

ВОЛКОВ Александр Александрович

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ
ТЕПЛОВЫХ ЭФФЕКТОВ В МОДЕЛЬНЫХ СРЕДАХ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

Специальность

01.04.03 – радиофизика, 01.04.01 – приборы и методы
экспериментальной физики

МОСКВА 2012

Работа выполнена в Институте общей физики имени А.М. Прохорова РАН и лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

Научные руководители	- доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник А.С. Прохоров - доктор физико-математических наук, профессор Ю.А. Пирогов
Официальные оппоненты	- доктор физико-математических наук А.В. Корженевский - кандидат физико-математических наук Д.А. Куприянов
Ведущая организация	- Физический институт имени П.Н. Лебедева РАН

Защита состоится 10 мая 2012 года в 16 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.67 в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991 ГСП-1, Москва, Ленинские горы, МГУ, Физический факультет, аудитория имени Р.В. Хохлова.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан « » апреля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук, доцент

А.Ф. Королев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Диссертация посвящена проблеме регистрации температурных полей внутри биоорганических сред методом магнитно-резонансной томографии. Тема актуальна своей медицинской направленностью. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сегодня массово внедряется в медицинскую практику и становится все более доступным и эффективным диагностическим методом. Временным недостатком остается дороговизна МРТ-оборудования и сложность его обслуживания. Потенциальные возможности МРТ в медицине обширны и далеко не все реализованы. В частности, в отличие от других томографических методов (акустического и рентгеновского), метод МРТ на принципиальном уровне чувствителен к температуре и допускает наблюдение наряду с плотностным контрастом тканей их теплового контраста. Обогащение МРТ-диагностики бесконтактными методами визуализации температурных полей внутри исследуемых объектов позволило бы многократно сократить временные, трудовые и финансовые затраты МРТ-исследований. Попытки решить эту задачу проводятся во всем мире. По той причине, что МР-томографы наполняют, в основном, медицинские учреждения и приспособлены для медицинских целей, МРТ-исследования тепловых процессов проводятся в лечебных условиях на таких сложнейших объектах, как человеческие органы. Установление общих закономерностей проявления температурных полей в МРТ-изображениях происходит в рамках биомедицинских исследований путем медленного накопления опытных фактов, регистрируемых на разных томографах в разных условиях. Получаемые экспериментальные данные при этом специфичны и трудно сопоставимы. Несмотря на многолетнее успешное использование ядер ^1H в качестве ЯМР-активных зондов, до сих пор не вполне ясен механизм ЯМР-отклика водосодержащих сред, каковыми в подавляющем большинстве являются биоорганические ткани.

В настоящей работе предпринята попытка на базе МР-томографов с магнитными полями 0.5 и 7 Тл лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова осуществить целенаправленное МРТ-термометрическое исследование физическими методами на модельных объектах и получить экспериментальный материал, доступный для количественного анализа.

Цели и задачи исследования:

- 1) создание аппаратуры и методик для проведения модельных МРТ-экспериментов в области термометрии;
- 2) оптимизация МРТ-методов аппаратных и компьютерных для наблюдения температурных полей;
- 3) разработка моделей описания наблюдаемых МРТ-методом тепловых полей;
- 4) наблюдение ЯМР-отклика водосодержащего раствора и оценка парциального вклада в ЯМР-сигнал молекул воды.

Защищаемые положения:

- 1) Проведение физических модельных экспериментов является необходимой составляющей работ по продвижению МРТ-методов контроля температурных полей в гипертермию.
- 2) В модельных гипертермических экспериментах на МР-томографах возможно применение традиционных методов производства тепла с помощью металлосодержащих электронагревателей.
- 3) Подбор параметров импульсных последовательностей и конфигурацией эксперимента позволяет осуществлять радикальное подавление и полное устранение артефактов.
- 4) Наиболее удобными параметрами МРТ-контроля температурных полей на ядрах ^1H в области комнатных температур являются линейно зависящие от температуры время релаксации T_1 и химический сдвиг.
- 5) Вклад в величину ЯМР-сигнала водосодержащих объектов вносят продукты автоионизации молекул H_2O - ионы H_3O^+ и OH^- .

Новизна и практическая значимость результатов

Все результаты диссертации по постановке и реализации модельных МР-термометрических экспериментов, разработке методов наблюдения артефактов и созданию МРТ-совместимых тепловых устройств, модельному описанию МРТ-наблюдаемых температурных полей и выяснению природы ЯМР-отклика протонов в воде являются новыми. Практическая значимость работы состоит в возможности использовать результаты проведенных экспериментов в качестве ориентиров при разработке медицинских гипертермических методов для практических применений.

Личный вклад автора

Автору принадлежат полностью разработка и включение в эксперимент оборудования для модельных МРТ-опытов по термометрии. Им лично выполнены все томографические эксперименты представленной работы, проведена обработка результатов измерений и в коллективе соавторов, представленных вместе с диссертантом в публикациях, выработаны модели адекватного описания наблюдаемых тепловых процессов.

Апробация

Результаты диссертационных исследований докладывались на всероссийских и международных конференциях: 3-ем Евразийском конгрессе по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010» (г. Москва, 21-25 июня 2010 г.); международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2010», «Ломоносов-2011» и «Ломоносов-2012» (г. Москва); 8ой Всероссийской школе-семинаре «Физика и применение микроволн», (г. Звенигород, 23-28 мая 2011 г.); научно-практической конференции «Инновационный проект 2011» (г. Москва, 11 октября 2011 г.); и прошли апробацию на семинарах Института общей физики имени А.М. Прохорова в 2010-2011 г., на научном семинаре в томографическом центре университета штата Вашингтон (Сиэтл, 2008).

Публикации

Результаты диссертации отражены в 12 публикациях – 5 - в рецензируемых журналах, входящих в список ВАК, и 7 тезисах и трудах конференций.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы. Работа изложена на 130 страницах, содержит 90 рисунков. Список цитируемой литературы включает 110 наименований

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Первая глава «Проблема применения МРТ в гипертермии» - обзорная, в ней излагаются физические принципы метода МРТ основанного на явлении ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Обсуждаются базовые параметры ЯМР, зависящие от температуры и определяющие термочувствительность МРТ-метода. Описывается текущее состояние медицинской термотерапии и существующие МРТ-методики, как инструменты обратной связи при проведении температурного мониторинга процессов гипертермии и термоабляции. Ставится вопрос о происхождении сигнала ЯМР в водосодержащих объектах с учетом свойства спиновой изомерии молекулы воды - способности существовать в магнитной *орто*- и немагнитной *пара*-форме. На основании изложенного материала формулируется диссертационная задача.

В первой части приводятся сведения о заложенных в основу МРТ принципах [1]. Описываются главные характеристики ЯМР - спин-решеточное и спин-спиновое времена релаксации, T_1 и T_2 , классические методы регистрации ЯМР, методы пространственно-селективного возбуждения спинов, методы построения МРТ-изображений. Обсуждаются сравнительные особенности стационарного и импульсного методов измерений на МР-томографах.

МРТ как метод исследования вещества – это практическая реализация идеи о том, что фундаментальный эффект ЯМР можно использовать для глубинного зондирования объектов и построения пространственных изображений их внутреннего строения. ЯМР-сигналы способны производить ядра с ненулевым спином, помещенные в постоянное магнитное поле B . В поле B спины ориентируются дискретным образом с интервалом энергий $E \sim B$ так, что при дополнительном наложении переменного электромагнитного поля с частотой $\omega \sim B$ они резонансно поглощают/переизлучают электромагнитное излучение. Характеристикой ядер в отношении ЯМР является их магнитный момент μ , типичные величины которого для наиболее используемых в медицине ядер составляют $\mu = 2.7 \cdot 10^{-8}$ рад/(Тл·с) для ^1H , и $\mu = 0.67 \cdot 10^{-8}$ рад/(Тл·с) для ^{13}C . В постоянном поле 1 Тл ЯМР на протонах реализуется на радиочастотах в области 40 МГц.

Для получения трехмерных изображений внутренней структуры объектов в МРТ-методе создаются сложные градиентные поля, пересекающиеся в точке, которая способна программно-управляемо перемещаться в пространстве. ЯМР-сигнал из этой точки служит измеряемой величиной. Путем фазочастотного кодирования сигнала проводят

пространственную селекцию избранных для исследования спинов. По его результатам с помощью двойного обратного Фурье-преобразования реконструируют МРТ-изображение. Стандартное МРТ-изображение представляет собой двумерную черно-белую картину, контрастную по избранному ЯМР-параметру - временам релаксации T_1 и T_2 , протонной плотности, коэффициенту диффузии, или химическому сдвигу. Считается, что распределение контраста отражает исключительно морфологические и структурные особенности исследуемого объекта. В контексте диссертации отмечаем, что *распределение температурного поля на этой картине штатными МРТ-протоколами не предусматривается.*

Важным качеством МРТ, отличающим его от других томографических методов и позволяющим без ограничений использовать МРТ для исследования живых тканей, является малость в условиях ЯМР энергетического возмущения ΔE исследуемой системы: $\Delta E \sim 10^{-5} \text{ кТ}$ в случае ЯМР на фоне $\Delta E \sim 10^{-3} \text{ кТ}$ для ЭПР или $\Delta E \sim 10^5 \text{ кТ}$ для рентгеновского анализа.

Во второй части рассматривается современное состояние термотерапии, основанной на эффекте гибели биологических клеток в условиях повышенной температуры (в условиях гипертермии) [2]. Приводятся примеры разработанных к настоящему времени клинических гипертермических методик. Описываются способы создания и контроля температурного поля внутри зоны терапии. Обсуждается возможность совместного использования методов гипертермии и МРТ для регистрации температурных полей и осуществления обратной связи.

Термотерапия или гипертермия всегда применяется, как часть мультимодальной многопараметрической стратегии лечения, часто совмещаемой с радио- и химиотерапией. Используется факт гибели патологических клеток при температурах, превышающих 41-43°C. Происходит замедление процесса деления, угасание деятельности и запуск программы гибели клетки (апоптоз). Белковый распад - основная причина смерти клеток при повышенных температурах, сопровождается разрушением внутримолекулярных связей и клеточных мембран. Клинически важно, что раковые клетки хуже здоровых отводят тепло, вследствие чего имеют пониженную планку губительного перегрева.

Для доставки тепла в область терапии используют лазерные, ультразвуковые, СВЧ и ДВЧ методы. Тепловое воздействие предполагает строгий контроль температуры в области нагрева. Обычно его производят с помощью термозондов - полупроводниковых р-п переходов, работающих в режиме тепловых болометров. Такой точечный способ регистрации температуры не охватывает всей зоны нагрева. Дополнительные сложности возникают из-за неоднородности исследуемых тканей и конвекции тепла на кровеносных сосудах (перфузии). Недостаточные точность и своевременность определения параметров температурного поля в зоне нагрева являются главными факторами, ограничивающими использование в медицине современных методов гипертермии.

МРТ-метод неинвазивен и в сравнении с контактными методами контроля тепла предполагает многократно расширенный охват исследуемого пространства. В той или иной степени, от температуры зависят все МРТ-регистрируемые параметры: времена T_1 и T_2 , намагниченность (протонная плотность), коэффициент диффузии и химический сдвиг. В последние годы опробовано множество вариантов использования этого факта в применении к МРТ-термометрии. По изменению коэффициента самодиффузии в отдельных случаях удается достигать термочувствительности $0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ при объеме вокселя 0.3 см^3 . Есть сообщения об измерении фазочувствительным методом температуры с шагом лучше 1°C с временным разрешением менее 10 секунд при объеме вокселя 0.05 см^2 . Характерно, что подобные исследования проводятся в рамках биомедицинских работ, часто - на живых тканях и органах. О результатах судят по биологическому эффекту. *Сообщения о физических модельных экспериментах на МР-томографах в области гипертермии в литературе отсутствуют.*

Третья часть касается вопроса, который многие годы остается не решенным, хотя имеет для МРТ фундаментальное значение - о механизме ЯМР-активности воды, которая является одним из главных поставщиков протонов в биологических тканях. На ядрах ^1H проводится основная масса биомедицинских исследований (ПМР-спектроскопия), резонансная частота протона входит в названия фирменных ЯМР-установок: Bruker -200, 400, 1000. Принимается, что интегрально регистрируемый ЯМР-сигнал, или МРТ-контраст, исходит непосредственно от протонов и прямо отражает их количество в исследуемых объектах.

При исследовании водосодержащих сред считается естественным, что оба входящие в состав молекулы воды H_2O протона ^1H ЯМР-активны. При этом игнорируется тот факт, что молекуле H_2O присуще свойство спиновой изомерии: она способна с отношением 3:1 существовать в двух формах – в виде *орто* и *пара* молекул [3]. Спины ^1H в *орто*-молекуле расположены однонаправленно (складываются), а в *пара*-молекуле - разнонаправленно (взаимно компенсируются). Теоретически, *орто*- H_2O с суммарным спином 1 должна, как и отдельный протон со спином $\frac{1}{2}$, реагировать на внешнее магнитное поле и производить ЯМР-сигнал. Молекула *пара*- H_2O с нулевым суммарным спином в ЯМР не активна. В приложении к МРТ последнее означает, что *четверть находящейся в объекте воды остается невидимой. Так ли на самом деле – ответа нет.*

Выделенные курсивом проблемы определили постановку задачи в настоящей диссертации.



Рис. 1. Магнитно-резонансные томографы, на которых проводились диссертационные эксперименты: а) Bruker Tomikon S-50 с полем 0.5 Тл и б) Bruker BioSpec 70/30 с полем 7 Тл.

Вторая глава «МРТ-термометрия на модельных образцах с использованием традиционных методов нагрева» посвящена описанию, разработанных в диссертации МРТ-совместимых методов создания и регистрации температурных полей внутри модельных жидкостных образцов. С целью сравнения МРТ-проявлений температурных полей в магнитных полях разной напряженности эксперименты проводились параллельно на двух представленных на рис. 1 МР-томографах: среднепольном медицинском томографе Bruker Tomikon S50 с магнитным полем 0.5 Тл (частота магнитного резонанса 21, 2 МГц) и сильнопольном исследовательском томографе Bruker BioSpec 70/30 с рабочим магнитным полем 7 Тл (частота 300 МГц). Проведение физических экспериментов на этих установках сопряжено с целым рядом специфических трудностей - ограниченностью рабочего пространства в сильном поле, ограниченностью выбора конструкционных материалов для любых аппаратных приставок, невозможностью отключения магнитного поля на время монтажных работ, неприспособленностью узлов МР-томографов и рабочих протоколов для проведения термометрических измерений, дистанционностью измерений, невозможностью долговременной установки в МРТ нештатных устройств.

В первой части анализируются с точки зрения их пригодности для МРТ-термометрии термочувствительные МРТ-параметры, связанные с 1) изменением величины T_1 -релаксации (T_1 -метод), сдвигом частоты резонанса протонов (P -метод) и величиной коэффициента диффузии (ADS -метод). Обсуждаются физические основы их чувствительности к температуре, оценивается и сравнивается возможности создания на их основе измерительных МРТ-методик.

Медицинские температуры 30-45°C предельно высоки для их надежной МРТ-регистрации по той, прежде всего, причине, что в отношении ЯМР исследуемая система находится в режиме энергетического насыщения. При этом еще она имеет принципиально слабую связь с носителем температуры - атомно-молекулярным остовом ткани. Для достижения полезного для практического использования температурного разрешения (порядка десятых долей градуса) требуется регистрация температурных изменений, лежащих в пределах всего нескольких процентов абсолютной величины. На практике стационарные температурные картины, особенно при работе в клинических условиях, осложнены флуктуациями температуры в пределах нескольких градусов, обусловленных эффектами конвекции, перфузии, изменением уровня насыщения крови кислородом и т.п. Эти температурные искажения во время МРТ-сканирования ведут к систематической ошибке измерений. Для проведения корректной МРТ-термометрии требуются максимально короткие сроки сканирования. В диссертации с целью поиска путей сокращения времени сканирования и нивелирования тепловых флуктуационных эффектов осуществлена серия экспериментов по оптимизации параметров импульсных МР-последовательностей true_FISP, RARE_SE, PVM_PRESS для работы в режиме термометрии - рис. 2. Подбором параметров AV, RES и SEG достигался наиболее выгодный баланс времени и точности измерения контраста.

Во второй части рассматривается возможность использования в системах МРТ-термометрии традиционных методов нагрева – диффузии тепла от миниатюрных электронагревателей. Традиционно в МРТ-установках исключено помещение в рабочую зону металлических и металлосодержащих объектов по причине производимых ими нарушений однородности магнитного поля, ведущих к искажениям МРТ-изображений. В определённых условиях, однако, искажения могут быть малыми или доступными для моделирования с последующим устранением их из МРТ-изображений, как паразитных. Этот вопрос исследуется в диссертации с использованием стандартных для обычной теплотехники высокоомных проводников и температурных датчиков. Описываются методики совмещения нагревателей с МРТ-аппаратурой и наблюдения тепловых эффектов, вызванных их нагревом.

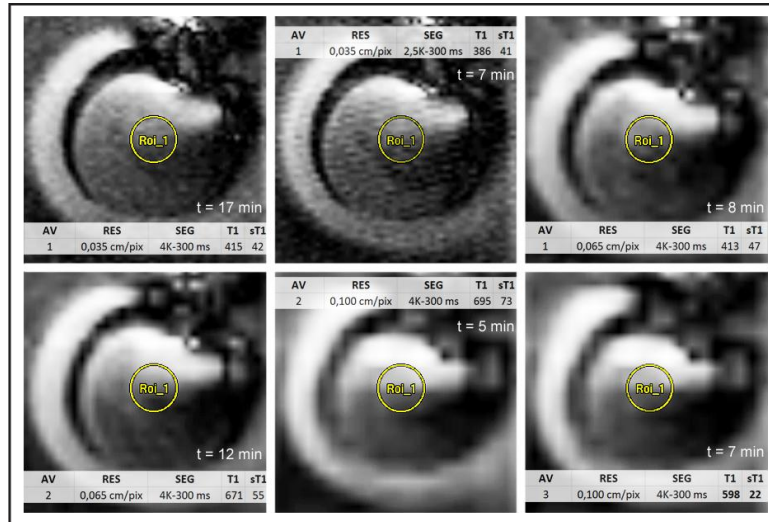


Рис. 2 T_1 -взвешенные изображения растительного масла, полученные при разных наборах параметров импульсной последовательности true_FISP (7 Тл). Обозначения на табличках: AV - количество накоплений сигнала, RES – пространственное разрешение, SEG - количество сегментов T_1 . Контролируемые параметры: время релаксации T_1 и время измерения t .

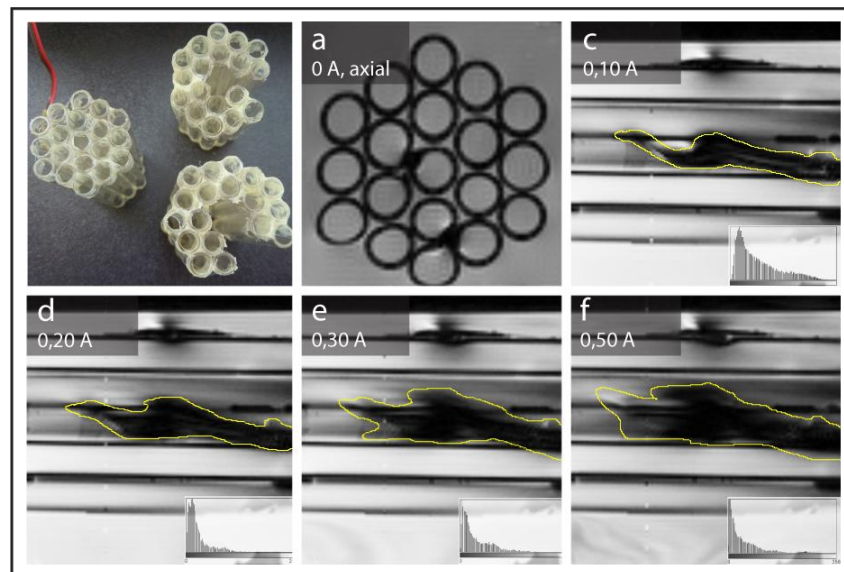


Рис. 3 Модельный образец – блок из стеклянных трубок с навитой в центре 0.1 мм вольфрамовой проволокой. Аксиальная и сагиттальная проекции. a-f - T_1 -взвешенные изображения блока, погруженного в воду, с током в проволоке, указанном на снимках (7 Тл). Контуром выделена увеличивающаяся с увеличением тока область искаженных вокселей, принятая для расчета размера артефакта.

Эксперименты проводились на модельных конструкциях, представляющих собой аксиально симметричные блоки стеклянных трубок с размещенными в центральной части проволоочными нагревателями. В зависимости от материала нагревателя и МРТ-режимов прослеживалась пространственно-временная динамика артефактов, исходящих от материала нагревательного элемента и магнитного поля электрического тока (рис. 3). Проводилась оценка погрешностей измерений (искажений), вызванных присутствием в рабочей зоне проводящих сред – меди, стали, нихрома (рис. 4 и 5) Найдены способы снижения влияния артефактов путем варьирования ВАХ цепи нагревательного элемента, использования бинарной намотки провода, а так же смещения зоны сканирования FOV для подавления РЧ наводки от проводов, питающих нагревательный элемент и температурные датчики. Исследован вопрос о работоспособности температурных датчиков в условиях сильных магнитных полей, найдены условия их устойчивой работы. С учетом накопленных данных разработана МРТ-совместимая приставка, способная работать в условиях сильных магнитных полей и позволяющая создавать и регистрировать температурные поля внутри модельных жидкостных объемов (рис. 6).

Третья часть посвящена описанию термометрических МРТ-экспериментов, проведенных с помощью разработанной установки, по визуализации карт распределения и численной оценке времени T_1 -релаксации и химического сдвига протонов на примере растительного масла. Осуществлена регистрация а) стационарного температурного градиента одновременно в пяти точках пространства с различными температурами в рамках одного режима (true_FISP и PVM_PRESS) и б) ступенчато изменяющейся температуры с одним температурным датчиком. Для количественного определения T_1 использована быстрая импульсная последовательность инверсии-восстановления true_FISP (3 накопления, 0.1 см/пиксел, 13 шагов T_1 : 4K-300) с автоматической перестройкой параметров последовательности в пределах одного режима (с возрастающими временами инверсии). При работе P -методом использована последовательность PVM_PRESS (32 накопления при зоне сканирования 10x10 мм). По совокупности измерений установлен линейный температурный рост обоих параметров, составивший 6.8 мс/°C (с точностью 3%) для T_1 -релаксации и 0.02 ppm/°C (с точностью 2.5%) для химического сдвига (рис. 7 и 8).

Полученные результаты анализируются в рамках представления о тепловом перераспределении спинов по зеэмановским энергетическим уровням и соответствующем энергетическом обмене системы спинов с массивом среды, в которой они находятся. Обсуждается, как наиболее вероятная, причина температурной зависимости химического сдвига – температурное изменение электронного экранирования протонов.

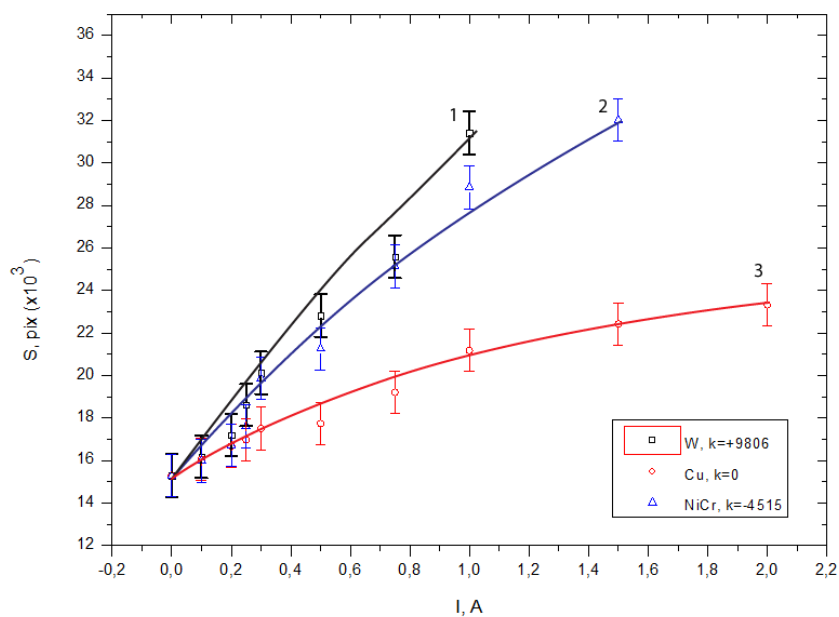


Рис. 4 Зависимость величины артефакта (количества искаженных вокселей) от силы тока в проводе нагревательного элемента из 1) вольфрама, 2) меди и 3) нихрома. (7 Тл).

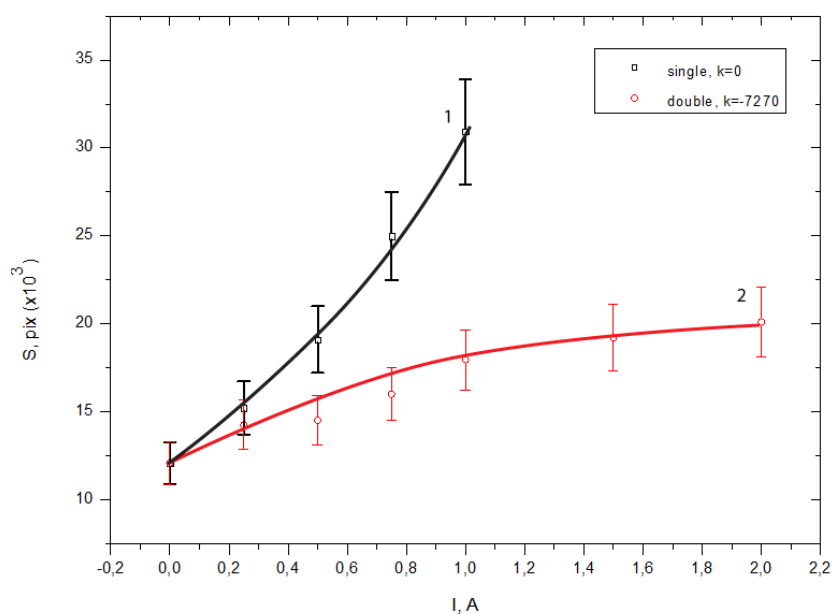


Рис. 5 Зависимость величины артефакта (количества искаженных вокселей) от силы тока в 0.2 мм медной проволоке при 1) прямой и 2) встречной намотках, (7 Тл).

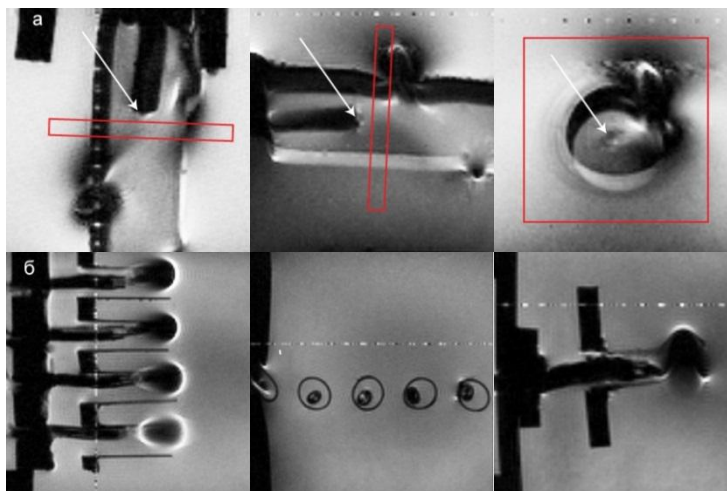


Рис. 6 T_1 -взвешенные изображения деталей жидкостная кюветы-вставки. Стрелкой отмечено расположение температурных датчиков. Контуром показана геометрия среза при сканировании в режимах true_FISP и PVM_PRESS.

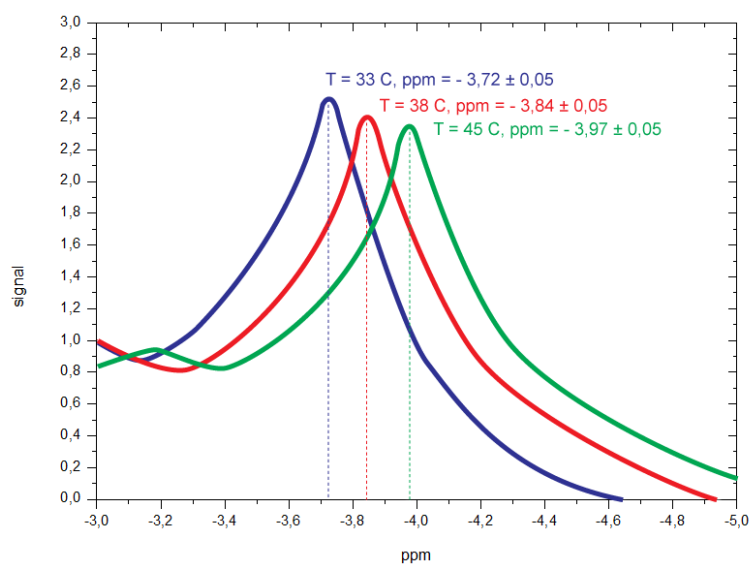


Рис. 7 Химический сдвиг линии резонанса протонов ^1H в растительном масле при изменении температуры. Импульсная последовательность PVM_PRESS (7 Тл).

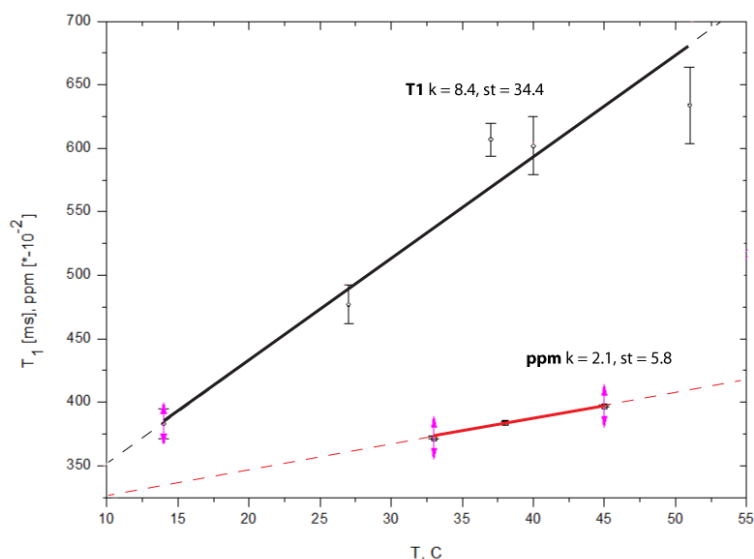


Рис. 8 Температурные зависимости времени T_1 -релаксации (последовательность true_FISP) и величины химического сдвига для растительного масла, полученные с помощью последовательностей и PVM_PRESS.

В третьей главе «Регистрация температурного поля T_1 -методом в условиях лазерной гипертермии» описываются эксперименты по МРТ-термометрии модельных объектов – растительного масла, сырого и термически коагулированного яичного белка, при генерации теплового поля путем световодной подачи внутрь исследуемых образцов лазерного излучения.

Температурное поле, создаваемое лазерным источником, в общем случае, по времени неустойчиво. При подаче световой энергии внутрь образца температура в зоне нагрева растет, а при выключении источника излучения падает. Для корректной регистрации МРТ-картины требуется хотя бы минутное поддержание стационарной картины температурного поля. Отработка нужного режима выполнялась в 2 этапа: калибровочные термические измерения вне магнитного поля и собственно МРТ-исследование (в присутствии поля). Цель первого этапа – регистрация и анализ пространственно-временного поведения профиля температурного поля и подбор параметров нагрева, оптимальных для использования в МРТ. Цель МРТ-измерений – визуализация зоны нагрева в реальном времени.

В первой части рассматривается пирометрический метод регистрации температурного поля. Обосновывается подбор веществ для исследования, описывается установка для пирометрических измерений: передвижной блок с закрепленным на нем пирометром с длиной фокусировки 10 мм (рис. 9). Блок движется прямолинейно над размещенным под ним образцом (фантомом), в глубину которого до центра введен волоконный световод. Пироприемник регистрирует температуру поверхности по линии над

световодом. В фантом вводится ИК излучение с длиной волны 1.07 мкм от лазерной установки «Модуль ГФ» с дискретными уровнями мощности 2, 4 и 6 Вт. Проводится линейное сканирование поверхностной зоны нагрева, являющейся проекцией на поверхность глубинного теплового процесса, вызванного лазерным нагревом. По результатам сканирования строятся пространственно-временные зависимости пиросигнала (поверхностной температуры), которые закладываются в основу дальнейшего моделирования объемного температурного поля внутри фантома.

Вторая часть главы посвящена описанию теоретической модели диффузии тепла от точечного источника. Нагревательная система описывается в рамках классического представления о распространении тепла на основе линейного уравнения теплопроводности, которое устанавливает связь между временными и пространственными изменениями температуры в любой точке поля $T = f(x, y, z, t)$:

$$\partial T / \partial t = a \nabla^2 T + q, \quad (1)$$

где $a = \chi / (c\rho)$, χ – коэффициент температуропроводности, c – теплоемкость, ρ – плотность вещества, q – функция источника.

Без источника тепла и при теплопроводности ткани, не зависящей от координаты и температуры, распределение температуры передается гауссианом вида

$$T = T_0 + \frac{A}{\sqrt{at}} e^{-\frac{(x-x_0)^2}{at}}, \quad (2)$$

где A – площадь под колоколообразной кривой (характеризует полное количество неравновесной тепловой энергии в системе). При остывании без подачи тепла гауссиан монотонно расплывается со временем с сохранением площади A и падением температуры вблизи максимума по известному закону $T \sim A / \sqrt{\chi t}$. При наличии источника $q(t)$ задача требует задания конкретных условий преобразования световой энергии в тепло в зоне нагрева, и задача становится безнадежно сложной. В диссертации моделирование упрощено

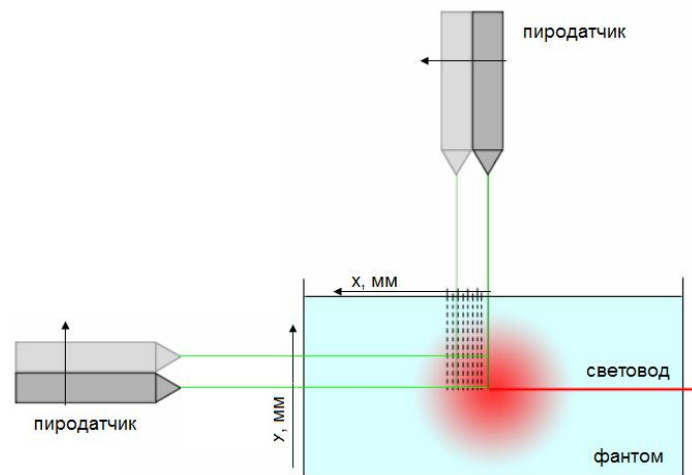


Рис. 9 Схема пиометрических измерений при лазерном нагреве.

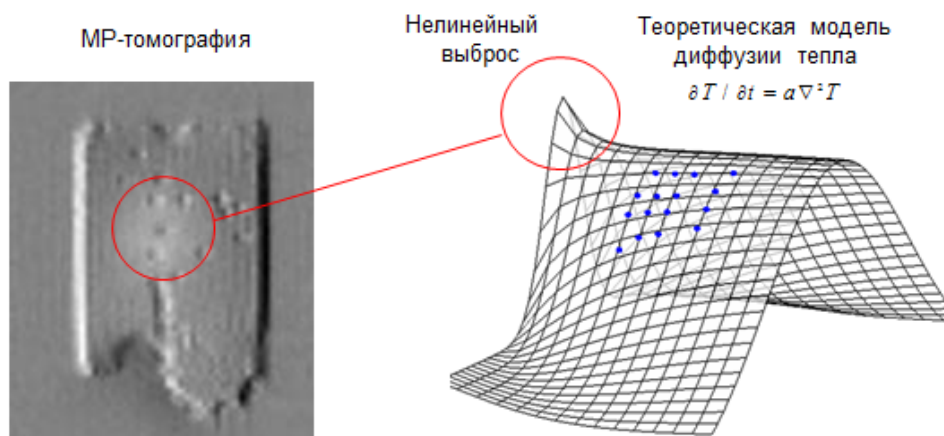


Рис. 10 Температурный выброс при включении процесса подачи тепла.

заданием процесса нагрева линейной зависимостью $A = Q + \kappa T$, оставляющей уравнение теплопроводности (1) линейным. Из решения уравнения и подгонки параметров гауссиана под данные калибровочных пирометрических измерений найдены временные промежутки относительной устойчивости температурного поля, т.е. режимы, удобные для сканирования МРТ-методом.

В третьей части излагаются результаты эксперимента по МРТ ткани в режиме релаксации T_1 при тепловом воздействии на ткань. Исследовались пространственно-временные изменения МРТ-контраста в зависимости от температуры. Были осуществлены три режима сканирования – метод спин-эхо (SE), метод инверсии-восстановления (IR) и быстрый метод true_FISP, и построены временные зависимости T_1 для исследуемых образцов. Из сравнения этих данных с калибровочными пирометрическими данными временные зависимости T_1 пересчитывались в температурные. Зарегистрирован выброс T_1 в начальный момент времени и дальнейший его медленный температурой рост (Рис. 10). Найденный эффект описан ненулевой добавкой Q в формуле подачи тепла. Это означает резкий рост температуры в центре зоны нагрева. Практическим выводом для гипертермии может быть вывод об опасности неконтролируемо быстрого включения тепла с целью нагрева ткани даже в режиме совсем малой мощности.

Четвертая глава посвящена поиску ответа на вопрос о происхождении сигнала ЯМР в жидкой воде. Предложен эксперимент, который дает возможность выявить, индивидуальный протон ли ^1H со спином $\frac{1}{2}$ или *орто*-молекула H_2O со спином 1 резонируют в магнитном поле.

В первой части обосновывается схема проведения эксперимента. Предложено с погрешностью не хуже нескольких процентов измерить интегральный ЯМР-сигнал S от образцов жидкой воды, содержащих разное количество n молекул H_2O для того, чтобы определить, пропорционально чему изменяется S от образцов – числу протонов $2n$ или числу *орто*-молекул $1.5n$. Различить два случая предложено путем введения в образцы H_2O дозированных количеств тяжелой воды D_2O , опираясь на тот факт, что концентрации протонов и *орто*-молекул в растворах H_2O - D_2O разного состава ведут себя по-разному.

Благодаря обратимости реакции



равновесный раствор H_2O - D_2O с необходимостью содержит смешанные молекулы HDO . При малых начальных концентрациях H_2O практически все молекулы H_2O разрушаются и идут на образование HDO . Однако при соотношении 50/50 вода H_2O отдает на строительство

HDO только половину своих молекул, сама оставаясь в растворе в заметном количестве – до четверти объема раствора. Добавление D₂O в образцы H₂O количества протонов не изменяет и ведет лишь к перераспределению протонов между молекулами H₂O и HDO. Количество протонов с коэффициентом 2 линейно отслеживает увеличение исходной концентрации H₂O. В то же время, D₂O разрушает молекулы H₂O, как *орто*, так и *пара*, и уменьшает их количества. Разрушение молекул H₂O молекулами D₂O порождает два конкурирующих процесса - уменьшение числа ЯМР-активных *орто*-молекул, уменьшающее *S*, и появление из разрушенных *орто* и *пара*-молекул ЯМР-активных молекул HDO, увеличивающее *S*. Если считать, что ЯМР-сигнал образуется протонами вне зависимости от того в состав, каких молекул они входят, то можно ожидать, что в процессе увеличения концентрации H₂O в присутствие тяжелой воды D₂O ЯМР-сигнал растет линейно. Если, в другом варианте полагать, что ЯМР-активны только *орто*-молекулы, и неактивны *пара*-молекулы, то сигнал *S* должен расти медленнее и, главное, нелинейно. Заключение о линейности или нелинейности роста *S* подверглось в диссертации экспериментальной проверки.

Во второй части описывается эксперимент по сравнению числа ЯМР-активных протонов раствора HDO 50% и с опорным веществом – дистиллированной водой. На 0.5 Тл МР-томографе выполнено прецизионное сравнительное измерение интегральной амплитуды ЯМР-сигнала от образцов чистой воды и 50/50 ее смеси с тяжелой водой с помощью двух методов - ЯМР спектроскопии и МРТ-сканирования по протонной плотности. В качестве исследуемых образцов использовались три пробы 50% HDO, различающиеся по концентрации на величину ошибки меньше 0.1% и две пробы дистиллированной воды. Тяжелая вода D₂O с молярной массой 20.04 грамм/моль содержится в обычной воде с молярной массой 18.04 грамм/моль в пропорции 1: 6400. Приготовление раствора с равным количеством молекул H₂O проводилось разбавлением исходного 90%-ного раствора D₂O.

Окончательный результат – отрицательный: с погрешностью не хуже 5%, проявлений спиновой изомерии не зарегистрировано. Это свидетельствует о том, что в жидкой воде существуют неспаренные спины ¹H. Предположительно, они образуются в результате автоионизации молекулы H₂O при распаде её на ионы H₃O⁺ и OH⁻.

Выводы

1. Аппаратурно реализованы режимы внутреннего нагрева модельных образцов (яичного белка, растительного масла и воды) лазерным излучением с $\lambda=1.07$ мкм при одновременном пирометрическом контроле температуры поверхности. Сравнением T_1 -взвешенных МРТ-изображений температурных полей с данными пирометрических измерений в рамках диффузионной модели распространения тепла найдена общая закономерность роста времени релаксации T_1 с характерным значением $6,5 \text{ мс/}^\circ\text{C}$, совпадающим с литературными данными. Обнаружен нелинейный характер нагрева в центре зоны. Высказано предположение о возможности возникновения в таких условиях опасных для медицинского применения неконтролируемых температурных выбросов.
2. Из сравнительных измерений T_1 -релаксометрических карт модельных образцов в магнитных полях 0.5 и 7 Тл установлено десятикратное увеличение быстродействия МРТ-методик в сильном поле для достижения одинаковых по качеству контрастов.
3. Показана возможность использования в условиях сильных магнитных полей металлосодержащих проводников в качестве элементов электронагревателей. Разработаны и опробованы в магнитных полях 0.5 и 7 Тл устройства для создания и регистрации тепловых полей, приспособленные для работы в оптимальных для МРТ-сканирования режимах.
4. Выявлены пространственно-временные закономерности формирования артефактов МР-изображений, исходящих от металлических проводников в условиях протекания в них токов (0.1 – 2 А). Реализованы методики уменьшения артефактов за счет компенсации индуцируемого токами магнитного поля путем бинарной намотки проволоки. Предложен способ нагрева подачей тока синфазно со считывающим импульсом РЧ катушки МР-томографа. Предложены и реализованы программные методы улучшения качества МР-изображений и увеличения точности измерений с помощью оптимизации импульсных последовательностей RARE_SE, true_FISP и PVM_PRESS.
5. Впервые температурные зависимости химического сдвига исследованы в модельных экспериментах. В магнитном поле 7 Тл для растительного масла на фоне артефактов выделена линейная температурная зависимость резонансной частоты протонов с разрешением $0.02 \text{ ppm/}^\circ\text{C}$, близким к результатам идеальных МРТ-измерений.
6. Предложен и реализован эксперимент по установлению источника ЯМР-сигнала в жидкой воде. Методом сравнительных измерений интегральной амплитуды ЯМР-сигнала от чистой воды и 50/50 ее смеси с тяжелой водой в магнитном поле 0.5 Тл в томографическом и спектроскопическом режимах с погрешностью 5% проявлений спиновой изомерии не

зарегистрировано. Высказано предположение о том, что источниками сигнала ЯМР в воде являются продукты самоионизации молекулы H_2O - ионы H_3O^+ и OH^- , обладающие неспаренными протонами.

Публикации по теме диссертации

1. А.А. Волков, В.Н. Никифоров, Ю.А. Пирогов, А.В. Иванов, А.С. Прохоров, *Регистрация температурного поля методом магнитно-резонансной томографии*, Медицинская физика, 2011, №1 (49), стр. 75-81.
2. А.А. Волков, П.О. Капралов, В.И. Тихонов, А.А. Волков, *О происхождении сигнала ЯМР в жидкой воде*, Известия РАН, серия физическая, 2011, том 75, №12. Стр. 1776–1777.
3. А.А. Волков, С.К. Какагельдыев, А.С. Прохоров, Ю.А. Пирогов, *Традиционные методы нагрева в применении к магнитно-резонансной термометрии*, Радиоэлектроника: электронный журнал, 2012, URL: <http://jre.cplire.ru/jre/jan12/12/text.html>.
4. А.А. Волков, С.К. Какагельдыев, А.С. Прохоров, Ю.А. Пирогов, *MPT-методы регистрации температурных полей в применении к гипертермии*, Медицинская физика, 2011, №1 (51).
5. А.А. Волков, Н.В. Анисимов, В.Н. Никифоров, Ю.А. Пирогов, А.С. Прохоров, *Поиск ЯМР-сигнала от спиновых изомеров воды в смеси H_2O - D_2O* , Биофизика 2012, в печати.
6. А.А. Волков, Ю.А. Пирогов, В.Н. Никифоров, *Магнитно-резонансная термометрия методом T_1 -релаксометрии*, 3-й Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010», 21-25 июня, Москва, 2010 г. Сборник материалов, том 1.
7. А.А. Волков, Ю.А. Пирогов, С.К. Какагельдыев, *Магнитно-резонансная термометрия*, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2011», 11-15 апреля, Москва, 2011 г. Сборник материалов.
8. А.А. Волков, В.Н. Никифоров, Ю.А. Пирогов, *Магнитно-резонансная термометрия в модельных средах*, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2010», 12-15 апреля, Москва, 2010 г. Сборник материалов.
9. А.А. Волков, Ю.А. Пирогов, В.Н. Никифоров, *Магнитно-резонансная термометрия модельных объектов*, 8 Всероссийская школа-семинар «Физика и применение микроволн», 23-28 мая, Звенигород, 2011 г. Сборник тезисов, стр. 5.
10. А.А. Волков, С.К. Какагельдыев, А.С. Прохоров, В.Н. Никифоров, Ю.А. Пирогов, *Традиционные методы нагрева в применении к магнитно-резонансной гипертермии*, Научно-практическая конференция «Инновационный проект 2011», 11 октября, Москва 2011 г. Электронный сборник материалов.

11. А.А. Волков, П.О. Капралов, С. К. Какагельдыев, Ю.А. Пирогов, *Традиционные методы нагрева в применении к магнитно-резонансной гипертермии*, 8-ая Зимняя молодежная школа-конференция «Магнитный резонанс и его приложения Spinus 2011», 27 ноября – 3 декабря 2011 г. Санкт-Петербург. Сборник материалов.
12. С.К. Какагельдыев, А.А. Волков, Ю.А. Пирогов, *Методы регистрации температурных полей в применении к магнитно-резонансной термометрии*, Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2012», 9-13 апреля, Москва, 2012 г. Сборник материалов.

Цитированная литература

1. R.A. Jones, K Kvaerness, P.A. Rinck, T.E. Southon. *Магнитный резонанс в медицине*, ред. П.А. Ринк, издание 3, 1993.
2. V. Rieke, K.B. Pauly. *MR Thermometry*, J. Magn. Reson. Imaging, 2008. V. 27(2). P.376–390.
3. N. Bloembergen, E.M. Purcell, R.V. Pound, *Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption*, Phys. Rev. V. 73, N 7, 1948, P. 679.