

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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Физическом институте им. П.Н. Лебедева Российской академии наук.

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

Официальные оппоненты: **Скирда Владимир Дмитриевич**,  
доктор физико-математических наук, профессор,  
заведующий кафедрой Института физики  
Казанского федерального университета

**Тарасов Виктор Петрович**, кандидат физико-  
математических наук, старший научный  
сотрудник Института проблем химической  
физики РАН

Ведущая организация: **Институт биохимической физики  
им. Н.М. Эмануэля РАН**

Защита диссертации состоится «02» марта 2020 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета Д002.023.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Физического института им. П.Н. Лебедева Российской академии наук по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 53.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФИАН и на сайте

[www.lebedev.ru](http://www.lebedev.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д002.023.03

доктор физико-математических наук

А.С. Золотко

## Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования определяется постоянным расширением областей применения ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на среды с физически и химически гетерогенным составом – химические реакции в гетерогенных средах, 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 Бломбергера, 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, явления физики конденсированного состояния. С появлением томографических методов открылась возможность визуального исследования гетерогенных сред как с микро, так и макроскопическими 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, из-за изменений 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. Предыдущие 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, часто используемые методики являются просто ошибочными. Всё это мотивировало формулирование целей и постановку задач настоящей диссертационной работы в следующем виде.

Цели и задачи: 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.

### Апробация результатов работы.

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<sup>х</sup> научных статьях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, в 2<sup>х</sup> научных статьях в журнале, входящем в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций. В других журналах опубликовано 5 работ.

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

### Структура работы.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и пяти приложений. Она содержит 119 страниц основного текста и 62 рисунка в нём, список литературы из 66 наименований, 5 приложений на 14 страницах и 4 рисунка в них.

## Основное содержание работы

**Во введении** обосновывается актуальность темы диссертации, формулируются её цели, научная новизна, практическая значимость результатов и положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** даётся обзор состояния проблемы на основе анализа наиболее важных литературных источников. В пионерской работе 1946 года [6] 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, 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 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 с аргументом 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 –  $T_2^*$ . Первоначально параметр  $T_2^*$  вводился для количественного описания поглощения как полная ширина на половине высоты 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 сигнала  $S(t)$ . Это было сделано Ханом в следующей форме [7]:

$$S(t) = S(0) \cdot \exp \left[ - \left( \frac{t}{T_2} + \frac{t^2}{2T_2^{*2}} + \frac{kt^3}{3} \right) \right], \quad k = (\gamma G)^2 D, \quad (1)$$

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.

Предложенная Ханом формула прекрасно структурирована по физическим механизмам затухания:

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

где  $a$ ,  $b$  и  $c$  пропорциональны определённым физическим параметрам, соответственно протонной плотности, скорости поперечной релаксации, градиентам магнитного поля и спин-спинового взаимодействия, а  $d$  – коэффициенту диффузии. Таким образом, форма функции релаксации содержит в себе информацию о физических параметрах среды, представляя собой чувствительный датчик, позволяющий судить о структуре биологических тканей. Однако используемые в повседневной практике традиционные томографические методы не позволяют разделять вклады, даваемые вышеперечисленными физическими параметрами. Это эквивалентно тому, как если бы наш глаз был не в состоянии разделять цвета белого света. Задача параметризации МР томограмм, то есть выделения вкладов нескольких физических параметров из формы функции релаксации, впервые решена автором в настоящей диссертационной работе. Для этого была математически разработана и экспериментально подтверждена наиболее общая на сегодняшний день трёхмерная аналитическая модель функции релаксации, на этой основе установлены физические связи параметров  $a$ ,  $b$  и  $c$  с микро- и макроскопической структурой биологических тканей, разработаны эффективные методы параметризации и методы визуального представления параметрических карт.

**Вторая глава** посвящена решению задачи построения аналитической модели функции релаксации при наличии макроскопических неоднородностей. Правильная модель функции релаксации, созданная в настоящей диссертационной работе, является

трёхмерной. Предыдущие попытки сформулировать аналитическую трёхмерную модель были сделаны в менее общем предположении постоянных градиентов магнитного поля. Магнитное поле внутри вокселя не равномерное, но описывается непрерывной функцией координат, которая может быть разложена в ряд Тэйлора с членом первого порядка, пропорциональным градиенту этой функции. Следовательно, 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, 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.

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  $R_2$ . На этой основе получено выражение для медленно меняющейся части функции релаксации:

$$S(t) = S_0 v \cdot e^{-t/T_2} \cdot R_{p_x}(\alpha_x t) \cdot R_{p_y}(\alpha_y t) \cdot R_{p_z}(\alpha_z t), \quad R_p(x) = \frac{1}{x} \int_0^x \cos(pu) e^{-u^2} du \quad (3)$$

с

$$\alpha_{x,y,z} = \frac{\gamma}{4} \sigma_{x,y,z} l_{x,y,z}, \quad p_{x,y,z} = \frac{2\overline{G}_{x,y,z}}{\sigma_{x,y,z}}. \quad (4)$$

В этих формулах  $l_{x,y,z}$  – размеры вокселя,  $v$  – его объём,  $\overline{G}_{x,y,z}$  – средние значения, а  $\sigma_{x,y,z}$  – среднеквадратичный разброс проекций градиентов магнитного поля на оси координат  $x, y, z$ .

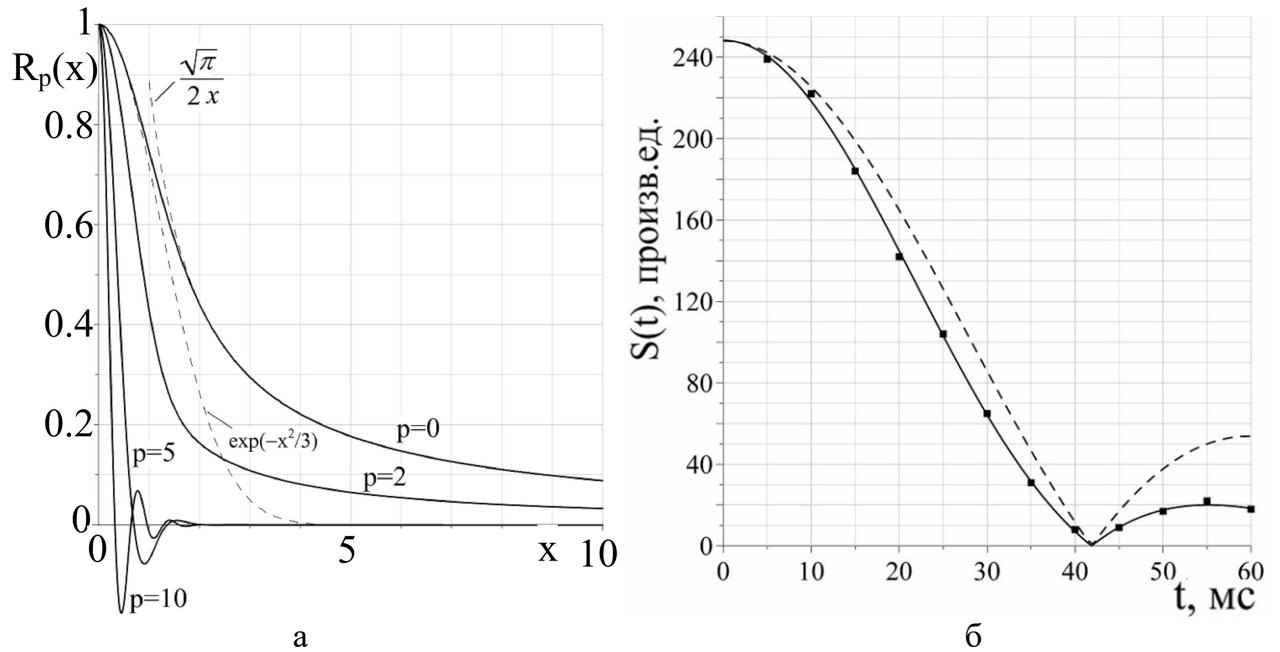


Рис.1. (а) Релаксационная функция  $R_p(x)$  при различных значениях параметра  $p$ . Штриховые линии показывают асимптоты для  $R_0(x)$ . (б) Экспериментальная функция релаксации (точки) и наилучшая аппроксимация трёхмерной моделью (3) (сплошная линия). Линия показывает абсолютную величину функции (3). Штриховая линия показывает попытку аппроксимировать экспериментальные результаты функцией  $|\text{sinc}|$ .

Модель (3) была испытана на специальном фантоме, создающем плавные длинные градиенты магнитного поля. Рис.1 показывает экспериментальные точки, в которые была вписана модельная функция (3), представленная сплошной линией. В реальных биологических тканях, далеко лежащих от пограничных областей, следует ожидать  $\bar{G} = 0$ , то есть  $p = 0$  – средний градиент магнитного поля в пределах вокселя равен нулю. Для алгоритмических применений формула (3) 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. Таким приближением является

$$S(t) \approx S_0 v \cdot \exp(-t/T_2 - \alpha^2 t^2), \quad (5)$$

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

$$\alpha^2 = \frac{\alpha_x^2 + \alpha_y^2 + \alpha_z^2}{3}; \quad \alpha_{x,y,z} = \frac{\sqrt{\pi}}{4} \gamma \begin{pmatrix} x_0 |G_x| \\ y_0 |G_y| \\ z_0 |G_z| \end{pmatrix}. \quad (6)$$

Впервые физический смысл параметра  $\alpha$  был выявлен в [4] в одномерном приближении. Формула (6) обобщает результат [4] 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:

$$\frac{1}{2T_2^{*2}} = \alpha^2 \text{ или } T_2^* \approx \frac{\sqrt{2}}{\gamma l |G|}, \quad (7)$$

где  $l$  есть диагональ вокселя.

В случае неоднородного по пространству спин-спинового взаимодействия протонов

$$S(t) \sim \exp\left(-\overline{R_2} t + \beta^2 t^2\right), \quad (8)$$

где параметр  $\beta$  пропорционален градиенту  $R_2$ . Важно, что квадратичные члены в показателе экспоненты всегда положительны. Комбинируя (8) и (5), получаем обобщение формулы Хана (1), содержащее только физически значимые параметры:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t}{T_2} - (\alpha^2 - \beta^2)t^2 - \frac{kt^3}{3}\right]. \quad (9)$$

Формула (9) справедлива для всех возбуждающих последовательностей, включая последовательности со  $180^\circ$  импульсом. В последовательностях градиентного эхо (GRE) диффузионным членом можно пренебречь и записать (9) в окончательной форме:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t}{T_2} - (\alpha^2 - \beta^2)t^2\right]. \quad (10)$$

Этот результат составляет основу методов параметризации, разработанных в Главе 4. Приближение (10) неприменимо к последовательностям спинового эхо, в которых влияние градиентов магнитного поля компенсируется  $180^\circ$  импульсами.

**В третьей главе** рассматриваются микроскопические неоднородности среды и связанные с этим особенности функции релаксации, главной из которых является диффузия ядер в микроскопических неоднородностях магнитного поля. Используется капиллярная модель Круга [8] и уравнение Блоха-Торрея [9]:

$$\frac{\partial \varphi(\vec{r}, t)}{\partial t} = -i\gamma \Delta B_z(\vec{r}) \varphi(\vec{r}, t) + D \nabla^2 \varphi(\vec{r}, t), \quad (11)$$

в котором  $\varphi(\vec{r}, t)$  – медленно меняющаяся компонента среднего магнитного момента среды,  $D$  – коэффициент диффузии, а  $\Delta B_z$  – неоднородности аксиальной проекции магнитного поля, выражаемые аналитически в цилиндрической системе координат.

В 1999г. Бауэр с соавторами попытались решить уравнение (11) аналитически, но пришли к выводу о невозможности этого [10]. В настоящей диссертационной работе эта задача решена в приближённом виде для цилиндрической модели капилляров радиусом  $R_c$ , окружённых зоной снабжения радиуса  $R_s$ :

$$\varphi(\vec{r}, t) = \exp \left[ -\frac{4D\delta^2 t^3 R_c^4}{3r^6} - i\delta t \frac{R_c^2}{r^2} \cos 2\phi \right], \quad (12)$$

приводя к следующим формулам для функции релаксации:

$$S(t) = S_0 e^{-t/T_2} \cdot \mathfrak{R}_{q,p}(\delta t), \quad \mathfrak{R}_{q,p}(x) = \frac{qx}{1-q} \int_0^x e^{-\frac{4}{3}pu^3} \frac{J_0(u)}{u^2} du, \quad (13)$$

в которых

$$q = \left( \frac{R_c}{R_s} \right)^2 \text{ и } p = \frac{D}{R_c^2 \delta}. \quad (14)$$

Здесь  $J_0$  – функция Бесселя первого рода нулевого порядка, а  $\delta \equiv 2\pi\gamma(\chi_i - \chi_o)B_0$  имеет размерность обратного времени. Рис.2 показывает характерный вид релаксационных функций  $\mathfrak{R}_{q,p}$  при различных значениях параметров.

Одна из возможных аппроксимаций формулы (13), разработанная в третьей главе для алгоритмических применений, состоит в использовании аппроксимирующей функции Абрагама [11]:

$$s(t) = \exp \left[ -\langle \omega^2 \rangle \tau^2 \left( e^{-\frac{t}{\tau}} - 1 + \frac{t}{\tau} \right) \right], \quad (15)$$

в которой  $\langle \omega^2 \rangle$  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.

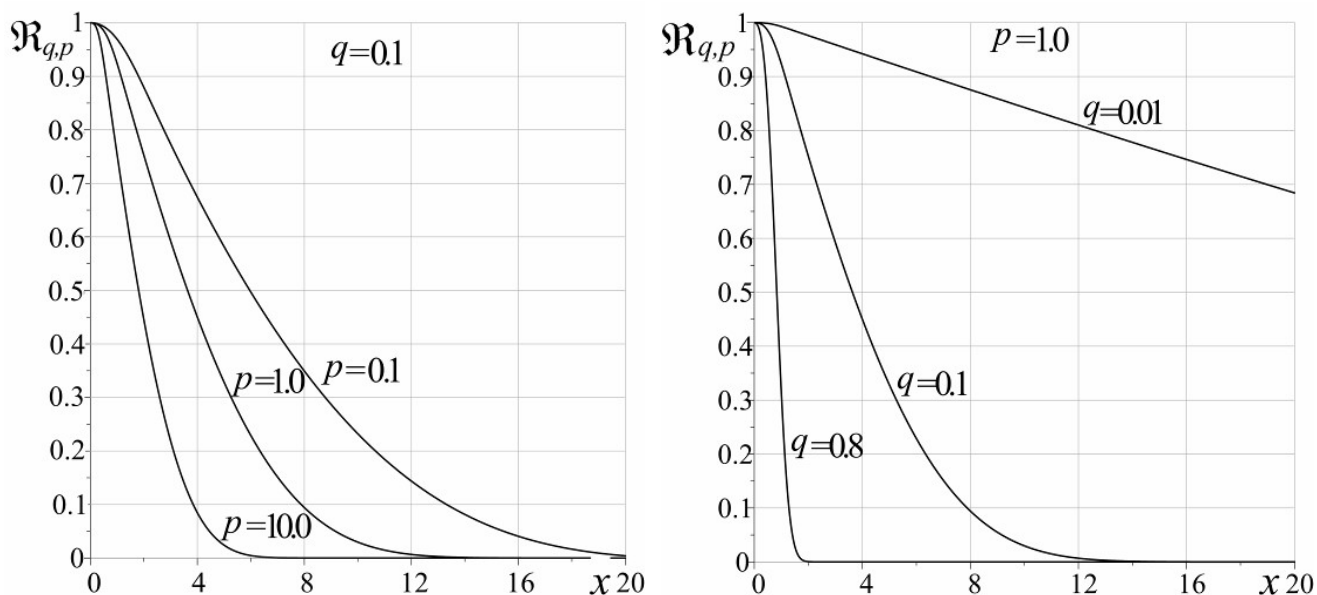


Рис.2. Релаксационные функции  $\mathfrak{R}_{q,p}$ .

Таким образом, медленно меняющаяся часть МР сигнала записывается в виде:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp \left[ -\frac{t}{T_2} - \langle \omega^2 \rangle \tau^2 \left( e^{-\frac{t}{\tau}} - 1 + \frac{t}{\tau} \right) \right]. \quad (16)$$

В диссертации показано, что функция Абрагама  $s(t)$  представляет собой хорошую аппроксимацию релаксационной функции  $\mathfrak{R}_{q,p}(x)$  и 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, но и во всём диапазоне времён эхо GRE последовательности. По этой последней причине, функцию  $s(t)$  следует называть полнодиапазонной аппроксимацией (ПДА). Она необходима для правильного измерения некоторых физически значимых параметров, например времени  $T_{0,5}$  спада сигнала по уровню 0,5.

**Четвёртая глава** посвящена разработке методов физической параметризации. Наиболее совершенным из них является многоточечный метод с регулировкой (МТР). Его основными свойствами являются устойчивость к шумам, инвариантность относительно используемой последовательности, изменяемое число точек измерения и, как следствие, скорость вычислений. Метод заключается в следующем. Медленно меняющуюся часть релаксирующего сигнала (10) логарифмируют и записывают в виде

$$y(t) = \ln S = \ln S_0 - \frac{1}{T_2}t + ct^2 \equiv a + bt + ct^2. \quad (17)$$

Форма (17) была ранее впервые применена в [4] в более простом алгоритме. Она удобна тем, что автоматически идентифицирует физические параметры, а именно: 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 (17) 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 реальности 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 (17) должна прижиматься плотнее к началу экспериментальной кривой (малые  $t$ ). Такая приоритизация должна выполняться адаптивно, с учётом быстроты спада сигнала. Суть предложенной модификации метода наименьших квадратов заключается в том, что вариации между экспериментальными точками и аппроксимирующей параболой в начале кривой релаксации умножаются на большие коэффициенты, вычисляемые адаптивно в зависимости от скорости спада сигнала. Этот метод назван многоточечным методом с регулировкой (МТР или «MPC» в латинской транскрипции), что подчеркивает отличие от его упрощенных модификаций, также разработанных в этой главе. Дается детальное описание метода и приводится его исходный код.

Важнейшей характеристикой метода является его устойчивость к шумам. Для ответа на этот вопрос было выполнено моделирование, показавшее, что для получения надёжных измерений с ошибками не более нескольких процентов, требуется отношение сигнал-шум больше 60. В реальных же клинических условиях, на наиболее распространённых сканерах с индукцией магнитного поля 1.5Т, когда время измерения ограничено требованиями комфортности пациента, отношение сигнал-шум не превышает 20-30. Для 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, разъяснённый ниже, эквивалентен усреднению шумов по нечётному числу точек, начиная с пяти. Такая модификация сделала метод МТР полностью пригодным для реальных применений при практически достижимых отношениях сигнал-шум. В подтверждение этого, на Рис.3 показаны зависимости статистического разброса вычисления параметров от отношения сигнал-шум (SNR). При этом средняя ошибка вычисления относительно истинного значения оказывается ещё меньше: на уровне 1%.

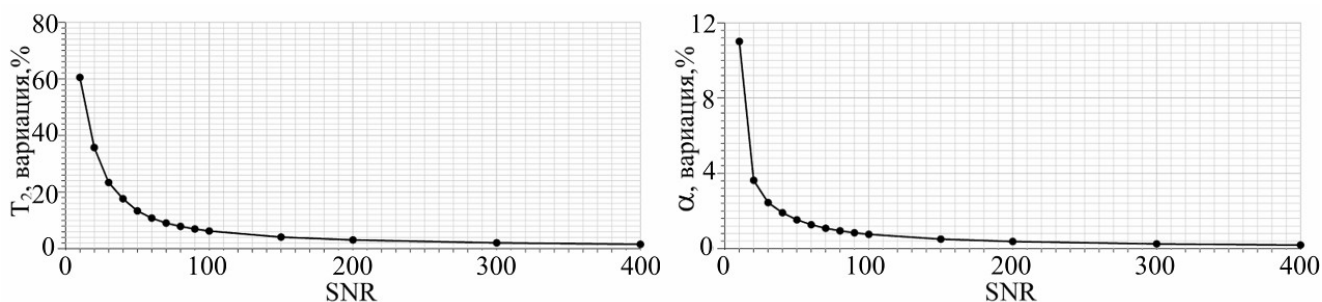


Рис.3. Зависимость вариаций  $T_2$  (слева) и  $\alpha$  (справа) от отношения сигнал-шум. Число усреднений 9.

Метод МТР работает со скоростью одно изображение в секунду, что несопоставимо с временами порядка одного часа, заявленными для широко разрекламированных западных методик, существовавших прежде [4].

Вся техника МР томографии направлена на получение максимально чётких изображений. Поэтому вопрос пространственной разрешающей способности в изображениях является приоритетным при разработке методов физической параметризации. Реально достижимое в условиях клинической практики отношение сигнал-шум в изображении недостаточно для надёжной работы даже самых совершенных методов. Выход заключается в использовании дополнительного



пространственного усреднения. Если в каждой томограмме, полученной при определённом времени эхо  $TE$ , усреднить  $n$  соседних пикселей, то отношение сигнал-шум уменьшится в  $\sqrt{n}$  раз. К сожалению, такое примитивное усреднение приводит к заметной размытости получаемых карт физических параметров. Чтобы избежать размытости и, вместе с тем, повысить отношение сигнал-шум, предложены и реализованы два взаимно дополняющих друг друга решения этой задачи: особый тип пространственного усреднения, названный «ветвящимся» (Рис.4), и метод цветowych композитов высокого пространственного разрешения.

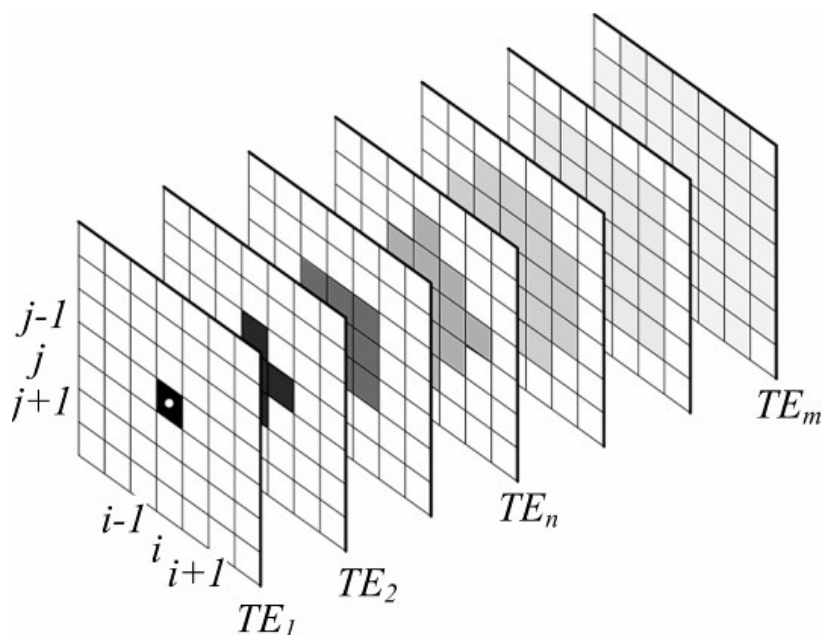


Рис.4. Схема ветвящегося усреднения. Пиксели, участвующие в усреднении показаны тёмным цветом. Для лучшего визуального восприятия степень почернения пикселей, участвующих в усреднении, характеризует силу сигнала.

Идея ветвящегося алгоритма пространственного усреднения заключается в том, чтобы подвергать усреднению только те пиксели, сигнал в которых слаб. 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 и напоминает ветвящееся дерево, что и послужило основанием для названия «ветвящийся» алгоритм.

Другим изобретением настоящей диссертационной работы является использование цветных композитов для сохранения пространственной разрешающей способности параметрических карт при использовании пространственного усреднения, описанного выше. Чтобы представить чёткое изображение параметрической карты  $u_{i,j}$ , метод цветных композитов высокого пространственного разрешения формирует комбинированный вектор (композит) из исходного GRE изображения  $a_{i,j}$  и  $u_{i,j}$ :

$$\vec{P}_{i,j} = a_{i,j} \begin{pmatrix} 1 \\ u_{i,j}/u_{\max} \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (18)$$

Элементы этого вектора определяют яркости красного, зелёного и синего цветов, а  $u_{\max}$  – максимальное значение  $u_{i,j}$  по всему изображению. В (18) использован зелёный компонент RGB системы, но с равным успехом могут использоваться красный или голубой компоненты.

**Пятая глава** представляет экспериментальные результаты, подтверждающие все ранее сделанные теоретические выводы, и доказывающие эффективность решения задачи, поставленной в диссертационной работе. Из-за ограниченного объёма автореферата, приведём лишь некоторые из них.

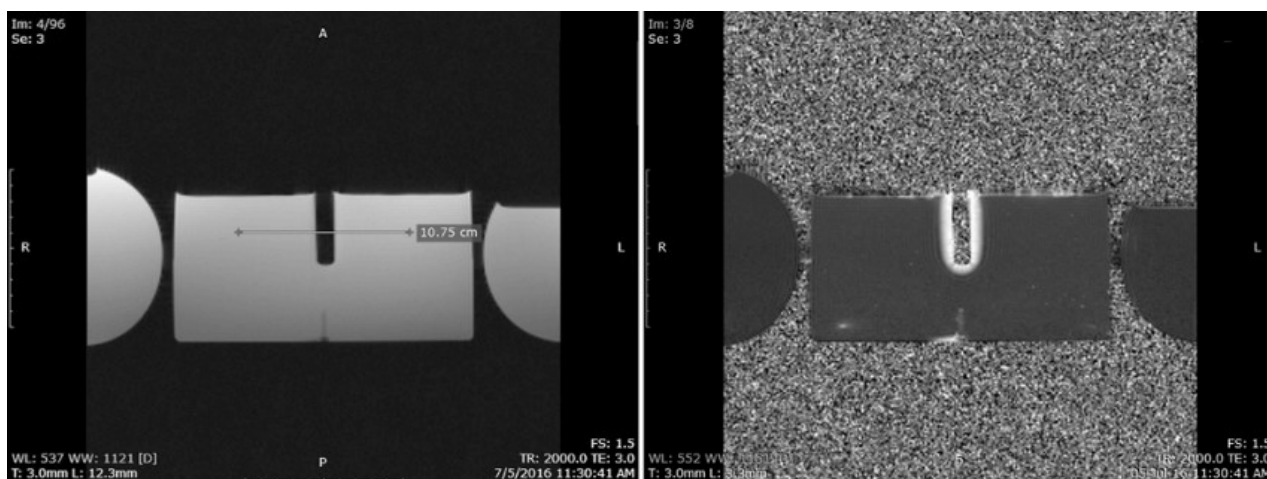


Рис.5. Обычное МР изображение цилиндрического фантома диаметром 200 мм с контрастом протонной плотности (слева) и его градиентная карта (справа).

Рис.5 показывает сравнение традиционного GRE изображения фантома с его картой магнитных градиентов. Градиентная карта показывает такие детали, которые не видны на обычной МР томограмме: ожидаемое градиентное обрамление вокруг канала и неожиданные градиентные дефекты в центральной и левой нижней частях фантома. Из

аналитических формул для градиентов магнитного поля полого цилиндра следует, что максимальный градиент достигается на внутренней стенке канала, причём его величина обратно пропорциональна диаметру канала. Именно это и наблюдается на рисунке.

Эксперименты на 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.

В отличие от рафинированных сигналов, получаемых на фантомах, организм человека представляет несравнимо большее разнообразие явлений, оказывающих воздействие на МР сигнал. Согласно формуле (10), при использовании GRE последовательности, регистрируемый сигнал  $S(t)$  аппроксимируется на начальном участке экспонентой с аргументом в форме полинома второй степени. 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, определяют только комбинированный параметр  $c$ :

$$c = -\alpha^2 + \beta^2. \quad (19)$$

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

Вышеупомянутая возможность разделения магнитных неоднородностей и неоднородностей спин-спинового взаимодействия протонов сформулирована впервые. Более того, впервые обнаружено, что в организме человека области с такими неоднородностями непрерывно локализованы в отдельных органах. Это 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 МР томограммы) и магнитным градиентам (параметр  $\alpha$ ), но и по особенностям межатомного взаимодействия, о которых говорят неоднородности спин-спинового взаимодействия протонов (параметр  $\beta$ ). Эти яркие области отчётливо видны на среднем изображении Рис.6. 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. Хотя на сегодняшний день физическая природа этого явления ещё не выяснена, вполне можно предположить его важность для медицинской диагностики.

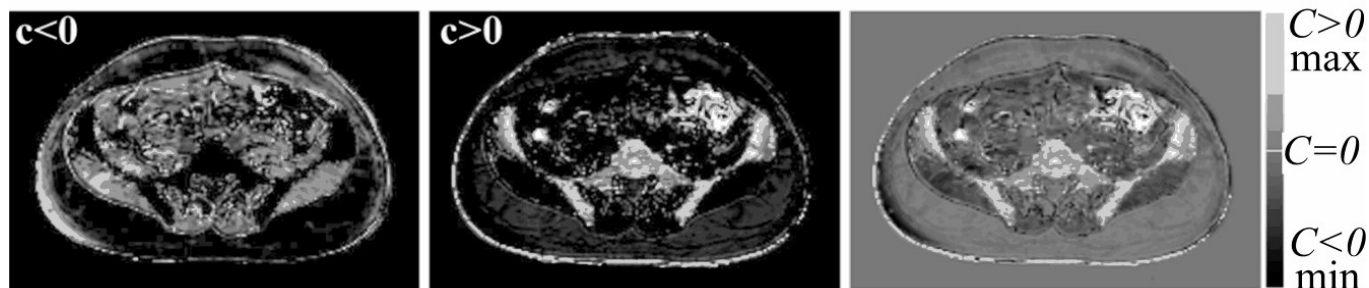


Рис.6. Брюшная полость. Карты параметра  $c$  в GRE последовательности:  $c < 0$  (слева),  $c > 0$  (в центре), и в полном диапазоне значений (справа), изменяющихся от отрицательных до положительных.

При неполном разделении физических параметров получают 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. 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.7 показывает исходное GRE изображение брюшной полости в сравнении с результатом применения 2ТМ. Одна только дифференциация по яркости различных органов сама по себе имеет значение.

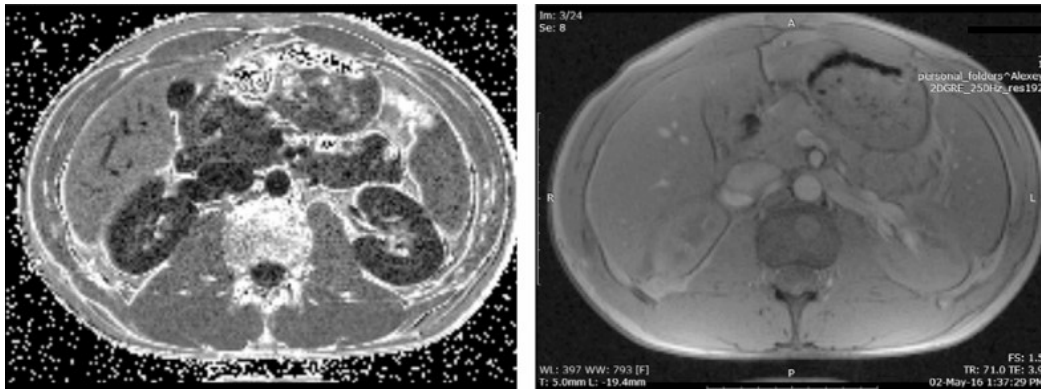


Рис.7. Изображения брюшной полости. Слева – изображение 2ТМ; справа – исходное GRE изображение. На исходном изображении почки сливаются по цвету с остальными органами.

В настоящей диссертационной работе ставилась задача параметризации GRE изображений. 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. Рис.8 суммирует эти результаты 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 цветных композитов. Градиентные карты построены таким образом, что серый фон соответствует нулевому значению параметра  $c$ . 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. 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.

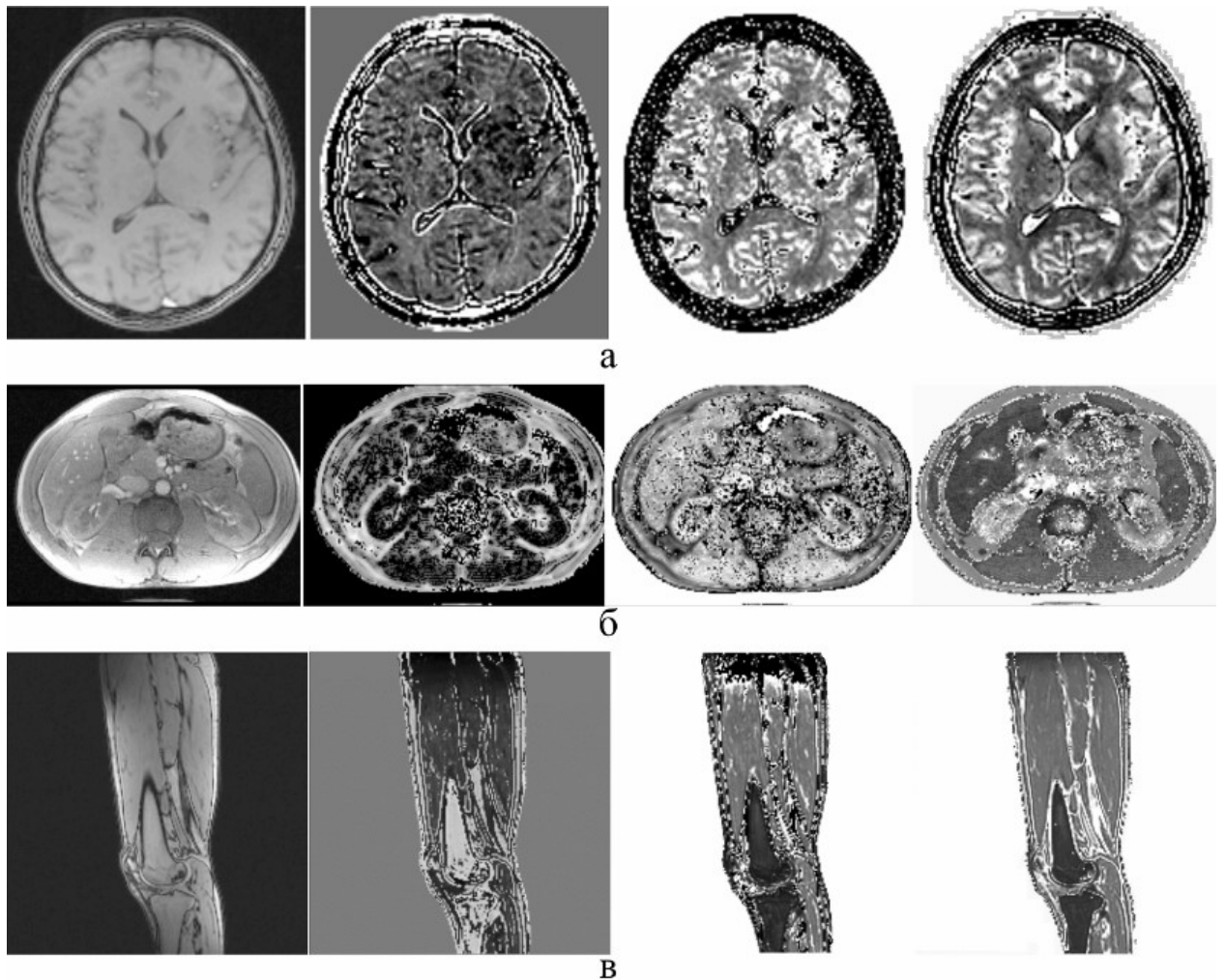


Рис.8. Горизонтальные серии картин соответствуют (а) мозгу; (б) брюшной полости; (в) бедренной части конечностей. В каждой серии левое крайнее изображение – исходное GRE изображение, за которым следует его параметрические карты, соответствующие последовательно градиентам магнитного поля и скорости поперечной релаксации, времени поперечной релаксации  $T_2$ , времени дефазировки спинов  $T_{0,5}$ . Светлые области соответствуют бóльшим значениям параметров, тёмные – меньшим.

### Заключение

1. В диссертации 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 [4] в одномерном приближении.

2. Дано математическое объяснение ранее наблюдавшемуся явлению 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.

### **Публикации по теме диссертации**

Публикации по теме диссертации в журналах, индексируемых в международных базах данных WoS и SCOPUS:

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.

Публикации по теме диссертации в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК:

1. Протопопов А.В. Измерение градиентов магнитного поля в МРТ. Часть 1. Модель и алгоритмы//Электромагнитные волны и электронные системы, 2017, т.22(1), стр.37-44.
2. Протопопов А.В. Измерение градиентов магнитного поля в МРТ. Часть 2. Эксперименты на фантомах//Электромагнитные волны и электронные системы, 2017, т.22(2), стр.62-67.

Публикации по теме диссертации в других изданиях:

1. Протопопов А.В. Измерение времени поперечной релаксации  $T_2$  в МРТ-последовательностях градиентного эхо//Биомедицинская радиоэлектроника, 2018, №4, стр.33-37.
2. Протопопов А.В., Пирогов Ю.А. Интегральный алгоритм оценивания параметров релаксационных кривых в магнитно-резонансной томографии//Биомедицинская радиоэлектроника, 2018, № 11, стр. 21-25.
3. 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.
4. Protopopov A. Physical parameterization in MRI//WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine, 2018, v.15, p.35-39.
5. Protopopov A., Bock M. Physical parameterization of relaxation curves in GRE sequences//Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018, Paris, France, June 16-21, 2018.

#### Цитированная литература

1. Dixon W.T. Simple proton spectroscopic imaging//Radiology, 1984, v.153, p.189-194.
2. Blombergen N., Purcell E.M., Pond R.V. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption// Phys. Rev., 1948, v.73(7), p.679-712.
3. Перепухов А.М., Максимычев А.В., Кищенко О.В., Куксин А.Ю. ЯМР-релаксация: учебно-методическое пособие/М.: МФТИ, 2015. – 28 с.
4. 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.
5. Fernandez-Seara M.A., Wehrli F.W. Postprocessing technique to correct for background gradients in image-based  $R2^*$  measurements//Magn. Reson. Med., 2000, v.44, p.358–366.
6. Bloch F. Nuclear induction//Phys. Rev., 1946, v.70(7-8), p.460-474.
7. Hahn E.L. Spin echoes//Phys. Rev., 1950, v.80(4), p.580-594.
8. 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.
9. Torrey H.C. Bloch equations with diffusion terms//Phys. Rev., 1956, v.104(3), p.563-565.
10. 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.
11. Abragam A. The principles of nuclear magnetism/Oxford University Press, 1961, Ch.X, p.433-439.