

VĚDECKÉ SPISY VYSOKÉHO UČENÍ TECHNICKÉHO V BRNĚ

Edice Habilitační a inaugurační spisy, sv. 226

ISSN 1213-418X

Karel Bartušek

**SPECIÁLNÍ METODY
MĚŘENÍ DIFÚZNÍCH KOEFICIENTŮ
METODAMI NUKLEÁRNÍ REZONANCE**

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV TEORETICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ ELEKTROTECHNIKY

doc. Ing. Karel Bartušek, DrSc.

SPECIÁLNÍ METODY
MĚŘENÍ DIFÚZNÍCH KOEFICIENTŮ
METODAMI NUKLEÁRNÍ REZONANCE

SPECIAL METHODS
OF DIFFUSION COEFFICIENTS MEASUREMENT
BY USE OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

TEZE PŘEDNÁŠKY
K PROFESORSKÉMU JMENOVACÍMU ŘÍZENÍ V OBORU
TEORETICKÁ ELEKTROTECHNIKA



BRNO 2007

Klíčová slova:

- Nukleární magnetická rezonance
- Difúzní koeficienty
- Relaxace
- Porézní materiály

Keywords:

- Nuclear magnetic resonance
- Diffusion constants
- Relaxation
- Porous material

Obsah

ŽIVOTOPIS	4
1 ÚVOD	6
2 MĚŘENÍ DIFÚZE	7
3 SEKVENCE PRO HETEROGENNÍ SYSTÉMY	10
4 LIMITY V MĚŘENÍ DIFÚZNÍCH KOEFICIENTŮ	12
5 OVĚŘENÍ KVALITY GRADIENTŮ	16
6 ZÁVĚR.....	19
7 POUŽITÁ LITERATURA.....	20

ŽIVOTOPIS

doc. Ing. Karel Bartušek, DrSc.

Narozen	11. března 1948 v Brně
1967	Ukončeno středoškolské vzdělání - SPŠE v Brně
1972	Ukončeno studium na Fakultě elektrotechnické Vysokého učení technického v Brně, obor radioelektronika
1983	Obhájení kandidátské disertační práce na téma: „Aplikace gradientů magnetického pole v NMR spektroskopii.“
1998	Obhájení doktorské disertační práce na téma: „Generace a měření gradientů magnetického pole pro Nukleární magnetickou rezonanci“
2004	Obhájení habilitační práce na téma: „Měření časových charakteristik gradientů magnetického pole metodami nukleární magnetické rezonance“



Zaměstnání:

Ústav přístrojové techniky (ÚPT), AV ČR, VVI

e-mail: bar@isibrno.cz

Ústav teoretické a experimentální elektrotechniky (UTEE) FEKT VUT v Brně

e-mail: bartusek@feec.vutbr.cz

Vědecká, odborná a pedagogická činnost:

- Vývoj MR technik pro měření a mapování základního statického a vysokofrekvenčního magnetického pole.
- Studium artefaktů v MR obraze způsobených elektricky a magneticky vodivými materiály.
- Měření magnetické susceptibility metodami MR.
- Studium relaxací a difúzí v kapalinách a plynech se zaměřením na polarizované plyny (^{129}Xe).
- Studium porézních materiálů MR technikami s využitím relaxací a difúzních koeficientů kontrastní látky v jejich pórech.
- Metodika měření koncentrace vzdušných iontů, měření spektrálních charakteristik vzdušných iontů a vývoj metodiky měření koncentrace iontů, elektrického i magnetického pole a elektrických nábojů.

Na UTEE FEKT VUT je garantem předmětu „Měření v elektrotechnice“ bakalářského studijního programu. Přednáší problematiku tomografie nukleární magnetické rezonance, biomedicínkové aplikace MR a metrologie vzdušných iontů v předmětech „Speciální diagnostika“, „Diagnostika a zkušebnictví v elektrotechnice“ a „Materiály pro biomedicínkové aplikace“. Je garantem doktorského předmětu DTE1 s názvem „Speciální měřicí metody“.

V předchozích letech (od roku 1980) pravidelně vedl diplomanty a studentské vědecké síly na ÚPT. Jejich práce byly tématicky orientovány na rozvoj přístrojové techniky NMR a vývoj měřicích metod na bázi magnetické rezonance. Od roku 1983 vedl 7 doktorandů, kteří úspěšně obhájili své disertační práce. Je členem oborové rady doktorského studia „Mikroelektronika a technologie“. Byl a je členem různých hodnotících a zkušebních komisí.

Projekty, řešené v současné době:

- Grant GAČR č. 102/07/1086 „Specifické zobrazovací metody pracující na bázi nukleární magnetické rezonance“ 2007 - 2009, řešitel K. Bartušek.
- Grant GAČR č. 102/07/0389 Výzkum nových NMR technik pro studium struktury porézních materiálů“ 2007 – 2009, řešitelka E. Gescheidtová.
- Grant GAČR č. 104/06/1471 „Pohyb a hromadění iontů v polymerních iontových vodičích“, 2006 - 2008, řešitel J. Vondrák.
- Zapojení ve výzkumných záměrech ÚPT – AV0 Z20650511, VUT FEKT – MSM 0021630513 a MSM 0021630516.
- Projekt MPO FT-TA/081 „Výzkum účinků číslicově řízeného impulzního magneticko-laserového pole“, 2005 - 2007, řešitel I. Rampl.
- Grant GAAV IAA1065303 „Jaderná magnetická rezonance laserem polarizovaných vzácných plynů“ 2003 - 2007, řešitel Z. Starčuk.
- Grant GAAV AA40040050 „Spřažení difúzních toků v porézních membránách a katalyzátorech a jejich studium pomocí permeance a NMR techniky“, 2005 - 2007, řešitel Z. Starčuk.

1 ÚVOD

Nukleární magnetická rezonance (NMR) je jednou z nejzajímavějších technik pro studium struktury biomolekul. V několika oblastech – zobrazení na principu magnetické rezonance (MRI), spektroskopii MR, spektroskopickém zobrazování, funkčním zobrazování – představuje magnetická rezonance v současné době výkonný diagnostický nástroj v medicíně a v různých oblastech biologie. Další velmi zajímavou oblastí je vyšetřování porézních materiálů.

V různých vědeckých a technických oblastech je velký teoretický i experimentální zájem o studium porézních materiálů (kameny, konstrukční materiály, dřevo, micely, biologické materiály). V uvedených oblastech jsou vyvíjeny experimentální techniky pro charakterizování fyzikálních vlastností těchto materiálů. Nejzajímavějšími vlastnostmi porézních materiálů jsou poréznost, distribuce rozměrů pórů, permeabilita (prostupnost). NMR umožňuje přímým nedestruktivním způsobem vyšetřovat transport hmoty v porézních materiálech (kapaliny, plyny), strukturu základního materiálu a také rozložení kontrastní látky v pórech. Mnohé difúzometrické aplikace jsou využívány v geofyzice, hydrologii (pórovité kameny, sedimenty, půdy), stavebnictví, chemickém inženýrství, biomedicíně a dalších.

Je zřejmé, že NMR studie difúze a toků plynů, které mají větší difúzní koeficienty ve srovnání s kapalinami, mohou v některých případech přinést nové informace o mikrostruktuře a dalších vlastnostech porézních materiálů.

Po mnoho let je známo, že v heterogenních systémech návrat magnetizace do teplotně rovnovážného stavu neprobíhá v čase podle jednoduché exponenciální funkce. Například vícesložková relaxace vody v nervech byla publikována v roce 1969 [1] a opět v roce 1978 [2]. Podobná data pro svaly byla publikována v [3] a [4]. Odchytky v datech od exponenciální funkce vedly k získání informací o heterogenní struktuře zkoumaného materiálu. V biologických porézních materiálech [5] je snímáný NMR signál protonů vody průměrován v čase a je součtem signálů jader v prostoru. NMR experimenty nejprve excitují jádra ve vymezeném makroskopickém prostoru. Během snímání jádra mění svou polohu vlivem difúzních pohybů. Pohyb jader a nehomogenita magnetického pole způsobují zkrácení relaxačních časů snímáných makroskopicky. Relaxační časy tedy charakterizují mikrostrukturu vyšetřované hmoty. Při použití plynů pro zaplnění pórů vyšetřovaného materiálu jsou změny relaxačních časů větší ve srovnání s kapalinami. Změna relaxačních vlastností plynů i kapalin nacházejících se uvnitř pórů vyšetřovaných materiálů přináší zajímavé informace o mikrostruktuře pórovitých materiálů.

Po dlouhou dobu bylo prováděno vyšetřování difúzních vlastností vzorku bez prostorového rozlišení. V současné době je zájem o MR zobrazování s difúzním kontrastem obrazu (DMRI). V těchto případech jsou aplikovány pulzní sekvence s gradienty magnetického pole. Tyto sekvence mají přípravnou etapu, ve které se do fáze MR signálu vhodně zakóduje poloha jader v prostoru (makroskopická i makroskopická poloha). Toto kódování je provedeno aplikací prvního difúzního gradientu. Druhou fází experimentu je časový interval, během kterého jádra mění svou polohu v prostoru. Po uplynutí této doby nastává další etapa, etapa dekódování polohy. To se děje pomocí difúzních gradientů, které zajistí sfázování jader v daném okamžiku. Pro jádra, která změnila polohu, nenastávají podmínky sfázování MR signálu a signál echa má nižší velikost. Během všech tří etap jsou aplikovány další kódovací a dekódovací způsoby pro snímání MR obrazu. Pro tyto studie musí být NMR systém vybaven gradienty magnetického pole s rychlým přepínáním velikosti a s definovaným časovým průběhem. Návrh sekvencí pro difúzní měření silně závisí na charakteristikách měřicího média, především na jeho relaxačních časech T_1 a T_2 a na interakcích mezi měřeným materiálem a měřicím médiem. Problémem je také nehomogenita magnetické susceptibility materiálu způsobující lokální nehomogenitu magnetického pole, snižování spin-spinového relaxačního času, což způsobuje velké chyby v měření difúzních koeficientů.

První techniku měření difúze v homogenních materiálech zavedl Stejskal a Tanner [6]. Limitem této metody jsou dostatečně dlouhé relaxační časy T_1 , T_2 . V heterogenních porézních materiálech jsou relaxační časy krátké (v jednotkách ms). Proto byly zavedeny složitější techniky [7] až [11], které eliminují vliv magnetické susceptibility porézního materiálu. Jsou založeny na vytváření stimulovaného echa, u kterého je možné prodloužit difúzní čas i u materiálu s krátkým relaxačním časem T_2 . Současně tyto techniky eliminují vliv tzv. křížových členů souvisejících s prostorově závislým gradientem základního pole MR systému. V poslední době Mair a kol. [12] publikoval NMR studie difúze plynů v heterogenních systémech a toků laserem polarizovaného xenonu. V obou studiích jsou použity modifikované techniky s aplikací difúzních gradientů. NMR techniky pro měření difúzních konstant s použitím v jiných oblastech jsou popisovány v [13] až [16].

Měření difúzních koeficientů je úzce spjato s dobrou znalostí velikosti relaxačních časů v porézních materiálech i v kontrastní látce. Většina známých metod pro kvantitativní měření T_1 je limitována velkým poměrem relaxačních konstant T_1/T_2 . V tomto případě je možné zanedbat chybu způsobenou nepřesnou hodnotou sklápěcího úhlu. Metody publikované v [17] umožní s dostatečnou přesností stanovit velikost sklápěcího úhlu a relaxační konstantu T_1 za podmínky $T_1 \gg T_2$. Při nesplnění této podmínky vznikají nepřijatelné chyby. Proto je nutné zkracovat relaxační čas T_2 např. aplikací gradientního pulzu nebo jiným způsobem. Podle výsledků předběžných měření mají vybrané plyny krátké oba relaxační časy (1 – 10 ms). Dalším omezujícími faktory při měření relaxačních časů je nízký poměr signál/šum, omezená rychlost vzorkování, nehomogenita základního a vř magnetického pole, magnetická susceptibilita porézních materiálů a jejich heterogenní uspořádání. Pro zvýšení přesnosti měření relaxačních časů je nutné optimalizovat všechny tyto parametry.

Tato práce popisuje některé NMR metody použitelné pro měření difúzních koeficientů u heterogenních materiálů s krátkými relaxačními časy T_2 . Protože přístrojové parametry výrazně limitují měření a způsobují velké systematické chyby měření, zabývá se druhá část vyjádřením chyb, stanovením parametrů měřicí techniky a popisuje nově navrženou metodu pro ověření přesnosti vytvořených gradientů magnetického pole. Tento přehled pomůže při studiu porézních materiálů na MR tomografu v Ústavu přístrojové techniky AV ČR, VVI.

2 MĚŘENÍ DIFÚZE

Difúze je náhodný translační pohyb molekul (Brownův pohyb), daný jejich tepelnou energií. Při tomto pohybu dochází ke srážkám mezi molekulami a mikroskopickými překážkami tvořenými např. buněčnou strukturou. Tím může být difúzní pohyb více či méně omezen.

V teorii, kdy neuvažujeme žádné překážky a molekulární prostředí považujeme za izotropní, platí následující vztah (Einsteinova rovnice):

$$y = \sqrt{6 \cdot D \cdot t_D} . \quad (1)$$

Rovnice (1) vyjadřuje střední vzdálenost y (ve všech třech směrech), kterou molekuly urazí za čas t_D . Konstanta úměrnosti D je tzv. difúzní koeficient, který udává míru pohyblivosti molekul v dané látce. Během času t_D mohou molekuly procházet oblastmi s různými koeficienty D , čímž vzniká časová závislost koeficientu. Pro tyto případy byl zaveden pojem zdánlivý difúzní koeficient (*Apparent Diffusion Coefficient ADC*), který vyjadřuje efektivní hodnotu D a je časově nezávislý. Difúze je často anizotropní veličina (hodnota D se liší v závislosti na směru), koeficient D je tedy tenzor a k jehož získání je třeba měření v šesti nezávislých směrech.

Princip měření difúze (obecně jakéhokoliv pohybu spinů) spočívá ve vhodné aplikaci gradientů magnetického pole (prostorově závislého magnetického pole) do NMR měřicí sekvence [13] a [14]. Pohybující se spiny (atomy) jsou v době rozfázování na jiném místě (vlivem aplikaci gradientu magnetického pole a tedy i v jiném magnetickém poli) než v době zpětného sfázování. Frekvenční nekoherence spinů, podle Larmorova vztahu

$$\omega_0 = -\gamma \cdot B, \quad (2)$$

způsobuje pokles MR signálu, který je úměrný velikosti difúze. Detailněji lze princip vysvětlit například na pulzní sekvenci spinového echa (pulsed field gradient spin-echo – PFG SE), jehož základní podobu zachycuje obr. 1. Tato sekvence, využívající gradientní pulzy obdélníkového tvaru, je nazývána 6intervalová. Po aplikaci 90° pulzu dojde ke sklopení vektoru magnetizace do tranzverzální roviny a k postupné relaxaci jader s časem T_2^* . Aplikací 180° pulzu dojde k otočení směru precese jader, čímž se jádra začnou sfázovávat. Výsledkem procesu sfázování je vznik spinového echa v čase T_E , jehož amplituda klesá s přirozeným relaxačním časem T_2 podle vztahu

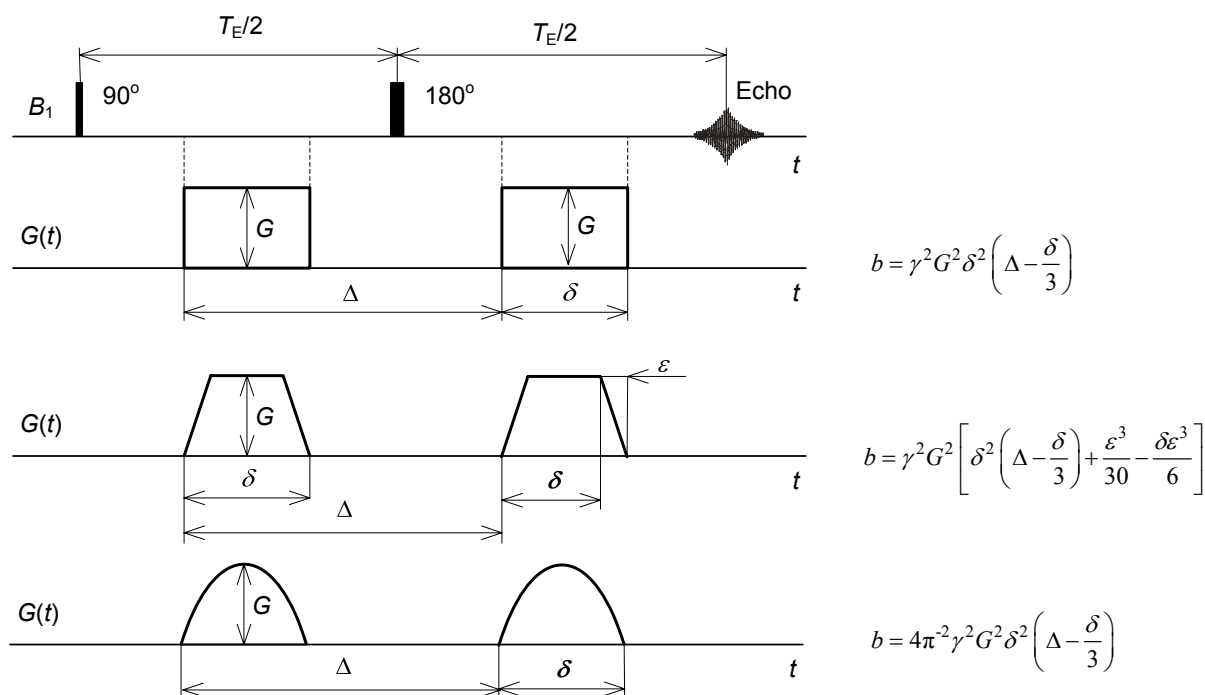
$$M = M_0 \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2}}. \quad (3)$$

Aplikujeme-li difúzní gradienty (symetricky kolem 180° pulzu) bude pro nehybná jádra platit totéž co u sekvence bez gradientů. Bude-li však jádro v jiné pozici (aplikací gradientu i v jiném magnetickém poli) před a po 180° pulzu, nedojde k dosažení stejné fáze. Pozorovaný signál spinového echa pak nedosáhne takové hodnoty jako v případě sekvence bez gradientů.

Pokles pozorovaného signálu je možné vyjádřit vztahem

$$M = M_0 \cdot e^{-b \cdot D} \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2}}. \quad (4)$$

Z poměru amplitud spinového echa M/M_0 a při známém b -faktoru lze určit velikost difúzního koeficientu D . Velikost b -faktoru závisí na uspořádání použitých gradientů a bude vysvětlen později.



Obr. 1 Pulzní sekvence pro měření difúze pro difúzní gradienty obdélníkového (6intervalová sekvence), lichoběžníkového a sinusového tvaru a výpočet b -faktorů

Matematicky vyjádřená změna úhlové frekvence podél souřadnice r (souřadnice x , y nebo z v laboratorní souřadné soustavě)

$$\Delta\omega = -\gamma [B_0 + \mathbf{G}(r) \cdot \mathbf{r}] \quad (5)$$

způsobuje časovou akumulaci fáze

$$\Phi = \int_0^t \Delta\omega \cdot dt' = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(t') \cdot \mathbf{r}(t') dt' \quad (6)$$

Pokud se spiny pohybují vlivem difúze náhodně, lze považovat rozložení fáze za Gaussovské a útlum signálu lze popsat jednoduchou exponenciální rovnicí

$$M = M_0 \cdot e^{-(\Phi^2)} = M_0 \cdot e^{-b \cdot D}, \quad (7)$$

kde M_0 je intenzita signálu bez difúze (např. změřená sekvencí bez difúzních gradientů). Konstanta b (tzv. b -faktor) udává citlivost pulzní sekvence k difúzi a je dána integrálem

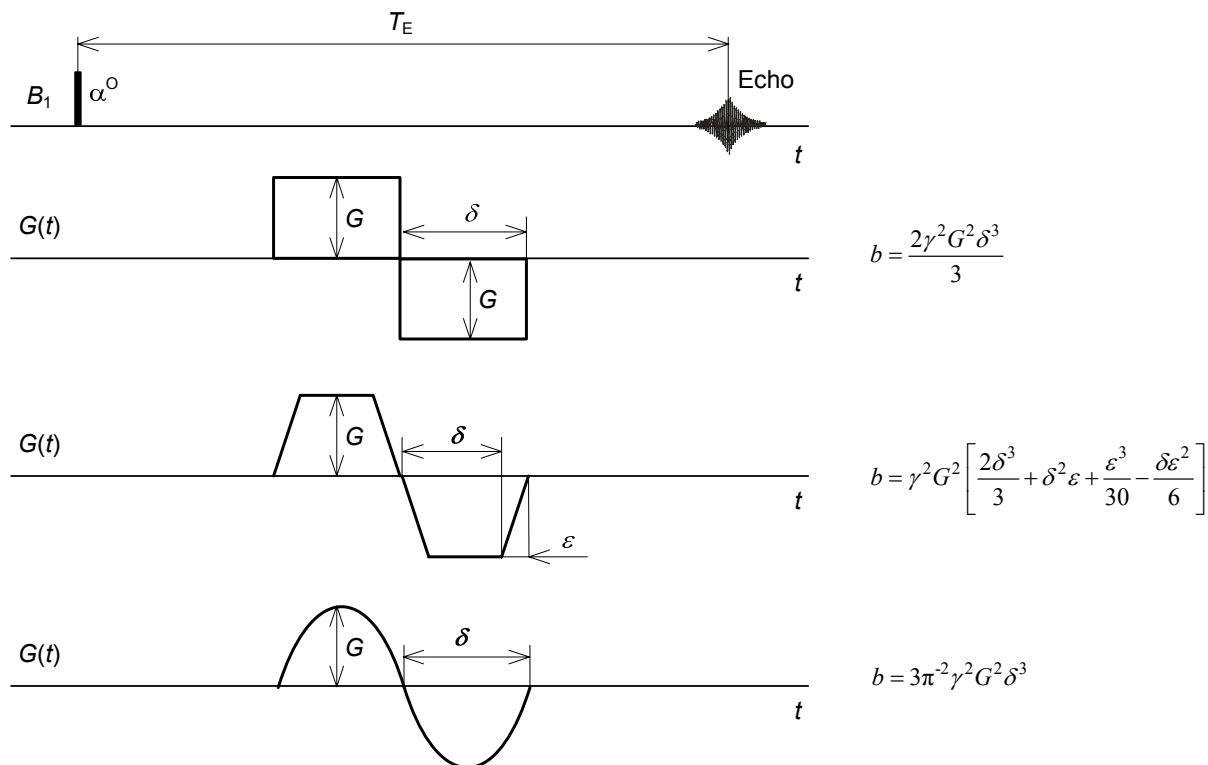
$$b = \gamma^2 \int_0^{T_E} \left[\int_0^t G(t') dt' \right]^2 dt \quad (8)$$

Rovnice (8) je používána pro výpočet b -faktoru pulzních sekvencí jakéhokoliv časového průběhu gradientu. Pro sekvenci z obr. 1 s obdélníkovým průběhem difúzních gradientů lze odvodit vztah

$$b = \gamma^2 G_D^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3). \quad (9)$$

Některé další, v praxi používané, průběhy gradientů v sekvenci spinové-echo a příslušné vztahy jsou uvedeny na obr. 1.

Vztahy pro sekvenci gradientního echa, která je druhou nejčastěji používanou technikou získávání MR signálu, jsou uvedeny na obr. 2. Tato sekvence neobsahuje 180° pulz a proto je zapotřebí obou polarit gradientů. Výhodou této sekvence je kratší echo čas T_E , ale pokles ech je větší z důvodu nehomogenity základního pole tomografu.

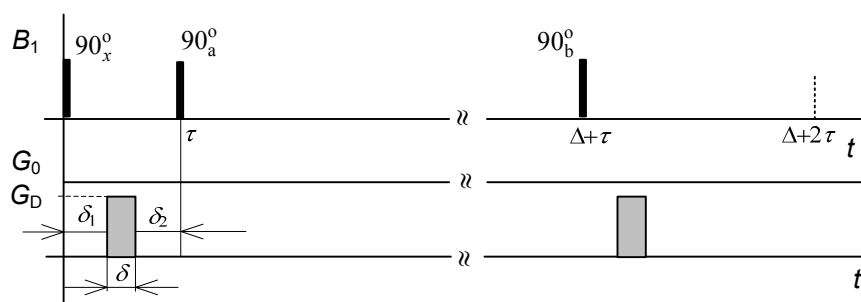


Obr. 2 Pulzní sekvence pro měření difúze pro sekvenci gradientního echa s dvoupolaritními gradienty lichoběžníkového, sinusového a obdélníkového průběhu a výpočet b -faktorů

3 SEKVENCE PRO HETEROGENNÍ SYSTÉMY

Technika PFG-SE je využitelná pro měření difúzních koeficientů atomů a molekul v homogenních kapalinách a pevných látkách.

V heterogenních systémech, u kterých relaxační čas T_2^{-1} MR signálu převyší podélnou relaxaci T_1^{-1} a difúze D je malá ($D < 10^{-11}$ m²/s), jsou využívány sekvence PFG se stimulovaným echem (PFG-SSE). U těchto sekvencí je informace o fázi spinů uchována v z -souřadnici (ve směru základního pole B_0) po celý časový interval mezi druhým a třetím 90° pulzem. Tento čas je limitován relaxačním časem T_1 . Tato sekvence, nazývaná 7intervalová sekvence, je výhodná pro vzorky s delšími relaxačními časy a za podmínky $T_1 \gg T_2$. Průběh 7intervalové pulzní sekvence je znázorněn na obr. 3.

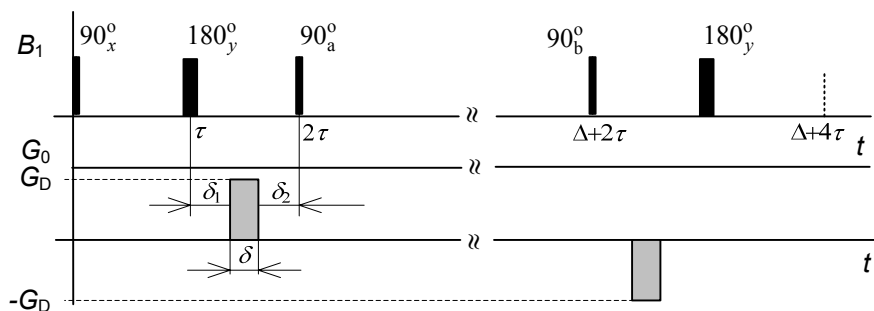


Obr. 3 Sedmiintervalová pulzní sekvence pracující na principu stimulovaného echa

Jádra jsou excitována 90° pulzem v ose x . Za časový interval δ_1 je po dobu δ aplikován difúzní gradient G_D . Rozfázované vektory magnetizace jsou za dobu δ_2 otočeny 90° pulzem v ose a ($\pm x$ nebo $\pm y$) do osy z , kde se uchová jejich fáze po dobu Δ . Ve většině experimentů platí $\Delta \gg \tau = \delta_1 + \delta + \delta_2$. V čase $\Delta + \tau$ je aplikován 90° pulz v ose b ($\pm x$ nebo $\pm y$), který otočí vektory magnetizace do transverzální roviny. V další části sekvence je aplikován gradientní pulz velikosti G_D , který způsobí v čase $T_E = \Delta + 2\tau$ sfázování vektorů magnetizace a vznikne spinové echo. V tomto čase se sfázuje všechna jádra, která nezměnili polohu. Difúze jader způsobí změnu jejich polohy a tato jádra se nesfázuje a velikost spinového echa je menší. Gradient základního magnetického pole G_0 působící během celé pulzní sekvence a může způsobit systematickou chybu měření difúzního koeficientu. Pro 7intervalovou pulzní sekvenci je b -faktor dán vztahem

$$b = -\gamma^2 \left\{ \delta^2 \left(\Delta + \tau - \frac{\delta}{3} \right) G_D^2 + \delta \left[2\tau\Delta + 2\tau^2 - \frac{2\delta^2}{3} - \delta(\delta_1 + \delta_2) - (\delta_1^2 + \delta_2^2) \right] G_D G_0 + \tau^2 \left(\Delta + \frac{2\tau}{3} \right) G_0^2 \right\} \quad (10)$$

Druhý člen ve vztahu (10) vyjadřuje vliv obou gradientů G_D , G_0 a je závislý na všech časových intervalech použitých v pulzní sekvenci Δ , δ , δ_1 a δ_2 . Proto není možné měřit poměr velikostí spinového echa bez a za přítomnosti difúzních gradientů a z tohoto poměru počítat velikost difúzního gradientu. Vlivem druhého členu vzniká velká systematická chyba měření. Tento režim měření je možný jen pro zanedbatelný statický gradient G_0 . Heterogenita magnetické susceptibility některých vzorků (např. koloidních suspenzí, biologických systémů a porézních materiálů) vytváří nehomogenní základní gradient magnetického pole, způsobující snížení relaxačního času T_2 a problémy při použití této sekvence. Pro snížení citlivosti 7intervalové sekvence na nehomogenitu základního pole jsou používány difúzní gradienty obou polarit a nebo je využíváno 180° vf pulzů pro otočení směru rotace vektorů magnetizace. Tyto sekvence jsou označovány 9intervalová, 13intervalová a 17intervalová sekvence.



Obr. 4 Devítiintervalová pulzní sekvence pracující na principu stimulovaného echa

Pro odstranění závislosti druhého členu v (10) na Δ je možné otočit vektory magnetizace vř pulzem o 180° mezi prvními 90° pulzy a mezi třetím 90° pulzem a středem stimulovaného echa. Tato pulzní sekvence se nazývá 9intervalová a je znázorněná na obr. 4. Pro 9intervalovou pulzní sekvenci je b -faktor dán vztahem

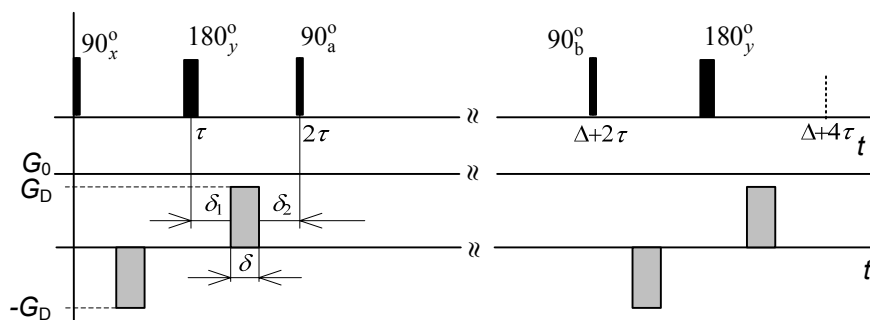
$$b = -\gamma^2 \left[\delta^2 \left(\Delta + \tau - \frac{\delta}{3} \right) G_D^2 + \delta\tau (\delta_1 - \delta_2) G_D G_0 + \frac{4\tau^3}{3} G_0^2 \right]. \quad (11)$$

Z tohoto vztahu je vidět, že křížový člen závisející na difúzních a statických gradientech G_D a G_0 nezávisí na časovém intervalu Δ . Tato nezávislost je výhodná, protože je možné volit rozsah měření difúzního koeficientu D nezávislý na Δ . Za podmínky $\delta_1 = \delta_2$ bude křížový člen nulový a je možné difúzní koeficient stanovit z poměru velikosti stimulovaného echa s a bez difúzních gradientů.

Při vložení dalších dvou difúzních gradientů mezi první a druhý 90° pulz a mezi 90° pulz a stimulované echo v 9intervalové pulzní sekvenci, bude útlum spinového echa větší a je možné měřit jádra s pomalejší difúzní rychlostí nebo volit kratší časové intervaly. Takto upravená sekvence se nazývá 13intervalová a je znázorněná na obr. 5. Pro 13intervalovou pulzní sekvenci je b -faktor dán vztahem

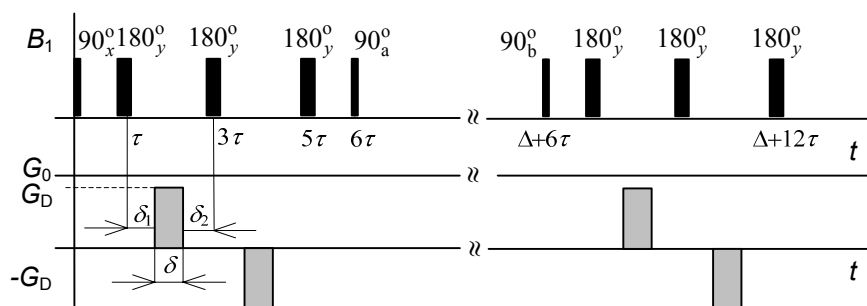
$$b = -\gamma^2 \left[\delta^2 \left(4\Delta + 6\tau - \frac{\delta}{3} \right) G_D^2 + 2\delta\tau (\delta_1 - \delta_2) G_D G_0 + \frac{4\tau^3}{3} G_0^2 \right]. \quad (12)$$

Za podmínky $\delta_1 = \delta_2$ bude křížový člen nulový.



Obr. 5 Třináctiintervalová pulzní sekvence pracující na principu stimulovaného echa

Pro další zvýšení b -faktoru a odstranění křížového členu, je možné 13intervalovou pulzní sekvenci doplnit o další 180° vř pulzy, umístěné jeden po prvním 90° pulzu (v čase τ), druhý před druhým 90° pulzem (v čase 5τ), třetí po třetím 90° pulzu a čtvrtý před středem stimulovaného echa. Takováto pulzní sekvence se nazývá 17intervalová a je znázorněná na obr. 6.



Obr. 6 Sedmnáctiintervalová pulzní sekvence pracující na principu stimulovaného echa

Pro 17intervalovou pulzní sekvenci je b -faktor dán vztahem

$$b = -\gamma^2 \left[\delta^2 \left(4\Delta + 20\tau - \frac{\delta}{3} \right) G_D^2 + 4\tau^3 G_0^2 \right]. \quad (13)$$

Výhodou této sekvence je, že křížový člen je nezávislý na časových intervalech δ_1 a δ_2 a b -faktor je pro stejný difúzní gradient větší než u 13intervalové sekvence.

Společnou vlastností všech NMR experimentů, využívajících metodu „spinové echo“ s pulzními gradienty, navržených pro měření difúzních koeficientů, je měření útlumu spinového echa a výpočet difúzního koeficientu D ze vztahu

$$\ln(M) - \ln(M_0) = -C_n \gamma^2 D \delta^2 G_D^2 t_D, \quad (14)$$

kde C_n je konstanta závisající na části pulzní sekvence s vf pulzy a na velikosti aplikovaných difúzních gradientů a t_D je přibližně roven času mezi dvěma (nebo dvěma páry) gradientních pulzů. Pro malé D je nutná velká velikost integrálu gradientu $G_D \cdot \delta$ a velký difúzní čas t_D . Maximální velikost gradientu je omezena citlivostí gradientních cívek a výkonem gradientních zesilovačů. Časový interval v 6intervalové pulzní sekvenci δ je limitován časem τ , což je polovina časového intervalu mezi vf pulzy. Čas t_D je limitován relaxačním časem T_2 .

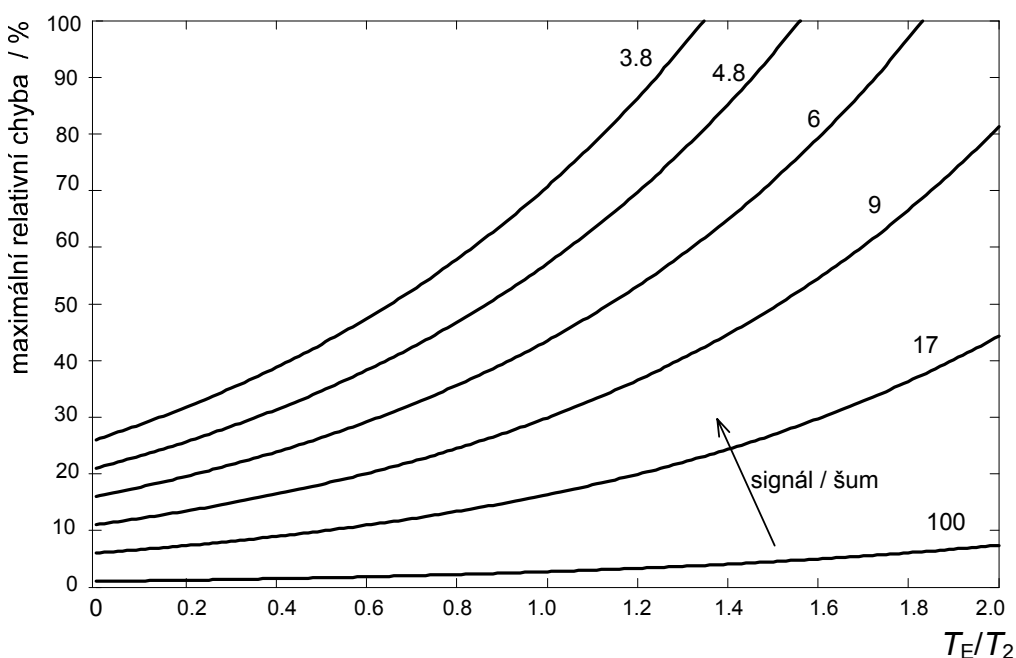
U heterogenních vzorků bývá relaxační čas T_2 krátký. Pro T_2 v takových systémech platí $T_2 \ll T_1$. V těchto případech jsou používány pulzní sekvence se stimulovaným echem (7-, 9-, 13- a 17intervalové sekvence). U těchto sekvencí musí být čas t_D menší než T_1 a bývá rovný času Δ . Velikost stimulovaného echa (je poloviční než u spinového echa) u jednodušších sekvencí je snižována přítomností statického gradientu G_0 a křížového členu $G_D \cdot G_0$. U 9-, 13- a 17intervalové sekvence jsou sníženy vlivy G_0 a křížového členu $G_D \cdot G_0$, což vede k snížení chyby měření difúzních konstant. Cílem vývoje pulzních sekvencí je úplně zrušit křížový člen, což je dosaženo u 17impulzní sekvence.

4 LIMITY V MĚŘENÍ DIFÚZNÍCH KOEFICIENTŮ

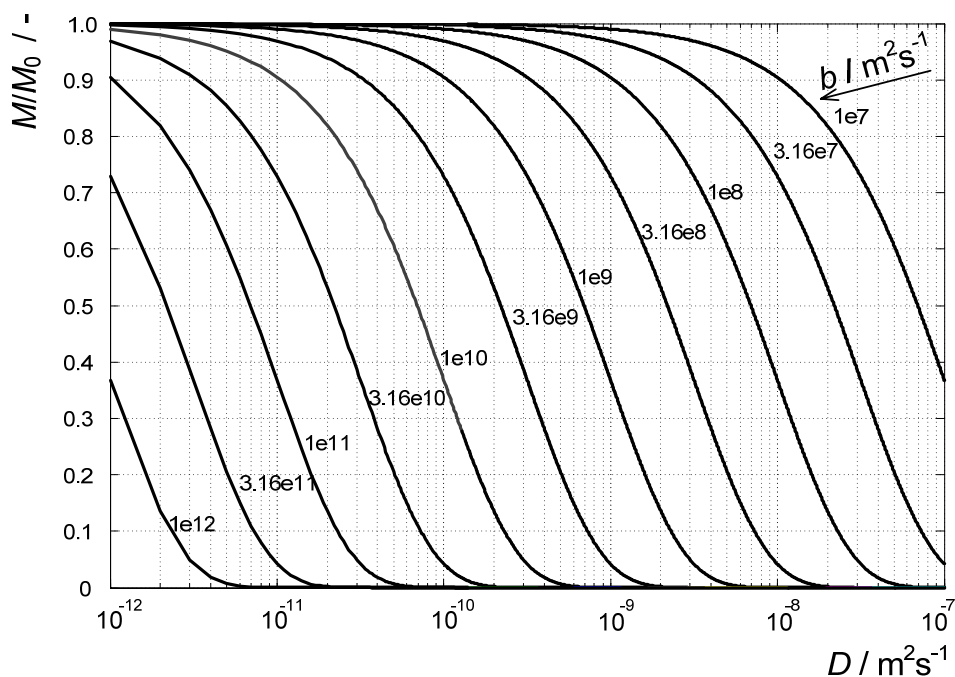
Na přesnost stanovení difúzních koeficientů mají vliv přesnost určení poměru velikosti spinových ech měřených bez a s difúzními koeficienty a velikost a přesnost zjištění b -faktoru. Pro měřené látky s krátkým relaxačním časem bude MR signál rychle klesat a poměr signál/šum přijímaného signálu bude klesat do té doby, než signál bude menší než šum. Velikost maximální relativní chyby měření MR signálu v závislosti na poměru času vzniku spinového echa T_E a relaxačního času T_2 pro různé poměry signálu a maximální hodnoty šumu je znázorněna na obr. 7.

Měříme-li velikost spinového echa v čase $T_E = T_2/2$, bude maximální relativní chyba měření velikosti spinového echa 8 % pro poměr signál/šum $S/N = 17$. Tato hodnota odpovídá hodnotám v běžném experimentu. Z důvodu snižování poměru S/N pro větší hodnoty času T_E

a z experimentálních zkušeností je možné volit čas echa T_E od nuly do velikosti přirozeného relaxačního času T_2 . Pro zlepšení poměru signál/šum je možné využít průměrování MR signálu.



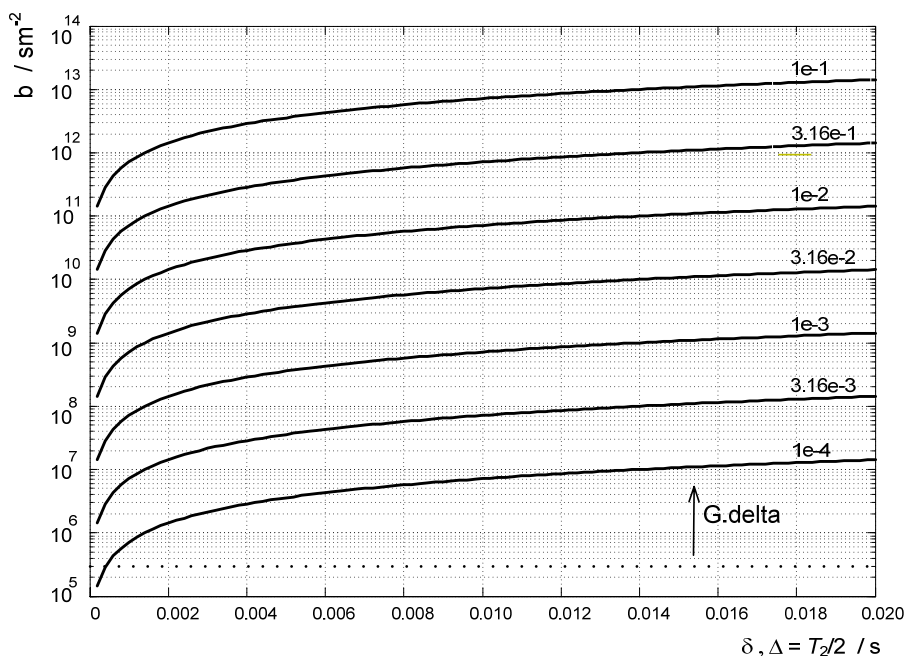
Obr. 7 Velikost maximální relativní chyby měření MR signálu v závislosti na poměru času vzniku spinového echa a relaxačního času T_2 pro různé poměry signálu a maximální hodnoty šumu



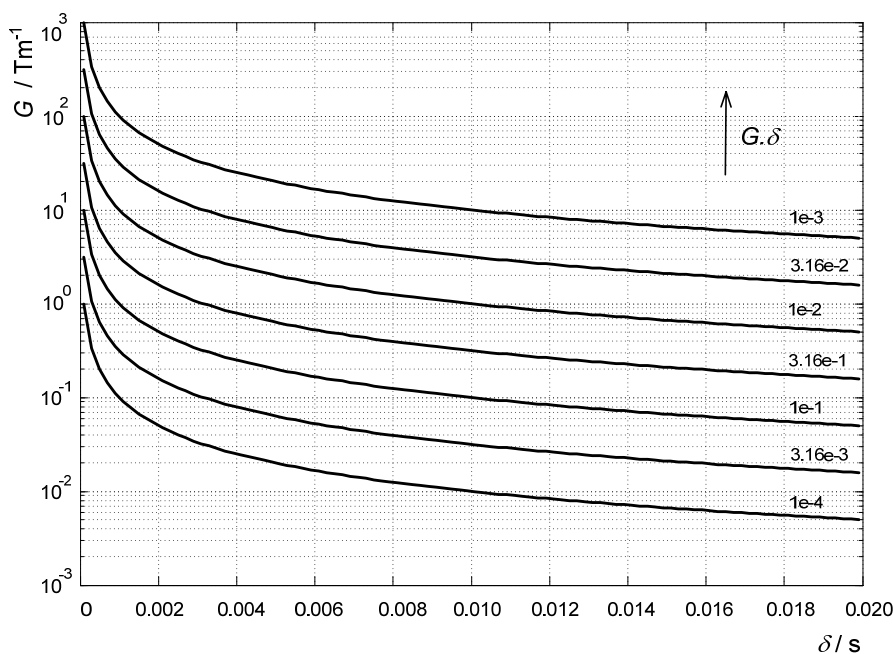
Obr. 8 Závislost poměru spinových ech měřených bez a s difúzními gradienty v závislosti na velikosti difúzního koeficientu a b -faktoru

Stanovený b -faktor závisí na typu experimentu a tvaru použitých difúzních gradientů. Z poklesu spinových ech v závislosti na velikosti D a na b -faktoru, podle rovnice (7) lze stanovit rozsah měření difúzních koeficientů. Z této závislosti uvedené na obr. 8 je zřejmé, že pro zvolený b -faktor lze měřit difúzní koeficient v rozsahu jedné dekády.

Pro nejjednodušší pulzní sekvenci pro měření difúzních koeficientů - PFG SE je na obr. 9 znázorněn b -faktor v závislosti na volbě časových parametrů Δ , δ a na velikosti gradientu. Jedním limitujícím faktorem při měření difúze je maximální velikost difúzního gradientu G_{\max} , závislá na konstrukci gradientních cívek a výkonu gradientních zesilovačů. Druhým limitujícím faktorem je volba velikostí časových intervalů Δ , δ . Ty závisí na relaxační konstantě T_2 měřených jader.



Obr. 9 Závislost b -faktoru na velikosti zvolených délek časových intervalů Δ , δ a na velikosti integrálu difúzních gradientních pulzů $G \cdot \delta$

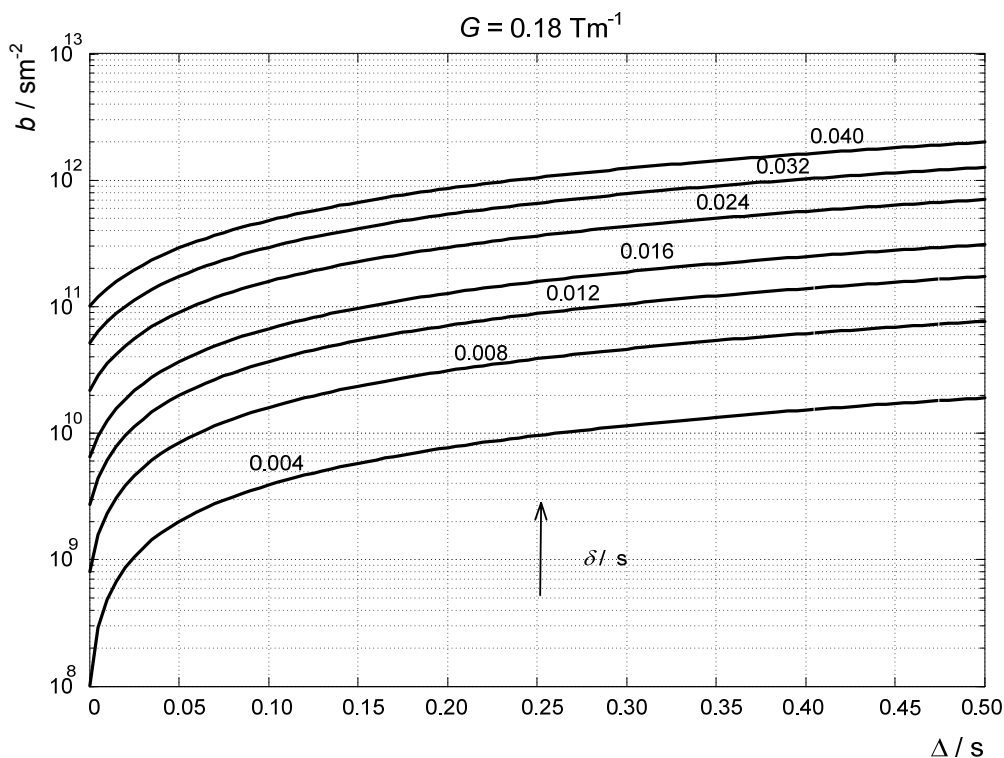


Obr. 10 Velikost difúzních gradientů v závislosti na délce gradientních pulzů δ pro různé velikosti integrálu difúzních gradientních pulzů pro metodu PFG SE

Pro dosažení maximální hodnoty b -faktoru pro určitou velikost relaxační konstanty jader T_2 je pro sekvenci PFG SE výhodné volit $\Delta = \delta = T_2/2$. Jsou to maximální možné velikosti délky difúzních gradientních pulzů, které je možné zvolit. Z toho vyplývá, že pro měření menších velikostí difúzních koeficientů je nutné použít větší velikosti použitých difúzních gradientů. Požadované velikosti difúzních gradientů v závislosti na zvolené délce pulzů je možné určit z obr. 10.

Uvedu jednoduchý příklad přístrojového omezení při měření difúzních koeficientů pro jádra kontrastní látky s relaxačním časem $T_2 = 8$ ms a difúzní koeficientem $D = 2 \cdot 10^{-9}$ m²/s. Z obr. 8 vyplývá, že pro tuto difúzi jader musí být $b = 3,16 \cdot 10^8$ s/m². Vzhledem k velikosti relaxačního času je nutné zvolit $\delta = \Delta = 4$ ms (obr. 6) a velikost integrálu gradientu musí být $G \cdot \delta = 1 \cdot 10^{-3}$ T.s. Z obr. 10 plyne, že je nutné použít gradient velikosti $G_D = 0,25$ T/m. Na tomografu v ÚPT AV ČR je maximální velikost gradientu $G_{\max} = 0,18$ T/m. Z toho je zřejmé, že na tomto MR tomografu je možné měřit látky s relaxačními časy delšími než 12 ms a s difúzí rychlejší než $D = 2 \cdot 10^{-9}$ m²/s. Pro měření difúzi v plynech je to výrazné omezení.

Při použití 7intervalové sekvence je možné výrazně prodloužit časový interval Δ , během kterého jsou vektory magnetizace ve směru souřadnice z , relaxují relaxačním časem T_1 a nepůsobí na ně relaxace T_2 . Je nutné zdůraznit, že interval $\tau = \delta_1 + \delta_2 + \delta$ musí být kratší, než relaxační čas T_2 . Prodloužením intervalu Δ je možné dosáhnout výrazného zvýšení b -faktoru a měřit difúzní konstantu i o tři řády menší. Na obr. 11 je zobrazena grafická závislost b -faktoru na časovém intervalu Δ pro gradient $G_D = 0,18$ T/m a časový interval δ v rozsahu od 4 ms do 40 ms při použití 7intervalové sekvence. Pro stejné parametry jako v 6intervalové pulzní sekvenci je možné pro $\delta = 4$ ms prodloužit časový interval Δ až na 50 ms (musí být menší než T_1) a dosáhnout velikosti $b = 10^{10}$ s/m².

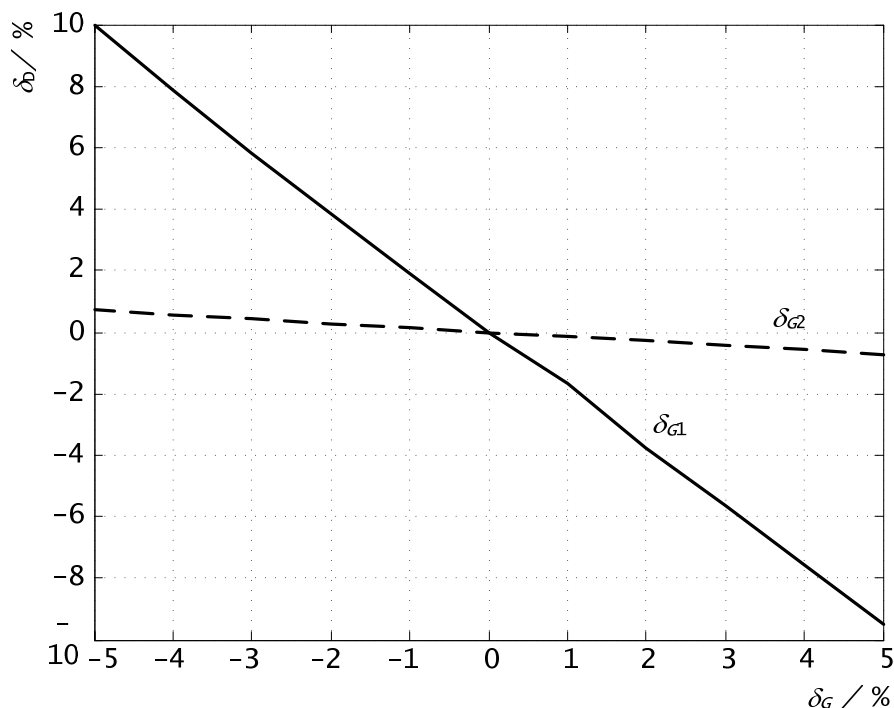


Obr. 11 Závislost b -faktoru na časovém intervalu Δ pro gradient $G_D = 0,18$ T/m a časový interval δ v rozsahu od 4 ms do 40 ms při použití 7mi intervalové sekvence

Další chyba stanovení difúzního gradientu δ_D může být způsobena rozdílností časových integrálů difúzních gradientů nebo jejich velikosti. Velikost této chyby, stanovená numerickým

výpočtem, pro chybu amplitudy generovaného gradientu δ_{G1} a δ_{G2} je pro jednoduchou měřicí sekvenci znázorněna na obr. 12.

Znalost velikosti integrálu gradientů umožní individuálně nastavit gradienty tak, aby se jejich integrály rovnaly. Tímto způsobem je možné eliminovat chyby amplitudy gradientu při měření difúzních koeficientů. Každá metoda pro měření průběhů gradientu má limity jak v délce tak i ve velikosti gradientního pulzu. Vzhledem k linearitě gradientního systému a gradientních cívek je možné měření provést s nižší velikostí a určit integrál menšího gradientního pulzu a pomocí něj stanovit chyby ve stanovení difúzní konstanty.



Obr. 12 Relativní chyba stanovení difúzního koeficientu v závislosti na relativní chybě amplitud difúzních gradientů δ_{G1} a δ_{G2}

5 OVĚŘENÍ KVALITY GRADIENTŮ

Z rozborů možných chyb při měření difúze je vhodné měřit časové charakteristiky gradientních pulzů a znát jejich časové integrály. Principem měření časového průběhu gradientního pulzu je určení změn okamžitého kmitočtu signálu MR, vytvořeného rezonancí jader vybuzených ve dvou tenkých vrstvách, umístěných symetricky kolem středu gradientního pole (obr. 13). Jsou měřeny průměrné indukce magnetického pole $B(x_n, t)$ ve vybuzené vrstvě v poloze $+x_n$ a indukce $B(-x_n, t)$ ve vrstvě $-x_n$. Z rozdílů obou změřených indukcí je možné vypočítat velikost gradientu podle vztahu

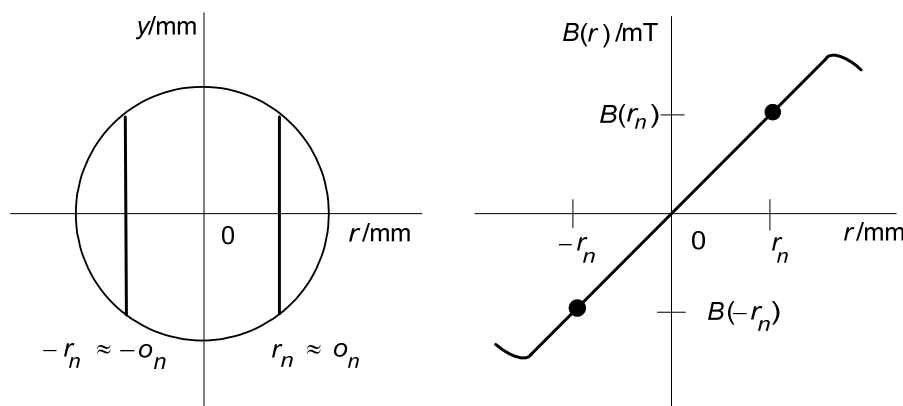
$$G_x(t) = \frac{1}{2x_n} [B(x_n, t) - B(-x_n, t)] \quad (16)$$

Součet změřených indukcí $B(x_n, t)$ a $B(-x_n, t)$ určuje změnu základního homogenního magnetického pole dle vztahu

$$B_{0x}(t) = \frac{1}{2} [B(x_n, t) + B(-x_n, t)] \quad (17)$$

Za uvedených podmínek bude okamžitý kmitočet MR signálu přímo úměrný měřené indukci magnetického pole $B(\pm x_n, t)$.

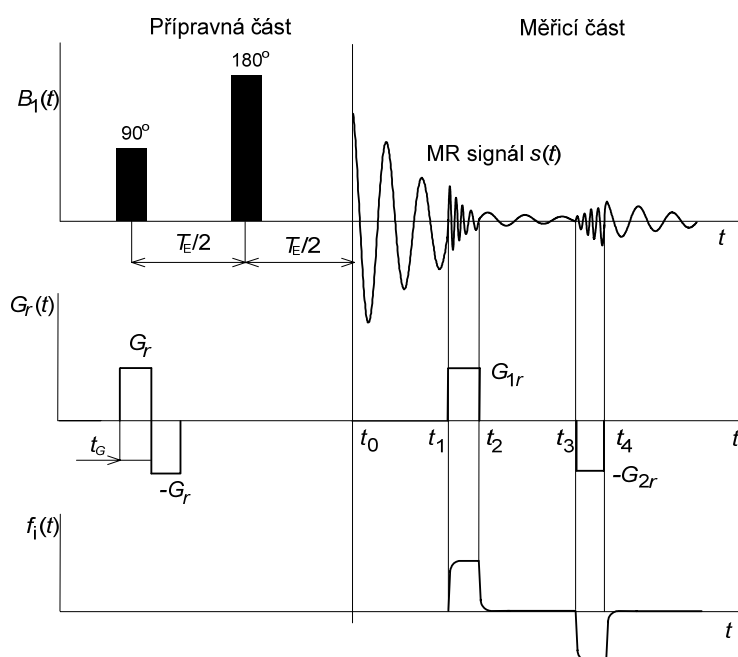
Měřicí sekvenční má dvě etapy - přípravnou a výkonnou (obr. 14). V přípravné části jsou za přítomnosti gradientu G_r vybudena selektivním 90° vf pulzem jádra ve vybrané tenké vrstvě. Poloha vrstvy je určena ofsetem vf budicího pulzu.



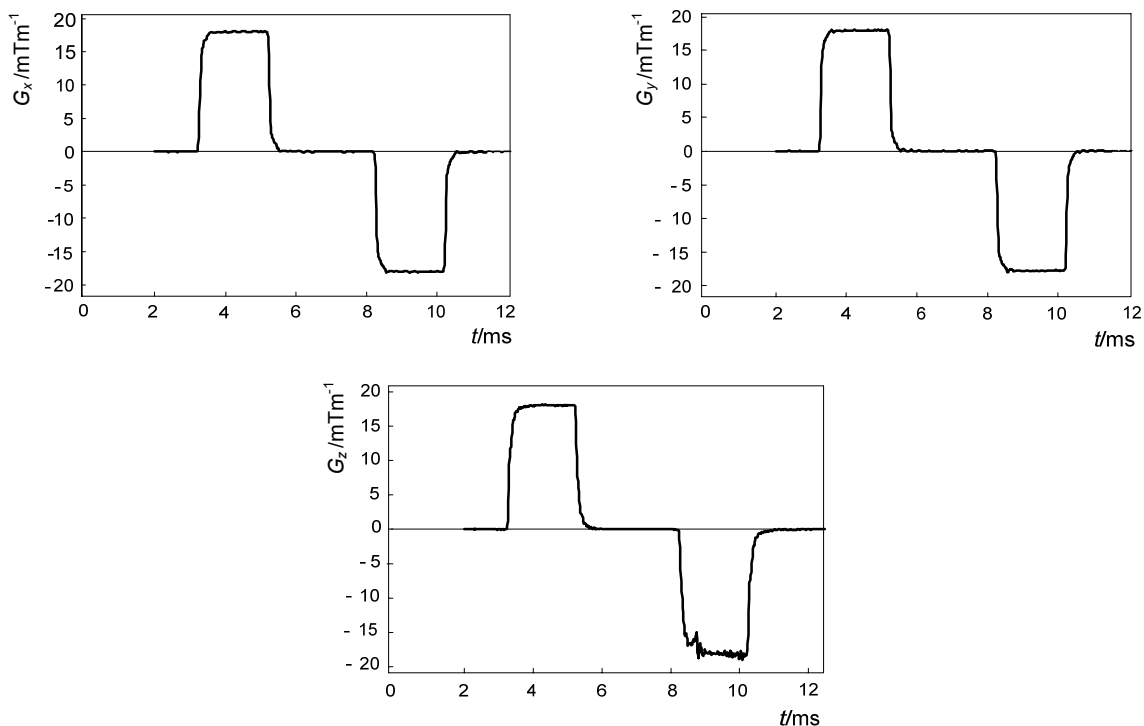
Obr. 13 Polohy excitovaných tenkých vrstev v pracovním prostoru MR přístroje

Za prvním 90° pulzem následuje neselektivní 180° pulz, který za dobu $T_E/2$ vyvolá spinové echo se středem na konci přípravné etapy (t_0). Protože vlivem gradientu G_r dochází k rozfázování vektorů magnetizace a ke ztrátě MR signálu, jsou použity dva gradientní pulzy G_r , které zajistí opětovné sfázování vektorů magnetizace na konci přípravné etapy. První z nich má kladnou hodnotu, protože je aplikován v době mezi oběma vf pulzy. Druhý gradientní pulz, je-li aplikován za 180° vf pulzem, musí mít zápornou hodnotu. Na konci přípravné etapy mají vektory magnetizace všech vybudovaných jader stejný směr, jsou sfázované a signál MR má maximální hodnotu.

Během výkonné části měřicí sekvenční okamžitý kmitočet MR signálu f_i nese informaci o průměrné hodnotě indukce magnetického pole ve vybudené vrstvě, včetně nehomogenit základního magnetického pole. Při aplikaci gradientních pulzů v průběhu dozívání MR signálu dojde ke změně okamžitého kmitočtu MR signálu, který je úměrný indukci magnetického pole v místě vybudené vrstvy. Tím lze nepřímou získat časový průběh aplikovaných gradientů.



Obr. 14 Měřicí sekvenční pro měření časových charakteristik gradientů



Obr. 15 Měřené časové průběhy gradientů pro $G_x = G_y = G_z = 18 \text{ mT/m}$

Popisovaná pulzní sekvence byla ověřena na MR tomografu 4,7 T (200 MHz) / 120 mm v ÚPT AV ČR v Brně. Pro měření byl použit kulový vzorek naplněný vodou o průměru 3,6 mm. Výsledky měření časových charakteristik pro gradienty G_x , G_y a G_z jsou uvedeny na obr. 15. Z uvedených průběhů byly stanoveny velikosti gradientů ve všech směrech, obou polaritách a jejich velikost jejich integrálu a vypočteny relativní chyby. V tabulce 1 jsou uvedeny relativní chyby δ_{zGr} kladné a záporné velikosti gradientů $G_r = 18 \text{ mT/m}$. V tabulce 2 jsou uvedeny relativní chyby integrálu generovaných gradientních pulzů pro $G_r = 18 \text{ mT/m}$, $t_G = 2 \text{ ms}$.

Tab 1: Relativní chyby δ_{zGr} kladné a záporné velikosti gradientů G_r .

Směr gradientu	δ_{+Gr} (%)	δ_{-Gr} (%)
G_x	1,13	0,76
G_y	1,08	-0,18
G_z	1,00	1,80

Tab 2: Relativní chyba integrálu gradientu ve směru r pro $G_r = 18 \text{ mT/m}$, $t_G = 2 \text{ ms}$.

Směr gradientu	Chyba integrálu pro $+G_r$ (%)	Chyba integrálu pro $-G_r$ (%)
G_x	-1,06	-1,71
G_y	-1,28	-2,78
G_z	-1,65	-1,47

Měření ukázalo, že časový nárůst gradientu na úroveň $0,99 G_{r\max}$ je kratší než 0,5 ms. Tato hodnota vyhovuje pro měření látek s relaxačními časy $T_2 \gg 10 \text{ ms}$. Pro plynné kontrastní látky bude výhodné tato náběhy zkrátit s použitím preemfáze při generaci gradientních pulzů.

6 ZÁVĚR

Studium porézních materiálů metodami nukleární magnetické rezonance má svá specifika. Kontrastní látka vytvářející NMR signál nacházející se v pórech studovaného materiálu výrazně zkracuje relaxační časy. Je to způsobeno pohybem jader látky a přítomností gradientu magnetického pole, který může u stěn pórů dosahovat velké hodnoty. Dochází k rozfázování jednotlivých vektorů magnetizace jader a výraznému zkrácení relaxačního času. Nejjednodušší NMR metody měření difúzních koeficientů, využívající dvou difúzních gradientů magnetického pole a založené na měření poklesu echa, jsou vhodné pro heterogenní systémy nevykazující nehomogenitu magnetického pole uvnitř vyšetřovaného materiálu. Relaxační časy kontrastní látky jsou delší a difúzní čas pro měření pomalé difúze může být velký.

U heterogenních systémů vnitřní gradienty magnetického pole způsobují rychlý pokles velikosti echa a zkracují rozsah volitelných délek časových intervalů v pulzních sekvencích. Pro snížení systematické chyby měření difúzních koeficientů jsou v práci popsány víceintervalové pulzní sekvence, které přídatnými vř pulzy a dalšími difúzními gradienty eliminují křížové členy ve vztazích pro výpočet b -faktoru a potlačí závislost tohoto faktoru na zvolených časových intervalech v měřicí sekvenci. Tyto sekvence jsou vhodné pro měření pomalých difúzních pohybů (10^{-11} - 10^{-12} m/s²) jader kontrastní látky nacházející se v pórech měřeného materiálu při velmi zkrácených relaxačních časech.

Pro stanovení limitů a přístrojových omezení v měření difúze byl proveden rozbor 6- a 7intervalové pulzní sekvence a uvedeny grafy pro stanovení parametrů měření. Výpočet b -faktoru byl proveden numericky a je možné jej využít pro libovolné pulzní sekvence. Tomograf v ÚPT AV ČR, VVI, s maximálním gradientem $G_{\max} = 180$ mT/m umožňuje měření difúze rychlejší než $D = 2 \cdot 10^{-9}$ m²/s pro látky s relaxačními časy delšími než $T_2 > 12$ ms. Pro studium porézních materiálů s využitím plynné kontrastní látky jsou to hodnoty nedostatečné a je nutné zvýšit maximální velikost gradientu alespoň na 1 T/m nákupem malého přídatného gradientního systému.

Pro ověření přesnosti velikosti generovaných difúzních gradientů a jejich časových dobů byla vyvinuta nová metoda měření gradientů magnetického pole založená na selektivní excitaci tenké vrstvy jader ve dvou polohách mimo střed gradientu a snímání okamžitého kmitočtu MR signálu. Výsledky měření ukazují, že přesnost kladné a záporné velikosti gradientů je lepší než 3% a jejich doby náběhu a dobů jsou menší než 0,5 ms.

Tento přehled NMR metod měření difúze a stanovení optimálních parametrů měření pomůže při studiu porézních materiálů na MR tomografu v Ústavu přístrojové techniky AV ČR, VVI.

Tato publikace vznikla za podpory grantu Grantové agentury České republiky č. 102/07/0389. Chtěl bych také poděkovat Ing. Zdeňkovi Dokoupilovi za pomoc při měření na tomografu a doc. Ing. Evě Gescheidtové, CSc. za pomoc při vzniku této publikace a všem, kteří mě v mé práci podporují.

7 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] SWIFT T.J., FRITZ O.G. A proton spin-echo study of the state of water in frog nerves. *Biophys. J.* 1969, No. 9, pp. 54-59.
- [2] VASILESCU V., KATONA E., SIMPLACEANU V., DEMCO D. Water compartments in the myelinated nerve. III. Pulsed NMR results. *Experientia* 1978, No. 34, pp. 1443-1444.
- [3] BELTON P., JACKSON R., PACKER K. Pulsed NMR studies of water in striated muscle. I. Transverse nuclear spin relaxation times and freezing effects. *Biochim. Biophys Acta* 1972, No. 286, pp. 16-25.
- [4] HAZLEWOOD C., CHANG D., NICHOLS B., DE W. Nuclear magnetic resonance relaxation times of water protons in skeletal muscle. *Biophys. J.* 1974, No. 14, pp. 583-606.
- [5] FENRICH F., BEAULIEU C., ALLEN P. Relaxation times and microstructures. *NMR Biomed.* 2001, No. 14, pp. 133-139.
- [6] STEJSKAL E.O. AND TANNER J.E. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965, No. 42, p. 288.
- [7] TANNER J.E., *J. Chem. Phys.* 1970, **52**, p. 2523.
- [8] COTTS, R.M., HOCH M. J. R., SUN T., MARKERT J. T. Pulsed field gradient stimulated echo methods for improved NMR diffusion measurements in heterogeneous systems, *J. Magn. Reson.* 1989, 83, pp. 252-266.
- [9] SORLAND H.G., HAFSKJOLD B., HERSTAD O. A stimulated-echo Metod for diffusion measurements in heterogeneous media usány pulsed field gradients, *J. Magn. Reson.* 1997, 124, pp. 172-176.
- [10] SUN P.Z., SELAND J.G. AND CORYB D. Background gradient suppression in pulsed gradient stimulated echo measurements. *J. Magn. Reson.* 2003, 161, pp. 168-173.
- [11] GALVOSAS P., STALLMACH F., AND KÄRGER J. Background gradient suppression in stimulated echo NMR diffusion studies using magic pulsed field gradient ratios. *J. Magn. Reson.* 2004, 166, pp. 164-173.
- [12] MAIR R.W., ROSEN M.S., WANG R., CORY D.G., AND WALSWORTH R.L. Diffusion NMR methods applied to xenon gas for materials study. *Magn. Reson. Chem.* 2002 No. 40, pp. 29-39.
- [13] KIMMICH R. NMR tomography, diffusometry and Relaxometry, Springer, 1997.
- [14] BLIMLICH B. NMR Imaging of Materials. Clarendon Press, Oxford, 2000.
- [15] MEERWALL E., KAMAT M. Effect of residua field gradients on pulsed-gradient NMR diffusion measurements, *J. Magn. Reson.* 1989, 83, pp. 309-323.
- [16] PRICE W.S. Pulsed-field gradient nuclear magnetic resonance as a tool for studying translational diffusion: Part II. Experimental Aspect, *Concepts in Magnetic Resonance*, 1998, 10(4), pp. 197-237.
- [17] PATYAL R. B., GAO J. H., WILLIAMS R. F., ROBY J., SAAM B., ROCKWELL B. A., THOMAS R. J., STOLARSKI D. J., FOX P. T. Longitudinal relaxation and diffusion measurements using magnetic resonance signal from laser-hyperpolarized ¹²⁹Xe nuclei, *J. Magn. Reson.* 1997, 126, pp. 58-65.

Abstract

The study of porous materials using the measurement of relaxation constants and diffusion coefficients in gaseous contrastive substances and applying the methods working on the principle of nuclear magnetic resonance is currently of utmost interest. In the present work an overview is given of modern multi-interval NMR methods that eliminate systematic measuring errors for heterogeneous materials, and graphical dependence relations for optional measurement parameters are presented. The results of the present work enable establishing the limiting factors for measurements. For the verification of the precision of generated magnetic field gradients a new NMR method for measuring the waveforms of gradients is described. Some selected methods will be employed in the study of porous materials on the MR tomograph in the Institute of Scientific Instruments of the Academy of Sciences of the Czech Republic, VVI.