Βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο στην εντοπισμένη *in vivo* μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων, και της ακρίβειας της ταυτόχρονης μέτρησης λιπώδους διηθήσεως και εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ

Δημοσθένης Δημήτριος Γκότσης

Διατριβή για την απόκτηση διδακτορικού τίτλου (PhD) στον τομέα της Ιατρικής Φυσικής

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Ιατρικής Φυσικής

20 Νοεμβρίου 2020

Η παρούσα διδακτορική διατριβή χρηματοδοτήθηκε, εν μέρει, από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών, στα πλαίσια της ενίσχυσης του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας, Β Κύκλος.

ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΑΤΙΚΩΝ ΥΠΟΤΡΟΦΙΩΝ
ΙΚΥ

ΕΣΠΑ 2014-2020
ανάπτυξη - εργασία - αλληλεγγύη

Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Περίληψη

Το πεπραγμένο ερευνητικό έργο που θα παρατεθεί στην παρούσα διδακτορική διατριβή, αποτελείται από δύο κύριες συνιστώσες. Η πρώτη εκ των δύο αφορά την βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο στην in vivo μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων, και η δεύτερη αφορά τον ταυτόχρονο προσδιορισμό της λιπώδους διηθήσεως καθώς και του βαθμού σιδήρωσης του ήπατος, χρησιμοποιώντας ποσοτική μαγνητική απεικόνιση. Τόσο η μαγνητική φασματοσκοπία, όσο και η ποσοτική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, αποτελούν εφαρμογές που χρησιμοποιούν το φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού. Για αυτόν τον λόγο, η διδακτορική διατριβή δομήθηκε σε τρία βασικά μέρη. Στο πρώτο μέρος τίθενται τα θεωρητικά θεμέλια του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού, καθώς και των διαφόρων εφαρμογών που βασίζονται σε αυτό (π.χ MRI, MRS). Στο δεύτερο και τρίτο μέρος, παρουσιάζονται η επιστημονική μεθοδολογία που εφαρμόστηκε, περιγράφονται τα προτεινόμενα μοντέλα της πρώτης και δεύτερης συνιστώσας, αντίστοιχα, μαζί με την ορθή διατύπωση των επιστημονικών ερωτημάτων, τα αποτελέσματα των πειραμάτων, αλλά και τις διάφορες στατιστικές αναλύσεις και ερμηνείες των συλλεχθέντων δεδομένων.

Acknowledgements

Δίχως την παρουσία, την υπομονή, την υποστήριξη, την ανεκτικότητα και την επιμονή ορισμένων ανθρώπων, δεν θα ήταν δυνατή η υλοποίηση ετούτης της διδακτορικής διατριβής. Χωρίς συγκεκριμένη σειρά, θα ήθελα να ευχαριστήσω αυτά τα άτομα, ως έναν υποτυπώδη φόρο τιμής και ως μία απειροστή ένδειξη αναγνώρισης της πολύτιμης βοήθειάς τους.

Πρώτα από όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Δρ. Παντελή Καραΐσκο, Διευθυντή του τμήματος Ιατρικής Φυσικής στην Ιατρική Σχολή Αθηνών, και τον συνεπιβλέποντα Δρ. Ιωάννη Σειμένη, Καθηγητή του τμήματος Ιατρικής Φυσικής στην Ιατρική Σχολή Αθηνών, για την επιστημονική και πνευματική υποστήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ και τον καθηγητή Δρ. Ευάγγελο Γεωργίου, ο οποίος τον Ιούλιο του 2016, μαζί με τους Δρ. Καραΐσκο και Δρ. Σειμένη, αποφάσισαν να με εμπιστευτούν με την ερευνητική πρόταση αυτή, και δίχως αυτής της εμπιστοσύνης δεν θα έφτανα ποτέ σε αυτό το σημείο που είμαι τώρα. Σας ευχαριστώ για την καθοδήγηση, την ανεκτικότητά σας και κυρίως σας ευχαριστώ που μου δώσατε αυτή την ευκαιρία.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην σύμβουλο σπουδών μου (από όταν ήμουν φοιτητής στο Πανεπιστήμιο του Αμπερντίν της Σκωτίας, την Dr. Jan Skakle. Την ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά της σε μία δύσκολη περίοδο της ζωής μου και για την πίστη σε εμένα και τις δυνάμεις μου.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω τους καλύτερούς μου φίλους, τον Νίκο και τον Μίμη για την ανεκτικότητά τους, την στήριξή τους και την υπομονή τους όλα αυτά τα χρόνια.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην θεία μου την Κούλα και τον θείο μου τον Νίκο, οι οποίοι λειτουργούσαν πάντα ως παραδείγματα προς μίμηση, τόσο για την εργατικότητά τους και το επιστημονικό τους έργο, όσο και για την ηθική τους υπόσταση.

Οφείλω ένα ευχαριστώ στο Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών, που τον Απρίλιο του 2018 έκρινε θετικά την ερευνητική πρόταση που τους υποβάλλαμε στα πλαίσια της διδακτορικής μου διατριβής, και μου χορήγησε υποτροφία για εικοσιτέσσερις μήνες. Χωρίς την συμβολή του ΙΚΥ, θα έπρεπε να εργάζομαι κατ' ελάχιστον 2 δουλειές, για να μπορώ να βιοπορίζομαι και παράλληλα να παράγω ερευνητικό έργο. Με την βοήθεια του ΙΚΥ, κατάφερα να αφοσιωθώ στην έρευνά μου και να μελετήσω ενδελεχώς το γνωστικό πεδίο στο οποίο υπάγεται η έρευνα που περατώθηκε κατά την διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στις θείες μου Μιμίκα, Αντωνία και Αλέκα και στους θείους μου Άλκη, Λούη και Νίκο που με στηρίζουν διαρκώς όλα αυτά τα χρόνια (και πολύ πριν αρχίσω την εκπόνηση του διδακτορικού) και που μου συμπεριφέρονται σαν να είμαι παιδί τους.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους τρεις πιο σημαντικούς ανθρώπους στην ζωή μου. Τον πατέρα μου Στάθη Γκότση, την μητέρα μου Μαρία Βεργανελάκη, και την αδερφή μου Δανάη Γκότση. Αυτοί οι τρεις άνθρωποι πάντα πίστευαν σε εμένα, ακόμα και όταν η μόνη λογική κίνηση που τους έμενε να κάνουν, ήταν ακριβώς το αντίθετο. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο, αφιερώνω την παρούσα διδακτορική διατριβή σε αυτούς τους τρεις ανθρώπους.

Όλους όσους ανέφερα έως τώρα, επιχειρώντας να κάνω λίγο χιούμορ, από το d_{max} της καρδιάς μου, σας ευχαριστώ!

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

000000465823
ΕΚΠΑ
Α. Π.: 56571
Ημ.: 27/11/2020

Μ.Ασίας 75 - Γουδή
Πληροφορίες: Σ.Σαγροπούλου-Σ.Γκουζούμα
Τηλέφωνο: 210 7462046 , 210 7462045

ΘΕΜΑ: **"Ορισμός 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής για την κρίση υποψηφίου διδάκτορα"**

ΣΧΕΤ: Την από 12-11-2020/53343 Πρόταση Συμβουλευτικής Επιτροπής.

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ
ΕΠΩΝΥΜΟ : **ΓΚΟΤΣΗΣ**
ΟΝΟΜΑ : **ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ-ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

Οι κ.κ. :
1. ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ
2. ΚΑΡΑΪΣΚΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ
3. ΣΕΪΜΕΝΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ
4. ΜΑΡΗΣ ΘΩΜΑΣ
5. ΑΣΤΡΑΚΑΣ ΛΟΥΚΑΣ
6. ΛΟΥΚΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ
7. ΚΟΥΤΟΥΛΙΔΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ-ΒΕΝΣΑΝ-ΚΩΝ/ΝΟΣ

ορίσθηκαν από τη Συνέλευση της Ιατρικής Σχολής, στη συνεδρίασή της, της **26/11/2020** ως μέλη της 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής, σύμφωνα με τη διάταξη της παρ. 4 του άρθρου 9,του Ν.3685/08, ενώπιον της οποίας ο υποψήφιος διδάκτορας θα υποστηρίξει τη διατριβή του.

Ύστερα από αυτό σας παρακαλούμε θερμά για τις ενέργειες της αρμοδιότητάς σας στα πλαίσια της πιο πάνω απόφασης της Συνέλευσης και των σχετικών διατάξεων.

Οι κ.κ. ενδιαφερόμενοι προς τους οποίους κοινοποιείται το έγγραφο αυτό παρακαλούνται, να προσκομίσουν, από ένα (1) ανάτυπο της διατριβής τους σε κάθε μέλος της 7μελούς Εξεταστικής Επιτροπής.

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

Πίνακας αποδεκτών :
1) Μέλη Δ.Ε.Π. ως ανωτέρω
2) Ενδιαφερόμενο

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ

κ. ΓΚΟΤΣΗΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ-ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΠΑΡΟΝΤΕΣ ......ΕΠΤΑ (7)......

ΑΠΟΝΤΕΣ ......—......

Σήμερα την 23η Δεκεμβρίου 2020 η 7μελής Εξεταστική Επιτροπή αποτελούμενη από τους κ.κ. Ε. Γεωργίου, Π. Καραΐσκο, Ι. Σεϊμένη, Θ. Μαρή, Λ. Αστρακά, Κ. Λουκά και Β. Κουτουλίδη, κάλεσε τον υποψήφιο διδάκτορα κ. ΓΚΟΤΣΗ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗ-ΔΗΜΗΤΡΙΟ, να αναπτύξει τη διδακτορική του διατριβή με τίτλο: «*Βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο στην εντοπισμένη in vivo μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων, και της ακρίβειας της ταυτόχρονης ποσοτικοποίησης της λιπώδους διηθήσεως και της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ*».

Η Εξεταστική Επιτροπή αφού έλαβε υπόψη το περιεχόμενο της πιο πάνω διατριβής και τη συμβολή της στην επιστήμη, αποφάσισε με ψήφους ......ΕΠΤΑ (7)...... την ανακήρυξη του υποψηφίου, ως διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής.

Στη ψηφοφορία για τη βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για το βαθμό **«ΑΡΙΣΤΑ»** ψήφους ......ΕΠΤΑ (7)......, για το βαθμό **«ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ»** ψήφους ......—...... και για το βαθμό **«ΚΑΛΩΣ»** ψήφους ......—......

Μετά από αυτό του απονέμεται ο βαθμός ......ΑΡΙΣΤΑ......

Η ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Ε. Γεωργίου
2. Π. Καραΐσκος
3. Ι. Σεϊμένης
4. Θ. Μαρής
5. Λ. Αστρακάς
6. Κ. Λουκάς
7. Β. Κουτουλίδης

Λίστα πινάκων

Λίστα γραφημάτων και εικόνων

Πρόλογος

Το πρωταρχικό βασικό ερευνητικό ζήτημα της παρούσας διδακτορική διατριβής, ήταν η βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο στην in-vivo μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων, και ειδικά όταν η φασματική λήψη γίνεται με single-voxel τεχνικές. Το μέρος Β της παρούσας διδακτορικής διατριβής περιλαμβάνει την μεθοδολογία και τα αποτελέσματα της πεπραγμένης αυτής έρευνας.

Στην πορεία προστέθηκε και το κομμάτι του ταυτόχρονου προσδιορισμού της λιπώδους διηθήσεως και της εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ, με τεχνικές ποσοτικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, ένα θέμα με το οποίο είχαμε ασχοληθεί (υποψήφιος διδάκτορας και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής), σε έναν πρώτο βαθμό, στα πλαίσια υλοποίησης της μεταπτυχιακής διπλωματικής του υποψήφιου διδάκτορα. Η τότε πεπραγμένη έρευνα έθεσε τα θεμέλια για το κομμάτι της έρευνας που υλοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής και αντιστοιχεί στο μέρος Γ του ερευνητικού αυτού έργου.

Το μέρος Α, θα δείτε πως χωρίζεται σε δύο κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο του μέρους Α, αφού πρώτα περιγράψαμε σύντομα την ιστορική εξέλιξη του γνωστικού πεδίου της μαγνητικής απεικόνισης, επιχειρήσαμε να κάνουμε μία πλήρη περιγραφή του φαινομένου του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού από την σκοπία ενός φυσικού, αξιοποιώντας όλα τα σύγχρονα θεωρητικά εργαλεία που βρίσκονται στην διάθεσή μας (λ.χ κβαντομηχανική, σχετικότητα, στατιστική φυσική, θεωρία ομάδας, θεωρία διαταραχών, κλασσική μηχανική και θερμοδυναμική, μεταξύ άλλων). Με αυτόν τον τρόπο, πιστεύουμε πως, τέθηκαν τα θεωρητικά θεμέλια, για την σύλληψη ενός μοντέλου περιγραφής του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού, το οποίο θα διαφέρει από το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ημι-κλασσικό μοντέλο, το οποίο θέλει τον στόχο να είναι ένα κβαντομηχανικό αντικείμενο που υπόκειται σε κβαντομηχανικούς νόμους (λ.χ σπιν), ενώ η προσπίπτουσα ακτινοβολία θεωρείται ένα κλασσικό αντικείμενο και *όχι* ένα κβαντομηχανικό αντικείμενο, δηλαδή φωτόνια. Ο μόνος τρόπος να επιτευχθεί αυτό, είναι στα πλαίσια της κβαντικής θεωρίας πεδίου και μέχρι στιγμής η παγκόσμια βιβλιογραφία (και όχι μόνο η ελληνική) είναι εξαιρετικά ελλιπής. Στο δεύτερο κεφάλαιο του μέρους Β, περιγράψαμε την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, πατώντας πάνω στο φαινόμενο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, από το προηγούμενο κεφάλαιο, συμπεριλαμβάνοντας και μία ενδελεχή επεξήγηση των στάδιων παραγωγής διαγνωστικής εικόνας.

ΜΕΡΟΣ Α

Κεφάλαιο 1

1.1 Ιστορική εισαγωγή στον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό

Η περιγραφή της ιστορικής εξέλιξης μιας οποιασδήποτε επιστημονικής ανακάλυψης εμπεριέχει αναπόφευκτα και κάποιες αυθαιρεσίες. Για παράδειγμα, αν θεωρήσουμε ότι οι σημαντικότερες εφαρμογές του φαινομένου του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι η *in vitro* Πυρηνική Μαγνητική Φασματοσκοπία (**NMR**), η πρώτη δημοσίευση της ιδέας για απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (**MRI**) και η έναρξη του κλινικού **MRI** θα μπορούσαμε να επισημάνουμε ως χρονολογίες-ορόσημα τα έτη 1945 (NMR), 1973 (MRI) και 1985 (κλινική MRI). Θα μπορούσαμε όμως να συμπεριλάβουμε και την δεκαετία του 30 στις χρονολογίες-ορόσημα, με τις σημαντικές ανακαλύψεις του Rabi (Βραβείο Nobel Φυσικής το 1944), ο οποίος με έναν ευφυή τρόπο κατάφερε να χρησιμοποιήσει την αρχή του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, όρος που ο ίδιος υιοθέτησε για πρώτη φορά, και να υπολογίσει την μηχανική και μαγνητική ροπή διάφορων πυρήνων[1]. Ο Πίνακας 1 που ακολουθεί παραθέτει τις κυριότερες χρονολογίες-ορόσημα για τον Πυρηνικό Μαγνητικό Συντονισμό.

Πίνακας 1.1. *Χρονολογίες-ορόσημα στην ανακάλυψη του NMR*

Όνομα	Έτος	Επίτευξη	Βραβείο Nobel
Isador Rabi	1938	Ανίχνευση NMR σήματος μοριακής δέσμης	1944
Edward Purcell	1945	Ανίχνευση NMR σήματος παραφίνης	1952
Felix Bloch	1945	Ανίχνευση NMR σήματος νερού	1952
Paul Lauterbur	1973	Δημοσίευση της πρώτης «εικόνας» MRI σε ομοίωμα	2003
Peter Mansfield	1977	Echo planar imaging, μέθοδος ταχείας απεικόνισης με MRI	2003

[1] I. I. Rabi, J. R. Zacharias, S. Millman, P. Kusch "A New Method Nuclear Magnetic Moment". Phys. Rev. 53 (4): 318–327 (1938).

Πολλοί ερευνητές	1985	Κλινικό MRI	

Μία πλήρης και λεπτομερής περιγραφή του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού αλλά και των πλείστων εφαρμογών του φαινομένου αυτού είναι πέρα από τα όρια της παρούσας μελέτης, ως εκ τούτου θα περιοριστούμε στις πιο σημαντικές έννοιες που απαιτούνται για την ολοκληρωμένη περιγραφή των θεμάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής, επιθυμώντας να συνεισφέρουμε στην σχετικά ισχνή βιβλιογραφία στα Ελληνικά.

Χωρίς να υποτιμούμε την «προεργασία» του Rabi στην μέτρηση της μαγνητικής ροπής την δεκαετία του 30, καθώς και το γεγονός ότι για πολλούς θεωρείται ο πατέρας του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, θα ξεκινήσουμε την περιγραφή με την ταυτόχρονη ανακάλυψη του φαινομένου του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε υλικά (και όχι σε μοριακές δέσμες όπως ο Rabi) από τον Felix Bloch[2] και τον Edward Purcell[3], ο πρώτος στο Stanford University και ο δεύτερος στο Harvard University, χωρίς γνώση ο ένας στην έρευνα του άλλου. Μάλιστα, η δημοσίευση της ανακάλυψης έγινε στο ίδιο τεύχος του περιοδικού Physical Review.

Αμέσως μετά την ανακάλυψη της το 1945, η *in vitro* Μαγνητική Φασματοσκοπία (NMR) βρήκε πολλές εφαρμογές στην Χημεία και την Φυσική, αρχικά, και στις υπόλοιπες θετικές επιστήμες στην πορεία, και θεωρείται κορυφαία αναλυτική μέθοδος. Νεότερες τεχνικές στην πορεία (2D και 3D ακολουθίες) μαζί με την ραγδαία εξέλιξη στην τεχνολογία υπεραγώγιμων μαγνητών (έως 23,5 Tesla στις μέρες μας) καθώς και των υπολογιστών, οδήγησαν σε σημαντικές εφαρμογές που αποκαλύπτουν λεπτομερώς την δομή μεγάλων μορίων (πρωτεΐνες, κ.λ.π.) και την τρισδιάστατη απεικόνιση αυτών.

Η κλινική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) αν και πρακτικά 40 χρόνια νεότερη από το NMR, έχει εκτοξευθεί στο κέντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος των κλινικών επιστημών, συνεπικουρούμενη από την ταυτόχρονη ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας (πιο γρήγοροι υπολογιστές, καινοτόμες τεχνολογίες στην κατασκευή rf πηνίων, ευφυείς παλμικές ακολουθίες, κ.λ.π.). Στις μέρες μας είναι πια ρουτίνα η εξαγωγή ανατομικών, λειτουργικών, και βιοχημικών πληροφοριών στον χρόνο μιας παλαιότερης απλής ανατομικής μαγνητικής τομογραφίας.

[2] F. Bloch, W. W. Hansen, and M. Packard, "Nuclear Induction," Phys. Rev. 69, 127 (1946)
[3] E. M. Purcell, H. C. Torrey and R. V. Pound, "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid," Phys. Rev. 69, 37-38 (1946).

Αρχικά, η μέθοδος ονομαζόταν **NMRI**, αλλά στην πορεία αφαιρέθηκε το N από τον τίτλο, καθώς ο κόσμος φοβόταν την λέξη «πυρηνικός», διότι του θύμιζε πολύ την πυρηνική ενέργεια (εκείνη την περίοδο σημείωνε εξαιρετική άνθιση η βιομηχανία των πυρηνικών εργοστασίων) και έτσι έμεινε στην ιστορία απλά ως **MRI**.

1.2 Ιδιοστροφορμή (spin) των πυρήνων

Η βασική προϋπόθεση για την ύπαρξη μαγνητικής ροπής των πυρήνων είναι η ιδιοστροφορμή (spin), εγγενής (intrinsic) ιδιότητα όλων των στοιχειωδών σωματιδίων. Το γνωστότερο πυρηνικό μοντέλο, το Shell Model, πέραν προφανώς της κβαντικής χρωμοδυναμικής που είναι το κυρίαρχο θεωρητικό μοντέλο των πυρηνικών αλληλεπιδράσεων μέσα στο Καθιερωμένο Μοντέλο της σωματιδιακής φυσικής υψηλών ενεργειών), υπακούει την στατιστική Fermi-Dirac και την Απαγορευτική αρχή του Pauli. Έτσι – και σε αντιστοιχία με το ηλεκτρονικό μοντέλο των ατόμων – τα νουκλεόνια (πρωτόνια και νετρόνια) «στοιχίζονται» ανά ζεύγη με spin up-spin down σε κάθε πυρηνική στιβάδα/υποστιβάδα, και πάντα με γνώμονα την ελαχιστοποίηση της συνολικής πυρηνικής ενέργειας του ατόμου ή μορίου. Κατά κανόνα, πυρήνες με ζυγό αριθμό πρωτονίων και νετρονίων έχουν μηδενικό spin και συνεπώς μηδενική μαγνητική ροπή, δηλαδή ακατάλληλοι για μαγνητικό συντονισμό. Παράδειγμα το ^{16}O με 8 πρωτόνια και 8 νετρόνια στις πυρηνικές στιβάδες ανά ζεύγη, και που τελικά οι 8 spins up μηδενίζουν τις 8 spins down. Θα περίμενε κανείς λοιπόν το ισότοπο ^{17}O να έχει spin ½, από το επιπρόσθετο νετρόνιο. Όμως το ισότοπο ^{17}O με 8 πρωτόνια και 9 νετρόνια έχει spin 5/2 κι όχι ½! Γιατί; Η απαίτηση για ελάχιστη ενέργεια - βασική προϋπόθεση της φύσης για σταθερότητα/ισορροπία (equilibrium) - «βρήκε» ότι η κατάσταση με 5 νουκλεόνια σε ξεχωριστές στιβάδες έχει χαμηλότερη συνολικά πυρηνική ενέργεια από την κατάσταση όπου ένα νουκλεόνιο είναι μόνο του στην υψηλότερη στιβάδα, και τα υπόλοιπα σε ζεύγη, λόγω της υψηλής ενέργειας αλληπίδρασης spin-spin των ζευγών στις υποστιβάδες.

Τέλος, πυρήνες με μονό αριθμό πρωτονίων ή/και νετρονίων έχουν πάντα spin και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό. Παράδειγμα το ^{14}N με 7 πρωτόνια και 7 νετρόνια (spin 1) και το ^{15}N με 7 πρωτόνια και 8 νετρόνια έχει spin ½.

Λαμβάνοντας υπ’ όψιν ότι η ιδιοστροφορμή είναι κβαντομηχανική έννοια, η μαγνητική ροπή $\vec{\mu}$ ενός πυρήνα ορίζεται στην εξίσωση:

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I} \tag{1.1}$$

όπου $\vec{I}$ είναι βεβαίως η ιδιοστροφορή του πυρήνα. Εν αρχή λοιπόν ην η ιδιοστροφορμή του πυρήνα.

Εντός μαγνητικού πεδίου $\vec{B}$ η μαγνητική ροπή αλληλεπιδρά με το μαγνητικό πεδίο μέσω της αλληλεπίδρασης Zeeman με ενέργεια $E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}$ και μηχανική ροπή $N = \vec{\mu} \times \vec{B}$, η οποία ασκείται στην μαγνητική ροπή από το μαγνητικό πεδίο $\vec{B}$, και την αναγκάζει να περιστρέφεται γύρω από το μαγνητικό πεδίο με γωνιακή συχνότητα $|\vec{\omega}| = |\gamma \cdot \vec{B}|$. Η συχνότητα **ω** ονομάζεται συχνότητα Larmor.

Η κλασσική μηχανική δεν είναι απαγορευτική για παράλληλο ή αντιπαράλληλο προσανατολισμό της μαγνητικής ροπής ως προς το μαγνητικό πεδίο $\vec{B}$. Όμως ο παράλληλος προσανατολισμός έχει μηδενική μηχανική ροπή, κι ως εκ τούτου το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού δεν μπορεί να συμβεί ($|\vec{N}| = |\vec{\mu}| \cdot |\vec{B}| \cdot \eta\mu\theta$, και για παράλληλο προσανατολισμό με θ=0, N=0).

Σύμφωνα όμως με την κβαντομηχανική, η ιδιοστροφορμή (κβαντομηχανικός τελεστής με τιμή $1/2\hbar$) εντός μαγνητικού πεδίου «κβαντίζεται», δηλαδή η z-συνιστώσα λαμβάνει μόνο τις επιτρεπτές τιμές $\pm\ 1/2\hbar$. Λαμβάνοντας υπ’ όψιν ότι το μέτρο ενός κβαντομηχανικού τελεστή, εν προκειμένου της στροφορμής είναι $|I| = \sqrt{I(I+1)}\ \hbar$, η γωνία μεταξύ $\vec{I}$ και $\vec{B}$ μπορεί να υπολογιστεί από το συνημίτονο της γωνίας μεταξύ τους:

$$\cos\theta = \frac{I_z}{|I|} = \frac{\pm\frac{1}{2}}{\sqrt{(1/2)(1/2+1)}} = \frac{1}{\sqrt{3}} \rightarrow \theta = 54,7^o \tag{1.2}$$

Βεβαίως οι δύο επιτρεπτές τιμές του I_z είναι $\pm 1/2\hbar$, κι ως εκ τούτου οι επιτρεπτοί προσανατολισμοί της μαγνητικής ροπής είναι «παράλληλα» και «αντιπαράλληλα» στο μαγνητικό πεδίο (υπό γωνία όμως 54.7^o). Η ενέργεια είναι $E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}$, ως εκ τούτου η παράλληλη συνιστώσα ($+1/2\hbar$) έχει χαμηλότερη και η αντιπαράλληλη συνιστώσα έχει υψηλότερη ενέργεια αλληλεπίδρασης Zeeman. Η διαφορά ενέργειας ΔΕ μεταξύ υψηλότερης (αντιπαράλληλης) και χαμηλότερης (παράλληλης) είναι η ενέργεια που θα πρέπει να έχουν τα φωτόνια από εξωτερική πηγή για να απορροφηθούν από κάποιους πυρήνες στην χαμηλότερη στάθμη ενεργείας και να βρεθούν στην υψηλότερη στάθμη ενεργείας (το φαινόμενο του συντονισμού).

Για διδακτικούς λόγους θα περιγράψουμε την κίνηση μιας μαγνητικής ροπής εντός μαγνητικού πεδίου με κλασσική προσέγγιση, υπογραμμίζοντας τους περιορισμούς της κλασσικής μηχανικής στο θέμα. Η κλασσική προσέγγιση περιορίζεται στην περιγραφή της μαγνητικής ροπής σαν συνάρτηση του χρόνου, χωρίς όμως την απορρόφηση ενέργειας από εξωτερική rf πηγή (πομπός) και ο Bloch ενστικτωδώς και σε προσπάθεια να εξηγήσει τα πειραματικά δεδομένα (την εκθετική πτώση του σήματος που επάγεται στο πηνίο-δέκτη από το δείγμα) να προσθέσει κάποιους όρους στις εξισώσεις της κλασσικής προσέγγισης. Εξ αυτού οι εξισώσεις του Bloch φέρουν και το όνομα «Φαινομενολογικές Εξισώσεις του Bloch”.

1.3 Εξισώσεις του Bloch – Κλασσική προσέγγιση

Η μαγνητική ροπή $\vec{\mu}$ εντός μαγνητικού πεδίου $\vec{B}$ υφίσταται μηχανική ροπή $\vec{N}$ που δίνεται από το εξωτερικό γινόμενο των δύο προαναφερθέντων διανυσμάτων:

$$\vec{N} = \gamma \cdot \vec{\mu} \times \vec{B} \qquad (1.3\alpha)$$

Αντικαθιστώντας την μαγνητική ροπή ενός σωματιδίου με την συνολική μαγνήτιση ενός δείγματος $\vec{\mathrm{M}} = \sum_{i=1}^{N} \vec{\mu}_i$, η εξίσωση (1.3) γίνεται αντίστοιχα:

$$\vec{N} = \gamma \cdot \vec{M} \times \vec{B} \qquad (1.3\beta)$$

Σε θερμοκρασίες ίσες με την θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος, η θερμική ενέργεια είναι εκατομμύρια φορές μεγαλύτερη από την κβαντομηχανική ενεργειακή διαφορά των δύο καταστάσεων (παράλληλα & αντι-παράλληλα). Το ότι η ενέργεια των σπιν είναι πολύ μικρότερη από την θερμική ενέργεια του δείγματος, σημαίνει πως βρισκόμαστε στο θερμοδυναμικό όριο όπου ισχύει, όπως είναι σαφές στο παράδειγμα πάρα κάτω σε μαγνητικό πεδίο 1,0 Tesla, χρησιμοποιώντας τυπικές τιμές ενός πειράματος μαγνητικού συντονισμού στην παρακάτω εξίσωση, με $\hbar = 1.05 \times 10^{-34}\, joule \cdot \sec$, $k_B = 1.38 \times 10^{-23}\, joule / K$ και T=300 K, στα 1.0 Tesla:

$$\frac{\hbar\omega_0}{k_B T} = \frac{1,034\cdot 10^{-34}\cdot 6,283\cdot 42,58\cdot 10^{6}}{1,38\cdot 10^{-23}\cdot 310} = 6,5\cdot 10^{-6} \ll 1 \qquad (1.4)$$

Η διαφορά στους πληθυσμούς των σπιν των δύο καταστάσεων για το ίδιο παράδειγμα μπορεί να υπόγιστεί από την εξίσωση που ακολουθεί:

$$\frac{N_{down}}{N_{up}} = e^{-\frac{\hbar\omega}{kT}} = e^{-6,5\cdot 10^{-6}} = 0,9999965 \qquad (1.5)$$

δηλαδή, παρατηρείται ένα πλεόνασμα της μίας κατάστασης (spin up) υπέρ της άλλης (spin down), της τάξης των τριών περίπου spins ανά ένα εκατομμύριο spins του δείγματος. Όμως, επειδή στο γραμμομόριο ενός μορίου (του νερού εν προκειμένω) σε ένα τυπικό δείγμα (μερικά γραμμάρια ιστού) υπάρχουν περίπου 2x$6,023\cdot 10^{23}$ διαθέσιμα πρωτόνια, υπάρχει αρκετά υψηλός αριθμός πρωτονίων που μπορούν να συμμετέχουν στον μαγνητικό συντονισμό και να παράξουν αρκετά ικανοποιητικό σήμα/θόρυβο.

Ας σκεφτούμε την μέση πυκνότητα μαγνητικών διπόλων, η οποία είναι επίσης γνωστή και ως «διαμήκης μαγνήτιση ισορροπίας M_0 της συνιστώσας ενός διανύσματος ροπής κατά μήκος ενός άξονα του στατικού εξωτερικού πεδίου (συμβατικά ο άξονας των z). Για ένα δείγμα με μία μέση πυκνότητα (λ.χ αριθμός πρωτονίων ανά μονάδα όγκου), η μέση μαγνήτισή του δίνεται από:

$$M_0 = \frac{\rho_0 \gamma^2 \hbar^2}{4 k_B T} B_0 \qquad (1.6)$$

Από εδώ μπορούμε ήδη να διαπιστώσουμε πως όσο μεγαλύτερο είναι το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η διαμήκης μαγνήτιση η οποία με την σειρά της οδηγεί σε μεγαλύτερο σήμα και άρα μεγαλύτερο σήμα προς θόρυβο, το οποίο σημαίνει υψηλότερη διαγνωστική ικανότητα της απεικονιστικής μεθόδου.

Κατ' αρχάς η κλασσική μηχανική μας δίνει $\vec{N} = \frac{d\vec{L}}{dt}$, όπου βεβαίως $\vec{L}$ είναι η γωνιακή στροφορμή. Η σχέση μεταξύ μαγνήτισης και γωνιακής στροφορμής δίνεται κλασσικά από την σχέση $\vec{M} = \gamma \vec{L}$.

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι το μέτρο της γωνιακής στροφορμής παραμένει σταθερό ως προς τον χρόνο και αλλάζει μόνο η κατεύθυνση της, η παράγωγος της γωνιακής στροφορμής δίνεται από την σχέση:

$$\frac{d\vec{L}}{dt} = \vec{\omega} \times \vec{L} \tag{1.7}$$

και αναγνωρίζοντας ότι $\vec{L} = \frac{\vec{M}}{\gamma}$ καταλήγουμε στην εξίσωση:

$$\frac{d\vec{L}}{dt} = \vec{\omega} \times \vec{L} = \frac{1}{\gamma}\frac{d\vec{M}}{dt} \Rightarrow \frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{\omega} \times \vec{L} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} = \vec{\omega} \times \vec{M} \Rightarrow \vec{\omega} = -\gamma \vec{B} \tag{1.8}$$

Η καταληκτική εξίσωση $\vec{\omega} = -\gamma \vec{B}$ ονομάζεται εξίσωση Larmor και δείχνει ότι η συχνότητα περιστροφής της μαγνητικής ροπής περί το μαγνητικό πεδίο είναι ευθέως ανάλογη του μαγνητικού πεδίου και έχει διαφορετική και μοναδική τιμή στο ίδιο μαγνητικό πεδίο για κάθε πυρήνα (λόγω του διαφορετικού γυρομαγνητικού λόγου γ του κάθε πυρήνα). Βεβαίως καταλήγουμε επίσης ότι:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} \tag{1.9}$$

Η εξίσωση (1.6) είναι η κλασσική εξίσωση κίνησης της μαγνήτιση ενός δείγματος εντός μαγνητικού πεδίου.

Εκτός μαγνητικού πεδίου, η συνολική μαγνήτιση του δείγματος είναι ίση με το μηδέν επειδή όλες οι μαγνητικές ροπές είναι σε τυχαία κατεύθυνση και το διανυσματικό τους άθροισμα είναι μηδέν. Όταν όμως το δείγμα εισαχθεί σε ένα μαγνητικό πεδίο η μαγνήτιση δεν είναι πλέον μηδενική γιατί οι μαγνητικές ροπές αλληλεπιδρούν με το μαγνητικό πεδίο (αλληλεπίδραση Zeeman) κι έχουν συγκεκριμένες κατευθύνσεις με τρεις συνιστώσες, την μ_x, την μ_y και την μ_z. Εδώ, οι δύο πρώτες συνιστώσες έχουν κατεύθυνση κάθετη στο μαγνητικό πεδίο και η συνιστώσα μ_{xy} περιστρέφεται γύρω από το μαγνητικό πεδίο με την συχνότητα Larmor, οπότε κατά μέσον όρον στον χρόνο στο χρόνο είναι μηδέν, αλλά και γιατί για κάθε κατεύθυνση υπάρχει και η ακριβώς αντίθετη από μια άλλη μαγνητική ροπή.

Οπότε το άθροισμα των xy-συνιστωσών, δηλαδή η M_{xy} είναι μηδέν, αλλά η M_z είναι παράλληλη στο μαγνητικό πεδίο, στατική, και απλά είναι το αλγεβρικό άθροισμα των z-συνιστωσών της μαγνητικής ροπής κάθε πυρήνα.

Συμπερασματικά, η συνολική μαγνήτιση του δείγματος είναι το αλγεβρικό άθροισμα των μ_z ($\overrightarrow{M} = M_z$), δηλαδή η συνολική μαγνήτιση ενός δείγματος εντός μαγνητικού πεδίου είναι στον άξονα z (στον άξονα του μαγνητικού πεδίου δηλαδή) και είναι **στατική**, δηλαδή δεν περιτρέφεται γιατί δεν ασκείται μηχανική ροπή από το μαγνητικό πεδίο (ημ0 = 0).

Η κλασσική μηχανική μας έφερε μέχρι εδώ. Το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού ούτε να το προβλέψει ούτε να το παράξει από βασικές αρχές μπορεί η κλασσική μηχανική. Εδώ λοιπόν ήρθε ο Bloch που παρατήρησε το φαινόμενο επιτυχώς στο εργαστήριο - ανεξάρτητα και ταυτόχρονα με τον Purcell - και εισήγαγε δύο όρους στην εξίσωση (1.9), και συγκεκριμένα στις αντίστοιχες εξισώσεις των συνιστωσών της Μαγνήτισης, που θα δικαιολογούσαν μαθηματικά την εκθετική μείωση του σήματος μαγνητικού συντονισμού που ανιχνεύτηκε στο εργαστήριο. Για αυτόν τον λόγο οι εξισώσεις του έγιναν γνωστές ως «φαινομενολογικές εξισώσεις του Bloch».

Κατ’α αρχάς μπορούμε να ξαναγράψουμε την εξίσωση (1.9) ως προς τις τρεις συνιστώσες x,y,z από την 3x3 μήτρα του εξωτερικού γινομένου της εξίσωσης.

$$\vec{M}x\vec{B} = \begin{pmatrix} i & j & k \\ M_x & M_y & M_z \\ B_x & B_y & B_z \end{pmatrix} = (M_y B_z - M_z B_y)i - (M_x B_z - M_z B_x)\,j + (M_x B_y - M_y B_x) \qquad (1.10)$$

$$\frac{d\vec{M}_x}{dt} = \gamma(M_y B_z - M_z B_y) \qquad (1.10\alpha)$$

$$\frac{d\vec{M}_y}{dt} = \gamma(M_x B_z - M_z B_x) \qquad (1.10\beta)$$

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = \gamma(M_x B_y - M_y B_x) \qquad (1.10\gamma)$$

Το μαγνητικό πεδίο έχει μόνο μια συνιστώσα στην διεύθυνση z, $B_z = B_0$ και $B_x=B_y=0$, και βάζοντας το μαγνητικό πεδίο H_1 του ηλεκτρομαγνητικού κύματος rf στον άξονα-x (θα μπορούσαμε επίσης να επιλέξουμε τον άξονα y), οι εξισώσεις απλουστεύονται (απομακρύνονται οι όροι που περιλαμβάνουν B_y, και προσθέτοντας τους φαινομενολογικούς όρους του Bloch φθάνουμε στις εξισώσεις του.

Σημειώνουμε ότι η αναγκαιότητα για να είναι το πεδίο H_1 δεν αποδεικνύεται κλασσικά από βασικές αρχές και το ένστικτο του Bloch (physical intuition) τον οδήγησε σωστά ως προς την επιλογή των φαινομενολογικών όρων της εξίσωσης. Μόνο με την κβαντομηχανική αποδεικνύεται ότι για να επιτύχουμε μαγνητικό συντονισμό, πρέπει το μικρό πεδίο H_1 να είναι σε κατεύθυνση κάθετη στο B_0. Οπότε, με την παρουσία του H_1, οι εξισώσεις αλλάζουν σε:

$$\begin{aligned}\frac{d\vec{M}_x}{dt} &= \gamma M_y B_0 - \frac{M_x}{T_2}\\ \frac{d\vec{M}_y}{dt} &= \gamma (M_z H_1 - M_z B_0) - \frac{M_y}{T_2}\\ \frac{d\vec{M}_z}{dt} &= -\gamma M_y H_1 + \frac{M_0 - M_z}{T_1}\end{aligned} \qquad (1.11α, 1.11β, 1.11γ)$$

Μετατρέποντας το παραπάνω σύστημα εξισώσεων από καρτεσιανό σε περιστρεφόμενο, καταλήγουμε στο νέο σετ διαφορικών εξισώσεων που είναι πιο εύκολες να επιλυθούν:

$$\begin{aligned}\frac{d\vec{M}_x}{dt} &= \gamma \mathrm{M}_y (\mathrm{B}_0 + \frac{\omega}{\gamma}) - \frac{\mathrm{M}_\chi}{T_2}\\ \frac{d\vec{M}_y}{dt} &= \gamma [\mathrm{M}_z H_1 - M_x (B_0 + \frac{\omega}{\gamma})] - \frac{\mathrm{M}_y}{T_2}\\ \frac{d\vec{M}_z}{dt} &= -\gamma \mathrm{M}_y H_1 + \frac{\mathrm{M}_0 - \mathrm{M}_z}{T_1}\end{aligned} \qquad (1.12α, 1.12β, 1.12γ)$$

Η z-συνιστώσα της μαγνήτισης δεν αλλάζει καθόλου στην σταθερή κατάσταση και άρα μπορούμε να την θέσουμε ίση με το μηδέν.

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = 0 \Rightarrow -\gamma \mathrm{M}_y H_1 + \frac{\mathrm{M}_0 - \mathrm{M}_z}{T_1} = 0 \Rightarrow \gamma \mathrm{M}_y H_1 = \frac{\mathrm{M}_0 - \mathrm{M}_z}{T_1}$$

Εδώ βλέπουμε ότι ο όρος $\mathrm{M}_y H_1$ είναι ανάλογος του $\mathrm{M}_0 - \mathrm{M}_z$ και για να συνεχίσουμε την λύση του συστήματος πρέπει να εισάγουμε στο σύστημα μία μιγαδική μεταβλητή η οποία θα είναι $\mathrm{M}_+ = \mathrm{M}_x + iM_y$

Όπου M_+ είναι η μαγνήτιση στο x-y επίπεδο αναφοράς. Οπότε, μετατρέποντας την y συνιστώσα σε μιγαδικό – πολλαπλασιάζοντας με i και προσθέτοντας την μαγνήτιση στο x επίπεδο, παίρνουμε μια νέα διαφορική εξίσωση που εκφράζει την συνολική μαγνήτιση στο x-y πεδίο.

$$\frac{d\mathrm{M}_+}{dt} = \mathrm{M}_+ [\frac{1}{T_2} + i\gamma (\mathrm{B}_0 + \frac{\omega}{\gamma})] + i\gamma \mathrm{M}_0 \mathrm{H}_1 \tag{1.13}$$

Σε σταθερή κατάσταση αυτό θα είναι μηδέν οπότε θέτουμε $\frac{d\mathrm{M}_+}{dt} = 0$ και λύνουμε την διαφορική εξίσωση.

$$\mathrm{M}_+ = \frac{i\gamma \mathrm{M}_0 \mathrm{H}_1}{\frac{1}{T_2} + i\gamma \left(\mathrm{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right)} \tag{1.14}$$

Έπειτα πολλαπλασιάζουμε αριθμητή και παρονομαστή με τον συζυγή του παρονομαστή $\frac{1}{T_2} + i\gamma \left(\mathrm{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right)$ και έχουμε:

$$\mathrm{M}_+ = \frac{i\gamma \mathrm{M}_0 \mathrm{H}_1}{\frac{1}{T_2} + i\gamma \left(\mathrm{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right)} = \frac{(i\gamma \mathrm{M}_0 \mathrm{H}_1) \left[\frac{1}{T_2} - i\gamma \left(\mathrm{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) \right]}{\left[\frac{1}{T_2} + i\gamma \left(\mathrm{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right)][\frac{1}{T_2} - i\gamma \left(\mathrm{B}_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right) \right]} \tag{1.15}$$

Θυμόμαστε την συχνότητα Larmor που συναντήσαμε προηγουμένως:

$$\omega_0 = -\gamma \cdot \mathrm{B}_0 \text{ και } \mathrm{M}_0 = \chi_0 \mathrm{H}_0 \approx \chi_0 \mathrm{B}_0$$

όπου χ_0 είναι η μαγνητική επιδεκτικότητα. Αντικαθιστούμε στην παραπάνω εξίσωση και διαχωρίζουμε το πραγματικό και φανταστικό κομμάτι και καταλήγουμε:

$$\mathrm{M}_x = \chi_0 \omega_0 \mathrm{T}_2 \frac{(\omega - \omega_0)\mathrm{T}_2}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 \mathrm{T}_2^2} \mathrm{H}_1, \in \mathbb{R} \tag{1.16}$$

και

$$\mathrm{M}_y = \chi_0 \omega_0 \mathrm{T}_2 \frac{1}{1 + (\omega_0 - \omega)^2 \mathrm{T}_2^2} \mathrm{H}_1, \in \mathbb{R} \tag{1.17}$$

Το σήμα που «διαβάζουμε» σε ένα σύστημα μαγνητικής απεικόνισης, αντιστοιχεί επί της ουσίας στο ηλεκτρικό ρεύμα που παράγεται στο πηνίο που λειτουργεί σαν δέκτης, και οφείλεται όπως είπαμε στην μαγνητική ροή η οποία με την σειρά της οφείλει την ύπαρξή της στην περιστροφική κίνηση της συνολικής μη-μηδενικής μαγνήτισης του δείγματος. Η σύζευξη μεταξύ του πηνίου/δέκτη και της συνολικής μαγνήτισης, μπορεί να γίνει πολύ απλά μέσω της γνωστής λίγο πολύ σε όλους μας σχέση:

$$emf = -\frac{d}{dt}\int d^3 r \vec{M}(\vec{r},t) \cdot \vec{B}^{receiver}(\vec{r}) \tag{1.18}$$

1.4 Κβαντομηχανική και θερμοδυναμική σκοπιά

Η βασική διαφορά μεταξύ της κβαντομηχανικής και της κλασσικής μηχανικής είναι η κατάρριψη του ντετερμινισμού και η επαναφορά της πιθανοκρατίας. Η κυματική υπόσταση της ύλης είναι πλέον γνωστή, όπως επίσης και ο συσχετισμός αυτής με πλάτη πιθανότητας, τα οποία με την σειρά τους οδηγούν σε διακριτές τιμές λ.χ για την ενέργεια και την ορμή, μεταξύ άλλων μεγεθών. Στο προηγούμενο κεφάλαιο φτάσαμε στις φαινομενολογικές εξισώσεις του Bloch, δίχως να εξηγήσουμε ιδιαίτερα το «γιατί» έπρεπε να εισαχθούν οι σταθερές χαλάρωσης. Περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με την χαλάρωση θα δωθούν στο επόμενο κεφάλαιο, αλλά σε αυτό το κεφάλαιο εδώ, μπορούμε να επιχειρήσουμε να ρίξουμε λίγο κβαντομηχανικό φως στην φαινομενολογία του Bloch.

Για λόγους πληρότητας, θα ξεκινήσουμε από τα πολύ βασικά της κβαντομηχανικής και σταδιακά μέσα στις επόμενες σελίδες θα φτάσουμε στις μήτρες του Pauli και την σχέση τους με το spin που όπως διαπιστώσαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο είναι η καθοριστική ιδιότητα των σωματιδίων στα οποία είναι εφικτό να γίνει μαγνητικός συντονισμός.

Στην κλασσική φυσική, οι αλληλεπιδράσεις διαδραματίζονται στον λεγόμενο χώρο φάσης (phase space), ο οποίος όπως όλοι γνωρίζουμε έχει στον έναν άξονα την ορμή και στον άλλον άξονα την θέση. Τα κλασσικά σώματα χαράσσουν πορείες/τροχιές μέσα στον χώρο αυτόν, επιτρέποντας έτσι ανά πάσα στιγμή την ταυτόχρονη μέτρηση και των δύο αυτών μεγεθών (ορμή, θέση). Εν αντιθέσει, στην κβαντομηχανική, ο χώρος φάσης ανταλλάσσεται με τον λεγόμενο χώρο Hilbert, ο οποίος είναι ένας πολυδυάστατος αφηρημένος γραμμικός χώρος, για τον οποίο ισχύουν τα παρακάτω:

Μεταθετικότητα $\psi + \varphi = \varphi + \psi$

Επιμεριστικότητα $\psi + (\varphi + \chi) = (\psi + \varphi) + \chi$

Ταυτότητα $\exists\ o \in H: \psi + o = \psi$

Όπου τα παραπάνω ισχύουν $\forall\ \psi, \varphi, \chi \in H$. Επιπρόσθετα, ο χώρος Hilbert, είναι εξοπλισμένος με ένα εσωτερικό γινόμενο, και υπόκειται στους νόμους γραμμικότητας, της μιγαδικής συζυγίας και το εσωτερικό γινόμενο αυτό είναι πάντοτε θετικά ορισμένο. Κάθε φορά που συναντούμε ένα εσωτερικό γινόμενο, μπορούμε να ορίσουμε την νόρμα της κατάστασης (κβαντικής κατάστασης στην πορεία) να δίνεται από την ανισότητα Cauchy-Schwarz:

$$|(\psi,\phi)|^2 \le (\phi,\phi)(\psi,\psi) \ \Rightarrow\ \|\psi\| := \sqrt{(\psi,\psi)} \tag{1.19}$$

Από αυτό το σημείο και ύστερα, θα αντικαταστήσουμε τον συμβολισμό του εσωτερικού γινομένου (,), με το αντίστοιχο που προκύπτει από την σημειογραφία του Dirac, καθώς το τελευταίο θα βοηθήσει αρκετά στην πορεία του κεφαλαίου αυτού ως προς την συντόμευση των διαφόρων ορισμών που θα δοθούν. Έτσι, όπου θα είχαμε (με βάση την σημειογραφία της γραμμικής άλγεβρας), μία σχέση της μορφής (φ,ψ), πλέον θα την γράφουμε σαν $\langle\phi|\psi\rangle$. Το $|\psi\rangle$ (και όλα τα αντίστοιχα αυτής της μορφής) λέγονται kets, ενώ το $\langle\phi|$ (καθώς και όλα τα αντίστοιχα αυτής της μορφής), λέγονται bras. Το εσωτερικό γινόμενο ενός bra και ενός ket, λέγεται braket, και κατά αυτόν τον τρόπο απλουστεύεται αρκετά η ορολογία. Σαν παράδειγμα, ας θεωρήσουμε μία κατάσταση (state), ψ. Αυτή θα συμβολίζεται, συμβατικά, με το ket, και θα γράφεται ως $|\psi\rangle$:

Από τους συνήθεις κανονισμούς της γραμμικής άλγεβρας, ξέρουμε πως μια κατάσταση (γνωστή και ως ιδιοκατάσταση ή ιδιοδιάνυσμα), δίνεται από:

$$|\psi\rangle = \sum_{a,b=1}^{n} u_a \, |e_a\rangle \tag{1.20}$$

Όπου φυσικά τα $|e_a\rangle$ δεν είναι τίποτα άλλο πέραν των ανεξάρτητων ορθοκανονικών ιδιοδιανυσμάτων και ο αριθμός των οποίων ισούται με τον αριθμό των διαστάσεων του χώρου Hilbert. Το bra ενός ket, είναι ο μιγαδικός συζυγής του, και άρα το εσωτερικό γινόμενο ενός bra και ενός ket, θα δίνεται από:

$$\langle\psi\,|\psi\rangle = \sum_{a,b=1}^{n} \overline{u_a} u_b \langle e_b\,|e_a\rangle \tag{1.21}$$

Προφανώς, μπορούμε εύκολα να μεταβούμε από το διακριτό φάσμα στο συνεχές, αντικαθιστώντας το σύμβολο της άθροισης με αυτό της ολοκλήρωσης. Ενδεικτικά, μια ιδιοκατάσταση $|\psi\rangle$ μπορεί να γραφεί ισοδύναμα και ως:

$$|\psi\rangle = \int \psi_a \, |a\rangle da \tag{1.22}$$

Όπου η συνεχής βάση είναι κανονικοποιημένη (όπως θυμόμαστε) με τέτοιο τρόπο, ώστε το εσωτερικό γινόμενο της βάσης με της συζυγούς της να μας δίνει την συνάρτηση Dirac:

$$\langle a'\,|\,a\rangle = \delta(a' - a) \tag{1.23}$$

Για να γίνουμε λίγο λιγότερο αφηρημένοι, ας δούμε σαν παράδειγμα πως δίνεται η σχέση της κυματοσυνάρτησης στην αναπαράσταση της θέσης, για κάποια βάση θέσης $|x\rangle$ με $x \in \mathbb{R}$.

$$|\psi\rangle = \int_{\mathbb{R}} \psi(x') \, |x'\rangle dx' \tag{1.24}$$

Επί της ουσίας, απλά αναπτύξαμε την ιδιοκατάσταση στο συνεχές φάσμα και οι μιγαδικοί συντελεστές της ανάπτυξης δίνονται από το εσωτερικό γινόμενο του bra της βάσης θέσης με το ket της ιδιοκατάστασης, δηλαδή:

$$\langle x\,|\psi\rangle = \int_{\mathbb{R}} \psi(x') \langle x\,|\,x'\rangle dx' = \psi(x) \tag{1.25}$$

Αντίστοιχα, μπορούμε να αναπτύξουμε την ιδιοκατάσταση σε διαφορετική βάση, όπως για παράδειγμα στην βάση ορμής, και έχουμε:

$$\langle p|\psi\rangle = \int_{\mathbb{R}} \psi(p')\langle p|p'\rangle dp' = \psi(p) \qquad (1.26)$$

Όπου προφανώς, η μία σχέση με την άλλη συνδέονται μεταξύ τους μέσω ενός μετασχηματισμού Fourier (αυτό θα μας φανεί ιδιαίτερα χρήσιμο στα επόμενα κεφάλαια όπου θα ασχοληθούμε με το k-space και τους μετασχηματισμούς Fourier):

$$\langle x|\psi\rangle = \int_{\mathbb{R}} \bar{\psi}(x')\langle x|p\rangle dp = \frac{1}{2\pi\hbar}\int_{\mathbb{R}} e^{ixp/h}\bar{\psi}(p)dp \qquad (1.27)$$

Τώρα θα προχωρήσουμε στο να δώσουμε έναν σαφέστερο ορισμό του τί ακριβώς είναι ένας γραμμικός τελεστής. Μην ξεχνάμε πως μέσα από αυτό το κβαντομηχανικό ένθετο, θα επιχειρήσουμε να δείξουμε πώς απορρέουν φυσικά μέσα από τους κβαντικούς νόμους, κάποια φαινόμενα τα οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τον μαγνητικό συντονισμό όπως π.χ η αλληλεπίδραση Zeeman, η οποία με βάση την κλασσική φυσική θεωρείται ανώμαλο φαινόμενο (για αυτό και στα αγγλικά ονομάζεται anomalous Zeeman effect), δηλαδή δεν γίνεται να εξηγηθεί μέσω των κλασσικών νόμων, ενώ μέσα στο πλαίσιο της κβαντικής φυσική, είναι απλά μια λογική συνέπεια της εφαρμογής των κβαντικών νόμων.

Για να μην μακρηγορούμε, ένας τελεστής λοιπόν, είναι μία συνάρτηση η οποία δρα πάνω σε κάποια άλλη συνάρτηση, μετασχηματίζοντάς την έτσι κατά έναν προκαθορισμένο τρόπο. Θα μπορούσε πιθανώς να θεωρηθεί σαν μία γενικευμένη συνάρτηση, αλλά διαφοροποιείται από τις συμβατικές συναρτήσεις στο γεγονός πως μία συνάρτηση δρα πάνω σε μεμονωμένα αντικείμενα, ενώ ένας τελεστής δρα πάνω στην «μορφή» μίας συνάρτησης, δίνοντας σαν αποτέλεσμα μία διαφορετική συνάρτηση. Σαν παράδειγμα, ο διαφορικός τελεστής (ή ο τελεστής παραγώγισης), δρα πάνω σε συναρτήσεις, παραγωγίζοντάς τες (καθώς αυτή είναι η δράση του συγκεκριμένου τελεστή), δίνοντας σαν αποτέλεσμα μία διαφορετική συνάρτηση, και συγκεκριμένα, την παράγωγο της πρώτης.

Ένας *γραμμικός* τελεστής τώρα έχει τον επιπρόσθετο περιορισμό ότι ισχύουν (για αυτόν) οι συνήθεις κανόνες των γραμμικών διανυσματικών χώρων, δηλαδή (και στην περίπτωση ενός[4] γραμμικού τελεστή):

$$A(c_1|\phi_1\rangle + c_2|\phi_2\rangle) = c_1\mathrm{A}|\phi_1\rangle + c_2\mathrm{A}|\phi_2\rangle \qquad (1.28)$$

[4] Στην περίπτωση που έχουμε δύο ή και περισσότερους τελεστές, ισχύει ακόμα η 1.28.

Τώρα που έχουμε εξηγήσει (έστω και επιφανειακά) τι είναι ένας γραμμικός τελεστής, ήρθε η ώρα να συζητήσουμε ένα από τα πιο σημαντικά θέματα στην κβαντομηχανική: τον μεταθέτη.

Εάν θέλουμε να πολλαπλασιάσουμε δύο πραγματικούς αριθμούς, όπως ήδη γνωρίζουμε, απλά τους πολλαπλασιάζουμε. Δεν μας ενδιαφέρει ποιος αριθμός μπαίνει πρώτος, καθώς στην περίπτωση των συμβατικών συναρτήσεων, $\alpha\times\beta=\beta\times\alpha$. Στην περίπτωση αυτή, μπορούμε να μετακινήσουμε το δεξί μέρος της εξίσωσης στο αριστερό μέρος της, καταλήγοντας έτσι στην εξής σχέση:

$$\alpha\times\beta - \beta\times\alpha = 0 \tag{1.29}$$

Μπορούμε τώρα να συμπυκνώσουμε το αριστερό μέρος της εξίσωσης (1.29) και να το γράψουμε πιο συμπαγώς σαν:

$$[\alpha,\beta] = 0 \tag{1.30}$$

Όπου προφανώς το σύμβολο [,] υποδηλώνει τον λεγόμενο *μεταθέτη*, και μέσα στον μεταθέτη μπαίνουν οι αντίστοιχοι τελεστές των οποίων τον μεταθέτη θέλουμε να υπολογίσουμε.

Στο παραπάνω παράδειγμα, επειδή ο μεταθέτης των δύο τελεστών α και β είναι ίσος με το μηδέν, αυτό σημαίνει πως οι δύο τελεστές αυτοί μετατίθενται. Πρακτικά αυτό σημαίνει πως δεν παίζει καμία διαφορά η σειρά με την οποία θα γίνει ο μεταξύ τους πολλαπλασιασμός. Στην σύγχρονη φυσική όμως, και πόσο μάλλον στην κβαντομηχανική, σπάνια συμβαίνει αυτό. Σε πιο προχωρημένα μαθήματα κβαντικής φυσικής, όπως π.χ κβαντική θεωρία πεδίου και σχετικιστική κβαντομηχανική, ένα από τα πρώτα πράγματα που πρέπει να κάνει κάποιος προτού καταφέρει να κβαντίσει ένα πεδίο (π.χ το ηλεκτρομαγνητικό) είναι να βρει τις μεταθετικές (ή αντιμεταθετικές σχέσεις) που ισχύουν μεταξύ των σημαντικών και συναφών τελεστών της εκάστοτε θεωρίας (στην περίπτωση του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου, είναι η θεωρία της κβαντικής ηλεκτροδυναμικής).

Ο μεταθέτης λοιπόν, έχει τις εξής ιδιότητες:

Αντισυμμετρία $[A, B] = - [B, A]$

Γραμμικότητα $[a_1A_1 + a_2A_2, B] = a_1[A_1, B] + a_2[A_2, B]$

Ταυτότητα Leibniz $[A, BC] = [A, B]C + B[A, C]$

Ταυτότητα Jacobi $[A, [B, C]] + [B, [C, A]] + [C, [A, B]] = 0$

Μπορούμε για τώρα να αφήσουμε πίσω μας τις αφηρημένες περιοχές των θεωρητικών μαθηματικών και να μεταβούμε στις λιγότερο αφηρημένες περιοχές της κβαντομηχανικής. Μέχρι στιγμής συζητήσαμε κυρίως για χώρους Hilbert, από μία καθαρά κανονιστική σκοπιά – αυτήν των μαθηματικών. Όντας φυσικοί όμως, μας ενδιαφέρει πως συνδέονται όλα αυτά με την κβαντική φυσική και όπως είπαμε και νωρίτερα, στην κβαντική φυσική χάνεται ο ντετερμινισμός και τα πάντα υπολογίζονται ως πιθανότητες.

Ας θεωρήσουμε λοιπόν πως έχουμε ένα σύστημα. Το σύστημα αυτό μπορεί να θεωρηθεί πως έχει προετοιμαστεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε να βρίσκεται σε μία γενική κατάσταση (προκαθορισμένη από την προετοιμασία), την οποία θα ονομάσουμε $|\psi\rangle$.

Ξέρουμε πως η κατάσταση αυτή θα ισούται με την υπέρθεση όλων των επιμέρους ιδιοκαταστάσεων, πολλαπλασιασμένες με τις αντίστοιχες ιδιοτιμές τους, δηλαδή:

$$|\psi\rangle = \sum_a c_a \, |\phi_a\rangle \qquad (1.31)$$

Το ότι το σύστημά μας έχει προετοιμαστεί με έναν συγκεκριμένο τρόπο, σημαίνει πολύ απλά ότι εάν εμείς κάνουμε μία μέτρηση κάποιας συγκεκριμένης ιδιότητας του συστήματος, αναμένουμε να λάβουμε μία συγκεκριμένη τιμή για την μέτρηση αυτή. Στην πραγματικότητα όμως, δεν συμβαίνει αυτό. Αυτό που θα συμβεί, είναι ότι θα λάβουμε σαν απάντηση κάποιες πιθανότητες, οι οποίες απλά θα μας δείχνουν πόση πιθανότητα υπάρχει να μετρήσουμε την κάθε μία από όλες τις επιτρεπτές τιμές του συστήματος. Η πιθανότητα αυτή θα δίνεται από τον εξής τύπο:

$$\Pr ob(|\psi\rangle \to |\phi_b\rangle) = \frac{|\langle\phi_b|\psi\rangle|^2}{\langle\psi|\psi\rangle\langle\phi_b|\phi_b\rangle} \qquad (1.32)$$

Με την συνήθη συνθήκη κανονικοποίησης $\langle\psi|\psi\rangle = 1$ να είναι σε ισχύ. Το μέγεθος $\langle\phi_b|\psi\rangle$ είναι γνωστό και ως *πλάτος πιθανότητας* και επί της ουσίας στο συγκεκριμένο παράδειγμα έχει εφαρμοστεί η κλασσική συνθήκη ορθοκανονικότητας.

Στην κβαντική φυσική όμως, αυτά που κυρίως μας ενδιαφέρουν (όχι ότι δεν μας ενδιαφέρουν τα πλάτη πιθανότητας), είναι οι μέσες τιμές (expectation values). Γνωρίζουμε (και υπενθυμίζουμε) πως όλα τα παρατηρήσιμα μεγέθη (δηλαδή αυτά τα οποία επιδέχονται πειραματικής μέτρησης), στην κβαντομηχανική, αναπαρίστανται από αυτο-συζυγείς γραμμικούς τελεστές. Προηγουμένως εξηγήσαμε τι είναι ένας γραμμικός τελεστής, και τώρα θα συζητήσουμε τι σημαίνει συζυγής και αυτο-συζυγής. Ενδεχομένως ο όρος «αυτο-συζυγής» να μην σας θυμίζει κάτι, αλλά δεν είναι τίποτε άλλο από τους γνωστούς σε όλους μας Ερμιτιανούς τελεστές. Κοινώς, όλα τα παρατηρήσιμα μεγέθη στην κβαντομηχανική αναπαρίστανται από γραμμικούς Ερμιτιανούς τελεστές οι οποίοι έχουν πραγματικές ιδιοτιμές. Ένας γραμμικός Ερμιτιανός τελεστής συνδέεται με την μέση τιμή του παρατηρήσιμου μεγέθους μέσω της σχέσης:

$$\langle A\rangle_{\psi} := \langle \psi \mid A \mid \psi \rangle = \sum_{m,n} \overline{c_m} c_n \langle m \mid A \mid n\rangle = \sum_{n} a_n \mid c_n \mid^2 \qquad (1.33)$$

Στην περίπτωση όπου ο τελεστής A είναι παράλληλα (εκτός από γραμμικός) και Ερμιτιανός, αυτό σημαίνει, αρχικά, πως το παρακάτω εφαρμόζει:

$$\langle \psi \mid \mathrm{A}^2 \mid \psi \rangle = \langle \psi \mid \mathrm{A}^{\dagger}\mathrm{A} \mid \psi \rangle = \| \mathrm{A} \mid \psi \rangle \|^2 \geq 0 \qquad (1.34)$$

Και επομένως συνδυάζοντας τις τελευταίες δύο σχέσεις, θα ισχύει ότι:

$$0 \leq \langle \psi \mid (\mathrm{A} - \langle \mathrm{A}\rangle_{\psi})^2 \mid \psi \rangle = \langle \mathrm{A}^2\rangle_{\psi} - \langle \mathrm{A}\rangle^2_{\psi} \qquad (1.35)$$

Η παραπάνω καταληκτική εξίσωση, όπως θυμόμαστε, δεν είναι τίποτε άλλο πέραν μίας έκφρασης της αβεβαιότητας του τετραγώνου ενός γραμμικού Ερμιτιανού τελεστή A. Παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα της εξίσωσης (χχ) σημειογράφοντας το μέγεθος αυτό με τον συμβολισμό $\Delta_{\psi}\mathrm{A}$, έχουμε:

$$\Delta_{\psi}\mathrm{A} = \sqrt{\langle \psi \mid (\mathrm{A} - \langle \mathrm{A}\rangle_{\psi})^2 \mid \psi \rangle} \qquad (1.36)$$

Τώρα, ας υποθέσουμε ότι έχουμε *δύο* γραμμικούς Ερμιτιανούς τελεστές, τους A και B. Τότε, λόγω της γραμμικής μεταξύ τους σχέσης A + λB και επαναλαμβάνοντας την παραπάνω διαδικασία λαμβάνοντας υπόψιν και τις δύο συνεισφορές, μπορούμε να υπολογίσουμε επακριβώς (συμβολικά) το $\Delta_{\psi}\mathrm{A}$ και το $\Delta_{\psi}\mathrm{B}$ και έχουμε:

$$\Delta_{\psi}\mathrm{A} = \sqrt{\langle \psi \mid (\mathrm{A} - \langle \mathrm{A}\rangle_{\psi})^2 \mid \psi \rangle} \text{ και}$$

$$\Delta_{\psi}\mathrm{B} = \sqrt{\langle \psi \mid (\mathrm{B} - \langle \mathrm{B}\rangle_{\psi})^2 \mid \psi \rangle}$$

Πολλαπλασιάζοντας τις δύο αυτές εκφράσεις όντας ιδιαίτερα προσεκτικοί καθ’όλη την διάρκεια διατηρώντας την σειρά με την οποία γίνονται οι πολλαπλασιασμοί, καταλήγουμε στην γενικευμένη σχέση αβεβαιότητας μεταξύ των δύο αυτών τελεστών (η οποία βεβαίως όπως θα δείξουμε ευθύς αμέσως, εφαρμόζει για *όλους* τους γραμμικούς Ερμιτιανούς τελεστές):

$$(\Delta_{\psi} A)^2 (\Delta_{\psi} \mathrm{B})^2 \geq \frac{1}{4} | \langle [A, B] \rangle_{\psi} |^2 \qquad (1.37)$$

Έστω πως θέλουμε να υπολογίσουμε την σχέση αβεβαιότητας μεταξύ των τελεστών θέσης και ορμής, δηλαδή στην παραπάνω εξίσωση, όπου Α θα έχουμε x και όπου Β θα έχουμε p. Η εξίσωση (2.19) μας λέει πως για να το κάνουμε αυτό, πρέπει πρώτα να υπολογίσουμε τον μεταθέτη των δύο τελεστών. Μετά παίρνουμε την μέση τιμή του και έπειτα τετραγωνίζουμε το απόλυτο της μέσης τιμής του μεταθέτη, πολλαπλασιάζοντας το στο τέλος με το ¼.

Για να υπολογίσουμε τον μεταθέτη, αντικαθιστούμε τις κλασσικές έννοιες της θέσης και της ορμής με τις αντίστοιχες κβαντομηχανικές τους έννοιες, και, για ευκολία, ας θεωρήσουμε πως δουλεύουμε σε μία μόνο διάσταση, και άρα έχουμε $\hat{x} = x$ και $\hat{p} = -i\hbar \partial_x$. Συνεπώς:

$$[\hat{x}, \hat{p}]\psi = (\hat{x}\hat{p} - \hat{p}\hat{x})\psi = \hat{x}\hat{p}\psi - \hat{p}\hat{x}\psi \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [\hat{x}, \hat{p}]\psi = x\left(-i\hbar \partial_x \psi - (-i\hbar \partial_x (x\psi))\right) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [\hat{x}, \hat{p}]\psi = -i\hbar x \partial_x \psi - \left(-i\hbar \psi \partial_x x - i\hbar x \partial_x \psi\right) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [\hat{x}, \hat{p}]\psi = -i\hbar x \partial_x \psi + i\hbar \psi \partial_x x + i\hbar x \partial_x \psi \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [\hat{x}, \hat{p}]\psi = i\hbar \psi \partial_x x \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [\hat{x}, \hat{p}] = i\hbar \qquad (1.38)$$

Ακολουθώντας και την υπόλοιπη «συνταγή» κατά γράμμα, φτάνουμε στην καταληκτική σχέση αβεβαιότητας του Heisenberg:

$$\Delta_{\psi} x \Delta_{\psi} p \geq \frac{\hbar}{2} \qquad (1.39)$$

Έχοντας πλέον καλύψει σχεδόν όλα τα απαραίτητα θεωρητικά και μαθηματικά κβαντομηχανικά εργαλεία, μπορούμε να συζητήσουμε για μία κβαντομηχανική ιδιότητα των σωματιδίων, όπου χωρίς αυτήν, είναι αδύνατο να επιτευχθεί μαγνητικός συντονισμός, και αυτή η ιδιότητα λέγεται *σπιν*. Προτού όμως φτάσουμε στο σπιν, πρέπει πρώτα να επαναλάβουμε την ίδια διαδικασία (που μόλις κάναμε για τους τελεστές θέσης και ορμής), απλά τώρα θα το κάνουμε για την γωνιακή στροφορμή και το τετράγωνό της. Στην πορεία θα δούμε πως αυτά σχετίζονται ακριβώς με το σπιν.

1.4.1 Συμμετρίες και νόμοι διατήρησης

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, ενώ η κλασσική φυσική είναι «ριζωμένη» στον χωρο-χρόνο, η κβαντομηχανική διαδραματίζεται σε έναν πιο αφηρημένο χώρο, τον λεγόμενο χώρο Hilbert. Γνωρίζουμε (π.χ από τον κλασσικό ηλεκτρομαγνητισμό) το πώς κάποιες δράσεις, όπως μία περιστροφή ή μία μετατόπιση π.χ ενός σωματιδίου, εκδιπλώνονται μέσα στο χωροχρονικό συνεχές, όμως, πλέον γνωρίζουμε πως τα υποατομικά σωματίδια είναι εγγενώς κβαντομηχανικά. Αφού λοιπόν αυτά «ζουν» μέσα σε χώρους Hilbert, το ζητούμενο είναι «Πώς είναι δυνατόν να εξηγήσουμε τις ίδιες αυτές δράσεις μέσα στον χώρο Hilbert;». Χρησιμοποιώντας τις μέχρι τώρα γνώσεις μας αναφορικά με τις κβαντικές ιδιοκαταστάσεις και τους τελεστές, θα εξηγήσουμε ακριβώς τις λεπτομέρειες. Θα ξεκινήσουμε με τις απλές χωρικές μετατοπίσεις, εν συνεχεία θα συζητήσουμε τις χρονικές μετατοπίσεις και θα καταλήξουμε στις περιστροφές, συζητώντας παράλληλα πως σχετίζονται όλα αυτά με τις αρχές διατήρησης κβαντομηχανικών μεγεθών (π.χ ορμή, ενέργεια και στροφορμή αντίστοιχα), δημιουργώντας παράλληλα και ένα πάτημα το οποίο θα μας φανεί ιδιαίτερα χρήσιμο στο επόμενο κεφάλαιο που θα μιλήσουμε για τους μετασχηματισμούς Fourier και το k-space.

Ένα χρήσιμο μέγεθος το οποίο θα συναντήσουμε επανειλημμένα στο τρέχων κεφάλαιο είναι ο λεγόμενος *μοναδιαίος* τελεστής U, οπότε θα ήταν συνετό να αρχίσουμε την ανάλυσή μας με τον ορισμό του μοναδιαίου τελεστή:

Κάθε τελεστής U για τον οποίον ισχύει ότι $U^{\dagger}U = 1$, ονομάζεται μοναδιαίος. Προφανώς με την μονάδα δεν εννοούμε το μονόμετρο αριθμό 1 αλλά ισχύει και για γενικευμένες μήτρες n x n με μοναδικές μη-μηδενικές (και ίσες με την μονάδα) τιμές να βρίσκονται κατά μήκος της κύριας διαγώνιού της. Να υπενθυμίσουμε σε αυτό το σημείο τί σημαίνει το $U^{\dagger}$.

Έστω πως έχουμε μία μήτρα (ή ένα διάνυσμα στήλης) το οποίο συμβολίζεται με U. Έστω πως αυτή η μήτρα έχει m σειρές και n στήλες. Δηλαδή $U \equiv U_{mn}$. Εάν πάρουμε τον μιγαδικό συζυγή της μήτρας αυτής, δηλαδή το U^*, και μετά αντιμεταθέσουμε τις σειρές και τις στήλες, θα έχουμε U^*_{nm}. Αυτό ακριβώς εννοούμε με τον συμβολισμό με το dagger. Δηλαδή, $U^{\dagger} = U^*_{nm}$. Οπότε επί της ουσίας, σχηματικά και στην αναπαράσταση των μητρών, αν έχουμε μία μήτρα:

$$U \equiv U_{mn} = \begin{pmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{pmatrix}$$, τότε ο συζυγής αυτής της μήτρας θα είναι:

$$U^* \equiv U^*_{mn} = \begin{pmatrix} a^* & b^* & c^* \\ d^* & e^* & f^* \\ g^* & h^* & i^* \end{pmatrix}$$, και αντίστοιχα θα έχουμε:

$$U^{\dagger} = \begin{pmatrix} a^* & d^* & g^* \\ b^* & e^* & h^* \\ c^* & f^* & i^* \end{pmatrix}$$

Οπότε όταν εννοούμε πως για κάθε μοναδιαίο τελεστή ισχύει το $U^{\dagger}U = 1$, εννοούμε ότι θα πρέπει:

$$\begin{pmatrix} a & b & c \\ d & e & f \\ g & h & i \end{pmatrix}\begin{pmatrix} a^* & d^* & g^* \\ b^* & e^* & h^* \\ c^* & f^* & i^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Όπως θυμόμαστε από πριν, οι κβαντικές ιδιοκαταστάσεις (όπου και αυτές είναι μήτρες ή διανύσματα στήλης ανάλογα με το αν οι εν λόγω τελεστές είναι τανυστές ή τετραδιανύσματα και spinors), είναι *και* αυτές ορθοκανονικοποιημένες και ισχύει η σχέση (όπως δείξαμε πριν) $\langle \psi | \psi \rangle = 1$. Συνεπώς, εάν έχουμε ένα σύστημα το οποίο είναι προετοιμασμένο να βρίσκεται σε μία κατάσταση $|\psi\rangle$, και δράσουμε στο σύστημα με κάποιον τρόπο, και η δράση αυτή θα εκπροσωπείται από έναν μοναδιαίο τελεστή U, ο οποίος αλλάζει την κατάσταση του συστήματος από $|\psi\rangle$ σε $|\psi'\rangle$, τότε μπορούμε να γράψουμε το εξής:

$$1 = \langle\psi|\psi\rangle = \langle\psi'|\psi'\rangle = \langle\psi|U^{\dagger}U|\psi\rangle \qquad (1.40)$$

Άρα, ισχύει ότι $|\psi'\rangle = U|\psi\rangle$ για το ket, και αντίστοιχα για το bra. Να σημειωθεί πως η παραπάνω σχέση ισχύει για όλες τις καταστάσεις που ανήκουν στον χώρο Hilbert.

Μία ακόμη ιδιότητα των μοναδιαίων τελεστών είναι ότι:

$$U^{\dagger} = U^{-1} \qquad (1.41)$$

Στην πραγματικότητα όμως, και σε πιο προχωρημένο επίπεδο, η γραμμική άλγεβρα (και οι νόμοι αυτής που έχουμε εφαρμόσει αφηρημένα σε διάφορες κβαντομηχανικές έννοιες), δεν είναι το στοιχειώδες επίπεδο αναφοράς των τελεστών, και πόσο μάλλον των μοναδιαίων τελεστών. Σε αυτό το σημείο θα συζητήσουμε λίγο[5] για Θεωρία Ομάδων (group theory), καταλήγοντας έτσι στις χωρικές και χρονικές μετατοπίσεις και στα αντίστοιχα διατηρούμενα μεγέθη των μετατοπίσεων αυτών.

Χωρικές και χρονικές μετατοπίσεις ιδιοκαταστάσεων που ανήκουν σε χώρους Hilbert, καθώς και οι περιστροφές των ίδιων καταστάσεων, λέμε ότι συνθέτουν μία «ομάδα». Για παράδειγμα, η σύνθεση δύο περιστροφών 180^{o} η κάθε μία, είναι και πάλι μία περιστροφή, η οποία λέγεται *τετριμμένη* (trivial). Η τετριμμένη περιστροφή συνθέτει την ταυτοτητική λειτουργία της ομάδας που συμβολίζεται με 1.

Ας υποθέσουμε πως οι χωρικοί μετασχηματισμοί συνθέτουν μία ομάδα G. Για να συλλάβουμε την δομή αυτής της ομάδας, οι τελεστές θα πρέπει να πληρούν μία προϋπόθεση εν ονόματι *ομομορφισμός*. Ο ομομορφισμός θα πρέπει να υπακούεται από όλους τους μοναδιαίους τελεστές που ανήκουν στην ομάδα G και σε μαθηματικά αυτά μεταφράζονται ως:

$$U(g_2)\circ U(g_1) = U(g_2\cdot g_1) \qquad \text{και} \qquad U(1) = \mathrm{I}$$

Μία ιδιαίτερα σημαντική κλάση μετασχηματισμών είναι εκείνοι που λέγεται ότι εξαρτώνται *smoothly* σε κάποια τυχαία παράμετρο π.χ θ. Με τον όρο *smoothly* εννοείται

[5] Ελάχιστα.

ότι οι συναρτήσεις που θα κατασκευάζονται από τους τελεστές που ανήκουν στην ομάδα G, είναι παραγωγίσιμες και ολοκληρώσιμες. Για παράδειγμα, μπορούμε *smoothly* να μεταβάλλουμε και τους δύο άξονες γύρω από τους οποίους εκτελούμε μία περιστροφή. Όπως και προηγουμένως, μία περιστροφή κατά θ = 0, θεωρείται τετριμμένη και εκφράζοντάς το μαθηματικά (και γενικευμένα) ισχύει ότι:

$$U(\delta\theta) = 1 \pm i\delta\theta\mathrm{T} + \mathrm{O}(\delta\theta^2) \qquad (1.42)$$

Όπου T είναι ένας τυχαίος τελεστής (με τον περιορισμό – όπως βλέπουμε – ότι αυτός είναι ανεξάρτητος του δθ) που ανήκει στην ομάδα και ο όρος $\mathrm{O}(\delta\theta^2)$ υποδηλώνει πως στην εξίσωση (2.24) υπάρχουν επιπρόσθετοι όροι οι οποίοι είναι δευτέρου βαθμού (ως προς την εν λόγω μεταβλητή, δηλαδή δθ), οι οποίοι όμως δεν λαμβάνονται υπόψιν σε μία πρώτου βαθμού προσέγγιση. Συνοπτικά δηλαδή, σε πρώτου βαθμού προσέγγιση, ισχύει ότι $U(\delta\theta) = 1 \pm i\delta\theta\mathrm{T}$.

Ο τελεστής T, δεν ανήκει *απλά* στην ομάδα, αλλά είναι γνωστός ως ο *γεννήτορας* της ομάδας. Τι ακριβώς σημαίνει γεννήτορας λοιπόν; Στην παρούσα διατριβή δεν γίνεται να εντρυφήσουμε όσο χρειάζεται για να δώσουμε έναν σαφή ορισμό του γεννήτορα, αλλά συνοπτικά, επειδή οι γεννήτορες μίας ομάδας είναι Ερμιτιανοί τελεστές, αυτό σημαίνει πως μπορούν να χαρακτηρίσουν παρατηρήσιμα μεγέθη, και ως επί το πλείστο, τα παρατηρήσιμα μεγέθη είναι αυτά που μας ενδιαφέρουν στην φυσική.

Εναλλακτικά, μπορούμε να δώσουμε τον ορισμό του γεννήτορα μίας ομάδας χωρικών μετατοπίσεων (είτε περιστροφικών είτε γραμμικών), ως:

$$U(\theta) = e^{-\mathrm{T}i\theta} \qquad (1.43)$$

Όπου U(θ) είναι ο μοναδιαίος τελεστής που αναπαριστά την μετατόπιση, θ είναι η παράμετρος η οποία δίνει μία τάξη μεγέθους της εκάστοτε μετατόπισης και T είναι ο γεννήτορας της αντίστοιχης συμμετρικής ομάδας. Προφανώς, στην τετριμμένη περίπτωση όπου θ = 0, έχουμε U=1, δηλαδή λαμβάνουμε σαν αποτέλεσμα την ταυτοτητική σχέση (και επομένως εάν δρούσαμε σε μία κβαντική κατάσταση ψ με τον τελεστή αυτόν, θα παίρναμε πίσω την ίδια κατάσταση, δηλαδή δεν θα είχε μετατοπιστεί).

Εάν λάβουμε υπόψιν την επόμενη από την τετριμμένη περίπτωση (next to trivial), δηλαδή μία πρώτου βαθμού προσέγγιση, σημαίνει ότι θέλουμε να υπολογίσουμε μία έκφραση της μορφής $|\psi'\rangle = U(\delta\theta)|\psi\rangle$. Αφαιρούμε λοιπόν και από τα δύο μέρη της εξίσωσης το $|\psi\rangle$, έπειτα διαιρούμε και τα δύο μέλη της εξίσωσης με δθ, και φτάνουμε:

$$\frac{|\psi'\rangle - |\psi\rangle}{\delta\theta} = \frac{(U(\delta\theta)-1)|\psi\rangle}{\delta\theta} \tag{1.44}$$

Εν συνεχεία, παίρνουμε το όριο όπου το δθ τείνει στο 0, και συνεπώς μπορούμε να συνδυάσουμε την (2.24) με την (2.26) και καταλήγουμε:

$$i\frac{\partial|\psi\rangle}{\partial\theta} = \mathrm{T}|\psi\rangle \tag{1.45}$$

Το συμπέρασμα που μπορεί να εξαχθεί από την (1.45) είναι ότι, χωρίς καμία διευκρίνιση περί της διαφοροποίησης της κυματοσυνάρτησης (ή του ιδιοδιανύσματος), καταλήγουμε στο (προφανές) συμπέρασμα ότι η τάξη μεγέθους διαφοροποίησης της κβαντικής κατάστασης $|\psi\rangle$ εξαρτάται αποκλειστικά από τον γεννήτορα της συμμετρικής ομάδας. Αρκετά όμως (και πάλι) με την αφηρημένη έως τώρα θεωρία. Ας δούμε στην πράξη πως υπολογίζονται οι χωρικοί μετασχηματισμοί.

Όταν μετακινούμε ένα αντικείμενο, το περιμένουμε να βρεθεί σε ένα διαφορετικό σημείο από εκεί που ήταν αρχικά. Πιο συγκεκριμένα, ας υποθέσουμε πως η μέση τιμή της θέσεως του συστήματος (δηλαδή $\langle\psi|\mathrm{X}|\psi\rangle$), είναι ίση με x_0 (για κάποια ορθοκανονικοποιημένη ιδιοκατάσταση $|\psi\rangle$). Από την στιγμή που το x_0 απλά υποδηλώνει ένα χωρικό σημείο, σημαίνει ότι υπό περιστροφές και μετατοπίσεις, θα συμπεριφέρεται ως ένα απλό διανυσματικό μέγεθος. Συνεπώς, μετά την μετατόπιση, περιμένουμε το σύστημά μας να περιγράφεται από μία διαφορετική ορθοκανονικοποιημένη ιδιοκατάσταση $|\psi'\rangle$, όπου η μέση τιμή της νέας, μετατοπισμένης θέσεως του συστήματος να δίνεται από $\langle\psi'|\mathrm{X}|\psi'\rangle$ και θα είναι ίση με x_0 + α (δηλαδή ό,τι είχαμε πριν συν κάτι ακόμα που υποδηλώνει την μετατόπιση). Επομένως, μπορούμε να εξάγουμε το εξής:

$$\langle\psi'|\mathrm{X}|\psi'\rangle = \langle\psi|\mathrm{X} + 1a|\psi\rangle \tag{1.46}$$

Όπου υπενθυμίζουμε πως το 1 είναι μία μήτρα (ή διάνυσμα στήλης) ίσων διαστάσεων με τα ιδιοδιανύσματα (και όχι ο πρώτος ακέραιος αριθμός πριν από τον αριθμό 2). Γνωρίζουμε όμως επίσης ότι η μετατόπιση θέσης Χ + 1α ισούται με $U^{\dagger}\mathrm{X}U$, και επειδή ο τελεστής U είναι μοναδιαίος (δηλαδή $U^{\dagger} = U^{-1}$), μπορούμε να γράψουμε την (1.46) ως:

$$\langle\psi'|\mathrm{X}|\psi'\rangle=\langle\psi|U^{-1}(\alpha)\mathrm{X}U(\alpha)|\psi\rangle \qquad (1.47)$$

Επειδή δεν θέσαμε συγκεκριμένους περιορισμούς για το ιδιοδιάνυσμα θέσης αλλά απεναντίας έχουμε διατηρήσει ακόμα την γενικότητα της έκφρασης, μπορούμε εύκολα να συμπεράνουμε πως θα ισχύει πάντα (και για όλα τα ιδιοδιανύσματα και τις κυματοσυναρτήσεις):

$$U^{-1}(\alpha)\mathrm{X}U(\alpha)=\mathrm{X}+a \qquad (1.48)$$

Εάν θεωρήσουμε *απειροστές* μετατοπίσεις (δηλαδή αντί για α, να έχουμε δα – αντίστοιχα όπως προηγουμένως αντί για θ είχαμε δθ), από την (1.43), έχουμε ότι:

$$U(\delta a)=1-\frac{i}{\hbar}\delta\alpha\cdot P+\mathrm{O}(\delta a^2) \qquad (1.49)$$

Όπου τον ρόλο του γεννήτορα της ομάδας των χωρικών μετατοπίσεων πήρε ο τελεστής P. Προφανώς, τον ονομάσαμε P, καθώς δεν είναι τίποτε άλλο από τον τελεστή της *ορμής*. Αυτό τί σημαίνει; Σημαίνει πως ο γεννήτορας των χωρικών μετατοπίσεων είναι η ορμή. Επίσης σημαίνει πως κατά την διάρκεια χωρικών μετατοπίσεων, η ορμή είναι ένα παρατηρήσιμο μέγεθος (που είναι όντως αφού είναι ένας Ερμιτιανός τελεστής) και επίσης είναι και ένα διατηρήσιμο μέγεθος (που είναι και πάλι!). Είμαστε άρα σε καλό δρόμο. Εάν εισάγουμε την (1.46) στην (1.49), καταλήγουμε:

$$\frac{i}{\hbar}[\delta\alpha\cdot P,\mathrm{X}]=\delta\alpha \qquad (1.50)$$

Το οποίο προφανώς ισχύει *πάντα*, για κάθε *απειροστή* μετατόπιση και άρα (μετά από κάποιους αλγεβρικούς υπολογισμούς), φτάνουμε στην γνωστή σε όλους μας καταληκτική μεταθετική σχέση:

$$[\mathrm{X}_i,P_j]=i\hbar\delta_{ij} \qquad (1.51)$$

Ας θεωρήσουμε τώρα μία συγκεκριμένη ιδιοκατάσταση του τελεστή θέσης $|x\rangle$, με ιδιοτιμή x, η οποία ικανοποιεί μία τυπική εξίσωση ιδιοτιμών $\mathrm{X}|x\rangle=x|x\rangle$, με την συνήθη συνθήκη κανονικοποίησης $\langle x'|x\rangle=\delta(x'-x)$ εάν μετράμε την θέση σε 1 διάσταση, ή, καθώς ο χώρος είναι τρισδιάστατος (για να το κάνουμε πιο ρεαλιστικό):

$$\langle x'|x\rangle=\delta^3(x'-x) \qquad (1.52)$$

Προσοχή στο ότι πλέον έχουμε μεταβεί από το διακριτό στο συνεχές φάσμα και για αυτόν τον λόγο δεν χρησιμοποιούμε πλέον το Kronecker delta αλλά χρησιμοποιούμε την συνάρτηση Dirac.

Αυτή η κατάσταση, αντιπροσωπεύει ένα σύστημα το οποίο είναι *οπωσδήποτε* εντοπισμένο κάπου στον τρισδιάστατο χώρο $\mathbb{R}^3$ και ως συνήθως, θέλουμε να αναπτύξουμε την κατάσταση (όπως κάναμε προηγουμένως στο διακριτό φάσμα) και στο συνεχές φάσμα. Η μόνη διαφορά είναι πως αντί να αθροίσουμε με $\sum$, θα ολοκληρώσουμε, και άρα έχουμε:

$$|\psi\rangle = \int_{\mathbb{R}^3} d^3x \langle x|\psi\rangle\, |x\rangle \equiv \int_{\mathbb{R}^3} d^3x \psi(x)\, |x\rangle \tag{1.53}$$

Βεβαίως όμως, δεν είναι απαραίτητο να δουλεύουμε μόνο σε ορθοκανονικές βάσεις θέσεις στον χώρο θέσης, και για την ακρίβεια, μερικοί υπολογισμοί γίνονται πολύ πιο εύκολα στον χώρο των ορμών (momentum space). Η κυματοσυνάρτηση στην αναπαράσταση του χώρου των ορμών συνδέεται με την κυματοσυνάρτηση του χώρου των θέσεων μέσω ενός μετασχηματισμού Fourier.

Επειδή προηγουμένως ασχοληθήκαμε με τις χωρικές μετατοπίσεις και δείξαμε πως το διατηρήσιμο μέγεθος σε τέτοιες μετατοπίσεις είναι η ορμή, ας ασχοληθούμε τώρα (για να αναδείξουμε την χρησιμότητα του θεωρήματος της Noether), με τις χρονικές μετατοπίσεις, μέσα από ένα απλό παράδειγμα ενός απλού μονοδιάστατου αρμονικού ταλαντωτή. Το θεώρημα της Noether, με πολύ απλά λόγια, αναφέρει πως για ένα σύστημα το οποίο έχει μία συμμετρία χρονικής μετατόπισης, το διατηρούμενο μέγεθος που συσχετίζεται με την συμμετρία αυτή, είναι η ενέργεια. Με την εκ των υστέρων γνώση μας, δεν θα έπρεπε να μας φαίνεται καθόλου παράλογο. Χρονική συμμετρία σημαίνει πως εάν το σύστημα μας το μετρήσουμε τώρα σε μία χρονική στιγμή t και το μετρήσουμε και ύστερα από ένα χρονικό διάστημα t + δt, τότε το σύστημα μας παραμένει *αμετάβλητο.* Πρακτικά, στην γλώσσα των μαθηματικών, αυτό σημαίνει ότι η Χαμιλτονιανή του συστήματος παραμένει αναλλοίωτη μέσα από τις χρονικές μετατοπίσεις.

Ως συνήθως, η Χαμιλτονιανή του συστήματος θα δίνεται από:

$$H = \Pi \dot{x} - L \tag{1.54}$$

Όπου Π είναι η κανονική ορμή (canonical momentum), $\dot{x}$ είναι η χρονική παράγωγος της θέσης (ή αλλιώς η ταχύτητα) και L είναι η Λαγκραντζιανή του συστήματος. Η κανονική ορμή του συστήματος δίνεται από:

$$\Pi = \frac{\partial L}{\partial \dot{x}} \tag{1.55}$$

Οπότε μπορούμε να ξαναγράψουμε την Χαμιλτονιανή μας ως:

$$H = \frac{\partial L}{\partial \dot{x}} \dot{x} - L \tag{1.56}$$

Όπως θυμόμαστε από την κλασσική μηχανική, η Χαμιλτονιανή αντιστοιχεί στην συνολική ενέργεια του συστήματος (κινητική + δυναμική), ενώ η Λαγρκαντζιανή είναι η διαφορά μεταξύ των δύο. Η εξίσωση (1.56) φυσικά δεν υποδεικνύει τίποτε άλλο από τον μετασχηματισμό Legendre μεταξύ των δύο αυτών μεγεθών.

Για έναν απλό μονοδιάστατο αρμονικό ταλαντωτή, μία τυπική Λαγραντζιανή θα είναι της μορφής:

$$L = \frac{1}{2} m \dot{x}^2 - \frac{1}{2} k x^2 \tag{1.57}$$

Επομένως, έχουμε:

$$\frac{\partial L}{\partial \dot{x}} = m \dot{x}$$

Και άρα:

$$H = \frac{1}{2} m \dot{x}^2 + \frac{1}{2} k x^2 \tag{1.58}$$

Εμείς, αυτό που θέλουμε να δείξουμε (επί της ουσίας), είναι ότι η Χαμιλτονιανή του συστήματος, παραμένει ένα αναλλοίωτο μέγεθος έπειτα από μία χρονική μετατόπιση του συστήματος. Δηλαδή, αρκεί να δείξουμε πως αν παραγωγίσουμε ως προς τον χρόνο την εξίσωση (1.58), θα πάρουμε σαν απάντηση μηδέν. Και έχουμε:

$$\frac{dH}{dt} = \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial L}{\partial \dot{x}} \dot{x}(t) - L \right) \Rightarrow$$

$$\frac{dH}{dt} = \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\dot{x}(t)\right) - \frac{dL}{dt} \tag{1.59}$$

Ας ξεκινήσουμε πρώτα με τον δεύτερο όρο στο δεξί μέλος της εξίσωσης (1.59):

$$\frac{dL}{dt} = \frac{\partial L}{\partial t} + \frac{\partial L}{\partial x}\dot{x} + \frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\ddot{x} \tag{1.60}$$

Και τώρα εφαρμόζουμε τον κανόνα της αλυσίδας στον πρώτο όρο του δεξιού μέλους της εξίσωσης (1.60) και έχουμε:

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\dot{x}\right) = \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\right)\dot{x} + \frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\ddot{x} \tag{1.61}$$

Συνδυάζοντας άρα τις (1.59), (1.60) και (1.61), έχουμε:

$$\frac{dH}{dt} = \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\right)\dot{x} + \frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\ddot{x} - \left(\frac{\partial L}{\partial t} + \frac{\partial L}{\partial x}\dot{x} + \frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\ddot{x}\right) \tag{1.62}$$

Εν συνεχεία, απαλείφουμε τους όρους που εμπεριέχουν επιτάχυνση (καθώς είναι ίσοι και αντίθετοι), και μένουμε με:

$$\frac{dH}{dt} = \frac{d}{dt}\left(\frac{\partial L}{\partial \dot{x}}\right)\dot{x} - \frac{\partial L}{\partial x}\dot{x} - \frac{\partial L}{\partial t} \tag{1.63}$$

Παίρνουμε σαν κοινό παράγοντα την ταχύτητα, και έχουμε:

$$\frac{dH}{dt} = \dot{x}\left(\frac{d}{dt}\frac{\partial L}{\partial \dot{x}} - \frac{\partial L}{\partial x}\right) - \frac{\partial L}{\partial t} \tag{1.64}$$

Ο όρος μέσα στην παρένθεση είναι η εξίσωση του Euler-Lagrange, η οποία είναι εξ ’ορισμού ίση με το μηδέν, συνεπώς καταλήγουμε στο ότι:

$$\frac{dH}{dt} = -\frac{\partial L}{\partial t} \tag{1.65}$$

Παρατηρώντας πάλι την αρχική Λαγκραντζιανή μας, βλέπουμε πως δεν υπάρχει καμία «ατόφια» εξάρτηση στον χρόνο, παρά μόνο έμμεσα μέσω της εξάρτησης της θέσης σε αυτόν. Επομένως το δεξί μέρος της εξίσωσης (1.65) είναι ίσο με το μηδέν, το οποίο σημαίνει πως και η ολική χρονική παράγωγος της Χαμιλτονιανής είναι και αυτή ίση με το μηδέν, γεγονός που σημαίνει πως η ολική ενέργεια του συστήματος είναι το μέγεθος που διατηρείται ύστερα από μία χρονική μετατόπιση του συστήματος, ακριβώς όπως προβλέψαμε με το θεώρημα της Noether.

Όπως αναλύσαμε προηγουμένως τις γραμμικές χωρικές μετατοπίσεις, και καταλήξαμε πως αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα την ορμή να είναι το διατηρήσιμο μέγεθος της δράσης των τελεστών που ανήκουν στην ομάδα των χωρικών μετατοπίσεων, με έναν αντίστοιχο τρόπο, ακολουθώντας την ίδια ακριβώς διαδικασία, μπορούμε πολύ εύκολα να δείξουμε πως στην περίπτωση των περιστροφικών μετατοπίσεων, το αντίστοιχο διατηρήσιμο μέγεθος είναι η γωνιακή στροφορμή. Συνοπτικά, η ομάδα στην οποία αντιστοιχούν το σύνολο των περιστροφών ονομάζεται SO(3)[6] και είναι μία μη-Αβελιανή ομάδα (Αβελιανή σημαίνει πως οι τελεστές της ομάδας μετατίθενται μεταξύ τους ενώ στις μη-Αβελιανές δεν συμβαίνει αυτό). Ο γεννήτορας της ομάδας είναι το $\frac{J}{\hbar}$ και οι μεταθετικές σχέσεις που ισχύουν μεταξύ των συνιστωσών της ολικής γωνιακής στροφορμής είναι $[J_i, J_j] = i\hbar \sum_k \varepsilon_{ijk} J_k$, όπου το έψιλον είναι το σύμβολο Levi-Civita και η δεύτερη στοιχειώδης μεταθετική σχέση για την στροφορμή και το τετράγωνό της είναι $[\vec{J}, \vec{J}^2] = 0$. Τα J εδώ είναι Ερμιτιανοί τελεστές που δρουν σε έναν χώρο Hilbert, ο οποίος είναι παράλληλα και ένας διανυσματικός χώρος. Εν συνεχεία, θα χρησιμοποιήσουμε το γεγονός ότι οι ιδιοκαταστάσεις των Ερμιτιανών τελεστών με διαφορετικές ιδιοτιμές, είναι κάθετες μεταξύ τους, και συνεπώς μπορούν να «αποσυνθέσουν» τον χώρο Hilbert σε διανυσματικούς υποχώρους, των οποίων το τανυστικό άθροισμα μας δίνει σαν αποτέλεσμα τον αρχικό χώρο Hilbert.

Ποιές άλλες έννοιες ξέρουμε να συνδέονται με την γωνιακή στροφορμή; Από την μία έχουμε την ολική στροφορμή και από την άλλη έχουμε αναφέρει και το σπιν. Υπάρχει όμως ακόμα και η τροχιακή στροφορμή. Πώς συνδέονται μεταξύ τους αυτά τα τρία μεγέθη; Είναι πολύ απλό, ο τελεστής του σπιν, ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ ολικής και τροχιακής στροφορμής, δηλαδή:

$$\vec{S} := \vec{J} - \vec{L} \tag{1.66}$$

Επειδή προφανώς η ολική στροφορμή και η τροχιακή στροφορμή έχουν ακριβώς τις ίδιες μεταθετικές σχέσεις, τότε είναι φυσικό επόμενο και ο τελεστής σπιν να έχει *και*

[6] https://www.physik.uni-bielefeld.de/~borghini/Teaching/Symmetries/12_15.pdf

αυτός τις ίδιες μεταθετικές σχέσεις. Τι ακριβώς λοιπόν εννοούσαμε πιο πριν όταν αναφέραμε πως το σπιν είναι μία *εγγενής* ιδιότητα των σωματιδίων; Πολύ απλά, το σπιν μπορεί να θεωρηθεί σαν την πυκνότητα[7]. Με αυτό εννοώ πως, όπως κάθε σώμα έχει μία εκάστοτε πυκνότητα, έτσι και κάθε σωματίδιο έχει και ένα εκάστοτε σπιν. Αυτό σημαίνει το να είναι εγγενής ιδιότητα του σωματιδίου. Σε αντίθεση, το βάρος ενός σώματος δεν είναι εγγενής ιδιότητα αυτού, καθώς εξαρτάται από το βαρυτικό πεδίο εντός του οποίου λαμβάνει χώρο η μέτρησή του. Τι σημαίνει αυτό για το σπιν όμως; Πολύ απλά σημαίνει πως ο τελεστής σπιν, αντιπροσωπεύοντας μία εγγενή ιδιότητα των σωματιδίων, θα πρέπει να μετατίθεται και με τους υπόλοιπους τελεστές (π.χ ορμής ή θέσης), διότι αν *δεν μετατίθετο* π.χ με τον τελεστή της θέσης, θα σήμαινε πως εάν μετρούσαμε σε ένα χωρικό σημείο το σπιν ενός ατόμου υδρογόνου και λαμβάναμε την τιμή ½ (που είναι και η σωστή), και μετά επαναλαμβάναμε την μέτρηση για το ίδιο ακριβώς σωμάτιο σε κάποιο άλλος σημείο του χώρου, θα λαμβάναμε μία διαφορετική τιμή. Πρακτικά αυτό σημαίνει πως $[S, X] = [S, P] = 0$. Επιπρόσθετα, καθώς ο τελεστής του σπιν είναι συνάρτηση της ολικής και τροχιακής στροφορμής, τότε οι μεταθετικές σχέσεις που ισχύουν για συνιστώσες του σπιν, θα είναι ακριβώς οι ίδιες με αυτές που συναντήσαμε προηγουμένως για την ολική στροφορμή, δηλαδή:

$$[S_i, S_j] = i\hbar \sum_k \varepsilon_{ijk} S_k \tag{1.67}$$

και

$$[S, S^2] = 0 \tag{1.68}$$

Έχοντας λοιπόν καλύψει τα βασικά στοιχεία για το σπιν και έχοντας θέσει τα βασικά κβαντομηχανικά θεμέλια που είναι απαραίτητα για μία πιο εν τω βάθη ανάλυση του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού, αυτό που εναπομένει είναι να εξηγήσουμε τι ακριβώς σημαίνει «συντονισμός». Για να το κάνουμε αυτό, θα πρέπει να αξιοποιήσουμε την θερμοδυναμική και την στατιστική μηχανική.

Υπενθυμίζουμε πως μαγνητικός συντονισμός είναι ένα φαινόμενο το οποίο δύναται να εμφανιστεί σε συστήματα τα οποία κατέχουν δύο πράγματα. Συνισταμένη μη-μηδενική μαγνητική ροπή *και* γωνιακή στροφορμή. Με τον όρο *συντονισμός* αναφερόμαστε σε τέτοια φαινόμενα στα οποία παρατηρείται ένας «συντονισμός» μεταξύ της φυσικής

[7] Δεν εννοώ κυριολεκτικά την πυκνότητα.

συχνότητας του μαγνητικού συστήματος και στην συγκεκριμένη περίπτωση, πρόκειται για συντονισμό μεταξύ των πυρήνων ατόμων υδρογόνου (όπως ήδη αναφέραμε) και της αντίστοιχης συχνότητας γυροσκοπικής «περιστροφής» της μαγνητικής ροπής εν τη παρουσία ενός ισχυρού στατικού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Συνοπτικά, το δείγμα μας βρίσκεται εντός ενός μαγνητικού πεδίου και εν τη συνεχεία ακτινοβολείται έως ότου υποστεί κορεσμό, από μία συρροή από ηλεκτρομαγνητικούς παλμούς, των οποίων η συχνότητα αντιστοιχεί σε ραδιοκύματα – όταν θέλουμε να συντονίσουμε πρωτόνια – και σε μικροκύματα – όταν θέλουμε να συντονίσουμε ηλεκτρόνια. Στην πρώτη περίπτωση μιλάμε για πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό (NMR) ενώ στην δεύτερη μιλάμε για ηλεκτρονικό παραμαγνητικό συντονισμό (EPR).

Ο συντονισμός συνεπώς, επιτρέπει την συγκέντρωση λεπτομερών μαγνητικών πληροφοριών, των οποίων η ύπαρξη θα ήταν άγνωστη σε διαφορετικές μεθόδους απεικόνισης. Για παράδειγμα, για την ποσοτικοποίηση των επιπέδων σιδήρου στο ήπαρ ή στο μυοκάρδιο (ή αλλού), η μαγνητική απεικόνιση είναι ένα από τα σημαντικότερα (και ακριβέστερα) διαγνωστικά εργαλεία που μπορεί να έχει στην διάθεσή του ο φυσικός ιατρικής. Ο λόγος για αυτό είναι η υψηλή ευαισθησία της μεθόδου στην απεικόνιση μαγνητικών αντικειμένων (και πόσο μάλλον παραμαγνητικών ή φερρομαγνητικών), όπως ο σίδηρος.

Υπενθυμίζουμε πως για έναν πυρήνα[8] ο οποίος αλληλεπιδρά με ένα ισχυρό εξωτερικό στατικό μαγνητικό πεδίο, η Χαμιλτονιανή που «παράγει» την συγκεκριμένη ενέργεια αλληλεπίδρασης θα δίνεται από:

$$\mathrm{H} = -\vec{\mu} \cdot \vec{\mathrm{B}} \tag{1.69}$$

Και εάν ακολουθήσουμε την σύμβαση ότι όλο το μαγνητικό πεδίο βρίσκεται στον άξονα των z, και παράλληλα εάν χρησιμοποιήσουμε και το γεγονός ότι $\vec{\mu} = \gamma \vec{J}$ αλλά και ότι $\vec{J} = \hbar \vec{\mathrm{I}}$ καταλήγουμε στο ότι η Χαμιλτονιανή θα είναι ίση με:

$$H = -\gamma \hbar \mathrm{H}_0 I_z \tag{1.70}$$

[8] Το απλούστερο παράδειγμα κβαντομηχανικής που μπορούμε να σκεφτούμε όπου το σύστημα αποτελείται από ένα γυμνό (από ηλεκτρόνια) άτομο υδρογόνου, εν τη παρουσία ενός ισχυρού B_0.

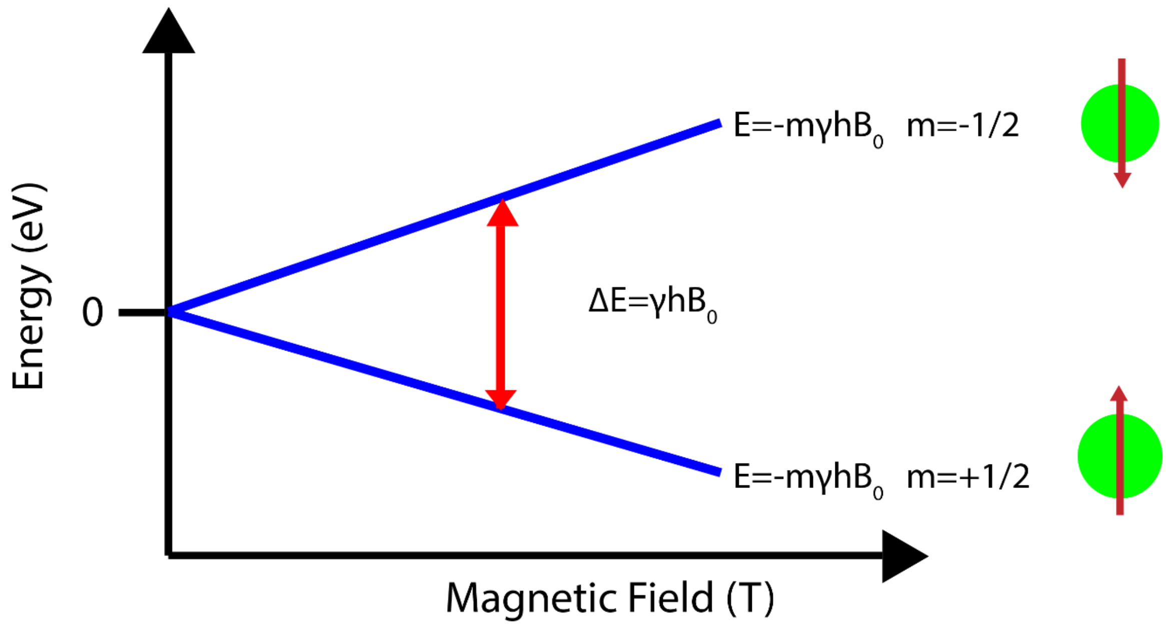
Οι ιδιοτιμές αυτής της χαμιλτονιανής είναι εύκολο να βρεθούν, καθώς είναι ξεκάθαρα απλά πολλαπλάσια του $\gamma\hbar \mathrm{H}_0$. Συνεπώς, οι επιτρεπτές ενεργειακές τιμές θα εξαρτώνται καθαρά μόνο και μόνο από τις ιδιοτιμές της γωνιακής στροφορμής. Με βάση την σημειογραφία του Dirac, η μέση τιμή (στον άξονα z) της μαγνητικής ροπής του σωματιδίου που αντιπροσωπεύεται από ένα ket $|\mathrm{I}, m'\rangle$, θα δίνεται από $\langle \mathrm{I}, m | \mu_z | \mathrm{I}, m'\rangle$ και θα είναι ίση με:

$$\langle \mathrm{I}, m | \mu_z | \mathrm{I}, m'\rangle = \gamma\hbar \langle \mathrm{I}, m | I_{z'} | \mathrm{I}, m'\rangle \qquad (1.71)$$

1.4.2 Θερμοδυναμική του συστήματος

Τώρα ας μεταβούμε σε ένα λίγο πιο περίπλοκο σύστημα, και ας περιγράψουμε ένα μακροσκοπικό σύστημα, το οποίο αποτελείται από μία πληθώρα πυρήνων και συνεπώς δεν θα μιλάμε πλέον για μία μαγνητική ροπή αλλά για το σύνολο των μαγνητικών ροπών του μακροσκοπικού μας συστήματος, η οποία όπως προαναφέραμε είναι η λεγόμενη *μαγνήτιση* του συστήματος, του οποίου θέλουμε να παρατηρήσουμε έναν συντονισμό. Για απλότητα, για συντομία αλλά και για συνάφεια, θα περιοριστούμε σε συστήματα των οποίων οι πυρήνες έχουν σπιν ½.

Μιας και στο μακροσκοπικό μας δείγμα ενυπάρχει ένας μεγάλος αριθμός πυρήνων, ο οποίος συμβολίζεται με N. Μιας και το σπιν του δείγματος είναι ½, τότε μόλις το δείγμα αρχίσει να αλληλεπιδρά με το στατικό μαγνητικό πεδίο, ο αριθμός των πυρήνων θα κβαντιστεί, και θα δημιουργηθούν δύο ενεργειακές στάθμες, την N_+ και την N_- (όπου βεβαίως $\mathrm{N}_+ + \mathrm{N}_- = \mathrm{N}$), των οποίων η μέση ενεργειακή τιμή ισούται με την μέση ενεργειακή τιμή της N, συν ή πλην $\gamma\hbar \mathrm{B}_0$.



Εικόνα 1.1. *Εδώ φαίνονται ξεκάθαρα οι δυο διακριτές ενεργειακές καταστάσεις και η ολοένα αυξανόμενη διαφορά των καταστάσεων αυτών, συναρτήσει της έντασης του μαγνητικού πεδίου*[9] .

Παρόλο που ο αριθμός των σπιν εντός του δείγματος παραμένει σταθερός, με το να εφαρμόζουμε ένα εναλλασσόμενο πεδίο, θα εξαναγκάσει τα «μέλη» των καταστάσεων N_+ και N_- να εναλλάσσεται, και άρα μπορούμε και να υπολογίσουμε την πιθανότητα ανά μονάδα χρόνου, που αντιστοιχεί σε έναν πυρήνα που βρίσκεται στην +1/2 (ή αλλιώς N_+) κατάσταση, να μεταβεί στην N_-, και έχουμε:

$$\frac{dN_+}{dt} = N_- W_{(+)\to(-)} - N_+ W_{(-)\to(+)} \tag{1.72}$$

Από τα αποτελέσματα της χρονοεξαρτώμενης θεωρίας διαταραχών (time-dependent perturbation theory), γνωρίζουμε πως μία έκφραση που εκπροσωπεί την πιθανότητα μετάβασης από μία κβαντική κατάσταση $|\,a\rangle$ με ενέργεια E_a σε μία κβαντική κατάσταση $|\,b\rangle$ με ενέργεια E_b, μέσω της δράσης μίας αλληλεπίδρασης A, θα δίνεται από:

$$P_{a\to b} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle b\,|\,A\,|\,a\rangle|^2 \; \delta(\mathrm{E}_a - \mathrm{E}_b - \hbar\omega) \tag{1.73}$$

[9]https://chem.libretexts.org/Courses/Douglas_College/DC%3A_Chem_2330_(O%27Connor)/2%3A_Symmetry_and_Spectroscopy/2.6%3A_NMR_-_Introduction

Ως συνήθως, προς μελλοντική μας διευκόλυνση, εισάγουμε μία νέα μεταβλητή, η οποία ορίζεται ως εξής:

$$n = N_+ - N_- \tag{1.74}$$

Δεδομένης της (1.74) καθώς και της $N = N_+ + N_-$, μπορούμε με ευκολία να διαπιστώσουμε πως ο πληθυσμός των δύο καταστάσεων που δημιουργούνται μετά την εφαρμογή του ισχυρού στατικού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Και παρατηρούμε πως:

$$\begin{aligned} N_+ &= \frac{1}{2}(N + n) \\ N_- &= \frac{1}{2}(N - n) \end{aligned} \tag{1.75α, β}$$

Αντικαθιστώντας τις εξισώσεις (1.75α) και (1.75β) μέσα στην εξίσωση (1.72), καταλήγουμε:

$$\frac{dn}{dt} = -2Wn \tag{1.76}$$

Η λύση της οποίας βρίσκεται αμέσως να είναι:

$$n = n(0)e^{-2Wt} \tag{1.77}$$

Αντίστοιχα, έχουμε και για τον ρυθμό απορρόφησης ενέργειας (από τον υπολογισμό του αριθμού των σπιν ανά μονάδα χρόνου οι οποίοι κάνουν μετάβαση από την υψηλότερη ενεργειακή στάθμη στην μικρότερη):

$$\frac{dE}{dt} = N_+ W \hbar\omega - N_- W \hbar\omega = \hbar\omega W (N_+ + N_-) = \hbar\omega WN \tag{1.78}$$

Από αυτό μπορούμε να συμπεράνουμε πως για μία οποιαδήποτε απορρόφηση ενέργειας, η μεταβλητή n θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη του μηδενός. Δηλαδή θα πρέπει, υποχρεωτικά, οι πληθυσμοί των δύο καταστάσεων, να μην ισούνται μεταξύ τους. Παρατηρούμε ότι όταν η υψηλότερη ενεργειακή κατάσταση είναι πιο υπερπληθής από την χαμηλότερη, τότε η ενέργεια μετάβασης είναι αρνητική. Αυτό σημαίνει πως το σύστημα διοχετεύει περισσότερη ενέργεια από ότι λαμβάνει.

Με απλά λόγια, αυτό που συμβαίνει μεταξύ των δύο ενεργειακών καταστάσεων, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα είδος μεταφοράς θερμότητας, η οποία μεταφορά θερμότητας θα εξακολουθεί να συμβαίνει ανάμεσα στις καταστάσεις έως ότου η θερμοκρασία του λόγου N_- / N_+ φθάσει την θερμοκρασία του ρεζερβουάρ (του οποίου η θερμοκρασία θεωρείται γνωστή εκ των προτέρων). Οι τελικοί πληθυσμοί θερμικής ισορροπίας, δίνονται από την κλασσική σχέση:

$$\frac{N^0_-}{N^0_+} = e^{-\Delta E/kT} = e^{-\gamma \hbar B_0/kT} \tag{1.79}$$

Σε αυτό τώρα το σημείο μπορούμε να φανταστούμε πως θα μπορούσε να υπάρχει ένας μηχανισμός ο οποίος όταν δρα πάνω στο σύστημα, εξαναγκάζει τα σπιν του συστήματος να υποστούν μεταπτώσεις μεταξύ των ενεργειακών σταθμών N_+ και N_-. Με τον όρο $W_\uparrow$ θα εννοούμε την ανά-δευτερόλεπτο-πιθανότητα μία σύζευξη να προκαλέσει μία ανοδική μετάπτωση (από το + στο -), και με $W_\downarrow$ συμβολίζουμε την αντίστροφη διαδικασία. Επομένως, λαμβάνοντας αυτά υπόψιν έχουμε:

$$\frac{dN_+}{dt} = N_- W_\downarrow - N_+ W_\uparrow \tag{1.80}$$

Αντίστοιχα με πριν, εισάγοντας τις μεταβλητές n και N, και θεωρώντας πως έχει επέλθει θερμική ισορροπία μεταξύ των δύο ενεργειακών σταθμών, θα έχουμε:

$$\frac{N^0_-}{N^0_+} = \frac{W_\uparrow}{W_\downarrow} \tag{1.81}$$

Εξισώνοντας την (1.79) και την (1.81), βλέπουμε ότι:

$$\frac{W_\uparrow}{W_\downarrow} = e^{-\gamma \hbar B_0/kT} \tag{1.82}$$

Εάν, στην εξίσωση (1.76), αντικαταστήσουμε τις (1.75α) και (1.75β), θα μείνουμε με:

$$\frac{dn}{dt} = N(W_\downarrow - W_\uparrow) - n(W_\downarrow + W_\uparrow) \tag{1.83}$$

Το οποίο, με τις αντικαταστάσεις $n_0 = \mathrm{N}\left(\frac{W_\downarrow - W_\uparrow}{W_\downarrow + W_\uparrow}\right)$ και $\frac{1}{T_1} = (W_\downarrow + W_\uparrow) \Rightarrow T_1 = \frac{1}{W_\downarrow + W_\uparrow}$, μπορεί να ξαναγραφεί ως:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_0 - n}{T_1} \tag{1.84}$$

Συνεπώς, η λύση της (1.82), είναι απλά:

$$n = n_0 + Ae^{-t/T_1} \tag{1.85}$$

Επομένως, ο γνωστός σε όλους μας χρόνος χαλάρωσης T_1, δεν είναι τίποτε άλλο από τον χρόνο που παίρνει να μαγνητιστεί ένα μη-μαγνητισμένο δείγμα. Είναι προφανές πως στην περίπτωση που υπάρχει θερμική ισορροπία, τότε ο δεύτερος όρος του δεξιού μέρους της εξίσωσης (1.85) τείνει στο μηδέν και συνεπώς θα ισχύει ότι $n = n_0$. Εναλλακτικά, ο χρόνος χαλάρωσης T_1, είναι ο χαρακτηριστικός χρόνος που χρειάζεται το σύστημα για να έρθει σε θερμική ισορροπία και ονομάζεται spin-lattice relaxation time.

Παρατηρούμε πως η εξίσωση (1.84) είναι σε αναλογία με την εξίσωση $\frac{d\vec{M}_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1}$ από τις εξισώσεις του Bloch, όπου η σταθερά χρόνου χαλάρωσης T_1 παίζει τον ίδιο ρόλο και στις δύο περιπτώσεις.

1.4.3 Σπιν και σχετικιστική κβαντομηχανική

Στην αρχή του πρώτου κεφαλαίου αναφέραμε ότι χωρίς την φαινομενικά αυθαίρετη προσθήκη των χρόνων χαλάρωσης από τον Bloch, δεν θα καταφέρναμε να εξηγήσουμε ή/και να κατανοήσουμε πλήρως το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού. Το «φταίξιμο», όπως προ είπαμε, συνδέεται ρητά με την αδυναμία της κλασσικής φυσικής να εξηγήσει την εγγενή ύπαρξη του σπιν. Υπάρχει λοιπόν κάποια βάση πάνω στην οποία μπορούμε να χτίσουμε την θεωρία μας για το φαινόμενο του μαγνητικού συντονισμού και να καταλήξουμε σε ένα αποτέλεσμα που να μας ικανοποιεί και πρακτικά αλλά ακόμα και ενστικτωδώς; Η απάντηση στην ερώτηση αυτή είναι βεβαίως *ναι* και την θεωρία αυτή θα την επιτύχουμε χρησιμοποιώντας τις βασικές αρχές της κβαντομηχανικής και της ειδικής σχετικότητας. Στην παρούσα εργασία δεν υπάρχει χώρος για μια πλήρη κβαντομηχανική περιγραφή του φαινομένου, αλλά αυτό που θα κάνουμε σε τούτο το κεφάλαιο είναι να καταλήξουμε σε μια θεωρία από την οποία η ύπαρξη του σπιν απορρέει απολύτως φυσιολογικά, επιβεβαιώνοντας έτσι την κβαντομηχανική ως μία καλύτερη προσέγγιση για την αποσαφήνιση των διαφόρων φυσικών φαινομένων σε στοιχειώδες επίπεδο.

Από την εξίσωση Schrodinger στην εξίσωση Klein-Gordon:

Δεν πέρασε πολύς καιρός από όταν δημοσίευσε ο Schrödinger την ομώνυμη εξίσωσή του για να καταλάβουνε οι φυσικοί ότι υπάρχουν κάποια προβλήματα στην θεωρία του. Τα προβλήματα αυτά πηγάζουν από το γεγονός ότι σαν βάση δημιουργίας της εξίσωσης χρησιμοποίησε την κλασσική σχέση ενέργειας – ορμής $E = \frac{p^2}{2m}$, με την κλασσική αντικατάσταση της ενέργειας E και ορμής p με τους αντίστοιχους κβαντομηχανικούς τελεστές:

$$E \to \hat{E} = i\hbar \frac{\partial}{\partial t}$$

και

$$p \to \hat{p} = -i\hbar \frac{\partial}{\partial x}.$$

Αντικαθιστώντας τους τελεστές στην σχέση ενέργειας-ορμής, καταλήγουμε στην εξίσωση του Schrödinger, $i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m}\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2}$, η οποία έχει λύσεις τα επίπεδα κύματα, όπως όλοι ξέρουμε $\psi(x,t) = e^{i(px-Et)/\hbar}$.

Στην πραγματικότητα όμως γνωρίζουμε ότι η ενέργεια και η ορμή δεν συνδέονται με αυτήν την σχέση αλλά η πιο ακριβής εξίσωση είναι η σχετικιστική σχέση $E^2 = p^2c^2 + m^2c^4$. Αντικαθιστώντας τους κβαντομηχανικούς τελεστές της ενέργειας και της ορμής στην σχετικιστική σχέση ενέργειας-ορμής, καταλήγουμε στην γνωστή σε όλους μας εξίσωση Klein-Gordon, όπου στην μονοδιάστατη μορφή της είναι:

$$-\hbar^2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial t^2} = -c^2\hbar^2 \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + m^2c^4\psi$$

Ή, λαμβάνοντας υπόψιν την τρισδιάστατη μορφή της, έχουμε:

$$-\hbar^2 \frac{\partial^2\psi}{\partial t^2} = -c^2\hbar^2\nabla^2\psi + m^2c^4\psi$$

Και εάν θεωρήσουμε το φυσικό σύστημα μονάδων (natural units) με $\hbar = c = 1$, και αν τα μεταφέρουμε όλα στο ίδιο μέρος της εξίσωσης και βγάλουμε κοινό παράγοντα την κυματοσυνάρτηση ψ, θα έχουμε την ίδια εξίσωση σε πολύ κομψότερη μορφή:

$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} - \nabla^2\right)\psi + m^2\psi = 0$, όπου αναγνωρίζουμε ακαριαία τον όρο μέσα στην παρένθεση σαν την Νταλεμπερσιανή (σαν την Λαπλασιανή, απλά για τετραδιάστατο χωροχρόνο αντί για τρισδιάστατο χώρο), οπότε ξαναγράφεται ακόμα πιο απλά σαν:

$$\left(\frac{\partial^2}{\partial t^2} - \nabla^2 + m^2\right)\psi = 0 .$$

Για τον έμπειρο αναγνώστη είναι ήδη προφανές ότι *και* αυτή η εξίσωση έχει ήδη προβλήματα, καθώς είναι ξεκάθαρο ότι η εξίσωση αυτή είναι δευτεροτάξια στον χρόνο, γεγονός που σημαίνει ότι *δεν είναι επαρκές* μόνο να γνωρίζουμε την κυματοσυνάρτηση την χρονική στιγμή t=0, δηλαδή την τιμή της $\psi(x,0)$, αλλά *και* την μορφή της παραγώγου της. Αυτό το γεγονός έρχεται σε πλήρη αντίθεση με την βασικότερη αρχή της κβαντομηχανικής – ότι δηλαδή ο προσδιορισμός της κυματοσυνάρτησης σε ένα σημείο στον χωροχρόνο επαρκεί για τον προσδιορισμό της χρονικής ιστορίας ολόκληρης της κυματοσυνάρτησης σε όλα τα σημεία. Ευτυχώς όμως, υπάρχει μέθοδος να ξεφύγουμε από αυτό το αδιέξοδο. Η λύση του προβλήματος αυτού ήρθε μερικά χρόνια μετά από τον πασίγνωστο Paul Dirac με την ομώνυμη εξίσωση. Απαιτείται ένας ιδιαίτερος χειρισμός για την σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξίσωσης Dirac, αλλά παρόλες τις δυσκολίες που μπορεί να συναντήσουμε, το τέλος σίγουρα θα μας χαροποιήσει, καθώς θα έχουμε καταλάβει ότι το σπιν απορρέει απολύτως φυσικά μέσα από την εξίσωση Dirac! Εκτός όμως από την θεωρητική επιβεβαίωση της ύπαρξης του σπιν, θα δείξουμε και ότι η μαγνητική ανωμαλία (anomalous Zeeman effect) που παρατηρήθηκε και ήταν ένα άλυτο μυστήριο εκείνη την εποχή, δεν είναι *τίποτε άλλο* παρά μια φυσική συνέπεια της εξίσωσης Dirac.

Από την Εξίσωση Klein-Gordon στην εξίσωση Dirac:

Ξεκινώντας από την σχετικιστική εξίσωση ενέργειας-ορμής και παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα και στα δύο μέρη, έχουμε:

$$E^2 = p^2c^2 + m^2c^4 \Rightarrow$$
$$E = \sqrt{p^2c^2 + m^2c^4}$$

Και από εδώ και στο εξής θα χρησιμοποιούμε το φυσικό σύστημα μονάδων (ή αλλιώς μονάδες Planck), όπου $\hbar = c = 1$ και άρα η εξίσωση γράφεται απλούστερα σαν:

$$E = \sqrt{p^2 + m^2}$$

Αντικαθιστώντας τους συνήθεις κβαντομηχανικούς τελεστές, έχουμε:

$$i\frac{\partial \psi}{\partial t} = \sqrt{-\frac{\partial^2}{\partial x^2} + m^2}\psi \ .$$

Αυτή είναι μία καλή αρχή διότι πλέον η εξίσωση είναι πρωτοτάξια στον χρόνο. Εδώ όμως έχουμε ένα δεύτερο πρόβλημα τώρα και αυτό δεν είναι άλλο από την σωστή ερμηνεία του υπόριζου στο δεξί μέρος της εξίσωσης. Εδώ δεν έχουμε να κάνουμε με το υπόριζο ενός πραγματικού αριθμού αλλά με ενός διαφορικού κβαντομηχανικού τελεστή.

Για την σωστή ερμηνεία του υπόριζου $p^2 + m^2$, όπως έδειξε ο Dirac, αρκεί να βρούμε το πώς μετατίθενται ή αντιμετατίθενται τα δύο αυτά μεγέθη. Έστω λοιπόν ότι έχουμε τον εξής συνδυασμό ορμής και ενέργειας:

$H = ap + \beta m$, ούτως ώστε το H^2 να ισούται με $p^2 + m^2$. Προφανώς ένα από τα πρώτα πράγματα που θα έπρεπε να μας έρθουν στο μυαλό για υποψήφιους για τους συντελεστές α και β, είναι οι τετραγωνικές μήτρες.

Οπότε, ψάχνοντας να βρούμε τα α και β, έχουμε $(ap + \beta m)^2 = a^2p^2 + (a\beta + \beta a)pm + \beta^2 m^2$, όντας βεβαίως προσεκτικοί με τις μεταθετικές ιδιότητες των μεταβλητών μας (τα α και β μετατίθενται μόνο με τον τελεστή της ορμής). Εμείς θέλουμε αυτό που βρήκαμε ακριβώς από πάνω να είναι ίσο με το $p^2 + m^2$, άρα έχουμε:

$a^2p^2 + (a\beta + \beta a)pm + \beta^2m^2 = p^2 + m^2$, από όπου βλέπουμε ξεκάθαρα ότι:

$a^2 = 1, \beta^2 = 1$ και (αβ + βα) = {α,β}

Από όπου καταλαβαίνουμε ότι τα α και β αντιμετατίθενται. Προσπαθώντας να βρούμε τετραγωνικές μήτρες που να ικανοποιούν αυτές τις προυποθέσεις, από τα πρώτα πράγματα που σκεφτόμαστε είναι οι μήτρες του Pauli, και έχουμε:

$$\beta = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \text{ και } \alpha = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Ξαναγράφοντας την Χαμιλτονιανή μας τώρα, θα έχουμε:

$H = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} p + \beta m = \begin{pmatrix} 0 & p \\ p & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} m = \begin{pmatrix} m & p \\ p & -m \end{pmatrix}$, όπου Η είναι μια 2x2 Ερμιτιανή μήτρα. Από εδώ συμπεραίνουμε ότι και η κυματοσυνάρτηση θα έχει την μορφή διανύσματος στήλης με δύο συντελεστές και θα είναι:

$$\psi = \begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix}$$

Εφαρμόζοντας ό,τι βρήκαμε μέχρι στιγμής στην εξίσωση $H\psi = E\psi$, καταλήγουμε στην περίφημη (μονοδιάστατη) εξίσωση του Dirac:

$$H\psi = E\psi \Rightarrow$$

$$\Rightarrow i\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m & p \\ p & -m \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow i\frac{\partial \phi}{\partial t} = m\phi - i\frac{\partial \chi}{\partial x}$$

και

$i\frac{\partial \chi}{\partial t} = -i\frac{\partial \phi}{\partial x} - m\chi$, είναι το διαφορικό μας σύστημα σε μία διάσταση.

Από εδώ είναι εύκολο να γενικεύσουμε μία τρισδιάστατη μορφή αυτού του τύπου, απλά τώρα ο κβαντομηχανικός τελεστής της ορμής από $-i\frac{\partial}{\partial x}$ θα γίνει $-i\nabla$ δηλαδή η Χαμιλτονιανή θα έχει την μορφή:

$$H = a_x p_x + a_y p_y + a_z p_z + \beta m = a \cdot p + \beta m$$

Όπου α και β τέτοιες μήτρες ώστε να ικανοποιείται η σχετικιστική εξίσωση ενέργειας ορμής, όπου α και β αντιμετατίθενται, όπως και πριν, με {α,β} = 0 = αβ + βα = 0 $\Rightarrow$ αβ = - βα. Επίσης $\beta^2 = 1$ και ισχύει επίσης ότι $\beta = \begin{pmatrix} \mathrm{I} & 0 \\ 0 & -\mathrm{I} \end{pmatrix}$ με I την μοναδιαία μήτρα. Άρα το μόνο που μένει είναι να βρούμε την μήτρα α ώστε να ισχύουν όλα όσα προαναφέραμε. Ας θεωρήσουμε για αρχή την γενικευμένη μήτρα:

$\alpha = \begin{pmatrix} B & A \\ A & C \end{pmatrix}$, ή ακόμα καλύτερα $\alpha = \begin{pmatrix} B & A \\ A^{\dagger} & C \end{pmatrix}$, αλλά για τους λόγους της παρούσας διατριβής, η πρώτη αναπαράσταση είναι επαρκής.

Το μόνο που μένει είναι να υπολογίσουμε πόσο κάνει το {α,β} με βάση την αντιμεταθετική τους σχέση. Θα υπολογίσουμε το αβ και το βα και μετά θα τα προσθέσουμε.

$$\alpha\beta = \begin{pmatrix} B & A \\ A & C \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \mathrm{I} & 0 \\ 0 & -\mathrm{I} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathrm{B} & -\mathrm{A} \\ \mathrm{A} & -C \end{pmatrix}, \text{ και}$$

$$\beta\alpha = \begin{pmatrix} \mathrm{I} & 0 \\ 0 & -\mathrm{I} \end{pmatrix}\begin{pmatrix} B & A \\ A & C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B & A \\ -A & -C \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \{\alpha,\beta\} = \alpha\beta + \beta\alpha = \begin{pmatrix} \mathrm{B} & -\mathrm{A} \\ \mathrm{A} & -C \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathrm{B} & -\mathrm{A} \\ \mathrm{A} & -C \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \{\alpha,\beta\} = \begin{pmatrix} 2\mathrm{B} & 0 \\ 0 & -2C \end{pmatrix} = 2\begin{pmatrix} \mathrm{B} & 0 \\ 0 & C \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$\Rightarrow$ {α,β} = 0 άρα $2\begin{pmatrix} \mathrm{B} & 0 \\ 0 & C \end{pmatrix}$ = 0, άρα B = C = 0, που σημαίνει ότι οι μήτρες α_i που ψάχνουμε να βρούμε θα έχουν την μορφή $\alpha_i = \begin{pmatrix} 0 & A_i \\ A_i & 0 \end{pmatrix}$ και άρα θα ισχύει ότι $\{\alpha_i, \alpha_j\} = 2\delta_{ij}$. Όπου δ_{ij} το σύμβολο Kronecker-delta που είναι ίσο με την μονάδα όταν i = j και ίσο με το μηδέν διαφορετικά.

Οπότε αν $\alpha_i = \begin{pmatrix} 0 & A_i \\ A_i & 0 \end{pmatrix}$ τότε και $\alpha_j = \begin{pmatrix} 0 & A_j \\ A_j & 0 \end{pmatrix}$ και άρα μπορούμε να βρούμε:

$$\alpha_i\alpha_j = \begin{pmatrix} 0 & A_i \\ A_i & 0 \end{pmatrix}\begin{pmatrix} 0 & A_j \\ A_j & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_iA_j & 0 \\ 0 & A_iA_j \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\alpha_j\alpha_i = \begin{pmatrix} 0 & A_j \\ A_j & 0 \end{pmatrix}\begin{pmatrix} 0 & A_i \\ A_i & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_jA_i & 0 \\ 0 & A_jA_i \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \{\alpha_i, \alpha_j\} = \alpha_i\alpha_j + \alpha_j\alpha_i = \begin{pmatrix} A_iA_j & 0 \\ 0 & A_iA_j \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} A_jA_i & 0 \\ 0 & A_jA_i \end{pmatrix} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \{\alpha_i, \alpha_j\} = \begin{pmatrix} A_iA_j + A_jA_i & 0 \\ 0 & A_iA_j + A_jA_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \{A_i, A_j\} & 0 \\ 0 & \{A_j, A_i\} \end{pmatrix}$$

Και ισχύει ότι $\{\alpha_i, \alpha_j\} = 2\delta_{ij}$, άρα $\begin{pmatrix} \{A_i, A_j\} & 0 \\ 0 & \{A_j, A_i\} \end{pmatrix} = 2\delta_{ij}$.

Στο σημείο που καταλήξαμε μόλις, εξορισμού, ικανοποιείται αυτή η σχέση με τις μήτρες σ_i του Pauli, οι οποίες είναι 2x2 μήτρες, γεγονός που σημαίνει ότι οι α_i μήτρες που ψάχνουμε να βρούμε, είναι επί της ουσίας 4x4 μήτρες. *Αυτό* ήταν που συνέλαβε ο Dirac και θεωρήθηκε σκανδαλώδες ακόμα και για εκείνον - αυτό το πόρισμα δηλαδή που βγήκε - κάνοντας όλους αυτούς τους υπολογισμούς που μόλις κάναμε και εμείς. Αυτό που βγαίνει σαν συμπέρασμα αγνοήθηκε (στην αρχή) ακόμα και απο τον ίδιο τον Dirac, καθώς το γεγονός ότι η 4x4 μήτρα είναι η ελάχιστη διάσταση μήτρας για να ικανοποιεί την Άλγεβρα Dirac, σημαίνει ότι η κυματοσυνάρτηση του Dirac ψ, θα είναι ένα διάνυσμα στήλης με *τέσσερις* συνιστώσες. Αυτό δεν έβγαζε νόημα τότε διότι τα φερμιόνια (και για τέτοια σωμάτια μιλάει η εξίσωση του Dirac) έχουν σπιν ½ γεγονός που τους δίνει 2 δυνατούς βαθμούς ελευθερίας – ένα σπιν πάνω και ένα σπιν κάτω. Το ότι η κυματοσυνάρτηση δίνεται από ένα διάνυσμα στήλης με τέσσερις συνιστώσες:

$$\psi = \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \\ \psi_3 \\ \psi_4 \end{pmatrix}.$$

Αυτό σημαίνει ότι στο σωματίδιο αντιστοιχούν *τέσσερις* βαθμοί ελευθερίας (αντί για 2 που θα περιμέναμε).

Εκ των υστέρων, γνωρίζουμε πλέον ότι αυτός ο φαινόμενος διπλασιασμός των βαθμών ελευθερίας του σωματιδίου γίνεται επειδή η εξίσωση Dirac συνυπολογίζει και τους βαθμούς ελευθερίας του αντίστοιχου αντι-σωματιδίου. Για αυτή του την ανακάλυψη βραβεύτηκε με το Nobel Prize ο P. A. M Dirac το 1933. Παρόλα αυτά, ας επιστρέψουμε στο θέμα μας.

Μία σύνοψη όσων έχουμε βρει μέχρι στιγμής:

1. $\alpha_i = \begin{pmatrix} 0 & \sigma_i \\ \sigma_i & 0 \end{pmatrix}$ και θα είναι βεβαίως 4x4 Ερμιτιανές μήτρες.
2. $\beta = \begin{pmatrix} \mathrm{I} & 0 \\ 0 & -\mathrm{I} \end{pmatrix}$
3. $\{\alpha_i, \alpha_j\} = 2\delta_{ij}$
4. $\{\alpha_i, \beta\} = 0$
5. $\beta^2 = 1$

Όπου προφανώς, συνδυάζοντας όλα αυτά, καταλήγουμε στην σωστή έκφραση της Χαμιλτονιανής μας, ικανοποιώντας την άλγεβρα Dirac. Η κυματοσυνάρτηση Dirac μπορεί να γραφτεί (στην γενική της μορφή) ως:

$i\dfrac{\partial \psi}{\partial t} = H\psi$, όπου H είναι ένας Ερμιτιανός τελεστής που έχει την μορφή που βρήκαμε προηγουμένως. Εάν θέλαμε να κάνουμε έλεγχο Ερμιτιανότητας, γίνεται όπως και στις κλασσικές μήτρες μόνο που αντικαθιστούμε την μιγαδική συζυγία με την συζυγία για τελεστές (δηλαδή από * θα γίνει †).

Από την κλασσική κβαντομηχανική σε μονοδιάστατες περιπτώσεις, γνωρίζουμε ότι η πυκνότητα πιθανότητας δίνεται από το γινόμενο της κυματοσυνάρτησης και της συζυγούς κυματοσυνάρτησης, δηλαδή:

$$P(x,t) = \psi^{\dagger}(x,t)\psi(x,t) = (\phi^*, \chi^*)\begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} = |\phi|^2 + |\chi|^2$$

Έτσι διατηρείται η συνολική πιθανότητα. Έαν ολοκληρώσουμε ως προς τον χώρο και παραγωγίσουμε το ολοκλήρωμα ως προς τον χρόνο, θα καταλήξουμε ότι

$\frac{d}{dt}\int P(x,t)dx = 0$, το οποίο είναι μία άμεση συνέπεια της Ερμιτιανότητας της Χαμιλτονιανής.

Εκτός όμως από την διατήρηση της ολικής πιθανότητας, πρέπει να διατηρείται και τοπικά, γεγονός που σημαίνει ότι θα πρέπει να ισχύει μια εξίσωση συνέχειας (continuity equation) της μορφής $\frac{\partial P}{\partial t} + \nabla \cdot J = 0$, όπου J είναι ένα κατάλληλο *ρεύμα πιθανότητας* (probability current) το οποίο προφανώς περιγράφει το πώς γίνεται η μεταφορά πιθανότητας από την μία περιοχή του χώρου στην άλλη καθώς και την χρονική της εξέλιξη που συμβάλλει στην διαρκή ανακατανομή της πιθανότητας. Αυτό που πρέπει τώρα να κάνουμε είναι να βρούμε ακριβώς μια έκφραση για το J, ξεκινώντας από την εξίσωση συνέχειας:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{\partial \psi^{\dagger}}{\partial t}\psi + \psi^{\dagger}\frac{\partial \psi}{\partial t} = i(H\psi)^{\dagger}\psi - i\psi^{\dagger}(\mathrm{H}\,\psi)$$

Αντικαθιστώντας την έκφραση της Χαμιλτονιανής $H = ap + \beta m = -ia\nabla + \beta m$, στην εξίσωση που βρίσκεται ακριβώς από πάνω, έχουμε:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = i(-ia\nabla\,\psi + \beta m\psi)^{\dagger} - i\psi^{\dagger}(-ia\nabla\,\psi + \beta m\psi)\,,$$

όπου κάνοντας χρήση της Ερμιτιανότητας των μητρών (δηλαδή ότι $\alpha^{\dagger} = \alpha$ και $\beta^{\dagger} = \beta$) και κάνοντας προσεκτικά τις πράξεις, καταλήγουμε σε μία έκφραση του ρεύματος πιθανότητας *απαράλλαχτη* από την αντίστοιχη στο μή σχετικιστικό όριο:

$$J = \psi^{\dagger}\alpha\psi$$

Αντικαθιστώντας τώρα (και βεβαίως κάνοντας τις πράξεις με την σειρά που εμφανίζονται για λόγους μεταθετικότητας), έχουμε:

$$J = \psi^{\dagger}\alpha\psi = (\phi^*, \chi^*)\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} = \phi^*\chi + \chi^*\phi$$

Τώρα που έχουμε την μορφή του ρεύματος πιθανότητας μπορούμε να μπούμε στην διαδικασία εξήγησης του σπιν, εκεί δηλαδή που θέλαμε εξαρχής να καταλήξουμε.

Σπιν στην εξίσωση Dirac:

Θα ξεκινήσουμε κάνοντας μια απλή παρατήρηση ως προς την εξίσωση Dirac. Η Χαμλιτονιανή του Dirac είναι γραμμική ως προς την ορμή του σωματιδίου p. Εάν σκεφτούμε την τροχιακή στροφορμή ℓ που δίδεται από τον τύπο $\ell = r \times p$, βλέπουμε ότι αυτή μετατίθεται μόνο με μεγέθη που έχουν σφαιρική συμμετρία, άρα μπορούμε να καταλήξουμε σχεδόν απευθείας στο συμπέρασμα ότι η τροχιακή στροφορμή *δεν μετατίθεται* με την Χαμιλτονιανή της ελεύθερης κίνησης (εν απουσία δυνάμεων). Παρόλα αυτά, εμείς θέλουμε η τροχιακή στροφορμή να είναι μια διατηρήσιμη ποσότητα.

Επίσης, γνωρίζουμε ότι η Χαμιλτονιανή μας θα παραμένει αναλλοίωτη σε στροφές εάν συμπεριλάβουμε μια αντίστοιχη «περιστροφή» και στην ορμή p αλλά και στο εσωτερικό διάνυσμα α (στον τύπο $H = ap + \beta m$). Προφανώς, η «περιστροφή» του α, αντιπροσωπεύει τους βαθμούς ελευθερίας που οφείλονται στο σπιν και βεβαίως είναι μή-χωρικοί. Από εδώ μπορούμε (αν και εκ των υστέρων) να πούμε ότι η Χαμιλτονιανή του Dirac *δεν* είναι αναλλοίωτη μεμονωμένα σε χωρικές στροφές αλλά μόνο σε συνδυαστική χωρική *και* εσωτερική στροφή. Επομένως δεν είναι παράλογο να υποθέσουμε ότι το διατηρήσιμο μέγεθος σε ένα σφαιρικά συμμετρικό σύστημα εν απουσία δυνάμεων δεν είναι η τροχιακή στροφορμή αλλά μία κάποια *ολική στροφορμή* που θα δίδεται από τον τύπο $J = \ell + s$ όπου το s θα αντιπροσωπεύει την εσωτερική στροφορμή του όποιου σωματιδίου. Επίσης το s θα αποτελείται από μία τριάδα 4x4 Ερμιτιανών μητρών - s_x, s_y, s_z .

Αυτό που μένει τώρα να κάνουμε, είναι να βρούμε μία έκφραση για τις μήτρες αυτές και αρχίζοντας με την αυτονόητη απαίτηση ότι η ολική στροφορμή είναι ένα διατηρήσιμο μέγεθος μπορούμε να επιβάλλουμε την συνθήκη $[J, H] = 0$ ή πιο συγκεκριμένα:

$$[J_i, H] = 0$$

Συνδυάζοντας την συνθήκη από πάνω με τον τύπο $J = \ell + s$, μπορούμε να την ξαναγράψουμε σαν:

$$[J_i, H] = [\ell_i + s, H] = 0$$

Προς το παρών (και για ευκολία) μπορούμε απλά να δουλέψουμε με την τροχιακή στροφορμή και την Χαμιλτονιανή και να συμπεριλάβουμε στο τέλος το σπιν. Οπότε έχουμε:

$$[\ell_i, H] = [\ell_i, \alpha \cdot p] + [\ell_i, \beta m] = [\ell_i, \alpha_j \cdot p_j] + 0 = \alpha_j [\ell_i, p_j]$$

Χρησιμοποιώντας τώρα την γενική μεταθετική σχέση με το σύμβολο Levi-Civita που ισχύει για τις συνιστώσες κάθε χωρικού διανύσματος ($[\ell_i, A_j] = i\varepsilon_{ijk} A_k$) όπου επίσης χρησιμοποιούμε την σύμβαση Einstein, δηλαδή κάθε επαναλαμβανόμενος δείκτης σε ένα γινόμενο τελεστών υποδηλώνει άθροισμα (λ.χ $e_{abc} d_{cef} \equiv \sum_c e_{abc} d_{cef}$), και έτσι καταλήγουμε:

$$[\ell_i, H] = i\varepsilon_{ijk} a_j p_k$$

Τώρα μπορούμε να προσθέσουμε την εσωτερική στροφορμή s και εφαρμόζοντας την προαπαιτούμενη συνθήκη (ότι θα είναι ίσο με το μηδέν), έχουμε:

$$[\ell_i + s_i, H] = [\ell_i, H] + [s_i, H] = 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [s_i, H] = -[\ell_i, H] \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [s_i, H] = -i\varepsilon_{ijk} a_j p_k \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [s_i, H] = [s_i, a_k p_k] + [s_i, \beta m] \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [s_i, H] = [s_i, a_k] p_k + 0$$

Και από εδώ μπορούμε να εξισώσουμε τις δύο παραστάσεις για το $[s_i, H]$ και άρα μπορούμε να γράψουμε:

$$[s_i, a_k] p_k + 0 = -i\varepsilon_{ijk} a_j p_k \Rightarrow$$

$$\Rightarrow [s_i, a_k] = -i\varepsilon_{ijk} a_k \Rightarrow$$

$\Rightarrow [s_i, a_j] = i\varepsilon_{ijk} a_k$, όπου χρησιμοποιήσαμε την ιδιότητα αντισυμμετρίας του συμβόλου Levi-Civita. Σε αυτό το σημείο μπορούμε αν είμαστε λίγο παρατηρητικοί, να διαπιστώσουμε ότι αυτή η μεταθετική σχέση που μόλις βρήκαμε είναι πανομοιότυπη με την μεταθετική σχέση που βρήκαμε λίγο πιο πριν (για την τροχιακή στροφορμή). Από αυτό μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το διάνυσμα s, παίζει για τα διανύσματα εσωτερικού χώρου (όπως το α) τον ίδιο ρόλο που παίζει και η τροχιακή στροφορμή για τα χωρικά διανύσματα. Από εδώ ήδη δικαιολογείται η ταύτισή του με την έννοια του σπιν (που βεβαίως γνωρίζαμε ήδη).

Το μόνο που μένει είναι να βρούμε την ακριβή μορφή των μητρών s_i όπου για να μην μακρηγορούμε βρίσκουμε να είναι:

$$s = \frac{1}{2}\begin{pmatrix} \sigma & 0 \\ 0 & \sigma \end{pmatrix}$$

Όπου φυσικά σ είναι οι μήτρες Pauli και το γεγονός ότι εμφανίζονται στην διαγώνιο θέση της μήτρας, υποδηλώνει ότι αναφέρεται σε σωματίδια με σπιν ½. Για παράδειγμα, εάν υψώσουμε στο τετράγωνο το δεξί και αριστερό μέρος της παραπάνω σχέσης, θα έχουμε:

$s^2 = \frac{1}{4}\begin{pmatrix} \sigma^2 & 0 \\ 0 & \sigma^2 \end{pmatrix}$ και επίσης ξέρουμε ότι $\sigma = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$, οπότε επί της ουσίας έχουμε:

$$s^2 = \frac{3}{4} I \ ,$$

όπου βεβαίως I είναι η μοναδιαία μήτρα με 1 τις τιμές στην κύρια διαγώνιο της και 0 σε όλες τις υπόλοιπες και έχει διαστάσεις 4x4. Αυτό σημαίνει ότι s = ½ , επειδή $\frac{1}{2}\left(\frac{1}{2}+1\right) = \frac{1}{2}\left(\frac{3}{2}\right) = \left(\frac{3}{4}\right)$.

Παραδειγματικά, μία από τις μεγαλύτερες ιδιομορφίες του σπιν, ήταν η συμπεριφορά του καθώς αυτό αλληλεπιδρά με ένα ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Αυτό θεωρείτο εκείνη την εποχή ως «ανωμαλία» του σπιν, αλλά στην πραγματικότητα δεν ήταν *καθόλου* ανωμαλία του σπιν, όσο μάλλον *αδυναμία* της τρέχουσας θεωρίας να περιγράψει αντιπροσωπευτικά τι ακριβώς διαδραματιζόταν. Πρακτικά, η μαγνητική ιδιομορφία του σπιν, π.χ του ηλεκτρονίου, έγκειτο στο ότι ο γυρομαγνητικός του λόγος ήταν *διπλάσιος* από αυτόν της τροχιακής στροφορμής. Στην πραγματικότητα όμως όταν κάποιος ξεκινήσει με αφετηρία τις εξισώσεις του Maxwell, και μετά συμπεριλάβει σχετικιστικές και κβαντομηχανικές διορθώσεις, τότε αποδεικνύεται μαθηματικά ότι για το ηλεκτρόνιο ισχύει ότι g = 2 (το οποίο είναι και η πειραματικά επιβεβαιωμένη τιμή).

1.4.4 Φορμαλισμός των χημικών μετατοπίσεων

Στην έως τώρα ανάλυσή μας, έχουμε πρακτικά αγνοήσει τελείως το γεγονός ότι οι υπό εξέταση πυρήνες είναι περιτριγυρισμένοι από το ηλεκτρονικό νέφος των ατόμων υδρογόνου. Για να συνεχίσουμε περαιτέρω την ανάλυση, καλό θα ήταν σε αυτό το σημείο να εξηγήσουμε και το φαινόμενο που είναι γνωστό ως *χημική μετατόπιση*. Ας ξεκινήσουμε θεωρώντας πρωτίστως τις κύριες αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρο εντός ενός συστήματος μαγνητικού συντονισμού.

Επί της ουσίας, μία πιο αντιπροσωπευτική Χαμιλτονιανή, θα περιέχει όρους για κάθε μία από τις αλληλεπιδράσεις των οποίων οι συνεισφορές παίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην έκβαση του μαγνητικού συντονισμού. Θα υπάρχει ένας όρος που θα αντιπροσωπεύει την πυρηνική αλληλεπίδραση Zeeman H_{nZ}, ένας όρος για τα ηλεκτρόνια H_{el}, ένας όρος για την ηλεκτρονική αλληλεπίδραση Zeeman H_{eZ} καθώς και ένας όρος μέσα στην Χαμιλτονιανή ο οποίος θα αντιπροσωπεύει την αλληλεπίδραση μεταξύ πυρηνικών και ηλεκτρονικών σπιν H_{en}. Κοινώς δηλαδή, θα έχουμε:

$$H = H_{nZ} + H_{el} + H_{eZ} + H_{en} \tag{1.86}$$

Παρατηρούμε πως εάν ο τελευταίος όρος της εξίσωσης (1.84), δηλαδή η ενέργεια αλληλεπίδρασης μεταξύ ηλεκτρονίων και πρωτονίων, ήταν ίσος με το μηδέν, τότε το πυρηνικό σύστημα θα είχε αποσυζευκτεί από τα ηλεκτρόνια, και επομένως οι στάθμες της ενέργειας του πυρήνα θα ήταν απόλυτα ίσες με τις προβλεπόμενες στάθμες οι οποίες θα μπορούσαν να εκτιμηθούν αποκλειστικά και μόνο με βάση το φαινόμενο Zeeman. Παρόλα αυτά όμως, *γνωρίζουμε* πειραματικά ότι η ενέργεια αλληλεπίδρασης ηλεκτρονίων και πρωτονίων *δεν* ισούται με το μηδέν. Ο λόγος για αυτό είναι επειδή υπάρχουν επιπρόσθετα μαγνητικά πεδία τα οποία κάνουν αισθητή την παρουσία τους στα πυρηνικά σπιν, και τα οποία οφείλονται στην ύπαρξη των ηλεκτρονίων. Σε αυτό το σημείο θα ήταν ιδανικό να επιχειρήσουμε για μία ακόμη φορά την εξήγηση του φαινομένου της χημικής μετατόπισης, τώρα που έχουμε στα χέρια μας τα κβαντομηχανικά και θερμοδυναμικά θεωρητικά εργαλεία.

Αναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο ότι η χημική μετατόπιση είναι, επί της ουσίας, μία ονομασία που δόθηκε στο πειραματικά παρατηρηθέν φαινόμενο, κατά το οποίο η φασματική γραμμή των υπό εξέταση πυρήνων εμφανίζει πολλαπλές κορυφές λόγω των πολυποίκιλων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πρωτονίων, των ηλεκτρονίων και του μαγνητικού πεδίου. Αυτός είναι ο λόγος πίσω από την χημική μετατόπιση. Ας ξεκινήσουμε όμως μία πιο επίσημη (και λιγότερο εμπειρική) προσέγγιση στο φαινόμενο της χημικής μετατόπισης. Θα χρησιμοποιήσουμε τις εξισώσεις του Maxwell σαν το σημείο έναρξης της ανάλυσής μας.

Θα δουλέψουμε με την Χαμιλτονιανή ενός ηλεκτρονίου. Για να εκπροσωπήσουμε τα μαγνητικά πεδία, πρέπει να εισάγουμε – όπως θυμόμαστε – δύο διαφορετικά διανυσματικά πεδία A_0 και A_n, τα οποία «συνδέονται» με τα αντίστοιχα μαγνητικά πεδία, το ισχυρό στατικό B_0 και το πυρηνικό B_n. Και άρα έχουμε:

$$\mathbf{B}_0 = \nabla \times \mathbf{A}_0$$
$$\mathbf{B}_n = \nabla \times \mathbf{A}_n \qquad (1.87\alpha, \beta)$$

Ως συνήθως, διαλέγουμε μία βαθμίδα (gauge), και για την ακρίβεια διαλέγουμε τα διανυσματικά πεδία να υπόκεινται σε μετασχηματισμούς με βάση την εξής συμμετρία:

$$A' = A + \nabla\varphi \qquad (1.88)$$

Όπου το πεδίο φ είναι μία οποιαδήποτε μη-διανυσματική συνάρτηση. Ένας μετασχηματισμός σαν και αυτόν της εξίσωσης (2.70) είναι γνωστός ως μετασχηματισμός βαθμίδας[10] (gauge transformation) και ο λόγος που το κάνουμε αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι θέλουμε δύο παρατηρητές οι οποίοι βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία στον χώρο και κάνουν μέτρηση του ίδιου ηλεκτρομαγνητικού πεδίου, παρά το γεγονός ότι οι μετρητές τους θα δείχνουν διαφορετικές τιμές, μόλις ληφθεί υπόψιν η επιλογή της βαθμίδας, τα αποτελέσματα και των δύο θα είναι αναλλοίωτα ως προς την βαθμίδα. Στην συγκεκριμένη περίπτωση λοιπόν, η Χαμιλτονιανή μας θα γίνει:

$$H = \frac{1}{2m}\left(\mathbf{p} - \frac{q}{c}\mathbf{A}\right)^2 + V \qquad (1.89)$$

Όπου φυσικά η ορμή είναι το κβαντομηχανικό ισοδύναμο της κλασσικής ορμής, δηλαδή είναι ο διαφορικός τελεστής (ως προς τον χώρο). Ο μετασχηματισμός βαθμίδας σημαίνει πως αν μετρήσουμε την Χαμιλτονιανή του ηλεκτρονίου μας με βάση το δυναμικό **A** ή με βάση το δυναμικό **A'**, δηλαδή:

[10] https://aapt.scitation.org/doi/10.1119/1.12094

$$H = \frac{1}{2m}\left(\mathbf{p} - \frac{q}{c}\mathbf{A}'\right)^2 + V = \frac{1}{2m}\left(\mathbf{p} - \frac{q}{c}(A + \nabla\varphi)\right)^2 + V \tag{1.90}$$

Τότε θα πάρουμε το ίδιο αποτέλεσμα. Αντίστοιχα, για ένα ηλεκτρόνιο το οποίο αλληλεπιδρά ταυτόχρονα με δύο διαφορετικά μαγνητικά πεδία, τότε φυσικά μπορούμε να περιμένουμε μία αντίστοιχη Χαμιλτονιανή έκφραση:

$$H = \frac{1}{2m}\left(\mathbf{p} - \frac{q}{c}\mathbf{A}_0 - \frac{q}{c}\mathbf{A}_n\right)^2 + V \tag{1.91}$$

Σε αυτό το σημείο παρατηρούμε πως θα ήταν πιο εύκολο να συνεχίσουμε τους υπολογισμούς μας εάν ορίζαμε μία νέα παράμετρο, την λεγόμενη *κανονική ορμή (canonical momentum),* και καταλήγουμε:

$$H = \frac{1}{2m}\left(\boldsymbol{\pi} - \frac{q}{c}\mathbf{A}_n\right)^2 + V \tag{1.92}$$

Και αφού όσο η ορμή, τόσο και το διανυσματικό πεδίο $\mathbf{A_0}$ είναι Ερμιτιανοί τελεστές, τότε *και* η κανονική ορμή θα είναι και αυτή Ερμιτιανός τελεστής (όντας μία συνάρτηση «φτιαγμένη» αποκλειστικά και μόνο από Ερμιτιανούς τελεστές). Κάνοντας τις πράξεις στην εξίσωση (1.92), καταλήγουμε:

$$H = \frac{1}{2m}\pi^2 - \frac{q}{2mc}(\boldsymbol{\pi}\cdot\mathbf{A}_n + \mathbf{A}_n\cdot\boldsymbol{\pi}) + \frac{q^2}{2mc}A^2{}_n + V \tag{1.93}$$

Και μιας και γνωρίζουμε ότι το πεδίο $\mathbf{A_n}$ είναι αυτό που «παράγει» το διπολικό πεδίο, επιλέγουμε για την εκπεφρασμένη μορφή του διανυσματικού πεδίου αυτού να έχει την μορφή $\mathbf{A}_n = \frac{\boldsymbol{\mu}\times\mathbf{r}}{r^3}$. Επειδή η πυρηνική ροπή είναι πολύ μικρή συγκριτικά με τις ηλεκτρονικές ροπές, μας δίνεται η δυνατότητα να την συμπεριλάβουμε σε μία πιο γενική Χαμιλτονιανή ως ένας παράγοντας ανάπτυξης δεύτερης τάξεως. Εν συνεχεία επιλέγουμε να κρατήσουμε την προσέγγισή μας σε καθαρά γραμμικούς όρους (πρώτου βαθμού προσέγγιση), αφήνοντάς μας μία Χαμιλτονιανή της μορφής:

$$H = \frac{1}{2m}\pi^2 - \frac{q}{2mc}(\boldsymbol{\pi}\cdot\mathbf{A}_n + \mathbf{A}_n\cdot\boldsymbol{\pi}) + V \tag{1.94}$$

Η εξίσωση (1.94) επί της ουσίας, το μόνο που μας λέει είναι πως στην απουσία μίας πυρηνικής σύζευξης, ο δεύτερος όρος του δεξιού μέρος της εξίσωσης τείνει στο μηδέν, και επομένως αυτό σημαίνει πως η Χαμιλτονιανή του ηλεκτρονίου μας θα είναι ίδια με την εξίσωση (1.93). Συνεχίζουμε την ανάλυση μας χρησιμοποιώντας μία πρώτης τάξης θεωρίας διαταραχών όπου θα υποθέσουμε πως μία πρώτης τάξης αλλαγή στην ενέργεια μίας κβαντικής κατάστασης τις οποίας η κυματοσυνάρτηση ψ είναι η ακριβής λύση στο πρόβλημα που επιλύσαμε ακριβώς πιο πριν (αυτό ενός ηλεκτρονίου που αλληλεπιδρά με ένα στατικό μαγνητικό πεδίο και με ένα δυναμικό V). Η ενέργεια της διαταραχής αυτής, θα δίνεται από:

$$E_{pert} = -\frac{q}{2mc}\int \psi^*(\boldsymbol{\pi}\cdot\mathbf{A}_n + \mathbf{A}_n\cdot\boldsymbol{\pi})\psi\, d\tau \qquad (1.96)$$

Και καθώς όλοι οι τελεστές που περιλαμβάνονται στην εξίσωση (1.96) είναι Ερμιτιανοί, μπορούμε να την γράψουμε ισοδύναμα ως:

$$E_{pert} = -\frac{q}{2mc}\int \mathbf{A}_n\cdot\left[(\boldsymbol{\pi}\psi)^*\psi + \psi^*\boldsymbol{\pi}\psi\right]d\tau \qquad (1.97)$$

Εν συνεχεία, αντικαθιστούμε την κανονική ορμή **π** με το ισοδύναμό της, στην (1.97), και ο όρος εντός των αγκυλών τώρα γίνεται:

$$\frac{q}{2m}\left[\psi(\boldsymbol{\pi}\psi)^* + \psi^*\boldsymbol{\pi}\psi\right] = \frac{q}{2m}\frac{\hbar}{i}\left(\psi^*\nabla\psi - \psi\nabla\psi^*\right) - \frac{q^2}{mc}\mathbf{A}_0\psi^*\psi \qquad (1.98)$$

Έπειτα, παρατηρούμε πως η εξίσωση (1.98) είναι απλά η εκπεφρασμένη μορφή της πυκνότητας ρεύματος (current density) που απορρέει όταν το στατικό πεδίο είναι ανοιχτό, και άρα έχουμε:

$$E_{pert} = -\frac{1}{c}\int \mathbf{A}_n\cdot\mathbf{j}_0(\mathbf{r})d\tau \qquad (1.99)$$

Αντίστοιχα, για μία μεταβολή της ενέργειας ίση με δE, θα έχουμε:

$$\delta E_{pert} = -\frac{1}{c}\int \delta\mathbf{A}\cdot\mathbf{j}(\mathbf{r})d\tau \qquad (1.100)$$

Και αν χρησιμοποιήσουμε τον προηγούμενο ορισμό για το διανυσματικό πεδίο, δηλαδή ότι $\mathbf{A}_n = \frac{\boldsymbol{\mu}\times\mathbf{r}}{r^3}$, καταλήγουμε:

$$E_{pert} = -\boldsymbol{\mu}\cdot\left[\frac{1}{c}\int\frac{\mathbf{r}\times\mathbf{j}_0(\mathbf{r})}{r^3}d\tau\right] \qquad (1.101)$$

Στην εξίσωση (1.101) εμπεριέχονται όλες οι πληροφορίες και τα δεδομένα για την χημική μετατόπιση και εάν γνωρίζαμε εκ των προτέρων την πυκνότητα ρεύματος, θα μπορούσαμε εύκολα μετά να υπολογίσουμε το συνιστάμενο πεδίο του πυρήνα. Οπότε, με λίγα λόγια, για να λάβουμε μία εκτίμηση της χημικής μετατόπισης, αρκεί πρώτα να υπολογίσουμε την πυκνότητα ρεύματος και μετά από αυτό να κάνουμε την ολοκλήρωση της εξίσωσης (1.101). Ήδη όμως, μπορούμε να εξάγουμε χρήσιμες πληροφορίες σε θεωρητικό επίπεδο. Λόγω της εξάρτησης ως προς $1/r^3$, μπορούμε να συμπεράνουμε πως οι χημικές μετατοπίσεις είναι πιο ευαίσθητες σε κοντινά ρεύματα, πράγμα που μας είναι ήδη γνωστό και από το προηγούμενο κεφάλαιο.

1.4.5 Στατιστική φυσική και μήτρες πυκνότητας

Η μαγνήτιση ισορροπίας, συμβολίζεται με M(0), και την συναντήσαμε και στην προκαταρκτική ανάλυση του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού στο κεφάλαιο αυτό, και θα ξανασυναντήσουμε αργότερα σε επόμενα κεφάλαια. Θυμίζουμε πάλι την εξίσωση:

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot e^{-TR/T_1} \qquad (1.102)$$

Αυτή η τιμή αντιστοιχεί αφενός στην τάση του σπινικού συστήματος να «ευθυγραμμίζει» τον εαυτό του με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, καθώς με αυτόν τον τρόπο καταφέρνει να βρίσκεται στην κατάσταση ελάχιστης ενέργειας, και αφετέρου στην ικανότητα του συστήματος να είναι σε θέση να αντλήσει ενέργεια μέσω θερμικής επαγωγής. Για παράδειγμα, ένα σημειακό σωματίδιο του οποίου η κινητήριος δύναμη προέρχεται από ένα ισχυρό εξωτερικό και στατικό μαγνητικό πεδίο, και η κίνησή του θα περιγράφεται από την εξίσωση Lorentz και, εάν θεωρήσουμε αμελητέες τις συνεισφορές (στην συνισταμένη δύναμη του σωματιδίου) από το υποβόσκον ηλεκτρικό πεδίο, αυτό που μας μένει είναι $\vec{F} = q\vec{u} \times \vec{B}$.

Εάν είχαμε N τέτοια σωματίδια, των οποίων η μέση ενέργεια θα ήταν E, τότε η πιθανότητα να «βρούμε» ένα σωματίδιο του οποίου η ενέργεια είναι ε, θα δίνεται πολύ απλά από:

$$P(\varepsilon) = \frac{e^{-\varepsilon/kT}}{Z} \qquad (1.103)$$

Όπου Z είναι η συνάρτηση διαμερισμού (partition function) και παίζει τον ρόλο του παράγοντα κανονικοποίησης, και δίνεται από:

$$Z = \sum_{\varepsilon} e^{-\varepsilon/kT} \tag{1.104}$$

Αν, για παράδειγμα, είχαμε ένα σύστημα το οποίο εμπεριείχε σωματίδια δύο διαφορετικών ενεργειών π.χ E_α και E_β, και αν το σύστημα είναι σε θερμική ισορροπία με ένα «ρεζερβουάρ» (σαν και αυτό που συναντήσαμε προηγουμένως) θερμοκρασίας T, τότε οι δύο καταστάσεις θα καταλαμβάνονται με πιθανότητα $P(E_\alpha)$ και $P(E_\beta)$ αντίστοιχα. Θα ισχύει ότι:

$$\frac{P(E_a)}{P(E_b)} = \frac{e^{-E_a/kT} / Z}{e^{-E_b/kT} / Z} \tag{1.105}$$

Και άρα ισχύει ότι:

$$\sum_{\mathrm{E}_\alpha} P(E_a) = \sum_{\mathrm{E}_\beta} P(E_\beta) = 1 \tag{1.106}$$

Ας ξεκινήσουμε την ανάλυσή μας σκεπτόμενοι ένα σύστημα το οποίο περιγράφεται από μία κυματοσυνάρτηση ψ, του οποίου θέλουμε να υπολογίσουμε την μέση τιμή κάποιου τελεστή, όπως για παράδειγμα τον $\langle M_x \rangle$ (δηλαδή την χ-συνιστώσα της μαγνήτισής του). Τότε, έχουμε:

$$\langle M_x \rangle = \langle \psi, M_x \psi \rangle \tag{1.107}$$

Και αν αναπτύξουμε την κυματοσυνάρτηση σε μία σειρά από ορθοκανονικές συναρτήσεις λ.χ τις u_n, τότε πρακτικά είναι σαν να έχουμε (όπως συναντήσαμε και προηγουμένως):

$$\psi = \sum_{n} c_n u_n \tag{1.108}$$

Επομένως, η μέση τιμή κάποιας συνιστώσας της μαγνήτισης του συστήματός μας συναρτήσει των ορθοκανονικών συναρτήσεων της εξίσωσης (1.108), θα είναι ίση με:

$$\langle M_x \rangle = \sum_{m,n} c^*_m \, c_n \langle m \mid M_x \mid n \rangle \tag{1.109}$$

Αυτό σημαίνει πως εάν προξενήσουμε μία αλλαγή στην κυματοσυνάρτηση ψ, η μαγνήτιση της οποίας την μέση τιμή προσπαθούμε να μετρήσουμε, θα υποστεί και αυτή μία αλλαγή, και η οποία εξηγείται λόγω της ανάλογης μεταβολής των συντελεστών c. Σε αυτό το σημείο, μπορούμε να σκεφτούμε πως ενδεχομένως να ήταν χρήσιμο εάν μπορούσαμε να «δημιουργήσουμε» μία μήτρα, της οποίας τα στοιχεία θα είναι μία κάποια διάταξη των συντελεστών c παρατηρώντας πως, για να υπολογίσουμε οποιοδήποτε παρατηρήσιμο μέγεθος, αρκεί να διευκρινίσουμε τους συντελεστές αυτούς. Οπότε σε γενικές γραμμές, ψάχνουμε να βρούμε μία έκφραση (στην αναπαράσταση των μητρών) για το γινόμενο $c*_m c_n$, και ξεκινάμε αυθαίρετα (αλλά δίχως άρση της γενίκευσης), πως για κάποιον τελεστή P, το γινόμενο $c*_m c_n$ θα δίνεται από:

$$c_m * c_n = \langle m \mid \rho \mid n \rangle \tag{1.110}$$

Συνεπώς, η εξίσωση (1.109) τώρα μετατρέπεται σε:

$$\langle M_x \rangle = \sum_{m,n} \langle m \mid \rho \mid n \rangle \langle m \mid M_x \mid n \rangle \tag{1.111}$$

Ύστερα από αλγεβρικές απλοποιήσεις και από μία ολοκλήρωση, καταλήγουμε σε μία ιδιαίτερα χρήσιμη έκφραση για την μέση τιμή της μαγνήτισης του συστήματός μας:

$$\langle M_x \rangle = \mathrm{T}r\{\rho M_x\} = \mathrm{T}r\{M_x \rho\} \tag{1.112}$$

Από όπου μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο τελεστής ρ είναι παράλληλα και Ερμιτιανός. Το επόμενο βήμα που θέλουμε να κάνουμε είναι να διαπιστώσουμε πώς συμπεριφέρεται ο τελεστής ρ όταν παραγωγίσουμε την μέση τιμή του μεταξύ δύο καταστάσεων m και n, και έχουμε:

$$\frac{d}{dt}(c_m * c_n) = \frac{d}{dt}\langle m \mid \rho \mid n \rangle \tag{1.113}$$

Συνεχίζοντας με την παραγώγιση και συνδυάζοντας το αποτέλεσμα με την εξίσωση του Schrodinger, καταλήγουμε σε:

$$\frac{d}{dt}\langle m \mid \rho \mid n \rangle = c_n \frac{dc*_m}{dt} + c*_m \frac{dc_n}{dt} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \frac{d}{dt}\langle m \mid \rho \mid n \rangle = \frac{i}{\hbar}\sum_k [c*_m c_k \langle k \mid H \mid n \rangle - \langle m \mid H \mid k \rangle c*_m c_n] \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \frac{d}{dt}\langle m \mid \rho \mid n\rangle = \frac{i}{\hbar}\langle m \mid \rho H - H\rho \mid n\rangle \tag{1.114}$$

Όπου αναγνωρίζουμε απευθείας την έκφραση μέσα στο braket σαν τον μεταθέτη του τελεστή μήτρας πυκνότητας και της Χαμιλτονιανής του συστήματος και καταλήγουμε σε:

$$\frac{d\rho}{dt} = \frac{i}{\hbar}[\rho, \mathrm{H}] \tag{1.115}$$

Ο τελεστής μήτρας πυκνότητας είναι το ακριβές κβαντομηχανικό ανάλογο της κλασσικής πυκνότητας και αν θέλουμε να βρούμε μία γενικευμένη (και χρονο-εξαρτώμενη) εκπεφρασμένη μορφή του, θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε το «κόλπο» του Heisenberg, δηλαδή να πολλαπλασιάσουμε την πυκνότητα όταν είναι υπολογισμένη την χρονική στιγμή t=0, με δύο μοναδιαίους Ερμιτιανούς εκθετικούς τελεστές (ούτως ώστε ο πολλαπλασιασμός του ενός μεγέθους με του άλλου να μας δίνουν σαν αποτέλεσμα τον μοναδιαίο πίνακα), δηλαδή:

$$\rho(t) = e^{-(i/\hbar)Ht}\rho(0)e^{(i/\hbar)Ht} \tag{1.116}$$

Αναπτύσσοντας τις εκθετικές συναρτήσεις σε δυναμοσειρές Taylor, και χρησιμοποιώντας το δεδομένο ότι η ενέργεια είναι η ιδιοτιμή του Χαμιλτονιανού τελεστή, καταλήγουμε σε μία γενική μορφή της μήτρας πυκνότητας:

$$\rho = \frac{1}{Z}e^{-H_0/kT} \tag{1.117}$$

Και εάν υποθέσουμε πως έχουμε μία «συλλογή» από σπινς που χαρακτηρίζονται από μία τυπική Χαμιλτονιανή $H_0 = -\gamma_n \hbar B_0 L_z$ και δράσουμε πάνω τους με ένα ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την μήτρα πυκνότητας για να υπολογίσουμε την μέση τιμή *οποιουδήποτε* φυσικού μεγέθους το οποίο συσχετίζεται με το σύστημα των σπινς μας. Για παράδειγμα, είναι εύκολο να δειχθεί ότι η μέση τιμή της μαγνήτισης (στον άξονα των z), δίνεται απλά από:

$$\langle M_z\rangle = \frac{1}{Z}\mathrm{Tr}\{M_z e^{-H_0/kT}\} \tag{1.118}$$

Μία κατάσταση η οποία συναντάται αρκετά συχνά, είναι ενός συστήματος το οποίο χαρακτηρίζεται από μία χρονο-ανεξάρτητη Χαμιλτονιανή H_0 *συν* άλλη μία (μικρότερη) και χρονο-εξαρτημένη $H_1(t)$.

Η εξίσωση (1.115) στην περίπτωση αυτή θα γίνει απλά:

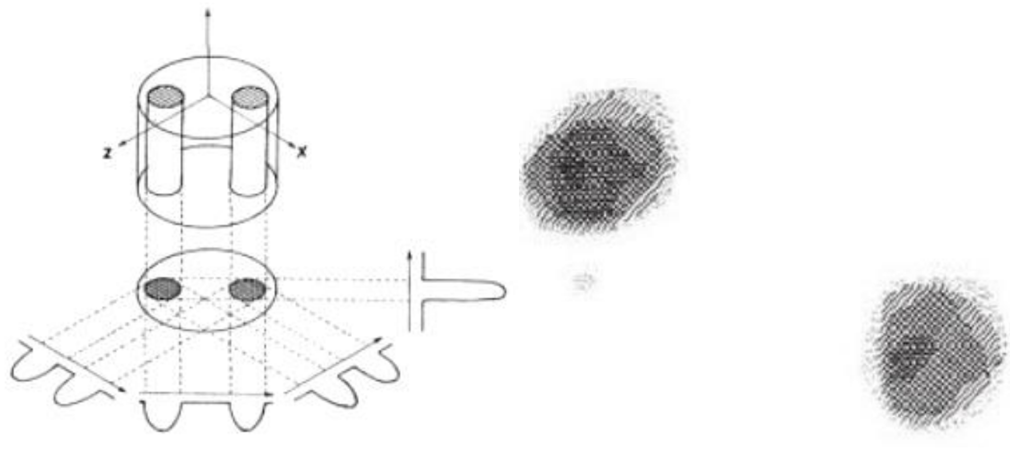
$$\frac{d\rho}{dt} = \frac{i}{\hbar}[\rho, H_0 + H_1] \tag{1.116}$$

Κεφάλαιο 2

2.1 Εισαγωγή στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού

Δεν άργησε πολύ να βρεθεί τρόπος εκμετάλλευσης του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού και πράγματι, ο Paul Lauterbur[11] – που θεωρείται ο πατέρας της Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού – από το 1973 κιόλας, δημοσίευσε την ιδέα της απεικόνισης που βασίζεται στο NMR, μαζί και με την πρώτη εικόνα από ομοίωμα. Η εξελικτική πρόοδος του χώρου σημείωσε ραγδαία αύξηση και μόλις 12 χρόνια μετά, κυκλοφόρησαν οι πρώτοι μαγνητικοί τομογράφοι 1.5 Tesla με έγκριση από το FDA.

Η ιδέα είναι σχετικά απλή. Πέραν του στατικού εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, προσθέτουμε τρία ακόμα πηνία, τα οποία έχουν σαν χαρακτηριστικά το ότι είναι γραμμικά και βαθμιδωτά. Αυτά, προσθέτουν γραμμικά μαγνητικά πεδία (τα οποία είναι συναρτήσεις της απόστασης από το κέντρο του μαγνήτη) και σαν συνέπεια, η συχνότητα συντονισμού τώρα γίνεται συνάρτηση της γεωμετρικής θέσης στον χώρο. Πρακτικά λοιπόν, έχουμε ένα πηνίο για την επιλογή του επιπέδου της τομής, και δύο ακόμα πηνία για την κωδικοποίηση των συντεταγμένων της εικόνας, δηλαδή της συχνότητας και της φάσης (περισσότερες πληροφορίες στα επόμενα κεφάλαια).



Εικόνα 2.1. *Στα αριστερά βλέπουμε το σχέδιο της πειραματικής διάταξης που χρησιμοποίησε ο P. Lauterbur και στα δεξιά βλέπουμε αυτό το οποίο μπορεί να θεωρηθεί και ως η πρώτη εικόνα Μαγνητικής Τομογραφίας.*

[11] P.C. Lauterbur, "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance", Nature **242**: 190-191 (1973)

Στην εικόνα 2.1 βλέπουμε την πρώτη δημοσίευση της «ιδέας» του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού από τον Lauterbur το 1973, με την πειραματική διάταξη του συστήματος απεικόνισης και τις πρώτες εικόνες μαγνητικής τομογραφία του ομοιώματος.

Στο υπόλοιπο του κεφαλαίου θα αναφερθούμε συνοπτικά σε κάποιες από τις κλασσικές παλμικές ακολουθίες που χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα στην φασματοσκοπία και στην μαγνητική τομογραφία. Με τον όρο παλμική ακολουθία εννοούμε μια λεπτομερή εφαρμογή που περιέχει όλες τις εντολές ενεργοποίησης των επί μέρους συνιστωσών του μαγνητικού τομογράφου (rf πομπός, gradients, προενισχυτής, ενισχυτής, μετατροπέας A/D, Fourier Transforms, matrix inversions, κ.λ.π.).

Σε αδρές γραμμές, οι παλμικές ακολουθίες μπορούν να χωριστούν σε 3 κατηγορίες:

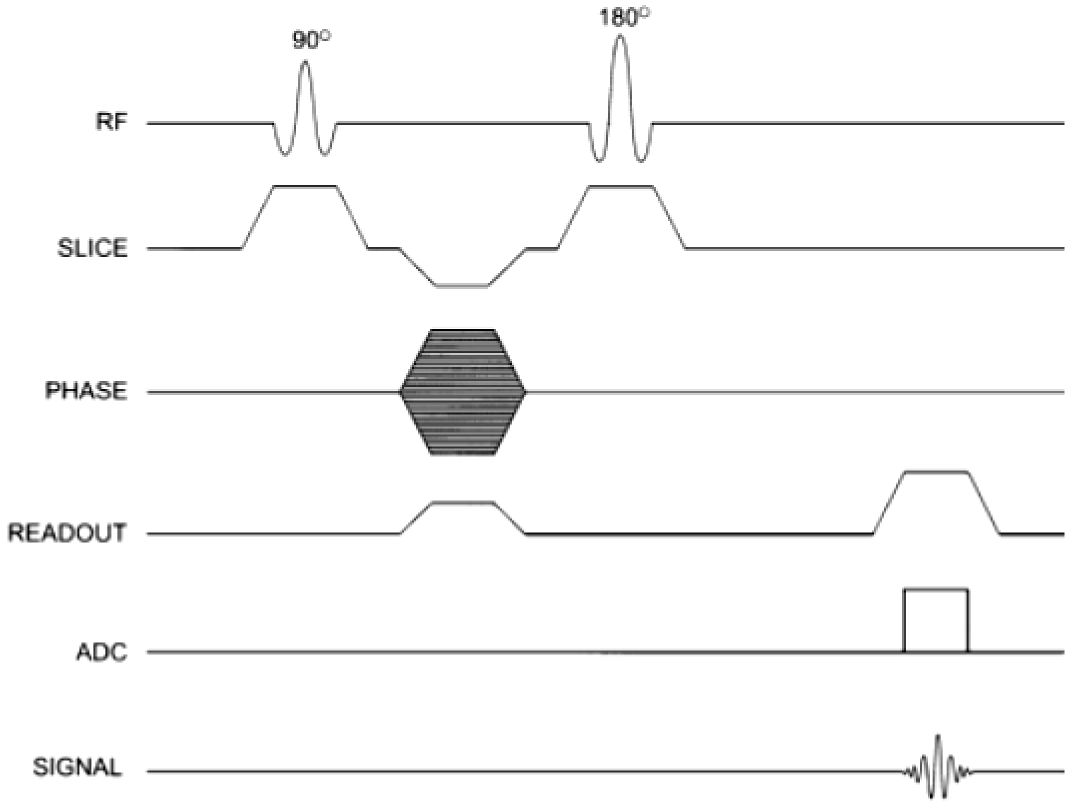
1. Κλασσικές και Fast Spin-echo
2. Κλασσικές και Fast Gradient-echo
3. Echo-Planar Imaging (EPI)

Τα τελευταία 25 χρόνια, και για εικόνες πυκνότητας πρωτονίων και T_2 χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά οι ταχείες ακολουθίες (fast spin και gradient echo) σε πολλές παραλλαγές, είτε σε single echo είτε σε πολλαπλές echoes. Για εικόνες T_1 σε κάποια ανατομικά σημεία (εγκέφαλος, σπονδυλική στήλη) χρησιμοποιούνται ακόμη και οι κλασσικές ακολουθίες spin-echo.

Στην πεπραγμένη έρευνα που θα περιγραφεί στην παρούσα διατριβή, ασχοληθήκαμε αποκλειστικά με ακολουθίες spin-echo και gradient-echo στην παραλλαγή saturation – recovery, είτε single echo είτε multiple-echo. Για διδακτικούς λόγους θα αναφερθούμε και στην ακολουθία Αναστροφής-Αποκατάστασης (Inversion-Recovery).

2.2 Ακολουθίες Κορεσμού – Αποκατάστασης (Saturation-Recovery)

Οι ακολουθίες Κορεσμού-Αποκατάστασης είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενες στην Μαγνητική Τομογραφία. Το επόμενο διάγραμμα απεικονίζει τα βασικά στάδια αυτής της ακολουθίας για παλμική ακολουθία spin-echo. Οι κατασκευαστές μαγνητικών τομογράφων χρησιμοποιούν πολλούς άλλους παλμούς εντός της παλμικής ακολουθίας πάρα κάτω, για διόρθωση τεχνικών σφαλμάτων και μεγιστοποίησης του σήματος. Οι απολύτως απαραίτητοι παλμοί είναι αυτοί που διακρίνονται στο σχήμα.



Εικόνα 2.2. *Παλμική ακολουθία (κορεσμού-ανάκτησης) στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.*

Η ένταση του σήματος που λαμβάνουμε για απεικονίσεις με ακολουθίες κορεσμού δίνεται από την εξίσωση:

$$SI = \rho \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2} \tag{2.1}$$

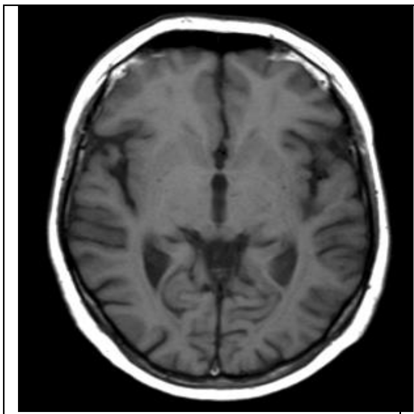
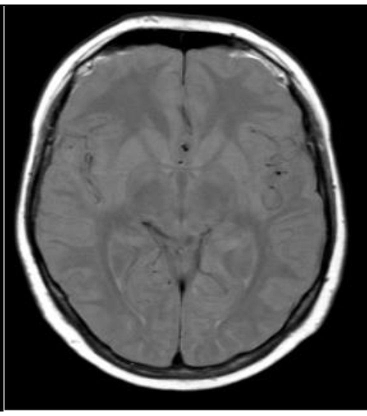
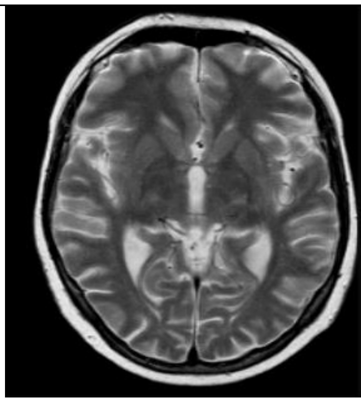
Παρατηρώντας την εξίσωση (2.1) είναι σαφές ότι μπορούμε να δημιουργήσουμε τρία διαφορετικά είδη εικόνων: πυκνότητας πρωτονίων, βαρύτητας T_1 και βαρύτητας T_2. Το πως, είναι απλό:

α) Εικόνες ***πυκνότητας πρωτονίων***, όπου ελαχιστοποιούμε την επίδραση των σταθερών χαλάρωσης T_1 και T_2, οπότε η εικόνα καθορίζεται (ζυγίζεται) από τις διαφορές στην πυκνότητα πρωτονίων ανάμεσα στους ιστούς (μαλακά μόρια, οστά, λίπος κ.λ.π.) που συνεισφέρουν στην αντίθεση (contrast) της εικόνας. Συγκεριμένα: για $TR \geq 5T_1$ ο εκθετικός παράγοντας στην παρένθεση τείνει στο μηδέν και για $TE/T_2 << 1$ ο τελευταίος εκθετικός όρος τείνει στο 1, οπότε αυτό που μένει τελικά στην εξίσωση (2.1) είναι $SI = \rho$, και οι διαφορές στην πυκνότητα πρωτονίων από pixel σε pixel της εικόνας καθορίζουν την αντίθεση. Οι εικόνες αυτές ονομάζονται εικόνες πυκνότητας πρωτονίων ή PD-w (proton density-weighted στην διεθνή ορολογία). Πρακτικά, ο περιορισμός «μεγάλο TR» απαιτεί $TR \geq 3T_1$, δεδομένου του ότι η τιμή της δεύτερης παρένθεσης είναι > 0,95.

β) ***T_2-ζυγισμένες*** εικόνες, όπου ελαχιστοποιούμε τις διαφορές σε T_1, και με τη κατάλληλο TE αναδεικνύονται οι διαφορές σε T_2 ανάμεσα στους διαφορετικούς ιστούς. Συγκεκριμένα: Για $TR > 5T_1$ και $TE \geq T_2$, η εξίσωση (2.1) γίνεται $SI = \rho \cdot e^{-TE/T_2}$, κι επειδή οι διαφορές στην σταθερά T_2 καθορίζουν την εξίσωση (2.1) μέσα από εκθετική συνάρτηση κι όχι γραμμικά όπως η πυκνότητα πρωτονίων, οι εικόνες είναι περισσότερο ζυγισμένες ως προς την σταθερά T_2, κι ως εκ τούτου οι εικόνες αυτές ονομάζονται εικόνες T_2 (T_2-w στην διεθνή ορολογία).

β) ***T_1-ζυγισμένες*** εικόνες, όπου ελαχιστοποιούμε τις διαφορές T_2 και μεγιστοποιούμε τις διαφορές σε T_1 ανάμεσα στους διαφορετικούς ιστούς, δημιουργώντας έτσι εικόνες υψηλής αντίθεσης ζυγισμένες ως προς T_1. Συγκεκριμένα: για $TE << T_2$, το τελευταίο εκθετικό τείνει στο 1, και με $TR \leq T_1$ οι διαφορές στην σταθερά T_1 σε κάθε pixel της εικόνας καθορίζουν την αντίθεση ανάμεσα στους ιστούς, κι ως εκ τούτου οι εικόνες αυτές ονομάζονται εικόνες T_1 (T_1-w στην διεθνή ορολογία).

Χαρακτηριστικά παραδείγματα εικόνων T_1-w, PD-w, και T_2w στον εγκέφαλο δίνονται πάρα κάτω.

		
Εικόνα 2.3α. *T_1-w εικόνα με TR= 575 msec and TE=14 msec (256x256 matrix)*	**Εικόνα 2.3β**. *PD-w εικόνα με TR=2775 msec, TE=17 msec (256x256 matrix)*	**Εικόνα 2.3γ**. *T2-w εικόνα με TR=2775 msec, TE=102 msec (256x256 matrix)*

2.3 Ακολουθίες Αναστροφής – Αποκατάστασης (Inversion-Recovery)

Σε αυτήν την ακολουθία έχουμε τρείς παλμούς (π, π/2, π) με δύο διαφορετικούς χρόνους καθυστέρησης μεταξύ τους. Ο χρόνος από τον πρώτο π παλμό μέχρι τον επόμενο π/2 λέγεται χρόνος αναστροφής TI (inversion time). Από τον π/2 μέχρι τον επόμενο π παλμό έχουμε ένα χρονικό διάστημα ίσο με TE/2. Μετά από άλλο ένα TE/2 διάστημα, έχουμε τον σχηματισμό της ηχούς (συνολικός χρόνος ηχούς TE).

Πλεονεκτήματα αυτής της ακολουθίας είναι ότι οι τιμές του σήματος που μετράμε μπορούν να πάνε από –SI έως SI (διπλάσιο δηλαδή πεδίο τιμών με διαφορετική ένταση σήματος, το οποίο συμπεριλαμβάνει *και* την τιμή 0). Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να μηδενίσουμε το σήμα από έναν ιστό, π.χ., την λευκή ουσία για να μπορέσουμε έτσι να αναδείξουμε τυχόν παθολογικές εστίες στην λευκή ουσία.

Η εξίσωση έντασης σήματος στις παλμικές ακολουθίες αναστροφής-αποκατάστασης είναι:

$$SI = \rho(1 - 2e^{-TI/T_1} + e^{-TR/T_1})e^{-TE/T_2} \qquad (2.2)$$

Το να μηδενίσουμε την ένταση του σήματος σημαίνει, προφανώς, ότι πρέπει να θέσουμε SI = 0. Επίσης, για TR>>T1 μπορούμε να αγνοήσουμε τον όρο που εμπεριέχει TR (καθώς τείνει στο μηδέν) και μένουμε με:

$$
\begin{aligned}
& SI = \rho(1-2e^{-TI/T_1})e^{-TE/T_2} = 0 \Rightarrow \\
& 0 = 1-2e^{-TI/T_1} \Rightarrow \\
& 2e^{-TI/T_1} = 1 \Rightarrow \\
& e^{-TI/T_1} = 1/2 \Rightarrow \\
& -TI/T_1 = -\ln(1/2) \Rightarrow \\
& TI_0 = \ln 2 \cdot T_1 \approx 0.693 \cdot T_1
\end{aligned}
$$

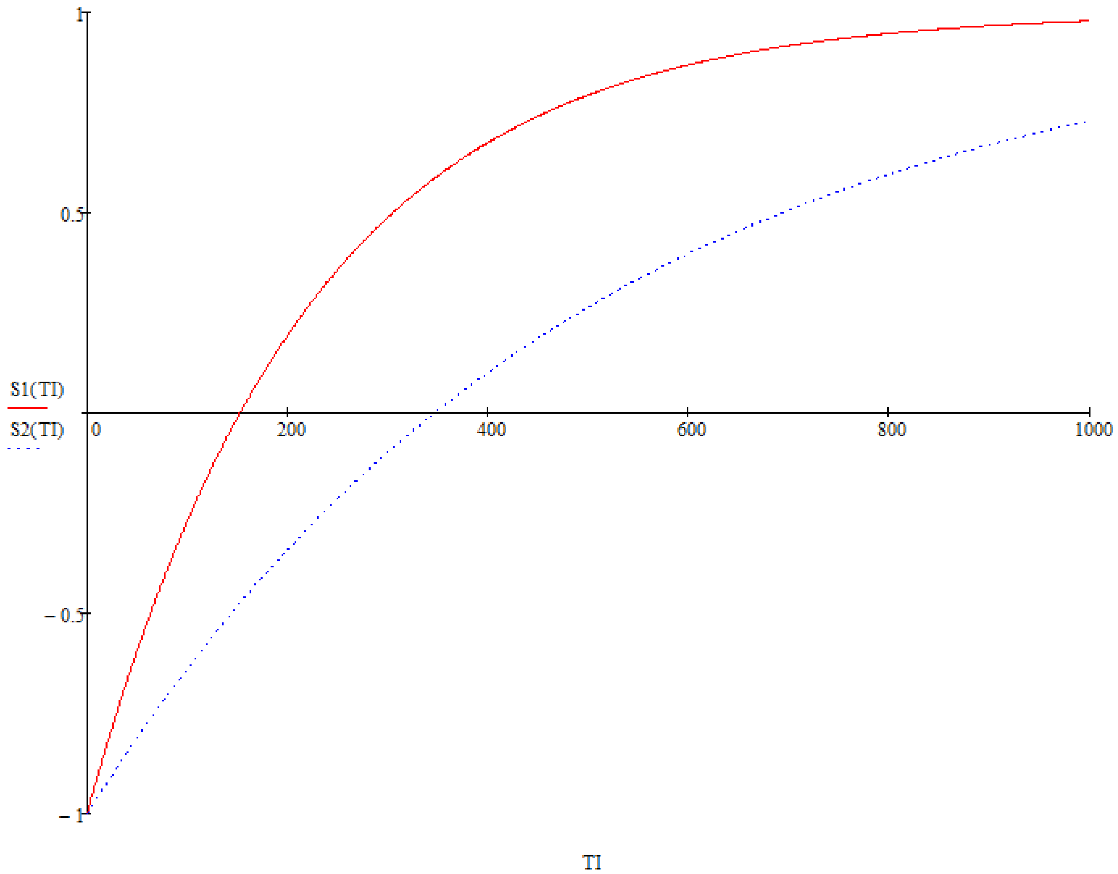
όπου TI_0 είναι και η τιμή του TI για την οποία το σήμα γίνεται μηδέν.

Οι πιο συχνές εφαρμογές της ακολουθίας αναστροφής-αποκατάστασης είναι σε εξειδικευμένες εικόνες με καταστολή του λίπους (Short TI Inversion Recovery ή **STIR**[12]), καταστολή του αίματος (**Black Blood**[13]), καταστολή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (**FLAIR**[14]) και της λευκής ουσίας του εγκεφάλου ταυτόχρονα με καταστολή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (Double Inversion Recovery ή **DIR**[15]). Οι εφαρμογές στον εγκέφαλο, στην καρδιά, στην νευρογραφία και στο υπόλοιπο σώμα είναι πολλές και σημαντικές.

Ας πάρουμε για παράδειγμα την καταστολή του λίπους: στα 1,5 Tesla η σταθερά T_1 του λίπους είναι 230 msec. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση $TI_0 \approx 0.693 \cdot T_1$, $TI_0 = 0{,}693 \cdot 230 = 160$ msec, και με αυτή την τιμή επιτυγχάνουμε άριστη καταστολή του λίπους. Αντίστοιχα για καταστολή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), με $T_1 \approx 4200$ msec, χρειαζόμαστε $TI_0 \approx 2910$ msec (standard πλέον εικόνες FLAIR για τον εγκέφαλο).

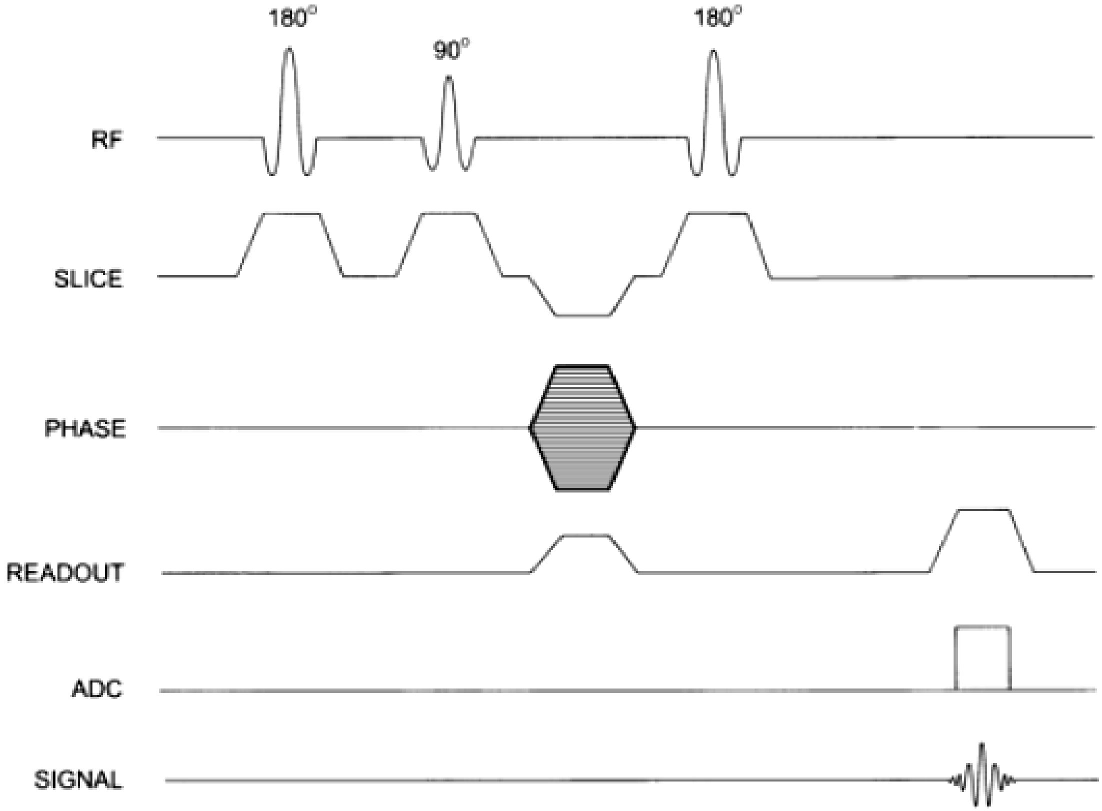
Στην επόμενη εικόνα βλέπουμε για ποιες τιμές TI_0 μπορούμε να μηδενίσουμε το σήμα του λίπους ή του μυός με ακολουθία αναστροφής-αποκατάστασης.

[12] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4079672/
[13] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3473402/
[14] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504317/
[15] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005287/



Εικόνα 2.4. *Γραφική παράσταση του σήματος του λίπους και του μυός με παλμική ακολουθία αναστροφής-ανάκτησης (κόκκινο = λίπος, μπλε = μυς). Γραφική παράσταση με το MathCAD.*

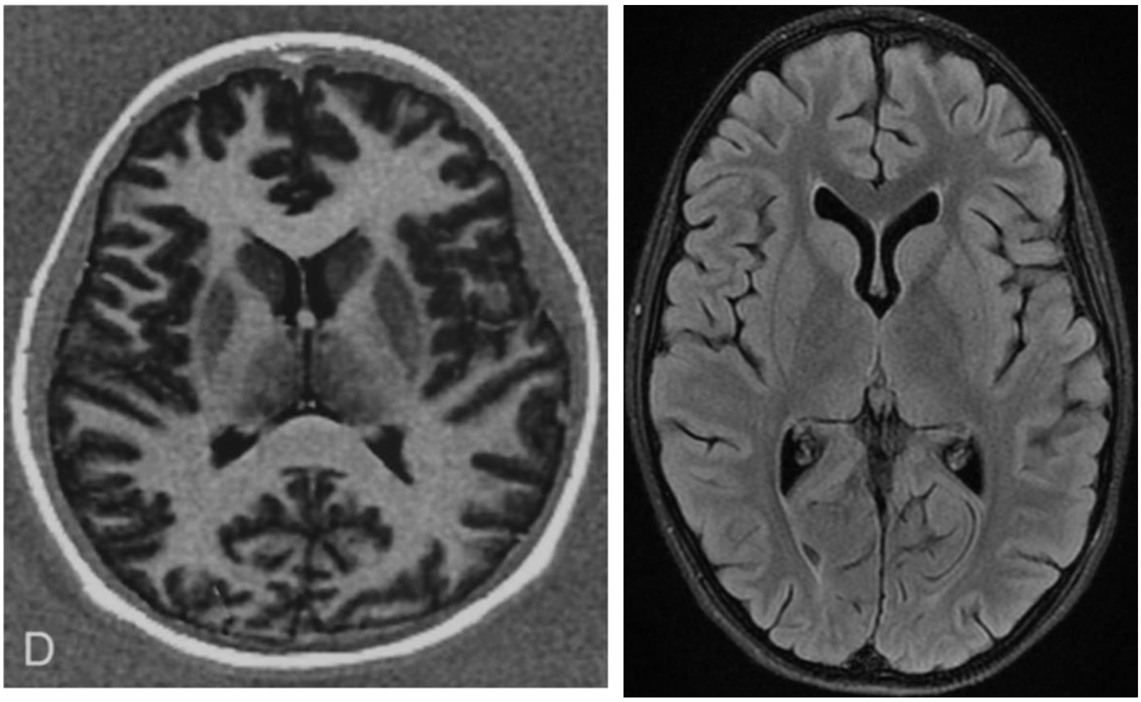
Ακολουθεί διάγραμμα μιας τυπικής ακολουθίας αναστροφής-αποκατάστασης, με έναν παλμό αναστροφής των 180^o.



Εικόνα 2.5. *Διάγραμμα μιας τυπικής παλμικής ακολουθίας αναστροφής-ανάκτησης.*

Μια παραλλαγή αυτής της τεχνικής που αναπτύχθηκε στην δεκαετία του 90 και έγινε γνωστή με την ονομασία *FLAIR* (fluid attenuated inversion recovery) όπου μειώνοντας την ένταση του σήματος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (*ΕΝΥ*) στον εγκέφαλο μπορούν να αναδειχτούν καλύτερα μικρές εγκεφαλικές βλάβες, ιδίως κοντά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (κοιλίες του εγκεφάλου και υπαραχνοειδείς χώροι).

Στη παρακάτω εικόνα βλέπουμε μια τυπική απεικόνιση εγκεφάλου με μέθοδο ζυγισμένου T_1 χρόνου σε ακολουθία αναστροφής – αποκατάστασης.



Εικόνα 2.6. *Εικόνες εγκεφάλου με παλμική ακολουθία αναστροφής-ανάκτησης. Η εικόνα αριστερά είναι εικόνα που εμπεριέχει την φάση του σήματος, που αναδεικνύει τον θετικό θόρυβο της εικόνας (υψηλότερη ένταση σήματος από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό που έχει αρνητική φάση). Η δεύτερη εικόνα είναι εικόνα magnitude (χωρίς πληροφορίες φάσης) κε με καταστολή του ΕΝΥ (εικόνα FLAIR)*

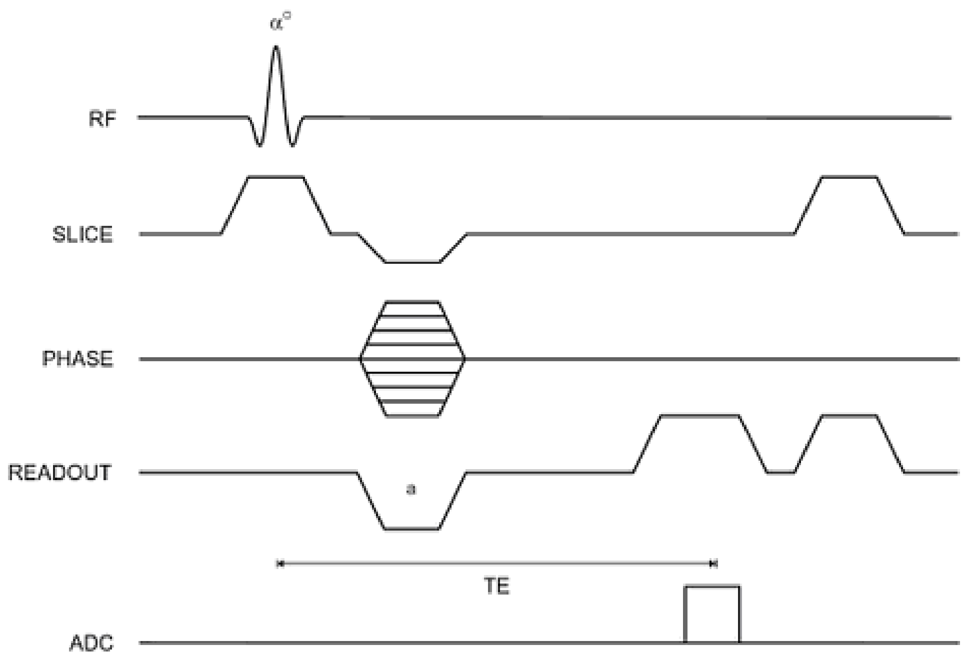
2.3 Παλμικές ακολουθίες gradient-echo

Οι προηγούμενες δύο ακολουθίες είχαν σαν προϋπόθεση να χρησιμοποιήσουμε δύο ή περισσότερους rf παλμούς προκειμένου να προκαλέσουμε κορεσμό ή αναστροφή και μετά αποκατάσταση. Στις ακολουθίες βαθμιδωτών πεδίων, όπως κανείς καταλαβαίνει και από το όνομα, χρησιμοποιούμε βαθμιδωτά πεδία για να δημιουργήσουμε την ηχώ του σήματος αντί για παλμούς ραδιοσυχνοτήτων RF. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ο σημαντικά χαμηλότερος χρόνος που απαιτείται για κάθε phase-encoding step και κατά συνέπειαν μικρότερο χρόνο λήψης εικόνων, καθώς και η σημαντικά χαμηλότερη rf ενέργεια που εναποτίθεται στους ιστούς (Specific Absorption Rate ή SAR), με αποτέλεσμα είναι λιγότεροι οι περιορισμοί ως προς τον αριθμό των τομών που μπορούν να ληφθούν. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου συγκαταλέγονται τα σφάλματα σε όμορα voxels με σημαντικές διαφορές στην μαγνητική επιδεκτικότητα (αέρας-ιστός, σκληρό οστούν-ιστός) αλλά και πολύ έντονα σφάλματα από την παρουσία παραμαγνητικών κέντρων (π.χ., αιμοσιδερίνη, μεταλλικά εμφυτεύματα, κ.λ.π.). Παραμένουν όμως οι ακολουθίες επιλογής στην μαγνητική αγγειογραφία, αλλά και σε άλλους ιστούς. Επιπλέον με την ακολουθία αυτή, ιδίως στην μορφή πολλαπλών ηχών μπορεί να υπολογισθεί γρήγορα και ικανοποιητικά η σταθερά χρόνου T_2*, από την οποία μπορεί να υπολογιστεί η συγκέντρωση του σιδήρου στους ιστούς αλλά και η λιπώδης διήθηση όπως θα δείξουμε στο Κεφάλαιο 3. Η τεχνική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις που ο ασθενής πρέπει να κρατήσει την αναπνοή του για να ελαχιστοποιηθούν τα κινητικά σφάλματα της εικόνας, όπως στην άνω κοιλία και στον θώρακα (καρδιά, πνεύμονες, ήπαρ κ.λ.π.), και που απαιτείται βεβαίως η γρήγορη εκδοχή της μεθόδου (fast gradient echo), όπου πολλά phase-encoding steps λαμβάνονται ταυτόχρονα, επιτρέποντας χρόνους λήψης κάτω των 15-20 sec, χρόνος που είναι ανεκτός για τους περισσότερους ασθενείς.

Η ένταση του σήματος για ακολουθίες βαθμιδωτών πεδίων (gradient-echo) δίνεται από την εξίσωση:

$$SI = \rho \frac{(1-e^{-TR/T_1})\sin\alpha}{(1-\cos a \cdot e^{-TR/T_1})} e^{-TE/T_2^*} \qquad (2.3)$$

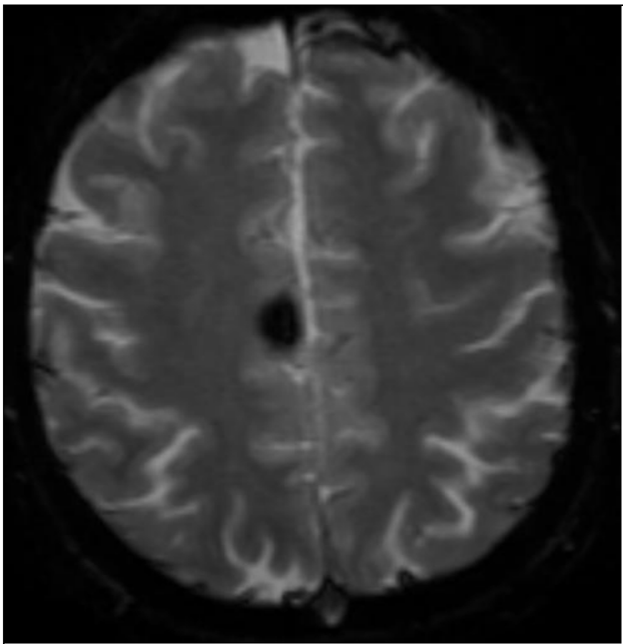
Στο διάγραμμα που ακολουθεί απεικονίζεται μια τυπική παλμική ακολουθία gradient echo. Σημειώνουμε ότι στην παλμική ακολουθία gradient echo σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του τύπου εικόνας (πυκνότητας, πρωτονίων, T_1 και T_2*) παίζει και η γωνία του rf- παλμού (flip angle), όπως φαίνεται στην εξίσωση (2.3).

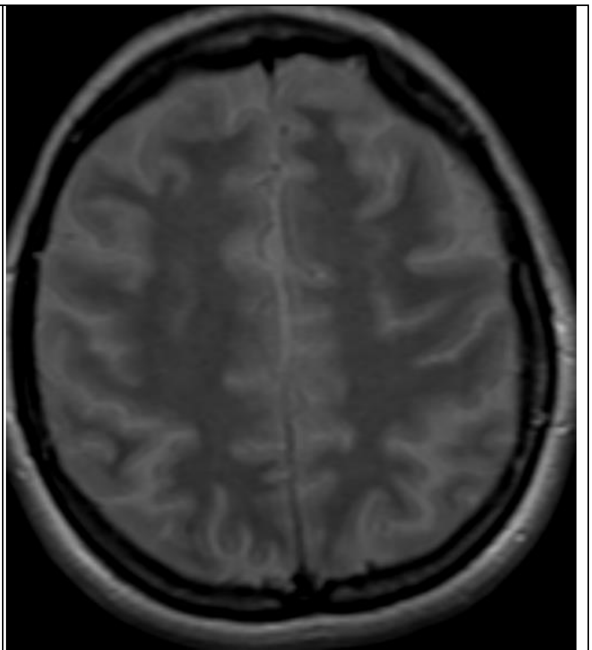


Εικόνα 7. *Διάγραμμα παλμικής ακολουθίας gradient-echo.*

Στις παρακάτω εικόνες βλέπουμε στον ίδιο ασθενή, δύο ίδιες τομές όπου στην εικόνα T_2 δεν είναι ορατή καμία βλάβη ενώ με στην εικόνα T_2* φαίνεται ξεκάθαρα (περισσότερες πληροφορίες στο τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας διατριβής) ότι υπάρχει μια βλάβη (και για την ακρίβεια, ένα σηραγγώδες αιμαγγείωμα που έχει αιμορραγήσει πρόσφατα και υπάρχει αιμοσιδερίνη). Οι εικόνες T_2*, λόγω της μεγάλης ευαισθησία τους στην ανίχνευση αιμοσιδερίνης είναι οι εικόνες επιλογής για την ανίχνευση μικρο-αιμορραγικών περιοχών στον εγκέφαλο ασθενών αλλά και σε όγκους, εύρημα με υψηλή διαγνωστική αξία.

Το γεγονός ότι η βλάβη δεν είναι ορατή στις εικόνες T_2 δείχνει ταυτόχρονα τις δύο παραμέτρους μιας μεθόδου: ευαισθησία και ειδικότητα. Έτσι η παλμική ακολουθία που δίνει gradient-echo T_2* εικόνες είναι εξαιρετικά ευαίσθητη αλλά με μικρότερη ειδικότητα (αναδεικνύονται όλες οι ουσίες χωρίς δυνατότητα διαχωρισμού αυτών) ενώ η παλμική ακολουθία που δίνει spin-echo T_2 εικόνες είναι λιγότερη ευαίσθητη (δεν «βλέπει» για παράδειγμα την αιμοσιδερίνη), αλλά περισσότερο ειδική γιατί «βλέπει» την φερριτίνη. Χρησιμοποιώντας και τις δύο παλμικές ακολουθίες αυξάνεται και η ευαισθησία και η ειδικότητα συνολικά μαγνητικής τομογραφίας για το υπό εξέταση διαγνωστικό προβλημα.





Εικόνα 2.8α. *Gradient-echo T_2^*-ζυγισμένη εικόνα καλοήθους αγγειακής βλάβης του εγκεφάλου (cavernoma) που αιμορράγησε πρόσφατα. Η «μαύρη τρύπα» οφείλεται στην συγκέντρωση αιμοσιδερίνης.*	**Εικόνα 2.8β**. *Spin-echo T_2-ζυγισμένη εικόνα της ίδιας ανατομικής περιοχής, χωρίς «ορατή» παθολογία. Από το αρχείο εικόνων του υποψήφιου διδάκτορα.*

Βελτιστοποιώντας την εξίσωση (2.3) με τις συνήθεις μαθηματικές διαδικασίες ως προς την γωνία α, βρίσκουμε την γωνία που μας δίνει το υψηλότερο σήμα, γνωστή ως Ernst angle, προς τιμή του Ernst που δημοσίευσε πρώτος τα αποτελέσματα[16].

$$\frac{\partial SI}{\partial a} = 0$$

Και καταλήγουμε:

$$\cos a_E = e^{-TR/T_1} \Rightarrow$$
$$a_E = \arccos(e^{-TR/T_1})$$

Για παράδειγμα, για έναν ιστό με T_1 = 800 msec (λευκή ουσία στο 1,5 Tesla) και για TR = 3000 msec, η μεγαλύτερη ένταση σήματος δίνεται από flip angle = $\alpha_E = 89^o$, πολύ κοντά στον συνήθη παλμό 90^o στις εικόνες spin echo. Αν όμως ελαττώσουμε το TR σε 100 msec τότε η ένταση σήματος θα είναι μέγιστη όταν η flip angle = $\alpha_E = 28^o$.

2.4 Μετασχηματισμός Fourier και k-space

Γύρω στα τέλη του 18^{ου} αιώνα, ο Joseph Fourier, ανακάλυψε το γεγονός ότι ένα πολύπλοκο σήμα που περιγράφεται από μία πολύπλοκη συνάρτηση, μπορεί να ξαναγραφεί ως ένα άθροισμα από άπειρους όρους οι οποίοι περιγράφονται όμως από απλές ημιτονοειδείς συναρτήσεις/κύματα. Από το προηγούμενο μέρος της διδακτορικής διατριβής, όπου έχουμε περιγράψει διάφορα θεωρητικά και πειραματικά μοντέλα ανάλυσης σήματος (ακόμα και στα πιο απλά συστήματα που αποτελούνται από ένα ή και δύο μόνο σπιν), δεν θα έπρεπε να μας φανεί παράξενο που ο μετασχηματισμός Fourier βρήκε πρόσφορο έδαφος για εφαρμογή στο γνωστικό πεδίο της μαγνητικής απεικόνισης και φασματοσκοπίας. Το concept είναι πολύ απλό. Όσο περισσότερο decomposition του

[16] R. R. Ernst and W.A. Anderson, "Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance", Rev. Sci. Inztr. 37:93-102, 1966

σήματος γίνει, που σημαίνει πως η προσέγγιση θα περιέχει όλο και περισσότερες συνεισφορές από σήματα που περιγράφονται από απλούστερες συναρτήσεις, τόσο καλύτερη θα είναι και η προσέγγιση που κάνουμε. Στο MRI συγκεκριμένα, όσο καλύτερη είναι η προσέγγιση, τόσο πιο αυξημένη θα είναι η διαγνωστική ικανότητα της τελικής εικόνας και, στο κεφάλαιο αυτό, θα εξηγήσουμε το k-space, τον μετασχηματισμό Fourier και πως αυτά τα δύο συνδέονται με την τελική εικόνα που φθάνει στα χέρια του ακτινολόγου για να γίνει η διάγνωση.

Στο MRI, αυτό που θέλουμε να κάνουμε decompose είναι το echo του συντονισμού, είτε έχει προκύψει από βαθμιδωτό πεδίο είτε από το σπινικό σύστημα. Αυτό το echo, περιέχει και τα δύο είδη χωρικών πληροφοριών της εικόνας (συχνότητα και φάση) τα οποία χρειάζονται για να δημιουργηθεί η τελική εικόνα. Μετά από την ενεργοποίηση του slice-selection βαθμιδωτού πηνίου, και μιλώντας για μία τυπική spin-echo ακολουθία, αυτό που γίνεται είναι ότι απομονώνεται ένα συγκεκριμένο απεικονιστικό επίπεδο όπου όλα τα σπινικά συστήματα κάνουν μεταπτωτική περιστροφή, στην ίδια συχνότητα και φάση, όπως αυτή καθορίζεται από το ισχυρό εξωτερικό μαγνητικό πεδίο B_0. Σε αυτό το σημείο, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, όλα τα πρωτόνια *εντός* του απεικονιστικού επιπέδου, φαίνονται *πανομοιότυπα* στην εικόνα του χώρου Fourier και με την εφαρμογή υπερτιθέμενων και εναλλασσόμενων βαθμιδωτών πεδίων, εισάγονται κάποιες χωρικές αποκλίσεις, τόσο στην συχνότητα, όσο και στην φάση (γύρω από το ROI). Όσο μεγαλύτερη είναι η κλίση των βαθμιδωτών πεδίων, τόσο αυξάνει η χωρική διακριτική ικανότητα στην διεύθυνση της συχνότητας. Όσο μικρότερη είναι η κλίση των βαθμιδωτών πεδίων, τόσο αυξάνει η ικανότητα ανάδειξης αντίθεσης (μιας και η εικόνα γίνεται πιο ευαίσθητη σε χαμηλές συχνότητες). Το πλάτος της επόμενων echoes, εξαρτάται από τον εκάστοτε ιστό, καθώς και από τις τιμές του TR και του TE.

Αμέσως μετά, αυτό το πολύπλοκο σήμα ψηφιοποιείται, γίνεται decompose μέσω ενός μετασχηματισμού Fourier, και αποθηκεύεται μέσα στο λεγόμενο k-space. Ο χώρος αυτός, είναι ένας διδιάστατος χώρος Fourier, μέσα στον οποίον γίνεται η οργάνωση, μεταξύ άλλων, των χωρικών πληροφοριών. Κατ' επέκταση, ένα pixel μέσα στο k-space, όταν του γίνει ένας αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier, αυτό που θα βγει θα είναι η συγκεκριμένη χωρική συχνότητα και ένα pixel άρα της τελικής εικόνας. Άμα η ίδια διαδικασία γίνει τώρα σε ολόκληρο το k-space (και όχι σε ένα pixel), αυτό που βγαίνει στο τέλος είναι η τελική εικόνα, με βάση την οποία θα γίνει και η διάγνωση.

Ανάλογα με την χωρική τοποθεσία (του k-space) του εκάστοτε pixel, αυτό θα περιέχει και διαφορετικές πληροφορίες συχνότητας και προσανατολισμού. Για λόγους σύμβασης, οι χαμηλότερες συχνότητες βρίσκονται περιφερικά στο k-space, ενώ οι υψηλότερες συχνότητες τείνουν να βρίσκονται προς το κέντρο. Η σχετική ένταση ενός pixel, αντικατοπτρίζει και την συνεισφορά του στην αντίστοιχη εικόνα, όπου προφανώς τα φωτεινότερα pixel συνεισφέρουν περισσότερο.

Λόγω του ότι η μέθοδος απεικόνισης βασιζόμενη σε μετασχηματισμούς Φουριέ, έχει και αυτή τους περιορισμούς της (π.χ radiofrequency spike[17], zipper artifact[18], Gibbs artifact[19] κλπ), έχουν, ανά τα χρόνια, προταθεί διαφορετικές μέθοδοι γεμίσματος του k-space. Για παράδειγμα, το radiofrequency spike, το οποίο είναι από τα πιο κοινά artifacts που μπορούν να εμφανιστούν, είναι, όπως καταλαβαίνει κανείς και από το όνομα, ένα artifact, το οποίο απορρέει από ηλεκτρομαγνητικό «θόρυβο» που βρίσκεται μέσα στον χώρου του μαγνήτη και δυνητικά μπορεί να κάνει «contaminate» το δείγμα, και αυτό το contamination να περαστεί και στην τελική εικόνα (έπειτα από τον μετασχηματισμό Φουριέ) και εκδιπλώνεται ως μία περιοχή μέσα στο επίπεδο η οποία έχει υψηλότερη (από την πραγματική) ένταση σήματος.

Συνοπτικά, ανάλογα με το πώς και πότε επιλέγουμε να ενεργοποιήσουμε έναν συνδυασμό από βαθμιδωτά πεδία (είτε συχνότητας είτε φάσης), υπάρχει και ο εκάστοτε «σωστότερος» τρόπος γεμίσματος του k-space και σε γενικές γραμμές ισχύει η απλή αναλογία όπου η χωρική διακριτική ικανότητα ενός συστήματος απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού, αυξάνεται, όσο αυξάνεται ο αριθμός των phase-encoding steps που πραγματοποιούνται. Από την άλλη μεριά όμως, όσο μεγαλώνει ο αριθμός των phase-encoding steps, τόσο μεγαλώνει και ο συνολικός χρόνος λήψης (και άρα ο χρόνος παραμονής του ασθενούς εντός του μαγνήτη).

[17] https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.261055134
[18] https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.342135051
[19] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.27894

ΜΕΡΟΣ Β

Κεφάλαιο 3

3.1 Θόρυβος και βελτιστοποίηση SNR ανά voxel

Ένας από τους κύριους στόχους κατά την διεξαγωγή μίας απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού είναι το να καταφέρουμε να έχουμε αρκετό σήμα/θόρυβο (SNR) μέσα στο voxel. Η δυνατότητα ανίχνευσης μιας βλάβης, ειδικά αν είναι μικρή και η αντίθεση της με τον παρακείμενο ιστό είναι χαμηλή, το SNR αλλά κυρίως η αντίθεση/θόρυβο (CNR) είναι πολύ σημαντικές παράμετροι. Στα προηγούμενα κεφάλαια συζητήσαμε σε κάποιο βαθμό τι είναι το σήμα, πώς παράγεται και ποιες είναι οι βασικές εξισώσεις που περιγράφουν την χρονική εξέλιξή του, και συζητήσαμε κάποιες από τις παραμέτρους που το επηρεάζουν.

Εξετάζοντας το SNR (σήμα/θόρυβο) βλέπουμε ότι μπορούμε να το αυξήσουμε είτε αυξάνοντας τον αριθμητή (σήμα) είτε μειώνοντας τον παρονομαστή (θόρυβος). Το σήμα είναι συνάρτηση του resolution, του bandwidth, των σταθερών χαλάρωσης T_1 και T_2 (ή T_2* σε ακολουθίες gradient-echo αλλά και της γωνίας απόκλισης του rf παλμού), καθώς και των παραμέτρων TR (χρόνος επανάληψης της παλμικής ακολουθίας) και TE (του χρόνου ηχούς). Οι τελευταίες δύο παράμετροι επηρρεάζουν επίσης και τον χρόνο λήψης (acquisition time). Ο θόρυβος είναι συγκεκριμένος για κάθε πηνίο λήψης αλλά και το μέγεθος του ασθενή εντός του πηνίου (filling factor) και βέβαια δεν μπορεί να αλλάξει για το συγκεριμένο-πηνίο ασθενή. Σε περίπτωση χαμηλού SNR, και με τους περιορισμούς του χρόνου λήψης - είναι και θέμα αντοχής του ασθενή εντός του μαγνητικού τομογράφου – πρέπει να αυξήσουμε το SNR, επαναλαμβάνοντας την μέτρηση και προσθέτοναςτ τα ψηφιακά σήματα όλων των μετρήσεων (coherent averaging).

Αυτό επί της ουσίας σημαίνει ότι εάν επαναλάβουμε την μέτρηση n φορές, τότε το SNR θα αυξηθεί κατά $\sqrt{n}$. Ο λόγος για αυτό είναι ότι όταν κάνεις averaging ενός πλήθους n επαναλήψεων, το σήμα είναι coherent (ίδια φάση σε κάθε επανάληψη) και αυξάνει γραμμικά ενώ ο θόρυβος που είναι τυχαίος (random) έχει τυχαία φάση, κι ως εκ τούτου αυξάνει λιγότερο, και συγκεριμένα αυξάνει ως προς την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των επαναλήψεων, δηλαδή για το SNR ισχύει ότι:

$$SNR(n) \equiv \frac{S(n)}{N(n)} \sim \frac{n}{\sqrt{n}} = \frac{n\sqrt{n}}{n} = \sqrt{n} \qquad (3.1)$$

Δηλαδή, επαναλαμβάνοντας την μέτρηση 2 φορές, αυξάνεται το SNR κατά $\sqrt{2}$, επαναλαμβάνοντας 4 φορές, αυξάνεται κατά 2 κ.ο.κ., της βελτιστοποίησης του SNR, πληρώνοντας βέβαια ένα υψηλό πρόστιμο, τον χρόνο εξέτασης. Είναι επομένως εξαιρετικά σημαντικό να ξέρουμε υπό ποίες συνθήκες μπορούμε να έχουμε το μέγιστο δυνατό σήμα/θόρυβο, ώστε να ελαχιστοποήσουμε τον απαιτούμενο χρόνο λήψης των δεδομένων. Εναλλακτικά μπορούμε να εκμεταλλευτούμε το υψηλό SNR για την μείωση της περιοχής ενδιαφέροντος (Region of Interest – ROI) στην περίπτωση μικρών βλαβών.

Μία από τις κύριες πηγές θορύβου κατά την διάρκεια της λήψης μίας MRI εικόνας, είναι οι τυχαίες διακυμάνσεις (random fluctuations) που δημιουργούνται στα πηνία και στο ίδιο το δείγμα καθαυτό, και καταγράφονται από τον ανιχνευτή ως θόρυβος υποβάθρου. Παρόλο που υπάρχουν και άλλες πηγές θορύβου (i.e pseudo-random ghosting due to moving spins και digitization noise), αυτές μηδενίζονται στην περίπτωση όπου η λήψη γίνεται υπό ιδανικές συνθήκες (ενώ οι προηγούμενες συνεχίζουν και υπάρχουν).

Υπενθυμίζουμε από το κεφάλαιο 2, ότι αν η πυκνότητα πιθανότητας μίας τυχαίας, συνεχούς μεταβλητής x, είναι ίση με f(x), και είναι κανονικοποιημένη ούτως ώστε $\int f(x)dx = 1$, τότε η μέση τιμή μίας συνάρτησης g(x), θα συμβολίζεται με $\langle g(x)\rangle$ και θα δίνεται από $\langle g(x)\rangle = \int f(x)g(x)dx$. Η διακύμανση τότε της g(x) που συμβολίζεται με $\mathrm{var}(g(x))$, δίνεται από την εξής σχέση:

$$\mathrm{var}(g(x)) = \int f(x)\big(g(x) - \langle g(x)\rangle\big)^2 dx \tag{3.2}$$

Θεωρώντας πως η εξίσωση (3.2) θα πρέπει να ισχύει και για τον θόρυβο που απορρέει στο σύστημα μαγνητικής απεικόνισης και οφείλει τον λόγο ύπαρξής του στις εγγενείς τυχαίες διακυμάνσεις λόγω της ηλεκτροκινητικής δύναμης emf που ασκείται στα πηνία, μπορούμε να γράψουμε:

$$\mathrm{var}(emf_{noise}) = \langle\big(emf_{noise} - \langle emf_{noise}\rangle\big)^2\rangle = 4kT \cdot R \cdot BW \tag{3.3}$$

Όπου k είναι η σταθερά του Boltzmann, T είναι η θερμοκρασία στην οποία διεξάγεται το πείραμα, R είναι η συνολική αντίσταση του πηνίου στο οποίο ασκείται η emf, και BW είναι το bandwidth του συστήματος ανίχνευσης.

Πέραν τούτων, και οι θερμικές διακυμάνσεις που αναφέραμε προηγουμένως συνεισφέρουν εξίσου στον συνολικό θόρυβο υποβάθρου, και των οποίων οι διακυμάνσεις δίνονται από:

$$\sigma^2_{thermal}(\vec{k}) = \sigma^2_{body}(\vec{k}) + \sigma^2_{coil}(\vec{k}) + \sigma^2_{electronics}(\vec{k}) \Rightarrow$$

$$\sigma_{thermal}(\vec{k}) = \pm\sqrt{\sigma^2_{body}(\vec{k}) + \sigma^2_{coil}(\vec{k}) + \sigma^2_{electronics}(\vec{k})} \quad (3.4)$$

Όπου οι εξισώσεις (3.3) και (3.4) μπορούν να θεωρηθούν καλές προσεγγίσεις του θορύβου υποβάθρου, για συχνότητες πρωτονίων έως και 10^{14} Hz.

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, το να επαναλαμβάνεται κατά n φορές η παλμική ακολουθία, όταν ακολουθείται από το coherent averaging του σήματος, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του SNR και, όπως δείξαμε (with a back of the envelope calculation), θα αυξηθεί κατά έναν παράγοντα ίσο με την τετραγωνική ρίζα του αριθμού των επαναλήψεων. Το μέσο (averaged) σήμα s_{av} στο k-space, θα δίνεται, προφανώς, από:

$$s_{av}(k) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} s_i(k) \quad (3.5)$$

Υπολογίζοντας τον θόρυβο και διαιρώντας το σήμα με τον θόρυβο, καταλήγουμε σε μία αντίστοιχη έκφραση για τον λόγο σήματος προς θόρυβο τόσο και στην τελική εικόνα, όσο και στην εικόνα στο k-space:

$$SNR(k)\,/\,voxel(p\Delta x, q\Delta y, r\Delta z) \propto \frac{\sqrt{n}}{\sigma} \quad (3.6)$$

όπου σ είναι η τυπική απόκλιση (standard deviation) του μέσου θορύβου και ισοδυναμεί με τον λεγόμενο root-mean-square θόρυβο (RMS).

3.2 Βελτιστοποίηση SNR ανά μονάδα χρόνου

3.2.1 Θεωρητικό μοντέλο

Ένας από τους πρώτους στόχους επίτευξης στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η βελτιστοποίηση του λόγου σήματος προς θόρυβο ανά μονάδα χρόνου, σε single-voxel, in-vivo μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων, στην οποία συχνά η ακολουθία επαναλαμβάνεται πολλές φορές για την βελτίωση του λόγου σήματος/θόρυβο. Βέβαια αυτό ισχύει και στην μαγνητική τομογραφία όταν χρησιμοποιούνται πολλές επαναλήψεις της παλμικής ακολουθίας. π.χ. στην απεικόνιση διάχυσης στο σώμα (συχνά με 16 επαναλήψεις).

Όπως αναφέραμε και στο κεφάλαιο 2, η εξίσωση έντασης σήματος σε ακολουθίες κορεσμού-αποκατάστασης, δίνεται από:

$$SI = \rho_H \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \cdot e^{-TE/T_2} \tag{3.7}$$

όπου ρ_H είναι η πυκνότητα των πρωτονίων του νερού, TR είναι ο χρόνος επανάληψης της ακολουθίας, TE είναι ο χρόνος ηχούς (ο χρόνος που μεσολαβεί από τον πρώτο παλμό μέχρι και το κέντρο της επόμενης ηχούς), και βέβαια τους χρόνους χαλάρωσης T_1 και T_2 τους καλύψαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Συνδυάζοντας εξισώσεις (3.1) και (3.7) έχουμε την εξίσωση σηματος/θόρυβο, και βέβαια είναι ευθέως ανάλογος, μεταξύ άλλων παραμέτρων, της τετραγωνικής ρίζας του αριθμού των επαναλήψεων της παλμικής ακολουθίας (NEX):

$$SNR(TR) = \rho_H \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \cdot e^{-TE/T_2} \cdot \sqrt{NEX} \tag{3.8}$$

Αλλά NEX = TAT/TR, όπου TAT είναι ο συνολικός χρόνος λήψης, άρα έχουμε:

$$SNR(TR) = \frac{\rho_H \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \cdot e^{-TE/T_2} \cdot \sqrt{\mathrm{TAT}}}{\sqrt{\mathrm{T}R}} \tag{3.9}$$

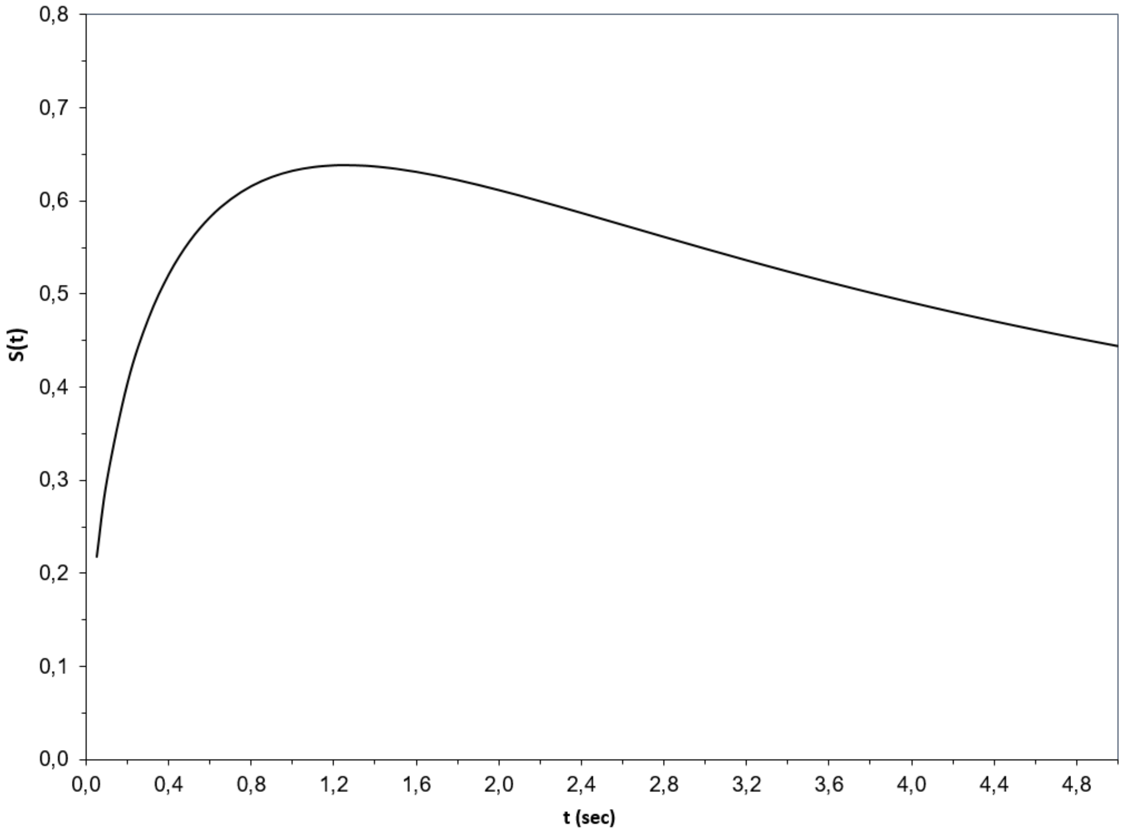
Για σταθερό TAT, ο και για δεδεομένο TE, όρος e^{-TE/T_2} είναι και αυτός σταθερός, όπως άλλωστε κα η πυκνότητα πρωτονίων στο voxel, κι ως εκ τούτου μπορούμε να ομαδοποιήσουμε όλες τις σταθερές σε μία, $k = \rho_H \cdot e^{-TE/T_2} \cdot \sqrt{\mathrm{TAT}}$, και να έχουμε τελικά:

$$SNR(TR) = \frac{k \cdot (1 - e^{-TR/T_1})}{\sqrt{TR}} \tag{3.10}$$

Από αυτό το σημείο και μετά, στην μαθηματική ανάλυση του θεωρητικού μας μοντέλου, θα αντικαταστήσουμε t = TR και SNR(TR) = S(t), για συντομία και καταλήγουμε στην τελική εξίσωση:

$$S(t) = \frac{k \cdot (1 - e^{-t/T_1})}{\sqrt{t}} \tag{3.11}$$

Μια αδρή εκτίμηση[20] [21] της τιμής TR/T_1 για την οποία η συνάρτηση S(t) έχει μέγιστο μπορεί να αναδειχτεί σε μια γραφική παράσταση της συνάρτησης S(t) versus t, για T_1= 1 sec, στην οποία περίπτωση $t/T_1 = t$.



Γράφημα 3.1 *Γραφική παράσταση της συνάρτησης S(t) versus t, για T_1 = 1 sec. Διακρίνεται μέγιστο στην τιμή του* ***t ≈ 1,3 sec.***

Μαθηματική λύση 1

Η μεγιστοποίηση του S(t) είναι standard μαθηματική διαδικασία που περιλαμβάνει την εύρεση της πρώτης παραγώγου, να την θέσουμε ίση με το μηδέν και να την επιλύσουμε ως προς την μεταβλητή της οποίας θέλουμε να βρούμε τα ακρότατα. Για να γίνει αυτό πρέπει πρώτα να βρούμε την μονοτονία της δεύτερης παραγώγου, να βεβαιωθούμε ότι η

[20] https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/002223648090044X
[21] https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0022236481901530

δεύτερη παράγωγος της εξίσωσης (3.11) είναι αρνητική, συνθήκη αναγκαία για την ύπαρξη ολικού μέγιστου.

Οπότε, για να βρούμε την $\frac{dS(t)}{dt}$ και την $\frac{d^2S(t)}{dt^2}$, χωρίζουμε την παραγοντοποίηση στην εξίσωση (3.11) και έχουμε,

$$S(t) = \frac{k}{\sqrt{t}} - \frac{k \cdot e^{-t/T_1}}{\sqrt{t}} = k \cdot t^{-1/2} - k \cdot t^{-1/2} \cdot e^{-t/T_1} \Rightarrow$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{d(k \cdot t^{-1/2} - k \cdot t^{-1/2} \cdot e^{-t/T_1})}{dt} = \frac{d(k \cdot t^{-1/2})}{dt} - \frac{d(k \cdot t^{-1/2} \cdot e^{-t/T_1})}{dt} \Rightarrow$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = k \cdot \frac{dt^{-1/2}}{dt} - k \cdot \frac{d(t^{-1/2} \cdot e^{-t/T_1})}{dt} \Rightarrow$$

και καταλήγουμε

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\frac{k}{2t^{3/2}} + \frac{k \cdot e^{-t/T_1}}{2t^{3/2}} + \frac{e^{-t/T_1}}{T_1} \cdot \frac{k}{t^{1/2}} \qquad (3.12)$$

Οπότε, αφού έχουμε τώρα την 1η παράγωγο, είναι εύκολο να υπολογίσουμε την δεύτερη παράγωγο της εξίσωσης μας και έχουμε,

$$\frac{d^2S(t)}{dt^2} = \frac{d(dS(t)/dt)}{dt} = \frac{d\left(-\frac{k}{2t^{3/2}} + \frac{k \cdot e^{-t/T_1}}{2t^{3/2}} + \frac{e^{-t/T_1}}{T_1} \cdot \frac{k}{t^{1/2}}\right)}{dt} \Rightarrow$$

$$\frac{d^2S(t)}{dt^2} = -\frac{k}{T_1^{\,2}} \frac{1}{\sqrt{t}} e^{-t/T_1} - \frac{k}{T_1} \frac{e^{-t/T_1}}{t^{3/2}} + \frac{3}{4} \frac{(k - e^{-t/T_1})}{t^{5/2}} \qquad (3.13)$$

Μία λεπτομερής ανάλυση δείχνει ότι η εξίσωση (3.13) είναι αρνητική, και αυτό σημαίνει ότι η εξίσωση (3.11) έχει σε κάποιο μέγιστο, και αυτό το μέγιστο θα είναι στο σημείο όπου η πρώτη παράγωγος της (3.11), είναι ίση με το μηδέν.

Άρα, θέτουμε την εξίσωση (3.11) ίση με το 0, και έχουμε

$$\frac{dS(t)}{dt} = 0 \Rightarrow$$

$$-\frac{k}{2t^{3/2}}+\frac{k\cdot e^{-t/T_1}}{2t^{3/2}}+\frac{e^{-t/T_1}}{T_1}\cdot\frac{k}{t^{1/2}}=0\Rightarrow$$

Θα μεταφέρουμε τον αρνητικό όρο μας, στην αριστερή δεξιά μεριά της εξίσωσης και επειδή βλέπουμε ότι η σταθερά k, εμφανίζεται παντού, μπορούμε να την απλοποιήσουμε και έχουμε,

$$\frac{e^{-t/T_1}}{t^{1/2}T_1}+\frac{e^{-t/T_1}}{2t^{3/2}}=\frac{1}{2t^{3/2}}\Rightarrow$$ βγάζοντας κοινό παράγοντα τον εκθετικό όρο,

$$e^{-t/T_1}\cdot\left(\frac{1}{t^{1/2}T_1}+\frac{1}{2t^{3/2}}\right)=\frac{1}{2t^{3/2}}\Rightarrow \tag{3.14}$$

Τώρα θα κάνουμε τους όρους μέσα στην παρένθεση ομώνυμους δηλαδή

$$\frac{1}{t^{1/2}T_1}+\frac{1}{2t^{3/2}}=\frac{2t}{2t\cdot t^{1/2}T_1}+\frac{T_1}{T_1\cdot 2t^{3/2}}=\frac{2t+T_1}{2t^{3/2}T_1}$$

Και ξαναγράφουμε την εξίσωση (3.14),

$$e^{-t/T_1}\cdot\left(\frac{2t+T_1}{2t^{3/2}T_1}\right)=\frac{1}{2t^{3/2}}\Rightarrow$$

και τώρα διαιρούμε δεξιά και αριστερά με ολόκληρη την παρένθεση και έχουμε

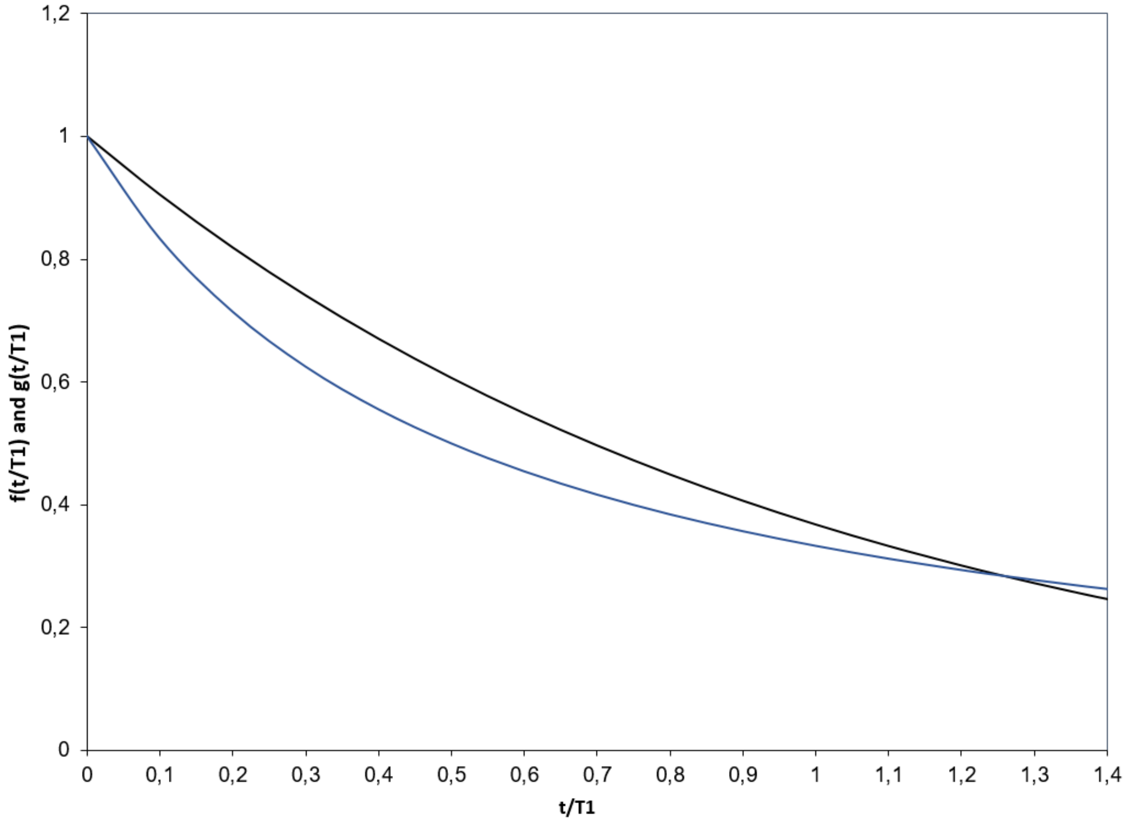
$$e^{-t/T_1}=\frac{\dfrac{1}{2t^{3/2}}}{\dfrac{2t+T_1}{2t^{3/2}T_1}}\Rightarrow$$

$$e^{-t/T_1}=\frac{\mathrm{T}_1}{2t+T_1} \tag{3.15a}$$

Διαιρώντας με το T_1 το ν αριθμητή και παρονομαστή του δεύτερου μέρους της εξίσωσης έχουμε:

$$e^{-t/T_1}=\frac{\mathrm{T}_1}{2t+T_1}=\frac{\mathrm{T}_1/T_1}{2t/T_1+T_1/T_1}=\frac{1}{2\dfrac{t}{T_1}+1} \tag{3.15b}$$

ή $f(t/T_1) = g(t/T_1)$, όπου $f(t) = e^{-t/T_1}$ και $g(t) = \dfrac{1}{2\dfrac{t}{T_1}+1}$. Η γραφική παράσταση των εξισώσεων f(t) και g(t) ως συνάρτηση του t/T_1 δίνονται στο σχήμα 3.1, στο οποίο αναγνωρίζονται δύο σημεία στα οποία τέμνονται οι εξισώσεις (λύσεις της εξίσωσης 3.15b): $TR/T_1 = 0$ (TR δεν μπορεί να είναι 0, κι ως εκ τούτου η λύση αυτή απορρίπτεται) και $TR/T_1 = 1{,}256$ σε τρία δεκαδικά ψηφία, και αυτή είναι η μοναδική λύση που αποδεχόμαστε.



Εικόνα 3.2 *Γραφική λύση της εξίσωση (3.15) με* $f(t) = e^{\frac{-t}{T_1}}$ *και* $g(t) = \dfrac{1}{2\dfrac{t}{T_1}+1}$*. Οι δύο συναρτήσεςι τέμνονται στα σημεία* $TR/T_1 = 0$ *και 1,256, λύσεις της εξίσωσης (3.14b)*

Μαθηματική λύση 2

Εναλλακτικά, για να δείξουμε ότι αυτή είναι η μοναδική λύση στο ζητούμενο μας πρόβλημα, την λύσαμε και με διαφορετική μαθηματική μεθοδολογία, και φτάσαμε στο ίδιο ακριβώς αποτέλεσμα.

Δηλαδή, αν ξεκινήσουμε από την εξίσωση (3.11) και την θέσουμε ίση με το 0,

έχουμε $\frac{dS(t)}{dt} = -\frac{k}{2t^{3/2}} + \frac{k \cdot e^{-t/T_1}}{2t^{3/2}} + \frac{e^{-t/T_1}}{T_1} \cdot \frac{k}{t^{1/2}}$

$\frac{dS(t)}{dt} = 0$ και άρα έχουμε

$$-\frac{k}{2t^{3/2}} + \frac{k \cdot e^{-t/T_1}}{2t^{3/2}} + \frac{e^{-t/T_1}}{T_1} \cdot \frac{k}{t^{1/2}} = 0 \qquad (3.16)$$

Θα βγάλουμε κοινό παράγοντα από τους πρώτους 2 όρους της εξίσωσης, και επίσης παρατηρούμε ότι η σταθερά k, εμφανίζεται σε όλους τους όρους της εξίσωσης και άρα μπορούμε να την απλοποιήσουμε και καταλήγουμε στην εξίσωση (3.11).

$$\frac{1}{T_1} \cdot \frac{1}{\sqrt{t}} \cdot e^{\frac{-t}{T_1}} - \frac{1}{2} \cdot \frac{\left(1 - e^{\frac{-t}{T_1}}\right)}{t^{\frac{3}{2}}} = 0 \qquad (3.17)$$

Θα μεταφέρουμε και τον αρνητικό όρο στην δεξιά μεριά της εξίσωσης και έχουμε

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{\left(1 - e^{\frac{-t}{T_1}}\right)}{t^{\frac{3}{2}}} = \frac{1}{T_1} \cdot \frac{1}{\sqrt{t}} \cdot e^{\frac{-t}{T_1}}$$

και τώρα θα πολλαπλασιάσουμε δεξιά και αριστερά με τον όρο $\left(e^{\frac{t}{2T_1}}\right)t^{3/2}$ και άρα ξαναγράφουμε:

$$\left(e^{\frac{t}{2T_1}}\right)t^{3/2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{\left(1 - e^{\frac{-t}{T_1}}\right)}{t^{3/2}} = \left(e^{\frac{t}{2T_1}}\right)t^{3/2} \cdot \frac{1}{T_1} \cdot \frac{1}{\sqrt{t}} \cdot e^{\frac{-t}{T_1}} \Rightarrow \qquad (3.18)$$

$$\frac{1}{2}\left(e^{\frac{t}{2T_1}}\right) \cdot \left(1 - e^{\frac{-t}{T_1}}\right) = \left(e^{\frac{t}{2T_1}}\right)\frac{t}{T_1} \cdot e^{\frac{-t}{T_1}} \Rightarrow \frac{1}{2} e^{\frac{t}{2T_1}} \cdot \left(1 - e^{\frac{-t}{T_1}}\right) = \frac{t}{T_1} \cdot e^{\frac{t}{2T_1} - \frac{t}{T_1}} \Rightarrow$$

$$\frac{1}{2}\cdot\left(e^{\frac{t}{2T_1}}-e^{\frac{t}{2T_1}-\frac{t}{T_1}}\right)=\frac{t}{T_1}\cdot e^{\frac{-t}{2T_1}}\Rightarrow\frac{e^{\frac{t}{2T_1}}-e^{\frac{-t}{2T_1}}}{2}=\frac{t}{T_1}\cdot e^{\frac{-t}{2T_1}} \tag{3.19}$$

Βλέπουμε ότι το αριστερό μέρος της εξίσωσης είναι η συνάρτηση για το hyperbolic sin του $t/2T_1$, δηλαδή μπορούμε να ξαναγράψουμε το $\frac{e^{\frac{t}{2T_1}}-e^{\frac{-t}{2T_1}}}{2}$ ότι είναι ίσο με το $\sinh\left(\frac{t}{2T_1}\right)$, επειδή ισχύει ότι $\frac{e^{\frac{a}{b}}-e^{\frac{-a}{b}}}{2}=\sinh\left(\frac{a}{b}\right)$, όπου εμείς έχουμε σαν a το t και σαν b το $2T_1$. Άρα, μπορούμε να ξαναγράψουμε την εξίσωση (5.20).

$$\sinh\left(\frac{t}{2T_1}\right)=\frac{t}{T_1}\cdot e^{\frac{-t}{2T_1}} \tag{3.20}$$

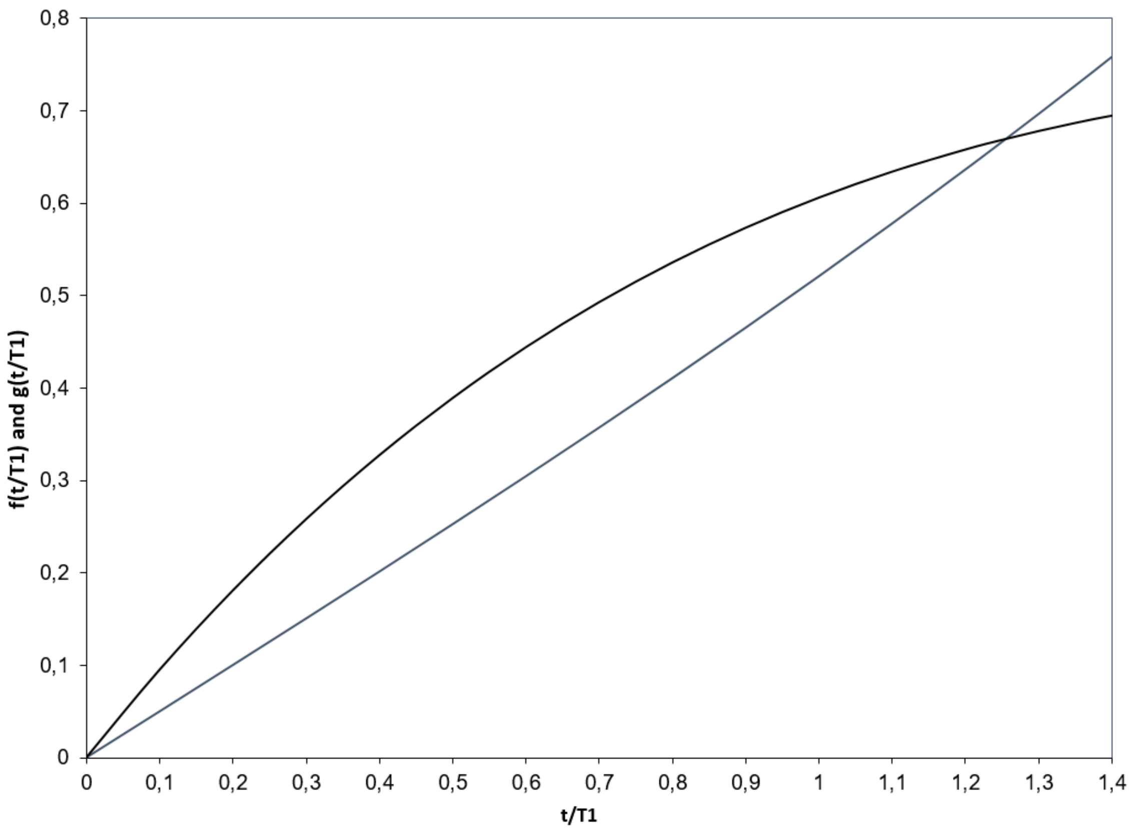
Απόλυτη αναλυτική λύση της εξίσωσης (3.20) δεν υπάρχει. Τα λογισμικά MathCAD[22] και MATHEMATICA[23] δίνουν ως λύση την συνάρτηση Lambert ή συνάρτηση-ω.

Η γραφική λύση της εξίσωσης (3.20) παρατίθεται στο παρακάτω διάγραμμα, και είναι πάλι για t/T1=0 και για t/T1=1,256.

---

[22] https://www.mathcad.com/en/

[23] https://www.wolfram.com/mathematica/online/?src=google&420&gclid=EAIaIQobChMI2anokNLz7AIVEJiyCh2qBALMEAAYASAAEgIwmPD_BwE



Γράφημα 3.3 *Γραφική λύση της εξίσωσης (3.20) με* $f(t) = \sinh(t/2T_1)$ $g(t) = \frac{t}{T_1} e^{-t/2T_1}$. *Τα σημεία που οι δύο συναρτήσεις τέμνονται (0 και 1,256) είναι οι λύσεις της εξίσωσης 3.19*

Η λύση για $TR/T_1 = 0$ απορρίπτεται γιατί δεν υπάρχει TR=0. Ως εκ τούτου η τελική λύση και με τις δύο μαθηματικές μεθόδους είναι $TR/T_1 = 1{,}256$.

Οι ταυτόσημες γραφικές λύσεις και με τους δύο τρόπους (Εικόνα 3.2 και Εικόνα 3.3), με TR/T_1=1,256 (σε τρία δεκαδικά ψηφία) είναι σε καλή συμφωνία με δημοσιευμένες εργασίες.

3.2.2 Πειραματική επαλήθευση με ομοιώματα

Η επαλήθευση της θεωρητικής λύσης TR/T_1 έγινε με ειδικό ομοίωμα (phantom), σε μαγνητικό πεδίο 1,5 Tesla, σε τρεις διαφορετικούς μαγνητικούς τομογράφους (GE Optima MR 450w και SIGNA HDxt, Milwaukee, USA, και Siemens ESSENZA, Erlangen, Germany). Το phantom περιείχε 15 μικρές παραλληλεπίπεδες φιάλες 3x3x5 cm, μία με διπλά ιονισμένο νερό, και οι υπόλοιπες 14 φιάλες με διαφορετικές συγκεντρώσεις παραμαγνητικής ουσίας (Χλωριούχο Μαγγάνιο από 0,1 – 3,2 mM), με στόχο το T_1 των μπουκαλιών να καλύπτει μεγάλη γκάμα τιμών από περίπου 50 έως 500 msec. καθώς και το διπλά ιονισμένο νερό με $T_1 > 3500$ msec. Οι διαφορετικές τιμές T_1 στα 14 μπουκάλια καλύπτουν αρκετές από τις τιμές T_1 οργάνων του σώματος, έχοντας έτσι και κάποιο πρακτικό ενδιαφέρον.

Για την μέτρηση της σταθεράς T_1 έγινε λήψη δεδομένων με παλμικές ακολουθίες saturation recovery (spin-echo και turbo spin-echo για σύγκριση)

Με την παλμική ακολουθία saturation-recovery ελήφθησαν επίσης δεδομένα όπου ο συνδυασμός TR (repetition time) x NEX (αριθμός επαναλήψεων) ήταν σταθερός. Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε διαφορετικά συστήματα (General Electric και Siemens) με phase-array πηνία εγκεφάλου 8-16 καναλιών, με FOV 25 cm και πάχος τομής 10 mm. Οι λεπτομέρειες των παραμέτρων μέτρησης παρατίθενται στους Πίνακες 1 και 2.

Για τις SNR μετρήσεις στα ομοιώματα, χρησιμοποιήσαμε την εξής εξίσωση:

$$SNR = 0.655\ (S/\sigma)$$

Όπου S είναι η μέση ένταση σήματος του εκάστοτε φυαλιδίου με διχλωριούχο μαγγάνιο και σ είναι η τυπική απόκλιση του θορύβου υποβάθρου, μετρούμενα και τα δύο στα αντίστοιχα στοιχεία της MR εικόνας. Ο παράγοντας 0.655 εισάγεται σαν διορθωτικός παράγοντας, λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι ο θόρυβος, σε magnitude MR εικόνες, ακολουθεί κατανομή Rayleigh, και όχι την κατανομή Gauss που ακολουθεί το σήμα. Αυτό είναι ευρέως γνωστό από το 1984[24] κίολας, όπου οι Edelstein et al. έδειξαν ότι ο καθαρός θόρυβος ακολουθεί κατανομή Rayleigh, και από το 1989[25] όταν οι Bernstein et al. έδειξαν πιο σωστά, ότι ο καθαρός θόρυβος ακολουθεί μία γενικευμένη Riccian κατανομή. Όπως αναφέραμε προηγουμένως, και η ένταση σήματος αλλά και ο θόρυβος υποβάθρου μετρήθηκαν με το πρόγραμμα RADIANT.

Πίνακας 3.1. Παράμετροι για τις μετρήσεις σε σταθερό χρόνο λήψης ανά TR (TR = 30-960 msec για ακριβή μέτρηση $T_1 < 200$ msec)

[24] Edelstein W, Bottomley P, Pfeifer L (1984) A signal-to-noise calibration procedure for NMR imaging systems. Med Phys 11:180–185

[25] Bernstein MA, Thomasson DM, Perman WH. (1989) Improved detectability in low signal-to-noise ratio magnetic resonance images by means of a phase-corrected real reconstruction. Med Phys 15:813–817

TR (msec)	NEX	Μήτρα	Συνολικός χρόνος λήψης (msec)
30	32	128x128	2 min 3 sec
40	24	128x128	2 min 3 sec
48	20	128x128	2 min 3 sec
60	16	128x128	2 min 3 sec
80	12	128x128	2 min 3 sec
96	10	128x128	2 min 3 sec
120	8	128x128	2 min 3 sec
160	6	128x128	2 min 3 sec
192	5	128x128	2 min 3 sec
240	4	128x128	2 min 3 sec
320	3	128x128	2 min 3 sec
480	2	128x128	2 min 3 sec
960	1	128x128	2 min 3 sec

Πίνακας 3.2. Παράμετροι για τις μετρήσεις σε σταθερό χρόνο λήψης ανά TR (TR = 60-1920 msec για ακριβή μέτρηση 200 > T_1 > 800 msec)

TR (msec)	NEX	Μήτρα	Συνολικός χρόνος λήψης (msec)
60	32	128x128	4 min 6 sec
80	24	128x128	4 min 6 sec
96	20	128x128	4 min 6 sec
120	16	128x128	4 min 6 sec
160	12	128x128	4 min 6 sec
192	10	128x128	4 min 6 sec
240	8	128x128	4 min 6 sec
320	6	128x128	4 min 6 sec
384	5	128x128	4 min 6 sec
480	4	128x128	4 min 6 sec
640	3	128x128	4 min 6 sec

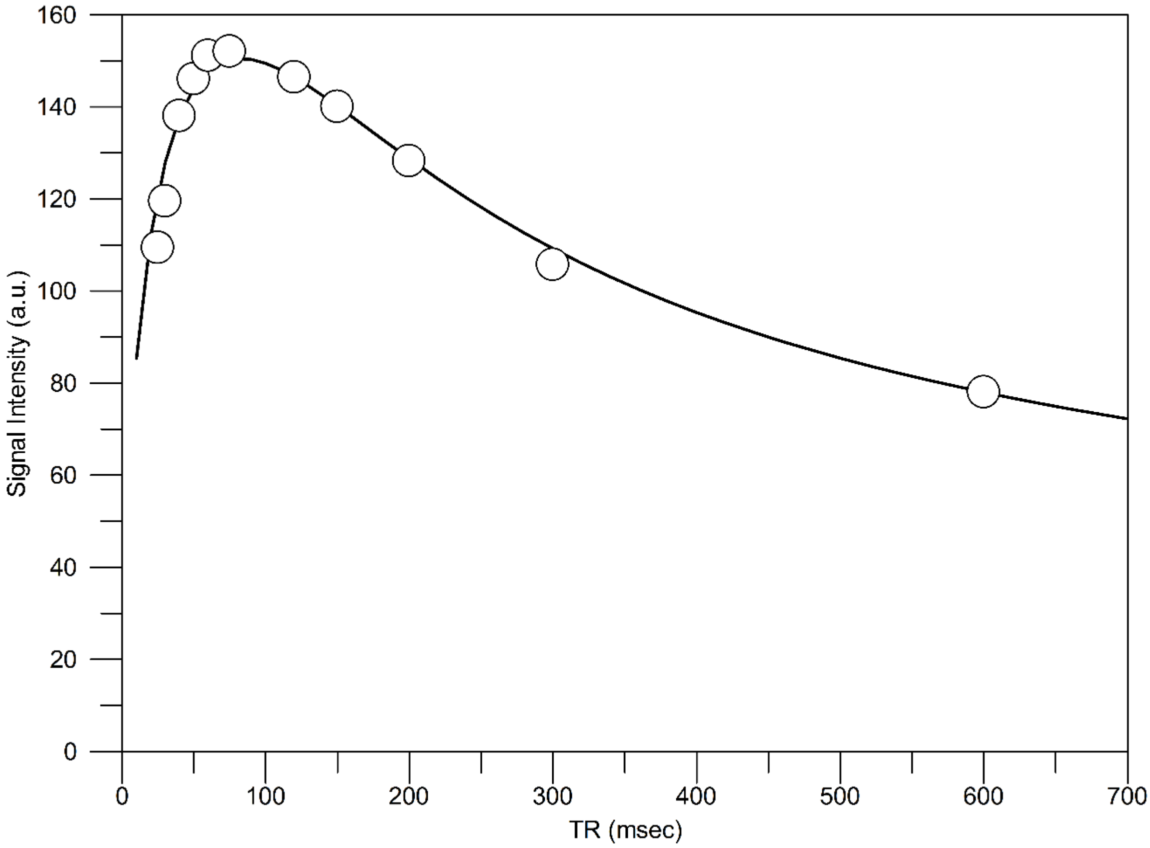
960	2	128x128	4 min 6 sec
1920	1	128x128	4 min 6 sec

Τέλος για τις πολύ μικρές τιμές T_1 <100 msec έγινε επιπρόσθετη μέτρηση με μικρές τιμές TR (από 20-480 msec), χρόνο λήψης 1 min 2 sec.

Το σήμα προς θόρυβο (SNR) μετρήθηκε με το πρόγραμμα RADIANT (Medixant, Poznan, Poland), με αυτοματοποίηση (copy-paste) ώστε η περιοχή μέτρησης στις φιάλες αλλά και στον θόρυβο να είναι ακριβώς ίδια σε όλα τα TR. Το πρόγραμμα παρέχει τις εξής μετρήσεις: mean signal, ελάχιστη και μέγιστη τιμή της έντασης σήματος των pixels της περιοχής μέτρησης (ROI) καθώς και standard deviation. Δεδομένου ότι για τον θόρυβο χρησιμοποιούμε την τιμή RMS η οποία είναι ισοδύναμη με την standard deviation από την μέση τιμή του θορύβου, το SNR = Mean signal ROI/RMS of noise.

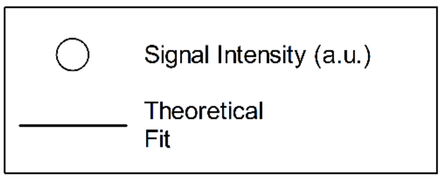
Στον Πίνακα 2 περιλαμβάνονται οι τιμές T_1 στα 15 διαφορετικά μπουκάλια του ομοιώματος που έγιναν με τη μέθοδο της παρούσας εργασίας (διαφορετικά TR/NEX/ίδιος χρόνος λήψης). Από τις γραφικές παραστάσεις που ακολουθούν είναι προφανές πως η καλύτερη συμφωνία μεταξύ θεωρίας/πειραματικών δεδομένων είναι όταν τη μέγιστη ένταση σήματος ($1.256\times T_1$) είναι < 1/5 TR_{max}, και η ελάχιστη τιμή T_1 είναι περίπου 100 msec, έτσι ώστε να υπάρχουν και κάποια σημεία στην ανιούσα πορεία της καμπύλης. Για το συγκεκριμένο εύρος τιμών (60-1920 msec) τιμές T_1 από 100 έως 300 msec μπορούν να υπολογιστούν με υψηλή ακρίβεια. Για τιμές T_1 < 100 msec (4 φιάλες του ομοιώματος) έγιναν επιπρόσθετες μετρήσεις με TR από 20-600 msec (20x30 = 600 msec, 600x1 = 600 msec και ενδιάμεσες τιμές NEX τέτοιες ώστε να είναι ακέραια πολλαπλάσια από 2-20 NEX). Τέλος για τιμές T_1 > 800 msec (2 μπουκάλια του ομοιώματος μαζί με το καθαρό νερό που είναι γνωστό ότι έχει πολύ υψηλό T_1, της τάξης των 4 sec, γεγονός που θα απαιτούσε αρκετά υψηλούς χρόνους που δεν είχαμε στην διάθεσή μας στον μαγνητικό τομογράφο) δεν περιελήφθησαν στις τελικές μετρήσεις.

3.2.3 Αποτελέσματα SNR versus TR

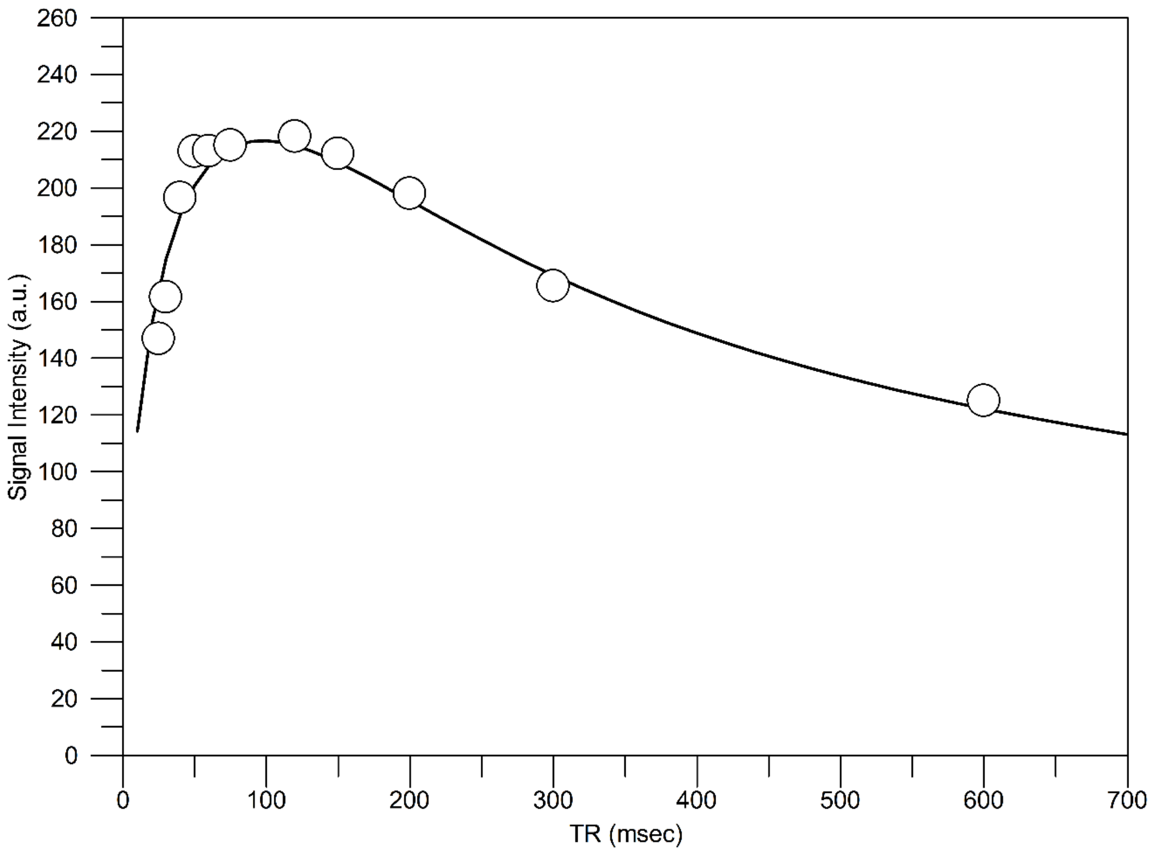


Reduced Chi²: 0,181486

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	1923,569940	44,389927
Rate constant	0,014617	0,000607



Γράφημα 3.4 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 3,2 mM. Εύρος τιμών TR=25-300 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,181486). Η τιμή T_1 = 68,4 msec.

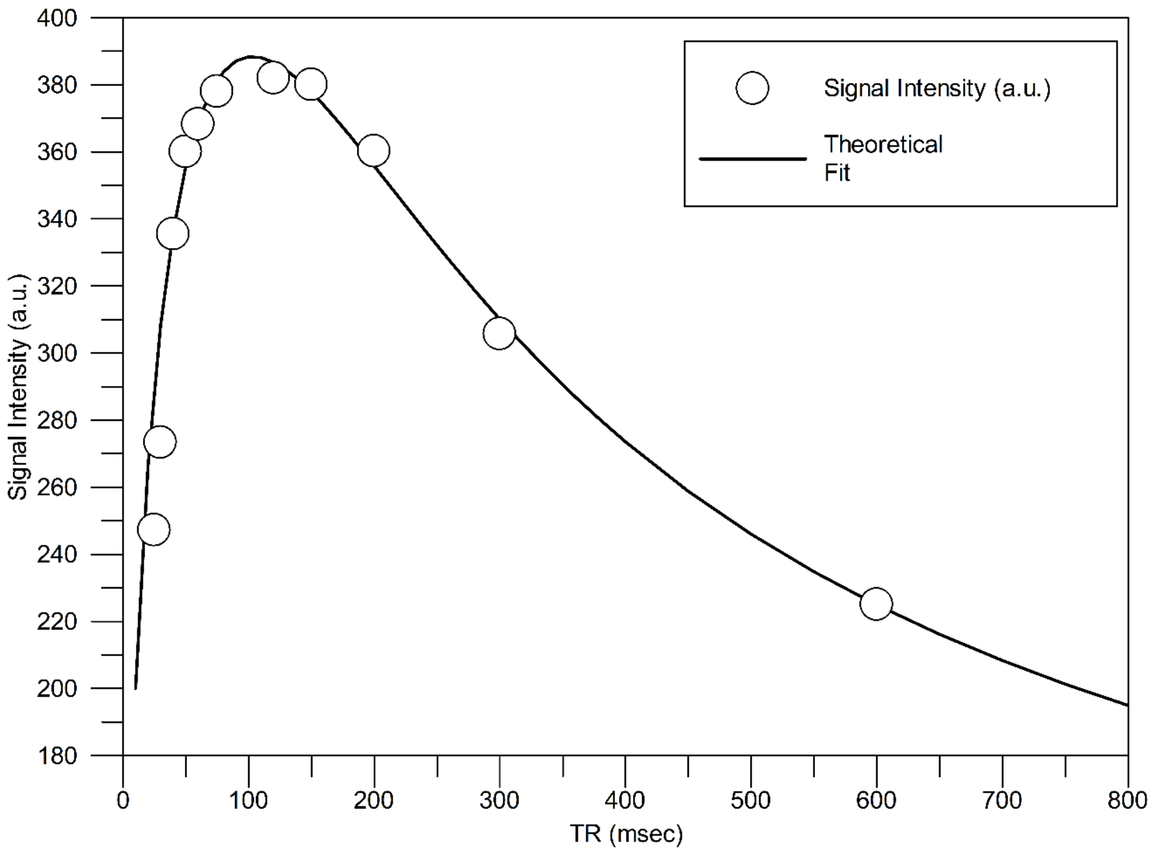


Reduced Chi²: 0,462413

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	3066,323585	98,762028
Rate constant	0,012238	0,000674

Signal Intensity (a.u.)
Theoretical Fit

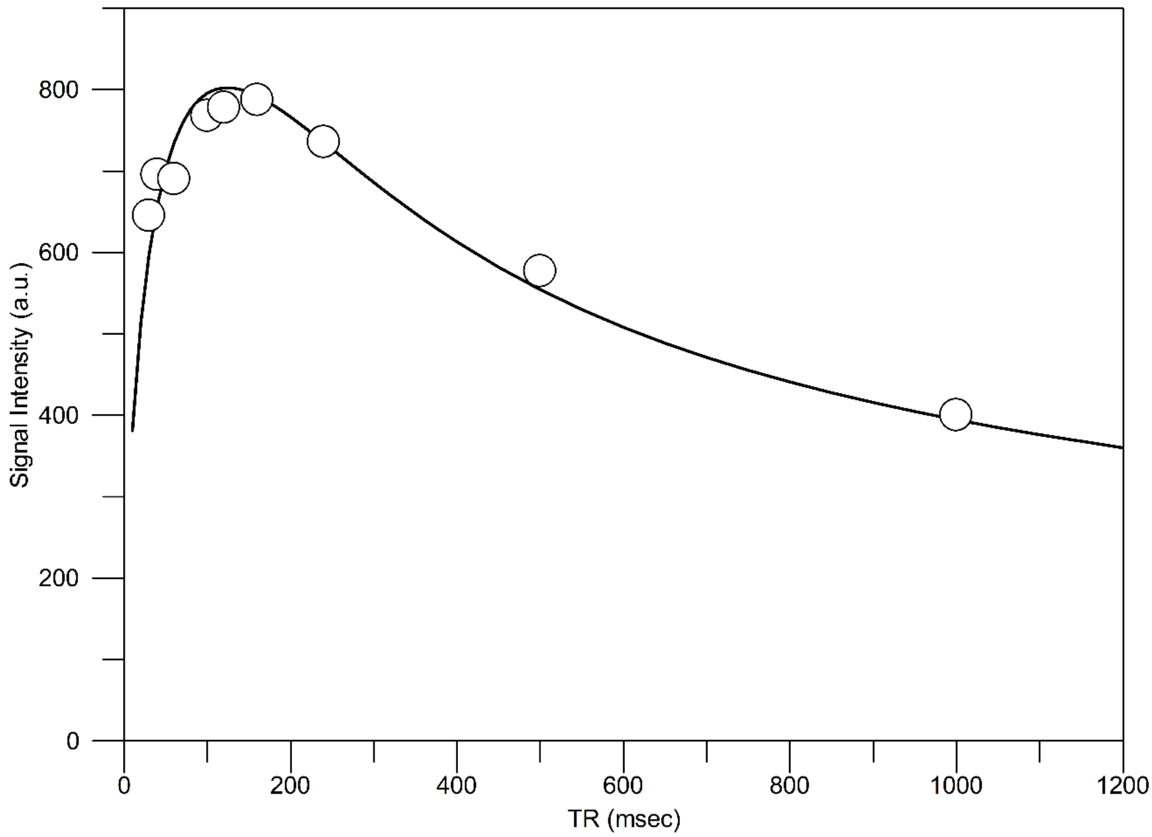
Γράφημα 3.5 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 2,8 mM. Εύρος τιμών TR=25-600 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,462413). Η τιμή T_1 = 81,7 msec.



Reduced Chi²: 0,799561

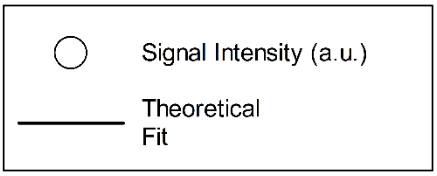
Parameter	Value	Std. Error
Initial value	5661,225519	187,429768
Rate constant	0,011078	0,000606

Γράφημα 3.6 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με $[MnCl_2]$ = 2,4 mM. Εύρος τιμών TR=25-600 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,799561). Η τιμή T_1 = 90,3 msec.

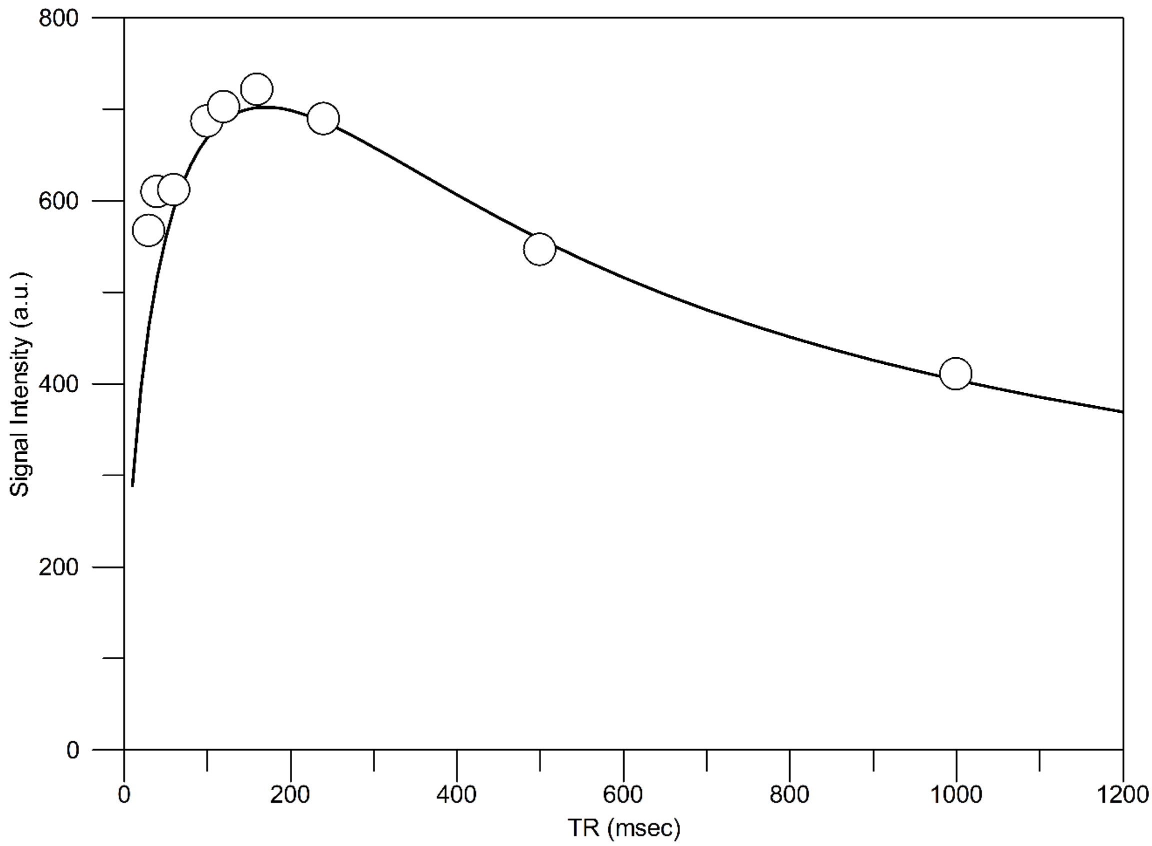


Reduced Chi²: 1,578410

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	12472,072404	413,698171
Rate constant	0,010160	0,000600

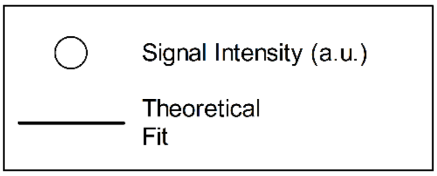


Γράφημα 3.7 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 2,0 mM. Εύρος τιμών TR=25-600 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=1.578410). H τιμή T_1 = 98,40, msec.

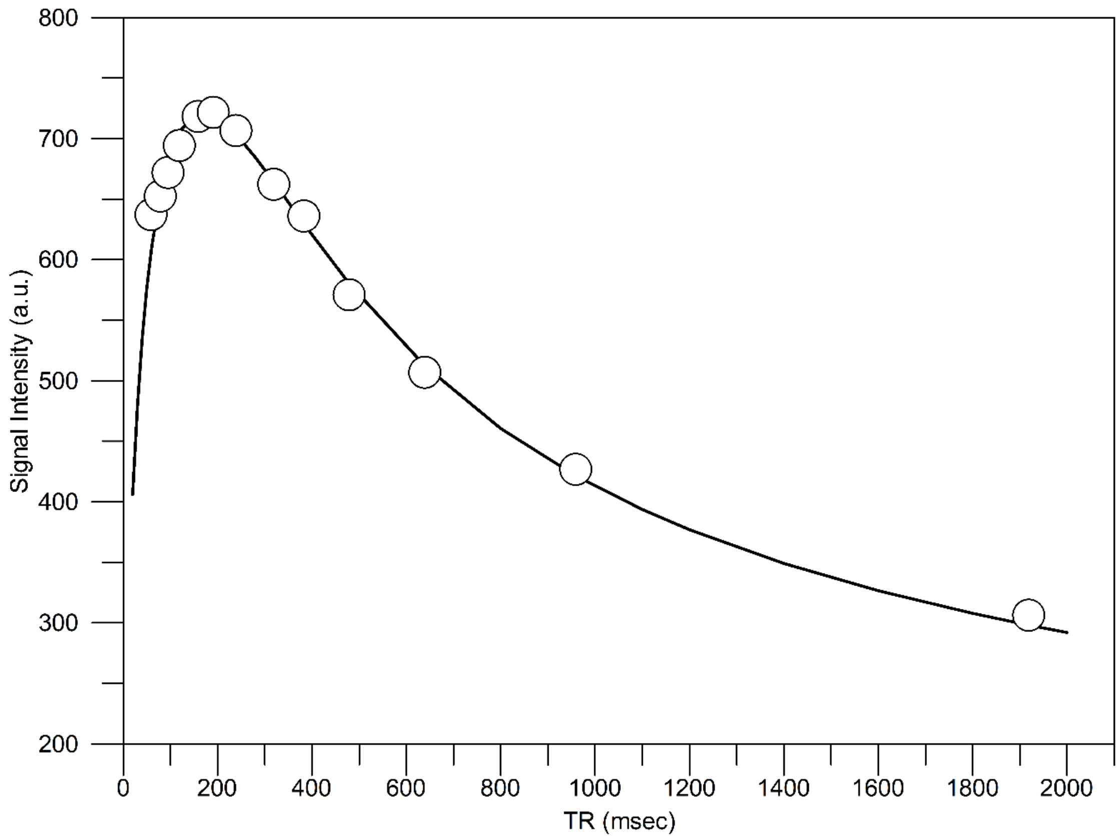


Reduced Chi²: 1,745925

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	12219,920984	462,442322
Rate constant	0,008804	0,000571

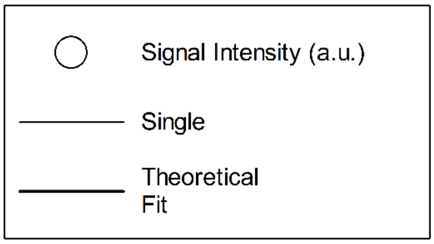


Γράφημα 3.8 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 1,8 mM. Εύρος τιμών TR=30-1000 msec, το “goodness of fit” είναι καλό (χ^2=1,745925). T_1 = 113,6 msec

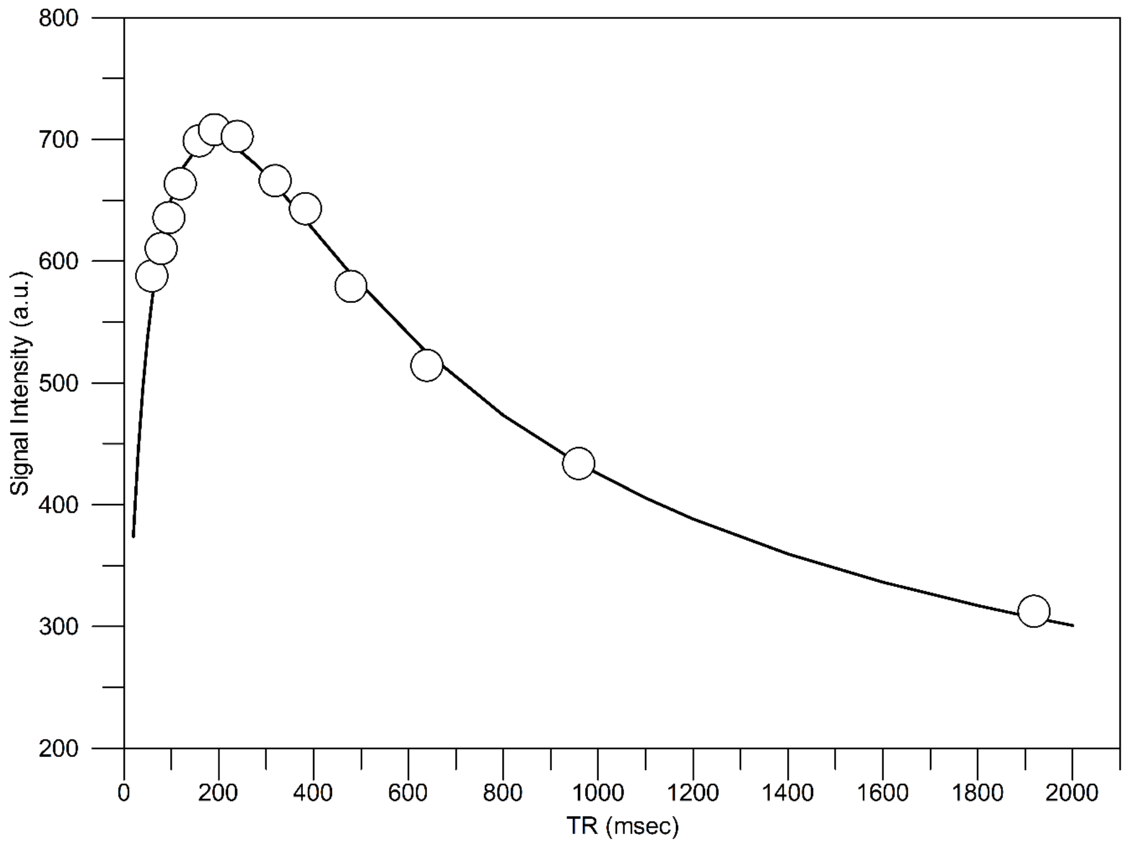


Reduced Chi²: 0,199674

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	13059,509603	119,620423
Rate constant	0,007486	0,000143

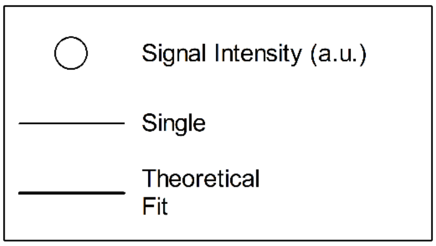


Γράφημα 3.9 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 1,6 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2 = 0,199674). T_1 = 133,6 msec

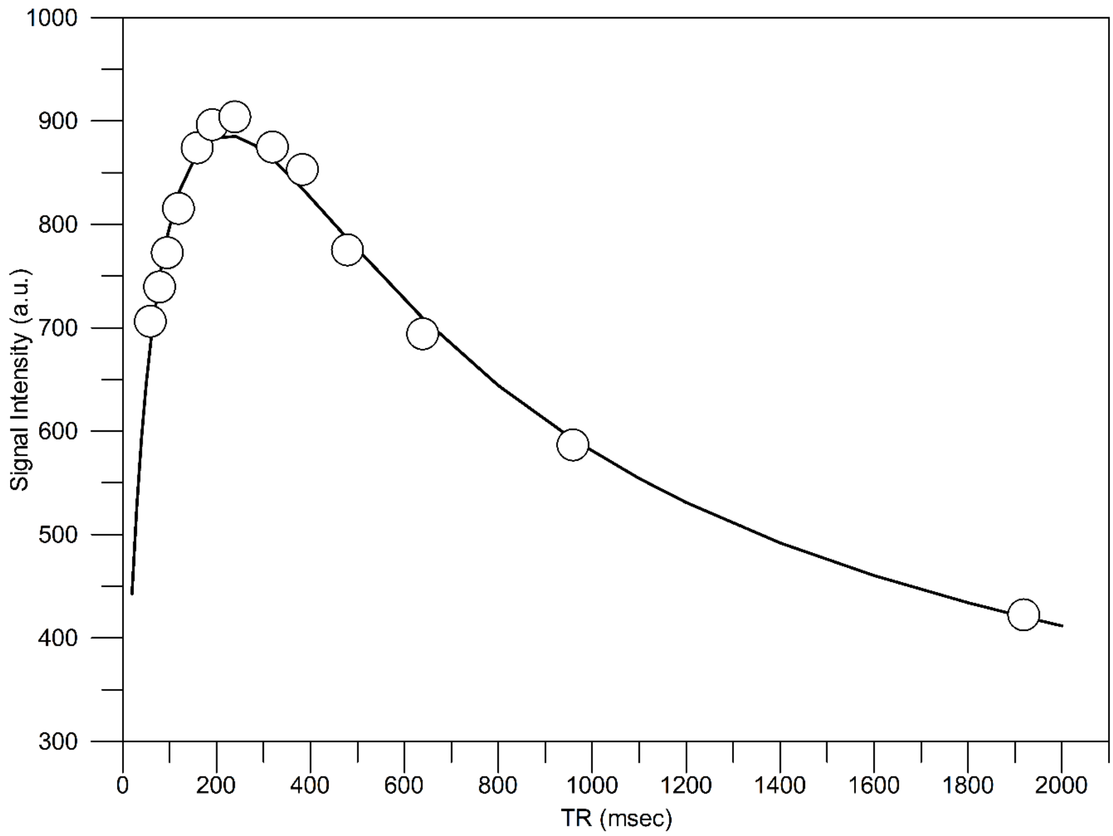


Reduced Chi²: 0,173951

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	13457,041145	120,310645
Rate constant	0,006635	0,000118

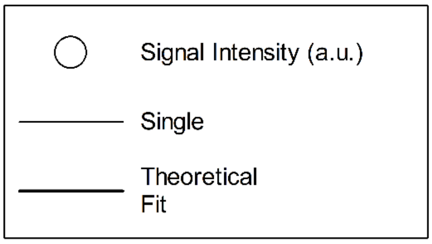


Γράφημα 3.10 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 1,4 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το "goodness of fit" είναι εξαιρετικό (χ^2=0,173951). T_1 = 150,7 msec

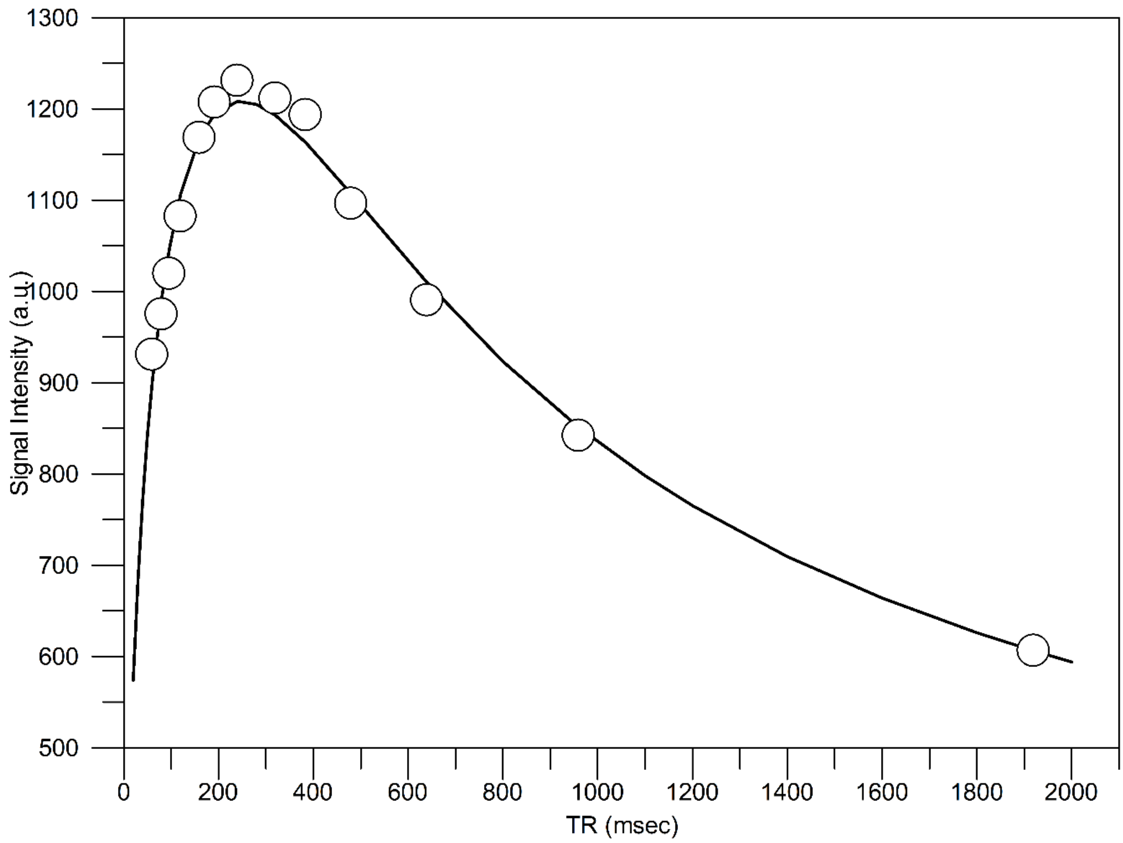


Reduced Chi²: 0,290212

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	18410,662932	197,122796
Rate constant	0,005690	0,000115

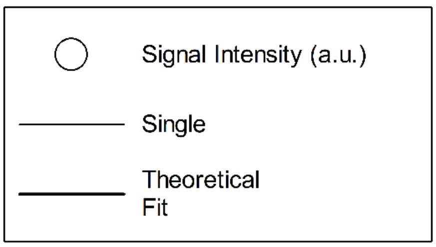


Γράφημα 3.11 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 1,2 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,290212). T_1 = 175,7 msec

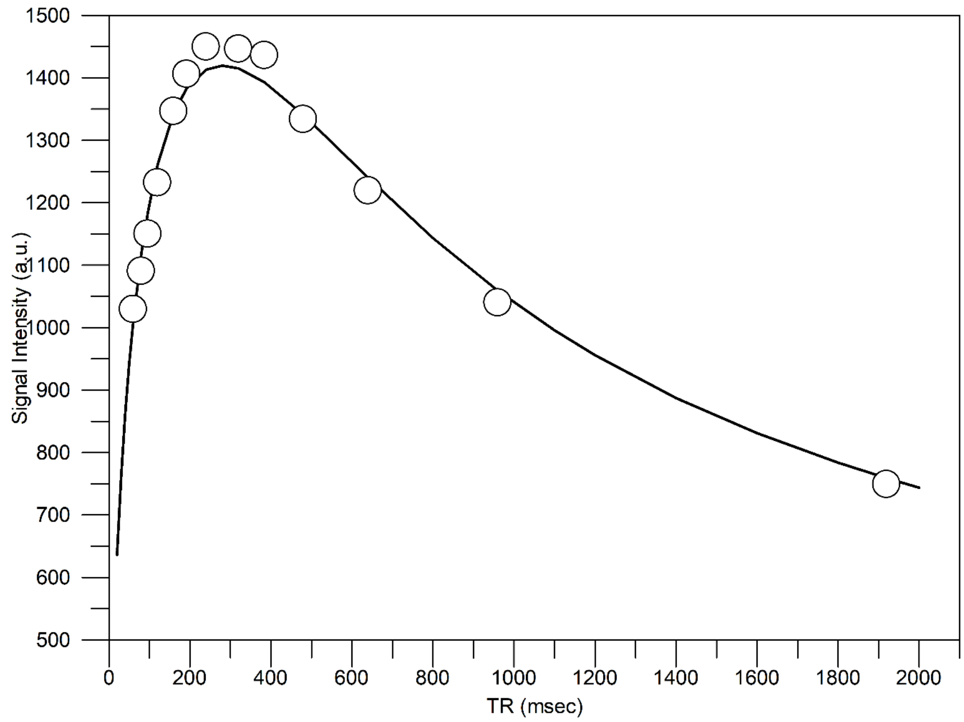


Reduced Chi²: 0,425605

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	26567,292274	306,043615
Rate constant	0,005080	0,000106

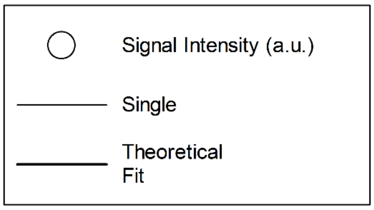


Γράφημα 3.12 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με $[MnCl_2]$ = 1,0 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,425605). T_1 = 196,9 msec

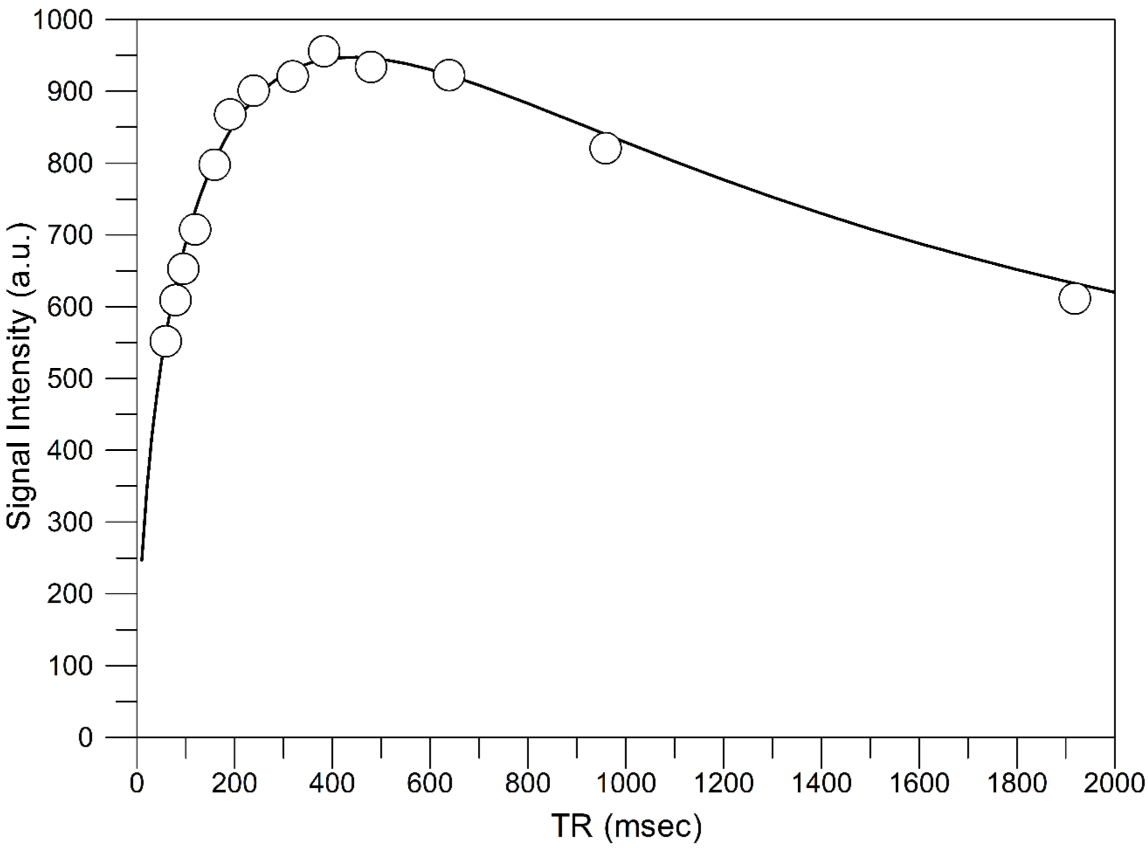


Reduced Chi²: 0,629297

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	33266,067638	449,044973
Rate constant	0,004471	0,000104



Γράφημα 3.13 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 0,8 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,629297). T_1 = 223,7 msec



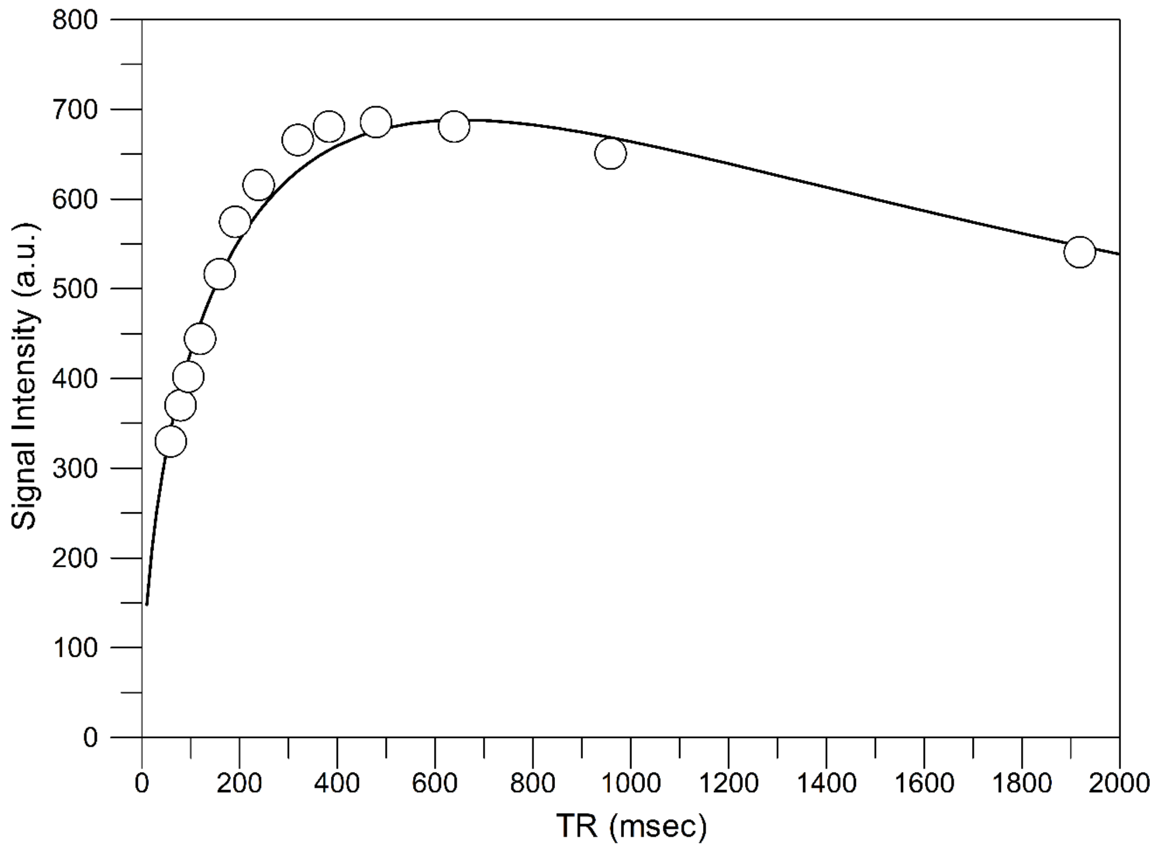
Reduced Chi²: 0,401473

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	27515,228235	433,589320
Rate constant	0,002841	0,000069

Signal Intensity (a.u.)

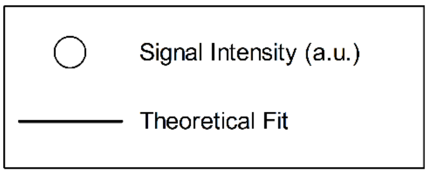
Theoretical Fit

Γράφημα 3.14 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 0,6 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το "goodness of fit" είναι εξαιρετικό (χ^2=0,401473). T_1 = 352,0 msec

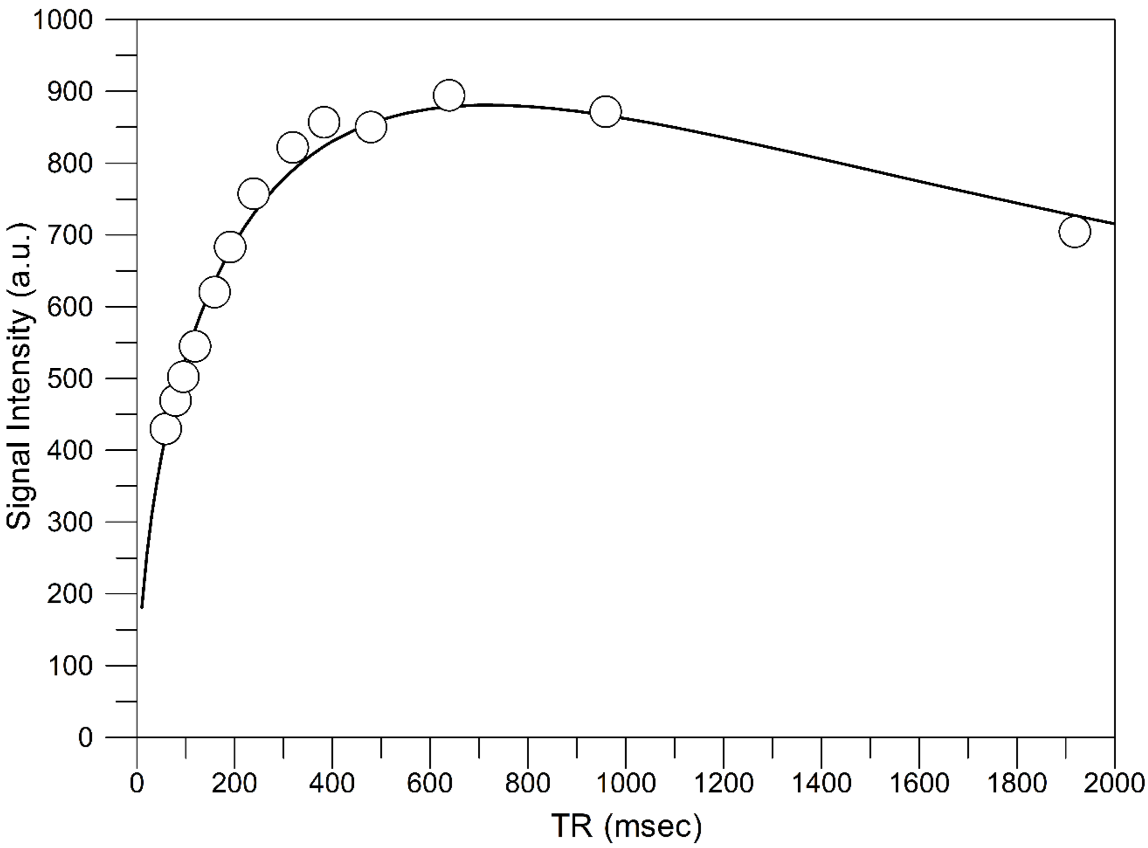


Reduced Chi²: 0,918898

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	24606,871676	822,624948
Rate constant	0,001920	0,000090

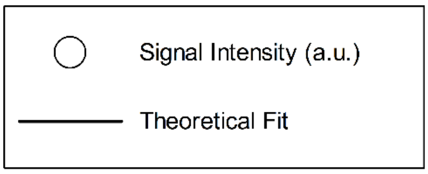


Γράφημα 3.15 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 0,4 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,918898). T_1 = 520,8 msec

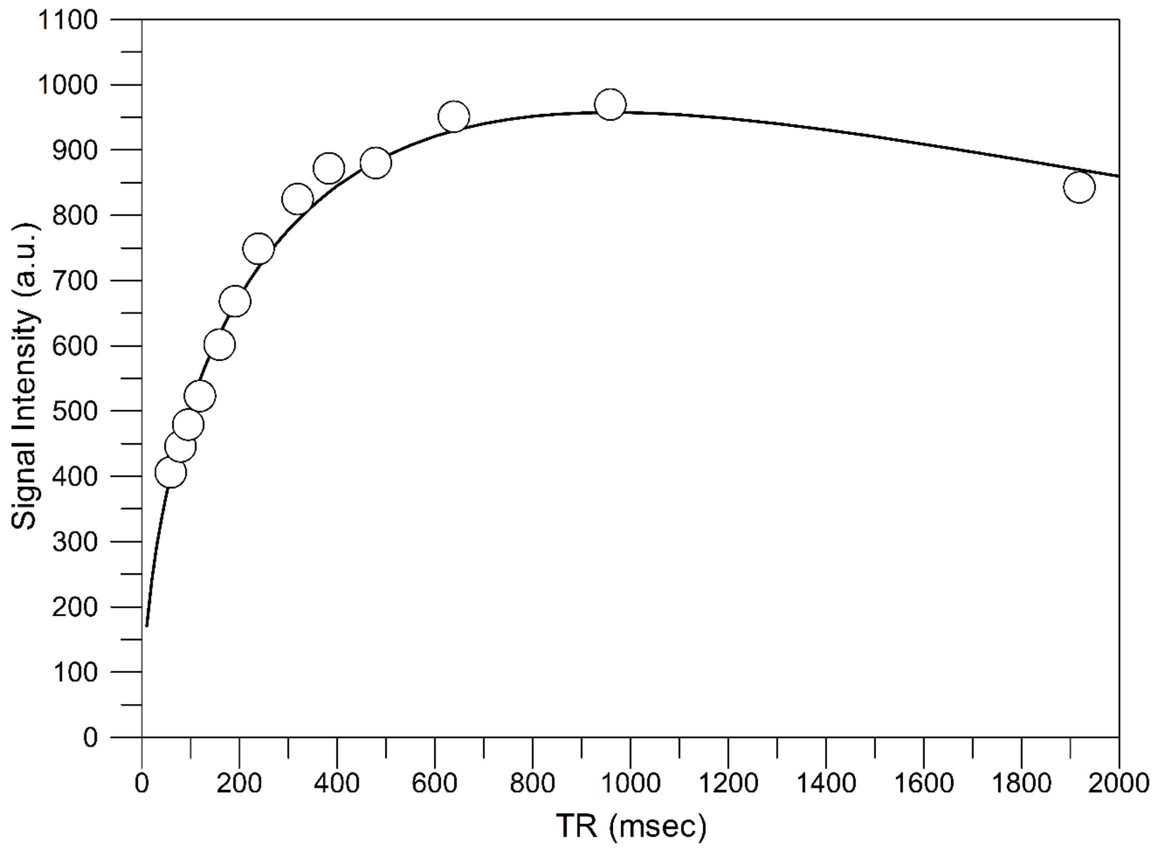


Reduced Chi²: 0,663389

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	32993,687075	870,383092
Rate constant	0,001750	0,000063

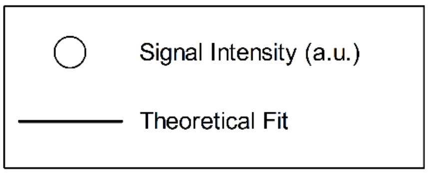


Γράφημα 3.16 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με $[MnCl_2]$ = 0,2 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,663389). T_1 = 571,4 msec



Reduced Chi²: 0,779198

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	41470,523834	1356,251199
Rate constant	0,001309	0,000056



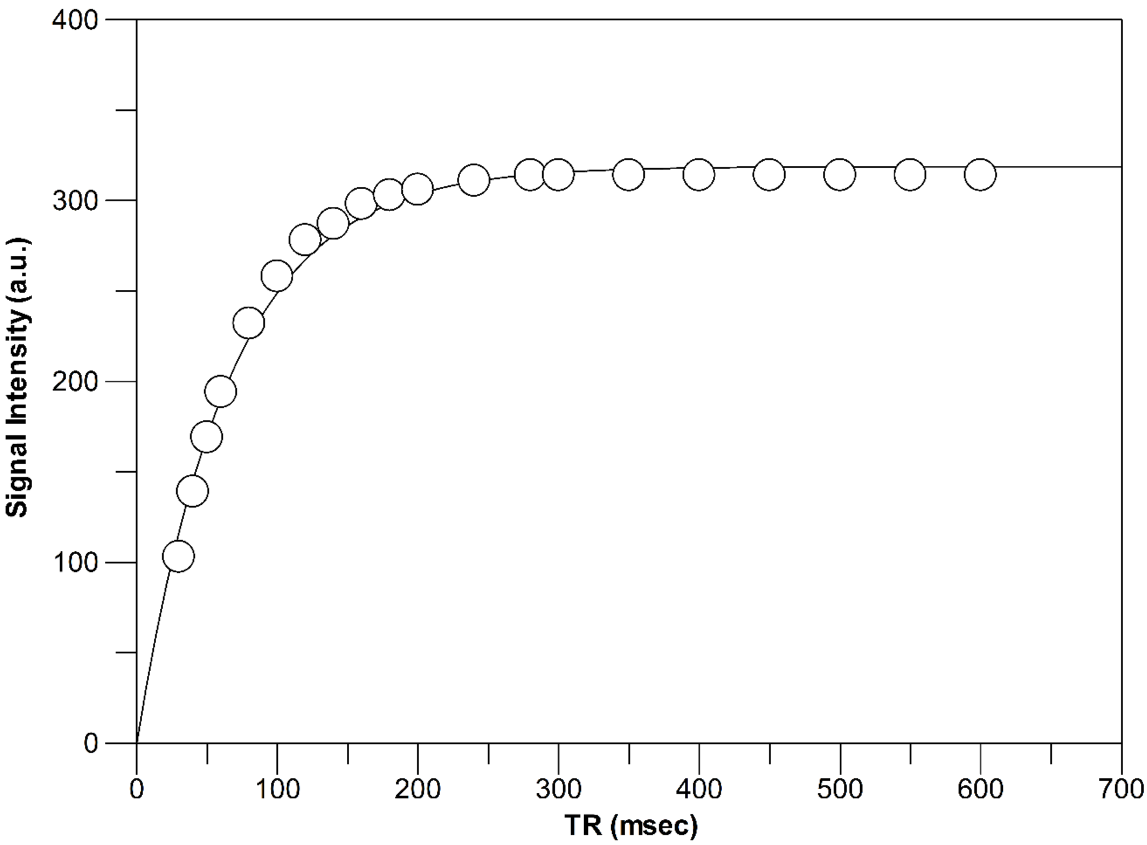
Γράφημα 3.17 Least squares fit του λόγου σήματος/θόρυβο SNR(TR) versus TR με την εξίσωση (3.10) του μπουκαλιού με $[MnCl_2]$ = 0,1 mM. Εύρος τιμών TR=60-1920 msec, το “goodness of fit” είναι εξαιρετικό (χ^2=0,779198). T_1 = 731,5 msec.

3.2.4 Αποτελέσματα με την κλασσική μέθοδο Saturation-Recovery

Για όλες τις μετρήσεις SNR versus TR με μεταβλητό αριθμό επαναλήψεων αλλά σταθερό χρόνο λήψης στο πρωτόκολλο που προτείνουμε έγιναν ανεξάρτητες μετρήσεις με το κλασσικό πρωτόκολλο Signal Intensity versus TR (saturation-recovery ακολουθία), με μεταβλητό μεν TR και σταθερό αριθμό επαναλήψεων για κάθε μέτρηση κι ως εκ τούτου διαφορετικό χρόνο λήψης για κάθε μέτρηση, για μια επιπλέον σύγκριση των αποτελεσμάτων της προτεινόμενης μεθόδου και μιας κλασσικής μεθόδου υπολογισμού της σταθεράς T_1. Βεβαίως υπάρχει και η παλμική ακολουθία αναστροφή-ανάκαμψη που θεωρείται το χρυσό πρότυπο για τον υπολογισμό του T_1, επειδή όμως οι ακολουθίες φασματοσκοπίας *in vivo* είναι saturation-recovery επελέγη αυτή η ακολουθία.

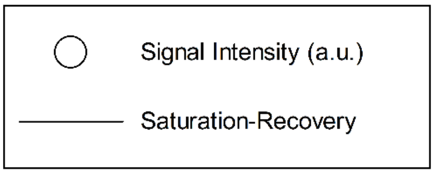
Παρόμοιες τιμές με την μέθοδο SNR versus TR επλέγησαν και για τις μετρήσεις signal intensity versus TR, TR range 25-600 msec, 25-1000 msec, και 60-1920 msec. Το Least Squares Fit που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε στην εξίσωση $SI = \rho_H \cdot (1 - e^{-TR/T_1})$.

Το γράφημα που ακολουθεί είναι ένα τυπικό least squares fit των δεδομένων με την μέθοδο Saturation-Recovery για το μπουκάλι με την μεγαλύτερη συγκέντρωση $MnCl_2$ (3,2 μΜ) και το μικρότερο T_2 = 65,8 msec. Υπενθυμίζουμε πως για το ίδιο μπουκάλι η μεθοδος SNR είχε υπολογίσει T_2 = 68,4 msec, με διαφορά της τάξης του 3,8 %.



Reduced Chi²: 0,217569

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	318,758703	2,679126
Rate constant	0,015203	0,000419

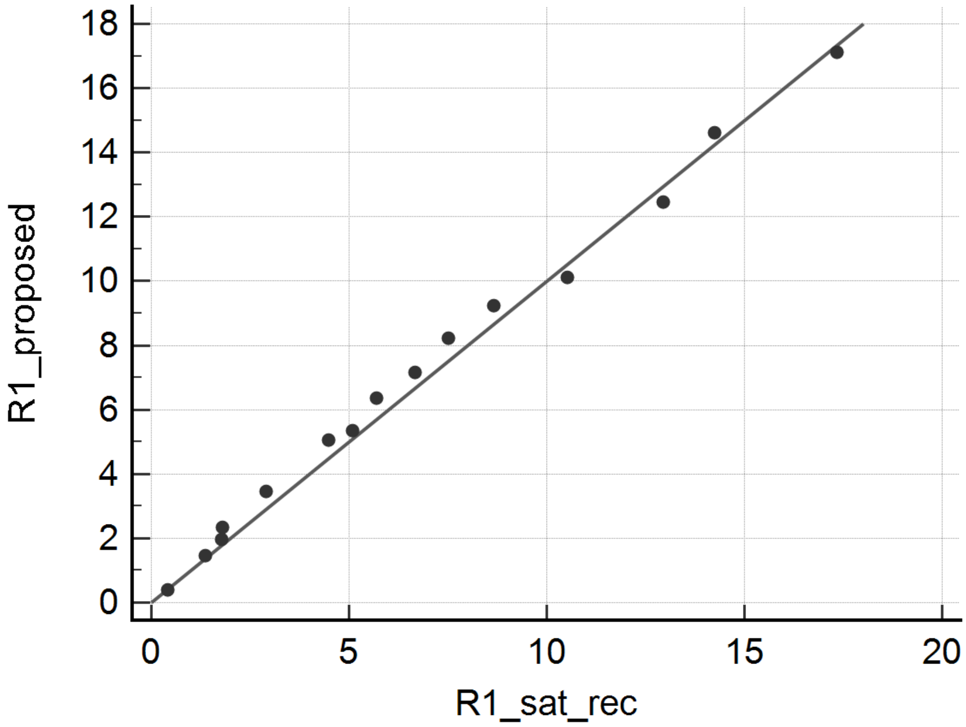


Γράφημα 3.18 Least squares fit της έντασης σήματος versus TR με την εξίσωση $SI = \rho_H \cdot (1 - e^{-TR/T_1})$ του μπουκαλιού με [$MnCl_2$] = 3,2 mM. Εύρος τιμών TR=30-600 msec, το "goodness of fit" είναι εξαιρετικό (χ^2=0,217569). T_1 = 65,8 msec.

3.2.5 Στατιστική ανάλυση

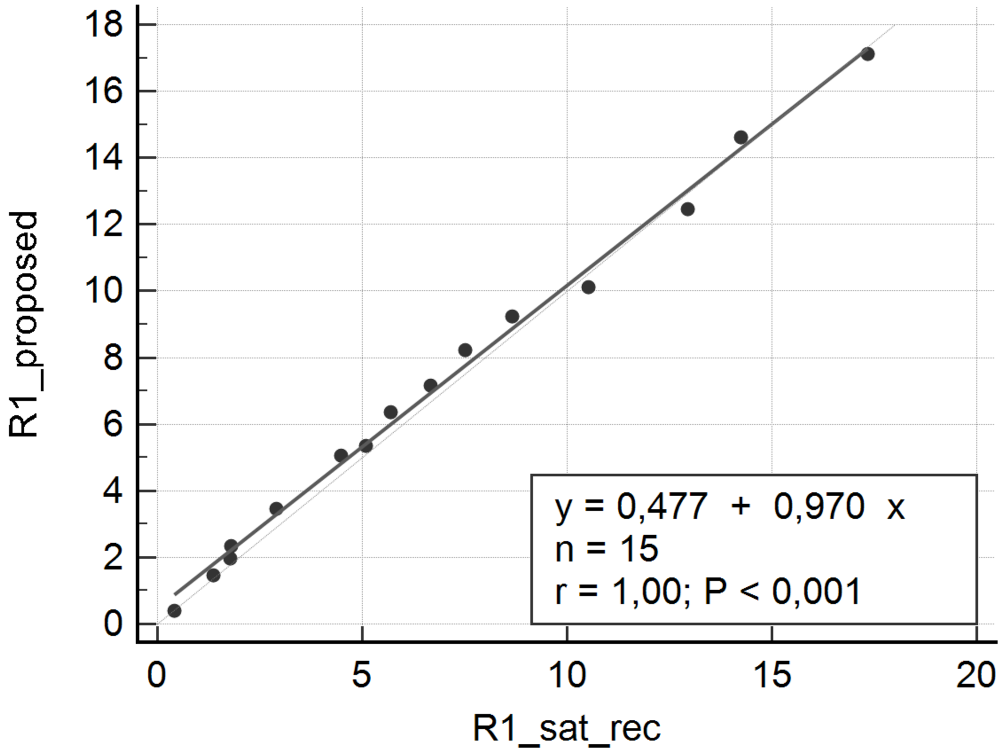
Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων που ελήφθησαν από τις μετρήσεις με τα ομοιώματα, έγινε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος MedCalc[26] version 19.4.1.

Η συσχέτιση των δύο μεθόδων εξετάστηκε με ένα scatter plot και με linear regression (Figures 3.19a, 3.19b) τα οποία εμφανίζουν εξαιρετική συσχέτιση.



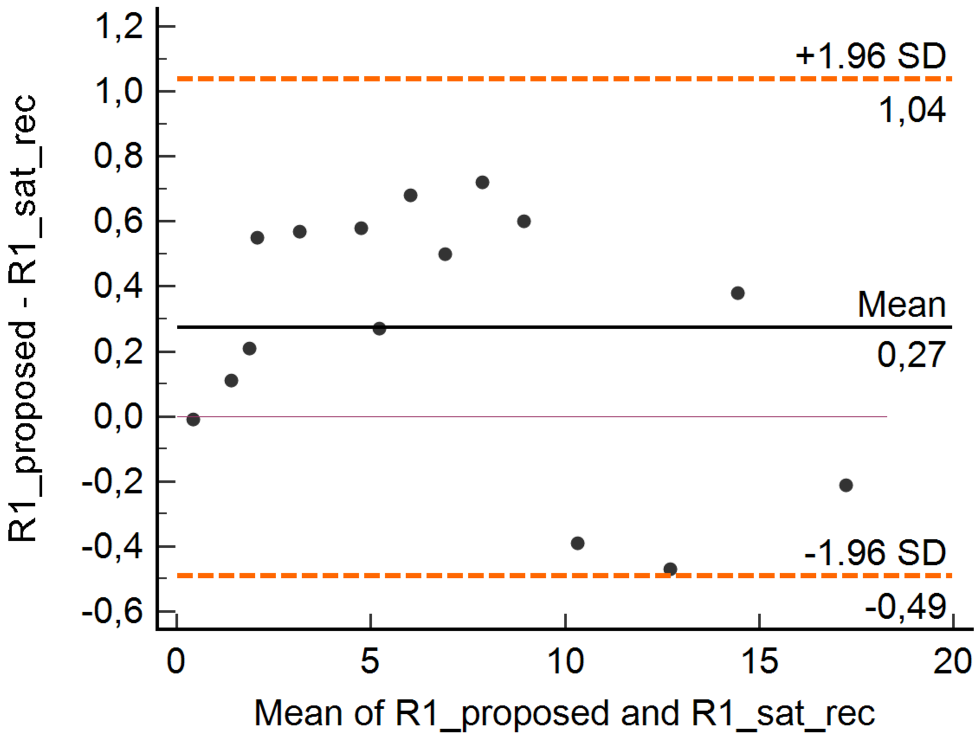
Γράφημα 3.19. *Σύγκριση των τιμών R_1 για κάθε φιαλίδιο με τις δύο μεθόδους (SNR versus TR και Signal Intensity versus TR).*

[26] https://www.medcalc.org/

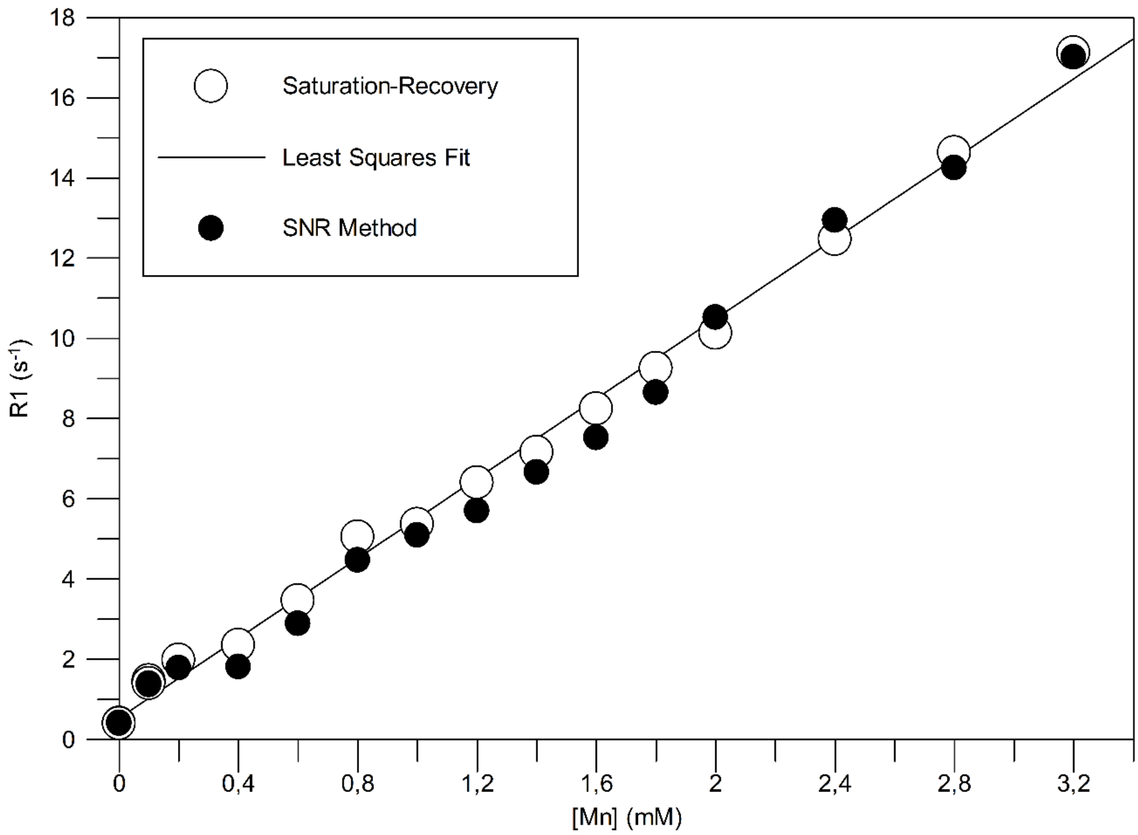


Γράφημα 3.20. *Scatter plot with unity line and regression of the data corresponding to the Mn phantom measurements with the proposed method and with conventional saturation recovery pulse sequences.*

Πέραν αυτών, πραγματοποιήθηκαν και δύο ειδών t-tests (τόσο για independent όσο και για dependent samplings) στα οποία το p-value ήταν > 0.05, που σημαίνει πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο μεθοδολογιών. Επιπρόσθετα, το παρακάτω Bland-Altman plot (Γράφημα 3.21) δεν ανέδειξε καμία συστηματική διαφορά μεταξύ των δύο μεθοδολογιών.



Γράφημα 3.21. *Bland-Altman plot showing the agreement between the two methodologies. No systematic differences were observed.*



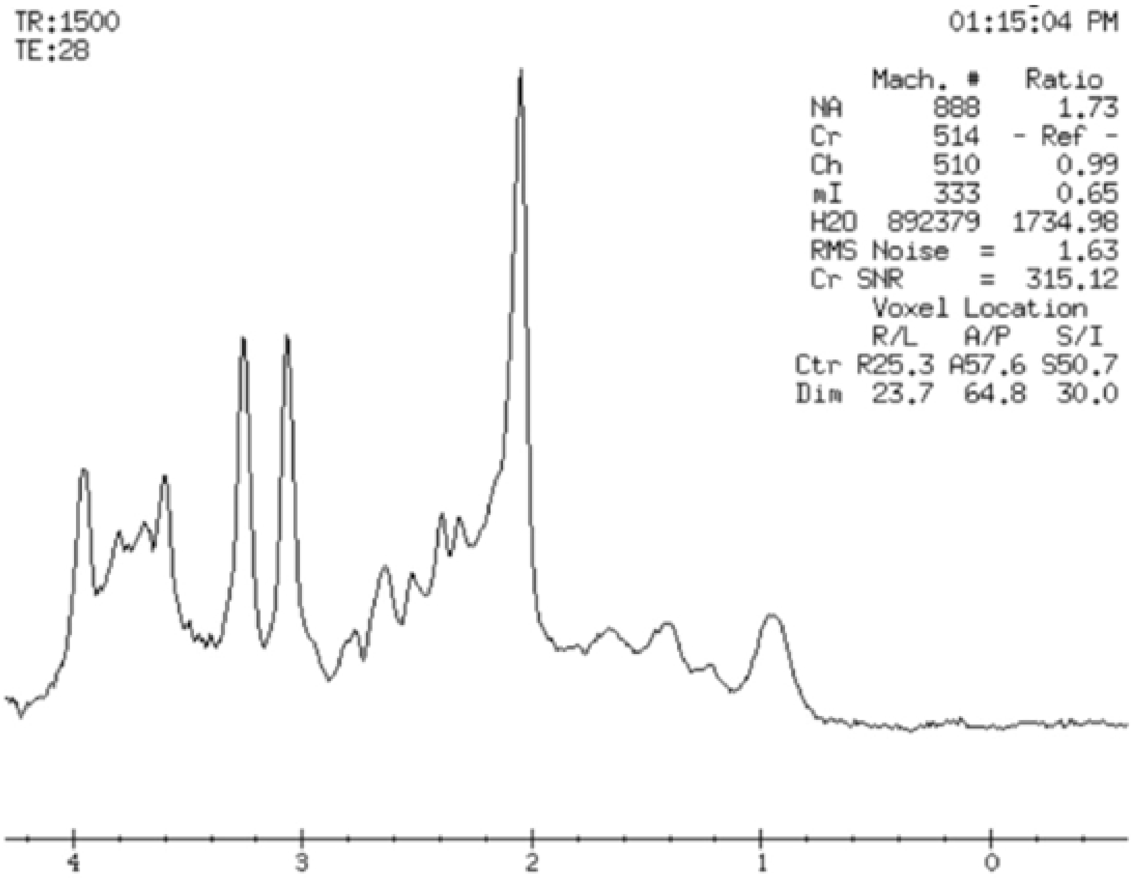
Reduced Chi²: 0,0373

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	0,5366	0,0724
Rate constant	4,9795	0,1120

Γράφημα 3.21 Ρυθμός χαλάρωσης R_1 της κάθε φιάλης versus συγκέντρωση μαγγανικού χλωρίου. Μαύροι κύκλοι οι υπολογισθείσες τιμές R_1 με την μέθοδο SNR versus TR της παρούσας εργασίας και οι κόκκινοι κύκλοι οι υπολογισθείσες τιμές R_1 με την κλασσική μέθοδο Saturation-Recovery.

3.2.6 *in vivo* MRS αποτελέσματα

Στις παρακάτω εικόνες θα δούμε δύο NMR φάσματα πρωτονίων του εγκεφάλου ενός φυσιολογικού μάρτυρος (εμού του ιδίου) με τις σχετικές μετρήσεις σήματος, θορύβου και SNR, με χρόνο επαναληψιμότητας TR = 1500 και 6000 msec, αντίστοιχα.



Γράφημα 3.22 Proton MR spectrum (semi-ovale white matter) with TR=1.5 sec, 64 acquisitions, total acquisition time 2 minutes. SNR for Cho is 312.88

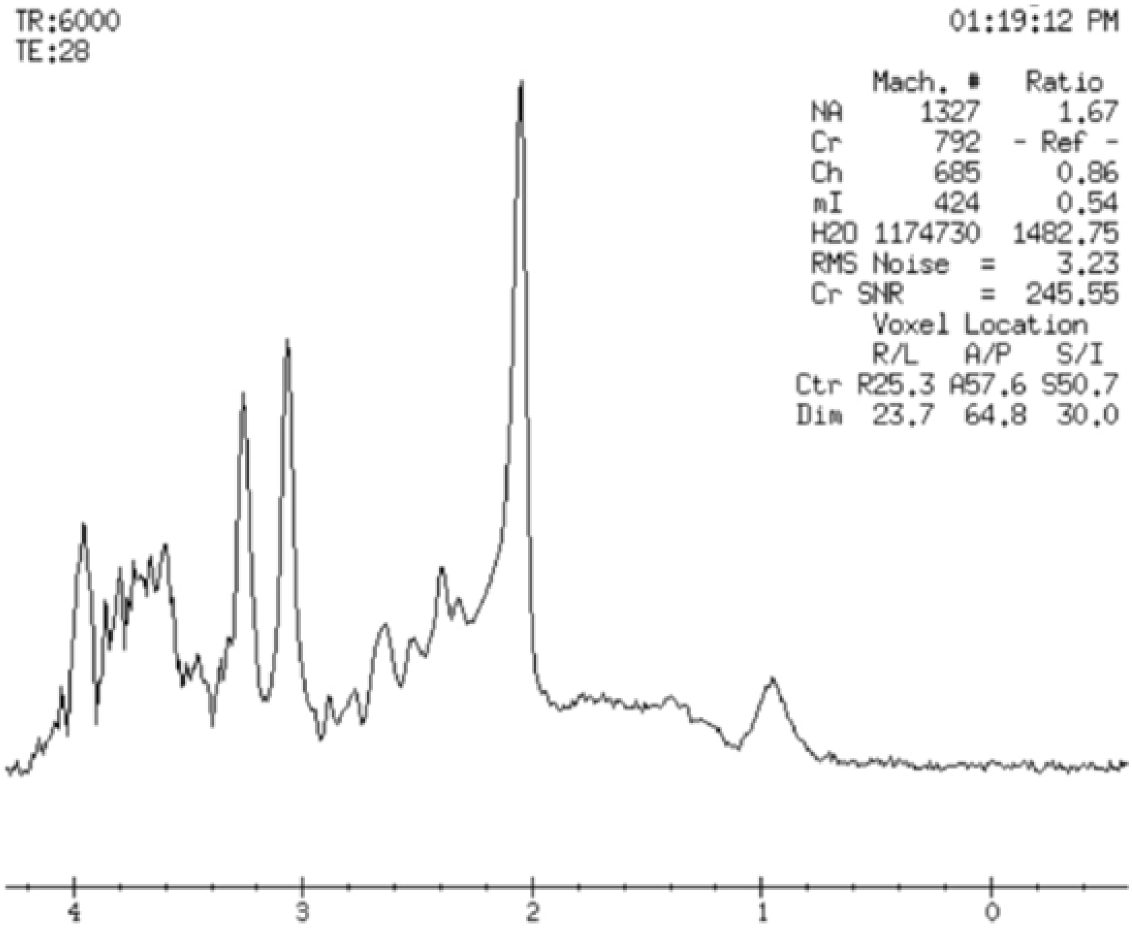


Figure 3.23 Proton MR spectrum (semi-ovale white matter) with TR=6.0 sec, 16 acquisitions, total acquisition 2 minutes. SNR for Cho is 212.07.

Συγκρίνοντας τα δύο φάσματα για την χολίνη διαπιστώνουμε ότι το φάσμα με TR=1.5 sec και 64 NEX έχει SNR 312.88/212.07 = 1.475 φορές μεγαλύτερο από το φάσμα με TR=6.0 sec και 16 NEX. Και τα δύο φάσματα ελήφθησαν σε 2 min.

Για την κρεατίνη έχουμε αντίστοιχο πηλίκο 315.12/245.55 = 1.283. Το μικρότερο πηλίκο οφείλεται στον διαφορετικό χρόνο χαλάρωσης T_1 της κρεατίνης, συγκριτικά με εκείνο της την χολίνης.

ΜΕΡΟΣ Γ

Κεφάλαιο 4

4.1 Εισαγωγή

Δύο από τις πιο εντυπωσιακές εφαρμογές της ποσοτικής μαγνητικής τομογραφίας είναι η αναίμακτη (χωρίς βιοψία) μέτρηση της συγκέντρωσης σιδήρου στο σώμα (έχουν διερευνηθεί το ήπαρ, το μυοκάρδιο, το δέρμα, η υπόφυση, ο εγκέφαλος αλλά και άλλα όργανα όπως ο σπλήνας, το πάγκρεας, και τα σώματα των σπονδύλων) και επίσης η λιπώδης διήθηση του ήπατος. Υπάρχουν διαφορετικές μέθοδοι για την μέτρηση της συγκέντρωσης του σιδήρου και για την μέτρηση της λιπώδους διήθησης, κάποιες εκ των οποίων έχουν λάβει έγκριση από το FDA και τον αντίστοιχο Ευρωπαϊκό φορέα.

Λόγω του σχετικά μεγάλου κόστους του κατάλληλου εξοπλισμού (παλμικές ακολουθίες συν λογισμικό επεξεργασίας των δεδομένων) ή των υπηρεσιών μέτρησης της συγκέντρωσης του σιδήρου (παράδειγμα η Εταιρεία FERRISCAN που χρεώνει ένα ποσό της τάξης των $300 ανά ασθενή για την μέτρηση του ηπατικού σιδήρου και επιπρόσθετο ποσό για το μυοκάρδιο), και που κανένα ασφαλιστικό σύστημα δεν καλύπτει. Συνήθως μόνο ασθενείς που συμμετέχουν σε Κλινικές Μελέτες Φαρμακευτικών Εταιρειών έχουν την δυνατότητα για αυτές τις μετρήσεις. Απλοί ασθενείς σε ολόκληρο τον Κόσμο - πόσο μάλλον στις «Αναπτυσσόμενες Χώρες» - δεν έχουν την οικονομική δυνατότητα για τέτοιου είδους υπηρεσίες.

Από το 2000 τα Ασφαλιστικά Ταμεία στην χώρα μας ενέκριναν τις ειδικές εξετάσεις μέτρησης του σιδήρου στο ήπαρ και στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία αλλά και άλλες αιματολογικές νόσους (αιμοχρωμάτωση, δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, κ.λ.π.) με ποσοτική μαγνητική τομογραφία σε πιστοποιημένα (από την Διεθνή Ομοσπονδία Θαλασσαιμίας - TIF), όμως η πιστοποίηση ήταν σύσταση κι όχι υποχρεωτική διαδικασία.

Η μέτρηση της λιπώδους διήθησης απαιτεί ξεχωριστό εξοπλισμό σε έναν μαγνητικό τομογράφο (παλμική ακολουθία + λογισμικό επεξεργασίας των δεδομένων) και ως εκ τούτου δεν προσφέρεται στα περισσότερα Κέντρα Αναφοράς. Σημειώνουμε εδώ, ότι η λιπώδης διήθηση του ήπατος σε ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου σε εκείνους του ηπατικού σιδήρου και της ηπατίτιδας C που συχνά συνυπάρχουν, και που ως γνωστόν μπορεί να οδηγήσουν σε ίνωση κι εν συνεχεία σε κίρρωση του ήπατος, αλλά και σε αυξημένη πιθανότητα ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ως εκ τούτου το κλάσμα της λιπώδους διήθησης θεωρείται σημαντική πληροφορία που μπορεί να παρέχεται στον ασθενή, μαζί με την συγκέντρωση του σιδήρου.

Η ιδέα να μετράται ταυτόχρονα και η μέτρηση σιδήρου αλλά και η λιπώδης διήθηση άρχισε να διερευνάται, όπως αναφέραμε και στον πρόλογο, πριν λίγα χρόνια από την ερευνητική μας ομάδα, και στα πλαίσια αυτής της διδακτορικής διατριβής έγινε λεπτομερής επεξεργασία (αναδρομική μελέτη δεδομένων από ασθενείς που είχαν σταλεί προς εξέταση από μία ομάδα κλινικών ιατρών με την εντολή μέτρησης του ηπατικού σιδήρου). Το συνεργαζόμενο εργαστήριο/εξεταστικό κέντρο, στα πλαίσια διερεύνησης της ταυτόχρονης μέτρησης της συγκέντρωσης του ηπατικού σιδήρου αλλά και της λιπώδους διήθησης χρησιμοποιούσε την μέθοδο της λήψης 16 ηχών με gradient echo ακολουθία, σε τέσσερα κρατήματα αναπνοής, καθένα με διαφορετικές τιμές των χρόνων ηχούς (λεπτομέρειες αργότερα στην μεθοδολογία). Τα ενδεχόμενα ήταν φυσιολογική συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου – λιπωδης διήθηση < 3%, ελαφρώς αυξημένη, μετρίως αυξημένη και βαρέως αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου, με ή χωρίς λιπώδη διήθηση. Ο κύριος στόχος ήταν να διερευνηθεί κατά πόσον η παρουσία λιπώδους διήθησης επηρεάζει τις τιμές R_2* με τις «κλασσικές» μονο-εκθετικές μεθόδους υπολογισμού της σταθεράς R_2* του ήπατος και αντίθετα κατά πόσον η αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου επηρεάζει τις κλασσικές μεθόδους υπολογισμού της λιπώδους διήθησης. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της δικής μας τεχνικής με την Μέθοδο IDEAL IQ (General Electric, Wakesha, Milwaukee, ΗΠΑ) που επίσης δίνει ταυτόχρονα χάρτες λιπώδους διήθησης αλλά και χάρτες R_2* (που είναι ευθέως ανάλογοι της συγκέντρωσης του ηπατικού σιδήρου) είναι ο πυρήνας αυτής της δικής μας μεθοδολογίας.

Η ταυτόχρονη εξαγωγή πληροφοριών για την ηπατική συγκέντρωση σιδήρου και λιπώδη διήθηση δεν απαιτεί εξειδικευμένο και ακριβό λογισμικό και μπορεί εύκολα να επιτευχθεί στο EXCEL με λίγες γραμμές κώδικα. Επιγραμματικά, στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε ποιο από τα τρία πρωτόκολλα που δοκιμάσαμε είναι το πλέον κατάλληλο για την ταυτόχρονη μέτρηση σιδήρου-λιπώδους διήθησης, τα όρια αξιόπιστης μέτρησης της λιπώδους διήθησης με την IDEAL IQ αναφορικά με την ταυτόχρονη παρουσία ηπατικού σιδήρου και λιπώδους διήθησης, αλλά και πως οι διάφορες μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται διεθνώς πρέπει να χρησιμοπούνται.

Για την καλύτερη περιγραφή της μεθόδου παρατίθενται κάποιες βασικές πληροφορίες για το φαινόμενο της παραμαγνητικής χαλάρωσης, χάρη στην οποία μπορεί να μετρηθεί ο ηπατικός σίδηρος, ο τρόπος αποθήκευσης του σιδήρου στο ήπαρ και στα υπόλοιπα όργανα, και γενικώς ότι χρειάζεται για την πληρέστερη κατανόηση της τεχνικής. Τέλος θα περιγραφεί το φαινόμενο της λιπώδους διήθησης και ο τρόπος που το ηπατικό λίπος επηρεάζει τον υπολογισμό της σταθεράς χαλάρωσης T_2*. Επιγραμματικά, θα διερευνηθεί πως η παρουσία σιδήρου επηρρεάζει τον υπολογισμού του κλάσματος λιπώδους διήθησης και, αντίστροφα, πως η παρουσία λιπώδους διήθησης επηρρεάζει τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του σιδήρου.

4.2 Παραμαγνητική χαλάρωση

Η βασική αρχή στην οποία βασίζεται η μέτρηση της συγκέντρωσης του σιδήρου είναι η παραμαγνητική χαλάρωση του νερού του ήπατος λόγω της ισχυρής αλληλεπίδρασης με τον παραμαγνητικό σίδηρο εντός της φερριτίνης και αιμοσιδερίνης. Η χαλάρωση γενικά προϋποθέτει την αλληλεπίδραση[27] του υπό εξέταση μαγνητικού διπόλου με το «περιβάλλον». Το «περιβάλλον» μπορεί να είναι ένα γειτονικό πρωτόνιο ή κάποια ομάδα ισοδύναμων πρωτονίων (π.χ. μεθυλινικά ή μεθυλικά πρωτόνια) στο ίδιο μόριο ή πρωτόνια ενός άλλου μορίου που το προσεγγίζουν. Η αλληλεπίδραση μπορεί να είναι του τύπου «δίπολο-δίπολο» (DD), δηλαδή εξ αποστάσεως, αλλά μπορεί να συνεισφέρει επίσης και ο μηχανισμός Fermi-contact ή hyperfine ή scalar (HF), δηλαδή μέσω του χημικού δεσμού στο μόριο. Σημειώνουμε ότι οι ρυθμοί χαλάρωσης είναι «προσθετικοί» και όχι οι σταθερές χρόνου χαλάρωσης, δηλαδή R_1 και R_2 και όχι T_1 και T_2. Στην γνωστή εργασία του το 1955, ο I. Solomon, υπολόγισε τους ρυθμούς χαλάρωσης R_1 και R_2 ενός πυρήνα (π.χ. πρωτονίων νερού) στην εγγύτητα ενός παραμαγνητικού κέντρου:

$$R_1 = (R_1)_{DD} + (R_1)_{HF} \tag{4.1}$$

όπου

[27] *Relaxation processes in a system of two spins*", I. Solomon, Phys. Rev. 99, 559-565 (1955).

$$(R_1)_{HF} = \frac{1}{(T_1)_{HF}} = \frac{2}{3} S(S+1)\left(\frac{A}{\hbar}\right)\left[\frac{\tau_c}{(1+\omega_s^2\tau_c^2)}\right] \tag{4.2}$$

και

$$(R_1)_{DD} = \frac{1}{(T_1)_{DD}} = \frac{2}{15}\frac{\gamma_{\mathrm{H}}^2 g^2 \mu_{\mathrm{B}}^2 S(S+1)}{r^6}\left[\frac{3\tau_{c1}}{(1+\omega_H^2\tau_{c1}^2)} + \frac{7\tau_{c2}}{(1+\omega_s^2\tau_{c2}^2)}\right] \tag{4.3}$$

Το παραμαγνητικό κέντρο μπορεί να είναι ένας γειτονικός πυρήνας στο ίδιο μόριο ή σε ένα ξεχωριστό μόριο στην εγγύτητα αυτού. Η αλληλεπίδραση διπόλου-διπόλου είναι συνάρτηση αντιστρόφως ανάλογη της έκτης δύναμης της αποστάσεως μεταξύ των δύο διπόλων και ως εκ τούτου προϋποθέτει κοντινές αποστάσεις (< 3 Angstrom) για να έχει αποτέλεσμα. Η αλληλεπίδραση Fermi-Contact (ή scalar interaction) «μεταδίδεται» μέσω του δεσμού (μπορεί να είναι και ένας «προσωρινός» coordination δεσμός με το παραμαγνητικό κέντρο και εξαρτάται από το συγκεκριμένο παραμαγνητικό ιόν). Σε κάποια ιόντα υπερέχει ο ένας μηχανισμός έναντι του άλλου και βεβαίως συνυπάρχουν και οι δύο. Στο κεφάλαιο αυτό, θα επικεντρώσουμε τη συζήτηση στην παραμαγνητική χαλάρωση που προκαλεί ο σίδηρος (αποθηκευμένος στην φερριτίνη και στην αιμοσιδερίνη) στους ιστούς.

Ένας παράγοντας που καθορίζει μία πειραματική μέθοδο, είναι το λεγόμενο «time-scale» της μεθόδου και αυτό ορίζεται από το αντίστροφο της συχνότητας της ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας που χρησιμοποιεί η μέθοδος αυτή. Στο MRI (και συγκεκριμένα για τυπικά μαγνητικά πεδία 1,5 Tesla) η συχνότητα συντονισμού είναι στα 63.85 MHz, επομένως η χρονική της κλίμακα (time scale) της τάξης των $1/(63.85\text{x}10^{6}$ Hz) $= 1.6\text{x}10^{-8}$ sec. Αυτό σημαίνει ότι αν ένα «φαινόμενο» διαρκεί λιγότερο από $1.6\text{x}10^{-8}$ sec δεν μπορεί να «παρατηρηθεί» άμεσα από την μέθοδο. Για παράδειγμα το νερό που προσεγγίζει το παραμαγνητικό κέντρο, για να ανιχνευτεί ως ξεχωριστή «οντότητα» θα πρέπει να έχει διάρκεια ζωής ως «δεσμευμένο νερό» στο παραμαγνητικό κέντρο > από $1.6\text{x}10^{-8}$ sec, κάτι όμως που δεν συμβαίνει στην θερμοκρασία του σώματος (πολλές μελέτες που έχουν γίνει ήδη από την δεκαετία του 50 ανέδειξαν χρόνους παραμονής στο παραμαγνητικό κέντρο της τάξης των 10^{-12} sec, σαφώς πολύ μικρότερους από το MRI timescale). Ως εκ τούτου το «δεσμευμένο» νερό στην φερριτίνη δεν μπορεί να παρατηρηθεί με NMR/MRI.

Ένα εύλογο, επομένως, ερώτημα το οποίο μας γεννάται είναι πώς γίνεται να γνωρίζουμε ότι υπάρχει σίδηρος (στην φερριτίνη και στην αιμοσιδερίνη) με χρήση MRI/NMR; Η απάντηση βασίζεται στο «φαινόμενο της χημικής ανταλλαγής», όπου έχουμε την εξής διαδικασία: ανάλογα της συγκέντρωσης του σιδήρου στους ιστούς, ένας αριθμός μορίων νερού προσεγγίζει το παραμαγνητικό κέντρο του σιδήρου (σίδηρος αποθηκευμένος στον κεντρικό κόρο της φερριτίνης με υπερπαραμαγνητικες ιδιότητες[28]) και αλληλεπιδρά με το παραμαγνητικό κέντρο δημιουργώντας σύντομους coordination δεσμούς, δηλαδή ο χρόνος χαλάρωσής του στο παραμαγνητικό κέντρο είναι ιδιαίτερα μικρός. Εν συνεχεία, κάποια άλλα ελεύθερα μόρια νερού του ιστού που προσεγγίζουν το παραμαγνητικό κέντρο, συγκρούονται με τα δεσμευμένα μόρια νερού και παίρνουν την θέση τους στο παραμαγνητικό κέντρο και αυτή η διαδικασία συνεχίζεται αέναα. Το «απελευθερωμένο», πρώην δεσμευμένο, νερό έχει «μνήμη» και στο time-scale του NMR/MRI διατηρεί την μικρή σταθερά χρόνου χαλάρωσης από την αλληλεπίδρασή του με το παραμαγνητικό κέντρο. Ως αποτέλεσμα οι σταθερές R_1, και R_2, και R_2* είναι ζυγισμένοι μέσοι όροι αυτών των σταθερών στο ελεύθερο και στο δεσμευμένο νερό.

Υπενθυμίζουμε ότι χρησιμοποιούμε $R_1 = 1/T_1$, $R_2 = 1/T_2$ και $R_2^*=1/T_2^*$ (δηλαδή ρυθμούς χαλάρωσης αντί για χρόνους χαλάρωσης) για δύο λόγους:

1. Η σχέση αναλογίας είναι μεταξύ συγκέντρωσης σιδήρου και ρυθμού χαλάρωσης R_2 και R_2*κι όχι με τους χρόνους χαλάρωσης T_2 και T_2*.
2. Οι ρυθμοί χαλάρωσης είναι προσθετικοί κι όχι οι χρόνοι χαλάρωσης.

Ο ρυθμός χαλάρωσης του ιστού αυξάνεται σημαντικά από την παρουσία του παραμαγνητικού υλικού (σίδηρος εν προκειμένω) και σημειώνουμε ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την χημική ανταλλαγή με παραμαγνητικό κέντρο είναι να μπορεί το νερό των ιστών να πλησιάζει αρκετά κοντά (< 3 Angstrom) το παραμαγνητικό κέντρο. Επειδή ο σίδηρος δεν κυκλοφορεί ελεύθερος στο σώμα παρά μόνον σε ιδιαίτερα χαμηλές συγκεντρώσεις και δεν επηρεάζει σε μετρήσιμο βαθμό τις παραμέτρους του NMR, αναφερόμαστε στους δύο βασικούς μηχανισμούς αποθήκευσης του σιδήρου, δηλαδή την φερριτίνη και την αιμοσιδερίνη.

[28] Δηλαδή η μαγνητική ροπή του κόρου είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των μαγνητικών ροπών των ατόμων σιδήρου που είναι αποθηκευμένα στον κεντρικό κόρο.

Οι διαφορετικοί τρόποι που η φερριτίνη και η αιμοσιδερίνη επηρεάζουν τις σταθερές R_2 και R_2* περιγράφονται στην σχετική βιβλιογραφία. Αδρά μπορούμε να περιγράψουμε καποιες διαφορές μεταξύ τους: η φερριτίνη είναι υδροφιλικό μόριο και κυκλοφορεί και στο αίμα και βέβαια τα μόρια του νερού μπορούν να βρεθούν στην εγγύτητα αυτής. Αντίθετα, η αιμοσιδερίνη είναι υδροφοβικό μόριο και καθιζάνει στην περιοχή που δημιουργείται από την εκφύλιση της φερριτίνης σε αιμοσιδερίνη.

Η σταθερά T_2* συνδέεται με την σταθερά T_2 εξής:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \left(\frac{1}{T_2}\right)_{\mu\alpha\gamma\nu\_\alpha\nu o\mu o\iota o\gamma.} + \left(\frac{1}{T_2}\right)_{\mu\alpha\gamma\nu\eta\tau.\_\varepsilon\pi\iota\delta\varepsilon\kappa\tau\iota\kappa.} \quad (4.4a)$$

ή εναλλακτικά:

$$R_2^* = R_2 + R_{2\mu\alpha\gamma\nu\_\alpha\nu o\mu o\iota o\gamma.} + R_{2\mu\alpha\gamma\nu\eta\tau.\_\varepsilon\pi\iota\delta\varepsilon\kappa\tau\iota\kappa.} \quad (4.4b)$$

Η σταθερά R_2 είναι φυσική (intrinsic) παράμετρος και δεν εξαρτάται από εξωτερικούς παράγοντες. Η μέτρησή της σταθεράς R_2 επιτυγχάνεται με ένα μονοεκθετικό LSF μιας σειράς δεδομένων που λαμβάνονται από παλμική ακολουθία spin-echo πολλαπλών ηχών, η οποία περιλαμβάνει και έναν παλμό επανεστίασης 180^o (refocusing pulse) που αναιρεί τυχόν συνεισφορές από στατικά φαινόμενα (μαγνητική ανομοιογένεια, διαφορές μαγνητικής επιδεκτικότητας, κ.λ.π.) που οφείλονται σε εξωτερικά αίτια. Πρακτικά, και στο συγκεριμένο πρόβλημα που μας αφορά, αυτό σημαίνει: η αιμοσιδερίνη, ένα υδροφοβικό, παραμαγνητικό μόριο που καθιζάνει εκεί που δημιουργείται από την εκφύλιση της φερριτίνης, δεν επιτρέπει στα μόρια του νερού να πλησιάσουν αρκετά κοντά για να αλληλεπιδράσουν με τον σίδηρο που ευρίσκεται στον κεντρικό της κόρο, κι έτσι δεν επηρεάζει σημαντικά το νερό των ιστών. Δηλαδή μια εικόνα T_2 στην περίπτωση που υπάρχει μόνο αιμοσιδερίνη, χωρίς να συνυπάρχει καθόλου φερριτίνη, αγνοεί την ύπαρξή της και δεν την ανιχνεύει. Με άλλα λόγια, οι εικόνες T_2 έχουν εξαιρετικά χαμηλή ευαισθησία στην αιμοσιδερίνη. Κι αν σε κάποια περιοχή με αιμοσιδερίνη δοκιμάσουμε να μετρήσουμε το T_2, ακόμη κι αν η ένταση σήματος είναι χαμηλότερη από το υπόλοιπο παρέγχυμα, αυτό δεν οφείλεται στην μεταβολή του T_2 αλλά στην μείωση της πυκνότητας πρωτονιών νερού από την παρουσία clusters αιμοσιδερίνης που εμπεριέχονται σε κάθε pixel, εκτοπίζοντας μόρια νερού.

Το φυσιολογικό ερώτημα που εγείρεται είναι πως τότε η FERRISCAN χρησιμοποιεί R_2 για τον υπολογισμό του σιδήρου, αν η μέθοδος δεν είναι ευαίσθητη στην αιμοσιδερίνη; Η απάντηση είναι σχετικά εύκολη:

Η βαθμονόμηση γίνεται με την σταθερά R_2 versus LIC που μετρήθηκε από βιοψίες και αφορά τον συνολικό σίδηρο (φερριτίνη και αιμοσιδερίνη). Επομένως η αδυναμία της μεθόδου να ανιχνεύσει την αιμοσιδερίνη αντικατοπτρίζεται από την μη γραμμική αύξηση της καμπύλης R_2 versus LIC. Σημειώνουμε ότι LIC είναι ο συνολικός σίδηρος του ήπατος, ανεξαρτήτως πρωτεΐνης αποθήκευσης (φερριτίνη ή/και αιμοσιδερίνη) και αυτό το λαμβάνει υπ΄ όψιν η καμπύλη βαθμονόμησης.

4.3 Μηχανισμοί αποθήκευσης σιδήρου στο ήπαρ

Ο σίδηρος, όπως και πολλά άλλα μεταλλικά ιόντα, είναι τοξικός σε μεγάλες συγκεντρώσεις. Ως εκ τούτου, το σώμα αποθηκεύει τον σίδηρο σε μακρομόρια, και συγκεκριμένα στην φερριτίνη. Κάθε μόριο φερριτίνης περιέχει έναν κεντρικό κόρο διαμέτρου 15 Angstrom, μέσα στον οποίο αποθηκεύονται έως 4000 άτομα σιδήρου. Η συνολική μαγνήτιση της φερριτίνης υπερβαίνει το άθροισμα των μαγνητικών ροπών των ατόμων σιδήρου – φαινόμενο που ονομάστηκε **superparamagnetic effect**. Η φερριτίνη είναι υδροφιλικό μόριο και κυκλοφορεί ελεύθερα και στο αίμα. Το ήπαρ διαθέτει εξειδικευμένα κύτταρα - τα κύτταρα Kuppfer – στα οποία αποθηκεύεται η φερριτίνη που δεν κυκλοφορεί στο αίμα. Τυπικά σε υγιείς μάρτυρες διαφαίνεται μια σχέση αναλογίας μεταξύ της φερριτίνης στο ήπαρ και της ελεύθερης φερριτίνης που κυκλοφορεί στο αίμα. Όμως αυτή η ισορροπία μπορεί να διαταραχτεί από πολλούς παράγοντες, π.χ. φλεγμονές, και η μέτρηση υψηλής φερριτίνης στο αίμα δεν σημαίνει απαραίτητα και υψηλή συγκέντρωση φερριτίνης στο ήπαρ.

Φυσιολογικές τιμές του σιδήρου (αποθηκευμένος κυρίως στην φερριτίνη) στο ήπαρ είναι κάτω από 1,5 mg/g ξηρού ιστού. Σε πολυμεταγγιζόμενους όμως ασθενείς η συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ μπορεί να αυξηθεί δραματικά (ειδικά εαν δεν υπάρξει ειδική αγωγή αποσιδήρωσης). Κι αυτό είναι διότι δεν υπάρχουν μηχανισμοί αποβολής του σιδήρου από το σώμα, καθώς ο αρχικός «σχεδιασμός» της μηχανής που λέγεται άνθρωπος προέβλεπε την ανακύκλωση μιας μικρής ποσότητας σιδήρου στο σώμα για την δημιουργία νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων, η μέση ζωή των οποίων είναι 3 μήνες. Σε πολυμεταγγιζόμενους όμως ασθενείς (π.χ ασθενείς με αιμοχρωμάτωση, β-Μεσογειακή

Αναιμία, κάποιες μορφές λευχαιμίας, κ.λ.π.) το ξένο αίμα που εισάγεται στο σώμα αντιμετωπίζεται ως εχθρός και πολύ σύντομα καταστρέφεται (σε ασθενείς με β-Μεσογειακή Αναιμία η ανάγκη για μεταγγίσεις μπορεί να είναι και κάθε 10 μέρες). Ως εκ τούτου ο σίδηρος που απελευθερώνεται από τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ούτε να αποβληθεί μπορεί από το σώμα ούτε να ανακυκλωθεί, λόγω της αδυναμίας αιμοποίησης. Συνεπώς, το μόνο που μπορεί να κάνει είναι να συσσωρεύεται στο υπεύθυνο για την αποθήκευση όργανο, δηλαδή το ήπαρ.

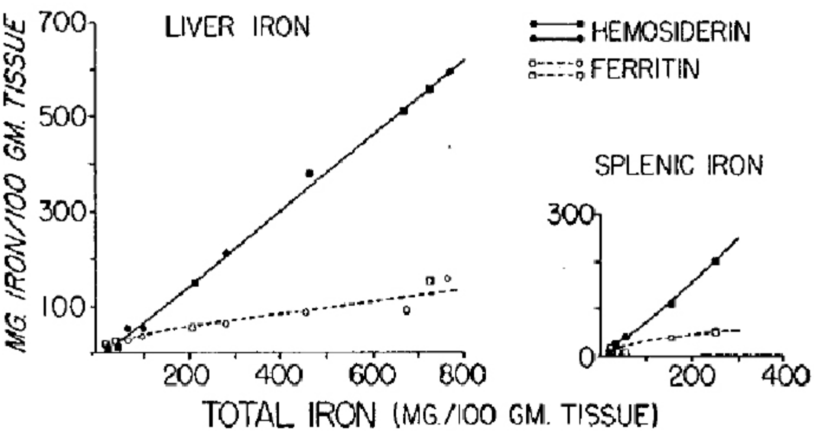
Όμως και οι δυνατότητες για αποθήκευση στο ήπαρ είναι πεπερασμένες. Χονδρικά, έχουμε παρατηρήσει ότι αυτό συμβαίνει όταν η συνολική συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ υπερβαίνει τα 7 mg/g ξηρού ιστού – το μέρος της φερριτίνης που εκφυλίσσεται σε αιμοσιδερίνη αρχίζει να είναι σημαντικό. Η αιμοσιδερίνη είναι ένα μόριο με υψηλότερη αποθηκευτική ικανότητα από την φερριτίνη (εκτιμάται ότι ένα μόριο αιμοσιδερίνης μπορεί να χωρέσει στον κεντρικό της κόρο έως και 5000 άτομα σιδήρου), κι έτσι αυξάνεται η συνολική αποθηκευτική ικανότητα του ήπατος. Όταν όμως η συγκέντρωση του συνολικού σιδήρου (φερριτίνη και αιμοσιδερίνη) υπερβεί τα αποθηκευτικά όρια του ήπατος ο υπόλοιπος σίδηρος αρχίζει να αποθηκεύεται στα υπόλοιπα ενδοκρινή όργανα του σώματος (πάγκρεας, υπόφυση, κ.λ.π.) αλλά και στο μυοκάρδιο και στο δέρμα, με δραματικές συνέπειες αν αυτή η κατάσταση διατηρηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους.

Η αιμοσιδερίνη είναι το αποτέλεσμα εκφυλισμού της φερριτίνης με σκοπό την αύξηση της αποθηκευτικής ικανότητας του μορίου κατά περίπου 1000 ακόμη άτομα. Όπως και η φερριτίνη, έτσι και η αιμοσιδερίνη περιέχει έναν κεντρικό κόρο στον οποίο αποθηκεύονται τα άτομα σιδήρου, υπάρχει όμως μια πολύ σημαντική διαφορά από την φερριτίνη: ενώ η φερριτίνη είναι υδατοδιαλυτή και κυκλοφορεί ελεύθερα στο αίμα η αιμοσιδερίνη είναι υδροφοβική και «κατακάθεται» εκεί που δημιουργείται. Στο ήπαρ συνυπάρχει με την φερριτίνη σε μεικτά συμπλέγματα (clusters) και η αναλογία φερριτίνης/αιμοσιδερίνης στα clusters είναι συνάρτηση της συνολικής υπερφόρτωσης σιδήρου. Μια κλασσική μελέτη από την ομάδα του Templeton[29]. με εξειδικευμένη μέτρηση και του συνολικού σιδήρου στο μυοκάρδιο και στο ήπαρ αλλά και της αναλογίας των μορφών αποθήκευσης (φερριτίνη, αιμοσιδερίνη, κ.λ.π.) υπερφορτωμένων ασθενών έδειξε ότι ο σίδηρος είναι αποθηκευμένος κατά (75-80)% στην αιμοσιδερίνη και μόνο (15-20)%

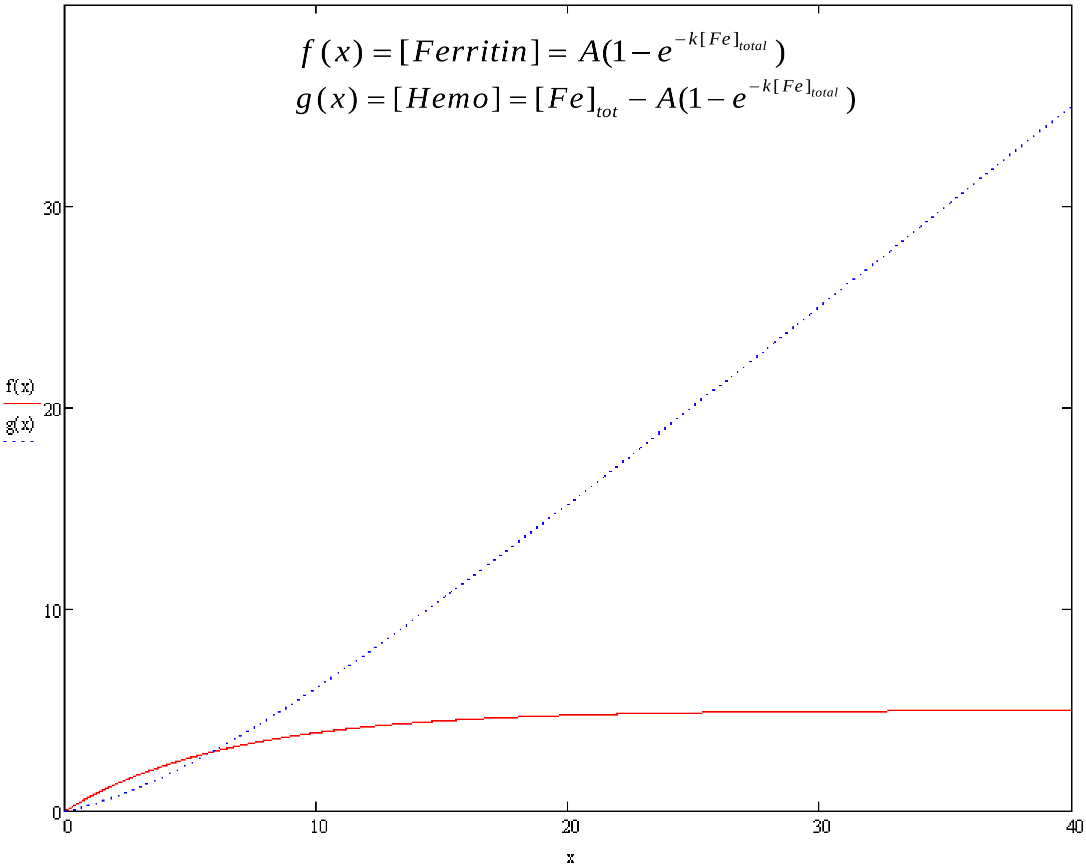
[29] *Speciation of Tissue and Cellular Iron with On-Line Detection by Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrosmetry*", Lidija Stuhne-Sekalec, Sonny X. Xu, Joel G. Parkes, Nancy F. Olivieri, and Douglas M. Templeton, Analytical Biochemistry 205, 278-284 (1992)

στην φερριτίνη. Φαίνεται ότι ο παράγοντας αιμοσιδερίνη αρχίζει να γίνεται σημαντικός στο ήπαρ όταν η συνολική συγκέντρωση του σιδήρου υπερβαίνει τα 7 mg/g ξηρού ιστού στους ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία αποσιδήρωσης. Εναλλακτικά, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εντατική συνδυαστική θεραπεία (δύο φάρμακα αποσιδήρωσης), η φερριτίνη αποβάλλεται πιο γρήγορα (σε πρώτο στάδιο), αφήνοντας έτσι την αιμοσιδερίνη να αποβληθεί σε δεύτερο στάδιο. Με αυτόν τον τρόπο, δικαιολογείται το γεγονός ότι έχουν βρεθεί κάποιοι ασθενείς οι οποίοι έχουν σχεδόν αποκλειστικά αιμοσιδερίνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι ποσοτικές μέθοδοι που βασίζονται στην σταθερά R_2 (π.χ. η FERRISCAN) υποεκτιμούν την συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ, λόγω της μειωμένης ευαισθησίας της μεθόδου.

Στην προσπάθεια μας να δούμε αν το μοντέλο της εκφύλισης της φερριτίνης σε αιμοσιδερίνη εξηγεί αποτελεσματικά τα πειραματικά δεδομένα της εργασίας του 1953 κάναμε μια γραφική εξομοίωση αυτού του μοντέλου και τα αποτελέσματα διακρίνονται στην επόμενη εικόνα (4.1). Προηγείται η εικόνα με αντίστοιχα πειραματικά δεδομένα της εργασίας.



Εικόνα 4.1. *Από την εργασία του 1953 των Clement A. Finch et al. (φερριτίνη και αιμοσιδερίνη στο ήπαρ και τον σπλήνα ανθρώπου ως συνάρτηση του συνολικού σιδήρου).*



Εικόνα 4.2 *Γραφική παράσταση του σιδήρου που περιέχεται στην φερριτίνη – f(x) – και στην αιμοσιδερίνη – g(x) – όπου x είναι η συνολική συγκέντρωση του σιδήρου (δικό μας μοντέλο που δικαιολογεί τα ευρήματα).*

Το θεωρητικό αυτό μοντέλο δείχνει να εξηγεί ικανοποιητικά τα πειραματικά δεδομένα. Εδώ αρκεί να αναφέρουμε ότι σε χαμηλές συνολικές συγκεντρώσεις η φερριτίνη είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός αποθήκευσης του σιδήρου ενώ για συγκεντρώσεις άνω των 7 mg/g ξηρού ιστού η συγκέντρωση σιδήρου στην αιμοσιδερίνη αρχίζει να υπερβαίνει εκείνης της φερριτίνης.

4.4 Κορεσμός λίπους και η μέθοδος Dixon

Συχνά είναι επιθυμητός ο κορεσμός του λίπους στην εικόνα ώστε να αναδειχτούν τυχόν παθολογίες που αποκρύπτονται από την συνήθως υψηλή ένταση σήματος του λίπους στους ιστούς. Υπάρχουν πολλές τεχνικές τις οποίες παραθέτουμε εν συντομία, που βασίζονται σε διαφορετικές αρχές, όπως η διαφορά στην συχνότητα συντονισμού μεταξύ νερού και λίπους, η σημαντικά χαμηλότερη τιμή T_1 του λίπους, η συνδυασμός και των δύο:

1. Chemical Shift τεχνικές[30] [31], όπου γίνεται λήψη εικόνων in-phase και out-of-phase, με δύο διαφορετικά TE (στο 1.5 Tesla me TE= 2.3 και 4.6 msec) κι εν συνεχεία με τους κατάλληλους μαθηματικούς χειρισμούς δημιουργούνται τεσσάρων ειδών εικόνες: εικόνες νερού, εικόνες λίπους, εικόνες in-phase και εικόνες out-of-phase.
2. Τεχνικές DIXON[32] [33] [34], που βασίζονται στην στην αρχή της διαφορετικής συχνότητας συντονισμού, μπορεί όμως να λαμβάνουν και περισσότερες εικόνες με διαφορετικό TE ώστε να μπορούν να υπολογίσουν το T_2* των ιστών και να κάνουν την κατάλληλη διόρθωση. Επιπρόσθετα μπορούν να υπολογίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια το κλάσμα λιπώδους διήθησης του ήπατος.
3. Τεχνική CHESS[35] (επιλεκτική καταστολή νερού ή λίπους, συνήθως λίπους). Η πιο διαδεδομένη τεχνική καταστολής του λίπους που βασίζεται στην χρήση ενός rf παλμού μικρού εύρους συχνοτήτων επικεντρωμένο στην συχνότητα συντονισμού του λίπους, μαζί με έναν gradient crusher παλμό για επιπρόσθετη καταστολή. Η μέθοδος είναι συνώνυμη του όρου fat-saturation. Η μέθοδος είναι ευαίσθητη σε μαγνητικές ανομοιογένειες παντός είδους και μπορεί να αποτύχει κοντά σε εστίες ανομοιογένειας.

---

[30] *Robustness of fat quantification using chemical shift imaging*", Katie H. Hansen, Michael E. Schroeder, Gavin Hamilton, Claude B. Sirlin, and Mark Bydder, Magnetic Resonance Imaging 30 (2012) 151–157

[31] *Robustness of fat quantification using chemical shift imaging*", Katie H. Hansen, Michael E. Schroeder, Gavin Hamilton, Claude B. Sirlin, Mark Bydder, Magnetic Resonance Imaging 30 (2012) 151–157

[32] *Comparison of 3D two-point Dixon and standard 2D dual-echo breath-hold sequences for detection and quantification of fat content in renal angiomyolipoma*" Andrew B. Rosenkrantz, Sean Raj, James S. Babb, Hersh Chandarana, European Journal of Radiology 81 (2012) 47– 51

[33] *Hepatic MR imaging for in vivo differentiation of steatosis, iron deposition and combined storage disorder: Single-ratio in/opposed phase analysis vs. dual-ratio Dixon discrimination*", Mustafa R. Bashira, Elmar M. Merkle, Alastair D. Smith, and Daniel T. Boll, European Journal of Radiology 81 (2012) e101–e109

[34] *Simple proton spectroscopic imaging*", Dixon WT,] Radiology. 1984 Oct;153(1):189-94

[35] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769126/

4. Short TI Inversion Recovery (STIR), όπου ένας rf απλμός 180^o προηγείται της κανονικής ακολουθίας, η οποία αρχίζει με μικρή καθυστέρηση ολίγων msec (στο 1,5 Tesla, TI=150 msec). Η μέθοδος είναι αποτελεσματική και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταστολή και άλλων ουσιών, π.χ., εγκεφαλονωτιαίου υγρού στον εγκέφαλο και σπονδυλική στήλη, σιλικόνης στους μαστούς, λευκής ουσίας στον εγκέφαλο ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, κ.λ.π., απλά αλλάζοντας το TI με την κατάλληλη τιμή για κάθε ουσία.
5. Υβριδικές τεχνικές SPIR και SPAIR, που χρησιμοποιούν έναν συνδυασμό εστιασμένων rf παλμών μαζί με παλμό inversion-recovery.

Από τις πρώτες μέρες του κλινικού MRI ο Dixon έδειξε πως ήταν σχετικά εύκολο να ληφθούν ταυτόχρονα ξεχωριστές εικόνες μόνο από το νερό των ιστών ή μόνο από το λίπος, με την μέθοδο της φασματοσκοπικής απεικόνισης. Παραλλαγές αυτής της αρχικής ιδέας χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα (π.χ. η μέθοδος **IDEAL** της GE που θα περιγράψουμε αργότερα πιο λεπτομερώς).

4.4.1 Μέθοδος DIXON δύο σημείων

Η μέθοδος αυτή[36] βασίζεται στην λήψη δύο εικόνων ανά τομή: σε φάση (in phase) και εκτός φάσης (out of phase) αναφορικά με το σήμα του νερού και του λίπους. Η συχνότητα συντονισμού του νερού είναι στα 4,7 ppm, επομένως η διαφορά στην συχνότητα μεταξύ νερού και λίπους (παίρνει μόνο την μεγαλύτερη συνιστώσα του λίπους, τα μεθυλινικά πρωτόνια στα 1,3 ppm) είναι 3,4 ppm. Στο 1,5 T (συχνότητα Larmor 63,859 MHz) η διαφορά μεταξύ νερού και λίπους Δf = (3,4 ppm) x 63,859 Hz/ppm) = 217 Hz. Ο χρόνος (η περίοδος της ταλάντωσης) που αντιστοιχεί σε αυτή την συχνότητα είναι 1/217 = 4,6 msec. Με την σωστή επιλογή TE στην παλμική ακολουθία, σε κάθε voxel της εικόνας που υπάρχουν και πρωτόνια νερού και πρωτόνια λίπους, το συνολικό σήμα που ανιχνεύεται μπορεί να είναι *in-phase* (για TE=4,6 msec ή ακέραια πολλαπλάσια αυτής της τιμής) ή *out-of-phase* (για TE = 2,3 msec, δηλαδή πολλαπλάσια του (n+1/2)×TE, όπου n=0,1,2,3…).

Η ένταση σήματος στις εικόνες είναι το άθροισμα του σήματος του νερού και του λίπους (*in-phase* ή IP) και η διαφορά τους (*out-of-phase* ή OP):

[36] *Comparison of 3D two-point Dixon and standard 2D dual-echo breath-hold sequences for detection and quantification of fat content in renal angiomyolipoma"*
Andrew B. Rosenkrantz, Sean Raj, James S. Babb, Hersh Chandarana, European Journal of Radiology 81 (2012) 47– 51

$$S_{IP} = S_{H_2O} + S_{fat} \tag{4.5}$$

$$S_{IP} = S_{H_2O} - S_{fat} \tag{4.6}$$

οπότε με μια απλή πρόσθεση και αφαίρεση του σήματος στις εικόνες IP και OP έχουμε:

$$S_{fat} = \frac{1}{2}(S_{IP} - S_{OP}) \tag{4.7}$$

$$S_{H_2O} = \frac{1}{2}(S_{IP} + S_{OP}) \tag{4.8}$$

και με βάση τον ορισμό του κλάσματος λίπους $FF = \left(\frac{S_{fat}}{S_{fat} + S_{H_2O}} \right)$ και αντικαθιστώντας με τις εξισώσεις (6.4) και (6.5) έχουμε:

$$FF = \left(\frac{S_{fat}}{S_{fat} + S_{H_2O}} \right) = \left(\frac{\frac{1}{2}(S_{IP} - S_{OP})}{\frac{1}{2}(S_{IP} - S_{OP}) + \frac{1}{2}(S_{IP} - S_{OP})} \right)$$

και τελικά

$$FF = \left(\frac{S_{IP} - S_{OP}}{2S_{IP}} \right) \tag{4.9}$$

Η παλμική ακολουθία dual echo είναι standard εξοπλισμός πλέον σε όλους του μαγνητικούς τομογράφους και λαμβάνει ταυτόχρονα δύο ομάδες εικόνων σε ένα κράτημα αναπνοής, όπου το σήμα του ήπατος στην πρώτη ομάδα με TE = 2.3 msec είναι S_{OP} και στην δεύτερη ομάδα με TE = 4.6 msec το σήμα είναι S_{IP}. Έτσι μπορούμε να έχουμε μια πρώτη προσέγγιση της λιπώδους διήθησης με αυτή την τεχνική.

Η μέθοδος αυτή έχει σημαντικές παραδοχές, όπως ότι αγνοεί την μείωση του σήματος από την πρώτη (TE=2.3 msec) στην δεύτερη ηχώ (TE=4.6 msec) που οφείλεται στην χαλάρωση των πυρήνων με σταθερά T_2*. Και δεν λαμβάνει υπ' όψιν τυχόν διαφορές στο T_2* του νερού και του λίπους. Εν τη απουσία αιμοσιδήρωσης, το T_2* του νερού του ήπατος είναι > 30 msec. Με αυτές τις τιμές, οι υπολογιζόμενες τιμές του fat fraction αποδεικνύονται ακριβείς. Από την άλλη όμως, η παρουσία του σιδήρου μειώνει σημαντικά τις σταθερές χαλάρωσης του νερού και του λίπους του ήπατος και σε αυτές τις περιπτώσεις ο υπολογισμός του fat fraction με την μέθοδο των δύο σημείων του Dixon δεν ενδείκνυται γιατί οδηγεί σε σημαντικά λάθη[37].

4.4.2 Μέθοδος DIXON τριών σημείων

Λαμβάνοντας και μια τρίτη εικόνα με μεγαλύτερο TE από εκείνα σε in-phase/out of phase μπορεί να υπολογιστεί το T_2* του «μείγματος» νερού-λίπους και να γίνει η διόρθωση στην δεύτερη σειρά εικόνων (out of phase, στην οποία υπάρχει φυσιολογική ελάττωση του σήματος λόγω χαλάρωσης) και να βελτιωθεί η ακρίβεια στον υπολογισμό του fat fraction.

Λαμβάνοντας υπόψιν την σταθερά T_2* το fat fraction γίνεται:

$$FF_{DIXON} = e^{(\Delta TE/T_2^*)} FF - \frac{e^{(\Delta TE/T_2^*)} - 1}{2} \tag{4.10}$$

όπου FF είναι το κλάσμα λιπώδους διήθησης της εξίσωσης (4.9), χωρίς δηλαδή την διόρθωση ως προς T_2* και $\Delta TE = TE_2 - TE_1$ (μεταξύ out of phase και in phase).

Εκτός όμως από τις δύο συνιστώσες του σήματος στις οποίες αναφερθήκαμε (πρωτόνια νερού στα 4,7 ppm και μεθυλινικά πρωτόνια τριγλυκεριδίων στα 1,3 ppm) υπάρχουν και μικρότερες συνιστώσες, της τάξης του 2-6% του συνολικού λίπους σε διαφορετικές συχνότητες συντονισμού και βέβαια διαφορετικές σταθερές χαλάρωσης T_1 και T_2.

Στον παρακάτω Πίνακα αναφέρεται η συχνότητα συντονισμού των διαφορετικών τύπων πρωτονίων στο λίπος ανάλογα με την θέση τους στο μόριο και ως εκ τούτου το διαφορετικό ηλεκτρονικό περιβάλλον που τα «θωρακίζει» (shielding).

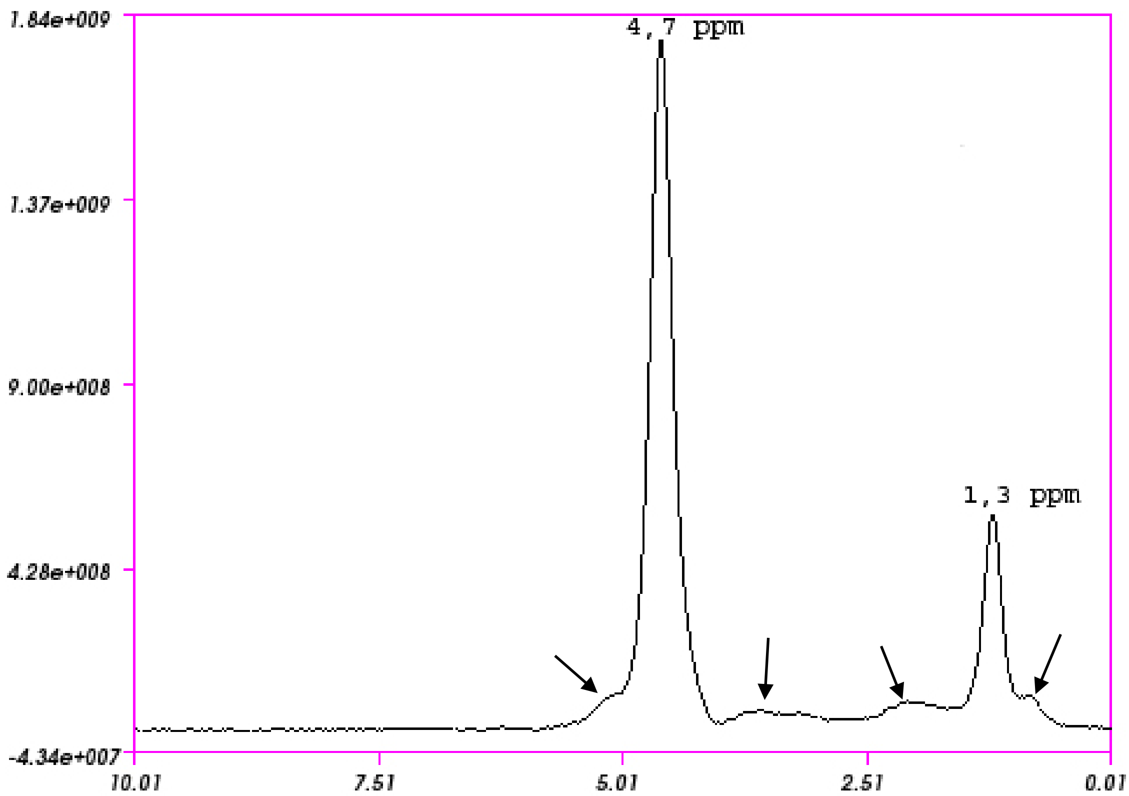
[37] Σημαντική υποεκτίμηση της λιπώδους διηθήσεως.

Peak number	Chemical shift (ppm)[a]	Assignment	Chemical group
1	5.29	-CH=CH-	Olefin
	5.19	-CH-O-CO-	Glycerol
2	4.20	$-CH_2$-O-CO	Glycerol
3	2.75	-CH=CH-CH_2-CH=CH-	Diacyl
4	2.24	$-CH_2-CH_2$-COO	α-carboxyl
5	2.02	$-CH_2$-CH=CH-	α-olefin
6	1.60	$-CH_2-CH_2$-COO	β-carboxyl
7	1.30	$-(CH_2)_n-$	Methylene
8	0.90	$-CH_2-CH_3$	Methyl

[a] As observed in the liver by Hamilton *et al.* (Hamilton, Yokoo, *et al.* 2011)

Πίνακας 4.1 Συχνότητα συντονισμού σε ppm και τύπος πρωτονίων στο ήπαρ.

Η μεγαλύτερη συνιστώσα του σήματος από το ηπατικό λίπος οφείλεται στα μεθυλινικά πρωτόνια των τριγλυκεριδίων στα 1,3 ppm, όπως φαίνεται και στο φάσμα από ήπαρ ασθενούς που λήφθηκε πρόσφατα στα πλαίσια αυτής της εργασίας, με κάποιες επίσης ανιχνευόμενες συνεισφορές της τάξης του 5% στα 0,9 ppm (μεθυλικά πρωτόνια) και στα 2,02 ppm (a-olefin). Συνολικά και κατά μέσον όρο η συνεισφορά των μεθυλινικών $(-CH_2)_n$ πρωτονίων είναι 70% - 85% και σαφώς δεν είναι το συνολικό λίπος στο ήπαρ. Μπορεί παρόλα αυτά όμως να θεωρηθεί η κύρια συνιστώσα του, και σίγουρα είναι αυτή η οποία ανιχνεύεται ακόμη και σε χαμηλή λιπώδη διήθηση. Ως εκ τούτου με την κατάλληλη διόρθωση μπορούμε να υπολογίσουμε το συνολικό λίπος και να το αναφέρουμε ως ποσοστό (fat fraction) του συνολικού σήματος νερού+λίπους.



Γράφημα 4.3. *NMR φάσμα πρωτονίων από το ήπαρ ασθενούς με φυσιολογική συγκέντρωση σιδήρου και μετρίου βαθμού λιπώδη διήθηση. Εκτός της κύριας κορυφής μεθυλινικών πρωτονιών στα 1.3 ppm υπάρχουν και μικρότερες κορυφές (ίδε βέλη) στα 0.9, 2.0-2.2, 2.75, and 5.19-5.30 ppm, οι οποίες όμως δεν μπορούν ποσοτικοποιηθούν στα 1,5 Tesla.*

Ο αλγόριθμος του μαγνητικού τομογράφου βασίζεται στην κωδικοποίηση της συχνότητας και της φάσης του σήματος και ως εκ τούτου το σήμα του νερού και του λίπους ανάλογα με το echo time που χρησιμοποιείται στην παλμική ακολουθία θα είναι σε φάση ή εκτός φάσης (οι δύο ακραίες καταστάσεις) ή σε κάποια κατάσταση μεταξύ των δύο με ημιτονοειδή (ή συνημιτονοειδή) διασύνδεση και με περίοδο που είναι το αντίστροφο της διαφοράς συχνότητας μεταξύ τους.

$$T = \frac{1}{\Delta f} = 1/217{,}1 = 4{,}6 \text{ msec} \qquad (4.11)$$

Δηλαδή ανάλογα με την τιμή του TE (του παλμού μεταξύ του πρώτου rf παλμού και του κέντρου της σχηματιζόμενης ηχούς) συγκριτικά με το T = 4,6 msec σε μαγνήτη 1,5

Tesla το σήμα από το νερό και το λίπος είναι σε φάση όταν TE = n×T ή εκτός φάσης κάθε $\left(n+\frac{1}{2}\right)\times T$, όπου n = 0, 1, 2, 3, 4 κ.ο.κ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Εισαγωγή

Η ποσοτική μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του σιδήρου στους ιστούς για πάνω από 20 χρόνια κι έχει εξελιχτεί σε μέθοδο επιλογής, λόγω της μη επεμβατικότητας και της ευρωστίας της μεθόδου, καθώς και της ευκολίας της μέτρησης (από ένα κράτημα αναπνοής έως ολίγα min). Μεταξύ διάφορων τεχνικών, οι κυρίαρχες μέθοδοι βασίζονται στον υπολογισμό της σταθεράς R_2 και στον υπολογισμό της σταθεράς R_2* με multi-echo gradient echo ακολουθίες[38]. Οι σταθερές R_2 και R_2* ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του σιδήρου που μετρήθηκε από βιοψίες ασθενών στο ήπαρ οδήγησαν στις κατάλληλες καμπύλες βαθμονόμησης που χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως για την αντιστοίχιση των τιμών R_2 ή/και R_2* με την συγκέντρωση του σιδήρου.

Η FERRISCAN (Resonance Health, Burswood, Australia**),** έχει άδεια από το FDA και λειτουργεί ως υπηρεσία κι όχι ως λογισμικό που πωλείται για χρήση από τους ενδιαφερόμενους επιστήμονες. Βασίζεται στον υπολογισμό της σταθεράς R_2 pixel by pixel από δεδομένα χωρίς κράτημα αναπνοής από τους ασθενείς, και συγκεκριμένα 11 τομές που καλύπτουν περίπου το 80% του ήπατος, που η λήψη τους επαναλαμβάνεται για πέντε διαφορετικές τιμές TE (6, 9, 12, 15, 18 msec), και ίδιο TR=1000 msec, με συνολική διάρκεια λήψης των δεδομένων περίπου 10 min. Τα δεδομένα αποστέλλονται μέσω ασφαλούς σύνδεσης στον server της FERRISCAN στην Αυστραλία και σε 2-3 ημέρες αποστέλλεται στον αποστολέα η διάγνωση, με ζυγισμένη μέση τιμή R_2 και αντίστοιχη ζυγισμένη μέση τιμή της συγκέντρωσης του σιδήρου (LIC). Το κόστος της υπηρεσίας είναι περίπου $300, και αυτό το κόστος δεν καλύπτεται από κανένα Ασφαλιστικό Ταμείο, διεθνώς. Επειδή όμως είναι η μόνη MRI μέθοδος με άδεια FDA, παραμένει μέθοδος αναφοράς και χρησιμοποιείται σε Κλινικές Μελέτες, των οποίων το κόστος καλύπτουν οι μεγάλες Φαρμακευτικές Εταιρίες που κάνουν τις Κλινικές Μελέτες.

Παρόλο που δεν υπάρχει άδεια FDA για αντίστοιχη μέθοδο βασισμένη στην σταθερά R_2*, οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν την αντιστοίχιση R_2* σε LIC λόγω της μεγαλύτερης ευαισθησίας της σταθεράς R_2* στον σίδηρο (αποθηκευμένο στην φερριτίνη ή/και στην αιμοσιδερίνη) του ήπατος και στην συντομία της λήψης δεδομένων

[38] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274985/

(συνήθως ένα κράτημα αναπνοής). Έχουν δημοσιευτεί αρκετές εργασίες[39] που βαθμονομούν την συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ με την σταθερά R_2*. Υπάρχει η μέθοδος IDEAL IQ[40] (GE, Waukesha, USA) η οποία έχει λάβει άδεια από το FDA για την λιπώδη διήθηση του ήπατος και για τον υπολογισμό της σταθεράς R_2*, χωρίς όμως βαθμονόμηση για την συγκέντρωση σιδήρου. Η ειδική παλμική ακολουθία (που βασίζεται στην τεχνική Dixon, συν το λογισμικό υπολογισμού του κλάσματος λιπώδους διήθησης και R_2* σε μεταβολικούς χάρτες (pixel by pixel) παρέχεται από την Εταιρεία εκτός του standard εξοπλισμού του μαγνητικού τομογράφου, με σημαντικό κόστος, κι ως εκ τούτου δεν χρησιμοποιείται ευρέως.

Βαθμονομήσεις της σταθεράς R_2* με LIC βασισμένες σε βιοψίες ήπατος έχουν δημοσιευτεί από διάφορους ερευνητές, από τις αρχές του 2000 έως και πρόσφατα[41 42 43]. Όπως όμως θα δείξουμε, δεν είναι απαραίτητα συμβατές μεταξύ τους, λόγω του διαφορετικού τρόπου υπολογισμού της σταθεράς R_2*.

O Garbowski[44] et al. υπολογίζει την σταθερά R_2* με την μέθοδο της αποκοπής (truncation) των δεδομένων με τις μεγαλύτερες τιμές TE σε least squares fit δύο παραμέτρων, όπου η ένταση σήματος του ήπατος συγκλίνει στον ηλεκτρονικό θόρυβο. Αυτό βέβαια ισχύει πιο πολύ για τις υψηλές τιμές LIC, όμως η κλίση της καμπύλης βαθμονόμησης επηρεάζει σε κάποιο βαθμό όλες τις τιμές LIC που υπολογίζει κάποιος με την εξίσωση Garbowski. O John Wood[45] et al., υπολογίζει την σταθερά R_2* με την μέθοδο του εκθετικού least squares fit τριών παραμέτρων (εκτός από το εκθετικό μέρος προστίθεται μια σταθερά η οποία λαμβάνει υπόψιν τον ηλεκτρονικό θόρυβο). Όπως θα δείξουμε αργότερα, η τιμή R_2* που υπολογίζεται από τις δύο διαφορετικές μεθόδους διαφέρει μεταξύ των δύο μεθόδων, κι ως εκ τούτου δεν νοείται να χρησιμοποιήσει κάποιος

---

[39] *Hepatic iron overload: paramagnetic pathology",* Stark DD, Radiology 179(2):333-5 (1991)
[40] https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103411.pdf
[41] *Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation*", Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, Baronciani D, Erer B, Gaziev J, Ripalti M, Sodani P, Tomassoni S, Visani G, Lucarelli G., Blood 100(1):17-21 (2002).
[42] *Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia*", Olivieri NF, Brittenham GM, Blood. 1997 Feb 1;89(3):739-61
[43] *Improved MRI R2* relaxometry of iron-loaded liver with noise correction*", Feng Y, He T, Gatehouse PD, Li X, Harith Alam M, Pennell DJ, Chen W, Firmin DN, Magn Reson Med. 70(6):1765-74 (2013).
[44] Garbowski MW, Carpenter J, Smith G, Roughton M, Alam MH, He T et al. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. J Cardiovasc Magn Reson 2014;16:40
[45] Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood 2005;106:1460–1465

την σταθερά R_2* που υπολογίστηκε με την μέθοδο (truncation) του Garbowski με την εξίσωση βαθμονόμησης του John Wood, και αντίστροφα.

Επομένως, ακόμη και εν απουσία λιπώδους διήθησης, ο τρόπος υπολογισμού της σταθεράς R_2* έχει σημασία, πόσο μάλλον όταν υπάρχει και λιπώδης διήθηση. Στην παρούσα εργασία θα διερευνήσουμε πως και αν οι διαφορετικές παράμετροι της ακολουθίας επηρεάζουν την τελική τιμή R_2*, και αντιστοίχως τον υπολογισμό συγκέντρωσης του σιδήρου.

Υπάρχουν τέσσερα σημεία που θα διερευνήσουμε:

- Το πρωτόκολλο λήψης των δεδομένων (κυρίως το εύρος των τιμών TE, και ο αριθμός των διαφορετικών TE).
- Η επιλογή της εξίσωσης υπολογισμού της σταθεράς R_2* (απλό εκθετικό, εκθετικό συν σταθερά, ή εκθετικό με αποκοπή - truncation - των τελευταίων σημείων).
- Λαμβάνοντας υπ’ όψιν την λιπώδη διήθηση του ήπατος, τροποποιώντας την εξίσωση για τον υπολογισμό της σταθεράς R_2*.
- Λήψη δεδομένων με καταστολή του λίπους.

Κατ’ αρχάς, η ευρωστία των ακολουθιών multi-echo gradient echo για τους τρεις μεγαλύτερους κατασκευαστές μαγνητικών τομογράφων (GE, Siemens και Philips) έχει διερευνηθεί επιτυχώς και για διαφορετικά Κέντρα και για τα διαφορετικά μηχανήματα από τον Pennell[46] [47] [48] [49]et al, με παρόμοια πρωτόκολλα (εύρος τιμών TE, αριθμός τομών), όχι όμως για διαφορετικά πρωτόκολλα. Προς το παρόν δεν έχει επέλθει συμφωνία για ένα “Universal Protocol”, κυρίως όσον αφορά το ελάχιστο TE και τον χρόνο μεταξύ των ηχών.

[46] He T, Gatehouse PD, Smith GC, Mohiaddin RA, Pennell DJ, and Firmin DN. Myocardial T2* Measurements in Iron Overloaded Thalassemia: An in Vivo Study to Investigate the Optimal Methods of Quantification. Magn Reson Med 2008;60: 1082-89

[47] Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN and Pennell DJ. Thalassemia International Federation Heart T2* Investigators. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. Haematologica 2006; 91:1388–91

[48] He T, Zhang J, Carpenter JP, Feng Y, Smith GC, Pennell DJ et al. Automated truncation method for myocardial T2* measurement in thalassemia. J Magn Reson Imaging 2013;37:479-83

[49] Feng Y, He T, Gatehouse PD, Li X, Harith AM, Pennell DJ et al. Improved MRI. R2* relaxometry of iron-loaded liver with noise correction. Magn Reson Med 2013;70:1765–74

Με βάση την πολυετή εμπειρία του εργαστηρίο αναφοράς σε ασθενείς με ηπατική αιμοσιδήρωση αναπτύξαμε τρία πρωτόκολλα που τα χρησιμοποιήσαμε σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τον βαθμό αιμοσιδήρωσης των ασθενών, καθένα εκ των οποίων ήταν περισσότερο αξιόπιστο σε τρεις ομάδες ασθενών:

- 1,0 msec < T_2* < 20,0 msec (LIC από 1,5 – 25,0 mg/g dwt, που καλύπτει το 90% όλων των ασθενών)
- T_2* < 1,0 msec (μεγάλου βαθμού αιμοσιδήρωση >25 mg/g dwt)
- T_2* > 20,0 msec (φυσιολογικό LIC <1,5 mg/g dwt)

5.2 Το μαθηματικό μοντέλο εν τη απουσία λιπώδους διήθησης

Σε έναν ιστό που η κυρίαρχη ουσία είναι το νερό, η ένταση σήματος του ήπατος ως συνάρτηση του TE μπορεί να περιγραφεί επιτυχώς με μια μονοεκθετική συνάρτηση και η σταθερά R_2* μπορεί εύκολα να υπολογιστεί με ένα least squares fit (LSF) της έντασης σήματος versus TE:

$$y = A \cdot e^{-TE \cdot R_2^*} \tag{5.1}$$

όπου οι παράμετροι A και R_2* υπολογίζονται από τον αλγόριθμο LSF.

Η εξίσωση (4.1) χρησιμοποιείται ευρέως από τους περισσότερους ερευνητές και είναι μια ικανοποιητική προσέγγιση του υπό συζήτηση θέματος. Όταν όμως η αιμοσιδήρωση του ήπατος είναι υψηλή, η ένταση σήματος φθίνει ταχύτατα με το TE και συγκλίνει με τον ηλεκτρονικό θόρυβο (baseline noise). Ως εκ τούτου η εξίσωση πρέπει με κάποιο τρόπο να τροποποιηθεί. Υπάρχουν τρεις δυνατότητες που έχουν σε χρησιμοποιηθεί από πολλούς ερευνητές:

1. Να αποκοπούν (να μη χρησιμοποιηθούν) τα σημεία στην καμπύλη "Ένταση σήματος versus TE" και το LSF να γίνει μόνο με τα σημεία που ή ένταση σήματος > baseline noise (truncation method).
2. Να μετρηθεί ο ηλεκτρονικός θόρυβος και να προστεθεί στην μονοεκθετική εξίσωση (4.1):

$$y = A \cdot e^{-TE \cdot R_2^*} + \mathrm{N} \qquad (5.2)$$

όπου N = ο μετρημένος θόρυβος (baseline noise).

3. Να αφαιρεθεί ο θόρυβος σε κάθε μέτρηση και το υπόλοιπο (ένταση σήματος – θόρυβος) να εισαχθεί στο LSF. Και αυτή η μέθοδος (baseline subtraction) χρησιμοποιήθηκε τα πρώτα χρόνια, δεν χρησιμοποιείται όμως πλέον ευρέως.
4. Να προστεθεί μια ακόμη άγνωστη παράμετρος στην εξίσωση (5.1), την οποία θα υπολογίσει ο αλγόριθμος LSF:

$$y = A \cdot e^{-TE \cdot R_2^*} + B \qquad (5.3)$$

όπου οι σταθερές A, R_2* και B, υπολογίζονται από τον αλγόριθμο. Η μέθοδος είναι γνωστή και ως LSF τριών παραμέτρων, ή και μέθοδος “Offset”. Δηλαδή η σταθερά B είναι επί της ουσίας ο υπολογισμένος - κι όχι ο μετρημένος - ηλεκτρονικός θόρυβος.

Την μέθοδο “Truncation” εισήγαγαν ο Garbowski et al., και χρησιμοποιείται αποκλειστικά στο Εργαστήριο του Dudley Pennell στο Brompton, εργαστήριο που πρωτοπόρησε στην καθιέρωση της σταθεράς R_2* για την αξιολόγηση της αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου και του ήπατος. Θα θέλαμε να επισημάνουμε ότι η μέθοδος εμπεριέχει και έναν βαθμό υποκειμενικότητας, δεδομένου ότι ο υπολογισμός της σταθεράς R_2* επηρεάζεται από τον αριθμό των σημείων που αποκόπτονται. Σε γενικές γραμμές και συγκριτικά με τις υπόλοιπες μεθόδους, η μέθοδος Garbowski υποεκτιμά την σταθερά R_2*. Οι Garbowski et al. δημοσίευσαν επίσης μια εξίσωση βαθμονόμησης που αντιστοιχεί την σταθερά R_2* με την συγκέντρωση σιδήρου. Κι επειδή η σταθερά R_2* υπολογίστηκε με την μέθοδο “Truncation”, είναι αυτονόητο ότι η εξίσωση βαθμονόμησης του Garbowski et al. είναι ακριβής μόνο για αυτή την μέθοδο υπολογισμού της σταθεράς R_2* και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν ο υπολογισμός της σταθεράς R_2* έγινε με την μέθοδο “Offset” (εξίσωση 5.3).

Η εξίσωση βαθμονόμησης του John Wood[50] et al., προηγήθηκε κατά μια περίπου δεκαετία από την εξίσωση Garbowski et al. και βασίζεται στον υπολογισμό της σταθεράς R_2* με την μέθοδο τριών παραμέτρων της εξίσωσης (5.3). Οι περισσότεροι ερευνητές,

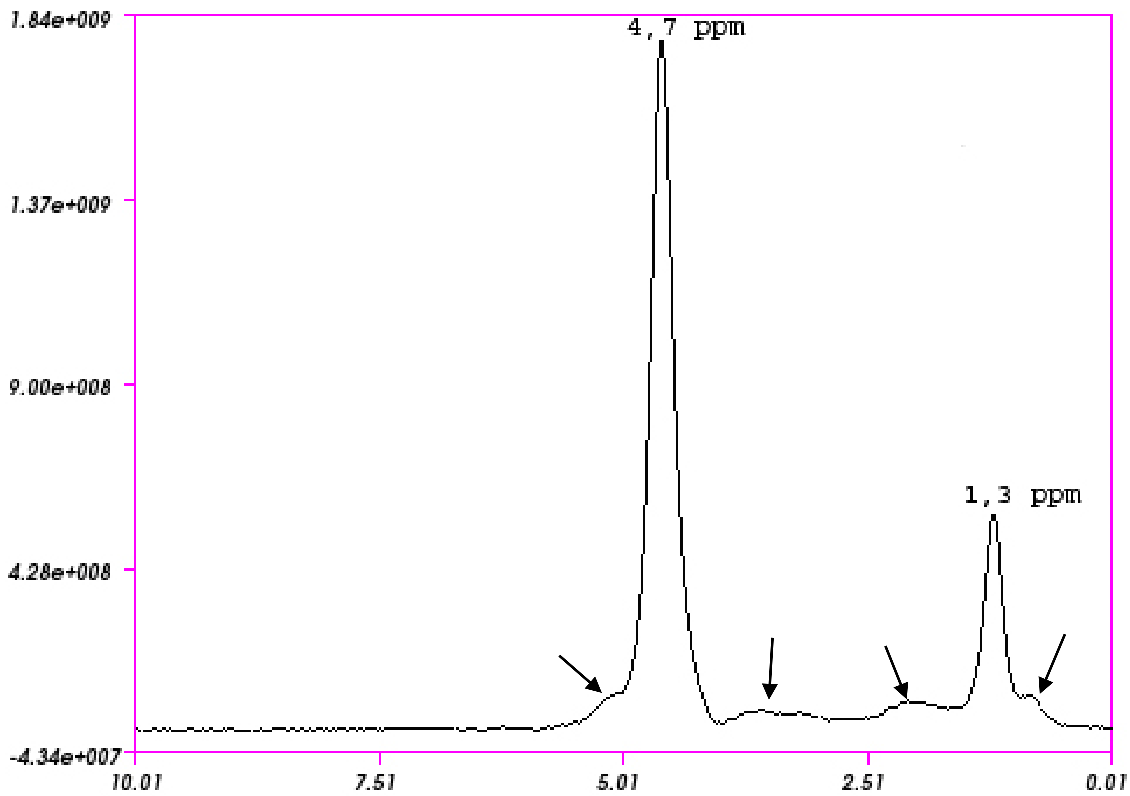
[50] Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood 2005;106:1460–1465

συμπεριλαμβανομένου και του συνεργαζόμενου εργαστηρίου, χρησιμοποιούν την εξίσωση βαθμονόμησης του John Wood et al. και την μέθοδο υπολογισμού της σταθεράς R_2* με LSF τριών σημείων. πρέπει όμως να επισημάνουμε ότι η μέθοδος τριών σημείων πρέπει να θέσει περιορισμό στο LSF ότι $B \geq 0$, και αρνητικές τιμές δεν είναι αποδεκτές. Το EXCEL επιτρέπει την χρήση αυτού του περιορισμού, ενώ αντίθετα το GRAFIT δεν δίνει αυτή την δυνατότητα και μπορεί να υπολογίσει και αρνητικές τιμές B. Σε αυτή την περίπτωση αντί για την εξίσωση (4.3) χρησιμοποιούμε την εξίσωση (4.1), δηλαδή B=0.

Ο λόγος που B<0 δεν είναι αποδεκτό οφείλεται στο γεγονός ότι χρησιμοποιούμε εικόνες magnitude, δηλαδή $M = \sqrt{\mathrm{Re}^2 + \mathrm{Im}^2}$, κι ως εκ τούτου δεν νοείται αρνητικός θόρυβος μιας και η τετραγωνική ρίζα τετραγώνων είναι πάντοτε θετική, και βέβαια οι πληροφορίες φάσης χάνονται.

5.3 Το μαθηματικό μοντέλο εν τη παρουσία λιπώδους διήθησης

Η λιπώδης διήθηση περιπλέκει την κατάσταση γιατί εκτός των πρωτονίων του νερού έχουμε και τα πρωτόνια του λίπους (κυρίως τα μεθυλινικά πρωτόνια των τριγλυκεριδίων), τα οποία έχουν ελαφρώς διαφορετική συχνότητα συντονισμού από τα πρωτόνια του νερού. Αυτό σημαίνει ότι μετά τον rf παλμό τα πρωτόνια του νερού θα περιστρέφονται πέριξ του μαγνητικού πεδίου με ελαφρώς υψηλότερη συχνότητα συντονισμού, αφήνοντας πίσω τους τα μεθυλινικά πρωτόνια. Έτσι, ανάλογα με το TE (ο συνολικός χρόνος από τον rf παλμό μέχρι το κέντρο της δημιουργούμενης ηχούς) θα υπάρχει μια διαφορά φάσης μεταξύ των πρωτονίων του νερού και του λίπους. Το γράφημα 5.1 δείχνει το φάσμα από το ήπαρ ασθενούς χωρίς αιμοσιδήρωση, με μετρίου βαθμού όμως λιπώδη διήθηση.



Γράφημα 5.1 *NMR φάσμα πρωτονίων από το ήπαρ ασθενούς με φυσιολογική συγκέντρωση σιδήρου και μετρίου βαθμού λιπώδη διήθηση. Εκτός της κύριας κορυφής μεθυλινικών πρωτονιών στα 1.3 ppm υπάρχουν και μικρότερες κορυφές (ίδε βέλη) στα 0.9, 2.0-2.2, 2.75, and 5.19-5.30 ppm, οι οποίες όμως δεν μπορούν ποσοτικοποιηθούν στα 1.5 Tesla.*

Η διαφορά συχνότητας συντονισμού μεταξύ των μεθυλινικών πρωτονίων του λίπους στα 1.3 ppm και των πρωτονίων του νερού είναι 3.4 ppm, η οποία στα 1.5 Tesla είναι 217 Hz. Η περίοδος της ημιτονειδούς συμπεριφοράς της διαφοράς φάσης είναι 1/217 Hz = 4.6 msec. Το σήμα του νερού και του λίπους σε κάθε pixel της εικόνας είναι σε φάση όταν το TE=4.6 msec καθώς και σε ακέραια πολλαπλάσια αυτής της τιμής. Αντίθετα, για TE=(1/2)×4.6 msec = 2.3 msec και μονά ακέραια πολλαπλάσια αυτής της τιμής, το σήμα του νερού και του λίπους είναι εκτός φάσης. Για άλλες τιμές TE, το σήμα του νερού και του λίπους θα έχουν διαφορά φάσης που θα ακολουθεί ημιτονοειδή (ή συνημιτονοειδή) συμπεριφορά.

Μετρώντας το εύρος των φασματικών γραμμών στο μισό ύψος (linewidth at half height) του νερού (στα 4,7 ppm) και λίπους (στα 1,3 ppm) διαπιστώνουμε ότι δεν είναι ακριβώς ίδια, και συγκεκριμένα ότι το λίπος έχει μικρότερο εύρος από εκείνο του νερού κατά περίπου 35%. Για το φυσιολογικό ήπαρ με τυπική τιμή T_2* για το νερό 32.0 msec, το T_2* του λίπους είναι 23.7 msec κατά μέσον όρο. Επομένως η παραδοχή της μεθόδου

IDEAL IQ ότι το T_2* του νερού και του λίπους είναι ίδιο δεν ευσταθεί. Είναι όμως μια προσέγγιση που κάνει τα πράγματα πιο εύκολα.

Στο μοντέλο που αναπτύξαμε θεωρήσαμε ότι το T_2* (ή R_2*) τού νερού και του λίπους δεν είναι ίδιο. Επίσης, παρόλο που η διαφορά συχνότητας συντονισμού μεταξύ πρωτονίων νερού και μεθυλινικών πρωτονίων (η κυρίαρχη κορυφή του λίπους) είναι γνωστή (217 Hz, περίοδος 4.6 msec) την θεωρήσαμε άγνωστη παράμετρο που θα υπολογιστεί από το LSF με τις εξισώσεις του μοντέλου μας. Με βάση όλα τα πάρα πάνω, ορίσαμε ως εξίσωση που δείχνει την συνολική συμπεριφορά του μεικτού σήματος νερού-λίπους είναι η εξής:

$$y = S_w \cdot e^{-TE \cdot R_{2w}^*} + S_f \cdot e^{-TE \cdot R_{2f}^*} \cdot \cos(2\pi \cdot TE / \Delta\mathrm{T} + \phi) \qquad (5.4)$$

όπου S_w είναι το σήμα του νερού, S_f το σήμα του λίπους, R_2*w η σταθερά ρυθμού χαλάρωσης του νερού, R_2*f η σταθερά ρυθμού χαλάρωσης του λίπους, ΔΤ είναι η περίοδος της διαφοράς φάσης σε msec, και φ είναι η καθυστέρηση φάσης που υπολογίζουμε με βάση τις αριχκές συνθήκες, δηλαδή όταν TE = ΔT/2 (εκτός φάσης) και TE=ΔT (σε φάση). Σε αυτές τις δύο καταστάσεις το σήμα του λίπους συγκριτικά με το σήμα του νερού πρέπει να είναι αρνητικό (εκτός φάσης) και θετικό (σε φάση), αντίστοιχα. Αυτό επιτυγχάνεται όταν:

Εκτός φάσης: $$\cos\left(\frac{2\pi \cdot TE}{\Delta\mathrm{T}} + \phi\right) = \cos\left(\frac{2\pi}{2} + \phi\right) = -1 \Rightarrow \left(\frac{2\pi}{2} + \phi\right) = (\pi + \phi) = -\pi$$

Σε φάση: $$\cos\left(\frac{2\pi \cdot TE}{\Delta\mathrm{T}} + \phi\right) = \cos\left(2\pi + \phi\right) = 1 \Rightarrow \left(2\pi + \phi\right) = 0$$

Το σύστημα έχει λύση $\phi = -2\pi$.

Αντικαθιστώντας φ = -2π into equation (4.3α), έχουμε

$$y = S_w \cdot e^{-TE \cdot R_{2w}^*} + S_f \cdot e^{-TE \cdot R_{2f}^*} \cdot \cos\left(\frac{2\pi \cdot TE}{\Delta\mathrm{T}} - 2\pi\right) \qquad (5.5)$$

και η εξίσωση με offset (όπως και στην περίπτωση χωρίς λιπώδη διήθηση) είναι:

$$y = S_w \cdot e^{-TE \cdot R_{2w}^*} + S_f \cdot e^{-TE \cdot R_{2f}^*} \cdot \cos\left(\frac{2\pi \cdot TE}{\Delta T} - 2\pi\right) + B \qquad (5.6)$$

Οι παράμετροι που θα υπολογιστούν από τον αλγόριθμο LSF είναι:

οι σταθερές χαλάρωσης για το νερό και το λίπος, R_{2w}^* και R_{2f}^*, αντίστοιχα, η ένταση σήματος του νερού και του λίπους, S_w και S_f, για το νερό και το λίπος, αντίστοιχα, από τις οποίες υπολογίζουμε το κλάσμα λιπώδους διήθησης, και τέλος η περίοδος της τάλαντωσης της φάσης ΔΤ. Όσο πιο κοντά στο 4,6 msec υπολογίζεται η περίοδος ταλάντωσης, τόσο πιο ακριβές το LSF fit και η ποιότητα των δεδομένων. Ο σκοπός του ταυτόχρονου υπολογισμού της συγκέντρωσης σιδήρου και του κλάσματος λιπώδους διήθησης επετεύχθη. Απομένει τώρα να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με την δική μας μέθοδο με εκείνα από την FDA-approved IDEAL IQ μέθοδο.

5.4 Μέθοδοι και Ασθενείς

Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε μαγνητικό τομογράφο 1,5 Tesla (GE Optima 450w, 70 cm wide bore, Waukesha, USA). Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τσι παραμέτρους για τα τρία διαφορετικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν. Οι 723 ασθενείς αυτής της μελέτης εξετάστηκαν την περίοδο 2017-2018 και και υπήρξε συναίνεση να χρησιμοποιηθούν τα ανώνυμα δεδομένα τους στην έρευνά μας. Εξ αυτών, 502 ασθενείς ήσαν πολυμεταγγιζόμενοι λόγω β-Μεσογειακής αναιμίας, 58 ασθενείς έπασχαν από ενδιάμεση β-Μεσογειακή αναιμία και πολλοί εξ αυτών δεν μεταγγίζονταν συχνά ή και καθόλου, 72 ασθενείς έπασχαν από μικροδρεπανοκυτταρική και δρεπανοκυτταρική αναιμία με περιστασιακές μεταγγίσεις, 12 ασθενείς έπασχαν από αιμοχρωμάτωση, 14 ασθενείς έπασχαν από διαβήτη 2, και 65 ασθενείς έπασχαν από άλλα αιματολογικά νοσήματα. Όλοι εξετάστηκαν και με τα τρία Πρωτόκολλα του Πίνακα 1 καθώς και με την μέθοδο IDEAL

IQ που ήταν και το gold standard προς σύγκριση λόγω της άδειας από το FDA. Η μέθοδος IDEAl IQ έχει περιγραφεί λεπτομερώς απ΄τον Reeder et al[51 52 53 54 55].

Το πρωτόκολλο 1 χρησιμοποίησε το μέγιστο bandwidth του συστήματος (128 KHz), με στόχο την ελαχιστοποίηση του TE της πρώτης ηχούς της multi-echo gradient echo ακολουθίας, καθώς και του χρόνου μεταξύ ηχών. Το τελικό αποτέλεσμα αποτελείτο από 16 ηχούς, η πρώτη στα 1,2 msec και η 16η στα 12,6 msec. Ο χρόνος μεταξύ των ηχών ήταν περίπου 0,8 msec. Το πρωτόκολλο 1 ήταν ο «κορμός» της μελέτης δεδομένου ότι επέτρεψε την αξιόπιστη μέτρηση της σταθεράς T_2* > 1,0 msec.

Για πολύ βαριά αιμοσιδηρωμένους ασθενείς (T_2* < 1,0 msec) χρησιμοποιήθηκε το Πρωτόκολλο 2, το οποίο δημιουργήθηκε χάρη σε μια ιδιοφυή ιδιότητα της ακολουθίας: επειδή ο ελάχιστος χρόνος μεταξύ των ηχών ήταν 0,8 msec, η λήψη των 16 ηχών έγινε σε τέσσερις τετράδες ηχών, όπου το ενδιάμεσο χρονικό διάστημα σε κάθε τετράδα ήταν 0,8 msec, αλλά η κάθε επόμενη τετράδα άρχιζε 0,2 msec από την προηγούμενη τετράδα. Έτσι το τελικό εύρος τιμών ήταν από 1,2 έως 4,0 msec, με ενδιάμεσο χρόνο μεταξύ των ηχών 0,2 msec. Με αυτό το «τέχνασμα» στην λήψη των δεδομένων το ελάχιστο T_2* που μπορούσες να μετρηθεί ήταν της τάξης του 0,4 msec, με ακραίες συγκεντρώσεις σιδήρου (LIC) της τάξης των 65 mg/g ξηρού ιστού. Το γράφημα 5.2 δείχνει τον τροπο που λαμβάνονται οι τετράδες ηχών στο πρωτόκολλο 2.

---

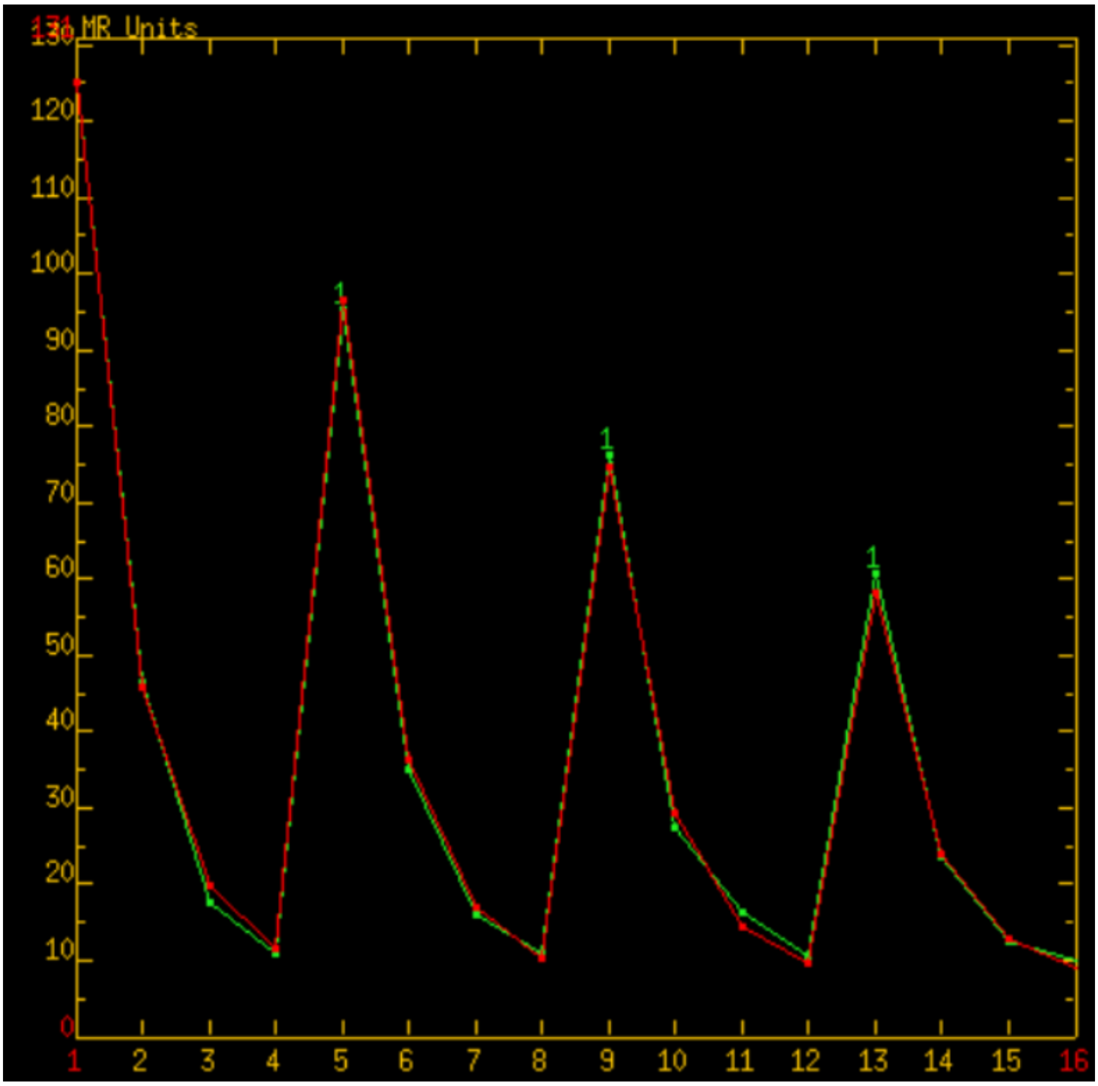
[51] Reeder SB, Wen Z, Yu H, Pineda AR, Gold GE, Markl M et al. Multicoil Dixon chemical species separation with an iterative least-squares estimation method. Magn Reson Med 2004;51:35-45

[52] Reeder SB, Pineda AR, Wen Z, Shimakawa A, Yu H, Brittain JH et al. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): application with fast spin-echo imaging. Magn Reson Med 2005;54:625-635

[53] Reeder SB, McKenzie CA, Pineda AR, Yu H, Shimakawa A, Brau AC et al. Water-fat separation with IDEAL gradient-echo imaging. J Magn Reson Imaging 2007;25:644–52

[54] Reeder SB and Sirlin CB. Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am 2010;18:337–57

[55] Reeder SB, Cruite I, Hamilton G and Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. J Magn Reson Imaging 2011;34:729–49



Γράφημα 5.2 *Ένταση σήματος ως συνάρτηση του αριθμού ηχούς (από 1 έως 16). Το εύρος τιμών TE είναι από 1,2-4,0 msec. Η απόσταση μετξύ των ηχών σε κάθε τετράδα είναι 0,8 msec, και η απόσταση από τετράδα σε τετράδα 0,2 msec, με αποτέλεσμα να έχουμε 16 ηχούς μεταξύ 1,2 και 4,0 msec.*

Το Πρωτόκολλο 3 είχε εύρος τιμών TE από 1,1 έως 28,1 msec, με ενδιάμεση τιμή μεταξύ ηχών 1,8 msec, με στόχο την διερεύνηση του εύρους τιμών TE για μεγάλες τιμές T_2* (μικρό LIC). Κάθε πρωτόκολλο είχε διάρκεια ένα κράτημα αναπνοής και ο συνολικός χρόνος λήψης των δεδομένων ήταν γύρω στα 3 min, συμπεριλαμβανομένων των ενδιάμεσων αναπνοών από πρωτόκολλο σε πρωτόκολλο.

Για μερικούς ασθενείς με σημαντικού βαθμού λιπώδη διήθηση Πρωτόκολλο 1 επαναλήφθηκε με καταστολή του λίπους για την διερεύνηση της παρουσίας λίπους στον υπολογισμό της σταθεράς R_2* με μονοεκθετικό Least Squares Fit που χρησιμοποιεί η πλειοψηφία των ερευνητών.

Η μέτρηση του σήματος σε κάθε ηχώ μετρήθηκε off line, με το δωρεάν πρόγραμμα RADIANT (Medixant, Poznan, Poland). Τα δεδομένα καταγράφονταν στο EXCEL για κάθε ασθενή και ο υπολογισμός της σταθεράς R_2* μετρήθηκε με το πρόγραμμα GRAFIT 7.0 (Erithacus Software, Wilmington House, High Street, East Grinstead, West Sussex, RH19 3AU, UK). Υπήρχε η δυνατότητα της ταυτόχρονης γραφικής παράστασης με τέσσερις διαφορετικές εξισώσεις που θα παρουσιάσουμε αργότερα σε αυτό το Κεφάλαιο. Επίσης γράψαμε το κατάλληλο template για Least Squares Fit στο EXCEL, εκμεταλλευόμενοι τις μεγάλες δυνατότητες του EXCEL (Microsoft, Seattle, Washington, USA) αλλά και για να επιδείξουμε ότι ο στόχος μπορεί ν αεπιτευχθεί και χωρίς ακριβό λογισμικό.

Οι παράμετροι για την ακολουθία IDEAL IQ ήσαν: TR/TE = 13.5/6.1 msec, πάχος τομής 10 mm, echo train length (ETL) = 6, bandwidth = 651 Hz/pixel, flip angle = 7 degrees, FOV = 44 cm, acquisition time = 15 sec.

Τέλος, σε λίγους επιλεγμένους ασθενείς ελήφθησαν NMR φάσματα πρωτονίων με την παλμική ακολουθία STEAM (TR/TE = 3000/14 msec, NEX = 16, χωρίς καταστολή του νερού), κυρίως για να διερευνήσουμε αν το εύρος της κορυφής του νερού και του λίπους στο μισό ύψος είναι ίδιο, μια παραδοχή της IDEAl IQ.

Είναι γνωστό από τα πρώτα χρόνια της NMR Φασματοσκοπίας - και μάλιστα ήταν ένας αδρός τρόπος υπολογισμού της σταθεράς R_2* - ότι το εύρος της φασματικής γραμμής στο μισό ύψος συνδέεται με τον ρυθμό χαλάρωσης των πυρήνων της συγκεκριμένης ουσίας:

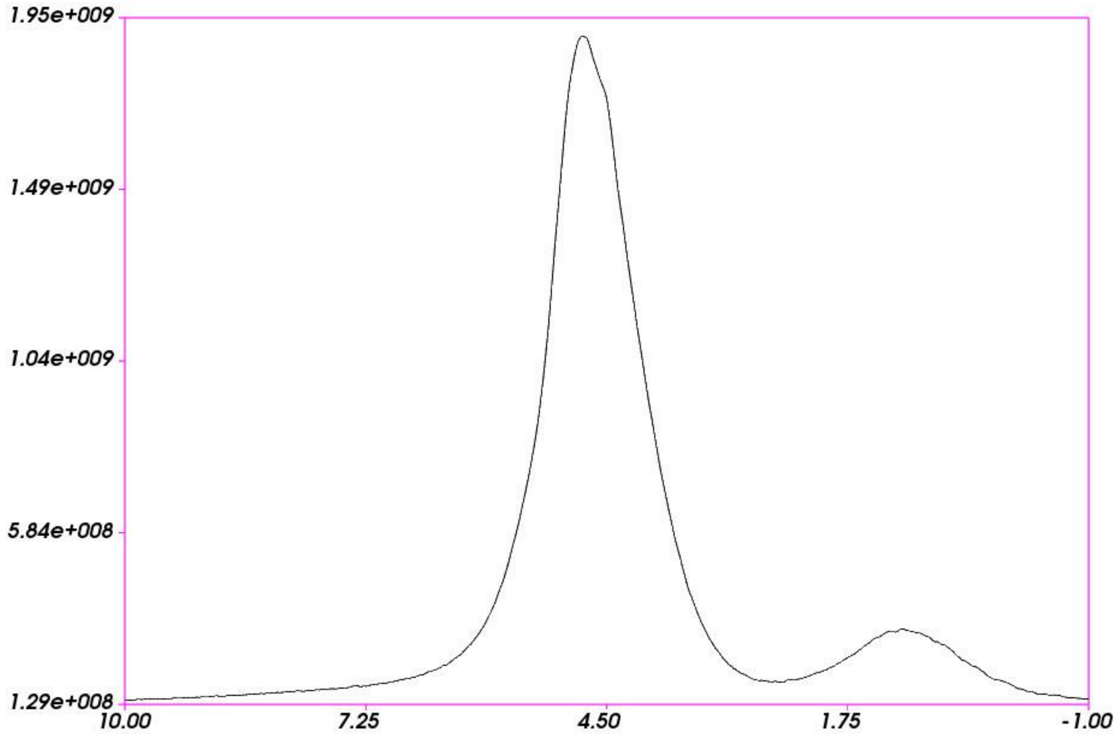
$$R_2^* = \frac{1}{\pi \cdot \Delta \nu_{1/2}} \tag{5.7}$$

Όπου $\Delta \nu_{1/2}$ είναι το εύρος της φασματικής γραμμής στο μισό ύψος.

Τα raw data (p-files) της φασματοσκοπίας επεξεργάστηκαν με το δωρεάν πρόγραμμα SIVIC[56].

[56] https://sourceforge.net/projects/sivic

Το γράφημα που ακολουθεί δείχνει το φάσμα από ασθενή μέτρια αιμοσιδήρωση και ελαφρά (βαθμού 1) λιπώδη διήθηση του ήπατος. Βλέπουμε - και συγκριτικά με το γράφημα 5.1 – σημαντική διεύρυνση των φασματικών γραμμών στα 4.7 και 1.3 ppm (πρωτόνια νερού και μεθυλινικά πρωτόνια τριγλυκεριδίων, αντίστοιχα), όπως αναμένεται από την εξίσωση (5.6). Και σε αυτό το γράφημα, το εύρος της φασματικής γραμμής του λίπους στο μισό ύψος είναι μεγαλύτερο από εκείνο του νερού.



Γράφημα 5.3 *NMR Φάσμα πρωτονίων από το ήπαρ ασθενούς με μέτρια αιμοσιδήρωση και ελαφρά (βαθμού 1) λιπώδη διήθηση. Λόγω της αυξημένης παραμαγνητικής χαλάρωσης από την παρουσία του σιδήρου, οι μικρότερες φασματικές γραμμές που ήσαν ορατές στο γράφημα 1 δεν διακρίνονται.*

Στον Πίνακα που ακολουθεί περιέχονται λεπτομέρειες για τα τρία πρωτόκολλα που χρησιμοποιήσαμε στην παρούσα μελέτη, καθώς και για την παλμική ακολουθία IDEAL IQ.

Πίνακας 5.1 Παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στα πρωτόκολλα

Παράμετροι ακολουθίας	Πρωτόκολλο 1	Πρωτόκολλο 2	Πρωτόκολλο 3	IDEAL IQ
Αριθμός ηχών	16	16	16	6
Ελάχιστο TE (msec)	1,2	1,2	1,1	4,5-6,1
Μέγιστο TE (msec)	12,6	4,0	28,1	
Διάστημα μεταξύ ηχών (msec)	0.8	0.2	1.9	1.0
Εύρος πεδίου μέτρησης - FOV (cm)	40,0	40,0	40,0	40,0
Bandwidth (Hz/pixel)	976.6	976.6	976.6	651
Μήτρα (phase x frequency)	128x128	128x128	128x256	128x256
Πάχος τομής (mm)	8	8	8	8
Κενό μεταξύ τομών (mm)	8	8	8	No gap
Αριθμός τομών	11	5	6	40
Χρόνος επανάληψης - TR (msec)	115	68	150	10,8-13,5
Flip angle (degrees)	20	20	20	7
Αριθμός κρατημάτων αναπνοής	1	1	1	1

Για μερικούς ασθενείς με μεγάλου βαθμού λιπώδη διήθηση, το Πρωτόκολλο 1 επαναλήφθηκε με καταστολή του λίπους και το T_2* του νερού υπολογίστηκε με μονοεκθετικό LSF.

Η μέτρηση της έντασης σήματος σε κάθε ηχώ μετρήθηκε εκτός μαγνητικού τομογράφου με το πρόγραμμα RADIANT DICOM Viewer (Medixant, Poznan, Poland) που διατίθεται δωρεάν στο διαδίκτυο. Η καταγραφή έγινε σε αρχείο EXCEL ώστε με copy-paste να μπορούν να εισαχθούν εύκολα τα δεδομένα στο κατάλληλο πρόγραμμα Least Squares Fit (GRAFIT 7.0, Erithacus Software, Wilmington House, High Street, East

Grinstead, West Sussex, RH19 3AU, UK) ή στο EXCEL, σε ένα Non-linear Least Squares Fit που γράψαμε για την περίσταση στο EXCEL. Και τα δύο προγράμματα είναι ισοδύναμα, θα μπορούσαμε μόνο να πούμε ότι το GRAFIT δημιουργεί πιο υψηλής ποιότητας γραφικά (publication quality 900 dpi). Επίσης τα ίδια δεδομένα μπορούν να αξιολογηθούν ταυτόχρονα με τέσσερις διαφορετικές παλμικές εξισώσεις, κάτι που μπορεί να γίνει και στο EXCEL αλλά με μεγαλύτερη προσπάθεια.

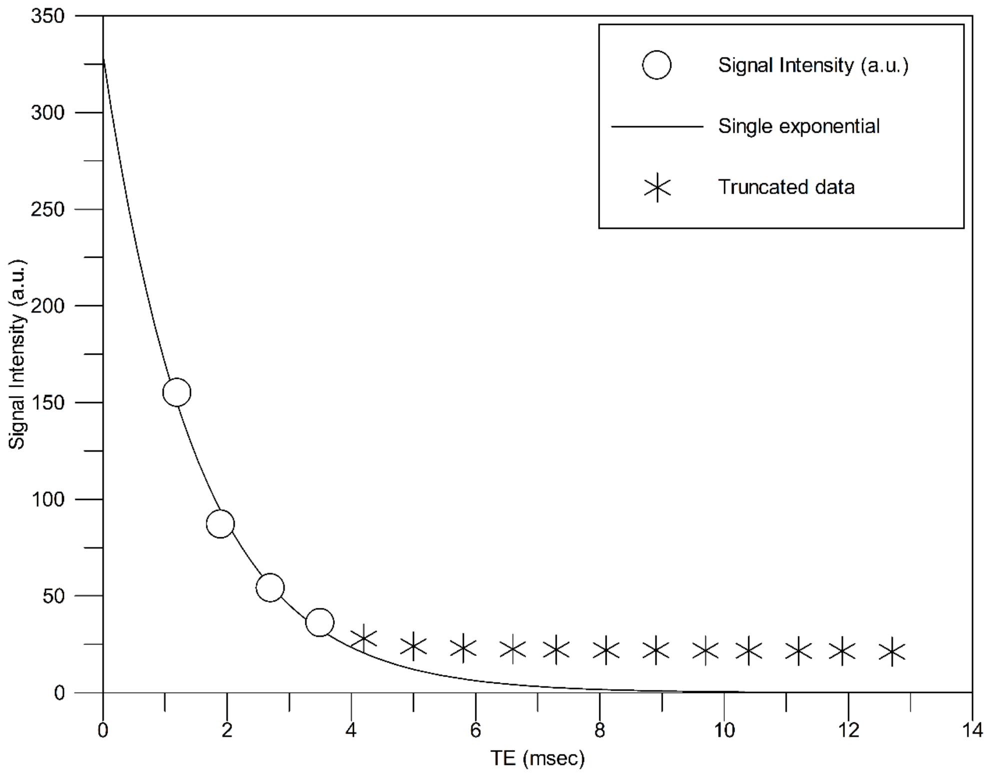
Σε όλους τους ασθενείς ελήφθησαν επίσης δεδομένα με την παλμική ακολουθία IDEAL IQ, με κάλυψη ολοκλήρου του ήπατος και δημιουργία χαρτών (pixel by pixel) του κλάσματος λιπώδους διήθησης αλλά και R_2*.

Τέλος σε μικρό αριθμό ασθενών και με ρητή προφορική συναίνεση έγινε λήψη NMR φάσματος πρωτονίων με την παλμική ακολουθία STEAM, με TR/TE = 3000/14 msec, 16 NEX, χωρίς καταστολή του νερού. Τα raw files από τον μαγνητικό τομογράφο μεταφέρθηκαν μέσω ftp σε PC και η επεξεργασία (Fourier Transform, phasing) έγινε με το δωρεάν πρόγραμμα SIVIC (SIVIC, Polland).

5.5 Αποτελέσματα

5.5.1 Αξιολόγηση της Μεθόδου Truncation και σύγκριση με την μέθοδο Offset εν τη απουσία λιπώδους διήθησης

Τα γραφήματα 5.3α-γ αφορούν τον ίδιο ασθενή (Πρωτόκολλα 1 και 2), και ο υπολογισμός της σταθεράς R_2*

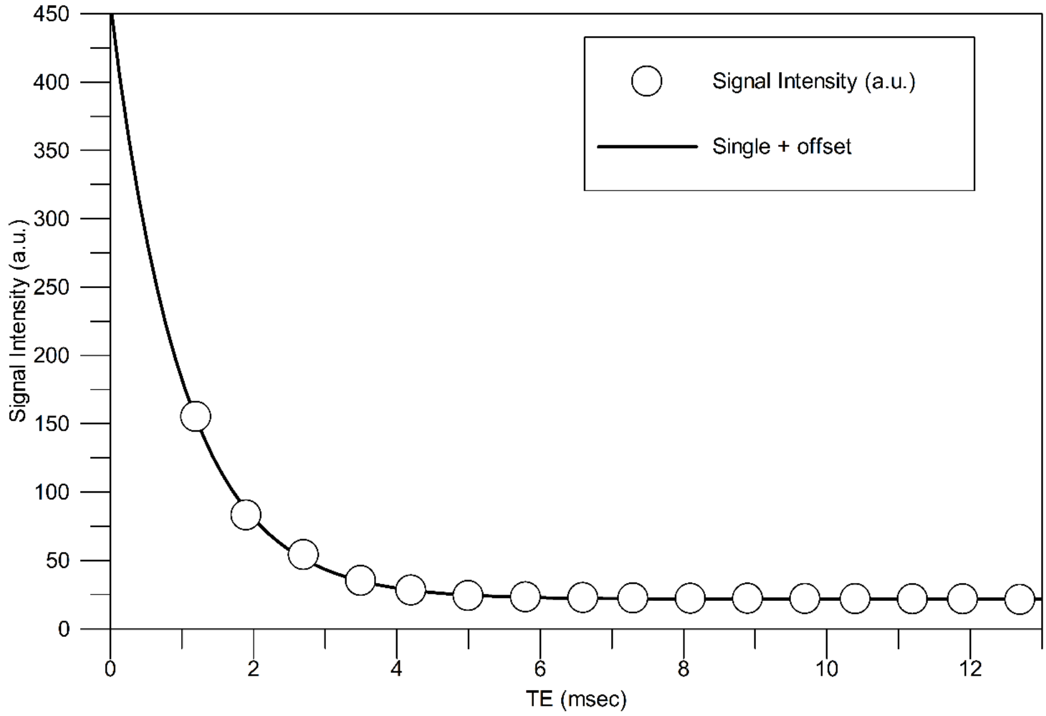


Reduced Chi²: 0,5602

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	329,9451	36,7778
Rate constant	0,6616	0,0555

Γράφημα 5.3α *Παράδειγμα ασθενούς με υψηλή αιμοσιδήρωση όπου τα περισσότερα σημεία (ένταση σήματος vs. TE) συγκλίνουν στο επίπεδο του ηλεκτρονικού θορύβου. Ο υπολογισμός του R_2* έγινε με την μέθοδο Garbowski, αποκόπτωντας (truncating) τα τελευταία 12 σημεία. Εύρος TE 1,2-12,6 msec και R_2* = 0.6616 msec^{-1} (T_2* = 1,5 msec).*

Στα ίδια δεδομένα του γραφήματος 5.3α έγινε επίσης Least Squares Fit με την εξίσωση (5.5) - μέθοδος offset ή μέθοδος τριών παραμέτρων. Η σταθερά R_2* υπολογίστηκε σε 1,0 msec^{-1} (T_2* = 1,0 msec).

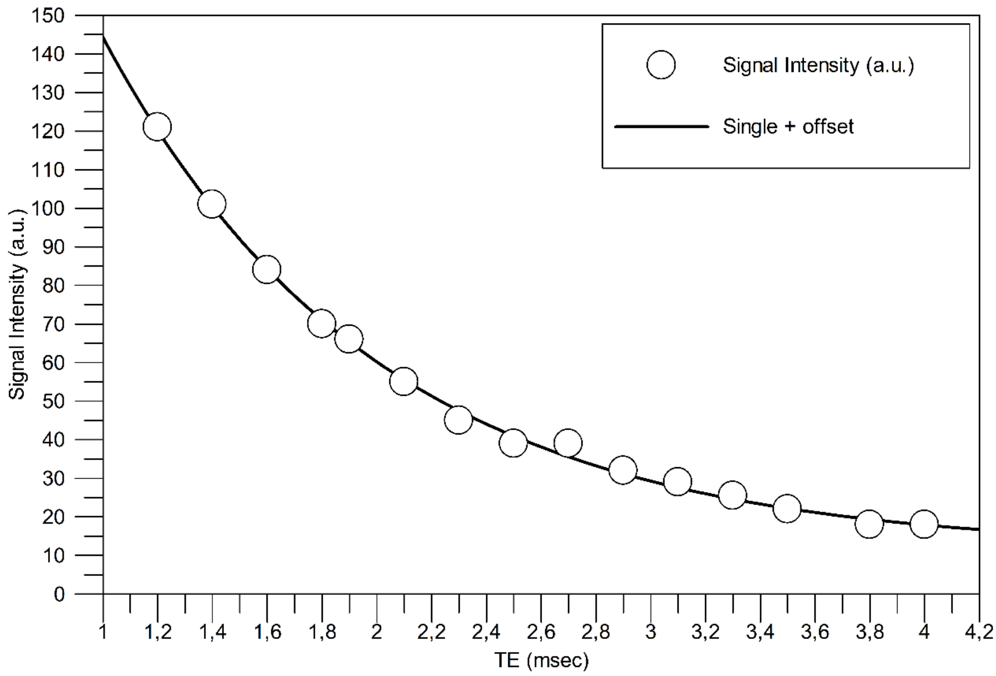


Reduced Chi²: 0,0321

Parameter	Value	Std. Error
A	436,6628	16,3358
R2*	1,0002	0,0226
B	21,6797	0,2662

Γράφημα 5.3β *Τα ίδια δεδομένα του γραφήματος 5.3, χρησιμοποιώντας την εξίσωση (5.5) χωρίς αποκοπή σημείων (μέθοδος τριών παραμέτρων). R_2* = 1,0 msec^{-1} (T_2* = 1.0 msec).*

Τέλος, στο γράφημα 5.3γ που ακολουθεί, έγινε least squares fit των δεδομένων που ελήφθησαν με το Πρωτόκολλο 2 (16 σημεία από 1,2 – 4,0 msec), στην ίδια ανατομική περιοχή που χρησιμοποιήθηκε στα γραφήματα 5.3α και 5.3β. Το πλεονέκτημα σε αυτό το πρωτόκολλο είναι ο μεγαλύτερος αριθμός σημείων πάνω από τον ηλεκτρονικό θόρυβο, γεγονός που προσδίδει μεγαλύτερη ακρίβεια στο least squares fit.



Reduced Chi²: 0,0622

Parameter	Value	Std. Error
A	361,6272	21,4169
R2*	1,0006	0,0458
B	11,3011	1,3502

Γράφημα 5.3γ *Least squares fit των δεδομένων (από την ίδια ανατομική περιοχή των γραφημάτων 5.3α και 5.3β) με TE range 1,2 – 4,0 msec, χρησιμοποιώντας την εξίσωση (5.5). R_2* = 1,0 msec^{-1} (T_2* = 1.0 msec). LIC=25,6 mg/g dwt.*

Τα τρία γραφήματα αναδεικνύουν σημαντικά ευρήματα:

1. Το πρωτόκολλο 1 δίδει αξιόπιστα αποτελέσματα για T_2* $\geq$ 1,0 msec.
2. Η μέθοδος Garbowski υπερεκτιμά την σταθερά T_2* στην περιοχή με χαμηλές τιμές (υψηλού βαθμού αιμοσιδήρωση) συγκριτικά με την μέθοδο offset

Οι διαφορές στον υπολογισμό της σταθεράς R_2* με την μέθοδο Garbowski και την μέθοδο offset δείχνουν ότι οι εξισώσεις βαθμονόμησης Garbowski και John Wood μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο στις αντίστοιχες περιπτώσεις που ο υπολογισμός της σταθεράς R_2* έγινε με την μέθοδο Garbowski (truncation) και offset, αντίστοιχα.

Για διδακτικούς λόγους ας υπολογίσουμε την συγκέντρωση σιδήρου (LIC) στο συγκεκριμένο παράδειγμα με τις διαφορετικές μεθόδους και συνδυασμούς. Ο Πίνακας 5.2 δείχνει όλα τα ενδεχόμενα.

Πίνακας 5.2 Υπολογισμός της σταθεράς R_2* και LIC με τις μεθόδους Garbowski και Wood

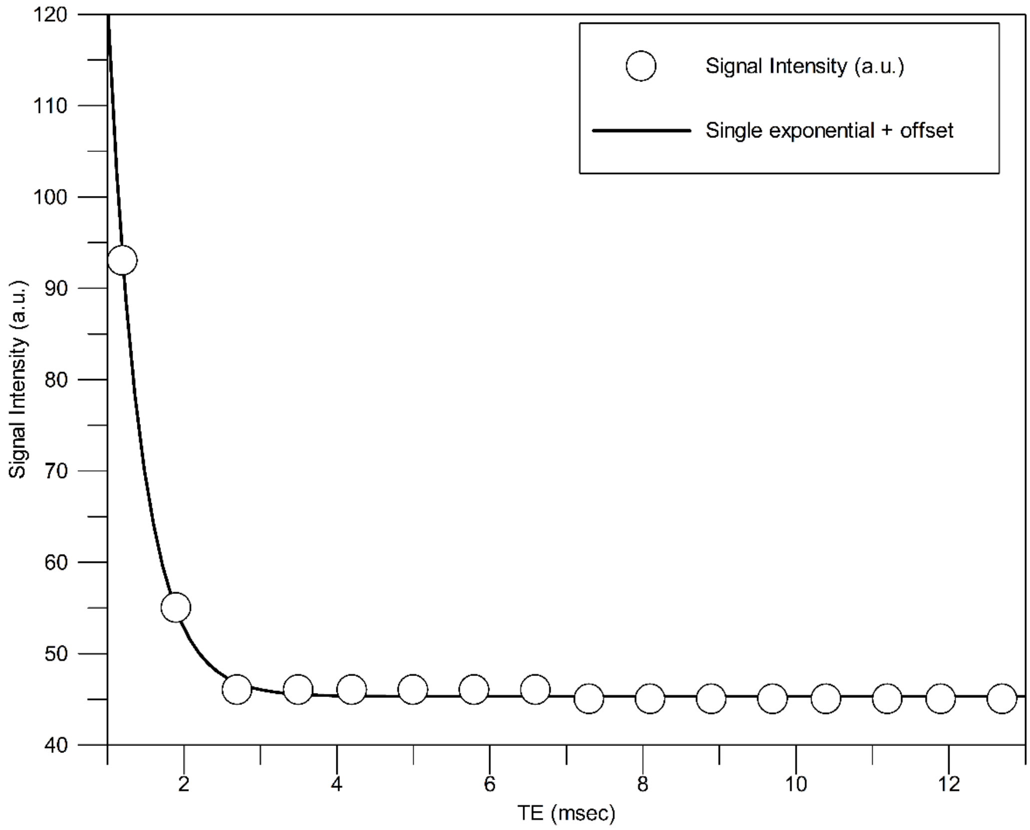
Μέθοδος υπολογισμού R_2*	R_2* (s^{-1})	T_2* (msec)	LIC με την εξίσωση Garbowski (mg/g dry) (LIC = 31,94x(T_2*)$^{-1.014}$	LIC με την εξίσωση Wood (mg/g dry tissue) (LIC=0,202+0.0254xR_2*)
Garbowski	661,6	1,5	21,2	17,1
Μέθοδος Offset	1,006.0	1,0	31,9	25,6

Αν υπολογίσουμε την συγκέντρωση σιδήρου με συνέπεια (Μέθοδος Truncation με εξίσωση Garbowski ή Μέθοδος Offset με εξίσωση Wood) τα αποτελέσματα είναι σχετικά συγκρίσιμα (21.2 versus 25.8 mg/g ξηρού ιστού). Αντίθετα, αν υπολογίσουμε την σταθερά R_2* με τις μεθόδους Garbowski και Wood αλλά υπολογίσουμε την συγκέντρωση σιδήρου με τις εξισώσεις Wood και Garbowski, αντίστοιχα, τα αποτελέσματα αποκλίνουν σημαντικά. Εν προκειμένω, έχουμε 17.1 versus 31.9 mg/g ξηρού ιστού, προφανώς με πολύ μεγάλη απόκλιση.

Επομένως το γράφημα με την σύγκριση των εξισώσεων βαθμονόμησης στην δημοσίευση των Garbowski et al. **δεν είναι σωστό** γιατί δεν λαμβάνεται υπ’ όψιν ο τρόπος υπολογισμού της σταθεράς R_2*.

Το επόμενο παράδειγμα ασθενούς με εξαιρετικά υψηλή αιμοσιδήρωση του ήπατος δείχνει ότι το Πρωτόκολλο 1 ξεπερνάει τα όρια του στην αξιόπιστη ανίχνευση πολύ μεγάλης συγκέντρωσης ηπατικού σιδήρου, και αυτό μας οδήγησε στην δημιουργία του πρωτοκόλλου 2, με 16 ηχούς σε εύρος τιμών 1.2 – 4.0 msec, κάθε ηχώ 0.2 msec υψηλότερη από την προηγούμενη.

Στο γράφημα 5.4α βλέπουμε ότι υπάρχουν μόνο δύο σημεία με ένταση σήματος πάνω από τον ηλεκτρονικό θόρυβο, κι ως εκ τούτου η μέθοδος truncation δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί (απαιτούνται κατ’ ελάχιστον τρία σημεία για least squares fit). Αυτό δείχνει και την αδυναμία της μεθόδου Garbowski για την αξιόπιστη μέτρηση πολύ υψηλών συγκεντρώσεων ηπατικού σιδήρου.

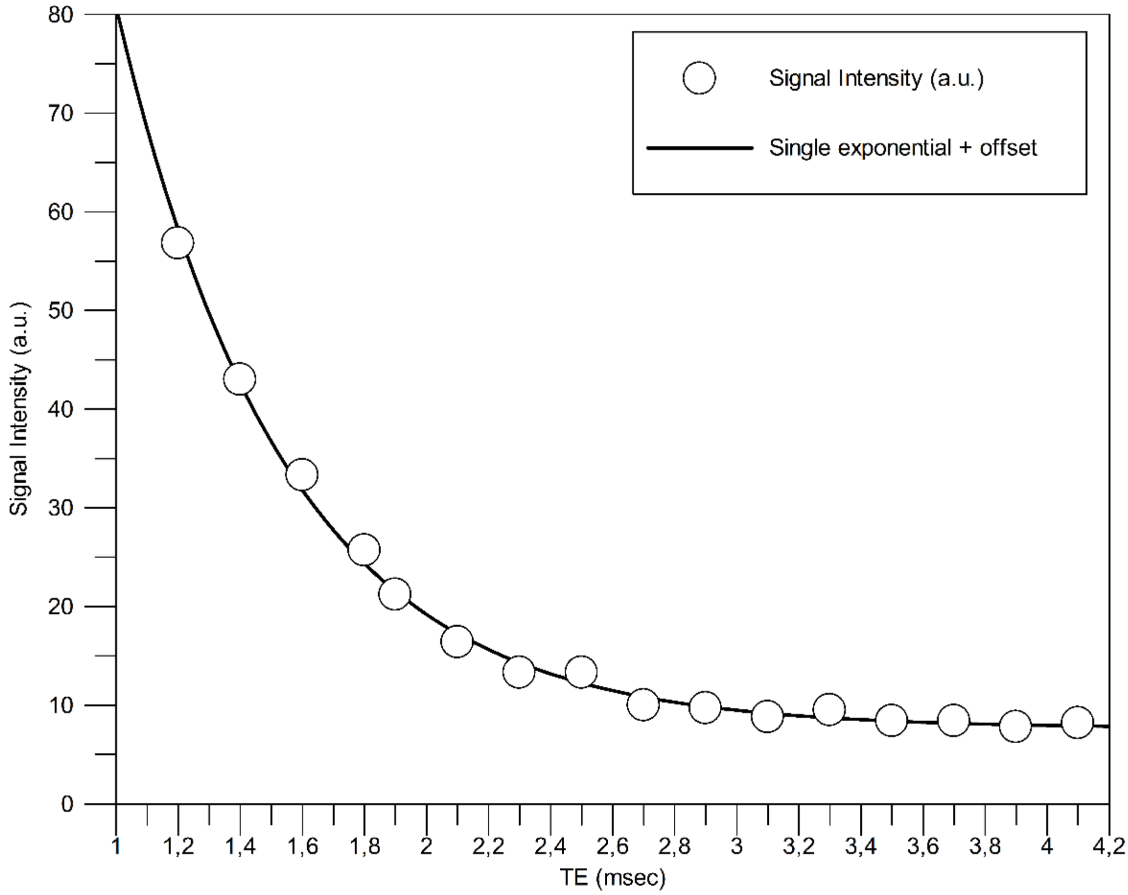


Reduced Chi²: 0,0059

Parameter	Value	Std. Error
Water + Fat	768,7550	83,0512
R2*	2,3160	0,0867
Noise	45,3122	0,1420

Γράφημα 5.4α *Least squares fit (μέθοδος offset) δεδομένων με το Πρωτόκολλο 1 (TE range of 1.2-12.6 msec). R_2* = 2361.6 s^{-1} (T_2*=0. 43 msec), equivalent to a LIC of 59.0 mg/g dwt (εξίσωση Wood).*

Στο γράφημα 5.4β έχουμε το least squares fit (μέθοδος offset) δεδομένων με το Πρωτόκολλο 2 (TE range of 1,2 - 4,0 msec). R_2* = 1846.1 s^{-1} (T_2*=0.54 msec), ισοδύναμο με LIC 47.1 mg/g dwt (εξίσωση Wood). Το Πρωτόκολλο 2 μας παρέχει περισσότερα σημεία με ένταση σήματος πάνω από τον ηλεκτρονικό θόρυβο, οκτώ εν προκειμένω, συγκριτικά με το Πρωτόκολλο 1 στον συγκεκριμένο ασθενή με μόνο 2), κι ως εκ τούτου έχει υψηλότερο βαθμό ακρίβειας στον υπολογισμό της σταθεράς R_2*.



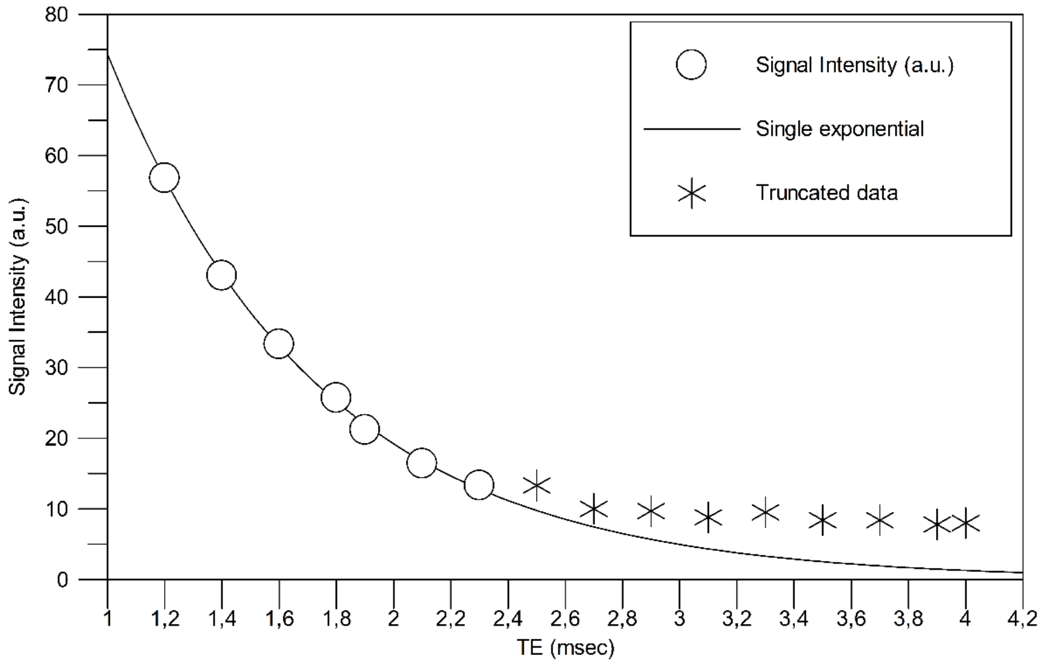
Reduced Chi²: 0,0431

Parameter	Value	Std. Error
Water + Fat	462,7673	46,1461
R2*	1,8461	0,0711
Noise	7,6656	0,2957

Γράφημα 5.4β *Least squares fit των δεδομένων με το Πρωτόκολλο 2 (TE range of 1.2-4.0 msec). R_2* = 1846.1 s^{-1} (T_2* = 0.54 msec, LIC = 47.1 mg/g dwt.*

Τα δεδομένα του γραφήματος 5.4β επεξεργαστήκαμε επίσης με την μέθοδο Garbowski (truncation) και το αποτέλεσμα του least squares fit των πρώτων 7 ηχών με ένταση σήματος πάνω από τον ηλεκτρονικό θόρυβο (και τα υπόλοιπα σημεία αποκομμένα) απεικονίζονται στο γράφημα 5.4γ που ακολουθεί. Η σταθερά R_2* υπολογίστηκε σε 1352.6

s^{-1} (T_2* = 0.74 msec), και η συγκέντρωση του ηπατικού σιδήρου LIC = 34.6 mg/g ξηρού ιστού με την εξίσωση Wood και 43.4 mg/g ξηρού ιστού με την εξίσωση Garbowski.



Reduced Chi²: 0,0144

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	287,2420	11,3922
Rate constant	1,3526	0,0244

Figure 5.4γ *Least squares fit των δεδομένων του γραφήματος 4.4γ, αποκόπτοντας τα τελευταία 9 σημεία που συγκλίνουν στον ηλεκτρονικό θόρυβο. R_2* = 1352.6 s^{-1} (T_2* = 0.74 msec, LIC = 34.6 mg/g dwt με την εξίσωση Wood (43.4 mg/g dwt με την εξίσωση Garbowski).*

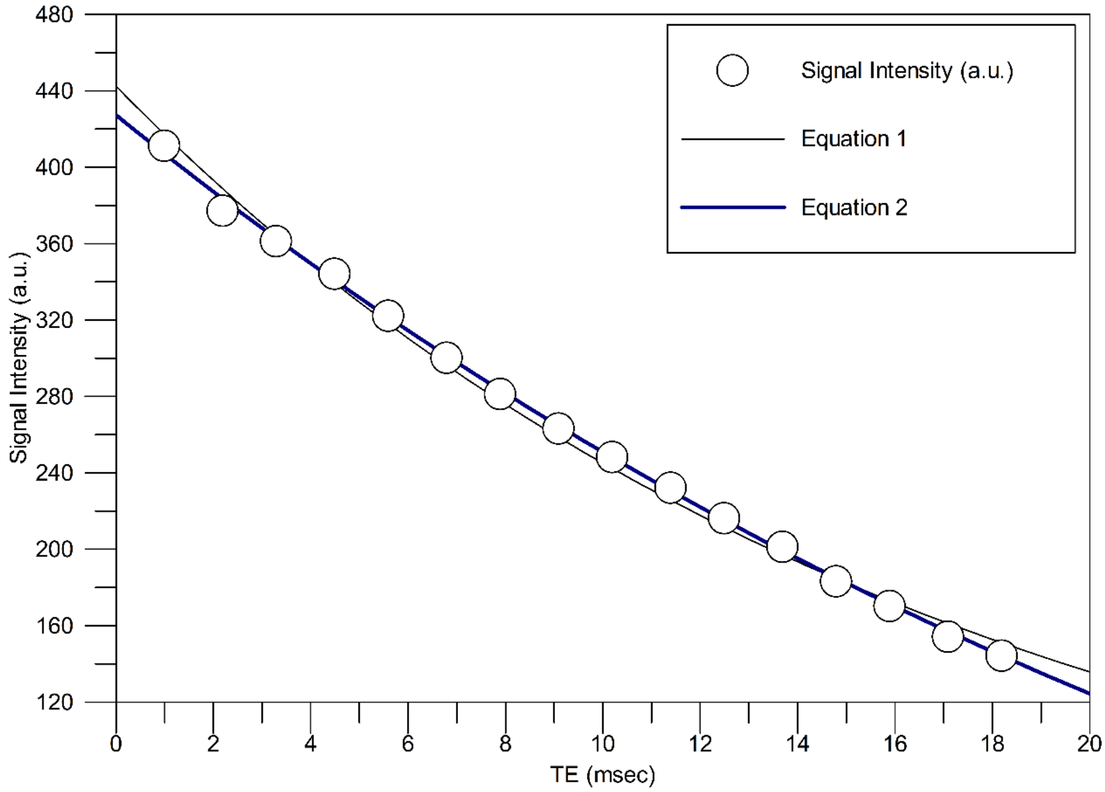
Ανακεφαλαίωση των αποτελεσμάτων των γραφημάτων 5.4α-γ στον ΠΙΝΑΚΑ 5.3

Πίνακας 5.3 Υπολογισμός της σταθεράς R_2* και LIC με τις μεθόδους Garbowski και Wood

Μέθοδος υπολογισμού R_2*	R_2* (s^{-1})	T_2* (msec)	LIC με την εξίσωση Gabowski (mg/g dry) (LIC = $31.94\times(T_2^*)^{-1.014}$	LIC με την εξίσωση Wood (mg/g dry tissue) (LIC=$0.202+0.0254xR_2^*$)
Garbowski	1352.6	0.74	43.4	34.6
Μέθοδος Offset	1846.1	0.54	59.5	47.1

Και σε αυτόν τον ασθενή επιβεβαιώνονται τα συμπεράσματα για τον προηγούμενο ασθενή. Αν υπολογίσουμε την σταθερά R_2* με την μέθοδο του Garbowski τότε οφείλουμε να υπολογίσουμε την ηπατική συγκέντρωση σιδήρου (LIC) με την εξίσωση βαθμονόμησης του Garbowski, και με offset μέθοδο υπολογισμού της σταθεράς R_2* με την εξίσωση Wood. Έχοντας επιλέξει την σωστή διαδικασία, βλέπουμε ότι το LIC με τις μεθόδους Garbowski και Wood υπολογίζουν LIC 43.4 και 47.1 mg/g dwt, αντίστοιχα, σε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ τους (η διαφορά είναι < 8 %), στα όρια του πειραματικού λάθους. Σημειώνουμε ότι αν αποκόψουμε δύο ακόμη σημεία στο γράφημα 5.4γ, η υπολογισθείσα τιμή R_2* αυξάνει, η τιμή LIC αυξάνει επίσης αναλογικά, κι ως εκ τούτου η διαφορά στο LIC μεταξύ των δύο μεθόδων μειώνεται περαιτέρω. Και επειδή η μέθοδος Garbowski ενέχει αυτό το υποκειμενικό στοιχείο (πόσα σημεία να αποκόψουμε από το least squres fit) στην συγκεριμένη περίπτωση αποδεχόμαστε ως «σωστό» LIC για τον ασθενή την τιμή 47.1 mg/g ξηρού ιστού, και μέθοδο επιλογής την μέθοδο offset.

Με το επόμενο παράδειγμα θέλουμε να αναδείξουμε ένα λάθος αν ο αλγόριθμός του least squares fit δεν απορρίπτει αρνητικό offset, δηλαδή $B < 0$ στην εξίσωση (5.3). Δεδομένου ότι ο θόρυβος σε εικόνες magnitude δεν μπορεί να έχει αρνητικές τιμές, μια τέτοια τιμή πρέπει να απορριφτεί και αντί της εξίσωσης (5.3) να χρησιμοποιηθεί η εξίσωση (5.1), δηλαδή με την ελάχιστη θετική τιμή $B=0$. Το πρόγραμμα GRAFIT, ένα από τα δύο προγράμματα που χρησιμοποιήσαμε σε αυτό το πόνημα (το δεύτερο είναι το EXCEL), δεν δίνει την δυνατότητα απόρριψης αρνητικού offset, όπως και πολλά προγράμματα σε μαγνητικούς τομογράφους και workstations. Όμως παραθέτει όλες τις παραμέτρους κι έτσι μπορούμε να ελέγξουμε την τιμή της παραμέτρου B, κι αν είναι αρνητική, να την απορρίψουμε. Αντίθετα το EXCEL δίνει την δυνατότα απόρριψης αρνητικών τιμών B, πρακτικά επιλέγοντας αυτόματα $B=0$ στην εξίσωση (5.3).



Reduced Chi²: 0,1419

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	442,5287	4,7310
Rate constant	0,0591	0,0011

Reduced Chi²: 0,0253

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	623,1346	29,3530
Rate constant	0,0333	0,0026
Offset	-195,7424	30,8885

Figure 5.5 *Least squares fit των ίδιων δεδομένων με τις εξισώσεις (5.1) and (5.3). T_2* = 16.9 msec με την εξίσωση (5.1) and 30.3 msec with equation (5.3), που αντιστοιχούν σε LIC 1.7 and 1.0 mg/g dwt, αντίστοιχα.*

Με μαθηματικά κριτήρια και μόνον, είναι σαφές ότι η αρνητική τιμή B δίνει το καλύτερο least squares fit (χ^2 είναι 0.1419 και 0.0253 για B = 0 και B = - 195.7424, αντίστοιχα), γεγονός που είναι ορατό δια γυμνού οφθαλμού στο γράφημα 5.5. Είναι σαφές ότι αποδεχόμενοι την τιμή R_2* με την αρνητική τιμή του B - το πιθανότερο εν αγνοία μας σε ένα «κλειστό» σύστημα που δεν δίνει όλες τις παραμέτρους του least squares fit παρά μόνο το R_2* συν standard deviation, να υποτιμήσουμε την ηπατική συγκέντρωση σιδήρου.

5.5.2 Αξιολόγηση του υπολογισμού της σταθεράς R_2* εν τη παρουσία λιπώδους διήθησης

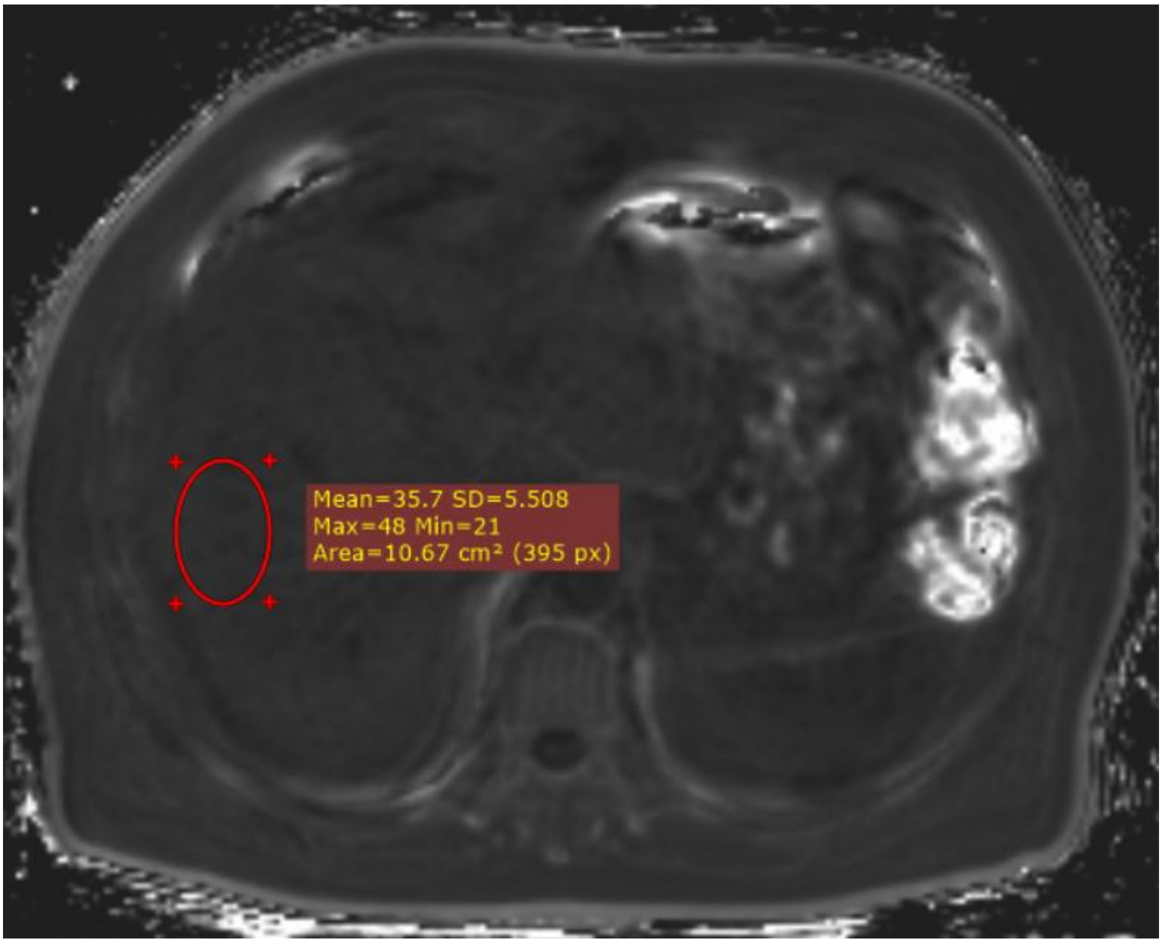
Σε αυτό το σημείο θα διερευνήσουμε την περίπτωση που ασθενείς έχουν και αυξημένη ηπατική αιμοσιδήρωση και λιπώδη διήθηση και θα συγκρίνουμε την σταθερά R_2* όπως υπολογίζεται από την FDA-approved παλμική ακολουθία IDEAL IQ και το δικό μας μοντέλο που λαμβάνει υπ'όψιν την λιπώδη διήθηση.

Στα επόμενα τρία παραδείγματα θα διερευνήσουμε τρεις διαφορετικούς ασθενείς με αυξάνουσα λιπώδη διήθηση από (grade 1, grade 2, και grade 3), με και χωρίς καταστολή του λίπους, καθώς κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει η λήψη δεδομένων να γίνεται με καταστολή του λίπους[57].

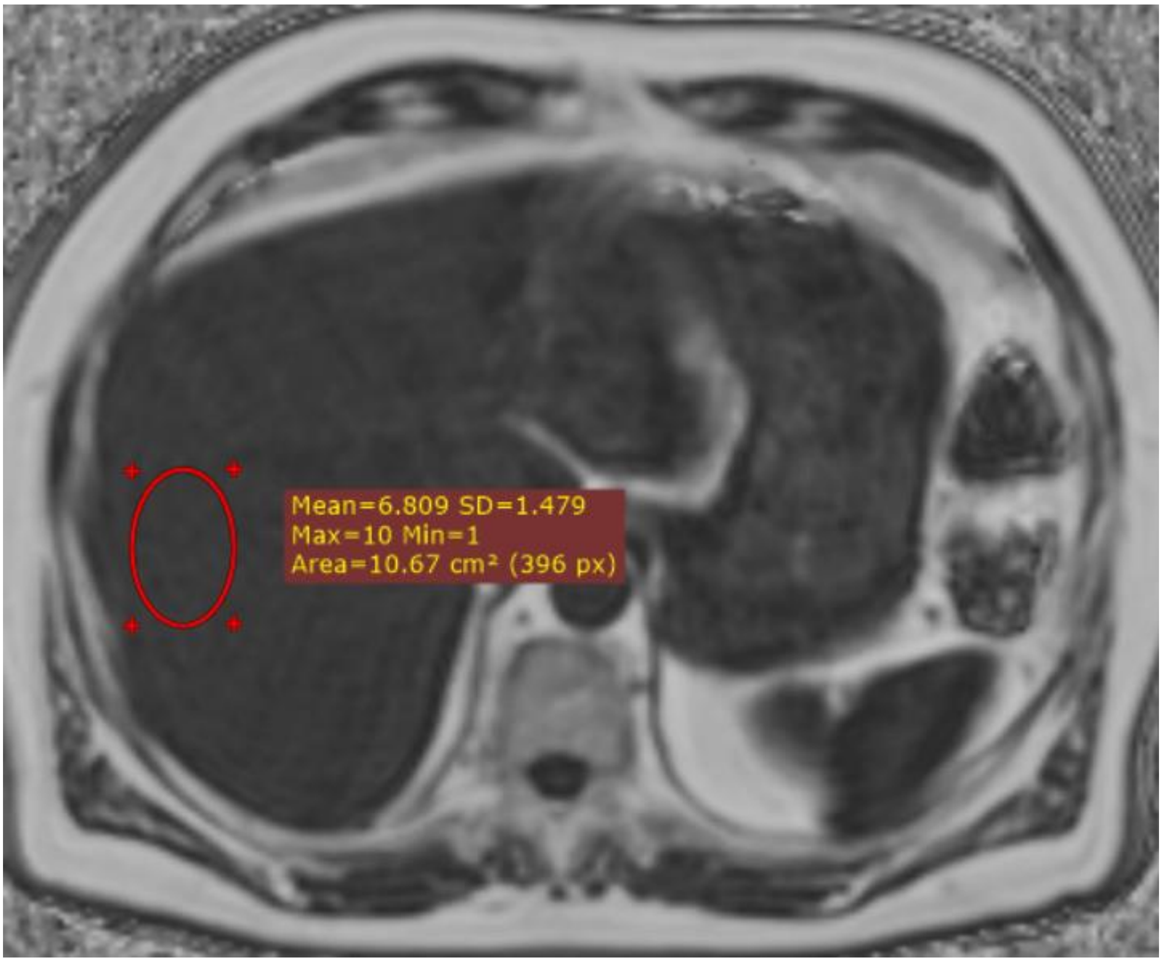
Το πρώτο παράδειγμα αφορά ασθενή με λιπώδη διήθηση grade 1 και φυσιολογική συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ. Συγκρίνουμε τις παραμέτρους R_2*, LIC και κλάσμα λιπώδους διήθησης που υπολογίστηκαν με την FDA-approved μέθοδο IDEAL IQ και την προτεινόμενη δική μας μέθοδο με πολλαπλούς ηχούς. Η σταθερά R_2* έχει υπολογιστεί pixel by pixel από το λογισμικό ενσωματωμένο στην παλμική ακολουθία IDEAL IQ με μονοεκθετική εξίσωση σε δεδομένα από 6 ηχούς (2.4 – 9.6 msec) και το κλάσμα λιπώδους διήθησης επίσης από τον αλγόριθμο ενσωματωμένο στην παλμική ακολουθία.

---

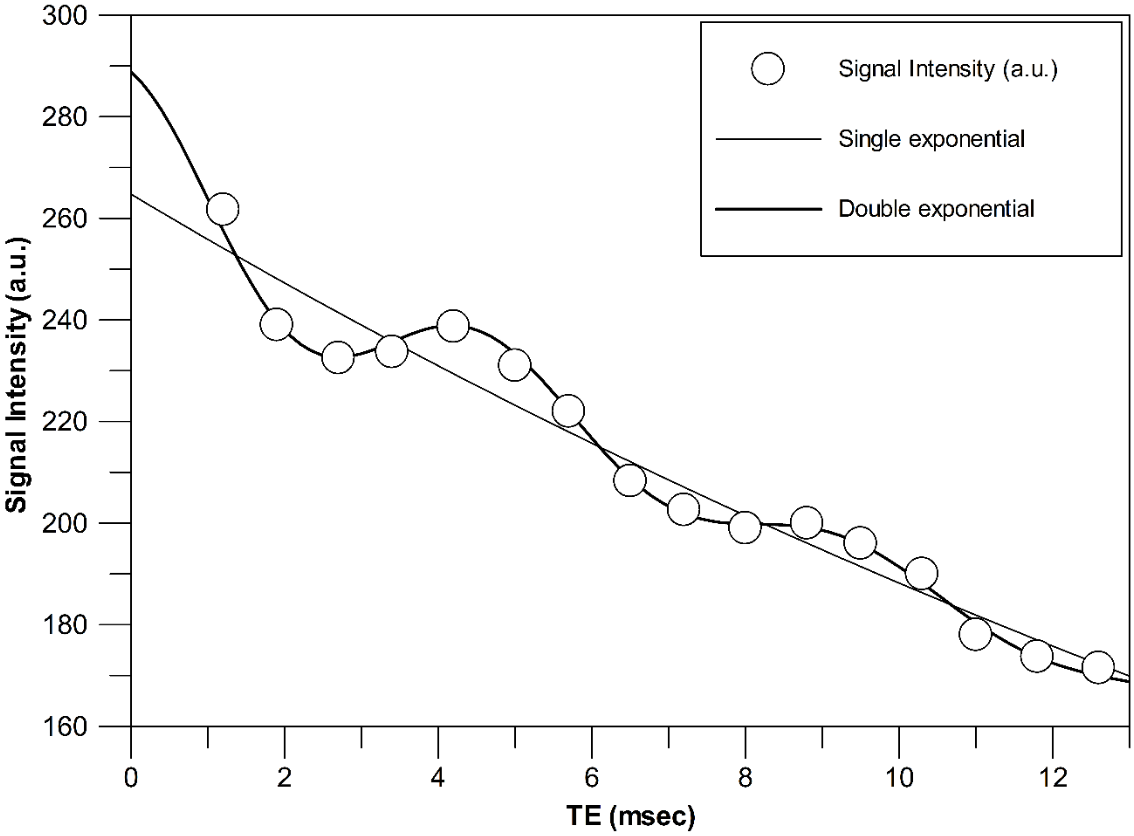
[57] Meloni A, Tyszka JM, Pepe A, Wood JC. Effect of inversion recovery fat suppression on hepatic R2* quantitation in transfusional siderosis. AJR Am J Roentgenol 2015;204:625–29



Εικόνα 5.6α *Χάρτης R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. Στην επιλεγείσα περιοχή η σταθερά R_2* είναι 35.7 s^{-1} (T_2* = 28.0 msec) που ισοδυναμεί σε LIC = 1.1 mg/g ξηρού ιστού.*



Εικόνα 5.6β *Χάρτης του κλάσματος λιπώδους διήθησης του ήπατος. Στην επιλεγείσα περιοχή το κλάσμα λιπώδους διήθησης FF = 6.8 % (grade 1).*



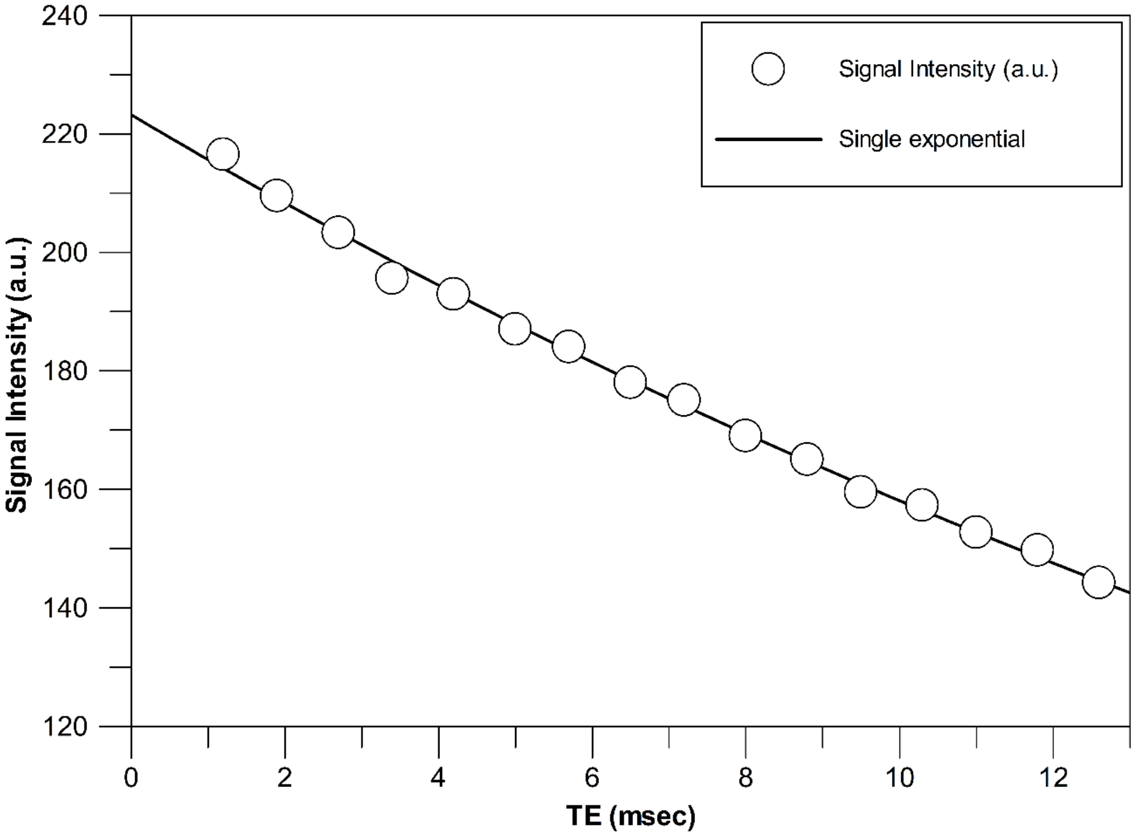
Reduced Chi²: 0,1595

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	264,7311	3,8176
Rate constant	0,0341	0,0020

Reduced Chi²: 0,0168

Parameter	Value	Std. Error
Water	269,0321	1,4698
R2*water	0,0357	0,0007
Fat	19,7290	3,7856
R2*fat	0,1620	0,0366
W-F phase diff. (msec)	4,7641	0,0606

Γράφημα 5.6γ *Least squares fit των δεδομένων που ελήφθησαν με το πρωτόκολλο 1 στον ίδιο ασθενή των γραφημάτων 5.6α-β, στην ίδια περιοχή ενδιαφέροντος, με τις εξισώσεις (5.1) και (5.5). Η σταθερά R_2* υπολογίστηκε σε 34.1 s^{-1} και 35.7 s^{-1} για τις εξισώσεις (5.1) και (5.5), αντίστοιχα.*



Reduced Chi²: 0,0077

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	223,2137	0,7702
R2*	0,0345	0,0005

Γράφημα 5.6δ *Least squares fit των δεδομένων που ελήφθησαν με το πρωτόκολλο 1 με καταστολή του λίπους, στον ίδιο ασθενή των γραφημάτων 5.6α-β, στην ίδια περιοχή ενδιαφέροντος, με την εξίσωση (5.1). Η σταθερά R_2* υπολογίστηκε σε 34.5 s^{-1}.*

Τα συγκριτικά αποτελέσματα για τον πρώτο ασθενή παρατίθενται στον Πίνακα 5.4 που ακολουθεί.

Πίνακας 5.4 *Συγκριτικά αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθόδου με εκείνα της IDEAL IQ για ασθενή με λιπώδη διήθηση grade 1 και φυσιολογική ηπατική συγκέντρωση σιδήρου*

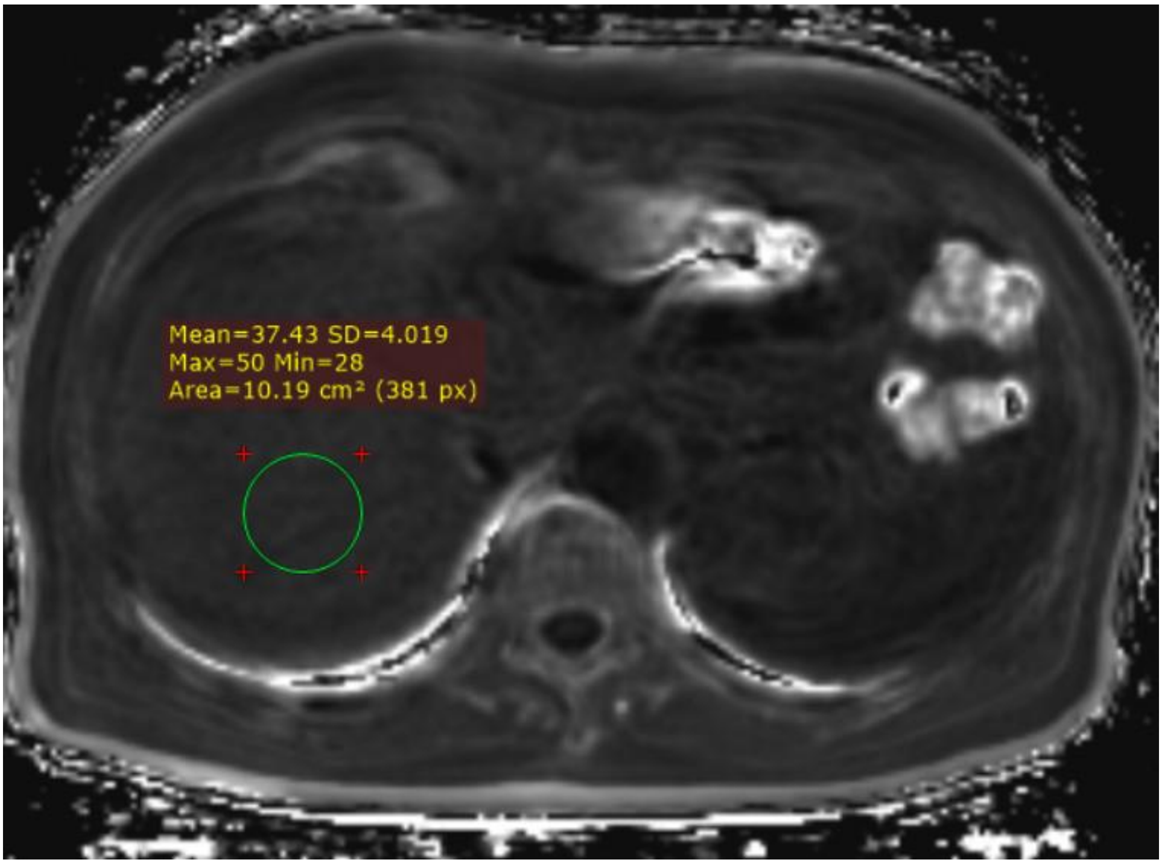
Παράμετροι	IDEAL IQ	Εξίσωση (5.1)	Εξίσωση (5.5)	Εξίσωση (5.1) με καταστολή λίπους
R_2^* (s^{-1})	35.7	34.1	35.7	34.5
T_2^*	28.0	29.3	28.0	29.0
LIC	1.1	1.1	1.1	1.1
Fat Fraction (FF)	5.8 %		5.8 %	

Τα συμπεράσματα είναι πολλαπλά:

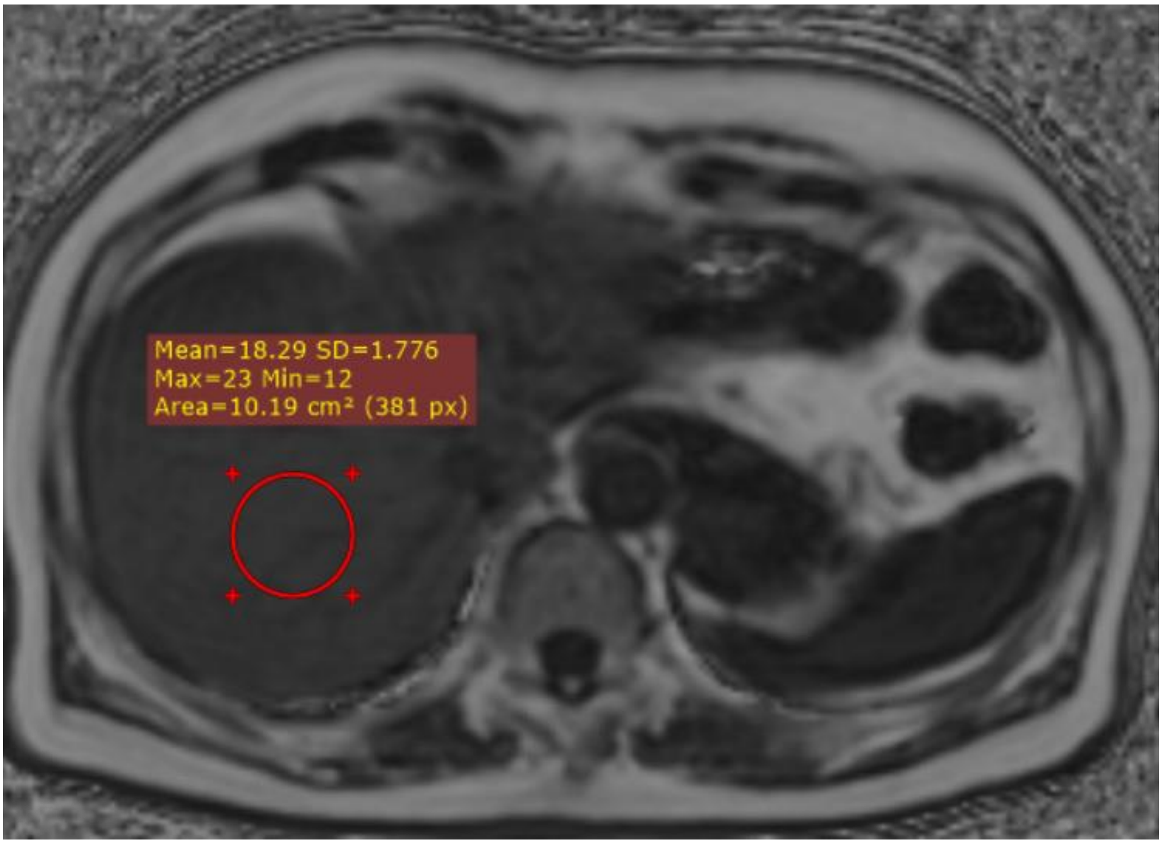
1. Η συγκέντρωση σιδήρου με όλες τις τεχνικές είναι ίδια, ακόμη και με καταστολή του λίπους.
2. Το κλάσμα λιπώδους διήθησης που υπολογίστηκε με την FDA-approved μέθοδο IDEAL IQ και την δική μας προτεινόμενη μέθοδο είναι ακριβώς ίδιο στην συγκεκριμένη περίπτωση με χαμηλό βαθμό λιπώδους διήθησης και φυσιολογική ηπατική συγκέντρωση σιδήρου (LIC).

Ως εκ τούτου, η καταστολή λίπους δεν άλλαξε τα αποτελέσματα που λήφθηκαν χωρίς καταστολή λίπους, κι επομένως η καταστολή λίπους μας στερεί την χρήσιμη πληροφορία για την λιπώδη διήθηση του λίπους.

Το επόμενο παράδειγμα αφορά ασθενή με υψηλή λιπώδη διήθηση βαθμού 2. Στις εικόνες 5.7α-β που ακολουθούν εμφανίζεται η χαρτογράφηση της σταθεράς R_2^* καθώς και το κλάσμα λιπώδους διήθησης στην επιλεγείσα περιοχή του ήπατος (37.4 s^{-1} και 18.3 %, αντίστοιχα), με την τεχνική IDEAL IQ.

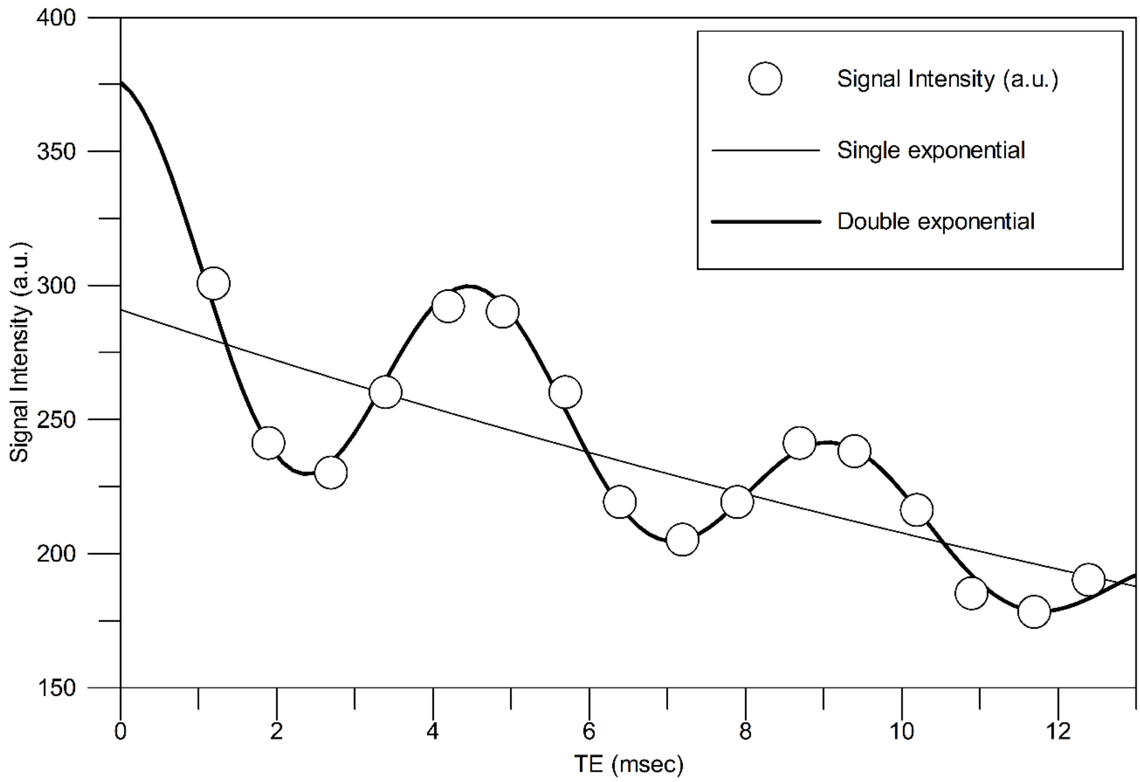


Εικόνα 5.7α *Χαρτογράφηση του ήπατος βασισμένη στην σταθερά R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. R_2* = 37.4 msec (T_2* = 26.7 msec) στην επιλεγείσα περιοχή.*



Εικόνα 5.7β *Χαρτογράφηση του ήπατος βασισμένη στο κλάσμα λιπώδους διήθησης με την μέθοδο IDEAL IQ. Κλάσμα λιπώδους διήθησης FF = 18.3 % στην επιλεγείσα περιοχή.*

Το γράφημα 5.8γ που ακολουθεί είναι το least squares fit των δεδομένων του Πρωτοκόλλου 1 από την ίδια ανατομική περιοχή (κύκλος) των γραφημάτων 5.8α-β, με τις εξισώσεις (5.1) και 5.5). Οι υπολογισθείσες τιμές R_2* είναι 33.7 s^{-1} και 38.2 s^{-1}, αντίστοιχα, για την μονοεκθετική διπλοεκθετική εξίσωση.



Reduced Chi²: 2,6695

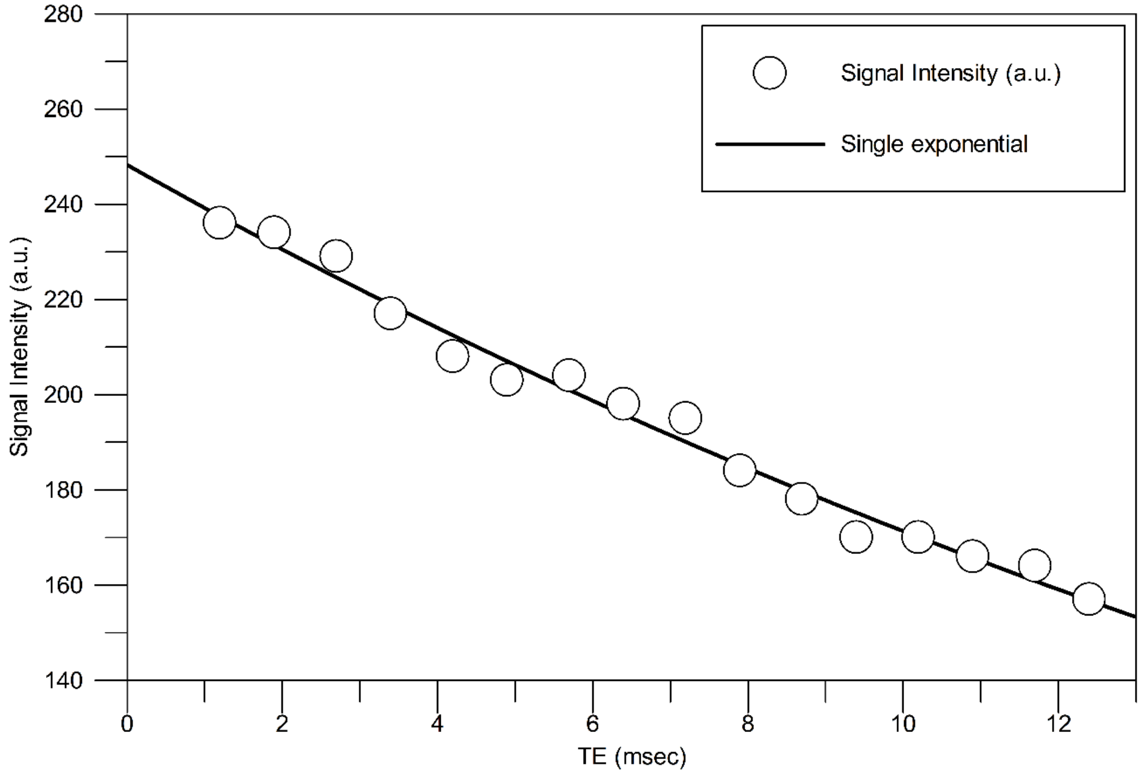
Parameter	Value	Std. Error
Initial value	290,9890	16,2931
Rate constant	0,0337	0,0077

Reduced Chi²: 0,1162

Parameter	Value	Std. Error
Water	308,1503	4,2042
R2*water	0,0382	0,0019
Fat	67,5309	8,8301
R2*fat	0,1106	0,0218
Water-Fat phase diff. (msec)	4,6487	0,0326

Γράφημα 5.7γ *Least squares fit των δεδομένων του Πρωτοκόλλου 1 (χωρίς καταστολή του λίπους) με τις εξισώσεις (5.1) και (5.5). R_2^* = 33.7 s^{-1} (T_2^* = 29.7 msec) με την μονοεκθετική συνάρτηση (5.1) και R_2^* = 38.2 s^{-1} (T_2^* = 26.2 msec) με την διπλοεκθετική συνάρτηση (5.5), από την ίδια περιοχή των γραφημάτων 5.7α-β. Κλάσμα λιπώδους διήθησης FF=18.0%.*

Τέλος, το γράφημα 5.7δ είναι το least squares fit των δεδομένων του πρωτοκόλλου 1 που χρησιμοποιήθηκε στο προηγούμενο γράφημα, με ίδιες παραμέτρους αλλά με την πρόσθεση καταστολής λίπους κατά την λήψη των δεδομένων.



Reduced Chi²: 0,0537

Parameter	Value	Std. Error
Water	248,2558	2,1704
R2*	0,0371	0,0012

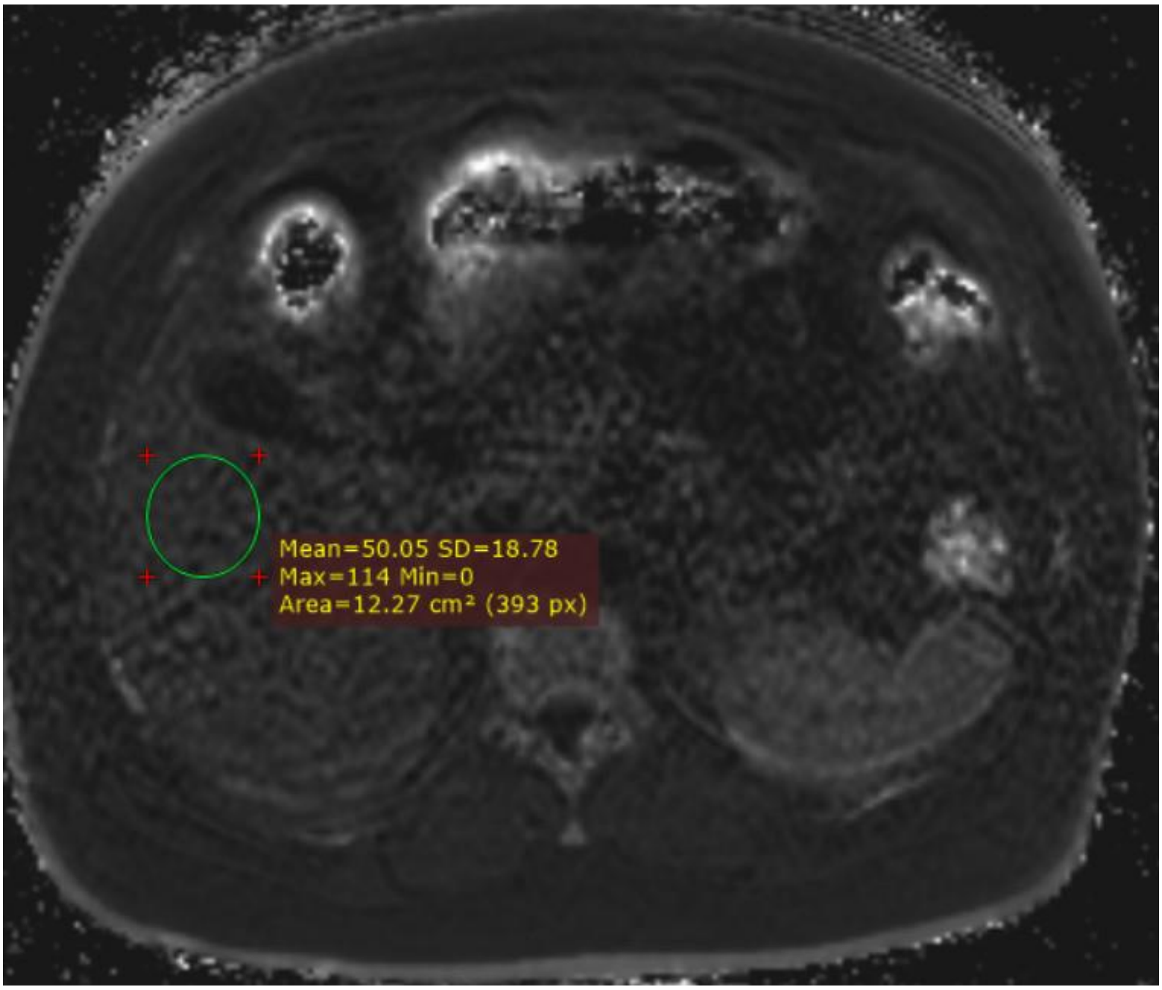
Γράφημα 5.8δ *Least squares fit των δεδομένων του Πρωτοκόλλου 1 με την εξίσωση (5.1). $R_2* = 37.1\ s^{-1}$ ($T_2* = 27.0$ msec).*

Τα συγκριτικά αποτελέσματα για τον προαναφερθέντα ασθενή παρατίθενται στον Πίνακα 5.5. Και σε αυτόν τον ασθενή τα συμπεράσματα είναι παρόμοια: η προτεινόμενη μέθοδος μας - εξίσωση (5.5) - υπολογίζει την ίδια συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ με την μέθοδο IDEAL IQ καθώς κλάσμα λιπώδους διήθησης που δεν διαφέρει σημαντικά στατιστικά από εκείνο της IDEAL IQ. Τέλος η καταστολή του λίπους δεν άλλαξε την υπολογισθείσα συγκέντρωση σιδήρου που επίσης είναι σε καλή συμφωνία με την μέθοδο IDEAL IQ, κι ως κε τούτου δεν συνιστάται, δεδομένου ότι στερεί την χρήσιμη πληροφορία της λιπώδους διήθησης.

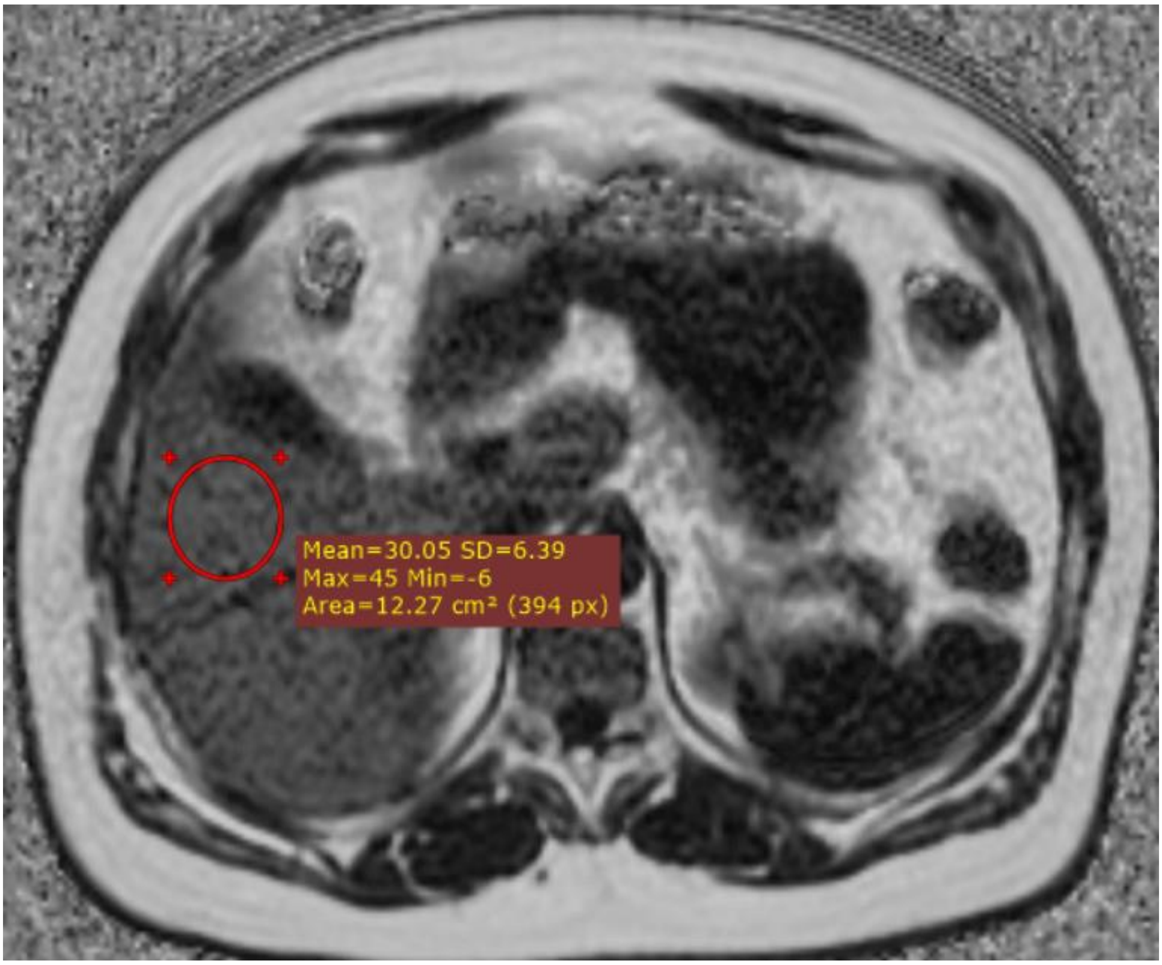
Πίνακας 5.5 *Συγκριτικά αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθόδου με εκείνα της IDEAL IQ για ασθενή με λιπώδη διήθηση grade 2 και φυσιολογική ηπατική συγκέντρωση σιδήρου*

Παράμετροι	IDEAL IQ	Εξίσωση (5.1)	Εξίσωση (5.5)	Εξίσωση (5.1) με καταστολή λίπους
R_2* (s^{-1})	37.4	33.7	38.1	37.1
T_2*	26.7	29.7	26.2	27.0
LIC	1.2	1.1	1.2	1.1
Fat Fraction (FF)	18.3 %		18.0 %	

Το τρίτο παράδειγμα που ακολουθεί ο ασθενής σύμφωνα με την μέθοδο IDEAL IQ (εικόνα 5.6α) έχει R_2* = 50.05 s^{-1} (T_2* = 20.0 msec) και αντίστοιχη τιμή LIC = 1.5 mg/g ξηρού ιστού, στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, και κλάσμα λιπώδους διήθησης (εικόνα 5.6β) FF = 30.0%.

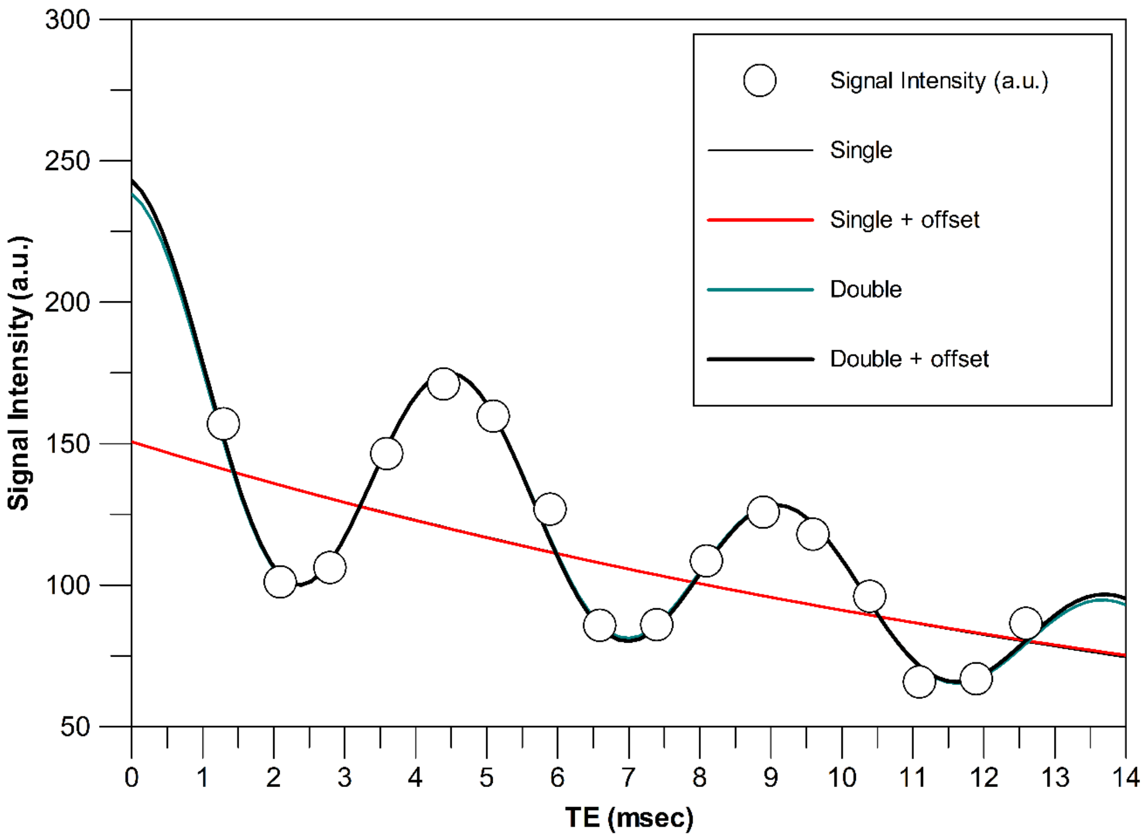


Εικόνα 5.8a *Χάρτης R_2* (pixel by pixel) με την μέθοδο IDEAL IQ. Στην περιοχή ενδιαφέροντος (πράσινος κύκλος) $R_2^* = 50.05\ s^{-1}$ ($T_2^* = 20.0$ msec).*



Εικόνα 5.8β *Χάρτης κλάσματος λιπώδους διήθησης (pixel by pixel) με την μέθοδο IDEAL IQ. Στην περιοχή ενδιαφέροντος (πράσινος κύκλος) το κλάσμα λιπώδους διήθησης FF = 30.05 %.*

Το γράφημα 5.8γ που ακολουθεί δείχνει την επεξεργασία των δεδομένων του Πρωτοκόλλου 1 από την ίδια περιοχή του γραφήματος 5.8α-β. Για σύγκριση έχουμε τέσσερα least squares fits των ίδιων δεδομένων με τις εξισώσεις (5.1), (5.3), (5.5) και (5.6). Τα συνολικά αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 5.4



Reduced Chi²: 5,9877

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	150,5825	18,3370
Rate constant	0,0504	0,0167

Reduced Chi²: 6,4735

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	139,2805	50,8590
Rate constant	0,0558	0,0384
Offset	11,3867	51,5637

Reduced Chi²: 0,2372

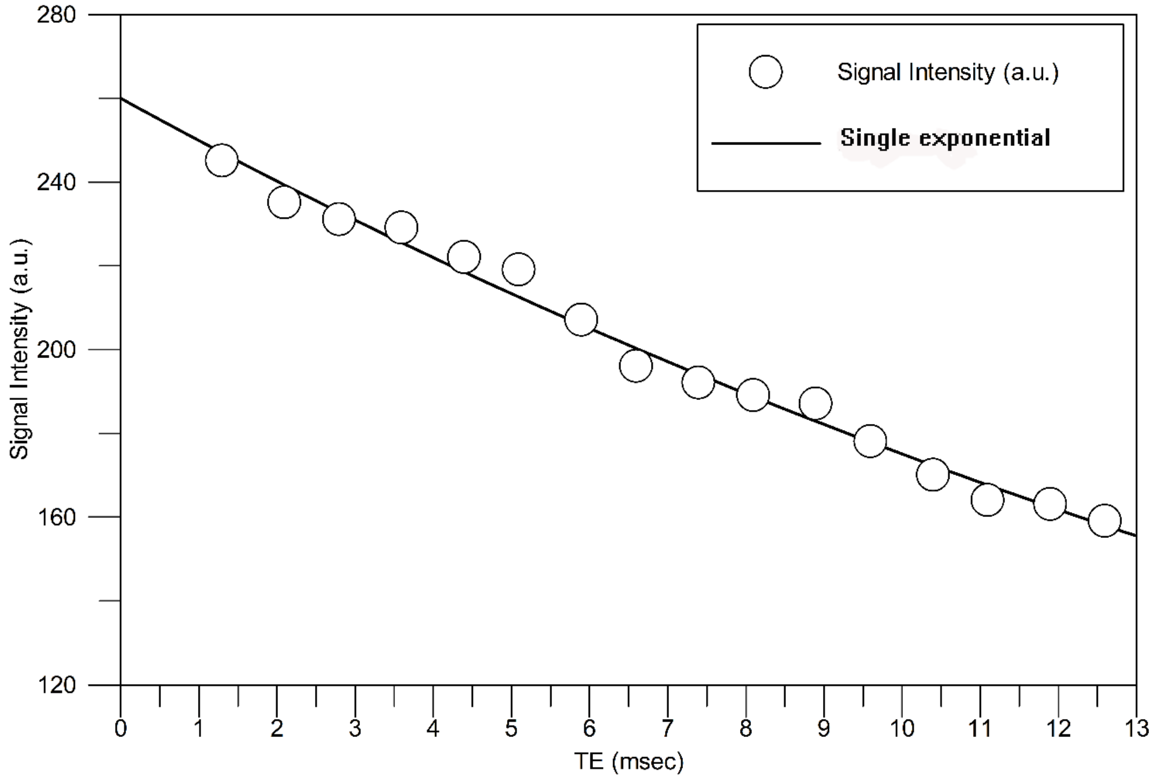
Parameter	Value	Std. Error
Water	174,1565	4,9446
R2*water	0,0596	0,0039
Fat	64,0833	8,2541
R2*fat	0,0920	0,0198
W-F phase diff. (msec)	4,6180	0,0273

Reduced Chi²: 0,2523

Parameter	Value	Std. Error
Water	147,2623	33,0303
R2*water	0,0813	0,0376
Fat	65,0396	8,4707
R2*fat	0,0928	0,0200
W-F phase diff. (msec)	4,6194	0,0276
Offset	30,5571	38,7150

Figure 5.8γ *Least squares fits των ίδιων δεδομένων με τις εξισώσεις (5.1), (5.3), (5.5) και (5.6). Σημειώνουμε ότι το καλύτερο μαθηματικό fit είναι με την εξίσωση (5.5), με το μικρότερο των τεσσάρων fits* $\chi^2 = 0.2372$.

Τέλος, το γράφημα 5.8δ είναι από την ίδια ανατομική περιοχή του ασθενούς των γραφημάτων 5.8α-γ, με καταστολή όμως του λίπους.



Reduced Chi²: 0,0701

Parameter	Value	Std. Error
Water + Fat	209,5783	19,5446
R2*	0,0526	0,0102
Noise	52,2982	21,0308

Γράφημα 5.8δ *Least squares fit των δεδομένων του Πρωτοκόλλου 1 με την εξίσωση (5.1). R_2* = 52.6 s^{-1} (T_2* = 19.0 msec).*

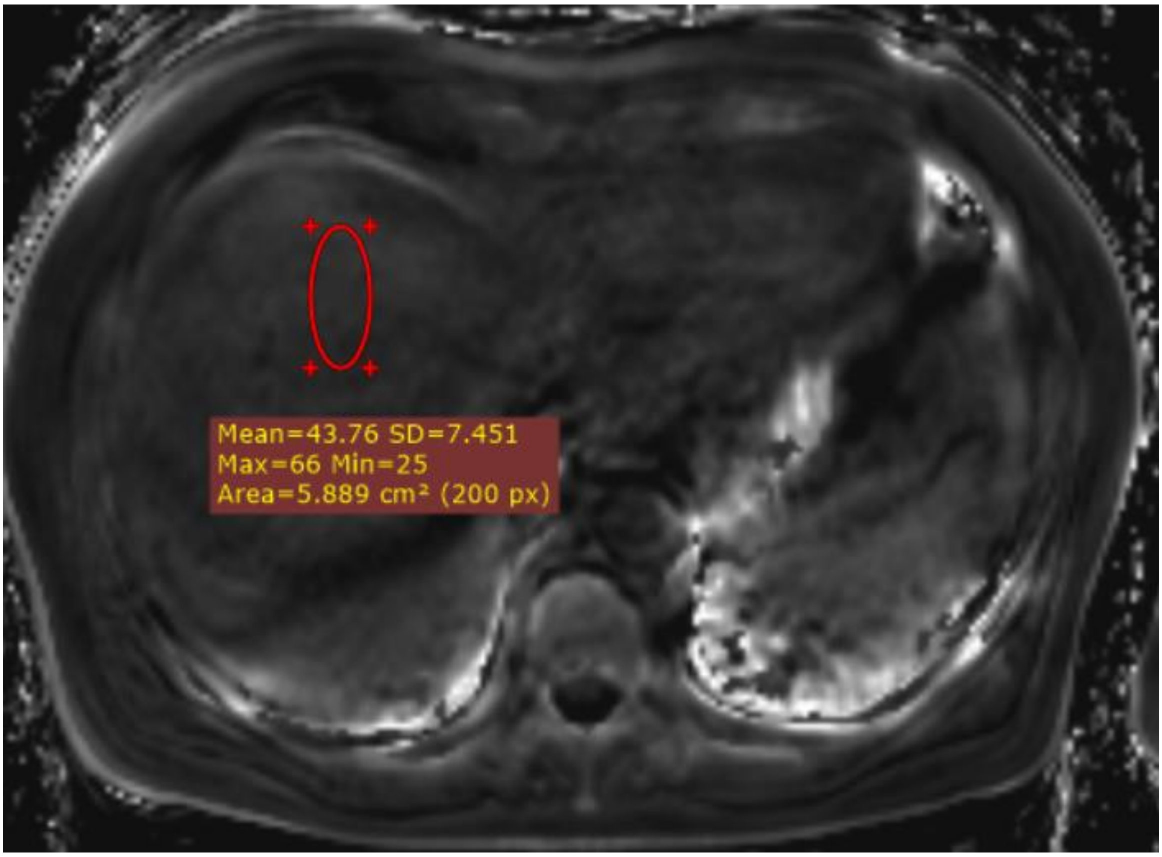
Στον Πίνακα 5.6 που ακολουθεί παρατίθενται οι υπολογισθείσες παράμετροι για τον ασθενή με σημαντικά υψηλή λιπώδη διήθηση (grade 3, FF = 30.05%).

Πίνακας 5.6 Υπολογισμός της σταθεράς R_2*, T_2* και LIC με τις εξισώσεις (5.1), (5.3), (5.5) και (5.6) καθώς και τις αντίστοιχες τιμές στο set δεδομένων με καταστολή του λίπους

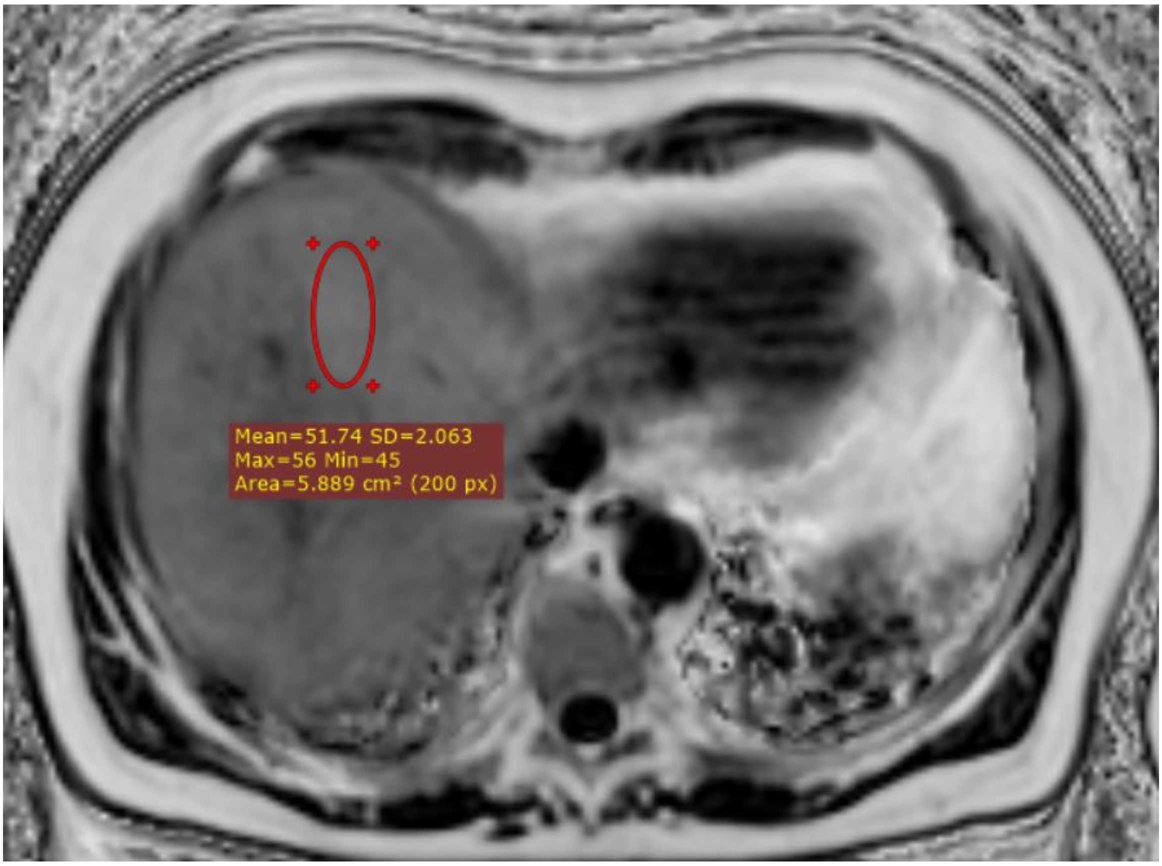
Εξίσωση	R_2* (s^{-1})	T_2* (msec)	Fat Fraction %	LIC με την εξίσωση Wood (mg/g dry tissue) (LIC=0.202+0.0254xR_2*)
(5.1)	50.4	19.8		1.5
(5.3)	55.8	17.9		1.7
(5.5)	59.6	16.8	26.9	1.7
(5.6)	81.3	12.3	30.6	2.3
IDEAL IQ	50.05	20.0	30.05	1.5
5.3 (με καταστολή λίπους)	52.6	19.0		1.5

Στον τελευταίο ασθενή με FF =30.05 % (μέθοδος IDEAL IQ) υπάρχει μια διαφοροποίηση στην σταθερά R_2* με την προτεινόμενη εξίσωση (5.5). Με την εξίσωση (5) R_2* = 59.6 s^{-1} (LIC = 1.7 mg/g ξηρού ιστού) έναντι R_2* = 50.05 s^{-1} (LIC = 1.5 mg/g ξηρού ιστού), της τάξης του 13.3%, πάνω από το αναμενόμενο πειραματικό λάθος του (5-6) %. Δείχνει μια μικρή αύξηση της συγκέντρωσης σιδήρου στο ήπαρ, πάνω από το φυσιολογικό. Και βεβαια αν υιοθετήσουμε την τιμή R_2* = 81.3 s^{-1} (LIC = 2.3 mg/g ξηρού ιστού) που υπολογίστηκε με την εξίσωση (5.6) η απόκλιση είναι ακόμη μεγαλύτερη. Σημειωτέον ότι το LSF με την εξίσωση (5.6) έχει την μικρότερη τιμή χ^2 και είναι το καλύτερο μαθηματικό fit στα δεδομένα.

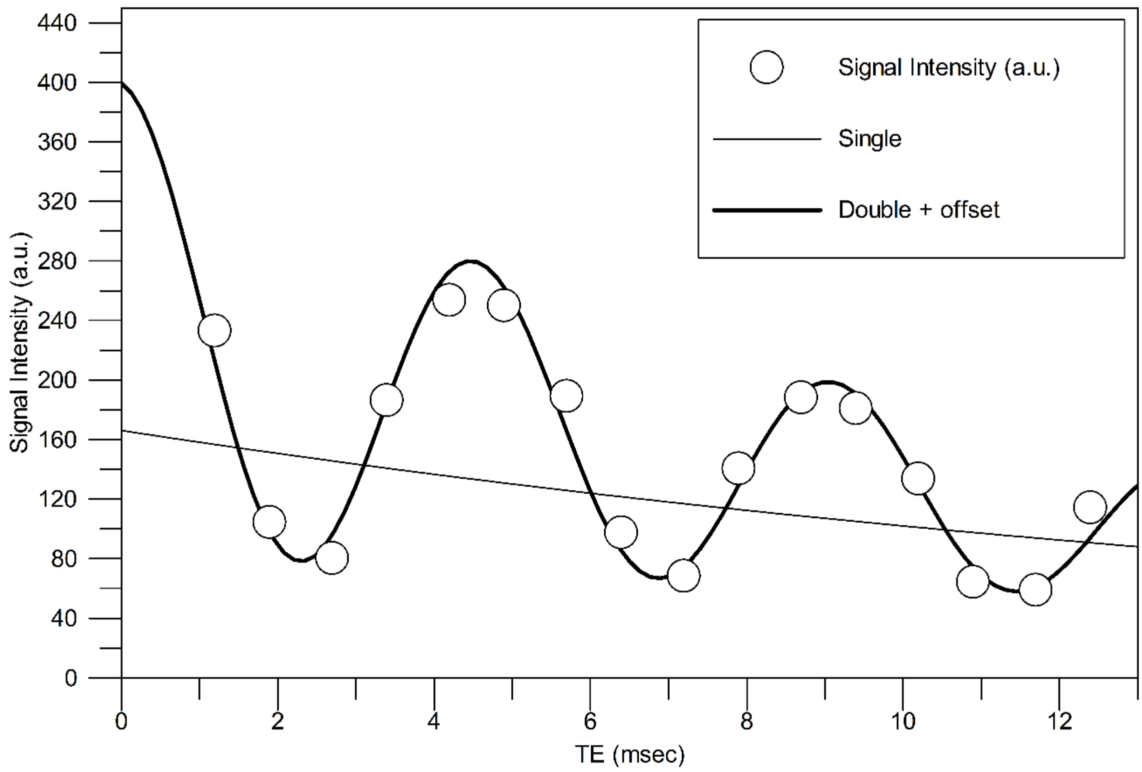
Το τέταρτο παράδειγμα αφορά ασθενή με την υψηλότερη λιπώδη διήθηση που έχει μετρηθεί ποτέ στο Εργαστήριο Αναφοράς: FF = 51.7% (Μέθοδος IDEAL IQ). Σημειώνουμε ότι η μέθοδος IDEAL IQ έχει δυναμικό εύρος (0-100)% ενώ η προτεινόμενη multi-echo μέθοδος της παρούσας Εργασίας έχει δυναμικό εύρος (dynamic range) από (0-50)% όσον αφορά το κλάσμα λιπώδους διήθησης. Η μέτρηση όμως της σταθεράς R_2* δεν έχει περιορισμούς και η μέτρηση του LIC είναι ακριβής.



Εικόνα 5.9a *Χάρτης R_2* (pixel by pixel) με R_2* = 43.76 s^{-1} (T_2* = 22.85 msec).*



Εικόνα 5.9β *Χάρτης κλάσματος λιπώδους διήθησης (pixel by pixel) με την μέθοδο IDEAL IQ. Στην περιοχή ενδιαφέροντος (κόκκινος κύκλος) το κλάσμα λιπώδους διήθησης FF = 51.7 %.*



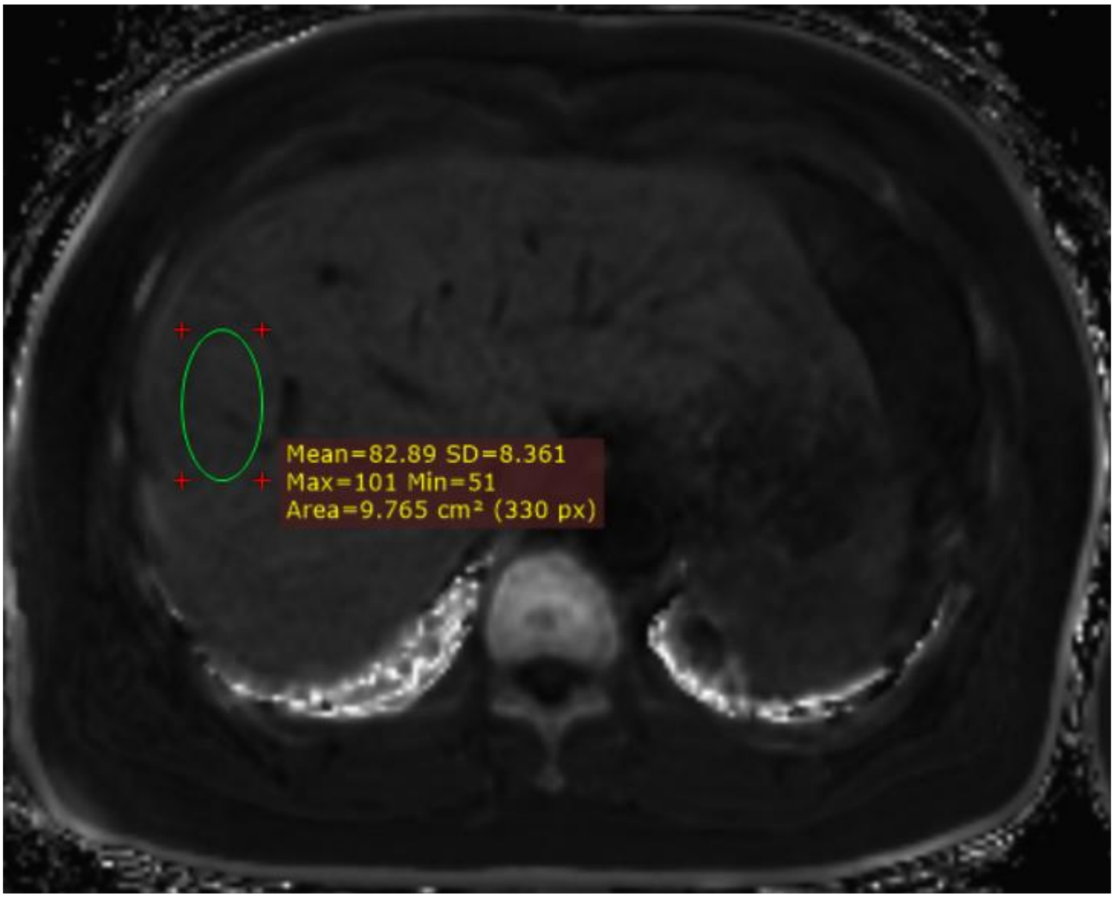
Reduced Chi²: 29,0164

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	166,1503	41,0348
Rate constant	0,0488	0,0346

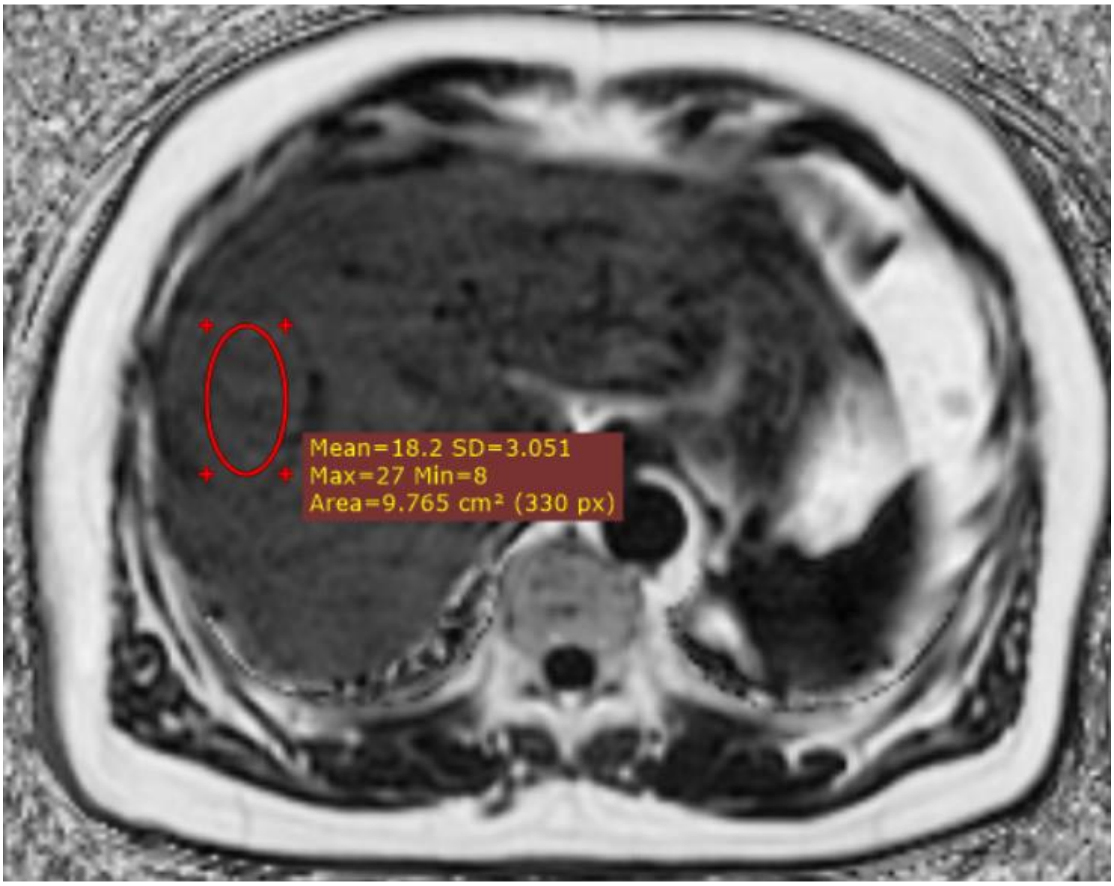
Reduced Chi²: 1,7811

Parameter	Value	Std. Error
Water	209,1966	16,9158
R2*water	0,0839	0,0124
Fat	157,0330	24,1852
R2*fat	0,0915	0,0245
Water-fat phase diff.	4,5749	0,0326

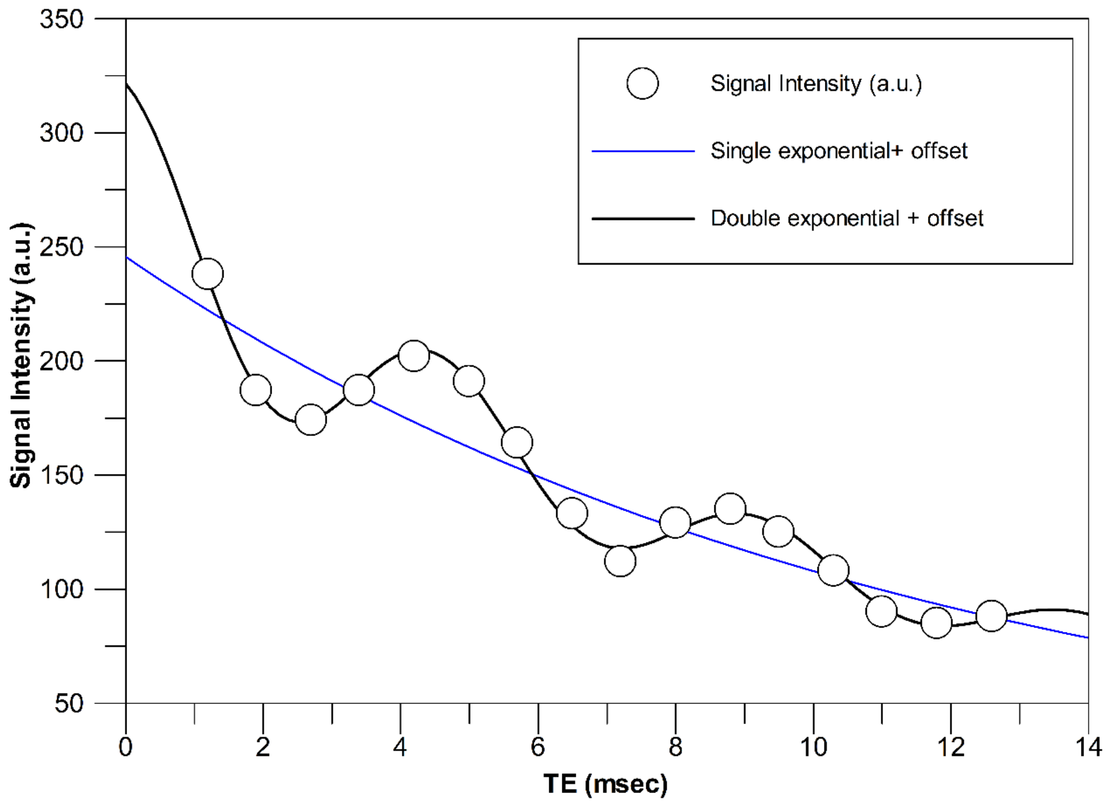
Figure 5.9γ Least squares fits των ίδιων δεδομένων με τις εξισώσεις (5.1) και (5.5). R_2* είναι 48.8 s^{-1} και 83.9 s^{-1}, με τις εξισώσεις (5.1) και (5.5), αντίστοιχα. FF = 42.9 %.



Εικόνα 5.10α *Χάρτης της σταθεράς R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. R_2*=82.9 msec στην επιλεγείσα περιοχή.*



Εικόνα 5.10β *Χάρτης του κλάσματος λιπώδους διήθησης (FF) με την μέθοδο IDEAL IQ. FF = 18.2 % στην επιλεγείσα περιοχή.*



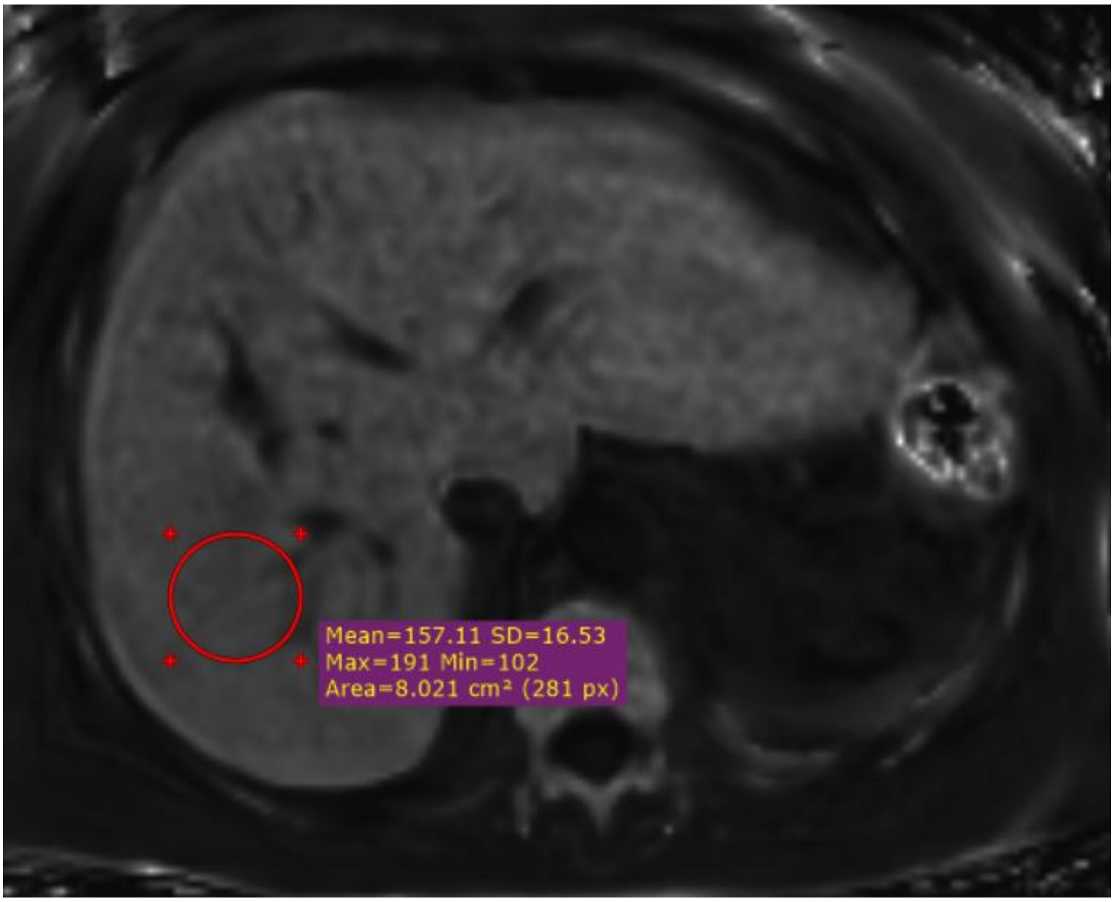
Reduced Chi²: 2,0523

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	237,8503	29,1496
Rate constant	0,0865	0,0247
Offset	7,8129	31,2562

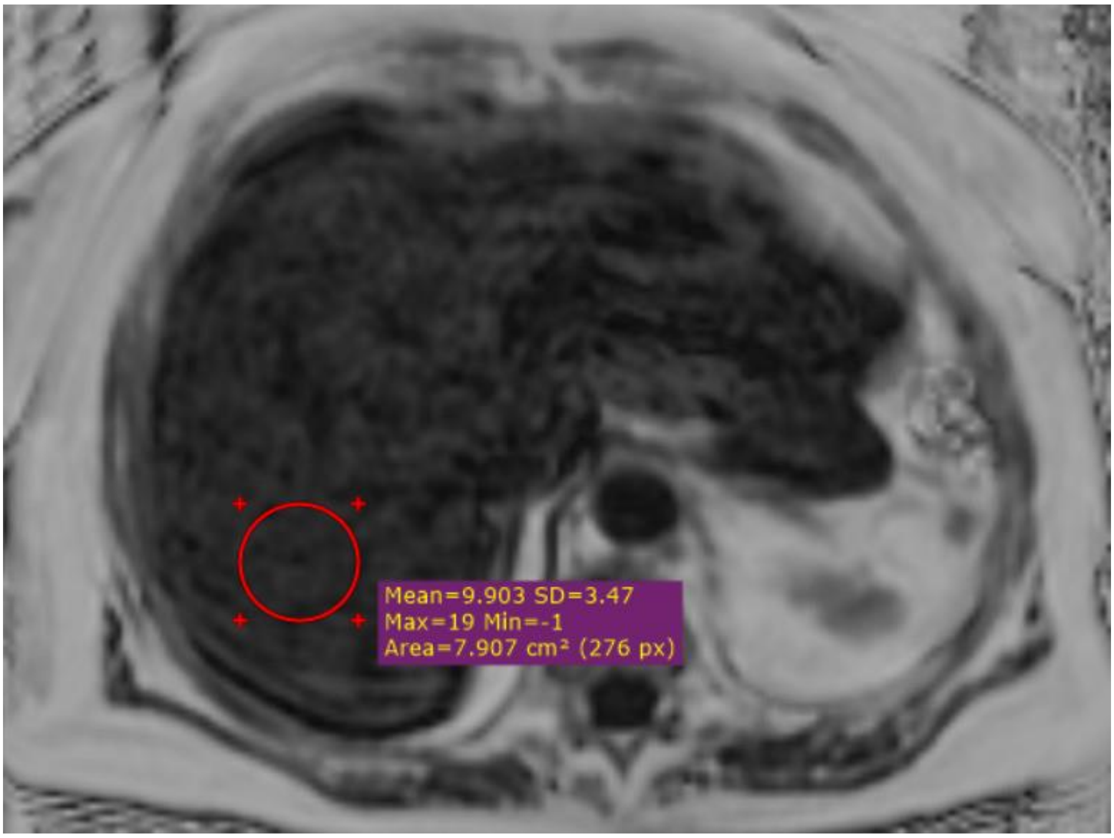
Reduced Chi²: 0,0988

Parameter	Value	Std. Error
Water	237,2562	10,9304
R2*water	0,1111	0,0145
Fat	53,4935	7,3939
R2*fat	0,1332	0,0226
W-F phase diff. (msec)	4,6426	0,0334
Offset	30,7353	14,4969

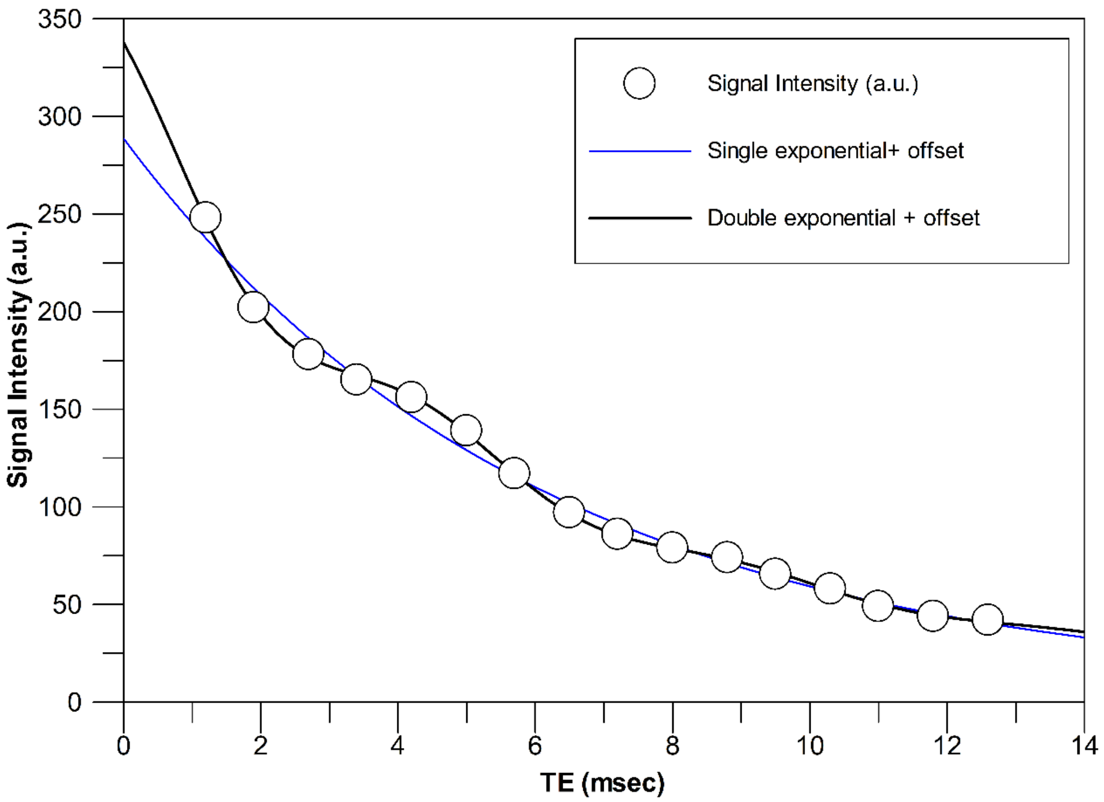
Γράφημα 5.10γ *Least squares fit των δεδομένων με το Πρωτόκολλο 1 από την ίδια επιλεγείσα περιοχή των γραφημάτων 5.10α-β. FF=18.4 % και R_2* = 86.5 s^{-1} και 111.1 s^{-1} με τις εξισώσεις (5.4) και (5.6), αντίστοιχα.*



Εικόνα 5.11α *Χάρτης της σταθεράς R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. R_2*=157.1 msec στην επιλεγείσα περιοχή.*



Εικόνα 5.11β *Χάρτης του κλάσματος λιπώδους διήθησης (FF) με την μέθοδο IDEAL IQ. FF = 9.9 % στην επιλεγείσα περιοχή.*



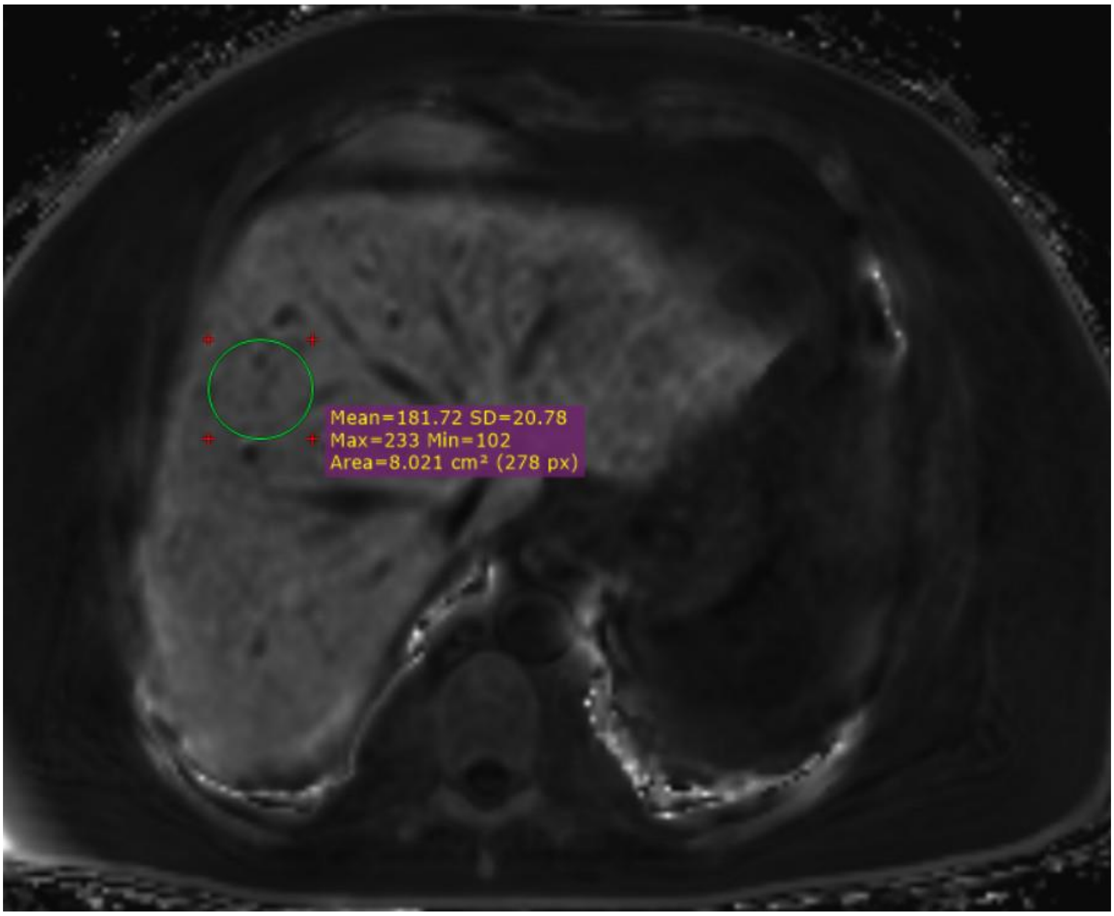
Reduced Chi²: 0,2779

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	283,3482	7,0337
Rate constant	0,1657	0,0159
Offset	5,2806	8,8109

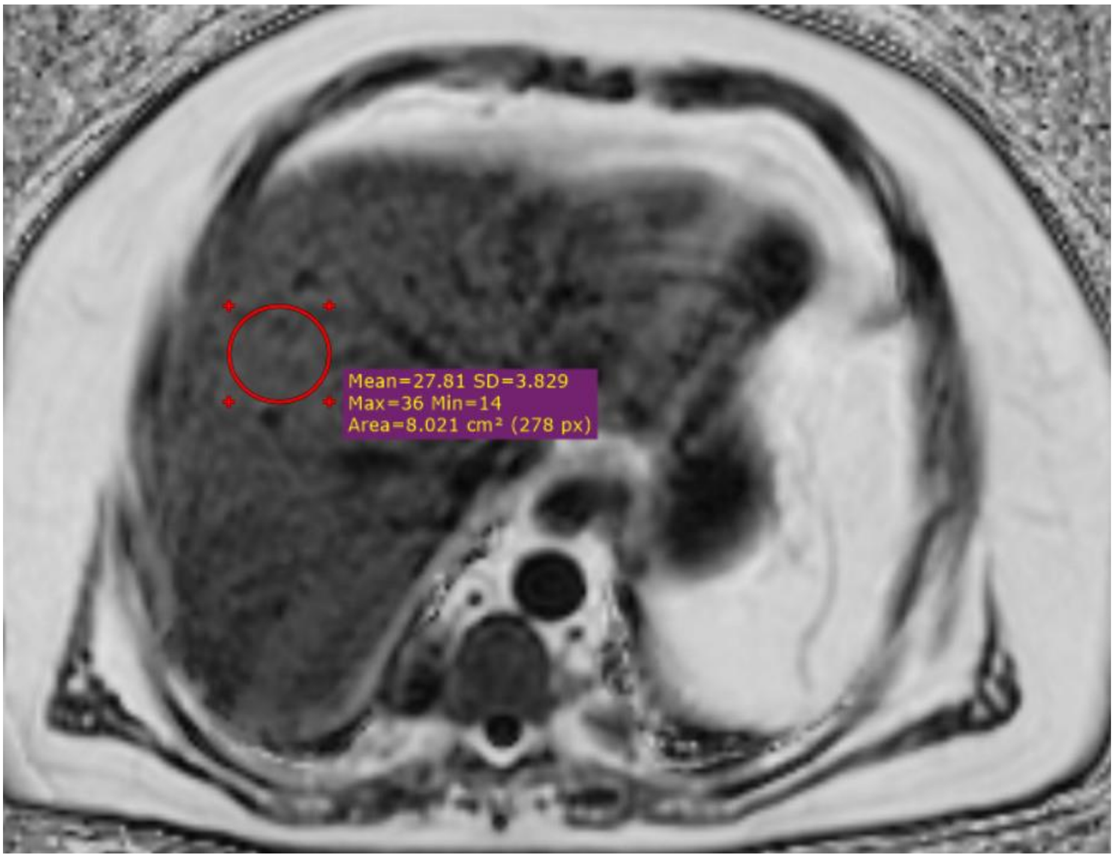
Reduced Chi²: 0,0165

Parameter	Value	Std. Error
Water	293,1628	2,1928
R2*water	0,1842	0,0040
Fat	31,6938	4,6212
R2*fat	0,2503	0,0292
W-F phase diff. (msec)	4,6839	0,0463
Offset	12,7612	1,8212

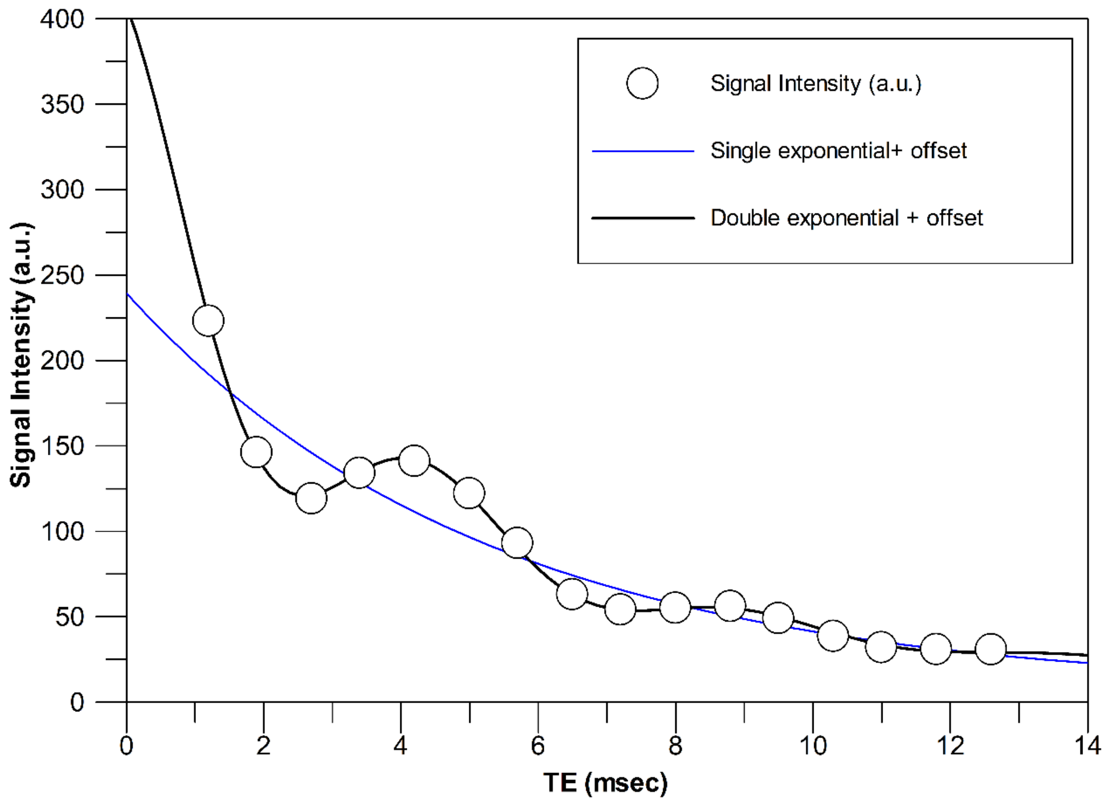
Γράφημα 5.11γ *Least squares fit των δεδομένων με το Πρωτόκολλο 1 από την ίδια επιλεγείσα περιοχή των γραφημάτων 5.11α-β. FF=9.75% και R_2^* = 165.7 s^{-1} και 184.2 s^{-1} με τις εξισώσεις (5.4) και (5.6), αντίστοιχα.*



Εικόνα 5.12α *Χάρτης της σταθεράς R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. R_2*=181.7 msec στην επιλεγείσα περιοχή.*



Εικόνα 5.12β *Χάρτης του κλάσματος λιπώδους διήθησης (FF) με την μέθοδο IDEAL IQ. FF = 27.8 % στην επιλεγείσα περιοχή.*



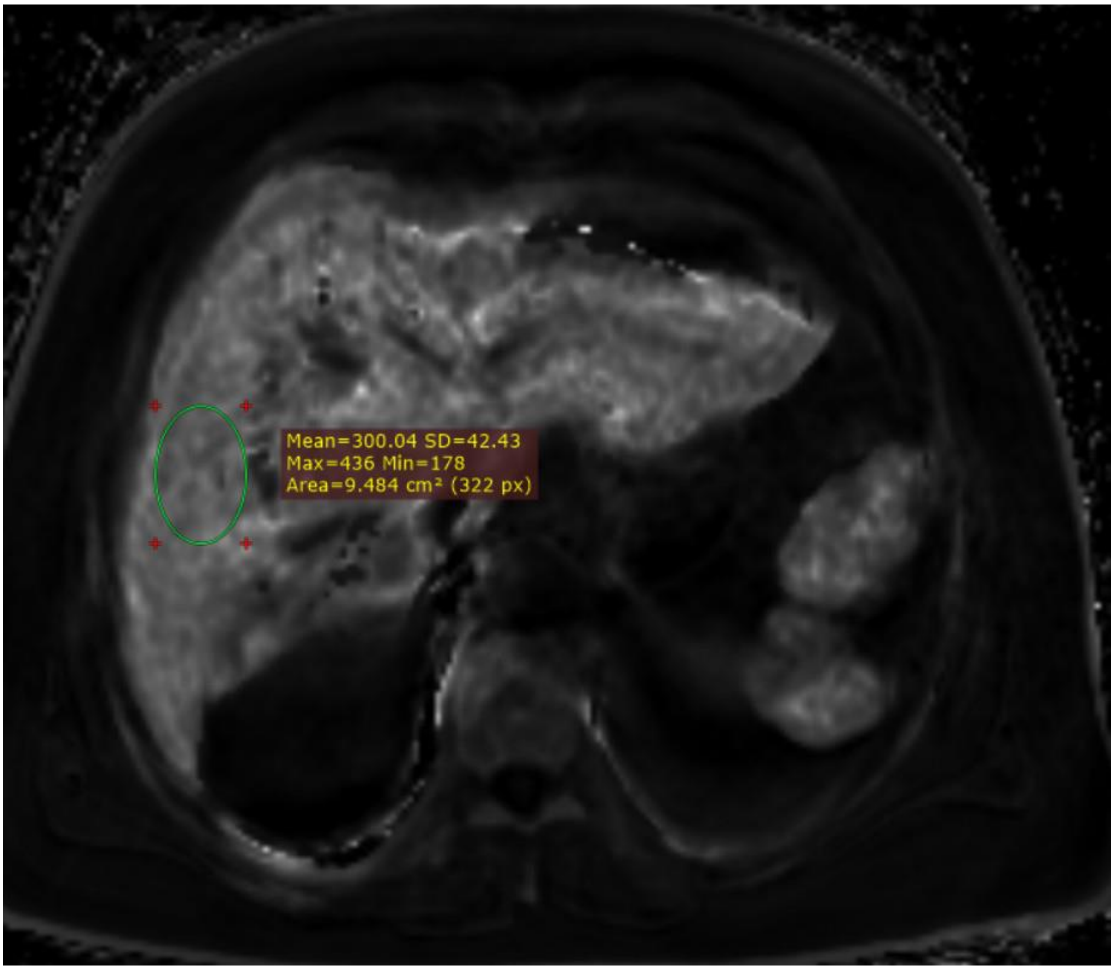
Reduced Chi²: 2,5128

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	232,6785	20,0177
Rate constant	0,1903	0,0528
Offset	6,6650	17,3486

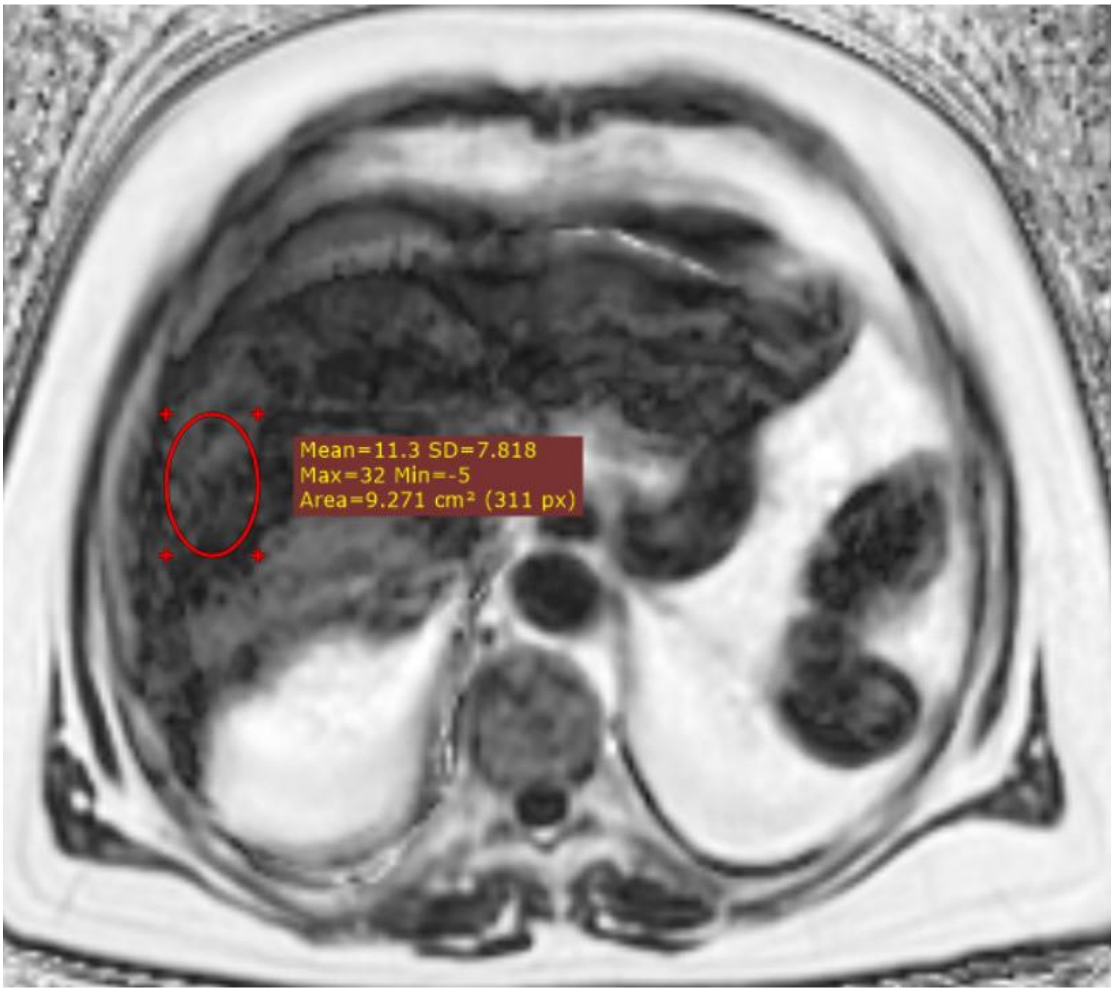
Reduced Chi²: 0,0566

Parameter	Value	Std. Error
Water	282,3521	5,1329
R2*water	0,2446	0,0076
Fat	108,3840	9,9514
R2*fat	0,3079	0,0204
W-F phase diff. (msec)	4,6629	0,0318
Offset	16,8131	1,7294

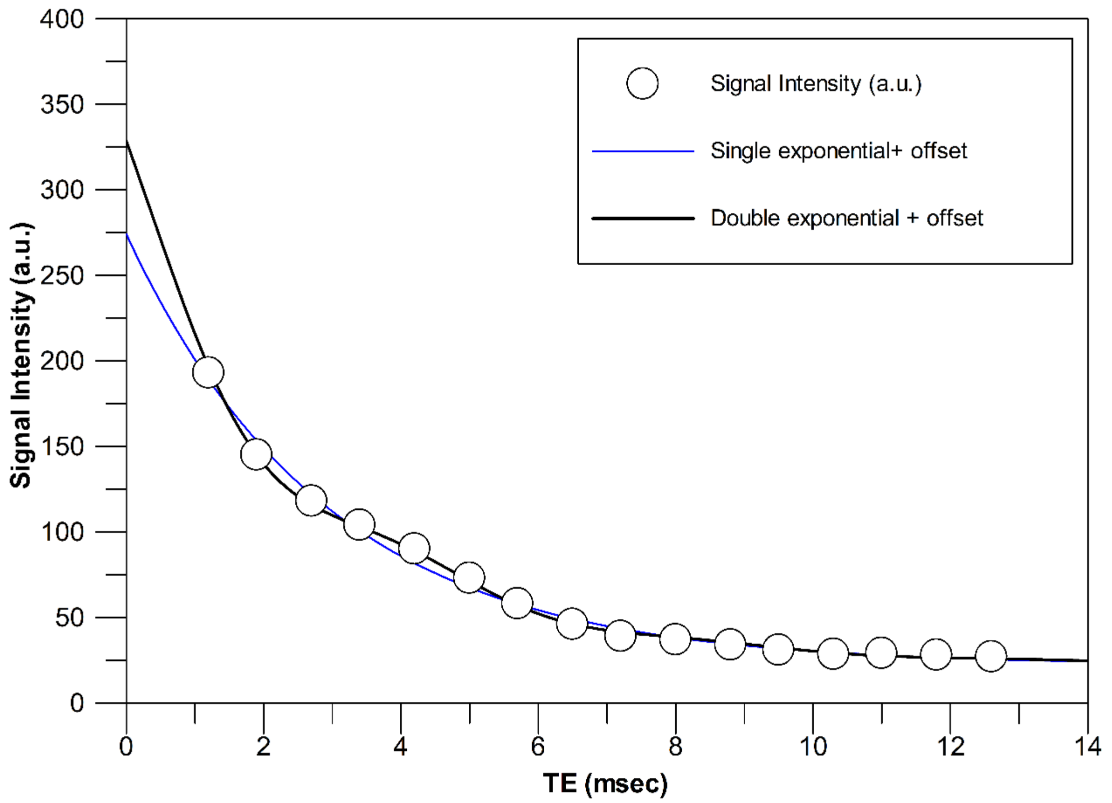
Γράφημα 5.12γ *Least squares fit των δεδομένων με το 27.7% και R_2* = 190.3 s^{-1} και 244.6 s^{-1} με τις εξισώσεις (5.4) και (5.6), αντίστοιχα.*



Εικόνα 5.13α *Χάρτης της σταθεράς R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. R_2*=300.0 msec στην επιλεγείσα περιοχή.*



Εικόνα 5.13β *Χάρτης του κλάσματος λιπώδους διήθησης (FF) με την μέθοδο IDEAL IQ. FF = 11.3 % στην επιλεγείσα περιοχή.*



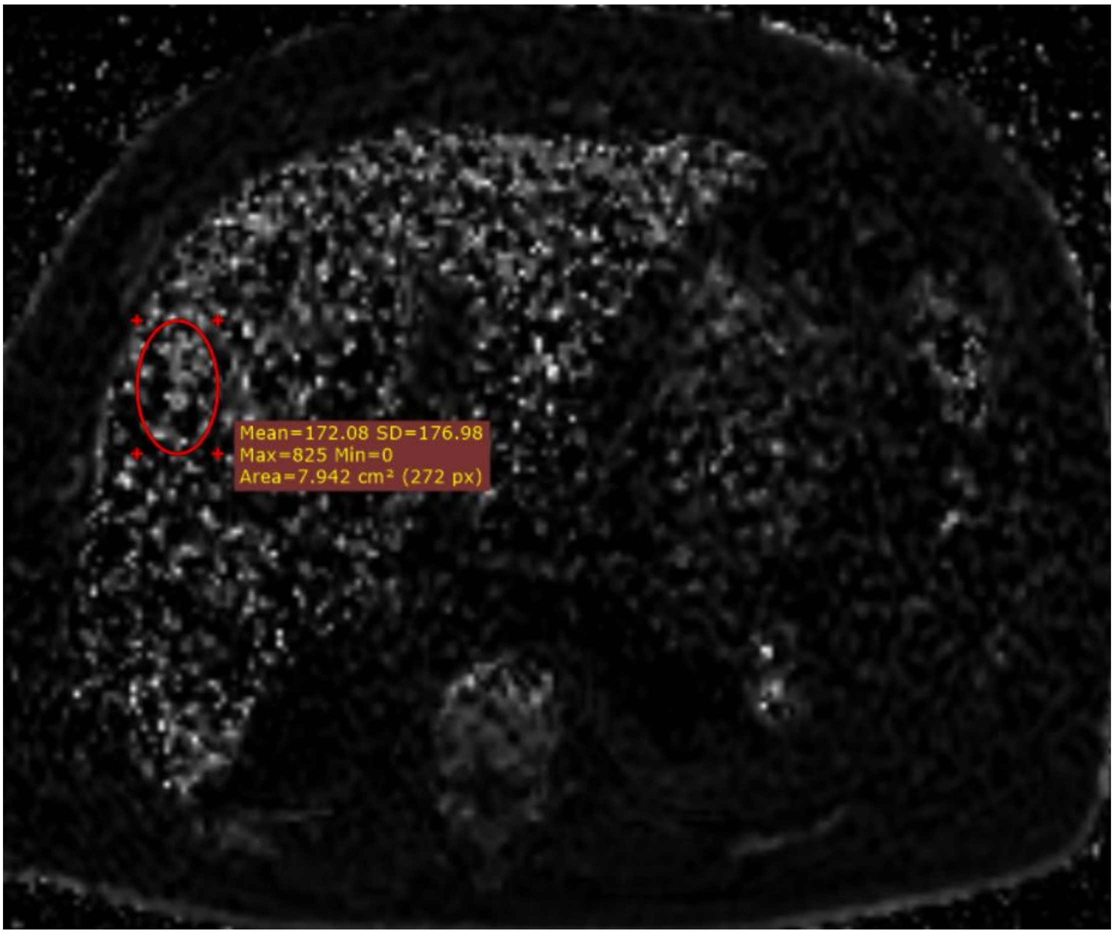
Reduced Chi²: 0,2328

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	251,9062	10,7287
Rate constant	0,3438	0,0193
Offset	22,1893	1,8516

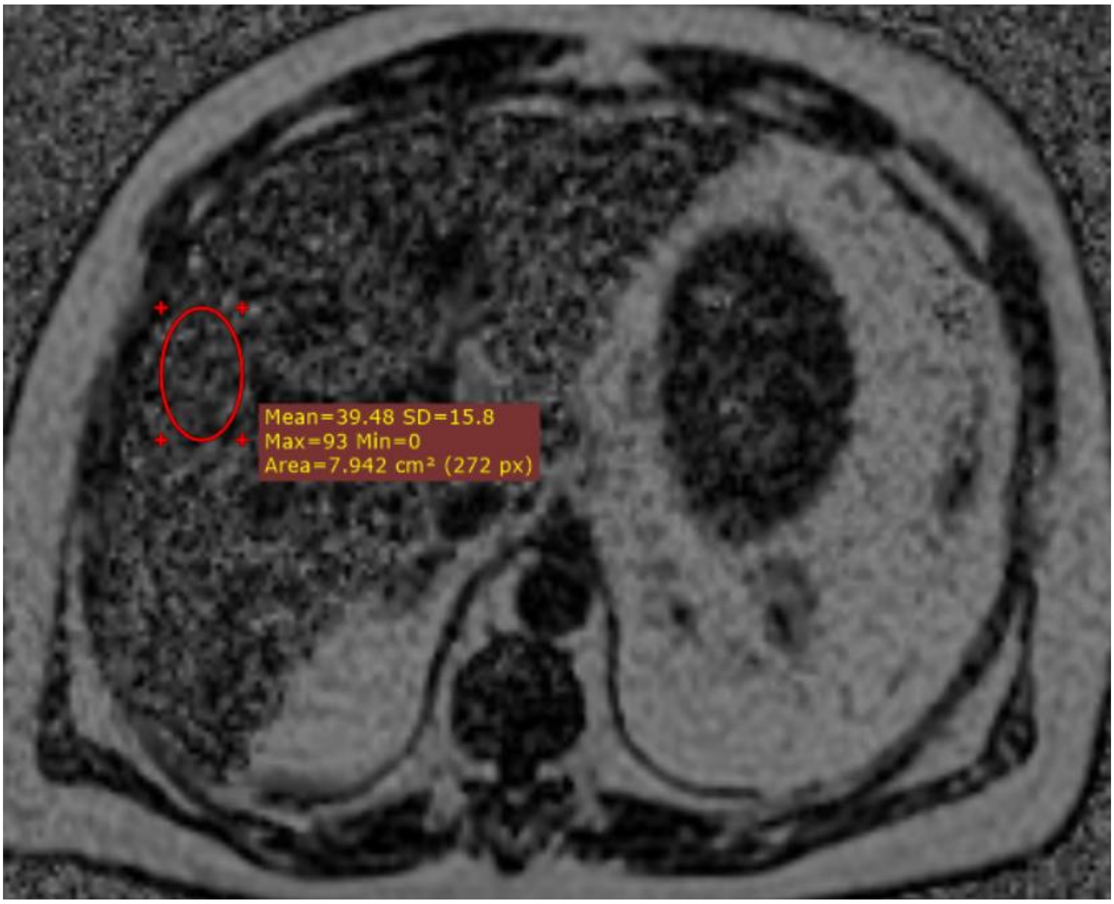
Reduced Chi²: 0,0728

Parameter	Value	Std. Error
Water	271,3634	8,2586
R2*water	0,3610	0,0115
Fat	34,3072	14,6675
R2*fat	0,3846	0,1029
W-F phase diff. (msec)	4,4692	0,1346
Offset	22,8998	0,9793

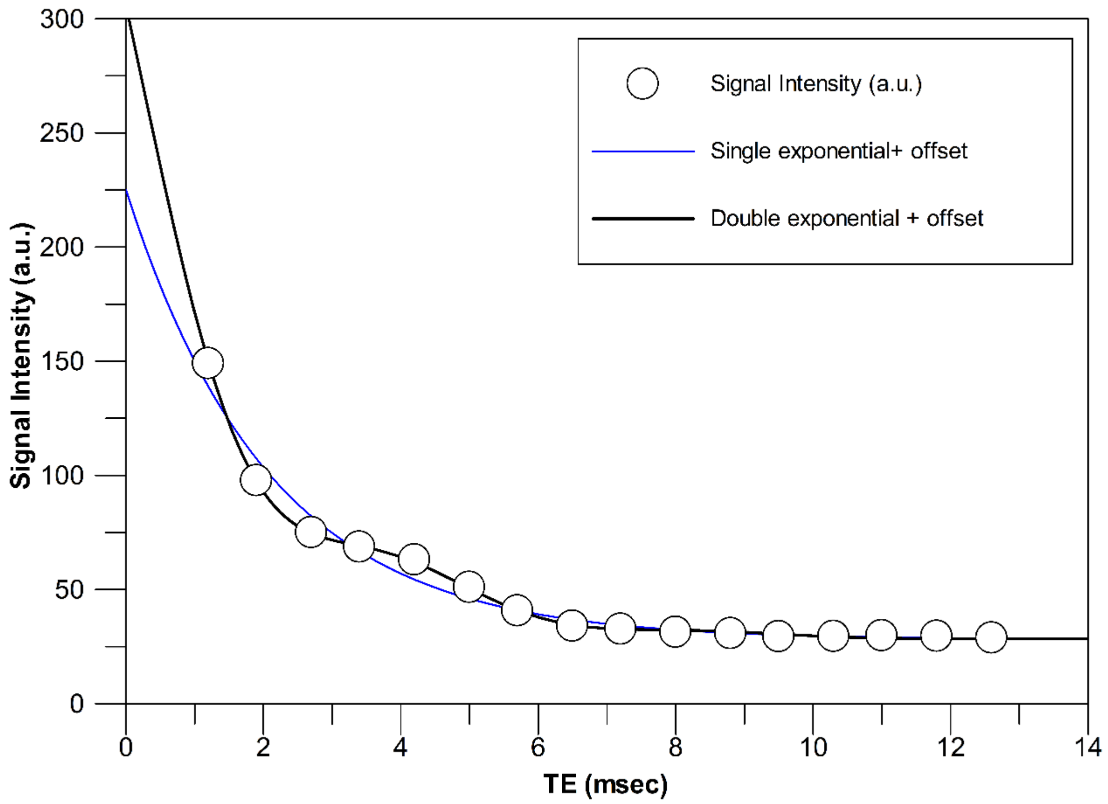
Γράφημα 5.13γ *Least squares fit των δεδομένων με το Πρωτόκολλο 1 από την ίδια επιλεγείσα περιοχή των γραφημάτων 5.11α-β. FF=11.25% και R_2^* = 343.8 s^{-1} και 361.0 s^{-1} με τις εξισώσεις (5.4) και (5.6), αντίστοιχα.*



Εικόνα 5.14α *Χάρτης της σταθεράς R_2* με την μέθοδο IDEAL IQ. R_2*=172.1 msec στην επιλεγείσα περιοχή.*



Εικόνα 5.14β *Χάρτης του κλάσματος λιπώδους διήθησης (FF) με την μέθοδο IDEAL IQ. FF = 39.48 % στην επιλεγείσα περιοχή. Λόγω του χαμηλού SNR η υπολογισθείσα τιμή δεν είναι αξιόπιστη και απορρίπτεται.*



Reduced Chi²: 0,3408

Parameter	Value	Std. Error
Initial value	196,9453	16,8855
Rate constant	0,4797	0,0416
Offset	28,0800	1,4949

Reduced Chi²: 0,0222

Parameter	Value	Std. Error
Water	227,2205	5,5923
R2*water	0,5030	0,0108
Fat	50,3475	9,3961
R2*fat	0,4644	0,0545
W-F phase diff. (msec)	4,5431	0,0693
Offset	28,0869	0,3791

Γράφημα 5.14γ *Least squares fit των δεδομένων με το Πρωτόκολλο 1 από την ίδια επιλεγείσα περιοχή των γραφημάτων 5.14α-β. FF=18.1% και R_2* = 479.9 s^{-1} και 503.0 s^{-1} με τις εξισώσεις (5.4) και (5.6), αντίστοιχα.*

Στον Πίνακα 5.6 που ακολουθεί παρατίθενται τα συνολικά αποτελέσματα για τα πέντε παραδείγματα που προηγήθησαν, και καλύπτουν πολλούς διαφορετικούς συνδυασμούς συγκέντρωσης σιδήρου και λιπώδους διήθησης.

Πίνακας 5.7. Συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ IDEAL IQ και της προτεινόμενης μεθόδου (Multi-echo Gradient-Echo).

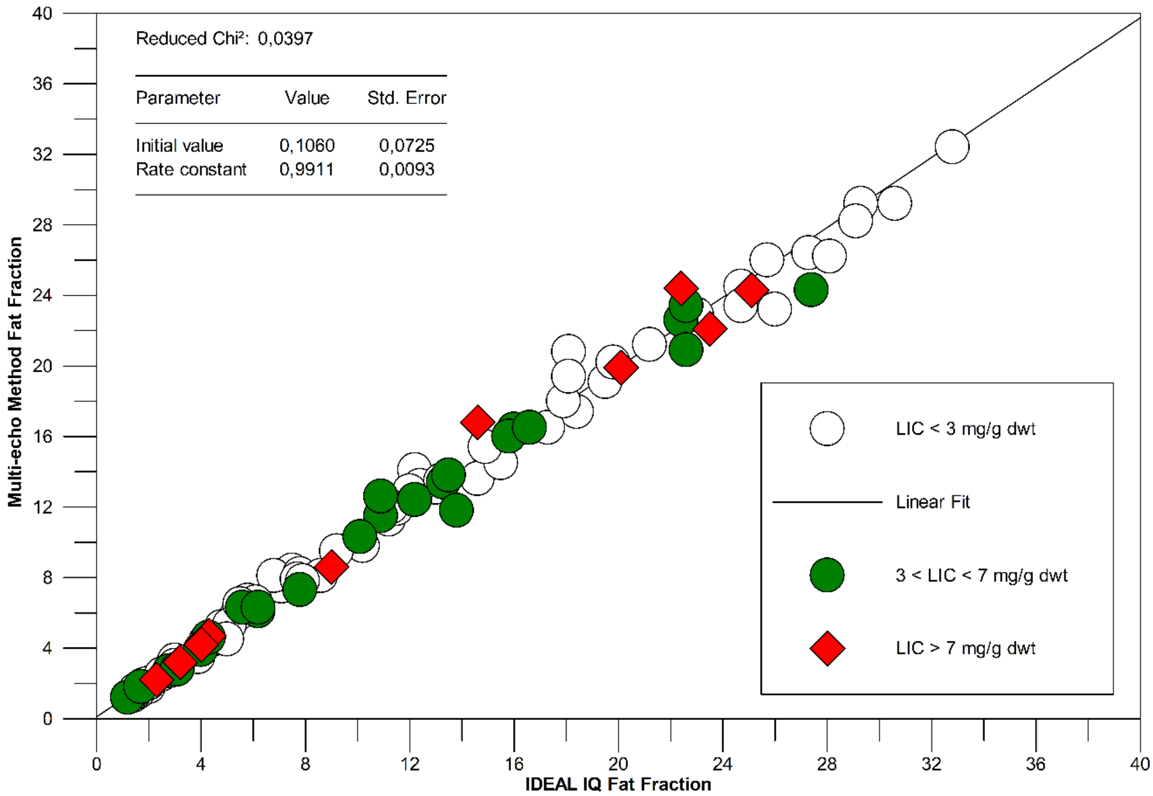
Ασθενής	Μονο-εκθετική εξίσωση R_2*	Διπλο-εκθετική εξίσωση R_2*	LIC (πρόταση διατριβής)	Fat Fraction (πρόταση διατριβής)	Fat Fraction IDEAL IQ	R_2* IDEAL IQ	LIC IDEAL IQ
1	86.5	111.1	3.0	18.4	18.2	82.9	2.3
2	165.7	184.2	4.9	9.8	9.9	157.1	4.2
3	190.3	307.9	8.0	27.7	27.8	181.7	4.8
4	343.8	361.0	9.4	11.2	11.3	300.0	7.8
5	479.7	503.0	13.0	18.1	**39.5***	**172.1***	**4.6***

* Λόγω του χαμηλού SNR στους χάρτες IDEAL στον συγκεριμένο ασθενή που οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση σιδήρου, οι υπολογισθείσες τιμές είναι εκτός ορίων ακριβείας της μεθόδου IDEAL IQ.

Ο Πίνακας 5.7 μας επιτρέπει να εξάγουμε αρκετά σημαντικά συμπεράσματα:

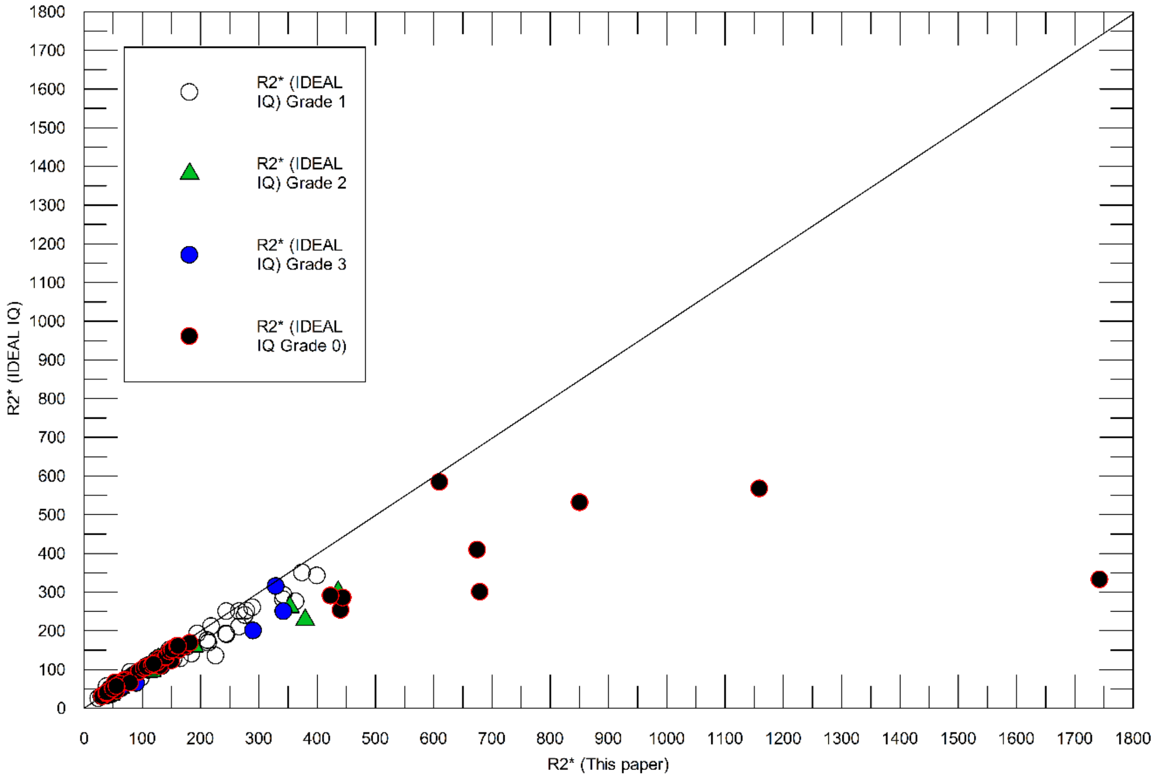
1. Η ταυτόχρονη ύπαρξη αιμοσιδήρωσης και λιπώδους διήθησης στο ήπαρ οδηγεί σε απόκλιση της της υπολογισθείσας συγκέντρωσης σιδήρου μεταξύ της μεθόδου IDEAL IQ και της προτεινόμενης σε αυτήν την Εργασία μεθόδου, ανεξάρτητα από τον βαθμό λιπώδους διήθησης, και συγκεριμένα η μέθοδος IDEAL IQ υποτιμά την ηπατική συγκέντρωση σιδήρου.
2. Αντίθετα, το κλάσμα λιπώδους διήθησης όπως υπολογίζεται από τις δύο συγκρινόμενες μεθόδους δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές.
3. Για συγκεντρώσεις σιδήρου > 10 mg/g ξηρού ιστού η μέθοδος IDEAL IQ αποτυγχάνει στον υπολογισμό και της συγκέντρωση σιδήρου και του κλάσματος λιπώδους διήθησης λόγω χαμηλού SNR.
4. Η δική μας προτεινόμενη μέθοδος έχει υψηλότερο όριο ανίχνευσης LIC και λιπώδους διήθησης, το όριο όμως αυτό καθορίζεται από το κλάσμα λιπώδους διήθησης. Για υψηλη συγκέντρωση σιδήρου με χαμηλή όμως σχετικά λιπώδη διήθηση, το κλάσμα λιπώδους διήθησης δεν μπορεί να μετρηθεί. Έτσι απόλυτο όριο δεν μπορεί να ορισθεί.

Το επόμενο γράφημα δείχνει την καλή συμφωνία στο κλάσμα λιπώδους διήθησης του ήπατος με τις δύο μεθόδους για μεγάλη γκάμα τιμών του κλάσματος λιπώδους διήθησης και μεγάλο αριθμό ασθενών.



Γράφημα 5.15 *Υπολογισθέν κλάσμα λιπώδους διήθησης (FF) με την προτεινόμενη multi-echo μέθοδο και την FDA-approved μέθοδο IDEAL IQ. Η κλίση της γραμμής του γραμμικού least squares fit είναι 0.9911, πρακτικά η γραμμή ταυτότητας*

Το επόμενο όμως γράφημα δείχνει πως δεν ισχύει το ίδιο και για τον υπολογισμό της σταθεράς R_2* - και κατά συνέπεια για τον υπολογισμό της ηπατικής συγκέντρωσης σιδήρου - με τις δύο μεθόδους, κάτι που διεφάνη και στα πέντε παραδείγματα του Πίνακα 5.6, για μεγάλο αριθμό ασθενών.



Γράφημα 5.16 *Η σταθερά R_2* όπως υπολογίστηκε με την μέθοδο IDEAL IQ versus της ίδιας σταθεράς από την ίδια ακριβώς ανατομική περιοχή, υπολογισμένη με την προτεινόμενη multi-echo μέθοδο αυτής της εργασίας, για διαφορετικά κλάσματα λιπώδους διήθησης, και συγκεριμένα η μέθοδος IDEAL IQ υποτιμά την συγκέντρωση σιδήρου*

Όπως και στα πέντε παραδείγματα του Πίνακα 5.6, έτσι και εδώ στο γράφημα 5.16 με μεγάλο αριθμό ασθενών, υπάρχει απόκλιση από την γραμμή ταυτότητας πάνω από ένα όριο συγκέντρωσης σιδήρου. Μια αδρή εκτίμηση στο γράφημα δείχνει ότι αυτό το όριο είναι περίπου στο $R_2^* > 200\ s^{-1}$ (ισοδύναμο με LIC > 5 mg/g ξηρού ιστού). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η δική μας μέθοδος με την προσθήκη του Πρωτοκόλλου 2 έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στον υπολογισμό της σταθεράς R_2* σε υψηλές συγκέντρώσεις ηπατικού σιδήρου.

Κεφάλαιο 6

Συζήτηση και τελικά συμπεράσματα

6.1 Συζήτηση και τελικά συμπεράσματα για την βελτίωση του λόγου σήματος/θόρυβο

Στην παρούσα εργασία αναπτύξαμε το κατάλληλο μαθηματικό μοντέλο και καθορίσαμε την μαθηματική σχέση μεταξύ TR και T_1 που οδηγεί στον μέγιστο λόγο σήματος/θόρυβο ανά μονάδα χρόνου. Στο μαθηματικό μοντέλο, με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις βρέθηκε η ίδια λύση: η σχέση $TR/T_1 = 1.256$ δίνει το μέγιστο SNR.

Το συγκεριμένο μαθηματικό μοντέλο δοκιμάστηκε πειραματικά σε πολλές διαφορετικές τιμές T_1 με την χρήση ομοιώματος που περιείχε 15 (14 + 1 φιάλη με διπλά ιονισμένο νερό) μικρές φιάλες, με διαφορετική συγκέντρωση παραμαγνητικού ιόντος, γεγονός που παρείχε μεγάλη γκάμα τιμών από περίπου 50 msec έως 900 msec). Κι επειδή το μοντέλο παρέχει την δυνατότητα υπολογισμού της σταθεράς R_1 της κάθε φιάλης συγκρίναμε την σταθερά R_1 από το δικό μας μαθηματικό μοντέλο με την σταθερά R_1 στο κάθε φιαλίδιο που υπολογίσαμε με επιπρόσθετες μετρήσεις με την παλμική ακολουθία saturation-recovery.

Και τα δύο ζητούμενα, η προβλεπόμενη από το μαθηματικό μοντέλο συμπεριφορά του SNR versus TR επιβεβαιώθηκε εξαιρετικά από τα πειραματικά δεδομένα, αλλά και η υπολογισθείσα από το μαθηματικό μας μοντέλο σταθερά R_1 ήταν σε καλή συμφωνία με την υπολογισθείσα από την κλασσική μέθοδο saturation-recovery.

6.2 Συζήτηση και τελικά συμπεράσματα για τον ταυτόχρονο υπολογισμό της ηπατικής σιδήρωσης και λιπώδους διήθησης με το προτεινόμενο μαθηματικό μοντέλο της Εργασίας μας

Στο μέρος αυτό της Εργασίας διερευνήσαμε πολλά θέματα που εγείρονται στο θέμα του υπολογισμού της ηπατικής συγκέντρωσης σιδήρου αλλά και της λιπώδους διήθησης. Τονίζουμε πως δεν υπάρχει «καθιερωμένο πρότυπο» και έχουν δημοσιευτεί διάφορες προτάσεις. Οι περισσότερες μέθοδοι βασίζονται σε least squares fit της έντασης σήματος versus TE (δεδομένα που λαμβάνονται με μια multi-echo παλμική ακολουθία), με μια μονοεκθετική εξίσωση. Οι δύο κυρίαρχες μέθοδοι είναι η μέθοδος truncation, η αποκοπή εκείνων των τελευταίων σημείων των οποίων η ένταση σήματος συγκλίνει στον ηλεκτρονικό θόρυβο και η προσθήκη μιας σταθεράς B στην μονοεκθετική εξίσωση (η μέθοδος offset). Εχουν επίσης δημοσιευτεί εξισώσεις βαθμονόμησης που μετατρέπουν την σταθερά R_2* σε συγκέντρωση σιδήρου (LIC) και για την μέθοδο truncation (Garbowski et al.) και για την μέθοδο offset (εμείς χρησιμοποιούμε την εξίσωση Wood et al.). Η σταθερά R_2* για μεγάλη LIC όπως υπολογίζεται με την μέθοδο truncation είναι μικρότερη από εκείνη με την μέθοδο offset, αν όμως χρησιμοποιηθεί η εξίσωση βαθμονόμησης Garbowski et al., το LIC είναι συγκρίσιμο με αντίστοιχο υπολογισμό με την μέθοδο offset και εξίσωση βαθμονόμησης Wood et al. Αντίθετα αν χρησιμοποιηθεί η εξίσωση βαθμονόμησης Garbowski et al. με R_2* υπολογισμένη με την μέθοδο offset και τανάπαλιν, οι αποκλίσεις είναι μεγάλες.

Το δεύτερο σημαντικό εύρημα από την συγκριτική μας μελέτη αφορά τον υπολογισμό της σταθεράς R_2* εν τη παρουσία λιπώδους διήθησης με και χωρίς καταστολή του λίπους στην λήψη δεδομένων. Η σταθερά R_2* που υπολογίζεται από την FDA-approved μέθοδο IDEAL IQ δεν διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη τιμή που υπολογίζεται με μονοεκθετική εξίσωση στο leas squares fit δεδομένων με καταστολή του λίπους. Επομένως η πρόταση κάποιων ερευνητών να γίνεται καταστολή του λίπους στην λήψη δεδομένων για τον υπολογισμού της συγκέντρωσης σιδήρου δεν έχει νόημα, και βεβαίως στερεί μια πολύ σημαντική πληροφορία ανφορικά με την λιπώδη διήθηση του ήπατος. Έτσι απορρίπτουμε αυτή την πρόταση.

Το τρίτο σημαντικό εύρημα αφορά το κλάσμα λιπώδους διήθησης εν τη παρουσία αυξημένης ηπατικής αιμοσιδήρωσης. Μέχρι ενός ορίου (αδρά με συγκέντρωση σιδήρου έως 10 mg/g ξηρού ιστού) το κλάσμα λιπώδους διήθησης που υπολογίζεται από την μέθοδο IDEAL IQ δεν διαφέρει σημαντικά από το κλάσμα λιπώδους διήθησης που υπολογίζεται με το δικό μας μοντέλο (least squares fit με εξίσωση δύο εκθετικών) σε μεγάλη γκάμα τιμών του κλάσματος λιπώδους διήθησης. Έτσι, ο ταυτόχρονος υπολογισμός της συγκέντρωσης σιδήρου και της λιπώδους διήθησης είναι εφικτός και η σύγκριση με την FDA-approved μέθοδο IDEAL IQ προσδίδει στην προτεινόμενη μέθοδό μας και την πιστοποίηση που απαιτείται.

Το τέταρτο σημαντικό εύρημα είναι ότι η χρήση εξίσωσης διπλού εκθετικού που προτείνουμε έχει μεγαλύτερη ακρίβεια στον υπολογισμού του ηπατικού σιδήρου από την χρήση μονοεκθετικής εξίσωσης στο least squares fit των δεδομένων.

Τέλος, η χρήση του Πρωτοκόλλου 2 (16 τιμές TE σε μικρό εύρος από 1.2 έως 4.0 msec) προσφέρει σημαντικά υψηλότερη ακρίβεια στην εκτίμηση του ηπατικού σιδήρου.

Γενική Βιβλιογραφία

Αναφορές σε Βιβλία

Frederick W. Byron Jr & Robert W. Fuller, 1970, ed. Dover Publications, *MATHEMATICS OF CLASSICAL AND QUANTUM PHYSICS.*

Wolfgang Yourgrau & Alwyn van der Merwe, 1971, ed. The MIT Press, *PERSPECTIVES IN QUANTUM THEORY, ESSAYS IN HONOR OF ALFRED LANDÉ.*

Jon Mathews & R. L. Walker 2nd edition. 1970, ed. W. A. Benjamin INC, *MATHEMATICAL METHODS OF PHYSICS.*

Richard P. Feynman & Albert R. Hibbs, emended edition, 2010, ed. Dover Publications, *QUANTUM MECHANICS AND PATH INTEGRALS.*

Dwight E. Neuenschwander, 2015, ed. Johns Hopkins University Press, *TENSOR CALCULUS FOR PHYSICS.*

Louis L. Pennisi, Louis I. Gordon and Sim Lasher, 1963, ed. Holt, Rinehart and Winston INC, *ELEMENTS OF COMPLEX VARIABLES.*

Στέφανος Τραχανάς, 1985, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, *ΚΒΑΝΤΟΜΗΧΑΝΙΚΗ 1 ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ – ΜΟΝΟΔΙΑΣΤΑΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ.*

Στέφανος Τραχανάς, 2016, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, *ΚΒΑΝΤΟΜΗΧΑΝΙΚΗ 2 ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ – ΚΒΑΝΤΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ.*

Στέφανος Λ. Τραχανάς, 2016, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, *ΣΧΕΤΙΚΙΣΤΙΚΗ ΚΒΑΝΤΟΜΗΧΑΝΙΚΗ – ΜΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΜΕΓΑΛΗ ΣΥΝΘΕΣΗ.*

Michael E. Peskin & Daniel V. Schroeder, 1995, ed. Westview Press, *AN INTRODUCTION TO QUANTUM FIELD THEORY.*

J. J. Sakurai, 1976, ed. Addison-Wesley Publishing Company, INC, *ADVANCED QUANTUM MECHANICS.*

David Skinner, http://www.damtp.cam.ac.uk/people.dbs26, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, *PRINCIPLES OF QUANTUM MECHANICS – UNIVERSITY OF CAMBRIDGE PART 2 MATHEMATICAL TRIPOS.*

L. D. Landau & E. M. Lifshitz, 1980, ed. Elsevier Ltd, *STATISTICAL PHYSICS PARTS 1 and 2.*

L. D. Landau & E. M. Lifshitz, 1975, ed. Reed Educational and Professional Publishing Ltd, *THE CLASSICAL THEORY OF FIELDS.*

Edward J. Dudewicz, 1976, edq. Holt, Rinehart and Winston, *INTRODUCTION TO STATISTICS AND PROBABILITY.*

Tom Lancaster & Stephen J. Blundell, 2014, ed. Oxford University Press, *QUANTUM FIELD THEORY FOR THE GIFTED AMATEUR.*

Zeev Nehari, 1969, ed. Allyn and Bacon INC, *INTRODUCTION TO COMPLEX ANALYSIS.*

Daryl W. Preston & Eric R. Dietz, 1991, ed. John Wiley & Sons INC, *THE ART OF EXPERIMENTAL PHYSICS.*

S. A. Al’tshuler & B. M.Kozyrev, 1972, ed. Halsted Press, division of John Wiley & Sons INC, *ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE IN COMPOUNDS OF TRANSITION ELEMENTS.*

Efstathios D. Gotsis, 1985, PhD thesis in Bioengineering in the Graduate College of the University of Chicago, *^{17}O AND ^{14}N NMR STUDIES OF COMPLEXES OF PARAMAGNETIC IONS WITH AMINO ACIDS AND PEPTIDES IN SITU.*

J. W. Orton, 1968, ed. Gordon and Breach Science Publishers INC, *ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE.*

Abraham Peled & Bede Liu, 1976, ed. John Wiley & Sons INC, *DIGITAL SIGNAL PROCESSING – THEORY, DESIGN, AND IMPLEMENTATION.*

Charles P. Slichter, Manuel Cardona, Peter Fulde & Hans-Joachim Queisser, 1980, ed. Springer – Verlag Berlin Heidelberg, *PRINCIPLES OF MAGNETIC RESONANCE.*

Robert W. Brown, Yu-Chung N. Cheng, E. Mark Haacke, Michael R. Thompson & Ramesh Venkatesan, 2014, ed. John Wiley & Sons INC, *MAGNETIC RESONANCE IMAGING – PHYSICAL PRINCIPLES AND SEQUENCE DESIGN.*

Αναφορές σε Άρθρα (πέραν αυτών που ήδη εμφανίζονται στο κείμενο)

E. M. Purcell, H. C. Torrey and R. V. Pound, “Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid,” Phys. Rev. 69, 37-38 (1946).

E. R. Andrew, A. Bradbury, R. G. Eades "Nuclear magnetic resonance spectra from a crystal rotated at high speed". Nature 182 (4650): 1659 (1958).

I. J. Lowe, "Free Induction Decays of Rotating Solids". Phys. Rev. Lett 2 (7):285–287 (1959).

W. G. Proctor and F. C. Yu, "The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound". Phys. Rev. 77, 717 (1950).

J. T. Arnold, S.S. Dharmatti, and M. E. Packard, “Chemical effects on nuclear induction signals from organic compounds”. J. Chem. Phys. 19, 507 (1951).

P.C. Lauterbur, “Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance", Nature **242**: 190-191 (1973).

TG St Pierre, PR Clark, W Chua-Anusorn, et al “Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance”, Blood 2005; **105**(2):855-861.

S. Meiboom and D. Gill, "*Modified spin-echo method for relaxation times*", Rev. Sci. Instr. **29**: 688-91 (1958).

Cardiovascular T2-star (T2) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload*, Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ, Heart J. 2001 Dec;22(23):2171-9.

MRI R2 and R2 mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients.* Wood JC, Enriquez C, Ghugre Aguilar M, Nelson MD, Moats R, Coates TD, Blood 2005 Aug 15;106(4):1460-5.

R2 magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload*, Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, Li CS, Wang WC, Ware RE, Hillenbrand CM, Blood May 14, 113(29):4853-4855.

Biopsy-based calibration of T2 magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan*, MW Garbowski, J Carpenter, G Smith, M Roughton, MH Alam, T He, DJ Pennell and JB Porter, Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014, 16:40.

Christoforidis A, Perifanis V, Spanos G, Vlachaki E, Economou M, Tsatra I, Athanassiou-Metaxa M. MRI assessment of liver iron content in thalassamic patients with three different protocols: comparisons and correlations. Eur J Haematol 2009;82:388–392

Westwood MA, Firmin DN, Gildo M, Renzo G, Stathis G, Markissia K, Vasili B, Pennell DJ. Intercentre reproducibility of magnetic resonance T2* measurements of myocardial iron in thalassaemia. Int J Cardiovasc Imaging. 2005; 21:531–538. [PubMed: 16175443]

Mohammed H. Alam, Taigang He, Dominique Auger, Gillian C. Smith, Peter Drivas, Rick Wage, Cemil Izgi, Karen Symmonds, Andreas Greiser, Bruce S. Spottiswoode, Lisa Anderson, David Firmin1 and Dudley J. Pennell, *Validation of T2* in-line analysis for tissue iron quantification at 1.5 T*, J Cardiovasc Magn Reson. (2016) 18:23

Limits of liver fat quantification in the presence of severe iron overload, Diego Hernando, Samir D. Sharma, and Scott B. Reeder, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 22 (2014).

Bydder, MRI 2010;28:767-776.

Hines, JMRI 2012;35:844-851.

International Reproducibility of Single Breath-hold T2 Magnetic Resonance for Cardiac and Liver Iron Assessment among Five Thalassemia Centers*, P Kirk, T He, LJ Anderson, M Roughton, MA Tanner, WWM Lam, WY Au, WCW Chu, G Chan, R Galanello, G Matta, M Fogel, AR Cohen, RS Tan, K Chen, I Ng, A Lai, S Fucharoen, J Laothamata, S Chuncharunee, S Jongjirasiri, DN Firmin, GC Smith, and DJ Pennell, J Magn Reson Imaging. 2010 August; 32(2): 315–319

Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, Nelson MD, Wood JC. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. J Magn Reson Imaging. 2006; 23:9–16. [PubMed: 16329085]

Westwood M, Anderson LJ, Firmin DN, Gatehouse PD, Charrier CC, Wonke B, Pennell DJ. A single breath-hold multiecho T2* cardiovascular magnetic resonance technique for diagnosis of myocardial iron overload. J Magn Reson Imaging. 2003; 18:33–39. [PubMed: 12815637]

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, Anderson LJ, Walker JM, Pennell DJ. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. J Cardiovasc Magn Reson. 2006; 8:543–547. [PubMed: 16755844]

Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Smith GC, Westwood MA, Wonke B, Galanello R. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood. 2006; 107:3738–3744. [PubMed: 16352815]

Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo controlled, double blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2007; 115:1876–1884. [PubMed: 17372174]

Marqurdt D. An Algorithm for Least Squares Estimation of Non-linear Parameters. J. Soc. Ind Appl Math. 1963; 11:431–434.

Press, W.; Teukolsky, S.; Vetterling, W.; Flannery, B. Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing. 2nd. Cambridge University Press; New York: 1992. He et al. Page 8 Magn Reson Med.

Pepe A, Lombardi M, Positano V, Cracolici E, Capra M, Malizia R, Prossomariti L, De Marchi D, Midiri M, Maggio A. Evaluation of the efficacy of oral deferiprone in beta-thalassemia major by multislice multiecho T2*. Eur J Haematol. 2006; 76:183–192. [PubMed: 16451393]

Positano V, Pepe A, Santarelli MF, Scattini B, De Marchi D, Ramazzotti A, Forni G, BorgnaPignatti C, Lai ME, Midiri M, Maggio A, Lombardi M, Landini L. Standardized T2* map of normal human heart in vivo to correct T2* segmental artefacts. NMR Biomed. 2007; 20:578–590. [PubMed: 17205488]

Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, Smeltzer MP, Onciu M, Hoffer FA, Li CS, Wang WC, Ware RE, Hillenbrand CM. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. Blood 2009;113:4853–4855.

Lee H, Jun DW, Kang BK, Nam E, Chang M, Kim M et al. Estimating of hepatic fat amount using MRI proton density fat fraction in a real practice setting. Medicine (Baltimore). 2017;96:e7778.

Barrera CA, Khrichenko D, Serai SD, Hartung HD, Biko DM and Otero HJ. Biexponential R2* relaxometry for estimation of liver iron concentration in children: A better fit for high liver iron states. J Magn Reson Imaging 2019;50:1191-98.

Hernando D, Levin YS, Sirlin CB and Reeder SB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. J Magn Reson Imaging 2014;40:1003-21.

Feng Y, He T, Gatehouse PD, Li X, Harith AM, Pennell DJ et al. Improved MRI R2* relaxometry of iron-loaded liver with noise correction. Magn Reson Med 2013;70:1765-74.

He T, Zhang J, Carpenter JP, Feng Y, Smith GC, Pennell DJ et al. Automated truncation method for myocardial T2* measurement in thalassemia. J Magn Reson Imaging 2013;37:479–83.

Sanches-Rocha L, Serpa B, Figueiredo E, Hamerschlak N and Baroni R. Comparison between multi-echo T2* with and without fat saturation pulse for quantification of liver iron overload. Magnetic Resonance Imaging 2013;31:1704-08.

Eskreis-Winkler S, Corrias G, Monti S, Zheng J, Capanu M, Krebs S et al. IDEAL-IQ in an oncologic population: meeting the challenge of concomitant liver fat and liver iron. Cancer Imaging 2018;18:51.

Horng DE, Hernando D and Reeder SB. Quantification of liver fat in the presence of iron overload. J Magn Reson Imaging 2017;45:428–39.

Lim RP, Tuvia K, Hajdu CH, Losada M, Gupta R, Parikh T et al. Quantification of hepatic iron deposition in patients with liver disease: comparison of chemical shift imaging with single-echo T2*-weighted imaging. Am J Roentgenol 2010;194:1288–95

İdilman İS, Gümrük F, Haliloğlu M and Karçaaltıncaba M. The Feasibility of Magnetic Resonance Imaging for Quantification of Liver, Pancreas, Spleen, Vertebral Bone Marrow, and Renal Cortex R2* and Proton Density Fat Fraction in Transfusion-Related Iron Overload. Turkish Journal of Haematology 2015;33:21-27

Yu H, McKenzie CA, Shimakawa A, Vu AT, Brau AC, Beatty PJ et al. Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2* estimation. J Magn Reson Imaging 2007;26:1153-61

Henninger B, Alustiza J, Garbowski M and Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI. Eur Radiol 2020;30:383-93.

"*Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption*", N Bloembergen, EM Purcell, and RV Pound, Phys. Rev. 73, 679-712 (1948).

«*Magnetic resonance assessment of iron overload by separate measurement of tissue ferritin and hemosiderin iron*», Ed X. Wu, Daniel Kim, Christina L. Tosti, Haiying Tang, Jens H. Jensen, Jerry S. Cheung, Li Feng, Wing-Yan Au, Shau-Yin Ha, Sujit S. Sheth, Truman R. Brown, and Gary M. Brittenham, Ann N Y Acad Sci. 2010 Aug; 1202: 115–122.

"*Speciation of Tissue and Cellular Iron with On-Line Detection by Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrosmetry*", Lidija Stuhne-Sekalec, Sonny X. Xu, Joel G. Parkes, Nancy F. Olivieri, and Douglas M. Templeton, Analytical Biochemistry 205, 278-284 (1992).

"*THE RELATIONSHIP BETWEEN FERRITIN AND HEMOSIDERIN IN RABBITS AND MAN*", Arne Shoden, Beverly Wescott Gabrio, and Clement A. Finch, Biol. Chem. 204: 823-830 (1953).

"*Hepatic MR imaging for in vivo differentiation of steatosis, iron deposition and combined storage disorder: Single-ratio in/opposed phase analysis vs. dual-ratio Dixon discrimination*", Mustafa R. Bashira, Elmar M. Merkle, Alastair D. Smith, and Daniel T. Boll, European Journal of Radiology 81 (2012) e101–e109.

"*T1 Independent, T2* Corrected MRI with Accurate Spectral Modeling for Quantification of Fat: Validation in a Fat-Water-SPIO Phantom*", Catherine D. G. Hines, MS, Huanzhou Yu, Ann Shimakawa, Charles A. McKenzie, Jean H. Brittain, and Scott B. Reeder, J Magn Reson Imaging. 2009 November; 30(5): 1215–1222.

"*MRI evaluation of fatty liver in day to day practice: Quantitative and qualitative methods*", Kiran Gangadhar , Kedar N. Chintapalli, Gilbert Cortez, Sandhya Vinu Nair, The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2014) 45, 619–626.

"*Quantification of low fat contents: a comparison of MR imaging and spectroscopy methods at 1.5 and 3 T*", Sven Månsson, Pernilla Peterson, Edvin Johansson, Magnetic Resonance Imaging 30 (2012) 1461–1467.

"*Accurate fat fraction quantification by multiecho gradient-recalled-echo magnetic resonance at 1.5 T in rats with nonalcoholic fatty liver disease*", Elizabeth Hijona, Javier Sanchez-Gonzalez, Jose M. Alïstiza, Lander Hijona, Juan Arenasa, Elisabeth Garcia, Nohelia Rojas, Maria P. Portillo, Raul Jimenez, Pablo Aldazabal, Luis Bujanda, European Journal of Radiology 81 (2012) 1122– 1127.

"*Comparison of 3D two-point Dixon and standard 2D dual-echo breath-hold sequences for detection and quantification of fat content in renal angiomyolipoma*" Andrew B. Rosenkrantz, Sean Raj, James S. Babb, Hersh Chandarana, European Journal of Radiology 81 (2012) 47– 51.

"Hepatic iron overload: paramagnetic pathology", Stark DD, Radiology 179(2):333-5 (1991).

"The value of nuclear magnetic resonance in the study of iron overload in thalassemia patients", Perrimond H1, Chagnon C, Moulanier I, Michel G, Guidicelli H, Bernard PJ, Ann Pediatr (Paris), 38(3):175-84 (1991).

"Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease", Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB, Wolf DC, Gastroenterology 99(4):1079-91, (1990).

T2 relaxation time study of iron overload in b-thalassemia", Mavrogeni SI, Gotsis ED, Markussis V, Tsekos N, Politis C, Vretou E, Kermastinos D., MAGMA 6(1):7-12 (1998)

Francis; et al. (2000). "Quantitative General Theory for Periodic Breathing". Circulation. **102** (18): 2214–21. doi:10.1161/01.cir.102.18.2214. PMID 11056095.

Corless, R.; Gonnet, G.; Hare, D.; Jeffrey, D.; Knuth, Donald (1996). "On the Lambert W function" (PDF). Advances in Computational Mathematics. Berlin, New York: Springer-Verlag. **5**: 329–359. doi:10.1007/BF02124750. ISSN 1019-7168

Roy, R.; Olver, F. W. J. (2010), "Lambert W function", in Olver, Frank W. J.; Lozier, Daniel M.; Boisvert, Ronald F.; Clark, Charles W., NIST Handbook of Mathematical Functions, Cambridge University Press, ISBN 978-0521192255, MR 2723248

Chapeau-Blondeau, F.; Monir, A. (2002). "Evaluation of the Lambert W Function and Application to Generation of Generalized Gaussian Noise With Exponent 1/2" (PDF). IEEE Trans. Signal Processing. **50** (9).

Magnetic Resonance Spectroscopy: Basics, S. Blüml and A. Panigrahy (eds.), MR Spectroscopy of Pediatric Brain Disorders, 11 DOI 10.1007/978-1-4419-5864-8_2, © Springer Science+Business Media, LLC 2013

Jansen JF, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME (2006). "1H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites". Radiology. **240** (2): 318–32. doi:10.1148/radiol.2402050314. PMID 16864664.

Dong, Zhengchao (2015). "Proton MRS and MRSI of the brain without water suppression". Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 86–87: 65–79. doi:10.1016/j.pnmrs.2014.12.001. PMID 25919199.

Saini KS, Patel AL, Shaikh WA, Magar LN, Pungaonkar SA (2007). "Magnetic resonance spectroscopy in pituitary tuberculoma". Singapore Med J. **48** (8): 783–6. PMID 17657390.

Preul, M. C.; Caramanos, Z.; Collins, D. L.; Villemure, J.; LeBlanc, R.; Oliver, A.; Pokrupa, R.; Arnold, D. L. (1996). "Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy". Nature Medicine. **2** (3): 323–325. doi:10.1038/nm0396-323.

Gujar, S. K.; Maheshwari, S.; Bjorkman-Burtscher, I.; Sundgren, P. C. (2005). "Magnetic resonance spectroscopy". J Neuro-Ophthalmol. **23** (3): 217–226.

Atlas, S.W. Intraaxial brain tumours, in Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine (ed. Atlas, S.W.) 223−326 (Raven, New York, 1991).

Arnold, D.L. & Matthews, P.M. Practical aspects of clinical applications of MRS in the brain. in MR Spectroscopy: Clinical Applications and Techniques (eds. Young, I.R. & Charles, H.C.) 139−159 (Martin Dunitz, London, 1996).

Kondziolka, D., Lunsford, L.D. & Martinez, A.J. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (lowgrade) astrocytoma. J. Neurosurg. **79**, 533−536 (1993). | PubMed | ISI | ChemPort |

Chandrasoma, P.T. Pathologic evaluation of imaging directed stereotactic biopsy materials. in Malignant Cerebral Glioma (ed. Apuzzo, M.L.J.) 129−140 (American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, Illinois, 1990).

Arnold, D.L., Shoubridge, E.A., Villemure, J.G. & Feindel, W. Proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy of human astrocytomas in vivo. NMR Biomed. **3**, 184−189 (1990). | PubMed | ChemPort |

Segebarth, C.M., Baleriaux, D.F. & Luyten, P.R. & den Hollander, J.A. Detection of metabolic heterogeneity of human inracranial tumours in vivo by 1H NMR spectroscopic imaging. NMR Biomed. **13**, 62−76 (1990). | ChemPort |

Kugel, H. et al. Human brain tumors: Spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. Radiology **183**, 701−709 (1992). | PubMed | ISI | ChemPort |

Gill, S.S. et al. Proton MR spectroscopy of intracranial tumours: in vivo and in vitro studies. J. Comput. Assist. Tomogr. **14**, 497−504 (1990). | PubMed | ISI | ChemPort |

Bruhn, H. et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. Radiology **172**, 541−548 (1989). | PubMed | ISI | ChemPort |

Peeling, J. & Sutherland, G. High-resolution NMR spectroscopy studies of extracts of human cerebral neoplasms. NMR Biomed. **24**, 123−136 (1992). | ChemPort |

Simmons, M.L., Frondoza, C.G. & Coyle, J.T. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. Neuroscience **45**, 37−45 (1991). | Article | PubMed | ISI | ChemPort |

Brooks, D.J. et al. Studies on the transport of K+, glucose, and albumin across the blood brain barrier in man using positron emission tomography. in Carrier Mediated Transport of Solutes from Blood to Tissue (eds. Yudilevich, D.L. & Mann, G.E.) 195−202 (Longman, New York, 1985).

DiChiro, G. Brain imaging of glucose utilization in cerebral tumors. in Brain Imaging and Brain Function (ed Sokoloff, L.) 185−197 (Raven, NewYork, 1985). | ChemPort |

Behar, K.L., Rothman, D.L., Spencer, D.D., Petroff, O.A.C. Analysis of macromolecule resonances in 1H NMR spectra of human brain. Magnet. Reson. Med. **32**, 294−302 (1994). | ISI | ChemPort |

Preul, M.C., Collins, D.L. & Arnold, D.L. Differential diagnosis of human intracranial tumours in vivo using 1H-MR spectroscopic imaging and feature space for spectral pattern recognition. in Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy (eds Shorvon, S. D., Fish, D.R., Andermann, F., Bydder, G.M., & Stefan, H.) 299−313 (Plenum, New York, 1993).

Burger, P.C. & Scheithauer, B.W. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Central Nervous System. (AFIP UAREP, Washington DC, 1994).

Burger, P.C., Scheithauer, B.W. & Vogel, F.S. Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings. 3rd edn. (Churchill Livingstone, New York, 1991).

Kauppinen, R.A. & Williams, S.R. Nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of the brain. Progr. Neurobiol. **44**, 87−118 (1994). | Article | PubMed | ISI | ChemPort |

Hand, D.J. Discrimination and Classification. (Wiley, Chichester, 1981).

"National Ultrahigh-Field NMR Facility for Solids". Retrieved 2014-09-22.

Frydman Lucio; Hardwood John S (1995). "Isotropic Spectra of Half-Integer Quadrupolar Spins from Bidimensional Magic-Angle Spinning NMR". J. Am. Chem. Soc. **117**: 5367–5368. doi:10.1021/ja00124a023.

Massiot D.; Touzo B.; Trumeau D.; Coutures J. P.; Virlet J.; Florian P.; Grandinetti P. J. (1996). "Two-dimensional Magic-Angle Spinning Isotropic Reconstruction Sequences for Quadrupolar Nuclei". Solid-State NMR. **6**: 73–83. doi:10.1016/0926-2040(95)01210-9.

Gullion T.; Schaefer J. (1989). "Rotational-echo double-resonance NMR". J. Magn. Reson. **81**: 196–200.

Linser R.; Fink U.; Reif B. (2008). "Proton-Detected Scalar Coupling Based Assignment Strategies in MAS Solid-State NMR Spectroscopy Applied to Perdeuterated Proteins". J. Magn. Reson. **193**: 89–93. Bibcode:2008JMagR.193...89L. doi:10.1016/j.jmr.2008.04.021.

Schanda, P.; Meier, B. H.; Ernst, M. (2010). "Quantitative Analysis of Protein Backbone Dynamics in Microcrystalline Ubiquitin by Solid-State NMR Spectroscopy". J. Am. Chem. Soc. **132**: 15957–15967. doi:10.1021/ja100726a.

Knight M. J.; Webber A. L.; Pell A. J.; Guerry P.; et al. (2011). "Fast Resonance Assignment and Fold Determination of Human Superoxide Dismutase by High-Resolution Proton-Detected Solid-State MAS NMR Spectroscopy". Angew. Chem. Int. Ed. **50**: 11697–11701. doi:10.1002/anie.201106340.

Linser R.; Bardiaux B.; Higman V.; Fink U.; et al. (2011). "Structure Calculation from Unambiguous Long-Range Amide and Methyl 1H−1H Distance Restraints for a Microcrystalline Protein with MAS Solid-State NMR Spectroscopy". J. Am. Chem. Soc. **133** (15): 5905–5912. doi:10.1021/ja110222h. PMID 21434634.

Παραρτήματα

I. Επαγωγή Faraday

Στα προηγούμενα κεφάλαια, μιλήσαμε κυρίως για καταστάσεις στις οποίες γίνονταν διάφορες μεταβολές στην μαγνήτιση ενός δείγματος, και τις μεταβολές αυτές τις προξενούσαν εξωτερικά μαγνητικά πεδία. Συναντήσαμε και την εξίσωση της ηλεκτροκινητικής δύναμης (emf), η οποία θα δημιουργείτο σε οποιοδήποτε πηνίο μέσα από το οποίο θα πέρναγε η μαγνητική ροή των σπιν, ακριβώς όπως ορίζει ο νόμος του Faraday, και θέσαμε τα θεωρητικά θεμέλια των γνώσεων τις οποίες θα χρησιμοποιήσουμε στο υπόλοιπο της παρούσας διατριβής.

Στο τρέχων κεφάλαιο θα εξετάσουμε λίγο πιο προσεκτικά την διαδικασία παραγωγής σήματος από την μεταπτωτική κίνηση της μαγνήτισης, θεωρώντας το απλούστερο παράδειγμα, την περίπτωση όπου έχουμε μία και μόνον μαγνητική ροπή. Αν νοήσουμε την μαγνητική ροπή ως μία μαγνητική μπάρα η οποία κάνει αυτήν την μεταπτωτική κίνηση κατά μήκος ενός άξονα ο οποίος είναι κάθετος στο μήκος του μαγνήτη, τότε μπορούμε εύκολα να φανταστούμε πως η μαγνητική ροή του περιστρεφόμενου μαγνήτη περιστρέφεται και αυτή, και συνεπώς δύναται να δημιουργήσει μία ηλεκτροκινητική δύναμη στα κοντινότερα πηνία. Σε μακροσκοπικό επίπεδο, το σύστημα μπορεί να θεωρηθεί και ως μία ηλεκτρική γεννήτρια. Ούτως ή άλλως, η ηλεκτρική ισχύς που χρησιμοποιούμε την σήμερον ημέρα, παράγεται από συστήματα τα οποία αποτελούνται από μεγάλους ηλεκτρομαγνήτες οι οποίοι εκτελούν εξαναγκασμένες περιστροφές γύρω από αγώγιμα πηνία. Το σήμα του μαγνητικού συντονισμού μπορεί να «διαβαστεί» από τις αντίστοιχες αρχές. Δηλαδή, εισάγεται ένα rf πηνίο κοντά σε ένα δείγμα (λ.χ. ανθρώπινο σώμα), το οποίο εμπεριέχει έναν πολύ μεγάλο αριθμό από μικροσκοπικές περιστρεφόμενες μαγνητικές ροπές, όπου και ο πομπός και ο δέκτης έχουν βελτιστοποιηθεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε να μεταδίδουν και να λαμβάνουν δεδομένα (δηλαδή τις πληροφορίες αλληλεπίδρασης) στην ίδια συχνότητα (την συχνότητα Larmor), και άρα είναι αρκετά αποδοτικοί στο να «παρακινούν» την μαγνήτιση και να «διαβάζουν» το παραχθέν σήμα. Τις περισσότερες φορές, το ίδιο πηνίο λειτουργεί ταυτόχρονα και ως πομπός και ως δέκτης.

Ας θυμηθούμε την μαγνητική ροή μέσα από μία διατομή ενός πηνίου, και ότι αυτή θα δίνεται από τον νόμο του Gauss και της οποίας η χρονική παράγωγος θα ισούται με την ηλεκτροκινητική δύναμη (για την οποία μιλήσαμε προηγουμένως), δηλαδή:

$$\Phi = \int_A \vec{B} \cdot d\vec{S} \tag{I.1}$$

και

$$emf = -\frac{d\Phi}{dt} \tag{I.2}$$

Η μαγνητική ροή, όπως γνωρίζουμε, είναι ανάλογη του αριθμού των πεδιακών γραμμών που διαπερνάνε το εμβαδόν της διατομής (εντός της οποίας μετράμε την μαγνητική ροή). Να σημειωθεί ότι το διανυσματικό μέγεθος $d\vec{S}$ έχει magnitude ίσο με dS και είναι κάθετο στην διαφορική περιοχή στην διεύθυνση της οποίας έχει ανατεθεί να είναι θετική η ροή.

II. Αρχή της αμοιβαιότητας και σήμα

Η εξίσωση της ηλεκτροκινητικής δύναμης που προαναφέραμε, μπορεί να μεταλλαχθεί σε μία λίγο πιο χρήσιμη για την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού μορφή, αντιστρέφοντας τους ρόλους της μαγνήτισης και του πηνίου ανίχνευσης. Αυτή η αλλαγή ρόλων στην εξίσωση σήματος, είναι γνωστή ως principle of reciprocity (και θα το συναντήσουμε αργότερα στο τρέχων κεφάλαιο).

Για κάθε μαγνήτιση, ενυπάρχει ταυτόχρονα και ένα μαγνητικό πεδίο, το οποίο απορρέει από μία ενεργή (effective) πυκνότητα ρεύματος, δηλαδή ισχύει ότι:

$$\vec{J}_M(\vec{r},t) = \vec{\nabla} \times \vec{M}(\vec{r},t) \tag{II.1}$$

Και όπως είπαμε και στο κεφάλαιο με τις συμμετρίες και τα διατηρήσιμα μεγέθη, μία πυκνότητα ρεύματος μας δίνει μία εκτίμηση και του διατηρήσιμου φορτίου ανά μονάδα χρόνου ανά μονάδα εμβαδού, κατά μήκος της κατεύθυνσης του ρεύματος. Ο τελεστής του στροβιλισμού υπολογίζει την «κυκλοφορία» της μαγνήτισης. Αυτό σημαίνει ότι μπορούμε να εκλάβουμε (προσεγγιστικά) την μαγνήτιση ως μία κατανομή πυκνότητας αποτελούμενη από πάρα πολλές μικρές λούπες ρεύματος.

Από τον επίσημο φορμαλισμό για της χημικές μετατοπίσεις που δόθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, μπορούμε να θυμηθούμε ότι εκφράσαμε το μαγνητικό πεδίο ως το εξωτερικό γινόμενο του διαφορικού τελεστή και ενός διανυσματικού δυναμικού A. Λίγο πιο κάτω, είχαμε επιλέξει τον τρόπο με τον οποίο το δυναμικό αυτό μετασχηματιζόταν, και είχαμε ονομάσει την διαδικασία αυτή ως «επιλογή βαθμίδας» (gauge fix). Σε αντιστοιχία με αυτό, μπορούμε να εκφράσουμε το δυναμικό A μετρούμενο σε μία θέση $\vec{r}$, ως συνάρτηση του ρεύματος της εξίσωσης (II.1), και συνεπώς συνάρτηση της μαγνήτισης του δείγματος, στην ίδια θέση $\vec{r}$:

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi}\int d^3r' \frac{\vec{J}(\vec{r}\,')}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|} \tag{II.2}$$

Χρησιμοποιώντας την $B = \nabla \times A$ και την $\Phi = \int_A \vec{B}\cdot d\vec{S}$, μαζί με το θεώρημα του Stokes και το θεώρημα της απόκλισης (divergence theorem), μπορούμε να γράψουμε την εξίσωση της μαγνητικής ροής, συναρτήσει του δυναμικού A:

$$\Phi = \int_{area} \vec{B}\cdot d\vec{S} = \int_{area} (\vec{\nabla}\times\vec{A})\cdot d\vec{S} = \oint d\vec{l}\cdot\vec{A} \tag{II.3}$$

Συνδυάζοντας τις παραπάνω εξισώσεις, μαζί με μία ταυτότητα από τον διανυσματικό λογισμό, μπορούμε να δείξουμε ότι:

$$\Phi = \oint d\vec{l}\cdot\vec{A} = \oint d\vec{l}\cdot\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\int d^3r' \frac{\vec{J}(\vec{r}\,')}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right) = \oint d\vec{l}\cdot\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\int d^3r' \frac{\vec{\nabla}\times\vec{M}(\vec{r}\,')}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right)$$

$$= \frac{\mu_0}{4\pi}\int d^3r' \oint d\vec{l}\cdot\left[\left(-\vec{\nabla}'\frac{1}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right)\times\vec{M}(\vec{r}\,')\right]$$

$$= \frac{\mu_0}{4\pi}\int d^3r' \vec{M}(\vec{r}\,')\cdot\left[\vec{\nabla}'\times\left(\oint \frac{d\vec{l}}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right)\right] \tag{II.4}$$

Από όπου μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το διανυσματικό δυναμικό A, θα ισούται υποχρεωτικά με τον όρο που είναι εντός παρενθέσεων και βρίσκεται στα δεξιά του συμβόλου του εξωτερικού γινομένου, δηλαδή:

$$\vec{A}(\vec{r}) = \oint \frac{d\vec{l}}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}$$

Και για να βγουν σωστές οι μονάδες, πρέπει να πολλαπλασιάσουμε μέσα στο ολοκλήρωμα με το ρεύμα, και επίσης να μην ξεχάσουμε τον όρο $\mu_0/4\pi$, οπότε επί της ουσίας έχουμε:

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi}\oint \frac{I\vec{dl}}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|} \tag{II.5}$$

Τώρα που έχουμε μία εκπεφρασμένη μορφή του διανυσματικού δυναμικού, μπορούμε να υπολογίσουμε το μαγνητικό πεδίο $B^{receive}$ που συναντήσαμε προηγουμένως και στην εξίσωση (1.67), και έχουμε:

$$\vec{B} = \vec{\nabla}\times\vec{A}$$

$$\vec{B}^{receiver} = \frac{\vec{B}}{I}$$

Συνεπώς,

$$\vec{B} = \vec{\nabla}\times\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\oint \frac{I\vec{dl}}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right)\Rightarrow$$

$$\vec{B}^{receiver} = \frac{\vec{\nabla}\times\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\oint \frac{I\vec{dl}}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right)}{I} = \vec{\nabla}\times\left(\frac{\mu_0}{4\pi}\oint \frac{\vec{dl}}{|\vec{r}-\vec{r}\,'|}\right) \tag{II.6}$$

Αυτό το μαγνητικό πεδίο προφανώς είναι ίσο με το μαγνητικό πεδίο που παράγεται ανά μονάδα ρεύματος και από εδώ καταλήγουμε στις αρχικές μας εκφράσεις για την μαγνητική ροή και την ηλεκτροκινητική δύναμη, καταφέρνοντας έτσι να αναδείξουμε τους παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την ένταση του σήματος (το οποίο λαμβάνουμε στο ανιχνευτή/πηνίο).

III. Μεταπτωτική μαγνήτιση και FID

Σε όλες τις μέχρι τώρα αναλύσεις μας, έχει θεωρηθεί ότι το δείγμα μας είναι εμβαπτισμένο σε ένα ισχυρό, στατικό και ομοιογενές μαγνητικό πεδίο. Εν συνεχεία, το δείγμα ακτινοβολείται με ραδιοπαλμούς και η μαγνήτισή του μεταφέρεται από τον άξονα των z στο xy επίπεδο, και ο χρόνος που χαρακτηρίζει αυτήν την διαδικασία είναι ο χρόνος ηχούς TE. Το σήμα που μετριέται (συναρτήσει του $B^{receiver}$), μπορεί πολύ γενικά να εκφραστεί ως:

$$signal \propto -\frac{d}{dt}\int d^3r\left[B_x^{receive}(\vec{r})M_x(\vec{r},t)+B_y^{receive}(\vec{r})M_y(\vec{r},t)+B_z^{receive}(\vec{r})M_z(\vec{r},t)\right]$$

Έπειτα, εισάγουμε τις τιμές της μαγνήτισης $M(\vec{r},t)$ και του ενεργού μαγνητικού πεδίου $\vec{B}^{receiver}$ στην παραπάνω εξίσωση, και μετά από την παραγώγιση ως προς τον χρόνο, έχουμε να υπολογίσουμε το ολοκλήρωμα:

$$signal \propto \omega_0\int d^3r\left[e^{-TE/T_2^*(\vec{r})}B(\vec{r})M(\vec{r},0)\sin(\omega_0 t+\theta_{\mathrm{B}}(\vec{r})-\varphi_0(\vec{r}))\right] \qquad \text{(III.1)}$$

Και στο οποίο κάναμε μία επιπρόσθετη γενίκευση, κάνοντας την αντικατάσταση του T_2 με τον T_2*, λαμβάνοντας δηλαδή υπόψιν και τις διορθώσεις που οφείλονται στην ύπαρξη μαγνητικών ανομοιογενειών που απορρέουν από την παρουσία παραμαγνητικών (μεταξύ άλλων) ιόντων. Στην περίπτωση που θέλουμε να εξετάσουμε ένα καθαρά ομοιογενές δείγμα, είναι και η περίπτωση στην οποία πρακτικά μπορούμε να αγνοήσουμε παντελώς την χωρική εξάρτηση του σήματος, γεγονός που σημαίνει πως μπορούμε να αγνοήσουμε την ολοκλήρωση (η οποία έχει μέτρο 3 και η ολοκληρωτική μεταβλητή είναι το χωρικό διάνυσμα θέσης σε τρεις διαστάσεις) και άρα στην περίπτωση αυτή, το σήμα θα δίνεται από:

$$signal \propto \omega_0 B_\perp V_s M_\perp e^{-TE/T_2}\sin(\omega_0 t+\theta_{\mathrm{B}}-\varphi_0) \qquad \text{(III.2)}$$

Στην πρώτη προσεγγιστική ανάλυση του φαινομένου του μαγνητικού συντονισμού που κάναμε στο 1ο κεφάλαιο, εισήγαμε μία νέα μιγαδική μεταβλητή, την M_+, την οποία ορίσαμε από την $\mathrm{M}_+=\mathrm{M}_x+iM_y$, δείχνοντας έτσι ότι η μαγνήτιση μπορεί να διαχωριστεί σε δύο μέρη, στο M_x που ανήκει στο $\mathbb{R}$, και στο M_y που ανήκει στο $\mathbb{C}$. Το ίδιο «trend» που παρατηρείται στην μαγνήτιση, μπορεί να παρατηρηθεί και στο σήμα. Εξ ορισμού, το χρονοεξαρτώμενο σήμα μπορεί να γίνει και αυτό demodulated σε δύο μέρη:

$$s(t)\equiv s_{re}(t)+is_{im}(t) \qquad \text{(III.3)}$$

Όπως επίσης και η ένταση του μαγνητικού πεδίου ανά μονάδα ρεύματος:

$$B_+=B_x^{receive}+iB_y^{receive}=B_\perp e^{i\theta_B} \qquad \text{(III.4)}$$

Να σημειωθεί πως η μόνη περίπτωση (οριακή) στην οποία μπορούμε να θεωρήσουμε την εξίσωση (III.4) έγκυρη, είναι μόνο όταν το δείγμα που βρίσκεται μέσα στο εξωτερικό μαγνητικό πεδίο είναι εντελώς ομοιογενές. Σε κάθε περίπτωση όμως, βλέπουμε πως το αξιοποιήσιμο σήμα είναι πάντα ευθέως ανάλογο της εντάσεως του μαγνητικού πεδίου, και για την ακρίβεια της εντάσεως του μαγνητικού πεδίου ανά μονάδα ρεύματος (δηλαδή το $B^{receive}$). Ομολογουμένως, στην πραγματικότητα, ενώ λέμε $B^{receive}$, κάνουμε κατάχρηση της ορολογίας διότι «ξεχνάμε» ότι θα έπρεπε σε κάποιο στάδιο της ανάλυσης να συμπεριλάβουμε και ένα $B^{transmit}$ το οποίο στην πράξη δεν δύναται να είναι ταυτόσημα μεταξύ τους. Θα διαφέρουν έστω και αν είναι μικρή η μεταξύ τους διαφορά.

Για παράδειγμα, ας θεωρήσουμε έναν παλμό με flip angle π/2. Οποιαδήποτε άλλη γωνία (είτε μεγαλύτερη είτε μικρότερη του π/2), θα σημαίνει ότι λιγότερες μαγνητικές ροπές (συνιστώσες της μαγνήτισης) θα επηρεαστούν από τον προσπίπτων ραδιοπαλμό, και επομένως η συνολική μαγνήτιση (αυτή που συνεισφέρει στο σήμα που διαβάζουμε) θα είναι μικρότερη. Κατ' επέκταση, το σήμα θα μειωθεί και αυτό και μαζί με αυτό, θα μειωθεί η διαγνωστική αξία της εξέτασης.

Η τιμή του σήματος που λαμβάνει το πηνίο/ανιχνευτής, δεν εξαρτάται μόνο από το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο και από την ομοιογένεια του δείγματος. Εξαρτάται επίσης και από τους ραδιοπαλμούς που χρησιμοποιούνται για την διέγερση και/ή τον κορεσμό των βιοχημικών συνιστωσών του δείγματος. Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητήσουμε για διάφορες περιπτώσεις εφαρμογής rf παλμών. Πρώτα θα συμπεριλάβουμε στην ανάλυσή μας την εφαρμογή ενός rf παλμού ο οποίος θα δρα ισοτροπικά πάνω στο δείγμα μας, ο οποίος έχει σαν συνέπεια την παραγωγή σήματος που αντιστοιχεί στην μεταπτωτική κίνηση όλων των σπιν που «ένιωσαν» την δράση του παλμού και, εν συνεχεία, θα συμπεριλάβουμε στην ανάλυσή μας την εφαρμογή ενός ζεύγους παλμών, με σκοπό την επαναφορά ενός ποσοστού του σήματος το οποίο θα είχε χαθεί ολοσχερώς μέσα από την χαλάρωση T_2 του δείγματός μας. Ταυτόχρονα, θα εξηγήσουμε τι ακριβώς σημαίνει «χρόνος ηχούς» TE. Έπειτα θα συζητήσουμε τι αλλάζει στην περίπτωση όπου εφαρμόζουμε επαναληπτικά μία ακολουθία από παλμούς (η λεγόμενη παλμική ακολουθία), και θα συζητήσουμε για τις πιο συχνά χρησιμοποιήσιμες παλμικές ακολουθίες και την επίδρασή τους στο σήμα που λαμβάνει ο ανιχνευτής/πηνίο.

Το πιο απλό παράδειγμα που μπορούμε να σκεφτούμε συμπεριλαμβάνει και το ολικό σήμα που απορρέει από την διέγερση (μέσω ενός rf παλμού) των σπιν του δείγματος μέσα σε ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Ο παλμός είναι π/2 και εφαρμόζεται ισοτροπικά και ομοιογενώς στο δείγμα μας. Η «δουλειά» του παλμού αυτού είναι να περιστρέψει το πλεόνασμα των σπιν που βρίσκονται σε μία από τις δύο Zeeman στάθμες (το συναντήσαμε στο προηγούμενο κεφάλαιο ως excess spins), και να το κάνει να «ευθυγραμμιστεί» με την κατεύθυνση του στατικού μαγνητικού πεδίου. Το συνιστάμενο μαγνητικό πεδίο του δείγματος, παράγει μία ηλεκτροκινητική δύναμη σε ένα οποιοδήποτε πηνίο (το οποίο έχει τοποθετηθεί κατάλληλα ούτως ώστε να δύναται να μετρήσει τις διακυμάνσεις της μαγνητικής ροής που δημιουργούνται από την δράση της emf). Αυτό το παράδειγμα είναι γνωστό και ως Free Induction Decay ή πιο απλά FID. Τέτοια πειράματα είναι δυνατό να γίνουν σε όλα τα συστήματα μαγνητικού συντονισμού, και πράγματι έτσι γίνεται, με σκοπό το «κούρδισμα» των διαφόρων μερών του συστήματος απεικόνισης, καθώς και την βελτιστοποίηση του συστήματος απόκρισης, το οποίο με την σειρά του χρησιμεύει στην εύρεση των ιδανικών «συνθηκών» του rf παλμού, με σκοπό την μεγιστοποίηση του σήματος που διαβάζει ο ανιχνευτής/πηνίο και άρα της διαγνωστικής αξίας της τελικής εικόνας ή φάσματος.