

539,143.43

ЯМР-ИНТРОСКОПИЯ

В. А. Ацаркин, Г. В. Скряцкий, Л. М. Сороко,
Э. И. Федин

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	285
2. Физические основы ЯМР-интроскопии	286
а) Общие сведения о ядерном магнитном резонансе (286) б) Принцип ЯМР-интроскопии (288).	
3. Методы получения ЯМР-изображений	290
а) Реконструкция по проекциям (290). б) Фурье-интроскопия (293). в) Селективные методы; магнитная фокусировка (295). г) Метод чувствительной точки (линии) (296). д) Метод селективного возбуждения (299). е) Дискретные периодические структуры (300). ж) ЯМР-интроскопия во вращающейся системе координат (302). з) Перспективы ЯМР-интроскопии твердых тел (303).	
4. Прикладные и технические аспекты	305
а) Проблема чувствительности (305). б) Аппаратура (307). в) Применения и перспективы (309)	
5. Заключение	313
Цитированная литература	313

1. ВВЕДЕНИЕ

Совокупность методов, позволяющих выявить внутреннюю структуру непрозрачных объектов, не разрушая их, составляет предмет интроскопии — внутривидения. Огромное познавательное и прикладное значение интроскопии очевидно, а ее разнообразные методы, использующие рентгеновские и гамма-лучи, нейтроны, быстрые ионы, ультразвук и т. п., широко применяются в самых различных областях — от дефектоскопии промышленных изделий до медицинской диагностики.

В последние годы, наряду с развитием и совершенствованием традиционных методов, среди которых особого успеха достигла рентгеновская реконструктивная томография¹, возникло новое направление — ЯМР-интроскопия, опирающееся на хорошо развитую технику ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Как известно, ядерный магнитный резонанс давно и успешно используется для исследования внутренней структуры и динамики вещества на атомно-молекулярном уровне (см., например, ²⁻⁴). При этом исследуемый образец помещают в однородное магнитное поле. Получаемая информация, заключенная в спектрах ЯМР и временах ядерной спиновой релаксации, относится ко всему объему образца в целом, не выявляя его пространственной макроскопической структуры.

Напротив, ЯМР-интроскопия основана на выделении сигналов ЯМР от отдельных элементов объема исследуемого объекта, который с этой целью помещается в заведомо неоднородное магнитное поле. Спектры этих сигналов позволяют, после соответствующей обработки, получить сведения о распределении магнитных моментов ядер и их динамических

характеристик по объему образца. Впервые эта идея была осуществлена Лаутербуром в 1973 г. ⁵, а вскоре было предложено еще несколько эффективных способов ее технической реализации ⁶⁻⁸ *).

Путь, пройденный ЯМР-интроскопией за эти несколько лет, выглядит впечатляюще даже на фоне нынешнего стремительного развития науки и техники. Если в упомянутых пионерских работах начала 70-х гг. речь шла о ЯМР-изображениях простейших модельных объектов, то в настоящее время этим методом получают детальные картины сечений тканей и органов животных и человека *in vivo*, распознавая при этом различные патологические изменения и, в частности, злокачественные опухоли (ш. в) гл. 4). Естественно, что все это привлекает к новому методу пристальное внимание как его потенциальных потребителей — медиков и биологов, — так и изобретателей и разработчиков — физиков и радиоинженеров. Настоящий обзор адресован в основном второй из этих категорий специалистов. Его главная цель — по возможности ясно изложить физические принципы и технические приемы, на которых основаны наиболее известные и перспективные методы ЯМР-интроскопии. Биологические и медицинские аспекты будут затронуты лишь в иллюстративном плане, а приведенные примеры ЯМР-изображений предназначены в основном для сравнения чувствительности, информативности и разрешающей способности различных методик.

Предполагается, что читатель знаком (хотя бы в самых общих чертах) с физическими основами и техникой ЯМР. Тем не менее в п. а) гл. 2 обзора дается краткое изложение этих вопросов в том минимальном объеме, который необходим для введения основных понятий и обозначений, используемых в дальнейшем. Желающих ознакомиться с этим материалом более детально мы отсылаем к монографиям ²⁻⁴.

Обзор составлен на основании работ, опубликованных до сентября 1980 г.

2. ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЯМР-ИНТРОСКОПИИ

а) Общие сведения

о ядерном магнитном резонансе

Явление ЯМР представляет собой избирательное взаимодействие ядерных магнитных моментов вещества с радиочастотным (РЧ) полем определенной (резонансной) частоты. Для наблюдения ЯМР исследуемый образец, содержащий ядра со спином $I \neq 0$ (например, ^1H , ^{19}F), помещают в достаточно сильное постоянное магнитное поле с индукцией \mathbf{B}_0 . Квантование спинового момента приводит к появлению $2I + 1$ магнитных подуровней, различающихся ориентацией ядерного спина и связанного с ним магнитного момента ядра μ_I в поле \mathbf{B}_0 . В простейшем случае $I = 1/2$ таких подуровней всего два, причем энергетический интервал между ними равен

$$\Delta\mathcal{E} = 2\mu_I B_0 = \hbar\gamma B_0,$$

где $\gamma = \mu_I/\hbar I$ — ядерное гиромагнитное отношение.

Взаимодействие ядерных спинов с другими степенями свободы (тепловым движением молекул в жидкости, колебаниями кристаллической решетки в твердых телах) приводит к продольной магнитной релаксации с характерным временем τ_1 . Ее результатом является установление термодинамического равновесия: преимущественное заселение нижнего магнитного подуровня и возникновение макроскопической ядерной намагниченности M , направленной по полю \mathbf{B}_0 .

*) Подобные идеи высказывались и ранее; см., например, ⁸⁹.

Переходы между ядерными магнитными подуровнями можно возбудить вращающимся, циркулярно поляризованным магнитным полем $(B_1 \cos \omega t, -B_1 \sin \omega t)$ или переменным магнитным полем $2B_1 \cos \omega t$, линейно поляризованным в плоскости, перпендикулярной \mathbf{B}_0 , имеющим частоту ω , удовлетворяющую условию резонанса:

$$\omega = \gamma B_0 \equiv \omega_0. \quad (1)$$

Это же явление можно описать и на классическом языке. В поле \mathbf{B}_0 ядерные магнитные моменты испытывают ларморову прецессию вокруг направления \mathbf{B}_0 ; частота этой прецессии определяется условием (1). Линейно поляризованное поле можно разложить на два циркулярно поляризованных поля, вращающихся в противоположных направлениях. Компонента циркулярно поляризованного переменного поля, вращающаяся синхронно с ядерным моментом, эффективно взаимодействует с ним, вызывая в итоге изменение его ориентации. Другая компонента не вызывает переходов на частоте ω . Классическое описание магнитного резонанса во многих случаях бывает достаточно строгим, поэтому наглядная картина прецессирующих магнитных моментов часто оказывается весьма полезной.

Для обычно используемых полей $B_0 \sim 1\text{Т}$ частота $\nu_0 \equiv \omega_0/2\pi$ лежит в диапазоне метровых радиоволн (для протонов $\gamma/2\pi = 42,57\text{ МГц/Т}$). Таким образом, экспериментальная техника ЯМР относится к области радиоспектроскопии. Энергия квантов радиодиапазона значительно меньше энергии теплового движения атомов и тем более мала по сравнению с энергией химической связи. Поэтому изучение внутреннего строения вещества методами ЯМР не вызывает никаких физических и химических изменений в образцах. Методы ЯМР, таким образом, являются методами неразрушающего контроля.

Наблюдение сигналов ЯМР возможно двумя принципиально различными способами. В первом из них, получившем название стационарного, образец облучается весьма слабым РЧ полем постоянной частоты ω , а поле B_0 медленно изменяется, проходя через резонанс (или же, наоборот, поле B_0 сохраняется постоянным, а частота ω медленно меняется). Поскольку в состоянии теплового равновесия нижний магнитный подуровень заселен несколько больше, чем верхний, а вероятности индуцированных РЧ полем переходов между магнитными подуровнями ($1 \leftrightarrow 2$) одинаковы, взаимодействие ядер с резонансным полем ведет к поглощению энергии последнего, что и регистрируется с помощью обычных радиотехнических приемов. Итогом такого эксперимента является спектр ЯМР — зависимость коэффициента поглощения χ'' от поля B_0 или, что эквивалентно, от частоты ω . Чувствительность этого метода невелика, а запись спектра требует довольно продолжительного времени.

Другой метод, называемый импульсным, состоит в том, что образец подвергается действию короткого и достаточно интенсивного импульса РЧ поля резонансной частоты длительностью $t_H = \pi/2\gamma B_1$. Такой импульс синхронно поворачивает все ядерные магнитные моменты, первоначально ориентированные вдоль направления $\mathbf{B}_0 \parallel z$, на 90° . Сразу после выключения такого « $\pi/2$ -импульса» возникает ларморова прецессия макроскопической ядерной намагниченности \mathbf{M} в плоскости x, y — так называемая свободная индукция (СИ). Она регистрируется по ЭДС, наводимой в соответствующим образом ориентированной приемной катушке.

С течением времени прецессия отдельных ядерных магнитных моментов расфазирована из-за спин-спиновых взаимодействий. Это приводит к спаду свободной индукции (ССИ) с характерным временем поперечной спиновой релаксации τ_2 . К затуханию сигнала СИ ведет и разброс резонансных частот отдельных ядерных спинов, связанный с пространствен-

ной неоднородностью поля V_0 . В этом случае, однако, спад сигнала СИ не является необратимым и ядерные магнитные моменты могут быть снова сфазированы с помощью дополнительных РЧ импульсов. В результате возникает сигнал «спинового эха», повторяющий форму ССИ.

Наблюдаемый сигнал СИ представляет собой суперпозицию сигналов свободной индукции от всех ядерных спинов образца и содержит, таким образом, полную информацию о частотном спектре ЯМР, с которым он связан преобразованием Фурье. Приборы, использующие этот метод получения спектров и снабженные ЭВМ для фурье-преобразования, называются фурье-спектрометрами ЯМР. Будучи более сложными и дорогостоящими, чем спектрометры для наблюдения стационарных сигналов ЯМР, они обеспечивают значительно более высокую чувствительность, что эквивалентно сокращению времени получения спектров⁹.

Информация, которую можно получить с помощью ЯМР, весьма обширна. Площадь под контуром линии ЯМР-поглощения и начальная амплитуда сигнала СИ пропорциональны концентрации ядер данного типа. Далее, естественная ширина линии δ , связанная с временем релаксации соотношением $\delta \sim 1/\tau_2$, весьма чувствительна к агрегатному состоянию вещества и молекулярной подвижности. В твердых телах величина δ обычно определяется магнитным дипольным взаимодействием между ядрами и достигает значений порядка 10^4 Гц. В жидкостях, где дипольные взаимодействия усредняются благодаря быстрому движению молекул, ширина линии ЯМР резко уменьшается и составляет обычно от 100 до 1 Гц. В этом случае становится возможным разрешение тонкой структуры спектра, обусловленной взаимодействием ядерных спинов с электронной оболочкой атома или молекулы (так называемые химические сдвиги частоты ЯМР), а также не исчезающей при движении скалярной частью ядерно-ядерных взаимодействий. Спектры ЯМР высокого разрешения наиболее информативны: они позволяют судить о тонких деталях химической связи и структуры молекул¹⁰.

Существенную информацию несет также время продольной спиновой релаксации τ_1 , сильно зависящее от степени молекулярной подвижности и особо чувствительное к наличию парамагнитных ионов и свободных радикалов.

б) Принцип ЯМР-интроскопии

Процедура ЯМР-интроскопии сводится к построению на регистрирующем устройстве — осциллографе, самописце, в памяти ЭВМ — так называемого ЯМР-изображения. Состояние каждого его элемента — например, яркость и цвет в данной точке экрана осциллографа — определяется амплитудой сигнала ЯМР от соответствующего элемента объема изучаемого объекта. Эта амплитуда пропорциональна числу резонирующих ядер, поэтому получаемое таким способом изображение характеризует прежде всего пространственное распределение ядерных спинов — так называемую спиновую плотность $\rho(x, y, z)$. Кроме того, при соответствующей методике наблюдения сигналы ЯМР дают сведения и о временах ядерной релаксации, которые, как отмечалось выше, в сильнейшей степени зависят от агрегатного состояния и химического состава исследуемого вещества. Это обстоятельство весьма ценно, так как позволяет создать на ЯМР-изображении контраст между веществами, тканями и органами, лишь незначительно различающимися по своему составу.

Таким образом, изучение пространственного распределения сигналов ЯМР дает возможность создать картину агрегатного состояния и хими-

ческого строения неоднородного по составу объекта, т. е. в полной мере решить основную задачу интроскопии.

Для получения ЯМР-изображений необходимо разделить сигналы ЯМР, поступающие в приемную систему от различных частей образца, т. е. пометить их с помощью некоторого параметра, зависящего от координат. В качестве такой метки берут частоту ω_0 ядерного магнитного резонанса. Если внешнее магнитное поле B_0 сделать пространственно неоднородным, т. е. зависящим от координат: $B_0 \equiv B_0(x, y, z)$, то и частота ЯМР, пропорциональная B_0 , будет связана с координатами:

$$\omega_0 \equiv \omega_0(x, y, z) = \gamma B_0(x, y, z).$$

Согласно этому соотношению, каждому значению частоты резонансного сигнала может быть сопоставлен элемент объема, от которого он получен. В этом и состоит общий принцип большинства методов получения ЯМР-изображений.

Разрешающая способность этих методов ограничена, в принципе, лишь достижимой на практике степенью неоднородности поля B_0 и естественной шириной δ линии ЯМР. Так, разрешение Δx вдоль оси x определяется соотношением

$$\Delta x \approx \frac{\delta}{\gamma G_x}, \quad (2)$$

где G_x — градиент поля B_0 вдоль направления x (поле B_0 , как и всегда в ЯМР, предполагается однонаправленным, т. е. характеризуется одной компонентой B_{0z} , так что, например, $G_x = \partial B_{0z} / \partial x$ и т. д.). Из (2) видно, что хорошего разрешения можно достигнуть лишь при малой ширине линии, т. е. в жидких средах. Поэтому в ЯМР-интроскопии имеют дело преимущественно с жидкими или «полужидкими» объектами. При исследовании биологических структур речь идет в первую очередь о пространственном распределении физиологических жидкостей, т. е. в конечном счете, воды, в изучаемом органе или организме. Перспективы ЯМР-интроскопии твердых тел пока лишь намечаются (см. п. з) гл. 3).

Принимая для примера значения $G_x = 0,1$ Т/м, $\gamma/2\pi = 42,6$ МГц/Т (ядра ^1H) и $\delta = 1$ Гц, получаем из (2) $\Delta x \approx 0,2$ мкм, что удовлетворяет самым строгим требованиям к качеству изображения. Забегая вперед, заметим, что на практике это разрешение пока не достигнуто, хотя причины этого носят скорее технический, чем принципиальный характер.

Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от оптики, пространственное разрешение ЯМР-интроскопических методов отнюдь не лимитируется длиной волны используемого РЧ поля ($\lambda = 1-10$ м). Разумеется, здесь нет никакого нарушения принципа неопределенности. Дело в том, что пространственная селекция (выделение элемента объема) производится в данном случае с помощью сразу двух полей: постоянного B_0 и радиочастотного $2B_1 \cos \omega t$, которые связываются между собой в пространстве при посредстве резонирующих ядерных магнитных моментов. Эта характерная особенность метода отражена в предложенном для него Лаутербуром⁵ названии «зоигматография» (Zeugmatography, от греческого ζευγμα — то, что связывает), которое получило некоторое распространение в научной литературе.

Если бы можно было задать такую конфигурацию статического поля $B_0(x, y, z)$, при которой его значения в каждой из точек исследуемого объема различны, то между ларморовой частотой ω_0 и координатами x, y, z возникло бы взаимно однозначное соответствие. Получение ЯМР изображений при этом не представляло бы особой проблемы. Однако такая структура магнитного поля не допускается уравнениями Максвелла. При любой

конфигурации $B_0(x, y, z)$ существуют двумерные поверхности, на которых значение B_0 (а следовательно, и ω_0) не меняется. Ядерные спины, расположенные в тонком слое образца, примыкающего к такой «изохроматической» поверхности, неизбежно дадут вклад в один и тот же сигнал ЯМР, т. е. окажутся неразличимыми. В связи с этим построение окончательной картины распределения ядерных спинов по объему наталкивается на затруднения, различные способы преодоления которых и составляют существо многообразных методик, разработанных к настоящему времени. Наиболее распространенные и перспективные из них будут последовательно рассмотрены в следующей главе.

3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЯМР-ИЗОБРАЖЕНИЙ

а) Реконструкция по проекциям

Первый способ получения ЯМР-изображений был предложен Лаутербуром в его пионерской работе ⁵. В этом методе на пространственно однородную составляющую магнитного поля $B_{00} = \text{const}$ накладывается

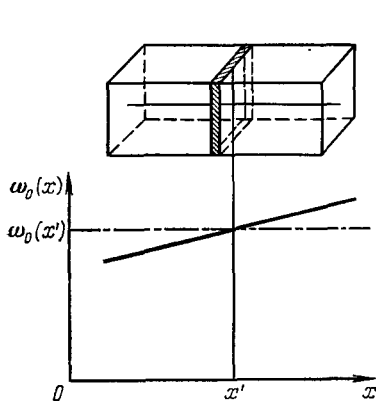


Рис. 1. Выделение слоя (заштрихован), дающего сигнал ЯМР на частоте ω при наличии градиента магнитного поля G_x .

Внизу — распределение частот ЯМР в образце вдоль оси x .

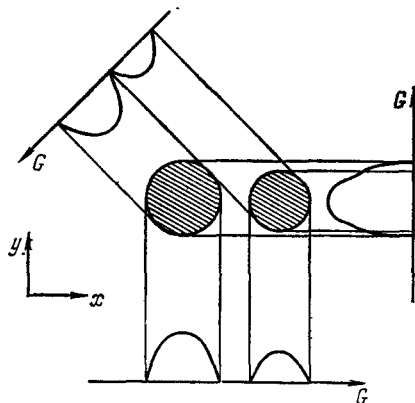


Рис. 2. Одномерные проекции распределения спиновой плотности от образца в виде двух однородных цилиндров, ориентированных вдоль оси z , при различных направлениях градиента магнитного поля G .

постоянный градиент $G_x = \text{const} \neq 0$, $G_y = G_z = 0$. Таким образом, результирующее поле линейно возрастает в направлении оси x , а условие ЯМР на частоте РЧ поля ω имеет вид

$$\omega = \omega_0(x') \equiv \gamma(B_{00} + G_x x').$$

Это условие выполняется, очевидно, лишь в плоском слое толщиной Δx , перпендикулярном к оси x (рис. 1).

Сигнал ЯМР на фиксированной частоте ω создают элементы объема, находящиеся в указанном слое, а зависимость амплитуды этого сигнала от ω (или от B_{00}), т. е. спектр ЯМР, определяет одномерную проекцию функции $\rho(x, y, z)$ на направление x .

Чтобы получить сведения о распределении ядер в плоскости x, y , этот эксперимент многократно повторяют, каждый раз поворачивая

направление градиента поля или образец вокруг оси z на некоторый угол. Эта процедура иллюстрируется рис. 2 на примере трех проекций для случая, когда «образец» состоит из двух параллельных цилиндров разного диаметра.

Из полученного таким образом набора одномерных проекций можно с помощью ЭВМ, пользуясь специальной программой, построить двумерную проекцию объекта на плоскость x, y . Методы решения такого рода задач хорошо известны и используются, в частности, в реконструктивной рентгеновской томографии^{1,11}. Заметим, что сам принцип реконструкции объекта по его проекциям представляется очень естественным: в сущности, именно так мы поступаем, когда вертим в руках и рассматриваем с разных сторон интересующий нас прозрачный предмет.

В приведенном на рис. 2 примере построение двумерной проекции исчерпывает задачу, поскольку для образцов, однородных вдоль оси z , все сечения, перпендикулярные этой оси, эквивалентны. Если же цилиндрическая симметрия отсутствует, необходимо продолжить эксперимент, постепенно поворачивая направление градиента вокруг другой оси. На практике, однако, чаще поступают иначе. В образце выделяют тонкий «рабочий» слой, перпендикулярный оси z , и строят его двумерное ЯМР-изображение — томограмму, не выводя градиента поля B_0 из плоскости этого слоя. Затем весь цикл измерений повторяют в других слоях, получая стопку томограмм, составляющую полное объемное изображение объекта.

Выделение тонкого слоя достигается с помощью специальной (плоской) формы радиочастотных катушек ЯМР-спектрометра либо одним из селективных методов, описанных ниже, в п. г—д).

При дискретной (цифровой) обработке данных изображение строится из конечного числа элементов (ячеек), каждому из которых соответствует элемент исследуемого объема (рис. 3). Если число «шагов» вдоль каждого из ортогональных направлений равно n , двумерное изображение содержит n^2 , а трехмерное — n^3 таких элементов. Для заполнения всех этих ячеек необходимо, очевидно, иметь такое же количество уравнений, связывающих неизвестные значения спиновой плотности в каждом из элементов с наблюдаемыми амплитудами сигналов ЯМР. Ясно, что каждая одномерная проекция дает лишь n таких уравнений, поскольку проекции элементов объема, оказавшихся в одном и том же столбце, накладываются друг на друга (рис. 3). Таким образом, для однозначного построения двумерной картины требуется n независимых измерений (проекций), а для трехмерной — n^2 . Отсюда видно, что для того, чтобы получить изображение с пространственным разрешением порядка 1 мкм, образец размером около 10 см нужно разбить на $n \sim 10^5$ слоев. Число проекций в этом слу-

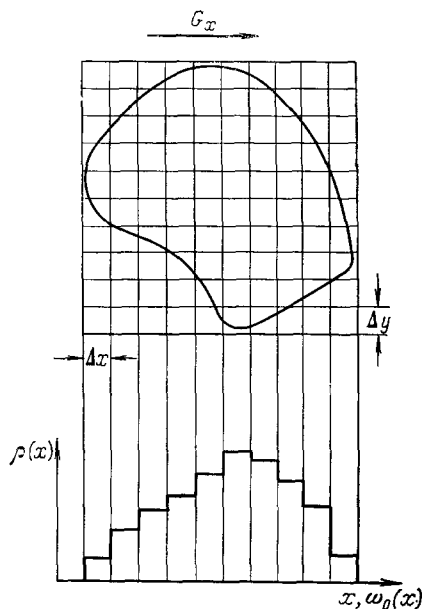


Рис. 3. Разбиение двумерного объекта на элементы (вверху) и одномерная проекция спиновой плотности $\rho(x)$ при дискретной обработке данных.

чае достигает астрономических цифр, а с полученной таким путем информацией не может справиться за разумное время ни одна из современных ЭВМ. В связи с этим на практике число проекций не превышает 100—200, причем, как уже говорилось, обычно ограничиваются двумерными изображениями (томограммами). Число элементов изображения может быть и больше числа исходных данных; в этом случае используют специальные алгоритмы, которые решают недоопределенную задачу. Разумеется, это связано с потерями в разрешающей способности метода.

Поучительно рассмотреть результат первого эксперимента Лаутербура, проведенного в 1973 г.⁵ (рис. 4). Здесь изображено поперечное сечение двух пробирок с водой, имеющих диаметр 1 мм и расположенных на расстоянии 3 мм друг от друга. Изображение получено с помощью всего четырех проекций (направление градиента B_0 поворачивалось на 90°) при $\nu = 60$ МГц и $|\text{grad } B_0| \approx 0,02$ Т/м. Число элементов изображения составляет 20×20 , достигнутое разрешение — около 0,2 мм.

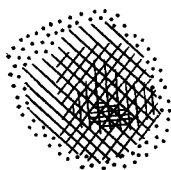


Рис. 4. ЯМР-изображение поперечного сечения двух параллельных капилляров с водой⁵.

Чтобы продемонстрировать аналитические возможности метода, обе пробирки были погружены в сосуд с тяжелой водой (D_2O); как и следовало ожидать, ядра дейтерия, имеющие иное, чем протоны, гиромагнитное отношение, не дали никакого вклада в наблюдаемую картину.

В этом же первом эксперименте была показана возможность селекции по временам ядерной релаксации. Для этого одна из пробирок была заполнена не чистой водой, а слабым раствором соли марганца, которая, как известно, резко сокращает время спин-решеточной релаксации ядер водорода. При достаточно большой амплитуде резонансного РЧ поля сигнал ЯМР от протонов чистой воды насыщался и на картине оставалось лишь изображение пробирки с раствором соли. Таким образом, здесь наблюдался контраст ЯМР-изображения, обусловленный различием в химическом составе.

В эксперименте⁵ спектры ЯМР, соответствующие одномерным проекциям спиновой плотности, регистрировались стационарным методом, который, как уже отмечалось, обладает низкой чувствительностью и требует больших затрат времени на получение изображения. Существенного улучшения ситуации можно достигнуть путем использования сигналов ССИ, возникающих после $\pi/2$ -импульсов (ш. а) гл. 2). Фурье-анализ такого сигнала дает, как и при непрерывной регистрации, одномерную проекцию спиновой плотности на выделенное направление. Вся эта информация получается в данном случае из одного сигнала ССИ, затухающего за время, необходимое для расфазировки прецессии ядерных магнитных моментов всего образца в неоднородном магнитном поле:

$$t \approx \frac{1}{\gamma G_x L_x},$$

где L_x — линейный размер образца в направлении x . Поскольку такая

расфазировка является обратимой, сигналы ССИ можно многократно воспроизводить методом спигового эха, накапливая информацию в течение времени необратимой поперечной релаксации τ_2 . В итоге достигается выигрыш в чувствительности примерно в \sqrt{n} раз.

Примеры изображений, полученных методом реконструкции по проекциям, приведены в публикациях ¹³⁻¹⁶; одно из них показано на рис. 5 ¹⁵. Здесь изображено сечение тест-объекта, который был изготовлен из тефлоновой шайбы с вырезом в виде буквы N. Шайба помещена в ампулу с водой. Плоскость изображения задается высотой приемной катушки. Размеры шайбы и ее ориентация в зазоре магнита указаны на рис. 5, а; формы спектров, соответствующие разным ориентациям градиента B_0 , показаны

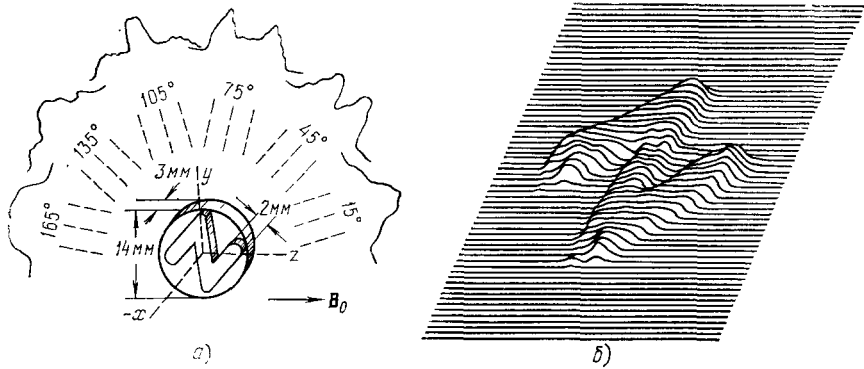


Рис. 5. Получение ЯМР-изображения тест-объекта в виде тефлоновой шайбы с про-
резью в виде буквы N, заполненной водой ¹⁵.

а) Объект и его одномерные проекции; б) ЯМР-изображение, полученное методом реконструкции по проекциям.

на верхней части рисунка с шагом в 30° . В действительности градиент поворачивания с шагом в 1° , и изображение было построено по 180 проекциям. Величина градиента составляла 40 мкТ/см , частота ЯМР — $8,13 \text{ МГц}$. После обработки на мини-ЭВМ результирующее изображение выводилось на двухкоординатный самописец, обеспечивающий получение аксонометрической проекции тест-объекта (см. рис. 5, б). Видно, что достигнута высокая четкость изображения с пространственным разрешением около $0,3 \text{ мм}$.

За последнее время в быстроедействие и разрешающей способности метода достигнут значительный прогресс. Так, недавно описаны первые истинно трехмерные ЯМР-изображения биологических объектов, содержащие по $33 \times 33 \times 33$ элементов и полученные всего за 7 мин ¹⁷.

б) Фурье интроскопия

Если в рассмотренном выше примере приемы фурье-спектроскопии применяются лишь для улучшения чувствительности, то в «фурье-зоиграфии», разработанной Кумаром, Велти и Эрнстом ¹⁸, их использование носит принципиальный характер. Метод был разработан для того, чтобы устранить неудобства и потери времени, связанные с многократными поворотами образца (или градиента поля) при получении проекций по способу ⁵. Авторы ¹⁸ предложили ограничиться всего тремя последователь-

ными ориентациями градиента B_0 (вдоль осей x, y, z), причем все три переключения по этим направлениям должны проводиться в течение одного спада сигнала свободной индукции, следующего за $\pi/2$ -импульсом.

Последовательность операций в этом методе изображена на рис. 6. Сразу после окончания $\pi/2$ -импульса (в момент $t = 0$) на образец накладывается градиент магнитного поля G_x , который спустя время t_x скачком изменяется на G_y , а спустя еще время t_y — на G_z , и в этих условиях наблюдается сигнал свободной индукции как функция времени t_z . Ядерные спины, расположенные в элементе объема $\Delta x \Delta y \Delta z$ с координатами x, y, z , прецессируют вокруг направления B_0 последовательно с угловыми скоростями $\omega_0 + \gamma G_x x$, $\omega_0 + \gamma G_y y$ и $\omega_0 + \gamma G_z z$, так что огибающая сигнала ССИ от всего образца в момент времени $t = t_x + t_y + t_z$ имеет вид

$$S(t) = \iiint dx dy dz \rho(x, y, z) \exp \{ i (\gamma G_x x t_x + \gamma G_y y t_y + \gamma G_z z t_z) \} \quad (3)$$

(релаксацией, чтобы упростить изложение, пренебрегаем).

Выражение (3) представляет собой трехмерный фурье-образ спиновой плотности, рассматриваемой в функции от ларморовых частот $\omega_x = \gamma G_x x$, $\omega_y = \gamma G_y y$ и $\omega_z = \gamma G_z z$, одно-значно связанных с координатами. В эксперименте сигналы ССИ измеряют сначала в функции от t_z (при $t_x, t_y = \text{const}$), а затем многократно повторяют измерения, последовательно изменяя t_x и t_y . Полученный таким образом набор значений функции $S(t)$ подвергают трехмерному фурье-преобразованию и находят функцию $\rho(x, y, z)$, т. е. ЯМР-изображение исследуемого объекта.

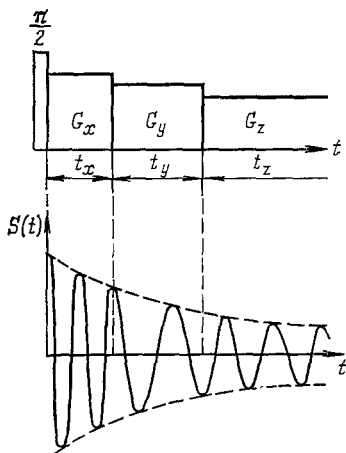


Рис. 6. Последовательность включения взаимно ортогональных градиентов магнитного поля G_x, G_y, G_z (вверху) и наблюдаемый сигнал спада свободной индукции $S(t)$ (внизу) в методе фурье-интроскопии¹⁸.

траченное на весь эксперимент, составило 15 мин , из которых 7 мин заняла печать на выходе ЭВМ.

Удобство этого метода, кроме уже отмеченного сокращения числа ориентаций градиента B_0 , состоит в том, что вместо сложного алгоритма реконструкции по проекциям¹¹ здесь выполняется последовательность преобразований Фурье, которые широко применяются в технике ЯМР и автоматически реализуются в современных серийных спектрометрах¹⁹.

С другой стороны, быстрые переключения градиентов магнитного поля могут привести к возникновению индукционных токов, нежелательных для биологических и медицинских применений.

в) Селективные методы; магнитная фокусировка

Оба описанных выше метода — реконструкция по проекциям и фурье-интроскопия — по структуре регистрируемой информации относятся к классу интегральных. Сигналы ЯМР, непосредственно регистрируемые в ходе измерений, содержат информацию одновременно о многих (или даже обо всех) элементах объема образца, а сведения о каждом из них в отдельности становятся доступными лишь после сложной математической обработки результатов. Преимущество интегральных методов состоит в их более высокой чувствительности, которая достигается благодаря тому, что сигналы собираются со всего образца. Вместе с тем, эти методы сопряжены со сложным анализом первичной информации и весьма чувствительны к непостоянству градиентов B_0 в пространстве и во времени, а также к фазовым сдвигам и нестабильности в цепях ЯМР-спектрометра.

Эти трудности не возникают при ином подходе к построению ЯМР-изображений, который можно назвать селективным. В этих методах поступающий на приемное устройство сигнал собирается лишь с одного элемента объема, положение которого затем изменяется по всему образцу согласно установленному правилу. Изображение строится точка за точкой и строка за строкой, подобно тому как это делается при образовании телевизионного изображения.

Способы выделения (селекции) малых элементов объема, которые мы далее будем называть «рабочими», могут быть различными: от несколько прямолинейной, но отнюдь не простой по техническому выполнению идеи магнитной фокусировки⁸, которая будет рассмотрена в этом параграфе, до более изощренных приемов, включающих периодическую модуляцию или импульсные переключения градиентов поля (п. г-д)).

Принцип магнитной фокусировки, как видно из названия, состоит в концентрации постоянного и (или) резонансного высокочастотного магнитных полей в пределах того элемента объема, за которым ведется наблюдение. Простейшая схема такого рода оставляет поле B_0 однородным, тогда как конфигурация РЧ поля, задаваемая геометрией соответствующих катушек датчика ЯМР, позволяет избирательно облучать лишь небольшую часть исследуемого объекта. Так, помещая пациента в поле B_0 , прикладывают к различным частям его тела миниатюрную РЧ катушку, подобно тому как это делает врач, выслушивающий больного с помощью стетоскопа.

Наибольших успехов в реализации этого метода достигла лаборатория проф. Бене (Швейцария)^{20,21}, где в качестве B_0 использовалось магнитное поле Земли. В этом случае частота ЯМР протонов очень низка — всего около 2 кГц, поэтому приемлемое отношение сигнала к шуму порядка 100 достигается лишь для рабочих объемов порядка кубического дециметра. Разрешающая способность при такой методике столь низка, что здесь вряд ли серьезно можно говорить о ЯМР-изображениях биологических объектов. Тем не менее, используя заметные различия во временах ядерной спиновой релаксации протонов в разных органах человека, Бене и его коллеги смогли уверенно выделять сигналы ЯМР от крови, наполняющей сердце, содержимого желудка, мочевого пузыря и т. д.

Отметим, что наблюдение сигналов ЯМР от пространственно локализованных областей в земном магнитном поле может представлять интерес и в применении к протяженным объектам небиологической природы, например, при зондировании земных недр.

Решающих успехов в методах магнитной фокусировки добились Р. Дамадиан и его соавторы (США), применившие для выделения ограниченной области в исследуемом объекте специальную конфигурацию как

постоянного, так высокочастотного магнитных полей^{8, 22-24}. Как уже отмечалось выше, топологические особенности постоянного магнитного поля не позволяют локализовать его в ограниченной области пространства. Тем не менее можно создать такую конфигурацию магнитного поля B_0 , при которой в относительно небольшом объеме оно будет значительно более однородным, чем в остальных частях образца. Спектр сигнала ЯМР от ядер, содержащихся в этом объеме, будет более узким, а его амплитуда большей, чем от ядер, расположенных в соседних областях. Если, кроме того, позаботиться о специальной конструкции радиочастотной катушки, также обеспечивающей некоторую концентрацию РЧ-поля в выделенной области, можно добиться желаемой пространственной селекции сигнала ЯМР с разрешением порядка 1 мм⁸. Этим способом Дамадиян с сотрудниками получили в 1976 г. изображение поперечного сечения живой мыши, на котором уверенно различались контуры сердца и легких⁸, а на обложке номера «Science», в котором опубликована его статья, было помещено первое ЯМР-изображение злокачественной опухоли, имплантированной живой мыши. Контраст возникает здесь из-за того, что время ядерной спин-решеточной релаксации в пораженных раковой опухолью тканях существенно больше, чем в здоровых²⁵. Еще более впечатляют ЯМР-изображения поперечных сечений живого человека на уровне грудной клетки, также помещенные на обложках научных журналов²²⁻²⁴. Опыты проводились в магнитном поле около 0,1 Т (диаметр соленоида составлял 1,35 м), причем построение всего изображения с разрешением около 6 мм занимало от 4,5 часа в первых экспериментах²² до 35 мин в последующих²⁴.

Очевидным достоинством метода магнитной фокусировки является возможность селективно изучать любую часть исследуемого объекта, например тот орган, который вызывает подозрения. Основным недостатком метода являются относительно низкая чувствительность и сложность фокусировки магнитного поля. Последнее затруднение еще более усугубляется необходимостью сканирования выделенного малого объема («резонансной апертуры», по терминологии авторов метода) по всему исследуемому объекту. Решение этой задачи достигается лишь с помощью очень сложной конструкции магнита, разрабатываемой с помощью ЭВМ; основу такой магнитной системы составляет гигантский сверхпроводящий соленоид^{26, 27}.

г) Метод чувствительной точки (линии)

Другим примером селективной ЯМР-интроскопии может служить метод чувствительной точки, предложенный Хиншоу в 1974 г.⁷, а затем усовершенствованный и доведенный до медикобиологических приложений в лаборатории проф. Э. Эндрю в Ноттингемском университете²⁸⁻⁴¹. Суть этого метода состоит в том, что весь образец за исключением одного малого элемента объема — «чувствительной точки» — подвергается действию переменного магнитного поля звуковой частоты. В этих условиях производится синхронное детектирование сигнала ЯМР на частоте ω_0 , соответствующей значению поля B_0 в чувствительной точке. Постоянная составляющая выходного сигнала содержит, очевидно, лишь вклад от ядер, расположенных в области чувствительной точки, поскольку спектр ЯМР от остальной части образца оказывается модулированным по частоте.

Этот метод реализуется на практике при помощи трех переменных во времени градиентов магнитного поля, направления которых взаимно ортогональны, а величина осциллирует с различными частотами. Чтобы

понять, что при этом происходит, рассмотрим сначала один такой градиент (например, по оси x), имеющий вид

$$G_x(t) = G_x \sin \Omega_1 t.$$

Магнитное поле в образце меняется в этом случае по закону

$$B_0(x, t) = B_{00} + (x - x_0) G_x \sin \Omega_1 t.$$

Из этого соотношения видно, что поле $B_0(x, t)$ зависит от времени при всех x , кроме $x = x_0$ (рис. 7, а). Вклад в наблюдаемый сигнал ЯМР дадут те ядра образца, которые находятся в слое толщиной Δx вблизи плоскости, проходящей через x_0 перпендикулярно оси x .

На практике осциллирующий градиент часто создают парой соосных катушек (типа Гельмгольца), питаемых переменным током, магнитные поля которых направлены навстречу друг другу. Если токи в катушках одинаковы, рабочая плоскость окажется точно посередине между ними; увеличивая амплитуду переменного тока в одной из катушек, можно перемещать эту плоскость по образцу (рис. 7, б).

Аналогичным образом градиент $G_y(t)$, осциллирующий с частотой $\Omega_2 \neq \Omega_1$, выделяет плоскость, перпендикулярную оси y ; пересечение двух рабочих плоскостей дает «чувствительную линию» — брусок сечением $\Delta x \Delta y$, параллельный оси z . И, наконец, градиент $G_z(t)$, изменяющийся с частотой $\Omega_3 \neq \Omega_1, \Omega_2$, выделяет чувствительную точку (x_0, y_0, z_0) , сканирование которой позволяет построить трехмерное изображение всего исследуемого объекта.

Сразу же отметим, что в современном варианте этого метода ³¹⁻⁴⁰ третий градиент — например, G_z — оставляют немодулированным (статическим). Наблюдаемый в этих условиях сигнал СИ поступает от чувствительной линии (x_0, y_0) , вдоль которой частота ядерной прецессии меняется по линейному закону. Таким образом, каждый элемент чувствительной линии оказывается помеченным частотой $\omega_0(x_0, y_0, z)$, поэтому фурье-преобразование сигнала СИ позволяет сразу найти распределение спиновой плотности вдоль линии, $\rho(x_0, y_0, z)$.

После завершения этого этапа чувствительная линия смещается на небольшое расстояние в плоскости изображаемого сечения, процедура повторяется и т. д., до получения требуемой томограммы.

Принятый здесь способ регистрации сигналов ЯМР основан на так называемой стационарной свободной индукции. На образец подается последовательность $\pi/2$ -импульсов, фаза радиочастотного поля в которых попеременно меняется на 180° . Поведение ядерной намагниченности M в системе координат, вращающейся в направлении ядерной ларморовой прецессии с частотой ω_0 , иллюстрируется рис. 8. До начала действия импульсов намагниченность направлена по оси z . После первого импульса, во время которого радиочастотное поле V_1 направлено по оси x , намагниченность поворачивается на 90° и ориентируется вдоль y ; после второго,

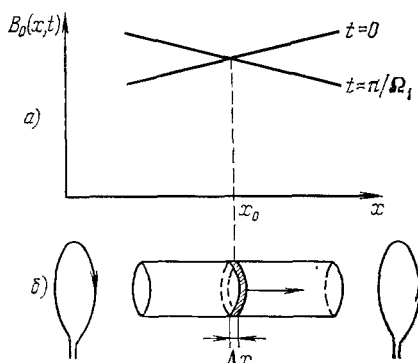


Рис. 7. Выделение рабочей («чувствительной») плоскости с помощью градиента магнитного поля, осциллирующего во времени с частотой Ω_1 .

а) Распределение магнитного поля вдоль оси x для моментов времени $t = 0$ и π/Ω_1 ; б) положение рабочей плоскости в образце (заштрихована) и направление ее перемещения при изменении тока в градиентных катушках.

когда \mathbf{B}_1 направлено по $-x$, намагниченность возвращается обратно к оси z и т. д. Пусть время T между импульсами много меньше характерных времен продольной и поперечной спиновой релаксации τ_1 и τ_2 . Тогда уменьшение намагниченности за то время, пока она перпендикулярна

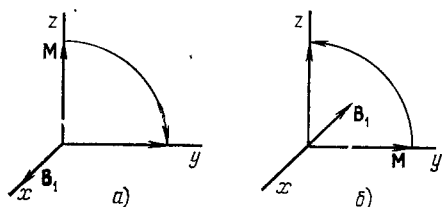


Рис. 8. Поведение ядерной намагниченности M в системе координат, вращающейся вместе с вектором \mathbf{B}_1 , в методе стационарной свободной индукции во время первого $\pi/2$ -импульса (а) и второго $\pi/2$ -импульса (б).

оси z , составляет $M\tau_2/T$, а ее увеличение за счет продольной релаксации в период, когда она параллельна z , равно $(M_0 - M)\tau_1/T$, где M_0 — равновесная намагниченность. В стационарном режиме эти величины равны друг другу, откуда следует, что

$$M_{\text{стац}} = \frac{M_0}{1 + (\tau_1/\tau_2)}. \quad (4)$$

Это выражение определяет амплитуду сигнала свободной индукции, регистрируемого в методе чувствительной линии. Из (4) видно, что при $\tau_1 \approx \tau_2$, что характерно для многих жидкостей, величина $M_{\text{стац}}$ состав-

ляет около $M_0/2$, т. е. достаточно велика, тогда как для твердых тел, где $\tau_1 \gg \tau_2$, сигнал стремится к нулю. Чувствительность к временам ядерной релаксации, следующая из (4), обеспечивает высокую контрастность изображений по агрегатному состоянию и химическому составу исследуемого объекта, что делает данный метод весьма привлекательным.

Теоретический анализ разрешающей способности, проведенный в работе ⁴¹, показал, что эффективная толщина чувствительной линии вдоль оси x или y составляет

$$\Delta x = \Delta y \approx \frac{3,5}{\sqrt{G_z T}}, \quad (5)$$

где $\xi = x, y$, а пространственное разрешение вдоль линии равно

$$\Delta z \approx \frac{3,8}{\sqrt{G_z T}}. \quad (6)$$

Поскольку $T \ll \tau_1, \tau_2$, из соотношений (5) и (6) следует, что для получения такого же разрешения, как в методе реконструкции по проекциям (см. (2)), здесь требуются более сильные градиенты магнитного поля.

С другой стороны, несомненными преимуществами метода чувствительной линии являются его относительная простота и менее жесткие требования к однородности величин G_x, G_y и B_1 .

Отмеченные практические достоинства привели к тому, что от первых опытов на модельных объектах (все тех же пробирках с водой) до получения методом чувствительной линии высококачественных изображений биологических объектов прошло совсем немного времени. Эти изображения неоднократно воспроизводились в различных изданиях ^{31, 33-39}, в том числе на обложках научных и научно-популярных журналов ^{31, 42}. Одно из них, представляющее собой ЯМР-томограмму запястья человека, показано на рис. 9 *). Опыт проводился при $\nu = 30$ МГц, $B_0 = 0,7$ Т, $|\text{grad } B_0| \approx 10^{-2}$ Т/м; достигнутое разрешение 0,4 мм, время эксперимента 9 мин. На изображении видны практически все детали запястья: кости, внутри которых выделяется интенсивный сигнал от жира и костного мозга (темные области), сухожилия, мышцы, крупные сосуды.

*) Авторы благодарят проф. Э. Эндрю и д-ра П. Боттомли за предоставление того рисунка.

Еще более впечатляющие результаты были получены в самое последнее время с помощью усовершенствованной техники, включающей фурье-преобразование сигналов СИ в реальном времени на быстродействующей

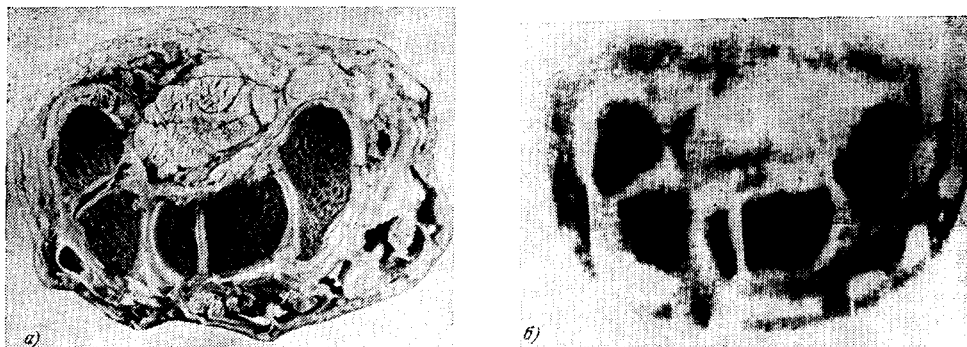


Рис. 9. ЯМР-изображение тонкого поперечного слоя левого запястья человека, полученное *in vivo* по методу чувствительной линии (более темные области соответствуют большим сигналам ЯМР) (б) и фотография соответствующего сечения на трупе (а) (по работам ^{35, 38}).

мини-ЭВМ ^{39, 40}. Построение томограммы поперечного сечения головы человека, содержащей 128×128 элементов, заняло всего 150 сек ³⁹. Дальнейшее повышение чувствительности и быстродействия достигается при сочетании методов чувствительной плоскости и реконструкции по проекциям; соответствующий пример будет приведен в п. в) гл. 4.

д) Метод селективного возбуждения

Еще один способ выделения рабочей области предложен и реализован Мэнсфилдом с сотрудниками ⁴³⁻⁵⁰. В этом методе указанная задача решена при помощи специального подбора спектра частот возбуждающих РЧ-импульсов.

В одном из вариантов ⁴³ образец помещается в магнитное поле B_0 с градиентом G_x и в этих условиях подвергается действию радиочастотного импульса, спектр которого перекрывает частоты ЯМР во всем образце, кроме узкого слоя Δx (рис. 10, а). Амплитуда и продолжительность этого импульса таковы, что резонирующие ядерные спины поворачиваются на 90° . Возникающая после окончания действия импульса прецессия ядерной намагниченности быстро затухает из-за расфазировки движения отдельных ядер в неоднородном поле, так что через короткое время ядерные спины всего образца, за исключением выделенного слоя, выходят из игры на время порядка τ_1 , не давая впоследствии вноса в суммарный сигнал в приемной катушке.

Затем направление градиента поля скачком меняется на 90° , и на образец снова подается $\pi/2$ -импульс, однако теперь его спектр соответствует резонансным частотам только тех ядер, которые находятся в узком слое Δy (рис. 10, б). В результате возникает сигнал свободной индукции лишь от тех ядерных спинов, которые находятся внутри тонкого бруска с сечением $\Delta x \Delta y$, параллельного оси z . Регистрация этого сигнала производится после нового переключения градиента поля, на этот раз — вдоль оси z , так что фурье-преобразование сигнала ССИ дает распределение спиновой плотности вдоль оси z в выделенном элементе объема $\Delta x \Delta y$.

Из сказанного ясно, что для успешной реализации метода Мэнсфилда необходим тщательный контроль за спектром радиочастотных импульсов. Обычные прямоугольные РЧ-импульсы с постоянной частотой заполнения и длительностью t_n оказываются здесь непригодными, так как их спектр, как известно, не только уширен до величин порядка $1/t_n$, но и содержит достаточно интенсивные боковые лепестки, перекрывающие значительный частотный диапазон. Поэтому в работах ⁴³⁻⁵⁰ использовались импульсы,

«сшитые на заказ» (tailored pulses), т. е. сформированные из колебаний различной частоты, амплитуды и фазы с помощью специального синтезатора, управляемого ЭВМ. Эта же ЭВМ, входящая в состав ЯМР-интроскопа, использовалась для накопления и обработки сигналов ЯМР, сканирования рабочего элемента объема и построения изображения ⁴⁴.

Описанным методом, названным его авторами линейным сканированием, были получены изображения сечений небольших по размеру биологических объектов: полых стеблей растений, тонких костей и т. п. ⁴⁴. Время построения ЯМР-изображений в таком сечении диаметром около 1,5 см с разрешением порядка 0,5 мм составляло около минуты; полученная картина не отличалась высоким качеством, что, видимо, связано с радиотехническими проблемами, возникающими при селективном возбуждении. Дело в том, что для правильного функционирования указанной выше последовательности синтезированных РЧ-импульсов требуются весьма высокая однородность и фазовая стабильность высокочастотного поля, которую трудно

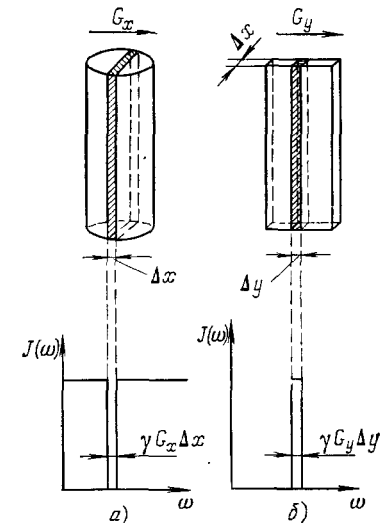


Рис. 10. Последовательность операций в методе селективного возбуждения ⁴³.

а) Выделение в объекте рабочей плоскости; б) выделение из плоскости рабочей линии. Внизу — спектральный состав радиочастотных $\pi/2$ -импульсов.

обеспечить в сколько-нибудь значительном объеме. В связи с этим малость образцов является, видимо, неизбежной особенностью данного метода, перспективы которого следует искать скорее всего в ЯМР-микроскопии, т. е. при исследовании весьма малых, например, клеточных структур *). Развитие этого метода, связанное с одновременным возбуждением целого набора чувствительных линий и плоскостей, будет рассмотрено в следующем параграфе.

е) Д и с к р е т н ы е п е р и о д и ч е с к и е с т р у к т у р ы

Во всех рассмотренных ранее случаях распределение ядерных спинов $\rho(x, y, z)$ предполагалось непрерывным. Обратимся теперь к ситуации, когда исследуемый образец представляет собой регулярную дискретную структуру или решетку. Интерес к таким объектам обусловлен двумя причинами: во-первых, своеобразием процесса получения их ЯМР-изображений и, во-вторых, практической важностью и распространенностью периодических и квазипериодических структур — от кристаллических решеток до клеточного строения живых организмов. Кроме того, как

*) В работе ⁵⁰ методом линейного сканирования удалось получить томограмму брюшной полости человека. Эксперимент занял 40 мин.

будет видно из дальнейшего, важную роль в ЯМР-интроскопии могут играть искусственные периодические структуры, созданные методом селективного возбуждения.

Сначала рассмотрим, следуя ⁵¹, простейшую одномерную решетку, состоящую из набора равноотстоящих однородных плоских слоев с толщиной Δx и периодом l_x , и допустим, что имеется градиент магнитного поля G_x , направленный перпендикулярно этим плоскостям (рис. 11, а). Сигнал свободной индукции, возникающий после действия на такой объект $\pi/2$ -импульса, содержит, очевидно, дискретный набор частот, разделенных интервалами $\gamma G_x l_x$ (рис. 11, б). Биения между сигналами от отдельных плоских слоев образуют на временной картине ССИ ряд максимумов, главные из которых возникают в моменты $t_n = 2\pi n / \gamma G_x l_x$ (рис. 11, в).

Эта картина, обусловленная набегом фазы сигналов свободной индукции от соседних плоскостей, совершенно аналогична максимумам и минимумам освещенности при оптической дифракции на решетке, где набег фазы связан с разностью хода лучей от соседних щелей. Отмеченная аналогия оказывается далеко идущей. Она дает основания говорить о «ЯМР-дифракции» и применить при анализе этого явления математический аппарат, разработанный в оптике ⁵¹.

Теоретические предсказания были экспериментально подтверждены в той же работе ⁵¹ на модельных объектах, представляющих собой ряд тонких слоев органической жидкости, разделенных твердыми перегородками толщиной около 1 мм. Как уже отмечалось, сигналы ЯМР от твердых образцов сильно уширяются дипольными взаимодействиями и поэтому практически не видны, тогда как интенсивные сигналы от жидких областей дают четкую картину «ЯМР-дифракции», позволяющую определить параметры одномерной решетки. С другой стороны, по этой картине можно вычислить и расположение непосредственно не обнаруживаемых твердых перегородок, заполняющих остальную часть объема образца (в оптике такой прием основан на использовании принципа Бабиня).

При переходе к двумерным и трехмерным решеткам получение изображения требует, вообще говоря, последовательного повторения опытов при различных ориентациях градиента поля, т. е. связано с реконструкцией по проекциям. Однако алгоритм реконструкции здесь может быть существенно упрощен по сравнению с методом Лаутербура ⁵. Более того, оказывается, что при правильном выборе направления градиента поля всю информацию можно в ряде случаев получить по единственной проекции, существенно сократив таким образом продолжительность эксперимента ^{45, 46}.

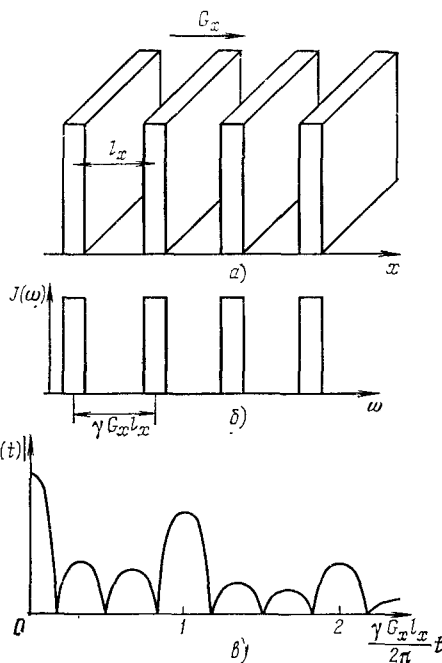


Рис. 11. «ЯМР-дифракция» на одномерной структуре.

а) Одномерная решетка из параллельных плоских слоев при наличии градиента магнитного поля; б) спектральный состав сигнала свободной индукции (СИ); в) огибающая наблюдаемого сигнала СИ.

Сказанное иллюстрируется рис. 12, где в качестве объекта исследования выбрана двумерная система, состоящая из набора параллельных полос, вытянутых вдоль оси y , причем распределение ядерных спинов внутри этих полос предполагается произвольным. Из рис. 12 видно, что если направление $\text{grad } B_0$ составляет небольшой угол α с осью x , то всего одна проекция спиновой плотности на это направление дает информацию о распределении ядер во всем объекте, хотя пространственное разрешение по оси y ухудшается при этом в $\text{ctg } \alpha$ раз.

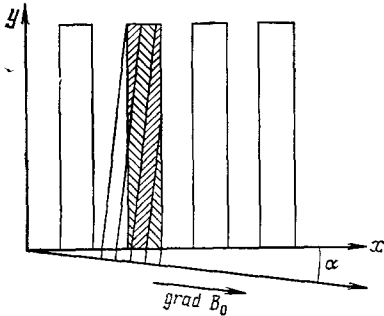


Рис. 12. К построению проекции двумерной периодической дискретной структуры на направление $\text{grad } B_0$, составляющее угол α с осью x .

Описанный прием лег в основу разработки «планарного» метода получения ЯМР-изображений⁴⁵⁻⁴⁷. Выделение требуемой плоскости и создание в ней периодической структуры из параллельных полос производится здесь так же, как и в работе⁴³ (см. п. д) этой главы). Вначале с помощью синтезированных импульсов производится насыщение системы ядерных спинов во всем образце, кроме одного тонкого слоя. Затем, опять-таки с помощью специальных образом сформированных импульсов, производится поворот на $\pi/2$ ядерной намагниченности внутри лежащих в этой плоскости дис-

кретных полос. Синтез РЧ-импульсов в данном случае в техническом отношении еще более сложен, чем в^{43,44}. Мы не будем здесь останавливаться на этом вопросе, отсылая читателя к работе⁴⁶.

Нетрудно убедиться, что описанная процедура сокращения числа измерений, т. е. сведение информации о двумерном объекте к одномерной проекции, может быть распространена и на трехмерные периодические структуры⁴⁸. В этом случае вся информация о распределении спиновой плотности вдоль каждого из параллельных брусков, образующих регулярную структуру, может быть получена по единственной проекции на направление, составляющее не прямые углы α, β, γ с осями x, y, z . Детали селективного возбуждения ССИ в такой структуре (метод «многослойного» ЯМР-изображения), а также модификация этого метода с использованием эффекта спиновой эха описаны в работах^{48,49}. Все эти усовершенствования направлены прежде всего на сокращение продолжительности получения ЯМР-изображений. По оценкам авторов^{48,49}, их применение должно позволить построить изображение полного сечения человеческого тела за несколько секунд. До настоящего времени, однако, за такое время удавалось анализировать лишь объекты протяженностью порядка нескольких сантиметров⁴³⁻⁴⁹. Такое расхождение между теоретическими оценками и практикой объясняется техническими трудностями, связанными в основном с созданием весьма однородного и сложного по составу РЧ-поля в больших объемах.

ж) ЯМР-интроскопия во вращающейся системе координат

Одним из недостатков всех описанных выше методов является необходимость модуляции или быстрых переключений градиентов магнитного поля. Это обстоятельство усложняет процедуру получения изображений и может приводить к индукционным токам в объекте изучения, что особенно нежелательно, когда этот объект — живой организм. Один из спо-

способ устранения этого недостатка предложен Хоултом⁵². Он состоит в том, что пространственно неоднородными делаются оба магнитных поля: постоянное B_0 и перпендикулярное ему высокочастотное $2B_1 \cos \omega t$, т. е. кроме градиента поля B_0 создается перпендикулярный ему градиент амплитуды переменного поля B_1 . Так, если $B_0 \equiv B_{0z}$ и $G_x \equiv \partial B_{0z}/\partial x$, то выбирают $B_1 \equiv (B_1)_x$, а его градиент $g_{y,z}$ создают по оси y или z .

В этих условиях каждый элемент объема образца оказывается помеченным двумя независимыми переменными, например $B_0(x)$ и $B_1(z)$, что позволяет, в принципе, построить двумерное изображение объекта в плоскости x, z .

Способ, предложенный в⁵² для реализации этого предложения, поясняется на рис. 13. В системе координат, вращающейся вокруг направления оси z с частотой ω вместе с ядерной намагниченностью, ядерные спины испытывают, как известно², действие независимого от времени эффективного поля \mathbf{V}_e с компонентами $(V_e)_z = B_0 - (\omega/\gamma)$ и $(V_e)_x = B_1$. Вектор намагниченности \mathbf{M} в такой вращающейся системе координат (ВСК) прецессирует вокруг направления \mathbf{V}_e с частотой $\Omega_e = \gamma V_e$. Это движение носит название нутации. Если $B_1 \gg |B_0 - (\omega/\gamma)|$, то $V_e \approx B_1$, так что при $g_z \equiv (\partial B_1/\partial z) \neq 0$ частота Ω_e является однозначной функцией координаты z и может служить меткой этой координаты.

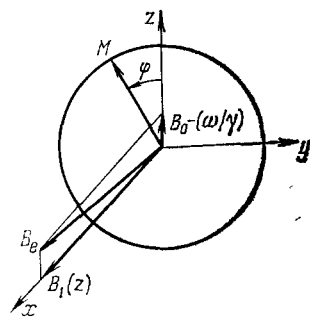


Рис. 13. Прецессия ядерной намагниченности \mathbf{M} вокруг направления эффективного поля во вращающейся системе координат.

Измерение частоты Ω_e проводилось в работе⁵² по углу φ поворота ядерной намагниченности за время действия импульса РЧ-поля (см. рис. 13): очевидно, что спины, повернувшиеся за одинаковое время на разные углы, дают различный вклад в наблюдаемый после импульса сигнал СИ. Эти измерения позволяют разделить сигналы ЯМР от элементов объема, отличающихся координатой z , тогда как селекция по x осуществляется, как обычно, по частоте ларморовой прецессии в поле $B_0(x)$.

Способом, описанным в⁵², были получены двумерные проекции ряда простых объектов (пробирки с водой и т. п.). Дальнейшее развитие этого метода, которое было также предложено Хоултом⁵², состоит в определении третьей координаты (в нашем примере y). С этой целью предлагается использовать еще одно переменное магнитное поле, параллельно оси z . Частота этого поля близка к Ω_e , а амплитуда B_2 имеет градиент вдоль направления y . С помощью перехода в новую, теперь уже дважды вращающуюся, систему координат (второе вращение происходит вокруг \mathbf{V}_e с частотой Ω_e), можно показать, что сигналы СИ в этих условиях будут маркированы уже тремя независимыми переменными: $B_0(x)$, $B_1(z)$ и $B_2(y)$, что позволяет построить полное трехмерное изображение без каких-либо переключений магнитных полей.

з) Перспективы ЯМР-интроскопии твердых тел

Как уже отмечалось, сильное дипольное уширение линий ЯМР в твердых телах не позволяет непосредственно применить к ним описанные выше методы ЯМР-интроскопии. Тем не менее, эта проблема не кажется безнадежной, поскольку к настоящему времени разработан целый ряд радиотехнических приемов, приводящих к резкому сужению линий ЯМР в твердых образцах. Здесь мы не будем касаться существа этих методов

(их подробное описание можно найти, например, в ⁵³). Заметим лишь, что с помощью специально подобранных последовательностей мощных радиочастотных импульсов достигается уменьшение ширины ЯМР в твердых телах на 2—3 порядка, так что типичные значения δ могут составлять в этих условиях около 10 Гц.

На первый взгляд может показаться, что это полностью исчерпывает проблему, ликвидируя разницу между ЯМР в твердых телах и жидкостях. На деле, однако, это не совсем так, поскольку одновременно с подавлением ядерных дипольных взаимодействий происходит и уменьшение неоднородной ширины линии ЯМР. Это частично компенсирует действие того самого градиента поля B_0 , который принципиально необходим для построения изображений.

Эта трудность была преодолена Мэнсфилдом и Грэннеллом, предложившими достаточно сложную последовательность радиочастотных импульсов, которые подавляют дипольную ширину линий ЯМР при сохранении роли градиентов магнитного поля ⁵¹. Один цикл такой последовательности состоит из восьми когерентных $\pi/2$ -импульсов, фаза радиочастотного поля в которых чередуется определенным образом, причем в промежутках между импульсами производится обращение направления градиента B_0 .

Используя такую последовательность импульсов, авторы работы ⁵¹ получили удовлетворительную дифракционную картину от одномерной решетки, состоящей из нескольких параллельных пластин твердой камфоры (см. п. е)). Достигнутое ими разрешение составило примерно 0,5 мм при $|\text{grad } B_0| = 7,7 \cdot 10^{-3}$ Т/м.

В качестве программы-максимум в той же работе ⁵¹ обсуждается возможность получения разрешения порядка 3 \AA , что позволило бы применять ЯМР-интроскопию для визуализации кристаллических решеток. Оценки показывают, однако, что при $\delta \sim 10$ Гц это потребовало бы градиентов поля порядка 10^3 Т/м (т. е. 100 кГс/см), которые в настоящее время создать невозможно. Кроме того, сужение линий ЯМР в твердых телах, достигаемое известными сейчас методами, требует определенных ограничений величины полного изменения B_0 в объеме образца: так, для получения $\delta \approx 10$ Гц это изменение не должно превышать 0,1 мТ. Наконец, как показывает анализ, разрешение порядка нескольких ангстрем требует соблюдения фантастической степени постоянства градиента B_0 в пределах образца. Его относительные изменения от точки к точке не должны превышать $5 \cdot 10^{-6}$ (!) ⁵¹. Таким образом, визуализация кристаллической решетки с помощью «ЯМР-дифракции» пока остается за пределами реальных возможностей, что, разумеется, не исключает применений этой техники для изучения макроскопической структуры твердых объектов.

Другой возможный подход к проблеме ЯМР-интроскопии твердого тела основан на том, что искусственное сужение линии ЯМР производится лишь в малом элементе объема образца. Он и дает решающий вклад в наблюдаемый сигнал, тогда как широкие и слабые линии от остальных частей объекта образуют лишь несущественный фон. Один из вариантов был предложен Уиндом и Яннони ⁵⁴. Он основан на так называемом модуляционном сужении ЯМР в твердых телах ⁵⁵. В этом методе резкое уменьшение δ достигается лишь при определенной расстройке Δ между частотой РЧ-поля ω , которая подвергается глубокой модуляции, и ларморовой частотой ядер γB_0 . Очевидно, что в присутствии градиента G_x условие сужения выполняется лишь для узкого рабочего слоя, расположенного перпендикулярно оси x , так что спектр ЯМР дает одномерную проекцию спиновой плотности, как и в методе Лаутербурга ⁵ (см. п. а)).

Для построения полного изображения здесь, как и в ⁵, требуется набор проекций. Этого, однако, можно избежать, использовав идею ЯМР-

интроскопии во вращающейся системе координат, описанную в п. ж) этой главы. В применении к твердым образцам эта методика должна быть модифицирована; одна из возможностей заключается в использовании так называемого «магического угла»

$$\theta_m = \arccos \frac{1}{\sqrt{3}} \quad (7)$$

между эффективным полем B_e , действующим в ВСК, и осью z (рис. 14). Как известно, выполнение условия (7), которое иначе можно записать как

$$B_0 - \frac{\omega}{\gamma} = \sqrt{2} B_1, \quad (8)$$

приводит к значительному уменьшению дипольной ширины ЯМР в твердых телах⁵⁶. При наличии градиентов G_x и G_z имеем

$$B_0 \equiv B_0(x), \quad B_1 \equiv B_1(z),$$

так что соотношение (8) превращается в уравнение, связывающее координаты x и z изображаемого элемента объема.

Если теперь наблюдать сигнал ЯМР, возникающий во вращающейся системе координат на частоте

$$\Omega_e = \gamma B_e(x, z) = \sqrt{[\gamma B_1(z)]^2 + [\gamma B_0(x) - \omega]^2}, \quad (9)$$

как это делают в⁵⁷, то совместное решение двух уравнений (8) и (9) однозначно определит обе упомянутые координаты. При соответствующем сканировании это обеспечивает построение двумерного изображения.

Переход к трехмерной картине возможен, как и в методе Хоулта⁵², п. ж), при использовании резонанса в дважды вращающейся координатной системе. Подчеркнем, что в твердом теле при этом должно произойти еще более сильное сужение линии ЯМР⁵⁸.

На практике применение метода Уинда и Яннони пока не пошло дальше построения одномерной проекции модельного объекта, представляющего собой два кристалла адамантана⁵⁴, а вариант, описанный нами последним, пока вообще не реализован. Тем не менее, неуклонный и быстрый прогресс техники ЯМР в твердых телах позволяет надеяться на успешное решение проблемы в ближайшем будущем.

4. ПРИКЛАДНЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

а) Проблема чувствительности

Главным недостатком, присущим всем без исключения методам ЯМР-интроскопии, является их низкая чувствительность, приводящая к необходимости накопления сигналов и существенному увеличению времени измерений. Эта особенность имеет принципиальный характер и связана с относительно низкой, по сравнению с другими спектроскопическими методами, частотой ЯМР, т. е. малой энергией квантов радиодиапазона. Поэтому, работая над совершенствованием методов ЯМР-интроскопии, следует ставить перед собой целью не столько достижение чувствительности, характерной, скажем, для рентгеновского просвечивания, что заведомо невозможно, сколько обеспечение удовлетворительного отношения сигнала к шуму за практически приемлемое время.

Существует два подхода к анализу чувствительности при построении ЯМР-изображений. Первый из них, наиболее полно изложенный в работе

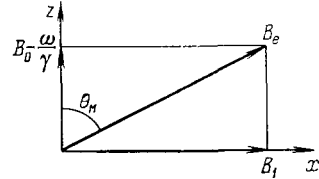


Рис. 14. Эффективное поле во вращающейся системе координат в условиях «магического угла» θ_m между эффективным полем B_e и осью z .

Бруннера и Эрнста⁵⁹, носит общий, чисто теоретический характер. В нем не принимаются во внимание аппаратурные аспекты задачи. С этой точки зрения сравнение различных методов, описанных выше, следует производить по двум параметрам: энергии E_0 сигнала, поступающей в приемную систему за единицу времени, и полному времени сбора информации T_0 . Первая из этих величин пропорциональна числу элементов объема образца $\Delta x \Delta y \Delta z$, одновременно дающих вклад в регистрируемый сигнал ЯМР. Так, если принять, что для образца, содержащего $n \times n \times n$ элементов, метод чувствительной точки⁷ дает в условных единицах $E_0 = 1$, то методы, выделяющие чувствительную линию^{31,43}, характеризуются энергией сигнала $E_0 = n$; при регистрации выделенной плоскости^{5,46} $E_0 = n^2$; и, наконец, в методе реконструкции по проекциям с применением фурье-преобразования сигнала ССИ $E_0 = n^3$, поскольку сигнал ССИ поступает здесь сразу от всего образца.

С другой стороны, полное время эксперимента T_0 пропорционально числу промежуточных опытов, состоящих, как правило, в регистрации сигнала ССИ при различных значениях градиентов поля. Здесь наилучший результат дают методы чувствительной точки с n^3 независимыми измерениями и метод реконструкции по проекциям, для которого $T_0 \propto n^2$, тогда как рекордное быстроедействие обеспечивает многоплоскостная ЯМР-интроскопия⁴⁸, при которой вся информация собирается при регистрации одного сигнала ССИ.

Поскольку отношение сигнала к шуму пропорционально $\sqrt{E_0/T_0}$, идеальная методика должна была бы сочетать одновременное возбуждение всего образца с приложением таких зависящих от времени градиентов поля, которые обеспечили бы однозначную маркировку всех элементов объема. В полной мере такая программа пока, видимо, не реализована, однако многоплоскостная интроскопия с использованием спинового эха⁴⁸ приближается к этой цели довольно близко.

К существенно иным выводам приводит другой подход, при котором во главу угла ставятся чисто практические соображения — такие, как выбор рабочей частоты, достижимая однородность и стабильность магнитных полей, потери в образце и т. п. Так, Хоулт и Лаутербур⁶⁰, анализируя чувствительность при построении изображений биологических объектов (в частности, головы, туловища и конечностей человека), пришли к выводу, что при оптимальной геометрии передающей и приемной катушек диэлектрические потери можно сделать пренебрежимо малыми. Решающую роль, по их мнению, играют магнитные потери, обусловленные индукционными токами в проводящей среде, которые и определяют отношение сигнала к шуму при рабочей частоте $\nu \geq 10$ МГц. На более низких частотах ($\nu \leq 1$ МГц) эти потери становятся несущественными, однако чувствительность при этом падает, как $\nu^{7/4}$. Численные оценки, проведенные в этой же работе⁶⁰, показывают, в частности, что для элемента объемом 1 см^3 , заполненного биологической тканью (вещество головного мозга), на частоте 1 МГц можно получить ССИ с отношением сигнал/шум около 50, а на частоте 4 МГц — около 250. К подобным же выводам приходят и другие авторы^{61,62}.

Весьма поучительным оказалось сравнение всех известных (к 1979 году) практических результатов по построению ЯМР-изображений, проведенное Боттомли⁶³. Считая окончательное отношение сигнала к шуму во всех экспериментах примерно одинаковым, автор этой работы сравнивает между собой реальные затраты времени T на получение изображения, учитывая, в отличие от⁵⁹, все основные технические аспекты, в том числе время на повороты и перемещения образца, счет на ЭВМ и т. п. Кроме того, он делает попытку привести все данные к единому масштабу, пере-

считывая их к двум наборам стандартных условий: а) $\nu_0 = 10$ МГц; диаметр образца $d = 10$ см; число элементов изображения $n^2 = 64 \times 64$; толщина слоя $h = 0,5$ см и б) 5 МГц; 40 см; 64×64 ; 2 см, соответственно.

Некоторые результаты этого анализа, дополненные более новыми данными, приведены в таблице:

Затраты времени на построение ЯМР-томограмм

Метод	Литература	Объект	ν_0 МГц	d , см	n^2	T, мин		
						Эксперимент	Расчет (а)	Расчет (б)
Реконструкция по проекциям (непрерывный метод регистрации ЯМР)	12	Ветка хвойного дерева	8,13	2,8	32×32	20	67	38
Реконструкция по проекциям (импульсная регистрация ЯМР)	13	5 трубок с водой	30	8	32×32	0,25	50	6
Фурье-интроскопия	18	2 трубки с водой	—	—	64×64	8	—	—
Чувствительная точка	29	Стебель зеленого лука	60	0,8	28×28	120	1100	130
Чувствительная линия	31, 35	Запястье человека	30	8	128×128	8	3	0,4
Линейное сканирование	64	Опухоль на лапе живой крысы	15	1,7	64×64	13	13	12
Селективное возбуждение плоскости с использованием спинового эха	48	Тороид, заполненный маслом	15	1,4	32×16	0,08	—	—
Магнитная фокусировка	24	Грудная клетка человека	2,18	36	—	30—36	—	—
Чувствительная линия	39	Голова человека	4,26	55	128×128	2,5	—	—

Из таблицы видно, что наибольшее быстродействие обеспечивают методы чувствительной линии и селективного возбуждения плоскости, причем первый из них, как уже отмечалось, значительно проще реализовать для больших объектов. Эти выводы явно противоречат теоретическим оценкам чувствительности по Бруннеру и Эрнсту⁵⁹, о которых говорилось выше. Расхождение между теоретическими выводами и их реализацией в экспериментах с очевидностью указывает на несовершенство современной аппаратуры. В будущем, по мере прогресса техники, следует ожидать радикального сокращения затрат времени по сравнению с данными таблицы. Приближается время⁴⁹, когда изображение сечения человеческого тела, не уступающее по качеству телевизионному, должно будет занять всего около секунды.

б) А п п а р а т у р а

Основой ЯМР-интроскопа является спектрометр ядерного магнитного резонанса. В большинстве методов это когерентный импульсный фурье-спектрометр, дополнительно снабженный градиентными катушками и автоматической аппаратурой для сканирования и регистрации изобра-

жения на дисплее. Конструкция градиентных катушек не связана с принципиальными затруднениями; аналогичные устройства давно используются при исследовании диффузии с помощью ЯМР (см., например, ⁹). Обычно для создания градиента поля вдоль оси z (т. е. в направлении \mathbf{V}_0) применяют две соосные катушки, включенные навстречу друг другу (см. рис. 7), а градиенты G_x , G_y создаются системой линейных токонесущих проводников, направленных вдоль поля \mathbf{V}_0 ²⁹.

Таким образом, имея прочную базу по разработке и изготовлению стандартных фурье-спектрометров ЯМР, относительно просто перейти к изготовлению ЯМР-интроскопов. Это и было недавно сделано известной фирмой «Брукер» (ФРГ), которая практически за один год, прошедший после первой успешной демонстрации медико-биологических возможностей ЯМР-интроскопии, приступила к выпуску нескольких типов интроскопов, отличающихся величиной рабочей области и позволяющих изучать объекты от нескольких см до размеров человеческого тела.

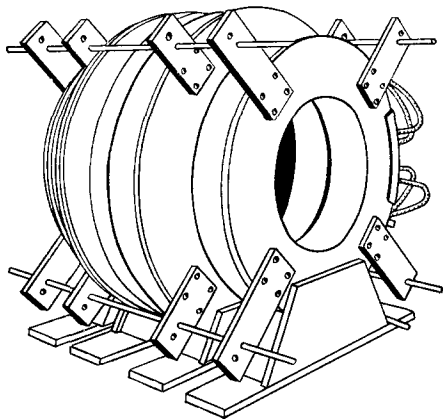


Рис. 15. Соленоид для получения ЯМР-изображений сечений человеческого тела ³⁸.

Вместе с тем аппаратура для ЯМР-интроскопии имеет и ряд характерных особенностей, диктуемых, главным образом, ее биологическими и медицинскими приложениями.

Прежде всего, размеры исследуемого образца, которые в рутинных ЯМР-экспериментах обычно не превышают нескольких мм, теперь могут достигать десятка сантиметров (мелкие подопытные животные) и даже полуметра (сечение тела человека). Чтобы РЧ-поле проникало не теряя однородности в такие объекты, рабочую частоту следует выбирать достаточно низкой: от 10—20 МГц в первом из названных примеров до примерно 1 МГц во втором. Это резко контрастирует с тенденцией к максимально возможному повышению ν в обычной спектроскопии ЯМР, что необходимо для повышения чувствительности и разрешающей способности по отношению к химическим сдвигам (см., например, ¹⁰). Для сравнения напомним, что рабочая частота современных серийных ЯМР-спектрометров достигает сотен МГц.

Большой объем образца требует, естественно, и специальной конструкции магнита, создающего основное поле B_0 . С учетом приведенных выше значений ν , величина этого поля должна составлять для протонов от 0,5 Т при апертуре порядка 10 см до 0,03—0,1 Т при диаметре объекта около 50 см. Если в первом случае еще применимы стандартные магниты с железным сердечником, то во втором приходится использовать соленоиды с воздушным заполнением (рис. 15). Обмотки могут быть при этом как обычными ^{38—40}, так и сверхпроводящими ^{22,26}.

Требования к однородности основного магнитного поля (и постоянству его градиентов) на первый взгляд не кажутся слишком суровыми: нетрудно подсчитать, что для достижения разрешения 0,5 мм при $B_0 \approx \approx 0,1$ Т и $|\text{grad } B_0| \approx 10^{-2}$ Т/м требуется выдерживать заданную конфигурацию поля с точностью всего около 10^{-5} . Это число не кажется столь страшным, если его сравнить с относительной однородностью магнитных полей 10^{-8} — 10^{-9} , достигаемых в приборах для обычного ЯМР высокого

разрешения. Тем не менее, если учитывать большой объем рабочей зоны магнита, выполнение указанных требований требует известных усилий. Дальнейшее повышение постоянства и линейности создаваемых градиентов поля открыло бы реальную перспективу химического анализа *in vivo* с помощью спектров ЯМР высокого разрешения, снимаемых в режиме интроскопии (см. ниже, п. в) этой главы).

Следует также отметить высокие требования, предъявляемые к долговременной стабильности магнитного поля, что обусловлено длительным периодом накопления сигналов в процессе построения ЯМР-изображений. Эта задача решается, как и в обычных ЯМР-спектрометрах, путем автоматической стабилизации поля по опорному сигналу ЯМР.

Большой объем образца требует также специальной конструкции приемной и передающей высокочастотных катушек. Читателей, интересующихся этим вопросом, мы отсылаем к работам ^{39,40,52,60,65}.

Наконец, укажем, что весь процесс получения изображения, включая задание определенных импульсных последовательностей, управление градиентами магнитного поля, сканирование «чувствительной» области, накопление и расшифровку выходных сигналов и т. п., должен управляться быстродействующей ЭВМ «в линии» (см., например, ^{40,44}). Такая автоматизация, вообще характерная для современной экспериментальной техники, в данном случае приобретает особое значение, являясь, по существу, единственным способом сокращения затрат времени до практически приемлемого уровня.

в) Применения и перспективы

В настоящее время наибольший интерес вызывает применение ЯМР-интроскопии в биологии и медицине. В связи с этим естественно возникает вопрос о сопоставлении нового метода с более традиционными, прежде всего — с рентгеновской реконструктивной томографией ^{1,66}, также дающей изображения тонких слоев (сечений) исследуемого объекта.

Наиболее очевидное преимущество ЯМР-интроскопии, на которое указывает большинство исследователей, — отсутствие вредных для организма излучений. Это, по-видимому, снимает характерные для рентгеновских методов ограничения на длительность экспозиции, число проекций и т. п. В то же время следует подчеркнуть, что биологический эффект переменных и постоянных магнитных полей пока изучен недостаточно, хотя первые данные как будто свидетельствуют об их безопасности для пациента ^{39,67,68}.

Не менее существенно, что природа контраста в ЯМР-изображениях принципиально иная, чем во всех других интроскопических методах. Возможность получения «химической карты» пациента в любом выбранном сечении — уникальная и, пожалуй, наиболее привлекательная для медицины особенность ЯМР-интроскопии.

Вместе с тем, недостаточно высокая чувствительность метода (см. п. а) этой главы) ведет к относительно большим экспозициям, что связано с длительной неподвижностью пациента, ухудшением резкости изображения пульсирующих органов и т. п. В связи с этим в практике интроскопии пока используются лишь сигналы ЯМР от наиболее распространенных ядер с максимальными значениями фактора γ — прежде всего, от протонов ^1H . Высокое содержание водорода в органических веществах и определяет первоочередные перспективы приложений ЯМР-интроскопии.

Мощный импульс в этом направлении дало уже упоминавшееся выше открытие Дамадиана ²⁵. Он установил, что в злокачественно измененных

тканях время спин-решеточной релаксации протонов τ_1 примерно вдвое длиннее, чем в нормальных (0,2—0,4 с против 0,1—0,2 с, соответственно). Мы уже отмечали, что при выборе соответствующей методики в ЯМР-изображении возникает контраст по временам τ_1 . Для большей наглядности его часто подчеркивают окрашиванием ЯМР-томограммы в условные цвета, закодированные значениями τ_1 . Серия таких изображений, демонстрирующих развитие злокачественной опухоли у подопытного животного, была в свое время перепечатана на обложке журнала «Природа»⁴². Другой пример приведен в работе²⁴, где показано поперечное сечение грудной клетки пациента — женщины 42 лет — на уровне третьего ребра. Диагноз — аденокарцинома груди с метастазом в правом легком. Злокачественная опухоль видна как светло-голубая полоса, разделяющая на две части полость легкого. Изображение получено методом магнитной фокусировки, время экспозиции — 36 мин.

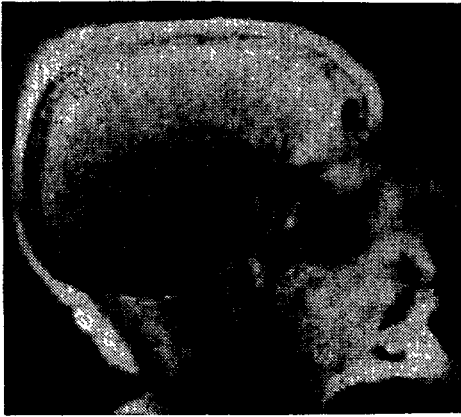


Рис. 16. ЯМР-томограмма сагиттального сечения головы пациента⁶⁸.

Стрелкой указано патологическое образование — заполненная тромбом аневризма внутричерепного отрезка сонной артерии (см. текст). Изображение получено за 2 мин по 128 проекциям. Рабочая плоскость выделялась методом Хиншоу⁷.

ствительна к содержанию воды), а также другие патологические изменения. Здесь не место обсуждать все возможные применения этого метода для диагностических целей, да и вряд ли сейчас можно сделать это с достаточной уверенностью. В этом направлении необходимы (и уже ведутся) интенсивные поиски и исследования^{67,68,71,72}.

Особый интерес в последнее время проявляется к ЯМР-изображениям головного мозга^{39,40,67,68,73,74}, что стало возможным благодаря разработке ЯМР-интроскопов с рабочей апертурой около 55 см⁴⁰. Один из новейших результатов показан на рис. 16⁶⁸. Изображаемый слой толщиной около 1 см выделялся методом чувствительной плоскости с использованием осциллирующего во времени градиента магнитного поля (см. п. г) гл. 3 и рис. 7). Томограмма этого слоя строилась методом реконструкции по проекциям с использованием фурье-преобразования сигнала СИ (п. а) гл. 3). Статический градиент поля B_0 создавался в плоскости изображаемого сечения и имел величину 60 мкТ/см. Повороты градиента выполнялись электрически, без каких бы то ни было механических перемещений катушек или пациента. Использовалось 128 ориентаций градиента (проекции). Основное поле составляло 0,1 Т, частота ЯМР — 4,26 МГц, число элементов 128×128 , время экспозиции — около 2 мин. Пациент — 59-летняя женщина, у которой обнаружено патологическое

Необходимо отметить, что надежность диагностики рака, основанной на измерении τ_1 , пока, видимо, далека от 100% (подробное обсуждение этого вопроса содержится в обзоре⁶⁹). Тем не менее, по мнению специалистов, эта методика уже теперь может быть полезной, например, при профилактических осмотрах⁶⁹. Ведется также работа по повышению ее надежности с помощью одновременного контроля значений τ_1 и τ_2 ⁷⁰.

Помимо злокачественных опухолей, объектами изучения с помощью ЯМР-интроскопии могут быть отеки (напомним, что амплитуда сигнала ЯМР весьма чув-

расширение (аневризма) внутричерепного отрезка правой сонной артерии. Самые светлые участки на рис. 16 соответствуют наиболее интенсивным сигналам ЯМР, поступающим от жира и мышц скальпа. Кости черепа и твердая мозговая оболочка, почти не содержащие подвижных протонов, дают слабые сигналы и выглядят темными. То же относится к различным полостям: гайморовой, лобной пазухе и т. п. Кора головного мозга выглядит как диффузная светлая полоса, тогда как центральное белое вещество мозга передается различными градациями серого цвета.

Кровь в сосудах выглядит темной, так как ее перемещение в неоднородном магнитном поле приводит к усреднению и ослаблению сигналов ЯМР. Поэтому просвет (сечение) сонной артерии имеет вид черного пятна. Ясно различаемая более светлая структура вокруг него представляет собой аневризму, заполненную тромбом ⁶⁸.

Другая ЯМР-томограмма, полученная в ⁶⁸ тем же методом, показана на рис. 17. Пациент — 36-летняя женщина, диагноз — опухоль в мосто-мозжечковой области, вблизи мозгового ствола. На томограмме опухоль видна как область повышенной яркости.

В работах ^{67, 68} такие ЯМР-изображения сечений головного мозга детально сопоставляются с рентгеновскими томограммами. Делается вывод, что метод ЯМР дает ценную информацию о патологических изменениях мозга, в том числе опухолях, причем он оказывается не дороже рентгеновского.

Другое направление в медико-биологических приложениях ЯМР-интроскопии связано с чувствительностью сигналов ЯМР к скорости потока жидкости, протекающей по диамагнитным трубкам ^{71, 75}. В работе ⁷⁶

сообщается о модельных опытах по получению поперечных разрезов пульсирующего потока жидкости внутри стеклянной трубки, помещенной в покоящуюся жидкость той же природы. Авторы этой работы считают возможными подобные эксперименты на аорте и других крупных сосудах человека, а при совершенствовании методики — и на мелких сосудах. Реализация этой идеи привела бы к возможности измерений «локального пульса» в любой точке живого организма.

ЯМР на ядрах ¹⁹F практически не уступает по чувствительности протонному, однако медико-биологические применения ¹⁹F-изображений гораздо менее перспективны из-за крайне малого содержания фтора в организме. Впрочем, это обстоятельство также может быть использовано: безвредные соединения фтора можно вводить пациенту или подопытному животному в качестве контрастного вещества, за которым предполагается следить с помощью ЯМР-изображений. Эта идея высказана авторами работы ³², которые провели успешные эксперименты на модельных объектах. Ими же указана возможность применения этого метода для визуализации потока фторсодержащих заместителей крови.



Рис. 17. ЯМР-томограмма поперечного сечения головы пациента ⁶⁸.

Плоскость сечения проходит через глазные яблоки, переносицу, ушные раковины. Светлое пятно, указанное стрелкой, — опухоль в мосто-мозжечковой области.

По мере повышения чувствительности аппаратуры серьезное значение приобретает ЯМР-интроскопия на ядрах ^{31}P . Известно, что фосфорсодержащие соединения (АТФ и ряд других) играют исключительно важную роль в энергетике и метаболизме живых организмов. Чувствительность ЯМР-спектроскопии ^{31}P лишь на порядок ниже, чем для протонов, зато химические сдвиги линий ^{31}P намного больше и сильно различаются для ряда биологически важных соединений фосфора. Это обстоятельство позволяет рассчитывать на получение в режиме ЯМР-интроскопии спектров ^{31}P высокого разрешения, т. е. детальных химических карт метаболических процессов в исследуемом организме. Значение такого результата было бы трудно переоценить — достаточно указать на высокую чувствительность спектров высокого разрешения ^{31}P к паталогическим изменениям при ишемии, инфаркте миокарда и др.⁶⁹. В этом направлении идет интенсивная работа.

Первые успешные опыты описаны в ⁷⁷⁻⁷⁹, причем авторами ⁷⁸ разработана специальная методика, позволяющая выделять даже относительно малые химические сдвиги.

ЯМР-интроскопия на малораспространенных ядрах (^{13}C , ^{17}O и др.) не описана, однако высказываются идеи об использовании этих изотопов в качестве меток для специальных диагностических целей ^{70,71}.

Другие приложения ЯМР-интроскопии пока разработаны слабо и не выходят за рамки предварительных идей и предложений. Среди них можно отметить возможность наблюдения за биохимическими процессами в выбранных сечениях живых растений в ходе вегетации; неповреждающее «просвечивание» семян с локальными измерениями концентраций и характеристик масел, белков и других веществ и т. п.

Известно, что «обычная» ЯМР-спектроскопия широких линий, равно как и измерение времен ядерной спиновой релаксации, с успехом применяются для анализа качества маргарина, масла, сыра и других пищевых продуктов (см., например, ^{80,81}), а также для измерения влажности различных веществ ⁸². Совмещение этих методик с техникой интроскопии позволило бы осуществить неразрушающий контроль по всему объему продукта в его товарной форме. Речь может идти также о технической дефектоскопии неметаллических (например, полимерных) изделий, однако здесь конкуренция со стороны традиционных методов будет, видимо, более успешной, чем в биологии и медицине.

При условии дальнейшего прогресса в пространственном разрешении ЯМР-интроскопия может оказаться полезной при изучении микроскопических объектов и структур, таких как клетки растений и животных, примеси и дефекты в кристаллах и т. п. Здесь, по-видимому, наибольшие надежды внушают методы селективного возбуждения (гл. 3, п. д), е), а также перенесение идей ЯМР-интроскопии на электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) ^{83,84}. Так, в работе ⁸³ с помощью ЭПР-интроскопии было найдено пространственное распределение примеси азота в кристаллах алмаза, а в ⁸⁴ на модельном объекте достигнуто пространственное разрешение около 10 мкм.

Те же приемы могут быть использованы и в ядерном квадрупольном резонансе (ЯКР). В частности, в работе ⁸⁵ сообщается о разработке ЯКР-интроскопической техники на ядрах ^{14}N . С ее помощью можно определять наличие азотсодержащих соединений на расстояниях до 80 см от высокочастотной катушки, что предлагается использовать авторами ⁸⁵ для обнаружения взрывчатых веществ в закрытых объемах.

Нет сомнений, что приведенный выше перечень возможных применений методов ЯМР-интроскопии не исчерпывает ее возможностей. Он будет расширяться по мере совершенствования методики и аппаратуры.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вся описанная в этом обзоре область исследований начала отчетливо выявляться и формироваться в 1974—1975 гг., а уже в 1980 г. ведущими зарубежными приборостроительными фирмами были разработаны и переданы заказчикам первые комплекты ЯМР-интроскопов для медико-биологических применений. В том же году стали обсуждаться в печати и первые результаты клинических испытаний^{67,68}. Несомненно, что уже сам факт столь бурного прогресса нового метода (обходящегося, кстати, совсем не дешево) говорит о его высокой престижности в глазах специалистов — разработчиков и заказчиков.

Разумеется, развитие ЯМР-интроскопии отнюдь не закончено, а ее будущее еще не вполне ясно. Высказывания о ее значимости колеблются от восторженного провозглашения «новой эры в медицине» (Дамадян и др.²³) до сдержанного, а порой и скептического отношения со стороны профессионально осторожных медиков-практиков. Истина лежит, видимо, где-то между этими крайними точками зрения. Следует согласиться с одним из основателей рентгеновской реконструктивной томографии лауреатом Нобелевской премии Г. Хаунсфилдом, который считает, что ЯМР-интроскопия будет не столько конкурировать с другими томографическими методами, сколько существенным образом их дополнять⁶⁶.

Чтобы полностью выявить реальные практические возможности ЯМР-интроскопии, необходимы прежде всего всесторонние биомедицинские и физиологические исследования. Наряду с этим необходимо работать над дальнейшим улучшением чувствительности, быстродействия и пространственного разрешения ЯМР-интроскопов — возможно, за счет принципиально новых решений. Наконец, назревает вопрос о производстве серийной аппаратуры для ЯМР-интроскопии. Последнее сопряжено, в частности, с увеличением выпуска импульсных фурье-спектрометров ЯМР, являющихся необходимой составной частью интроскопов. Учитывая высокую стоимость таких приборов (около 100 тыс. руб.), можно говорить не только о научно-технической, но и о народнохозяйственной проблеме.

В заключение нам бы хотелось обратить внимание читателей на исключительную плодотворность магнитно-резонансных методов, которые ведут свою историю от знаменитого открытия Е. К. Завойского⁸⁶. Не раз за минувшие десятилетия скептики предрекали истощение этой области науки, однако каждый раз она поворачивалась к нам новой, часто неожиданной стороной и давала жизнь новым актуальным научным направлениям. Достаточно вспомнить, например, становление твердотельной квантовой электроники⁸⁷, разработку методов динамической поляризации ядер⁸⁸, рождение ЯМР высокого разрешения в твердых телах⁵³. В тот же ряд теперь становится и ЯМР-интроскопия, красноречиво свидетельствуя о том, что возможности методов магнитного резонанса еще далеко не исчерпаны.

Институт радиотехники и электроники АН СССР
Московский физико-технический институт,
Долгопрудный (Московская обл.)
Объединенный институт ядерных исследований,
Дубна (Московская обл.)
Институт элементоорганических соединений АН СССР

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Gordon R., Herman G. T., Johnson S. A.— *Scientific American*, 1975, v. 233, No. 4, p. 56.
2. Абрагам А. Ядерный магнетизм.— М.: ИЛ, 1963.
3. Леше А. Ядерная индукция.— М.: ИЛ, 1963.

4. Лундин А. Г., Федин Э. И. Ядерный магнитный резонанс. Основы и применения.— Новосибирск: Наука, 1980.
5. Lauterbur P. C.— *Nature*, 1973, v. 242, p. 190.
6. Mansfield P., Grannell P. K.— *J. Phys. Ser. C*, 1973, v. 6, p. L422.
7. Hinshaw W. S.— *Phys. Lett. Ser. A*, 1974, v. 48, p. 87.
8. Damadian R. et al.— *Science*, 1976, v. 194, p. 1430.
9. Фаррар Т., Беккер Э. Импульсная и фурье-спектроскопия ЯМР.— М.: Мир, 1973.
10. Эмсли Дж., Финей Дж., Сатклифф Ф. Спектроскопия ЯМР высокого разрешения.— М.: Мир, 1968.
11. Gordon R., Herman C. T.— *Comm. Assoc. Comput. Mach.*, 1971, v. 14, p. 759.
12. Lauterbur P. C.— *Pure and Appl. Chem.*, 1974, v. 40, p. 149.
13. Brooker H. R., Hinshaw W. S.— *J. Mag. Reson.*, 1978, v. 30, p. 129.
14. Lauterbur P. et al.— *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 6866.
15. Lai C.-M., Shook J., Lauterbur P.— *Chem. Biomed. Envir. Instr.*, 1979, v. 9, p. 1.
16. Bendel P., Lai C.-M., Lauterbur P.— *J. Mag. Reson.*, 1980, v. 38, p. 343.
17. Lauterbur P.— *Abstracts of Joint ISMAR-AMPERE Intern. Conference on Magnetic Resonance.— Delft, The Netherlands, 1980.— P. 56.*
18. Kumar A., Welti D., Ernst R. R.— *J. Mag. Reson.*, 1975, v. 18, p. 69; *Naturwissenschaften*, 1975, Bd. 62, S. 34.
19. Freeman R., Morris G. A.— *Bull. Mag. Reson.*, 1979, v. 1, p. 5.
20. Béné G.-J. et al.— *C. R. Ac. Sci. Ser. B*, 1977, t. 284, p. 141.
Borcard B. et al.— *Ibid.*, 1979, t. 288, p. 41.
21. Béné G.-J.— *Phys. Rept.*, 1980, v. 58, p. 213.
22. Damadian R. et al.— *Naturwissenschaften*, 1978, Bd. 65, S. 250.
23. Damadian R., Goldsmith M., Minkoff L.— *Physiol. Chem. and Phys.*, 1977, v. 9, p. 97.
24. Damadian R., Goldsmith M., Minkoff L.— *Ibid.*, 1978, v. 10, p. 285.
25. Damadian R.— *Science*, 1971, v. 171, p. 1151.
26. Minkoff L. et al.— *Physiol. Chem. and Phys.*, 1977, v. 9, p. 101.
27. Goldsmith M. et al.— *Ibid.*, 1977, v. 9, p. 105.
28. Hinshaw W. S.— In: *Proc. 18th AMPERE Congress Nottingham, 1974/Ed. P. S. Allen, E. R. Andrew, C. A. Bates.— Amsterdam: North-Holland, 1975.— V. 2, p. 433.*
29. Hinshaw W. S.— *J. Appl. Phys.*, 1976, v. 47, p. 3709.
30. Andrew E. R.— *Phys. Bull.*, 1977, v. 28, p. 323.
31. Hinshaw W. S., Bottomley P. A., Holland G. N.— *Nature*, 1977, v. 270, p. 722.
32. Holland G. N., Bottomley P. A., Hinshaw W. S.— *J. Mag. Reson.*, 1977, v. 28, p. 133.
33. Bottomley P. A. et al.— *Phys. and Med. Biology*, 1977, v. 22, p. 71.
34. Hinshaw W. S. et al.— *Brit. J. Radiol.*, 1978, v. 51, p. 273.
35. Hinshaw W. S. et al.— *Neuroradiology*, 1978, v. 16, p. 607.
36. Bottomley P. A.— *Cancer Res.*, 1979, v. 39, p. 468.
37. Andrew E. R. et al.— In: *Magnetic Resonance and Related Phenomena: Proc. of 20th AMPERE Congress, Tallinn, 1978/Ed. E. Kundla, E. Lippmaa, T. Saluvere.— Berlin: Springer-Verlag, 1979.— P. 53.*
38. Andrew E. R.— *Phil. Trans. Roy. Soc. Ser. B*, 1980, v. 289, p. 471.
39. Holland W., Moore W., Hawkes R.— *J. Comp. Assist. Tomography*, 1980, v. 4, p. 1; *Brit. J. Radiol.*, 1980, v. 53, p. 253.
40. Moore W., Holland G.— *Phil. Trans. Roy. Soc. Ser. B*, 1980, v. 289, p. 133.
41. Meiere F. T., Thatcher F. C.— *J. Appl. Phys.*, 1979, v. 50, p. 4491.
42. Федин Э. И.— *Природа*, 1980, № 4, с. 77.
43. Garroway A. N., Grannell P. K., Mansfield P.— *J. Phys. Ser. C*, 1974, v. 7, p. L457.
44. Mansfield P., Maudsley A. A., Baines T.— *Ibid. Ser. E*, 1976, v. 9, p. 271.
45. Mansfield P., Maudsley A. A.— *Ibid. Ser. C*, 1976, v. 9, p. L409.
46. Mansfield P., Maudsley A. A.— *J. Mag. Reson.*, 1977, v. 27, p. 101.
47. Mansfield P., Maudsley A. A.— *Brit. J. Radiol.*, 1977, v. 50, p. 188.
48. Mansfield P., Pykett I. L.— *J. Mag. Reson.*, 1978, v. 29, p. 355.
49. Mansfield et al.— *Ibid.*, 1979, v. 33, p. 261.
50. Mansfield P., Pykett I., Morris P., Coupland R.— *Brit. J. Radiol.*, 1978, v. 51, p. 921.
51. Mansfield P., Grannell P. K.— *Phys. Rev. Ser. B*, 1975, v. 12, p. 3618.

52. Hoult D. I.— J. Mag. Reson., 1979, v. 33, p. 183; 1980, v. 38, p. 369.
53. Хеберлен У., Меринг М. ЯМР высокого разрешения в твердых телах.— М.: Мир, 1980.
54. Wind R. A., Yannoni C. S.— J. Mag. Reson., 1979, v. 36, p. 269.
55. Yannoni C. S., Vieth H.-M.— Phys. Rev. Lett., 1976, v. 37, p. 1230.
56. Lee M., Goldburg W. I.— Phys. Rev. Ser. A, 1965, v. 140, p. 1261.
57. Мефед А. Е., Апаркин В. А.— ЖЭТФ, 1978, т. 74, с. 720.
58. Апаркин В. А., Мефед А. Е., Родак М. И.— ФТТ, 1979, т. 21, с. 2672.
59. Brunner P., Ernst R.— J. Mag. Reson., 1979, v. 33, p. 83.
60. Hoult D. I., Lauterbur P. C.— Ibid., 1979, v. 34, p. 425.
61. Bottomley P. A., Andrew E. R.— Phys. and Med. Biology, 1978, v. 23, p. 630.
62. Libove J. M., Singer J. R.— J. Phys. Ser. E, 1980, v. 13, p. 38.
63. Bottomley P. A.— J. Mag. Reson., 1979, v. 36, p. 121.
64. Pukett I. L., Mansfield P.— Phys. and Med. Biology, 1978, v. 23, p. 961.
65. Baines T., Mansfield P.— J. Phys. Ser. E, 1976, v. 9, p. 809.
66. Hounsfeld G. N.— Science, 1980, v. 210, p. 22.
67. Moore W., Holland G., Kreel L.— CT: Comp. Tomography, 1980, v. 4, p. 1.
68. Hawkes R., Holland G., Moore W., Worthington B.— J. Comp. Assist. Tomography, 1980, v. 4, p. 577.
69. Hollis D. P.— Bull. Mag. Reson., 1979, v. 1, p. 27.
70. Koutchar J., Goldsmith M., Damadian R.— Cancer, 1978, v. 41, p. 174.
71. Lai C. M., House W., Lauterbur P.— Nuclear Magnetic Resonance Zeugmatography for Medical Imaging: Preprint of Stony Brook University.— New York, 1980.
72. Mallard J., Hutchison J., Edelstain W. et al.— Phil. Trans. Roy. Soc. Ser. B, 1980, v. 289, p. 519.
73. Holland G. N., Hawkes R. C., Moore W. S.— J. Comp. Assist. Tomography, 1980, v. 4, p. 429.
74. De Chiro G.— Ibid, p. 210.
75. Garroway A.— J. Phys. Ser. D, 1974, v. 7, p. L159.
76. Lauterbur P., Lai C. M.— In: Proc. of 1977 Devices and Techn. Branch Contractors Conference Program.— Washington: Government Print Office, 1978.
77. Bendel P., Lai C. M., Lauterbur P.— J. Mag. Reson, 1980, v. 38, p. 343.
78. Cox S. J., Styles P.— Ibid., 1980, v. 40, p. 209.
79. Bottomley P., Nunnally R.— Цит. в¹⁷ сб.— P. 21.
80. Mansfield P., Horn C.— J. Food Techn., 1972, v. 7, p. 53.
81. Бабкин А. Ф. и др.— Пищевая технология, 1976, № 6, с. 130.
82. Габуда С. П. Ядерный магнитный резонанс в кристаллогидратах и гидратированных белках.— Новосибирск: Наука, 1978.
83. Hoch M., Day A.— Sol. State Comm., 1979, v. 30, p. 211.
84. Karthe W., Wehrsdorfer E.— J. Mag. Reson, 1979, v. 33, p. 107.
85. Hirschfeld T., Klainer S. M.— J. Mol. Struct., 1980, v. 58, p. 63.
86. Завойский Е. К. Докторская диссертация.— М.: ФИАН СССР, 1944; J. Phys. USSR, 1945, v. 9, p. 245.
87. Зингер Дж. Мазеры. Квантовые усилители и генераторы.— М.: ИЛ, 1961.
88. Джеффрис К. Динамическая ориентация ядер.— М.: Мир, 1965.
89. Дубицкий Л. Г. Дефектоскопия, 1971, № 6, с. 53.