

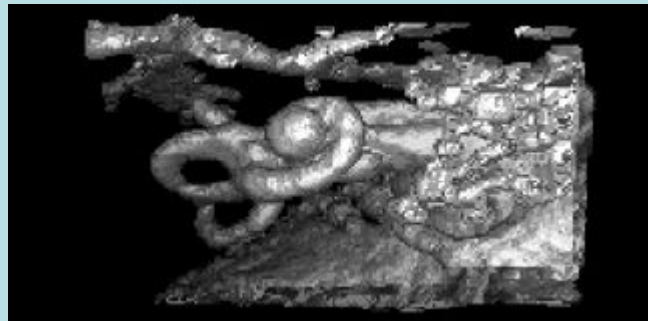


Магнитно-резонансная томография и спектроскопия ЯМР. Биомедицинские приложения

*Весенний семестр 2015-го года
Лекции для биофизиков биофака МГУ
Проф. Пирогов Юрий Андреевич*

Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова
Физический факультет

Учебно-научный межфакультетский и междисциплинарный центр
магнитной томографии и спектроскопии (ЦМТС МГУ)



Содержание

- **Медицинская физика – что это такое?**
- **Томография и радиоспектроскопия как методы диагностики и изучения живых объектов и систем.**
- **Томографические методы.**
- **МРТ – новые методики и кросс-дисциплинарные проекты**
- **Радиоспектроскопия.**
- **Перспективы**

Медицинская физика – что это такое?

- Радиационная медицина
- Лазерная медицина
- Микроволновая терапия
- Акустические методы
- Воздействие физических полей на живые организмы
- Психофизиология
- Медицинская биофизика
- Медицинская диагностика
- Терагностика
- Молекулярная визуализация
- Медицинская физхимия

Радиационная медицина

- Ускорители заряженных частиц (прицельное облучение патологий электронными и протонными пучками, распад новообразований)
- Потoki нейтронов
- Г-кванты (Г-скальпель)
- Кибер-нож (Х-лучи)
- Ассоциация медицинских физиков и журнал «Медицинская физика»

Лазерная медицина

- Лазерная хирургия (эффекты коагуляции, перфорация сердечной мышцы, разрушение патологических тканей, оптоволоконный скальпель нейрохирурга)
- Облучение
- Эндоскопия
- Лазерная экстракция фармпрепаратов из нанокапсул
- Лазерная гипертермия
- Технология искусственных костных тканей
- Восстановление межпозвоночных хрящевых тканей
- Офтальмология (лазерная коррекция зрения, приваривание отслоившейся сетчатки)

Микроволновая терапия

- Физиотерапия (УКВ и более короткие волны)
- СВЧ гипертермия (аппликаторы)
- Хирургия (СВЧ ланцет с коагуляцией)
- Терапевтическое действие микроволн миллиметрового диапазона

Медицинская акустика

- Литотрипсия
- УЗ гипертермия
- УЗ кавитация
- Бескровная хирургия (коагуляция)

Воздействие физических полей

- **Микроволновая терапия**
- **Магнитные поля (постоянные, переменные, высокочастотные, гипертермия, магнитная «нанотерапия»)**
- **Электрические поля + в комбинации с магнитным полем**
- **Акустические (вибрационные) эффекты, метод Илизарова + акустика**
- **Полевая акупунктура (СВЧ, УЗИ, лазер)**

Психофизиология

- Биотоки, биопотенциалы, биоритмы головного мозга
- Физика возбуждения нейронов, электрический диполь
- Электроэнцефалография биопотенциалов коры головного мозга
- Магнитоэнцефалография биотоков
- Обратные и прямые задачи диагностики функций головного мозга

Медицинская биофизика

- Связь биомолекулярных (элементарных) процессов с нормой и патологией
- Расшифровка и «прошивка» (в будущем) программы формирования живых организмов, связь микро- и макропроявлений, ДНК и геном
- Генная терапия

Медицинская диагностика

- Томография
- Биолокация (УЗИ, СВЧ, оптоакустика)
- Метаболомика и метабономика
- Метод электропроводности
- Тепловидение и термометрия (ИК и СВЧ)
- Кардиография (электро- и магнито-кардиография)
- Полиграф («детектор лжи»), компьютерный face-control

Терагностика

- Хирургия + (МРТ, УЗИ, КТ, оптоволоконный и лазерно-томографический контроль)
- Гипертермия + интертермометрия (МРТ)
- Лекарственная терапия + метаболомика, молекулярная визуализация, фармакокинетика

Молекулярная визуализация

- **Контрастеры и молекулярные маркеры**
- **Лазерное зондирование**
- **MPT визуализация**
- **Биоспектроскопия**
- **Фармакокинетика стволовых клеток**
- **Онкоангиогенез**

Медицинская физхимия

- Определение структуры биомолекул
- Протеомика, взаимодействие белковых молекул
- Биомолекулярные патологии (болезни Паркинсона, Альцгеймера, рассеянный склероз, коровье бешенство и др.)
- Наноструктурные лекарства

Вход в ЦМТС МГУ в лабораторном корпусе Б





Приборы Центра магнитной томографии и спектроскопии МГУ имени М.В. Ломоносова



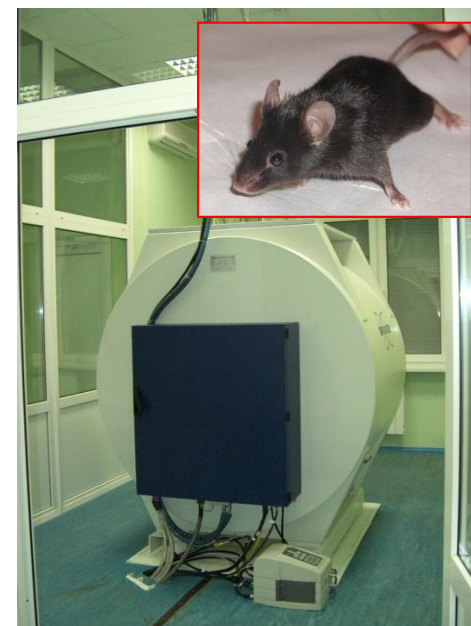
AV-400WB



AV-600



Tomikon S50



BioSpec 70/30

ЯМР спектрометр Bruker Ultra Shield 600 MHz

(Super-resolution - 0.03 Hz)



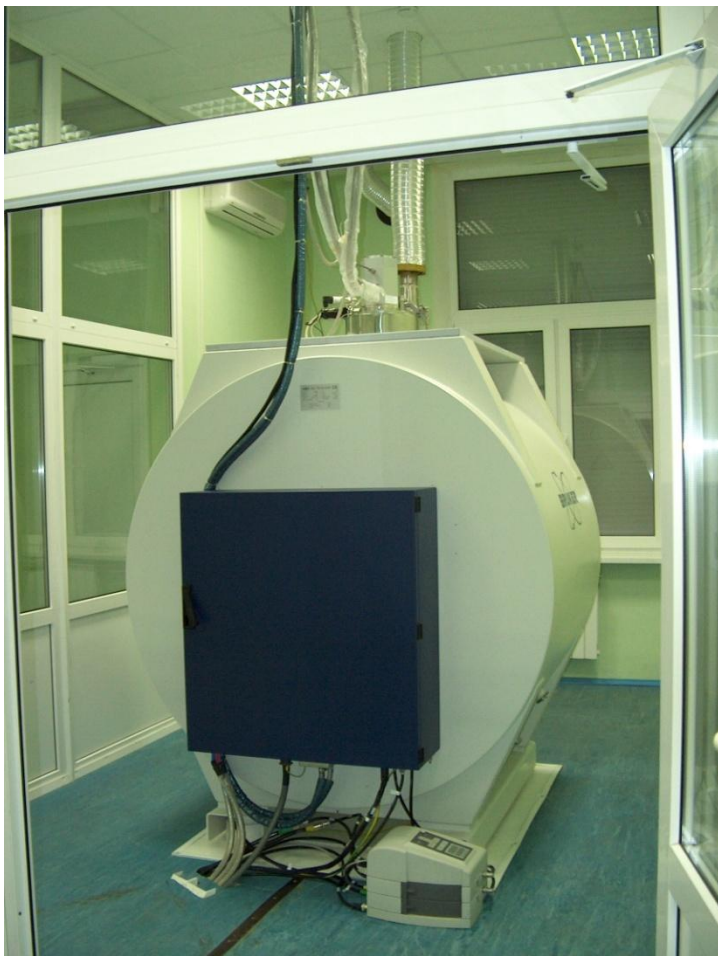
Рабочая станция спектрометра ADVANCE 600 MHz



Препараторская лаборатория



Био-спектро-томограф Bruker BioSpec 70/30 URS



Научный семинар «Магнитный резонанс в биологии, физике, химии и медицине»

Профессор В.И.Польшаков со студентами



Томограф ЦМТС МГУ Bruker Tomikon S50 0.5 T



История Нобелевских открытий в области томографии и спектроскопии магнитного резонанса

- В 1979 г. премия по медицине была присуждена **Г.Н.Хаунсфилду** и **А.М.Кормаку** за разработку компьютерного рентгеновского томографа; в 1991 г. премию по химии получил **Р.Эрнс** за развитие методов спектроскопии ядерного магнитного резонанса, а в 2002 г. - **К.Вютрих** за разработку ЯМР-спектроскопии для определения третичной структуры макромолекул в растворе. В 1946 г. американские физики **Ф.Блох** и **Р.Парселл** независимо друг от друга открыли явление ядерного магнитного резонанса для жидкостей и твердых тел.
- **В.Л.Гинзбург** и **А.А.Абрикосов** получили Нобелевскую премию 2003 г. за работы в области теории сверхпроводимости. В том же году в области физиологии и медицины Нобелевская премия присуждена **П.Лаутербуру** и **П.Мэнсфилду**.
- ЭПР открыт **Е. К. Завойским** в 1944. Начиная с 1922 в ряде работ высказывались соображения о возможности существования ЭПР. Попытка экспериментально обнаружить ЭПР была предпринята в середине 30-х гг. нидерландским физиком **К. Гортером** с сотрудниками. Однако ЭПР удалось наблюдать только благодаря радиоспектроскопическим методам, разработанным **Завойским**. ЭПР — частный случай магнитного резонанса.

»

Из статьи Ю.А.Владимирова в журнале «Природа»

Магнитно-резонансная томография

Регистрация радиоизлучения возбужденных ядер на частоте ларморовой прецессии магнитных моментов

Достоинства

- Многообразие параметризации сигнала и формирования контраста изображений (по релаксации $T1$ -, $T2$ -, плотности скорости флюидов и др.) временам резонансных ядер,
- Отображение вариаций плотности мягких тканей
- Высокое разрешение

Недостатки

- Недостаточно высокое быстродействие (зависит от величины магнитных полей)
- Гелиевая криогеника магнитов
- Радиационная (радиочастотная) нагрузка

Лауреаты Нобелевской премии 2003 года

- Нобелевская премия в области физиологии и медицины за 2003 г. присуждена П. Лаутербуру и П. Мэнсфилду за решающий вклад в изобретение и развитие метода магнитной резонансной томографии



П. Лаутербур



П. Мэнсфилд

Магнетизм протона

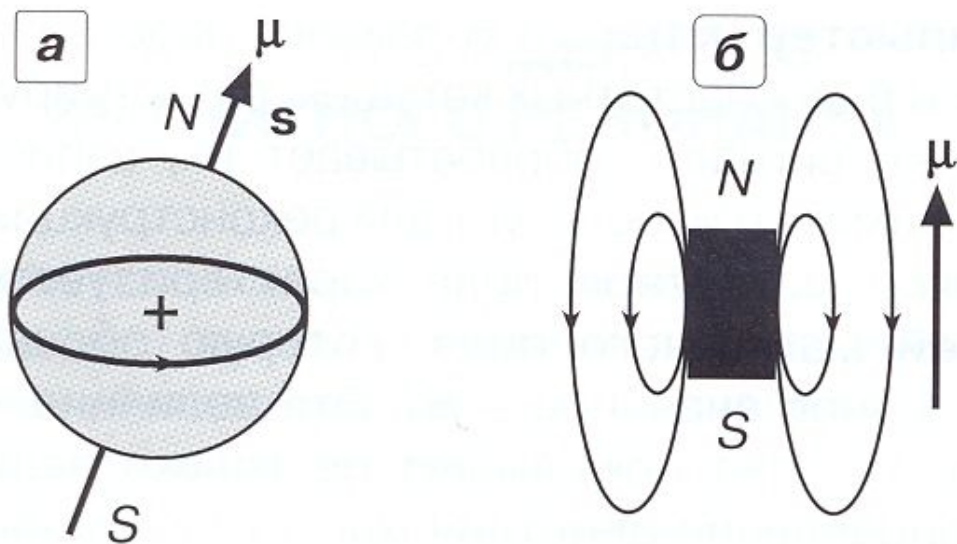


Рис. 2. Схематическое изображение магнитных свойств протона. **а** – положительно заряженный протон, вращающийся вокруг своей оси и обладающий собственным моментом количества движения – спином **s**. **б** – магнитное поле протона с северным (**N**) и южным (**S**) полюсами и магнитным моментом **μ**.

Протоны в магнитном поле – формирование макроскопической намагниченности

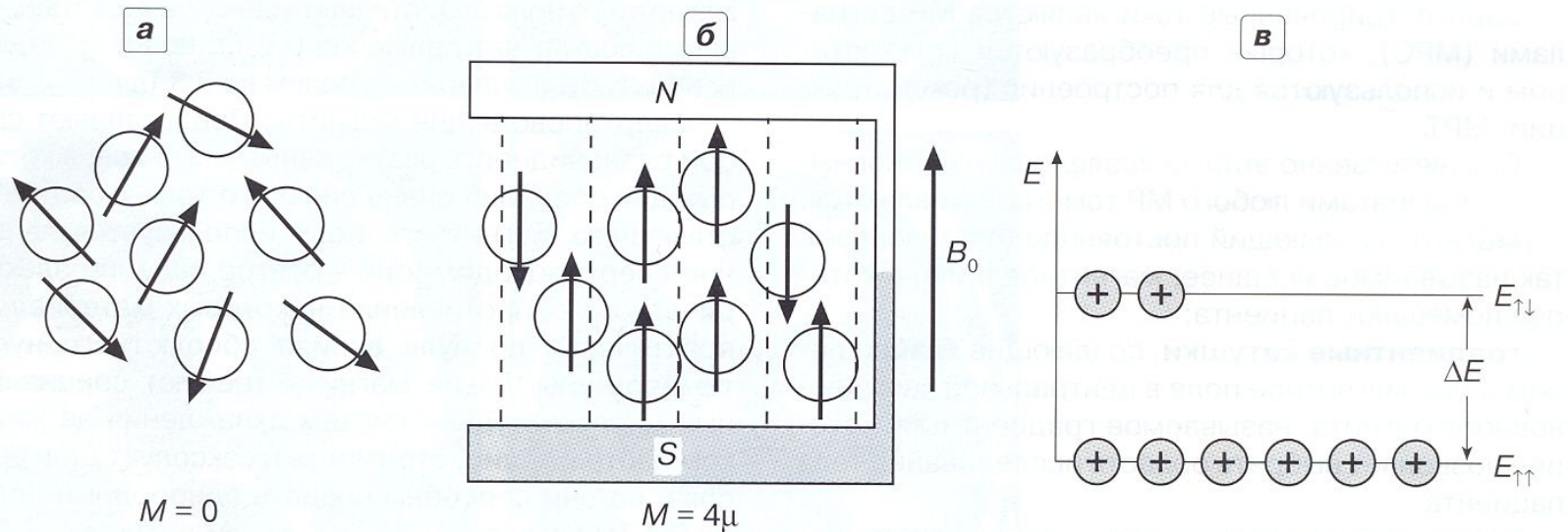


Рис. 3. Формирование макроскопической намагниченности ткани во внешнем магнитном поле B_0 (квантово-механическая модель). **а** – в отсутствие внешнего поля магнитные моменты протонов ориентируются случайным образом. Суммарный магнитный момент $M = 0$. **б** – во внешнем магнитном поле B_0 магнитные моменты протонов могут ориентироваться параллельно или антипараллельно полю ($M = 4\mu$). **в** – протоны с разной ориентацией магнитных моментов занимают во внешнем магнитном поле разные энергетические уровни.

Магнитный момент в поле B_0

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{S} ; \quad \gamma_{H^+} = 2\pi \cdot 42.6 \frac{\text{МГц}}{\text{Тл}}$$

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \Rightarrow \hbar \omega = \gamma \hbar B_0 \downarrow$$

$$N_{\uparrow\uparrow} / N_{\uparrow\downarrow} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \quad \boxed{\gamma B_0 = \gamma_0}$$

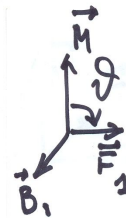
Лармор \uparrow

$$N_{\uparrow\uparrow} - N_{\uparrow\downarrow} = \frac{\Delta E N}{2kT} = \gamma \hbar B_0 N / 2kT$$

$$N = N_{\Sigma} = N_{\uparrow\uparrow} + N_{\uparrow\downarrow}$$

РЧМ: $\omega_1 = \gamma B_1$

$$\vec{F}_1 \sim [\vec{M} \times \vec{B}_1]$$



Квазиклассическая модель протона в магнитном поле

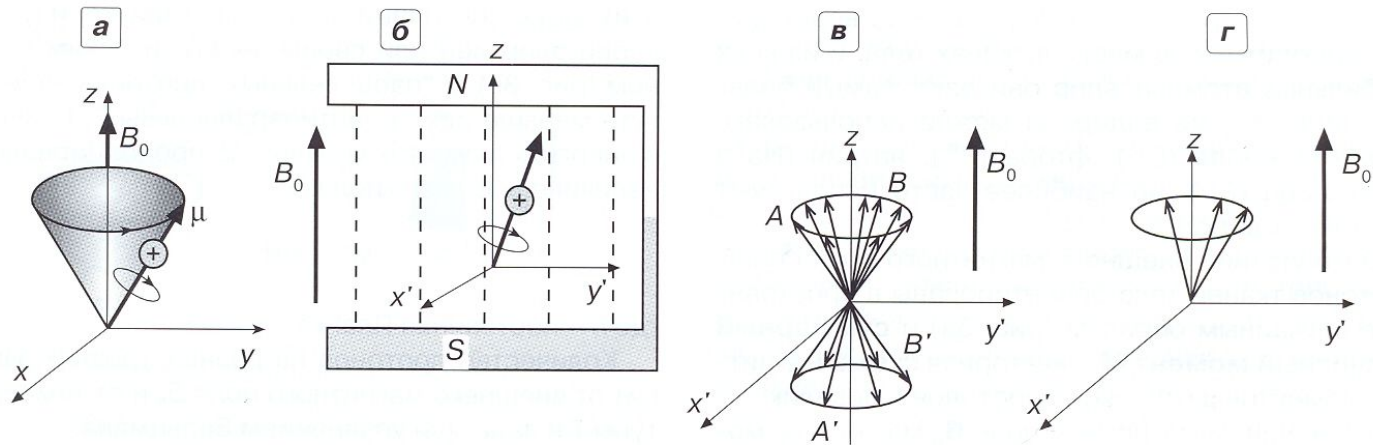


Рис. 4. Квазиклассическая модель поведения протонов в магнитном поле. **а** – протоны прецессируют вокруг направления внешнего поля, совпадающего с направлением оси z в неподвижной системе координат $(0xyz)$. **б** – прецессия протонов в поле B_0 в подвижной системе координат $(0x'y'z')$. **в** – магнитные моменты нескольких протонов: A и A' , B и B' обозначают противоположно ориентированные магнитные моменты. **г** – векторное сложение магнитных моментов нескольких протонов: компоненты m_{xy} противоположно ориентированных векторов взаимно уничтожаются, а компоненты m_z складываются в суммарный вектор намагниченности M_z , направленный параллельно магнитному полю.

Суммарная намагниченность протонов в магнитном и ЭМ полях

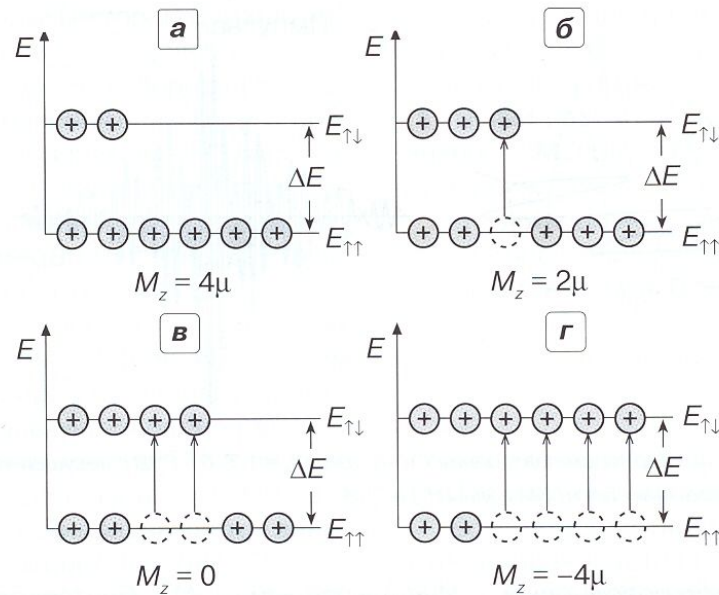


Рис. 5. Изменение суммарной намагниченности протонов в магнитном поле B_0 под действием ЭМ волн (квантово-механическая модель). **а** – суммарная намагниченность определяется числом избыточных протонов на нижнем уровне ($M_z = 4\mu$). **б** – при резонансе часть протонов (показано пунктиром) переходит на более высокий энергетический уровень ($M_z = 2\mu$). **в** – при равной заселенности протонами двух энергетических уровней $M_z = 0$. **г** – когда все избыточные протоны перейдут на верхний энергетический уровень (полное насыщение), намагниченность изменит знак на противоположный ($M_z = -4\mu$).

Радиочастотный импульс

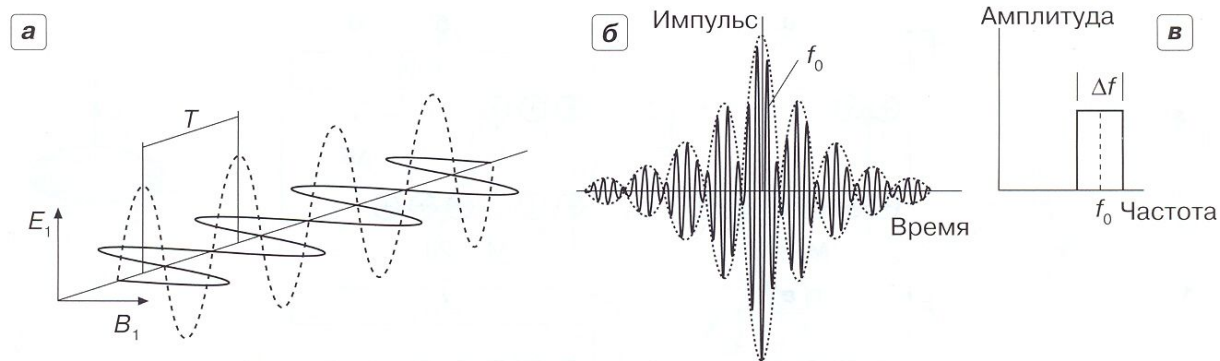


Рис. 6. ЭМ волна и РЧИ. а – ЭМ волна с периодом повторения T и частотой $f_0 = 1/T$. б – РЧИ с несущей частотой f_0 , длительностью T и шириной полосы частот $\Delta f = 1/T$. в – частотный спектр ЭМ волны (f_0) и РЧИ.



* – используется в МР томографии

** – диапазон видимого света

Рис. 7. Диапазон спектра частот и энергий ЭМ волн.

Уравнение Блоха

Уравнение Блоха.

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma [\vec{M} \times \vec{B}]$$

$$d\vec{M} \perp (\vec{M}, \vec{B})$$

Феноменологически:

$$\vec{R} = \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix}$$

Block equation:

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma [\vec{M} \times \vec{B}] - \vec{R} (\vec{M} - \vec{M}_0)$$

M_0 - начальная намагниченность

$$\vec{T}_{0,1} \sim \vec{M} \times \vec{B}_{0,1}$$

Движение вектора намагниченности под действием РЧ импульса

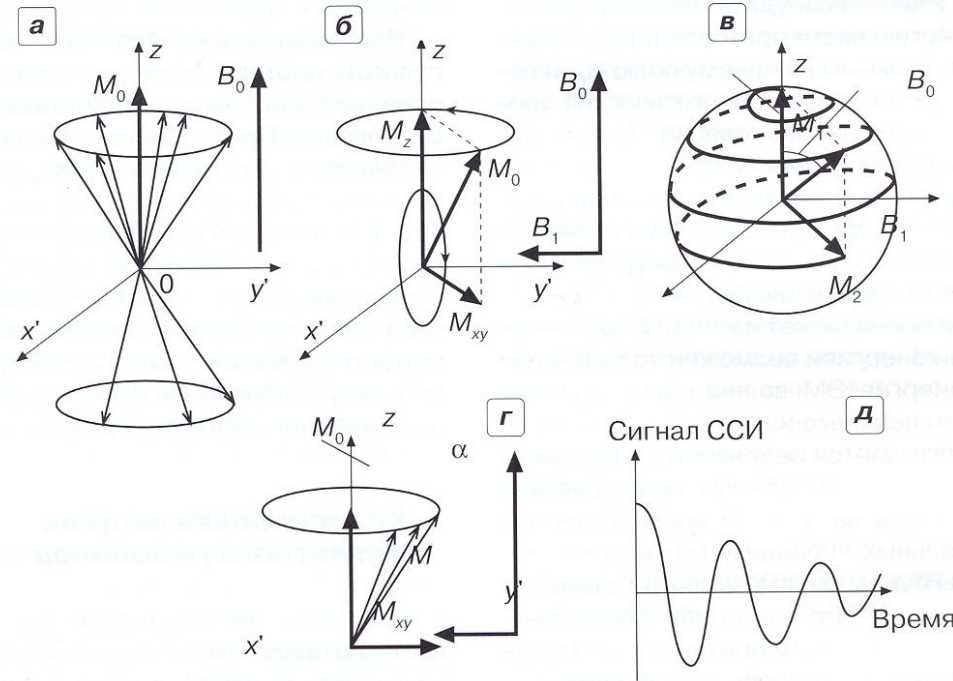


Рис. 8. Движение вектора намагниченности \mathbf{M} под действием РЧИ. **а** – во вращающейся системе координат вектор \mathbf{M} параллелен \mathbf{B}_0 , **б** – под действием магнитного вектора РЧИ вектор \mathbf{M} отклоняется от направления вектора \mathbf{B}_0 и участвует в двух независимых движениях: прецессирует вокруг направления магнитного вектора РЧИ \mathbf{B}_1 и вокруг направления вектора индукции внешнего поля \mathbf{B}_0 , **в** – траектория вектора намагниченности, его разложение на векторные составляющие $\mathbf{M} = \mathbf{M}_1 + \mathbf{M}_2$, **г** – вращение протонов становится синхронным и появляется составляющая \mathbf{M}_2 , **д** – вид индуцированного в измерительной системе сигнала (ССИ – спад свободной индукции).

Процесс продольной релаксации

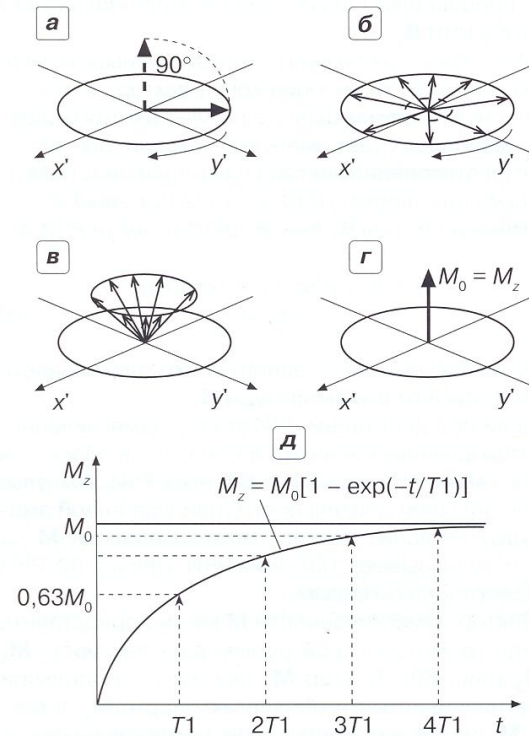


Рис. 9. Схематическое представление процесса продольной релаксации. а-г – M_z и M_x , M_y в различные моменты времени t после 90°-ного РЧИ: $t = 0$; $t = 0,1T_1$; $t = 0,63T_1$; $t = 4T_1$. д – график процесса продольной релаксации (T_1 -кривая).

Поперечная релаксация

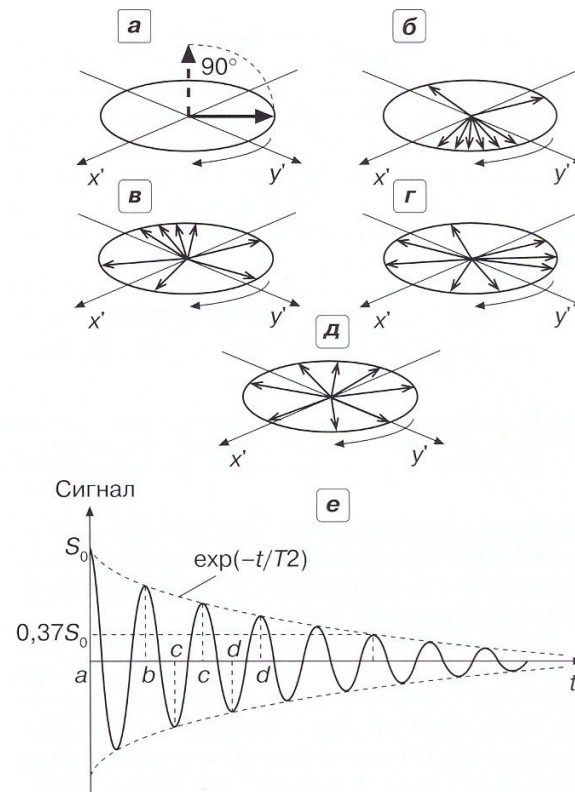


Рис. 10. Схематическое представление процесса поперечной релаксации. **а-д** – M_z и M_{xy} в различные моменты времени t после 90°-ного РЧИ: $t = 0$; $t = 0,05T_2$; $t = 0,1T_2$; $t = 0,37T_2$; $t = 2T_2$. **е** – T_2 -кривая.

$T_{1,2}$ в различных тканях

Таблица 1

Ткань мозга	Напряженность поля B_0 , Тл	T_1 , мс	T_2 , мс	ρ , %
Серое вещество	0,15	450	100	87
	0,5	650	100	87
	1,0	800	100	87
	1,5	910	100	87
Белое вещество	1,0	680	92	77
	1,5	783	92	77
Ликвор	0,5	–	510	99
	1,0	2200	900	99
	1,5	2500	1400	99
Жир	0,15	170	84	80
	0,5	210	84	80
	1,0	240	84	80
	1,5	255	84	80
Кровь	1,5	2000–2200	1100–1400	78,9–80,8

Спиновое эхо

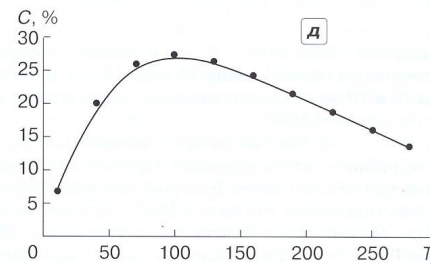
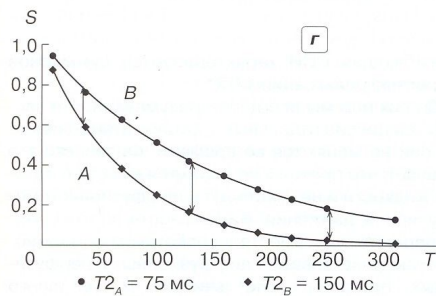
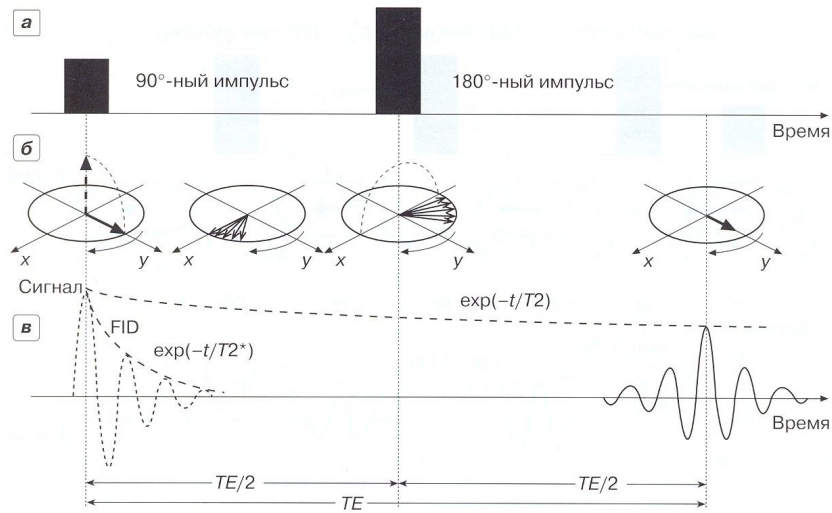


Рис. 13. Импульсная последовательность "спиновое эхо". **а** – временная схема импульсной последовательности. **б** – схема поведения (дефазировки) магнитных моментов протонов под действием РЧИ. **в** – ССИ и эхо – регистрируемый МРС. **г** – T_2 -кривые для тканей с различными T_2 , **д** – контрастность двух тканей А и В.

Мультиэхо

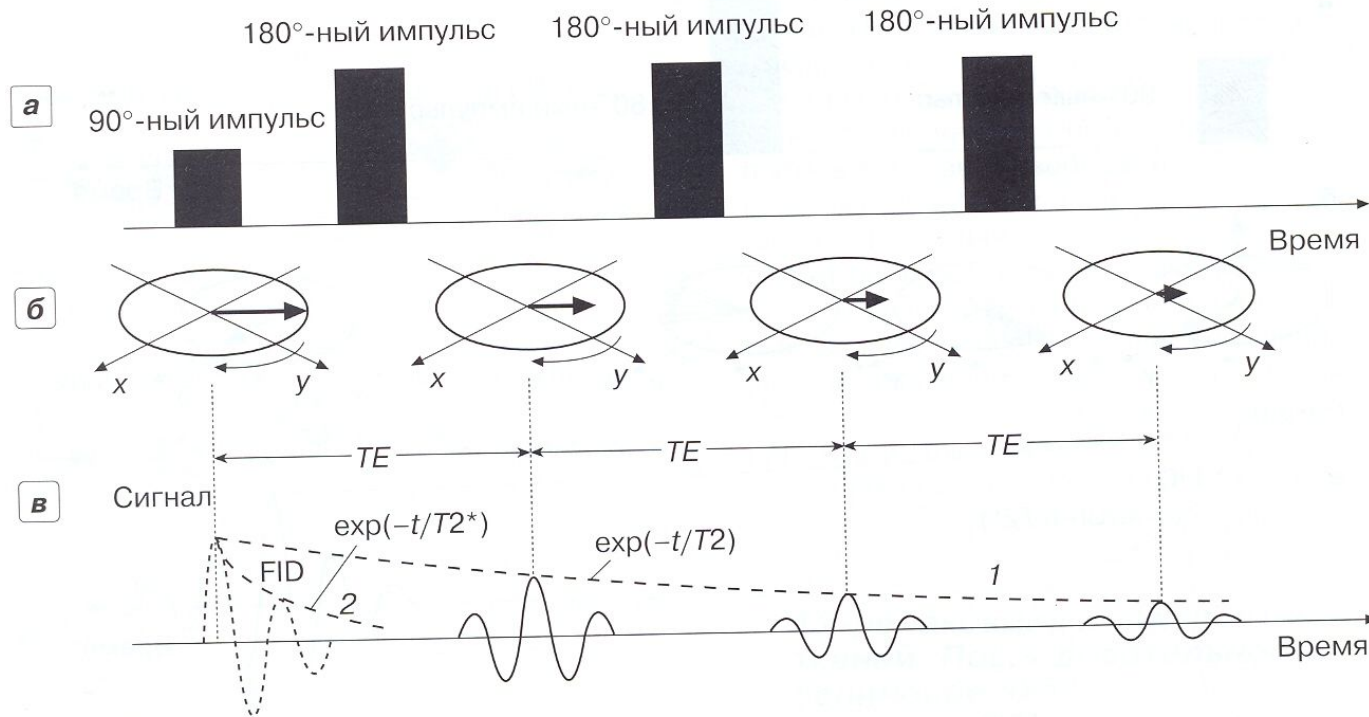


Рис. 14. Импульсная последовательность "мультиэхо". **а** – временная диаграмма ИП. **б** – изменения M_{xy} во времени. **в** – форма регистрируемых эхо-сигналов: 1 – T_2 -кривая, 2 – T_2^* -кривая.

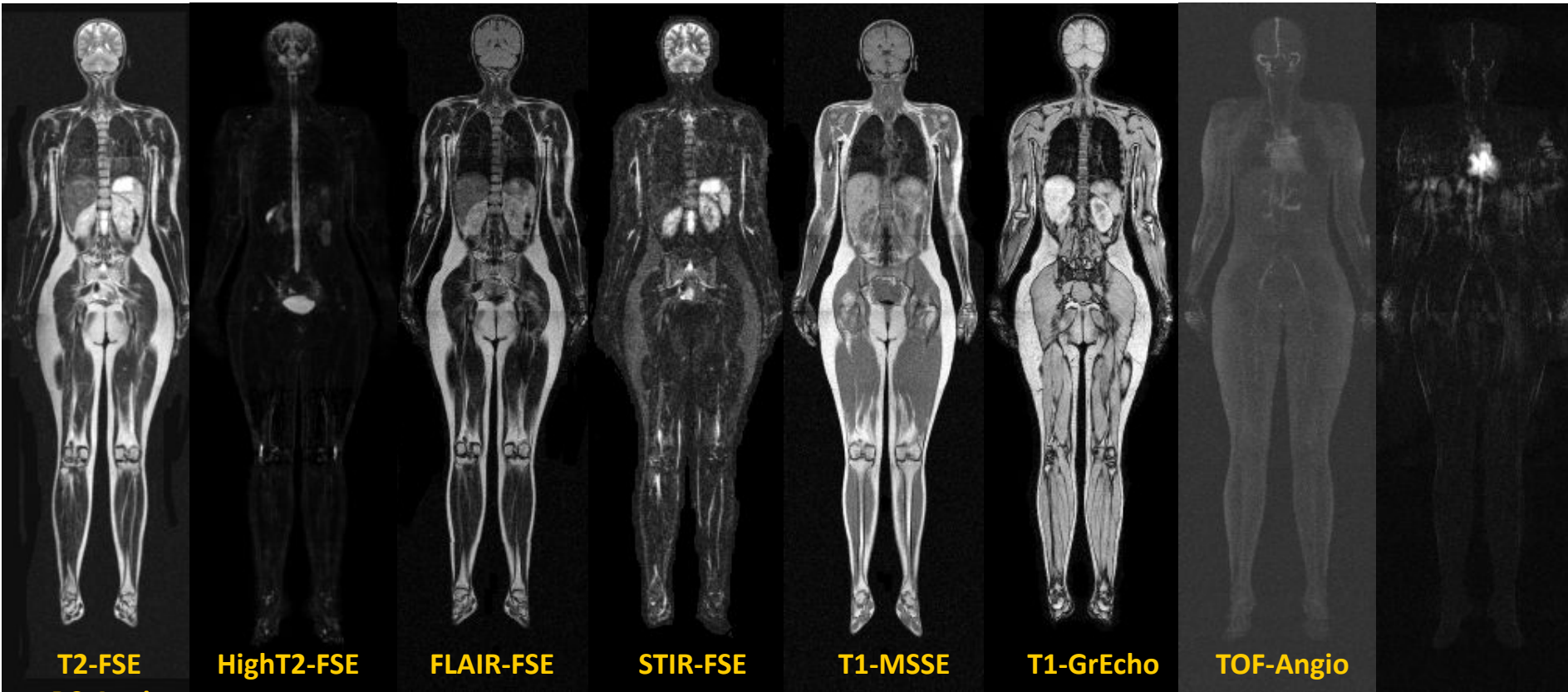
Магнитно-резонансная томография (МРТ) – один из самых мощных методов медицинской диагностики. МРТ позволяет получать полную информацию о строении внутренних органов человека и животных и всего тела в виде послойных срезов в разных плоскостях, а также в виде объемных изображений. В последние два десятилетия на биоспектротомографах с высокими напряженностями поляризующих магнитных полей в экспериментах на лабораторных животных получены результаты исключительной важности при изучении биохимических механизмов на клеточном уровне и механизмов репарации.

Современная медицина не может существовать без МРТ. В США работает более 10 тыс. томографов, в странах Европы один ЯМР-томограф приходится на 10 – 15 тыс. жителей.

Фундаментальная значимость МРТ нашла признание мировой научной общественности в присуждении Нобелевской премии по медицине в 2003 году П. Мэнсфилду и П. Лаутербуру, чьи работы внесли решающий вклад в развитие МРТ.

Томограммы, представленные на следующих слайдах, получены в Центре магнитной томографии и спектроскопии МГУ.

Сканирование всего тела



T2-FSE

HighT2-FSE

FLAIR-FSE

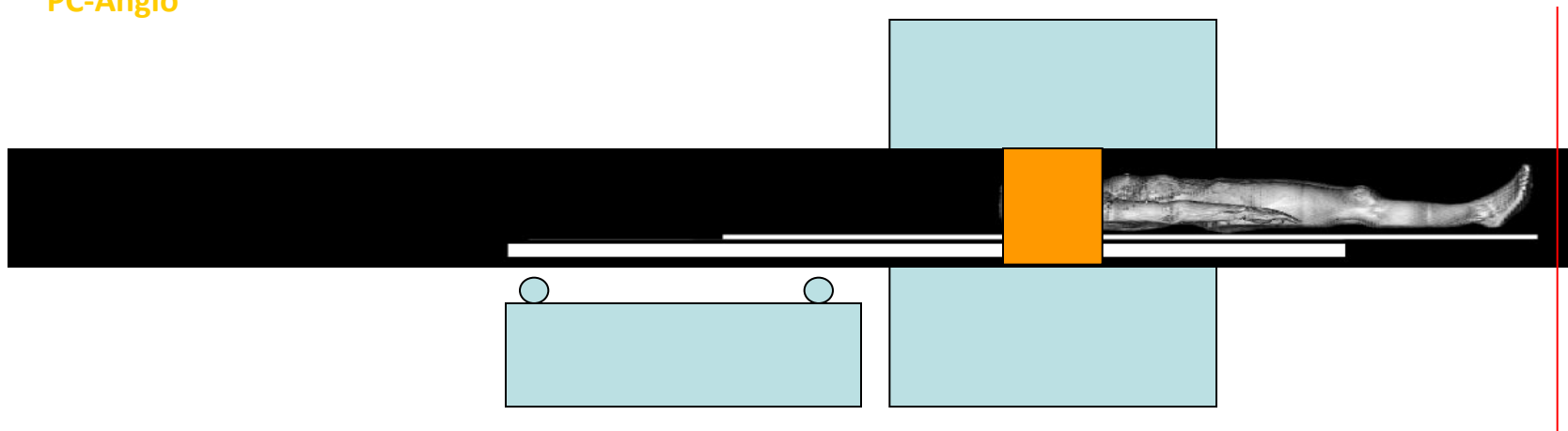
STIR-FSE

T1-MSSE

T1-GrEcho

TOF-Angio

PC-Angio



Импульсная последовательность для МРТ сканирования в режиме одновременного подавления сигналов воды и жира

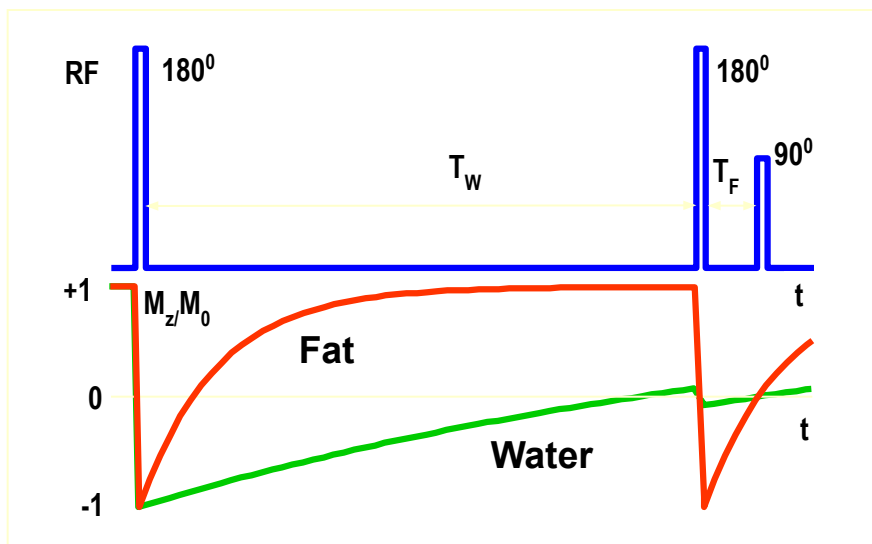


Рис.1. Импульсная последовательность (верхняя диаграмма) и эволюция продольной намагниченности жировой ткани и воды (внизу)

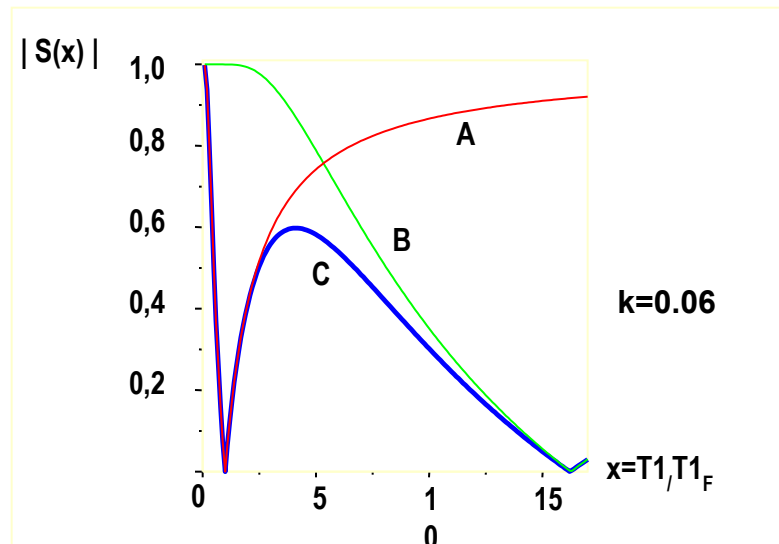


Рис. 2. Зависимость МР сигнала от времени T1 для разных методов сканирования: А - STIR, В - FLAIR, С – двойная инверсия-восстановление.

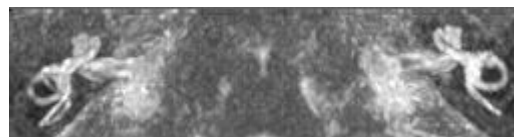
$$S_c(x) = 1 - 2(1 - \exp(-(\ln 2/x)(1/k+1))) \exp(-\ln 2/x), \text{ where } k = T1_F/T1_W$$

Исследование внутреннего уха (вестибулярный аппарат)

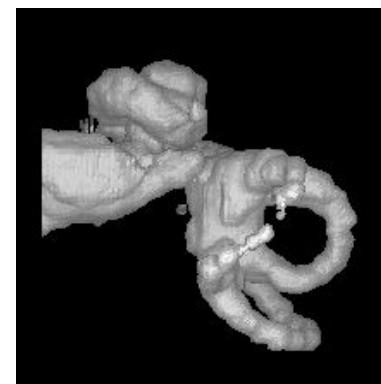
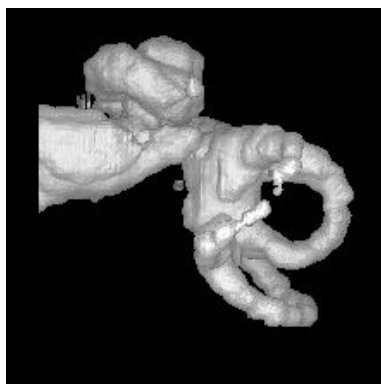
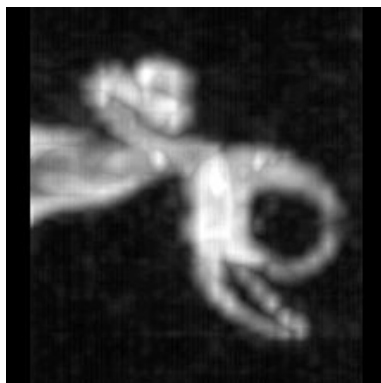
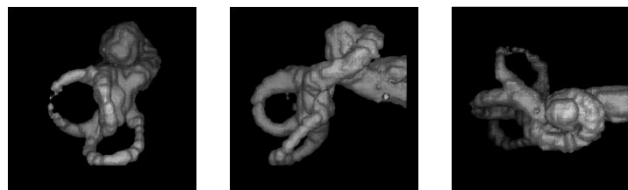
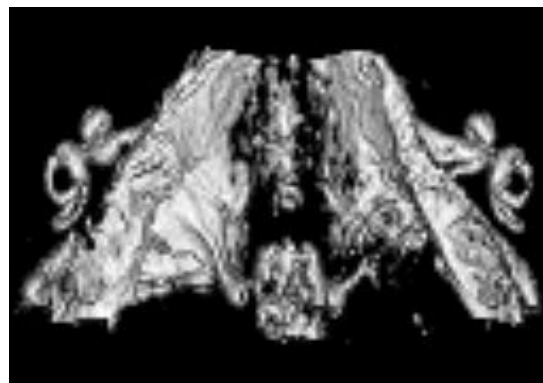
Исходные данные



MIP-



3D-



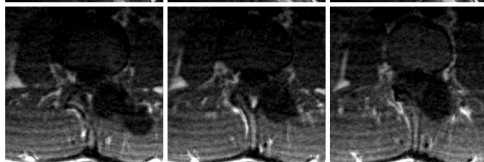
Трехмерная визуализация спинномозгового канала и патологий спинного мозга.

Невринома

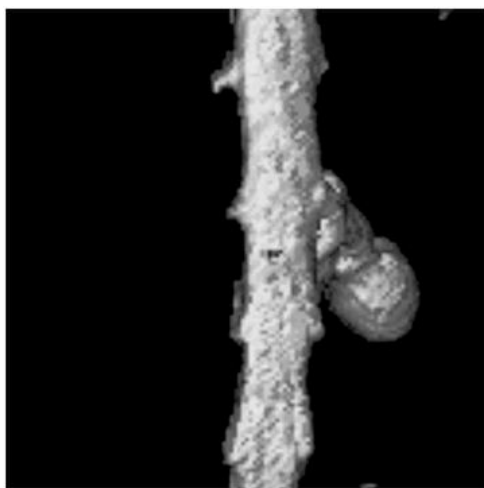
T2-sag



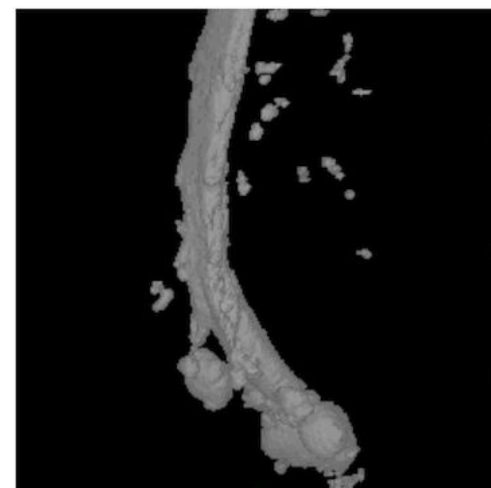
T1-ax



STIR-c
o



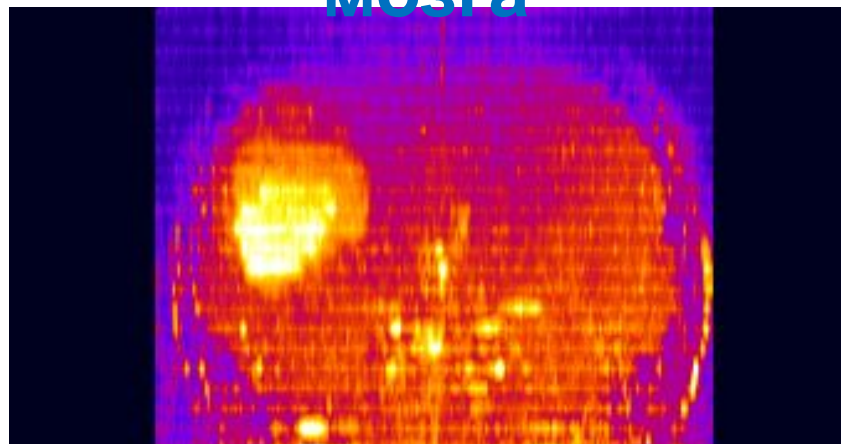
Арахноидальные кисты



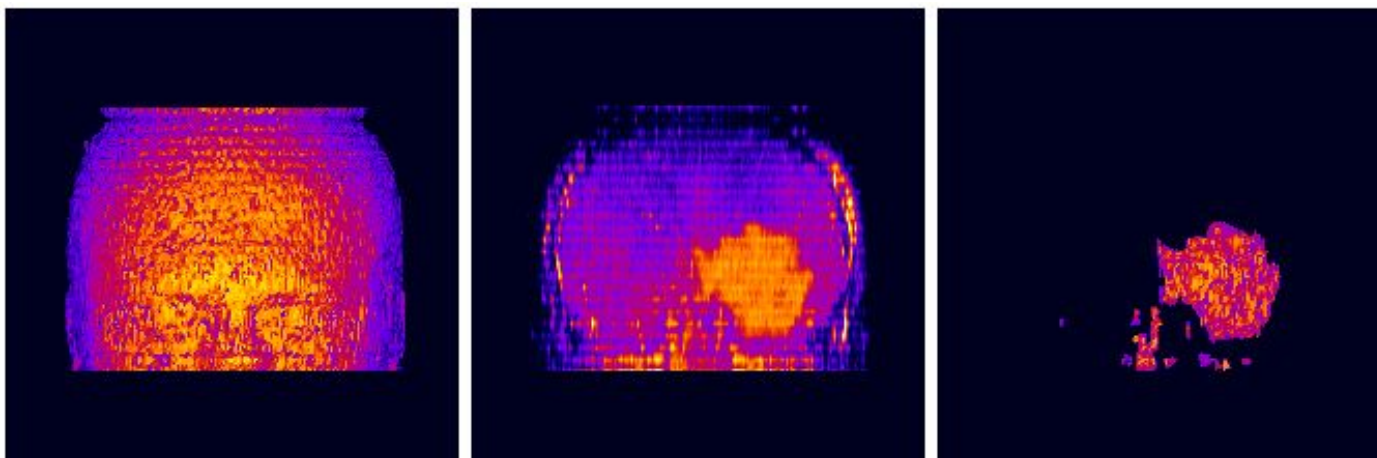
Применяется “миелоурографически й” режим 3D-RARE-T2, где используется большой RARE-фактор=128-256, из-за чего основной вклад в МР изображении формируется от тканей с большим временем T2 (>1 с). Такое время релаксации характерно для арахноидальных кист и спинномозговой жидкости.



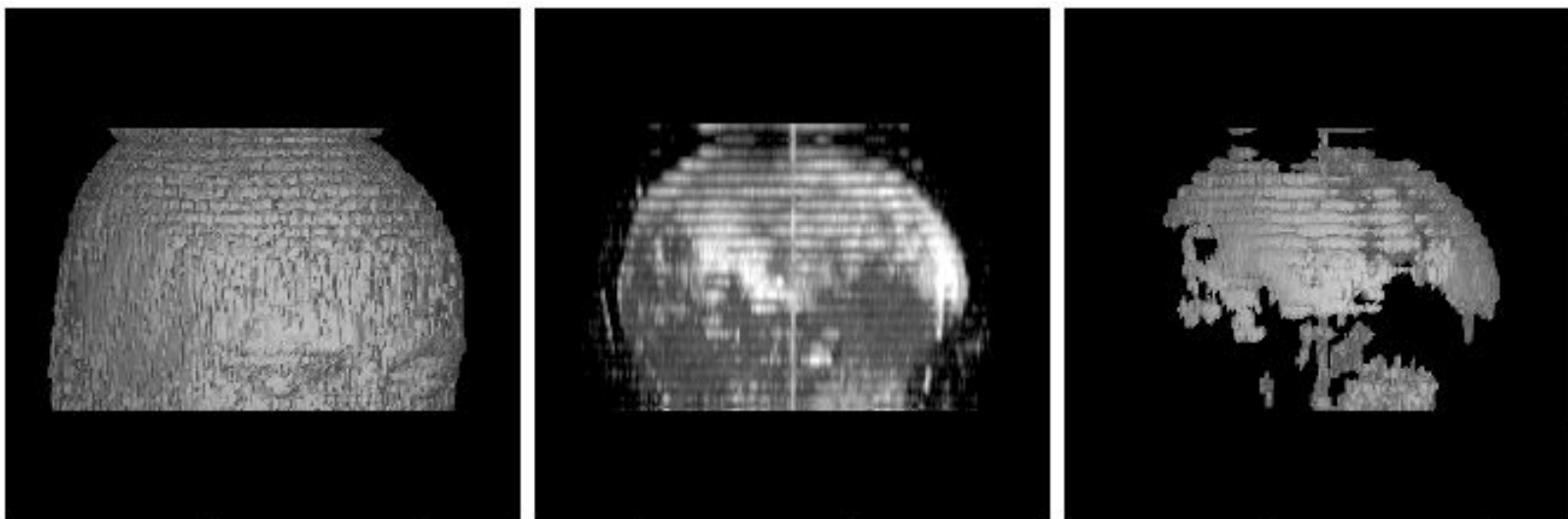
Объемная визуализация опухоли головного мозга



Визуализация опухоли с подавлением сигналов окружающих нормальных тканей

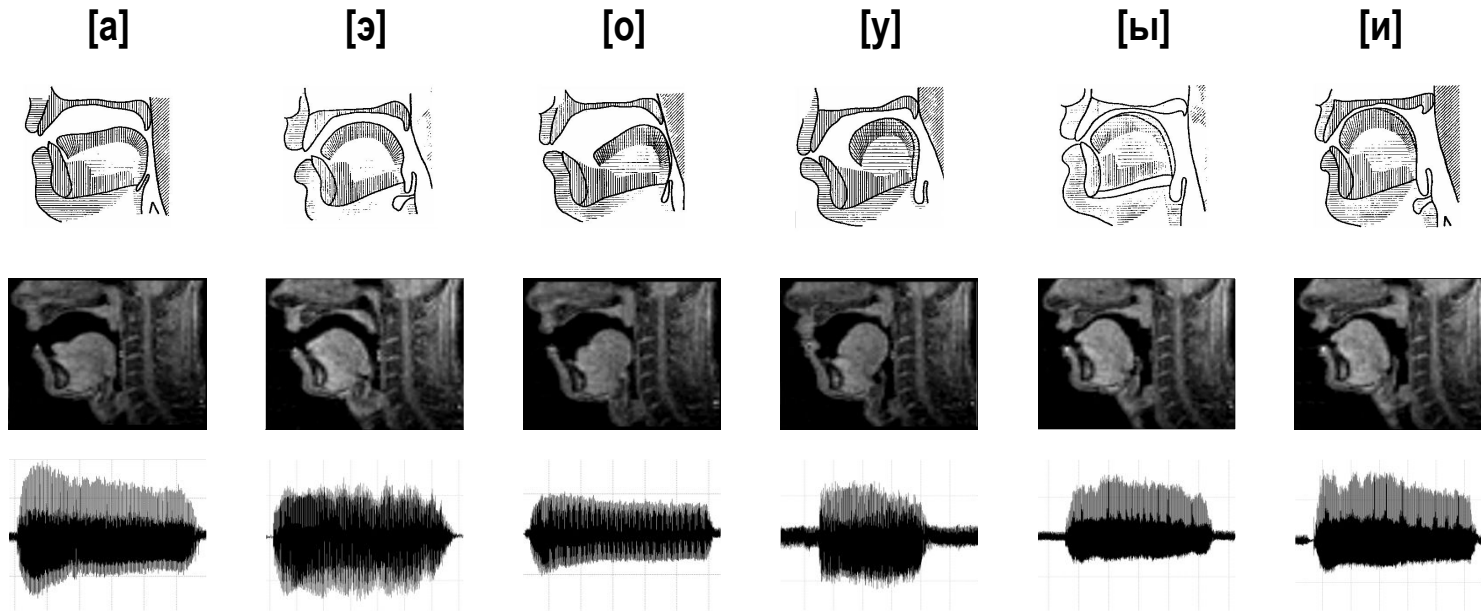


Визуализация субдуральных гематом методом одновременного подавления сигналов воды и жира



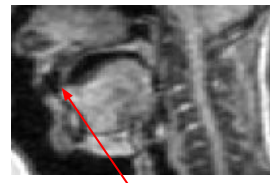
Исследование артикуляторных органов при производстве речи

Совместно с филологическим факультетом МГУ (Г.Е.Кедрова)



MR визуализация процесса произнесения гласных звуков русского языка. Сопоставление с рентгеновским изображением.

MR визуализация процесса произнесения согласных звуков русского языка.



Переднеязычный апикулярный звук [д] в псевдослове [ада]



Заднеязычный звук [г] в псевдо-слове [ага]



Губной звук [б] в псевдослове [аба]

База данных по МРТ исследованиям в ЦМТС МГУ

The screenshot displays the 'MRT Data Base at cmts.msu.ru' website. The main window shows a search result page for a patient with ID 'cd230/N11-7Vozdv.kN2'. The search criteria include Patient Name: N11-7Vozdv, Study: head, and Disk: 230. A table lists various MRI scans with columns for 'subjid', 'study', and 'nan'. The detailed view shows a sagittal MRI scan of the brain with a caption in Russian describing the findings of an astrocytoma in the left frontotemporal region. The caption includes the date of the study (18 June 2001) and the names of the author and operator.

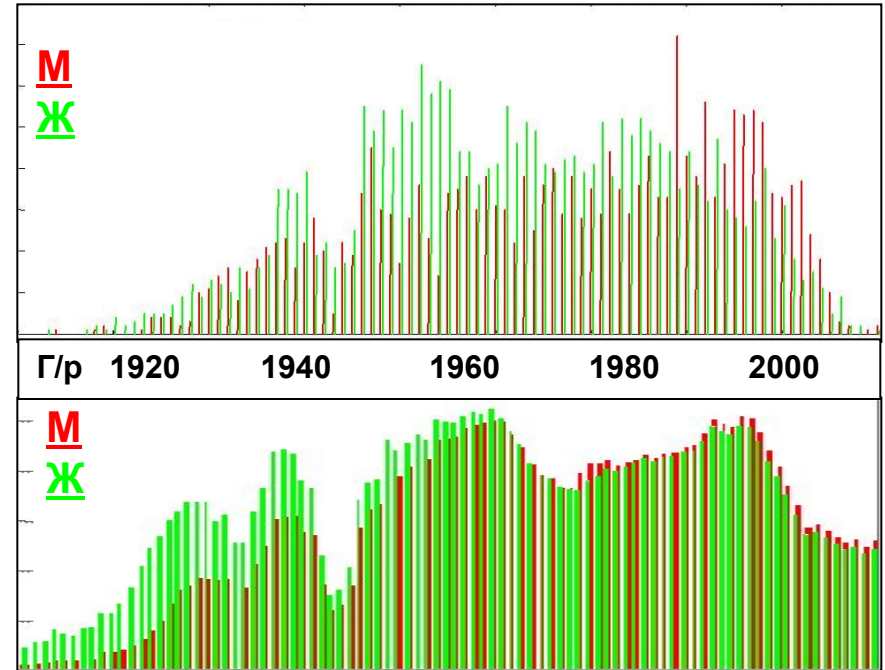
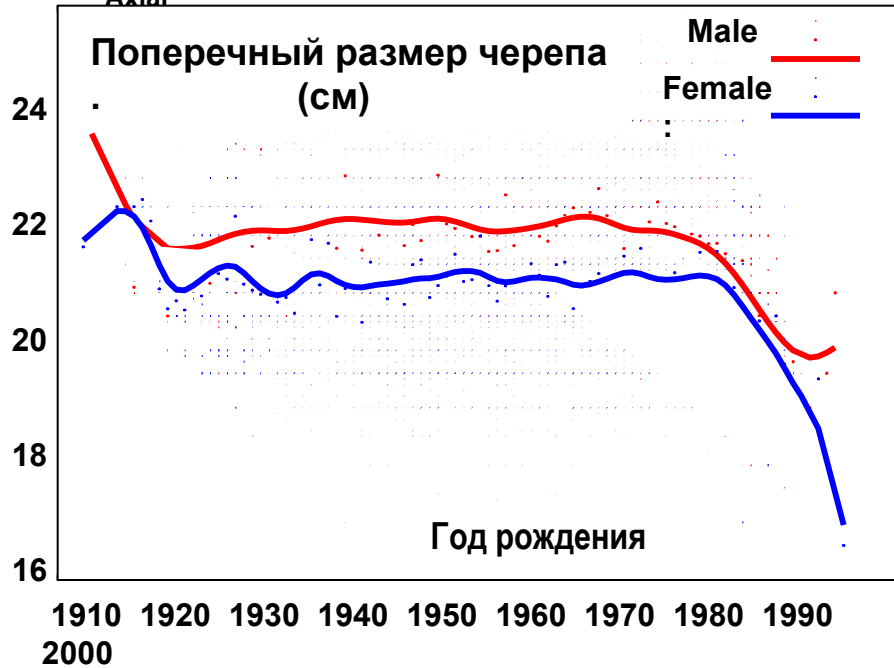
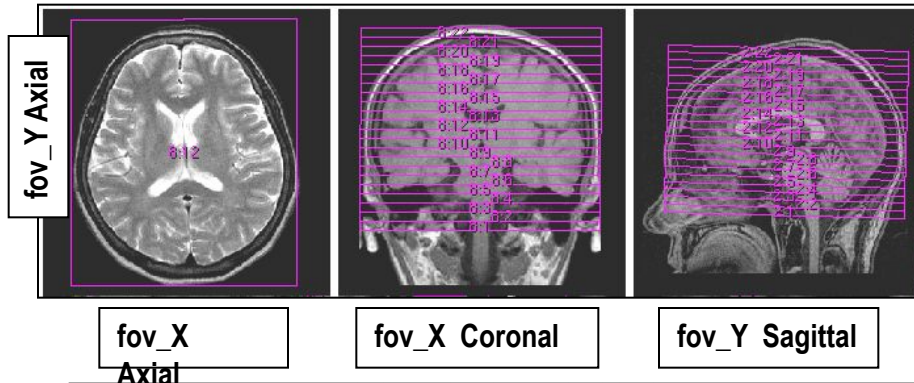
subjid	study	nan
[7370]	N11-7Vozdv.kN2	Vozdv
[7366]	L11-7Klyuc.kN1	Klyuc
[7356]	G11-7Vodol.kN6	Vodol
[7367]	L11-7Volos.kN1	Volos
[7369]	N10-7Korot.kM1	Korot
[7346]	G10-7Bebur.kM1	Bebur
[7372]	T10-7Mesha.kM1	Mesha
[7354]	G10-7Tuman.kM1	Tuman
[7353]	G10-7Tsign.kM1	Tsign
[7347]	G10-7Ersho.kM1	Ersho
[7348]	G10-7Nazar.kM1	Nazar
[7352]	G10-7Snetk.kM2	Snetk
[7349]	G10-7Nikon.kM2	Nikon
[7355]	G10-7Vituk.kM1	Vituk
[7351]	G10-7Snetk.kM1	Snetk
[7350]	G10-7Pozdn.kM1	Pozdn
[7368]	M10-7Ermak.kM3	Ermak
[7374]	V9-7Markov.kL1	Markov
[7363]	G9-7Radugi.kL1	Radugi
[7362]	G9-7Nosova.kL1	Nosova

Text from the MRI scan page:
Data found on cd230/N11-7Vozdv.kN2, investigation 11, Jul 2003. Study: head
Name: Study - Netscape
Parameters:
Scan Name: 21009[Enter] GEFI_T1_7ms GEFI
Scan Name: 21010[Enter] T1-co-4mm MSSE
Scan Name: 21011[Enter] FLAIR_RARE_co MSME
Description: Получены T1 и T2-взвешенные изображения мозга в 3-х ортогональных проекциях. По сравнению с МРТ исследованием от 18 июня 2001 г. размеры имевшегося образования в левой лобно-височной области без существенной динамики, выраженность перифокального отека не выросла. Более ясно видны две полости (формирующиеся кисты в местах регрессионных внутриопухолевых изменений): в базальном отделе лобной доли, размерами: 15x15x10 мм и в височной доле, размерами: 15x7x9 мм. В других структурах мозга не выявлено зон с патологически измененным сигналом на всех использованных импульсных последовательностях, включая режим с подавлением сигнала свободной воды (FLAIR). Выраженность смещения прозрачной перегородки вправо (2-3 мм) и степень компрессии 3-го желудочка, переднего рога и центрального отдела левого бокового желудочка заметно не изменились.
Author - Губский Л.В.
Operator - Анисимов Н.В.

- Характеристики разработанной базы данных:
1. Удобный поиск по многим параметрам.
 2. Доступ к графической информации и исходной информации.
 3. Наличие врачебного описания.
 4. Возможность входа в базу данных через глобальную сеть [Internet](#)
 5. Автоматизация пополнения базы данных.

База данных разработана совместно с лабораторией радиофизики физического факультета МГУ (основной разработчик - [В.В.Гладун](#)). Объем данных на март 2006 г. – 300 Гб

Использование базы данных МРТ для эволюционного анализа антропометрических и демографических закономерностей



Верхний график - кол-во МРТ-исследований для всех возрастных групп.

Нижний график – распределение населения России по возрастам (данные Госкомстата РФ за 2001).

Заключение

- Сегодня мы познакомились с основами МРТ и ЯМР спектроскопии и рядом новых перспективных методов медицинских МРТ исследований
- На следующей лекции рассмотрим, как проводятся преклинические МРТ и ЯМР исследования на малых животных с применением высокопольных (7 Тл и более) биоспектротомографов типа BioSpec (ниже даны 3 информационных слайда)

MPT эксперименты на малых животных



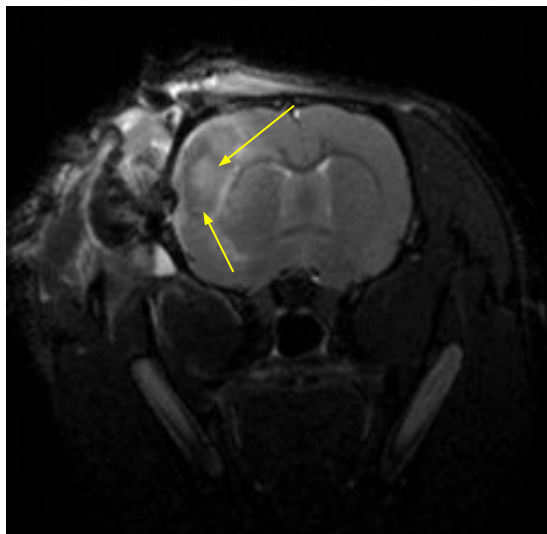
Внешний вид 7-Тл биоспектротографа Bruker BioSpec 70/30 URS.

Миграция стволовых клеток в зону поражения

(эксперимент совместно с группой В.И.Скворцовой)

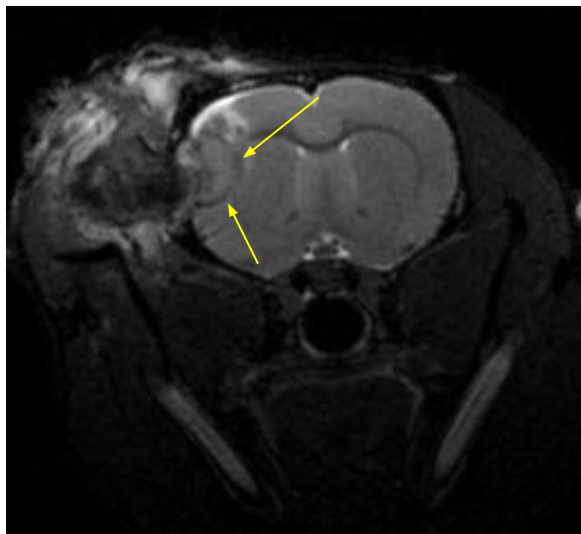
Визуализация процесса терапии инсульта головного мозга крысы
на 7 Тл томографе BioSpec 70/30 USR

Стрелки указывают
на очаг ишемии



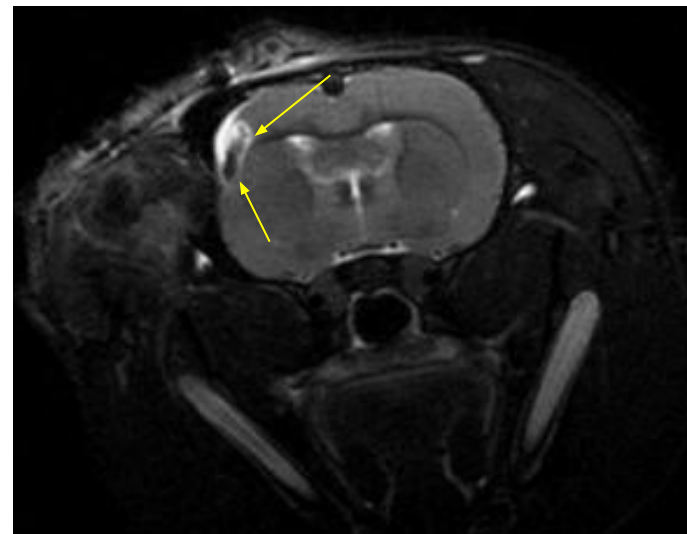
**3 дня после окклюзии
средней мозговой
артерии**

Очаг ишемии купирован
стволовыми клетками,
предварительно введенными в
здоровое полушарие
головного мозга



**7 дней после окклюзии
средней мозговой
артерии**

Очаг ишемии подавлен
стволовыми клетками



**21 день после окклюзии
средней мозговой
артерии**

Глиома С6, в/в липосомы with Gd



До введения препарата с контрастом



16 часов после контрастирования

Лаборатория академика РАМН В.П.Чехонина

Спасибо за внимание