

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Физический институт им. П.Н. Лебедева  
Российской академии наук

На правах рукописи

**Протопопов Алексей Владимирович**

**ФИЗИЧЕСКАЯ ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ РЕЛАКСАЦИОННЫХ  
КРИВЫХ ЯМР В ГЕТЕРОГЕННЫХ СРЕДАХ**

Специальность 01.04.07 – Физика конденсированного состояния

Диссертация на соискание учёной степени кандидата  
физико-математических наук

Научный руководитель:  
доктор физико-математических наук, профессор  
Пирогов Юрий Андреевич

Москва – 2019

## Оглавление

Введение. ....	4
Глава 1. Обзор литературы. ....	10
Глава 2. Модель релаксационного сигнала в случае макроскопических гетерогенностей. ....	26
2.1. Критика ранее существовавших моделей. ....	26
2.2. Пространственно однородное спин-спиновое взаимодействие. ....	29
2.3. Пространственно неоднородное спин-спиновое взаимодействие. ....	39
2.4. Функция релаксации в GRE последовательности. ....	41
Глава 3. Модель релаксационного сигнала в случае микроскопических гетерогенностей. ....	42
3.1. Микроскопическая модель биологической ткани. ....	42
3.2. Функция релаксации с учётом диффузии. ....	44
3.3. Полнодиапазонная аппроксимирующая функция. ....	53
Глава 4. Методы физической параметризации. ....	57
4.1. Многоточечный метод с регулировкой. ....	57
4.2. Интегральный метод. ....	66
4.3. Трёхточечный метод. ....	70
4.4. Двухточечный метод. ....	71
4.5. Полнодиапазонная аппроксимация функции релаксации. ....	72
4.6. Пространственное усреднение. ....	77
4.7. Цветовые композиты высокого пространственного разрешения. ....	80
4.8. Заключительные замечания. ....	81
Глава 5. Экспериментальные результаты. ....	84
5.1. Эксперименты на парамагнитных порошках. ....	85
5.2. Эксперименты на фантомах. ....	92
5.2.1 Параметризация градиентов магнитного поля. ....	92

5.2.2 Параметризация времени поперечной релаксации. ....	99
5.3. Эксперименты на биологических средах.....	107
Заключение. ....	118
Список литературы. ....	120
Приложение 1. Эквивалентность функций распределения. ....	127
Приложение 2. Полюс магнитный цилиндр в однородном магнитном поле. Общий случай. ....	130
Приложение 3. Релаксационная функция биологической ткани. ....	135
Приложение 4. Формулы алгоритма наименьших квадратов до второго порядка включительно с регуляризацией. ....	138
Приложение 5. Формулы интегрального алгоритма.....	140

## Введение

Актуальность темы исследования определяется постоянным расширением областей применения ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на среды с физически и химически гетерогенным составом – гетерогенные химические реакции, композитные материалы, биологические ткани, пористые структуры и т.п. ЯМР представляет собой идеальный инструмент для неразрушающего исследования структуры таких сред. Источником необходимой для этого информации может являться временная зависимость сигнала магнитного резонанса (МР), называемая функцией релаксации. Релаксация в ЯМР детально исследовалась на протяжении десятилетий, начиная с работы Бломбергена, Парселла и Паунда [1] и кончая современными учебниками для студентов [2]. В итоге было сформировано отдельное научное направление – ЯМР релаксометрия, позволяющее исследовать химическое строение веществ, кинетику химических реакций, и прочие явления физики конденсированного состояния. С появлением томографических методов открылась возможность визуального исследования гетерогенных сред как с микро-, так и макро-скопическими неоднородностями, в частности исследования гетерогенных химических реакций [3]. Появился даже новый термин – «мезоскопические» неоднородности, обозначающий промежуточный масштаб между атомарными и миллиметровыми размерами. Но одного визуального восприятия оказалось не достаточно для классификации изучаемых сред, в первую очередь биологических тканей. Уже в самом начале томографической эпохи, более 30 лет назад, один из основоположников спектроскопической МР томографии Диксон указывал, что для идентификации биологических тканей недостаточно использовать только визуальную информацию, даваемую МР изображением, но необходимо измерять и физические параметры тканей [4], то есть **решить задачу физической параметризации МР томограмм**. Разработанные ранее методы ЯМР релаксометрии не годились для решения этой новой задачи, поскольку не учитывали двух главных факторов: неоднородность среды и конечность томографического объёма (вокселя). Образовавшийся вакуум в понимании происходящих процессов стал немедленно заполняться теоретическими исследованиями механизмов релаксации в неоднородных

средах, преимущественно биологических. Эти результаты детально рассмотрены в Главе 1.

Существуют две фундаментальные причины ослабления МР сигнала со временем: продольная релаксация поперечной намагниченности, происходящая с постоянной времени  $T_1$  порядка десятков секунд вследствие спин-решётчного взаимодействия протонов, и потеря когерентности прецессирующих спинов, характеризуемая постоянной времени порядка миллисекунд. Потеря когерентности происходит, с одной стороны, из-за дефазировки спиновой прецессии отдельных протонов и определяется спин-спиновым взаимодействием прецессирующих протонов при их тепловом движении и, с другой стороны, изменениями частоты прецессии вследствие неоднородностей локального магнитного поля. Первый из этих процессов происходит экспоненциально с постоянной времени  $T_2$ , называемой поперечным временем релаксации, а второй происходит по более сложному закону, являвшемуся предметом теоретических исследований на протяжении последних десятилетий. Интерес к этим исследованиям определялся тем, что именно эта компонента релаксирующего МР сигнала наиболее информативна с точки зрения структуры изучаемой среды.

Степень разработанности темы исследования. В теоретическом отношении вопрос формы кривой релаксации в ЯМР разработан достаточно хорошо, о чём подробно говорится в Главе 1 со ссылками на наиболее значимые работы. Эти исследования привели к пониманию того, что форма кривой релаксации является чувствительным датчиком, способным выявлять различия в макроскопической структуре среды и в их молекулярном строении. Однако инструменты для практической реализации этой потенциальной возможности до настоящего времени не были разработаны. Более того, как объяснено в Главе 1, часто используемые методики являются просто ошибочными. Всё это мотивировало формулирование целей и постановку задач настоящей диссертационной работы в следующем виде.

Цели и задачи: целью работы являлась разработка инструментов для параметризации МР томограмм, т.е. методов разложения традиционных МР изображений, получаемых томографом, на отдельные карты (изображения) физических параметров. При этом решались следующие задачи:

- разработка трёхмерной математической модели релаксационного сигнала;
- установление физической сущности математических параметров модели;
- разработка методов отдельного измерения этих параметров;
- разработка устойчивой программной реализации этих методов;
- проведение их экспериментальной проверки, как на фантомах, так и на добровольцах;
- разработка практических программ в среде Matlab для высокоразрешающей цветной визуализации параметрических карт.

Научная новизна результатов состоит в следующем:

- сформулирована аналитическая трёхмерная модель релаксационного сигнала, адекватно описывающая как регулярные, так и случайные неоднородности биологических тканей;
- обобщена на трёхмерный случай и экспериментально доказана физическая суть квадратичности функции релаксации, ранее теоретически установленная в одномерном приближении;
- объяснена физическая суть ранее наблюдавшегося явления так называемой «многоэкспоненциальности» функции релаксации;
- обнаружено ранее не известное явление регулярной группировки областей с градиентами спин-спинового взаимодействия протонов в определённых органах организма человека;
- разработаны устойчивые методы измерения физически значимых параметров в функции релаксации МР сигнала, работающие в реальном масштабе времени, несопоставимом с временами порядка одного часа, заявленными для ранее существовавших методик;

Теоретическая значимость полученных результатов состоит в

- разработке трёхмерной аналитической модели релаксационного сигнала, правильно описывающей реальные физические процессы;
- установлении и экспериментальном доказательстве физической сущности математических параметров этой модели.

Практическая значимость полученных результатов состоит в

- возможности многократного (в типичных ситуациях –  $3^x$  или  $4^x$  кратного) увеличения количества информации, извлекаемой из одного традиционного МР изображения, посредством построения карт физических параметров тканей – протонной плотности, градиентов магнитного поля и спин-спинового взаимодействия протонов, времени поперечной релаксации, и др.;
- возможности их использования на большинстве МР томографов без применения специальных методик.

Методология и методы исследования. Теоретические результаты получены на основе методов классической электродинамики и математического анализа. Экспериментальные результаты получены методами магнитно-резонансного томографирования как электродинамически эквивалентных образцов (фантомов), так и добровольцев.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная аналитическая трёхмерная модель релаксационного сигнала адекватно описывает неоднородности биологических тканей и согласуется с экспериментами на фантомах в пределах 3%;
2. Разработанные методы позволяют измерять в отдельности протонную плотность, градиенты магнитного поля и спин-спинового взаимодействия протонов и время поперечной релаксации;
3. Отрицательная квадратичность логарифма функции релаксации определяется градиентами магнитного поля, а положительная – градиентами спин-спинового взаимодействия протонов и проявляется в ранее наблюдавшемся явлении так называемой «многоэкспоненциальности» функции релаксации;
4. Для последовательностей градиентного эхо многоточечный метод с регулировкой даёт в 3 раза более точные значения времени поперечной релаксации  $T_2$ , чем ранее повсеместно применявшаяся оценка  $T_2^*$ .

### Степень достоверности результатов работы.

Достоверность результатов подтверждена многочисленными экспериментами на контрастных средах, специально изготовленных фантомах и добровольцах. Результаты работы апробированы публикациями в ведущих рецензируемых научных журналах и докладами на международных конференциях. Опубликовано в журналах SCOPUS 3 работы, в журналах ВАК 2 работы, в других изданиях 5 работ.

### Апробация работы и публикации.

Работа прошла апробацию на 2<sup>й</sup> Международной конференции по прикладной физике (Дубровник, Хорватия, сентябрь 2017), 34<sup>м</sup> ежегодном симпозиуме Европейского Общества по Магнитному Резонансу в Медицине и Биологии (ESMRMB, Барселона, октябрь 2017), объединённом ежегодном симпозиуме ESMRMB и Международного Общества по Магнитному Резонансу в Медицине (ISMRM) (Париж, июнь 2018).

Основные результаты диссертационной работы представлены в 3 научных статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, в 2 научных статьях в журнале, входящем в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

1. Protopopov A. Relaxation model and mapping of magnetic field gradients in MRI//Applied Magnetic Resonance, 2017, v.48(3), p.255-274.
2. Protopopov A. Structural analysis of relaxation curves in MRI//Applied Magnetic Resonance, 2017, v.48(8), p.783-794.
3. Protopopov A. Physical parameterization in MRI/Lecture Notes in Electrical Engineering. Applied Physics, System Science and Computers II, Eds. K. Ntalianis and A. Croitoru, Springer, 2019, pp.18-24.
4. Протопопов А. Измерение градиентов магнитного поля в МРТ. Часть 1. Модель и алгоритмы//Электромагнитные волны и электронные системы, 2017, т.22(1), стр.37-44.
5. Протопопов А. Измерение градиентов магнитного поля в МРТ. Часть 2. Эксперименты на фантомах//Электромагнитные волны и электронные системы, 2017, т.22(2), стр.62-67.



Кроме того, результаты диссертации представлены в 5 других публикациях:

6. Протопопов А. Измерение времени поперечной релаксации  $T_2$  в МРТ-последовательностях градиентного эхо//Биомедицинская радиоэлектроника, 2018, №4, стр.33-37.
7. Протопопов А.В., Пирогов Ю.А. Интегральный алгоритм оценивания параметров релаксационных кривых в магнитно-резонансной томографии//Биомедицинская радиоэлектроника, 2018, № 11, стр. 21-25.
8. Protopopov A. Physical parameterization of relaxation curves in GRE sequences//Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA), 2017, v.30(Suppl.1), p.S431.
9. Protopopov A. Physical parameterization in MRI//WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine, 2018, v.15, p.35-39.
10. Protopopov A., Bock M. Physical parameterization of relaxation curves in GRE sequences//Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018, Paris, France, June 16-21, 2018.

Личный вклад автора.

Все теоретические, экспериментальные и расчётные результаты получены соискателем лично при научном руководстве докторара физико-математических наук профессора Пирогова Ю.А.

## Глава 1. Обзор литературы

Несмотря на то, что физическая параметризация МР томограмм как предмет физико-математического исследования впервые систематизирован только в представленной диссертационной работе, уже в самых первых публикациях по магнитному резонансу ставился вопрос о физической природе затухания макроскопической магнитной индукции и о форме кривой затухания. В пионерской работе 1946 года [5], Ф. Блох предположил из общих энергетических соображений, что продольная проекция макроскопического вектора намагниченности должна релаксировать моноэкспоненциально с характеристической постоянной  $T_1$ , названной им термическим или продольным временем релаксации. Предположение о моноэкспоненциальности  $T_1$ -релаксации оказалось правильным и впоследствии было многократно подтверждено экспериментально. В той же работе Ф. Блох рассмотрел и релаксацию поперечной компоненты макроскопического вектора намагниченности с постоянной времени  $T_2$ , которую он назвал поперечным временем релаксации, указав в качестве физической природы этого явления все микроскопические неоднородности, не приводящие к энергетическим потерям, включая градиенты магнитного поля. Однако в такой общей форме, высказанное им (*цитата*) «только для качественного описания» предположение о моноэкспоненциальности поперечной релаксации оказалось в целом неверным: объясняющееся дефазировкой отдельных спинов затухание поперечной компоненты макроскопического магнитного момента описывается, в общем случае, функциями более сложными, чем просто экспонента первой степени. В дальнейшем было понято, что параметр  $T_2$ , описывающий именно моноэкспоненциальное затухание, следует относить только к механизму спин-спинового взаимодействия на атомарном уровне, происходящему в результате случайного быстрого, по-сравнению с частотой прецессии, теплового движения атомов.

Вслед за постоянной времени  $T_2$  была введена другая постоянная времени –  $T_2^*$  [1]. Первоначальное определение этой величины не имело никакого отношения к функции релаксации: время  $T_2^*$  вводилось для количественного описания поглощения

просто как полная ширина на половине высоты (FWHM – Full Width at Half Maximum) спектра ядерного магнитного резонанса в конкретной точке среды. Более того, даже не делалось никакого предположения о форме этого спектра. Но поскольку спектр ядерного магнитного резонанса есть ни что иное, как спектр частот прецессий спинов, оказалось возможным связать  $T_2^*$  с формой функции релаксации. Это было сделано Эрвином Ханом – первооткрывателем  $180^\circ$  импульса [6,7]. В первой из этих двух работ он предположил, (*цитата*) «для удобства», Лорентцевский спектр частот прецессий, и, как следствие, получил полностью моноэкспоненциальную функцию релаксации в виде

$$\exp\left[-t\left(\frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2^*}\right)\right], \quad (1.1)$$

в которой невозможно разделить  $T_2^*$  и  $T_2$ . Невозможность их разделения делало один из параметров избыточным. Более того, в работе [6] Лорентцевская форма спектра фактически использовалась Ханом не как решение дифференциального уравнения для осциллятора с затуханием, а как плотность вероятности найти спин с заданной частотой прецессии. Общеизвестно, что спектральная форма линии излучения атома определяется затухающими колебаниями его дипольного момента, поэтому Лорентцевская форма спектра прекрасно согласуется с экспериментом. Что же касается спина, то его величина вообще не затухает, а движение описывается другими уравнениями. Как плотность вероятности, функция, известная сегодня больше как функция Лорентца, была введена гораздо раньше французским математиком Коши при исследовании случайных блужданий типа Броуновского движения, и в теории вероятности носит название распределения Коши. Распределение Коши занимает особое место среди других статистических распределений, потому что единственное не имеет ни одного статистического момента, кроме нулевого – они все расходятся на бесконечности (свойство Броуновского движения – траектория не ограничена в пространстве). По этой причине распределение Коши (функция Лорентца) редко встречается в физических задачах. Хан понял это, и уже во второй работе [7] использовал Гауссовскую плотность вероятности, как более отвечающую реальности. Кроме того, Хан сделал другой важный шаг: он учёл диффузию спинов в постоянном градиенте магнитного поля. В результате появилась самая общая и по сей день форма записи поперечной функции релаксации, содержащая в качестве аргумента экспоненты полином третьей степени времени [7]:

$$S(t) = S(0) \cdot \exp \left[ - \left( \frac{t}{T_2} + \frac{t^2}{2T_2^{*2}} + \frac{kt^3}{3} \right) \right], \quad (1.2)$$

$$k = (\gamma G)^2 D, \quad (1.3)$$

в которой  $\gamma$  – гиромагнитное отношение,  $G$  – градиент магнитного поля вдоль продольной оси,  $D$  – коэффициент диффузии. В этой формуле квадратичный член с параметром  $T_2^*$  описывает дефазировку спинов, вызванную случайными отклонениями частоты прецессии от средней. Позже, кубический характер диффузионного члена был подтверждён в работах Карра и Парселла [8] и Торрея [9]. Физический смысл диффузионного затухания поперечной компоненты магнитного момента прост: при наличии градиентов магнитного поля (и только в этом случае) броуновское смещение атома из начального положения в положение с другим значением магнитного поля приводит к изменению Ларморовской частоты и, следовательно, фазы прецессии. Возникающая в результате этого дефазировка приводит к уменьшению суммарной по объёму поперечной компоненты магнитного момента.

Предложенная Ханом формула прекрасно структурирована по физическим механизмам затухания. Записав её в логарифмической форме, получим:

$$\ln S = a + bt + ct^2 + dt^3, \quad (1.4)$$

где  $a$ ,  $b$  и  $d$  пропорциональны соответственно протонной плотности, скорости спин-спиновой релаксации и коэффициенту диффузии, а  $c$  каким-то образом связано с неоднородностями магнитного поля в среде. Однако первоначальная гипотеза Ф. Блоха о моноэкспоненциальности спин-спиновой релаксации с постоянной времени  $T_2$  на тот момент оставалась теоретически не доказанной, хотя и хорошо согласовывалась с экспериментами, выполненными в однородных магнитных полях. В последующем, Карр и Парселл [8] и Абрагам [10] показали, что моноэкспоненциальная поперечная релаксация может быть доказана в рамках модели о скачкообразных независимых изменениях среднего магнитного момента среды. Как показано в обобщающем труде А. Абрагама [10], форма кривой поперечной релаксации в общем случае определяется корреляцией частот прецессии ядер в результате теплового движения. В случае быстрых флуктуаций, когда интервал между скачкообразными изменениями магнитного момента меньше обратной ширины спектра прецессии, вероятность частот прецессий оказывается распределённой по Коши (функция Лорентца), а затухание поперечной

компоненты магнитного момента – моноэкспоненциальным. В противоположном предельном случае будет наблюдаться кривая релаксации, близкая к Гауссовской, то есть с квадратичным членом в показателе экспоненты.

Пока техника ядерного магнитного резонанса не начала массово применяться в медицине в виде МРТ, вопрос о форме кривой релаксации имел лишь узко теоретический интерес, поскольку подавляющее большинство измерений выполнялись в неструктурированных образцах – растворах. Биологические же ткани имеют хорошо выраженную структуру. Ещё в начале XX века, Крог [11,12], исследуя потребление кислорода тканями человеческого организма, сформулировал простую геометрическую модель ткани, известную в настоящее время, как модель Круга [13]. Согласно этой модели, ткань организма состоит из множества тесно упакованных цилиндрических капилляров с протекающей по ним кровью, окружённых в среднем также цилиндрическими областями, называемыми областями снабжения, к которым капилляры доставляют кислород. Поскольку магнитные восприимчивости крови и областей снабжения различны, магнитное поле в ткани, помещённой в первоначально однородное магнитное поле, становится неоднородным. Характерные размеры капилляров в человеческом организме были определены позже в работах Штоэля и Вирна [14-16]. Было установлено, что диаметр капилляров составляет от 2 до 5 микрон, а межкапиллярное пространство имеет размер порядка 20 микрон (радиус влияния каждого капилляра порядка 10 микрон). Таким образом, плотность поперечной укладки капилляров составляет порядка 3-5 тысяч капилляров в квадратном миллиметре. Современное обобщение этих данных можно найти в [17].

Волокнистая структура биологических тканей, помещённых в равномерное магнитное поле, создаёт в нём мельчайшие неоднородности, масштаб которых соответствует масштабу капилляров. Именно эти неоднородности приводят к дефазировке спинов, которая описывается квадратичным членом в функции релаксации с параметром  $T_2^*$ . Таким образом, структура ткани оказывается, в принципе, идентифицируема по форме кривой релаксации, если известны аналитические решения для магнитного поля вокруг капилляров. Модельная задача о поле вокруг цилиндра, помещённого в однородное магнитное поле, была решена ещё в XIX веке Пуассоном (“*Mémoire sur la théorie du magnétisme*”, 1824г.). В наше время, в связи с моделированием сигналов МРТ, результаты этого решения были многократно повторены [18,19] и

систематизированы в [20]. Однако встречающиеся в цитировании математические ошибки [21], заставляют обратиться к самому выводу, который в наше время не удаётся найти в доступной литературе. Поэтому, а также в качестве подтверждения квалификационного требования к соискателю, это решение полностью приведено в Приложении 2.

Теоретическому исследованию характера релаксации МР сигнала в зависимости от структуры биологических тканей было посвящено значительное число работ. На начальном этапе этих исследований, форме функции релаксации придавалось лишь второстепенное значение – только с целью интегрального оценивания скорости релаксации [22-24]. Рассматривая далёкую от клинической практики модель микроскопически однородной среды со случайно изменяющимся локальным магнитным полем, удалось сформировать представление об асимптотическом поведении функции релаксации на малых и больших временах от начала приложения  $90^\circ$  импульса. Было показано, что в очень простом теоретическом приближении Гауссовской случайной фазы (Глава 3), релаксирующий сигнал можно представить в виде

$$S(t) = S_0 \exp \left[ -\varepsilon \left( e^{-\delta t} - 1 + \delta t \right) \right] \quad (1.5)$$

с постоянными параметрами  $\varepsilon$  и  $\delta$ . Из этого выражения легко видны две асимптоты:

$$\frac{S(t)}{S_0} \approx \begin{cases} \exp \left( -\frac{\varepsilon \delta^2}{2} t^2 \right); & t \rightarrow 0; \\ \exp(-\varepsilon \delta t); & t \rightarrow \infty. \end{cases} \quad (1.6)$$

При малых временах – Гауссовский колокол, при больших временах – моноэкспоненциальное спадание. Этот вывод затем был многократно воспроизведён в последующих работах, посвящённых связи формы функции релаксации со структурой тканей, из которых основными являются [25-31]. Прежде, чем переходить к их анализу, необходимо подчеркнуть, что в этих и во всех других выполненных на сегодняшний день теоретических работах, опубликованных в открытой печати и известных автору, отсутствует сравнение теоретических функций релаксации с экспериментальными. Такое сравнение выполнено впервые автором настоящей работы и представлено в последующих главах.

Соблюдая хронологию, анализ начнём с работы [25], в которой была предпринята попытка получить аналитические приближения для функции релаксации в двух моделях

биологических тканей: распределённых микроскопических сферах и цилиндрах бесконечной длины (капилляров). Предполагалась полная пространственная однородность ткани на микро- и мезоскопическом уровне, т.е. отсутствие структурных неоднородностей, сравнимых с размерами вокселя. Авторы использовали известные аналитические решения (без вывода) для аксиальной проекции напряжённости магнитного поля вокруг сферы и бесконечного цилиндра. Эти решения, будучи умноженными на гиромагнитное отношение, дают вариации частот прецессии как функции пространственной координаты спина относительно сферы или цилиндра. Затем выполнялось заключительное усреднение экспоненты с разбегающейся фазой по всему пространству – без ограничения размерами вокселя. В результате ограничивающего предположения о полной однородности ткани, пренебрежения макроскопическими неоднородностями и удержанием только первых порядков разложения во всех сложных математических преобразованиях, авторы получили, что функция релаксации вначале спадает приблизительно по Гауссу, а затем приблизительно по экспоненте первой степени – моноэкспоненте. Казалось бы, повторён (или подтверждён) предыдущий результат (1.6). В действительности же, этот результат, записанный авторами в форме

$$S(t) \sim \exp[-\zeta \cdot f(t)] \quad (1.7)$$

оказался практически бесполезным из-за малости параметра  $\zeta$  – объёмной плотности микронеоднородностей (сфер или капилляров). По оценкам самих авторов,  $\zeta$  имеет порядок величины в несколько процентов, делая экспоненту близкой к единице во всём диапазоне времён релаксации. По этой причине, ни расчёты самой функции релаксации  $S(t)$ , ни её сравнение с экспериментом не выполнялись. Вместо этого, авторы ограничились констатацией того, что вспомогательная функция  $f(t)$  ведёт себя квадратично при малых  $t$  и линейно при больших, таким образом, формально делая релаксационную функцию  $S(t)$  либо Гауссовской либо моноэкспоненциальной в соответствующих пределах.

Прямым продолжением работы [25] явилась работа [26], создавшая важные предпосылки для решения задачи параметризации МР томограмм. Во-первых, был введён часто употребляемый сегодня термин «мезоскопические неоднородности» как неоднородности магнитного поля, занимающие промежуточное положение между макроскопическими и микроскопическими. Во-вторых, была математически поставлена

задача отделения мезоскопических неоднородностей от микроскопических и макроскопических, справедливо полагая, что структура биологических тканей в наибольшей степени характеризуется именно мезоскопическими неоднородностями на уровне капиллярной структуры. Впервые был предложен эффективный алгоритм решения подобных задач, очень близкий к разработанному в настоящей диссертационной работе и лишённый недостатков, свойственных более поздним работам [34,35]. Отказавшись от показавшего свою неэффективность теоретического представления (1.7), в [26] использовалась аппроксимация (1.4) без кубического члена. Были проведены эксперименты на специальных фантомах, показавшие хорошее согласие с аппроксимирующей функцией (1.4), несмотря на досадную путаницу в представленных данных. Наконец, была установлена физическая связь между квадратичностью функции релаксации и градиентом магнитного поля, хотя использованная при этом одномерная модель и не дала той же степени обобщённости, как в настоящей диссертационной работе (см. формулу (2.37)).

Работы [27,28] являются, фактически, повторениями одна другой, опубликованными в различных журналах. Здесь авторы, применяя подход работы [25], обобщают результаты на случай диффузии спинов. Новым явилось то, что вспомогательная функция  $f(t)$  в предыдущей формуле оказалась, при малых  $t$ , состоящей из квадратичного и кубического по времени членов в соотношении

$$f(t) \sim t^2 + \frac{D}{2r^2} t^3, \quad (1.8)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии (порядка  $1 \mu^2/\text{мс}$ ), а  $r$  – радиус капилляра. Таким образом, формально, выводы классических работ [7-9] о кубическом спадании сигнала при наличии диффузии были повторены (подтверждены), но практической значимости это не прибавило, так как опять рассчитывать численно временную зависимость  $S(t)$  авторы не стали по причине малости  $\zeta$ , а сравнение с экспериментом вновь не проводилось. Более того, не соответствующая практике модель микроскопически однородной ткани и, как следствие, игнорирование конечных размеров вокселя, порождают заблуждение относительно взаимного соотношения между квадратичным (Гауссовским) и кубическим (диффузионным) членами в аргументе функции релаксации. Действительно, принимая  $D \sim 1 \mu^2/\text{мс}$  (по литературным данным, более точные измерения в мозге человека дают значение  $0.76 \mu^2/\text{мс}$ ) и радиус капилляра



приблизительно  $2 \mu$ , получаем по вышенаписанной формуле, что кубический член начинает превалировать уже на  $8^{\text{й}}$  миллисекунде, что не соответствует никаким известным на сегодняшний день экспериментальным результатам, полученным на пациентах. В частности, в экспериментальной части настоящей работы показано, что в магнитном поле  $1.5\text{T}$  квадратичность функции релаксации на протонах является хорошим приближением вплоть до  $20\text{-}50$  мс. Это противоречие объясняется просто: полученная авторами [27,28] формула для  $f(t)$  может быть и правильная, но она соответствует рафинированной модели микроскопически однородной среды без макроскопических неоднородностей, не встречающейся в медицинской практике. Если бы тело человека состояло из такой биологической ткани, то за времена сканирования, комфортные для пациента ( $TE < 0.1\text{с}$ ), сигнал практически не изменился бы из-за малости объёмной доли микроскопических градиентов (малости параметра  $\zeta$ ), независимо от того, какой из двух членов  $f(t)$  превалирует – квадратичный или кубический. Практически правильное соотношение между квадратичным и кубическим членами в аргументе функции релаксации получено в настоящей работе в её теоретическом разделе:

$$\sim \frac{D}{l^2} t, \quad (1.9)$$

где  $l$  – размер вокселя (порядка  $1$  см). Из этого соотношения вытекает, что в реальных измерениях кубическими членами можно пренебрегать.

Работа [29] выделяется среди других несоответствием спорности начальных физических предположений и тщательностью следующих за этим математических вычислений. Если в предшествовавших работах причиной дефазировки считалась регулярная во времени (не случайная во времени) пространственная неоднородность частот прецессии (частотная причина), усиливаемая возможной диффузией спинов, то в данной работе причиной считается случайный разброс фазы прецессирующих спинов (фазовая причина). Принципиальной разницы между этими двумя подходами нет никакой, поскольку фаза есть интеграл от частоты, и любые неоднородности частоты переходят во всё увеличивающиеся со временем неоднородности фазы. Но частота является стационарной случайной величиной с постоянным средним, и потому любые предположения о её статистике выглядят естественными, поскольку плотность вероятности такой случайной величины не меняется со временем. Фаза же не является

стационарной случайной величиной – её среднее линейно меняется со временем. Поэтому спорным и не доказанным остаётся предположение о Гауссовской статистике фазы с зависящим от времени среднеквадратичном отклонением. Несмотря на такой произвол в выборе плотности вероятности, физически подразумевающий правильность результатов лишь с точностью до порядка величины, авторы выполнили все последующие вычисления с избыточной детальностью, порой переходя к вычислениям «*ab initio*», например, вычисляя поправки к пространственным неоднородностям магнитного поля, начиная от скалярного потенциала поля и уравнения Лапласа. Конечный же результат, всё равно данный по порядку величины, повторил все предыдущие: на малых временах функция релаксации должна быть приблизительно Гауссовской, а на больших – моноэкспоненциальной. Сравнение с экспериментом не выполнялось. Следующая работа этих же авторов [30] посвящена поправкам к работе [29], которые необходимо теоретически ввести для учёта диффузии при непроницаемости стенок капилляров.

В работе [31] также рассматривалась волокнистая модель биологической ткани и ослабление сигнала магнитного резонанса, вызванное диффузией спинов в неоднородностях магнитного поля. В отличие от работ [29,30], никаких предположений о статистике фазы или частоты не делалось, а эффект ослабления сигнала рассчитывался усреднением по объёмным неоднородностям магнитного поля. Для этого постулировалось, что сигнал экспоненциально уменьшается с увеличением коэффициента диффузии (как в формуле Хана), и вновь заимствовалась (опять без вывода) формула Пуассона для распределения магнитного поля вокруг бесконечно длинного цилиндра. Поскольку главным в этой работе был диффузионно-взвешенный контраст МР изображения с использованием рефокусирующих  $180^\circ$  импульсов, никаких выводов о форме функции релаксации в градиентно-взвешенных изображениях не делалось. Сравнение с экспериментом опять не выполнялось.

Многообразие получаемых теоретических результатов, отличия в используемых моделях и математических обозначениях поставили на повестку дня задачу систематизации известных результатов и ограничений, в которых те были получены. Такая попытка была предпринята в [32]. В результате было обнаружено, что формулы, полученные разными школами в указанных выше работах, при численных расчётах дают сильно отличающиеся результаты, порой прямо противоположные, а некоторые

даже невозможно сопоставить. Отмечалась также вычислительная неустойчивость (расходимость) некоторых результатов при попытках их вписывания в модельные данные. В итоге, авторы [32] сделали важный вывод о том, что все полученные ранее теоретические формулы для функции релаксации могут быть заменены феноменологической, по их мнению, формулой

$$S(t) = S_0 \exp\left\{-A_1\left(e^{-A_2 t} - 1\right) - A_3 t\right\}, \quad (1.10)$$

не оговаривая, однако, какова должна быть связь между коэффициентами  $A_1 - A_3$ . Легко видеть, что при правильно выбранных соотношениях между этими коэффициентами, эта формула совпадает с ранее приведённым приближением Гауссовской случайной фазы, и не является в полной мере феноменологической, а имеет вполне глубокие теоретические основания (Глава 3). Это приближение используется в настоящей диссертационной работе в качестве полно-диапазонной аппроксимации (ПДА) функции релаксации. Поэтому успешное применение этой формулы в работе [32], пусть даже без конкретизации правильных соотношений между коэффициентами и без указаний её теоретических предпосылок, может рассматриваться, как дополнительное подтверждение эффективности разработанных в настоящей диссертации решений.

Среди других теоретических работ, относящихся к теме диссертационной работы, упоминания заслуживает [33], и не благодаря своим результатам, а в силу впервые высказанной мотивирующей идеи: форма функции релаксации является чувствительным датчиком («probe»), позволяющим судить о структуре биологических тканей. К сожалению, вместо того, чтобы рассматривать структурные неоднородности всех типов – от микроскопических до макроскопических – авторы сосредоточили своё внимание на модельной задаче редко-взвешенных частиц микронных размеров, имея в виду эритроциты крови и обогащённые железом клетки мозга. Более того, параметры формы функции релаксации – линейные по времени компоненты, квадратизмы, их знаки, время спадания и т.п. – не рассматривалась. Вместо этого, анализировался только обобщённый суррогат

$$R_2 = t^{-1} \cdot \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right), \quad (1.11)$$

названный авторами скоростью релаксации. Собственных экспериментов авторы не продемонстрировали, а сравнение со сторонними данными выявило не только

количественную, но и качественную несостоятельность теории: уже по трём точкам в логарифмическом масштабе теоретические кривые резко расходились с экспериментом. По-видимому, не очень заботясь о согласии с экспериментом, авторы уклонились от комментариев на эту тему. Проверить же правильность теоретических выкладок в этой работе невозможно по причине её конспективности.

Одной из возможных причин, по которым расчёты, выполненные в [33], не совпали с экспериментом, может быть неадекватность вышеприведённой формулы для  $R_2$ . Согласно строгим теоретическим представлениям, скорость поперечной релаксации  $R_2$  есть величина, обратная времени поперечной релаксации  $T_2$ , и может быть определена простым логарифмированием только для моноэкспоненциальной функции релаксации

$$S(t) = S_0 \exp(-t/T_2). \quad (1.12)$$

При наличии же пространственных неоднородностей магнитного поля (градиентов магнитного поля), существенную роль начинают играть квадратичные по времени члены в аргументе экспоненты, как это следует из формулы Хана. В этом случае, простым логарифмированием сигнала уже не обойтись. Хотя ошибки вышеприведённой формулы для  $R_2$  были замечены давно, первые практические способы её корректировки были предложены только в работах [34,35], а своё полное решение получили лишь в настоящей диссертационной работе.

В хронологически первой работе [34] было замечено, что плавные изменения магнитного поля, характерные, например, для носовой области головы человека, описываются почти постоянными в пределах вокселя градиентами магнитного поля  $G$ . В таких случаях, пространственный интеграл по вокселю приводит к простому аналитическому решению для МР сигнала:

$$S(t) \sim \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \cdot \text{sinc}\left(\frac{\gamma G l}{2} t\right), \quad \text{sinc}(x) \equiv \frac{\sin x}{x}. \quad (1.13)$$

Поэтому, для определения неискажённой величины  $R_2 \equiv 1/T_2$  предлагалось вписывать эту модельную функцию в экспериментальные данные методом наименьших квадратов, варьируя два неизвестных параметра:  $T_2$  и  $G$ . Значения, при которых достигается глобальный минимум функции доверия, считаются измеренными величинами этих параметров. На этом пути авторы столкнулись с рядом вычислительных проблем, о

которых открыто сообщили. Первая из них – незнание начальных приближений для  $G$  в каждом пикселе. Итеративные методы решения задачи о наименьших квадратах требуют задания начальных приближений для всех неизвестных. Для этого авторы сначала искали глобальный минимум по параметру  $G$  в каждом из  $128 \times 128$  пикселей картины, при постоянном  $T_2$  (неизвестно каком). Эти поиски проводились простым перебором. И только после этого искали оптимальные значения  $T_2$  и  $G$  с использованием метода «золотого сечения». Вторая проблема – большое число локальных минимумов, далёких от истинных решений, в которые попадал алгоритм при поиске. Третья проблема – шум в измерениях, особенно существенный в точках  $t$ , близких к нулям функции SINC. В результате, авторы тратили около часа на обработку всей картины. В качестве сравнения достаточно сказать, что методы, разработанные в настоящей диссертационной работе, тратят всего секунду на обработку даже больших картин с извлечением не одного, а трёх и более параметров.

Кроме математических проблем, работа [34] не свободна и от принципиальных алогизмов. Во-первых, по признанию самих авторов, предложенный ими алгоритм может давать заслуживающие доверия результаты только в особых случаях плавных изменений магнитного поля в пределах вокселя, т.е. когда разложение пространственной неоднородности поля можно ограничить первым членом с градиентом, и то лишь в случае доминирующего градиента по одной координате. Трёхмерность задачи не рассматривалась. Во-вторых, авторы ошибочно предполагают, что все более резкие неоднородности магнитного поля в пределах вокселя, включая мезоскопические неоднородности, описываются моноэкспоненциальной зависимостью, неоправданно ссылаясь при этом на уже рассмотренную выше работу [25]. Наконец, бросается в глаза отсутствие прямого подтверждения качества подгонки теоретической модели к экспериментальным данным в виде сравнения экспериментальных и модельных кривых релаксации. Такое сравнение необходимо для доказательства достоверности представляемых результатов, ибо даже совсем не соответствующие эксперименту модельные кривые могут давать визуально безупречные картины, наподобие представленных в [34].

Несмотря на все вышеописанные ограничения, работа [34] показала принципиальную возможность отдельного измерения градиентов магнитного поля и времени спин-спиновой релаксации  $T_2$ . Продолжением этого подхода стала работа [35]

с той-же моделью, но другой, хотя тоже итерационной, процедурой вычислений. В ней начальное значение градиента магнитного поля вычислялось путём сравнения пикселей в соседних срезах, а начальное значение  $T_2$  – интегральным преобразованием релаксационной кривой, эквивалентным вписыванию моноэкспоненты в экспериментальные данные. Затем, в каждом пикселе выполнялась среднеквадратичная подгонка простейшим методом градиентного спуска для определения оптимального значения  $T_2$ . В результате формировались два  $T_2$ -взвешенных изображения: в одном  $T_2$  вычислялось, по укоренившейся традиции, вписыванием моноэкспоненты в экспериментальные кривые релаксации, а в другом – по вышеописанной методике. Оказалось, что два полученных таким образом изображения сильно отличаются, доказывая не только некорректность измерения  $T_2$  путём вписывания моноэкспоненты в кривую релаксации, но и присутствие в её форме другой, ранее не извлекавшейся, информации.

Работы [34,35] и на сегодняшний день остаются одними из наиболее цитируемых при обсуждении возможности отдельного измерения времени спин-спиновой релаксации  $T_2$  и неоднородностей магнитного поля. Среди более поздних работ, следовавших той-же модели и с приблизительно теми-же результатами, можно отметить [36]. Казалось бы, на основе рассмотренных выше теоретических работ и инженерных разработок последовательностей градиентного эхо (GRE) [37], остаётся только шаг до освоения так называемого «четвёртого измерения» [38] в МРТ – информации, закодированной в форме функции релаксации. Однако практически эта цель не была реализована, в значительной мере из-за отсутствия эффективных программно-алгоритмических решений, способных работать в реальном масштабе времени на сильно зашумлённых сигналах. Рассмотрим состояние этого вопроса подробнее.

Требования комфортности пациента диктуют необходимость быстрого сканирования. Чем быстрее выполняется измерение, тем ниже отношение сигнал-шум в получаемых данных. По собственному опыту автора настоящей работы, отношение сигнал-шум в GRE последовательностях на *abdomen* пациентов составляет, в среднем, 20, максимум – 50. При таких шумах, итерационные алгоритмы дают недостоверные результаты. Например, обращаясь к опыту авторов уже рассмотренной работы [34], для модельных измерений с погрешностью 5% требовалось отношение сигнал-шум около

100, а при его значении 20 авторы сообщали об ошибках в 60%. Задача увеличения отношения сигнал-шум в GRE измерениях до значений, достаточных для применения прямых (не итерационных) алгоритмов, была впервые решена автором настоящей работы на основе специальным образом выполняемого пространственного усреднения с последующим восполнением потери разрешающей способности путём формирования особого вида цветowych композитов. Метод пространственного усреднения является изобретением автора, не имеющим аналогов в опубликованной литературе, которые можно было бы рассмотреть в данной главе. Что же касается цветowych композитов, то эта категория представления МРТ изображений известна давно, и ниже даётся обзор предшествующих работ в этой области.

История появления цветowych композитов в МРТ обобщена в [39]. Несмотря на то, что научный уровень статьи не соответствует даже студенческому (полное непонимание оптики и путание частоты и длины волны), эта работа правильно воспроизводит хронологию появления концепции цветowych композитов в МРТ. Первая форма цветowych композитов, названная гибридными изображениями, была предложена в 1987 г. в работе [40]. Идея заключалась в том, чтобы на одном изображении представить результаты двух разных последовательностей. Для этого сигнал, полученный в первой последовательности, модулировал цветovou гамму, а сигнал от второй – яркость пикселя. Такая же схема была использована позже и в работе [41]. Следом за этим, была предложена математически более сложная методика, основанная на матричном перемножении  $T_1$  и  $T_2$  изображений [42]. Наконец, в 1991 г. группа Брауна предложила составлять композиты для трёх разных изображений, модулируя RGB цвета соответствующими интенсивностями в каждом пикселе [43-45]. Год спустя, Браун запатентовал этот способ на своё имя в серии патентов [46, 47]. Метод Брауна позволяет логически ясно и линейно независимо комбинировать три любых параметрических карты, фактически закрыв все возможные варианты формирования цветowych композитов. Разновидность метода Брауна используется и в настоящей диссертационной работе, но с новой целью: сохранить пространственную разрешающую способность параметрических карт, получаемых при анализе функции релаксации. Эта задача возникает потому, что упомянутое в предыдущем параграфе пространственное усреднение, выполняемое для улучшения отношения сигнал-шум, приводит к размытию вычисленных параметрических карт. Но если скомбинировать исходное МР

изображение высокого пространственного разрешения с размытой вычисленной параметрической картой, то контуры первого сохраняют резкие очертания объектов, а цвет и яркость второго будут давать нужную информацию о физическом параметре. Идея применения цветовых композитов для сохранения пространственной разрешающей способности параметрических карт полностью принадлежит автору представляемой диссертационной работы.

Заканчивая обзор литературы, имеющей отношение к настоящей диссертационной работе, следует обратиться к первоисточникам, в которых была предложена и развита последовательность градиентного эхо (GRE), являющаяся основой развитого в настоящей работе научного направления.

Метод, использующий принципы современной последовательности GRE был впервые описан в [48] в 1980 году и назывался «Spin warp NMR imaging», или «ЯМР томография искажения спинов». В дальнейшем этот метод получил новое имя: FLASH, что является аббревиатурой «Fast Low-Angle Shot» или «быстрый снимок с малым углом» [49]. Основным отличием этой последовательности от других методов, применявшихся в то время, являлся принципиально новый механизм рефазировки спинов в вокселе. Вместо использования  $180^\circ$  импульса, в последовательности FLASH для рефазировки спинов используются только градиенты.

Этим достигаются две цели: во-первых значительно сокращается минимальное TE (до нескольких миллисекунд). Во-вторых, количество энергии, получаемое пациентом, уменьшается в несколько раз. Действительно, сравнив простейшую последовательность Spin Echo (SE) и FLASH легко увидеть, что при проведении последней количество энергии, получаемой пациентом, меньше, как минимум, в три раза. Также, особый интерес представляла очень высокая для того времени скорость последовательности, позволявшая создавать кинематографические записи процессов в конкретных органах.

Помимо этого, FLASH имеет важную особенность: из-за использования градиентов вместо  $180^\circ$  импульсов для рефазировки спинов, метод обладает повышенной чувствительностью к неоднородностям магнитного поля в пределах вокселя. Именно это делает возможным практическое применение теории, развитой в настоящей диссертационной работе. Данное свойство было впервые описано в 1988 году [50] – два года спустя после появления самой последовательности.



Однако появилась и новая проблема: скорость последовательности напрямую зависит от времени приложения градиентов магнитного поля. Одновременно с этим, при уменьшении времени приложения градиента магнитного поля необходимо увеличить его амплитуду, так как интеграл градиента по времени должен оставаться постоянным для сохранения эффекта этого градиента. Как следствие возрастает скорость изменения градиента, что может вызвать возбуждение периферийных нервных окончаний и, соответственно, боль, зуд и другие неприятные ощущения у пациента. Поэтому, необходимость непревышения определенного порога скоростью изменения амплитуды градиента магнитного поля накладывает ограничение на минимальную длительность последовательности FLASH.

Со временем, метод FLASH эволюционировал: была добавлена возможность получить несколько сигналов эхо от одного возбуждающего импульса. Как следствие, длительность последовательности возрасла, но взамен стало возможным строить кривые релаксации вокселя с учетом воздействия неоднородностей магнитного поля, а также получать несколько контрастов от одной последовательности. Таким образом FLASH превратилась в своего современного аналога: «Gradient Recovery Echo» (GRE) или «эхо, восстановленное градиентами». Стоит отметить, что это нововведение дало последовательности GRE ещё большее преимущество над методом SE в плане количества энергии, получаемой пациентом, так как вне зависимости от числа эхо, методу градиентного эхо требуется только один возбуждающий импульс.

В настоящее время последовательность GRE широко распространена и используется повсеместно в клинической практике. Во-первых, высокая скорость метода весьма привлекательна при сканировании областей тела, которым присуще постоянное движение, например брюшной полости. Во-вторых, высокая чувствительность последовательности к неоднородностям магнитного поля позволяет использовать её для обнаружения малоразмерных повреждений органов, включая метастазы опухолей. Последняя особенность, в совокупности с возможностью получение нескольких эхо от одной последовательности, делает метод GRE важным инструментом для исследования формы кривой релаксации в тканях человека.

## Глава 2. Модель релаксационного сигнала в случае макроскопических гетерогенностей

В Главе 1 указывалось, что формула Хана (1.2) для функции релаксации замечательно структурирована по физическим механизмам релаксации благодаря тому, что аргумент экспоненты представляет собой полином третьей степени от времени, каждый порядок которого отвечает за определённый физический процесс. Простота такого представления объясняется простотой модели: однородная среда с постоянным градиентом магнитного поля. Реальные же биологические ткани намного более сложны по структуре. Исследование, выполненное в данной главе, показывает, какие изменения надо внести в аналитическую модель функции релаксации, чтобы учесть макроскопические неоднородности биологических тканей.

### 2.1. Критика ранее существовавших моделей.

В явлении магнитного резонанса когерентность всех спинов, прецессирующих в плоскости поперечного сечения, определяет процесс релаксации сигнала. Вследствие микроскопических неоднородностей частота прецессии каждого спина слегка отличается от других, делая конечной ширину спектра прецессий  $A(\omega)$ . Форма спектра  $A(\omega)$  определяет форму функции релаксации  $S(t)$ :

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-i\omega t} A(\omega) d\omega, \quad (2.1)$$

в которой  $\omega_0$  – центральная частота прецессии,  $\omega$  – отклонение угловой частоты от  $\omega_0$ .

Начиная с пионерской работы Блоха [7], в однородном магнитном поле функция релаксации  $S(t)$  всегда предполагается моноэкспоненциальной с поперечным временем релаксации  $T_2$ :

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2}. \quad (2.2)$$

Эта модель согласуется с экспериментом и обоснована теоретически (история вопроса описана в Главе 1). Применяя обратное преобразование Фурье к (2.1), легко показать,

что моноэкспоненциальное затухание (2.2) может быть только тогда, когда спектр  $A(\omega)$  – Лорентцевский. Но неоднородности магнитного поля и конечная пространственная разрешающая способность МР томографа усложняют это явление. Если осевая проекция  $B$  магнитного поля имеет пространственные неоднородности  $\Delta B(\vec{r})$  в ближайшей окрестности точки пространства  $\vec{r}$

$$B = B_0 + \Delta B(\vec{r}), \quad (2.3)$$

то частоты прецессии  $\omega_0 + \omega(\vec{r})$  в пределах вокселя различны

$$\omega_0 = \gamma B_0; \quad \omega(\vec{r}) = \gamma \Delta B(\vec{r}), \quad (2.4)$$

где  $\gamma$  – гиромагнитное отношение. Это приводит к более быстрой дефазировке, и соответственно, функция релаксации (2.2) должна быть проинтегрирована по объёму вокселя с плотностью распределения  $P(\vec{r})$ , определяющей, какая часть спинов в элементе объёма  $d^3r$  находится под воздействием возмущающего поля  $\Delta B(\vec{r})$ :

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \int e^{-i\gamma \Delta B(\vec{r})t} P(\vec{r}) d^3r \equiv S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} R(t). \quad (2.5)$$

Спадающая функция

$$R(t) = \int e^{-i\gamma \Delta B(\vec{r})t} P(\vec{r}) d^3r \quad (2.6)$$

определяет увеличение скорости релаксации. Для бесконечно малого вокселя,  $P(\vec{r})$  сжимается в дельта-функцию, деля  $R(t) = 1$  и функцию релаксации (2.5) моноэкспоненциальной с постоянной времени  $T_2$ . В противном случае, формула (2.5) даёт моноэкспоненциальное спадание только при двух одновременных предположениях: когда возмущение магнитного поля строго линейно

$$\Delta B(\vec{r}) = G \cdot x, \quad (2.7)$$

и при этом  $P(\vec{r})$  Лорентцевское с эффективным размером вокселя  $2x_0$ :

$$R(t) \sim \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-i\gamma G x t} \frac{1}{x^2 + x_0^2} dx. \quad (2.8)$$

Тогда интеграл (2.8) вычисляется по теореме вычетов в комплексной плоскости по нижнему полукругу, обходя по часовой стрелке нижний полюс  $z = -ix_0$ , давая

$$R(t) \sim e^{-\gamma \Delta B t}, \quad \Delta B = G \cdot x_0, \quad (2.9)$$

и

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2^*} \quad (2.10)$$

с новым параметром  $T_2^*$ , получающимся после подстановки (2.9) в (2.5):

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B t. \quad (2.11)$$

Моноэкспоненциальная модель функции релаксации (2.10) широко и ошибочно используется сегодня даже в серьёзной литературе, а формула (2.11) неоправданно цитируется как определение постоянной времени поперечной релаксации  $T_2^*$ , учитывающей градиенты магнитного поля [18, 34, 35, 55, 56]. Правильное и исторически последовательное определение параметра  $T_2^*$  дано в Главе 1.

В действительности, моноэкспоненциальная форма (2.10) неприменима к магнитным неоднородностям, потому что два вышеназванным предположения, приводящие к моноэкспоненциальности (2.9), взаимно противоречивы. Во-первых, форма (2.7) не может распространяться на бесконечность, как того требует Лорентцевское распределение  $P(\vec{r})$ , простирающееся от минус до плюс бесконечности, так как в этом случае напряжённость магнитного поля стремилась бы к бесконечности. Во-вторых, Лорентцевское распределение с неограниченным аргументом не может описывать воксель конечного размера. Наконец, многочисленные более глубокие теоретические исследования, подробно проанализированные в Главе 1, показывают, что магнитные неоднородности приводят к более сложной функции  $R(t)$ , чем (2.9).

Правильная модель функции релаксации, созданная в настоящей диссертационной работе, является трёхмерной. Первые попытки сформулировать аналитическую трёхмерную модель были сделаны в [51, 52] в менее общем предположении постоянных градиентов магнитного поля. Рассмотрим постоянное магнитное поле  $B_0$ , направленное вдоль оси  $z$ , и воксель  $x_0 \times y_0 \times z_0$  с центром в точке  $\vec{r}$  в трёхмерном пространстве. Магнитное поле внутри вокселя не равномерное, но эта неравномерность имеет важное ограничение: согласно уравнениям Максвелла, магнитное поле описывается непрерывной функцией координат. Любая непрерывная функция может быть разложена в ряд Тэйлора с членом первого порядка, пропорциональным градиенту этой функции. Это значит, что сколь бы сложны ни были неоднородности, магнитные поля в соседних точках  $\vec{r}$ , а следовательно, и частоты

прецессии спинов, пространственно коррелированы в пределах областей, где градиенты магнитного поля постоянны. Эта пространственная коррелированность частот прецессии полностью игнорируется в тех моделях, которые ограничиваются интегрированием только по частотам прецессии типа (2.1), забывая о существовании пространственных координат. Такие модели не могут содержать информацию о пространственной структуре биологических тканей, и потому бесполезны на практике. В противоположность этому, в настоящей диссертационной работе предлагается считать первичными случайными переменными не частоты, а градиенты магнитного поля, рассматривая частоты уже как функции градиентов. В результате, удалось сформулировать аналитическую модель функции релаксации, адекватно описывающую не только случайные пространственные неоднородности, но и регулярные.

В данной главе задача создания аналитической модели функции релаксации решается в два этапа. Сначала рассматривается однородное по пространству спин-спиновое взаимодействие протонов, т.е. не зависящая от координат скорость спин-спиновой релаксации  $R_2 \equiv T_2^{-1}$ , и пространственные неоднородности магнитного поля. Затем полученный результат обобщается на случай пространственных неоднородностей  $R_2$ .

## 2.2. Пространственно однородное спин-спиновое взаимодействие.

Общее представление  $z$ -проекции регулярного магнитного поля в форме разложения Тэйлора первого порядка есть

$$B_z(\vec{r} + \vec{\rho}) \approx B_0 + \vec{\rho} \cdot \nabla_r B_z(\vec{r}) = B_0 + \vec{\rho} \vec{G}, \quad (2.12)$$

где  $\vec{\rho}$  – вектор координат внутри вокселя, отсчитываемый от  $\vec{r}$ , а

$$\vec{G} = \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} \quad (2.13)$$

есть вектор градиента магнитного поля в точке  $\vec{r}$ . В соответствии с (2.4), внутри вокселя угловая скорость прецессии есть функция пространственной координаты  $\vec{\rho}$ :

$$\omega(\vec{\rho}) = \omega_0 + \gamma \vec{\rho} \vec{G}, \quad (2.14)$$

где

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (2.15)$$

Различия в скоростях прецессии приводят к дефазировке эхо-сигнала, идущего от вокселя, расположенного в точке  $\vec{r}$ , и, следовательно, к ослаблению его амплитуды – релаксации. Этот сигнал пропорционален интегралу по объёму вокселя типа (2.5) с той лишь разницей, что для регулярного, по предположению, поля плотность вероятности равна единице:

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \int e^{-i\gamma \vec{\rho} \vec{G} t} d^3 \rho. \quad (2.16)$$

Повторим ещё раз, что в этом разделе  $T_2$  предполагается не зависящим от координат – однородность спин-спинового взаимодействия.

Для того, чтобы выявить основные закономерности, определяемые трёхмерностью модели, предположим, для начала, что вектор градиента магнитного поля  $\vec{G}$  постоянен в пределах вокселя. Тогда раздельное интегрирование по координатам в (2.16) даёт

$$\begin{aligned} S(t) &= S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \left( \int_{-x_0/2}^{+x_0/2} e^{-i\gamma x G_x t} dx \right) \cdot \left( \int_{-y_0/2}^{+y_0/2} e^{-i\gamma y G_y t} dy \right) \cdot \left( \int_{-z_0/2}^{+z_0/2} e^{-i\gamma z G_z t} dz \right) = \\ &= S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} v \cdot \text{sinc}(\alpha_x t) \cdot \text{sinc}(\alpha_y t) \cdot \text{sinc}(\alpha_z t) \end{aligned} \quad (2.17)$$

где  $v = x_0 y_0 z_0$  есть объём вокселя, а

$$\alpha_{x,y,z} = \frac{\gamma}{2} \begin{pmatrix} x_0 G_x \\ y_0 G_y \\ z_0 G_z \end{pmatrix}. \quad (2.18)$$

Сигнал в форме (2.18) был также получен в [51]. Таким образом, в отличие от одной функции sinc, получаемой повсеместно в одномерных моделях [34, 35], трёхмерная модель даёт произведение трёх этих функций, что представляет собой совсем другой релаксационный процесс в том смысле, что функция релаксации почти не осциллирует. В самом деле, предположим для определённости, что  $\alpha_x = \alpha_y = \alpha_z = \alpha$ . Тогда часть функции релаксации, содержащая градиенты магнитного поля, есть  $\text{sinc}^3(x)$ , а эта функция практически не осциллирует, как видно из Рис.2.1. В этом конкретном случае, градиент-содержащая часть функции релаксации может быть хорошо аппроксимирована Гауссовской функцией

$$\exp\left(-\frac{\alpha^2 t^2}{2}\right). \quad (2.19)$$

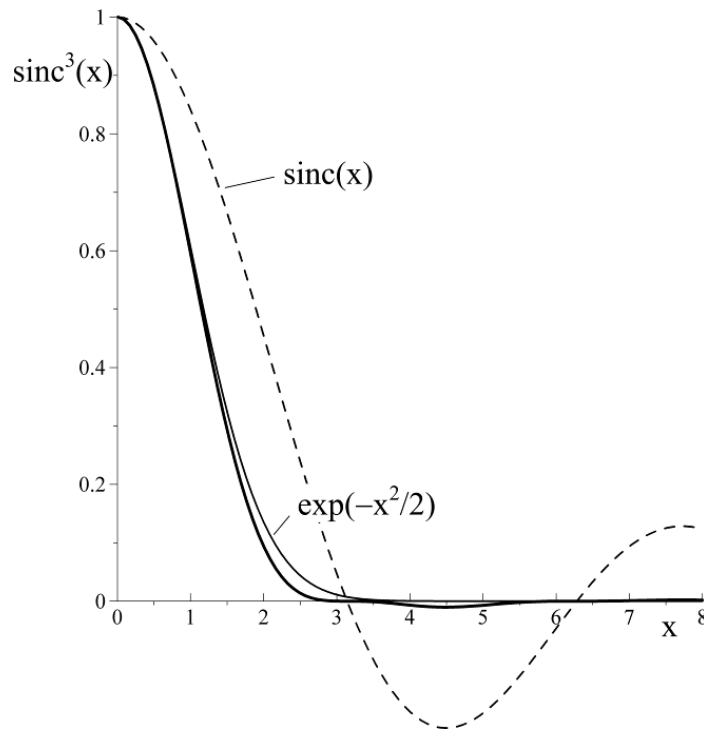


Рис.2.1. Функция  $\text{sinc}^3(x)$  (жирная линия) в сравнении с Гауссовской функцией (тонкая линия) и функцией  $\text{sinc}$  (штриховая линия).

В действительности, вектор градиента  $\vec{G}$  не является постоянным в пределах вокселя, что математически означает необходимость учитывать члены более высоких порядков по  $\vec{\rho}$  в формуле (2.12). Такой подход был применён в рамках одномерной модели в [53] с учётом членов второго порядка. Но реальные биологические объекты, во всём их многообразии, не могут быть аппроксимированы даже членами второго порядка. Поэтому, чтобы преодолеть эти математические трудности на пути построения аналитической модели, необходимо прибегнуть к физическим аналогиям. С физической точки зрения, проблема эквивалентна усреднению  $S(t)$  по всем возможным значениям  $\vec{G}$  в пределах вокселя. Поскольку проекции  $G_{x,y,z}$  могут быть как положительными, так и отрицательными, нормальная (Гауссовская) плотность вероятности является наиболее подходящей для описания всех возможных величин проекций внутри вокселя:

$$p(G) = \frac{1}{\sqrt{\pi} \sigma} \exp\left[-\frac{(G - \bar{G})^2}{\sigma^2}\right]. \quad (2.20)$$

Похожий подход, но с другими результатами был использован в [25].

Гауссовская функция (2.20) очень эффективна для теоретических вычислений, давая аналитическую форму релаксационной функции (2.23) без полюсов в подинтегральной функции, важные асимптотические приближения (2.27), и проясняя физическую суть квадратичных членов в функции релаксации (2.37). Единственное возражение против Гауссовской функции – бесконечные пределы аргумента, что формально противоречит физической реальности, поскольку градиент магнитного поля не может быть бесконечным. Вместо этого, можно было бы воспользоваться большим разнообразием функций распределения с конечными пределами аргумента, но это не дало бы аналитической формы функции релаксации. Численные вычисления, приведённые в Приложении 1, показывают, что различия между результатами, полученными с Гауссовским распределением (2.20) и стандартными ограниченными распределениями, несущественны не только в качественном, но и в количественном отношении. Поэтому нормальное распределение (2.20) может использоваться без ограничений.

В формуле (2.20) значение среднего градиента  $\bar{G}$  может быть положительным, отрицательным или нулём, а параметр  $\sigma$ , физический смысл которого будет объяснён позднее, определяет ширину распределения. Плотность вероятности (2.20) нормирована на единичный интеграл по всем возможным значениям  $G$  от  $-\infty$  до  $+\infty$ . Это позволяет вычислить среднее значение сигнала  $S(t)$  в формуле (2.17), умножая её три раза на распределение (2.20) и интегрируя по  $G_{x,y,z}$ . Для этого надо вычислить три однотипных интеграла как функции  $t$ :

$$\frac{1}{\sqrt{\pi}\sigma_x} \int_{-x_0/2}^{+x_0/2} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp\left[-\frac{(G_x - \bar{G}_x)^2}{\sigma_x^2} - i\gamma G_x x t\right] dG_x dx. \quad (2.21)$$

Поскольку результат этих вычислений является стержнем дальнейшего, опишем их порядок подробно. Сначала интегрируем по  $G_x$ . Выделяя в аргументе экспоненты полный квадрат, и используя единичную нормировку, получаем только один интеграл по  $x$ . Тогда мнимая часть интеграла зануляется в силу нечётности подинтегральной функции, и остаётся только вещественная часть. Вещественная часть подинтегральной функции является чётной, поэтому остаётся только удвоенный интеграл по положительному отрезку вещественной оси:



$$x_0 \frac{4}{\gamma \sigma_x x_0 t} \int_0^{\frac{\gamma}{4} \sigma_x x_0 t} \cos\left(\frac{2\bar{G}_x u}{\sigma_x}\right) e^{-u^2} du. \quad (2.22)$$

Таким образом, можно ввести специальную функцию  $R_p(x)$  от безразмерного аргумента  $x$  и параметра  $p$  (Рис.2.2)

$$R_p(x) = \frac{1}{x} \int_0^x \cos(pu) e^{-u^2} du \quad (2.23)$$

и, опуская тривиальный высокочастотный множитель, окончательно преобразовать (2.17) к виду

$$S(t) = S_0 v \cdot e^{-t/T_2} \cdot R_{p_x}(\alpha_x t) \cdot R_{p_y}(\alpha_y t) \cdot R_{p_z}(\alpha_z t) \quad (2.24)$$

с

$$\alpha_x = \frac{\gamma}{4} \sigma_x x_0, \quad \alpha_y = \frac{\gamma}{4} \sigma_y y_0, \quad \alpha_z = \frac{\gamma}{4} \sigma_z z_0 \quad (2.25)$$

и

$$p_x = \frac{2\bar{G}_x}{\sigma_x}, \quad p_y = \frac{2\bar{G}_y}{\sigma_y}, \quad p_z = \frac{2\bar{G}_z}{\sigma_z}. \quad (2.26)$$

В итоге, в общем случае, релаксация эхо-сигнала определяется функцией  $R_p(x)$ , которую будем называть релаксационной функцией в отличие от функции релаксации  $S(t)$ .

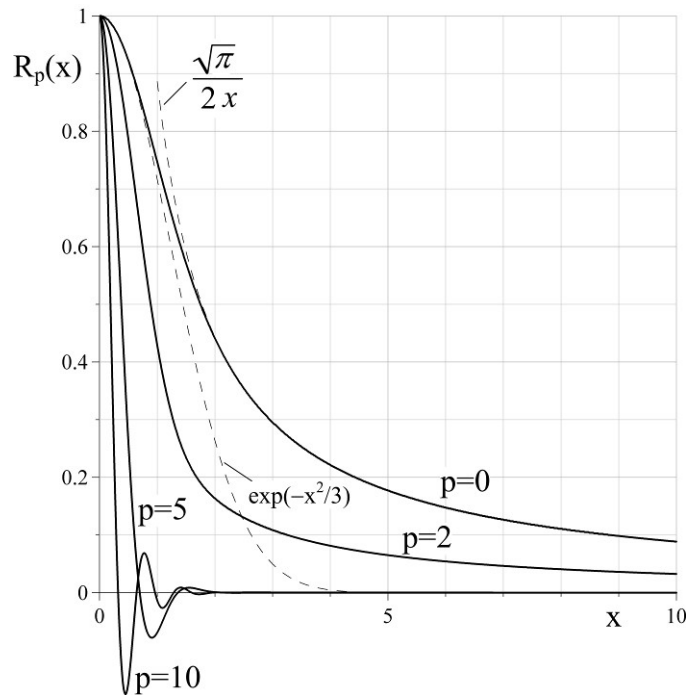


Рис.2.2. Релаксационная функция  $R_p(x)$  при различных значениях параметра  $p$ .

Штриховые линии показывают асимптоты для  $R_0(x)$ .

Модель (2.24) была испытана на специальном фантоме, создающем плавные длинные градиенты магнитного поля. Подробное описание технологии изготовления фантомов, их электродинамические модели и множество экспериментальных результатов составляют предмет последней главы настоящей диссертационной работы. Здесь же приведём только числовой результат, демонстрирующий качество трёхмерной модели.

Рис.2.3 представляет экспериментальные точки, в которые была вписана модельная функция (2.24), представленная сплошной линией. Только с целью проверки математической модели, для формирования быстрого спада эхо-сигнала в пределах нескольких десятков миллисекунд, размер вокселя МРТ сканера был увеличен до  $5 \times 5 \times 5 \text{ мм}^3$ . В этих условиях время спин-спиновой релаксации  $T_2$ , составлявшее величину порядка сотен миллисекунд, можно было считать бесконечным и не учитывать в расчётах. Трёхмерность модели предполагает произведение трёх релаксационных функций  $R_p(\alpha t)$  с неизвестными значениями параметров  $p$  и  $\alpha$ . Кроме того, неизвестным является коэффициент  $S_0$ , пропорциональный протонной плотности. Поэтому вписание аналитической модели (2.24) в экспериментальные точки выполнялось по семи неизвестным  $p_{x,y,z}$ ,  $\alpha_{x,y,z}$ , и  $S_0$ , используя процедуру Левенберга-Маркардта [54]. Хотя процедура Левенберга-Маркардта известна своей высокой эффективностью и скоростью, физически значимая подгонка, т.е. подходящий локальный минимум функции доверия, обнаруживался только в узком интервале начальных приближений параметров  $p_{x,y,z}$ ,  $\alpha_{x,y,z}$ , и  $S_0$ : меньше 10%. Это лишний раз демонстрирует известную проблему ненадёжности итерационных алгоритмов, о которой говорилось в Главе 1.

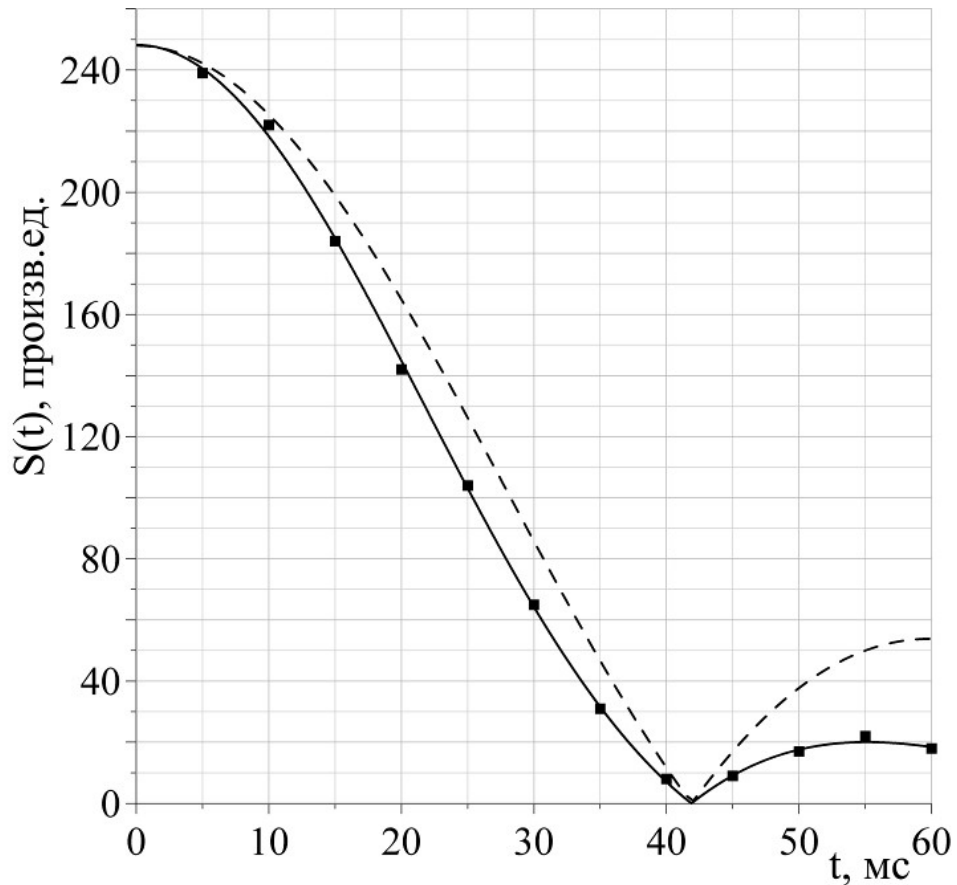


Рис.2.3. Экспериментальная функция релаксации (точки) и наилучшая аппроксимация трёхмерной моделью (2.24) (сплошная линия). Линия показывает абсолютную величину функции (2.24). Штриховая линия показывает попытку аппроксимировать экспериментальные результаты функцией  $|\text{sinc}|$ .

Числовые результаты подгонки сведены в Табл.2.1. Из представленных данных и формул (2.26) и (2.25) вытекает, что один из градиентов доминирует, а именно, градиент по оси  $x$ : его  $p$ -параметр максимален, а  $\alpha$ -параметр – второй по малости.

Табл.2.1. Параметры подгонки для Рис.2.3. Последняя колонка – максимальное отклонение теоретической кривой от экспериментальных точек.

$p_x$	$p_y$	$p_z$	$\alpha_x$	$\alpha_y$	$\alpha_z$	$S_0$	max.var.
6.36	0.81	0.20	0.0125	0.00316	0.0217	248.2	3.67

Релаксационная функция  $R_p(x)$  имеет две важнейших асимптоты:

$$\begin{cases} x \rightarrow 0 & R_p(x) \rightarrow \text{sinc}(px) \\ p = 0 & R_0(x) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \frac{\text{erf}(x)}{x}, \end{cases} \quad (2.27)$$

где функция ошибок определена как

$$\text{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt. \quad (2.28)$$

Случай  $x \rightarrow 0$  соответствует  $\sigma \rightarrow 0$  согласно формуле (2.24). Это означает хорошо выраженный постоянный градиент магнитного поля в пределах вокселя (плотность вероятности (2.20) стремится к дельта-функции). Естественно, при этом пределе приходим к формуле (2.17). Такая ситуация часто наблюдается во вновь установленных томографах, когда окружающие магнитные поля ещё не полностью скомпенсированы, вызывая отчётливые осцилляции на кривых релаксации, получаемых даже от сертифицированных однородных фантомов.

Случай  $p = 0$  означает  $\bar{G} = 0$  – средний градиент магнитного поля в пределах вокселя равен нулю. Здесь нельзя делать ошибку: это вовсе не означает полное отсутствие магнитных неоднородностей внутри вокселя. Просто множество неоднородностей распределено так, что в среднем положительные и отрицательные градиенты магнитного поля встречаются одинаково часто, делая среднюю величину проекции градиента на какую-то ось равной нулю. Если же дополнительно к этому и  $\sigma = 0$ , тогда да – неоднородности магнитного поля полностью отсутствуют. Но теперь возникает вопрос: каков смысл ненулевого параметра  $\sigma$ , когда  $\bar{G} = 0$ ? Согласно (2.20), это означает, что плотность вероятности центрирована в начале координат и  $\sigma$  есть ни что иное, как средний модуль всех градиентов магнитного поля внутри вокселя. Действительно, вычисление величины  $|\bar{G}|$  при  $\bar{G} = 0$  даёт

$$|\bar{G}| = \frac{1}{\sqrt{\pi}\sigma} \int_{-\infty}^{+\infty} |G| \exp[-(G/\sigma)^2] dG = \frac{2}{\sqrt{\pi}\sigma} \int_0^{+\infty} G \exp[-(G/\sigma)^2] dG = \frac{\sigma}{\sqrt{\pi}}. \quad (2.29)$$

Отсюда

$$\sigma = \sqrt{\pi} \cdot |\bar{G}|, \quad (2.30)$$

и

$$S(t) = S_0 v \cdot e^{-t/T_2} R_0(\alpha_x t) \cdot R_0(\alpha_y t) \cdot R_0(\alpha_z t) \quad (2.31)$$

с

$$\alpha_x = \frac{\sqrt{\pi}}{4} \gamma |G_x| x_0, \quad \alpha_y = \frac{\sqrt{\pi}}{4} \gamma |G_y| y_0, \quad \alpha_z = \frac{\sqrt{\pi}}{4} \gamma |G_z| z_0. \quad (2.32)$$

Формулы (2.31)-(2.32) определяют модель релаксационного сигнала, который следует ожидать в реальных биологических тканях.

Релаксационная функция  $R_0(x)$  имеет асимптоты при малых и больших аргументах. Разложение Тэйлора функции  $\operatorname{erf}(x)$  при малых аргументах

$$\operatorname{erf}(x) \approx \frac{2}{\sqrt{\pi}} \left( x - \frac{x^3}{3} + \frac{x^5}{10} \right), \quad (2.33)$$

даёт

$$R_0(x) \approx 1 - \frac{x^2}{3} \approx e^{-\frac{1}{3}x^2}. \quad (2.34)$$

При больших же аргументах,  $\operatorname{erf}(x) \approx 1$ , и

$$R_0(x) \approx \frac{\sqrt{\pi}}{2x}. \quad (2.35)$$

Таким образом, при больших аргументах функция релаксации имеет длинные плавные спадающие, описываемые степенными функциями. При доминировании одного из градиентов магнитного поля, функция релаксации спадает как первая степень времени, а при одинаковых порядках градиентов по всем трём координатным осям – как третья степень времени.

Для алгоритмических применений формула (2.31) слишком сложна, чтобы вычисляться в реальном масштабе времени. Поэтому необходимо упрощенное выражение в том интервале аргументов, где сигнал остаётся ещё достаточно велик, давая отношение сигнал-шум достаточным для уверенных вычислений. Используя (2.34), преобразуем (2.31) к нужному виду:

$$S(t) \approx S_0 v \cdot \exp(-t/T_2 - \alpha^2 t^2), \quad (2.36)$$

где параметр  $\alpha$  представляет собой среднюю по объёму величину, определяемую следующим образом:

$$\alpha^2 = \frac{\alpha_x^2 + \alpha_y^2 + \alpha_z^2}{3}; \quad \alpha_{x,y,z} = \frac{\sqrt{\pi}}{4} \gamma \begin{pmatrix} x_0 |G_x| \\ y_0 |G_y| \\ z_0 |G_z| \end{pmatrix}. \quad (2.37)$$

Следует отметить, что  $\frac{\sqrt{\pi}}{4} \approx 0.44$ , делая определение (2.37) не слишком отличающимся от (2.18) с коэффициентом 0.5. Согласно (2.37), параметр  $\alpha$  имеет очень ясный физический смысл: среднеквадратическое значение всех  $\alpha_{x,y,z}$  по трём координатам.

Впервые физический смысл параметра  $\alpha$  был выявлен в [26] в одномерном приближении. Формула (2.37) обобщает результат [26] на трёхмерный случай, показывая, что квадратичный по времени член в аргументе экспоненты пропорционален произведению модуля градиента магнитного поля на диагональ вокселя. Это сделало возможным связать феноменологически введённый Ханом [7] параметр  $T_2^*$  с физическими характеристиками среды и сканера:

$$\frac{1}{2T_2^{*2}} = \alpha^2 \text{ или } T_2^* \approx \frac{\sqrt{2}}{\gamma l |G|}, \quad (2.38)$$

где  $l$  есть диагональ вокселя.

Существуют определённые частные случаи общей формулы (2.31), важные для конкретных экспериментов на фантомах, которые будут рассмотрены в главе, посвящённой экспериментальным результатам. Прежде всего, нельзя ожидать, что все три координатных проекции  $\alpha_{x,y,z}$  будут одинаковыми. И не только потому, что проекции среднего градиента магнитного поля различны, но и потому, что в большинстве современных МРТ сканеров воксель имеет вытянутую форму с  $z_0 > x_0, y_0$ . Например, в типичных клинических применениях МРТ сканеров с напряжённостью поля 1.5Т размеры вокселя обычно задаются равными  $z_0 = 3$  мм,  $x_0 = y_0 = 1.2$  мм. Во вторых, один из градиентов магнитного поля может быть равен нулю по конструкции самого фантома, например, при цилиндрической его форме. Тогда функция релаксации может быть пропорциональна  $R_0^2(x)$ . Если же теоретически предположить одинаковость всех  $\alpha_{x,y,z}$ , то функция релаксации пропорциональна  $R_0^3(x)$  с хорошей аппроксимацией в виде  $\exp(-x^2)$  (Рис.2.4).

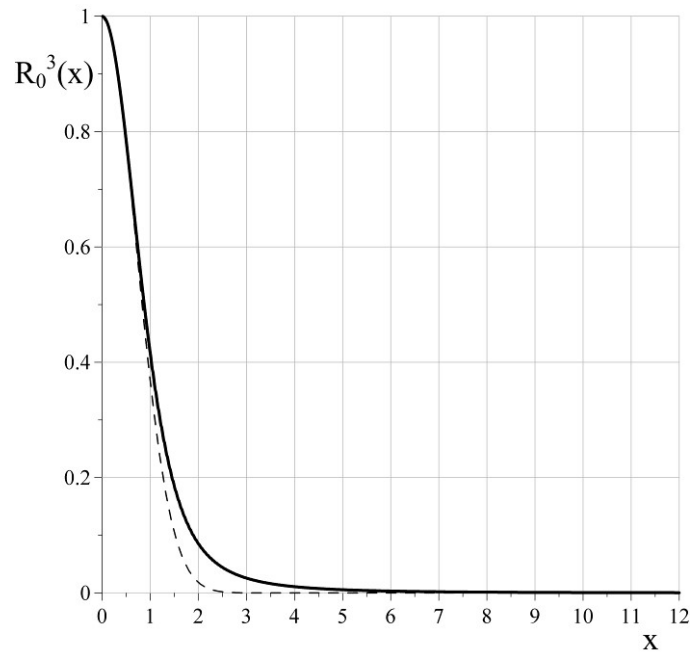


Рис.2.4. Сплошная линия –  $R_0^3(x)$ ; штриховая линия – аппроксимация  $\exp(-x^2)$ . В данном случае, экспоненциальная аппроксимация значительно лучше, чем на Рис.2.

### 2.3. Пространственно неоднородное спин-спиновое взаимодействие.

Теперь предположим, что  $R_2 \neq const$  в пределах вокселя, но градиенты магнитного поля малы  $|\vec{G}| \approx 0$ . В отличие от магнитного поля, неоднородности  $R_2$  не должны быть обязательно непрерывными функциями в каждой точке  $\mathbf{r}$ . Поэтому можно рассмотреть два предельных случая  $R_2(\mathbf{r})$ : пространственно некоррелированные случайные изменения  $\rho(\mathbf{r})$

$$R_2(\mathbf{r}) = \overline{R_2} + \rho(\mathbf{r}) \quad (2.39)$$

и плавно меняющаяся функция координат

$$R_2(\mathbf{r}) \approx \overline{R_2} + \mathbf{Q} \cdot \mathbf{r}, \quad (2.40)$$

где  $\overline{R_2}$  есть среднее значение, а вектор  $\mathbf{Q}$  – градиент  $R_2$ . В случае (2.39), пространственное интегрирование по вокселю равносильно усреднению. Предполагая Гауссовскую плотность вероятности со среднеквадратичным отклонением  $\sigma$

$$p(\rho) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{\rho^2}{2\sigma^2}\right), \quad (2.41)$$

функция релаксации оказывается равной

$$S(t) \sim e^{-\overline{R_2}t} \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} p(\rho) e^{-\rho t} d\rho = \exp\left(-\overline{R_2}t + \frac{\sigma^2}{2}t^2\right). \quad (2.42)$$

В случае же плавных неоднородностей (2.40), предполагая только в целях иллюстрации одномерную модель, легко получить следующее выражение для функции релаксации:

$$S(t) \sim \int e^{-R_2(\mathbf{r})t} d\mathbf{r} \sim e^{-\overline{R_2}t} \cdot \operatorname{sinh}\left(\frac{Ql}{2}t\right), \quad (2.43)$$

где

$$\operatorname{sinh}(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{x}.$$

На практике, аргумент  $\operatorname{sinh}(x)$  всегда мал. Разлагая эту функцию в ряд Маклорена и используя очень хорошее представление для малых аргументов

$$1 + \varepsilon \approx e^\varepsilon, \quad (2.44)$$

получаем

$$S(t) \sim \exp\left(-\overline{R_2}t + \beta^2 t^2\right), \quad \beta = \frac{Ql}{\sqrt{24}}. \quad (2.45)$$

В трёхмерной модели сохраняется та же пропорциональность параметра  $\beta$ . Различие между моделями некоррелированных и коррелированных неоднородностей  $R_2$  состоит в том, что в первом случае скорость релаксации не зависит, а во втором – зависит от размеров вокселя  $l$ .

Важно, что как в случае (2.42), так и в случае (2.45) квадратичные члены в показателе экспоненты всегда положительны. Теперь можно сравнить (2.36) с (2.42)-(2.45): градиенты магнитного поля создают выпуклую кривизну типа Гауссовской, в то время, как градиенты  $R_2$  формируют вогнутую кривую. В этом состоит различие между усреднением мнимой и вещественной экспонент. В работах по медицинским применениям МРТ, дополнительная вогнутость кривой релаксации, вызванная квадратичным членом в формулах (2.42)-(2.45), обычно называется многоэкспоненциальностью [57] и объясняется наличием различных механизмов спин-спиновой релаксации.



#### 2.4. Функция релаксации в GRE последовательности.

Теперь можно записать обобщение формулы Хана для функции релаксации в виде, содержащем только физически значимые параметры:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t}{T_2} - (\alpha^2 - \beta^2)t^2 - \frac{kt^3}{3}\right] \quad (2.46)$$

с  $\overline{T_2} \equiv \frac{1}{R_2}$ , и диффузионным параметром

$$k = (\gamma G)^2 D, \quad (2.47)$$

где  $\gamma$  – гиромагнитное отношение,  $G$  – средний по вокселю градиент магнитного поля, а  $D$  – коэффициент диффузии. Формулы (2.37) и (2.47) устанавливают соотношение между диффузионными и градиентными членами в аргументе экспоненты (2.46)

$$\frac{kt^3}{\alpha^2 t^2} \sim t \frac{D}{l^2}. \quad (2.48)$$

В большинстве МРТ сканеров  $l \sim 1$  мм. Коэффициент диффузии в биологических тканях имеет величину порядка 1 микрон/мс. Таким образом, даже при таких больших временах релаксации, как 1 с диффузионный член в  $10^3$  раз меньше градиентного члена. Поэтому в GRE последовательностях диффузионным членом можно пренебречь и записать (2.46) в окончательной форме:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t}{T_2} - (\alpha^2 - \beta^2)t^2\right]. \quad (2.49)$$

Это приближение неприменимо к последовательностям спинового эхо, в которых влияние градиентов магнитного поля компенсируется  $180^\circ$  импульсами.

Этот результат составляет основу методов параметризации, представленных в Главе 4.

### Глава 3. Модель релаксационного сигнала в случае микроскопических гетерогенностей

В Главе 2 была сформулирована математическая модель релаксационного сигнала в случае макроскопических неоднородностей магнитного поля и спин-спинового взаимодействия протонов. В настоящей главе рассматриваются микроскопические неоднородности среды и связанные с этим особенности функции релаксации, главной из которых является диффузия ядер в микроскопических неоднородностях магнитного поля.

#### 3.1. Микроскопическая модель биологической ткани.

В современной литературе по магнитному резонансу общепринята капиллярная модель Крога [11-13, 58]. Согласно этой модели, ткань организма состоит из множества тесно упакованных цилиндрических капилляров с протекающей по ним кровью, окружённых в среднем также цилиндрическими областями, называемыми областями снабжения, к которым капилляры доставляют кислород. Поскольку магнитные восприимчивости крови и областей снабжения различны, магнитное поле в ткани, помещённой в первоначально однородное магнитное поле, становится неоднородным. Характерные размеры капилляров в человеческом организме составляют от 2 до 5 микрон, а межкапиллярное пространство имеет размер порядка 20 микрон (радиус влияния каждого капилляра порядка 10 микрон) [14-16]. Таким образом, плотность поперечной укладки капилляров составляет порядка 3-5 тысяч капилляров в квадратном миллиметре. Современное обобщение этих данных можно найти в [17].

Универсальная модель, одинаково хорошо описывающая все возможные типы биологических тканей, не существует. Для получения обзримых математических результатов в аналитической форме необходимо принять упрощающие предположения, в частности, о характере укладки капилляров и их ориентации относительно магнитного поля. В большинстве случаев, в тканях сердечной мышцы в частности, капилляры располагаются параллельно друг другу. Тогда в поперечном сечении можно

рассматривать кружки радиусов  $R_c$  (*capillary*), расположенные приблизительно на расстоянии  $R_s$  друг от друга, причём  $R_s \gg R_c$  (Рис.3.1). Этот, в среднем цилиндрический, объём радиуса  $R_s$  снабжается отдельным капилляром, и потому называется областью снабжения (*supply region*, что и определило индекс). Пространство между капиллярами заполнено жидкостью.

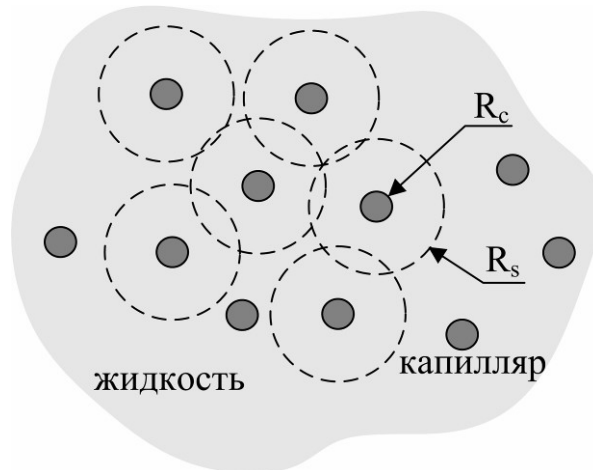


Рис.3.1. Предполагаемое поперечное сечение биологической ткани.

Для получения оценочных математических результатов будем предполагать также, что капилляры перпендикулярны магнитному полю  $\vec{B}_0$ . Условие  $R_s \gg R_c$  означает, что на характер полного сигнала, получаемого от единицы объёма среды, мало влияют сигналы, исходящие из внутреннего объёма капилляров, и можно суммировать (интегрировать) сигналы от отдельных спинов только по внекапиллярному объёму. Касаясь количественного соотношения между  $R_c$  и  $R_s$ , считается, что хорошей оценкой является величина [58]

$$\left(\frac{R_c}{R_s}\right)^2 \approx 0.1. \quad (3.1)$$

Кроме того, можно считать, что стенки капилляров непроницаемы для молекул жидкости, и диффузия происходит только во внекапиллярном объёме с сохранением магнитной проницаемости вещества на всём пути диффузии. Наконец, стенки капилляров будем считать бесконечно тонким.

### 3.2. Функция релаксации с учётом диффузии.

Микроскопические неоднородности магнитного поля создаются различием магнитных проницаемостей  $\mu$  компонентов ткани. Биологические ткани имеют магнитную проницаемость, отличающуюся от единицы лишь на миллионные доли. Поэтому оперировать магнитными проницаемостями не удобно. Вместо этого, в работах по магнитному резонансу обычно используются магнитные восприимчивости  $\chi$ . В системе единиц СИ магнитная проницаемость  $\mu$  связана с магнитной восприимчивостью формулой  $\mu = 1 + \chi$ . Однако в литературе повсеместно используется система CGS, в которой  $\mu = 1 + 4\pi \chi$ . Именно эта система использована в классических работах по магнитному резонансу, и потому принята в данной главе. В этих единицах магнитные восприимчивости биологических тканей могут меняться в интервале от  $-9 \cdot 10^{-7}$  до  $-5 \cdot 10^{-7}$  [20]. В частности, если рассматривать возмущения вызванные кровеносными капиллярами, то различие магнитных восприимчивостей крови и жидкости  $\sim 10^{-7}$  [24]. Для вычисления величины магнитных возмущений, вносимых капиллярами, надо решить электродинамическую задачу о магнитном поле вокруг бесконечного цилиндра. Модельная задача о поле вокруг цилиндра, помещённого в однородное магнитное поле, была решена ещё в XIX веке Пуассоном (см. Введение). В наше время, в связи с моделированием сигналов МРТ, результаты этого решения были многократно повторены [18,19] и систематизированы в [20]. Однако проверить правильность цитируемых формул и найти сам вывод в доступной сегодня литературе невозможно, а встречающиеся в цитировании математические ошибки [21] заставляют повторить весь вывод заново, чтобы убедиться в правильности формул. Соответствующие математические выкладки приведены в Приложении 2, и являются неотъемлемой частью настоящей диссертационной работы поскольку подтверждают квалификацию соискателя. Основные результаты решения таковы. Обозначим магнитную проницаемость цилиндра  $\mu_i$ , а магнитную проницаемость окружающей среды  $\mu_o$  (традиционные латинские индексы от слов «inner» – внутренний и «outer» – внешний). Когда парамагнитный ( $\mu_i > 1$ ) или диамагнитный ( $\mu_i < 1$ ) цилиндр помещён в однородное магнитное поле, магнитное поле внутри цилиндра остаётся однородным (Рис.3.2). В рассматриваемом случае цилиндр представляет капилляр.

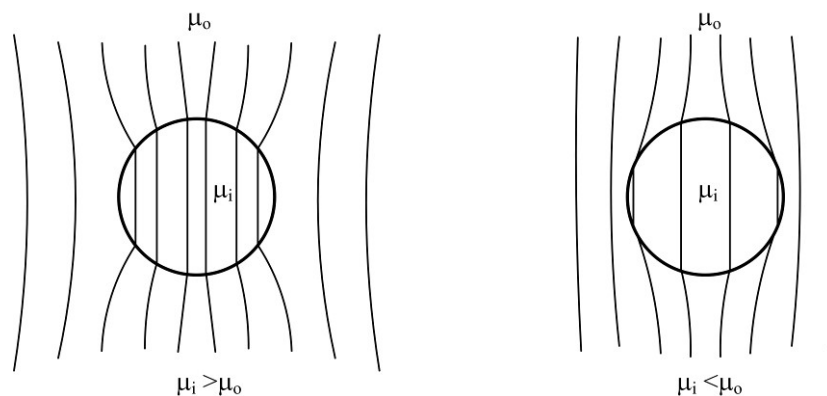


Рис.3.2. Картина силовых линий, преломляющихся на границе магнитных (пара- или диа-) цилиндров.

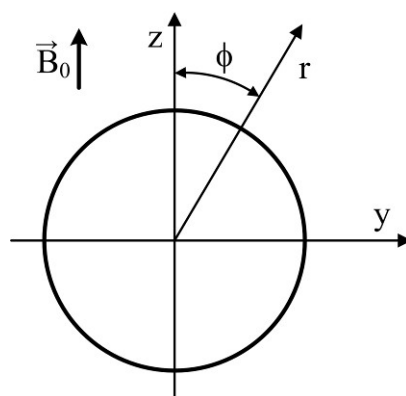


Рис.3.3. Используемая полярная система координат.

Решение для возмущения  $z$ - проекции магнитного поля вне цилиндра записывается в полярных координатах, выбранных согласно Рис.3.3, следующим образом:

$$\Delta B_z = B_0 R_c^2 \cdot \frac{\mu_i - \mu_o}{\mu_i + \mu_o} \cdot \frac{\cos 2\phi}{r^2}. \quad (3.2)$$

Эти возмущения магнитного поля передаются изменениям угловой частоты прецессии спинов:

$$\Delta\omega(\vec{r}) = \gamma \Delta B_z = \delta \frac{R_c^2}{r^2} \cos 2\phi, \quad \delta \equiv 2\pi\gamma(\chi_i - \chi_o)B_0, \quad (3.3)$$

где  $\gamma$  – гиромагнитное отношение, равное для протонов 42,58 МГц/Тл, а  $\chi_{i,o}$  – магнитные восприимчивости капилляра и окружающей жидкости. Магнитный момент единицы объёма среды  $\vec{M}$  прецессирует вокруг оси  $z$  в координатах, показанных на Рис.3.4.

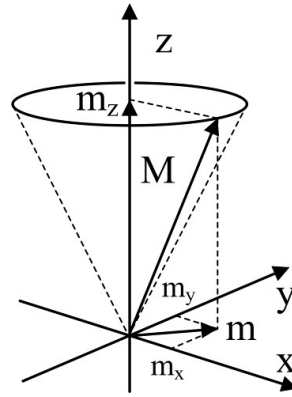


Рис.3.4. Система координат прецессирующего магнитного момента  $\vec{M}$  единицы объёма среды.

Для его поперечной компоненты  $m$  Торрей [9] ввёл следующую форму:

$$m = \varphi(\vec{r}, t) \cdot e^{-i\omega_0 t - t/T_2}, \quad (3.4)$$

в которой  $\omega_0 = \gamma B_0$  – есть средняя по объёму угловая скорость прецессии, а  $T_2$  – постоянная времени поперечной релаксации магнитного момента. В различных точках пространства  $\vec{r}$  скорости прецессии слегка различны вследствие неоднородностей  $z$ -проекций магнитного поля  $\Delta B_z$ . Эти отличия малы по-сравнению с  $\omega_0$ , и потому могут описываться медленно меняющейся комплексной функцией  $\varphi(\vec{r}, t)$ . Чтобы учесть диффузию спинов, Торрей ввёл для этой функции следующее уравнение, получившее название уравнения Блоха-Торрея:

$$\frac{\partial \varphi(\vec{r}, t)}{\partial t} = -i\gamma \Delta B_z(\vec{r}) \varphi(\vec{r}, t) + D \nabla^2 \varphi(\vec{r}, t), \quad (3.5)$$

в котором  $D$  – коэффициент диффузии. Чтобы не путать Лапласиан с обозначением возмущений « $\Delta$ », здесь использована запись Лапласиана в форме «набла в квадрате». Для биологических тканей обычно принимается коэффициент диффузии равный 1 микрон<sup>2</sup>/мс [58]. С обозначениями (3.2) и (3.3) это уравнение принимает вид

$$\frac{\partial \varphi(\vec{r}, t)}{\partial t} = -i \Delta \omega(\vec{r}) \cdot \varphi(\vec{r}, t) + D \nabla^2 \varphi(\vec{r}, t), \quad (3.6)$$

в котором функция координат  $\Delta \omega(\vec{r})$  определена выражением (3.3).

В 1999г. Бауэр с соавторами попытались решить уравнение (3.6) аналитически, но пришли к выводу о невозможности этого [58]. В настоящей диссертационной работе эта задача решена в приближённом виде и результаты приводятся ниже.

Следуя Торрею [9], попытаемся найти решение в форме

$$\varphi(\vec{r}, t) = A(t) \cdot e^{-i\Delta\omega(\vec{r})t}. \quad (3.7)$$

Тогда уравнение (3.6) преобразуется к виду

$$\frac{\partial A(t)}{\partial t} = A(t) \cdot D e^{i\Delta\omega(\vec{r})t} \cdot \nabla^2 \left[ e^{-i\Delta\omega(\vec{r})t} \right]. \quad (3.8)$$

Лапласиан в цилиндрических координатах записывается следующим образом:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2}. \quad (3.9)$$

Выполняя вычисления, получаем:

$$\nabla^2 \left[ e^{-i\Delta\omega(\vec{r})t} \right] = -\frac{4(\delta t)^2 R_c^4}{r^6} \cdot e^{-i\Delta\omega(\vec{r})t}. \quad (3.10)$$

С учётом этого, уравнение (3.8) преобразуется к виду обыкновенного дифференциального уравнения

$$\frac{\partial A(t)}{\partial t} = -\frac{4(\delta t)^2 R_c^4 D}{r^6} \cdot A(t) \equiv -\gamma^2 G^2 t^2 D \cdot A(t), \quad (3.11)$$

где градиент магнитного поля  $G$  определен (П.2.29). В частном случае пространственно однородного  $G$ , рассмотренного в [9], коэффициент при  $A(t)$  в правой части (3.11) не зависит от радиуса  $r$ . При этом решение (3.11) тоже не зависит от  $r$ , что удовлетворяет заявленной форме (3.7) и даёт строгое решение задачи. Поскольку нас интересует не сам магнитный момент, а интеграл от него по объёму вокселя, достаточно представить  $G(r)$  кусочно-постоянной аппроксимацией на кольцах  $[r; r + dr]$ , в пределах которых

$$A(t, r) = \exp\left(-\frac{4 D \delta^2 t^3 R_c^4}{3 r^6}\right) \equiv \exp\left[-\frac{1}{3} \gamma^2 G^2(r) t^3 D\right], \quad (3.12)$$

давая в точке  $r, \phi$  приближённое (вследствие кусочно-постоянной аппроксимации) решение для поперечной компоненты магнитного момента единицы объёма  $m$ :

$$m(t, r, \phi) = \varphi(\vec{r}, t) \cdot e^{-i\omega_0 t - t/T_2} = e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \exp\left(-\frac{4 D \delta^2 t^3 R_c^4}{3 r^6} - i \delta t \frac{R_c^2}{r^2} \cos 2\phi\right), \quad (3.13)$$

где  $T_2$  есть постоянная времени поперечной релаксации. Поскольку в данной главе рассматриваются только такие микроскопические возмущения, которые однородно распределены по макроскопическому объёму вокселя, задача упрощается тем, что пространственный интеграл по объёму вокселя пропорционален интегралу по отдельно взятой области снабжения радиуса  $R_s$ . Конкретная величина этого коэффициента пропорциональности не существенна, так как интерес представляет только временная эволюция сигнала. Кроме того, задача ещё больше упрощается своей двумерностью, так как капилляры предполагаются длинными. С учётом этих замечаний, удобно

рассматривать средний магнитный момент, нормированный на единицу в начальный момент времени  $t = 0$ :

$$m(t) = \frac{1}{\sigma} \int_{R_c}^{R_s} \int_0^{2\pi} m(t, r, \phi) r dr d\phi, \quad (3.14)$$

где  $\sigma = \pi(R_s^2 - R_c^2)$  – площадь поперечного сечения области снабжения. В

Приложении 3 показано, что (3.14) приводится к виду

$$m(t) = e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \mathfrak{R}_{q,p}(\delta t), \quad (3.15)$$

где  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  есть специальная функция, определённая следующим образом:

$$\mathfrak{R}_{q,p}(x) = \frac{qx}{1-q} \int_{qx}^x e^{-\frac{4}{3}pu^3} \frac{J_0(u)}{u^2} du \quad (3.16)$$

с безразмерными параметрами

$$q = \left( \frac{R_c}{R_s} \right)^2 \text{ и } p = \frac{D}{R_c^2 \delta}. \quad (3.17)$$

Здесь  $J_0$  – функция Бесселя первого рода нулевого порядка. Напомним также, что согласно (3.3), параметр

$$\delta \equiv 2\pi\gamma(\chi_i - \chi_o)B_0 \quad (3.18)$$

имеет размерность обратного времени. Сигнал, регистрируемый МРТ сканером, пропорционален поперечной компоненте магнитного момента среды (3.15). Поэтому, следуя принятым в Главе 2 обозначениям, функция релаксации записывается следующим образом:

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \mathfrak{R}_{q,p}(\delta t). \quad (3.19)$$

Продолжая терминологию Главы 2, функцию  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  также будем называть релаксационной функцией, в отличие от функции релаксации (3.19), определяющей полную эволюцию сигнала во времени. По сравнению с релаксационной функцией  $R_p(x)$ , введённой в Главе 2, релаксационная функция  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  зависит от двух параметров. Это естественно, так как она учитывает диффузию – новую степень свободы. Из определения (3.17) вытекает, что параметр  $q$  имеет смысл коэффициента заполнения биологической ткани сосудами, а параметр  $p$  – диффузионной мобильности



атомов. Рис.3.5 показывает характерный вид релаксационных функций  $\mathfrak{R}_{q,p}$  при различных значениях параметров.

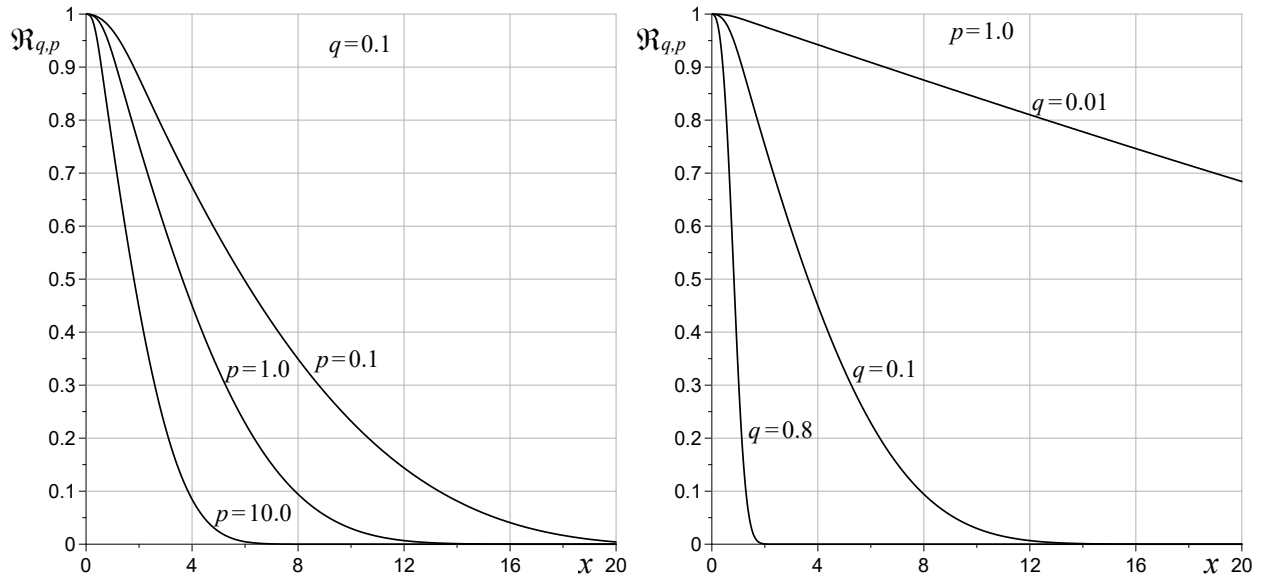


Рис.3.5. Релаксационные функции  $\mathfrak{R}_{q,p}$ .

Определение (3.16) функций  $\mathfrak{R}_{q,p}$  слишком сложно для программных приложений, предназначенных для работы в реальном масштабе времени. Поэтому, как и в Главе 2, следует искать их упрощенную реализацию. Поскольку отношение сигнал-шум имеет важнейшее значение для надёжной обработки результатов измерений, следует в первую очередь обратиться к малым значениям аргумента  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ , при которых релаксационная функция максимальна. Разлагая члены подинтегральной функции в ряд Маклорена с сохранением только первых порядков разложения, используя [60]

$$J_0(x) = \sum_{k=0}^{\infty} (-1)^k \frac{\left(\frac{x}{2}\right)^{2k}}{(k!)^2}, \quad (3.20)$$

и интегрируя, находим аппроксимацию в области малых аргументов:

$$\mathfrak{R}_{q,p}(x) \approx 1 - \frac{1}{4}qx^2 - \frac{2}{3}pq(1+q)x^3 \approx \exp\left[-\frac{1}{4}qx^2 - \frac{2}{3}pq(1+q)x^3\right]. \quad (3.21)$$

Следует обратить внимание на то, что второе приближённое равенство в (3.21) не ухудшающее, а улучшающее, так как добавляет дополнительные положительные члены в качестве компенсации их отбрасывания в первом равенстве.

Подставляя (3.21) в (3.19), и опуская тривиальный быстроосциллирующий множитель с  $\omega_0 t$ , получаем

$$S(t) = S_0 \exp\left(-\frac{t}{T_2} - ct^2 - dt^3\right), \quad (3.22)$$

где

$$c = \frac{1}{4} q \delta^2 \quad (3.23)$$

и

$$d = \frac{2}{3} \frac{D \delta^2}{R_s^2}. \quad (3.24)$$

Первый вывод, который можно сделать из полученных формул, состоит в том, что форма функции релаксации (3.22) с тремя степенями времени полностью соответствует формуле Хана (1.2), включая и то свойство, что квадратичный член в аргументе экспоненты не зависит от диффузии. В Главе 2 было показано, что для макроскопических градиентов магнитного поля квадратичный по времени член доминирует над кубическим членом, так что диффузию можно не учитывать. В случае же микроскопических неоднородностей магнитного поля это не так. Действительно, согласно (3.23) и (3.24), отношение кубического члена к квадратичному равно

$$\frac{8 D t}{3 R_c^2}. \quad (3.25)$$

Понятно, что при  $t \rightarrow 0$  это отношение стремится к нулю, означая что кубический член можно не учитывать при малых временах. Интерес представляет оценка времени  $t_{\max}$ , через которое кубический член становится значимым. Приравнивая (3.25) единице, и подставляя типичные значения  $D = 1$  микрон<sup>2</sup>/мс и  $R_c = 5$  микрон, находим  $t_{\max} \approx 9$  мс. С практической точки зрения, это очень короткий временной интервал, поскольку реальные времена, при которых GRE сигнал от биологических тканей ещё заметно отличен от нуля, превышают 50 мс. Казалось бы, диффузионный член должен играть существенную роль. Но нельзя забывать и о другом: в пределах каких временных интервалов аппроксимация (3.21) ещё хорошо описывает функцию  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  (3.16)? Ответ на это вопрос даёт Рис.3.6, на котором вместе с функциями  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  показаны и их аппроксимации (3.21).

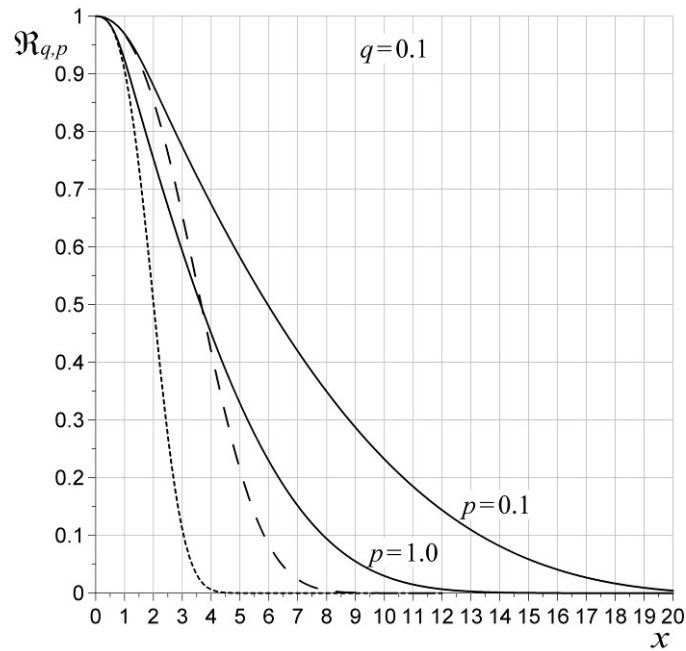


Рис.3.6. Сплошные линии – функция  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ ; штриховая линия – аппроксимация (3.21) при  $p = 0,1$ ; точечная линия – аппроксимация (3.21) при  $p = 1,0$ .

Как видно, аппроксимация (3.21) является удовлетворительной только в областях  $x < 2$  при  $p = 0,1$  и  $x < 1$  при  $p = 1,0$ . Можно получить аналитическую оценку для интервала удовлетворительных аппроксимаций. Для этого надо принять, что кубический член в (3.21) много меньше единицы. Поскольку параметр  $q$  уже меньше единицы, и согласно (3.1) имеет порядок величины 0.1, достаточно потребовать простого неравенства  $px^3 < 1$ , откуда

$$x_{\max} < \frac{1}{\sqrt[3]{p}}. \quad (3.26)$$

Это соотношение согласуется с вышеприведёнными оценками для  $p = 0,1$  и  $p = 1,0$ , найденными из Рис.3.6. Соотношение (3.26) позволяет дать оценку интервалу времени  $t_{\text{app}}$ , в течение которого аппроксимация (3.21) остаётся удовлетворительной. Подставляя в (3.26) определение (3.17) и  $x_{\max} = \delta t_{\text{app}}$ , находим:

$$t_{\text{app}} = \sqrt[3]{\frac{R_c^2}{D\delta^2}}. \quad (3.27)$$

Остаётся оценить параметр  $\delta$ , который согласно (3.3) равен  $2\pi\gamma(\chi_i - \chi_o)B_0$ . Как отмечалось в первом параграфе данного раздела, для биологических тканей обычно

принимается оценка  $|\chi_i - \chi_0| \sim 10^{-7}$ . Тогда, используя величину гироманнитного отношения для протонов  $\gamma \approx 43$  МГц/Т, и  $B_0 = 1,5$  Т, находим  $\delta \approx 0,04$  мс<sup>-1</sup>. В итоге, принимая обычную оценку для коэффициента диффузии  $D = 1$  микрон<sup>2</sup>/мс и  $R_c = 5$  микрон, формула (3.27) даёт  $t_{\text{app}} \approx 25$  мс. При бóльших же временах, кубических член в аргументе экспоненты заставляет аппроксимирующую функцию (3.21) резко падать относительно релаксационной функции  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ , лишая полиномиальную аппроксимацию какого-либо смысла.

За обилием математических вычислений и оценок, выполненных в этом разделе, не должна теряться логика полученных результатов. Сформулируем их ещё раз. Прежде всего, рассмотренная в Главе 1 простейшая одномерная модель однородной среды с постоянным градиентом магнитного поля приводит к функции релаксации в форме Хана (1.2), в которой аргумент экспоненты есть полином третьей степени от времени. Рассмотренная в Главе 2 более сложная трёхмерная модель биологической ткани, учитывающая макроскопические неоднородности, приводит к сложным релаксационным функциям  $R_p(x)$  (2.23), зависящим от одного параметра  $p$ , которые, тем не менее, также допускают полиномиальную аппроксимацию с главным членом второго порядка, описывающим средние градиенты магнитного поля. Микроскопические же неоднородности, рассмотренные в данной главе, приводят к ещё более сложным релаксационным функциям  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ , зависящим уже от двух параметров  $q$  и  $p$ . Полиномиальная аппроксимация этих релаксационных функций, в которой только и возможно разделение физических механизмов релаксации, практически не работает по причинам, указанным выше. Поэтому надо искать другие, более эффективные аппроксимации, которые могут быть использованы в методах выделения параметрических карт, работающих в режиме реального времени. Одна из возможностей рассмотрена в следующем разделе.

### 3.3. Полнодиапазонная аппроксимирующая функция.

Отсутствие простой аппроксимации для капиллярной модели, рассмотренной в предыдущем разделе, заставляет обратиться пусть к менее конкретизированным, но зато более общим моделям микроскопических неоднородностей биологических тканей. Согласно одной из них, наиболее пригодной для рассматриваемой задачи, МР сигнал

$S(t)$  рассматривается как объёмное среднее системы большого числа спинов, свободно прецессирующих и диффундирующих в микроскопических неоднородностях магнитного поля [24,29]. В отсутствие неоднородностей сигнал дефазирован только благодаря спин-спиновому взаимодействию, спадая моноэкспоненциально с постоянной времени  $T_2$  и первоначальной амплитудой  $S_0$ , полученной после приложения  $90^\circ$  импульса. Неоднородности магнитного поля, случайно распределённые по объёму вокселя, приводят к дополнительным случайным набегам фаз отдельных спинов, делая фазу полного МР сигнала  $\varphi(t)$  тоже случайной. Быстрота этих случайных изменений так велика, что за время измерения МР сигнала происходит их усреднение, оставляющее только регулярное, медленно меняющееся изменение сигнала  $s(t)$ . В итоге, МР сигнал представим в форме

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot s(t), \quad s(t) = \langle \exp[i\varphi(t)] \rangle, \quad (3.28)$$

в которой угловые скобки обозначают усреднение по быстрым флуктуациям. Здесь  $\omega_0$  – средняя частота прецессии. Обозначая отклонения частоты прецессии от  $\omega_0$  через  $\omega(t)$ , запишем очевидное равенство:

$$\varphi(t) = \int_0^t \omega(t') dt'. \quad (3.29)$$

Поскольку, как и в предыдущем разделе, рассматриваются только микронеднородности, не имеющие отличных от нуля средних градиентов – однородно распределённые по объёму, среднее значение частот отклонения равно нулю

$$\langle \omega(t) \rangle = 0, \quad (3.30)$$

а с этим, в силу линейности интеграла (3.29), и фазы:

$$\langle \varphi(t) \rangle = \int_0^t \langle \omega(t') \rangle dt' = 0. \quad (3.31)$$

Для того, чтобы вычислить сигнал (3.28), необходимо усреднить экспоненту со случайной фазой. На этом этапе надо сделать предположение о плотности вероятности последней. В отсутствие какой-либо конкретизирующей информации, можно предположить Гауссовское распределение  $P(\varphi)$ , которое, по меткому выражению А. Абрагама, является (*цитата*) «не самым плохим» распределением:

$$P(\varphi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left(-\frac{\varphi^2}{2\sigma}\right), \quad (3.32)$$

где  $\sigma$  – дисперсия (квадрат среднеквадратического отклонения), определяемая, как

$$\sigma = \langle \varphi^2 \rangle. \quad (3.33)$$

Тогда

$$s(t) = e^{-\sigma/2}. \quad (3.34)$$

Важнейшим обстоятельством является то, что  $\sigma$  зависит от времени. В самом деле, фаза (3.29) есть интеграл по времени, и если частота является стационарной случайной величиной, т.е. её статистические параметры не зависят от времени, то фаза – нет. Поэтому теперь необходимо найти временную зависимость  $\sigma$ . Это впервые было сделано Абрагамом [10] при определённых предположениях о функции корреляции частот прецессий, и релаксационная функция была представлена в виде

$$s(t) = \exp\left[-\langle \omega^2 \rangle \tau^2 \left( e^{-\frac{t}{\tau}} - 1 + \frac{t}{\tau} \right)\right], \quad (3.35)$$

в котором  $\langle \omega^2 \rangle$  есть дисперсия флуктуаций частот прецессий, а  $\tau$  – время корреляции частотных флуктуаций. Параметр  $\langle \omega^2 \rangle$  является обобщающим, учитывающим все возможные механизмы дефазировки, включая микроградиенты и диффузию спинов. Таким образом, медленно меняющаяся часть МР сигнала (3.28) записывается в виде:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t}{T_2} - \langle \omega^2 \rangle \tau^2 \left( e^{-\frac{t}{\tau}} - 1 + \frac{t}{\tau} \right)\right]. \quad (3.36)$$

Чтобы иметь возможность сравнить релаксационную функцию  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  с релаксационной функцией Абрагама  $s(t)$ , последнюю надо записать форме с безразмерным аргументом:

$$s(x) = \exp\left[-w \left( e^{-x} - 1 + x \right)\right]. \quad (3.37)$$

Здесь  $w$  – параметр, подлежащий подгонке при сравнении с  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ . Результат показан на Рис.3.7 для двух значений параметра  $p$ . Хотя и имеется определённое

расхождение, особенно в асимптотическом поведении на малых и больших пределах аргумента, качественное соответствие несомненно.

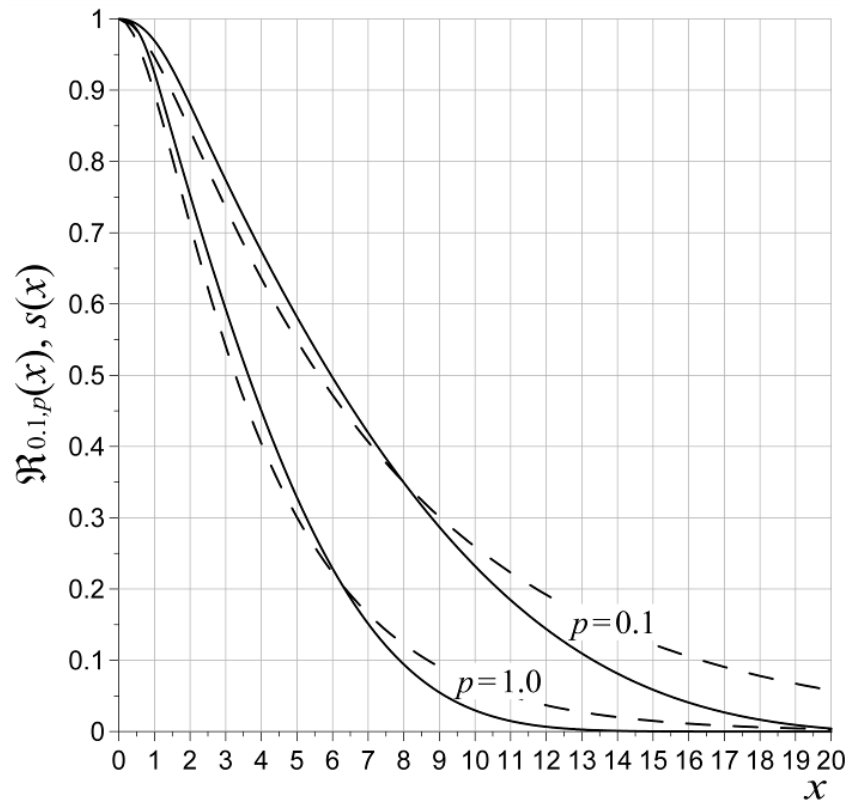


Рис.3.7. Сравнение  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  (сплошные линии) при  $q=0,1$  и аппроксимирующей функции  $s(x)$  (штриховые линии). Параметр  $w$  выбран равным  $0,3$  для  $p=1,0$  и  $0,15$  для  $p=0,1$ .

Степень обобщённости формулы (3.36) столь высока, что её нельзя представить в полиномиальной форме Хана (1.2) с отдельно стоящим кубическим членом, отвечающим за диффузию. Действительно, разлагая по степеням аргумент экспоненты, получаем:

$$S(t) \approx S_0 \cdot \exp \left( -\frac{t}{T_2} - \frac{\langle \omega^2 \rangle}{2} t^2 + \frac{\langle \omega^2 \rangle}{6\tau} t^3 \right). \quad (3.38)$$

Как видно, кубический член имеет положительный знак, что физически не может быть отождествлено с явлением диффузии, так как диффузионный член может только ослаблять сигнал. Следовательно, в полиномиальном приближении, физический смысл имеет только квадратичный член, описывающий совокупно все физические механизмы релаксации.

В качестве быстрочисляемой аппроксимации, функция  $s(x)$  (3.37) имеет два фундаментальных достоинства. Во-первых, она строго выведена из общефизических принципов, определяющих релаксацию МР сигнала, а не путём упрощающих математических приближений. Во-вторых, она хорошо аппроксимирует реальные функции релаксации не только в области малых времён, как полиномиальные аппроксимации в Главе 2, но и во всём диапазоне времён эхо GRE последовательности. По этой последней причине, функцию  $s(x)$  следует называть полнодиапазонной аппроксимацией (ПДА). Она необходима для правильного измерения некоторых физически значимых параметров, о которых будет говориться в Главе 4; в первую очередь – характеристического времени спада сигнала  $T_{0.5}$ . Рассмотрим её основные свойства.

Прежде всего, в отличие от  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ , функция  $s(x)$  зависит только от одного параметра  $w$ , но этот параметр является обобщающим, т.е. включающим в себя все физические механизмы дефазировки, в том числе микроградиенты и диффузию спинов. В разложении по малому аргументу  $x$  квадратичный член остаётся доминирующим вплоть до  $x = \delta t \approx 1$ , то есть полиномиальная форма

$$F_w(x) \approx \exp\left(-w \frac{x^2}{2}\right) \quad (3.39)$$

остаётся справедливой вплоть до времён  $t \approx 1/\delta = 25$  мс. По величине это время совпадает с  $t_{\text{app}}$ , полученным в предыдущем разделе для области действия полиномиальной аппроксимации (3.21). Разница заключается лишь в том, что во всём этом диапазоне полиномиальная аппроксимация (3.39) не требуется вообще, так как вычисления по полной формуле (3.37) выполняются практически мгновенно.

Применение полученных результатов в методах параметризации рассматривается в Главе 4.



## Глава 4. Методы физической параметризации

Для решения задачи, поставленной в диссертационной работе, должны быть синтезированы методы формирования параметрических карт из GRE изображений, работающие в условиях клинических применений. Такие методы должны удовлетворять следующим требованиям:

- определять двумерные распределения протонной плотности; постоянной времени поперечной релаксации; параметров, пропорциональных градиентам магнитного поля и спин-спинового взаимодействия; аппроксимировать релаксационную кривую во всём диапазоне времён эхо;
- давать однозначные решения;
- иметь скорость, достаточную для выполнения вычислений в реальном масштабе времени;
- быть устойчивыми к шумам.

В данной главе представлено решение всех этих задач.

### 4.1. Многоточечный метод с регуляризацией.

Основными свойствами этого метода являются:

- устойчив к шумам;
- инвариантность относительно используемой последовательности;
- изменяемое число точек измерения и, как следствие, скорость вычислений.

Рассмотрим медленно меняющуюся часть релаксирующего сигнала, согласно модели из Главы 2:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t}{T_2} - (\alpha^2 - \beta^2)t^2\right] \quad (4.1)$$

и перейдём к логарифмам в обеих частях этого равенства:

$$y(t) = \ln S = \ln S_0 - \frac{1}{T_2}t + ct^2 \equiv a + bt + ct^2. \quad (4.2)$$

Форма (4.2) была ранее впервые применена в [26] в более простом виде с параметром квадратичности  $c$ , учитывающим только градиенты магнитного поля. В нашем же представлении параметр квадратичности  $c$  обобщён на случай не только градиентов магнитного поля, но и градиентов спин-спинового взаимодействия:

$$a = \ln S_0, \quad b = -\frac{1}{T_2}, \quad c = -\alpha^2 + \beta^2, \quad (4.3)$$

со следующим определением параметра  $\alpha$ :

$$\alpha^2 = \frac{\alpha_x^2 + \alpha_y^2 + \alpha_z^2}{3}. \quad (4.4)$$

Согласно этому определению, параметр  $\alpha$  есть среднее по всем проекциям  $\alpha_{x,y,z}$ , определённым формулой (2.37). Таким образом, в полиномиальном приближении (4.2) физические параметры разделяются: коэффициент нулевого порядка по времени пропорционален протонной плотности, коэффициент первого порядка – средней по вокселю скорости спин-спиновой релаксации, а коэффициент при втором порядке – суперпозиции среднеквадратичного градиента магнитного поля  $\alpha^2$  и среднеквадратичной по вокселю неоднородности скорости спин-спиновой релаксации  $\beta^2$ .

В процессе измерения получают значения  $s_i = S(t_i)$  в моменты эхо  $t_i$  и вычисляют  $y_i \equiv \ln s_i$ . Метод использует модифицированный алгоритм наименьших квадратов для вписания параболы (4.2) в набор измеренных значений  $y_i$  с тремя неизвестными параметрами  $a$ ,  $b$ , и  $c$ . Алгоритм наименьших квадратов в его традиционной форме не делает различия между началом (малые значения  $t$ ) и концом (большие значения  $t$ ) кривой релаксации, взвешивая все точки  $y_i$  одинаково. Однако в МРТ большие  $t_i$  соответствуют слабому сигналу, и как следствие – большому влиянию шума. Кроме того, одинаковое взвешивание точек дало бы непреднамеренный приоритет большому члену второй степени по-сравнению с членом первой степени в случае  $\overline{T_2} \gg \alpha^{-1}$ , и следовательно, привело бы к неправильному разделению этих членов. Поэтому аппроксимирующая кривая (4.2) должна прижиматься плотнее к

началу экспериментальной кривой (малые  $t$ ). Но и это ещё не всё: такое приоритезирование должно выполняться адаптивно, с учётом быстроты спада сигнала, что будет разъяснено несколько позже в этом разделе. Таким образом, суть предложенной модификации метода наименьших квадратов заключается в том, что вариации между экспериментальными точками и аппроксимирующей параболой в начале кривой релаксации умножаются на бóльшие коэффициенты, вычисляемые адаптивно в зависимости от скорости спада сигнала. Этот метод назван многоточечным алгоритмом с регулировкой (МТР или «MPC» в латинской транскрипции), подчёркивая его отличие от упрощённых методов, работающих на меньшем числе точек, рассмотренных в последующих разделах данной главы. Метод МТР работает следующим образом.

Традиционный алгоритм наименьших квадратов минимизирует функцию доверия  $F$ , сформированную в виде суммы квадратов вариаций [60]:

$$F = \sum_{i=1}^N [y_i - (a + bt_i + ct_i^2)]^2. \quad (4.5)$$

Для этого должна быть решена система линейных уравнений относительно  $a$ ,  $b$ , и  $c$ :

$$\begin{cases} \partial F / \partial a = 0; \\ \partial F / \partial b = 0; \\ \partial F / \partial c = 0. \end{cases} \quad (4.6)$$

В методе с регулировкой вводится регулирующая функция  $f(i)$ , приоритезирующая определённые точки, например

$$f(i) = \exp(-clamp \cdot t_i^2), \quad (4.7)$$

с параметром  $clamp$ , выбираемым адаптивно, о чём будет сказано ниже. Тогда вместо (4.5) минимизируется

$$F = \sum_i f(i) [y_i - (a + bt_i + ct_i^2)]^2 \quad (4.8)$$

посредством решения системы (4.6). Регулирующая функция  $f(i)$  выбирается по желанию, и не ограничивается только формой (4.7). Чтобы не перегружать основной текст диссертационной работы утомительными математическими выкладками и, в то же время, подтвердить квалификацию соискателя, аналитические неитерационные (то есть предельно быстрые) формулы этого метода приведены в Приложении 4.

В реальных МРТ изображениях характерное время  $\tau$  спада сигнала может изменяться существенно от пикселя к пикселю. Для обеспечения стабильной работы метода, регулирующая функция  $f(i)$  должна выбираться адаптивно, подстраиваясь под фактические значения  $\tau$  в каждом пикселе изображения. В качестве примера адаптивной регулировки с регулирующей функцией (4.7), можно (но не обязательно) ввести следующее правило адаптации:

$$\text{clamp} \cdot \tau^2 = h \text{ или } \text{clamp} = \frac{h}{\tau^2}, \quad (4.9)$$

где безразмерный параметр  $h$  есть фиксированная величина для всего изображения. Тогда в каждом пикселе изображения все точки  $t_i > \tau$  будут подавлены сильнее, чем в  $e^{-h}$  раз.

С теоретической точки зрения, всё сказанное выше достаточно просто. Проблемы начинаются тогда, когда возникает необходимость перенести эту концепцию на большое число пикселей всего изображения: малейшая задержка вычислений  $\tau$  на одном пикселе может привести к неприемлемо долгим вычислениям на всём изображении. Поэтому  $\tau$  должно вычисляться быстро и эффективно. Проблема разбивается на две части: как определить  $\tau$  и как его вычислять. В физике принято определять характерное время спада релаксационного процесса, предполагая его моноэкспоненциальным с постоянной времени  $\tau$ :  $e^{-t/\tau}$ . Тогда задачей вычислений является опять вписывание этой экспоненты в набор экспериментальных точек  $y_i$ . В качестве простейшего, но не лучшего, варианта можно было бы опять рассмотреть алгоритм наименьших квадратов с одним параметром  $\tau$ . Однако в теории обработки МРТ сигналов был разработан более эффективный алгоритм [62]:

$$\tau = \frac{t_N - t_1}{(N - 1) \cdot (s_1 - s_N)} \cdot \left( \frac{s_1 + s_N}{2} + \sum_{i=2}^{N-1} s_i \right). \quad (4.10)$$

В отличие от алгоритма наименьших квадратов, требующего вычисления трёх сумм (Приложение 4), алгоритм (4.10) требует вычисления лишь одной суммы, давая трёхкратный выигрыш во времени.

Важнейшей характеристикой метода является его устойчивость к шумам, т.е. насколько хорошо он восстанавливает искомые три параметра  $a$ ,  $b$ , и  $c$  в (4.2) при наличии шума измерений. Для ответа на этот вопрос обратимся к результатам

моделирования, в котором, для определённости, релаксационная функция задавалась Гауссовской, т.е. с отрицательным параметром  $c = -\alpha^2$ . Исходная последовательность сигналов  $s_i$  задавалась на 12 равноудалённых временных точках  $t_i$  от 5 до 60 мс:

$$s_i = S_0 \cdot \left[ \exp\left(-\frac{t_i}{T_2} - \alpha^2 t_i^2\right) + \frac{2}{SNR} \cdot (r - 0.5) \right] \quad (4.11)$$

с постоянной безразмерной амплитудой  $S_0 = 50$ , временем поперечной релаксации  $T_2 = 100$  мс, градиентным параметром  $\alpha = 0,03$  мс<sup>-1</sup>, и разными отношениями сигнал-шум  $SNR$  от 10 до 400. Эти условия почти точно воспроизводят параметры реального процесса, с которыми приходится сталкиваться при измерениях в GRE последовательностях на живых организмах. Случайность задавалась генерированием псевдо-случайной переменной  $r$ , равномерно распределённой на интервале  $[0;1]$ . Типичная реализация  $y_i$  при отношении сигнал-шум 10 показана на Рис.4.1.

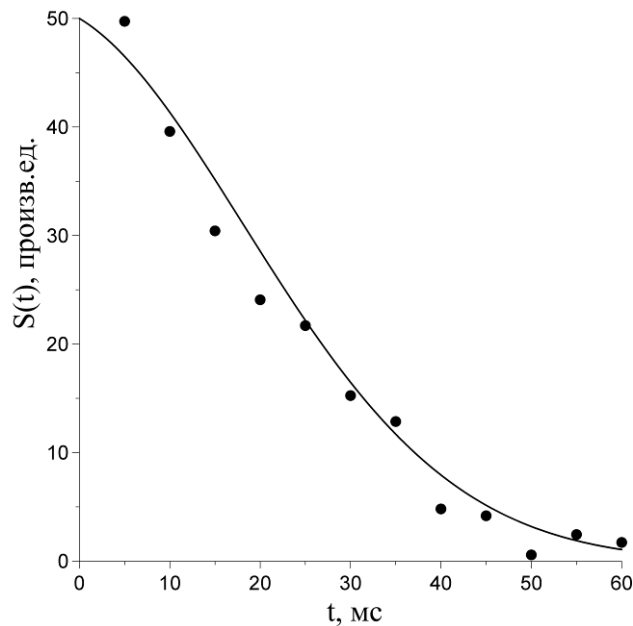


Рис.4.1. Типичная реализация сигнала  $S(t)$  при моделировании. Сплошная линия — функция  $50 \cdot \exp(-0.01 \cdot t - 9 \cdot 10^{-4} \cdot t^2)$ ; точки — случайные реализации  $s_i$  при  $SNR = 10$ . Последующие рисунки Рис.4.2 – Рис.4.7 представляют зависимости средних значений найденных параметров  $a$ ,  $b$ , и  $c$  и их вариаций в зависимости от отношения сигнал-шум. Метод работал с квадратичной регулирующей функцией  $f(i)$  (4.7) при значении  $clamp = 0,03$  и числе испытаний  $10^5$ .

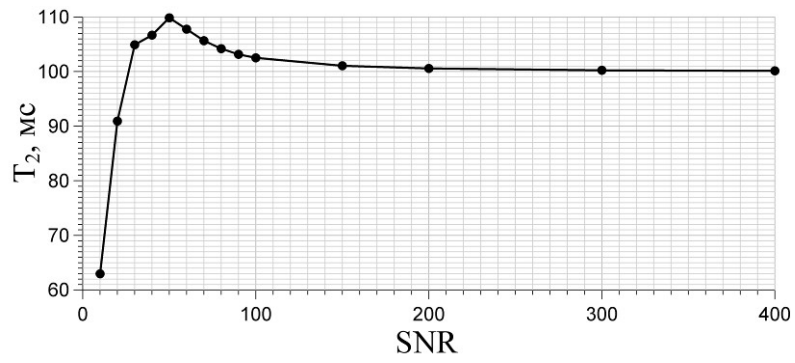


Рис.4.2. Зависимость вычисленного  $T_2$  от отношения сигнал-шум.

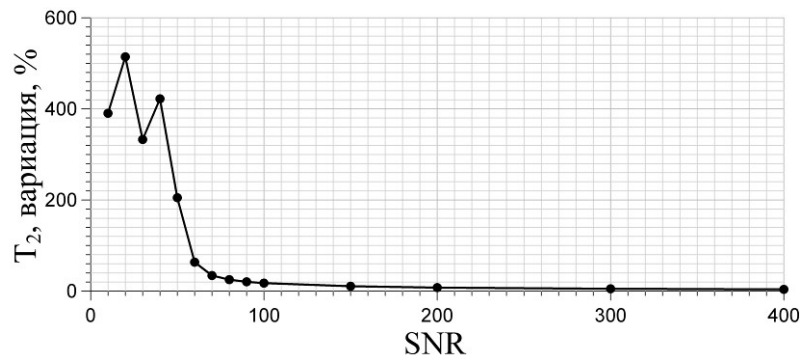


Рис.4.3. Зависимость вариаций  $T_2$  от отношения сигнал-шум.

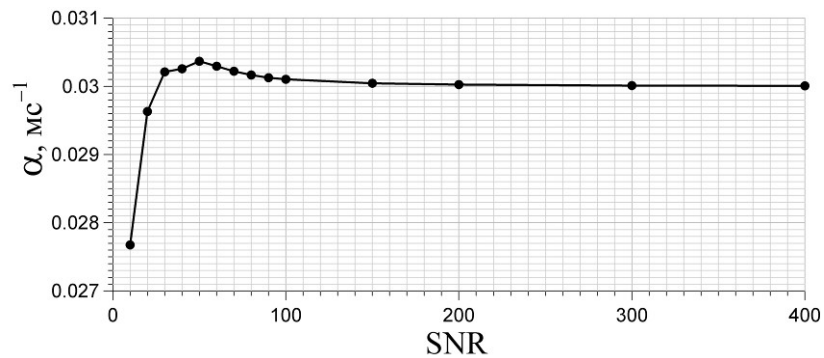


Рис.4.4. Зависимость вычисленного  $\alpha$  от отношения сигнал-шум.

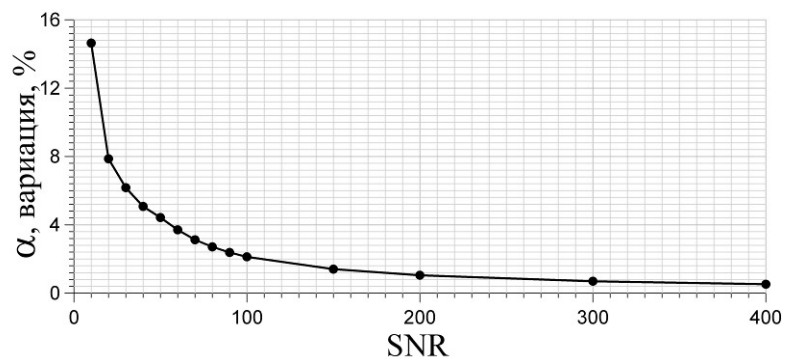


Рис.4.5. Зависимость вариации  $\alpha$  от отношения сигнал-шум.

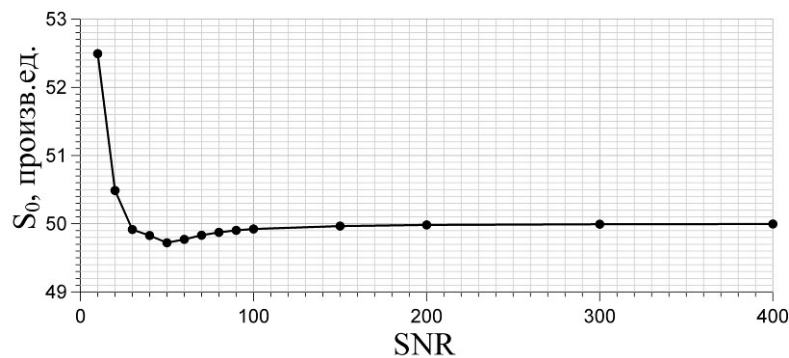


Рис.4.6. Зависимость вычисленного  $S_0$  от отношения сигнал-шум.

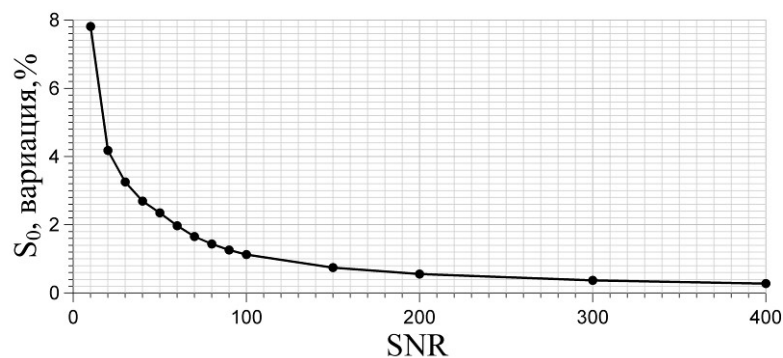


Рис.4.7. Зависимость вариации вычисленного  $S_0$  от отношения сигнал-шум.

При наличии шумов могут получаться и ошибочные оценки. К таковым относятся значения  $T_2 < 0$  и  $c = -\alpha^2 > 0$  в формуле (4.11). Важно не путать второе из этих неравенств, относящееся только к моделированию с заданной функцией (4.11), с реальными измерениями на живых организмах. В упрощенно заданной модельной функции (4.11) коэффициент  $c$  при квадратичном члене в аргументе экспоненты действительно не может быть положительным по условию его задания. Поэтому любое модельное измерение, дающее  $c > 0$ , должно отбрасываться, как ошибочное. В реальной же ситуации, как показано теоретически в Главе 2 и продемонстрировано на добровольцах в Главе 5, положительные значения  $c$  вполне возможны и, как впервые выяснено в настоящей диссертационной работе, соответствуют пространственным градиентам спин-спинового взаимодействия протонов в биологических тканях. Возвращаясь же к результатам моделирования, интересно знать долю ошибочных измерений в общем числе испытаний. Ответ на этот вопрос даёт Рис.4.8.

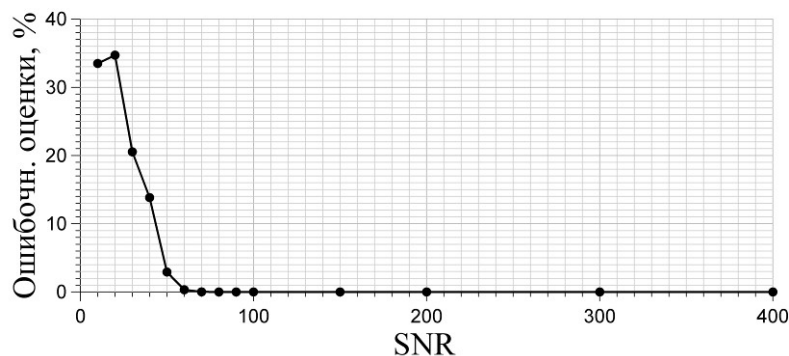


Рис.4.8. Зависимость ошибочных оценок от отношения сигнал-шум.

Общий вывод из приведённых результатов состоит в том, что, для получения надёжных измерений с ошибками не более нескольких процентов, даже такой совершенный метод, как МТР, требует отношения сигнал-шум больше 60. В реальных же клинических условиях, на наиболее распространённых сканерах силой 1.5Т, когда время измерения ограничено требованиями комфортности пациента, отношение сигнал-шум не превышает 20-30. Поэтому необходимо искать дополнительные возможности для борьбы с шумами. В качестве решения этой проблемы, в представленной диссертационной работе впервые предложено перейти из области временного усреднения в область пространственного усреднения с использованием специального ветвящегося алгоритма с неусредняемой начальной точкой. Этот подход, подробно описанный в нижеследующих разделах данной главы, эквивалентен усреднению шумов по нечётному числу точек, начиная с пяти. Последующие рисунки Рис.4.9 – Рис.4.15, показывают, насколько такая модификация улучшает результаты, делая метод МТР полностью пригодным для реальных применений при практически достижимых отношениях сигнал-шум.

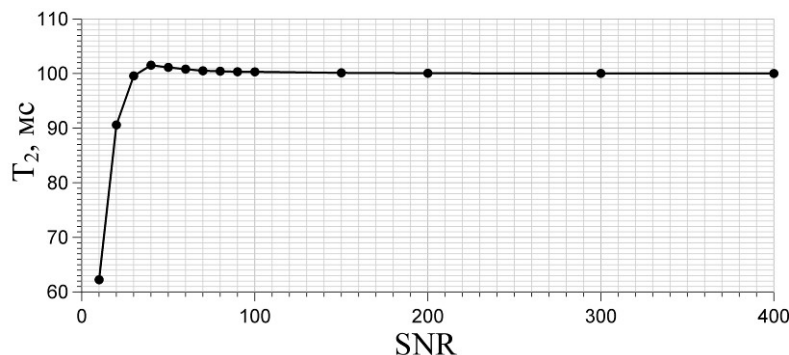


Рис.4.9. Зависимость вычисленного  $T_2$  от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.



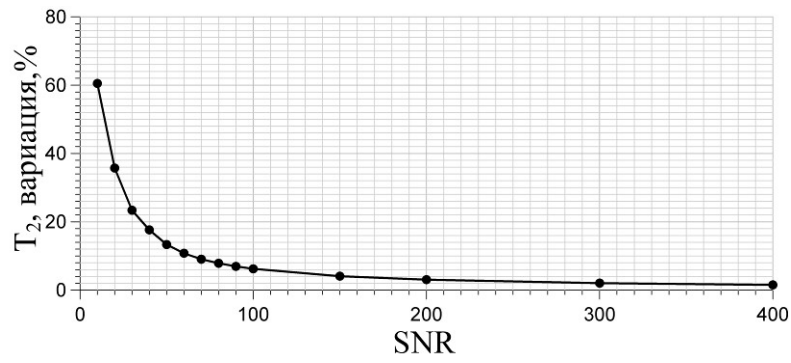


Рис.4.10. Зависимость вариаций  $T_2$  от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

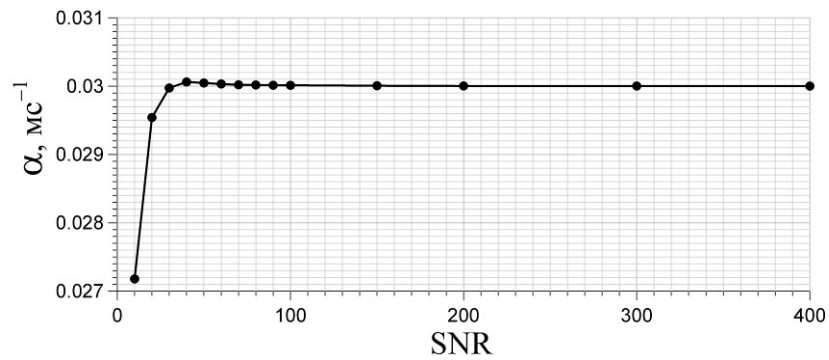


Рис.4.11. Зависимость вычисленного  $\alpha$  от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

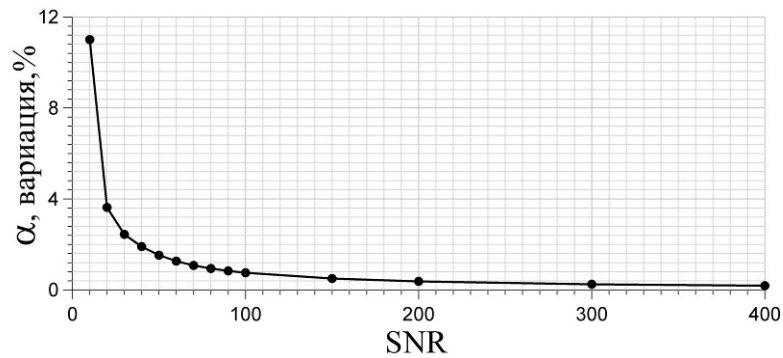


Рис.4.12. Зависимость вариации  $\alpha$  от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

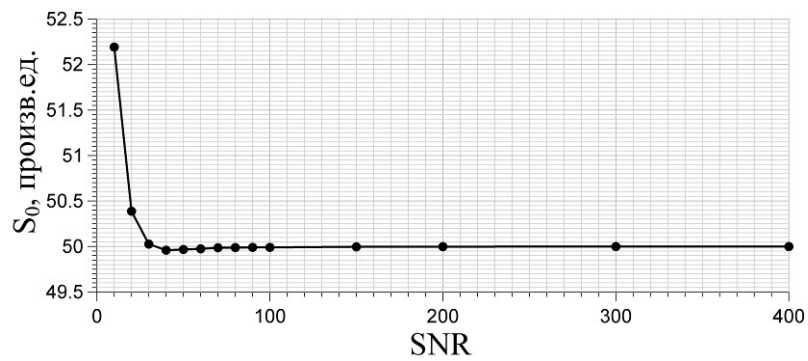


Рис.4.13. Зависимость вычисленного  $S_0$  от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

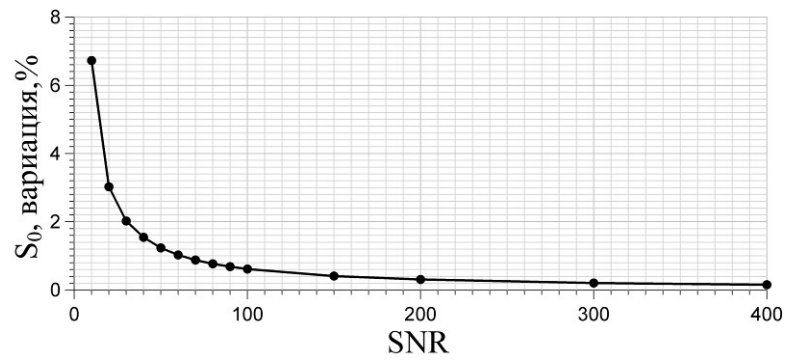


Рис.4.14. Зависимость вариации  $S_0$  от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

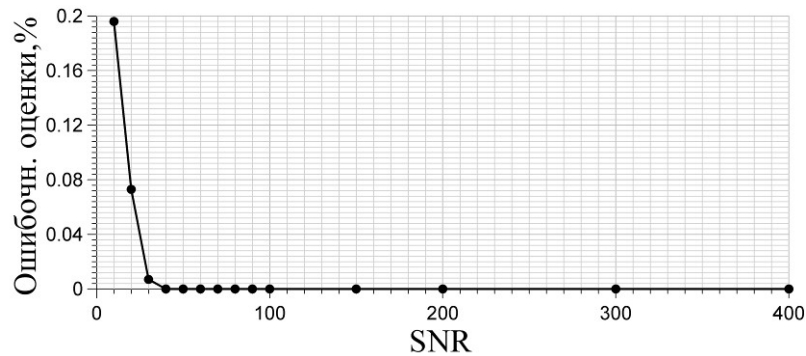


Рис.4.15. Зависимость ошибочных оценок от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

#### 4.2. Интегральный метод.

Хотя МТР работает в десятки раз быстрее итеративных процедур, выполняя вычисления на полном изображении в течение секунды, у него есть своя проблема: восемь сумм высокого порядка по аргументу  $t_i$  должны быть вычислены по всему числу измеренных точек (Приложение 4). Это приводит к настолько большому различию в максимальных и минимальных значениях промежуточных коэффициентов, что даже при вычислениях с двойной точностью вносятся заметные ошибки в искомые коэффициенты  $a$ ,  $b$ , и  $c$ .

Эта проблема побуждает искать ещё более эффективные методы, одним из которых является интегральный метод (ИМ). Идея ИМ была стимулирована работой [62], в которой для определения одного параметра – постоянной времени спада сигнала – вычислялся один полный интеграл по всему времени измерения. Аналогично, если требуется определить три параметра, как в рассматриваемой задаче, или даже большее число параметров, то можно разбить общее время измерения на три (или более) смежных (или перекрывающихся) интервала, вычислять интегралы по этим областям, а

потом составить систему линейных уравнений и решить её аналитически. В качестве примера рассмотрим экспоненту с кубическим аргументом – наиболее общий случай, охватывающий также и диффузионную релаксацию (формула (1.2)). Принцип интегрального метода проиллюстрирован на Рис.4.16.

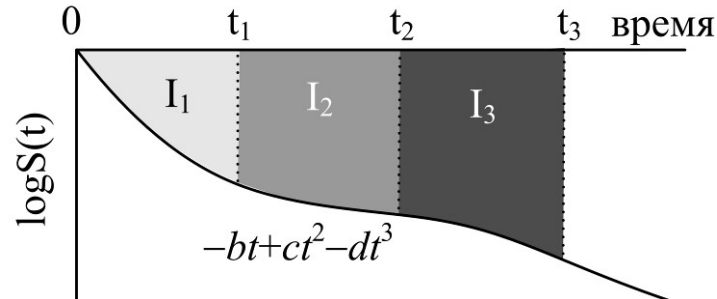


Рис.4.16. Принцип интегрального метода.

В рассматриваемом случае требуется определить три параметра  $b, c, d$ . Поэтому следует вычислять три интеграла  $I_1, I_2, I_3$  и решить систему из трёх уравнений для  $b, c, d$ . Формулы ИМ приведены в Приложении 5.

Интегрирование подразумевает, что шум измерений в каждой точке несколько ослабляется, как и в методе наименьших квадратов, позволяя надеяться на хорошую устойчивость к шумам. Это предположение, как будет видно из дальнейшего, оправдывается. Хотя работа ИМ на зашумлённых данных не может быть оценена простыми соображениями, некоторые очевидные преимущества видны сразу:

- вычисляются только 3 частичных суммы:  $I_1, I_2, I_3$ , которые эквивалентны одной сумме по всему интервалу времени;
- более простые коэффициенты, чем в аналитическом методе наименьших квадратов (Приложения 4 и 5);
- более высокая скорость за счёт меньшего числа сумм.

Сравним три метода – ИМ, аналитический метод наименьших квадратов (МК) и стандартную программу метода наименьших квадратов RCURV из библиотеки IMSL – на моделированных зашумлённых последовательностях. Шум моделировался случайной переменной  $r$ , равномерно распределённой на интервале  $[0,1]$ , добавляемой к регулярному сигналу  $S(t)$  следующим образом:

$$S(t) = \exp(-bt + ct^2 - dt^3) + \frac{2(r-0.5)}{SNR} \quad (4.12)$$

с параметром SNR, описывающим отношение сигнал-шум. Значения параметров  $b, c, d$  были выбраны близкими к реальным условиям на томографах с магнитным полем 1,5Т:  $b=8 \cdot 10^{-2} \text{ мс}^{-1}$ ,  $c=9 \cdot 10^{-4} \text{ мс}^{-2}$ ,  $d=1 \cdot 10^{-6} \text{ мс}^{-3}$ .

В Таблице 4.1 суммированы результаты в отсутствие шума. Процедура RCURV дала результат с нулевым кубическим членом, что не удивительно, потому что эта процедура хотя и реализует метод наименьших квадратов, выполняет вычисления приближённо. Тем не менее, этот дефект, возможно, может быть исправлен, если задать более высокую точность вычислений внутри самой процедуры. Имеющаяся программная реализация, однако, не позволяет это делать, а при наличии такой возможности привела бы к более долгим вычислениям.

Таблица 4.1. Сравнение вычисленных параметров в отсутствие шума.

Метод	$b \times 10^2, \text{ мс}^{-1}$	$c \times 10^4, \text{ мс}^{-2}$	$d \times 10^6, \text{ мс}^{-3}$
ИМ	7.94	8.96	0.90
НК	7.93	8.19	1.00
RCURV	7.95	8.55	0.00

Перейдём теперь к анализу результатов при наличии шума. При отношении сигнал-шум 10 и числе испытаний  $10^5$  результаты суммированы в Таблице 4.2, с добавлением величин относительных стандартных отклонений  $\sigma$ . Для сокращения размеров таблицы размерности коэффициентов опущены.

Таблица 4.2. Сравнение вычисленных параметров при отношении сигнал-шум 10.

Алгоритм	$b \times 10^2$	$\sigma_b$	$c \times 10^4$	$\sigma_c$	$d \times 10^6$	$\sigma_d$
ИМ	8.33	0.28	11.25	2.53	7.14	60.51
НК	7.93	0.30	6.82	2.64	3.94	53.98
RCURV	8.01	0.34	8.60	2.86	1.22	63.28

Результаты показывают, что при отношении сигнал-шум 10 наиболее точным является алгоритм RCURV, за которым следуют алгоритмы ИМ и НК, с почти одинаковой

точностью. Однако Таблица 4.2 не показывает различие в скорости вычислений: интегральный метод в 5 раз быстрее НК и в 20 раз быстрее RCURV. Кроме того, хотя RCURV и точнее в среднем, вариации значений параметров, даваемые этим алгоритмом, оказались хоть и не намного, но всё же больше двух других.

Отношение сигнал-шум 10 представляет собой худший случай в реальных измерениях. Типичным можно считать величину 20, и Таблица 4.3 показывает соответствующие результаты. В этих условиях все три метода работают одинаково хорошо. Для сокращения размеров таблицы размерности коэффициентов опущены.

Таблица 4.3. Сравнение вычисленных параметров при отношении сигнал-шум 20.

Алгоритм	$b \times 10^2$	$\sigma_b$	$c \times 10^4$	$\sigma_c$	$d \times 10^6$	$\sigma_d$
ИА	8.01	0.15	8.99	1.33	1.25	31.25
НК	7.93	0.15	8.02	1.27	1.15	26.34
RCURV	8.01	0.16	8.92	1.38	1.08	30.41

Судя только по числовым данным, можно было бы заключить, что все три метода работают приблизительно одинаково, если не рассматривать существенное преимущество в скорости интегрального метода, о чём было сказано выше. Вместе с тем, существует ещё одно важное обстоятельство, которое надо проверять: насколько хорошо реконструированные релаксационные кривые согласуются с модельной кривой. Для этого надо подставлять вычисленные значения  $b$ ,  $c$ , и  $d$  в модель (4.12) и сравнивать получающиеся кривые не после усреднения по множеству реализаций, а в одной единственной реализации. Эти результаты представлены на Рис.4.17, показывающем реконструированные кривые релаксации в двух независимых случайных реализациях при отношении сигнал-шум 10.

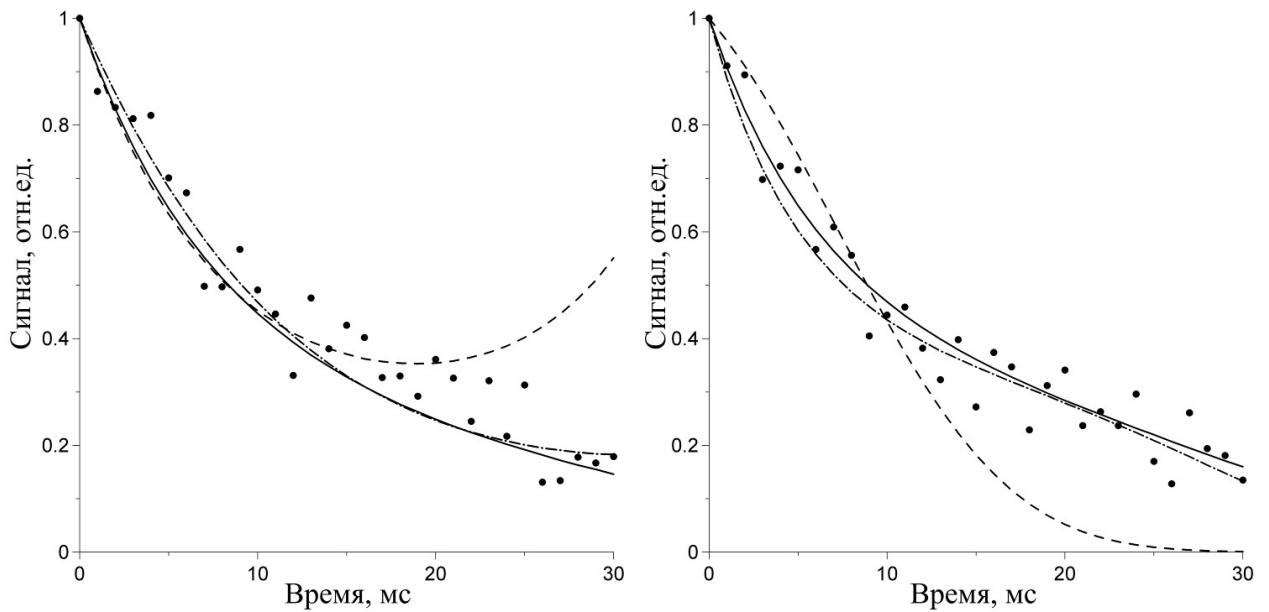


Рис.4.17. Реконструированные кривые релаксации в двух случайных реализациях. Точки – модельные результаты; сплошная линия – ИМ; штриховая линия – НК; пунктирная линия – RCURV.

В то время, как ИМ и RCURV дают почти одинаковые кривые, адекватно описывающие модельные данные, НК алгоритм часто даёт существенные расхождения в области больших времён. Причина этого расхождения пока не известна, но можно предположить что она связана с ошибками округления, как указывалось во введении.

#### 4.3. Трёхточечный метод.

Основными свойствами этого метода являются:

- разработан для быстрых измерений – требуются только три точки;
- очень быстрые вычисления;
- менее точен, чем МТР.

Следуя модели, разработанной в предыдущем разделе, медленно-меняющаяся часть функции релаксации аппроксимируется следующим образом:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp(-t/T_2 - \alpha^2 t^2). \quad (4.13)$$

Эхо-сигналы измеряются в точках  $TE$ ,  $2TE$  и  $3TE$ , причём точка  $2TE$  должна выбираться как можно ближе к максимуму производной (4.13). Логарифмы этих трёх сигналов  $y(t) = \ln S(t)$  дают систему из трёх уравнений:

$$\begin{cases} y(TE) = \ln S_0 - \frac{TE}{T_2} - (\alpha TE)^2 \\ y(2TE) = \ln S_0 - \frac{2TE}{T_2} - 4(\alpha TE)^2 \\ y(3TE) = \ln S_0 - \frac{3TE}{T_2} - 9(\alpha TE)^2 \end{cases} \quad (4.14)$$

Попарное вычитание даёт систему из двух уравнений с выражением (ещё не решением) для  $T_2$ :

$$T_2 = \frac{TE}{y(TE) - y(2TE) - 3(\alpha TE)^2}. \quad (4.15)$$

Отсюда определяется  $\alpha$ :

$$\alpha = \frac{\sqrt{y(2TE) - 0.5[y(3TE) + y(TE)]}}{TE} \quad (4.16)$$

и

$$T_2 = \frac{2TE}{5y(TE) - 8y(2TE) + 3y(3TE)}. \quad (4.17)$$

Трёхточечный метод завершён. Для краткости его можно называть 3ТМ. Необходимо отметить, что выбор трёх временных точек, разнесённых одним промежутком времени  $TE$  нужен лишь для упрощения вычислений, т.е для повышения скорости вычислений. Любая другая комбинация точек  $t_1, t_2, t_3$  также допустима, но конечные формулы для  $\alpha$  и  $T_2$  будут другими.

#### 4.4. Двухточечный метод.

Наихудший сценарий, который может случиться на практике, это измерение сильных градиентов при малом отношении сигнал-шум. Типичные значения величин  $T_2$  лежат в интервале 100-300 мс. Тогда масштаб сильных градиентов магнитного поля даётся неравенством  $\alpha \gg T_2^{-1} \sim 0,01 \text{ мс}^{-1}$ , то есть моноэкспоненциальная компонента функции релаксации (4.13) почти сразу обрезается квадратичным членом в аргументе экспоненты. В этой ситуации, осложнённой ещё и сильным шумом, разумные оценки  $T_2$  становятся бесполезными. Тем не менее, некоторые задачи, например выделение пограничных областей в тканях брюшной полости, требуют измерения (картирования)

только градиентов магнитного поля, т.е. измерения только параметра  $\alpha$ . Тогда линейным по времени членом в (4.13) можно пренебречь и записать:

$$S(t) \approx S_0 \cdot \exp(-\alpha^2 t^2). \quad (4.18)$$

Эта форма даёт простое решение для  $\alpha$ , поэтому снимаются ограничения на выбор  $t_1$  и  $t_2$ , как это было в случае ЗТМ. Уравнения для  $S_0$  и  $\alpha$  записываются следующим образом:

$$\begin{cases} S(t_1) \equiv s_1 = S_0 \cdot \exp(-\alpha^2 t_1^2) \\ S(t_2) \equiv s_2 = S_0 \cdot \exp(-\alpha^2 t_2^2) \end{cases} \quad (4.19)$$

с решением

$$\alpha = \sqrt{\frac{\ln \frac{s_1}{s_2}}{t_2^2 - t_1^2}}. \quad (4.20)$$

Это двухточечный метод (2ТМ). В Главе 5 будет показано, как он работает. Протонной плотностью, пропорциональной  $S_0$ , специально не интересуются, так как эта информация даётся обычными МРТ изображениями при минимальных временах эхо, порядка единиц миллисекунд.

#### 4.5. Полнодиапазонная аппроксимация функции релаксации.

Традиционно, функция релаксации измеряется на конечном, часто очень ограниченном, числе точек. Причина этому – забота о комфортности пациента, который не должен (а иногда не способен) слишком долго находиться в неподвижном состоянии. В этих условиях, даже простая оценка времени спада сигнала по определённому уровню, скажем,  $T_{0.5}$  или  $T_{1/e}$  (правильнее было бы написать «и тем более  $T_{1/e}$ », поскольку для этого требуется на 36% больше времени), оказывается проблемой. Именно по этой причине эти параметры никогда и не измерялись прежде, будучи повсеместно заменёнными параметром  $T_2^*$  [55] – формальным результатом вписывания моноэкспоненты  $\exp(-t/T_2^*)$  в конечное число экспериментальных точек. Но огромный объём экспериментального и теоретического материала, накопленный на сегодняшний день и проанализированный в предыдущих главах, показывает, что функция релаксации МР сигнала спадает по более сложному закону, чем простая моноэкспонента. Поэтому



общепризнанный сегодня параметр  $T_2^*$  есть не более, чем суррогат, не имеющий физического определения, хотя физический смысл можно придумать – характерное время спада МР сигнала. Существует ли способ адекватного измерения традиционных в радиофизике параметров  $T_{0.5}$  или  $T_{1/e}$  в клинической практике МРТ? Да, существует. Этот метод разработан в настоящей диссертационной работе и основан на использовании полнодиапазонной аппроксимации (ПДА) функции релаксации (3.37), изученной в Главе 3. Рассмотрим подробнее обозначенную проблему.

Полиномиальная аппроксимация типа (4.13) предназначена для измерения трёх параметров – градиентов магнитного поля и спин-спинового взаимодействия (квадратичный член в аргументе экспоненты, подробнее см. Главу 2), средней скорости спин-спинового взаимодействия  $\bar{T}_2^{-1}$  и протонной плотности, пропорциональной  $S_0$ . Все эти три параметра определяются по начальному участку функции релаксации – именно там, где и справедлива полиномиальная аппроксимация типа (4.13) (слово «типа» имеет в виду отсутствие в этой формуле параметра  $\beta$ , введённого в Главе 2). Но параметры  $T_{0.5}$  или  $T_{1/e}$  должны определяться на полном диапазоне времён эхо, включая большие времена, где полиномиальная аппроксимация типа (4.12) не работает. Поэтому, чтобы добавить к трём вышеперечисленным параметрам ещё и четвёртый параметр  $T_{0.5}$  (или  $T_{1/e}$ ), необходима полнодиапазонная аппроксимация (ПДА) функции релаксации. К ПДА предъявляются следующие требования:

- должна вычисляться на каждом пикселе МРТ изображения;
- из первого условия следует необходимость высокой скорости вычислений такой функции;
- условие высокой скорости требует её представления в виде простой аналитической формулы;
- физическая обоснованность, исключая противоречия с физической реальностью;
- сохранение вычисленных ранее с помощью метода МТР значений линейных и квадратичных членов в полиномиальной аппроксимации;
- совпадение с измеренными значениями МР сигнала на начальной и конечной точках временного интервала.

Всем этим условиям удовлетворяет комбинация моноэкспоненты с релаксационной функцией  $s(x)$  (3.37), дающая следующую ПДА во всём диапазоне времён эхо:

$$S(t) \approx \exp\left[a - bt - w\left(e^{-\varepsilon t} - 1 + \varepsilon t\right)\right]. \quad (4.21)$$

Входными параметрами этой формы являются  $a$ ,  $b$ , и  $c$ , даваемые методом МТР, а подгоночными –  $w$  и  $\varepsilon$ , которые должны подбираться так, чтобы квадратичный член в (4.21) совпал с  $c$ , а функция  $S(t)$  прошла через начальную и конечную точки.

Рассмотрим асимптотическое поведение  $S(t)$  при  $t \rightarrow 0$ :

$$S(t) \approx \exp\left(a + bt - \frac{w\varepsilon^2}{2}t^2\right). \quad (4.22)$$

В начальной точке  $t = 0$   $S(0) = e^a$  – не зависит от  $w$  и  $\varepsilon$ . Это значит, что совпадение (4.21) с начальной точкой гарантируется методом МТР, измеряющим значение  $a$ . Совпадение линейного члена в аргументе экспоненты (4.21) с измеренной величиной также гарантируется методом МТР, поставляющим значение  $b$ . Что же касается квадратичного члена, то для совпадения квадратичностей ПДА (4.21) и измеренной функции релаксации необходимо потребовать

$$c = -\frac{w\varepsilon^2}{2}. \quad (4.23)$$

В этом одном уравнении два неизвестных параметра  $w$  и  $\varepsilon$ . Система уравнений для определения этих параметров замыкается последним требованием, чтобы функция  $S(t)$  прошла через конечную точку  $t = t_m$ :

$$a + bt_m - w\left(e^{-\varepsilon t_m} - 1 + \varepsilon t_m\right) = \ln S(t_m) \equiv \ln s_m \equiv y_m. \quad (4.24)$$

Обозначая  $z_m \equiv y_m - bt_m - a$ , приводим это уравнение к более компактной форме, дающей в итоге следующую нелинейную систему уравнений для  $w$  и  $\varepsilon$ :

$$\begin{cases} c = -\frac{w\varepsilon^2}{2} \\ -w\left(e^{-\varepsilon t_m} - 1 + \varepsilon t_m\right) = z_m \end{cases}. \quad (4.25)$$

Она решается итеративно. На начальной итерации предполагаем  $\varepsilon t_m \gg 1$  и  $e^{-\varepsilon t_m} \approx 0$ , и комбинируя (4.25), получаем:

$$\varepsilon^{(0)} = \frac{2ct_m}{z_m}. \quad (4.26)$$

Подставляя (4.26) во второе уравнение (4.25), находим первые приближения для  $w$  и  $\varepsilon$ :

$$\begin{cases} w^{(1)} = \frac{-z_m}{e^{-\varepsilon^{(0)}t_m} - 1 + \varepsilon^{(0)}t_m}; \\ \varepsilon^{(1)} = \sqrt{\frac{-2c}{w^{(1)}}}. \end{cases} \quad (4.27)$$

Продолжая, получаем итерационную процедуру:

$$\begin{cases} w^{(n+1)} = \frac{-z_m}{e^{-\varepsilon^{(n)}t_m} - 1 + \varepsilon^{(n)}t_m}; \\ \varepsilon^{(n+1)} = \sqrt{\frac{-2c}{w^{(n+1)}}}. \end{cases} \quad (4.28)$$

Необходимо учитывать, что  $z_m$  может быть как отрицательным для функций релаксации типа Гауссовских, так и положительным для так называемых «многоэкспоненциальных» функций релаксации (Глава 2). Формулы (4.28) справедливы для обоих этих случаев, не вызывая комплексных значений, в чём легко убедиться, принимая во внимание тот факт, что метод МТР даёт отрицательные  $c$  для функций релаксации Гауссовского типа и положительные для функций релаксации многоэкспоненциального типа. В особых случаях, при большом уровне шумов или наличии артефактов, возможно случайное появление комплексных значений первой итерации  $\varepsilon^{(1)}$  в формуле (4.27). Тем не менее, в силу сходимости процесса, достаточно брать вещественную часть получающегося комплексного решения, потому что правая часть уравнения (4.24) всегда вещественна, давая, тем самым, вещественное решение на бесконечной итерации.

Рис.4.18 показывает, как ПДА (4.22) аппроксимирует реальную последовательность точек функции релаксации.

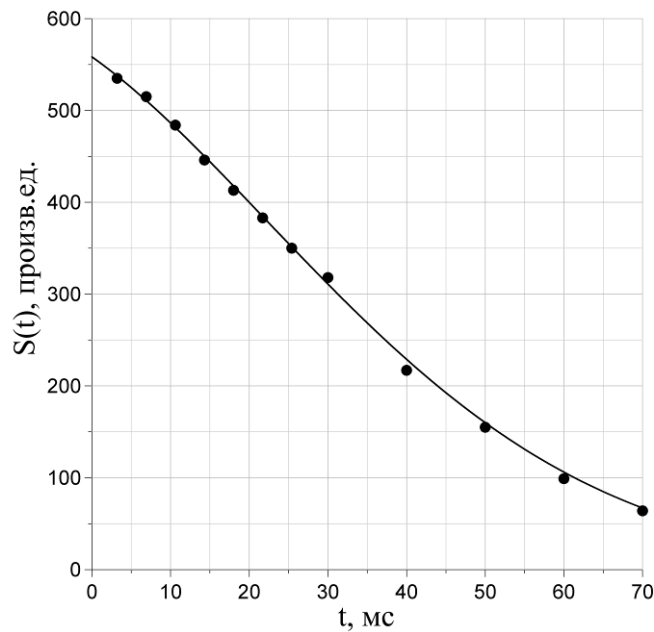


Рис.4.18. Точки – измеренные данные, полученные на GRE последовательности, в одном из пикселей в области почек добровольца (пространственное усреднение по 9 точкам – см. раздел 4.6); сплошная линия – ПДА.

В начале этого раздела необходимость ПДА обосновывалась необходимостью точного измерения времени спада когерентности спинов  $T_{0,5}$  (или  $T_{1/e}$ ). Именно в такой хронологической последовательности и происходило осознание важности ПДА автором настоящей диссертационной работы. Однако вслед за этим пришло понимание того, что ПДА может быть полезна и для измерения других физически значимых параметров, вычислить которые иными способами невозможно. Например, энергетические характеристики процесса релаксации:  $E_{0,5}$  – интеграл сигнала до момента  $T_{0,5}$ ;  $E_{\infty}$  – полный интеграл сигнала до бесконечности; отношение этих параметров  $E_{0,5}/E_{\infty}$ ; и другие, о которых будет сказано ниже. Ясно, что для измерения, например,  $E_{\infty}$  пациент не может бесконечно долго лежать в томографе. В то же время, математически выполнить интегрирование на бесконечном интервале не представляет труда, учитывая, что ПДА в форме (4.21) спадает на бесконечности экспоненциально и, следовательно, интеграл сходится. Да и общепризнанный параметр  $T_{0,5}$  может быть измерен, не дожидаясь, пока МР сигнал упадет ниже уровня 0,5 – очевидный выигрыш во времени. Может, однако, возникнуть сомнение в необходимости этих дополнительных параметров в клинической практике. Что они могут дать врачу? Ответа на данный момент нет, потому что никто и никогда их не измерял раньше. Однако интуитивно ясно, что значение интегральных характеристик может быть даже больше,

чем значение традиционных локальных (по времени) характеристик, представляющих на сегодняшний день основу МРТ.

Выпишем, для сведения, некоторые физически значимые параметры, которые могут быть определены из ПДА.

(А) Амплитудно-независимые параметры

- время релаксации  $T_{0.5}$ ;
- отношение энергий  $E_{0.5}/E_{\infty}$ ;

(Б) Амплитудно-зависимые параметры

- скорость релаксации  $S_0/T_{0.5}$ ;
- различные энергетические параметры:  $E_{0.5}$ ,  $E_{\infty}$ ,  $E_{\infty} - E_{0.5}$ , и другие.

Изучение взаимосвязи этих параметров с функциональными особенностями органов пациента может стать предметом будущих исследований.

#### 4.6. Пространственное усреднение.

Вся техника МРТ направлена на получение максимально чётких изображений. Поэтому вопрос пространственной разрешающей способности в изображениях является приоритетным при разработке методов физической параметризации, которым посвящена настоящая глава. В разделе 4.1 указывалось, что реально достижимое в условиях клинической практики отношение сигнал-шум в изображении недостаточно для надёжной работы даже самых совершенных алгоритмов, таких, как многоточечный метод с регулировкой (МТР). Выход заключается в использовании дополнительного пространственного усреднения. Если в каждом МРТ изображении, полученном при определённом времени эхо  $TE$ , усреднить  $n$  соседних пикселей, то шум уменьшится в  $\sqrt{n}$  раз. К сожалению, такое примитивное усреднение приводит к заметной размытости получаемых карт физических параметров. Как избежать размытости и, вместе с тем, повысить отношение сигнал-шум? В настоящей диссертационной работе предложены и реализованы два взаимно дополняющих друг-друга решения этой задачи: особый тип пространственного усреднения, названный «ветвящимся», и метод цветовых композитов высокого пространственного разрешения (RPCS в латинской транскрипции – «Resolution-Preserving Colour Composites»). Первый метод изложен в данном разделе, второй – в разделе 4.7.

Идея ветвящегося алгоритма пространственного усреднения заключается в том, чтобы подвергать усреднению только те пиксели, сигнал в которых слаб. Если сигнал сильный, то его и усреднять не нужно – он и без усреднения будет доминировать над шумом. А если соседние пиксели не затрагиваются усреднением, то и пространственная разрешающая способность не ухудшается. Какие же пиксели усреднять, а какие нет? Понятно, что сильнейший сигнал регистрируется в самом первом эхо – при минимальном  $TE$ . Следовательно, все пиксели в изображении, полученном при минимальном  $TE$ , не подлежат усреднению. Эти пиксели сохраняют исходную чёткость картины. С увеличением  $TE$  сигнал падает по закону, задаваемому функцией релаксации, но не сразу. Следовательно, картину, полученную при втором эхо –  $2TE$  – можно усреднять по небольшому числу пикселей, не сильно размывая изображение. На последующих эхо число усреднения должно прогрессивно возрастать. Эта схема показана на Рис.4.19 и напоминает ветвящееся дерево, что и послужило основанием для названия «ветвящийся» алгоритм.

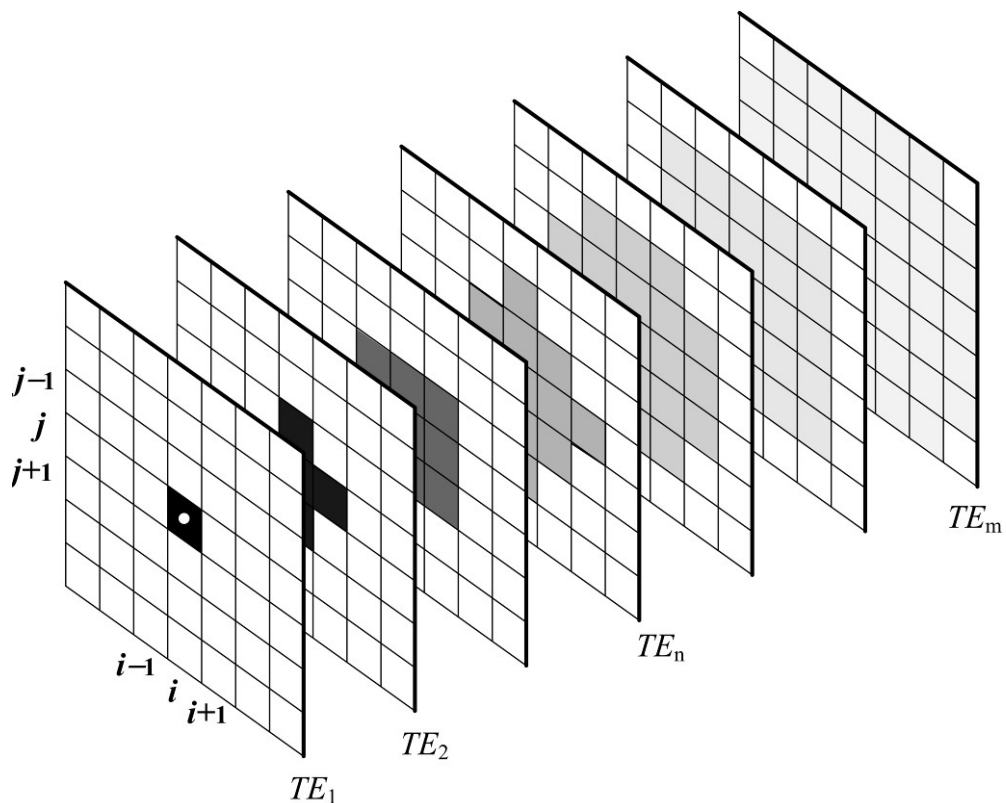


Рис.4.19. Схема ветвящегося усреднения. Пиксели, участвующие в усреднении показаны тёмным цветом. Для лучшего визуального восприятия, степень почернения пикселей, участвующих в усреднении, характеризует силу сигнала.

Усреднять сигналы от соседних пикселей можно по-разному: либо все с одним коэффициентом, либо выбирать коэффициенты в зависимости от удаления пикселя от

среднего. В последнем случае размывание изображения будет ещё меньше. Покажем, как это делается на примере пяти пикселей (Рис.4.20).

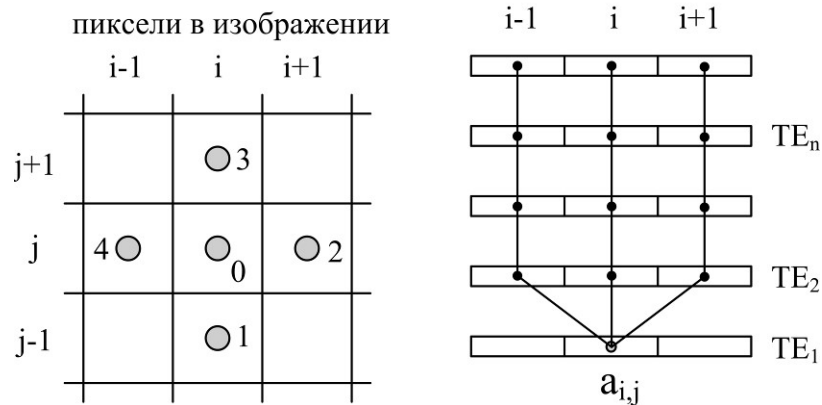


Рис.4.20. Схема примера, в котором усреднение сигналов  $a_{i,j}$  происходит по пяти пикселям.

Пусть ведущий пиксель имеет амплитуду  $a_0$ , а окружающие пиксели –  $a_1, a_2, a_3, a_4$ . Все вместе эти пять пикселей должны породить средний сигнал равный  $x$ , если все пять сигналов одинаковы и равны  $x$  – в этом суть среднего значения. В силу симметрии ясно, что весовые коэффициенты всех окружающих пикселей должны быть одинаковыми. Обозначим весовой коэффициент для ведущего пикселя через  $\alpha$  а для окружающих пикселей через  $\beta$ . Тогда

$$4\beta x + \alpha x = x. \quad (4.29)$$

Теперь надо решить, как разделить влияние пикселей на конечный результат. Этот выбор произволен, и можно принять для примера, что окружающие пиксели дают все вместе такой же суммарный вклад, как и ведущий пиксель:

$$4\beta = \alpha. \quad (4.30)$$

Тогда получается система уравнений:

$$\begin{cases} 4\beta + \alpha = 1 \\ 4\beta = \alpha \end{cases}, \quad (4.31)$$

дающая

$$\begin{cases} \alpha = 1/2 \\ \beta = 1/8 \end{cases}. \quad (4.32)$$

При практической реализации ветвящегося усреднения оказалось, что эффективность основного метода МТР (раздел 4.1) столь высока, что степень ветвления

можно сильно ограничить, используя только 9 соседних пикселей с одинаковыми весовыми коэффициентами.

#### 4.7. Цветовые композиты высокого пространственного разрешения.

Одним из изобретений настоящей диссертационной работы является использование цветных композитов для сохранения пространственной разрешающей способности параметрических карт при использовании пространственного усреднения, описанного в предыдущем разделе. Для этого будем использовать цветное представление в системе RGB: трёхмерный вектор  $\vec{P}_{i,j}$ , каждый элемент которого задаёт амплитуду красной (R), зелёной (G) и синей (B) компоненты в каждом пикселе  $(i, j)$ :

$$\vec{P}_{i,j} = 256 \begin{pmatrix} r_{i,j} \\ g_{i,j} \\ b_{i,j} \end{pmatrix}, \quad (4.33)$$

где переменные  $r, g, b$  изменяются независимо в интервале  $[0;1]$ . Формула (4.33) описывает самое общее представление системы RGB с 256 градациями яркости (стандарт –  $2^8$ ). В МРТ сканерах извлекаемый сигнал представляет собой скаляр  $a_{i,j}$  в каждом пикселе  $(i, j)$ . Такая картина в градациях серого (в обиходе неадекватно называемая чёрно-белым изображением) записывается вектором

$$\vec{P}_{i,j} = a_{i,j} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (4.34)$$

Предположим, что метод МТР извлёк какую-то параметрическую карту  $u_{i,j}$  – будь то карта протонной плотности, градиентов магнитного поля, времени  $T_{0.5}$  или любую другую. Метод МТР использует пространственное усреднение, и потому изображение  $u_{i,j}$  размыто относительно чёткого первоначального МРТ изображения  $a_{i,j}$ . Чтобы представить потребителю такое же чёткое изображение параметрической карты  $u_{i,j}$ , метод цветных композитов высокого пространственного разрешения формирует вместо (4.34) комбинированный вектор (композит):



$$\bar{P}_{i,j} = a_{i,j} \begin{pmatrix} 1 \\ u_{i,j}/u_{\max} \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (4.35)$$

где  $u_{\max}$  – максимальное значение  $u_{i,j}$  по всему изображению. В этой формуле использован зелёный компонент RGB системы, но с равным успехом могут использоваться красный или голубой компоненты:

$$\bar{P}_{i,j} = a_{i,j} \begin{pmatrix} u_{i,j}/u_{\max} \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}, \quad \bar{P}_{i,j} = a_{i,j} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ u_{i,j}/u_{\max} \end{pmatrix}. \quad (4.36)$$

В итоге, формируется нечто вроде произведения резких границ исходного МРТ изображения и амплитудной градации, пропорциональной вычисленной параметрической карте. Этим компенсируется размытие параметрической карты, вызванное усреднением в методе МТР. Наглядность сказанному добавляет почти не требующий объяснений Рис.4.21.

Можно использовать и более простые цветовые композиты, запатентованные Брауном в [46,47]. Композиты Брауна проще: градация серого не используется, а один из цветовых каналов целиком передаётся для визуализации исходной МРТ картины, в то время, как любой из двух оставшихся целиком передаётся для визуализации параметрической карты. Например:

$$\bar{P}_{i,j} = 256 \begin{pmatrix} a_{i,j}/a_{\max} \\ u_{i,j}/u_{\max} \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (4.37)$$

Результаты практического применения разработанного метода представлены в Главе 5.

#### 4.8. Заключительные замечания.

Суммируя результаты данной главы, сформулируем ещё раз основные изобретения, позволившие создать эффективный, надёжный и быстрый метод МТР физической параметризации GRE изображений.

1. Понятие регулирующей функции  $f(i)$  (4.7).
2. Адаптивный выбор параметра регулирующей функции.

3. Полнодиапазонная аппроксимирующая функция  $s(x)$  (3.37) и способ её вычисления.
4. Пространственное усреднение с неусредняемым центральным пикселем (ветвящееся усреднение).
5. Цветовые композиты, сохраняющие пространственную разрешающую способность изображения.

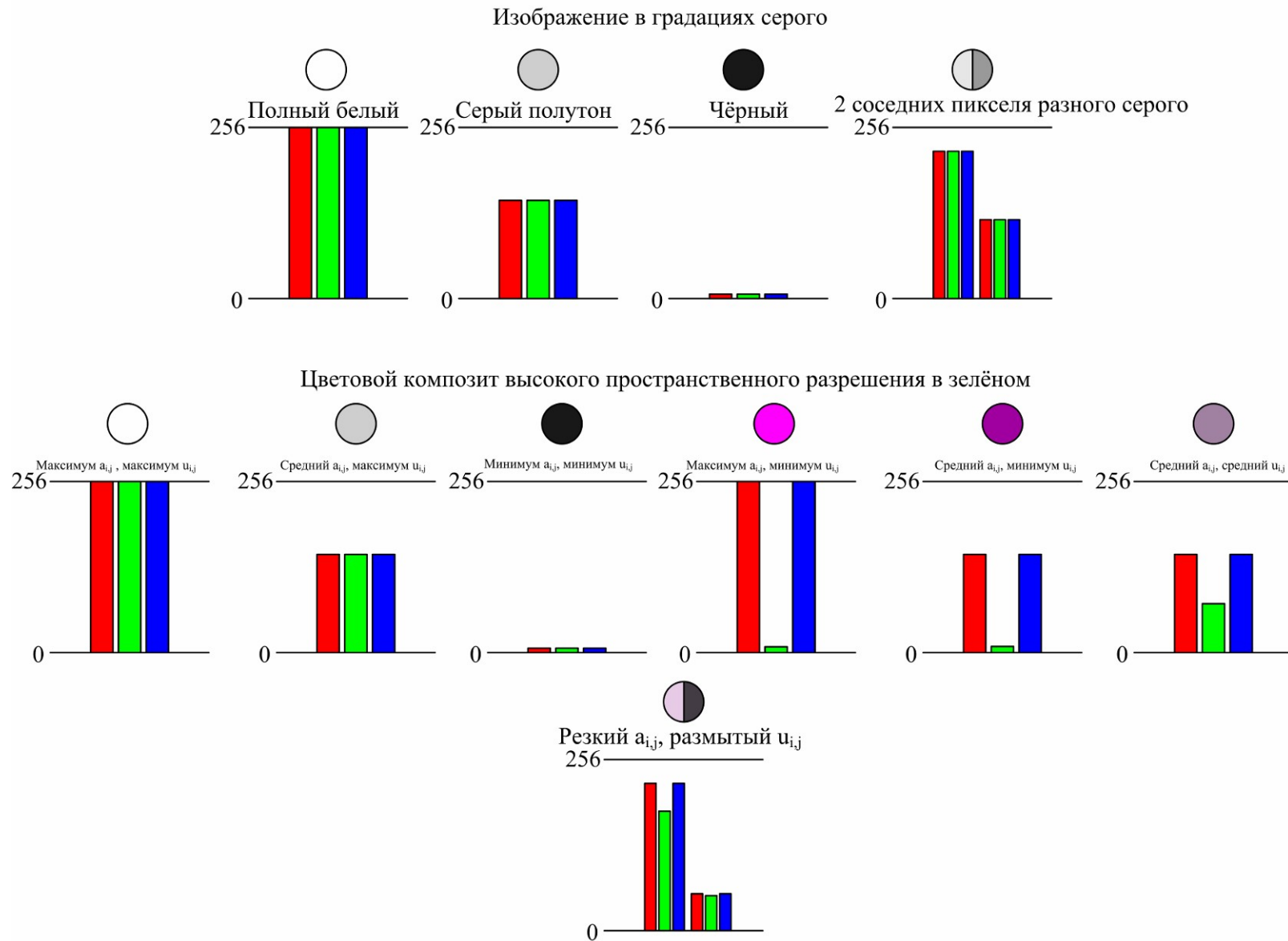


Рис.4.21. Пояснение к концепции цветowych композитов высокого пространственного разрешения.

## Глава 5. Экспериментальные результаты

Полученные в предыдущих главах теоретические и алгоритмические результаты были воплощены в программный продукт на языке MatLab, протестированный на томографах фирмы Сименс. Эффективность разработанных решений и правильность теоретических выводов проверялась в несколько этапов по принципу «от простого к сложному»: от простейших экспериментов на контрастных порошках – к специальным фантомам, и от них – к экспериментам на добровольцах. Представленные результаты должны свидетельствовать о трёх вещах:

- актуальности выбранного направления исследования, демонстрируя ряд ранее неизвестных и даже неожиданных результатов, имеющих потенциал для клинических приложений;
- эффективности предложенных моделей и решений, говорящей о способности автора настоящей диссертационной работы решать сложные физико-математические задачи в области медицины и биологии;
- высокой квалификации автора представленной диссертационной работы как в области физико-математической теории, так и в области экспериментальных навыков.

Все результаты данной главы экспериментально подтверждают математическую модель, развитую в Главах 2-3, и способность методов, разработанных в Главе 4, правильно измерять физически значимые параметры, заключённые в этой модели. Главными результатами являются представленные в последнем разделе эксперименты на добровольцах, показывающие, во-первых, эффективность разработанных в Главе 4 методов визуализации параметрических карт, и во-вторых, возможность обнаруживать на основе всего вышеизложенного ранее не известные функциональные особенности различных органов человека.

### 5.1. Эксперименты на парамагнитных порошках.

Эксперименты на парамагнитных порошках важны потому, что между скоростью поперечной релаксации  $R_2$  и концентрацией порошка  $C$  существует, согласно общепризнанным представлениям [7,63], прямо пропорциональная зависимость. Вместе с тем, согласно развитой в предыдущих главах модели, один из определяемых физических параметров –  $b$  – связан со средней скоростью поперечной релаксации простым соотношением:  $b = -\overline{R_2}$  (см. Глава 2 формула (2.49) и Глава 4 формула (4.2)). Следовательно, возможна простая проверка: если при изменении концентрации порошка  $C$  измеряемые значения  $b$  ложатся на прямую, то модель и метод работают правильно. Эксперименты, описанные в данном разделе, выполнялись на томографе 1.5 T Siemens TIM Symphony.

В первых экспериментах применялся порошок оксида железа Nanomag-D с размером частиц 1,2μ, поставляемый фирмой Micromod. Этот порошок добавлялся в агаровый гель, электромагнитные характеристики которого, как известно, очень близки к характеристикам человеческого тела [64]. Порошок поддерживался в горячем агаре в виде взвеси в концентрациях от 0 до 8 мг/л, и в таком состоянии заливался в пластиковые пробирки. В результате, частицы порошка фиксировались в своём положении после застывания агара, предотвращая возможную крупно-масштабную диффузию и осаждение. После застывания агара, пробирки вкладывались по оси в заранее приготовленный цилиндрический агаровый фантом бóльшего размера, чтобы обеспечить надлежащую электромагнитную нагрузку для возбуждающей высокочастотной катушки. С одной стороны, частицы порошка размером в несколько микрон создавали вокруг себя микроскопическую неоднородность магнитного поля, внося, тем самым, существенную дефазировку, описываемую параметром  $c$  (Глава 4, формула (4.3)). С другой стороны, благодаря хорошо известным электромагнитным свойствам парамагнитного цилиндра, помещённого в магнитное поле (Приложение 2), макроскопические магнитные градиенты, пространственно разрешаемые томографом, равнялись нулю внутри пробирки и были не равны нулю вне пробирки в окружавшем её веществе цилиндрического фантома. Такой составной фантом сканировался с использованием GRE последовательности на 12 временах эхо в диапазоне от 2,6 мс до 70 мс (Рис.5.1)

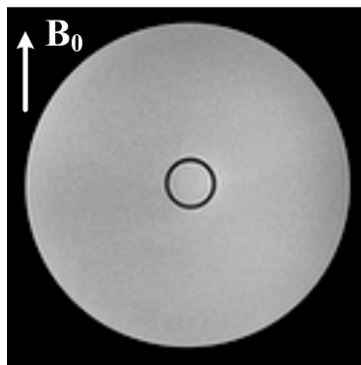


Рис.5.1 Типичное GRE изображение горизонтального среза составного фантома.

Концентрация парамагнитных частиц в пробирке 2 мг/л. Время эхо 2,6 мс.

На Рис.5.2 показаны три типичных кривых релаксации, зарегистрированные в центральной области пробирок с различными концентрациями частиц.

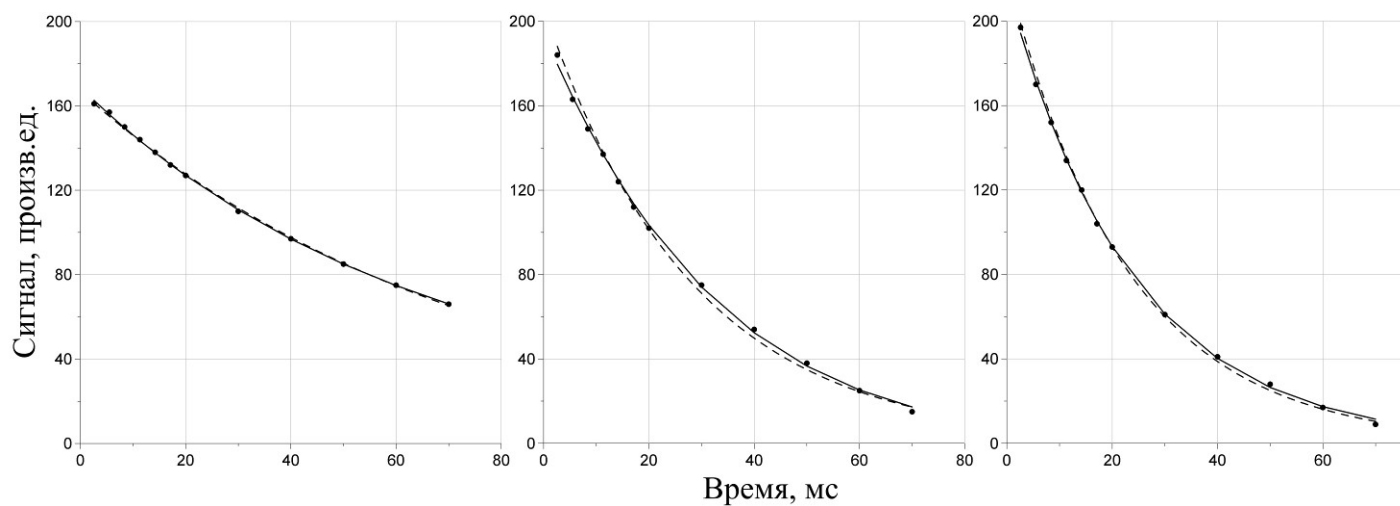


Рис.5.2. Типичные кривые релаксации, соответствующие концентрациям 2, 4, и 6 мг/л слева направо. Точки представляют экспериментальные данные, сплошные линии – модель (4.1), пунктирные линии – традиционную моноэкспоненциальную подгонку.

На первый взгляд, все три кривые мало отличаются от обычной экспоненты. В действительности же, экспериментальные точки более точно описываются моделью (4.1)-(4.2) с квадратичными членами, описывающими градиенты магнитного поля и спин-спинового взаимодействия. Применение метода МТР (Глава 4) к экспериментальным данным позволяет разделить среднюю скорость поперечной релаксации  $\overline{R}_2$  и градиентный параметр  $c$ , и таким образом, более точно определить  $\overline{R}_2$ . В результате была получена зависимость  $\overline{R}_2$  от концентрации частиц, показанная на Рис.5.3. Как видно, вычисленные значения  $\overline{R}_2$  действительно прямо пропорционально

концентрации, и аппроксимирующая прямая проходит близко к началу координат в пределах возможных ошибок приготовления образцов. То, что коэффициент прямой пропорциональности оказался одинаков как для малых, так и для больших  $\overline{R_2}$ , доказывает правильность работы метода МТР. В любом неправильно работающем измерительном приборе прямая пропорциональность всегда нарушена.

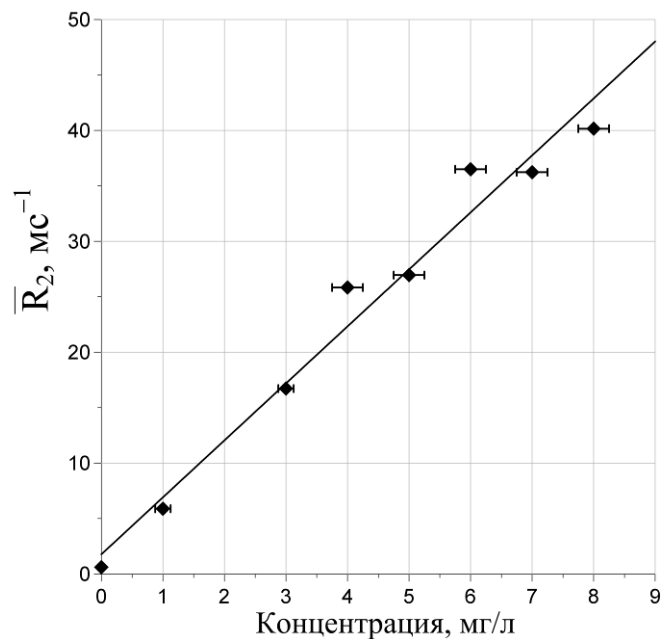


Рис.5.3. Соотношение между  $\overline{R_2}$  и концентрацией. Точки представляют измеренные значения, даваемые методом МТР, а сплошная прямая – линейная аппроксимация по методу наименьших квадратов. Горизонтальные отрезки вокруг экспериментальных точек показывают только возможные ошибки приготовления концентрации микрочастиц, но не их пространственной однородности в агаре.

Вместе с  $\overline{R_2}$ , метод МТР также даёт значения параметра  $c = \beta^2 - \alpha^2$ , ответственного за градиенты магнитного поля  $\alpha$  и спин-спинового взаимодействия  $\beta$ . Поэтому представляет также интерес зависимость этого параметра от концентрации, показанная на Рис.5.4. Хотя сравнить эти результаты не с чем, ибо ни теоретических, ни экспериментальных измерений такого рода раньше не делалось по причине отсутствия инструментов для этого, всё-же можно сделать разумные предположения о физических механизмах, ответственных за обнаруженную зависимость.

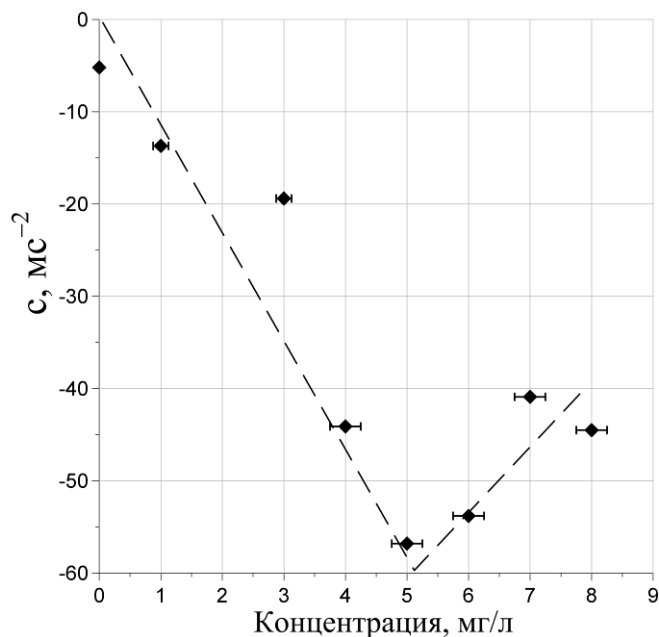


Рис.5.4. Соотношение между  $c = \beta^2 - \alpha^2$  и концентрацией. Точки – значения  $c$ , вычисленные методом МТР. Пунктирная линия – характер зависимости. Горизонтальные отрезки вокруг экспериментальных точек показывают только возможные ошибки приготовления концентрации микрочастиц, но не их пространственной однородности в агаре.

Видны два разных характера этой зависимости. С одной стороны, уменьшение параметра  $c$  в область отрицательных значений говорит о доминировании градиентов магнитного поля  $\alpha$  в области концентраций от 0 до 5 мг/л. Согласно теоретическим результатам Главы 3 (формула (3.22)), именно микроскопические неоднородности магнитного поля дают отрицательные квадратичные члены в показателе экспоненты. Более того, по формуле (3.23) параметр  $c$  пропорционален концентрации капилляров  $q$ . Несмотря на то, что эта формула получена для капиллярной модели биологической ткани, естественно ожидать аналогичную зависимость и для модели взвешенных частиц, а следовательно, и пропорциональность  $c$  концентрации частиц. Физически очевидно, что в отсутствие микрочастиц микроскопические неоднородности магнитного поля должны отсутствовать, делая параметр  $\alpha$  близким к нулю, что и наблюдается на Рис.5.4.

Другой, прямо противоположный характер поведения параметра  $c$  начинает проявляться при концентрациях частиц более 5 мг/л. Увеличение параметра  $c$  может быть связано с агломерацией микрочастиц в макроскопические кластеры, приводя к макроскопическим градиентам спин-спинового взаимодействия протонов, т.е. к



возрастанию параметра  $\beta$ . Согласно теории, развитой в Главе 2 (формула (2.45)), этот параметр всегда появляется с положительным знаком в аргументе экспоненты, поэтому можно предположить, что начиная с концентрации 5 мг/л градиенты спин-спинового взаимодействия протонов начинают превалировать над градиентами магнитного поля. Само предположение об агломерации частиц является также вполне естественным, учитывая их начальную спонтанную намагниченность.

В другом эксперименте использовался контрастный состав Multihance и более совершенный фантом, состоящий из 12 посадочных мест для пробирок. Благодаря возможности одновременного измерения на многих пробирках сокращалось общее время измерения и устранялись возможные ошибки, связанные с неповторяемостью условий эксперимента. Однако при этом возрастала роль макроскопических градиентов магнитного поля внутри фантома, так как осевой симметрии уже не было. В описываемом ниже эксперименте использовалось только 9 из 12 посадочных мест. При этом применялись последовательности TurboFLASH и CPMG, позволявшие измерять кроме  $\bar{R}_2$  ещё и  $R_1$  – скорость продольной релаксации. Концентрации выбирались таким образом, чтобы времена продольной релаксации находились в пределах 0,3-1 с. Кроме контрастных растворов, одна пробирка содержала чистую воду для того, чтобы можно было сравнить результаты с известными из литературы [65]. Традиционное МР изображение этого фантома с загруженными пробирками показано на Рис.5.5.



Рис.5.5. Многопробирочный фантом с 9 загруженными пробирками.

Известно, что, в зависимости от времени инверсии  $TI$ , сигнал изменяется по закону

$$S(TI) = S_0 \cdot \left( 1 - e^{-\frac{TI}{T_1}} \right). \quad (5.1)$$

Концентрации контраста выбирались так, чтобы времена продольной релаксации в восьми пробирках с порошком удовлетворяли Таблице 5.1.

Таблица 5.1. Расчётные значения  $T_1$  и концентрации.

$T_1, \text{с}$	1,0	0,9	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
$C, \text{ммоль/л}$	0,19	0,22	0,25	0,3	0,36	0,44	0,56	0,77

Для этого использовалась формула [65]

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1,\text{water}}} + r_1 \cdot C \quad (5.2)$$

с предполагаемыми значениями параметров  $T_{1,\text{water}} \approx 4160 \text{ мс}$  и  $r_1 = 4,0 \pm 0,51 \text{ л} \cdot \text{ммоль}^{-1} \text{с}^{-1}$ .

Однако измеренная величина времени продольной релаксации воды оказалась значительно меньше данной в [65]:  $T_{1,\text{water}} = 2372 \text{ мс}$ . Одновременно, метод МТР дал

следующее значение для времени поперечной релаксации воды:  $T_{2,\text{water}} \approx 2266 \text{ мс}$ . С

учётом этих поправок, ожидаемые значения  $T_1$  и  $T_2$  были пересчитаны, причём для времени поперечной релаксации использовалась формула [65]

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_{2,\text{water}}} + r_2 \cdot C \quad (5.3)$$

с  $r_2 = 4,3 \pm 0,51 \text{ л} \cdot \text{ммоль}^{-1} \text{с}^{-1}$ . В итоге, ожидаемые величины были сведены в Таблицу 5.2.

Таблица 5.2. Ожидаемые значения  $T_1$  и  $T_2$  в зависимости от концентрации.

$C, \text{ммоль/л}$	0,19	0,22	0,25	0,3	0,36	0,44	0,56	0,77
$T_1, \text{с}$	0,846	0,768	0,703	0,616	0,537	0,458	0,375	0,286
$T_2, \text{с}$	0,794	0,720	0,659	0,577	0,502	0,428	0,351	0,266

Сравнение ожидаемых значений с измеренными показано на Рис.5.6 и Рис.5.7 .

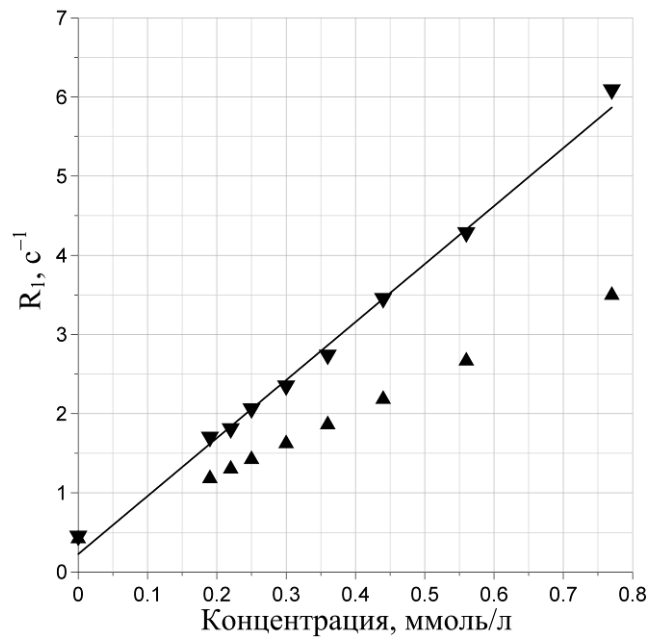


Рис.5.6. Сравнение ожидавшихся (▲) и измеренных (▼) значений продольной скорости релаксации. Сплошная прямая – линейная подгонка по методу наименьших квадратов.

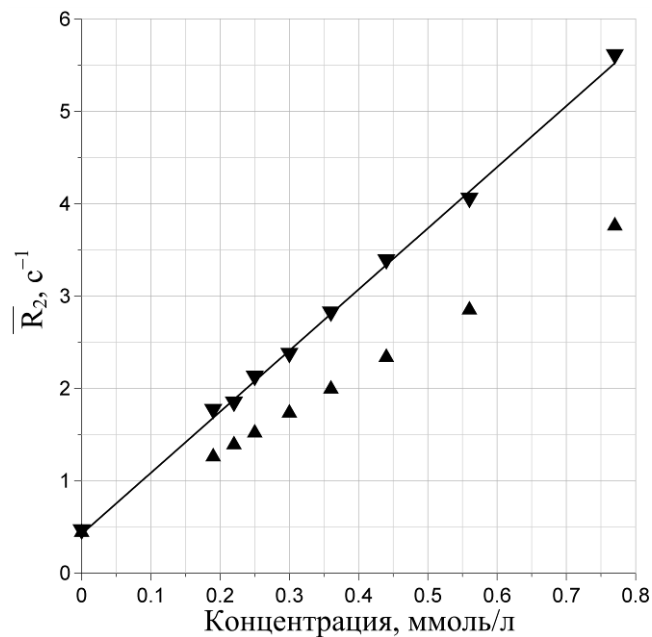


Рис.5.7. Сравнение ожидавшихся (▲) и измеренных (▼) значений поперечной скорости релаксации. Сплошная прямая – линейная подгонка по методу наименьших квадратов.

Как видно из графиков, несмотря на отличие от ожидавшихся значений, измеренные скорости релаксации следуют тем же формулам, но с другими величинами коэффициентов  $r_1$  и  $r_2$ . Линейная подгонка экспериментальных данных по методу наименьших квадратов даёт следующие скорректированные значения:

$\tilde{r}_1 = 7,33 \text{ л}\cdot\text{ммоль}^{-1}\text{с}^{-1}$  и  $\tilde{r}_2 = 6,62 \text{ л}\cdot\text{ммоль}^{-1}\text{с}^{-1}$ . Эти отличия могут объясняться разницей температур: в [65] значения коэффициентов даны для  $37^\circ\text{C}$  (температуры человеческого тела), в то время, как эксперименты проводились при комнатной температуре.

## 5.2. Эксперименты на фантомах.

### 5.2.1 Параметризация градиентов магнитного поля.

При наличии градиентов только магнитного поля Стандартные калибровочные фантомы, поставляемые вместе с томографами, представляют собой большие пластиковые мешки, заполненные материалом, близким по электродинамическим характеристикам к человеческому телу. В таких фантомах не предполагается наличие заметных микро- или макроскопических неоднородностей, поскольку их назначение как раз обратное – продемонстрировать однородность картины, даваемой томографом. Тем не менее, чувствительность методов, разработанных в настоящей диссертационной работе, оказалась столь высока, что даже на калибровочных фантомах, дающих визуально однородные МР изображения, обнаруживались вполне определённые неоднородности магнитного поля.

Таблица 5.3. Величина сигнала в двенадцати эхо GRE последовательности. Точки, выбранные для ЗТМ, выделены серым.

№.	$TE$ , мс	$S(TE)$ , произв. ед.	$\ln S$
1	3.0	851.143	6.746
2	6.36	841.736	6.735
3	9.72	831.959	6.723
4	13.08	821.939	6.711
5	16.44	812.732	6.700
6	19.80	802.896	6.688
7	23.16	793.331	6.676
8	26.52	783.879	6.664
9	29.88	773.325	6.650
10	33.24	764.149	6.638
11	36.60	755.455	6.627
12	39.96	745.632	6.614

В качестве иллюстрации, в Таблице 5.3 и на Рис.5.8 приведены значения сигнала в двенадцати эхо GRE последовательности.

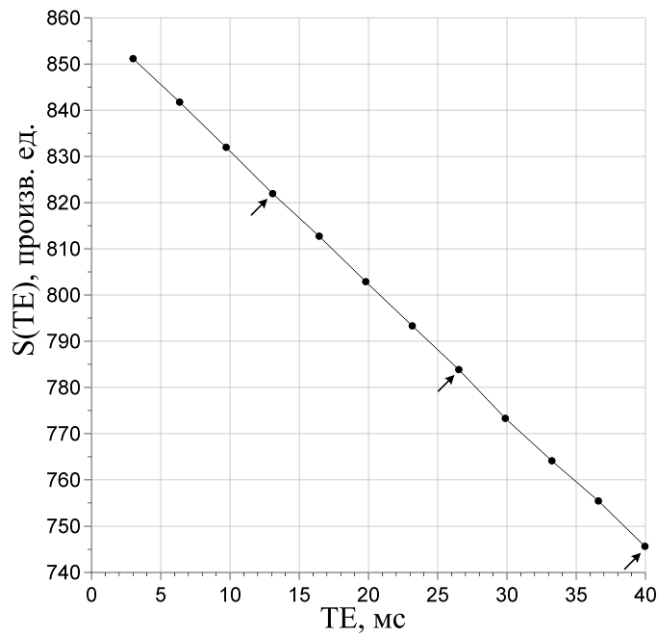


Рис.5.8. Функция релаксации стандартного фантома. Точки, использованные для ЗТМ, показаны стрелками.

Для обработки этой кривой были применены метод МТР на всех двенадцати точках и трёхточечный метод ЗТМ. Кроме того, для сравнения, традиционная моноэкспонента с постоянной времени  $T_2^*$  вписывалась в те же двенадцать точек методом наименьших квадратов [61]. Результат представлен в Таблице 5.4. Методы МТР и ЗТМ дали очень близкие значения, как для поперечного времени релаксации  $T_2$ , так и для параметра  $\alpha$ . Что же касается вписывания моноэкспоненты, то, как многократно отмечалось в предыдущих главах, суррогат  $T_2^*$  оказался существенно отличным от  $T_2$  – меньшим по величине. Это естественно, так как выпуклость кривой – пусть даже незаметная для глаз – не принимается во внимание при вычислении  $T_2^*$ .

Таблица 5.4. Результаты применения методов.

Параметр	ЗТМ	МТР	моноэкспонента
$T_2$ , мс	306.1	305.4	$T_2^* = 278.6$ мс
$\alpha$ , мс <sup>-1</sup>	0.00662	0.00754	–

Следующие фантомы были изготовлены для демонстрации возможности построения двухмерных карт градиентов магнитного поля, используя методы, разработанные в настоящей диссертационной работе. Известно, что полый парамагнитный цилиндр, помещённый в однородное магнитное поле, создаёт внутри и вне себя неоднородности магнитного поля, в то же время, сохраняя однородность поля внутри полости (Приложение 2). Рис.5.9 показывает трёхмерное распределение магнитного поля и двух отличных от нуля проекций градиента магнитного поля  $G_z$  и  $G_x$  в случае, когда ось бесконечного цилиндра перпендикулярна направлению магнитного поля. Проекция градиента магнитного поля на ось цилиндра  $G_y$  равна нулю.

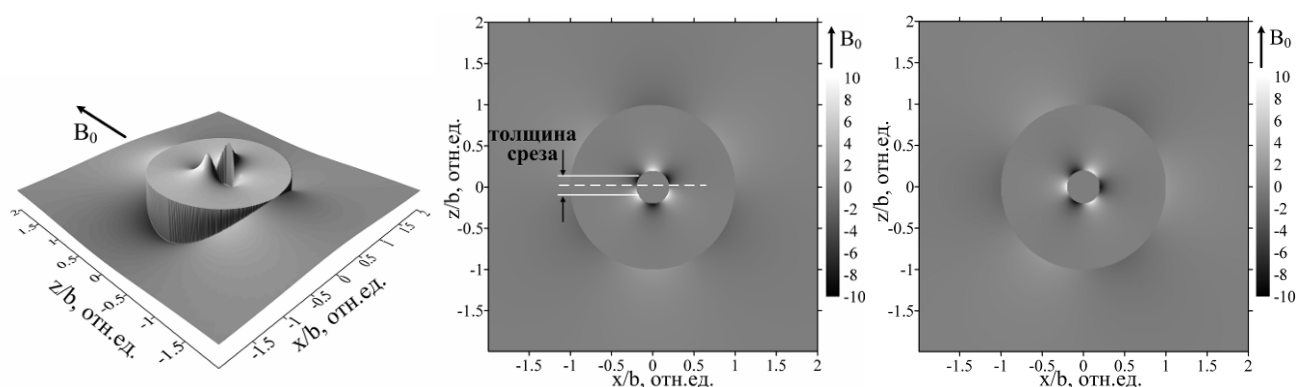


Рис.5.9. Пространственное распределение магнитного поля вокруг полого цилиндра (слева) и его градиенты  $G_z$  (в центре) и  $G_x$  (справа). Магнитное поле  $\vec{B}_0$  направлено вдоль  $z$ . Томографический срез выполнен в плоскости  $x, y$ . Через  $b$  обозначен внешний радиус цилиндра.

Таким образом, градиенты локализованы между внутренней и наружной поверхностями цилиндра с максимумами вблизи внутренней стенки. Срез всегда имеет конечную толщину, как показано на Рис.5.9 белыми сплошными линиями. Поэтому реальное измерение усредняет кривые затухания по интервалу градиентов как положительных, так и отрицательных, делая  $\overline{G_z} \approx 0$ .

Чтобы проверить разработанные в настоящей диссертационной работе модель и методы, использовались два различных фантома: большой и маленький. Первый был изготовлен заполнением круглого сосуда агаром, оставляя центральную цилиндрическую часть незаполненной (воздушное заполнение). Размеры этого фантома показаны на Рис.5.10.

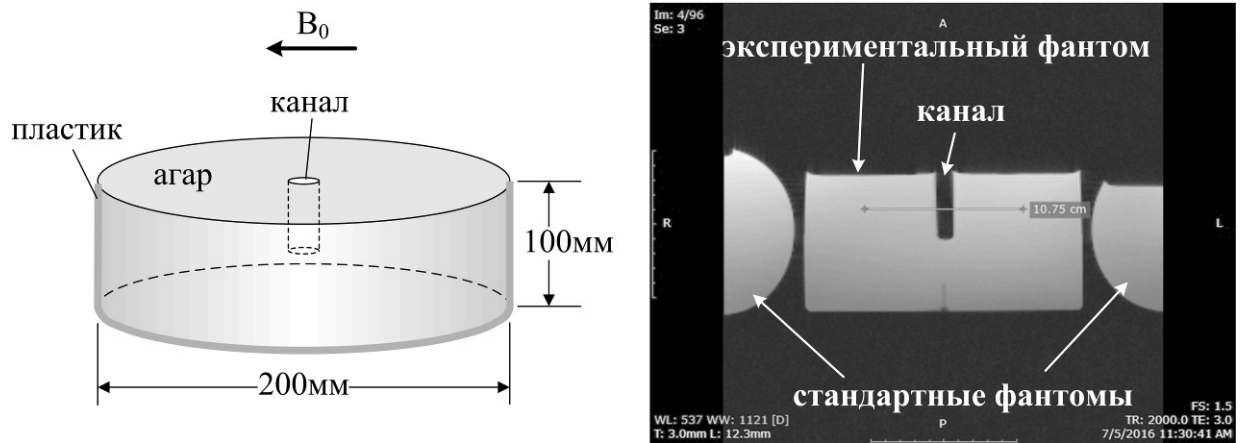


Рис.5.10. Экспериментальный градиентный фантом и его МРТ изображение. Диаметр центрального канала 11 мм; толщина среза 3 мм. Стандартные круглые фантомы по бокам для сравнения интенсивности сигналов.

На Рис.5.11 показаны трёх- и двухмерные картины затухающих сигналов от этого фантома в горизонтальной плоскости приблизительно посередине через вертикальную ось канала в плоскости, отмеченной горизонтальной линией на Рис.5.10. Из представленных данных видно, что характерное время спада сигнала имеет величину порядка 10 мс, тогда как время поперечной релаксации  $T_2$  в агаре порядка сотен миллисекунд. Это означает, что градиенты магнитного поля в фантоме столь велики, что градиентная компонента затухания намного превосходит моноэкспоненциальное затухание, вызванное спин-спиновым взаимодействием протонов.

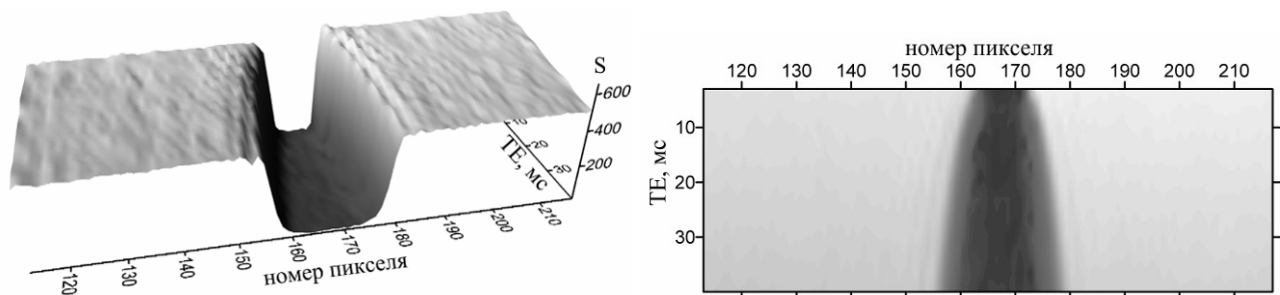


Рис.5.11. Трёхмерное (слева) и двухмерное (справа) представления затухающего сигнала.

Теперь рассмотрим, насколько хорошо модель, предложенная в Главе 2, аппроксимирует кривую затухания. Поскольку, как было отмечено в предыдущем параграфе, градиентная компонента затухания доминирует, можно в расчётах полагать  $T_2 = \infty$ . На Рис.5.12 в виде одномерного графика показано сечение двумерной карты Рис.5.11 вдоль временной оси через пиксели № 160 и 175.

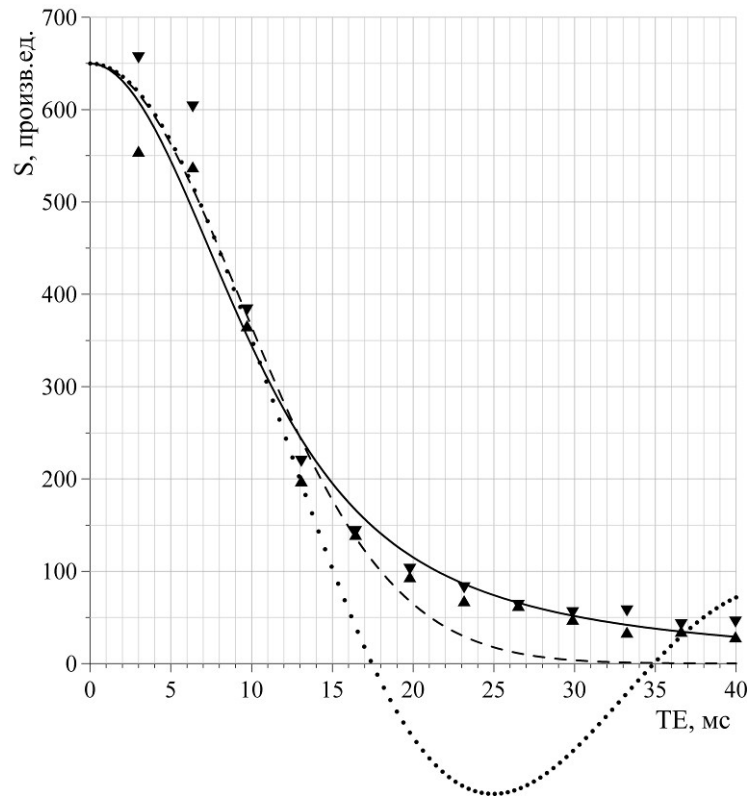


Рис.5.12. Кривые затухания через пиксели №160 (▲) и 175 (▼). Линии показывают наилучшую аппроксимацию разными моделями. Точечная линия показывает функцию  $\text{sinc}$  с  $\alpha = 0.18$ . Штриховая линия – Гауссовская компонента функции (2.36) с  $\alpha = 0.076 \text{ мс}^{-1}$ . Сплошная линия показывает градиентную компоненту формулы (2.31) с  $\alpha_x = \alpha_z = 0.105 \text{ мс}^{-1}$  и  $\alpha_y = 0$ . Формула (2.37) даёт в этом случае для средней величины  $\alpha = 0.086 \text{ мс}^{-1}$

Очевидно, реальная кривая затухания не является функцией  $\text{sinc}$ , как предлагают многие традиционные одномерные модели. При этом различие возрастает с величиной  $TE$ , становясь неприемлемым уже к первому нулю функции  $\text{sinc}$ . Гауссовская функция также быстро расходится с экспериментальными точками при больших значениях  $TE$ . Что же касается предложенной модели, то в первую очередь нужно определиться с геометрией фантома. Поскольку фантом цилиндрический, его градиент вдоль оси  $y$  должен быть равен в точности нулю. Поэтому в формуле (2.31) остаются только две функции  $R$ . Сплошная кривая на Рис.5.12 показывает лучшую аппроксимацию экспериментальных точек моделью функции релаксации (2.31). В отличие от других моделей, формула (2.31) не расходится с экспериментальными точками в области больших  $TE$ , давая удовлетворительную аппроксимацию во всём интервале  $TE$ .



Поэтому можно утверждать, что предложенная в настоящей диссертационной работе модель функции релаксации корректна.

Далее применим разработанные методы к фантому, показанному на Рис.5.10. Поскольку градиенты ожидаются большими, лучшим выбором является метод 2ТМ. Этот метод с параметрами  $t_1 = 3,0$  мс (минимум) и  $t_2 = 23,16$  мс, применённый к осевому сечению фантома, даёт результат, показанный на Рис.5.13. Значение  $t_1$  должно быть как можно меньше, чтобы не пропустить самые сильные градиенты (наименьшие времена спада). Значение  $t_2$  следует выбирать как можно дальше от  $t_1$  в интересах точности вычислений, но не слишком далеко, чтобы поддержать  $S(t_2)$  на уровне выше шумов. Результат находится в хорошем согласии с теоретическим выводом о том, что максимальные градиенты локализуются вблизи внутренней стенки цилиндра (Рис.5.9).

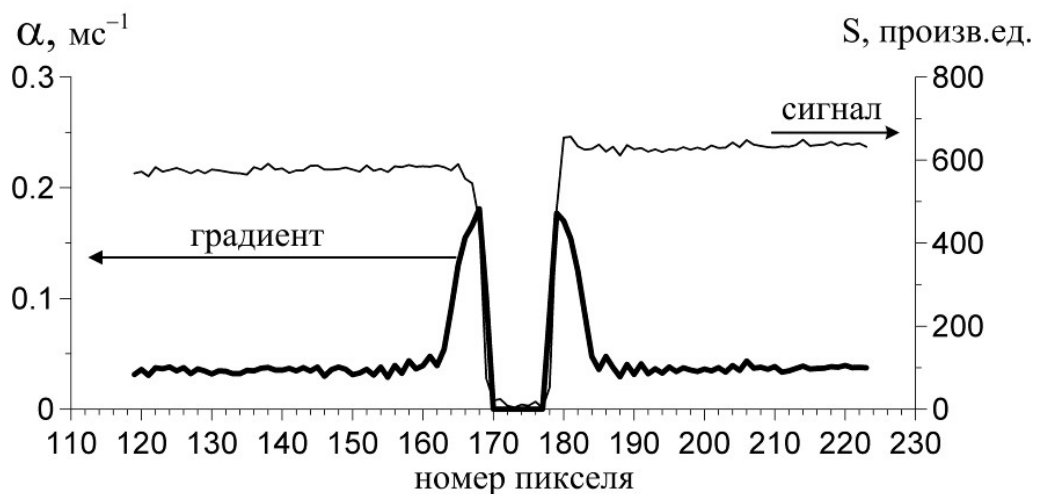


Рис.5.13. Вычисленные по методу 2ТМ градиенты в осевом сечении фантома. Жирная сплошная линия —  $\alpha$ ; тонкая линия — сигнал  $S$ . Для подавления шумов был применён порог в 3%.

Благодаря исключительно высокой скорости вычислений, метод 2ТМ может применяться не только к одному определенному сечению, но и для построения всей двухмерной карты градиентов в реальном масштабе времени. Пример вычисления такой карты для фантома, показанного на Рис.5.10, приведён на Рис.5.14. Градиентная карта показывает такие детали, которые не видны на обычном МРТ изображении: ожидаемое градиентное обрамление вокруг канала и неожиданные градиентные дефекты в центральной и левой нижней частях фантома.

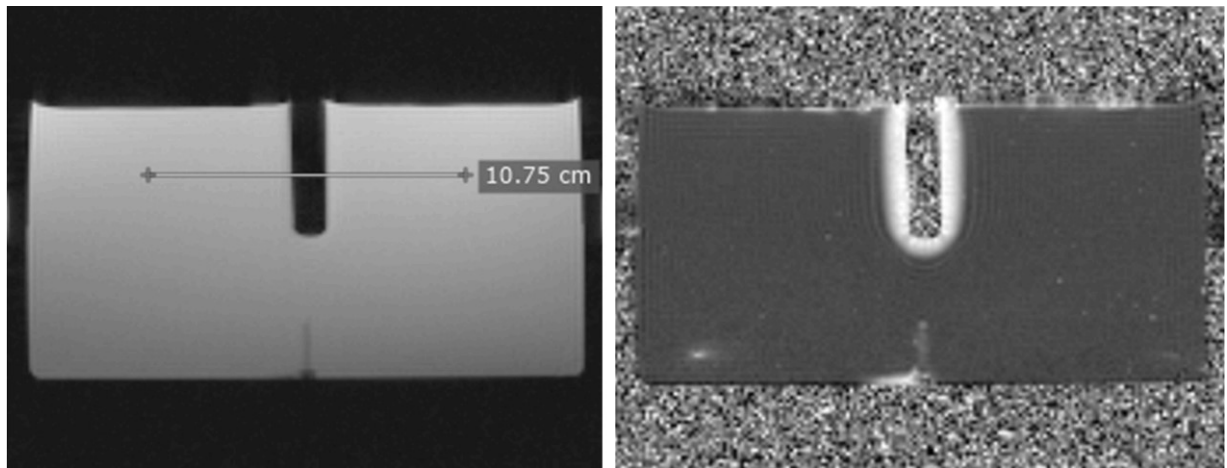


Рис.5.14. Обычное МРТ изображение цилиндрического фантома с контрастом протонной плотности (слева) и его градиентная карта (справа).

Для дальнейшей проверки работоспособности метода 2ТМ при малых отношениях сигнал-шум был изготовлен другой, меньшего размера, фантом (Рис.5.15). Из аналитических формул для градиентов магнитного поля полого цилиндра, впервые выведенных в Приложении 2 (эти формулы действительно выведены впервые, но не потому, что это трудно сделать, а потому, что градиентами никто раньше не интересовался), следует, что максимальный градиент достигается на внутренней стенке канала, причём его величина обратно пропорциональна диаметру канала. Следовательно, чем уже канал, тем больше градиент магнитного поля. Поэтому для фантома малого размера следует ожидать большие величины градиентов магнитного поля.

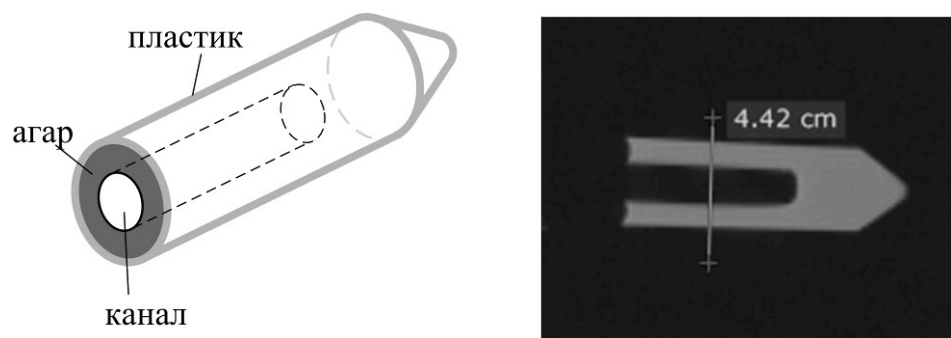


Рис.5.15. Фантом с большими градиентами. Пластиковая пробирка с агаром (слева) и её МРТ изображение, полученное на 1,5 Т сканере (справа).

Рис.5.16 показывает двух- и трехмерные картины сигнала затухания на этом фантоме, полученные в осевом срезе через пиксели, отмеченные вертикальной линией на Рис.5.15.

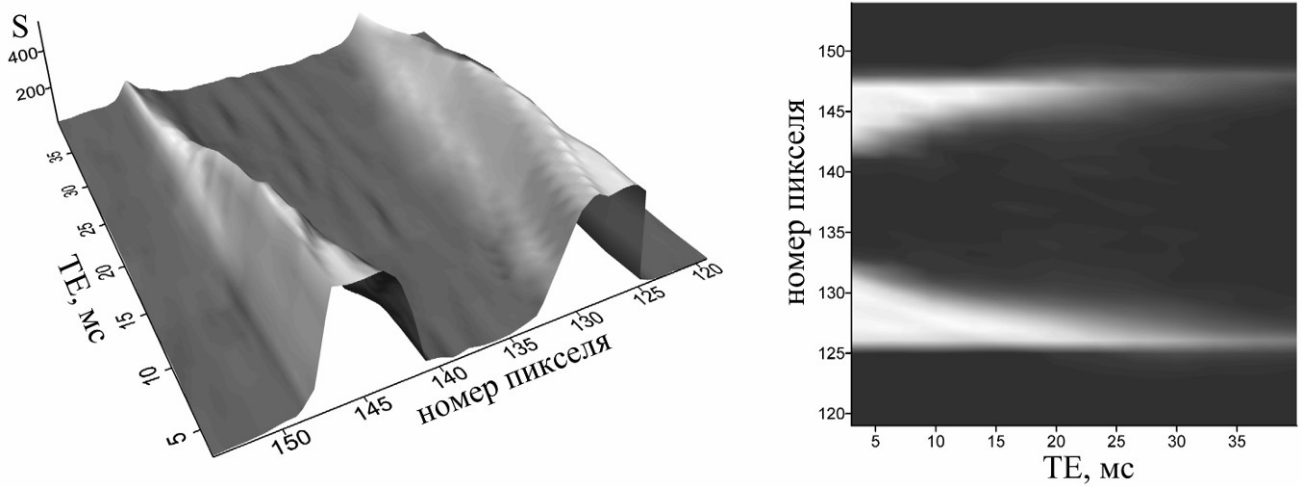


Рис.5.16. Трёхмерное (слева) и двухмерное (справа) представления сигнала затухания.

Метод 2ТМ с параметрами  $t_1 = 3,0$  мс (минимум) и  $t_2 = 19,8$  мс дал результат, показанный на Рис.5.17. Принцип выбора  $t_1$  и  $t_2$  был тот же, что и в предыдущем случае. Вновь наблюдается качественное согласие с теоретическим предсказанием о наибольших градиентах на внутренней стенке цилиндра.

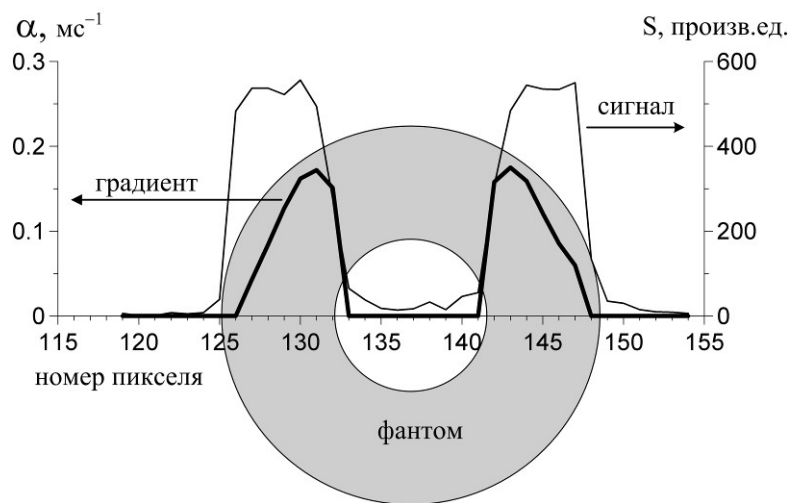


Рис.5.17. Вычисленные по методу 2ТМ градиенты. Жирная линия –  $\alpha$  ; тонкая линия – сигнал  $S$ . Шумовой порог 10%.

### 5.2.2 Параметризация времени поперечной релаксации.

В последние годы интерес исследователей, работающих в области МРТ, сместился в сторону изучения физико-химических процессов, происходящих в человеческом организме на атомарном уровне. Процессы атомарного масштаба, определяемые спин-спиновым взаимодействием протонов, могут быть визуализированы

в контрасте, даваемом поперечным временем релаксации  $T_2$ , измеряемым в последовательностях спинового эхо (SE) [1]. На протяжении многих лет SE последовательность являлась единственным инструментом, позволявшим надёжно измерять  $T_2$  потому что в GRE последовательностях, хотя и более быстрых, этот параметр терялся в более быстром спадании сигнала благодаря магнитным градиентам. Первые попытки просто оценить – даже не измерить –  $T_2$  в GRE последовательностях выявили серьёзные алгоритмические проблемы [34,35]. Методы, развитые в Главе 4 настоящей работы, представили новое решение этой проблемы, и приводимые ниже экспериментальные результаты подтверждают возможность измерения  $T_2$  в GRE последовательностях.

Эксперименты выполнялись на агаровых фантомах с добавлением контрастного препарата *Multihance*. Первая группа экспериментов была выполнена с использованием пробирок заполненных двумя слоями агара, каждый с немного разными концентрациями контрастного препарата, такими, чтобы значения  $T_2$  лежали в пределах от 100 до 200 мс. Двухкратное различие в временах релаксации должно было дать ясное представление о линейности корреляционного графика (см. ниже).

Вторая группа экспериментов выполнялась на фантоме бóльшего размера, состоявшем из двух плоских слоёв агара, затвердевших один над другим в пластмассовом сосуде диаметром 300мм. Распределение  $T_2$  в этих слоях было в пределах от 200 до 400мс. Дополнительно были специально созданы области сильных (по масштабам человеческого организма) магнитных градиентов путём создания незаполненной цилиндрической области, проходящей вертикально сквозь оба слоя агара (воздушное заполнение). Это должно было служить дополнительным осложнением для правильного разделения  $T_2$  и магнитных градиентов, и тем самым – дополнительной проверкой разработанных методов.

В обеих группах экспериментов размер изображений был  $192 \times 192$  пикселя, размер вокселя  $1,6 \times 1,6 \times 5$  мм<sup>3</sup>, времена эхо 1,9-70 мс и 50-500 мс для GRE и SE последовательностей соответственно. Исходное GRE изображение фантомов первого типа показано на Рис.5.18а. Применение МТР алгоритма даёт распределение  $T_2$ , показанное на Рис.5.18б.

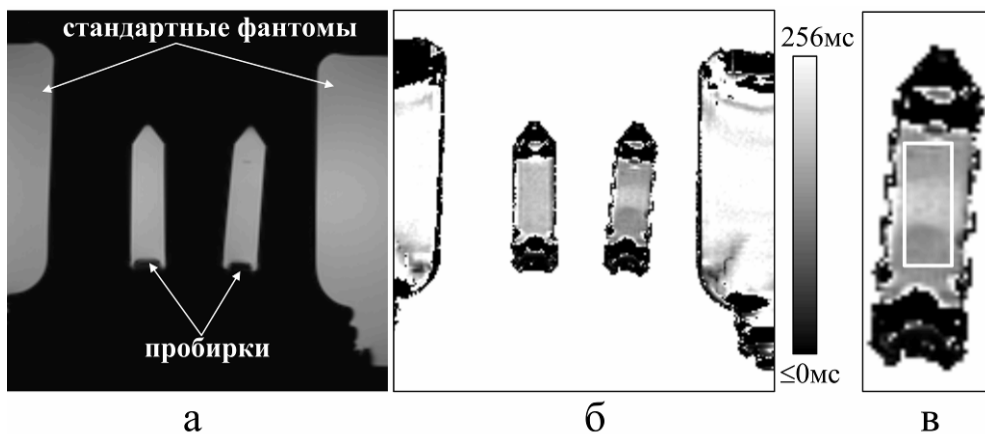


Рис.5.18. Исходное GRE изображение (а); его  $T_2$  карта (б); белый прямоугольник показывает область, выбранную для статистического анализа значений  $T_2$  (в). Шкала градаций яркости показывает диапазон значений  $T_2$ .

Прежде всего, необходимо объяснить появление белого фона и чёрных областей на Рис.5.18б. Белый фон заполняет все области, в которых сигнал равен нулю, то есть всю чёрную область на Рис.5.18а. Здесь каждый пиксель даёт только шум, среднее значение которого постоянно в процессе измерения. Математически это эквивалентно экспоненциальному затуханию с бесконечной постоянной времени. Поэтому МТР алгоритм вычисляет на этих точках  $T_2 \approx \infty$ , давая тем самым дополнительное подтверждение правильной работы. Чёрные области на Рис.5.18б возникают там, где магнитные градиенты настолько велики, что обусловленная ими Гауссовская огибающая кривой затухания спадает на порядок быстрее, чем  $T_2$ . Как объяснено в предыдущем разделе, эти области локализованы около границ диамагнитных цилиндров – пробирок и стандартных фантомов, в данном конкретном случае. Поэтому здесь корректное измерение  $T_2$  физически невозможно, приводя к значениям  $T_2 \approx 0$  или даже  $T_2 \leq 0$ .

Результаты статистического анализа первой группы измерений представлены на Рис.5.19. В этих измерениях регистрировались две серии МРТ изображений от одного фантома, используя отдельно SE и GRE последовательности. Релаксационные кривые строились и обрабатывались по픽сельно в интервале времён эхо 1,9-70 мс в GRE последовательности и 50-500 мс в SE последовательности. Релаксационные кривые в каждом пикселе из центральной области фантома с искусственно созданными градиентами магнитного поля (Рис.5.18в) обрабатывались следующим образом: для SE изображений использовалась подгонка с использованием моноэкспоненциальной функции, как наиболее соответствующей теоретической модели (отсутствие

квадратичности); для GRE изображений – алгоритм МТР. Идея эксперимента состояла в том, чтобы статистически сравнить значения  $T_2$ , получаемые в SE последовательности по традиционным методикам, с значениями  $T_2$  в GRE последовательности с использованием МТР алгоритма при одновременном измерении параметра  $c$ , отвечающего за магнитные градиенты. Поскольку  $180^\circ$  импульс, присутствующий в SE последовательности, убирает действие локальных магнитных градиентов, делая тем самым релаксационную кривую чистой моноэкспонентой, полученные в этой последовательности значения  $T_2$  могут считаться эталонными для значений  $T_2$ , полученных алгоритмом МТР в GRE последовательности. Измеренные таким образом две группы значений  $T_2$  отложены на одном графике по осям  $y$  и  $x$ , как показано на Рис.5.19.

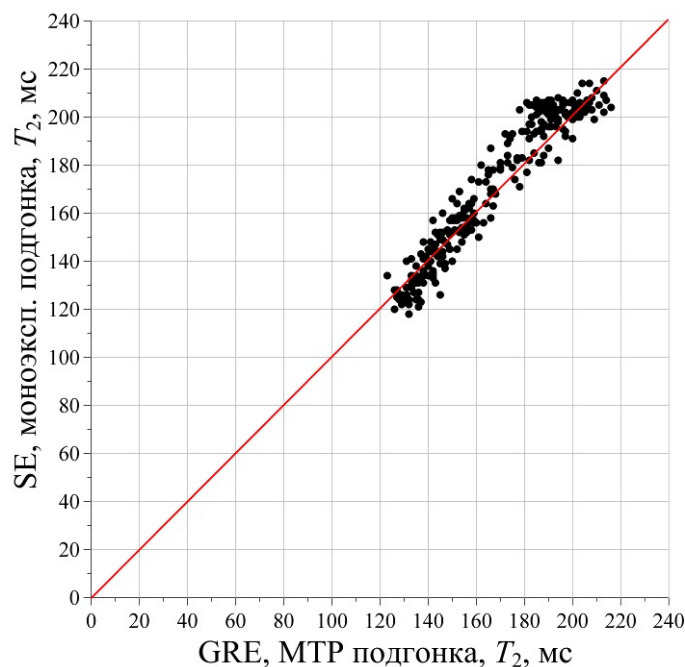


Рис.5.19. Точками показаны измеренные значения  $T_2$  по множеству пикселей в изображении: вертикальная ось – в SE последовательности при моноэкспоненциальной подгонке; горизонтальная ось – GRE последовательность и МТР алгоритм. Сплошная линия – теоретическая прямая:  $y = x$ . Среднее значение параметра  $c \sim -6 \text{ с}^{-2}$ .

В случае идеальных незашумлённых измерений и правильной работы МТР алгоритма все точки должны лежать на прямой, идущей под углом  $45^\circ$ . Шум приводит к разбросу точек в облако. Тем не менее, все точки сгруппированы около прямой  $45^\circ$ , наглядно показывая, что средние значения  $T_2$ , измеренные алгоритмом МТР, совпадают с

эталонными значениями, полученными в SE последовательности. Линейная аппроксимация облака точек методом наименьших квадратов даёт следующую зависимость  $T_{2SE} = 1.10 \cdot T_{2GRE} - 13.82$  с коэффициентом Пирсона 0,91 и средним значением в SE последовательности  $\overline{T_{2SE}} = 170$  мс. Соответствующее значение в GRE последовательности алгоритмом МТР равно  $\overline{T_{2GRE}} = 167$  мс. Таким образом, погрешность составляет всего около 2%.

В описанном эксперименте средняя величина параметра  $c$  (магнитные градиенты), измеренная МТР алгоритмом, составила  $-6,3 \text{ с}^{-2}$  – сравнительно малая величина по масштабам человеческого организма. При этом SE последовательность вовсе не даёт возможности измерять градиенты магнитного поля из-за действия  $180^\circ$  импульса. Чтобы проверить работоспособность МТР алгоритма в более жёстких условиях, на бóльших магнитных градиентах, была выполнена вторая группа измерений на втором фантоме. Исходное GRE изображение второго фантома, окружённого стандартными фантомами, показано на Рис.5.20а. Применение МТР алгоритма даёт карту  $T_2$ , показанную на Рис.5.20в, где область из 336 пикселей, выбранных для статистического анализа, отмечена белым прямоугольником. Белый фон и чёрные области на этом рисунке уже были объяснены выше при анализе Рис.5.18.

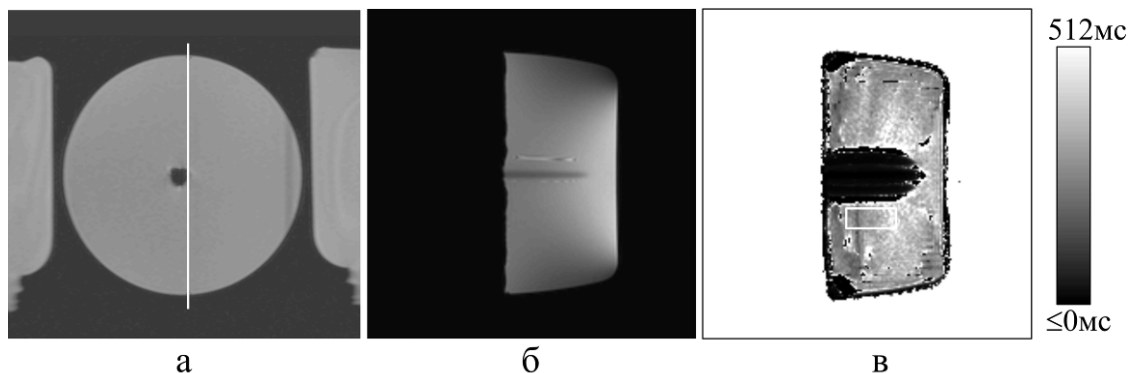


Рис.5.20. Исходное GRE изображение фантома: план(а); сечение вдоль белой линии (б);  $T_2$  карта (в). Белый прямоугольник отмечает область, в которой были взяты данные для анализа. Шкала градаций яркости показывает диапазон значений  $T_2$ .

Измерения были разбиты на две части: в первой, значения  $T_2$  вычислялись на последовательности GRE данных как результат вписывания моноэкспоненты, в то время как во второй части  $T_2$  вычислялось алгоритмом МТР. Первая часть предназначалась для того, чтобы показать несостоятельность используемых на сегодняшний день методов

измерения  $T_2$  в GRE последовательностях. Результаты представлены на Рис.5.21. Очевидно, что вписывание моноэкспоненты в GRE данные приводит к неправильным результатам, давая заведомо заниженные значения  $T_2$ . Несмотря на то, что этот факт хорошо известен, эта практика общепринята на сегодняшний день из-за отсутствия алгоритмов, подобных МТР. Чтобы оправдать неправильные измерения был даже введён широко распространённый суррогат, обозначаемый  $T_2^*$ , не имеющий определённого математического определения кроме того, что эта величина меньше истинного  $T_2$ . Для измерений, представленных на Рис.5.21, коэффициент Пирсона равен 0,71, а средние равны соответственно в SE последовательности  $\overline{T_{2SE}} = 342$  мс и  $\overline{T_{2GRE}} = 251$  мс в GRE последовательности. Таким образом, средняя ошибка составляет приблизительно 27%.

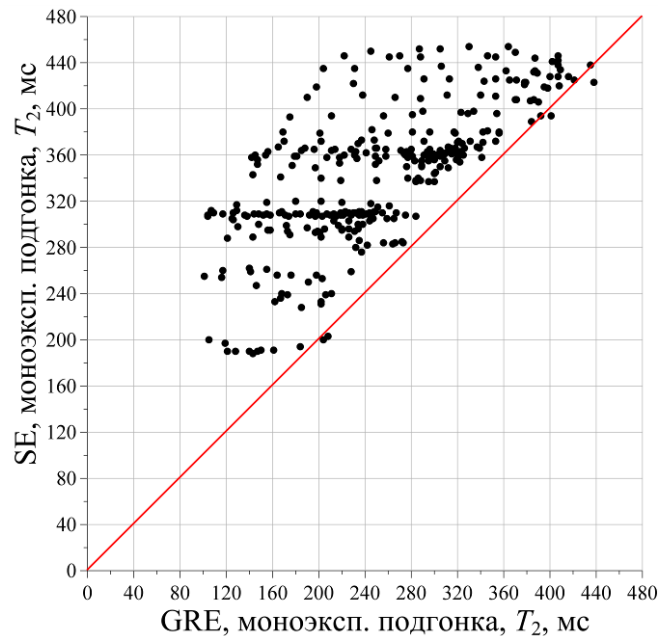


Рис.5.21. Точками показаны измеренные значения  $T_2$  по множеству пикселей в изображении при моноэкспоненциальной подгонке: вертикальная ось – в SE последовательности; горизонтальная ось – в GRE последовательности. Сплошная линия – прямая  $45^\circ$   $y = x$ . Горизонтальная ось фактически показывает значения  $T_2^*$ .

При неполном разделении физических параметров получаются карты, которые можно назвать «связанными» – они тоже дают много интересной информации несмотря на то, что отображаемая величина не соответствует определённому физическому параметру. К методам, дающим связанные карты, относится метод 2ТМ (Глава 4, раздел 4.3). Например, метод 2ТМ предполагает доминирование градиентной дефазировки



спинов над спин-спиновым взаимодействием, и в этом приближении даёт значение параметра  $\alpha$ , пропорционального макроскопическим градиентам магнитного поля в пределах вокселя. Если же вышеуказанное приближение нарушается, то результатом 2ТМ становится величина, зависящая как от градиентов магнитного поля, так и от  $T_2$ . Можно получить точное выражение для вычисляемого в этом случае параметра, но оно не имеет практического смысла. Смысл имеет лишь то, что вычисляемая величина есть функция  $\alpha$  и  $T_2$ , и не зависит от протонной плотности. Например, Рис.5.22 показывает исходное GRE изображение брюшной полости в сравнении с результатом применения 2ТМ. Одна только дифференциация по яркости различных органов сама по себе имеет значение.

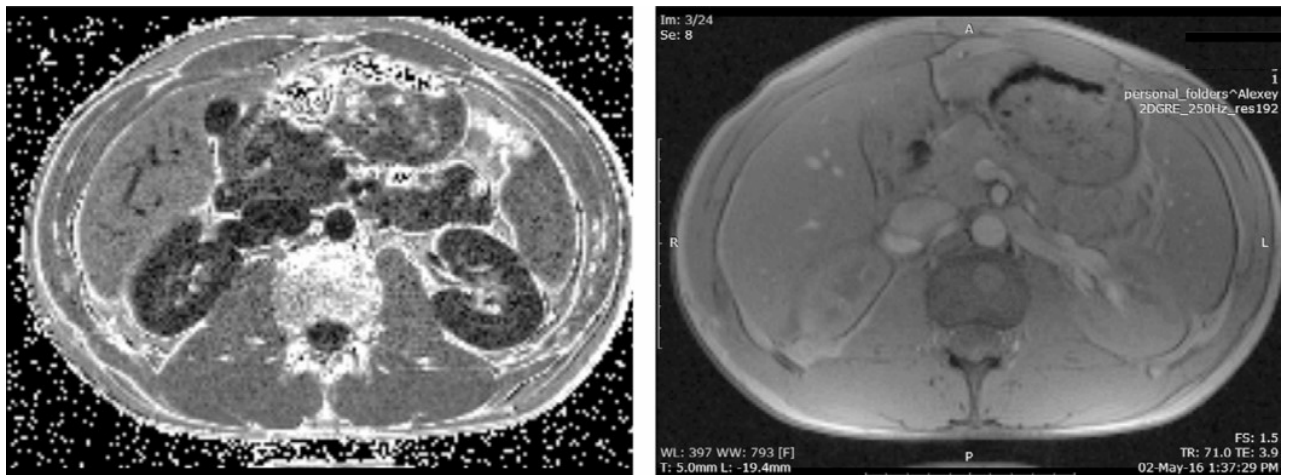


Рис.5.22. Изображения брюшной полости. Слева – изображение 2ТМ; справа – исходное GRE изображение. На исходном изображении почки сливаются по цвету с остальными органами.

Результаты второй части измерений представлены на Рис.5.23. Напомним, в этих измерениях данные GRE последовательности обрабатывались алгоритмом МТР. Даже при значительно больших (с порядка  $-10 \text{ с}^{-2}$ ) магнитных градиентах по сравнению с первой группой измерений (Рис.5.19), МТР измерения выражено коррелированы с SE измерениями, что показано среднеквадратичной прямой  $T_{2SE} = 0.77 \cdot T_{2GRE} + 101$  с коэффициентом Пирсона 0,91 и средними  $\overline{T_{2SE}} = 342$  мс и  $\overline{T_{2GRE}} = 314$  мс. Среднее расхождение с SE измерениями составило 8%.

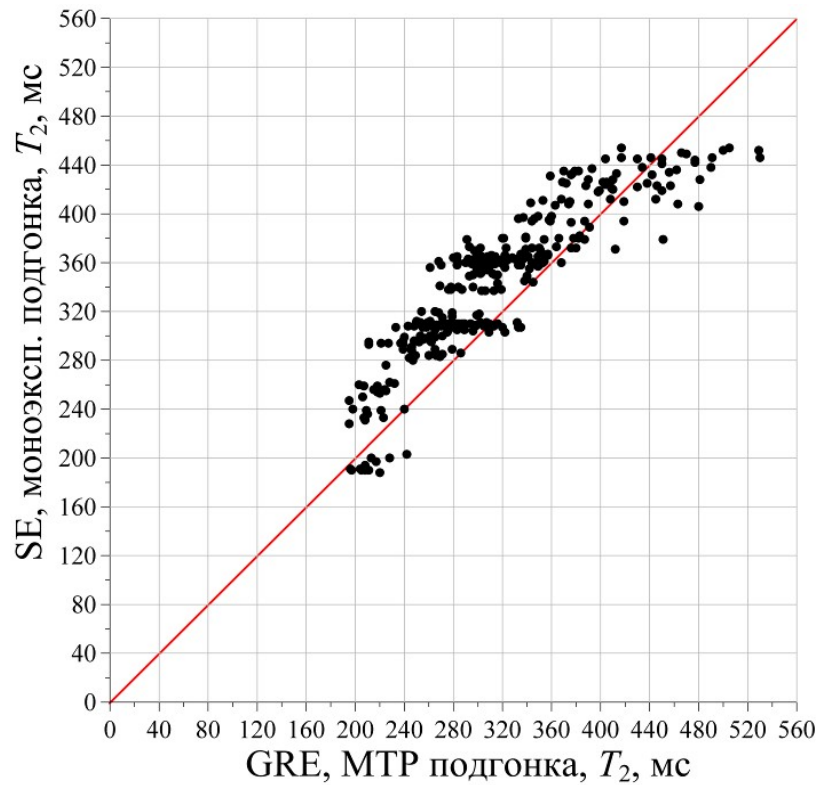


Рис.5.23. Точками показаны измеренные значения  $T_2$  по множеству пикселей в изображении: вертикальная ось – в SE последовательности при моноэкспоненциальной подгонке; горизонтальная ось – GRE последовательность и MTP алгоритм. Сплошная линия – теоретическая прямая  $y = x$ . Среднее значение параметра  $c \sim -10 \text{ с}^{-2}$ .

Наконец, MTP алгоритм позволяет одновременно измерять  $T_2$  и градиенты магнитного поля, определяемые параметром  $c$  в формуле (4.2). В качестве примера этого полезного свойства, Рис.5.24 показывает гистограмму значений  $c$ , полученную на втором фантоме с большими магнитными градиентами. Такой тип измерений может быть назван параметрическими гистограммами, и представляет интерес для классификации патологий с использованием MPT.

Вышеописанные эксперименты на порошках и фантомах полностью подтвердили, с одной стороны, адекватность математической модели релаксирующего МР сигнала, а с другой – работоспособность методов для параметризации GRE изображений. Это позволило перейти к экспериментам на добровольцах, чему посвящён следующий раздел.

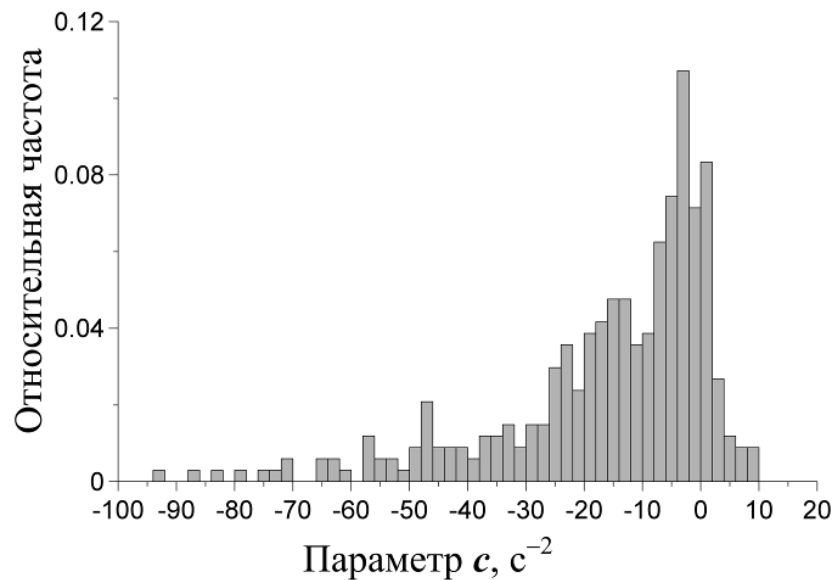


Рис.5.24. Гистограмма квадратичных коэффициентов  $c$  на фантоме с большими магнитными градиентами.

### 5.3. Эксперименты на биологических средах.

В отличие от рафинированных сигналов, получаемых на фантомах, биологические ткани представляет несравнимо большее разнообразие явлений, оказывающих воздействие на МР сигнал. Поэтому, чтобы яснее оценивать значение представленных ниже результатов, следует ещё раз напомнить используемую модель МР сигнала. Согласно формуле (2.49), при использовании GRE (Gradient Recovery Echo) последовательности, регистрируемый сигнал  $S(t)$  аппроксимируется на начальном участке экспонентой с аргументом в форме полинома второй степени:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\bar{R}_2 t - (\alpha^2 - \beta^2)t^2\right], \quad (5.4)$$

где  $\bar{R}_2$  – средняя по объёму вокселя скорость поперечной релаксации,  $\alpha$  – параметр, пропорциональный среднему по вокселю градиенту магнитного поля, а параметр  $\beta$  описывает объёмные неоднородности спин-спинового взаимодействия протонов, то есть неоднородности  $R_2$ . Поскольку квадратичный по времени член в аргументе экспоненты пропорционален разности квадратов двух этих параметров, разработанные в настоящей диссертационной работе методы, включая и наиболее совершенный из них – МТР (см. Главу 4), определяют только комбинированный параметр  $c$ :

$$c = -\alpha^2 + \beta^2. \quad (5.5)$$

Знак же этого параметра определяет, какие именно физические неоднородности доминируют: если  $c > 0$ , то доминируют градиенты спин-спинового взаимодействия протонов, в противном случае – градиенты магнитного поля.

Поскольку настоящая диссертационная работа является не научной статьёй, а квалификационной работой, необходимо сразу же заявить о приоритете. А именно, впервые найдена вышеупомянутая возможность разделения магнитных неоднородностей и неоднородностей спин-спинового взаимодействия протонов. Более того, впервые обнаружено, что в организме человека области с такими неоднородностями непрерывно локализованы в отдельных органах. Это новое знание, которое может претендовать на открытие, даёт основание полагать, что биологическое функционирование отдельных органов человеческого организма может идентифицироваться не только по структуре тканей, о которой можно судить по протонной плотности (традиционные МРТ изображения) и магнитным градиентам (параметр  $\alpha$ ), но и по особенностям межатомного взаимодействия, о которых говорят неоднородности спин-спинового взаимодействия протонов (параметр  $\beta$ ).

Цель первых экспериментов на добровольцах заключалась в том, чтобы доказать, что квадратичные по времени члены в модели (5.4) действительно отвечают за градиенты магнитного поля. На этом этапе автору ещё не было известно о возможности доминирования неоднородностей спин-спинового взаимодействия над магнитными градиентами, поскольку таких сообщений в литературе не было. Поэтому эксперимент был спланирован просто: построить карты параметра  $c$  в последовательностях SE (спиновое эхо) и GRE. В первом случае вся картина ожидалась чёрной, потому что SE последовательность компенсирует дефазировку спинов, вызванную градиентами магнитного поля ( $\alpha = 0$ ), а во втором случае должна была появиться ярко выраженная картина, показывающая пространственную структуру магнитных градиентов. Такой эксперимент, с визуализацией данных методом МТР, был выполнен на мозге, и результаты представлены на Рис.5.25.

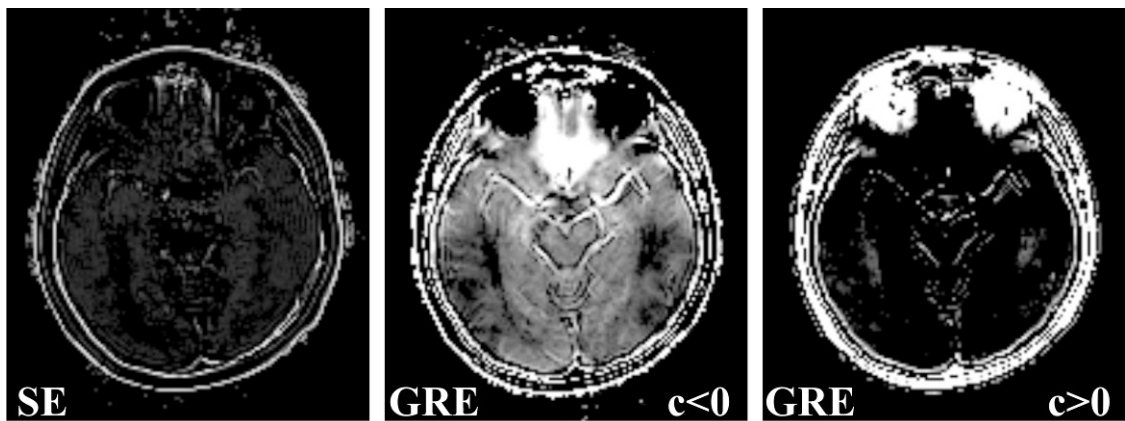


Рис.5.25. Карты параметра  $c$  : последовательности SE (слева), GRE  $c < 0$  (в центре), и GRE  $c > 0$  (справа). Карты  $c < 0$  и  $c > 0$  взаимно дополняют одна другую.

Как и предполагалось, SE последовательность дала почти полностью чёрную карту параметра  $c$  за исключением узкого пограничного слоя – эффект, который будет объяснён ниже в этом разделе. Что же касается карт параметра  $c$  в GRE последовательности, о они разделились на две категории: одна с  $c < 0$ , т.е. с доминированием магнитных градиентов над неоднородностями спин-спинового взаимодействия, и другая с  $c > 0$ , т.е. с противоположным условием. Яркость картин в SE и GRE последовательностях демонстрирует разность в величинах параметра  $c$ . Особый интерес для доказательства правильности математической модели и метода МТР представляет область, расположенная выше носовой области. Поскольку носовая область заполнена воздухом, отличающимся по магнитной проницаемости от остальных областей, здесь было естественно ожидать градиенты магнитного поля, бóльшие, чем в других областях. И действительно, на среднем изображении Рис.5.26 ярко вырисовывается белая область между глазами. С другой стороны, SE последовательность должна сильно подавлять эффект градиентов магнитного поля, что и происходит в действительности: как видно на левом изображении Рис.5.18, отсутствует визуальное различие яркости носовой области от остальных областей мозга.

В ходе экспериментов был обнаружен полностью неожиданный и ранее не известный эффект: существование пространственно локализованных непрерывных областей с неоднородностями спин-спинового взаимодействия протонов, т.е. областей положительного параметра  $c$ . Эти яркие области отчётливо видны на правом изображении Рис.5.25. Важность этого явления подчёркивается тем, что эти области не

разбросаны хаотически по всей картине, как могло бы быть в случае их случайного, например шумового, происхождения, а распределены непрерывно (в математическом понимании этого слова) в пределах определённых замкнутых областей, ассоциируемых с определёнными органами – глазами, в данном конкретном случае. Связь этого явления с биологической функциональностью органов была первоначально поставлена под сомнение тем, что глаза всегда, даже в закрытом положении, находятся в движении. Следовательно, причину этого явления можно было бы приписать движению. Однако последующие эксперименты выполненные на брюшной полости и представленные на Рис.5.26, подтверждают гипотезу о связи неоднородностей спин-спинового взаимодействия с функциональностью органов. Хотя на сегодняшний день физическая природа этого явления ещё не выяснена, вполне можно предположить его важность для медицинской диагностики.

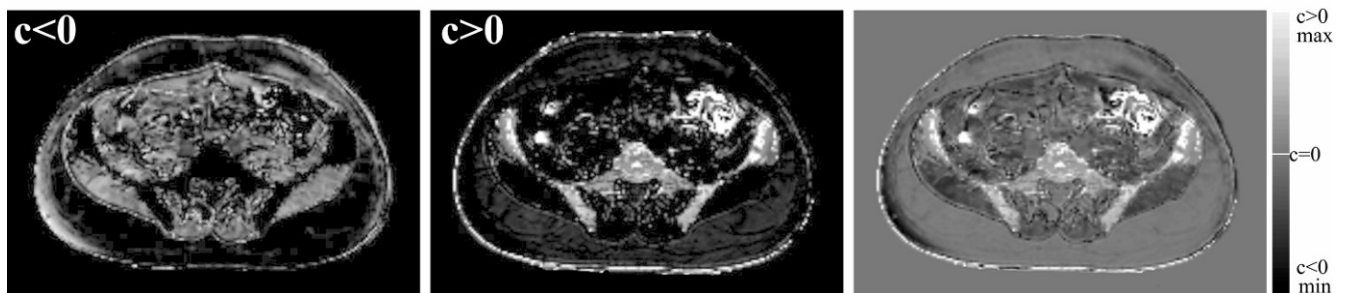


Рис.5.26. Брюшная полость. Карты параметра  $c$  в GRE последовательности:  $c < 0$  (слева),  $c > 0$  (в центре), и в полном диапазоне значений (справа), изменяющихся от отрицательных до положительных.

Возвращаясь назад к проблеме градиентов магнитного поля и Рис.5.25, следует признать, что только качественные выводы могут быть сделаны из этих результатов. Численное сравнение показывает, что большинство пикселей в SE карте имеют значения параметра  $c$  на порядок меньше, чем в тех же пикселях в последовательности GRE. Чтобы облечь эти результаты в количественную форму, была применена следующая процедура. Во-первых, был установлен единый числовой порог для карт в SE и GRE последовательностях, и соответствующие карты переведены в бинарную форму: пиксели со значениями параметра  $c$  выше порогового (отрицательного) конвертировались в нули, а пиксели со значениями этого параметра ниже порогового – в единицы. Затем, абсолютная величина порога постепенно повышалась – от значения, близкого к шумовому, до максимума. Одновременно, подсчитывалось число белых и чёрных

пикселей в обеих картах. Визуальные изменения, произошедшие в ходе этого с картами в SE и GRE последовательностях, показаны на Рис.5.27. Очевидно, что в SE последовательности число пикселей с ненулевыми градиентами магнитного поля (отрицательные значения  $c$ ) многократно меньше, чем в GRE последовательности. Это доказывает, что и в биологических тканях квадратичные члены в полиномиальной модели функции релаксации порождаются градиентами магнитного поля.

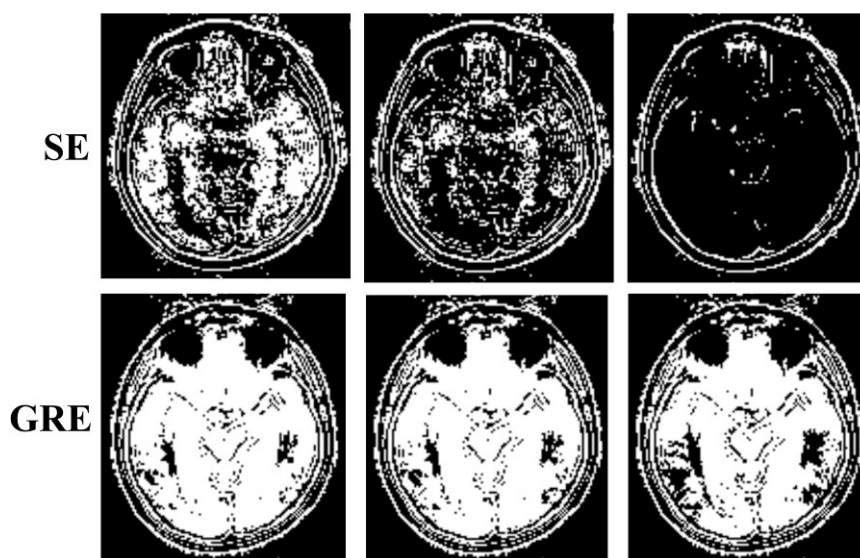


Рис.5.27. Карты параметра  $c$ , сгруппированные по принадлежности к последовательностям SE и GRE (два ряда) и по соотношению порога (три столбца).

Отношение величин порога в последовательных столбцах равно 1:2:5.

В итоге, число пикселей с отличным от нуля сигналом в SE последовательности делилось на соответствующее их число в GRE последовательности, и был сформирован график зависимости этого отношения от величины порога (Рис.5.28).

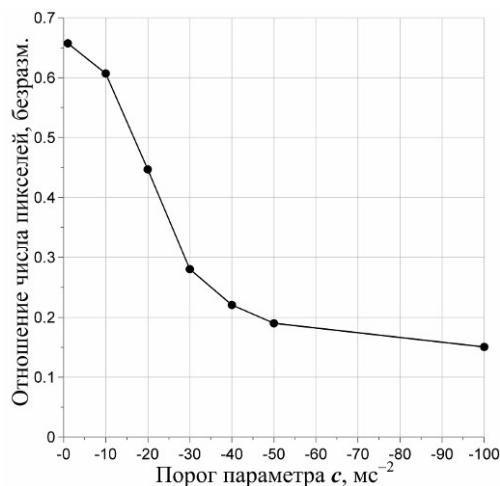


Рис.5.28. Отношение числа ненулевых пикселей в SE и GRE последовательностях.

Из этого графика видно, что при пороге более жёстком, чем  $-50$ , карта параметра  $c$  в SE последовательности имеет приблизительно в 5 раз меньше ненулевых пикселей, чем та же карта в GRE последовательности. Кроме того, из Рис.5.27 видно, что подавляющее большинство ненулевых пикселей в SE последовательности лежит на границе черепа. Это, однако, не означает присутствие градиентов магнитного поля в этом сравнительно тонком пограничном слое головы, поскольку если бы они и существовали, то были бы компенсированы  $180^\circ$  импульсами. Дело в том, что в силу природы алгоритма наименьших квадратов, метод МТР приписывает все без исключения нелинейности аргумента экспоненты (5.4) квадратичному параметру  $c$ . Более детальное исследование функций релаксации в отдельных пикселях в пограничной области головы показало систематическое занижение величины сигнала на первом эхо SE последовательности («нырок»). Эта особенность SE последовательностей известна давно [8], и объясняется так называемой конвекцией – постоянным током вещества в течение измерения при наличии градиентов магнитного поля. При наличии конвекции, первый  $180^\circ$  импульс не полностью убирает дефазировку, обусловленную градиентами магнитного поля. Теоретически было установлено, что наибольшие возмущения конвекция вносит тогда, когда в SE последовательности время первого эхо  $TE_1$  (измеряемое от первого  $90^\circ$  импульса) равно интервалу  $\Delta TE$  между  $TE_1$  и вторым эхо  $TE_2$ . При этом условии, дефазировка после второго  $180^\circ$  импульса может быть убрана полнее, чем при первом, а сигнал в момент второго эхо  $TE_2$  может быть больше, чем сигнал первого эхо. Так получилось, что в эксперименте, показанном на Рис.5.25, было выбрано именно такое условие:  $TE_1 = \Delta TE = 12.5$  мс. Поэтому, в областях интенсивной циркуляции крови и повышенных неоднородностях магнитного поля, сигнал на первом эхо SE последовательности оказывался меньше сигнала на втором эхо, создавая искусственный эффект нелинейности в аргументе экспоненты (5.4), идентифицируемый методом МТР как ненулевой градиент магнитного поля. Выявленная закономерность открывает дополнительную возможность обнаруживать области конвекции в МРТ изображениях путём применения метода МТР не только к GRE последовательностям, но и к SE последовательностям.

В настоящей диссертационной работе ставилась задача параметризации GRE изображений. Приведённые ниже результаты показывают, насколько эффективно она



была решена. Фактически, из каждого получаемого на МР томографе GRE изображения можно выделить его физически значимые компоненты так же, как видимое глазом изображение может быть разделено на его спектральные компоненты – видимое, ультрафиолетовое, инфракрасное. В предыдущих главах было показано, как разработанная математическая модель и методы измерения её параметров селектируют изображения, контрасты которых создаются разными физическими факторами: распределением протонной плотности, градиентами магнитного поля (т.е. структурой биологических тканей), неоднородностями спин-спинового взаимодействия протонов (параметр  $\beta$ ), временем поперечной релаксации  $T_2$ , временем дефазировки спинов  $T_{0.5}$ . В разделе 4.4 было также показано, как полнодиапазонная аппроксимация (ПДА) позволяет выделять множество других физически значимых параметров, например, энергетические  $E_{0.5}$ ,  $E_\infty$  и др. Теперь же продемонстрируем эти возможности на реальных томограммах, полученных на добровольцах. Рис.5.29 суммирует эти результаты без применения цветowych композитов высокого пространственного разрешения, т.е. в виде изображений в градациях серого. Такое представление позволяет оценить работу одних только математических методов, развитых в настоящей диссертационной работе, без дополнительного улучшения их пространственной разрешающей способности за счёт применения цветowych композитов. Градиентные карты построены таким образом, что серый фон соответствует нулевому значению параметра  $c$  – так же, как и на Рис.5.26: т.е. светлые области показывают преобладание градиентов спин-спинового взаимодействия (скорости поперечной релаксации), а тёмные – преобладание градиентов магнитного поля.

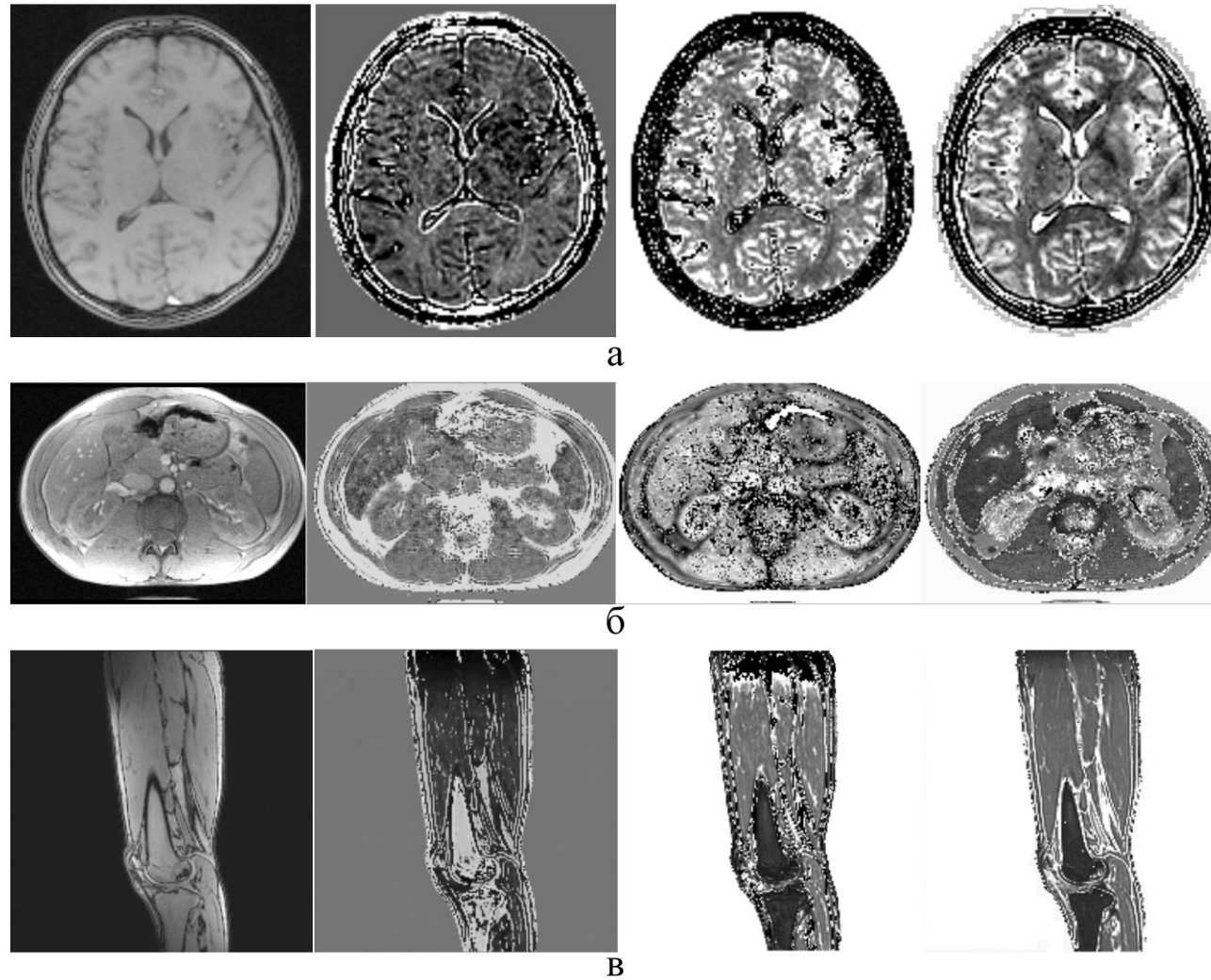


Рис.5.29. Горизонтальные серии картин соответствуют (а) мозгу; (б) брюшной полости; (в) бедренной части ног. В каждой серии левое крайнее изображение – исходное GRE изображение, за которым следуют его параметрические карты, соответствующие последовательно градиентам магнитного поля и скорости поперечной релаксации, времени поперечной релаксации  $T_2$ , времени дефазировки спинов  $T_{0.5}$ . Светлые области соответствуют бóльшим значениям параметров, тёмные – меньшим.

В зависимости от части тела, каждая карта физического параметра несёт свои особенности, которые могут быть существенны для постановки диагноза в каждом конкретном случае. Например, хорошо видны различия между картами времен  $T_2$  и  $T_{0.5}$  мозга. В частности, карта  $T_{0.5}$  позволяет хорошо различать границы полостей, заполненных цереброспинальной жидкостью – они выглядят яркими, в то время как на карте времен поперечной релаксации они выглядят темными. Это можно объяснить тем, что релаксация цереброспинальной жидкости подчиняется совершенно другой формуле, нежели описанная в настоящей работе. В силу этой несовместимости, значения  $T_2$ , полученные с помощью МТР получаются отрицательными, и программа отсеивает их как неверные. Одновременно с этим, ПДА в силу особенностей своей программной реализации надёжно выдает положительные значения, значительно превышающие значения  $T_{0.5}$  окружающих тканей. Подобное поведение наблюдается также в областях с костными тканями, как можно видеть на картах бедра, а также в областях, занятых движущейся жидкостью, например в аорте. Другим хорошо заметным явлением является яркая кромка на границах органов, видная на картах градиентов скорости релаксации и магнитного поля. Она означает большое положительное значение параметра  $c$ , что соответствует широкому разбросу значений времен релаксации в вокселе. Данное явление вполне закономерно: воксели, расположенные на границах органов захватывают два разных типа тканей, которые обладают различными временами  $T_2$ . Также имеет место явное различие контрастов отдельных органов на разных картах. Так, костный мозг выглядит ярче окружающих тканей на картах градиентов скорости релаксации и магнитного поля, в то время как на остальных картах он темнее. Аналогично, печень значительно темнее почек на картах  $T_{0.5}$ , однако на картах  $T_2$  они имеют схожую яркость. Последнее явление представляет особенный интерес, так как оно наглядно показывает, что  $T_2$  и  $T_{0.5}$  не имеют жёсткой связи между собой. В противном случае, контрасты карт этих двух параметров были бы качественно схожи. Ещё одним важным качеством представленных карт является их независимость от пространственной неоднородности чувствительности катушки. Это наблюдается особенно хорошо на картинах брюшной полости – исходное изображение ясно показывает, что чувствительность катушек тем выше, чем ближе воксель к передней или

задней стенкам полости. Однако данный эффект полностью отсутствует на параметрических картах.

Необходимо также иметь в виду большое различие в величинах параметров  $T_2$  и  $T_{0.5}$  в целом. Так, в картах мозга, к примеру, средние значения этих параметров равны соответственно 200 мс и 60 мс. Наконец, надо отметить высокую скорость построения всех карт – порядка секунды независимо от числа параметров. Это даёт возможность расщеплять исходное GRE изображение на параметрические карты в реальном масштабе времени работы МРТ сканера. Для сравнения, широко разрекламированные в зарубежной литературе методы [34,35] требуют около часа для построения одной карты.

Размытость и зернистость параметрических карт, приведённых на Рис.5.29, компенсируются цветовыми композитами высокого пространственного разрешения, показанными на Рис.5.30.

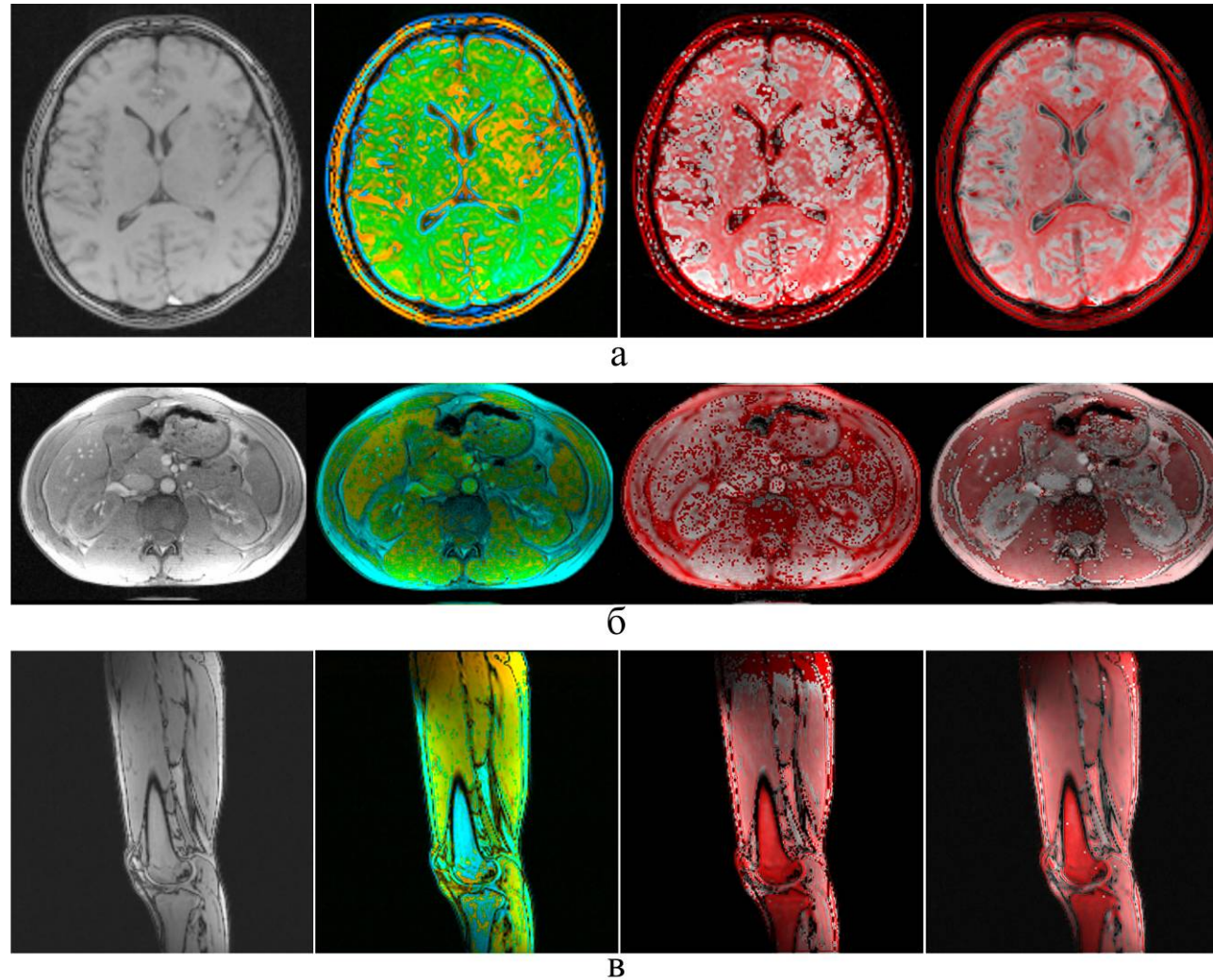


Рис.5.30. Горизонтальные серии цветowych композитов высокого пространственного разрешения соответствуют (а) мозгу; (б) брюшной полости; (в) бедренной части конечностей. В каждой серии левое крайнее изображение – исходное GRE изображение, за которым следует его параметрические карты, соответствующие последовательно градиентам магнитного поля и скорости поперечной релаксации, времени поперечной релаксации  $T_2$ , времени дефазировки спинов  $T_{0,5}$ .

## Заключение

1. В настоящей работе разработаны инструменты для параметризации МР томограмм, т.е. методы разложения традиционных МР изображений, получаемых томографом, на отдельные карты (изображения) физических параметров. Для этого сформулирована аналитическая трёхмерная модель релаксационного сигнала, адекватно описывающая как регулярные, так и случайные неоднородности биологических тканей. Эта модель позволила обобщить на трёхмерный случай и экспериментально доказать физическую суть квадратичности функции релаксации, ранее теоретически установленную в [26] в одномерном приближении.
2. Дано математическое объяснение ранее наблюдавшегося явления так называемой «многоэкспоненциальности» функции релаксации: это явление вызывается пространственными неоднородностями спин-спинового взаимодействия протонов в вокселе.
3. Обнаружено ранее не известное явление регулярной группировки областей с градиентами спин-спинового взаимодействия протонов в определённых органах организма человека.
4. Разработаны устойчивые программные методы разделения физически значимых параметров в функции релаксации МР сигнала, работающие в реальном масштабе времени. Предложен и практически реализован ряд инструментов в области обработки и визуализации МР томограмм: полнодиапазонная аппроксимация, цветовые композиты высокого пространственного разрешения, ветвящийся алгоритм усреднения.

**Список сокращений и наиболее часто встречающихся условных обозначений**

МР – магнитный резонанс;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

GRE – Gradient Recalled Echo, последовательность градиентного эхо;

МТР – многоточечный метод с регуляризацией;

3ТМ – трёхточечный метод;

2ТМ – двухточечный метод;

SE – Spin Echo, последовательность спинового эхо;

ПДА – полнодиапазонная аппроксимация;

ИМ – интегральный метод;

$T_2$  – время поперечной релаксации;

$\alpha$  – показатель квадратичности, описывающий магнитные градиенты;

$\beta$  – показатель квадратичности, описывающий градиенты  $T_2$ ;

$c = -\alpha^2 + \beta^2$  – комбинированный показатель квадратичности в функции релаксации;

*фантом* – полноразмерная долговременная модель гетерогенной среды с электродинамически эквивалентными параметрами.

### Список литературы

1. Blombergen N., Purcell E.M., Pond R.V. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption//Physical Review, 1948, v.73(7), p.679-712.
2. Перепухов А.М., Максимычев А.В., Кищенко О.В., Куксин А.Ю. ЯМР-релаксация: учебно-методическое пособие/М.: МФТИ, 2015. – 28 с.
3. M. Britton, MRI of chemical reactions and processes//Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 2017, v.101, p.51-70.
4. Dixon W.T. Simple proton spectroscopic imaging//Radiology, 1984, v.153, p.189-194.
5. Bloch F. Nuclear induction//Physical Review, 1946, v.70(7-8), p.460-474.
6. Hahn E.L. Nuclear induction due to free Larmor precession//Physical Review, 1950, v.77, p.297-298.
7. Hahn E.L. Spin echoes//Physical Review, 1950, v.80(4), p.580-594.
8. Carr H.Y., Purcell E.M. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments//Physical Review, 1954, v.94(3), p.630-638.
9. Torrey H.C. Bloch equations with diffusion terms//Physical Review, 1956, v.104(3), p.563-565.
10. Abragam A. The principles of nuclear magnetism/Oxford University Press, 1961, Ch.X, p.433-439.
11. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue//Journal of Physiology (London), 1919, v.52, p.409.
12. Krogh A. The anatomy and physiology of capillaries/Yale University Press, New Haven, 1922.
13. Popel A.S. Theory of oxygen transport to tissue//Critical Reviews in Biomedical Engineering, 1989, v.17(3), p.257-321.



14. Stoel G. Uber die Blutversorgung von weissen und rothen Kaninchenmuskeln//Zeit. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 1925, v.3, p.91-98.
15. Wiern J.T. The extent of the capillary bed of the heart//Journ. Exp. Med., 1928, v.47, p.273-291.
16. Roberts J.T., Wiern J.T. Quantitative changes in the capillary-muscle relationship in human hearts during normal growth and hypertrophy//Amer. Heart Journ., 1941, v.21, p.617-633.
17. Bassingthwaite J.B., Yipintsoi T., Harvey R.B. Microvasculature of the dog left ventricular myocardium//Microvascular Research, 1974, v.7(2), p.229-249.
18. Haacke E.M., Brown R.W., Thompson M.R., Venkatesan R. Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design/Wiley-Liss, New York, 1999, Ch.25, p.741–779.
19. Wharton S., Bowtell R.W. Fiber orientation-dependent white matter contrast in gradient echo MRI//Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, v.109(45), p.18559-18564. Supporting information 10.1073/pnas.1211075109.
20. Schenck J.F. Role of magnetic susceptibility in MRI//Med. Phys., 1996, v.23(6), p.815-850.
21. Knight M.J., Kauppinen R.A. Diffusion-mediated nuclear spin phase decoherence in cylindrically porous materials//Journ. Magn. Reson., 2016, v.269, p.1–12.
22. Hardy P.A., Henkelman R.M. Transverse relaxation rate enhancement caused by magnetic articles//Magn. Reson. Imaging, 1989, v.7, p.265-275.
23. Fisel C.R., Ackerman J.L., Buxton R.B., Garrido L., Belliveau J.W., Rosen B., Brady T.J. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral pathology//Magn. Reson. Med., 1991, v.17, p.336-348.
24. Kennan R.P., Zhong J., Gore J.C. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues//Magn. Reson. Med., 1994, v.31, p.9-21.
25. Yablonskiy D.A., Haacke E.M. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues – the static dephasing regime//Magn. Reson. Med., 1994, v.32, p.749–763.
26. Yablonskiy D.A. Quantitation of intrinsic magnetic susceptibility-related effects in a tissue matrix. Phantom study//Magn. Reson. Med., 1998, v.39, p.417–428.

27. Kiselev V.G., Posse S. Analytical theory of susceptibility induced NMR signal dephasing in a cerebrovascular network//Phys. Rev. Lett., 1998, v.98(25), p.5696–5699.
28. Kiselev V.G., Posse S. Analytical model of susceptibility-induced MR signal dephasing: effect of diffusion in a microvascular network//Magn. Reson. Med., 1999, v.41, p.499–509.
29. Sukstanskii A.L., Yablonskiy D.A. Gaussian approximation in the theory of MR signal formation in the presence of structure-specific magnetic field inhomogeneities//Journ. Magn. Res., 2003, v.163, p.236–247.
30. Sukstanskii A.L., Yablonskiy D.A. Gaussian approximation in the theory of MR signal formation in the presence of structure-specific magnetic field inhomogeneities. Effects of impermeable susceptibility inclusions//Journ. Magn. Res., 2004, v.167, p.56-67.
31. Kiselev V.G. Effect of magnetic field gradients induced by microvasculature on NMR measurements of molecular self-diffusion in biological tissues//Journ. Magn. Res., 2004, v.170, p.228–235.
32. Dickson J.D., Ash T.W.J., Williams G.B., Sukstanskii A.L., Ansorge R.E., Yablonskiy D.A. Quantitative phenomenological model of the BOLD contrast mechanism//Journ. Magn. Res., 2011, v.212, p.17–25.
33. Kiselev V.G., Novikov D.S. Transverse NMR relaxation as a probe of mesoscopic structure//Phys. Rev. Lett., 2002, v.89, p.278101.
34. Fernandez-Seara M.A., Wehrli F.W. Postprocessing technique to correct for background gradients in image-based  $R_2^*$  measurements//Magn. Reson. Med., 2000, v.44, p.358–366.
35. Dahnke H., Schaeffter T. Limits of detection of SPIO at 3.0T using  $T_2^*$  relaxometry//Magn. Reson. Med., 2005, v.53, p.1202–1206.
36. Hernando D., Vigen K.K., Shimakawa A., Reeder S.B.  $R_2^*$  mapping in the presence of macroscopic  $B_0$  field variations//Magn. Reson. Med., 2012, v.68(3), p.830–840.
37. Tang M.Y., Chen T.W., Zhang X.M., Huang X.H. GRE  $T_2$ -weighted MRI: principles and clinical applications//BioMed Res. Intern., 2014, ID 312142, 12p.,  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/312142>
38. Reichenbach J.R., Venkatesan R., Yablonskiy D.A., Thompson M.R., Lai S., Haacke E.M. Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging//Journ. Magn. Reson. Im., 1997, v.7, p.266-279.

39. M. del C. Valdés Hernández, Royle N.A., Jackson M.R., Maniega S.M., Penke L., Bastin M.E., Deary I.J., Wardlaw J.M. Color fusion of magnetic resonance images improves intracranial volume measurement in studies of aging//*Open Journal of Radiology*, 2012, v.2, p.1-9 <http://dx.doi.org/10.4236/ojrad.2012.21001>
40. Weiss K.L., Stiving S.O., Herderick E.E., Cornhill J.F., Chakeres D.W. Hybrid color MR imaging display//*American Journal of Roentgenology*, 1987, v.149(4), p.825-829.
41. Wells M.G., Sharp P.F., Law A.N. Principles and appraisal of combined images in NMR//*Medical and Biological Engineering and Computing*, 1989, v.27(3), p.277-280. doi:10.1007/BF02441485
42. Kamman R.L., Stomp G.P., Berendsen H.J. Unified multiple-feature color display for MR Images//*Magn. Reson. Med.*, 1989, v.9(2), p. 53-55.
43. Brown H.K., Hazelton T.R., Silbiger M.L. Generation of color composites for enhanced tissue differentiation in magnetic resonance imaging of the brain//*Amer. Journ. Anat.*, 1991, v.192(1), p.23-34. doi:10.1002/aja.1001920104
44. Brown H.K., Hazelton T.R., Fiorica J.V., Parsons A.K., Clarke L.P., Silbiger M.L. Composite and classified color display in MR imaging of the female pelvis//*Magn. Res. Im.*, 1992, v.10(1), p.143-154. doi:10.1016/0730-725X(92)90384-C
45. Brown H.K., Hazelton T.R., Parsons A.K., Fiorica J.V., Berman C.G., Silbiger M.L. PC-based multi-parameter full-color display for tissue segmentation in MRI of adnexal masses//*Journ. Comp. Assist. Tom.*, 1993, v.17(6), p.993-1005. doi:10.1097/00004728-199311000-00030
46. Brown H.K. Magnetic resonance imaging color composites: Пат. США 5 332 968 (1994).
47. Brown H.K. Magnetic resonance imaging color composites: Пат. США 5 410 250 (1995).
48. Edelstein W.A., Hutchison J.M., Johnson G., Redpath T. Spin warp NMR imaging and applications to human whole-body imaging//*Phys Med Biol*, 1980; v.25, p.751-756.
49. Haase A., Matthaei D., Hanicke W., Frahm J. Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence//*Radiology*, 1986, v.160, p.537-541.
50. Frahm J., Merboldt K.D., Hanicke W. Direct FLASH MR imaging of magnetic field inhomogeneities by gradient compensation//*Magn. Reson. Med.*, 1988, v.6, p.474-480.

51. Hofstetter L.W., Morrell G., Kaggie J., Kim D., Carlston K., Lee V.S.  $T_2^*$  measurement bias due to concomitant gradient fields//Magn. Reson. Med., 2017, v.77, p.1562-1572.
52. Bernstein M.A., Zhou X.J., Polzin J.A., King K.F., Ganin A., Pelc N.J., Glover G.H. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction//Magn. Reson. Med., 1998, v.39, p.300-308.
53. Yang X., Sammet S., Schmalbrock P., Knopp M.V. Postprocessing correction for distortions in  $T_2^*$  decay caused by quadratic cross-slice  $B_0$  inhomogeneity//Magn. Reson. Med., 2010, v.63, p.1258-1268.
54. Marquardt D.W. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters//Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics, 1963, v.11(2), p.431-441.
55. Elster A., Burdette J. Questions and answers in MRI/Mosby, 1994, q.2.12, p.36.
56. Chavhan G.B., Babyn P.S., Thomas B., Shroff M.M., Haacke E.M. Principles, techniques, and applications of  $T_2^*$ -based MR imaging and it's special applications//RadioGraphics, 2009, v.29(5), p.1433-1449.
57. Schad L.R., Brix G., Zuna I., Harle W., Lorenz W.J., Semmler W. Multiexponential proton spin-spin relaxation in MRI of human brain tumors//Journal of Computer assisted Tomography, 1989, v.13(4), p.577-587.
58. Bauer W.R., Nadler W., Bock M., Schad L.R., Wacker C., Hartlep A., Ertl G. Theory of Coherent and Incoherent Nuclear Spin Dephasing in the Heart//Phys. Rev. Lett., 1999, v.83(20), p.4215-4218.
59. Le Bihan D., Turner R., Patronas N. Diffusion MR imaging in normal brain and in brain tumor/Diffusion and perfusion. Magnetic resonance imaging: applications to functional MRI, D. Le Bihan, editor, New York: Raven Press, 1995, p.134-140.
60. Ватсон Г.Н. Теория Бесселевых функций, Ч.1, Пер. со 2-го англ.изд. В.С.Бермана, 1949г., ИИЛ, Москва, с.28.
61. Press W.H., Teukolsky S.A., Wetterling W.T., Flannery B.P. Numerical recipes in Fortran 77, 2<sup>nd</sup> ed., Cambridge University Press 1992, Ch.15.

62. Hagberg G.E., Indovina I., Sanes J.N., Posse S. Real-time quantification of  $T_2^*$  changes using multiecho planar imaging and numerical methods//Magn. Reson. Med., 2002, v.48, p.877-882.
63. Reichenbach J.R., Hacklander Th., Harth T., Hofer M., Rassek M., Modder U.  $^1\text{H}$   $T_1$  and  $T_2$  measurements of the MR imaging contrast agents Gd-DTPA and Gd-DTPA BMA at 1.5T//Eur. Radiol. 1997, v.7, p.264-274.
64. Hellerbach A., Schuster V., Jansen A., Sommer J. MRI phantoms – are there alternatives to agar?//PLOS ONE, 2013, v.8(8), p.1-8.
65. Rohrer M. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths//Investigative Radiology, 2005, v.40(11), p.715-724.
66. Abramovitz M., Stegun I. Handbook of mathematical functions, National Bureau of Standards, Applied Mathematics Series 55, 10<sup>th</sup> printing (1972).

## **Благодарности**

Искренне благодарен Пирогову Юрию Андреевичу за научное руководство, а также Демихову Евгению Ивановичу за помощь на заключаяющих стадиях подготовки данной работы. Особенно благодарен моим родителям за их многолетние помощь и наставления.

## Приложение 1. Эквивалентность функций распределения

Функции  $R_p(x)$  в (2.23) могут быть получены усреднением функций  $\text{sinc}(\alpha t)$  по параметру  $\alpha$  с использованием не только Гауссовской плотности вероятности (2.20), но и любой другой адекватной плотности вероятности. Любая плотность вероятности для случайной переменной  $\alpha$ , характеризуемой своим средним отклонением  $\sigma$  средним значением  $\bar{\alpha}$ , может быть записана в виде

$$\frac{1}{\sigma} P_p\left(\frac{\alpha}{\sigma}\right) d\alpha = P_p(u) du, \quad (\text{П.1.1})$$

с безразмерными аргументом  $u = \alpha/\sigma$  и параметром  $p = \bar{\alpha}/\sigma$ . Тогда функция релаксации может быть представлена, как функция безразмерного аргумента  $x = \sigma t$ :

$$\frac{1}{\sigma} \int P_p\left(\frac{\alpha}{\sigma}\right) \cdot \text{sinc}(\alpha t) d\alpha = \int P_p(u) \cdot \text{sinc}(u x) d\alpha \equiv R_p(x). \quad (\text{П.1.2})$$

В качестве примера, рассмотрим три простейших плотности вероятности, определённые на конечном интервале, вместе с Гауссовским распределением:

$$\text{однородное } P_p(u) = \frac{1}{2} \begin{cases} 1, & p-1 < u < p+1; \\ 0 & \text{otherwise;} \end{cases} \quad (\text{П.1.3})$$

$$\text{косинусное } P_p(u) = \frac{\alpha}{2} \begin{cases} \cos[\alpha(u-p)], & |\alpha(u-p)| < \frac{\pi}{2}; \\ 0 & \text{otherwise;} \end{cases} \quad \alpha = \arccos(1/e); \quad (\text{П.1.4})$$

$$\text{квадрат косинуса } P_p(u) = \frac{2\beta}{\pi} \begin{cases} \cos^2[\beta(u-p)], & |\beta(u-p)| < \frac{\pi}{2}; \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad \beta = \arccos(1/\sqrt{e}); \quad (\text{П.1.5})$$

$$\text{Гауссовское } P_p(u) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} e^{-(u-p)^2}. \quad (\text{П.1.6})$$

Все они нормированы на единичный интеграл и на одинаковое среднее отклонение  $\sigma$ , определённое, как такое отклонение, при котором плотность вероятности падает в  $1/e$  раз относительно максимума (Рис.П.1.1). Такое определение является стандартным критерием для экспоненциальных функций.

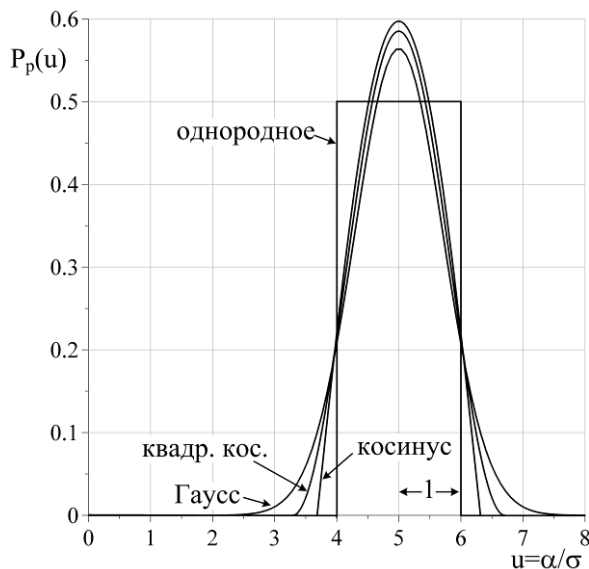


Рис.П.1.1. Нормированные плотности вероятности, рассчитанные для  $p=5$  в качестве примера. Среднее отклонение по уровню  $1/e$  одинаково для всех четырёх распределений.

В Главе 2 интеграл (П.1.1) рассчитывался аналитически для Гауссовского распределения (П.1.6), используя комплексные переменные. Здесь же рассмотрим результаты численных вычислений в сравнении с конечными распределениями (П.1.3)-(П.1.5). Результаты суммированы на Рис.П.1.2 и оказываются практически идентичными для всех четырёх распределений.



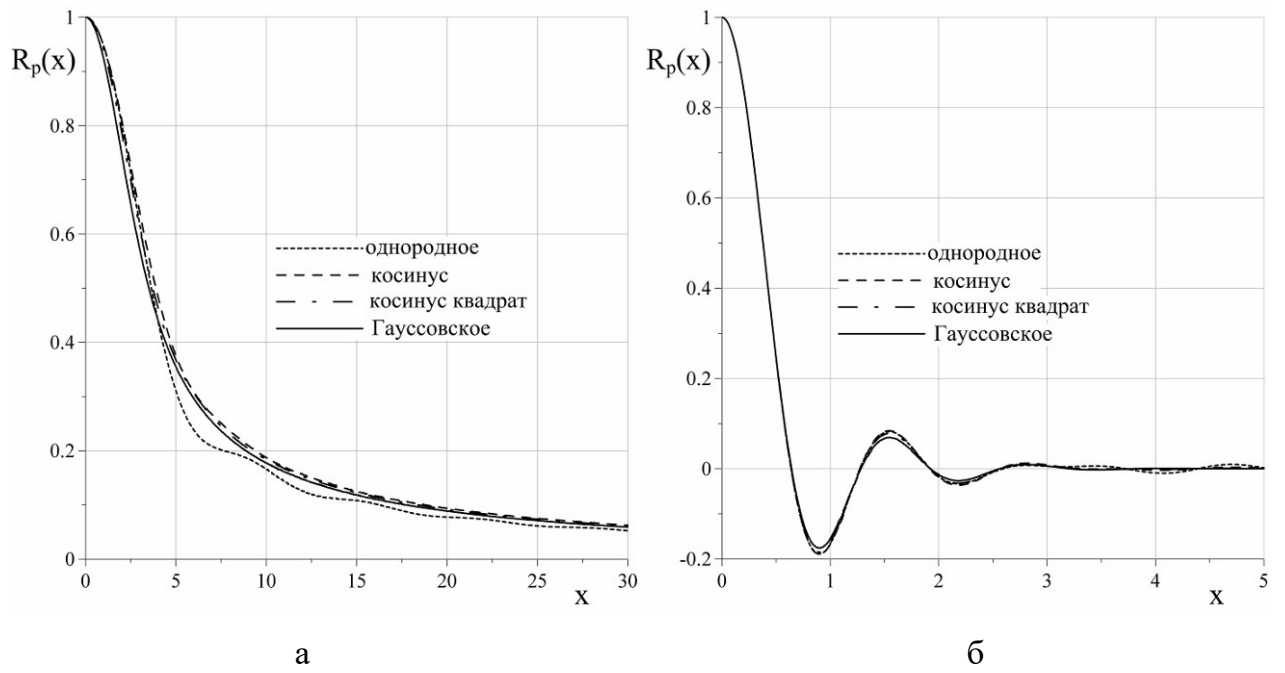


Рис.П.1.2. Рассчитанные функции  $R_p(x)$ : (а)  $p=0$ ; (б)  $p=5$ .

Таким образом, можно заключить, что фактическая форма плотности вероятности градиентов магнитного поля не меняет результат в пределах ожидаемых погрешностей измерений. Следовательно, Гауссовское распределение может использоваться без ограничений.

## Приложение 2. Полый магнитный цилиндр в однородном магнитном поле. Общий случай

Рассмотрим Рис.П.2.1, изображающий используемую систему координат и обозначений.

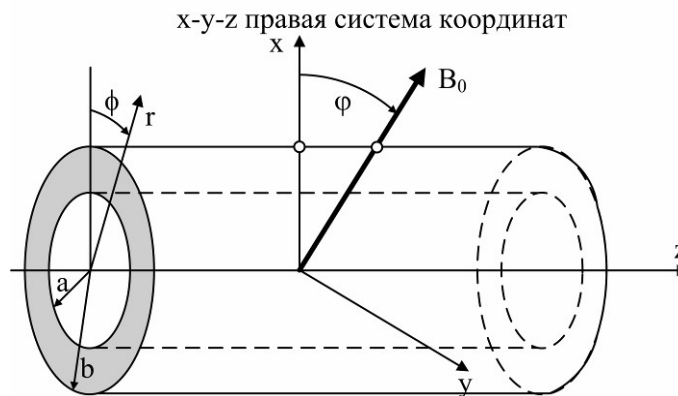


Рис.П.2.1. Система координат.

Разложим магнитное поле  $\vec{B}_0$  по Декартовым компонентам:

$$\vec{B}_0 = \begin{cases} B_0 \cos \varphi \\ 0 \\ B_0 \sin \varphi \end{cases} \quad (\text{П.2.1})$$

Всегда можно сделать  $y$  компоненту нулевой выбором оси  $z$  вдоль оси цилиндра и оси  $x$  в плоскости  $\vec{B}_0$  и  $z$ . Магнитное поле вдоль оси  $z$  всегда тангенциальное, поэтому непрерывно на границе. Поэтому можно сразу написать решение для тангенциальной компоненты:

$$H_z = \begin{cases} H_0 \sin \varphi & \text{вне цилиндра} \\ H_0 \sin \varphi & \text{внутри стенки} \\ H_0 \sin \varphi & \text{внутри полости} \end{cases} \quad \text{и} \quad B_z = \begin{cases} B_0 \sin \varphi & \text{вне цилиндра} \\ \frac{\mu}{\mu_0} B_0 \sin \varphi & \text{внутри стенки} \\ B_0 \sin \varphi & \text{внутри полости} \end{cases} \quad (\text{П.2.2})$$

Теперь осталось найти  $B_x$  или  $H_x$ . Тогда проекция полного магнитного поля на направление  $\vec{B}_0$  – именно та проекция, которая определяет частоту прецессии в магнитном резонансе – равно просто

$$H = H_x \cos \varphi + H_z \sin \varphi. \quad (\text{П.2.3})$$

Таким образом, имеется  $H_z = \text{const}$  и надо найти  $H_x = H_0 f(r, \phi) \cos \phi$ , где  $f(r, \phi)$  есть неизвестная функция, различная для разных частей капилляра. В этой формуле, хотя точный вид её пока не известен, заранее написан член  $\cos \phi$  потому, что поле должно быть пропорционально  $x$ -компоненте  $\vec{H}_0$ :  $H_{0x} = H_0 \cos \phi$ . Тогда согласно (П.2.3) проекция на направление  $\vec{B}_0$  равна

$$H = H_x \cos \phi + H_z \sin \phi = H_0 f(r, \phi) \cos^2 \phi + H_0 \sin^2 \phi. \quad (\text{П.2.4})$$

Магнитная проницаемость  $\mu$  различна в различных частях цилиндра (капилляра), а в воздухе

$$\mu_0 H_0 = B_0. \quad (\text{П.2.5})$$

В результате получаем следующую формулу для изменения магнитного поля после того, как цилиндр внесён в него:

$$\Delta B = B_0 \begin{cases} [f_1(r, \phi) - 1] \cos^2 \phi; & r > b \\ \left[ \frac{\mu}{\mu_0} f_2(r, \phi) - 1 \right] \cos^2 \phi + \left( \frac{\mu}{\mu_0} - 1 \right) \sin^2 \phi; & a < r < b. \\ [f_3(r, \phi) - 1] \cos^2 \phi; & r < a \end{cases} \quad (\text{П.2.6})$$

Это – общее решение для произвольно наклонённого цилиндра, и осталось только найти  $f_{1,2,3}(r, \phi)$ . Для этого предположим сначала, что  $\phi = 0$ , применим метод скалярного потенциала.

В отсутствие токов проводимости вектор магнитного поля  $\vec{H}$  может быть выражен через скалярный потенциал  $\Psi$ :

$$\vec{H} = -\nabla \Psi. \quad (\text{П.2.7})$$

Из уравнения Максвелла

$$\nabla \vec{B} = 0, \quad (\text{П.2.8})$$

предполагая однородность магнитной проницаемости  $\mu$ , следует уравнение Лапласа для скалярного потенциала:

$$\Delta \Psi = 0. \quad (\text{П.2.9})$$

В цилиндрических координатах

$$\left( \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} \right) \Psi(r, \phi) = 0. \quad (\text{П.2.10})$$

Общее решение этого уравнения представляется в виде

$$\Psi(r, \phi) = \sum_n \left( A_n r^n + \frac{B_n}{r^n} \right) (C_n \cos n\phi + D_n \sin n\phi). \quad (\text{П.2.11})$$

Проекция на ось  $x$  невозмущённого магнитного поля  $H_x$  описывается следующим скалярным потенциалом (его производная по  $x$  равна  $H_x$ )

$$\Psi = -H_x \cdot x = -H_x \cdot r \cos \phi. \quad (\text{П.2.12})$$

Дальше используется ключевая догадка о том, что решение должно меняться по закону  $r \cdot \cos \phi$  как вне, так и внутри цилиндра:

$$\Psi(r, \phi) = \begin{cases} -\frac{B_0}{\mu_0} r \cos \phi + \frac{c_1}{r} \cos \phi; & r > b \\ -\frac{B_0}{\mu_0} r \cos \phi + \left( c_2 r + \frac{c_3}{r} \right) \cos \phi; & a < r < b. \\ -\frac{B_0}{\mu_0} r \cos \phi + c_4 r \cos \phi; & 0 < r < a \end{cases} \quad (\text{П.2.13})$$

Тогда вектор  $\vec{H}$  равен:

$$\begin{aligned} \vec{H} &= -\nabla \Psi(r, \phi) = -\left( \vec{e}_r \frac{\partial}{\partial r} + \frac{\vec{e}_\phi}{r} \frac{\partial}{\partial \phi} \right) \Psi(r, \phi) = \\ &= \begin{cases} \vec{e}_r \left( \frac{B_0}{\mu_0} + \frac{c_1}{r^2} \right) \cos \phi - \vec{e}_\phi \left( \frac{B_0}{\mu_0} - \frac{c_1}{r^2} \right) \sin \phi; & r > b \\ \vec{e}_r \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_2 + \frac{c_3}{r^2} \right) \cos \phi - \vec{e}_\phi \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_2 - \frac{c_3}{r^2} \right) \sin \phi; & a < r < b \\ \vec{e}_r \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_4 \right) \cos \phi - \vec{e}_\phi \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_4 \right) \sin \phi; & r < a \end{cases} \end{aligned} \quad (\text{П.2.14})$$

Из этой формулы условие непрерывности тангенциальной ( $\phi$ ) компоненты  $\vec{H}$  на внешней и внутренней границах цилиндра даёт два уравнения :

$$c_1 = c_3 + b^2 c_2 \text{ и } c_4 = c_2 + \frac{c_3}{a^2}. \quad (\text{П.2.15})$$

Условие непрерывности нормальной компоненты вектора магнитной индукции  $\vec{B} = \mu \vec{H}$  (компонента  $r$ ) даёт

$$\mu_0 \left( \frac{B_0}{\mu_0} + \frac{c_1}{b^2} \right) = \mu \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_2 + \frac{c_3}{b^2} \right) \text{ и } \mu \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_2 + \frac{c_3}{a^2} \right) = \mu_0 \left( \frac{B_0}{\mu_0} - c_4 \right). \quad (\text{П.2.16})$$

В итоге получаем четыре уравнения для четырёх коэффициентов:

$$c_4 = \frac{B_0}{\mu_0} + 4B_0\mu \frac{b^2}{(\mu - \mu_0)^2 a^2 - (\mu + \mu_0)^2 b^2}; \quad (\text{П.2.17})$$

$$c_3 = 2B_0(\mu - \mu_0) \frac{a^2 b^2}{(\mu - \mu_0)^2 a^2 - (\mu + \mu_0)^2 b^2}; \quad (\text{П.2.18})$$

$$c_2 = B_0 \frac{\mu - \mu_0}{\mu_0} \cdot \frac{(\mu - \mu_0)a^2 - (\mu + \mu_0)b^2}{(\mu - \mu_0)^2 a^2 - (\mu + \mu_0)^2 b^2}; \quad (\text{П.2.19})$$

$$c_1 = \frac{B_0}{\mu_0} b^2 \frac{a^2 - b^2}{\frac{\mu - \mu_0}{\mu + \mu_0} a^2 - \frac{\mu + \mu_0}{\mu - \mu_0} b^2}. \quad (\text{П.2.20})$$

Теперь можно вычислить проекции магнитного поля на ось  $x$ , вычисляя скалярное произведение  $(\vec{H}, \vec{e}_x)$ , используя выражение для  $\vec{e}_x$  в цилиндрических координатах:

$$\vec{e}_r \cdot \cos\phi - \vec{e}_\phi \cdot \sin\phi = \vec{e}_x. \quad (\text{П.2.21})$$

Для вычисления дефазировки спинов интерес представляет только изменение поля:

$$\Delta B_x = B_x - B_0. \quad (\text{П.2.22})$$

При этом следует использовать малость магнитной восприимчивости  $\chi$  биологических тканей, то есть магнитная проницаемость  $\mu = 1 + 4\pi\chi \approx \mu_0 = 1$ . Поэтому можно удерживать только первые порядки разности  $\mu - \mu_0$ . Вычисления  $\Delta B$  для области в полости цилиндра дают  $\Delta B \sim (\mu - \mu_0)^2$ , и поэтому должны быть приравнены нулю.

Результат для  $\varphi = 0$  таков:

$$\Delta B_x = B_0 2\pi \Delta\chi \begin{cases} \frac{b^2 - a^2}{r^2} \cos 2\phi; & r > b \\ \left( 1 - \frac{a^2}{r^2} \cos 2\phi \right); & a < r < b, \\ 0; & r < a \end{cases} \quad (\text{П.2.23})$$

где  $\Delta\chi$  есть разность магнитных восприимчивостей материала цилиндра и воздуха.

Формула (П.2.6) должна превращаться в (П.2.23) при  $\varphi = 0$ . Отсюда, а также записывая  $\mu - \mu_0 = 4\pi\Delta\chi$  и используя  $\cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi = 1$ , получаем итоговый результат:

$$\Delta B_x = 2\pi\Delta\chi B_0 \begin{cases} \frac{b^2 - a^2}{r^2} \cos 2\phi \cos^2 \varphi; & r > b \\ 1 - \frac{a^2}{r^2} \cos 2\phi \cos^2 \varphi + \sin^2 \varphi; & a < r < b. \\ 0; & r < a \end{cases} \quad (\text{П.2.24})$$

Из этого выражения легко вычислить пространственное распределение градиентов магнитного поля вокруг цилиндра. Для краткости формул положим  $\varphi = 0$ .

Тогда с учётом

$$r^2 = x^2 + y^2, \quad x = r \cos \phi, \quad y = r \sin \phi, \quad x^2 - y^2 = r^2 \cos 2\phi, \quad (\text{П.2.25})$$

находим:

$$G_x \equiv \frac{\partial}{\partial x} \Delta B_x = 2\pi\Delta\chi B_0 \begin{cases} 2(b^2 - a^2)x \frac{3y^2 - x^2}{(x^2 + y^2)^3}; & r > b \\ -2a^2 x \frac{3y^2 - x^2}{(x^2 + y^2)^3}; & a < r < b, \\ 0; & r < a \end{cases} \quad (\text{П.2.26})$$

$$G_y \equiv \frac{\partial}{\partial y} \Delta B_x = 2\pi\Delta\chi B_0 \begin{cases} -2(b^2 - a^2)y \frac{3x^2 - y^2}{(x^2 + y^2)^3}; & r > b \\ 2a^2 y \frac{3x^2 - y^2}{(x^2 + y^2)^3}; & a < r < b \\ 0; & r < a \end{cases}, \quad (\text{П.2.27})$$

$$G_z \equiv \frac{\partial}{\partial z} \Delta B_x = 0, \quad (\text{П.2.28})$$

и

$$|G| = \frac{2(b^2 - a^2)}{r^3}; \quad r > b. \quad (\text{П.2.29})$$

### Приложение 3. Релаксационная функция биологической ткани

В Главе 3 формула (3.13) определяет средний по объёму магнитный момент следующим образом:

$$m(t) = \frac{1}{S} \int_{R_c}^{R_s} \int_0^{2\pi} m(t, r, \phi) r dr d\phi, \quad (\text{П.3.1})$$

где

$$m(t, r, \phi) = e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \exp \left[ -\frac{4 D \delta^2 t^3 R_c^4}{3 r^6} - i \delta t \frac{R_c^2}{r^2} \cos 2\phi \right] \quad (\text{П.3.2})$$

есть магнитный момент прецессирующего спина в капиллярной модели биологической ткани. Поскольку угловая зависимость даётся множителем  $\cos 2\phi$ , с математической точки зрения задача является одновременно полярно и экваториально симметричной, позволяя перейти к угловому интегрированию только в первом квадранте:

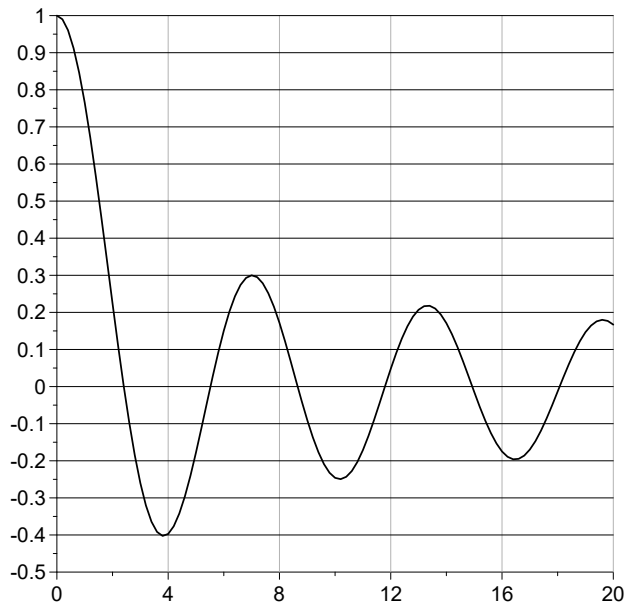
$$m(t) = \frac{4}{S} \int_{R_c}^{R_s} \int_0^{\pi/2} m(t, r, \phi) r dr d\phi = e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \frac{4}{S} \int_{R_c}^{R_s} r e^{-\frac{4 D \delta^2 t^3 R_c^4}{3 r^6}} \left( \int_0^{\pi/2} e^{-i \delta t \frac{R_c^2}{r^2} \cos 2\phi} d\phi \right) dr. \quad (\text{П.3.3})$$

Выполняем сначала интегрирование по угловой координате. Вводим новую переменную  $\varphi = 2\phi$  и находим:

$$\int_0^{\pi/2} e^{-i \delta t \frac{R_c^2}{r^2} \cos 2\phi} d\phi = \frac{1}{2} \int_0^{\pi} e^{-i \delta t \frac{R_c^2}{r^2} \cos \varphi} d\varphi. \quad (\text{П.3.4})$$

По определению, функция Бесселя первого рода нулевого порядка [66, формула 9.1.21] выражается в интегральной форме следующим образом (Рис.П.3.1):

$$J_0(z) = \frac{1}{\pi} \int_0^{\pi} e^{\pm i z \cos \varphi} d\varphi. \quad (\text{П.3.5})$$

Рис.П.3.1. Функция Бесселя  $J_0(z)$ .

Тогда (П.3.3) преобразуется к виду

$$m(t) = e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \frac{2\pi}{S} \int_{R_c}^{R_s} e^{-\frac{4D\delta^2 t^3 R_c^4}{3r^6}} J_0\left(\frac{t\delta R_c^2}{r^2}\right) r dr. \quad (\text{П.3.6})$$

Поскольку  $r dr = d(r^2)/2$ , после очевидных преобразований получаем:

$$m(t) = e^{-i\omega_0 t - t/T_2} \cdot \mathfrak{R}_{q,p}(\delta t), \quad (\text{П.3.7})$$

где, по определению,  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  есть специальная функция, определяемая интегральной формой

$$\mathfrak{R}_{q,p}(x) = \frac{qx}{1-q} \int_{qx}^x e^{-\frac{4}{3}pu^3} \frac{J_0(u)}{u^2} du \quad (\text{П.3.8})$$

с параметрами

$$q = \left(\frac{R_c}{R_s}\right)^2 \text{ и } p = \frac{D}{R_c^2 \delta}. \quad (\text{П.3.9})$$

Параметр  $q$  есть ни что иное, как коэффициент заполнения ткани: отношение объёма капилляров к объёму области снабжения. Это простой геометрический коэффициент. Параметр  $p$  определяет затухание сигнала, вызванное диффузией. Следует отметить, что как  $q$  так и  $p$  безразмерные.



Рассмотрим основные свойства  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ . Во-первых, в начальный момент времени

$$\mathfrak{R}_{q,p}(0) = 1, \quad (\text{П.3.10})$$

потому что как нижний, так и верхний пределы интегрирования стремятся к нулю, а аргументы экспоненты и функции Бесселя также стремятся к нулю, делая  $\exp(0) = 1$  и  $J_0(0) = 1$ . Интегрируя же обратную вторую степень, приходим к (П.3.10).

Далее, чтобы лучше оценить полное поведение  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$ , необходимо рассмотреть случай  $q \rightarrow 1$ . При этом условии интеграл стремится к значению подинтегральной функции в точке  $x$ :

$$\lim_{q \rightarrow 1} \mathfrak{R}_{q,p}(x) \approx \frac{x}{1-q} e^{-\frac{4}{3}px^3} \frac{J_0(x)}{x^2} \cdot (1-q)x = e^{-\frac{4}{3}px^3} J_0(x), \quad (\text{П.3.11})$$

приводя ко второму свойству:

$$\mathfrak{R}_{1,p}(x) = e^{-\frac{4}{3}px^3} J_0(x). \quad (\text{П.3.12})$$

С физической точки зрения, условие  $q \rightarrow 1$  означает полное заполнение ткани капиллярами ( $R_s \approx R_c$ ), что не является реалистичным.

#### Приложение 4. Формулы алгоритма наименьших квадратов до второго порядка включительно с регулировкой

Пусть даны логарифмы сигнала  $y_i$  и точки времени  $t_i$ . Требуется минимизировать функцию трёх переменных (4.8):

$$F(a,b,c) = \sum_{i=1}^N f(i) [y_i - (a + bt_i + ct_i^2)]^2. \quad (\text{П.4.1})$$

Дифференцирование приводит к системе линейных уравнений с постоянными коэффициентами (4.6), решение которой может быть получено разными способами. Пакеты математических процедур для решения линейных систем уравнений с постоянными коэффициентами, например в среде MatLab или Fortran, всегда рассчитаны на сотни уравнений, и потому используют методы обращения матриц на основе итеративных процедур. Рассматриваемый же случай намного проще, и потому может вычисляться значительно быстрее. Но именно в силу простоты решение нигде не описано в явной форме, пригодной для программирования. Поэтому ниже приводится полная транскрипция кода, вычисляющего строгое решение задачи (П.4.1).

с Подготовка массива регулирующей функции f[i]:

```
do 1 i=1,N
1 f(i)=gf(i,clamp)
```

с Вычисление коэффициентов Dn:

```
D0=0.
D1=0.
D2=0.
do 2 i=1,N
par=f(i)*y(i)
D0=D0+par
par=par*t(i)
D1=D1+par
par=par*t(i)
D2=D2+par
2 continue
```

с Вычисление коэффициентов An:

```
A0=0.
A1=0.
A2=0.
A3=0.
A4=0.
do 3 i=1,N
par=f(i)
A0=A0+par
par=par*t(i)
```

```
A1=A1+par
par=par*t(i)
A2=A2+par
par=par*t(i)
A3=A3+par
par=par*t(i)
A4=A4+par
```

3 continue

с Перекрёстные произведения. Все положительные, какими бы ни были An:

```
A02=A0*A2
A03=A0*A3
A11=A1*A1
A12=A1*A2
A13=A1*A3
A14=A1*A4
A22=A2*A2
A23=A2*A3
```

с Вычисление разностей:

```
A1102=A11-A02
A1203=A12-A03
A2213=A22-A13
A2314=A23-A14
```

с Последовательное вычисление промежуточных параметров:

```
P=A2213*A1203-A1102*A2314
S=D0*A1-D1*A0
R=S*A2213-(D1*A2-D2*A1)*A1102
```

с Результат:

```
c=R/P
b=(S-c*A1203)/A1102
```

```
a=(D0-c*A2-b*A1)/A0
```

c Clamping function:

```
function gf(i,clamp)
gf=exp(-clamp*i*i)
return
end
```

### Приложение 5. Формулы интегрального метода

В разделе 4.2 предложена идея интегрального алгоритма оценивания параметров релаксационных кривых. Для цифрового вычисления интегралов достаточно использовать простую схему трапеций. Аналитическое вычисление даёт:

$$\begin{aligned}
 I_1 &= \int_0^{t_1} (-bt + ct^2 - dt^3) dt = -\frac{t_1^2}{2}b + \frac{t_1^3}{3}c - \frac{t_1^4}{4}d; \\
 I_2 &= \int_{t_1}^{t_2} (-bt + ct^2 - dt^3) dt = -\frac{t_2^2 - t_1^2}{2}b + \frac{t_2^3 - t_1^3}{3}c - \frac{t_2^4 - t_1^4}{4}d; \quad (\text{П.5.1}) \\
 I_3 &= \int_{t_2}^{t_3} (-bt + ct^2 - dt^3) dt = -\frac{t_3^2 - t_2^2}{2}b + \frac{t_3^3 - t_2^3}{3}c - \frac{t_3^4 - t_2^4}{4}d.
 \end{aligned}$$

Эти формулы приводят к системе из трёх уравнений с тремя неизвестными  $b, c, d$ :

$$\begin{cases}
 I_1 = k_{11}b + k_{12}c + k_{13}d \\
 I_2 = k_{21}b + k_{22}c + k_{23}d, \\
 I_3 = k_{31}b + k_{32}c + k_{33}d
 \end{cases} \quad (\text{П.5.2})$$

которая может быть аналитически решена относительно  $b, c, d$ . Конечные формулы выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned}
 k_{11} &= -\frac{t_1^2 - t_0^2}{2}; & k_{12} &= \frac{t_1^3 - t_0^3}{3}; & k_{13} &= -\frac{t_1^4 - t_0^4}{4}; \\
 k_{21} &= -\frac{t_2^2 - t_1^2}{2}; & k_{22} &= \frac{t_2^3 - t_1^3}{3}; & k_{23} &= -\frac{t_2^4 - t_1^4}{4}; \\
 k_{31} &= -\frac{t_3^2 - t_2^2}{2}; & k_{32} &= \frac{t_3^3 - t_2^3}{3}; & k_{33} &= -\frac{t_3^4 - t_2^4}{4}; \\
 f &= \frac{k_{12}}{k_{11}}; & g &= \frac{k_{13}}{k_{11}}; & I_{11} &= \frac{I_1}{k_{11}}; & w &= k_{22} - f \cdot k_{21}; \\
 A_1 &= \frac{I_2 - k_{21} \cdot I_{11}}{w}; & B_1 &= \frac{k_{21} \cdot g - k_{23}}{w}; & s &= k_{31} \cdot f - k_{32}; \\
 P &= I_3 - k_{31} \cdot I_{11} + A_1 \cdot s; & R &= k_{33} - B_1 \cdot s - k_{31} \cdot g; \\
 d &= \frac{P}{R}; & c &= A_1 + B_1 \cdot d; & b &= I_{11} - f \cdot c - g \cdot d.
 \end{aligned} \quad (\text{П.5.3})$$