 кВт составляет 55.2 мкТл, что обеспечивает длительность  $180^\circ$  импульса, равную 0.65 мс. Огибающую и фазу РЧ импульса можно задать дискретными (до 32К) значениями с интервалом от 25 нс. Диапазон изменения амплитуды РЧ импульса — примерно 126 дБ. Разрешение по амплитуде не хуже 0.1 дБ, по фазе —  $0.05^\circ$ . Синтез частот с точностью  $10^{-3}$  Гц производится от термостатируемого 5 МГц кварцевого генератора со стабильностью частоты в пределах  $(0.3 - 1) \times 10^{-8}$ .

Приемник работает с переносом частоты входного сигнала в диапазон 22 МГц с последующим двухканальным квадратурным фазовым детектированием. Общее усиление приемника — до 139 дБ (перед гетеродинированием — до 45 дБ).

Возможно подключение одного из четырех аналоговых фильтров с различными полосами пропускания. Сигнал с фазового детектора поступает на аналого-цифровой преобразователь (АЦП), обеспечивающий временную дискретизацию сигнала амплитудой до 10 В с частотой до 400 кГц и амплитудное квантование до  $2^{19}$  уровней.

Приемные катушки способны принимать сигналы от обеих квадратурных поперечных компонент вектора намагниченности. Предусмотрена настройка этих катушек в резонанс с помощью напряжений, подаваемых на варикапы. Для устранения взаимной индукции приемной и передающей катушек (decoupling) применяется отдельная коммутация при приеме сигналов и при запуске РЧ импульса. Это осуществляется с помощью электронных реле на базе

pin-диодов с временем переключения не более 5 мкс при максимальной мощности не более 1 кВт.

Работа электронных узлов при запуске ИП координируется процессором, на который через сеть Ethernet поступают команды от компьютера INDY (SiliconGraphics), управляемого оператором. На этот же компьютер поступают данные с АЦП для записи на жесткий диск. Компьютер работает в операционной системе IRIX 5.3 — разновидность UNIX. Объем памяти компьютера составляет до 256 МБ оперативной и от 2 до 8 ГБ — дисковой. Возможна работа с изображениями, размер которых не превышает  $512 \times 512$  пикселей, а для 3D-обработки не более чем  $256 \times 256 \times 256$ . Для архивации и обработки данные поступают на персональный компьютер (PC) через локальную сеть по протоколу FTP, инициируемому от PC.

## Литература

1. *Haacke E.M., Brown R.W., Thompson M.R., Venkatesan R.* Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design // John Wiley & Sons, 1999, 914 p.
2. *Bernstein M.A., King K.F., Zhou X.J.* Handbook of MRI Pulse Sequences // Elsevier Academic Press, 2004, 1017 p.
3. *Hashemi R.H., William G. Bradley W.G., Lisanti C.J.* MRI: The Basics - 2nd ed. // Lippincott Williams & Wilkins, 204, 353 p.
4. *Mukherjee D., Rajagopalan S.* CT and MR Angiography of the Peripheral Circulation Practical Approach with Clinical Protocols // Informa UK Ltd, 2007, 338 p.
5. *Van Hoe L., Vanbeckevoort D., Mermuys K., Van Steenberghe W.* MR Cholangio-pancreatography. Atlas with Cross-Sectional Imaging Correlation // Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, 414 p.
6. *Hajnal J., Bryant D., Kasuboski L., Pattany P., De Coene B., Lewis P., Pennock J., Oatridge A, Young I., Bydder G.* Use of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequence in MRI of the brain. // J. Comput. Assist. Tomogr., 1992, 16, p. 841–844.
7. *Bydder G.M., Steiner R.E., Blumgart L.H.* MR Imaging of the liver using short TI inversion recovery sequence // J. Comput. Assist. Tomogr., 1985, 9, p. 1084-1089.
8. *Rosen B.R., Wedee V.J., Brady T.J.* Selective saturation NMR imaging // J. Comput. Assist. Tomogr., 1984, 8, pp. 813-818.
9. *Geen H., Freeman R.* Band selective radiofrequency pulses // J. Magn. Reson., 1991, 92, p. 93-141.
10. *Haase A., Frahm J., Hanicke W., Matthaei D.* <sup>1</sup>H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging // Phys. Med. Biol., 1985, 30, p. 341.
11. *Dixon W.T.* Simple proton spectroscopic imaging // Radiology, 1984, 153(1), p. 189–194.
12. *Oh C., Hilal S.K., Cho Z.H.* Selective partial inversion recovery (SPIR) in steady state for selective saturation magnetic resonance imaging (MRI) // Proc. SMRM, 1988, p. 1042.
13. *Stone N.J.* Table of Nuclear Magnetic Dipole and Electric Quadrupole Moments // Atomic Data and Nuclear Data Tables, 2005, 90, p. 75–176.
14. *Bloch F., Siegert A.* Magnetic Resonance for Nonrotating Fields // Phys. Rev., 1940, 57, p. 522-527.
15. *Purcell E.M.*, Spontaneous emission probabilities at radio frequencies // Phys. Rev., 1946, 69, p. 681.
16. *Dicke R. H.* Coherence in spontaneous radiation processes // Phys. Rev., 1954, 93, p. 99-110.
17. *Limbach H.-H.* Mechanisms of the ortho-para spin conversion of dihydrogen and water //

Proc. Joint Russian-German Seminar "Spin Hyperpolarization: Physical Principles and Techniques", Novosibirsk, Russia, 2010, p. 16.

18. *Tikhonov V.I., Volkov A.A.* Separation of water into its ortho and para isomers // Science, 2002, 296, p. 2363.

19. *Meiboom S.* Nuclear Magnetic Resonance Study of the Proton Transfer in Water // J. Chem. Phys. 1961, 34, p.375-388.

20. *Bloch F.A.* Nuclear induction // Phys. Rev., 1946, 70, p. 460-474.

21. *Torrey H.C.* Bloch equations with diffusion terms // Phys. Rev., 1956, 104, p. 563-566.

22. *Proctor W.G., Yu F.C.* The Dependence of a Nuclear Magnetic Resonance Frequency upon Chemical Compounds, Phys. Rev., 1950, 77, p. 717.

23. *Dickinson W.C.,* Dependence of the F19 Nuclear Resonance Position on Chemical Compound, Phys. Rev., 1950, 77, p. 736-737.

24. *Lindstrom G.* An Experimental Investigation of the Nuclear Magnetic Moments of D<sup>2</sup> and H<sup>1</sup> // Phys. Rev., 1950, 78, p. 817.

25. *Ramsey N.F.,* Magnetic Shielding of Nuclei in Molecules // Phys. Rev., 1950, 78, p. 699-703.

26. *Proctor W.G., Yu F.C.* On the Nuclear Magnetic Moments of Several Stable Isotopes // Phys. Rev., 1951, 81, p. 20-30.

27. *Hahn E.L., Maxwell D.E.* Spin Echo Measurements of Nuclear Spin Coupling in Molecules // Phys. Rev., 1952, 88, p. 1070-1084.

28. *Gutowsky H.S., McCall D.W., Slichter C.P.* Coupling among Nuclear Magnetic Dipoles in Molecules, Phys. Rev., 1951, 84, p. 589-590.

29. *Pake G.E.* Nuclear magnetic resonance absorption in hydrated crystals: Fine structure of the proton line // Chem. Phys., 1948, 16(4), p. 327-336.

30. *Andrew E.R., Bradbury A., Eades R.G.* Nuclear magnetic resonance spectra from a crystal rotated at high speed // Nature, 1958, 182 (4650), p. 1659.

31. *Haebleren U,* High-Resolution NMR in Solids // Academic Press, New York, 1976.

32. *Керрингтон А., Мак-Лечлан Э.* Магнитный резонанс и его применение в химии // ред. Ермаков А.Н., Изд-во Мир, М.; 1970, 447 с.

33. *Гуденко С.В., Максимычев А.В., Перепухов А.М., Родин В.В.* ЯМР — спектроскопия // Учебное пособие, Московский физ.-техн. ин-т (гос. ун-т), М., 2011, 127 с.

34. *Clay C.S., Bradford R.S., Strick E.* A Possible Relation between the Nuclear Relaxation Time, T<sub>2</sub>, and Molecular Structure // J. Chem. Phys., 1951, 19, p. 1429.

35. *Bloch F.* Generalized Theory of Relaxation // Phys. Rev., 1957, 105, p. 1206-1222.

36. *Redfield A.G.* On the theory of relaxation processes // IBM J. Res. Dev. 1, 1957, p. 19-31.



37. *Anderson P.W.* A Mathematical Model for the Narrowing of Spectral Lines by Exchange or Motion // *J. Phys. Soc. Japan*, 1954, 9, p. 316-339.
38. Квантовая радиофизика: Магнитный резонанс и его приложения // ред. *Чижик В.И.* Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2009, 699 с.
39. *Rabi I.I., Ramsey N.F., Schwinger J.* Use of rotating coordinates in magnetic resonance problems // *Rev. Mod. Phys.*, 1954, 26, p. 167-171.
40. *Bloch F., Rabi I.I.* Atoms in variable magnetic fields // *Rev. Mod. Phys.*, 1945, 17, p. 237-244.
41. *Abragam A.* The principles of nuclear magnetism // University Press, Oxford, 1961, 599 p.
42. *Silver M. S., Joseph R. I., Hoult D. I.* Highly selective p/2 and p pulse generation // *J. Magn. Reson.*, 1984, 59, p. 347-351.
43. *Alberto Tannús A., Garwood M.* Adiabatic Pulses // *NMR in Biomed.*, 1997, 10, p. 423-434.
44. *Packard M.* A Proton-Controlled Magnetic Field Regulator // *Rev.Sci.Instrum.*, 1948, 19, p. 435-439.
45. *Bloch F.* Line-Narrowing by Macroscopic Motion // *Phys. Rev.*, 1954, 94, p. 496-497.
46. *Dehmelt H., Krueger H.* Kernquadrupol-frequenzen in festem Dichlo-  
raethylen, *Naturwissenschaften*, 1950, 37, p. 111-112.
47. *Bayer H.* Zur Theorie der Spin-Gitterrelaxation in Molekulkristallen // *Zeitschrift für Physik*, 1951, 130, p. 227-238.
48. *Overhauser A.W.* Untitled report from a meeting // *Phys.Rev.*, 1953, 91, p. 476.
49. *Driehuys B.* Physical Mechanisms of Hyperpolarization // *Proc. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Weekend Syllabus*, 2007, May 19.
50. *Pauly J., Le Roux P., Nishimura D., Macovski A.* Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm // *IEEE Trans. on Med. Imaging*, 1991, 10, p. 53-65.
51. *Shue-Er Chen* MRI shaping using inverse scattering and optimization // Thesis (Ph. D.), University of Michigan, 1995.
52. *Schmelzer S.* Lectures on the theory and design of an alternating-gradient proton-synchrotron // *Proc. CERN*, 1953, p. 115-125.
53. *Константинов Ю.С., Смирнов А.М.* О некоторых применениях спиновых генераторов в ЯМР-спектроскопии // *Приборы и техн. эксперим.*, 1972, № 5, с. 134-135.
54. *Bloembergen N.V., Pound R.V.* Radiation damping in magnetic resonance experiments // *Phys. Rev.*, 1954, 95, p. 8-12.
55. *Macovski A.* A Charmed Past and an Exciting Future // *J. Magn. Res. Imaging*, 2009, 30(1), 5, p. 919-923.
56. *Escanyé J.M., Canet D., Robert J.* Frequency dependence of water proton longitudinal nuclear magnetic relaxation times in mouse tissues at 20°C // *Biochem. Biophys. Acta*, 1982, 721, p. 305.

57. *Bottomley P.A., Yardy C.J., Argersinger R.E., Allen-More G.* A review of  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: Are  $T_1$  and  $T_2$  diagnostic? // *Med. Phys.*, 1987, 14, p. 1.

58. *Ринк П.А.* Магнитный резонанс в медицине / ГЭОТАР-Мед, 2003, 247 с.

59. *Rinck P.A., Fischer H.W., Vander Elst L., Van Haverbeke Y., Muller R.N.* Field-cycling relaxometry: medical applications // *Radiology*, 1988, 168(3), p. 843-849.

60. *Sykora S.* NMR Sensitivity: Novel Approaches and Perspectives // [http://www.ebyte.it/library/docs/nmr05b/NMR\\_SN\\_Perspectives.html](http://www.ebyte.it/library/docs/nmr05b/NMR_SN_Perspectives.html).

61. A short history of MR imaging — from a European point of view // [www.emrf.org/EMRF%20FAQs/FAQs%20History%20of%20MRI.htm](http://www.emrf.org/EMRF%20FAQs/FAQs%20History%20of%20MRI.htm).

62. Early History of Nuclear Magnetic Resonance. Collection of References edited by *Sýkora S.* // [http://www.ebyte.it/library/refs/Refs\\_NMR\\_EarlyHistory.html](http://www.ebyte.it/library/refs/Refs_NMR_EarlyHistory.html).

63. *Кесценух А.В.* Открытие, исследование и применения магнитного резонанса // *Успехи физических наук*, 2009, 179, №7, с.737-764.

64. *Gerlach W., Stern O.* Das magnetische Moment des Silberatoms // *Zeitschrift für Physik*, 1922, 9, p. 353-355.

65. *Lasarew B. G., Schubnikow L. W.* Das Magnetische Moment des Protons // *Phys. Z. Sowjetunion*, 1937, 11, p. 445.

66. *Rabi I.I., Zacharias J.R., Millman S., Kusch P.* A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment // *Physical Review*, 1938, 53 (4), p. 318–327.

67. *Gorter C.J.* Negative results of an attempt to detect nuclear magnetic spins // *Physica*, 1936, 3 (9), p. 995–998.

68. *Zavoisky E.K.* Spin magnetic resonance in paramagnetics // *J. Phys. USSR*, 1945, 9, p.245.

69. *Purcell E.M., Torrey H.C., Pound R.V.* Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid // *Phys. Rev.*, 1946, 69, p. 37-38.

70. *Bloch F., Hansen W.W., Packard M.E.* Nuclear induction // *Phys. Rev.*, 1946, 69, p. 680.

71. *Hahn E.L.* Spin echoes // *Phys. Rev.*, 1950, 80, p. 580–594.

72. *Anderson A.G., Garwin R.L., Hahn E.L., Horton J.W., Tucker G.L., Walker R.M.* Spin echo serial storage memory // *J.Appl.Phys.*, 1955, 26, p. 1324-1338.

73. *Proctor W.G., Yu F.C.* The Dependence of a Nuclear Magnetic Resonance Frequency upon Chemical Compounds, *Phys. Rev.*, 1950, 77, p. 717.

74. *Dickinson W.C.*, Dependence of the F19 Nuclear Resonance Position on Chemical Compound, *Phys. Rev.*, 1950, 77, p. 736-737.

75. *Lindstrom G.* An Experimental Investigation of the Nuclear Magnetic Moments of  $D^2$  and  $H^1$  // *Phys. Rev.*, 1950, 78, p. 817.
76. *Ramsey N.F.*, Magnetic Shielding of Nuclei in Molecules // *Phys. Rev.*, 1950, 78, p. 699-703.
77. *Proctor W.G., Yu F.C.* On the Nuclear Magnetic Moments of Several Stable Isotopes, *Phys. Rev.*, 1951, 81, p. 20-30.
78. *Hahn E.L., Maxwell D.E.* Spin Echo Measurements of Nuclear Spin Coupling in Molecules // *Phys. Rev.*, 1952, 88, p. 1070-1084.
79. *Gutowsky H.S., McCall D.W., Slichter C.P.* Coupling among Nuclear Magnetic Dipoles in Molecules, *Phys. Rev.*, 1951, 84, p. 589-590.
80. *Эрнст Р., Боденхаузен Дж., Вокаун А.* ЯМР в одном и двух измерениях / М.: Мир, 1990, 709 с.
81. *Odeblad E., Bhar B.N., Lindström G.*, Proton magnetic resonance of human red blood cells in heavy water exchange experiments // *Arch. Biochem. Biophys.*, 1956, 63, p. 221-225.
82. *Singer R.J.* Blood-flow rates by NMR measurements // *Science*, 1959, 130, p. 1652-1653.
83. *Mateescu G.D.* Those wonderful Men and their MR Machines ... a sentimental journey // [www.srmmr.org/rezumatescoala/0.pdf](http://www.srmmr.org/rezumatescoala/0.pdf).
84. *Ivanov V.A.* Method of determination of material object internal structure // Pat. SU1112266, 1984-09-07, Application/Priority Number: SU 19600659411 19600321.
85. *Wedeen V.J., Chao Y.-S., Ackerman J.L.* Dynamic range compression in MRI by means of a nonlinear gradient pulse // *Magnetic Resonance in Medicine*, 1988, 6(3), p. 287-295.
86. *Yamada Y., Tanaka K., Abe Z.* NMR Fresnel transform imaging technique using a quadratic nonlinear field gradient // *Rev. Sci. Instrum.*, 1992, 63(11), p.5348 -5358.
87. *Lauterbur P.C.* Image formation by induced local interactions: examples of employing nuclear magnetic resonance. // *Nature*, 1973, 242, p. 190-191.
88. *Kumar A., Welti D., Ernst R.R.* NMR Fourier zeugmatography // *J. Magn. Reson.*, 1975, 18, p. 69-83.
89. *Jeener J.* Lecture notes from Ampere Summer School in Basko Polje, Yugoslavia, September, 1971.
90. *Ljunggren S.J.* A simple graphical representation of Fourier-based imaging methods // *Magn. Reson.*, 1983, 54, p. 338-343.
91. *Twieg D.* The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods // *Medical Physics*, 1983, 10 (5), p. 610-621.
92. *Mansfield P., Maudsley A.A.* Medical imaging by NMR // *Br. J. Radiol.*, 1977, 50, p. 188-194.

93. *Garroway A.N., Grannell P.K., Mansfield P.* Image formation in NMR by a selective irradiative process // *J. Phys. C7*, 1974, L457-462.
94. *Mansfield P., Maudsley A.A.* Planar spin imaging by NMR // *J. Phys. C: Solid State Phys.*, 1976, 9, p. 409-411.
95. *Mansfield P., Maudsley A.A.* Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR // *Phys. Med. Biol.*, 1976, 21, p. 847-852.
96. *Mansfield P., Grannell P.K., Garroway A.N., Stalker D.C.* Multi-pulse line narrowing experiments // *Proc. First Specialized Colloque Ampere*, Poland, 1973.
97. *Mansfield P., Grannell P.K.* NMR 'Diffraction' in solids? // *J. Phys. C6*, 1973, p.422-426.
98. *Ahn C., Kim J., Cho Z.* High-speed spiral-scan echo planar NMR imaging // *IEEE Trans. Med. Imaging MI-5*, 1986, p. 2-7.
99. *Pipe J.G.* Motion correction with PROPELLER MRI: application to head motion and free-breathing cardiac imaging // *Magn. Reson. Med.*, 1999, 42, p. 963-969.
100. *Gyngell M.L.* The application of steady-state free precession in rapid 2DFT NMR imaging: FAST and CE-FAST sequences // *Magn. Reson. Imaging*, 1988, 6, p. 415-419.
101. *Chavhan G.B., Babyn P.S., Jankharia B.G., Cheng H.L., Shroff M.M.* Steady-state MR imaging sequences: physics, classification, and clinical applications // *Radiographics*, 2008, 28(4), p. 1147-1160.
102. *Ernst R. R.* Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance // *Review of Scientific Instrument*, 1966, 37, p. 93.
103. *Carr H.Y., Purcell E.M.* Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments // *Phys. Rev.*, 1954, 94, p. 630-638.
104. *Meiboom S., Gill D.* Carr-Purcell-Meiboom-Gill sequence (CPMG) // *Rev. Sci. Instrum.*, 1959, 29, p. 688-691.
105. *Henning J., Nauwerth A., Frieburg H.* RARE Imaging - A Fast Imaging Method for Clinical MR // *Magn. Reson. Med.*, 1986, 3, p. 823-833.
106. *Feinberg D.A., Oshio K.* GRASE (gradient- and spin-echo) MR imaging: A new fast clinical imaging technique. *Radiology*, 1991, 181, p. 597-602.
107. *Patel M.R., Klufas R.A., Alberico R.A., Edelman R.R.* Half-Fourier acquisition single shot turbo spin-echo (HASTE) MR: Comparison with fast spin-echo MR in diseases of the brain // *Am. J. NeuroRadiol.*, 1997, 18, p. 1635-1640.
108. *Hutchinson M., Raff U.* Fast MRI data acquisition using multiple detectors // *Magn. Reson. Med.* 1988, 6, p. 87-91.
109. *Sodickson D.K., Manning W.J.* Simultaneous acquisition of spatial harmonics: fast imaging with radiofrequency coil arrays // *Magn. Reson. Med.*, 1997, 38, p. 591-603.

110. *Griswold M.A., Jakob P.M., Heidemann R.M., Nittka M., Jellus V., Wang J., Kiefer B., Haase I. A.* Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA) // *Magn. Reson. Med.*, 2002, 47, p. 1202–1210.
111. *Pruessmann K.P., Weiger M., Scheidegger M.B., Boesiger P.* SENSE: sensitivity encoding for fast MRI // *Magn. Reson. Med.*, 1999, 42, p. 952–962.
112. *Henkelman R.M., Hardy P.A., Dishop J.T. Poon C.S., Plewes D.B.* Why fat is bright in RARE and fast spin-echo imaging // *J. Magn. Reson. Imaging*, 1992, 2(2), p. 533-540.
113. *Hidman J.C.* Proton Resonance Shift of Water in the Gas and Liquid States // *J. Chem. Phys.*, 1966, 44, p. 4582-4592.
114. *Bratton C.B., Hopkins A.L., Weinberg J.W.* Nuclear magnetic resonance studies of living muscle // *Science*, 1965, 147, p. 738-739.
115. *Hazlewood C.F., Nichols B.L., Chamberlain N.F.* Evidence for the existence of a minimum of two phases of ordered water in skeletal muscle // *Nature*, 1969, 222, p. 747-750.
116. *Cooke R., Wien R.* The state of water in muscle tissue as determined by proton nuclear magnetic resonance // *Biophys. J.*, 1971, 11, p. 1002-1017.
117. *Damadian R.V.* Tumor detection by nuclear magnetic resonance // *Science*, 1971, 171, p. 1151-1153.
118. *Hansen J.R.* Pulsed NMR study of water in muscle and brain tissue // *Biochim Biophys Acta*, 1971, 230, p. 482-486.
119. *Hazlewood C.F., Nichols B.L., Chang D.C., Brown B.* On the state of water in developing muscle: A study of the major phase of ordered water in skeletal muscle and its relationship to the sodium concentration // *Johns Hopkins Med. J.*, 1971, 128, p. 117.
120. *Damadian R.* Apparatus and method for detecting cancer in tissue // US Patent no. 3789832. Filed 17 March 1972, awarded 5 Feb. 1974.
121. *Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н.* Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. - М.: Видар, 1997, 471с.
122. *Губский Л.В., Анисимов Н.В., Шамалов Н.А., Скворцова В.И.* Диагностика нетравматических внутричерепных кровоизлияний методами КТ и МРТ // Сб. «Геморрагический инсульт», Глава 3, с.38-49./ ред. Скворцова В.И., Крылова В.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005, 160 с.
123. *Wright G.A., Brosnan T.J., Macovski A., Nishimura D.G.* Computing Material-Selective Projection Images in MR // *Magn. Reson. Med.*, 1989, 11(2), p. 135-151.
124. *Purcell E.M., Pound R.V.* A Nuclear Spin System at Negative Temperature // *Phys. Rev.*, 81, 1951, p. 279-280.
125. *Redpath T., Smith F.* Use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively gray or white matter // *Br. J. Radiol.*, 1994, 67, p. 1258–1263.

126. Dixon W.T., Sardashti M., Castillo M., Stomp G.P. Multiple inversion recovery reduces static tissue signal in angiograms // Magn. Reson. Med., 1991, 18(2), p. 257-268.

127. Song H.K., Wright A.C., Wolf R.L., Wehrli F.W. Multislice double inversion pulse sequence for efficient black-blood MRI // Magn Reson Med., 2002, 47, p. 616-620.

128. Yarnykh V.L., Yuan C. T1-insensitive flow suppression using quadruple inversion-recovery // Magn Reson Med., 2002, 48, p. 899-905.

129. Jackson A., Sheppard S., Johnson A.C., Annesley D., Laitt R.D., Kassner A. Combined Fat- and Water-Suppressed MR Imaging of Orbital Tumors // Am. J. Neuroradiol., 1999, 20, p. 1963-1969.

130. Edelman R.R., Mattle H.P., Wallner B., Bajakian R., Kleefeld J., Kent C., Skillman J.J., Mendel J.B., Atkinson D.J. Extracranial carotid arteries: evaluation with "black blood" MR angiography // Radiology, 1990, 177(1), p. 45-50.

131. Contrast Agents I: Magnetic Resonance Imaging (Topics in Current Chemistry) (Pt. 1) / Ed. Krause W., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2002, 249 p.

132. Moseley M.E., Cohen Y., Kucharczyk J., Mintorovitch J., Asgari H.S., Wendland M.F., Tsuruda J., Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system // Radiology, 1990, 176 (2), p. 439-445.

133. Bydder G.M., Young I.R. MR Imaging: clinical use of the inversion recovery sequence // J. Comput. Assist. Tomogr., 1985, 9, p. 659-675.

134. Fleckenstein J.L. Archer B.T., Barker B.A., Vaughan J.T.; Parkey R.W., Peshock R.M. Fast short-tau inversion-recovery MR imaging // Radiology, 1991, 179, p. 499-504.

135. Pirogov Yu.A., Anisimov N.V., Gubskii L.V. Simultaneous suppression of water and fat signals in magnetic resonance imaging // Proc. SPIE, 2002, 4681, p. 612-616.

136. Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А., Губский Л.В., Гладун В.В. Управление контрастом и информационные технологии в магнитно-резонансной томографии // ред. Ю.А.Пирогов - М.; Физический факультет МГУ, 2005, 140 с.

137. Анисимов Н.В., Губский Л.В., Пирогов Ю.А. 3D-визуализация патологических структур головного мозга при одновременном подавлении сигналов воды и жира // Новости ЯМР в письмах — Казань, 2002, № 1-2, с. 3-5.

138. Pirogov Yu.A., Anisimov N.V., Gubskii L.V. 3D visualization of pathological forms from MRI data obtained with simultaneous water and fat signals suppression // Proc. SPIE, 2003, 5030, p. 939-942.

139. *Anisimov N.V., Gubskii L.V., Pirogov Yu.A.* Application of Simultaneous Fat and Water Signal Suppression for 3D Visualization of Intracranial Pathological Forms // Proc. ESMRMB, 2003, Suppl. 1, 6, p. 234.
140. *Sun Y., Parker D.L.* Performance analyses of Maximum Intensity Projection algorithm for display of MRA image // IEEE Trans.Med.Imaging, 1999, 18(12), p. 1154-1169.
141. *Анисимов Н.В., Вартанов А.В., Ушаков В.Л., Пирогов Ю.А.* Разделение тканей на основе факторного анализа комплекса режимов получения МРТ-изображений. // Научная сессия МИФИ — 2004. Сб. науч. тр., Т.5. Мед. физика, биофиз., 2004, с. 22-23.
142. *Simon J. P. Meara and Gareth J. Barker* Evolution of the Longitudinal Magnetization for Pulse Sequences Using a Fast Spin-Echo Readout: Application to Fluid-Attenuated Inversion-Recovery and Double Inversion-Recovery Sequences // Magn. Reson. Med., 2005, 54, p. 241–245.
143. *Bedell B.J., Narayana P.A.* Volumetric analysis of white matter, gray matter, and CSF using fractional volume analysis // Magn Reson Med., 1998, 39, p. 961–969.
144. *Turetschek K., Wunderbaldinger P., Bankier A.A., Zontsich T., Graf O., Mallek R., Hittmair K.* Double inversion recovery imaging of the brain: initial experience and comparison with fluid attenuated inversion recovery imaging // Magn. Reson. Imaging, 1998, 16(2), p. 127-135.
145. *Mai V.M., Knight-Scott J., Berr S.S.* Improved visualization of the human lung in 1H MRI using multiple inversion recovery for simultaneous suppression of signal contributions from fat and muscle // Magn. Reson. Med., 1999, 41, p. 866–870.
146. *Boulby P.A., Symms M.R., Barker G.J.* Optimized interleaved whole-brain 3D double inversion recovery (DIR) sequence for imaging the neocortex // Magn. Reson. Med., 2004, 51(6), p. 1181-1186.
147. *Geurts J.J., Pouwels P.J., Uitdehaag B.M., Polman C.H., Barkhof F., Castelijns J.A.* Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging // Radiology, 2005, 236(1), p. 254-260.
148. *Mahmutyazicioglu K., Ozdemir H., Savranlar A., Sumer M., Atasoy T., Unal A., Gundogdu S.* Double inversion recovery sequence in temporal lobe epilepsy: preliminary results // Tani Girisim Radyol., 2004, 10(3), p. 182-188 (in turkish).
149. *Burenchev D.V., Anisimov N.V., Pirogov Y.A.* Diagnostics of meningitis by double inversion recovery pulse sequence // Proc. ESMRMB 2006, (C/N 800), Magn. Reson. Materials in Physics, Biology and Medicine / MAGMA, 2006, 19, Suppl.1, p. 251-252.
150. *Анисимов Н.В., Буренчев Д.В., Пирогов Ю.А.* Выявление патологических изменений в оболочках мозга методом одновременного подав-

ления сигналов воды и жира в МРТ // Медицинская визуализация, 2006, №3, с. 9-14 (то же в №5, с. 23-28).

151. Трофимова Т.Н., Ананьева Н.И., Назинкина Ю.В. и др. Нейрорадиология / СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005, с. 251-253.

152. Лебедев В.В., Крылов В.В., Тиссен Т.П., Халчевский В.М. Компьютерная томография в неотложной нейрохирургии / М.: Медицина, 2005, с. 325-337.

153. Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии / Под ред. Гусева Е.И. М.: Гэотар-Медиа, 2005, с. 24-69.

154. Mokri B. The Monro-Kellie hypotehesis: applications in CSF volume depletion // Neurology, 2001, 56, p. 1746-1748.

155. Tosaka M., Sato N., Fujimaki H., Saito N. Wave-like appearance of diffuse pachymenin-geal enhancement associated with intracranial hypotension. // Neurorad., 2005, 47 (5), p. 362-367.

156. Fukui M.B., Meltzer C.C., Kanal E., Smirniotopoulos J.G. MR imaging of the meninges. Part II. Neoplastic disease // Radiology, 1996, 201, p. 605-612.

157. Malheiros S.M., Franco C.M., Stavale J.N., Santos A.J., Borges L.R., Pelaez M.P., Ferraz F.A., Gabbai A.A. Medulloblastoma in adults: a series from Brazil // J. Neurooncol., 2002, 60(3), p. 247-253.

158. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы / СПб.: Гиппократ, 1999, с. 116-128.

159. Kawano Y., Kira J. Chronic hypertrophic cranial pachymeningitis associated with HTLV-I infection // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1995, 59, p. 435-437.

160. River Y., Schwartz A., Gomori J.M., Schoffer D., Siegal T. Clinical significance of diffuse dural enhancement detected by magnetic resonance imaging // J. Neurosurg., 1996, 85, p. 777-783.

161. Bang O.Y., Kim D.I., Yoom S.R., Choi I.S. Idiopathic hypertrophic pachymeningeal lesions: correlation between clinical patterns and neuroimaging characteristics // Eur. Neurol., 1998, 39, p. 49-56.

162. Li J.Y., Lai P.H., Lam H.C. Lu L.Y., Cheng H.H., Lee J.K., Lo Y.K. Hypertrophic cranial pachymeningitis and lymphocytic hypophysitis in Sjogren's syndrome // Neurology, 1999, 52, p. 420-423.

163. Клиническое руководство. Черепно-мозговая травма. / Под ред. Коновалова А.Н., Лихтермана Л.Б., Потапова А.А. М.: Антидор, 2002, 3, с. 418-423.

164. Kilani B., Ammari L., Tiouiri H., Goubontini A., Kanoun F., Zouiten F., Chaabène T.-B. Neuroradiologic manifestations of central nervous system tuberculosis in 122 adults // Rev. Med. Interne., 2003, 24(2), p. 86-96.

165. Hunter J.V., Morriss M.C. Neuroimaging of central nervous system infections // Semin. Pediatr. Infect. Dis., 2003, 14(2), p. 140-164.



166. *McKinney A., Palmer C., Short J., Lucato L., Truwit C.* Utility of fat suppressed FLAIR and subtraction imaging in detecting meningeal abnormalities // *Neuroradiology*, 2006, 48, p. 881–885.

167. *Rydberg J.N., Riederer S.J., Rydberg C.H., Jack C.R.* Contrast optimization of fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) imaging // *Magn. Reson. Med.*, 1995, 34, p. 868-877.

168. *Herlihy A.H., Hajnal J.V., Curati W.L., Virji N., Oatridge A., Puri B.K., Bydder G.M.* Reduction of CSF and blood flow artifacts on FLAIR images of brain with k-space reordered by inversion time at each slice position (KRISP) // *Am. J.Neuroradiol.*, 2001, 22, p.896-904.

169. *Brandao L., Domigues R.* MR Spectroscopy of the Brain // Lippincott Williams & Wilkins, 2003, 269 p.

170. *Schellinger D., Lin C.S., Hatipoglu H.G., Fertikh D.* Potential Value of Vertebral Proton MR Spectroscopy in Determining Bone Weakness // *Am. J.Neuroradiol.*, 2001, 22, p. 1620-1627.

171. *Hore P.J.* A new method for water suppression in the proton NMR spectra of aqueous solutions // *J. Magn. Reson.*, 1983, 54, p. 539-542.

172. *Glover G.H., Schneider E.* Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B<sub>0</sub> inhomogeneity correction // *Magn. Resonance in Medicine*, 1991, 18, p. 371-383.

173. *Weiguo Z., Goldhaber D.M., Kramer D.M.* Separation of water and fat MR images in a single scan at .35 T using "Sandwich" echoes // *JMRI*, 1996, 6 (6), p. 909- 917.

174. *Szumowski J., Coshow W.R., Li F., Quinn S.F.* Phase unwrapping in the three-point Dixon method for fat suppression MR imaging // *Radiology*, 1994, 192(2), p. 555-561.

175. *Reeder S.B., Wen Z., Yu H., Pineda A.R., Gold G.E., Markl M., Pelc N.J.* Multicoil Dixon Chemical Species Separation With an Iterative Least-Squares Estimation Method // *Magn. Reson. Med.*, 2004, 51, p. 35–45.

176. *Ma J.* Dixon techniques for water and fat imaging // *J. Magn. Reson. Imaging*, 2008, 28(3), p. 543-558.

177. *Anisimov N.V., Koretskaya S.S., Volkova K.L., Gulyaev M.V., Petukhov V.B., Pirogov Yu.A.* Simultaneous suppression of fat and water signals by combination of inversion recovery and Dixon methods in MRI // *Proc. NMRCM*, 2011, p. 42.

178. *Anisimov N.V., Batova S.S., Volkova K.L., Gulyaev M.V.* Combination of T1-selective and tissue specific methods for normal tissue signal suppression in MRI // *Proc. NMRCM*, 2012, p. 11.

179. *Volkova K.L., Anisimov N.V., Batova S.S.* Use of single and double inversion recovery combined with Dixon method in MRI // *Proc. ECR*, 2013, DOI: 10.1594/ecr2013/C-2004, p. 2-10.

180. <http://www.ismrm.org/special/EMEA2.pdf> (16.02.2011).

181. *Volkov A.* Contrast Agents in Magnetic Resonance Imaging / <http://home.utah.edu/~av6a51/mri.htm> (16.02.2011).
182. *Functional MRI* / Eds. C.T.W. Moonen, P.A. Bandettini, Springer-Verlag, 2000, 575 p.
183. *Анисимов Н.В., Корецкая С.С., Гуляев М.В., Верхоглазова Е.В., Пирогов Ю.А.* МРТ-диагностика с использованием алгебраических операций с изображениями // Технологии живых систем, 2010, №2, с.3-9.
184. *Anisimov N.V., Babich P.V., Gubskii L.V., Pirogov Yu.A.* Visualization of pathological formations of brain with application of nonlinear processing of MR images obtained with suppression of signals from normal tissues. // ESMRMB 2005, Book of Abstracts, p. 435.
185. *Пирогов Ю.А., Анисимов Н.В., Губский Л.В.* Магнитно-резонансное сканирование с подавлением сигналов от нормальной ткани // Технологии живых систем, 2(1-2), 2005, с. 87-96.
186. *Анисимов Н.В., Гуляев М.В., Корецкая С.С., Верхоглазова Е.В., Герус М.А., Пирогов Ю.А.,* Магнитно-резонансная томография всего тела — техническая реализация и диагностические применения // Альманах клинич. медицины, 2008, 17(1), с. 143-146.
187. *Anisimov N.V., Ubaydullaev A.S, Gulyaev M.V., Verkhoglazova E.V., Bakhmutova A.V., Gerus M.A., Pirogov Yu.A.* Whole body MRI: Diagnostic applications // Proc. EUROMAR-2008, Saint Petersburg, Russia, 2008, I-05, p. 254.
188. *Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А.* Способ оценки объема жировой ткани в теле человека // Патент №2373840. Зарегистр. 27.11.2009. Заявка №2008135094 от 01.09.2008.
189. *Edzes H.T., Samulski E.T.* The measurement of cross-relaxation effects in the proton NMR spin-lattice relaxation of water in biological systems: hydrated collagen and muscle // J. Magn. Reson., 1978, 31, p. 207.
190. *Gochberg D.F., Kennan, R.P., Gore J.C.* Quantitative studies of magnetization transfer by selective excitation and T1 recovery // Magn. Reson. Med., 1997, 38, p. 224.
191. *Grad J., Bryant R.J.* Nuclear magnetic cross-relaxation spectroscopy // J. Magn. Reson., 1990, 90, p. 1.
192. *Kuwata K., Brooks D., Yang H., Schleich T.* Relaxation-matrix formalism for rotating-frame spin-lattice proton NMR relaxation and magnetization transfer in the presence of an off-resonance irradiation field // J. Magn. Reson., Ser. B, 1994, 104, p. 11.
193. *Morrison C., Henkelman R.M.* A model for magnetization transfer in tissues // Magn. Reson. Med. 1995, 33, p. 475.
194. *Gochberg D.F., Kennan, R.P., Maryanski, M.J., Gore J.C.* The role of specific side groups and pH in magnetization transfer in polymers // J. Magn. Reson., 1998, 131, p. 191.

195. *Quesson B., Thiaudiere E., Delalande C., Dousset V., Chateil J.-F., Canioni P.* Magnetization transfer imaging in vivo of the rat brain at 4.7 T: interpretation using a binary spin-bath model with a superLorentzian lineshape // *Magn. Reson. Med.*, 1997, 38, p. 974.

196. *Wolf S.D., Balaban R.S.* Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo // *Magn. Reson. Med.*, 1989, 10, p. 135.

197. *Flamig D.P., Pierce W.B., Harms S.E., Griffey R.H.* Magnetization transfer contrast in fat-suppressed steady-state three-dimensional MR images // *Magn. Res. Med.*, 1992, 26, p. 122.

198. *Pike G.B., Hu B.S., Glover G.H., Enzmann D.R.* Magnetization transfer time-of-flight magnetic resonance angiography // *Magn. Reson. Med.*, 1992, 25, p. 372.

199. *Mehta R.C., Pike G.B., Enzmann D.R.* Improved detection of enhancing and nonenhancing lesions of multiple sclerosis with magnetization transfer // *Am. J. Neuroradiol.*, 1995, 16, p. 1771.

200. *Finelli D.A., Hurst G.C., Karaman B.A., Simon J.E., Duerk J.L., Bellon E.M.* Use of magnetization transfer for improved contrast on gradient-echo MR images of the cervical spine // *Radiology*, 1994, 193, p. 165.

201. *Boorstein, J.M., Wong K.T., Grossman R.I., Bolinger L., McGowan J.C.* Metastatic lesions of the brain: imaging with magnetization transfer // *Radiology*, 1994, 191, p.799.

202. *Lundbom N.* Determination of magnetization transfer contrast in tissue: an MR imaging study of brain tumors // *Am. J. Roentgenol.*, 1992, 159, p. 1279.

203. *Loevner L.A., Grossman R.I., McGowan J.C., Ramer K.N., Cohen J.A.* Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MR and quantitative magnetization transfer // *Am. J. Neuroradiol.*, 1995, 16, p. 1473.

204. *Filippi M., Campi A., Dousset V.* A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis // *Neurology*, 1995, 45, p. 478.

205. *Silver N.C., Barker G.J., Miller D.H.* Standardization of magnetization transfer imaging for multicenter studies // *Neurology*, 1999, 53 (Suppl. 3), p. S33.

206. *Ярных В.Л., Куприянов Д.А.* Z-спектроскопия *in vivo* в условиях магнитнорезонансного томографического эксперимента // Тезисы X междунар. конф. «Магнитный резонанс в химии и биологии». Суздаль, 1998, с. 192.

207. *Listerud J.* Off-resonance pulsed magnetization transfer in clinical MR imaging: optimization by an analysis of transients // *Magn. Reson. Med.*, 1997, 37, p. 693.

208. *Ярных В.Л., Куприянов Д.А.* Численное моделирование импульсного переноса намагниченности в магнитнорезонансной томографии // Вестник МГУ, сер. 3, физика, астрон., 2000, №3, с. 36-41.

209. *McConnel H.J.* Reaction rates by nuclear magnetic resonance // *J. Chem. Phys.*, 1958, 28, p. 430.
210. *Pike G.B.* Pulsed magnetization transfer contrast in gradient echo imaging: a two-pool analytic description of signal response // *Magn. Reson. Med.*, 1996, 36, p. 95.
211. *Hua J., Hurst G.C.* Analysis of on- and off-resonance magnetization transfer techniques // *J. Magn. Reson. Imaging*, 1995, 5, p. 113.
212. *Haase A., Frahm, J., Matthaei D.* FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses // *J. Magn. Reson.*, 1986, 67, p. 258.
213. *Yarnykh V. L.* Pulsed Z-spectroscopic imaging of cross-relaxation parameters in tissues for human MRI: Theory and clinical applications // *Magn. Reson. Med.* 2002, 47, p. 929–939.
214. *Yarnykh V.L.* Cross-relaxation imaging reveals detailed anatomy of white matter fiber tracts in the human brain // *Proc. ISMRM*, 11, 2004, p. 463.
215. *Eustace S., Tello R., DeCarvalho V., Carey J., Wroblecka J.T., Melhem E.R., Yucel E.K.* A comparison of whole-body turbo short tau inversion recovery MR imaging and planar technetium 99m methylene diphosphonate scintigraphy in the evaluation of patients with suspected skeletal metastases // *Am. J. Roentgenol.* 1997, 169, p. 1655–1661.
216. <http://healthcare.siemens.ru/default.asp?trID=3171>.
217. *Eustace S.J.* Whole body magnetic resonance imaging. A valuable adjunct to clinical examination // *Br. Med J.* 2004, 328(7453), p. 1387–1388.
218. *Katscherl U., Lipsl O.* Non-linear effects at high-speed moving table imaging // *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 2009, 17, p. 4549.
219. *Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А.* Способ визуализации позвоночника методом магнитно-резонансной томографии // Патент №2368313 от 27.09.2009. Заявка № 2008129853/14 (036979) от 22.07.2008.
220. *Анисимов Н.В., Пестерева Л.Ф., Корецкая С.С., Пирогов Ю.А.* Первый опыт визуализации позвоночника при нарушении статики с использованием магнитно-резонансной томографии всего тела // Медицинская визуализация, 2009, №1, с. 122-126.
221. *Anisimov N.V., Koretskaya S.S., Gulyaev M.V., Pirogov Y.A.* New method of visualization of spine with scoliotic deformity // *ESMRMB-2008, Valencia / ESP, Book of abstract*, p. 374.
222. *Mystkowski P., Shankland E., Schreyer S.A., LeBoeuf R.C., Schwartz R.S., Cummings D.E., Kushmerick M., Schwartz M.V.* Validation of whole-body magnetic resonance spectroscopy as a tool to assess murine body composition // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000, 24(6), p. 719-724.
223. *Анисимов Н.В., Пестерева Л.Ф., Волкова К.Л.* Способ количественной оценки содержания жировой ткани в теле биологического объекта // Патентная заявка на изобретение №2012152746 от 07.12.2012.

224. *Frahm J., Haase A., Matthaei D., Merboldt K.D., Hancicke W.* Rapid NMR imaging using stimulated echoes // *J. Magn. Reson.*, 1985, 65, p. 130–135.
225. *Taicher G.Z., Reiderman A., Kovner I., Kruglyak Z.* Apparatus and methods for assessing body composition // US Patent no. 2008/0039708A1, Feb. 14, 2008.
226. *Thomas E.L., Saeed N., Hajnal JV, Brynes A, Goldstone AP, Frost G, Bell JD* Magnetic resonance imaging of total body fat // *J. Appl Physiol.*, 1998, 85, p. 1778-1785.
227. *Brennan D.D., Whelan P.F., Robinson K., Ghita O., O'Brien J.M., Sadleir R., Eustace I S.J.* Rapid automated measurement of body fat distribution from whole-body MRI // *Am. J. Roentgenol.*, 2005; 185 (2), p. 418-423.
228. *Гуляев М.В., Какагельдыев С.К., Батова С.С., Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А.* Применение релаксационных карт для оптимизации режимов магнитно-резонансного сканирования всего тела // *Медицинская физика*, 2011, 1, с. 54-58.
229. *Kingsley P.B.* Signal Intensities and T1 Calculations in Multiple-Echo Sequences with Imperfect Pulses // *Concepts in Magnetic Resonance*, 1999, 11(1), p. 29-49.
230. *Acquisition and Processing of NMR Images and Spectra Paravision (Part 1 and 2) // User's Guide and Instruction Manual, Bruker Medizintechnik.*
231. *Scheffler K., Hennig J.* T1 Quantification With Inversion Recovery TrueFISP // *Magn. Reson. Med.*, 2001, 45, p. 720–723.
232. *Матусевич М.И., Любимова Н.А.* Альбом артикуляций звуков русского языка. М., 1963, 178 с.
233. *Скалозуб Л.Г.* Палатограммы и рентгенограммы согласных фонем русского литературного языка. Киев, 1963, 144 с.
234. *Болла К.* Атлас звуков русской речи. Будапешт, 1981, 160 с.
235. *Kedrova G., Anisimov N., Zaharov L., Pirogov Y.* Magnetic Resonance investigation of palatalized stop consonants and spirants in Russian // *Proceedings Of Int. Congr. On Acoustics'08 Paris, 2008* p.2345-2350; In: *ActaAcoustica united with Acustica. Suppl. 1, 2008, 94.* In: *J. Acoust. Soc. Am. (JASA)*”, 2008, Vol.123 (5), p. 3325-3325. (Abstract).
236. *Takemoto H., Kitamura T., Nishimoto H., Honda K.* A method of tooth superimposition on MRI data for accurate measurement of vocal tract shape and dimensions // *Acoust. Sci. & Tech.*, 2004, 25, 6, p. 468-474.
237. *Кедрова Г.Е., Анисимов Н., Захаров Л., Николаев О.* МРТ-визуализация границы зубов как органов артикуляции / MRI of Teeth Contours in Articulation Processes // *Proc. "SPECOM'2007"*, 2007, p. 399-404.
238. *Honda K., Hashi M., Westbury J.R.* Effect of the size and form of the orofacial structure on vowel production, *J. Acoust. Soc. Am.*, 1997, 102, Pt. 2, p. 3133.

239. *Ehman R.I., McNamara M.T., Pallack M., Hricak H., Higgins C.B.* Magnetic-resonance imaging with respiratory gating — techniques and advantages // *Am. J. Radiol.*, 1984, 143, p. 1175-1182.

240. *Анисимов Н.В.* Способ исследования органов грудной и/или брюшной полости методом магнитно-резонансной томографии // Патент №2355305. Зарегистр. 20.05.2009. Бюл. №14. Заявка № 2007132466/14 (035418) от 28.08.2007.

241. *Anisimov N.V., Kedrova G.E., Pirogov Yu.A.* MRI scanning controlled by patient // *Proc. EUROMAR-2008, Saint Petersburg, Russia, 2008, I-06*, p. 254.

242. *Анисимов Н.В., Кедрова Г.Е., Пирогов Ю.А.* Магнитно-резонансное сканирование, управляемое пациентом // Научн. сессия МИФИ — 2008. Сб. научн. тр., т. 3, с. 124-125.

243. *Кедрова Г.Е., Захаров Л.М., Анисимов Н.В.* К вопросу о построении моделей артикуляторной базы русского вокализма: исследование вариантов артикуляционной преднастройки методом магнитно-резонансной томографии // *Вестник МГУ*, 2008, Сер. 9, филология, № 2, с. 9-25.

244. *McCarley R.W., Wible C.G., Frumin M., Hirayasu Y., Levitt J.J., Fischer I.A., Shenton M.E.* MRI anatomy of schizophrenia // *Biol. Psychiatry*, 1999, May, 1,45(9), p. 1099-1119.

245. *Tanskanen P., Ridler K., Murray G.K., Haapea M., Veijola J.M., Jääskeläinen E., Miettinen J., Jones P.B., Bullmore E.T., Isohanni M.K.* Morphometric brain abnormalities in schizophrenia in a population-based sample: relationship to duration of illness // *Schizophr. Bull.*, 2010, 36(4), p. 766-777.

246. *Ефанова Н.Н., Орлова В.А., Воскресенская Н.И., Губский Л.В., Куприянов Д.А., Анисимов Н.В.* МРТ-параметры подкорковых и лобных структур мозга как маркеры подверженности шизофрении // *Российский психиатрический журн.*, 2005, №5, с. 12-15.

247. *Абанишина И.В., Куприянов Д.А., Пирогов Ю.А., Орлова В.А., Савина Т.Д.* МРТ-морфометрия подкорково-лобных структур головного мозга у пациентов с шизофренией // *Медицинская физика*, 2010, №3, с. 74-81.

248. *Wright I.C., McGuire P.K., Poline J.B., Travere J.M., Murray R.M., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., Friston K.J.* A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia // *NeuroImage*, 1995, 2, p. 244-252.

249. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.

250. [http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/mricron/\(10.09.2012\)](http://www.mccauslandcenter.sc.edu/micro/mricron/(10.09.2012))

251. *Mechelli A., Price C.J., Friston K.J., Ashburner J.* Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 2005, 1, p. 1-9.

252. *Шилов Е.Б., Орлова В.А.* Аномалии структур мозга при шизофрении: данные воксельной морфометрии МРТ-изображений // III Евраз. конгресс по медицинской физике и инженерии — «Медицинская физика -2010», Сб. мат., т.1, с.111-112.

253. *Meda S.A., Giuliani N.R., Calhoun V.D., Jagannathan K., Schretlen D.J., Pulver A., Cascella N., Keshavan M., Kates W., Buchanan R., Sharma T., Pearlson G.D.* A large scale (N=400) investigation of gray matter differences in schizophrenia using optimized voxel-based morphometry // *Schizophr. Res.*, 2008, 101, p. 95-105.

254. *Gavin P.R., Bagley R.S.* Practical small animal MRI // Blackwell Pub Prof., 2009, 362 p.

255. *Hakeem A.Y., Hof P.R., Sherwood C.C., Switzer R.C., Rasmussen L.E., Allman J.M.*

Brain of the African elephant (*Loxodonta africana*): neuroanatomy from magnetic resonance images // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol. Biol.*, 2005; 287(1), p.1117-1127.

256. *Blümich B.* Essential NMR for Scientists and Engineers // Springer-Verlag, 2005, 243 p.

257. *Коптюг И.В., Лысова А.А., Ковтунов К.В., Живонитко В.В., Хомичев А.В., Сагдеев П.З.* Многоядерная магнитно-резонансная томография — многофункциональный инструментальный для исследования свойств материалов, процессов транспорта и каталитических реакций // *Успехи химии*, 2007, 76 (6), с. 628-645.

258. *Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А.* Способ объемной визуализации немагнитных объектов методом магнитно-резонансной томографии // Патент №2308025. Зарегистр. 10.10.2007. Заявка №2006114075/28 (015308) от 26.04.2006.

259. *Rinck PA, Petersen SB, Heidelberg E, Acuff V, Reinders J, Bernardo ML, Hedges LK, Lauterbur PC:* NMR ventilation imaging of the lungs using perfluorinated gases // *Proc. SMRM. San Francisco*, 1983, p. 302-303. (in: *Magn. Reson. Med.*, 1984; 1, p. 237).

260. *Leduc M., Nacher P.J., Tastevin G.* Magnetic Resonance Imaging Using Polarized Noble Gases // *Laser Physics*, 1998, 8(3), 1998, p. 799–802.

261. *Goodson B.M.* Nuclear Magnetic Resonance of Laser-Polarized Noble Gases in Molecules, Materials, and Organisms // *J. Magn. Reson.*, 2002, 155(2), p. 157-216.

262. *Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А.* 3D-визуализация объектов, не содержащих водород, в магнитно-резонансной томографии // *Научные технологии*, 2007, 8(2-3), с. 83-87.

263. *Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А.* Способ оценки проникающей способности жидкости // Патент №2316754. Зарег. 10.02.2008. Заявка №2006127380/28 (029752) от 28.07.2006.

264. *Пьяных О.С.* Введение в представление и обработку медицинской информации в Интернете // Медицинская визуализация, 2002, №3, с. 130-137.

265. *Пирогов Ю.А., Кориунов А.А., Анисимов Н.В., Смычков А.С., Губский Л.В., Гладун В.В.* База данных МР-исследований с доступом через Интернет, созданная с помощью сетевых технологий и языка программирования XML(Extensible Markup Language) // Труды ВНК Научный сервис в сети ИНТЕРНЕТ, Новороссийск, 2002, с. 130.

266. *Анисимов Н.В., Гладун В.В., Губский Л.В., Пирогов Ю.А., Тищенко Д.А.* База данных по исследованиям МРТ с доступом через Интернет // Труды ВНК Научный сервис в сети ИНТЕРНЕТ, Новороссийск, 2003, с. 46-47.

267. *Верхлютов В.М., Санников Д.А., Краснов М.В., Ярных В.Л., Пирогов Ю.А., Анисимов Н.В.* Трехмерная реконструкция головы и головного мозга по данным МРТ // Медицинская физика, Мат-лы I Евраз. конгр., 2001, 11 (VI), Тез. докл., с. 98.

268. *Шевелев И.А., Верхлютов В.М., Барк Е.Д., Полянский В.Б., Ярных В.Л., Анисимов Н.В.* Динамическая локализация дипольного источника альфа-ритма мозга человека по данным ЭЭГ и МРТ // Медицинская физика, Мат-лы I Евраз. конгр., 2001, 11 (VI) с. 110.

269. *Talairach J., Tournoux P.* Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain // Thieme, New York, 1988.

270. *Anisimov N.V., Shilov E.B., Gladun V.V.* MRI database as a source of anthropometric and demographic information // Proc. NMRCM-2010, 2010, p. 59.

271. *Анисимов Н.В., Гладун В.В., Губский Л.В., Пирогов Ю.А., Тищенко Д.А.* Информационные возможности базы данных по исследованиям МРТ с доступом через Интернет // Труды ВНК Научный сервис в сети ИНТЕРНЕТ, Новороссийск, 2004, с. 190-193.

272. *Анисимов Н.В., Гладун В.В., Губский Л.В., Пирогов Ю.А., Тищенко Д.А.* Анализ демографических и социологических тенденций с помощью базы данных по исследованиям МРТ с доступом через Интернет // Труды ВНК Научный сервис в сети ИНТЕРНЕТ, Новороссийск, 2005, с. 235-236.

273. *Анисимов Н.В., Гладун В.В.* Устройство для сбора антропометрических данных. Патент РФ №43083. Заявка №2004127417 от 17.09.2004.

274. *Ashton Ed.* Method and system for automatic identification and quantification of abnormal anatomical structures in medical images // Patent US 6731782 B2 04.05.2004.

275. *Woltring H.J.* B-spline data smoothing using generalized cross-validation and mean squared prediction or explicit user smoothing //



[www.netlib.org/gcv/index.html](http://www.netlib.org/gcv/index.html) University of Nijmegen, Philips Medical Systems, Eindhoven (The Netherlands) (11.02.2005).

276. *Anisimov N.V., Shilov E.B., Gladun V.V.* MRI database as a source of anthropometric and demographic information // Proc. NMRCM-2010, 2010, p. 59.

277. <http://yesserver.space.swri.edu/yes2003/solaractcyc.html>.

278. [www.gks.ru](http://www.gks.ru).

279. *Анисимов Н.В., Батова С.С., Самойленко А.А., Шаламова Е.И.* Эволюция Ларморовой частоты томографа со сверхпроводящим магнитом по материалам базы данных МРТ-исследований // Биомедицинская радиоэлектроника, 2012, №9, с. 30-35.

280. Сейсмическая катастрофа мирового масштаба — это миф. Солнечная активность и землетрясения. Часть II. URL: <http://anvictory.org/blog/2011/04/04/>.

281. Geochange. Problems of global changes of geological environment, v.1, London 2010, ISSN 2218-5798. URL:<http://ru.geochange-report.org/>.

282. Superconductivity. URL:<http://en.wikipedia.org/wiki/Superconductivity>.

283. *Gallop J.C.* SQUIDS, the Josephson Effects and Superconducting Electronics. CRC Press. ISBN 0-7503-0051-5, 1990, p. 20.

284. Magnex Sci. Ltd Operating data for 0.5 Tesla, 900mm bore NMR magnet system // Doc. 963032MA, p. 6-9.

285. Supercon Inc. Products. URL:<http://www.supercon-wire.com/products.html>.

286. *Lorenz L.* Über die Fortpflanzung der Elektrizität. Annalen der Physik VII, 1879, p. 161-193.

287. *Kim Y.B., Hempstead C.F., Strnad A.R.* Critical Persistent Currents in Hard Superconductors // Phys. Rev. Lett., 1962, 9 (7), p. 306-309.

288. Справочник химика. Том 1./ гл. ред.: Никольский Б.П., Л.: Химия, 1966, 1072 с.

Научное издание

*АНИСИМОВ Николай Викторович*  
*БАТОВА Светлана Сергеевна*  
*ПИРОГОВ Юрий Андреевич*

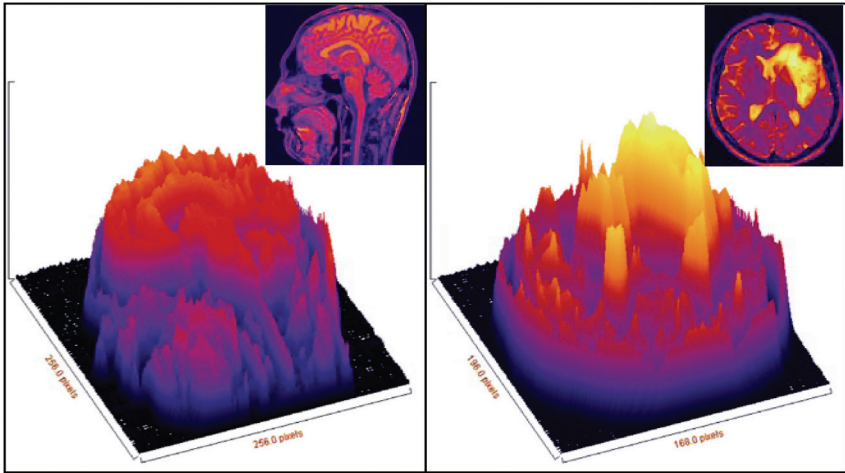
**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ:  
УПРАВЛЕНИЕ КОНТРАСТОМ  
И МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРИЛОЖЕНИЯ**

Под ред. проф. Ю.А. Пирогова

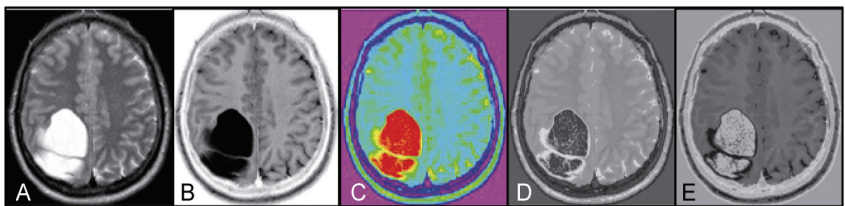
Подписано в печать  
Формат 60x90/16. Объем 15.6 п.л.  
Тираж 100 экз. Заказ

Физический факультет  
Центр магнитной томографии и спектроскопии  
МГУ им. М.В. Ломоносова  
119991 ГСП-1, Москва, Ленинские горы

Отпечатано в типографии .....



**Рис. 1.6.4.** Плоские (сверху) и рельефные (снизу) образы, показывающие распределение МР-сигнала в плоскости выбранного среза



**Рис. 1.12.1.** Визуализация структур головного мозга в правой теменной области и кисты с использованием серой шкалы (А, В) и цветной шкалы (С) с последующей трансформацией в «серое» МРТ-изображение (D, E)

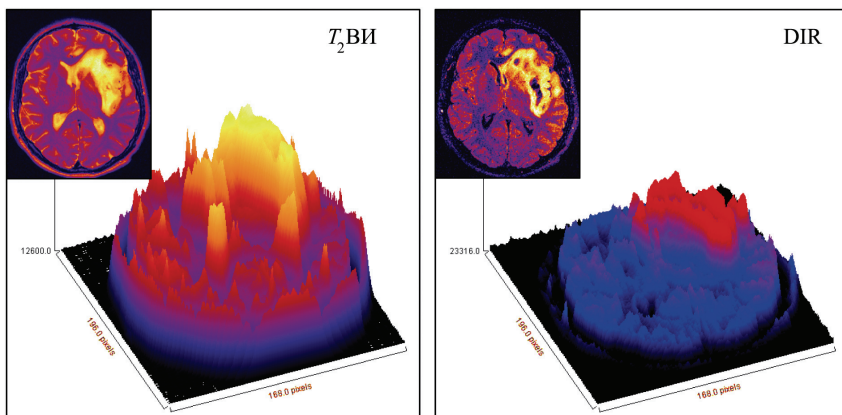


Рис. 2.4.4. 2D-спектры и их сечения (MP-изображения) для  $T_2$ ВИ и DIR

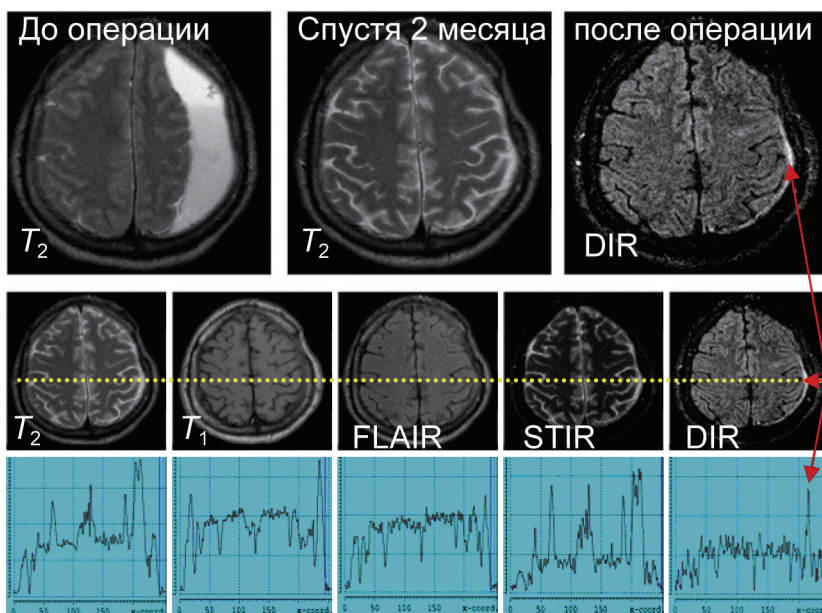
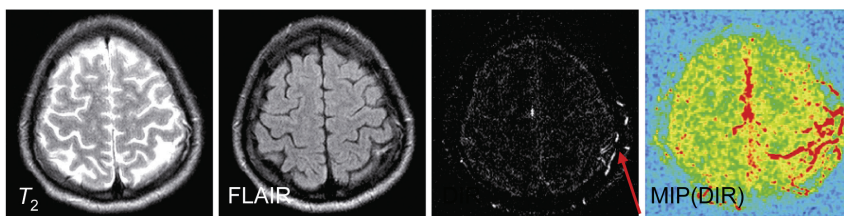
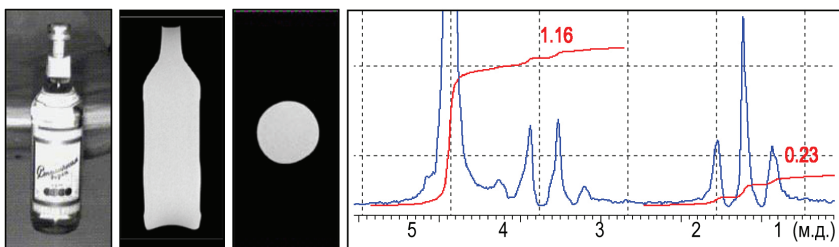


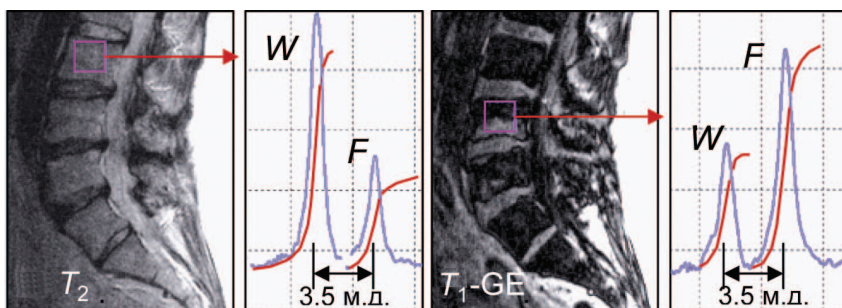
Рис. 2.4.6. Визуализация изменений в оболочке мозга, связанных с операцией по удалению субдуральной гематомы



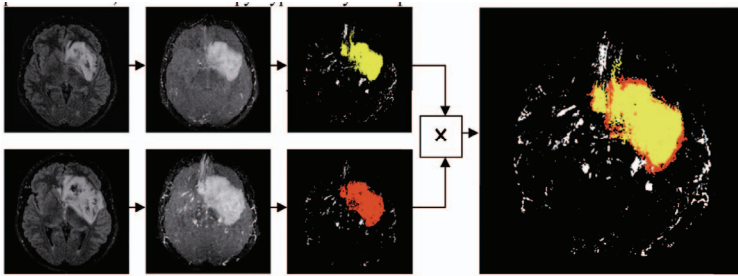
**Рис. 2.4.8.** Выявление признаков артерио-венозной мальформации при использовании режимов:  $T_2$ ВИ, FLAIR, DIR, а также MIP-реконструкции от DIR



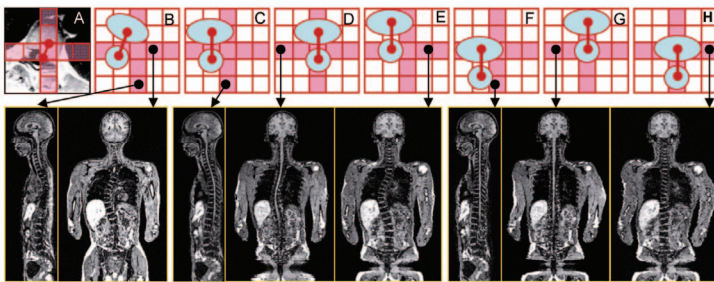
**Рис. 3.1.1.** Слева — фото- и МРТ-изображения (две проекции) запечатанной емкости объемом 0.5 л со смесью этанола и воды (водка). Справа спектр ЯМР от 1 см<sup>3</sup> смеси. Неинвазивный анализ позволяет оценить концентрацию этанола и выявить примеси



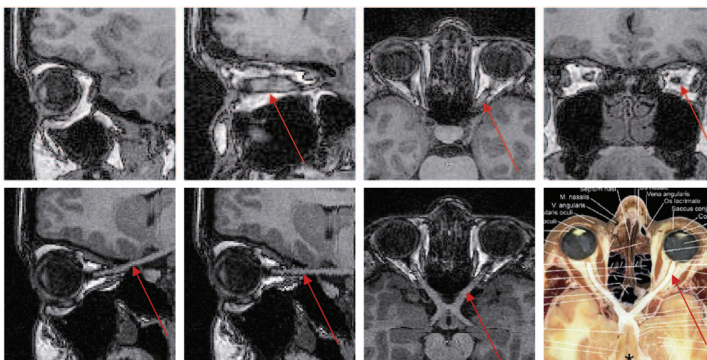
**Рис. 3.1.2.** Спектры ЯМР позвонков: нормального (слева) и дегенерированного (справа). Соотношение интегралов дает относительное содержание воды ( $W$ ) и жира ( $F$ ) в позвонках и выявляет проблемные позвонки на ранней стадии их дегенерации [170]



**Рис. 4.7.2.** Визуализация зоны прироста опухоли за двухлетний период с применением MIP-реконструкций

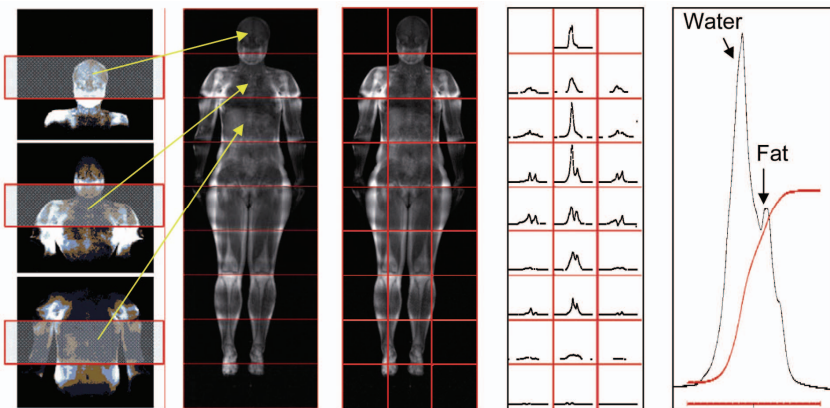


**Рис. 6.1.3.** Трансформация аксиальных срезов как эквивалент построения криволинейной системы координат для визуализации позвоночника с выраженным сколиозом

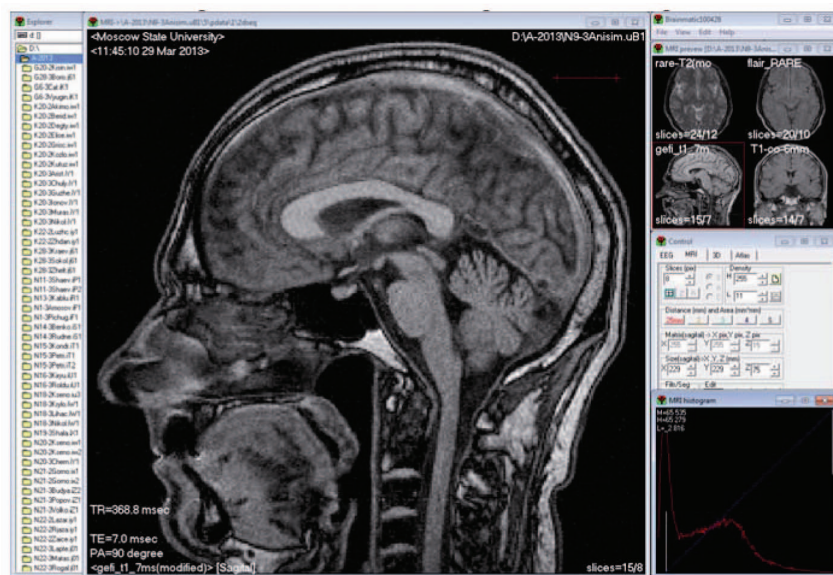


**Рис. 6.1.4.** Зрительный нерв на обычных изображениях (сверху) и криволинейной системе координат (снизу). Внизу справа — рисунок из анатомического атласа

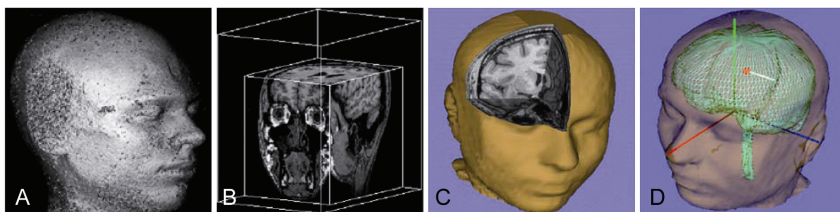




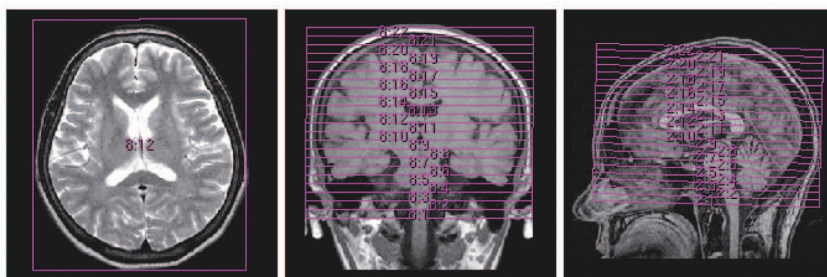
**Рис. 6.1.5.** Схема получения спектра ЯМР всего тела (нумерация фрагментов — слева направо): 1 и 2 — схема послойной съемки спектров, 3 и 4 — разбиение объекта на кубики, в пределах которых получают локальные спектры, 5 — суммарный спектр



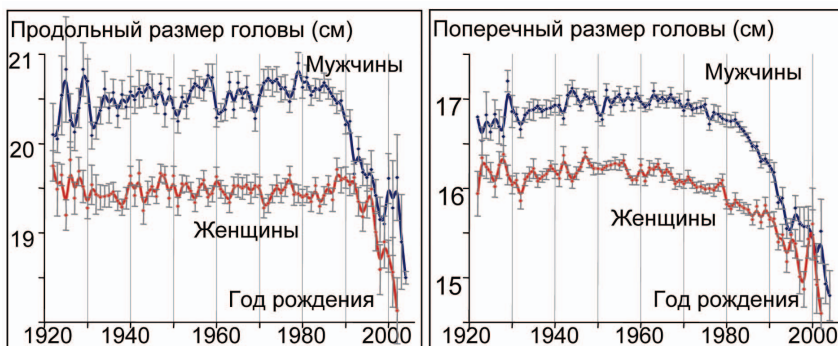
**Рис. 7.1.2.** Интерфейс программы Brainmatic



**Рис. 7.1.3.** Варианты объемной обработки данных МРТ, полученных по методике 3D-сканирования, с помощью программ ParaVision<sup>TM</sup> v.1.0 — (А, В) и Brainmatic — (С, D)

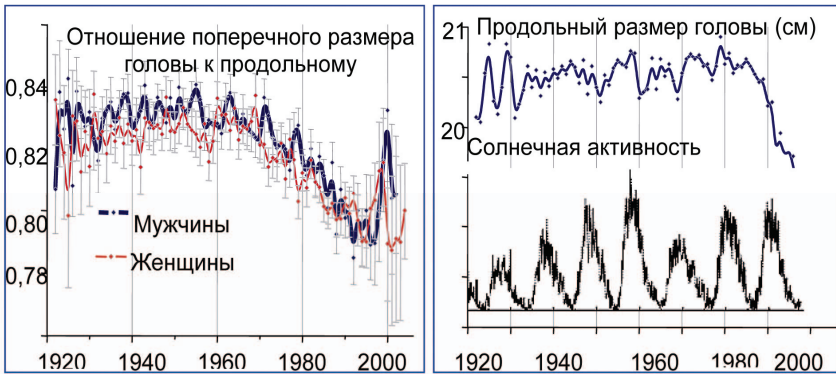


**Рис. 7.1.4.** Принцип оптимальной установки положения и размеров зоны сканирования

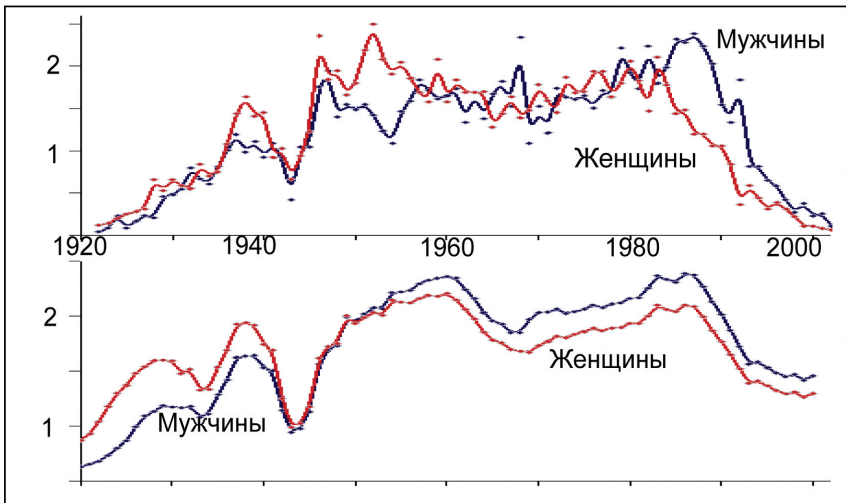


**Рис. 7.1.5.** Зависимости размеров головы пациента от года его рождения, полученные в результате обработки материалов базы данных МРТ-исследований

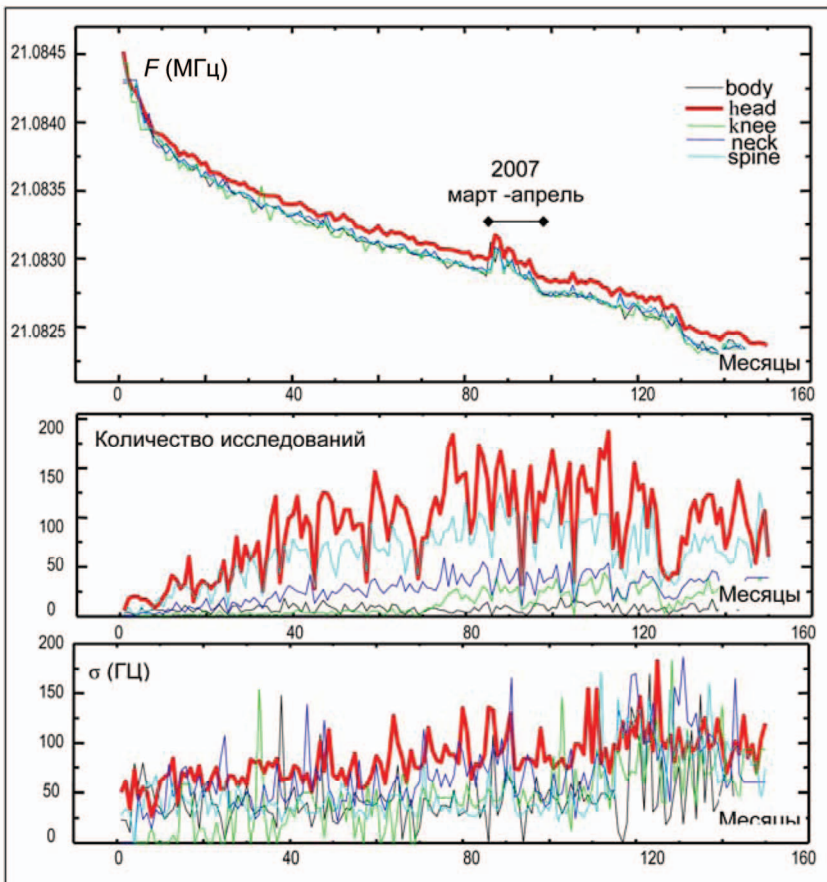




**Рис. 7.1.6.** Зависимости размеров головы от года рождения пациента: слева — пропорции головы, справа сверху — продольный размер головы. Справа снизу — график солнечной активности, определяемой по размерам солнечных пятен



**Рис. 7.1.7.** Сверху: распределение пациентов (11 тыс.) по возрастам. Снизу: распределение всего населения России (около 150 млн.) (Госкомстат РФ, 2001 г.)



**Рис. 7.2.1.** Эволюция частоты ЯМР протонов ( $F$ ), измеренная разными катушками (верхний фрагмент), и статистика измерений (средний и нижний фрагменты)