

УЛУЧШЕНИЕ КОНТРАСТА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МЕТОДОМ ПЕРЕНОСА ЯДЕРНОЙ НАМАГНИЧЕННОСТИ

Рассматриваются теоретические аспекты метода усиления контраста магнитно-резонансных изображений на основе обмена ядерной намагниченностью между системами, содержащими протоны свободной и связанной воды, на моделях молекулярно-клеточных структур. Проводится сравнение двух различных экспериментальных методик наблюдения эффектов переноса ядерной намагниченности: внерезонансное облучение исследуемого объекта и резонансное насыщение путем его облучения специально организованной серией радиочастотных импульсов на резонансной частоте протонов свободной воды.

Перенос ядерной намагниченности, внерезонансное насыщение, резонансное насыщение, контрастирование магнитно-резонансных изображений, биномиальные импульсы

Использовать явление переноса ядерной намагниченности, обнаруженное в биологических системах [1], для получения специфического контраста магнитно-резонансных изображений было впервые предложено в 1989 г. авторами работы [2]. В настоящее время применение явления переноса намагниченности в магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто ограничивается задачами усиления контраста магнитно-резонансных (МР) изображений в некоторых специальных методиках: при исследовании суставов и позвоночника с использованием последовательностей градиентного эха для повышения контраста между жидкостью и хрящевой тканью, в МРТ с контрастирующими агентами, при проведении времяпролетной ангиографии. Перспективным представляется развитие исследований в направлении получения *количественных характеристик* нормальных и патологических тканей *in vivo* на основе переноса ядерной намагниченности, так как имеющиеся данные позволяют утверждать, что эффективность переноса намагниченности весьма чувствительна к патологическим изменениям структуры биополимеров, в том числе образующих клеточные мембраны.

Качественное описание процесса переноса ядерной намагниченности. Основопологающий принцип переноса намагниченности базируется на взаимодействиях между магнитными моментами протонов подвижных молекул «свободной воды» и протонов малоподвижных молекул. К таким молекулам, представляющим интерес для диагностической магнитно-резонансной томографии, относятся прежде всего макромолекулы, образующие ткани живых организмов (белки, в частности коллагены, хрящобразующие полисахариды и др.). Кроме того, перенос ядерной намагниченности между протонами малоподвижных биомаркеров и свободной воды может использоваться для дополнительного усиления контраста при применении контрастирующих агентов.

Другую важную группу малоподвижных молекул образуют и сами молекулы воды, если они входят в состав гидратной оболочки макромолекул (рис. 1). Если в макромолекуле имеются пространственно близко расположенные атомы или группы с противоположным сродством к электрону (акцепторы и доноры), то между ними образуется внутренняя водородная связь. Однако в водной среде более сильным может оказаться их взаимодей-

ствие с молекулами воды, приводящее к разрыву внутренней водородной связи и образованию водородных связей между макромолекулой и водой и, в результате, к сильному «затормаживанию» движения присоединённых молекул воды. Совокупность таких молекул образует первую сферу гидратной оболочки. Подвижность молекул воды в гидратной оболочке («связанная вода») сильно зависит от их положения в ней, но она всегда существенно меньше, чем в свободной воде.

Прямое магнитное диполь-дипольное взаимодействие в сочетании с тепловым движением молекул приводит к обмену спиновыми состояниями протонов взаимодействующих систем. В условиях термодинамического равновесия это взаимодействие не изменит намагниченности взаимодействующих систем, однако, если одна из систем выведена из такого равновесия (например, радиочастотным полем), то намагниченность другой системы также изменится, т. е. произойдет перенос намагниченности.

Другим механизмом переноса намагниченности служит процесс перехода самих ядер (или молекул, в состав которых входят эти ядра) из одной системы в другую («химический обмен»).

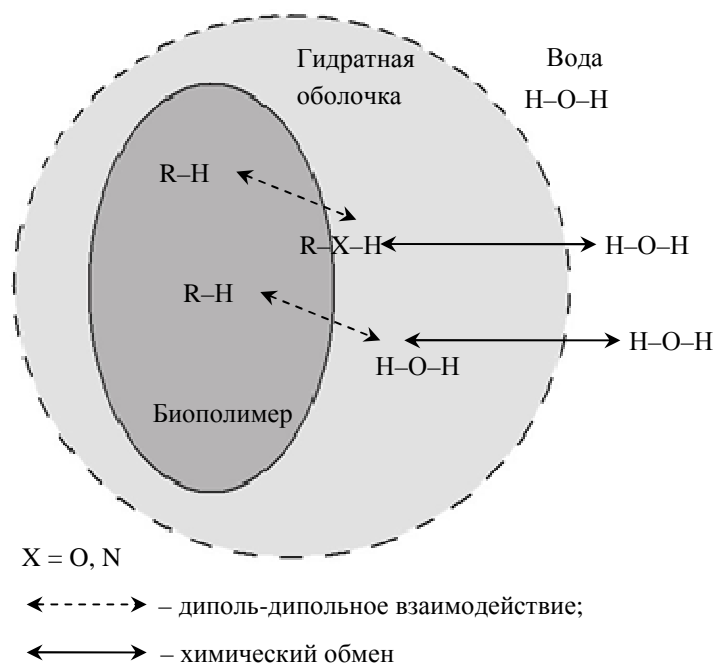


Рис. 1

В первом случае через диполь-дипольные взаимодействия спиновой намагниченностью обмениваются прежде всего близкие к поверхности биополимера протоны гидроксильных групп (ОН) или аминогрупп (NH) макромолекул и протоны гидратированной воды. Последние же быстро обмениваются намагниченностью с протонами свободной воды в первую очередь за счёт химического обмена. Далее процесс выравнивания намагниченности распространяется по всему объёму свободной воды благодаря диффузии.

Таким образом, перенос намагниченности представляет собой результат сложного многоступенчатого процесса, который может быть охарактеризован рядом параметров, оценка которых, как правило, затруднительна или вовсе невозможна. Однако для теорети-

ческой интерпретации результатов экспериментов по ядерно-ядерному переносу намагниченности достаточно хорошим приближением является двухфракционная модель биологической ткани. Исследуемый объект представляется в виде совокупности двух фракций протонов воды: «связанная» фракция – протоны, входящие в состав макромолекул и гидратированной воды, и «свободная» фракция – протоны, входящие в состав несвязанных молекул воды.

Теоретическая модель процесса переноса ядерной намагниченности. Для теоретического описания переноса ядерной намагниченности рассмотрим упомянутую двухфракционную модель или модель двух резервуаров (в термодинамическом смысле) (рис. 2) [3], один из которых представляет собой резервуар с протонами свободной воды (f) и второй – с протонами, ограниченными в движении (r), или связанными протонами. На рис. 2 затемнённые области обозначают спины, насыщенные в результате действия РЧ-облучения, а светлые области – спины с продольной намагниченностью.

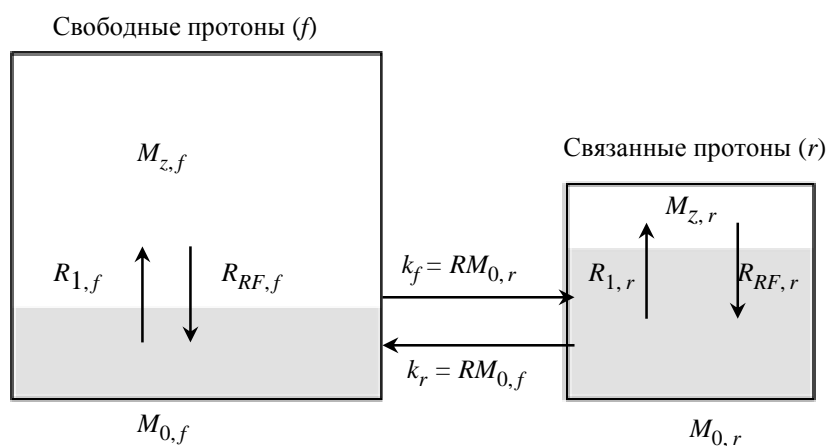


Рис. 2

Равновесная намагниченность «свободных протонов» $M_{0,f}$ нормирована к единице, а равновесная намагниченность «связанных протонов» равна $M_{0,r}$. Релаксация продольной намагниченности характеризуется скоростями релаксации $R_{1,f} = 1/T_{1,f}$ и $R_{1,r} = 1/T_{1,r}$, где $T_{1,f}$ и $T_{1,r}$ – времена спин-решеточной или продольной релаксации для свободных и связанных протонов соответственно. Скорости потери продольной намагниченности вследствие действия РЧ-импульса определяются как $R_{RF,f}$ и $R_{RF,r}$.

Обмен ядерной намагниченностью между двумя резервуарами характеризуется удельной постоянной скорости обмена R . Предполагается, что обмен представляет собой кинетический процесс 1-го порядка и описывается константами обмена $k_f = RM_{0,r}$ (свободные \rightarrow связанные) и $k_r = RM_{0,f}$ (связанные \rightarrow свободные).

Перенос ядерной намагниченности между двумя резервуарами (фракциями) можно описать с помощью системы уравнений Блоха, модифицированной Мак-Коннелом [4] и затем проанализированной Хенкельманом и др. [5]. В общем виде эти уравнения можно записать следующим образом:

$$\begin{aligned}
\frac{dM_{x,f}}{dt} &= -\frac{M_{x,f}}{T_{2,f}} - k_f M_{x,f} + k_r M_{x,r} + 2\pi\Delta M_{y,f}; \\
\frac{dM_{y,f}}{dt} &= -\frac{M_{y,f}}{T_{2,f}} - k_f M_{y,f} + k_r M_{y,r} - 2\pi\Delta M_{x,f} + \omega_1(t)M_{z,f}; \\
\frac{dM_{z,f}}{dt} &= R_{1,f}(M_{0,f} - M_{z,f}) - k_f M_{z,f} + k_r M_{z,r} - \omega_1(t)M_{y,f}; \\
\frac{dM_{x,r}}{dt} &= -\frac{M_{x,r}}{T_{2,r}} - k_r M_{x,r} + k_f M_{x,f} - 2\pi\Delta M_{y,r}; \\
\frac{dM_{y,r}}{dt} &= -\frac{M_{y,r}}{T_{2,r}} - k_r M_{y,r} + k_f M_{y,f} - 2\pi\Delta M_{x,r} + \omega_1(t)M_{z,r}; \\
\frac{dM_{z,r}}{dt} &= R_{1,r}(M_{0,r} - M_{z,r}) - k_r M_{z,r} + k_f M_{z,f} - \omega_1(t)M_{y,r},
\end{aligned} \tag{1}$$

где индексы x, y, z обозначают различные пространственные компоненты вектора намагниченности M ; индексы f и r обозначают свободные и связанные резервуары намагниченности; $\omega_1(t) = \gamma B_1(t)$ – амплитуда переменного РЧ-поля $B_1(t)$, выраженная в единицах частоты (γ – гиромагнитное отношение для протонов); Δ – расстройка частоты РЧ-импульса относительно резонансной частоты спектральной линии поглощения свободной воды. Обменом между поперечными компонентами намагниченности можно пренебречь, потому что любая поперечная когерентность между двумя фракциями исчезает за счёт очень короткого времени спин-спиновой или поперечной релаксации T_2 протонов макромолекул. В стационарном состоянии все производные намагниченности по времени равны нулю, и уравнения (1) можно переписать следующим образом:

$$\begin{aligned}
0 &= -\frac{M_{x,(f,r)}}{T_{2,(f,r)}} + 2\pi\Delta M_{y,(f,r)}; \\
0 &= -\frac{M_{y,(f,r)}}{T_{2,(f,r)}} - 2\pi\Delta M_{x,(f,r)} + \omega_1(t)M_{z,(f,r)}; \\
0 &= R_{1,f}(M_{0,f} - M_{z,f}) - k_f M_{z,f} + k_r M_{z,r} - \omega_1(t)M_{y,f}; \\
0 &= R_{1,r}(M_{0,r} - M_{z,r}) - k_r M_{z,r} + k_f M_{z,f} - \omega_1(t)M_{y,r}.
\end{aligned} \tag{2}$$

Система уравнений (2) имеет следующее решение для намагниченности резервуара свободных протонов:

$$M_{z,f} = \frac{R_{1,f}R_{1,r} + k_r R_{1,f} + k_f R_{1,r} + R_{RF,r}R_{1,f}}{(R_{1,r} + k_r + R_{RF,r})(R_{1,f} + k_f + R_{RF,f}) - k_f k_r}. \tag{3}$$

$R_{RF,(r,f)}$ определяет форму МР линии поглощения связанных и свободных протонов биосистемы соответственно. В условиях наиболее простой лоренцевой формы линии поглощения это выражение выглядит следующим образом:

$$R_{RF,(f,r)} = \frac{\omega_1^2 T_{2,(f,r)}}{1 + (2\pi\Delta T_{2,(f,r)})^2}. \tag{4}$$

Однако лоренцева форма линии не подходит для полутвёрдых образцов, поэтому были предложены альтернативные формы линий, такие как гауссова [6], суперлоренцева [7]:

$$g(2\pi\Delta) = \int_0^{\pi/2} \sin \theta \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{T_{2,r}}{|3\cos^2 \theta - 1|} \exp \left(-2 \left(\frac{2\pi\Delta T_{2,r}}{|3\cos^2 \theta - 1|} \right)^2 \right) d\theta,$$

и форма линии, предложенная Кубо и Томита [8]:

$$g(2\pi\Delta) = \frac{T_{2,r}}{\pi} \exp(\tau/T_{2,r})^2 \sum_{j=0}^n \frac{(-1)^j}{j!} (\tau/T_{2,r})^{2j} \frac{\tau/T_{2,r} + \frac{j}{\tau/T_{2,r}}}{\left(\tau/T_{2,r} + \frac{j}{\tau/T_{2,r}} \right)^2 + (2\pi\Delta T_{2,r})^2},$$

где τ – эффективное время переворота макромолекул.

Оказалось, что при насыщении мозга крупного рогатого скота непрерывным радиочастотным полем наилучшим образом с экспериментальными данными согласуется суперлоренцевый контур [7].

Некоторые использованные приближения необходимы для возможности расчёта определённых параметров переноса намагниченности из экспериментальных данных в рамках модели двух резервуаров. В случае непрерывного облучения достаточной мощности достигается полное насыщение связанных протонов, и уравнение (3) можно использовать для согласованного подбора пяти параметров модели: $R, R_{1,r}, T_{2,r}, R_1 M_{1,r} / R_{1,f}$ и $1/(R_{1,f} T_{2,f})$ [8], а наблюдаемую в эксперименте скорость релаксации $R_{1,obs}$ интерпретировать как $R_{1,f}$. В случае импульсного насыщения протонов биосистемы уравнения Блоха, описывающие перенос ядерной намагниченности с помощью модели двух резервуаров, были решены с некоторыми упрощениями в работе [9].

Методы экспериментального обнаружения эффекта переноса спиновой ядерной намагниченности. Насыщение непрерывным облучением может быть использовано в лабораторных исследованиях, но оно несовместимо с методами визуализации. На МР-томограммах сигнал протонов макромолекул не отображается. Причиной этого являются их небольшая концентрация по сравнению с протонами свободной воды и малое время спин-спиновой релаксации T_2 (порядка десятков микросекунд). Поэтому применить, например, стандартный метод T_2 -контрастирования невозможно. Вклад в изображение будут вносить только протоны свободной воды, для которых время спин-спиновой релаксации имеет порядок десятков миллисекунд. Однако процесс обмена намагниченностью между протонами связанной и свободной фракций открывает возможности косвенного обнаружения изменения ядерной намагниченности связанной фракции через эволюцию намагниченности протонов свободной воды в результате воздействия на объект специальных импульсных последовательностей.

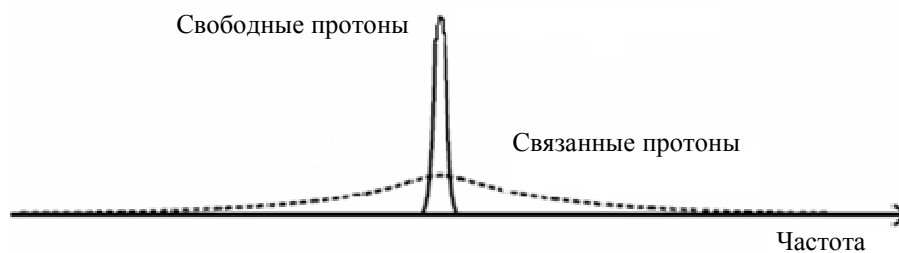


Рис. 3

Из-за обратной зависимости между T_2 и шириной спектральной линии ЯМР-спектр исследуемой системы будет состоять из очень широкой линии от связанных протонов и узкого пика от свободных протонов (рис. 3) [10].

Существующие в настоящее время экспериментальные методики селективного возбуждения для наблюдения эффектов переноса ядерной намагниченности можно разделить на две группы: внерезонансное (облучение объекта при достаточно большой расстройке частоты относительно резонанса свободных протонов) и резонансное насыщение (облучение образца серией импульсов на резонансной частоте протонов свободной воды) [11].

Регистрация переноса намагниченности с помощью внерезонансного насыщения. Метод внерезонансного насыщения основан на различиях ширины спектральных линий поглощения протонов связанных и свободных фракций (рис. 4, *a*). Используя селективный возбуждающий импульс с некоторой расстройкой частоты заполнения Δf относительно резонансной частоты свободных протонов (рис. 4, *б*), можно существенно возбудить и насытить широкую резонансную линию связанных протонов, практически не влияя на узкую спектральную линию свободных протонов [10]. Стоит заметить, что такой импульс будет насыщать спины макромолекул не только на частоте $f_0 + \Delta f$, но и частично во всём частотном диапазоне спектра связанных протонов вследствие спиновой диффузии. После применения такого импульса будет наблюдаться уменьшение пика спектральной линии свободной воды, что является результатом процесса переноса ядерной намагниченности от насыщенных протонов биомолекул к протонам свободной воды.

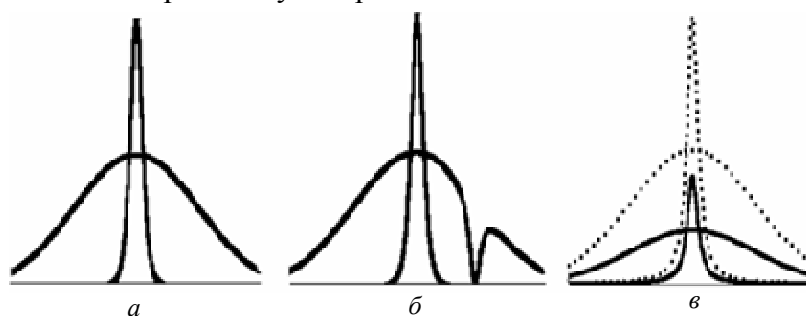


Рис. 4

Таким образом, процесс переноса намагниченности при внерезонансном насыщении подразделяется на следующие этапы:

1. Насыщающая импульсная последовательность в полосе своего воздействия подавляет намагниченность «внерезонансных» протонов (рис. 4, *б*).

2. Спиновая диффузия распространяет эффект насыщения на всю спектральную ширину резонанса протонов малоподвижных молекул (рис. 4, *в*, сплошная широкая линия).

3. От протонов с резонансными частотами в пределах ширины линии протонов свободной воды уменьшение намагниченности за счёт диполь-дипольного взаимодействия передаётся тем молекулам воды, которые в данный момент находятся вблизи макромолекул (сплошная узкая линия на рис. 4, в).

4. Химический обмен и диффузия усредняют намагниченность протонов всех свободных молекул воды в изучаемом объёме.

Для насыщения малоподвижных протонов применяют внерезонансные РЧ-импульсы предпочтительно гауссовой или sinc-формы с шириной спектра захвата менее 100 Гц при расстройке частоты заполнения в интервале от 50 Гц до 50 кГц относительно частоты резонанса протонов свободной воды. Эти импульсы включают перед каждым сканированием импульсной последовательности (чаще всего последовательности «градиентное эхо»).

Возможным недостатком данного метода при использовании в МРТ может оказаться большое энергетическое воздействие на ткани, приводящее к превышению допустимого коэффициента поглощения высокочастотной мощности («SAR»). Одним из возможных решений данной проблемы является использование серии коротких прямоугольных внерезонансных импульсов вместо одного длительного.

Компьютерное моделирование поведения намагниченности при внерезонансном насыщении. Математическое моделирование эффекта переноса ядерной намагниченности при внерезонансном насыщении было проведено на основе уравнений (1)–(4). Было рассмотрено компьютерное моделирование динамики спиновой ядерной намагниченности (сигнала спада свободной индукции – ССИ) в течение действия внерезонансного насыщающего импульса прямоугольной формы длительностью 1 с (рис. 5).

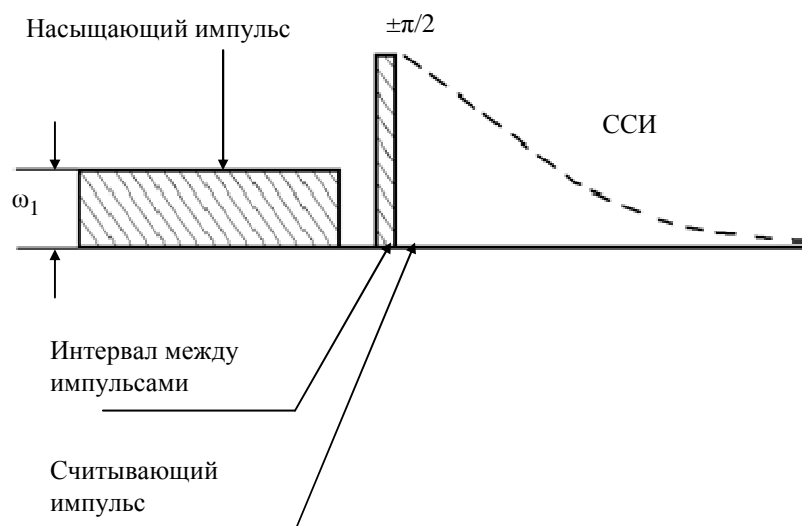


Рис. 5

На рис. 6 и 7 приведены графики зависимости компонент $M_{z, f}$ и $M_{z, r}$ от расстройки Δ для каждой фракции по отдельности, соответственно, для свободной воды и связанной фракции в предположении отсутствия взаимодействий между ними.

Приведённые графики позволяют оценить протяжённость по частоте спектральной линии поглощения каждой из фракций. Заметим, что свободная фракция практически перестаёт испытывать воздействие насыщающего импульса с увеличением расстройки больше 1 кГц, интервал чувствительности к насыщающему импульсу связанной фракции превышает 20 кГц.

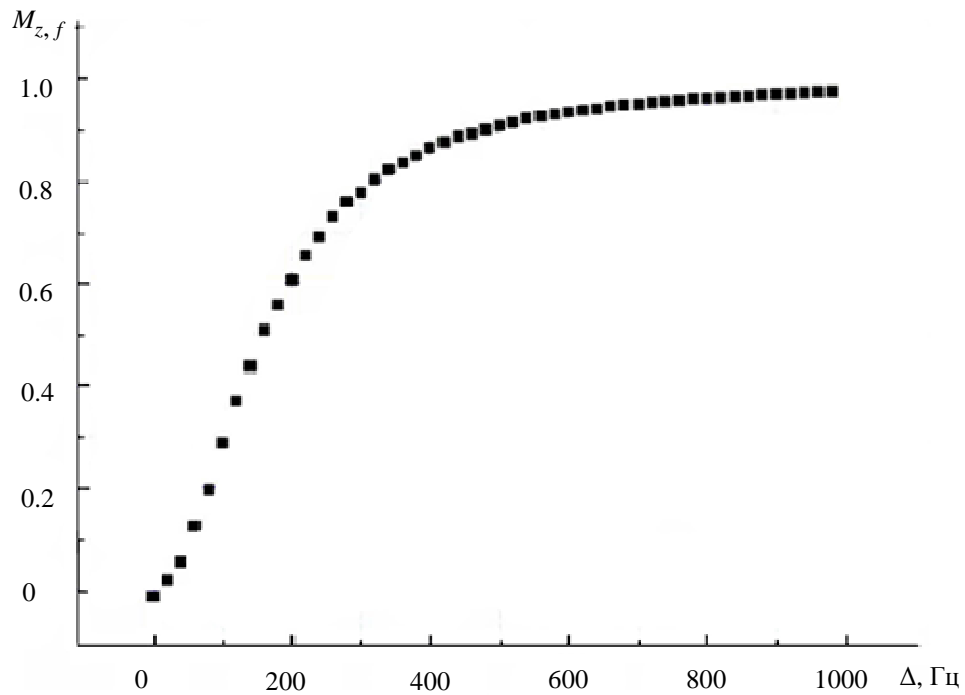


Рис. 6

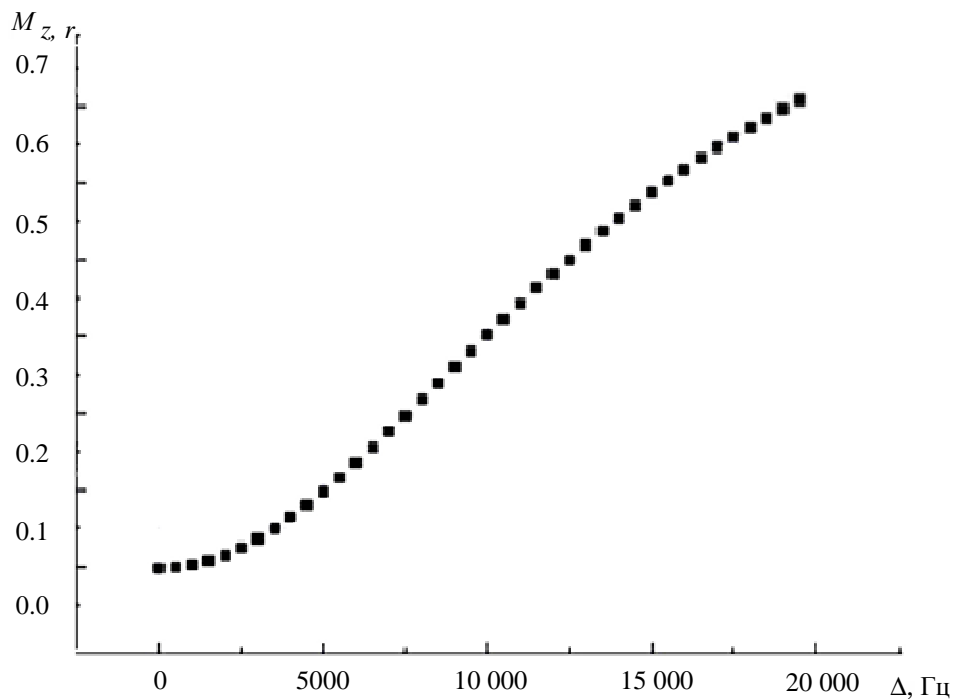


Рис. 7

Следующим шагом математического моделирования эффекта переноса намагниченности явилось вычисление зависимости значения компоненты $M_{z, f}$, определяющей интенсивность сигнала ЯМР протонов свободной воды и, следовательно, отображающейся на МР-изображении, от расстройки РЧ-поля при различных интенсивностях обмена. Расчёты были проведены для трёх значений константы скорости обмена: 20, 70 и 140 (рис. 8).

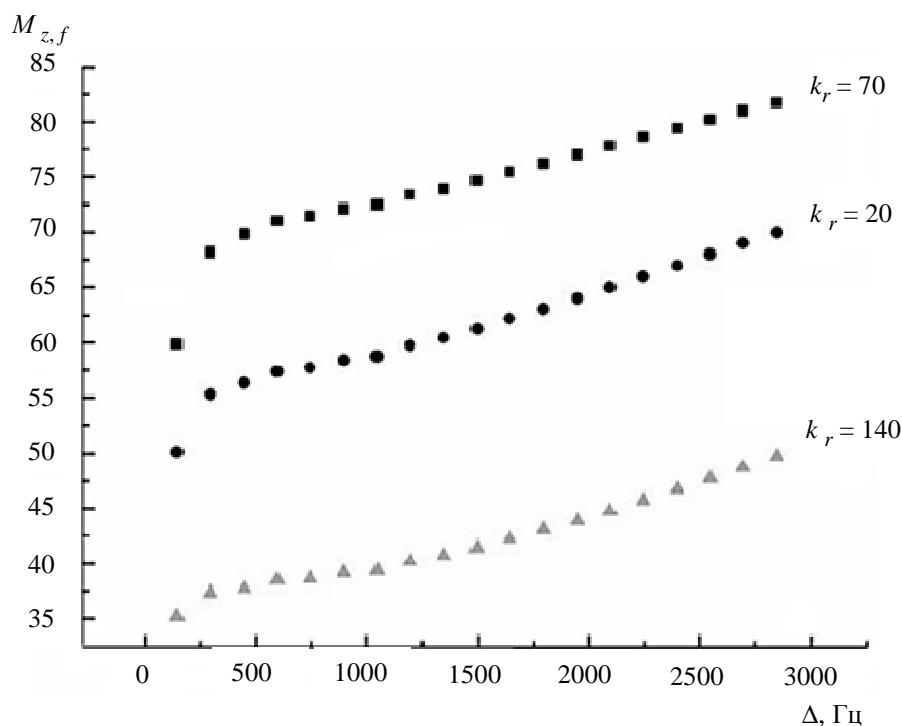


Рис. 8

Регистрация переноса намагниченности с помощью резонансного насыщения биномиальными импульсами. Использование одиночного насыщающего импульса или серии одинаковых импульсов с частотой заполнения, равной резонансной частоте протонов свободной фракции, приведёт к насыщению обеих фракций. Однако, если использовать специальные импульсные последовательности, то можно добиться уничтожения всех компонент намагниченности протонов связанной системы без изменения намагниченности подвижных протонов в отсутствие обмена намагниченностью. Тогда факт уменьшения намагниченности подвижных протонов, как и в случае внерезонансного насыщения, будет свидетельствовать о существовании переноса намагниченности. Как и в случае внерезонансного насыщения, метод основан на различиях в несколько порядков во временах спин-спиновой релаксации протонов связанной фракции и протонов свободной воды. Резонансное насыщение достигается с помощью пакетов так называемых биномиальных импульсов [12], [13]. Значения угла поворота кратны биномиальным коэффициентам, а направление поворота (т. е. фаза заполнения РЧ-импульсов) изменяется на противоположное при каждом последующем импульсе. Пакет таких импульсов принято обозначать последовательностью биномиальных коэффициентов, а инверсия фазы отмечается чертой над соответствующим коэффициентом. Таким образом, последовательность $\bar{1}\bar{1}$ представляет собой два импульса, разделённых интервалом τ и поворачивающих вектор намагниченности на углы α и $-\alpha$; в краткой записи: $\bar{1}\bar{1} = \alpha_x - \tau_{bp} - \alpha_{-x}$; $\bar{1}\bar{2}\bar{1} = \alpha_x - \tau_{bp} - 2\alpha_{-x} - \tau_{bp} - \alpha_x$; $\bar{1}\bar{3}\bar{3}\bar{1} = \alpha_x - \tau_{bp} - 3\alpha_{-x} - \tau_{bp} - 3\alpha_x - \tau_{bp} - \alpha_{-x}$ и т. д. Очевидно, суммарный угол поворота вектора намагниченности в условиях точного резонанса всегда равен нулю.

Благодаря большому времени поперечной релаксации (много больше длительности элемента серии РЧ-импульсов и времени τ между ними) вектор намагниченности свободных протонов к концу действия биномиального импульса возвращается в исходное поло-

жение вдоль поля с неизменившейся длиной. В то же время намагниченность протонов связанной фракции сильно уменьшается в связи с тем, что время τ между элементами серии РЧ-импульсов выбирается одного порядка со временем их спин-спиновой релаксации.

Далее приведён более подробный качественный анализ действия последовательности биномиальных импульсов $\bar{1}\bar{3}\bar{3}\bar{1} = \alpha_x - \tau_{bp} - 3\alpha_{-x} - \tau_{bp} - 3\alpha_x - \tau_{bp} - \alpha_{-x}$ (рис. 9) с использованием стандартной для теории магнитного резонанса модели вращающейся системы координат. На рис. 9 изображены огибающие РЧ-импульсов, смена полярности обозначает инверсию фазы заполнения.

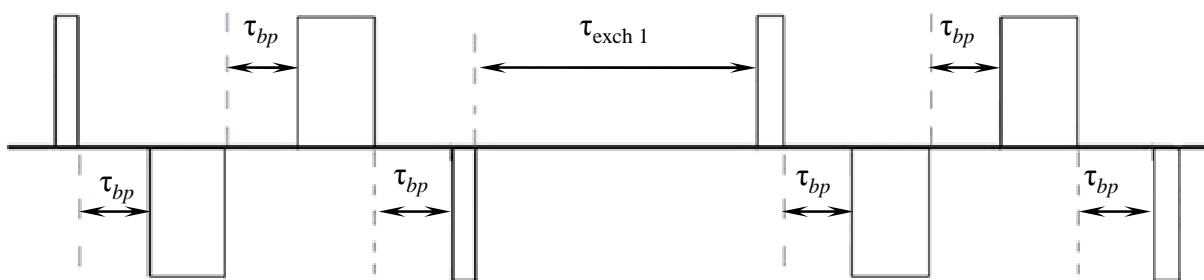


Рис. 9

Действие этой последовательности можно разбить на следующие операции:

1. Вектор намагниченности $M_z = M_0$ направлен вдоль оси z .
2. α_x – РЧ-импульс вдоль оси x поворачивает вектор намагниченности на угол α по часовой стрелке.
3. За время τ_{bp} между двумя импульсами поперечная составляющая $M_y = M_0 \times \sin \alpha$ затухает с характерным временем спин-спиновой релаксации T_2 , а продольная составляющая $M_z = M_0 \times \cos \alpha$ восстанавливается к значению M_0 с характерным временем спин-решёточной релаксации T_1 .

Для свободных протонов: $\tau_{bp} \ll T_{1,f}, T_{2,f}$, для протонов макромолекул: $\tau_{bp} \ll T_{1,r}$, $\tau_{bp} \gg T_{2,r}$ ($\tau_{bp} \gg 15$ мкс, $T_{1,f} \gg T_{1,r} \gg 500$ мс, $T_{2,f} \gg 15$ мс, $T_{2,r} \gg 10$ мкс). Поэтому продольной релаксацией за промежутки времени τ_{bp} между импульсами можно пренебречь в обоих случаях, а затуханием в поперечной плоскости – только для протонов свободной воды.

4. $3\alpha_{-x}$ – РЧ-импульс вдоль оси x поворачивает вектор намагниченности на угол α против часовой стрелки (фаза импульсов α_x и α_{-x} отличается на 180° – на рис. 9 для наглядности РЧ-импульсы с фазой 180° показаны отрицательными).

5. За время τ_{bp} поперечная составляющая вектора намагниченности связанных протонов затухает, остальные компоненты векторов намагниченности протонов свободной воды и макромолекул остаются прежними.

6. $3\alpha_x$ – РЧ-импульс вдоль оси x поворачивает вектор намагниченности на угол 3α по часовой стрелке.

7. За время τ_{bp} поперечная составляющая вектора намагниченности протонов макромолекул затухает, остальные компоненты векторов намагниченности протонов свободной воды и макромолекул снова остаются прежними.

8. α_x – РЧ-импульс вдоль оси x поворачивает вектор намагниченности на угол α против часовой стрелки.

9. Векторы намагниченности протонов свободной воды и макромолекул снова выстраиваются вдоль оси z . Амплитуда вектора намагниченности протонов свободной воды не изменилась, а макромолекул – уменьшилась. За время $\tau_{exch 1}$ происходит снижение намагниченности «свободной» воды (в результате диполь-дипольных взаимодействий и химического обмена с протонами «связанной» воды). И одновременно продольная составляющая вектора намагниченности восстанавливается к значению M_0 с характерным временем спин-решёточной релаксации T_1 .

Таким образом, биномиальные импульсы практически никак не воздействуют на намагниченность свободных протонов, но сильно уменьшают намагниченность малоподвижных протонов, что эквивалентно их насыщению.

В интервалы времени между каждой из групп биномиальных импульсов векторы намагниченности всех протонов направлены вдоль поля. В это время и происходит перенос ядерной поляризации между протонами свободной воды и насыщенной фракцией малоподвижных протонов благодаря диполь-дипольным взаимодействиям и химическому обмену.

Компьютерное моделирование амплитудных спектров биномиальных импульсов. Как было отмечено ранее, внерезонансное насыщение биообъектов основано на различиях ширины спектральных линий поглощения МР связанных и свободных протонов, а эффект биномиальных импульсов основан на существенных отличиях времён спин-спиновой релаксации двух компонент системы: свободных и связанных молекул. Однако можно показать, что эффекты резонансного насыщения с помощью биномиальных импульсов и внерезонансного насыщения протонов макромолекул во многом аналогичны. Чтобы показать это, рассмотрим спектральную характеристику серии пакетов биномиальных импульсов $\bar{1331}$. Хотя применение спектрального подхода для оценки полосы частот облучения РЧ-импульсами является не вполне строгим, тем не менее, результаты спектрального анализа можно рассматривать как первое приближение к точному решению. В то же время спектральный анализ, выполняемый с помощью преобразования Фурье, значительно менее трудоёмок, чем численное решение уравнений Блоха – Мак-Коннела. На рис. 10, 11 приведены примеры спектров численно моделированных биномиальных импульсов $\bar{1331}$ с определёнными параметрами n , τ_{bp} , α , $\tau_{exch 1}$, где n – число серий $\bar{1331}$ биномиальных импульсов; τ_{bp} – время между импульсами внутри серии; α – угол поворота намагниченности за время импульса α_x ; $\tau_{exch 1}$ – время между сериями импульсов $\bar{1331}$. Для амплитудного спектра, изображённого на рис. 10, $n = 1$; $\tau_{bp} = 15$ мкс, $\alpha = 41^\circ$. На рис. 11 изображен амплитудный спектр серии биномиальных РЧ-импульсов с $n = 5$; $\tau_{bp} = 5$ мкс, $\alpha = 41^\circ$, $\tau_{exch 1} = 5$ мкс. За нулевую частоту принята резонансная частота протонов свободной воды в образцах (частота РЧ-импульса).

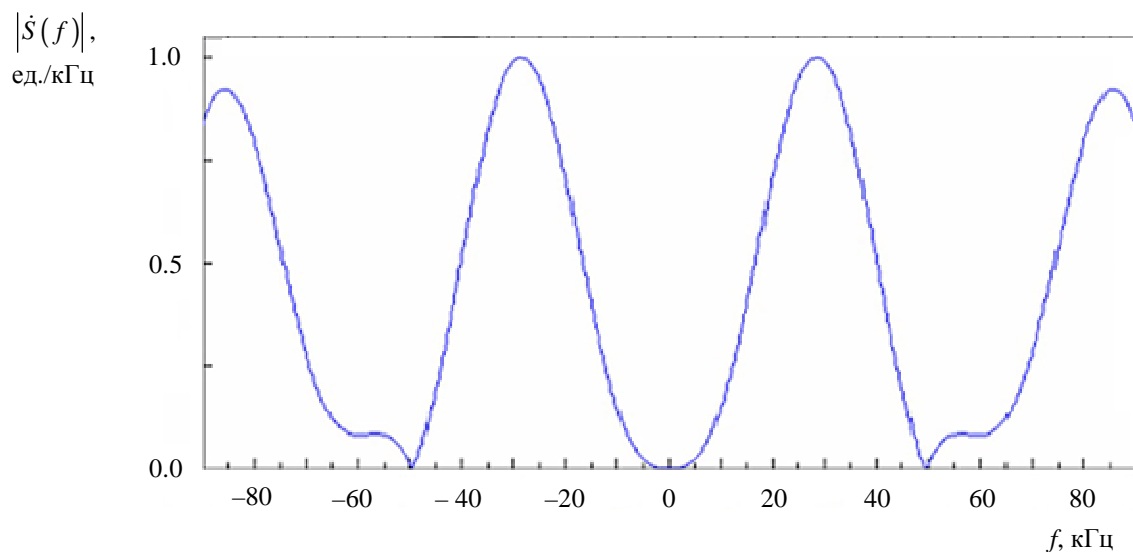


Рис. 10

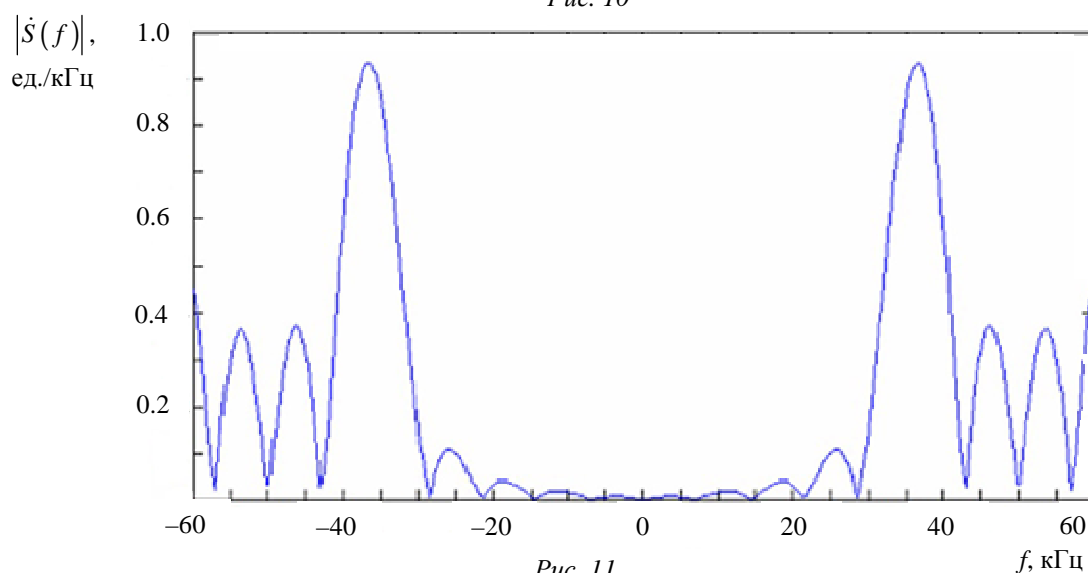


Рис. 11

Важной особенностью биномиальных импульсов является пренебрежимо малая амплитуда спектральных составляющих сигнала в пределах всей резонансной линии протонов свободной воды (ширина линии не более 200 Гц). Это означает, что такого рода импульсы не будут насыщать протоны свободной воды.

В то же время из-за очень короткого времени поперечной релаксации протонов связанных молекул (и соответствующей большой ширины их линии ЯМР) можно ожидать насыщения на краях резонансной линии. Как и в случае внерезонансного насыщения, быстрый процесс спиновой диффузии приводит к уменьшению намагниченности по всей ширине линии, включая узкий диапазон частот, соответствующий резонансу протонов свободной воды. Таким образом, собственно процесс переноса ядерной намагниченности при резонансном насыщении не отличается от такового при внерезонансном насыщении.

В идеальном случае точного резонанса суммарный угол поворота вектора намагниченности равняется нулю (такая последовательность не должна влиять на протоны воды). Однако в действительности наблюдается достаточно большое так называемое прямое

насыщение протонов растворителя. Под прямым насыщением понимают уменьшение намагниченности свободной воды непосредственно за счёт самих РЧ-импульсов из-за конечной ширины резонансной линии свободной воды без учёта переноса намагниченности и влияния протонов связанной фракции. Варьированием параметров последовательности насыщающих импульсов можно добиться оптимального эффекта переноса ядерной намагниченности при минимизации прямого насыщения.

Ширина узкой линии поглощения биологических тканей – не более 200 Гц, тогда как аналогичная характеристика широкой линии поглощения макромолекул биологических образцов – около сотни килогерц. Максимум мощности резонансных насыщающих импульсов приходится на частоту, отстоящую относительно резонансной частоты на 30...35 кГц.

Анализ спектров биномиальных импульсов позволяет провести аналогию между резонансными биномиальными и внерезонансными насыщающими импульсами, эффективно приводящими к уменьшению намагниченности спинов протонов подвижной фракции, но в пределах спектра связанных протонов макромолекул. Таким образом, с теоретических позиций методы внерезонансного и резонансного насыщения эквивалентны.

Несмотря на простую реализацию метода резонансного насыщения и сильное ослабление сигнала, использование биномиальных импульсов ограничено из-за свойственного этому методу значительного прямого насыщения [14].

Кроме серий биномиальных импульсов для резонансного насыщения были предложены и другие импульсные последовательности, использующие многократные повороты вектора намагниченности. В результате намагниченность остаётся неизменённой для подвижных спинов с большим временем поперечной релаксации, но она исчезает для мало-подвижных, так как её поперечная компонента успеет отрелаксировать за время действия последовательности. Например, в [15] авторы предложили использовать пакет РЧ-импульсов с огибающей в форме косинуса, умноженного на гауссову функцию (отрицательным значениям модулирующей функции, как и в случае биномиальных импульсов, соответствует инверсия фазы заполнения РЧ-импульсов). Авторы [15] сконцентрировали внимание на значении поглощаемой организмом при томографическом обследовании мощности и показали, что при одной и той же мощности предложенная последовательность позволяет получить улучшенный контраст. Экспериментальная проверка продемонстрировала усиление контраста на 15–25 %.

Исследуемые параметры. Количественная оценка эффекта переноса намагниченности обычно проводится при помощи коэффициента переноса намагниченности (КПН) [16]:

$$\text{КПН} = \frac{M_0 - M_{\text{sat}}}{M_0}.$$

Для его определения по экспериментальным данным требуются два набора изображений протонов макромолекул: один – без насыщения (сигнал, пропорциональный M_0) и другой – с насыщением (сигнал, пропорциональный M_{sat}).

Параметры, которые определяют значения КПН, могут быть разбиты на две группы: параметры, характеризующие свойства тканей, и параметры, связанные с условиями эксперимента.

Для различных тканей характерна разная степень переноса намагниченности, при этом имеет место достаточно сложная корреляция между биохимическими и гистологическими характеристиками ткани, с одной стороны, и значениями КПН – с другой. Это усложняет стандартизацию диагностических исследований и предсказание проявления переноса намагниченности индивидуальных тканей в различных МР-системах. Низкие значения КПН связаны со специфическими физическими свойствами тканей: например, макромолекулы тканей мозга обладают уменьшенной способностью обмениваться намагниченностью с окружающими молекулами воды. В то же время показано, что аномально низкие значения КПН могут отображать демиелинизацию или патологию аксонов [17].

Степень насыщения протонов связанной фракции зависит также от формы линии поглощения связанных протонов. Эта форма линии поглощения может быть выбрана как лоренцева в соответствии с уравнениями Блоха. Однако некоторые исследования показывают альтернативные формы, такие как гауссова [6], суперлоренцева [7], Кубо-Томита [8].

Основные характеристики магнитной системы, которые влияют на степень насыщения сигнала при переносе ядерной намагниченности – это индукция магнитостатического поля, конструкция катушек, степень неоднородности магнитного поля.

Амплитуда, форма и длительность пакета насыщающих импульсов, а также интервал между пакетами определяют степень насыщения и свободных, и связанных протонов [18]. При этом весьма важным для практики томографического исследования является такой показатель, как общая энергия насыщающих импульсов.

Расстройка частоты влияет на степень насыщения вследствие влияния формы линий свободных и связанных протонов, которые являются частотно-зависимыми. Нужно отметить, что некоторые формы линий поглощения асимметричны по отношению к центру, поэтому расстройка выбирается на отрицательной стороне спектра.

Обычные факторы, которые всегда влияют на интенсивность сигнала в МР-изображении (время повторения импульсов – TR , время образования эхосигнала – TE , угол отклонения и др.), также определяют величину получаемого в результате переноса ядерной намагниченности сигнала.

Вычисление КПН для индивидуальных пикселей связано с регистрацией изображений с насыщением и без него. Сдвиг в 1 мм или менее вследствие движения пациента может быть достаточным, чтобы поставить под сомнение вычисленное значение КПН, особенно там, где интенсивность изображения изменяется на небольшом расстоянии (например, в случае с малыми очагами или на границах тканей).

В случае соединительных тканей (например, на границах между серым и белым веществами, белым веществом и спинно-мозговой жидкостью или очагом и соседней неподверженной воздействию насыщения тканью) пиксели изображения могут отображать смесь тканей, приводя к частичному объёмному эффекту со значениями КПН, находящимися где-то между значениями для индивидуальных тканей. Такие эффекты могут быть уменьшены с помощью повышения разрешения МРТ.

Доссет [15] получил первые клинические изображения с использованием КПН, используя последовательность трёхмерного некогерентного градиентного эха (*spoiled gradient echo – SPGR*) с расстройкой частоты импульса относительно резонанса свободных протонов 2 кГц и показал, что значение КПН можно использовать для оценки процесса демиелинизации.

Основное применение визуализация с использованием КРН находит в диагностике рассеянного склероза, для отображения повреждений и аномалий белого и серого веществ мозга [19], обнаружения таких изменений в ткани, которые не дифференцируются во время обычной МРТ. Кроме того, методика с измерением КРН применяется для дифференциальной диагностики и клинических исследований пациентов с опухолями и ишемией [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Edzes H. T., Samulski E. T. The measurement of cross-relaxation effects in the proton spin-lattice relaxation of water in biological systems: hydrated collagen and muscle // *J. Magn. Reson.* 1978. Vol. 31. P. 207–211.
2. Wolf S. D., Balaban R. S. Magnetization Transfer Contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo* // *Magn Reson Med.* 1989. Vol. 10. P. 135–142.
3. Morrison C., Henkelman R. M. A Model for Magnetization Transfer in Tissues // *Magn Reson Med.* 1995. Vol. 33 (4). P. 475–482.
4. McConnell H. M. Reaction Rates by Nuclear Magnetic Resonance // *J. Chem. Phys.* 1958. Vol. 28 (3). P. 430–431.
5. Quantitative Interpretation of Magnetization Transfer / R. M. Henkelman, X. Huang, Q. S. Xiang et al. // *Magn. Reson. Med.* 1993. Vol. 29(6). P. 759–766.
6. Wu X. Lineshape of Magnetization Transfer Via Cross Relaxation // *J. Magn. Reson.* 1991. Vol. 94. P. 186–190.
7. Morrison C., Stanisz G., Henkelman R. M. Modeling magnetization transfer for biological-like systems using a semi-solid pool with a super-Lorentzian lineshape and dipolar reservoir // *J. Magn. Reson. B.* 1995. Vol. 108. P. 103–113.
8. Li J. G., Graham S. J., Henkelman R. M. A Flexible Magnetization Transfer Line Shape Derived from Tissue Experimental Data // *Magn. Reson. Med.* 1997. Vol. 37(6). P. 866–871.
9. Graham S. J., Henkelman R. M. Understanding Pulsed Magnetization Transfer // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1997. Vol. 7(5). P. 903–912.
10. Henkelman R. M., Stanisz G. I., Graham S. J. Magnetization transfer in MRI: a review // *NMR Biomed.* 2001. Vol. 14. P. 57–64.
11. Hua J., Hurst G. C. Analysis of On- and Off-Resonance Magnetization Transfer Techniques // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1995. Vol. 5(1). P. 113–120.
12. Pulsed Saturation Transfer Contrast / B. S. Hu, S. M. Conolly, G. A. Wright et al. // *Magn. Reson. Med.* 1992. Vol. 26(2). P. 231–240.
13. Schneider E., Prost R. W., Glover G. H. Pulsed Magnetization Transfer Versus Continuous Wave Irradiation for Tissue Contrast Enhancement // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1993. Vol. 3(2). P. 417–423.
14. Hua J., Hurst G. C. Analysis of On- and Off-Resonance Magnetization Transfer Techniques // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1995. Vol. 5(1). P. 113–120.
15. Experimental Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis: Lesion Characterization with Magnetization Transfer Imaging / V. Dousset, R. I. Grossman, K. N. Ramer et al. // *Radiology.* 1992. Vol. 182(2). P. 483–491.
16. Grossman R. I. Application of magnetization transfer imaging to multiple sclerosis // *Neurology.* 1999. Vol. 53 (3). P. S8–S11.
17. Li J. G., Graham S. J., Henkelman R. M. A Flexible Magnetization Transfer Line Shape Derived from Tissue Experimental Data // *Magn. Reson. Med.* 1997. Vol. 37 (6). P. 866–871.
18. A multicenter measurement of magnetization transfer ratio in normal white matter / I. Berry, G. J. Barker, F. Barkhof et al. // *J. Magn. Reson. Imaging.* 1999. Vol. 9. P. 441–446.
19. Ropele S., Fazekas F. Magnetization Transfer MR Imaging in Multiple Sclerosis // *Neuroimaging Clin N Am.* 2009. Vol. 19 (1). P. 27–36.
20. Pui M. H. Magnetization Transfer Analysis of Brain Tumor, Infection, and Infarction // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2000. Vol. 12(3). P. 395–399.

Yu. V. Bogachev, Ya. Yu. Marchenko, A. N. Naumova, V. V. Frolov, Yu. S. Chernenko

MAGNETIC RESONANCE IMAGING CONTRAST ENHANCEMENT BY NUCLEAR MAGNETIZATION TRANSFER METHOD

The review deals with theoretical aspects of methods of magnetic resonance imaging contrast enhancement based on nuclear magnetization transfer between systems containing free and bound molecules of water in molecular-cellular structures. Two different methods of observation of a nuclear magnetization transfer effects are compared: off resonance irradiation of being investigated object and resonance saturation by means of exposure to it especially organized series of radiofrequency pulses on resonance frequency of free water protons.

Nuclear magnetization transfer, off resonance saturation, resonance saturation, magnetic resonance imaging (MRI), MRI contrast, binomial pulses