



Relaxometría magnética nuclear con resolución espacial e imágenes con campos magnéticos ciclados de baja homogeneidad

Lic. Gonzalo Gabriel Rodriguez.

Director: Dr. Esteban Anoardo.

Tesis presentada ante la
Facultad de Astronomía, Matemática, Física y Computación,
para optar al grado de Doctor en Física de la
Universidad Nacional de Córdoba.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

A mi familia.

Clasificación (PACS):76,60.Pc; 76,30.-v; 07,55.Db

Palabras clave: Imágenes por Resonancia Magnética, Ciclado Rápido de Campo magnético, inhomogeneidad de campo, relaxometría localizada, contraste.

Resumen

La técnica de resonancia magnética nuclear con campo magnético ciclado ha resultado ser de gran utilidad para el estudio de diversos sistemas materiales. Los avances tecnológicos en la instrumentación asociada han permitido extender su utilización en variadas aplicaciones, tanto en el campo de la investigación básica como tecnológica. Uno de los campos en los que se ha dado un importante progreso en los últimos años atañe a su utilización para lograr imágenes por resonancia magnética por contrastes específicos que no son posibles mediante técnicas convencionales. Esta posibilidad dispara un proyecto europeo para la realización de un escáner de cuerpo completo para uso en humanos. En un trabajo reciente del LaRTE (Laboratorio de Relaxometría y Técnicas Especiales, Grupo de RMN, FaMAF-IFEG) se presentó el primer relaxómetro (de campo ciclado) con capacidad de realizar imágenes. Este equipo cuenta con partes totalmente desarrolladas en el laboratorio, junto con otros componentes específicos y modificaciones requeridas para la realización de esta tesis.

En el presente trabajo se evaluaron protocolos de calibración de este instrumento, a los fines de lograr imágenes en condiciones de baja homogeneidad del campo magnético y baja estabilidad en la corriente que alimenta al electroimán. Estos son factores determinantes en el costo de la tecnología y sus posibilidades de difusión hacia otros laboratorios en el futuro. Entre los protocolos experimentales desarrollados se puso énfasis en la precisión de la magnitud del campo de relajación, la posición de las bobinas de gradiente respecto de la muestra y el valor efectivo de los gradientes dentro del volumen de la muestra, entre otras.

La posibilidad de medir con precisión un amplio rango de amplitudes de campos magnéticos, junto con la capacidad de seleccionar un volumen específico, dotan a nuestro equipo de excelentes cualidades para calibrar sensores de campo magnético. Consecuentemente, en esta tesis se discute la aplicabilidad del instrumento en el área de la metrología magnética.

Se hace hincapié en el estudio de la inhomogeneidad de campo magnético, aplicando diversos métodos para corregir las distorsiones en imágenes y medir el mapa de inhomogeneidad. También se exploran los límites para los cuales es posible realizar imágenes de calidad para el diseño de contrastes.

Se estudia el vínculo entre la homogeneidad y estabilidad de campo en el contexto de imágenes. Se propone al cociente entre la inhomogeneidad y estabilidad de campo como un parámetro válido para establecer el criterio de estabilidad mínimo necesario dada la homogeneidad del campo. Dicho compromiso se traslada al correspondiente entre el costo y complejidad del hardware involucrado y la relación señal-ruido requerida.

Finalmente, se implementa el uso de contrastes basados en nanopartículas magnéticas, logrando obtener imágenes en tiempos 30 veces menores que en un experimento estándar. Este resultado sugiere el concepto de imágenes rápidas con campo ciclado, posibilitando el estudio de procesos de evolución temporal con esta técnica, como primer paso hacia imágenes funcionales con ciclado de campo.

Agradecimientos

“El fracaso es una gran oportunidad para empezar de nuevo de una manera más inteligente”
Henry Ford.

Quiero agradecer a todas las instituciones y personas que hicieron posible que se llevara a cabo mi doctorado. Cada uno de ellos siempre estará en mi memoria ya que formaron parte de una de las etapas de mayor aprendizaje personal y profesional de mi vida.

A CONICET por otorgarme la beca doctoral, FaMAF y la UNC por ser mi casa durante todos estos años.

A mi comisión asesora conformada por el Dr. Fabián Vaca Chavez, Dr. Rodrigo Bürgesser y la Dra. Cecilia González por acompañarme durante todos estos años.

Al tribunal de tesis conformado por el Dr. Francisco M. Martínez Santiesteban, Dr. Clemar Schurrer y Dr. Tristan Osan por su gran predisposición.

A los chicos de la oficina 229/230, que a pesar de mi constante presencia en el laboratorio siempre estaban ahí para invitar unos mates y la mejor energía cuando estaba por ahí.

A los amigos que me dio el doctorado: Oscar, Ángel, Licho, Diego, Iván, Denis y todos los otros que me estoy olvidando.

A Clide, Alberto y el flaco Zuriaga, por siempre dar una mano cuando la necesité.

Al equipo del LaRTE, por aguantarme todos los días en el laboratorio y siempre tirar buena onda, especialmente gracias a Alexis y Agustín, por acompañar en la primera etapa de armada del equipo.

A Esteban, por dirigirme a lo largo de todos estos años y aguantar mis momentos de intensidad. Siempre voy a estar orgulloso de haberme formado a su lado, porque, además de ser un investigador brillante, es una gran persona.

A mi familia, que me llena de amor todos los días y siempre están dispuestos a darme un empujoncito para que salga a cumplir todos mis sueños.

A María Daniela por llegar como una ráfaga y cambiarme la vida.

Índice general

Resumen	5
Agradecimientos	9
Abreviaturas.....	15
<u>CAPÍTULO 1:</u> INTRODUCCIÓN	17
<u>CAPÍTULO 2:</u> CONCEPTOS BÁSICOS ..	23
2.1. Introducción a la RMN	23
2.1.1. Tratamiento clásico	25
2.1.2. Tiempos de relajación, señal nuclear y eco de espín	27
2.2. Introducción a IRM	30
2.2.1. Gradientes lineales	30
2.2.2. Espacio-k	32
2.2.3. Imágenes 2-D	33
2.2.4. Selección de plano de corte o volumen selectivo	35
2.3. Ciclado Rápido de Campo	36
2.4. Imágenes con ciclado rápido de campo	38
<u>CAPÍTULO 3:</u> HARDWARE Y PUESTA A PUNTO DEL PROTOTIPO.....	41
3.1. Calibración de amplificadores de gradiente y optimización de perfiles 1-D	44
3.2. Medición de transitorio de campo magnético	47
3.3. Adaptación de transmisor de RF Stelar y configuración de pulsos blandos	52
3.4. Optimización de secuencias de pulso	52
3.5. Conclusiones parciales	53
<u>CAPÍTULO 4:</u> CALIBRACIÓN DEL EQUIPO	55
4.1. Calibración del campo de relajación	55
4.1.1. Método de doble irradiación	56
4.1.2. Hardware y secuencia de pulso	57
4.1.3. Mediciones	60
4.2. Imágenes con doble irradiación	65

4.2.1. Hardware y secuencia de pulsos	65
4.2.2. Imágenes obtenidas mediante doble irradiación	66
4.2.3. Aplicaciones de experimentos con doble irradiación	69
4.2.3.1. Centrado de unidad de gradiente respecto de la muestra	69
4.2.3.2. Medición del gradiente efectivo a lo largo de la muestra	70
4.2.3.3. Distorsiones de franjas oscuras y posibles aplicaciones	71
4.2.3.4. Imágenes a campo magnético nulo en z	72
4.2.3.5. Selección de plano de corte a campos débiles mediante doble irradiación	73
4.3. Conclusiones parciales	75
<u>CAPÍTULO 5:</u> IRM EN CAMPO INHOMOGENIO: PARTICULARIDADES PARA CRC	77
5.1. Definición de inhomogeneidad de campo	79
5.2. Orientación de la muestra y unidad de gradientes con la máxima inhomogeneidad de B_0	80
5.3. Corrección de distorsiones debido a inhomogeneidad de campo	84
5.3.1. Método de corrección	85
5.3.2. Mapa de inhomogeneidad y Jacobiano	89
5.3.3. Resultados	90
5.3.3.1. Jacobiano	92
5.3.3.2. Mapa de inhomogeneidad	93
5.3.3.3. Corrección en el plano xy	95
5.4. Variación de homogeneidad	96
5.5. Conclusiones parciales	98
<u>CAPÍTULO 6:</u> ESTABILIDAD VERSUS HOMOGENEIDAD DE CAMPO MAGNÉTICO	99
6.1. Introducción	100
6.2. Sensibilidad del prototipo ante variaciones de fase	103
6.3. Demostración experimental de la relación estabilidad-homogeneidad	107
6.4. Conclusiones Parciales	109
<u>CAPÍTULO 7:</u> IMÁGENES RÁPIDAS CON AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA	111
7.1. Motivación y contexto	111
7.2. Hardware y secuencia de pulsos	113

7.3. Resultados	116
7.3.1. Contraste positivo por T_1	116
7.3.2. Contraste combinado por T_1 - T_2	118
7.4. Conclusiones Parciales	120
<u>CAPÍTULO 8:</u> CONCLUSIONES	123
8.1. Proyecciones	126
<u>ANEXO I:</u> VALIDACIÓN DEL HARDWARE: EXPERIMENTOS BÁSICOS DE TESTEO	129
A1.1. Relaxometría localizada	129
A1.2. Volumen mínimo de plano de corte	131
A1.3. Resolución de imagen a máxima RSR	132
A1.4. Imágenes con contraste por T_1 y por dispersión	133
<u>ANEXO II:</u> CÓDIGO DE SECUENCIA DE PULSOS DE LA CONSOLA SPINCORE	137
<u>ANEXO III:</u> SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE HIERRO	149
A3.1. Síntesis de las nanopartículas de óxido de hierro	149
A3.2. Caracterización de las nanopartículas	150
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	153

Abreviaturas

AMA	Ancho a Media Altura.
B _D	Campo de detección.
BI	Bobina de Irradiación.
B _p	Campo de polarización.
B _R	Campo de relajación.
CRC	Ciclado Rápido de Campo.
FFT	Transformada rápida de Fourier (Fast Fourier Transform).
FID	Señal de decaimiento libre (Free Induction Decay).
FOV	Ventana de imagen (Field of View).
G _F	Gradiente de fase.
G _L	Gradiente de lectura.
G _{SC}	Gradiente de selección de corte.
IRM	Imágenes por Resonancia Magnética.
NM	Nanopartículas de Magnetita.
NP	No Polarizada (secuencia de ciclado de campo).
PP	Pre Polarizada (secuencia de ciclado de campo).
RF	Radio Frecuencia.
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
RSR	Relación Señal/Ruido.
SI	Secuencia de Imágenes.
TC	Tiempo de conmutación.
TE	Tiempo de Eco.
TF	Transformada de Fourier.
TR	Tiempo de Repetición.

1. Introducción

La técnica de imágenes por resonancia magnética (IRM) ha sido ampliamente desarrollada desde principios de los 70 [1,2], y es una de las herramientas de diagnóstico por imágenes más utilizadas en la medicina actual. Mediante la técnica de IRM es posible distinguir tejidos y materiales gracias a diversos mecanismos físicos y químicos que ocurren a nivel microscópico. Estos procesos determinan el contraste de una imagen y, actualmente, existen una gran diversidad de mecanismos de contraste, siendo uno de los más utilizado el contraste por relajación longitudinal o T_1 . Durante los últimos años se ha acentuado el desarrollo de equipos de IRM operando a valores de campo magnético mayores de 3T, motivados por aplicaciones específicas, como por ejemplo neurociencia [3] e imágenes rápidas [4]. Para alcanzar estas intensidades de campo suelen emplearse imanes superconductores, los que trabajan a una frecuencia de Larmor fija. Este aspecto representa una limitación respecto a la optimización de los contrastes basados en tiempos de relajación, ya que los valores del tiempo de relajación de las diferentes componentes de la muestra pueden no ser claramente distinguibles entre sí al valor de campo al cual se realiza la imagen. Un ejemplo de esto es el contraste por T_1 entre materia gris y blanca del cerebro. Se ha observado que las diferencias en T_1 se maximizan a un valor de campo equivalente a 10MHz, en término de la frecuencia de Larmor de protones ($\sim 0.24T$) [5]. Asimismo, trabajar a campos de elevada intensidad implica otros problemas tales como artefactos asociados al movimiento del paciente [6,7], la alta frecuencia de la onda electromagnética de radio frecuencia (RF) utilizada para manipular los espines nucleares [8], un mayor riesgo de operación [9] y un incremento sustancial del costo de la instrumentación asociada [10,11].

También se observa una tendencia reciente a considerar el desarrollo de instrumentos que trabajan a campos de baja intensidad, ofreciendo opciones sensiblemente más económicas, siendo muchos de ellos portátiles y conservando gran parte de la capacidad de diagnóstico [12–14]. Sin embargo, al operar estos aparatos a campos débiles, hay una drástica reducción de la relación señal-ruido (RSR), lo que a su vez impacta negativamente en el tiempo necesario para adquirir una

imagen. Además, al operar a un valor fijo de campo, también se encuentran sub-optimizados los contrastes por T_1 .

La posibilidad de ciclar el campo magnético entre diferentes valores, es una potencial solución ante las limitaciones presentadas en las imágenes pesadas por T_1 realizadas a campos fijos. Esta práctica permite que el sistema de espines evolucione en campos magnéticos de baja intensidad, donde la diferencia de T_1 entre muestras heterogéneas generalmente se maximiza en forma natural. Esta posibilidad de ciclar el campo agrega una nueva variable con la cual es posible explorar mecanismos físicos de contraste, inaccesibles para equipos de campos fijos. El ciclado de campo magnético es una técnica ampliamente desarrollada y especialmente implementada para medir la dependencia del tiempo de relajación longitudinal T_1 con la frecuencia de Larmor, también conocida como curva de dispersión de T_1 . Esta técnica de “relaxometría” encontró su mayor desarrollo como una técnica de ciclado rápido de campo o CRC [15–17]. Debido a que los experimentos de CRC involucran cambios rápidos entre valores de campos magnéticos, es que resulta conveniente utilizar electroimanes. Los experimentos con esta técnica, generalmente implican alcanzar un valor intenso de campo magnético en el cual se polariza la muestra, luego variar rápidamente el campo hacia el campo magnético de baja intensidad, en el cual se produce la relajación de la muestra, y, finalmente, variar el campo a un valor alto en el cual se adquiere la señal de RMN. Esta secuencia de CRC se denomina pre-polarizada y permite minimizar la pérdida de RSR causada por la relajación a campo bajo mencionada anteriormente [15].

La combinación de CRC con IRM, denominada IRM-CRC es una técnica que permite la adquisición de imágenes de un sistema de espines que han evolucionado a lo largo de diferentes intensidades de campo magnético, y fue propuesta inicialmente probablemente por Yamamoto et al. [18], quienes emplearon el ciclado de un campo magnético auxiliar para aumentar la RSR en experimentos de IRM realizados a campos magnéticos de moderada intensidad. En este caso, el campo magnético adicional era aplicado durante la pre-polarización para aumentar la magnetización de la muestra antes de iniciar la secuencia de IRM. Posteriormente, el ciclado de campo fue utilizado con éxito en imágenes con doble resonancia entre protones y electrones, denominando este experimento como PEDRI, por sus siglas en inglés (*Proton Electron Double*

Resonance Imaging) [19]. No obstante, pasaron varios años hasta que se desarrolló un sistema especializado para esta técnica en Escocia [20], grupo que mantiene una actividad constante en el tema hasta nuestros días. Grupos de investigación de Canadá y Estados Unidos también aportaron destacados desarrollos tecnológicos en esta área [21–23]. Una característica común de todos estos equipos de IRM-CRC, junto con otros desarrollados posteriormente [24,25], es que fueron principalmente concebidos desde una perspectiva de IRM. Inclusive el concepto de imagen relaxométrica fue originalmente encarado desde un punto de vista de IRM pura, utilizando un resonador de cuerpo completo [26,27]. Se puede observar que, en prácticamente todos estos casos, se combina un imán de intensidad variable con uno de campo fijo y homogéneo para la detección. Este enfoque centrado en IRM muestra limitaciones para explotar totalmente la potencialidad de la técnica de CRC en el área de imágenes.

A lo largo de los últimos años, el desarrollo de equipos de IRM-CRC continuó siendo prácticamente incipiente, pudiéndose identificar dos líneas dentro del área, una basada en el uso de equipos superconductores comerciales a los que se le inserta un electroimán para variar el campo [28–30], técnica actualmente conocida como DreMRI, por sus siglas en inglés: *Delta relaxation enhanced Magnetic Resonance Imaging*, y la otra desarrollada en el laboratorio del Profesor David Lurie (Aberdeen – Escocia), en donde, financiado por la Unión Europea [31], se construyó el primer prototipo de IRM-CRC de cuerpo completo conformado por un único imán puramente resistivo [32]. Los equipos de DreMRI utilizan imanes de detección entre 1.5T y 3T, con variaciones de campo máximas de 0.5T y, por lo tanto, no tienen acceso a campos de relajación menores de 1T, quedando excluido un rango de frecuencias en donde en general los contrastes se maximizan [33]. En contraste, el equipo desarrollado en Aberdeen alcanza un campo máximo de 0.2T, operando en consecuencia con una inferior RSR, siendo por lo tanto necesario aumentar la cantidad de señales adquiridas y, en consecuencia, el tiempo total de adquisición de la imagen (el cual se extiende típicamente en varios minutos por imagen). Ambos enfoques están principalmente direccionados al estudio pre-clínico y al desarrollo y optimización de diferentes medios de contraste, siendo una solución extremadamente costosa para este tipo de investigaciones. Motivados por esta problemática, en este trabajo se presenta un prototipo de bajo costo especialmente desarrollado para el estudio de mecanismos físicos y agentes químicos de contraste.

El prototipo está constituido por un relaxómetro de campo ciclado que opera con un único electroimán, al que se le adicionó el hardware necesario para la adquisición de imágenes, es decir, un relaxómetro con capacidad de IRM [34]. Éste permite explorar un amplio rango de experimentos que conlleven a optimizar y desarrollar nuevos medios físicos y químicos de contraste con un equipamiento de bajo costo, siendo los mismos posteriormente trasladables a un equipo de cuerpo completo.

Dado que constituye el primer prototipo con estas características, fue necesario desarrollar una serie de experimentos a partir de los cuales es posible calibrar diversos parámetros del equipo, como, por ejemplo, el valor del campo de relajación, siendo factible medir un amplio rango de campos magnéticos con una incertidumbre asociada menor de 250Hz, en términos de frecuencia de Larmor de protones. Esto, combinado con la posibilidad de seleccionar diferentes volúmenes mediante los pulsos de gradiente, y la experiencia adquirida en metrología magnética a lo largo de esta tesis [35], dota al prototipo de excelentes condiciones para calibrar sensores de campo magnético. En consecuencia, por sus características innovadoras, este sistema junto con la metodología implementada se encuentra en vías de protección, contando con un informe positivo por parte de la Oficina de Propiedad Intelectual de la Universidad Nacional de Córdoba OPI-UNC [36]. Algunos de estos protocolos de calibración están basados en el fenómeno de doble resonancia, el cual es desarrollado a lo largo de esta tesis y se implementa por primera vez en conjunto con la adquisición de imágenes. La implementación de esta técnica de calibración permite identificar, por ejemplo, la porción y localización del volumen de la muestra para la cual la componente z del campo magnético es nula.

El prototipo opera a un valor de campo de detección de 0.125T para un volumen máximo de muestra de 35mL (26 mm de diámetro y 66 mm de altura). El imán principal es un electroimán tipo Notch de geometría variable específicamente desarrollado en el laboratorio, es decir, que fue diseñado de forma tal de poder cambiar su configuración para recuperar la homogeneidad ante posibles degradaciones [37,38]. Con el fin de poner a prueba la capacidad de recuperación del

mismo, se realizó una degradación programada en la que se pasó de una homogeneidad inicial de 130ppm a 4500ppm, logrando recuperar la homogeneidad hasta los 1400ppm (siendo esta última la empleada en los experimentos llevados a cabo en esta tesis).

La estrategia de utilizar campos inhomogéneos en estos experimentos reduce los requisitos necesarios del imán y de la fuente de potencia, partes principales de un equipo de IRM-CRC. Adicionalmente, el empleo de un imán inhomogéneo maximiza la relación campo/corriente, generando una reducción en la potencia necesaria para alcanzar cierto valor de campo magnético, además de disminuir los requerimientos de estabilidad de corriente, teniendo un impacto enorme en la complejidad y el costo del equipo. Sin embargo, es importante mencionar que las inhomogeneidades de campo causan distorsiones en las imágenes [39,40], en consecuencia, en esta tesis se implementan dos métodos a partir de los cuales es posible disminuir los artefactos causados por la inhomogeneidad de campo [41,42]. Obteniendo de esta manera, un mapa de campo con el que es posible implementar correcciones tanto por software como por hardware. En adición, se exploran los límites de homogeneidad con los cuales es posible adquirir imágenes con esta técnica, como así también la relación entre inhomogeneidad y estabilidad de campo, analizando los requerimientos mínimos de estabilidad necesarios para obtener imágenes sin artefactos. Por último, se implementan agentes de contrastes basados en nanopartículas de magnetita, mediante los cuales es posible reducir el tiempo de adquisición con esta técnica, con un tiempo total de 8s para una imagen con cuatro promedios. Esto da origen al concepto de imágenes rápidas con ciclado de campo y permite estudiar, por primera vez, procesos de evolución temporal mediante imágenes con ciclado de campo, como punto de partida hacia una IRM-CRC funcional.

2. Conceptos básicos

En este capítulo se expondrán los conceptos básicos que dan origen a la técnica experimental de resonancia magnética nuclear (RMN) y, a partir de ella, a las imágenes con resonancia magnética (IRM) y ciclado rápido de campo (CRC), para finalmente describir la técnica de imágenes con ciclado rápido de campo o IRM-CRC.

2.1. Introducción a la RMN

Muchos núcleos atómicos tienen momento angular de espín distinto de cero en su estado de menor energía y momento magnético no nulo, ver ec. (1). Esta ecuación representa el fenómeno que da lugar al magnetismo nuclear [43–46].

$$\mu = \gamma S = \gamma \hbar I, \quad (1)$$

donde μ es el momento magnético, γ la razón giromagnética nuclear, I el operador de momento angular de espín (el número cuántico m de I sólo puede tomar valores en intervalos de a uno desde $-I$ a I) y \hbar la constante de Planck sobre 2π .

Para una muestra (no ferromagnética) en equilibrio y ausencia de campo magnético, la distribución de los momentos magnéticos es isotrópica y, en consecuencia, la magnetización neta es cero. Sin embargo, en presencia de campo externo se produce un desdoblamiento de los niveles de energía debido al efecto Zeeman, generando una magnetización neta distinta de 0. La interacción entre el núcleo y un campo magnético constante B_0 (en la dirección z) puede representarse por el Hamiltoniano Zeeman de la siguiente manera:

$$H_z = \gamma \hbar B_z I. \quad (2)$$

Como H_z e I son proporcionales, tienen las mismas auto-funciones, siendo los autovalores de H_z :

$$E(m) = \gamma \hbar B_0 m. \quad (3)$$

Dichos autovalores representan los valores de energía posibles $(2I + 1)$ para el núcleo en presencia del campo. Estos niveles se encuentran equiespaciados y la diferencia entre dos niveles consecutivos es de:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0. \quad (4)$$

Las transiciones entre niveles de energía adyacentes pueden inducirse aplicando un campo magnético oscilante de la forma:

$$B = B_1 \cos(\omega t). \quad (5)$$

La energía de fotones a esta frecuencia es $E = h\omega/2\pi$, entonces la resonancia se produce cuando:

$$\omega = \omega_0 = -\gamma B_0. \quad (6)$$

La diferencia de poblaciones entre ambos niveles (para un núcleo de dos niveles, ver fig. 1) viene dada por la diferencia de energía y la temperatura, tal como postula la distribución de Boltzmann:

$$\frac{n_1}{n_2} = \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right), \quad (7)$$

donde n_1 representa la población en el nivel de menor energía, n_2 la población en el nivel de mayor energía, k_B es la constante de Boltzmann y T la temperatura. Realizando la aproximación para altas temperaturas $\frac{\Delta E}{k_B T} \ll 1$ y considerando espín $1/2$, en equilibrio térmico existe una diferencia poblacional la cual genera una magnetización total no nula. Dicha magnetización M_0 se encuentra alineada con el campo externo y tiene la siguiente magnitud:

$$M_0 = \frac{\gamma^2 \hbar^2 n B_0}{k_B T}, \quad (8)$$

donde $n = n_1 + n_2$ es el número total de núcleos. De la ecuación (9) puede observarse que la magnetización es directamente proporcional al campo externo y al número de núcleos, e inversamente proporcional a la temperatura.

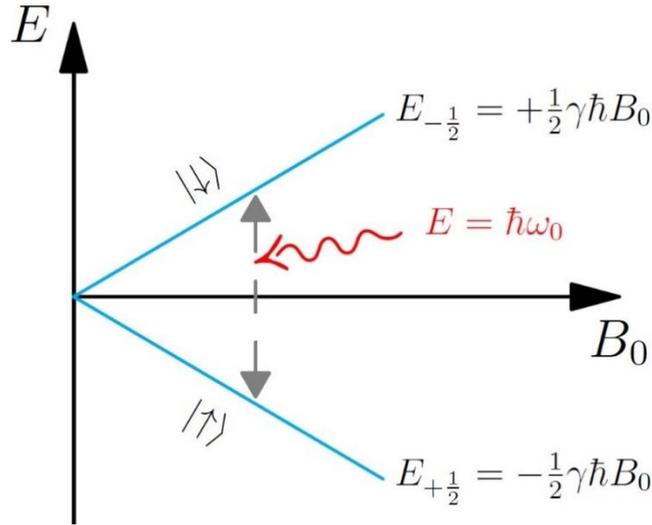


Figura 1: Energías posibles para núcleo de espín $I=1/2$ en función de B_0 , en rojo se muestra la diferencia de energías entre niveles.

2.1.1. Tratamiento clásico

De acuerdo con la teoría clásica del electromagnetismo, un momento magnético M en presencia de un campo externo B_0 , experimenta un torque $\tau = M \times B_0$ igual a la tasa de cambio $\hbar \frac{dI}{dt}$ del momento angular. Entonces, como $\mu = \gamma \hbar I$, el movimiento del momento magnético puede describirse por la siguiente ecuación:

$$\frac{d\mu}{dt} = \gamma \mu \times B_0. \tag{9}$$

Con el objetivo de resolver la ecuación (9) resulta de utilidad cambiar a un sistema de coordenadas rotantes, siendo posible escribir el movimiento del momento magnético en el sistema rotante como se muestra en la ecuación:

$$\frac{d\mu}{dt} = \gamma\mu \times \left(B_0 - \frac{\omega}{\gamma} \right). \quad (10)$$

La expresión (10) tiene la misma forma que la (9) sólo que el campo B_0 es reemplazado por un campo efectivo $B_{ef} = B_0 - \frac{\omega}{\gamma}$. A partir de esta expresión, si se elige un sistema rotante con $\omega = \gamma B_0$, el campo efectivo B_{ef} es cero. En este sistema de coordenadas, $\frac{\partial\mu}{\partial t} = 0$ y, por lo tanto, el momento magnético es un vector fijo. Por consiguiente, respecto al sistema de laboratorio la magnetización se encuentra precesando con velocidad angular ω_0 , donde $\omega_0 = \gamma B_0$. Esta frecuencia es denominada frecuencia de Larmor y para un valor de campo magnético de 1T equivale a aproximadamente a 42.577MHz para núcleos de hidrógeno. A la ecuación anterior se la conoce como ecuación de Larmor.

Utilizando este principio, es posible manipular sistemas de espines aplicando campos magnéticos oscilantes. Por ejemplo, si se aplica un campo B_1 en el eje x' del sistema rotante a ω_0 , el campo efectivo en este sistema será $B_{ef} = B_1 \hat{i}$, por lo que la magnetización comenzará a precesar alrededor del eje x' con una frecuencia $\omega_1 = \gamma B_1$. Visto desde el sistema de referencia de laboratorio, la magnetización seguirá precesando con frecuencia ω_0 alrededor del eje z , pero también lo hará con frecuencia ω_1 alrededor del eje x , en donde el ángulo de rotación de la magnetización es $\gamma B_1 t$, siendo posible variar la intensidad de campo, como así también el tiempo que éste se aplica de forma tal de lograr el ángulo deseado. En el área de la RMN, se denomina pulso de $\frac{\pi}{2}$ a aquel que rota 90° la magnetización (típicamente del eje z al plano xy) y pulso π a aquel que invierte la magnetización por medio de una rotación de 180° . En la fig. 2 se muestra un esquema de la magnetización vista desde ambos sistemas de coordenadas.

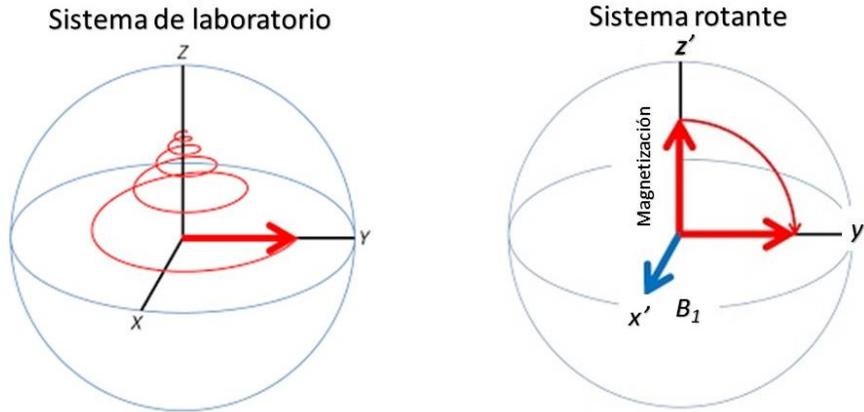


Figura 2: En la imagen de la izquierda se muestra un esquema del recorrido de la magnetización en el sistema laboratorio luego de un pulso de $\pi/2$, mientras que en la imagen de la derecha se muestra como rota la magnetización en el sistema rotante bajo la acción de un pulso de $\pi/2$.

2.1.2. Tiempos de relajación, señal nuclear y eco de espín

Por el momento no se ha tenido en cuenta la interacción entre los espines de la muestra, ni la de la muestra con la red. Dichas interacciones, son de gran importancia ya que producen variaciones en la magnetización, dando origen a los denominados procesos de relajación. La evolución temporal de la magnetización bajo dichas interacciones, fue estudiada por primera vez por Bloch [47]. Él propuso un conjunto de ecuaciones fenomenológicas que describen el comportamiento del sistema. Para el caso estándar de $\vec{B} = (0,0,B_0)$ y $\vec{M} = (M_0,0,0)$ a $t = 0$, la solución de las ecuaciones de Bloch en el sistema de laboratorio resulta:

$$\begin{aligned}
 M_x &= M_0 e^{-t/T_2} \cos(\omega_0 t) \\
 M_y &= M_0 e^{-t/T_2} \sin(\omega_0 t) \\
 M_z &= M_0 (1 - e^{-t/T_1})
 \end{aligned}
 \tag{11}$$

donde T_1 representa el tiempo de relajación longitudinal y T_2 el tiempo de relajación transversal.

De las ecuaciones (11) se puede concluir que el decaimiento de la magnetización en el plano xy se encuentra asociado a T_2 (relajación transversal), mientras que la magnetización en el eje z depende de T_1 (relajación longitudinal). La relajación longitudinal ocurre como resultado de un intercambio energético entre el sistema de espines y la red. La red se define como el arreglo de moléculas que el sistema de espines emplea como reservorio de energía térmica, por lo que también suele denominarse relajación espín-red. La magnetización transversal no está relacionada con la energía total de los espines y su evolución es influenciada por interacciones entre espines, dejando la energía total inalterada. Es importante aclarar que las inhomogeneidades del campo externo B_0 aceleran la relajación transversal ya que las mismas generan un desfase entre espines proporcional a $\gamma\Delta B_0$, donde ΔB_0 representa la inhomogeneidad de campo. De esta manera, la magnetización en el plano decae con T_2^* , donde $\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{\gamma\Delta B_0}$ y para el caso de campos inhomogéneos (mayores que 100ppm) generalmente $T_2^* \ll T_2$.

Una vez comprendida la dinámica de los espines y las diferentes interacciones que estos sufren, se está en condiciones de incursionar con los primeros experimentos de resonancia magnética nuclear o RMN. Como se mencionó anteriormente, la magnetización M_0 es muy pequeña pero detectable, debido a que tiene una frecuencia muy bien definida. Por tal razón, la manera de realizar mediciones es por medio de una bobina específicamente sintonizada a la frecuencia de Larmor, en la cual se va a inducir corriente debido a la variación de flujo magnético causada por la precesión de la magnetización, obteniendo de esta manera una señal de RMN.

El experimento más simple de la RMN consta principalmente de un campo constante B_0 en la dirección z y una bobina de RF en el plano xy encargada de generar el campo oscilante B_1 para rotar la magnetización al plano xy (pulso de 90°) y, posteriormente, detectar la señal inducida por la magnetización al rotar en la misma u otra bobina. La señal obtenida se denomina FID (del inglés *free-induction decay*), o sea, decaimiento de inducción libre, ya que se deja evolucionar libremente la magnetización una vez que esta se encuentra en el plano xy . Si se realiza la transformada de Fourier a la FID se obtendrá la distribución de frecuencias con la que precesaron los espines. La transformada de Fourier de la señal también es conocida como espectro de RMN.

Otro experimento muy utilizado es el eco de espín o eco de Hahn, nombre atribuido en alusión a quien fue el primero en implementarlo [48]. El mismo consiste en aplicar un pulso de $\frac{\pi}{2}$, generando una FID, y un tiempo posterior aplicar un pulso de π , invirtiendo la magnetización de manera tal de refocalizar los espines previamente desfasados, formando un eco en un instante posterior, ver fig. 3. Cabe destacar que el pulso π logra refocalizar los desfases producidos debido a las inhomogeneidades de campo, lo que provee a esta secuencia de una robustez importante ante los efectos de inhomogeneidad. No obstante, el eco de espín no alcanza el mismo valor máximo que la FID, sino que éste disminuye de manera exponencial debido al decaimiento por T_2 . Por lo tanto, realizar medidas del eco de Hahn para diferentes τ es una manera de determinar el tiempo de relajación espín-espín o T_2 . En esta tesis, al tiempo de separación entre pulsos τ lo denominaremos $TE/2$ haciendo referencia al tiempo de eco.

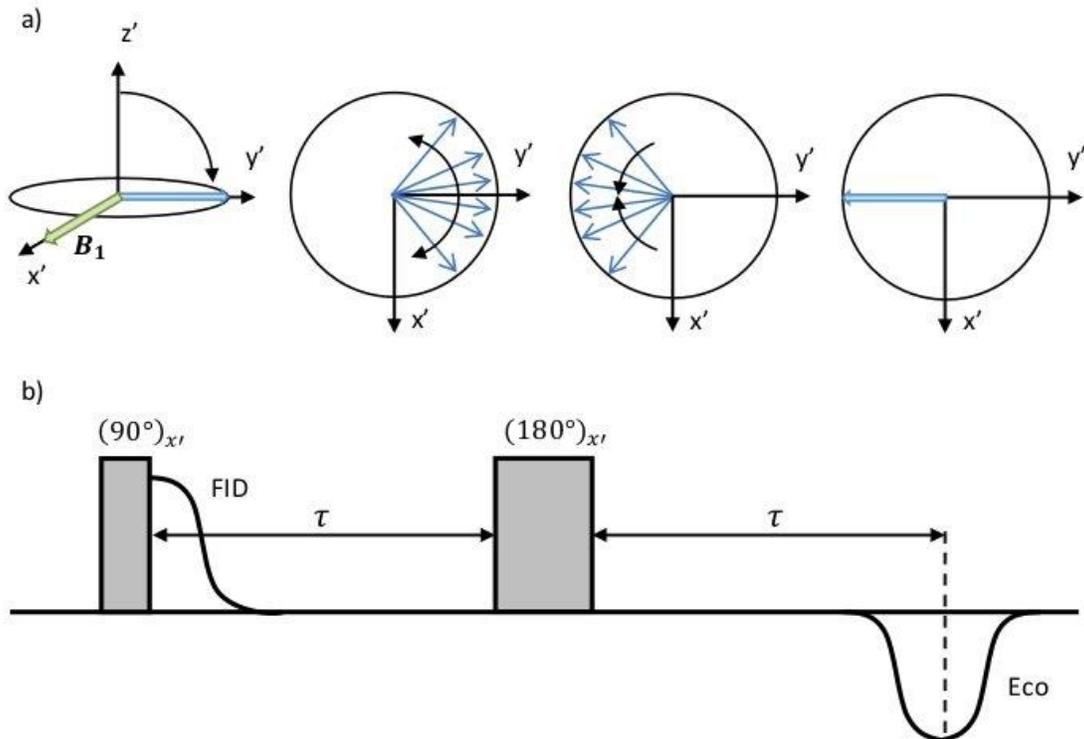


Figura 3: A) Esquema de desfase y refocalización de espines a lo largo de la secuencia, vista desde el sistema rotante. B) Esquema de secuencia de pulsos utilizada durante el eco de Hahn y evolución de la magnitud de la magnetización.

2.2. Introducción a IRM

Los primeros indicios de las imágenes por resonancia magnética datan de fines de los años 60, donde algunos de los trabajos más reconocidos son los de Lauterbur y Mansfield [1,2]. Si se aplica un campo magnético que varíe espacialmente a lo largo del objeto (muestra), por la ecuación de Larmor las frecuencias también variarán espacialmente. Posteriormente fue demostrado que las diferentes frecuencias que componen la señal pueden ser separadas aportando información espacial sobre el objeto. La idea de la codificación espacial fue la clave que abrió las puertas al uso de la RMN para obtención de imágenes.

2.2.1. Gradientes lineales

Como se mencionó anteriormente, para generar una imagen por RMN es necesario codificar el espacio. Esto significa que cada punto del espacio tendrá asociado un determinado valor de magnitudes físicas, tales como la frecuencia de Larmor y la fase del espín, que dependerá de la ubicación espacial a lo largo de la muestra. Si una muestra se encuentra inmersa en un campo magnético perfectamente homogéneo B_0 , todos los espines tendrán una única frecuencia de Larmor; por el contrario, si la muestra se encuentra inmersa en un campo magnético que posee una dependencia espacial, cada espín tendrá asociado una frecuencia de resonancia cuyo valor dependerá de su ubicación en el espacio. Para generar un campo con una dependencia espacial, se suma al campo homogéneo B_0 otro campo de menor intensidad cuya magnitud varía con la posición, es decir un gradiente de campo magnético.

Generalmente los gradientes aplicados para la obtención de imágenes son uniformes dentro de la región que ocupa la muestra (es decir, la variación espacial del campo es constante en la región espacial en la cual se encuentra inmersa la muestra). Entonces, si se aplica un gradiente de manera tal que la componente z del campo magnético varíe en función de la dirección z , se tiene:

$$B_z(z) = B_0 + G_z z. \quad (12)$$

Una distribución de campo implica una distribución de frecuencias de Larmor, y, en consecuencia, la FID será la suma de todas las contribuciones individuales de espines a diferentes posiciones. En este caso al aplicar la transformada de Fourier a la FID, se podrá observar un espectro que corresponde al perfil de la muestra a lo largo de la dirección del gradiente aplicado. Este experimento constituye la imagen más simple, conocida como imagen unidimensional o perfil 1D. Esta es la manera con la que se codifica el espacio de frecuencias, es decir, a cada punto a lo largo de la dirección z (o cualquier otra dirección que se desee) le corresponde una frecuencia de precesión de Larmor única. Por otro lado, y como se expuso anteriormente, si no existen gradientes aplicados, la transformada de Fourier de la señal de RMN (o FID) después de un pulso de 90° , dará como resultado un pico centrado en la correspondiente frecuencia de Larmor, ya que todos los espines de la muestra precesan aproximadamente a la misma frecuencia (el ancho de línea de la transformada será tanto mayor cuanto mayor la falta de homogeneidad del campo B_0). La fig. 4 se muestra un esquema de dicha situación. Es importante mencionar que, en este contexto se asume que los gradientes se encuentran aplicados en la misma dirección que el campo principal B_0 y que las componentes transversales de campo son despreciables.

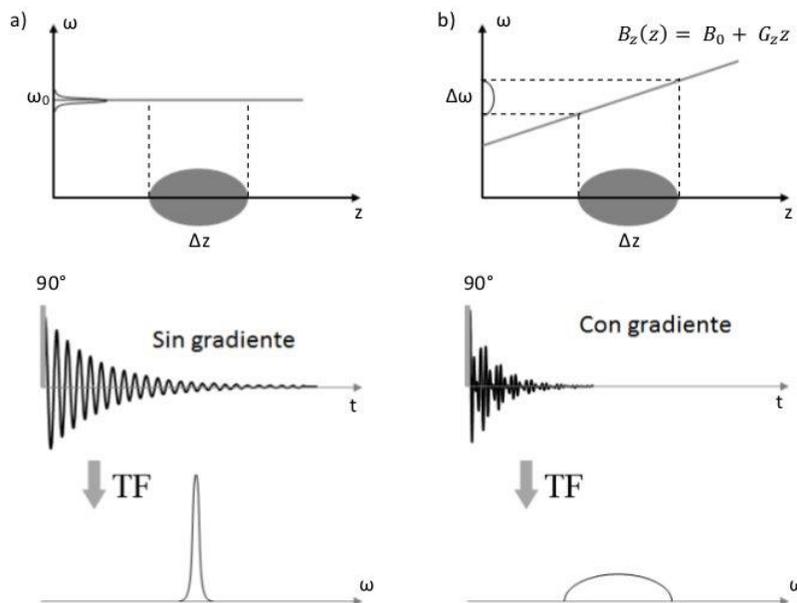


Figura 4: Objeto con sección elipsoidal: a) Espectro de la muestra en ausencia de gradiente de campo magnético (como el campo magnético es aproximadamente el mismo en todo el volumen de la muestra, los espines resuenan todos a frecuencias muy similares). b) En presencia de un gradiente es posible reconstruir el perfil real de la muestra (el experimento permite identificar la densidad de espines que resuenan a cada valor de campo).

2.2.2. Espacio-k

El espacio-k o espacio recíproco, puede ser definido como la plataforma abstracta sobre la cual los datos son adquiridos, posicionados y transformados en la imagen deseada. Este es un concepto muy importante en IRM dado que permite controlar cómo la información es adquirida, manipulada y reconstruida para su visualización. No existe agente similar en ninguna otra modalidad de imágenes. Así, el vector de onda en el espacio recíproco se define como:

$$\vec{k} = \gamma \int_0^t G(\vec{t}) d\vec{t}, \quad (13)$$

donde \vec{k} es un vector del espacio-k y \vec{G} es el vector gradiente. A partir de esta notación es posible expresar la señal de RMN en función del tiempo, sin tener en cuenta efectos de relajación, como [40]:

$$s(\vec{k}) = \int \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi\vec{k}\cdot\vec{r}} dr^3. \quad (14)$$

En dicha ecuación $\rho(\vec{r})$ es la densidad de espines en la posición \vec{r} , siendo posible obtener la densidad de espines en función de la posición a través de la transformada inversa de Fourier. Se puede observar en la ecuación (14) que el parámetro \vec{k} describe una trayectoria en el espacio-k a medida que el tiempo t evoluciona. La resolución de una imagen en una dada dirección (por ejemplo, la dirección x) puede ser medida en función de la máxima frecuencia espacial k_{max} muestreada en el experimento como:

$$\Delta x = \frac{\pi}{k_{max}}. \quad (15)$$

Considerando un gradiente independiente del tiempo G , aplicado durante un tiempo τ , k_{max} puede ser expresado de la siguiente manera:

$$k_{max} = \gamma G \tau. \quad (16)$$

De dicha ecuación se desprende que, al incrementar la magnitud del gradiente o el tiempo de aplicación del mismo, la resolución de la imagen también se ve incrementada al abarcar frecuencias espaciales más altas. Existen diversas formas de recorrer el espacio- k , resultando importante conocer cómo está distribuida la información de una imagen en dicho espacio. La región central, es decir, las componentes próximas al 0, posee información correspondiente al contraste de la imagen, correspondiente a bajas frecuencias espaciales. Mientras que el complemento de esta región contiene la información correspondiente a los detalles y cambios abruptos de intensidad de la imagen, compuesta por frecuencias espaciales altas.

2.2.3. Imágenes 2-D

Dentro de la IRM se pueden enumerar tres grandes grupos de gradientes, los cuales se diferencian por el momento en el que son aplicados y las consecuencias que estos provocan. Dichos grupos son:

- Gradientes de selección de plano de corte (slice selection o G_{SC}): dichos campos son aplicados junto con el o los pulsos de RF con el objetivo de excitar sólo los núcleos contenidos en un plano que corte a la muestra (en la práctica se trata de un plano de espesor no-nulo).

- Gradientes de fase (G_F): son aplicados posteriormente al pulso de RF y del G_{SC} y, como hace referencia su nombre, codifica en fase. Se dice que codifican en fase porque una vez finalizada la aplicación de este gradiente, los espines vuelven a precesar con la misma frecuencia, pero con un desfase constante entre sí.

- Gradientes de lectura o de codificación en frecuencia (G_L): son aplicados durante la adquisición de datos y por esta razón es que codifican en frecuencia. Debido a este gradiente, se forma un eco de gradiente, ya que inicialmente se aplica un pulso para desfasar los espines y posteriormente uno para refocalizarlos.

Para realizar imágenes 2-D existen diversas combinaciones de pulsos dentro de las cuales una de las más tradicionales es la que se muestra en la fig. 5. Esta está basada en el eco de Hahn, en donde se adiciona el pulso de gradiente de lectura, de forma tal que el pico del eco de gradiente generado por el mismo coincida con el del eco Hahn. Con esta secuencia se conforma la imagen

2-D codificando en fase en una dirección y en frecuencia en otra. La imagen así obtenida representa la proyección de la muestra en el plano formado por los gradientes utilizados, es decir, en esta secuencia no se incluye la selección de un plano de corte de la muestra. Tal como se muestra en la fig. 5, el gradiente de fase cambia su intensidad entre adquisiciones, mientras que el gradiente de lectura permanece constante. Esto es así ya que la codificación en frecuencia se realiza durante la adquisición, recorriéndose el espacio recíproco a lo largo de esta dirección en función de Δt , mientras que la fase se mantiene constante luego de ser aplicado G_F , siendo necesario variar la intensidad de gradiente entre adquisiciones para recorrer esta dirección del espacio- k .

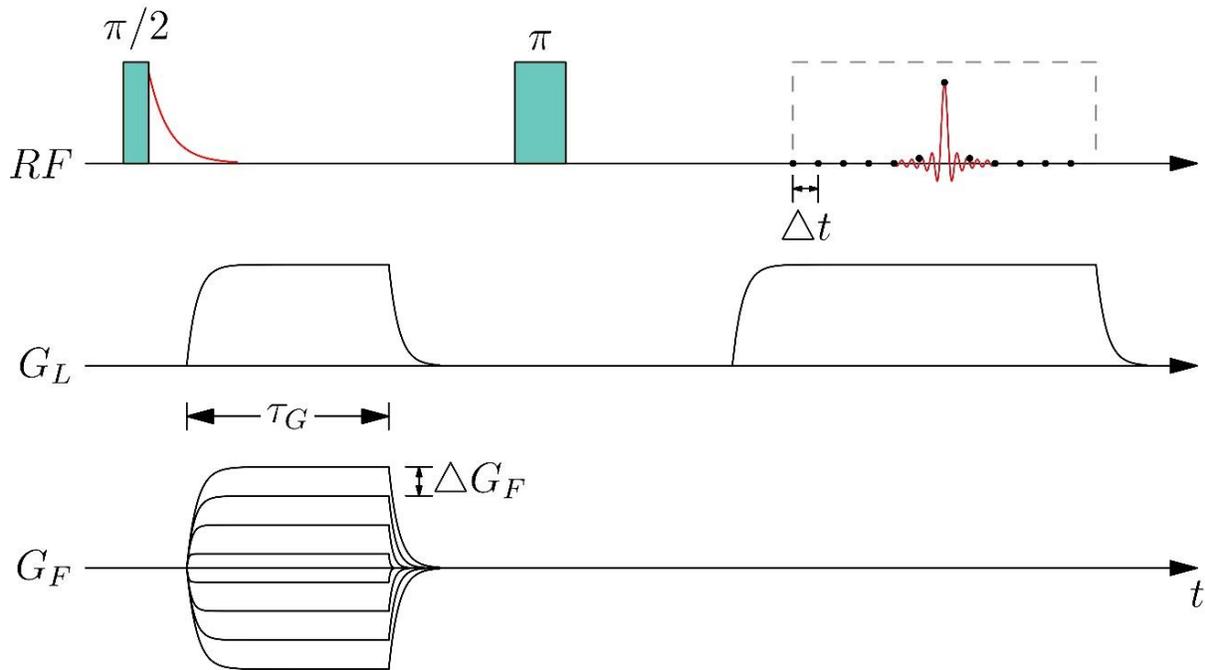


Figura 5: Secuencia de pulsos para imagen 2-D basada en la secuencia de eco de Hahn, sin selección de plano de corte.

Para la obtención de imágenes 3-D, basta con añadir un gradiente en otra dirección a la secuencia utilizada anteriormente, sin embargo, lo más frecuente es realizar imágenes 2-D con selección de un plano de corte en la dirección restante, ya que esto disminuye los tiempos de adquisición y procesamiento de señales. Vale aclarar que dichos planos de corte poseen un dado

espesor, el cual está determinado por la intensidad del gradiente correspondiente y el ancho de banda de irradiación de RF. Queda definido así un volumen selectivo, donde la imagen 2D es la superposición de las proyecciones a lo largo del espesor.

2.2.4. Selección de un plano de corte o volumen selectivo

La estrategia utilizada para realizar una selección de un plano de corte (sea axial, sagital o coronal), o bien, una porción de la muestra, radica en irradiar de manera selectiva a la muestra, de forma tal de afectar sólo aquellos espines correspondientes al volumen de interés para realizar la imagen. Para esto, se combinan pulsos de gradiente junto con pulsos “blandos” de RF, los que se caracterizan por irradiar en un ancho de banda bien definido. Los pulsos de gradiente generan una distribución de frecuencias a lo largo de la muestra, mientras que el pulso blando de RF irradia un ancho de banda pequeño. De esta forma es posible seleccionar la región que se desee. En general los pulsos blandos son pulsos sinc (para irradiar un ancho de banda lo más rectangular posible) apodizados por alguna función tipo Gaussiana, o de Hahn (para suavizar los efectos de truncar la función sinc). Los pulsos de gradiente se suelen encender antes de que comience el pulso de RF como spoils (cumplen la función de “limpiar” la magnetización remanente en el plano transversal al eje de cuantización antes de aplicar el pulso selectivo de RF) y una vez finalizado el pulso de RF, se invierte el signo del pulso de gradiente para refocalizar los espines desfasados durante el proceso de selección. En la fig. 6 se muestra la secuencia de pulsos 2-D con selección de plano de corte utilizada en este trabajo.

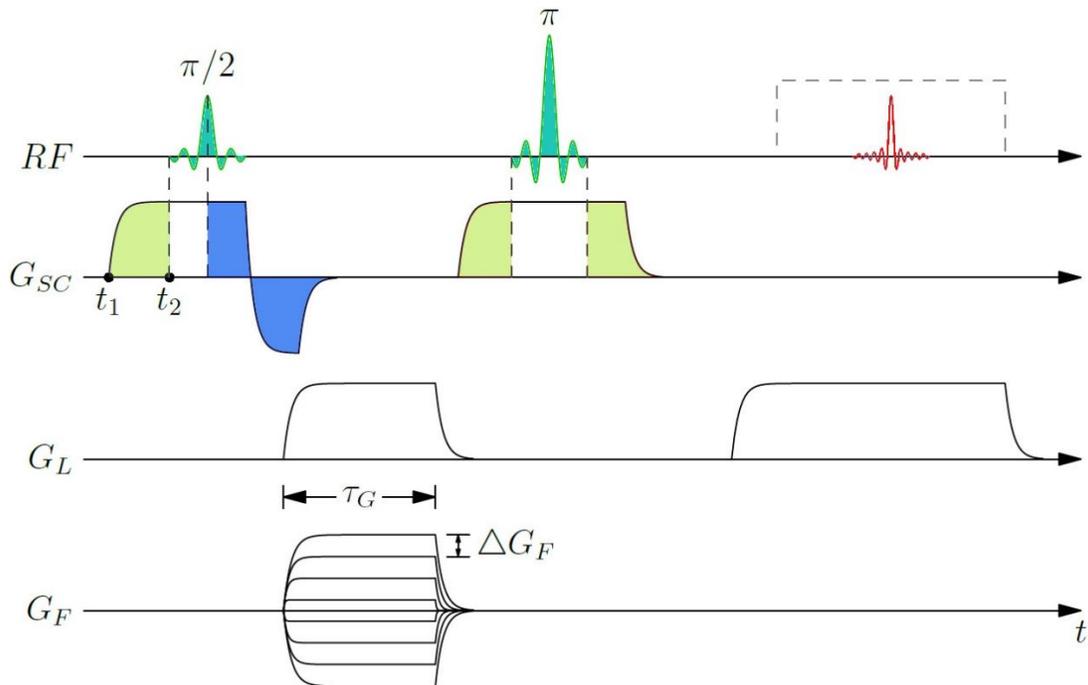


Figura 6: secuencia de pulsos para imágenes 2-D con selección de rodaja. Donde RF hace referencia a radio frecuencia, G_{SC} al gradiente de selección de corte, G_L al gradiente de lectura y G_F al gradiente de fase.

2.3. Ciclado rápido de campo

Los tiempos de relajación transversal y longitudinal dependen del valor de campo al que la muestra se encuentra expuesta. Esto es debido a que, en función de la frecuencia de precesión de los protones, la eficiencia de los diferentes mecanismos de relajación varía. Es así que, estudiar la dependencia en frecuencia de los tiempos de relajación, da acceso a información respecto a la dinámica interna del material de estudio (a través de las densidades espectrales). Generalmente, la relajación más utilizada para este tipo de experimentos es la longitudinal y, a la dependencia de T_1 con la frecuencia, se la denomina dispersión de T_1 . Para obtener la curva de dispersión $T_1(\omega_0)$ es necesario variar la frecuencia de Larmor y, por lo tanto, la magnitud del campo magnético aplicado. Sin embargo, disminuir el valor de campo magnético representa pérdidas importantes de magnetización y, como consecuencia, de la relación señal ruido (RSR). Ante esta disyuntiva, se desarrolla el ciclado de campo como la técnica por excelencia para medir dispersiones de T_1 [15–

17]. Cuando la velocidad de conmutación del campo es inferior a unos pocos milisegundos se habla de ciclado rápido de campo. Esta técnica permite variar el campo en función del tiempo, posibilitando abarcar un amplio rango de frecuencias minimizando las pérdidas de RSR. La secuencia estándar para medir procesos de relajación a campo bajo es la secuencia Pre Polarizada o PP, ésta consiste en polarizar la muestra a un valor alto de campo (B_p), de manera de maximizar la magnetización, y, a continuación, se lleva a cabo la disminución hacia el valor de campo al cual se desee que relaje la muestra (B_R). Finalmente se detecta la señal a un campo mayor (B_D) para el cual se encuentra optimizado el sistema de detección y transmisión de RF (ver fig. 7). Mediante esta secuencia, es posible medir el tiempo de relajación longitudinal adquiriendo señales para diferentes tiempos τ de relajación y luego generando un cambio en el valor del campo de relajación, se obtiene la curva de dispersión.

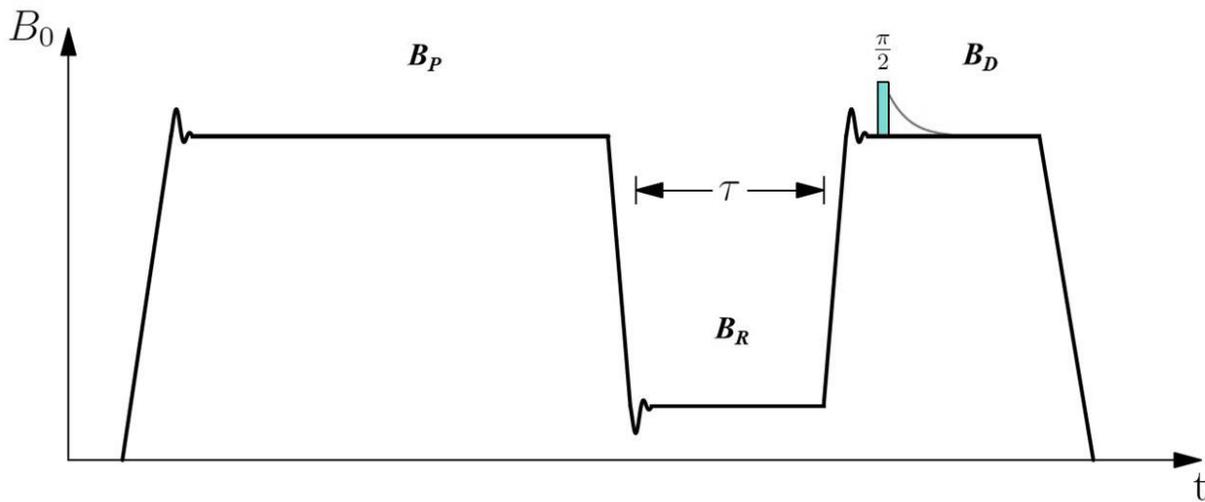


Figura 7: Esquema de secuencia pre polarizada o PP. En este esquema, los valores de B_p y B_D son iguales, pero los mismos pueden ser diferentes entre sí. Así como también se pueden cambiar las duraciones de cada uno de pulsos.

Cuando el valor del campo de relajación es lo suficientemente alto, ya no es necesario pre-polarizar la muestra, es decir, a partir de una cierta frecuencia de Larmor resulta conveniente utilizar la secuencia no-polarizada o NP. En la secuencia NP se suprime el campo de polarización,

permaneciendo intactos los campos de relajación y detección, permitiendo esto disminuir los tiempos del experimento [16].

Un detalle importante con esta técnica está relacionado con los cambios entre dos valores de campo. Los mismos deben ser lo suficientemente rápidos como para que la evolución de la muestra durante este proceso sea despreciable, pero lo suficientemente suaves como para que los cambios sean adiabáticos, ya que de lo contrario la magnetización no se comportará de la forma necesaria. Típicamente, los relaxómetros con ciclado rápido de campo permiten variar el campo magnético entre valores del orden del campo terrestre a 1T en unos pocos milisegundos.

2.4. Imágenes con ciclado rápido de campo

La técnica de imágenes por resonancia magnética con ciclado rápido de campo (IRM-CRC) es una técnica que comenzó a desarrollarse a fines de los años 90, existiendo unos pocos prototipos desarrollados a la fecha [20–22,28–30,32,49–51]. Tal como se describió en la sección anterior, mediante la técnica de CRC es posible variar el campo magnético al que relaja la muestra, esto brinda una gran versatilidad y permite obtener contrastes inaccesibles con otras técnicas, como por ejemplo, doble resonancias [52], imágenes pesadas por dips cuadrupolares [53] o pesadas por dispersión [49].

Tal como indica su nombre, IRM-CRC consiste en combinar imágenes por resonancia magnética con ciclado rápido de campo. Existen diversas formas de realizar esto y en esta tesis se le adiciona a la secuencia de campo ciclado (PP o NP), la secuencia de imágenes durante el campo de detección, tal como se muestra en la fig. 8.

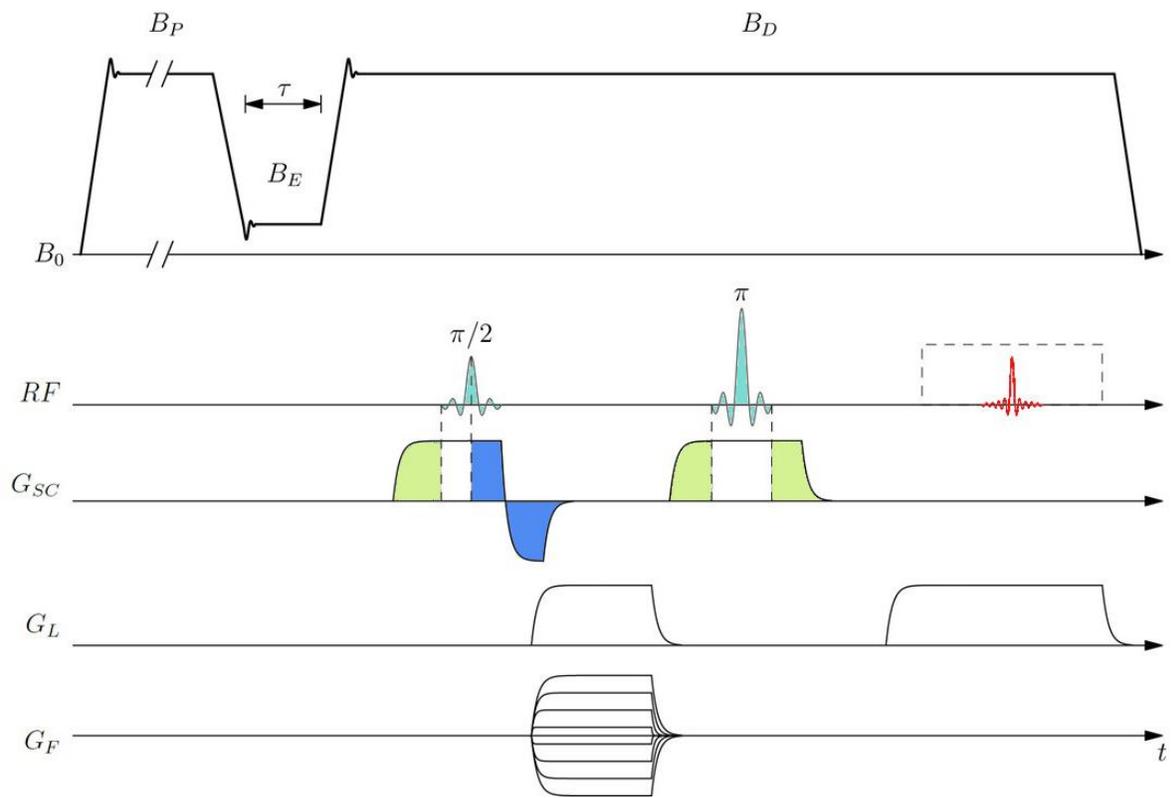


Figura 8: Secuencia de pulsos utilizada en esta tesis para obtener imágenes con ciclado rápido de campo.

3. Hardware y puesta a punto del prototipo

El equipo utilizado en esta tesis fue desarrollado en nuestro laboratorio y presentado en sociedad por primera vez en 2017 [54,55]. Posteriormente se publicó una versión como preprint a comienzos de 2019 [56]. Finalmente, el artículo formal se publica recientemente en el Journal of Magnetic Resonance [34]. Desde 2017 hasta el momento de culminar esta tesis, la instrumentación sufrió numerosos ajustes y mejoras. La mayoría de éstas no son reportadas en esta tesis pues responden a pequeños ajustes (reconfiguración de tierras, recambio de componentes electrónicos, cambio de cableado, etc.) que no están relacionados a la física involucrada en los resultados que se muestran, pero que resultan de una monumental importancia a la hora de implementar los experimentos.

El aparato opera a un valor máximo de campo de polarización y detección de 125mT (5MHz en unidades de frecuencia de Larmor de protones), siendo posible utilizar valores de campo de relajación mínimos de 0.0325mT (1.3kHz), y trabajar con una homogeneidad de campo de 1400ppm y una estabilidad de 220ppm, respecto al campo de detección de 125mT (5MHz). La velocidad de subida (slew-rate) de campo magnético puede tomar valores entre 11.6 T/s y 35 T/s para un volumen máximo de muestra de 35mL. El prototipo cuenta con partes totalmente diseñadas y fabricadas por nuestro grupo de investigación e incorporadas a un relaxómetro Spinmaster de Stelar (Mede-Italia) especialmente modificado. Dentro del hardware que hemos construido, se destacan el imán principal, las bobinas de gradiente, la sonda de RF, un sistema de control de temperatura para la unidad de gradiente y diferentes circuitos electrónicos periféricos. Por otro lado, la fuente principal de corriente, el sistema de refrigeración, el transmisor de RF y la consola auxiliar pertenecen a un relaxómetro Stelar y fueron específicamente modificados para nuestras demandas. Los amplificadores de gradiente son Techron 8607 (Techron Division of Crown International Inc., Elkhart - USA), también reformados para su funcionamiento con nuestras bobinas. La consola principal está basada en una placa Radio Processor-G de SpinCore Technologies Inc. (Gainesville - USA). En la fig. 9 se muestra una fotografía del prototipo, mientras que en la fig. 10 su diagrama en bloques.



Figura 9: Fotografía del prototipo. A) Electroimán tipo Notch en su cámara de montaje y refrigeración, inmerso en el fluido refrigerante color naranja; B) pre-amplificador de RF; C) sistema de refrigeración; D) fuente de corriente y unidad de control, E) consola junto al transmisor Stelar, F) PC de comando de la consola Stelar y G) rack con los amplificadores de gradiente. La consola SpinCore se encuentra a la derecha de la fotografía, aunque no llega a observarse, incorporada a una segunda PC desde donde se controla a todo el sistema.

El imán principal es un electroimán tipo Notch diseñado específicamente para este prototipo [37,38]. Éste genera 125mT para una corriente de 170A, siendo posible variar el campo desde valores menores al campo terrestre a su valor máximo en menos de 3ms. Es el primer electroimán de geometría variable utilizado en el contexto de CRC, permitiendo cambiar su configuración, ya sea para aumentar o para disminuir la homogeneidad del mismo. Inicialmente el mismo contaba con una homogeneidad de 130ppm [38] para su volumen máximo de 35mL. Posteriormente a dicho imán, se le realizó un test destructivo a través del cual se degradó la homogeneidad a 4500ppm. El test fue realizado para estudiar la capacidad de recuperación de homogeneidad mediante la geometría variable, logrando recuperarla hasta 1400ppm. Es con este

último valor de homogeneidad con el cual se trabajó durante el desarrollo de esta tesis. El principal interés en explorar la posibilidad de lograr imágenes de una calidad razonable con un campo magnético de baja homogeneidad responde a la simplificación del hardware involucrado, lo que a su vez posee un importante impacto en el costo de la instrumentación asociada. Más adelante en esta tesis se tocará este punto con mayor detalle.

La bobina de gradiente longitudinal también fue diseñada y construida en el laboratorio [57], mientras que para las bobinas transversales se adaptaron diseños existentes en la bibliografía [58,59]. Las bobinas fueron diseñadas con la premisa de maximizar la relación volumen/radio de la zona uniforme del gradiente, de forma tal de aumentar el volumen de muestra dado un radio interno fijo. Esto es muy importante ya que minimizar el “bore” (apertura) del imán principal reduce la potencia necesaria para obtener cierto valor de campo magnético. En la tabla 1 se muestran las propiedades electromagnéticas de las bobinas construidas, en donde R hace referencia a la resistencia, L a la inductancia y η a la relación campo magnético por corriente por metro.

	L [μ H]	R[m Ω]	η [mT/m.A]
X	68.5 \pm 0.2	367.3 \pm 0.1	9.0 \pm 0.1
Y	69.0 \pm 0.2	382.5 \pm 0.1	8.3 \pm 0.1
Z	98.7 \pm 0.2	572.5 \pm 0.1	15.9 \pm 0.1

Tabla 1: Propiedades electromagnéticas de las bobinas de gradiente utilizadas en el prototipo.

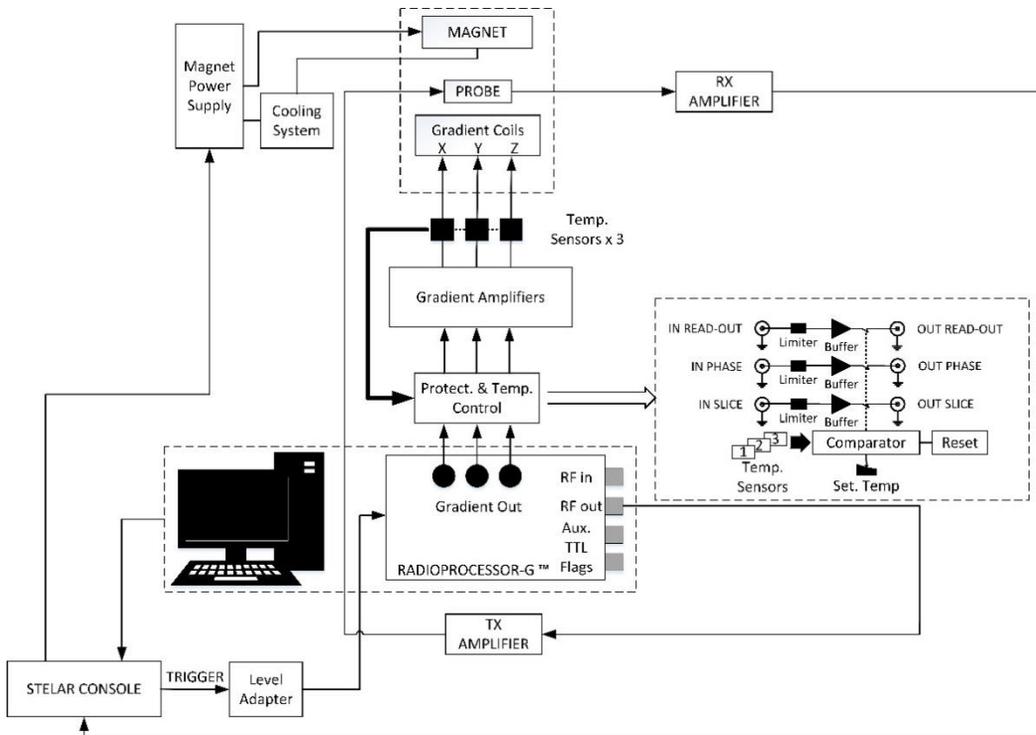


Figura 10: Diagrama en bloque del prototipo. El imán principal, las bobinas de gradiente y la sonda fueron construidos en el laboratorio. La consola Stellar, la fuente de potencia, el sistema de refrigeración, la consola Radioprocessor-G y los amplificadores de gradiente Techron fueron especialmente adaptados a las necesidades del conjunto. Un sistema de control de temperatura y protección fue agregado para salvaguardar la unidad de gradiente.

Las tareas específicas de optimización del hardware que fueron realizadas a lo largo de esta tesis corresponden a:

- Calibración de amplificadores de gradiente y optimización de perfiles 1-D.
- Comparación entre métodos de medición de transitorio de campo magnético.
- Optimización de parámetros de secuencia de pulso.

También se realizaron modificaciones relacionadas con la adaptación del transmisor de RF Stellar para pulsos blandos, la puesta a tierra del prototipo, el pre-amplificador, ganancias del sistema de control de corriente y fuentes de alimentación con el fin de mejorar la RSR. Es importante destacar que parte de este trabajo fue realizado bajo el soporte técnico del ingeniero

Alexis Berté y en colaboración con el doctor Agustín Romero en el contexto de su tesis doctoral [60].

A continuación, se describirán en mayor profundidad los puntos previamente mencionados, mientras que un detalle de los experimentos de testeo realizados al equipo luego de su implementación y ajuste se pueden consultar en el Anexo I.

3.1. Calibración de amplificadores de gradiente y optimización de perfiles 1-D

Tal como se mencionó anteriormente, los amplificadores utilizados para alimentar las bobinas de gradiente son amplificadores Techron 8607 (Techron Division of Crown International Inc., Elkhart - USA). Los amplificadores se operaron en modo corriente, en donde según datos del fabricante, se corresponden 20A a la salida por cada 1V de señal de entrada para una carga mínima de 0.5Ω . Esta respuesta fue verificada para el rango de interés, utilizando una carga inductiva con una resistencia de 0.7Ω , tal como se muestra en la fig. 11. Asimismo, debido a que los amplificadores fueron diseñados para alimentar bobinas de cuerpo completo con características eléctricas muy diferentes a las utilizadas en nuestro prototipo, se debieron compensar los pulsos de salida. Para esto, se modificaron los valores de una red RC a la entrada del amplificador, de forma tal de obtener los pulsos deseados a la salida del mismo. Para realizar este ajuste se utilizaron las bobinas de gradiente, junto con una resistencia de referencia de $44m\Omega$ colocada en serie para medir la corriente que circulaba por la bobina. Como señal de entrada se utilizaron pulsos generados mediante la consola SpinCore, con amplitudes y tiempos similares a los que se iban a implementar para realizar imágenes. Las rampas de subida obtenidas para los amplificadores son: 900T/m/s, 830T/m/s y 1590T/m/s, para los gradientes en x , y y z respectivamente. En la fig. 11 se muestran los pulsos compensados.

Una vez calibrados los amplificadores, se prosiguió a calibrar el sistema de protección de sobre-temperatura del conjunto de gradientes. La implementación de un sistema de control de

temperatura es fundamental ya que los amplificadores tienen la capacidad de transmitir pulsos de hasta 200A, siendo este valor alrededor de 10 veces mayor que el valor máximo tolerable por las bobinas de gradiente implementadas. Para medir la temperatura se utilizaron sensores LM35, los cuales estaban envueltos por bobinas pequeñas y sin refrigerar conectadas en serie con las bobinas de gradiente. Estas bobinas no alteran las características del circuito y tienen una inercia térmica muy pequeña, de forma tal que elevan su temperatura antes que las bobinas de gradiente. El sistema de control coloca la entrada de los amplificadores a tierra cuando se supera la temperatura deseada. Debido a esto, fue necesaria una calibración entre la temperatura en la unidad de gradiente y las bobinas sensoras. La respuesta térmica de ambas bobinas fue lineal respecto a la tensión de entrada, observándose una variación mucho más rápida y sensible para la bobina sensora, lo que permitió realizar un ajuste preciso de la temperatura de corte.

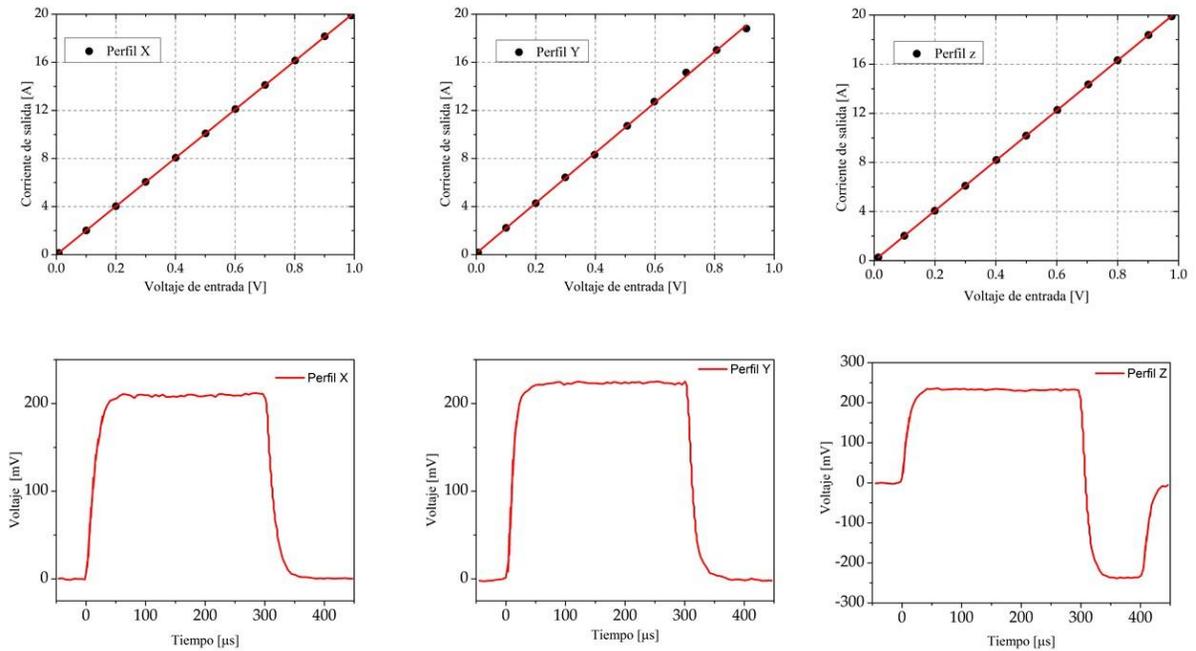


Figura 11: Arriba: relación tensión-corriente de cada uno de los amplificadores de audio, observándose una respuesta lineal. Abajo: pulsos conformados luego de la compensación.

Finalmente, luego de tener calibrado el sistema de control de temperatura y los amplificadores de gradiente, fue posible optimizar los perfiles unidimensionales. Esto permite observar si la unidad de gradiente está centrada respecto de la muestra, y ajustar las amplitudes de

cada uno de los gradientes. La secuencia utilizada para obtener cada uno de los perfiles es equivalente a la que se muestra en la fig. 5, sin la implementación del gradiente de fase. En la fig. 12 se muestran perfiles adquiridos en cada una de las direcciones para una muestra cilíndrica con 2.25cm de diámetro y 4cm de altura, de una solución acuosa con sulfato de cobre. Como puede observarse, para el ejemplo de la fig.12, los perfiles se encuentran centrados respecto al 0 de frecuencia, lo que implica que la unidad de gradiente está correctamente posicionada respecto a la muestra. Además, la relación entre el ancho del perfil z y el x, coincide con la relación diámetro/altura del fantoma utilizado. Esto no ocurre con el perfil y, que es diferente al x, cuando deberían ser iguales por las características geométricas de la muestra. La intensidad del gradiente en la dirección y deberá ser ajustada hasta obtener un perfil como el x. Sin embargo, este método es un ajuste a primer orden ya que cada uno de los gradientes está codificando en frecuencia mientras que cuando se realizan las imágenes 2-D uno de los gradientes codifica en fase, pudiendo aparecer algunas diferencias que deben ser ajustadas posteriormente. En la sección 4.2.3.2. se presenta un método alternativo y original para optimizar la posición de la unidad de gradiente en equipos de IRM-CRC.

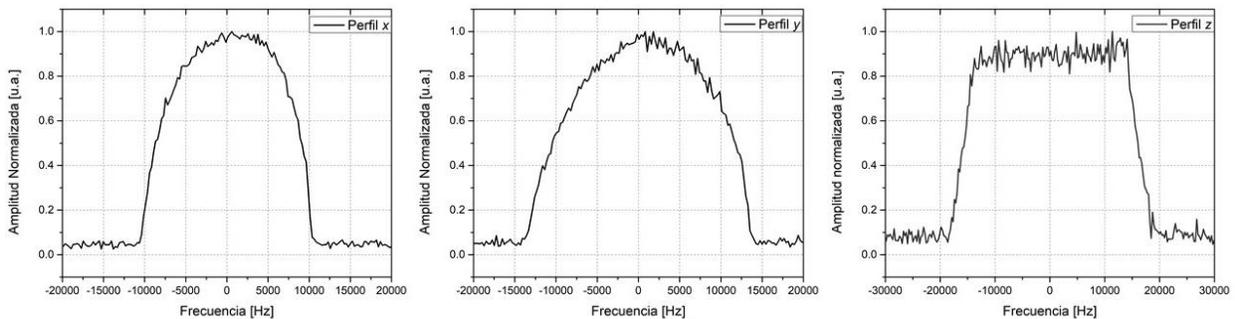


Figura 12: Perfiles 1-D adquiridos en cada una de las direcciones de gradiente, cuyas intensidades de gradiente son $G_x=17.8\text{mT/m}$, $G_y=22.0\text{mT/m}$ y $G_z=21.0\text{mT/m}$.

3.2. Medición de transitorio de campo magnético

El hecho de pulsar el campo magnético en los experimentos de ciclado de campo genera transitorios que imposibilitan adquirir la señal inmediatamente después de alcanzar el campo

deseado (debido a la presencia de grandes inestabilidades, siendo despreciables los efectos de las corrientes parásitas). En consecuencia, en los experimentos que involucran esta técnica, es necesario esperar un tiempo para que el campo se estabilice y poder adquirir la señal de RMN sin mayores inconvenientes. Al tiempo entre que comienza a subir el campo desde el valor de relajación y se empieza a adquirir la señal, se lo denomina tiempo de conmutación TC. El TC es un parámetro fundamental para este tipo de aparatos ya que determina el límite inferior para los tiempos de relajación longitudinal que serán posible estudiar con el equipo. Por esta razón, resulta determinante poder medir este valor con precisión. Además, monitorear la estabilidad del campo magnético en tiempo real resulta de gran utilidad para verificar si el equipo se está comportando correctamente, ya que es un indicador del corrimiento térmico y otros factores que pueden estar afectando al sistema.

Monitorear el campo magnético en tiempo real resulta complejo ya que no es posible colocar sensores en el volumen de la muestra. De esta manera, es que se miden diferentes indicadores que se encuentran fuertemente relacionados con el campo magnético, siendo el más comúnmente utilizado el de medir la corriente que circula por el imán a través de la caída de tensión en una resistencia shunt o mediante un sensor de corriente, valor que se denomina voltaje shunt o V_{shunt} . En este trabajo se compara la sensibilidad del V_{shunt} medida con un sensor de corriente Ultrastab 866 Danfysik (Taastrup - Dinamarca) con otros dos métodos. Finalmente, estos resultados se comparan con la medición del tiempo de corte utilizando la señal de RMN. Uno de los métodos consiste en medir la caída de tensión en el imán, mientras que en el otro se mide la variación de flujo magnético en el volumen de la muestra. Para el primero simplemente se conecta el osciloscopio a los bornes del imán, teniendo los cuidados pertinentes para no realizar un lazo de tierra. Mientras que, para el segundo, se coloca una bobina en la región correspondiente a la muestra y se conectan los bornes de la bobina directamente al osciloscopio. Si denominamos I_I a la corriente que circula por el imán y aproximamos al imán como una resistencia R_I con una bobina L en serie, tenemos que la caída de tensión en el imán es:

$$V_I = R_I I_I + L \frac{dI_I}{dt}. \quad (17)$$

Por otro lado, la FEM ε inducida en la bobina será:

$$\varepsilon = -\frac{d\Phi}{dt} = -\alpha \frac{dI_I}{dt}, \quad (18)$$

donde Φ representa el flujo magnético y α es un factor de proporcionalidad que depende de la geometría del imán y de la bobina de detección de flujo. Para el caso del voltaje shunt, y considerando que se posee una resistencia shunt R_{shunt} , lo medido es lo siguiente:

$$V_{shunt} = R_{shunt} I_I. \quad (19)$$

Comparando las expresiones correspondientes a los tres métodos implementados, se observa que el método de la tensión shunt mide un valor proporcional a la corriente del imán (ec. 19), el método de la FEM inducida un valor proporcional a la variación de corriente (ec. 18) y la tensión del imán representa una combinación lineal de los métodos anteriores ya que tanto la corriente como su derivada se encuentran involucradas (ec.17). De esta manera, es de esperar que el método de la FEM inducida sea más sensible que los otros dos métodos ya que se mide solamente la derivada. Sin embargo, la FEM inducida es sólo indicador de la variación de campo, por lo que no aporta información de valor del campo alcanzado, mientras que los otros dos parámetros son proporcionales al campo una vez que se alcanzó el equilibrio.

Para ver la respuesta de cada uno de los métodos, se midieron secuencias pre-polarizadas con diferentes valores de campo y duración del intervalo de relajación. Para las mediciones se utilizó un osciloscopio Tektronix MSO 2022B con un ancho de banda de 200MHz y 1GS/s. El comportamiento para todos los casos fue consistente entre sí. La fig. 13 muestra las curvas medidas para una secuencia de pulso con los siguientes parámetros: campo de polarización y detección de 5MHz, la duración del pulso de detección es de 16ms, tiempo de relajación de 60 ms y campo de relajación de 100kHz. En particular, sólo se muestra el segmento final de las mediciones para que sean apreciables las oscilaciones detectadas. Las medidas se encuentran normalizadas respecto a su valor máximo para poder compararlas entre sí.

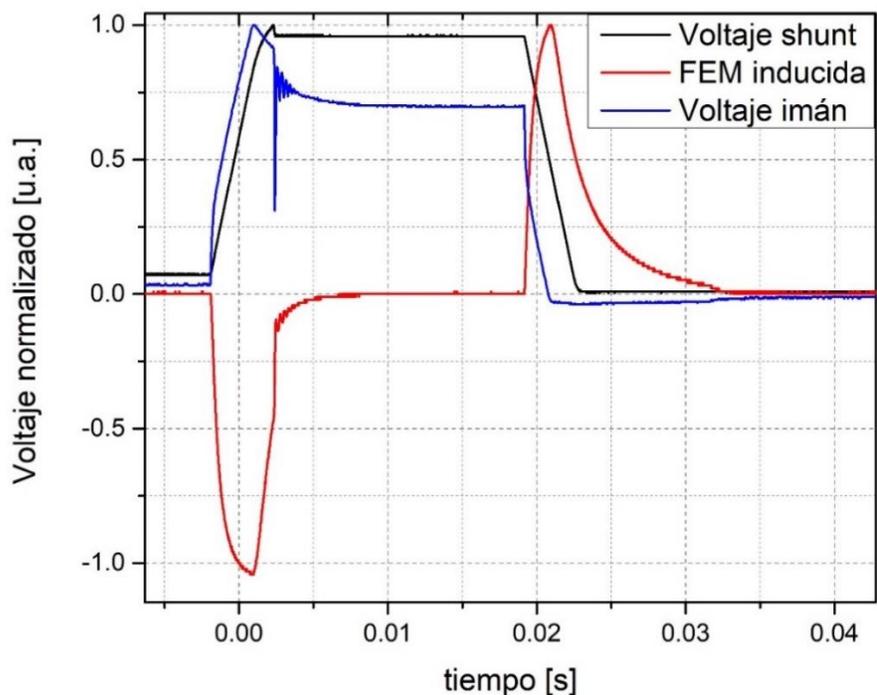


Figura 13: Medidas de diferentes indicadores de estabilidad obtenidas por tres métodos diferentes. La curva negra representa el valor de tensión shunt y es proporcional a la corriente en el imán. La curva roja es la FEM inducida en una bobina colocada en el volumen de muestra del imán y representa la variación de flujo magnético. La curva azul representa la caída de tensión en el imán y representa un promedio pesado entre la corriente y su derivada.

En primera instancia, los comportamientos observados para los tres métodos se corresponden con lo esperado. El método de tensión shunt resultó ser el menos sensible, mostrando un valor constante mientras la corriente aún no se ha estabilizado. Comparando los otros dos métodos entre sí, se observa que responden de una manera similar en cuanto a la estabilización de la corriente (medición de voltaje del imán) y estabilización de campo magnético (medición de flujo magnético), alcanzando valores constantes en el mismo tiempo y con una sensibilidad mucho mayor a la medición de corriente (a través de V_{shunt}). Al entrar en detalles, el hecho de que en la tensión del imán se amortigüen los picos debido a la variación de campo, permite apreciar con mayor sensibilidad el transitorio de corriente. Por otro lado, medir el voltaje es muy sencillo y se puede realizar conjuntamente con la adquisición de la señal, lo que resulta imposible de hacer para el caso de la FEM ya que implica colocar la bobina en el lugar de la muestra. Por lo tanto, el indicador más sensible y eficiente para monitorear el campo magnético, dentro de las posibilidades

exploradas, es la caída de tensión en el imán. Cabe aclarar que estamos hablando en el contexto de medir y caracterizar al transitorio de campo magnético en el volumen que ocupa la muestra, que deviene como consecuencia de una conmutación de corriente en el electroimán. Si del control del campo se trata, la medición de la corriente es la única que guarda linealidad con el campo magnético, y, por ende, es la primera opción para cerrar un lazo de realimentación, salvo se mida directamente el campo magnético en la zona aledaña a la muestra [61,62]. No obstante, la gran sensibilidad que ofrece la caída de tensión en el electroimán puede ser aprovechada para sintonizar el sistema electrónico de control del campo (como ejemplo, podemos mencionar la señal de realimentación “AC Feedback” utilizada en los relaxómetros comerciales de Stelar [16]).

A partir de este método es posible determinar el tiempo de conmutación TC, que es el tiempo entre el instante en el cual comienza a subir el campo, y que están dadas las condiciones de estabilidad suficientes para adquirir la señal (entre optimas y suficientes está la diferencia de poder realizar una medición en un experimento que involucre tiempos de relajación más cortos, compromiso que a su vez se relaciona con la homogeneidad del campo magnético, tema que será más claro luego del capítulo 3). Cabe destacar que, en ciertos periodos, las variaciones de tensión causadas por la inestabilidad son despreciables respecto a la apreciación del instrumento. En consecuencia, tanto en la relajación como en la detección, se observan valores de tensión constantes. A partir de esto, en la curva de tensión, se define el intervalo TC como el periodo comprendido entre el punto previo a que aumente la tensión de relajación y el punto en el que se alcanza la tensión constante de detección. Utilizando este criterio y considerando que se adquiere un punto cada 0.04ms, se midió un tiempo de conmutación de (10.04 ± 0.08) ms a partir de la curva de tensión de la fig. 13.

Para verificar que el método esté funcionando correctamente, es necesario comparar el valor medido (en este caso 10ms) con el resultado obtenido a través de un método robusto, como la RMN. Para medir TC mediante RMN se implementó el siguiente criterio: se adquiere una señal dado un tiempo de conmutación TC, y luego el promedio de dos señales con la misma configuración. Entonces, si existen inestabilidades de campo, la señal promediada presentará una amplitud menor a la señal sin promediar. En la fig.14 se muestra la diferencia porcentual entre la

señal sin promediar y la promediada, para diferentes valores de TC. Aquí se observa que resulta indistinguible con 0% la diferencia entre los valores medidos para TC=10ms. Este valor coincide con el determinado a partir de la caída de tensión en el imán, validando el método. Así, se demuestra que la caída de tensión en el imán es un parámetro mucho más sensible para determinar el tiempo de conmutación que medir la corriente en el imán,

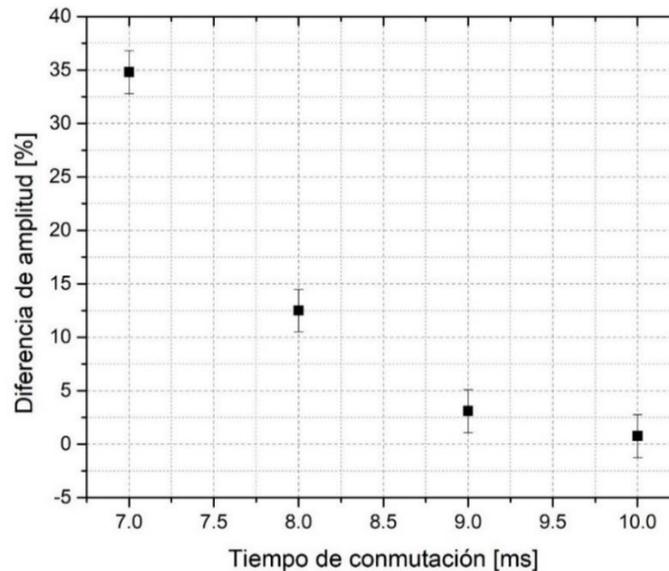


Figura 14: Diferencia porcentual entre señal sin promediar y señal promediada. La incertidumbre asociada es la propagación de la incertidumbre asociada a la amplitud de cada señal. Se observa que para los 10ms la diferencia es indistinguible con el 0%.

3.3. Adaptación del transmisor de RF Stelar y configuración de pulsos blandos

Tal como se mencionó en la sección de “Selección de un plano de corte o volumen selectivo”, para seleccionar el plano de corte es necesario irradiar con pulsos “blandos”, es decir, pulsos de larga duración y baja intensidad. En el caso particular de los experimentos involucrados en esta tesis, se optó por utilizar pulsos sinc con tres lóbulos, apodizados por una función de Hann, una duración de $400\mu s$ y con un ancho de banda de $20kHz$. Sin embargo, el transmisor Stelar fue diseñado para pulsos duros (de corta duración y grandes amplitudes) por lo que el mismo debió ser

modificado. En primera instancia, este transmisor contaba con diodos a la salida, los cuales fueron removidos, ya que eliminaban los lóbulos de menor intensidad del pulso sinc. Además, para aumentar la potencia máxima de irradiación, el transmisor se encontraba alimentado con una tensión superior a la recomendada por el fabricante de los transistores de RF (Motorola-2N6084). Esto funcionaba para el caso de pulsos cortos ya que el ciclo de trabajo era suficiente para que los transistores se refrigeraran, pero resultaba excesivamente riesgoso para pulsos de larga duración. Debido a esto, la tensión de alimentación fue disminuida de 15V a 12.5V de forma de hasta valores contemplados por el fabricante. Finalmente, se agregaron choques y capacitores para disminuir el nivel de ruido.

Una vez adaptado el transmisor de RF fue necesario calibrar la intensidad de los pulsos. Para esto se midió la intensidad de la señal de RMN en función de la amplitud del pulso. El comportamiento observado de la señal fue senoidal como era de esperar, siendo sencillo determinar los valores óptimos para cada pulso a partir de la curva obtenida.

3.4. Optimización de secuencias de pulsos

El lenguaje de programación de la consola SpinCore está basado en C^{++} con un conjunto de funciones predefinidas por el fabricante. La consola fue sincronizada mediante los pulsos digitales que dan origen a la secuencia de campo ciclado, de forma tal que resulta necesario programar secuencias diferenciadas según se trate de un experimento PP o NP. Cada parámetro es optimizado en función de los tiempos de relajación involucrados en el experimento y la forma del objeto a estudiar, de manera tal de minimizar los tiempos y ajustar el FOV (field of view). Las secuencias programadas se encuentran optimizadas de forma tal de que sea sencillo cambiar entre ciclado de campo NP a PP simplemente agregando los correspondientes tiempos de polarización y relajación.

Un parámetro fundamental para determinar si los tiempos utilizados en la secuencia son correctos es verificar la posición de los ecos. En primera instancia el eco de Hahn debe encontrarse

centrado respecto a la ventana de adquisición y, posteriormente, el eco de gradiente debe estar centrado respecto al eco de Hahn. Esto es independiente de la amplitud del pulso de lectura aplicado y resulta crítico para una correcta adquisición de la imagen. En el Anexo II se muestra el código programado en la SpinCore para una de las secuencias de pulso utilizadas.

3.5. Conclusiones parciales

A lo largo de este capítulo se han mostrado los principales ajustes de hardware realizados para lograr el correcto funcionamiento del prototipo. Este enfoque demostró ser una aproximación novedosa, partiendo desde un relaxómetro hacia un instrumento con capacidad de hacer relaxometría localizada e imágenes. La principal complejidad radica en agregar la unidad de gradiente junto con sus respectivos amplificadores, siendo esta incorporación factible en otros relaxómetros que pudieran contar con un electroimán de adecuada apertura.

4. Calibración del equipo

Pocos prototipos de instrumentos específicamente diseñados para IRM-CRC operando en un amplio rango dinámico extendido a frecuencias de Larmor del orden de los kHz se han desarrollado [20,32,34,63,64] y, como consecuencia, los protocolos de calibración de los mismos son prácticamente inexistentes. La necesidad de conmutar el campo en tiempos cortos sugiere como solución más directa el uso de electroimanes, por lo que la homogeneidad y estabilidad de campo son inferiores que en los equipos comerciales de IRM.

En este capítulo se proponen protocolos específicos para la calibración del instrumento. En el procedimiento empleado se hace uso de una segunda frecuencia de irradiación de los protones durante el período de relajación o evolución del experimento. La técnica aquí presentada es una extensión a experimentos de IRM, de protocolos ya utilizados anteriormente en calibraciones previas de otros instrumentos con CRC [65]. A través del método propuesto es posible medir y calibrar el campo de relajación B_R con una precisión mayor a 250Hz (en términos de frecuencia de Larmor de protones). Combinando imágenes con doble irradiación, es posible posicionar correctamente la unidad de gradientes y determinar el ancho de banda irradiado por ésta. Además, se demuestra que mediante esta técnica es factible acceder a información de la homogeneidad de la bobina de irradiación, como así también de las inhomogeneidades de campo del imán principal. Adicionalmente, por medio de una imagen, se prueba que una fracción de la muestra relaja en presencia de campo magnético nulo en la dirección z . Finalmente, se propone un método alternativo de selección de planos de corte, el cual posibilita comprimir la secuencia de imágenes, reduciendo así los efectos causados por acumulación de fase [30] y minimizando las distorsiones generadas por la inhomogeneidad de campo en la selección de plano de corte.

4.1. Calibración del campo de relajación

Para poder optimizar los contrastes con IRM-CRC es importante determinar con precisión y exactitud el valor del campo de relajación en el que se encuentra inmersa la muestra [51]. Con

este objetivo, se implementa un experimento de doble irradiación con el cual es posible determinar el valor de campo de relajación B_R con una incertidumbre menor a 250Hz (en términos de la frecuencia de Larmor de los protones). Posteriormente, se realiza una curva de calibración para diferentes valores de campo de relajación, relacionando los mismos con un parámetro de medición directa en el equipo.

4.1.1. Método de doble irradiación

El experimento de doble irradiación consiste en irradiar la muestra durante la relajación tal como se muestra en la fig. 15. Esta irradiación debe ser perpendicular al eje de cuantización efectivo durante la relajación o evolución del sistema de espines, de forma tal que cuando la frecuencia irradiada es cercana a la frecuencia de precesión de los núcleos (frecuencia de resonancia), se transfiera energía a los mismos, desordenando el sistema de espines y provocando una reducción de la intensidad de señal de RMN detectada (en nuestro caso, del eco de Hahn). De esta manera, es posible realizar un barrido en la frecuencia de irradiación, obteniendo una curva de amplitud de eco de espín en función de la frecuencia irradiada, y asociando el mínimo de amplitud con la frecuencia principal de precesión en la muestra.

Por medio de este experimento es posible medir cualquier valor de campo de relajación dentro del rango de frecuencias al que responde el hardware utilizado. En particular, también es posible utilizar esta metodología para determinar el campo magnético residual y compensarlo. En nuestro caso, el campo residual B_R dentro del volumen de la muestra fue reducido de 13.5kHz a 1.3kHz compensando únicamente la componente longitudinal (dirección z). Esto deja en manifiesto que el offset de corriente del imán principal era distinto de 0, siendo posible corregir el mismo y compensar la componente z del campo ambiental. A través de este método también es factible anular las componentes transversales y medirlas, pero para ello es necesario utilizar una bobina de irradiación perpendicular a la actual (o el mismo electroimán convenientemente acoplado al sistema de irradiación). Sin embargo, esta cancelación pasa ser crítica en caso de trabajar a campos ultrabajos (rango ULF en término de frecuencia de protones), lo que escapa de los objetivos de esta tesis.

4.1.2. Hardware y secuencia de pulso

La secuencia de pulsos implementada para la calibración del campo de relajación (B_R) es una secuencia pre polarizada (PP), con una rampa de variación de 35T/s, (donde la duración del pulso de polarización es de 1.2s, el tiempo de relajación τ es 0.6s y la duración del pulso de detección es 12.4ms). El valor del campo de polarización (B_P) y campo de detección (B_D) equivale a 5MHz en término de frecuencia de Larmor de protones, mientras que el valor de B_R toma valores entre 1.3kHz y 510kHz. Durante el pulso de relajación, se irradia (pulso IR) una muestra de 16mL de agua desionizada a través de la bobina de irradiación (BI) con frecuencias asociadas al intervalo de B_R . Para la detección de señal se utiliza una secuencia de eco de espín, en donde el tiempo de eco (TE) es de 4ms y los pulsos de RF se corresponden a pulsos sinc con tres lóbulos, apodizados por una función Hann. Su duración es de 400 μ s y su ancho de banda de irradiación es de 20kHz. En la imagen de la fig. 15 se muestra un esquema de esta secuencia.

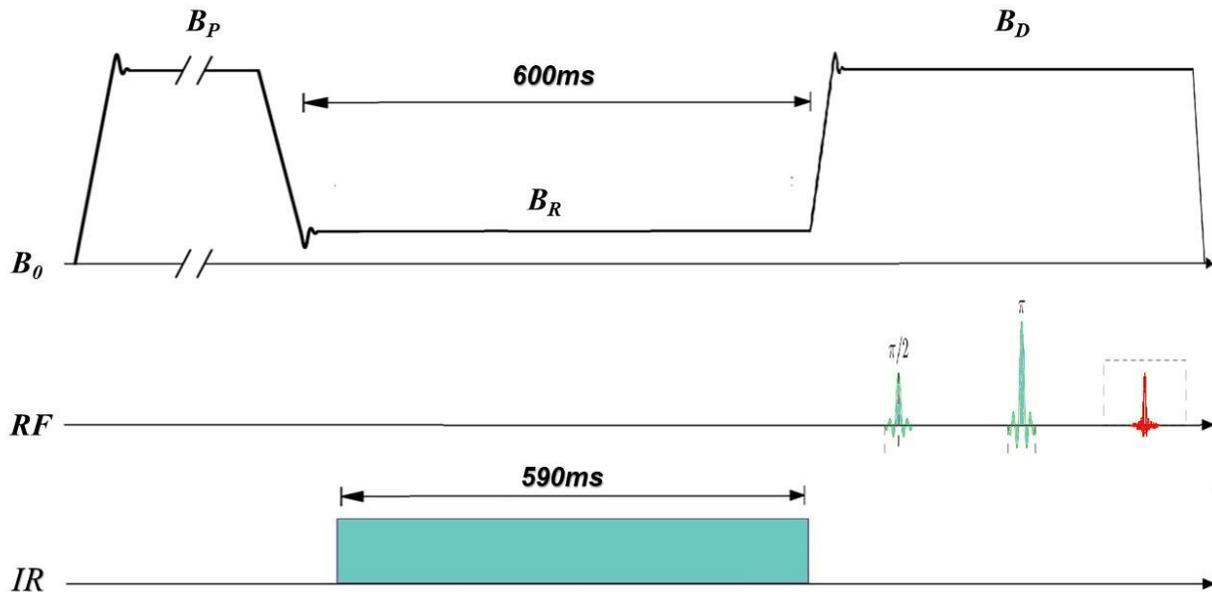


Figura 15: Secuencia de pulso utilizada para la calibración del campo de relajación. B_0 hace referencia al campo principal, IR a la irradiación durante relajación, RF la secuencia utilizada para adquirir la señal.

Al prototipo presentado anteriormente se le agregó un hardware específico para implementar la doble irradiación. Este hardware adicional cuenta con un amplificador de audio de 500W NB Electronic Industries 1200 Evolution (Córdoba – Argentina), un generador de ondas arbitrarias Agilent 33220A (Santa Clara – Estados Unidos), una bobina superficial y circuitos auxiliares implementados en el laboratorio. La frecuencia de irradiación, obtenida a través del generador de ondas arbitrarias, es mezclada con un pulso cuadrado generado en la consola de programación de pulsos, para así conformar el pulso que se desea irradiar. Posteriormente, el pulso es transmitido a la bobina de irradiación (BI) a través del amplificador de audio con la potencia que sea necesaria (en estos experimentos siempre es menor a 3W). En la fig. 16 se muestra el diagrama en bloque del prototipo con el hardware adicional y la bobina de irradiación.

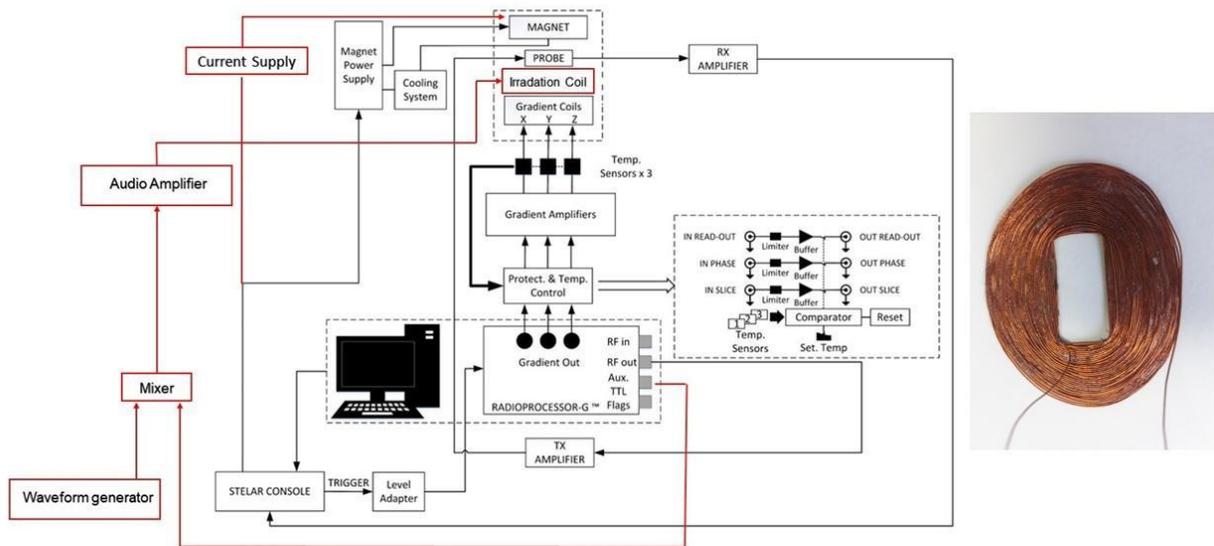


Figura 16: Diagrama en bloques del prototipo junto al hardware adicional y bobina de irradiación. En negro se muestra el prototipo inicial y en rojo los componentes que fueron incorporados para la realización de los experimentos de doble irradiación. A la derecha se muestra la bobina de irradiación utilizada.

Cabe destacar que una de las mayores complicaciones para la implementación de este hardware consiste en minimizar el acople entre la bobina de doble irradiación y la bobina de RF, dada la proximidad entre ambas. Esto resulta fundamental, ya que de lo contrario el ruido causado

por la bobina de irradiación destruirá la señal de RMN. En consecuencia, para minimizar el acoplamiento entre éstas, se decidió utilizar una bobina superficial, colocada perpendicular a la bobina de RF, de manera que el desacople principal es geométrico (no hay blindaje entre ambas). Además, para evitar el apantallamiento del campo causado por los diferentes bobinados que componen el conjunto electroimán-unidad de gradientes, la ubicación que se escogió para la BI es entre la bobina de RF y el blindaje. En la fig. 17 se muestra un esquema en donde se especifica la posición de la bobina de irradiación.

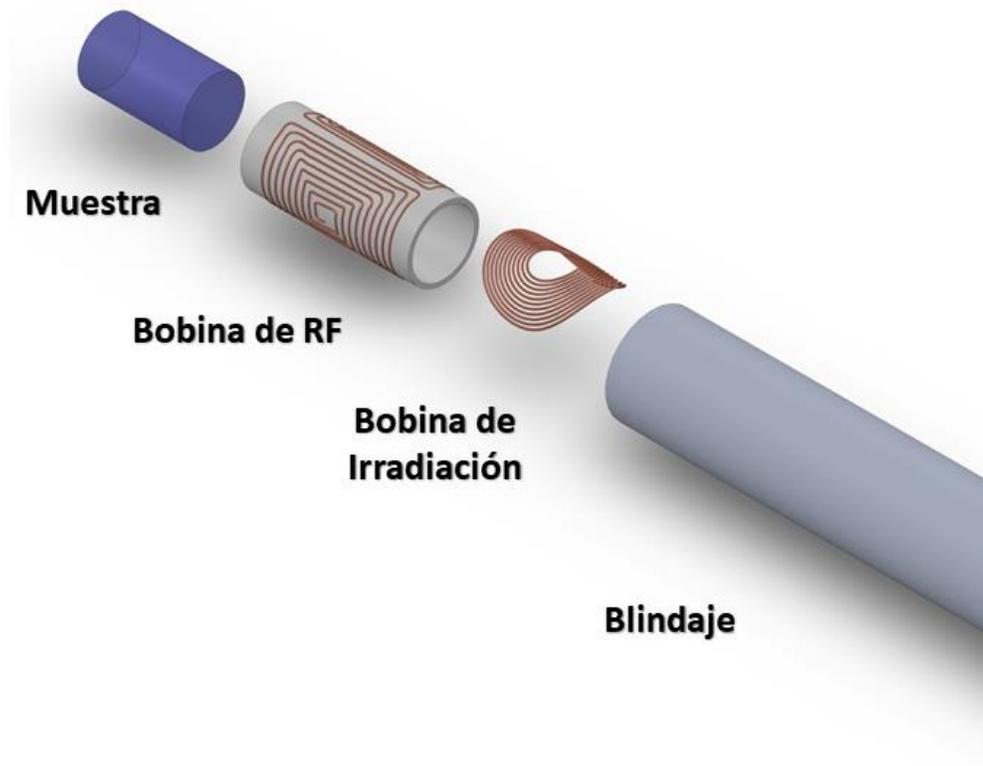


Figura 17: Esquema de posicionamiento de bobinas respecto a la muestra y el blindaje. Tal como se puede observar, la bobina de irradiación se encuentra posicionada entre la bobina de RF y el blindaje. La separación entre la bobina de RF y la de irradiación es de 3mm y esta última se encuentra colocada sobre un soporte cilíndrico de acetato (no presente en la figura), cuyo espesor es de 0.5mm. El blindaje es de aluminio con un espesor de 1.8mm.

4.1.3. Mediciones

En la fig. 18 se muestra una de las curvas obtenidas, en la cual el mínimo de amplitud se encuentra a los (39.8 ± 0.1) kHz, donde la incertidumbre asociada se corresponde con la diferencia de frecuencia entre el punto de menor amplitud y su consecutivo. Esta clara definición del valor mínimo permite medir el campo de relajación B_R con gran precisión. Se observa que la amplitud del mínimo no es nula y la curva no es simétrica. Esto es debido principalmente a dos factores: uno es el pulso de irradiación, cuya potencia no es homogénea para todo el volumen de la muestra, y, en consecuencia, algunos espines no son excitados. El otro factor es la inhomogeneidad de campo, que provoca que los espines precesen a diferentes frecuencias, por lo que, si se irradia con un ancho de banda angosto, no se excitarán todos los núcleos. Esta distribución de frecuencias de precesión de los núcleos es también observable mediante la transformada de Fourier de la señal de RMN [35].

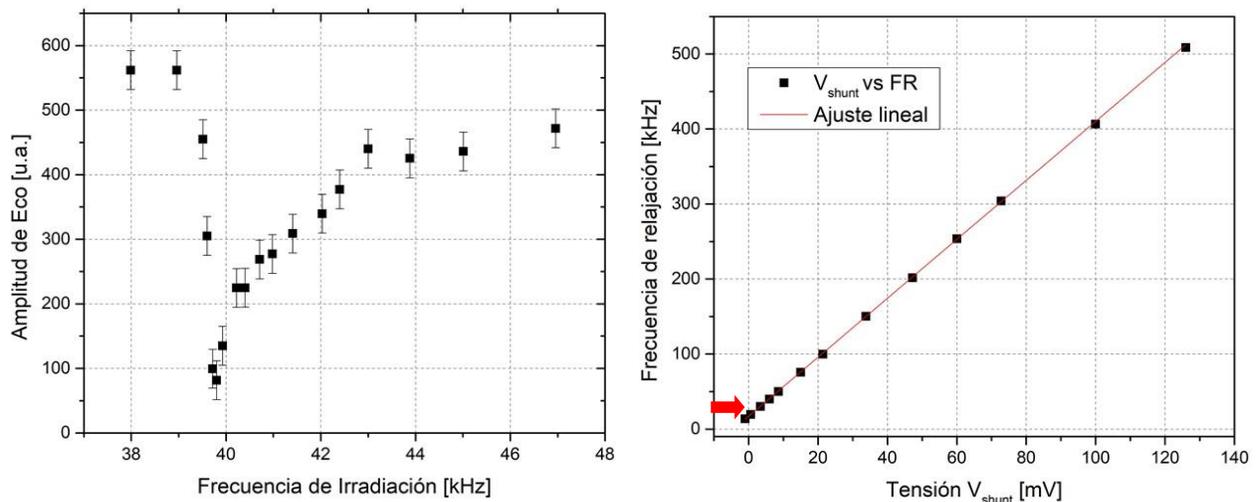


Figura 18: A la izquierda se muestra la amplitud del eco de espín en función de la frecuencia irradiada durante la relajación, con una frecuencia central de (39.8 ± 0.1) kHz. A la derecha se muestra la curva de calibración obtenida entre V_{shunt} y la frecuencia de relajación. La incertidumbre asociada a la curva de calibración está contenida en el tamaño de los puntos. Para cada punto del gráfico de la derecha, existe una curva similar a la mostrada en el gráfico de la izquierda. La flecha roja indica el punto correspondiente a la curva de la izquierda.

Antes de realizar la calibración, se compensó el campo en la dirección z , utilizando una fuente bipolar de corriente constante conectada al electroimán en paralelo con la fuente principal (ver fig. 16). Cabe destacar que esta fuente forma parte del equipo Stelar que se utilizó para conformar nuestro prototipo. Por lo tanto, a través de la consola Stelar, se varió la corriente de la fuente bipolar hasta generar un campo magnético que compense al campo residual en la dirección z [16]. En la práctica, se modificó la corriente en el imán principal para disminuir la frecuencia de irradiación para la cual la señal de RMN se minimiza. Mediante esta estrategia fue posible reducir la frecuencia de audio desde (13.5 ± 0.1) kHz a (1.30 ± 0.25) kHz, en donde la incertidumbre asociada de ± 0.25 kHz es debido a que resulta complejo distinguir un mínimo claramente determinado en ese rango de valores. Los (1.30 ± 0.25) kHz se pueden asociar principalmente a la componente transversal de campo magnético que es perpendicular al eje de la bobina de irradiación. Esto es así ya que la componente z se encuentra compensada y la componente paralela al campo de irradiación no se puede excitar, por lo que es invisible para este método. La fig. 19 muestra la frecuencia de resonancia en función del campo aplicado en el eje z en presencia de un campo transversal (perpendicular al eje de la bobina de irradiación) de 1.3 kHz (curva negra), y en ausencia de campo transversal (curva roja). La frecuencia de resonancia no es más que el módulo de la suma vectorial de las componentes, de manera que a medida que disminuye la componente z del campo, comienza a ser dominante la componente transversal. En consecuencia, en caso de no existir una componente transversal del campo magnético, sería posible saturar casi la totalidad de la magnetización hasta frecuencias muy cercanas a 0. Sin embargo, lo que se observa experimentalmente es que para valores menores a 1.3 kHz comienza a aumentar la señal de RMN, indicando que se está irradiando fuera de resonancia, dejando en manifiesto que la componente transversal perpendicular al eje de magnetización se corresponde con 1.3 kHz (esta componente transversal puede ser fácilmente compensada con el agregado de un par de bobinas compensadoras y su respectiva fuente de corriente), siendo posible reducir el campo remanente total a valores inferiores a los 100 Hz [66–68].

Luego de compensar la componente longitudinal del campo ambiente, se prosiguió a realizar la calibración de B_R entre 1.3 kHz y 510 kHz. Para esto fue necesario vincular el campo magnético con una magnitud accesible mediante una medición directa, resultando ésta la tensión del shunt (V_{shunt}). La elección se basa en que ésta es proporcional a la corriente que circula en el

imán principal del equipo y su medición es sencilla. Por lo tanto, para diferentes valores de V_{shunt} se midió la frecuencia de relajación correspondiente obteniendo una respuesta lineal con un $R^2 = 0.99992$ para el ajuste realizado, tal como se puede observar en la fig. 18. Por medio de esta calibración es posible obtener de forma inmediata el valor calibrado de campo de relajación dada la tensión shunt del equipo, siempre y cuando se encuentre dentro de los valores preestablecidos (esto depende de posibles variaciones de la calibración del sensor inductivo utilizado para medir el V_{shunt}).

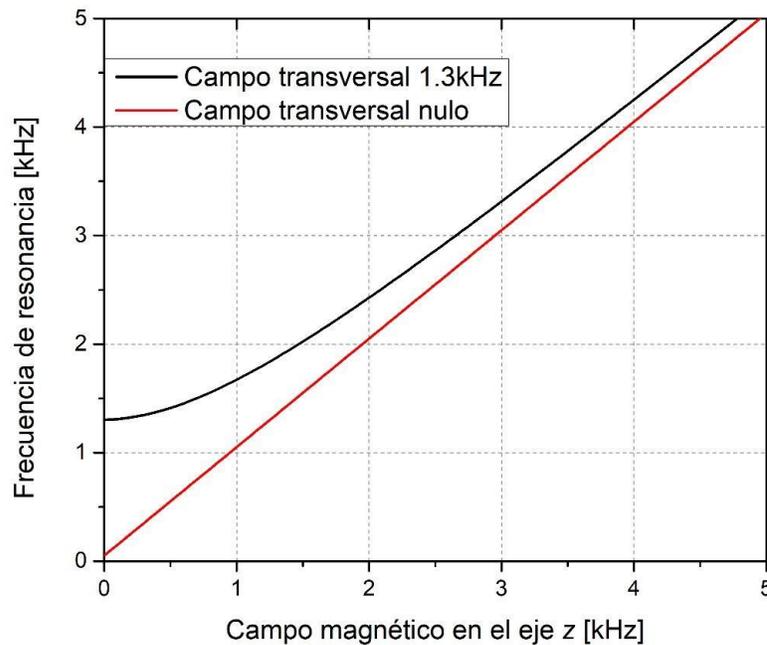


Figura 19: Curvas de frecuencia de resonancia en función de campo de relajación en z. La curva negra se corresponde a la calculada para un valor de campo magnético transversal (perpendicular al eje de la bobina de irradiación) de 1.3kHz y la curva roja con un campo magnético transversal nulo. La curva sugiere una herramienta de verificación para la cancelación de la componente normal (no implementado en esta tesis).

Tal como se mostró anteriormente, mediante este método es posible medir campos magnéticos desde 1.3kHz hasta 510kHz con una incertidumbre menor a 250Hz para un volumen de muestra de 16mL. Este rango puede ser extendido utilizando hardware específico, hasta el valor máximo de campo del equipo (5MHz). Lamentablemente, prácticamente no existen en el mercado amplificadores con respuesta plana en el rango de frecuencia de 500kHz a 5MHz. Sin embargo, el

campo magnético de detección puede ser determinado mediante dos métodos diferentes [35]. Estos métodos fueron desarrollados específicamente para medir el valor medio del campo magnético, en casos donde la inhomogeneidad de campo representa el principal factor de decaimiento de la señal. Bajo estas condiciones, el espectro de señal de RMN, correctamente normalizado, se puede asociar con una distribución de probabilidades, en donde la amplitud de cada frecuencia representa la probabilidad de encontrar un espín precesando a esa frecuencia en el volumen de la muestra. Mediante el primer método es posible medir el campo de detección a través de la transformada de Fourier del eco de Hahn, mientras que el segundo permite medir el campo a partir de la frecuencia de resonancia. Para este último fue necesario implementar un sistema de compensación de campo de forma tal que la transformada de Fourier del eco sea indistinguible con una distribución Gaussiana y, de esta manera, obtener una distribución de probabilidad simétrica. Esto representa una gran ventaja, ya que una distribución simétrica permite determinar el valor de campo magnético a partir de una medición directa (la frecuencia de resonancia).

El algoritmo de compensación de campo fue desarrollado en el laboratorio, denominándose *Magnetic Field Profiler* (MFP) [69,70]. Este dispositivo inicialmente trabajaba en el dominio temporal de la FID y fue modificado específicamente para actuar sobre el espectro del eco [35], ya que se demostró una mayor inmunidad al ruido trabajando sobre el espectro de frecuencias. En la fig. 20 se muestran los resultados obtenidos luego de implementar el MFP.

Los dos métodos fueron aplicados en un equipo de RMN convencional (campo estático) operando a un valor de campo de 19.5MHz. En éste, se logra medir el campo magnético con una incertidumbre menor a 10ppm para un volumen de 0.1mL, siendo este resultado totalmente trasladable al prototipo de IRM-CRC. Esta capacidad de medir con precisión campos magnéticos en un amplio rango otorga al equipo un gran potencial para calibrar sensores. Más aún, a esto se le agrega la posibilidad de seleccionar un volumen específico mediante la implementación de pulsos de gradiente. Este volumen puede ser optimizado en función del volumen efectivo del sensor a calibrar, posibilitando disminuir aún más la incertidumbre asociada al campo magnético.

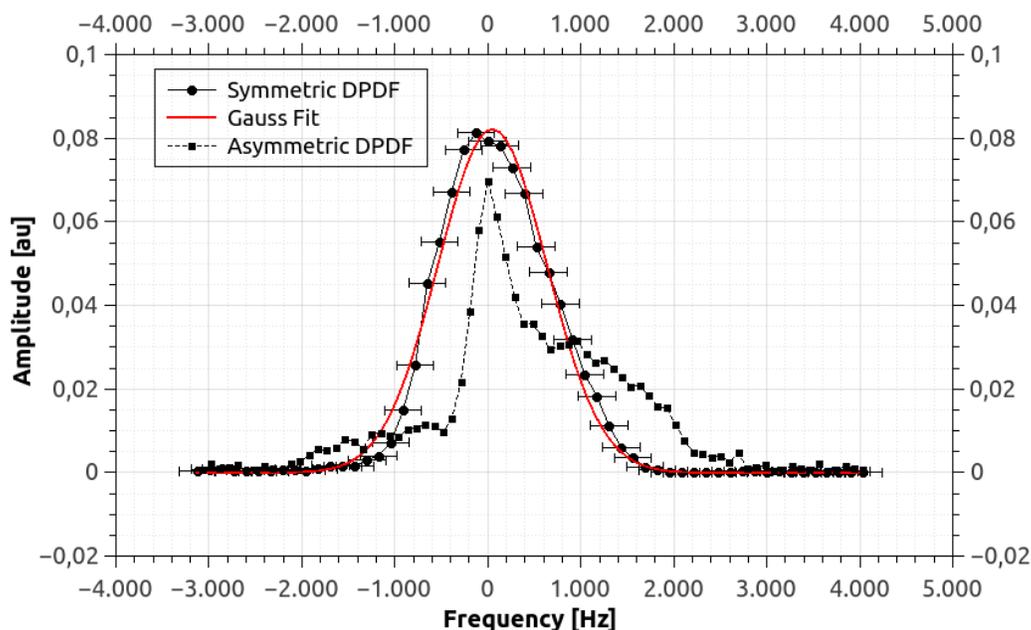


Figura 20: Transformada de Fourier del eco de Hahn. Los puntos cuadrados corresponden a la distribución asimétrica obtenida sin la implementación del MFP, los puntos redondos corresponden a la distribución de frecuencia obtenida luego de la implementación del MFP y con rojo se muestra el resultado de ajustar la distribución simétrica por una función Gaussiana.

Estas aptitudes representan una gran ventaja respecto a otros equipos. Los sistemas de RMN a campo fijo para uso en metrología magnética sólo permiten medir un único valor de campo, y los basados en electroimanes alimentados con corrientes ajustables sólo pueden medir un pequeño rango de campos sin cambiar la sonda de RF, lo que implica optimizar y calibrar los parámetros de transmisión y recepción para cada una de las sondas a utilizar. No obstante, con nuestro prototipo es posible llegar desde los 1.3kHz (eventualmente desde valores inferiores a los 100Hz) hasta los 500 kHz (extensible hasta 5MHz) sin la necesidad de cambiar ningún componente, midiendo los valores de campo de baja intensidad con el método de doble resonancia, y en el extremo contrario, con el método implementado durante detección. En consecuencia, el hecho de poder realizar toda la calibración con el instrumental en una única configuración, hace que ésta se pueda realizar en un menor tiempo. Por estas razones, el prototipo de IRM-CRC junto con los métodos presentados y un sistema de posicionamiento automatizado (para colocar el sensor en la ubicación deseada) se encuentra en fase de patentamiento, contándose ya con un informe positivo de la Oficina de Propiedad Intelectual de Secyt-UNC [36].

4.2. Imágenes con doble irradiación

La idea principal para realizar imágenes de calibración con doble irradiación consiste en agregar un pulso de gradiente durante la relajación (G_R), de forma tal de generar una distribución de frecuencias en la que precesen los espines. En consecuencia, si el ancho de banda del pulso de irradiación es lo suficientemente selectivo, sólo una porción de la muestra será excitada, generando regiones oscuras en la imagen debido a la cancelación selectiva de la magnetización (recuérdese que a mayor duración del pulso de RF/audio de excitación para un pulso cuadrado, mayor es la selectividad en frecuencia). En este proceso denominamos campo de relajación base al campo efectivo en ausencia de gradiente durante la relajación, el cuál es determinado a través del método presentado en la sección anterior.

4.2.1. Hardware y secuencia de pulsos

El hardware utilizado es el descrito anteriormente (ver fig. 16). La secuencia de pulsos implementada para la realización de imágenes con doble irradiación es una modificación de la secuencia de doble irradiación anterior, en donde se reduce el tiempo τ de relajación a 100ms y el de detección a 11.4ms. Durante la relajación se agrega un pulso de gradiente (G_R) cuya intensidad típica es de 21.0mT/m (variable en función del experimento). Para adquirir la imagen se utiliza una secuencia de imagen (SI) basada en eco de espín con un tiempo de eco de 2ms, sin selección de plano de corte, tal como se muestra en la fig. 5. El valor del gradiente de lectura utilizado es de 60.4mT/m y el del gradiente de fase 84.0mT/m. Los pulsos de RF son pulsos cuadrados con un ancho de banda de 100kHz y la ventana de adquisición es de 1024 μ s. En la fig. 21 se muestra un esquema de la secuencia utilizada.

Para todas las imágenes presentadas a continuación, tanto el gradiente G_R como el gradiente de fase G_F corresponden con la dirección vertical z , mientras que el gradiente de lectura G_L a la dirección horizontal y . La muestra utilizada es una muestra de agua desionizada colocada

en un porta muestra cilíndrico, cuyas dimensiones son 2.25cm de diámetro y 4cm de altura. Además, se decidió realizar imágenes sin selección de planos para maximizar la relación señal ruido. Por esta razón, en las imágenes adquiridas, la dirección x estará proyectada en el plano yz .

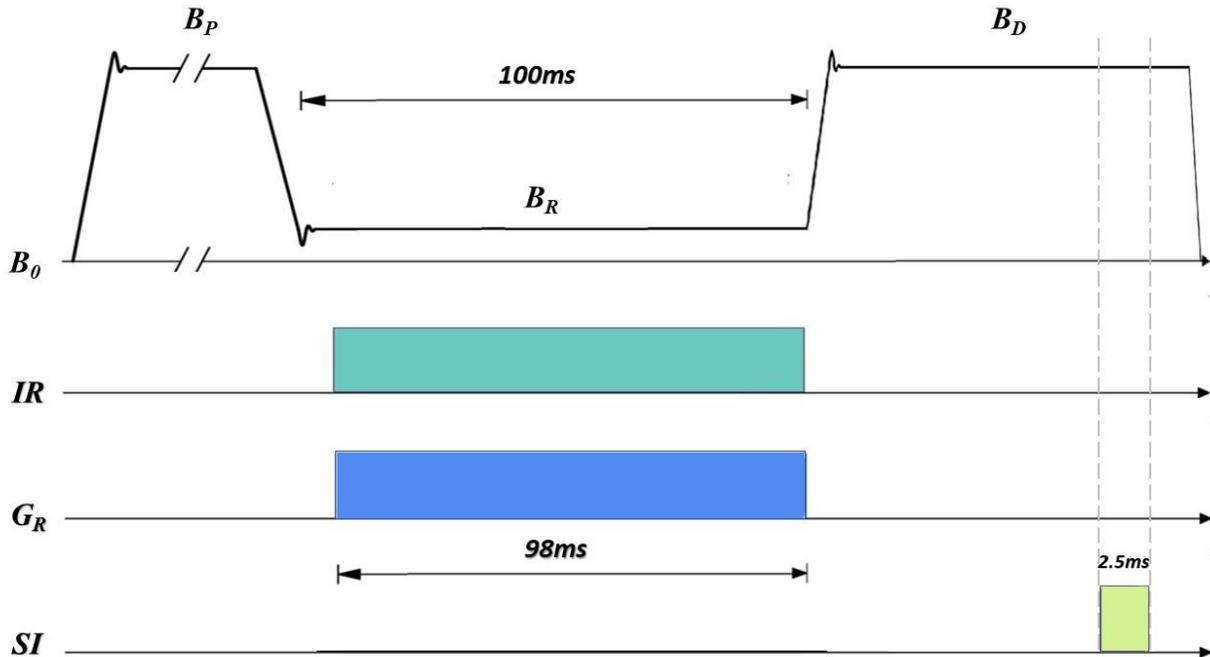


Figura 21: Secuencia de pulso utilizada en imágenes con doble irradiación. B_0 hace referencia al campo principal, IR a la irradiación durante relajación, RF la secuencia utilizada para adquirir la señal, G_R al pulso de gradiente aplicado durante la relajación y SI representa el bloque comprimido de la secuencia implementada para realizar imágenes.

Un detalle importante es que la duración del pulso G_R debe ser mayor o igual que el pulso IR , ya que, de lo contrario pueden llegar a ser excitadas regiones no deseadas de la muestra. El tiempo de eco se reduce respecto a la secuencia anterior para disminuir los efectos de acumulación de fase en la imagen [30] (explicado en mayor profundidad en el capítulo 6).

4.2.2. Imágenes obtenidas mediante doble irradiación

En la fig. 22 se muestra una imagen obtenida sin irradiación y otra irradiando a una frecuencia de 31.36kHz con una potencia de 0.32W. En la fig. 23 se muestran las imágenes obtenidas irradiando con diferentes frecuencias. En ambas imágenes se encuentra aplicado el gradiente G_R en la dirección z (dirección vertical) con una intensidad de 16.8mT/m.

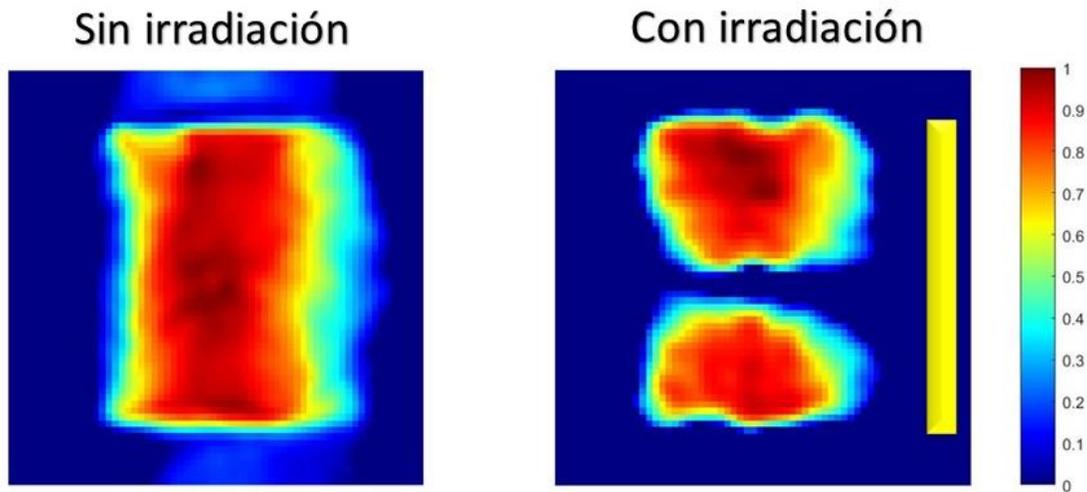


Figura 22: Imágenes obtenidas sin y con doble irradiación a un valor de campo de relajación base de 30.66kHz. Muestra cilíndrica de 2.25cm de diámetro y 4 cm de altura. La imagen de la izquierda es adquirida sin irradiación durante la relajación, mientras que la de la derecha irradiando a 31.36kHz. Tamaño de imágenes: 64x64, $G_R=16.8\text{mT/m}$, $\text{FOV}_y=36\text{mm}$, $\text{FOV}_z=54.5\text{mm}$, 4 adquisiciones y tiempo total de adquisición 12min. Las imágenes se encuentran normalizadas respecto al máximo de la imagen sin irradiar. El rectángulo amarillo de la derecha, hace referencia a la posición aproximada de la bobina de irradiación. Más información en el texto.

En primer lugar, es posible observar que la presencia del gradiente durante la relajación no afecta la imagen obtenida sin irradiación. Los pequeños fantasmas de fase que aparecen en la misma son debido a inestabilidades de la fuente de corriente. En las imágenes con doble irradiación es posible observar que una región de la muestra no aporta señal en la imagen, lo que es consistente con lo esperado. También queda de manifiesto el corrimiento de esta franja en función de la frecuencia irradiada (ver fig. 23).

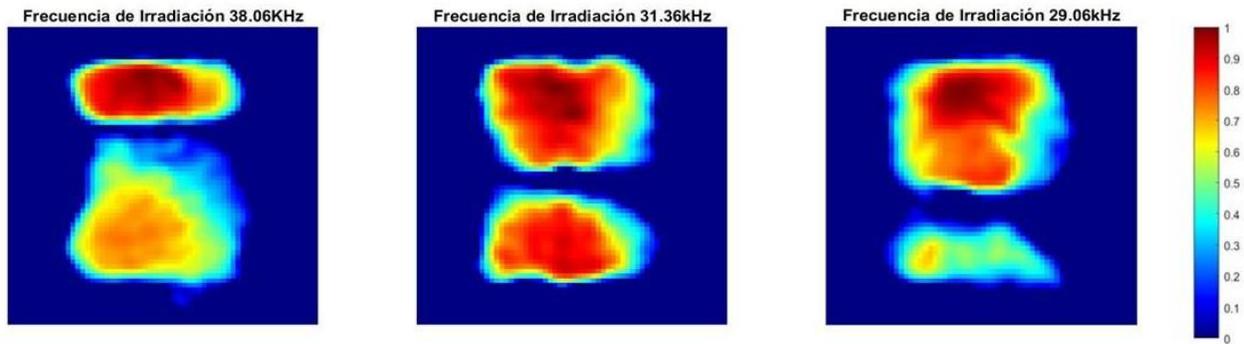


Figura 23: Imágenes con doble irradiación a diferentes frecuencias, con un valor de campo de relajación principal de 30.66kHz. Arriba de cada imagen se muestra el valor de frecuencia de irradiación. Muestra cilíndrica de 2.25cm de diámetro y 4 cm de altura. Tamaño de imágenes: 64x64, $G_R=16.8\text{mT/m}$, $\text{FOV}_y=36\text{mm}$ y $\text{FOV}_z=54.5\text{mm}$, 4 adquisiciones y tiempo total de adquisición 12min. Cada imagen se encuentra normalizada respecto a su propio máximo. Más información en texto.

Este experimento se puede realizar para cualquier valor de campo de relajación, siempre y cuando el hardware utilizado lo permita. Particularmente, si se disminuye lo suficiente el campo de relajación, la distribución de campo $B_{G_r}(z) = \pm G_R z$ generada por la aplicación del gradiente G_R cruzará el 0 a lo largo del eje z , siendo posible excitar espines correspondientes a diferentes regiones de la muestra con una misma frecuencia de irradiación. Por ejemplo, si el campo de relajación a lo largo de la dirección z es 2kHz, el ancho de banda irradiado es $\pm 10\text{kHz}$ y la frecuencia de irradiación es 6kHz, serán afectados los espines correspondientes a las posiciones $f_{G_r}(z_1) = 4\text{kHz}$ y $f_{G_r}(z_2) = 8\text{kHz}$ (para el caso de campo transversal nulo). En nuestro caso, el campo ambiente en z se encuentra compensado, pero no así el campo transversal, cuya componente perpendicular al eje de la bobina de irradiación es de 1.3kHz. Por lo tanto, tal como se mostró en la fig. 19, la frecuencia de resonancia va a ser el módulo de la suma vectorial de la componente transversal perpendicular a BI y el campo en z . Por esta razón, a partir de un dado valor de gradiente, será posible obtener una imagen con dos franjas oscuras, en donde la región central de la imagen se corresponde con el rango de frecuencias compuesto entre el valor de irradiación y el campo mínimo, en este caso 1.3kHz. En la fig. 24 se muestra la imagen obtenida para un campo

base de relajación de 1.3kHz (en el plano transversal) y $G_R = 21.0mT/m$, en donde se demuestra experimentalmente el concepto anteriormente expuesto.

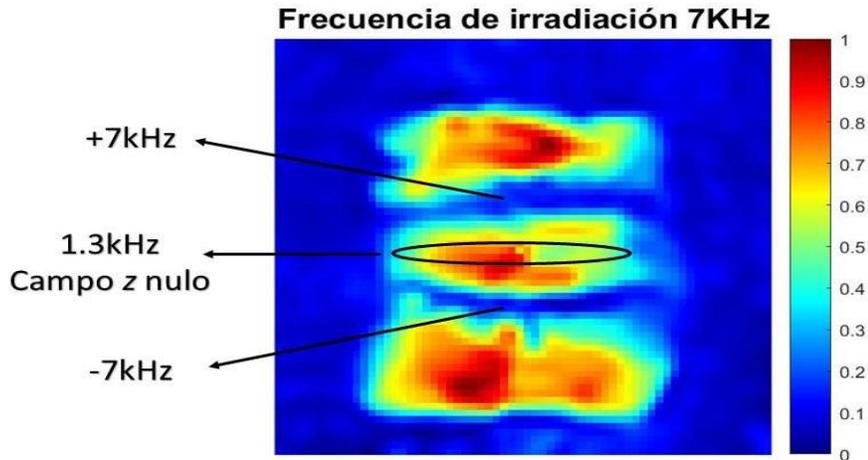


Figura 24: Imagen con doble irradiación a un valor de campo de relajación principal de 1.3kHz. La frecuencia de irradiación de 7kHz y potencia irradiada 0.09W. Muestra cilíndrica de 2.25cm de diámetro y 4 cm de altura. Tamaño de imagen: 64x64, $G_R=21.0mT/m$, $FOV_y=36mm$ y $FOV_z=54.5mm$, 4 adquisiciones y tiempo total de adquisición 12min. La amplitud de la imagen se encuentra normalizada. Más información en el texto.

4.2.3. Aplicaciones de experimentos con doble irradiación

En esta sección se describirá cómo es posible utilizar la información contenida en los experimentos de la sección anterior para calibrar y optimizar equipos de IRM-CRC.

4.2.3.1. Centrado de unidad de gradiente respecto de la muestra

Mediante las imágenes con doble irradiación es posible determinar de diversas formas si la muestra se encuentra centrada respecto a la unidad de gradiente. Una de ellas consiste en adquirir imágenes irradiando con la frecuencia base de relajación, variando la posición de la muestra hasta

que la franja eliminada se encuentre en el centro. Otra opción es realizar la imagen a “campo nulo” (valor mínimo de campo logrado luego de compensar los campos ambientales) y variar la posición de la muestra hasta que las dos líneas oscuras sean simétricas entre sí. Éste último método fue utilizado para obtener la imagen de la fig. 24. Si bien estos métodos requieren de más tiempo que los métodos estándares, como los perfiles 1D presentados en la sección 3.1. son de utilidad para darle más robustez a la calibración en condiciones de estabilidad e inhomogeneidad hostiles [34].

4.2.3.2. Medición del gradiente efectivo a lo largo de la muestra

Variando la frecuencia de irradiación es posible determinar con precisión el ancho de banda generado por el gradiente G_R (lo que es equivalente a medir el gradiente efectivo) a lo largo de la muestra. Para medirlo hay que variar la frecuencia de excitación durante la aplicación del gradiente hasta eliminar cada uno de los extremos de la muestra. Esto se puede hacer tanto a campo nulo (valor más próximo posible), posteriormente de haber compensado el campo ambiente, eliminando 2 líneas por imagen (ver fig. 24) o a otro valor de campo eliminando de una línea por imagen (ver fig. 23). La principal ventaja de este método respecto al perfil 1D (ver fig. 12) es que el ancho de banda medido no se encuentra afectado por las inhomogeneidades del campo magnético generado por el electroimán. Esto es así debido que, a valores de campo de relajación bajos, los corrimientos de frecuencia generados por inhomogeneidad son totalmente despreciables. En particular, el ancho de banda medido a partir de imágenes con dos líneas (fig. 24) para una muestra con una altura de 4cm y un gradiente aplicado a lo largo de esta dirección con una intensidad de $G_R=21.0\text{mT/m}$ es de $(35\pm 4)\text{kHz}$. La incertidumbre asociada a la medición está relacionada a los defectos causados por utilizar una BI inhomogénea y el espesor de la franja eliminada, los cuales pueden ser específicamente optimizados. La optimización del experimento mediante una bobina de irradiación homogénea permitiría disminuir esta incertidumbre en al menos un orden de magnitud. El intervalo determinado a partir de la medición contiene al valor teórico de 35.8kHz, calculado a partir del tamaño de la muestra y la intensidad de gradiente aplicado, lo que le da validez al método. Además, tal como se mencionó previamente, también es posible medir el ancho de banda a partir de un perfil unidimensional, como es el caso del perfil z de la fig. 12, el cual da un valor de $(37\pm 1)\text{kHz}$, para la misma muestra y gradiente aplicado. A pesar de que el valor medido por doble

irradiación es indistinguible con el obtenido a partir del perfil 1-D, éste último no contiene al valor teórico, estando determinado el ancho de banda por exceso debido al ensanchamiento producido por la inhomogeneidad de campo y dejando de manifiesto una de las ventajas del método aquí desarrollado para calibraciones en campos inhomogéneos.

4.2.3.3. Distorsiones de franjas oscuras y posibles aplicaciones

Bajo condiciones ideales de linealidad de gradiente, homogeneidad de campo magnético y potencia de irradiación, las imágenes obtenidas con doble resonancia deberían generar franjas oscuras de espesor constante. Esto es debido a que cuando se irradia un ancho de banda rectangular en presencia de un gradiente aplicado, se excita toda la línea de espines correspondiente a la frecuencia de resonancia. Sin embargo, los resultados obtenidos distan mucho del caso ideal, mostrando grandes distorsiones. Las causas de este fenómeno pueden ser diversas y entenderlas en detalle resulta fundamental para poder obtener información a partir de las imágenes adquiridas. Una de las razones por las que pueden generarse distorsiones es la no-linealidad del gradiente utilizado durante la relajación, ya que esto provoca que la frecuencia de resonancia no se corresponda con una línea. Otra posible causa es la inhomogeneidad del campo de detección, de forma que la línea seleccionada durante la relajación sea distorsionada durante la construcción de la imagen. Cabe destacar que la inhomogeneidad del campo de relajación también puede causar distorsiones en la imagen, pero para valores de relajación de baja intensidad son despreciables. Finalmente, una bobina de irradiación inhomogénea no permitirá una excitación uniforme, y, en consecuencia, la cancelación selectiva de la magnetización observada en la imagen no se verá simétrica (se observa un “cono” en vez de un recorte rectangular, ver fig. 22). Si los defectos causados por dos de estas tres variables son despreciables respecto a los de la restante, es posible obtener información de ésta última por medio de imágenes con doble irradiación. Es importante destacar que para obtener información cuantitativa y robusta es necesario garantizar condiciones mínimas de trabajo

Por otro lado, si se cuenta con una BI homogénea y gradientes lineales, las distorsiones serán causadas principalmente por la inhomogeneidad del campo de detección, ya que a valores

de relajación bajos los corrimientos de frecuencia son despreciables. Esto permite obtener diversas imágenes, con franjas a lo largo de diferentes direcciones, que pueden ser utilizadas en algoritmos de corrección de distorsiones [42,71] evitando la necesidad de construir fantomas específicos como el utilizado en la sección 5.3.3..

4.2.3.4. Imágenes a campo magnético nulo en z

Otro de los fenómenos que es posible demostrar mediante este método, es la presencia de una fracción de la muestra relajando a un campo magnético nulo en la dirección z . En la fig. 24 se muestra una imagen adquirida a un campo de relajación de 1.3kHz e irradiando la muestra a 7kHz. Tal como se mencionó anteriormente, se realizó una compensación de campo a lo largo de la dirección z , siendo 1.3kHz el valor mínimo admisible luego de compensación. En consecuencia, la principal componente del campo de relajación se encuentra en el plano transversal y , por lo tanto, al aplicar el gradiente en z durante la relajación, se generará una distribución de campo cuya frecuencia resultante será igual al módulo de la suma del campo transversal con el longitudinal, tal como se muestra en la curva negra de la fig. 19. Entonces, la región central de la imagen (contenida entre las dos franjas) relajó a valores de frecuencia cuyo módulo pertenece al intervalo [1.3kHz, 7kHz]. La presencia de las dos franjas en la imagen garantiza que el campo generado por el gradiente cruzó por 0 en la dirección z y, por continuidad, que existe una porción de la muestra relajando a un campo magnético cuya componente en z es nula. Más aún, que ambas franjas se encuentren centradas respecto al centro de la imagen, muestra que la compensación del campo en z fue realizada correctamente. Finalmente, mediante una adecuada compensación del campo [66–68], esto abre las puertas al estudio de contrastes a campos ultra bajos con campo ciclado [72–75].

4.2.3.5. Selección de plano de corte a campos débiles mediante doble irradiación

Mediante la doble irradiación es posible seleccionar diferentes porciones de la muestra antes de la realización de la imagen. Este procedimiento es sencillo ya que el ancho de la franja eliminada aumenta con la potencia y ancho de banda irradiado, mientras que la posición de la franja varía directamente con la frecuencia. Para los casos en donde se deseen estudiar regiones centrales de la muestra es conveniente realizar la selección a campo magnético bajo, de manera tal de eliminar ambos extremos de la muestra simultáneamente.

Este método supone varias ventajas respecto a los convencionales [40] ya que, al realizarse la selección durante la relajación, se minimizan las distorsiones del plano de corte [39,40] y es posible disminuir la duración de la secuencia de adquisición de imagen. El hecho de realizar la selección a campos débiles genera que la dispersión en frecuencia resultante sea despreciable respecto a la codificación del gradiente, permitiendo seleccionar efectivamente la región deseada. Además, el hecho de seleccionar el plano de corte durante la relajación, permite utilizar pulsos de RF cuadrados en la adquisición de la señal y se eliminan los pulsos de gradiente correspondientes a la excitación selectiva. Como consecuencia es posible disminuir los tiempos de la secuencia de imagen, algo que es fuertemente deseable ya que de esta forma se minimizan los artefactos causados por corrimiento de fase debido a inestabilidades de campo [30]. En la fig. 25 se muestra una imagen en donde se ha seleccionado la parte superior de la muestra mediante la cancelación selectiva de la porción inferior de la misma. Más allá de que en esta se observa que es posible seleccionar diferentes regiones de la muestra, para realizar planos rectos es necesario utilizar una bobina de irradiación homogénea. En consecuencia, el desarrollo de una bobina con estas características, junto con la optimización de una secuencia específica para la selección de un plano de corte durante la relajación están siendo desarrolladas actualmente.

Con respecto a las desventajas de este método, resulta natural pensar que el hecho de que la muestra relaje en presencia de un gradiente podría causar inconvenientes. Sin embargo, está

demostrado que los efectos de la inhomogeneidad de campo son prácticamente despreciables (hasta cierto punto) en las curvas de relajación (mientras menos dispersiva la muestra, menores son los efectos). Se ha logrado medir curvas sin inconvenientes con valores de inhomogeneidad de 4000ppm [76,77], por lo que este factor no causaría mayores inconvenientes. Otra posible desventaja es que el tiempo de relajación mínimo aumenta con esta configuración, por lo que para muestras de T_1 cortos puede haber pérdidas significativas en la magnetización.

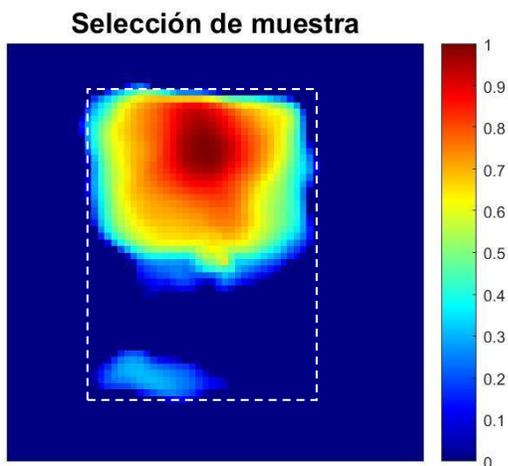


Figura 25: Imagen con doble irradiación con una potencia de 0.3W. La frecuencia de irradiación de 30.56kHz, con un campo de relajación de 31.36kHz. Muestra cilíndrica de 2.25cm de diámetro y 4 cm de altura. Tamaño de imagen: 64x64, $G_R=25.2\text{mT/m}$, $\text{FOV}_y=36\text{mm}$ y $\text{FOV}_z=54.5\text{mm}$, 2 adquisiciones y tiempo total de adquisición 6min. La amplitud de la imagen se encuentra normalizada. Más información en el texto. El rectángulo blanco indica el tamaño de la muestra.

4.3. Conclusiones parciales

En este capítulo se propone el principio de doble irradiación como herramienta para calibrar diferentes aspectos del hardware involucrado en equipos de IRM-CRC con rango dinámico extendido hasta valores de frecuencias del orden de unos pocos kHz. Con este principio se midieron valores de campo de relajación contenidos en el intervalo de 1.3kHz a 510kHz con

una incertidumbre asociada menor a 250Hz, con los que posteriormente se realizó una calibración. Se presentó otro método de medición de campo magnético permitiendo extender el intervalo de calibración hasta los 5MHz [35]. Estas facilidades proveen al prototipo de una gran potencialidad en el área de metrología, dando origen a una patente la cual ya ha recibido un informe positivo de la Oficina de Propiedad Intelectual de Secyt-UNC [36].

Combinando la doble irradiación con un gradiente aplicado durante la relajación se obtuvieron imágenes con regiones de la muestra “eliminadas”. Esto da la facultad de realizar diversos experimentos con los que es posible calibrar la posición de los gradientes y determinar el ancho de banda cubierto por éstos. Posteriormente, se prueba, por medio de una imagen, que el campo magnético en z cruza por cero a lo largo de la muestra, abriendo así la puerta a nuevos contrastes a campos ultra bajos. Finalmente, se propone utilizar este método para seleccionar planos de corte en la muestra durante el intervalo de relajación & evolución, ya que el mismo permite comprimir la secuencia de imágenes y minimizar las distorsiones por inhomogeneidad. Como trabajo a futuro para continuar con esta línea, el punto principal radica en construir una bobina de irradiación homogénea. Ésta permitiría obtener información de las inhomogeneidades del campo de detección y tener más precisión en la selección de planos de corte.

5. IRM en campo inhomogéneo: particularidades para CRC

Las inhomogeneidades de campo afectan a las imágenes de RMN de dos maneras principalmente: generan distorsiones geométricas y de intensidad [39,40]. Es por esto que los equipos comerciales cuentan con campos magnéticos con inhomogeneidades menores a unas pocas partes por millón. Sin embargo, se han desarrollado diversas técnicas y estrategias para minimizar las distorsiones causadas por inhomogeneidad [39]. Dentro de los múltiples enfoques existentes algunos de ellos consisten en: estrategias específicas de adquisición en el espacio-k [78,79], correcciones mediante implementación de irradiación fuera de resonancia (previamente calibradas) [80], y un método en el que se analizan los corrimientos de fase entre pixeles adyacentes en diferentes direcciones [81]. Inclusive, se han realizado imágenes en condiciones de grandes inhomogeneidades, cómo es el caso de imágenes realizadas con el dispositivo denominado MOUSE (por sus siglas en inglés *Mobile Universal Surface Explorer*) [82,83] y otras variantes de hardware [84,85], demostrando la factibilidad de realizar imágenes bajo estas condiciones.

En el caso particular de CRC, el hecho de trabajar con electroimanes implica un limitante respecto a la homogeneidad máxima alcanzable. Una posibilidad para mejorar este aspecto es aumentar el radio de la bobina, lo que aumenta considerablemente los requisitos de potencia necesaria para generar niveles de campo equivalentes a los generados por un electroimán de menor radio. En general no basta con aumentar el radio, sino que debe implementarse además una distribución óptima de la densidad de corriente que define el bobinado, y como consecuencia, aparecen detalles constructivos que complican la ingeniería del sistema (y, por ende, un aumento en su costo). Además, en el caso particular de lograr un diseño de imán con las características requeridas para CRC, los errores durante el maquinado y las distorsiones geométricas causadas por el estrés térmico y mecánico que sufre el mismo durante el pulsado de la corriente, serán causales de inhomogeneidades largamente superiores a las de equipos comerciales de IRM, sean éstos basados en tecnología superconductora o resistiva. Por el contrario, reducir los requerimientos en la homogeneidad permite simplificar el diseño y fabricación del imán, maximizar la relación campo-corriente y disminuir la demanda de la fuente de corriente tanto en potencia como estabilidad, posibilitando minimizar notablemente la complejidad y costo del equipo [76]. Por lo tanto, estudiar los límites de homogeneidad para los cuales es posible realizar

imágenes de calidad con CRC, aporta información fundamental para el diseño y desarrollo de equipos eficientes de bajo costo de IRM-CRC.

En esta sección se presentan dos estrategias utilizadas para minimizar los artefactos causados en las imágenes debido a una inhomogeneidad de 1400ppm y se exploran los límites de homogeneidad para los cuales es posible realizar imágenes. El primer método implementado para disminuir los efectos de la inhomogeneidad consiste en alinear el gradiente de lectura con la dirección principal de inhomogeneidad [41]. Esta es una solución simple y rápida, pero corrige sólo las componentes lineales de la inhomogeneidad, mientras que no aporta información sobre la distribución espacial del campo magnético. El segundo método está basado en obtener una imagen corregida a partir de dos imágenes en las que se invierte la polaridad del gradiente de lectura entre sí [42]. Con esta estrategia es posible construir un mapa de inhomogeneidad [71], lo que posibilita implementar una corrección por software [86–88] o corregir las mismas a partir de la implementación de bobinas de corrección (“shimming”) [89–91].

Tal como se mencionó en la sección 2.2.4., las secuencias de imágenes utilizadas en esta tesis están basadas en la secuencia de eco de espín o eco de Hahn. La gran ventaja de esta secuencia respecto a otras, como, por ejemplo, las basadas en eco de gradiente (EPI), es que la codificación de fase se encuentra inalterada por las inhomogeneidades de campo [42]. Una forma de entender esto es teniendo en cuenta que la inhomogeneidad de campo está presente durante todo el proceso de construcción de la imagen, mientras que el gradiente de fase tiene una duración finita generando un desfase constante [39,40]. Por lo tanto, las distorsiones en este tipo de secuencia serán causadas a lo largo de la dirección de selección de plano de corte y de lectura. Viendo que la codificación en fase es inmune a distorsiones de campo, utilizar una secuencia codificando en fase en todas las direcciones (estrategia implementada para adquirir imágenes con el MOUSE) puede resultar atractivo. Sin embargo, esta alternativa aumenta considerablemente el tiempo de adquisición, haciéndolo inviable para el diseño de medios de contraste posteriormente trasladables a equipos de diagnóstico de cuerpo completo.

Para simplificar el análisis y la implementación de los métodos a presentarse a continuación, se decidió no realizar selección de plano de corte. De esta manera, en las próximas

imágenes se utilizarán fantasmas cuya geometría ya en sí misma define un plano con espesor limitado (con una dimensión espacial de mucho menor tamaño que las restantes), o bien serán proyecciones a lo largo del plano de codificación. De esta manera, el análisis se reduce a estudiar las distorsiones causadas a lo largo de la dirección de lectura.

5.1. Definición de inhomogeneidad de campo

Antes de adentrarnos en los detalles específicos desarrollados a lo largo de diferentes métodos implementados para corregir o minimizar los artefactos causados en imágenes debido a inhomogeneidades de campo, resulta fundamental definir de forma precisa la inhomogeneidad de campo ΔB_0 . Existen diversas maneras de determinar ΔB_0 , y en función del modo en la que ésta se mida, alguna resultará más natural y conveniente que otra. Por ejemplo, es posible determinar ΔB_0 a partir del valor del campo en el centro geométrico como $\Delta B_0 = \max|B_0(x, y, z) - B_0(0,0,0)|$, a partir de la diferencia con el valor medio $\Delta B_0 = \max|B_0(x, y, z) - \overline{B_0}|$ o a partir de la diferencia con el valor más probable $\Delta B_0 = \max|B_0(x, y, z) - B_M|$ (donde B_M representa el valor más probable), entre otras. En particular, cuando se trabaja con inhomogeneidades mayores a 20ppm y muestras líquidas homogéneas con largos tiempos de relajación, la transformada de Fourier de la señal se puede asociar directamente con una función densidad de probabilidad (mediante la normalización correspondiente), en donde la amplitud de cada frecuencia hace referencia a la probabilidad de encontrar un espín precesando a esa frecuencia en el volumen de la muestra [35]. A partir de esto, el valor más probable B_M se corresponde a la frecuencia asociada al pico de la transformada de Fourier y, en particular, coincide con la frecuencia de resonancia, definida experimentalmente como la frecuencia para la cual la señal detectada en fase no presenta oscilaciones. Por lo tanto, cuando no se posea información espacial, en este trabajo ΔB_0 será determinada a partir de la distancia entre el pico (B_M) de la TF (transformada de Fourier) al extremo más lejano, mientras que, en el caso de tener un mapa espacial del campo magnético, resultará natural definir ΔB_0 a partir del centro geométrico. Es a partir del análisis del espectro de frecuencias que se obtiene la inhomogeneidad de 1400ppm para nuestro prototipo. De todos modos, y tal como podrá observarse a continuación, todas las formas de calcular ΔB_0 dan valores muy cercanos y prácticamente indistinguibles entre sí.

Otro valor utilizado frecuentemente para caracterizar la inhomogeneidad es el ancho a media altura (AMA) de la transformada de Fourier de la señal de RMN. Si bien este valor es bastante representativo de la inhomogeneidad, e incluso por practicidad se utilizará en algunos experimentos de esta tesis, en general determina el valor de ΔB_0 por defecto.

5.2. Orientación de la muestra y unidad de gradientes con la máxima inhomogeneidad de B_0

Este método consiste en orientar la muestra y unidad de gradiente respecto a la dirección dominante de inhomogeneidad, de forma de minimizar los efectos de ésta y, en algunos casos, inclusive utilizarla a favor. Una de las posibilidades es alinear el gradiente de lectura con la dirección principal de inhomogeneidad [41], y de esta manera se aprovecha la componente lineal de la inhomogeneidad para codificar en dicha dirección, minimizando los efectos de distorsión causados por las componentes restantes [40]. En la fig. 26 se muestra una imagen obtenida con el prototipo en donde la componente principal de inhomogeneidad se encuentra alineada con la dirección de fase. En este experimento se utilizó un fantoma de agua desionizada con las siguientes dimensiones: (40.0 ± 0.5) mm de altura, (28.0 ± 0.5) mm de ancho y (2.0 ± 0.5) mm de espesor. Tal como puede verse, las distorsiones causadas son notorias.

Para lograr minimizar los defectos causadas en la imagen, en primera instancia es necesario determinar la dirección principal de inhomogeneidad, lo que implica obtener información espacial del campo magnético. Para ello se decidió utilizar el mismo fantoma que en la imagen de la fig. 26, ya que este se puede considerar como un plano geométrico debido a que una de las dimensiones es despreciable respecto de las otras dos. A partir de la fig. 26 se deduce que la dirección principal de inhomogeneidad no se encuentra en el eje z . En consecuencia, si se rota el plano alrededor de este eje se podrá obtener la dirección dominante de la inhomogeneidad de campo. En la fig. 27 se muestran los valores del ancho a media altura de la transformada de Fourier del eco (AMA de TF) para diferentes ángulos de rotación. En la misma, se observa claramente que existe una dirección dominante, la cual es aproximadamente 5 veces mayor que su dirección ortogonal.



Figura 26: A la izquierda se muestra un esquema de los efectos causados por la inhomogeneidad de campo y a la derecha (A) la imagen obtenida bajo condiciones similares a las del esquema vectorial. Fantoma de agua desionizada con las siguientes dimensiones: (40.0 ± 0.5) mm de altura, (28.0 ± 0.5) mm de ancho y (2.0 ± 0.5) mm de espesor. Parámetros de la imagen: tamaño matriz 64×64 , 4 adquisiciones, $G_{lectura} = 31,5 \text{ mT/m}$ (dirección vertical), $G_{fase} = 11,9 \text{ mT/m}$ (dirección horizontal), $TE = 2 \text{ ms}$ y tiempo total de adquisición 6min.

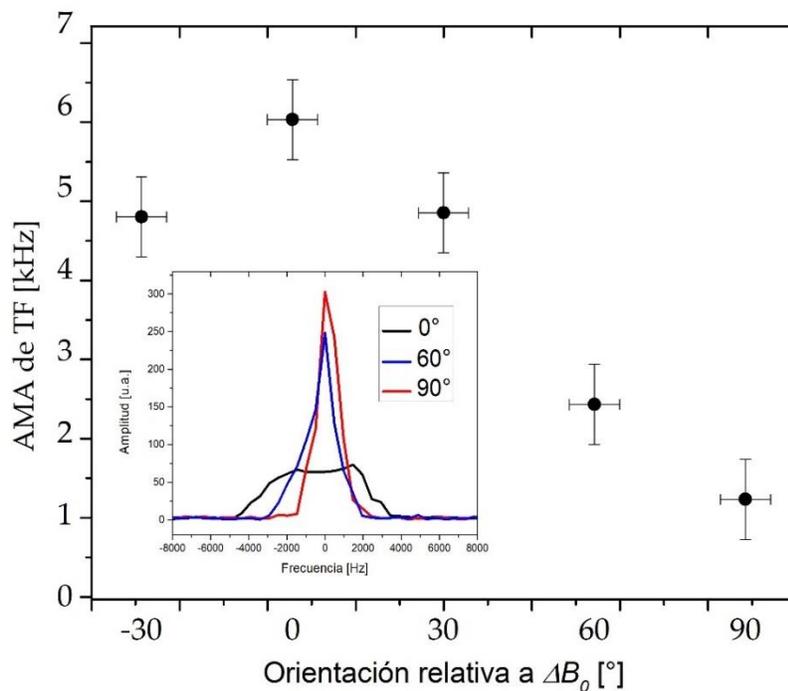


Figura 27: Ancho a media altura de la transformada de Fourier del eco de Hahn en función del ángulo rotado para fantoma rectangular de agua. En el recuadro pequeño se muestran las transformadas de Fourier obtenidas para 0° , 60° y 90° .

Una vez determinada la dirección principal correspondiente a la inhomogeneidad de campo se implementan las siguientes estrategias en función del plano en el que se desee realizar la imagen. En el caso que se desee adquirir una imagen en el plano sagital, se colocará dicho plano perpendicular a la dirección dominante de inhomogeneidad. De esta manera la inhomogeneidad efectiva será 5 veces menor, y los efectos de la misma serán promediados debido a la proyección de este plano durante la realización de la imagen (alineando el gradiente de lectura con la perpendicular a la dirección dominante). En cambio, si se desea realizar una imagen en el plano transversal, se alineará el gradiente de lectura con la dirección dominante de inhomogeneidad. En la figura 28 se muestran los resultados obtenidos luego de implementar estas estrategias y en la tabla 2 los parámetros utilizados en cada una de las imágenes.

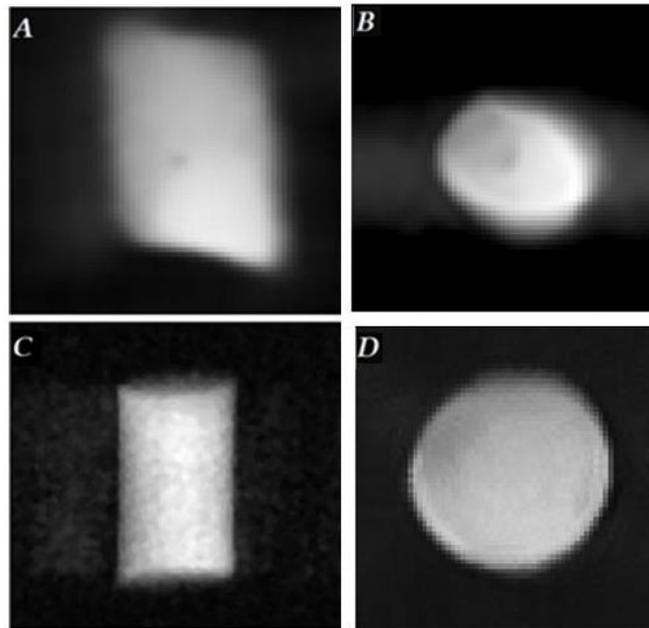


Figura 28: Imagen A) rectángulo paralelo a la dirección principal de inhomogeneidad. Imagen C) rectángulo perpendicular a la dirección de inhomogeneidad. Imagen B) círculo cuya dirección de lectura es perpendicular a la dirección principal de inhomogeneidad. D) círculo cuya dirección de lectura es paralela a la dirección principal de inhomogeneidad. Tamaño matriz 64x64, el resto de los parámetros utilizados se encuentran en la tabla 2.

Tal como se observa, las mejoras obtenidas son notorias, aunque sigue habiendo distorsiones menores. También es importante destacar que para disminuir aún más los artefactos causados se aumenta la amplitud del gradiente de lectura, de modo que la relación inhomogeneidad/gradiente de lectura disminuya.

Imagen	$G_{lectura}$ [mT/m]	G_{fase} [mT/m]	TE [ms]	N° de adquisiciones	Tiempo de adquisición [min]
A	(31.5±0.1)	(11.9±0.1)	2	4	6
B	(60.4±0.1)	(190.1±0.1)	1	2	3
C	(42.0±0.1)	(11.9±0.1)	2	4	6
D	(82.4±0.1)	(190.1±0.1)	1	2	3

Tabla 2: parámetros utilizados en las imágenes correspondientes a la fig. 28.

A partir de los buenos resultados obtenidos es que se implementa uno de estos métodos en cada una de las imágenes adquiridas (en función de cuál sea el óptimo) a lo largo de esta tesis. Sin embargo, en la siguiente sección se desarrolla un método más complejo con el cual es posible obtener correcciones más precisas e información respecto al mapa de inhomogeneidad de campo.

Una vez determinada la dirección principal de inhomogeneidad fue posible medir la componente lineal de ésta. Para ello se colocó la muestra rectangular en el plano de mayor inhomogeneidad alineándolo con el gradiente de lectura, el cual a su vez fue utilizado para compensar el gradiente de inhomogeneidad del campo del imán. De esta manera, se aplicó un campo constante a lo largo de la dirección y (lectura) y se varió su amplitud hasta minimizar el ancho de la transformada de Fourier. Así se obtuvo un gradiente de compensación de (-6.6±0.6)mT/m (igual y opuesto al gradiente de la inhomogeneidad) lográndose una homogeneidad de 760ppm. Por lo tanto, con un correcto alineado, el término lineal de la inhomogeneidad puede ser aprovechado positivamente, pasando de una homogeneidad real de 1400ppm a una efectiva de 760ppm.

5.3. Corrección de distorsiones debido a inhomogeneidad de campo

Tal como se mostró en la sección anterior, fue posible obtener imágenes con una resolución aceptable y sin la presencia de mayores artefactos y distorsiones debido a la inhomogeneidad de campo magnético. En este sentido es importante notar que, más que la inhomogeneidad misma del sistema, lo determinante es la relación inhomogeneidad/gradiente de codificación. Mientras el gradiente de lectura sea considerablemente mayor a la inhomogeneidad, la codificación en esa dirección se podrá realizar sin mayores inconvenientes. Sin embargo, incrementar indiscriminadamente la amplitud del gradiente de lectura puede tener consecuencias drásticas. En primer lugar, la bobina de detección tiene un ancho de banda definido, por lo que, en caso de exceder dicho ancho de banda, la distribución de frecuencias de la señal adquirida (gobernada por el gradiente aplicado) sufrirá una atenuación selectiva de sus componentes espectrales generando distorsiones en las imágenes. Este problema puede ser resuelto mediante una adquisición con múltiples bobinas, pero implica un sistema de recepción multicanal de gran complejidad [92,93]. Sumado a esto, un mayor gradiente de lectura, representa una mayor distribución de frecuencia de los espines por lo que el área total de la señal disminuye drásticamente, empeorando considerablemente la relación señal/ruido, problema que ya es considerable por el simple hecho de trabajar a campo bajo. Además, mayores valores de gradiente significan corrientes de mayor intensidad, lo que genera un mayor estrés térmico en la bobina y plantea la necesidad de amplificadores de gradiente de mayor potencia, refrigeración de mayor eficiencia, etc. Por otro lado, sin tener en cuenta las contras que puede llegar a ocasionar trabajar con gradientes de lectura intensos, tal como se comentó en un principio, uno de los intereses principales en este trabajo es explorar los límites de inhomogeneidad para los cuales es posible realizar imágenes que permitan explorar nuevos medios de contraste, posteriormente trasladables a equipos de cuerpo completo. En este contexto, se mostró que mientras el gradiente sea mucho mayor a la inhomogeneidad de campo y la RSR suficiente, es posible obtener imágenes de calidad suficiente a tales propósitos. Es por esto que a continuación se decide disminuir la intensidad del gradiente de lectura, de forma tal que éste sea comparable a la inhomogeneidad de campo. Esto nos lleva a reformular la pregunta anterior: ¿cuál será la relación óptima de gradiente/inhomogeneidad con la que es posible obtener imágenes compatibles con las necesidades enunciadas?

En esta dirección, disminuir la intensidad del gradiente de lectura tiene como principales consecuencias un aumento en la relación señal ruido y mayores distorsiones causadas en las imágenes debido a la inhomogeneidad de campo. Para que una imagen esté bien definida la intensidad del gradiente debe ser lo suficientemente grande como para garantizar que, en presencia de la inhomogeneidad de campo, no haya dos puntos del espacio a los que les corresponda la misma frecuencia de codificación. De lo contrario, habrá información que será imposible de recuperar mediante la transformada de Fourier.

Desde el punto de vista práctico y experimental, la respuesta es más compleja y abierta. Partiendo de la base de que en general no se conoce exactamente la inhomogeneidad de campo, la respuesta mencionada anteriormente no puede ser garantizada con total seguridad. Además, otra pregunta que surge es, a pesar de que se cumpla el postulado, ¿cuál es el límite de distorsiones que son posibles corregir? En la siguiente sección se presenta un método por el cual es posible corregir distorsiones en las imágenes debido a las inhomogeneidades de campo, a la vez que se muestra cómo es posible obtener un mapa de la inhomogeneidad a partir de dicha corrección. Posteriormente se presentan resultados obtenidos con nuestro prototipo luego de aplicar dicho protocolo. Vale destacar que estas imágenes son obtenidas con intensidades de gradiente de lectura especialmente seleccionadas de forma tal que las distorsiones sean notorias.

Finalmente, antes de comenzar con los detalles específicos del método, es importante destacar que las variaciones en intensidad debido a las variaciones de T1 causadas por las inhomogeneidades de campo son despreciables [76].

5.3.1. Método de corrección

El método que se presenta a continuación está basado en el propuesto por Hsuan Chang y J. Michael Fitzpatrick [42] convenientemente adaptado para las demandas propias de nuestro caso. El concepto principal detrás de esta propuesta consiste en pensar la distorsión en la imagen como un cambio de coordenadas. Por lo tanto, para obtener la imagen sin distorsión basta con encontrar la transformada de dicho cambio de variables. La otra idea pilar de este método consiste en invertir la polaridad del gradiente de lectura entre dos imágenes consecutivas: debido a que la

inhomogeneidad del campo es estática, todas las variaciones entre estas imágenes serán atribuibles a dicha inhomogeneidad. Es importante destacar, que en este método se considera homogéneo el campo de RF generado por la sonda de RF. A continuación, se desarrolla el método teniendo en cuenta las dos ideas mencionadas. La secuencia de pulsos utilizada es la presentada anteriormente, sin realizar selección de plano de corte. Esto se decide simplemente para trabajar con menos variables involucradas. Consideraremos que el gradiente de lectura se aplica en la dirección y , mientras que el de fase en la dirección z , la señal obtenida es:

$$s(t, k_z) = \iint \rho(y, z) e^{-2\pi i[\gamma t(\Delta B_0(y,z) + yG_y) + k_z z]} dy dz, \quad (20)$$

donde $\Delta B_0(y, z)$ representa la inhomogeneidad de campo en el plano yz , t el tiempo, $\rho(y, z)$ la densidad de espines proyectada en el plano yz , G_y el gradiente en la dirección y (gradiente de lectura), k_z es la codificación en fase en la dirección z . Si ahora se realiza el siguiente cambio de variables:

$$y_1 = y + \frac{\Delta B_0(y,z)}{G_y}, \quad z_1 = z, \quad (21)$$

la señal puede escribirse de la siguiente manera:

$$s(t, k_z) = \iint \rho(y(y_1, z_1), z(y_1, z_1)) e^{-2\pi i[\gamma t y_1 G_y + k_z z_1]} [J(y_1, z_1)]^{-1} dy_1 dz_1, \quad (22)$$

donde $J(y_1, z_1)$ es el Jacobiano del cambio de variables y tiene la siguiente forma:

$$J(y_1, z_1) = 1 + \frac{1}{G_y} \frac{\partial \Delta B_0(y,z)}{\partial y}. \quad (23)$$

Si se aplica la transformada inversa de Fourier a la señal se obtendrá la imagen distorsionada y con unos sencillos pasos algebraicos es posible obtener una expresión para la imagen sin distorsión:

$$i_1(y_1, z_1) = i(y, z) / J(y_1, z_1). \quad (24)$$

A partir de esta igualdad es posible concluir que el método corrige tanto distorsiones geométricas como en intensidad (causadas por la inhomogeneidad de campo). Las geométricas son corregidas a partir de los cambios de variable $y \rightarrow y_1$ y $z \rightarrow z_1$, mientras que las correcciones en intensidad son debido al cociente del Jacobiano. A partir de ahora, el problema consiste en determinar el cambio de coordenadas y es para éste que se realizan dos imágenes, con el gradiente de lectura en sentidos opuestos.

Teniendo en cuenta el cambio de coordenadas realizado el Jacobiano se puede escribir de la siguiente manera:

$$J(y_1, z_1) = \frac{dy_1}{dy}, \quad (25)$$

la imagen sin distorsión puede ser reescrita de esta forma:

$$i(y, z) = i_1(y_1, z_1) \frac{dy_1}{dy}. \quad (26)$$

Si ahora se hace exactamente el mismo procedimiento, pero con el gradiente en el sentido opuesto tenemos que,

$$i(y, z) = i_2(y_2, z_2) \frac{dy_2}{dy}, \text{ con } y_2 = y - \frac{\Delta B_0(y, z)}{G_y}, \quad z_2 = z, \quad (27)$$

donde i_2 es la imagen obtenida con el gradiente en este sentido a y_2 y z_2 el correspondiente cambio de variables. Teniendo en cuenta que la dirección de codificación de fase no se ve afectada y las intensidades de gradientes utilizadas en ambas imágenes es la misma, se obtiene $z_1 = z_2$, mientras que la única diferencia entre y_1 e y_2 radica en el signo del gradiente. De estos cambios de coordenada resulta muy sencillo obtener y en función de y_1 e y_2 , siendo la expresión:

$$y = \frac{y_1 + y_2}{2}. \quad (28)$$

Para aplicar el procedimiento descrito es necesario encontrar el cambio de coordenadas entre y_1 y y_2 , es decir, dada una posición y_1 , a que posición y_2 se corresponde. Esto es posible a partir de igualar las dos expresiones obtenidas para la imagen sin distorsión, es decir

$$i_1(y_1, z_1) \frac{dy_1}{dy} = i_2(y_2, z_2) \frac{dy_2}{dy}. \quad (29)$$

Por la regla de la cadena, es posible escribirla de la siguiente forma:

$$\frac{i_1(y_1, z_1)}{i_2(y_2, z_2)} = \frac{dy_2}{dy_1}. \quad (30)$$

La ecuación diferencial (30) puede ser transformada en una ecuación integral, ya que la misma es más sencilla de resolver numéricamente:

$$\int i_1(y_1, z_1) dy_1 = \int i_2(y_2, z_2) dy_2. \quad (31)$$

Con los parámetros iniciales adecuados, es posible resolver numéricamente esta ecuación sin mayores inconvenientes, obteniendo el mapa $y_{2j}(y_{1j})$, donde j representa el número de pixel y a partir de este mapa es posible calcular y_j .

Finalmente, se construye la imagen corregida siguiendo los siguientes pasos: en primer lugar, se deriva la expresión (28) y a partir de ésta se despeja dy_2/dy , luego se reemplaza éste en la ecuación (29) por lo obtenido previamente y multiplicando por $i_1(y_1, z_1)$ es posible obtener la siguiente expresión:

$$i(y, z) = \frac{2i_1(y_1, z_1)i_2(y_2, z_2)}{i_1(y_1, z_1) + i_2(y_2, z_2)} \quad \text{donde,} \quad y = \frac{y_1 + y_2}{2}. \quad (32)$$

De esta manera, queda demostrado cómo es posible obtener la imagen corregida, a partir de dos imágenes distorsionadas con gradientes de lectura de igual intensidad y sentido opuesto.

5.3.2. Mapa de inhomogeneidad y Jacobiano

Una vez obtenida la imagen corregida, es posible utilizar esta información para obtener el Jacobiano y el mapa de inhomogeneidad. Contar con esta información representa una mejora sustancial del método, ya que con ella es posible realizar correcciones de futuras imágenes en un menor tiempo. Además, el hecho de tener el mapa de inhomogeneidad permite diseñar bobinas de forma precisa en caso de que se desee compensar el campo (aplicar campos magnéticos iguales y opuestos de forma de cancelar las inhomogeneidades utilizando bobinas externas).

Para obtener esta información extra es necesario calcular el cambio de coordenadas entre \mathcal{Y}_1 e \mathcal{Y} . Lo que se puede realizar de manera sencilla utilizando la ecuación (26) y resolviendo su forma integral:

$$\int i_1(y_1, z_1) dy_1 = \int i(y, z) dy. \quad (33)$$

Una vez resuelta esta ecuación ya se cuenta con la relación $y(y_1)$, por lo que resulta sencillo obtener el mapa de campo despejando de la expresión del cambio de coordenadas de y_1 (ecuación 21):

$$\Delta B_0(y, z) = G_y(y_1 - y). \quad (34)$$

También es posible obtener el Jacobiano a partir de la ecuación 25, obteniendo que:

$$J(y_1, z_1) = \frac{i(y, z)}{i_1(y_1, z_1)}. \quad (35)$$

Tal como se mencionó anteriormente, una vez que se tienen estas dos funciones, es posible realizar la corrección de la imagen sin necesidad de una segunda adquisición.

5.3.3. Resultados

El método anteriormente desarrollado se aplicó en diferentes planos y fantomas, obteniendo para todos los casos resultados auspiciantes. En todas ellas se alineó la componente principal de la inhomogeneidad con la dirección de lectura.

Uno de los fantomas utilizados está formado por tres columnas separadas entre sí por 4mm, con una altura de 40mm, un ancho de columna de 5mm y un espesor de 2mm, con agua desionizada con sulfato de cobre, para disminuir los tiempos de experimento. Cada columna tiene una altura diferente de agua de forma tal de que sea posible distinguir entre las mismas. En la fig. 29 se muestran las 2 imágenes obtenidas cambiando la polaridad del gradiente de lectura entre ellas junto con la imagen corregida.

En la fig. 29 es posible observar variaciones significativas entre las imágenes. En primer lugar, se observa que la proporción de señal en el FOV (field of view) cambia considerablemente a lo largo de la dirección de lectura (dirección horizontal), esto es causado por el cambio de polaridad en el gradiente de lectura. En la imagen i_1 el sentido del gradiente de lectura es opuesto a la inhomogeneidad de campo, dando como resultado un gradiente efectivo menor y por lo tanto un mayor FOV (o menor tamaño de imagen). Por el contrario, en el otro caso, ambos tienen el mismo sentido, dando como resultado un gradiente efectivo mayor y por lo tanto un FOV menor (mayor parte de imagen en pantalla). También es posible notar que las distorsiones producidas son diferentes para cada caso. Otro detalle importante es que efectivamente no hay distorsiones en la dirección de fase, esto es sencillo de comprobar viendo que todas las imágenes tienen la misma altura de columnas.

Para comparar ambas imágenes, fue necesario rotar previamente una de ellas a lo largo del eje z , ya que debido a la forma de construcción de las mismas las imágenes se invierten cuando se invierte la polaridad de gradiente. Este también es un detalle importante y totalmente necesario a la hora de aplicar el método de corrección. Otra cuestión no menor es la normalización de la intensidad de las imágenes. Debido a que los gradientes efectivos son diferentes para cada caso, la relación señal ruido también lo es. Esto puede causar diferencias entre las intensidades totales de

señal en cada imagen. Por lo tanto, para que el método funcione correctamente es necesario escoger una normalización. Debido a que la densidad de espines para una misma muestra es independiente de las secuencias aplicadas, esta condición es más que razonable. Particularmente, la normalización que mejor funciona en el caso presentado es normalizar columna por columna. Otra cuestión que mejora sustancialmente los posibles errores de cálculo debido al redondeo durante la resolución de la ecuación integral es el número de píxeles de imagen. Para minimizar esta situación se adaptó la escala de la imagen a 6500 píxeles en la dirección de lectura (dirección a través de la cual se realiza la integral). Una vez realizado el cálculo se vuelven a ajustar las escalas de todas las imágenes a un tamaño de 256x256 píxeles. Vale destacar que tanto el procesamiento de cada espacio de fase hasta obtener las imágenes, como el programa de corrección fueron implementados en MatLab 2016. Resulta importante mencionar que el desarrollo del programa fue realizado con la colaboración del estudiante Alejandro Salvatori, en el contexto de su tesina de grado bajo la dirección del autor de esta tesis.

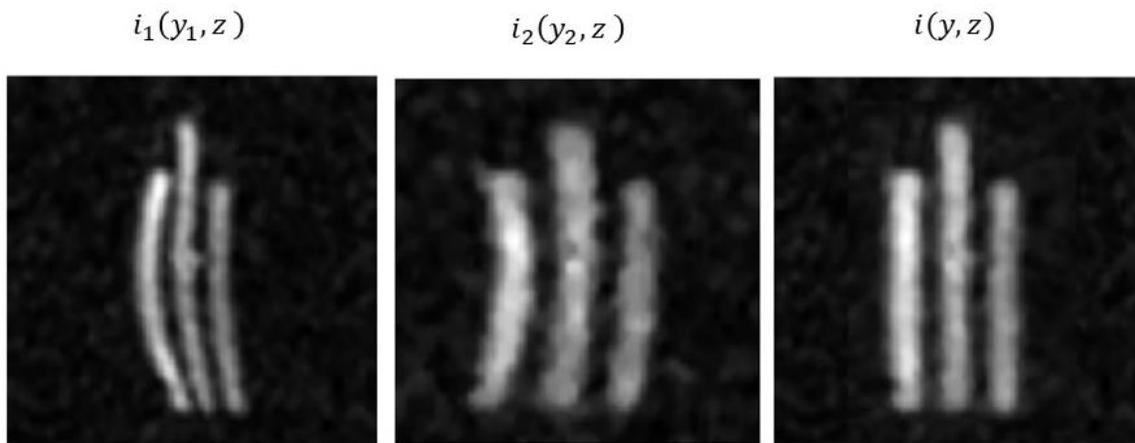


Figura 29: Imágenes obtenidas invirtiendo la polaridad del gradiente junto con la imagen corregida. El fantoma utilizados está formado por tres columnas separadas entre sí por 4mm, con una altura de 40mm, un ancho de columna de 5mm y un espesor de 2mm. La imagen i_1 posee el gradiente de lectura en el sentido opuesto a la inhomogeneidad de campo, mientras que la i_2 en el mismo sentido. La imagen i se corresponde con la imagen corregida. Parámetros de las imágenes: 64x64 píxeles (convertida a 256x256), $G_{lectura} = \pm 21,3 \text{ mT/m}$, $G_{fase} = 21,0 \text{ mT/m}$, $TE = 2 \text{ ms}$, 16 adquisiciones.

Tal como es posible observar en la figura 29, la corrección es notoria y coincide totalmente con la geometría de la muestra utilizada, siendo posible observar que el ancho (dirección de codificación de lectura) de la imagen corregida es un tamaño intermedio al de las otras dos imágenes. Esto es esperable ya que en un caso el campo resta y en la otra suma, por lo que la imagen corregida debería estar en el medio de las dos imágenes obtenidas. También se observa que no hay mayores variaciones a lo largo de la dirección de fase (todas las imágenes tienen la misma altura), esto indica que, con la secuencia de pulsos utilizada, efectivamente la dirección de codificación de fase no se ve alterada. Un factor a mejorar es el pequeño gradiente de intensidad presente en la imagen corregida, es de esperar que todas las columnas tengan la misma intensidad ya que tienen aproximadamente la misma cantidad de muestra. Éste es un aspecto en el cual se está trabajando actualmente.

5.3.3.1. Jacobiano

A partir de la imagen corregida anteriormente, es posible obtener el Jacobiano correspondiente al cambio de variables $y(y_1)$. Se utiliza el método detallado en la subsección 5.3.2 con la única diferencia que se va a expresar de la siguiente manera:

$$J(y_1, z_1) - 1 = \frac{1}{G_y} \frac{\partial \Delta B_0(y, z)}{\partial y}, \quad (36)$$

ya que es más sencillo de interpretar el resultado en términos del gradiente y la inhomogeneidad. El resultado obtenido se muestra en la figura 30, presentando intensidades negativas y de módulo menor a 1. El hecho de que sean negativos indica que el sentido del gradiente es opuesto al de la inhomogeneidad de campo, lo cual es consistente con la interpretación realizada anteriormente respecto al tamaño de la imagen. Además, el hecho de que sea menor a 1 en todo el espacio significa que la condición planteada al principio de la sección se cumple, es decir, que el gradiente es mayor a la inhomogeneidad de campo en todo el espacio. Por lo tanto, calcular el Jacobiano no sólo es útil para poder corregir posteriores imágenes sin la necesidad de adquirir otra con el gradiente en sentido opuesto, sino que también es un paso que permite verificar si el método fue aplicado de manera correcta, dándole una mayor robustez al mismo.

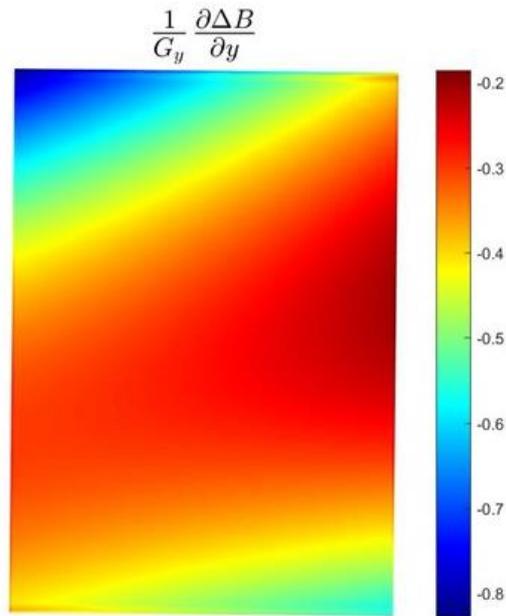


Figura 30: Cociente entre la derivada de la inhomogeneidad respecto a la dirección y y el gradiente aplicado en esa dirección.

5.3.3.2. Mapa de inhomogeneidad

En esta subsección se muestra el mapa de inhomogeneidad obtenido partiendo de la imagen i_1 . A partir de la ecuación 34 resulta sencillo calcular el mapa de inhomogeneidad en el volumen de la muestra. Cabe destacar que el mapa obtenido se divide por el valor de $B_0(0,0,0)$ para poder expresarlo en partes por millón, y así tener valores más sencillos de interpretar. En la fig. 31 se muestra el mapa de inhomogeneidad obtenido junto con la imagen i_1 .

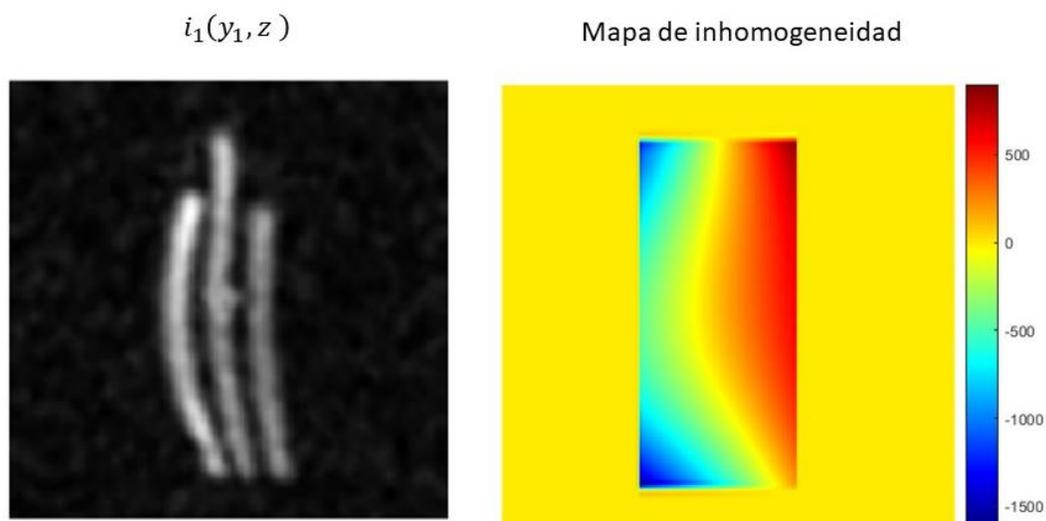


Figura 31: Mapa de inhomogeneidad de la muestra dividido por $B_0(0,0,0)$ expresado en partes por millón junto con la imagen i_1 . El fantoma utilizado está formado por tres columnas separadas entre sí por 4mm, con una altura de 40mm, un ancho de columna de 5mm y un espesor de 2mm. El borde amarillo hace referencia a la región de la imagen que no se corresponde con la muestra.

En el mapa de inhomogeneidad se observa que su módulo aumenta a medida que se aleja del centro. Esto coincide con lo que ocurre en la imagen i_1 , en donde las distorsiones son mayores en los extremos. Comparando la imagen i_1 con el mapa de distorsión, es posible notar que el mapa refleja en gran medida los defectos geométricos de la imagen, quedando en manifiesto que a partir de este cambio de coordenadas es posible obtener la imagen corregida (sin la correspondiente corrección de intensidad, la cual está dada por el Jacobiano). En resumen, el mapa obtenido es prácticamente el cambio de coordenadas y permite corregir la imagen directamente, permitiendo además corregir futuras imágenes realizadas en el mismo volumen. Además, hay que destacar que es posible obtener información cuantitativa de la inhomogeneidad, cuestión que no es menor ya que debido al rango de inhomogeneidad con la que se trabaja es muy difícil medirla. Obtener información para estos valores de inhomogeneidad resulta imposible mediante los métodos tradicionales de imagen de fase utilizados en tomógrafos comerciales [40] ya que su intensidad provoca desfases muy grandes y son valores muy pequeños como para medirse con precisión mediante el uso de sensores de efecto Hall. Por lo tanto, este método no sólo permite obtener excelentes correcciones, sino también medir el campo de una forma precisa. Inclusive, el valor máximo de inhomogeneidad es de 1500ppm, el cual es muy similar al medido a partir de la

transformada de Fourier, afirmando la robustez del método. Más aún, si al mapa de inhomogeneidad (en unidades de campo magnético) se le realiza un ajuste polinomial, se obtiene que el término lineal en la dirección y es de $(6.8 \pm 0.1) \text{mT/m}$, siendo este valor consistente al resultado de $(6.6 \pm 0.6) \text{mT/m}$ obtenido en la sección anterior mediante un gradiente de compensación del campo. Es importante destacar que tanto el mapa de inhomogeneidad como el Jacobiano son válidos sólo en el volumen de la muestra. Esto significa que no se puede obtener información espacial de lugares en donde no se encuentre la muestra.

5.3.3.3. Corrección en el plano xy

Para continuar poniendo a prueba el método se implementó el mismo en imágenes adquiridas en el plano xy . El fantoma utilizado consistió en una solución de agua con sulfato de cobre colocada en un cilindro 22.5mm de diámetro y 4mm de altura. En la fig. 32 se muestran las imágenes obtenidas junto con el mapa de inhomogeneidad. El gradiente de lectura está asociado a la dirección y y el de fase a la x . Se pueden observar pequeños fantasmas a lo largo de la dirección de fase, los cuales son causados por inestabilidades de corriente. Nuevamente, no se observan distorsiones en la dirección de fase, mientras que los efectos a lo largo de la dirección de frecuencia son similares a los observados en el caso anterior. El valor máximo de la inhomogeneidad que se en el volumen de la muestra es 1000ppm. Si bien las correcciones geométricas son adecuadas, tal como se puede ver en la imagen corregida en escala de colores, la corrección de intensidad dista bastante de la imagen ideal (la cual debería tener intensidades homogéneas). Este fenómeno también es apreciable para el caso de la imagen de tres columnas, en donde se observa un gradiente de intensidad de izquierda a derecha. La causa principal de estos defectos en el método radica en que la relación señal ruido de cada imagen difiere entre sí [71]. Si bien el método representa claras limitaciones, la implementación del mismo representa una mejora sustancial en las imágenes.

Para converger a un algoritmo genérico que logre corregir todas las distorsiones generadas por las inhomogeneidades es necesario explorar soluciones más refinadas. En esta dirección, se está trabajando en la actualidad en un método superador, el cual será comunicado oportunamente.

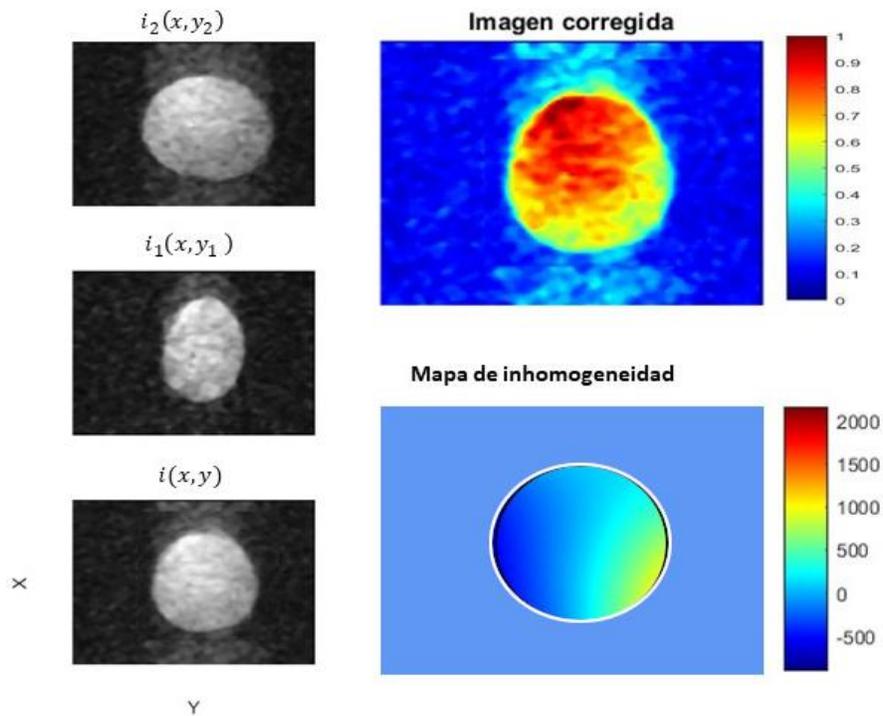


Figura 32: Imágenes obtenidas invirtiendo la polaridad del gradiente junto con la imagen corregida. El fantoma utilizado se corresponde con un cilindro 22.5mm de diámetro y 4mm de altura. La imagen i_1 posee el gradiente de lectura en el sentido opuesto a la inhomogeneidad de campo. Mientras que la i_2 en el mismo sentido. La imagen i se corresponde con la imagen corregida. La escala de colores de la imagen adquirida es adimensional y se encuentra normalizada respecto al máximo de intensidad, mientras que el mapa de inhomogeneidad está expresado en partes por millón. El círculo negro del mapa de inhomogeneidad hace referencia a la región perteneciente a la muestra. Parámetros de las imágenes: 64x64 pixeles (convertida a una escala de 256x256), $G_{lectura} = \pm 41,5 \text{ mT/m}$, $G_{fase} = 65,0 \text{ mT/m}$, $TE = 2 \text{ ms}$, 4 adquisiciones.

5.4. Variación de homogeneidad

Una vez implementados con éxito diversos métodos de corrección de imágenes y continuando en la búsqueda del valor máximo para el cuál es posible realizar imágenes con calidad suficiente para desarrollar medios de contraste, en esta subsección se realizan imágenes bajo diferentes homogeneidades. En particular se adquieren imágenes de un fantoma con tres filas de

4.7mm de altura, 20mm de ancho y 2.5mm de espesor cada una. Se alinea el plano del fantoma con el plano de mayor inhomogeneidad y se realizan imágenes 2-D codificando en lectura en la dirección y y en fase en la dirección z . Una de las imágenes es adquirida a 760ppm, luego de compensar el campo ajustando el offset al gradiente de lectura tal como se realizó en la sección 5.2.. Otra de las imágenes a 1400ppm bajo las condiciones estándar del prototipo y la última a 2600ppm obtenidos a partir de variar la posición de la muestra (en conjunto con la unidad de gradiente) de la región de homogeneidad. En la fig. 33 se presentan las imágenes obtenidas.

Se puede observar que en cada imagen las distorsiones son diferentes, lo cual es esperable ya que no sólo cambia la intensidad de la inhomogeneidad sino también su distribución espacial. También hay un decaimiento de la RSR en función de la inhomogeneidad, lo cual es razonable. Sin embargo, no hay grandes cambios entre las imágenes, pudiéndose distinguir sin ningún problema cada una de las filas de la imagen de mayor inhomogeneidad. Esto es un gran indicio y sugiere que con 2600ppm se podrá trabajar sin inconvenientes. Introducir mayores homogeneidades para explorar en condiciones aún más hostiles, no se pudo lograr moviendo la muestra por lo que es uno de los puntos a continuar.

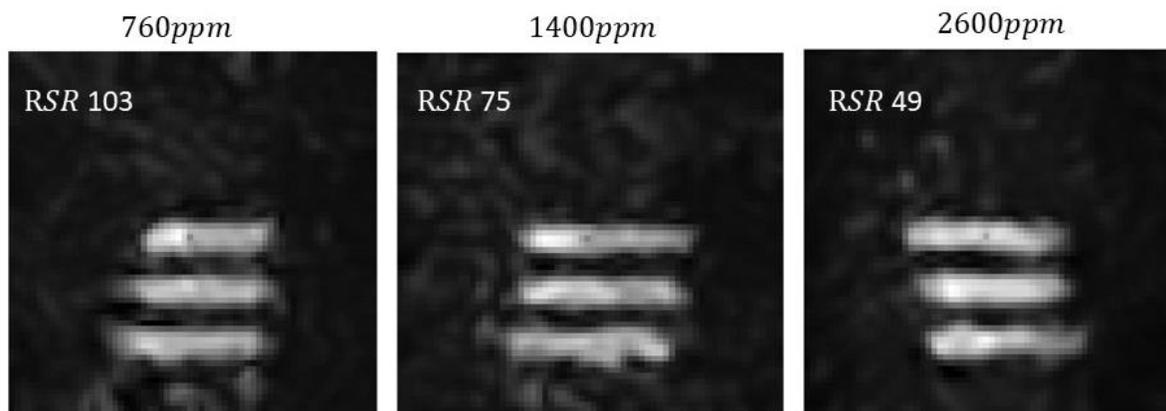


Figura 33: Imágenes obtenidas bajo diferentes condiciones de inhomogeneidad. El fantoma consta de con tres filas de 4.7mm de altura, 20mm de ancho y 2.5mm de espesor cada una. En cada imagen se muestra la inhomogeneidad a la que fue adquirida y la relación señal ruido de cada una. Parámetros de las imágenes: 64x64 pixeles, $G_{lectura} = 60,4 \text{ mT/m}$, $G_{fase} = 73,5 \text{ mT/m}$, $TE = 1 \text{ ms}$, 8 adquisiciones.

5.5. Conclusiones parciales

En este capítulo se presentaron dos métodos a partir de los cuales es posible disminuir notablemente los artefactos causados en las imágenes cuando éstas son adquiridas en condiciones deficientes de homogeneidad del campo magnético B_0 (1400ppm). Cabe destacar que ambos métodos son independientes del fantoma utilizado, lo que permite implementarlos de manera directa para cualquier muestra. Además, es la primera vez que éstos se implementan en imágenes con ciclado de campo.

Uno de los métodos consiste en alinear el gradiente de lectura con la dirección principal de la inhomogeneidad. Siendo de sencilla implementación, el método presenta limitaciones para compensar componentes no-lineales de la inhomogeneidad de B_0 . Por el contrario, fue posible medir la componente lineal de la inhomogeneidad y la componente residual del mismo, resultando en un campo efectivo de 760ppm y un gradiente de $(6.6 \pm 0.6)mT/m$.

El otro método consiste en obtener la imagen corregida a partir de dos imágenes, en donde se invierte la polaridad del gradiente de lectura. Esto significa duplicar el tiempo de experimento, pero permite corregir imágenes totalmente distorsionadas. Además, una vez obtenida la imagen corregida, fue posible calcular el mapa de inhomogeneidad de campo, obteniendo una inhomogeneidad de 1500ppm para el volumen de la muestra determinado a partir de la definición geométrica de ΔB_0 . Este resultado es consistente con los 1400ppm determinados a partir del ancho de la transformada de Fourier, demostrando que los valores calculados a partir de ambas definiciones son representativos de la inhomogeneidad efectiva. Luego, con esta información es posible implementar una corrección por software para las imágenes que serán adquiridas posteriormente (en tanto las condiciones del electroimán permanezcan inalteradas). Cabe destacar que los mapas obtenidos no son exactos, y la corrección presenta falencias en la intensidad de la imagen. Es por esto que se está desarrollando un nuevo método para generar un mapa que corrija con exactitud las imágenes. Esta metodología permite además realizar una verificación periódica del sistema electroimán-unidad de gradientes, de manera de determinar si existió un apartamiento de las condiciones óptimas.

6. Estabilidad versus homogeneidad de campo magnético

Así como la inhomogeneidad de campo es un factor determinante a la hora de realizar imágenes, también lo es la estabilidad de campo magnético. Mientras que la inhomogeneidad causa distorsiones geométricas en las imágenes, la inestabilidad de campo magnético produce artefactos usualmente denominados fantasmas.

Debido a que los equipos de campo alto utilizan imanes superconductores, cuya estabilidad es mayor a 1ppm, prácticamente no presentan este tipo de artefactos. Pese a ello, ocurren problemas muy similares debido al movimiento de los pacientes [6,7]. De esta manera, la inestabilidad afecta principalmente a equipos con imanes resistivos, en donde los principales causantes de inestabilidad están relacionados con la estabilidad de la fuente de alimentación, efectos de corrimiento térmico del imán y corrientes de fuga. Aquí adopta un rol esencial el sistema electrónico de control de la corriente que alimenta al electroimán, siendo éste un aspecto clave tanto en sistemas de campo fijo como en sistemas con CRC. Sin embargo, dichas inestabilidades son aún peores para el caso de campo ciclado, ya los transitorios que devienen naturalmente luego de conmutar la corriente en presencia de una carga inductiva deben ser compensados en el menor tiempo posible, y antes de aplicar una secuencia de imágenes.

A continuación, se realizará una breve reseña del origen de fantasmas en imágenes, y cómo estos pueden ser causados por inestabilidad de campo. Posteriormente, se hará una revisión de las consideraciones realizadas por otros autores en prototipos de IRM-CRC con respecto a este fenómeno. Luego se presentarán simulaciones en donde se analizan los efectos de la inestabilidad sobre señales adquiridas en nuestro prototipo. Finalmente, se expone un experimento que demuestra como los efectos causados por la inestabilidad de campo pueden ser mitigados mediante un aumento de la inhomogeneidad del campo. Esta discusión aporta información esclarecedora respecto a la inmunidad de nuestro prototipo ante inestabilidad de campo, generando un cambio de perspectiva para la próxima generación de equipos de IMR-CRC de bajo costo.

6.1. Introducción

El origen de los fantasmas subyace en la discretización de la señal de RMN, ya que la transformada de Fourier de la digitalización genera una serie infinita de copias periódicas de la densidad de espines. En la fig. 34 se muestran esquemas extraídos del libro escrito por el Prof. Haacke [40], que hacen referencia al fenómeno de discretización. En esta figura, $\rho(x)$ hace referencia a la densidad de espines (transformada de Fourier continua de la señal de RMN), $U(x)$ a la transformada de Fourier de la discretización de la señal, $\hat{\rho}_{\infty}(x)$ a la distribución obtenida luego de la convolución entre $\rho(x)$ y $U(x)$ y L hace referencia a la ventana seleccionada (FOV). De esta manera, si el largo de la ventana no es el correcto, aparecerán réplicas en la imagen (fig. 34). El tamaño del FOV depende de la adquisición en el espacio-k de la siguiente forma:

$$FOV = \frac{1}{\Delta k} \quad , \text{ donde } \quad \Delta k_{lectura} = \frac{\pi}{\gamma G_{lectura} \Delta t} \quad \text{ y } \quad \Delta k_{fase} = \frac{\pi}{\gamma \Delta G_{fase} t_{fase}}. \quad (37)$$

Esta relación se denomina teorema de Nyquist para imágenes y determina cómo debe ser el mapeo del espacio-k para obtener una ventana adecuada, de lo contrario, se generará un aliasing y como consecuencia aparecerán fantasmas. Sin embargo, el teorema de Nyquist es una condición necesaria, pero no suficiente para adquirir una imagen sin fantasmas. Variaciones en la fase de la señal de RMN mezclan la información entre diferentes periodos de $\hat{\rho}_{\infty}(x)$, dando origen a diferentes tipos de fantasmas. Estos corrimientos de fase son producidos principalmente por variaciones temporales del campo magnético y se pueden caracterizar en dos grandes grupos en función de la escala temporal involucrada: variaciones rápidas, las cuales están presentes durante la adquisición de la señal, y variaciones lentas, que son asociadas a las variaciones producidas en el periodo temporal entre adquisiciones. De esta manera, para secuencias de imágenes basadas en eco de espín, las variaciones rápidas generan corrimientos de fase en la dirección de codificación de lectura y las lentas en la dirección de codificación de fase.

A pesar de ser un punto fundamental para poder realizar imágenes sin artefactos mediante CRC, la discusión al respecto en el área es mínima. En particular, se encontró información sólo en tres trabajos. Morgan et al. [21] establecen un requisito mínimo para las variaciones rápidas,

Broche et al. proponen un método para compensar los artefactos producidos debido a variaciones lentas [94], y posteriormente se compara el rendimiento de un imán puramente resistivo con equipos que combinan imanes superconductores con resistivos [30]. En el trabajo de Morgan et al [21] se define la inestabilidad de campo $\Delta B_0(T)$ como la desviación estándar del campo magnético en un periodo de tiempo T, y se establece que los corrimientos de fase generados durante la adquisición deben ser menores que 180° :

$$\gamma \Delta B_0(T_{lectura}) T_{lectura} < \pi, \quad (38)$$

donde $T_{lectura}$ es el tiempo total de lectura. A partir de esta condición y el teorema de Nyquist para la dirección de lectura (38) es posible obtener la siguiente relación:

$$\Delta B_0(T_{lectura}) < G_{lectura} \Delta x, \quad (39)$$

donde Δx hace referencia al tamaño de pixel de la imagen en la dirección de lectura. Si bien es una condición muy relajada ya que permite corrimientos de fase del orden de 180° , esta relación permite relacionar directamente la estabilidad de campo con los parámetros de la imagen. En este caso se observa que la inestabilidad de campo debe ser menor que el ancho de banda de cada pixel. Esto también ofrece un método para compensar los efectos de la inestabilidad, ya que en caso de aumentar la intensidad del gradiente de lectura se podrá cumplir la relación independientemente de la inestabilidad de campo, teniendo como contrapartida una disminución de la RSR. Esto es análogo con las inhomogeneidades de campo respecto a la condición de biyectividad.

Por otro lado, Broche et al [94] proponen un algoritmo para corregir corrimientos de fase a lo largo de la dirección de codificación de fase, asociadas a variaciones lentas. Este método consiste en el siguiente procedimiento: se define una barrera de intensidad a partir de la cual todo lo inferior será considerado ruido, y se comenzará a variar las fases de cada una de las señales adquiridas hasta minimizar el ruido de fondo. Algunos de los problemas que presenta este algoritmo radican en que la exactitud de la corrección depende fuertemente del valor de barrera elegido y de las características del fantoma. Además, muestra limitaciones para corregir

variaciones menores a 2° y mayores a 40° o 90° dependiendo del tamaño del objeto al que se le realice la imagen.

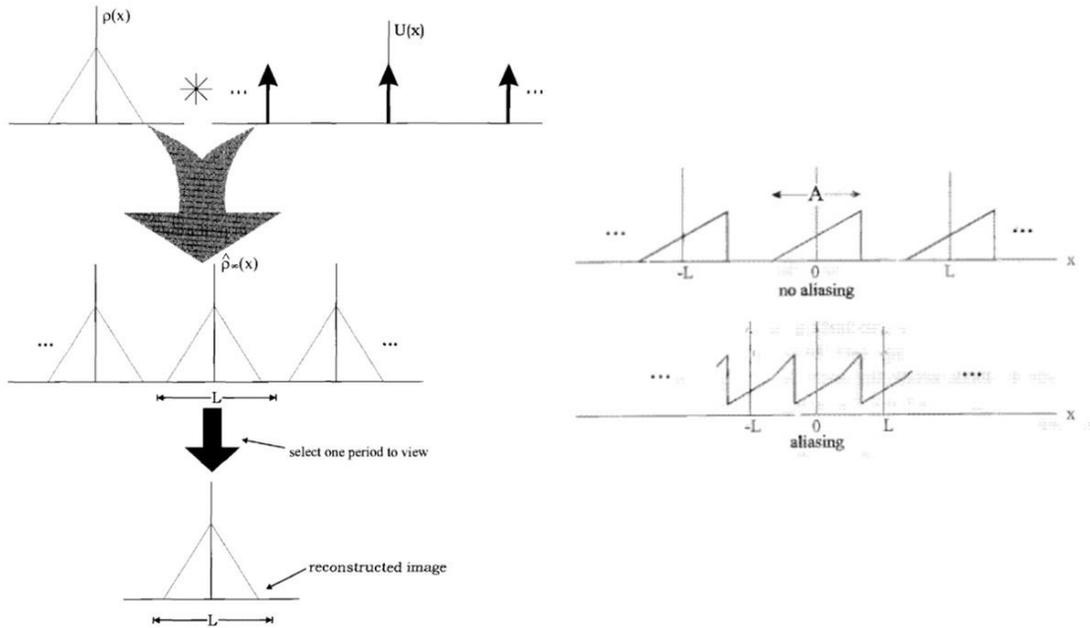


Figura 34: A la izquierda se muestra el efecto de la digitalización de la señal sobre la densidad de espines del fantoma. $\rho(x)$ hace referencia a la densidad de espines, $U(x)$ a la transformada de Fourier de la discretización de la señal, $\hat{\rho}_\infty(x)$ a la distribución obtenida luego de la convolución entre $\rho(x)$ y $U(x)$ y L hace referencia a la ventana de adquisición seleccionada. A la derecha, un esquema de la convolución obtenida para dos valores de L diferentes, donde A es el ancho del fantoma. Esquemas extraídos de [40].

Finalmente, en el trabajo de Bödenler et al [30], en donde se establecen comparaciones entre un equipo totalmente resistivo [32] y equipos de imágenes comerciales a los que se le insertó un electroimán para variar el campo, se hace hincapié en fantasmas causados por variaciones lentas, manifestando que variaciones en la fase de medio grado pueden causar artefactos no deseados. Para explicar este fenómeno se utiliza la siguiente expresión para la fase media acumulada entre el primer pulso de 90° y el eco de la señal de RMN para una secuencia de eco de Hahn, sin la implementación de pulsos de gradiente:

$$\bar{\theta}(TE) = \gamma \left[\int_0^{TE/2} B_0(t) dt - \int_{TE/2}^{TE} B_0(t) dt \right], \quad (40)$$

en donde TE hace referencia al tiempo eco en la secuencia de eco de espín. A partir de esta expresión podemos ver que no habrá acumulación fase únicamente para el caso de que el campo sea constante, mientras que esta aumenta con el tiempo de eco TE. Por lo tanto, para reducir las acumulaciones de fase existen dos estrategias posibles, disminuir la inestabilidad de campo o acortar el tiempo de eco TE. La primera implica mejoras del hardware asociado al sistema de control de la fuente de corriente como en el de refrigeración, y la segunda requiere comprimir la secuencia de pulsos, trayendo como consecuencia un aumento en la intensidad de los gradientes (para mantener el FOV constante) y, por lo tanto, una disminución en la RSR. Es importante destacar que el valor máximo del gradiente de campo se encuentra limitado por el ancho de banda del receptor y que mientras mayor sea éste, mayor será el ruido amplificado.

6.2. Sensibilidad del prototipo ante variaciones de fase

En esta sección se caracteriza la sensibilidad del equipo ante variaciones de fase aleatorias. Esto se realiza mediante simulaciones, en donde, en primer lugar, se agregan corrimientos de fase aleatorios a lo largo de las diferentes direcciones de codificación sobre un espacio- k ideal y, posteriormente, sobre señales adquiridas con el prototipo. Los efectos causados por los corrimientos de fase en el espacio- k ideal sirven para contrastar con la teoría previamente descrita y como punto de referencia para comparar con los efectos de estas variaciones aplicadas sobre el espacio- k adquirido experimentalmente mediante nuestro equipo.

Las simulaciones que se mostrarán a continuación fueron implementadas en MatLab 2016, en ellas se utilizan dos espacio- k : uno ideal, que se corresponde al espacio recíproco de una densidad de espines rectangular, y otro experimental asociado a la imagen de una muestra rectangular que no cuenta con fantasmas, en donde la dirección horizontal se corresponde con la dirección de lectura y la vertical con la de fase. Para obtener el espacio- k ideal se consideraron gradientes perfectamente lineales y campo magnético totalmente homogéneo, despreciando los efectos de relajación. La forma de simular corrimientos de fase en la dirección de lectura involucró la siguiente operación:

$$\tilde{s}_{lm} = s_{lm} e^{-i\beta u_m}, \quad (41)$$

donde s_{lm} representa la matriz del espacio- k sin corrimiento de fase, l el índice correspondiente a la dirección de fase, m el correspondiente a la dirección de frecuencia, β es un ángulo máximo de variación permitido, u un vector de dimensión m que toma valores aleatorios (u_m) dentro del intervalo $(0,1)$ y \tilde{s}_{lm} el espacio- k resultante de aplicar las variaciones de fase aleatorias en la dirección de frecuencia. Por lo tanto, mediante esta operación es posible producir corrimientos de fase entre el intervalo abierto $(0, \beta)$. Mientras que para realizar corrimientos aleatorios a lo largo de la dirección de fase es necesario reemplazar u_m por u_l . En la fig. 35 se muestran las imágenes obtenidas luego de implementar corrimientos aleatorios de fase entre 0° y 2° sobre el espacio- k ideal a lo largo de ambas direcciones de codificación, en donde la primera fila se corresponde a la dirección de frecuencia o lectura y la segunda a la de fase.

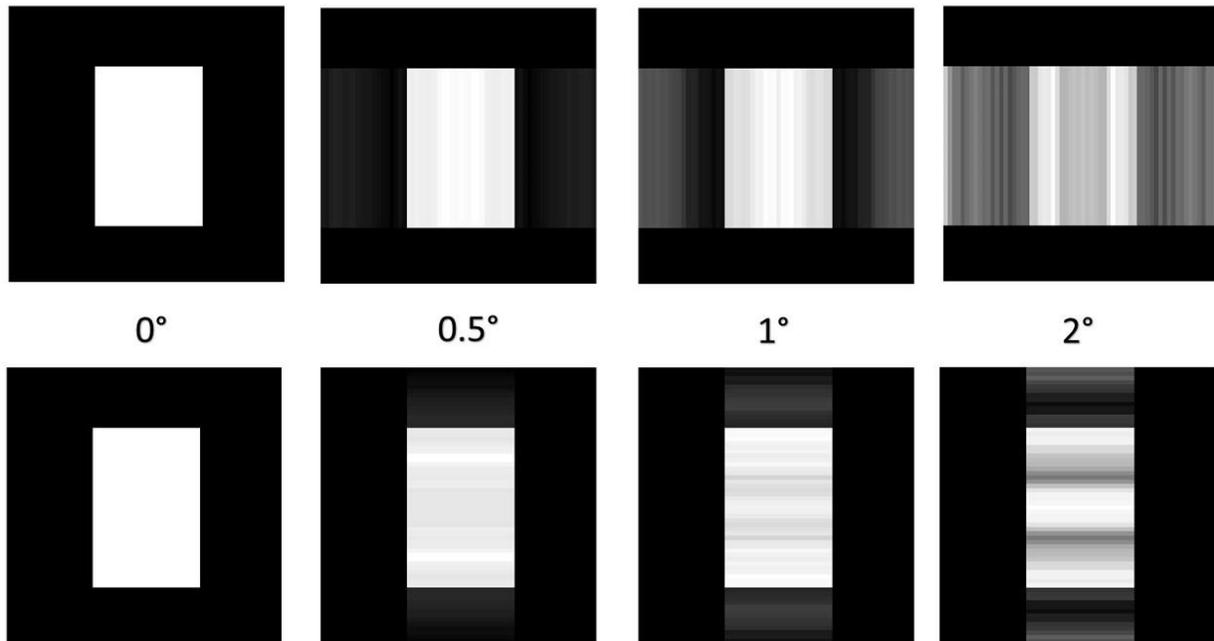


Figura 35: Imágenes obtenidas a partir de la simulación de corrimientos aleatorios correspondientes a distintos ángulos máximos de variación aplicados sobre el espacio- k ideal correspondiente a una densidad de espines rectangular. Las imágenes correspondientes a la primera fila presentan corrimientos de fase en la dirección de lectura, mientras que las imágenes de la segunda fila a lo largo de la dirección de fase. Las imágenes correspondientes a 0° representan la imagen sin variaciones aleatorias permitidas.

Tal como se observa en la fig. 35, los fantasmas aparecen a lo largo de la misma dirección en la que se implementan las variaciones de fase. Como es de esperar, debido a que la expresión matemática es simétrica, la respuesta a lo largo de ambas direcciones es equivalente. La presencia de fantasmas es apreciable a partir de los 0.5° , obteniendo distorsiones muy notorias para 2° , siendo este resultado consistente con el declarado experimentalmente en el trabajo de Bödenler et al [30] y distando mucho de la cota de 180° establecida por de Morgan et al [21]. También deja en manifiesto las limitaciones del método desarrollado por Broche et al [94] para corregir imágenes adquiridas cerca del límite ideal de homogeneidad de campo y linealidad de gradiente.

En la fig. 36 se muestran las imágenes obtenidas luego de simular corrimientos de fase para diferentes ángulos a lo largo del espacio- k adquirido con el prototipo. Al igual que para el espacio recíproco ideal, la respuesta a lo largo de ambas direcciones es equivalente. Tal como es posible observar, a partir de los 60° es visible la presencia de fantasmas, aumentando su intensidad a medida que se incrementa el ángulo permitido. Esto representa una gran inmunidad ante corrimientos aleatorios de fase, siendo el valor de ángulo mínimo para que se observan artefactos 120 veces mayor que lo obtenido para el caso ideal.

La principal diferencia entre el espacio- k ideal y el obtenido experimentalmente con nuestro prototipo radica en la inhomogeneidad de campo, la cual pasa de ser 0ppm a 1400ppm respectivamente. Esto sumado a la gran inmunidad del prototipo ante variaciones de fase o, lo que es lo mismo, inestabilidad de campo, sugiere fuertemente que los criterios mínimos estabilidad deben estar ligados fuertemente a la inhomogeneidad de campo. En consecuencia, es posible relajar los requerimientos de estabilidad a medida que aumenta la inhomogeneidad. A partir de esto, se propuso implementar como parámetro a considerar el cociente entre la inhomogeneidad y la estabilidad de campo. Esta relación plantea un cambio de paradigma en el área, donde históricamente se trataron estos factores de manera independiente.

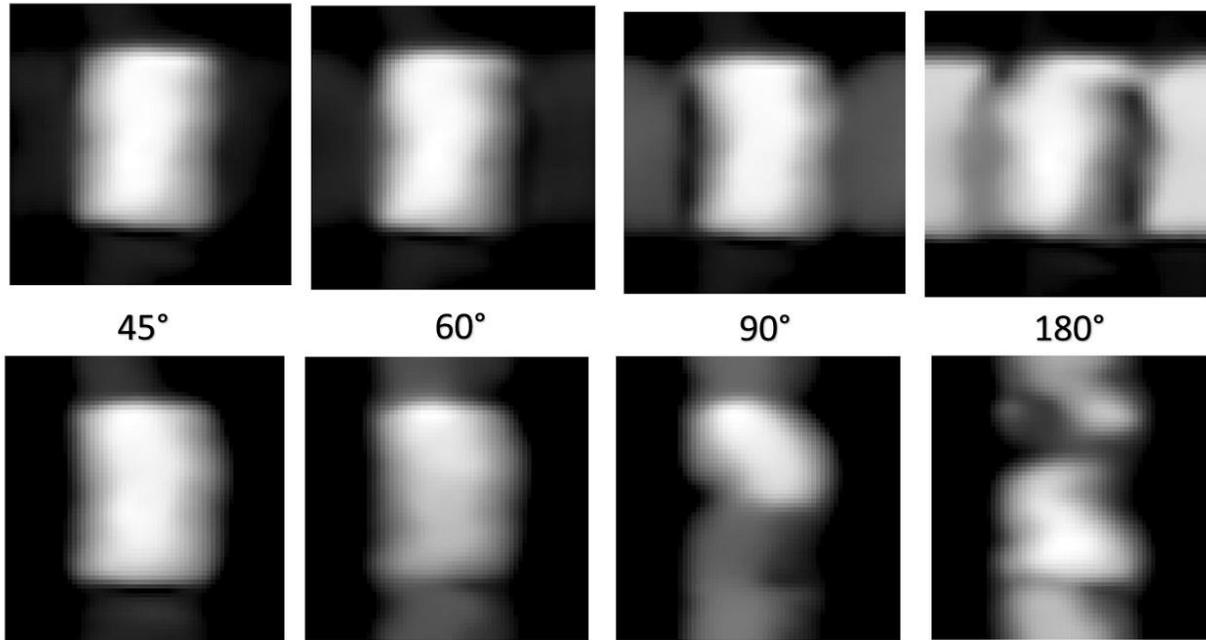


Figura 36: Imágenes obtenidas a partir de la simulación de corrimientos aleatorios correspondientes a distintos ángulos máximos de variación aplicadas al espacio- k adquirido en el prototipo. Las imágenes correspondientes a la primera fila se corresponden con variaciones generadas a lo largo de la dirección de lectura y las de la segunda fila en la dirección de fase. Parámetros de la imagen original: 64×64 pixeles, $G_{lectura} = 60,4 \text{ mT/m}$, $G_{fase} = 115,5 \text{ mT/m}$, $TE = 1 \text{ ms}$, 2 adquisiciones

Cabe destacar que la estabilidad de campo a escalas temporales largas de nuestro prototipo es de 220ppm. La misma fue establecida a partir de la desviación estándar de la frecuencia a la que se generaron los picos de la transformada de Fourier de 50 ecos de Hahn. El hecho de poder adquirir imágenes con esta inestabilidad, ya es en sí misma una evidencia experimental de la relación anteriormente propuesta, ya que no sería posible de explicar este resultado sin considerar la inhomogeneidad de 1400ppm en la que la imagen es adquirida. El resto de los prototipos existentes de IRM-CRC presentan inestabilidades menores a los 20ppm [21,30,32] y, aun así, muchos de estos desarrollan fantasmas en sus imágenes. La razón por la que aparecen artefactos en estos equipos es debido al pequeño cociente entre inhomogeneidad y estabilidad. Por ejemplo, si se compara con el equipo puramente resistivo desarrollado en el laboratorio del profesor Lurie [32], su estabilidad de campo a escalas temporales largas es de 15ppm y su inhomogeneidad es de 40ppm, dando un cociente de 2.6, mientras que en nuestro caso el cociente es más de doble dando un valor de 6.4 (mayor cociente implica mayor robustez frente a la inestabilidad de campo). Para

los equipos comerciales con superconductores a los que se les agrega un imán resistivo para ciclar el campo, el caso aún es peor, ya que puede llegar a ser mayor la inestabilidad que la misma homogeneidad de campo. A partir de estas observaciones queda claro que existe una relación estrecha en cómo afecta a las imágenes la inestabilidad de la corriente que alimenta al electroimán, con la homogeneidad del campo generado por dicho electroimán.

6.3. Demostración experimental de la relación estabilidad-homogeneidad

Con el fin de seguir poniendo a prueba este postulado, se decidió realizar un experimento a partir del cual sea posible demostrar el vínculo entre la estabilidad e inhomogeneidad. Este experimento fue llevado a cabo en un relaxómetro comercial Stelar Spinmaster FFC-2000/C/D con el fin de independizarse de cualquier posible fenómeno específico generado por nuestro prototipo. El experimento consistió en adquirir FIDs con 1, 2 y 4 adquisiciones acumuladas bajo diferentes condiciones de inhomogeneidad. Posteriormente se observan el módulo y las transformadas de Fourier de cada una de las acumulaciones. El módulo de señal debería ser indistinguible de la inestabilidad de campo, ya que esta sólo genera corrimientos de fase, mientras que la transformada de Fourier es prácticamente análoga con lo que ocurre en una construcción de imágenes, por lo tanto, si se promedian señales diferentes entre sí, se observarían variaciones. Para la secuencia se utilizó una muestra de agua desionizada con una altura de muestra de 4.5mm, una secuencia NP con valor de relajación y detección de 15MHz, un ancho de banda en el receptor de 40kHz y ventana de adquisición de 4.5ms. En la fig, 37 se muestran los resultados obtenidos, en donde la primera fila corresponde con los módulos de la FID y la segunda con el espectro de frecuencias obtenido. Las curvas de la primera columna fueron adquiridas bajo una homogeneidad de campo de 90ppm, los de la segunda columna con 250ppm y los de la tercera con 370ppm. Mientras que la estabilidad de campo a escalas temporales largas es de 35ppm.

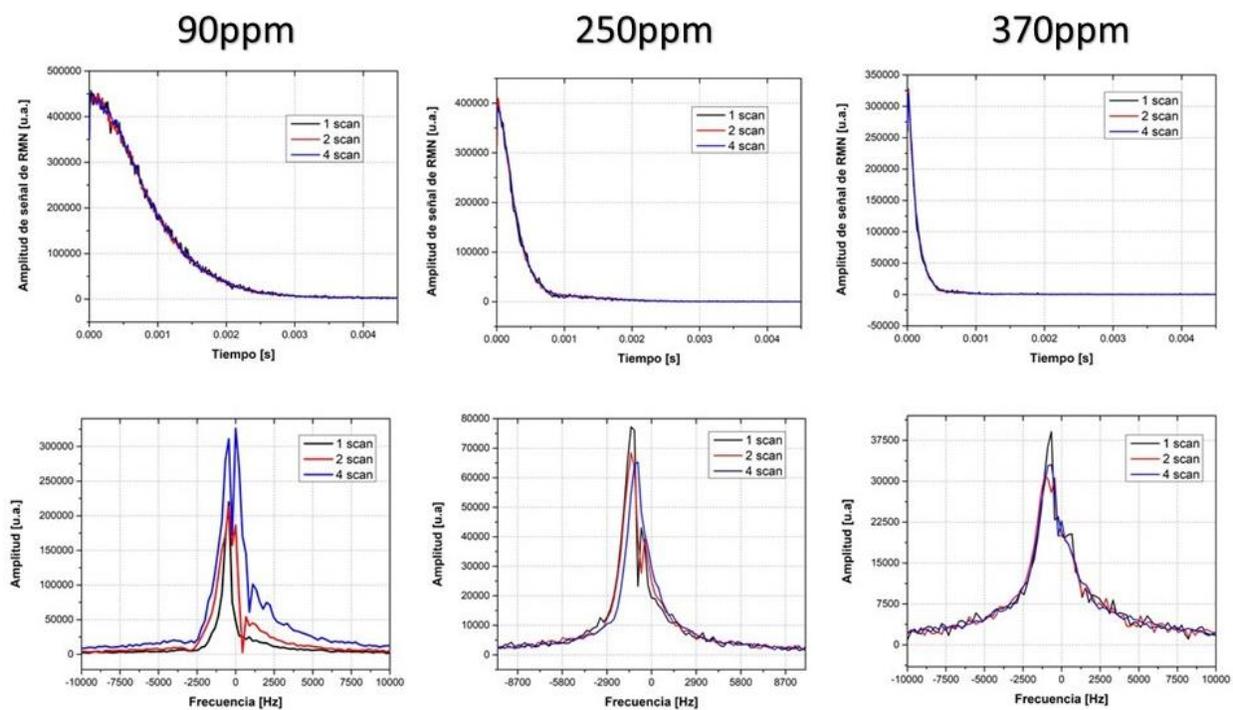


Figura 37: Amplitud de FIDs adquiridas en equipo Stelar Spinmaster FC-2000/C/D, junto con su transformada de Fourier. En azul se muestran las curvas correspondientes a 4 acumulaciones, en rojo a 2 y en negro a 1. Los gráficos de la primera columna fueron adquiridos con homogeneidad de 90ppm, los de la segunda con 250ppm y los de la tercera con 370ppm.

Tal como se puede observar en la fig. 37, las amplitudes de las señales de RMN son indistinguibles para un mismo valor de inhomogeneidad, y se acorta su duración a medida que ésta aumenta, siendo consistente con lo esperado, ya que los corrimientos de fase generados por inestabilidades de campo no se manifiestan en el módulo de la señal y, al degradar la homogeneidad, la señal decae más rápido. Sin embargo, las transformadas de Fourier adquiridas a 90ppm son totalmente distinguibles entre sí, mostrando un claro ensanchamiento de la señal con el número de acumulaciones. Mientras que a medida que se aumenta la inhomogeneidad, más indistinguibles son los espectros entre sí. Esto es debido a que para cada adquisición la frecuencia es levemente diferente a causa de la inestabilidad del campo, lo que genera picos en diferentes posiciones, que, al ser posteriormente promediados, causa distorsiones notorias en el espectro. Sin embargo, a medida que el ancho del espectro aumenta debido a la inhomogeneidad, éste se muestra menos sensible ante variaciones de frecuencia, dando mayor inmunidad ante este tipo de inestabilidad. Esta ventaja tiene como costo una disminución de la relación señal ruido: si se

compara la amplitud del espectro homogéneo con el más inhomogéneo (de total inmunidad), es posible observar un decaimiento de la intensidad en prácticamente un factor 10.

6.4. Conclusiones parciales

A lo largo de este capítulo se expusieron los criterios establecidos por autores del área respecto a la estabilidad de campo magnético [21,30,95] y se realizó una comparación con simulaciones realizadas sobre un espacio- k ideal (homogeneidad 0ppm). Se obtuvieron fantasmas para corrimientos de fase aleatorias a partir de 0.5° para el caso ideal, lo que demuestra que la cota de 180° propuesta por Morgan et al. se encuentra muy lejos del caso ideal. Por otro lado, se observó coincidencia con lo propuesto por Bödenler et al, siendo ambos resultados consistentes con el equipamiento experimental utilizado en cada trabajo, ya que en el trabajo de Bödenler et al se muestran equipos basados en imanes super conductores, cuya homogeneidad se aproxima mucho más al caso ideal que el instrumental implementado en el trabajo de Morgan et al.

Posteriormente se aplican variaciones de fase aleatorias sobre un espacio- k adquirido con nuestro prototipo, observando fantasmas notorios a partir de los 60° . Esta gran inmunidad ante inestabilidades de campo es asociada a la inhomogeneidad de campo de 1400ppm a la cual se trabaja. Se propone entonces por primera vez, al cociente entre la inhomogeneidad y estabilidad de campo como un parámetro válido para establecer el criterio de estabilidad mínimo necesario dada la homogeneidad del campo.

Finalmente, a través de un experimento desarrollado en un equipo comercial se demuestra la estrecha relación entre inhomogeneidad y estabilidad de campo. Se observó un claro aumento de la inmunidad ante fluctuaciones de campo a medida que aumenta el ancho del espectro de Fourier de la señal acumulada.

Estos resultados sugieren un claro compromiso entre estabilidad y homogeneidad del campo magnético para un sistema de IRM-CRC (extensible a cualquier aparato basado en

electroimanes resistivos). Dicho compromiso se traslada al correspondiente entre el costo y complejidad del hardware involucrado y la relación señal-ruido requerida.

7. Imágenes rápidas con agentes de contraste a base de nanopartículas de magnetita

En este capítulo se presenta el uso de agentes de contraste basados en magnetita aplicados por primera vez en IRM-CRC a campo bajo. Se muestran contrastes positivos por T_1 , como así también, contraste dual T_1 - T_2 . Este método permite, en ambos casos, obtener imágenes con cuatro promedios en 8s, significando una notoria reducción de los tiempos de adquisición. La posibilidad de lograr una imagen con rapidez permite hacer el seguimiento en tiempo real de procesos cuya evolución temporal es compatible con la escala de tiempos involucrada en la obtención de las imágenes. Es en este sentido entonces que hablamos de “imágenes rápidas con CRC”. Esta capacidad se pone de manifiesto en esta tesis a partir de la observación de dos procesos de evolución temporal, como primer antecedente hacia el desarrollo de imágenes funcionales con campo ciclado.

7.1. Motivación y contexto

Las nanopartículas de magnetita (óxido de hierro) son muy estudiadas tanto como agentes de contraste en imágenes por resonancia magnética, como para tratamientos médicos, debido a su gran compatibilidad con tejido biológico y particulares propiedades magnéticas [96–101]. Sus cortos tiempos de relajación T_1 y T_2 , inclusive menores que los observados en agentes de contraste basados en gadolinio (y otras tierras raras) [102,103], hacen que sea particularmente atractivo como agente de contraste para IRM. Estas características magnéticas de las soluciones de nanopartículas de magnetita (NM) son aún más notables para valores de campo magnético de baja intensidad. Esto es debido a que la frecuencia de precesión de los protones es del mismo orden que la frecuencia de los procesos de relajación de las NM (relajación Neel y rotaciones Brownianas), haciendo así mucho más eficiente los mecanismos de relajación de la solución, y dando como resultados tiempos menores de relajación [104–107]. Sin embargo, estos agentes de contraste son principalmente utilizados a valores de campos magnéticos altos (mayores a 1T), en donde el contraste utilizado más frecuentemente es el contraste negativo (las regiones de la muestra con el

agente de contraste se observan oscuras en la imagen debido al acortamiento de T_2 [99,108]). También es posible encontrar trabajos con contrastes positivos (debido al acortamiento de T_1) [109,110] e incluso contrastes duales de T_1 - T_2 [111,112]. La causa de esta tendencia general a utilizar campos altos, es que se prioriza trabajar con una buena relación señal ruido y alta resolución de imagen. Como consecuencia, tal como se describió previamente, el equipamiento necesario posee un costo elevado, mientras que las propiedades de los agentes de contraste están sub aprovechadas. Es aquí donde los equipos de campo bajo adquieren protagonismo, ofreciendo alternativas de bajo costo y maximizando los efectos del contraste [12,14].

En este contexto, el ciclado rápido de campo emerge como una de las potenciales técnicas de imágenes a campo bajo, en donde se puedan optimizar los contrastes por tiempo de relajación. Como ya se mencionó anteriormente, esta técnica permite realizar experimentos variando el campo magnético, típicamente entre valores del orden de campo terrestre (o menores) hasta valores cercanos a 1T en pocos milisegundos, minimizando las pérdidas de señal [16,17]. La capacidad de variar el campo, convierte al IRM-CRC en una técnica muy versátil permitiendo explorar contrastes inaccesibles con otros medios [49,50]. Una de las desventajas que presenta IRM-CRC respecto a la IRM convencional es el tiempo por imagen, el cuál para gran parte de los prototipos existentes de IRM-CRC de campo bajo, supera ampliamente el minuto por adquisición [32,34]. Esto inhabilita la posibilidad de estudiar procesos de evolución temporal rápida y, por lo tanto, limita el acceso a imágenes funcionales. En consecuencia, estudiar contrastes químicos que disminuyan los tiempos de adquisición de IRM-CRC resulta de gran importancia, ya que abre la puerta al estudio de procesos inalcanzables para la técnica. En este contexto, las partículas basadas en óxido de hierro se presentan como las candidatas ideales para estos fines. Exhiben tiempos de relajación aún menores que los de los agentes de contraste normalmente utilizados, a la vez que presentan un alto grado de biocompatibilidad y su síntesis es sencilla y económica.

7.2. Hardware y secuencia de pulso

Los experimentos fueron realizados utilizando el prototipo anteriormente presentado, ver fig. 10. La muestra utilizada fue una solución de magnetita ($\text{Fe}_3\text{O}_4(\text{s})$) con una concentración de $49.3\mu\text{g/mL}$, cuyo tamaño de partícula más probable es de 22.5nm (ver apéndice A3.2.). Sus valores de relajación transversal (T_2) y longitudinal (T_1) a 5MHz y 25°C son $(3.5 \pm 0.4)\text{ms}$ y $(13 \pm 1)\text{ms}$ respectivamente. Más detalles de la misma se pueden encontrar en el Anexo III.

La secuencia de pulsos implementada tiene como objetivo principal minimizar el tiempo total del experimento. Por esta razón, se elige el tiempo en el que no circula corriente por el imán (RD) mínimo para el cual la deriva térmica y estabilidad de la fuente de corriente permitan realizar imágenes, obteniendo así, un valor de $\text{TR}=10\text{ms}$. La polarización de la muestra ocurre entre el encendido del campo y el comienzo de la secuencia de imágenes (SI), optimizando el tiempo en el campo de detección para lograr una buena relación señal ruido (SNR). El tiempo de subida y bajada es de 3.6ms , mientras que el tiempo de polarización al valor del campo de detección (antes de aplicar SI) es de 11.4ms , resultando un tiempo total de polarización de 15ms . En la figura 38 se muestra un esquema de la secuencia utilizada.

La secuencia utilizada para realizar las imágenes es una secuencia convencional de eco de espín sin selección de plano de corte (para maximizar la RSR), tal como se muestra en la fig. 5. El tiempo de eco es de 1ms de forma tal que sea comparable con tiempo de relajación transversal. De esta manera, las pérdidas de magnetización debido a la relajación por T_2 no serán importantes, pero la señal tendrá una gran sensibilidad ante variaciones de T_2 . Los pulsos de RF son pulsos cuadrados de $10\mu\text{s}$ para el pulso de 90° y $20\mu\text{s}$ para el pulso de 180° con un ancho de banda de irradiación de 100kHz . La ventana de lectura es de $1024\mu\text{s}$ y el ancho de banda del receptor de 30kHz . Los valores del gradiente de lectura y fase se modifican de forma tal de optimizar el FOV en función del objeto al cuál se le realizan las imágenes.

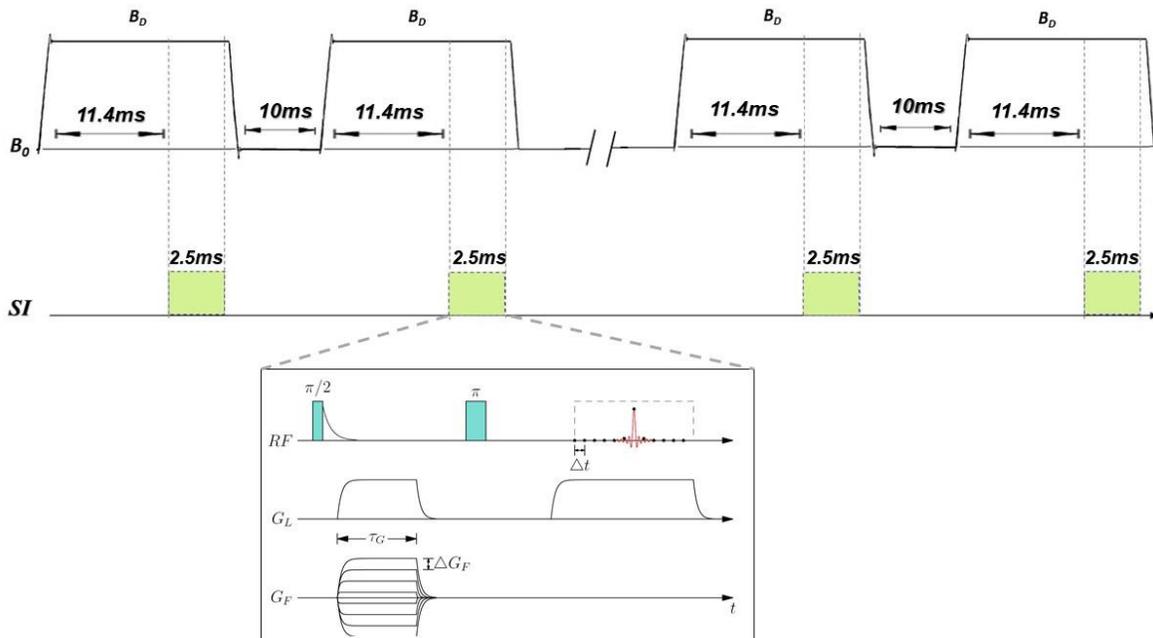


Figura 38: Secuencia de pulsos utilizada para imágenes rápidas. Tren de pulsos aplicado para la adquisición de imágenes rápidas con campo ciclado. SI representa las ventanas temporales en donde se aplica la secuencia de imagen representada en el rectángulo inferior.

Con estos parámetros se logra un tiempo de 31.1ms por ciclo, dando un tiempo total de experimento de 8s para una imagen adquirida con 64x64 pixeles y 4 promedios. Esto representa una reducción sustancial respecto a los experimentos convencionales de imágenes con campo ciclado, los cuales superan largamente el minuto por adquisición [32,34]. Sin embargo, como es de esperarse, este acortamiento del tiempo de experimento impacta negativamente sobre la calidad de las imágenes. Las rápidas variaciones de campo representan un incremento de transitorios de campo y del estrés termomecánico del imán, conduciendo a una mayor exigencia sobre el sistema de control. Entonces, para el caso en el que éste no se encuentre perfectamente optimizado o no sea el apropiado, impactará en un aumento de la inestabilidad de la fuente. Tal como se mencionó en la sección 3.2., la mayoría de los equipos de campo ciclado, incluido nuestro prototipo, cuentan con sistemas de control basados en el control de corriente. Esto implica un limitante para el sistema de control, ya que a medida que aumenta el estrés termomecánico menos representativa es la corriente del campo efectivo en el volumen de la muestra. Consecuentemente, para casos extremos como éste, en donde se lleva al límite la compresión de la secuencia de pulsado de campo y se

cuenta con un sistema de control sobre la corriente, el control del campo magnético es deficiente. Esto genera grandes inestabilidades, causando corrimientos tanto en fase como en frecuencia, reduciendo la resolución y la relación señal ruido de la imagen. Sin embargo, la gran potencialidad de estas imágenes radica en la capacidad de realizar imágenes funcionales, en donde lo primordial radica en la manifestación del fenómeno a estudiar y su evolución temporal, más que en la resolución detallada del objeto. Por lo tanto, sacrificar resolución espacial tiene sentido cuando se tiene acceso a un nuevo tipo de información.

En la figura 39 se muestran dos imágenes obtenidas con el mismo aparato. La imagen A fue obtenida con la secuencia rápida para la solución de NM detallada anteriormente. La imagen B fue obtenida con una secuencia estándar de IRM-CRC, en donde la estabilidad de campo es óptima, para una muestra de solución acuosa con de CuSO_4 con una concentración de 2.5mM ($T_1=220\text{ms}$) [34]. El volumen de muestra y la densidad de espines es la misma en ambos experimentos. Considerando la secuencia de pulsos y los tiempos de relajación de la muestra utilizada, en las imágenes rápidas se trabaja con un 40% de la magnetización total de la muestra, mientras que para la secuencia estándar la muestra se encuentra totalmente magnetizada. El tiempo de adquisición de la imagen rápida es de 8s, con 4 adquisiciones y con una RSR de 160, mientras que la imagen convencional toma 282s, con 2 adquisiciones y una RSR de 290. Por lo tanto, debido a que la RSR aumenta linealmente con la magnetización y con la raíz cuadrada del número de adquisiciones [113,114], es posible concluir que la RSR no se ve disminuida en los experimentos de imágenes rápidas. Sin embargo, tal como se observa en la figura 39, la imagen rápida presenta distorsiones como consecuencia del aumento de la inestabilidad de campo magnético, siendo este el costo de la reducción del tiempo de adquisición. Finalmente, tiene sentido sacrificar resolución para acceder a un nuevo tipo de información.

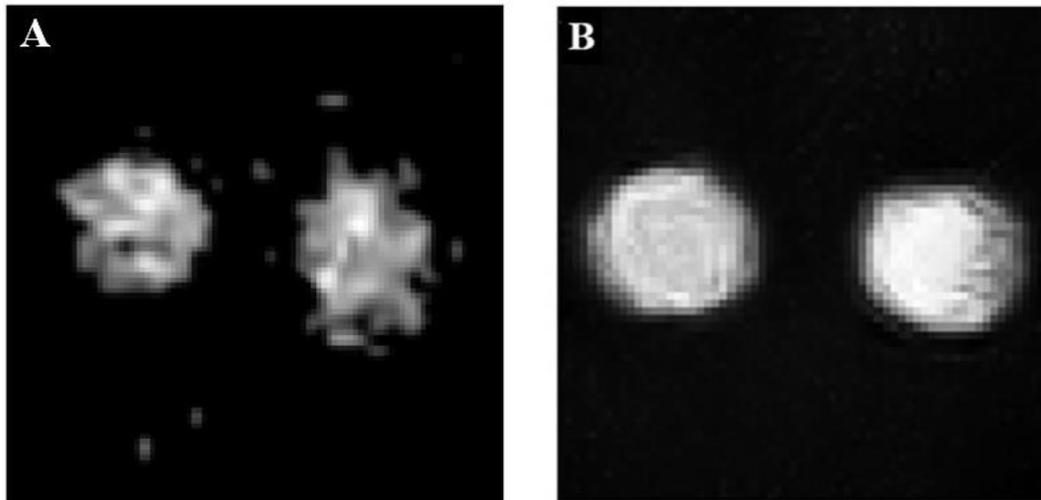


Figura 39: Comparación de imagen rápida con campo ciclado e imagen convencional. La imagen A se corresponde con la imagen rápida, solución acuosa de nano partículas super paramagnéticas, tiempo total de adquisición 8s con 4 adquisiciones, RSR=160. Mientras que la figura B muestra la imagen convencional de una solución acuosa de CuSO_4 con una concentración de 2.5mM, tiempo total de adquisición 282s con 2adquisiciones, RSR=290.

7.3. Resultados

Se presentan dos experimentos en los que están involucrados procesos de evolución temporal en el orden de los minutos, los cuales resultan imposible de observar mediante imágenes por campo ciclado convencionales. Además, se muestra un contraste positivo por T_1 en uno de los experimentos, mientras que, en el otro, un contraste combinado de T_1 - T_2 . Para ambos casos, la secuencia de pulsos y la solución de NM corresponden a las detalladas en la sección anterior.

7.3.1. Contraste positivo por T_1

A partir de la secuencia propuesta, en donde el tiempo total de polarización es de 15ms, sólo aquellas muestras con tiempos de relajación de ese orden, o menores, van a alcanzar una

magnetización detectable durante de la adquisición de la imagen. De esta manera, los puntos intensos de la imagen se asocian a la muestra de T_1 corto y es por esta razón que se denomina contraste positivo por T_1 , conservando la terminología de la técnica convencional de imágenes por resonancia magnética.

En un sistema mixto, heterogéneo e inmiscible, donde una componente sea nuestra solución de NM ($T_1 \sim 13\text{ms}$) y la otra una componente con T_1 más largo (por ejemplo, aceite de girasol $T_1 \sim 80\text{ms}$), utilizando la secuencia rápida sólo será observable la solución de NM. Sin embargo, si se mezclan estas sustancias, inicialmente las nanopartículas se encontrarán distribuidas en todo el volumen, comenzando a precipitar hasta alcanzar un estado de equilibrio.

El experimento se realizó colocando 4.9mL de muestra correspondientes a una altura de 21mm de solución y 16mm de aceite de girasol. Se adquirió una imagen con el sistema heterogéneo en equilibrio y, luego de mezclar el sistema, se adquirieron imágenes consecutivas, separadas aproximadamente 25s entre sí, para observar el proceso de separación.

Las imágenes rápidas fueron adquiridas en el plano longitudinal, sin selección de plano de corte. La amplitud del gradiente de frecuencia (dirección horizontal y) utilizada fue de 60.4mT/m y la amplitud máxima del gradiente de fase (dirección vertical z) fue de 63.0mT/m. Cada imagen fue obtenida a partir de 4 promedios tomando un tiempo total de adquisición de 8s. En la figura 40 se muestran algunas de las imágenes obtenidas y en el siguiente enlace el video con la evolución temporal de la separación de la mezcla (https://drive.google.com/file/d/1zQn-0cPBAhRBpx1SSwpg6vwIeAS3KZ_W/view). El tiempo se considera como el momento en el que se comienza a adquirir cada imagen, teniendo como tiempo de referencia $t=0\text{s}$, el momento inmediatamente posterior a la finalización del mezclado del sistema. La intensidad de las imágenes fue normalizada respecto al valor máximo obtenido en la imagen antes de mezclar el sistema.

Los resultados obtenidos son los esperados, observándose que inmediatamente después de mezclar el sistema, las nanopartículas se encuentran dispersas en todo el volumen de la muestra y

posteriormente van decantando hasta llegar a un estado de equilibrio indistinguible con el estado previo a mezclarse.

Además de demostrar la potencialidad de monitorear experimentos de evolución temporal en el orden de los pocos minutos con la técnica de campo ciclado, este experimento es útil para medir la robustez de la solución de NM realizada. Ya que en caso de que estas no se encuentren correctamente estabilizadas, es posible que las mismas se aglomeren o depositen en la sustancia contaminante, en este caso, el aceite de girasol.

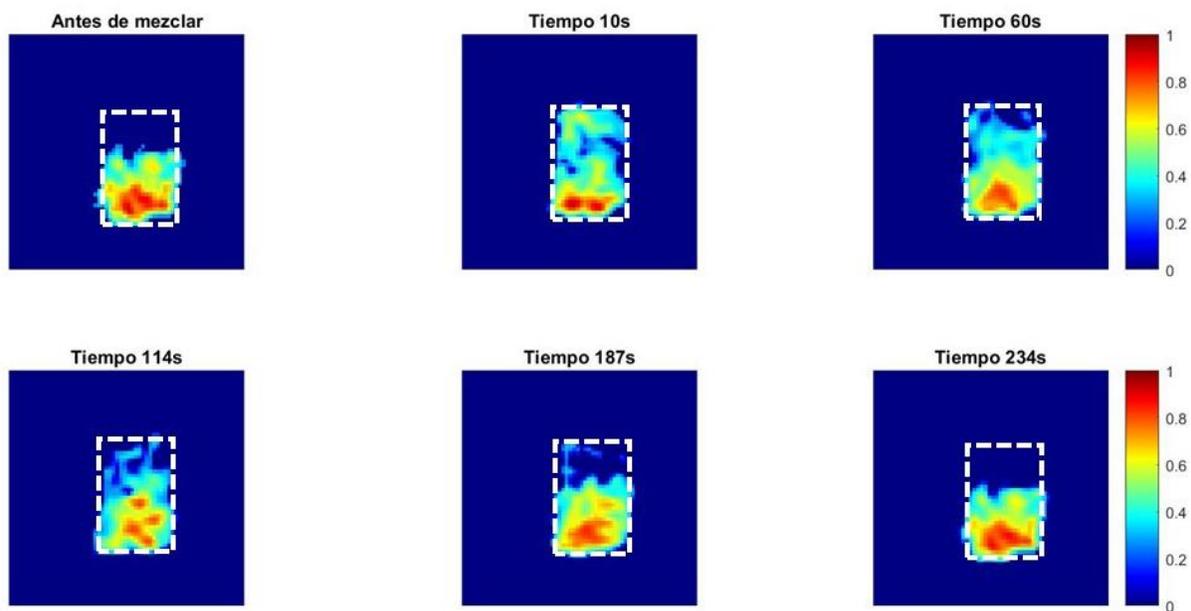


Figura 40: Evolución temporal de separación de fases entre solución acuosa de NM y aceite de girasol, luego de ser mezcladas. Imágenes 64x64, FOVy=36mm y FOVz =76mm. El tiempo 0s se asocia al instante inmediato una vez finalizado el mezclado de la muestra. Imágenes bidimensionales en el plano longitudinal (sin selección de plano de corte). Las barras de la derecha representan la intensidad de las imágenes normalizadas respecto al máximo de intensidad de la imagen obtenida antes de mezclar solución de nanopartículas con aceite. Las líneas blancas de trazo representan el tamaño de la muestra (aceite y solución de NM).

7.3.2. Contraste por combinado de T_1 - T_2

Al igual que en el experimento anterior, sólo van a tener señal detectable aquellas sustancias con T_1 corto, por lo tanto, el contraste será positivo por T_1 . Sin embargo, tal como se mencionó en la sección de materiales y métodos, el tiempo de eco TE (2ms) fue elegido especialmente, de tal forma que, a temperatura ambiente, las pérdidas de señal por T_2 (3.5ms) no sean importantes, pero que variaciones en el valor del mismo puedan ser observadas. De esta manera, si se produce una disminución en el valor de relajación transversal, la señal se verá drásticamente disminuida, generando así un contraste negativo por T_2 . Obteniendo así un contraste combinado de T_1 - T_2 . Para poner a prueba este concepto, se congeló la solución de NM de manera que su T_2 se reduzca drásticamente, luego se dejó la muestra expuesta a 25°C y se realizaron 27 imágenes a lo largo del tiempo para ver la evolución del sistema. El volumen de muestra utilizado fue de 4.4mL con una altura de muestra de 11mm.

Las imágenes rápidas fueron adquiridas en el plano transversal, sin selección de plano de corte. La amplitud del gradiente de frecuencia utilizada fue de 49.4mT/m (dirección horizontal “y”) y la amplitud máxima del gradiente de fase o (dirección vertical “x”) fue de 178.2mT/m. Cada imagen fue obtenida a partir de 4 promedios tomando un tiempo total de adquisición de 8s. En la figura 41 se muestran algunas de las imágenes obtenidas y en el siguiente enlace el video correspondiente, <https://drive.google.com/file/d/1Ip-1SGXKdvXtY959q1Vd8as3f7U4PhIc/view>. El tiempo se considera como el momento en el que se comienza a adquirir cada imagen, teniendo como tiempo de referencia $t=0s$, el momento inmediatamente posterior al que se expuso la solución a temperatura ambiente (25°C). La intensidad de las imágenes fue normalizada respecto al valor máximo obtenido en la imagen antes de congelar la muestra.

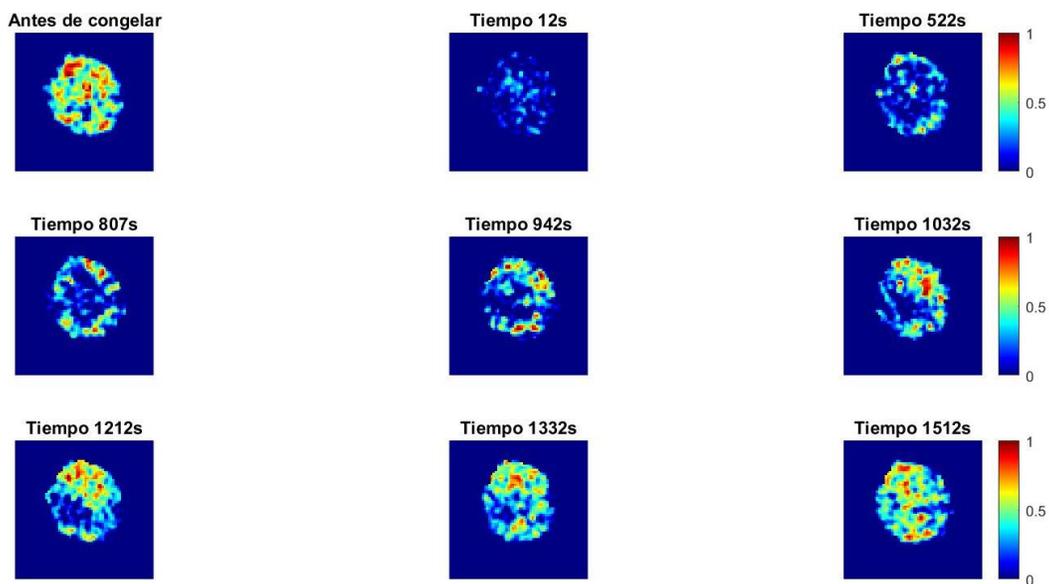


Figura 41: Evolución temporal de descongelamiento de solución acuosa de NM. Imágenes bidimensionales en el plano transversal, con una altura de muestra de 11mm (sin selección de plano de corte). Imágenes 64x64, FOV_x=38mm y FOV_y=41mm. Las barras de la derecha representan la intensidad de las imágenes normalizadas respecto al máximo de intensidad de la imagen obtenida antes de congelar la solución de nanopartículas.

Tal como es posible observar en la figura 41, la intensidad de señal para la muestra congelada (imagen a 12s) es prácticamente despreciable. Posteriormente las imágenes continúan indistinguibles hasta que comienza a descongelarse la muestra a partir de los 522s. Luego, el proceso de cambio de fase comienza a avanzar, siempre desde la parte externa de la muestra hacia su interior, tal cómo es esperable. Finalmente, se descongela totalmente la muestra a un tiempo de 1512s, en donde se obtiene una imagen indistinguible con la imagen obtenida previo a congelarse la muestra. De esta manera, se demuestra que es posible observar el cambio de fase de estado sólido a líquido de la solución de NM utilizada. Esto también es un antecedente que muestra la excelente estabilidad coloidal de las mismas.

7.4. Conclusiones parciales

Se implementó el uso de una solución de nanopartículas de óxido de hierro junto con una secuencia rápida de IRM-CRC. Se lograron imágenes en 8s permitiendo observar la evolución temporal de dos procesos diferentes. Este resultado puede ser considerado como un primer paso hacia la adquisición de imágenes funcionales con IRM-CRC. Se implementan contrastes positivos por T_1 y contraste dual T_1 - T_2 .

El hecho de que haya sido posible reducir a 8s el tiempo total de una imagen con 4 promedios con la técnica de IRM-CRC, está directamente relacionado con la inmunidad de las imágenes ante variaciones de fase y frecuencia, la cual a su vez está dada por la inhomogeneidad de campo del imán principal [34]. De esta manera, se establece una relación de compromiso entre la resolución, la RSR de la imagen y el tiempo de adquisición, variables que deben ser optimizadas en función de los objetivos planteados.

En este trabajo se muestra la capacidad de utilizar NM como agentes de contraste en IRM-CRC de campo bajo, sin embargo, aún resta una diversidad de posibilidades por explorar. La capacidad de variar el campo magnético, junto con la presencia de mínimos de relajación en las curvas de dispersión de ciertos tipos de NM [104], da a esta combinación un gran potencial.

Si se compara este trabajo con el trabajo de Xiaolu Yin, et al. [115], el cual utiliza agentes de contraste basados en nanopartículas de magnetita a campos magnéticos bajos, se puede ver que sus imágenes tienen un tiempo de adquisición es de 1.6 horas (5760s). Los tiempos típicos de relajación longitudinal utilizados en este trabajo están alrededor de $T_1=100$ ms y el tiempo de polarización es menor a 400ms. Utilizando estos mismos parámetros en nuestro prototipo, es posible obtener una imagen con 4 adquisiciones en aproximadamente 225s con la secuencia estándar de IRM-CRC (polarizando $4T_1$ la muestra) y en 44s mediante la secuencia rápida (polarizando $1T_1$ la muestra). Este resultado es 25 veces más rápido que el método desarrollado por Xiaolu Yin et al. para el caso de la secuencia estándar y 130 veces para la secuencia rápida,

poniendo de manifiesto la gran ventaja de IRM-CRC respecto a otras técnicas de imágenes a campo bajo.

8. Conclusiones

Parte de esta tesis se desarrolló durante la implementación del primer prototipo de un instrumento analítico para IRM-CRC con un enfoque desde la relaxometría [34]. Este prototipo fue especialmente desarrollado para el estudio de mecanismos físicos y medios químicos de contraste, permitiendo llevar a cabo experimentos de imágenes en campos magnéticos de baja homogeneidad e intensidad. Como parte de la tesis se realizaron ajustes finos del hardware, haciendo hincapié en la calibración del sistema. El punto de partida desde un relaxómetro hacia un prototipo de IRM-CRC, representa la alternativa original más económica, de sencilla implementación y con un potencial de difusión casi inmediato a otros laboratorios. El aparato desarrollado es potencialmente aplicable en su estado actual a estudios pre-clínicos en pequeños animales, próxima fase del desarrollo.

Mediante este equipo se obtuvieron imágenes de calidad razonable operando con una inhomogeneidad de 1400ppm y una estabilidad de campo de 220ppm. Se discute el estrecho vínculo entre estos parámetros, así como las ventajas y desventajas de operar con baja homogeneidad. Mediante la implementación de experimentos de doble resonancia y diversos protocolos específicamente desarrollados, se dotó al equipo de excelentes capacidades para el área de metrología, derivando esto en una patente que se encuentra en proceso de evaluación [36]. Finalmente, se utilizaron medios de contraste basados en nanopartículas de óxido de hierro, mediante las cuales fue posible obtener imágenes con cuatro promedios en 8s. Este resultado sugiere el concepto de imágenes rápidas con CRC y abre las puertas hacia estudios de procesos de evolución temporal con esta técnica, como punto inicial hacia las imágenes con campo ciclado funcionales.

Con respecto a las características específicas del prototipo y resultados obtenidos, es posible destacar los siguientes:

- La capacidad de obtener imágenes con 10ms de tiempo de conmutación (factible de ser reducido a 3ms con algunas modificaciones moderadas de hardware), convierten a nuestro prototipo en el equipo de IRM-CRC, compuesto de un único imán resistivo, más rápido de la actualidad. A modo de comparación, el prototipo europeo desarrollado en el marco del proyecto IDentIFY [31] lo hace en 30ms, aunque para un volumen de muestra mucho mayor [32]. Un sistema compacto como el desarrollado permite realizar imágenes en un tiempo menor, accediendo al estudio de una mayor cantidad de muestras, aunque con limitaciones en el volumen máximo de éstas (35mL).

- Los 0.25mL de volumen mínimo para el cual es posible realizar relaxometría localizada con una incertidumbre menor al 30%, o los 0.5mL con una incertidumbre menor al 20%, representan un volumen bastante pequeño si comparamos con trabajos similares en donde el volumen mínimo utilizado es de 8mL [27]. Esto confiere al equipo de una gran capacidad para diferenciar tejidos o materiales en pequeños volúmenes, convirtiéndolo en una excelente opción para el desarrollo de medios de contraste específicos para CRC y estudios preclínicos en pequeños animales.

- La resolución máxima de 0.8mm obtenida bajo una homogeneidad de 1400ppm y una estabilidad de campo de 220ppm resulta ser suficiente, en principio, para adquirir imágenes destinadas a los mencionados estudios preclínicos.

- El instrumento desarrollado cuenta con excelentes características para la calibración de sensores de campo magnético. Permite realizar mediciones en un amplio rango de valores de campo magnético previamente calibrados mediante la implementación de experimentos de doble irradiación. A tal fin se han desarrollado protocolos que posibilitan determinar el campo de detección con precisión [35]. Es así que, por sus características únicas e innovadoras, se elabora una patente (la cual ya ha recibido un informe positivo de la Oficina de Propiedad Intelectual de Secyt-UNC) [36].

- Se realizaron, por primera vez, experimentos con CRC que combinan doble irradiación con imágenes. Se demostró, además, la posibilidad de utilizar éstos para calibrar la posición de la unidad de gradiente respecto de la muestra y medir el ancho de banda generado por un pulso de

gradiente. En adición, se presentó la potencialidad de la técnica para medir homogeneidad de la bobina de irradiación de baja frecuencia, como así también de la inhomogeneidad del campo de detección.

- Se propuso un método de selección de plano de corte utilizando doble irradiación, el cual minimiza las distorsiones generadas por la inhomogeneidad de campo a lo largo de la dirección de plano de corte, logrando disminuir el tiempo de la secuencia de imágenes, minimizando los desfases producidos por inestabilidades de campo.

- Se implementaron dos métodos para minimizar las distorsiones causadas por las inhomogeneidades de campo. Mediante uno de los métodos fue posible calcular un mapa de la inhomogeneidad, el cual puede ser utilizado para implementar correcciones por software o, para compensar las inhomogeneidades mediante la implementación de bobinas correctoras.

- Mediante la implementación de simulaciones, se demostró que la inmunidad de las imágenes adquiridas por nuestro prototipo ante desfases producidos por inestabilidad de campo es de 60° . Esto representa una cualidad destacable, puesto que para el caso ideal (máxima homogeneidad y estabilidad), la tolerancia a corrimientos de fase es apenas de 0.5° . Asimismo, de manera experimental, se demostró que esta robustez está directamente relacionada con la inhomogeneidad del campo magnético.

- A través de medios de contraste basados en nanopartículas de magnetita se logró adquirir imágenes en 8s. Esto está estrechamente relacionado con la tolerancia a variaciones de fase, ya que al comprimir la secuencia de pulsos aumentan los corrimientos térmicos e inestabilidades de corriente. Esta capacidad permite disminuir notoriamente el tiempo de adquisición, posibilitando la obtención de imágenes rápidas con ciclado de campo. De esta manera es posible mitigar uno de los grandes puntos débiles de la técnica, permitiendo estudiar procesos de evolución temporal, como punto de partida hacia la IRM-CRC funcional.

8.1. Proyecciones

En cuanto a las perspectivas a futuro dentro de esta línea de investigación, la posibilidad más ambiciosa contempla el diseño y fabricación de un nuevo prototipo, ya que quedaron sentadas las bases para el desarrollo de un nuevo equipo de menor costo, en donde se optimicen específicamente los parámetros puestos a prueba a lo largo de esta tesis. En particular, la capacidad de hacer imágenes con inhomogeneidades mayores a 2000ppm permitiría simplificar considerablemente el diseño del electroimán. Hay tres consecuencias directas de aumentar la inhomogeneidad: i) permite relajar los requerimientos de estabilidad, simplificando el diseño de la fuente y su sistema de control; ii) mejoran las especificaciones electromagnéticas del imán facilitando una conmutación más rápida del campo [76] y iii) en el caso de bobinados de pitch constante se facilita la refrigeración del dispositivo debido a una mejor distribución de la potencia disipada [36,37], es decir, se reduce el estrés termomecánico. Por otro lado, contemplando las posibilidades dentro del futuro inmediato y los puntos específicos a profundizar de esta tesis, considero prioritarios los siguientes temas:

- Diseñar, construir e implementar en el prototipo una bobina de irradiación homogénea para la irradiación de baja frecuencia, mediante la cual sea posible seleccionar con mayor precisión un plano de corte a campos magnéticos de baja intensidad (efectos de inhomogeneidad despreciables). Esto permitiría obtener información de la inhomogeneidad de campo de detección y explotar al máximo los experimentos de imágenes con doble irradiación planteados en la tesis.
- Diseñar y optimizar una secuencia específica para la selección de plano de corte mediante doble irradiación, con el fin de minimizar el tiempo de selección.
- Proponer un método superador para la corrección de imágenes, mediante el cual sea posible solucionar las distorsiones de intensidad presentes en las imágenes (trabajo en proceso).

- Explorar nuevos contrastes a partir de nanopartículas de magnetita, ya que es posible diseñar agentes cuyas curvas de relajación tengan mínimos locales especialmente ajustados a cierto valor de campo. Esta posibilidad, combinada con la facilidad de variar el campo magnético, más la posibilidad de conmutar el campo a mayor velocidad, da un panorama muy alentador para realizar imágenes funcionales con mayor resolución temporal en procesos que evolucionen más rápido.

Finalmente, la perspectiva inmediata es comenzar a realizar experimentos de diferentes procesos en animales a los fines de investigar la potencialidad de esta variante de IRM como una herramienta válida para uso veterinario, diseño de fármacos y afines. Para esto resultará de gran utilidad realizar experimentos para determinar la resolución máxima alcanzable mediante nuestro equipo.

Anexo I

Validación del hardware: experimentos básicos de verificación

Una vez construido y optimizado cada uno de los componentes del prototipo, fue necesario validar y caracterizar su funcionamiento del equipo. Para esto se realizaron una serie de experimentos en donde se ponen a prueba cada una de las capacidades del instrumento. Estos experimentos consisten en realizar relaxometría localizada, obtener el volumen mínimo de plano de corte, determinar la resolución de imagen a máxima RSR, realizar imágenes con contraste por T_1 e imágenes pesadas por dispersión [34].

Es importante resaltar que en todos estos experimentos se utilizó una secuencia de eco de Hahn con un tiempo de eco $TE=4ms$, una ventana de detección de $2.048ms$ y pulsos sinc de RF apodizados por una función de Hann con una duración de $400\mu s$ y un ancho de banda irradiado de $20kHz$. En los experimentos se utilizó agua desionizada obtenida de un equipo milli-Q Osmoion 5 de Apema (Villa Dominico, Buenos Aires, Argentina) con sulfato de cobre de Cicarelli (San Lorenzo, Santa Fe, Argentina). Los tiempos de relajación transversal fueron medidos utilizando la secuencia de eco de Hahn en nuestro prototipo. La RSR fue calculada como el cociente entre el valor medio de la región de interés de la imagen (ROI) y la desviación estándar del resto de la imagen. Finalmente, en todas las imágenes se utilizó un filtro basado en promedios no locales [60,116].

A1.1. Relaxometría localizada

Una gran ventaja de combinar la técnica de CRC con IRM radica en que posibilita realizar dispersiones de T_1 con localización espacial para pequeños volúmenes dentro de la muestra. Para realizar este experimento se utilizó un porta muestra cilíndrico con dos compartimientos (ver fig. A1) conteniendo ambos agua con sulfato de cobre en diferentes concentraciones ($1.1mM$ y $11mM$). El experimento se realiza seleccionando tres planos de corte. Uno longitudinal que

contenga ambas muestras (plano A en fig. A1), uno transversal cuyo volumen sólo contenga a la muestra con menor concentración de sulfato de cobre (plano B) y otro transversal que sólo contenga a la muestra con mayor concentración (plano C). La secuencia utilizada es una NP a 5MHz, el volumen seleccionado para los cortes transversales fue de 1.5mL con un espesor de 4.6mm, mientras que para el plano longitudinal el volumen seleccionado fue de 2mL con un espesor de rodaja de 4.8mm.

El criterio utilizado para validar el equipo consiste en medir los dos tiempos de relajación en los planos individuales y con estos valores ajustar por una función biexponencial la curva que contiene los dos tiempos de relajación (plano longitudinal). Luego de realizar el ajuste se obtuvo un R^2 de 0.9967, lo que demuestra el correcto funcionamiento del equipo para realizar relaxometría localizada. En la fig. A1 se muestran las curvas medidas junto con sus correspondientes ajustes.

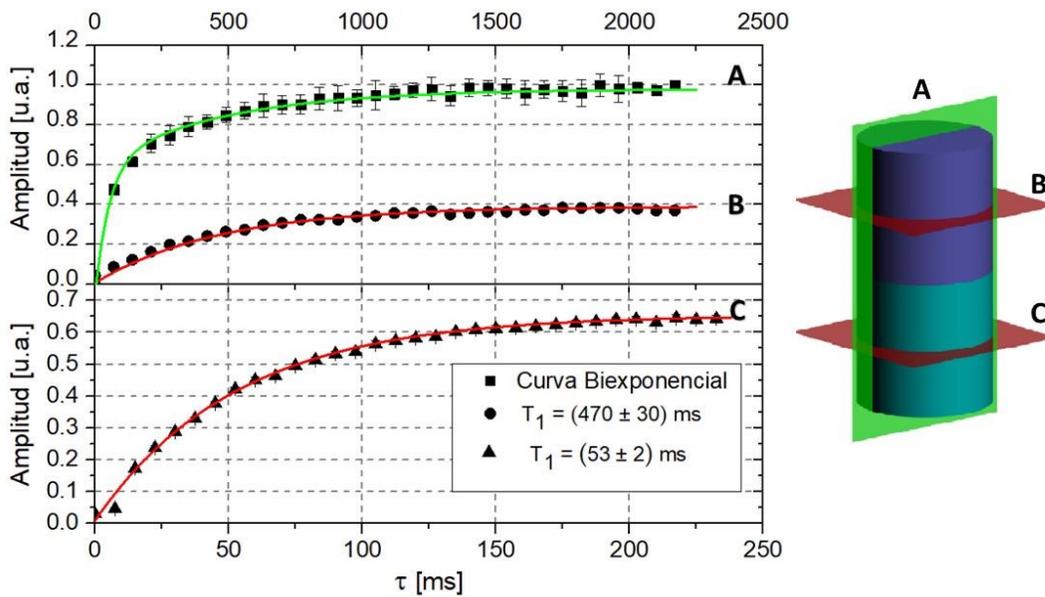


Figura A1: A la izquierda se muestran las evoluciones de la magnetización para los planos longitudinal, transversal superior y transversal inferior respectivamente. A la derecha se muestra el porta muestra utilizado. En rojo se muestran los ajustes monoexponenciales, mientras que en verde el ajuste biexponencial.

A1.2. Volumen mínimo de plano de corte

Para determinar el volumen mínimo de selección de plano de corte en el que es posible realizar relaxometría localizada se utilizó el siguiente criterio: se midieron valores de relajación longitudinal reduciendo el volumen de muestra y luego a partir del volumen máximo de muestra se comenzó a reducir el espesor del plano de corte. Para que una medición se considere válida, ésta debía ser indistinguible con el valor medido reduciendo el volumen de muestra y tener una incertidumbre porcentual menor al 30%. A partir de este criterio se obtuvo un volumen mínimo de 0.25mL y las mediciones pueden observarse en la fig. 2A (si se establece una incertidumbre del 20% serían 0.5mL).

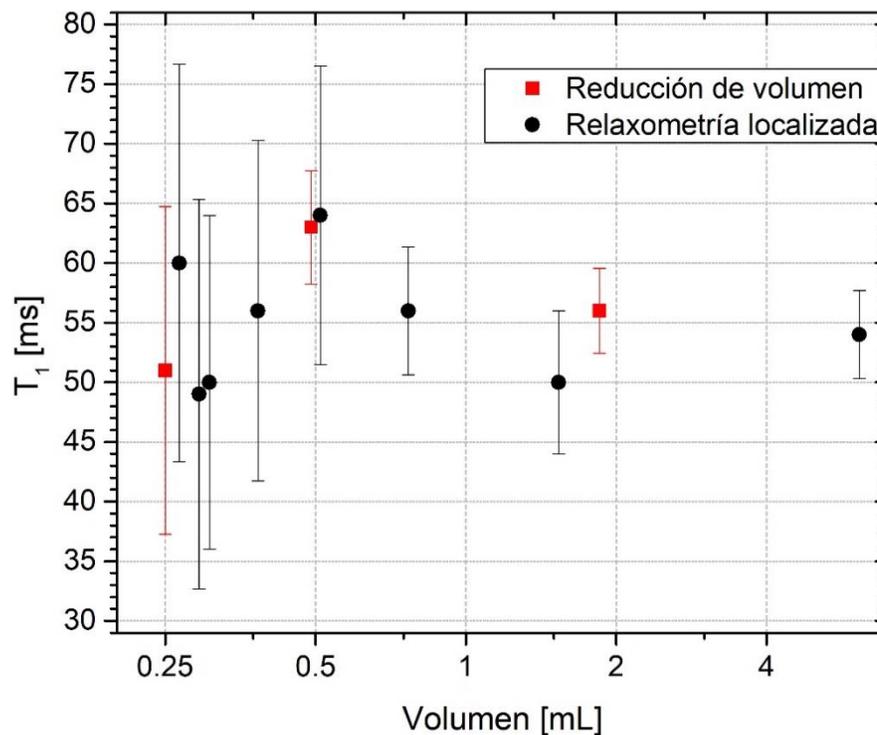


Figura 2A: Mediciones de tiempo de relajación T_1 en función del volumen. En rojo se muestran los valores obtenidos reduciendo el volumen de muestra y con negro los valores medidos reduciendo el volumen seleccionado mediante selección de plano de corte.

A1.3. Resolución de imagen a máxima RSR

Para determinar la resolución de imagen con la máxima RSR se realizó una imagen 2-D en el plano xy sin selección de plano de corte. De esta manera, la imagen será una proyección de la dirección z en el plano xy . La secuencia utilizada es una secuencia NP a 5MHz para una muestra de agua con una concentración 18mM de sulfato de cobre y una altura de 30mm. En la fig. 3A se muestra la imagen obtenida junto con los parámetros utilizados. La sombra en la imagen se debe a fantasmas que aparecen debido a inestabilidades de campo, que generan corrimientos de fase y se discuten en mayor profundidad en el capítulo 6. La resolución obtenida es de 0.8mm, el cuál es el espesor de los tubos de vidrio. Las sombras observadas en la imagen se deben a la inhomogeneidad de campo (se recuerda que esta imagen se obtuvo con 1400ppm de inhomogeneidad y una estabilidad de corriente de 220ppm).

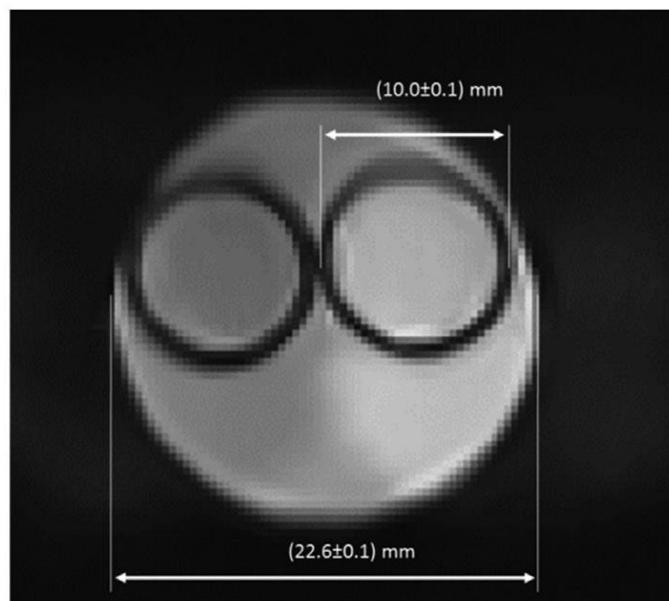


Figura 3A: Imagen 2-D adquirida sin selección de plano de corte. El fantoma utilizado consiste en un cilindro con agua con sulfato de cobre en una concentración de 18 mM, $T_1 = (35 \pm 2)$ ms, $T_2 = (32 \pm 2)$ ms (ambos tiempos de relajación medidos a 5 MHz) con dos tubos de vidrio con un espesor de pared de 0.8 mm. Parámetros de la imagen: matriz 128x128, 4 adquisiciones, $G_L = 84.0mT/m$, $G_L = 49.3mT/m$, $TE=2$ ms, $FOV_y = 45$ mm, $FOV_x = 44$ mm, tiempo total de adquisición 18 min, tiempo de repetición 2s, tiempo de polarización $\tau = 120$ ms y $SNR = 850$.

A1.4. Imágenes con contraste por T_1 y por dispersión

Otra de las grandes motivaciones para combinar la técnica de CRC con IRM radica en poder realizar imágenes a diferentes valores de campo magnético, ya que, de esta manera, es posible maximizar los contrastes entre muestras con diferentes curvas de dispersión. A continuación, se muestran imágenes realizadas con muestras de Polidimetilsiloxano (PDMS, peso molecular $M_w = 5200$, fase líquida, $T_2(5MHz) = (1.9 \pm 0.1)ms$, PSS Mainz – Germany) y agua con una concentración 2.5mM de sulfato de cobre, $T_2(5MHz) = (73 \pm 9)ms$. La concentración de sulfato de cobre fue específicamente elegida de forma tal que a 5MHz tenga un tiempo de relajación similar al del PDMS. En la fig. A4 se muestran las dispersiones medidas entre 10kHz y 5MHz en un relaxómetro comercial Stelar Spinmaster FFC2000/C/D.

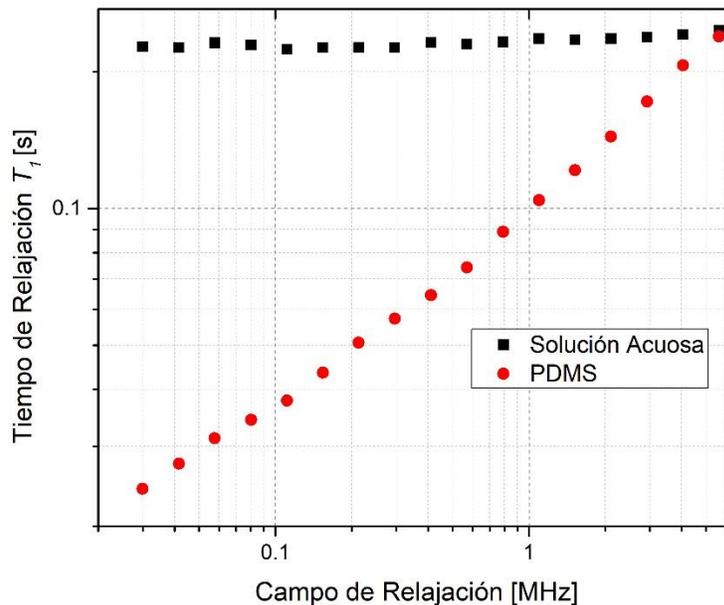


Figura A4: Curvas de dispersión para el PDMS y agua con sulfato de cobre 2.5mM entre 10kHz y 5MHz medidas con relaxómetro Stelar Spinmaster FFC2000/C/D. Los círculos rojos corresponden a la curva del PDMS y los cuadrados negros al agua con sulfato de cobre. La incertidumbre asociada a cada medición se encuentra contenida en el tamaño de los puntos.

Tal como es posible observar en la fig. A4, el tiempo de relajación de la solución acuosa (SA) se mantiene prácticamente constante con el campo de relajación, mientras que el PDMS muestra un comportamiento totalmente dispersivo (grandes variaciones con la frecuencia). De esta manera, en función del valor al que relajen las muestras, se obtendrán contrastes más o menos pesados por T_1 . En la fig. A5A se muestra una imagen adquirida con una secuencia NP a 5MHz, en este caso la diferencia de intensidad entre el PDMS y la SA es debido a densidad de espines y relajación por T_2 , ya que los tiempos de relajación son muy cercanos: $T_1(\text{SA})=(220\pm 10)\text{ms}$ y $T_1(\text{PDMS})=(240\pm 10)\text{ms}$. Mientras que, una imagen PP cuyo campo de relajación es 10kHz se encuentra fuertemente pesada por T_1 , ya que el valor de relajación longitudinal del PDMS es $(20\pm 1)\text{ms}$ (fig. A5B). En la secuencia PP utilizada se polarizan totalmente ambas muestras y se aplica un campo de relajación a 10kHz durante 48ms, en este tiempo la muestra de PDMS llega a relajar prácticamente en su totalidad mientras que la SA se desmagnetiza menos de un 15%. Finalmente, en la fig. A5C se muestra la diferencia entre las dos imágenes anteriores, la cual esta pesada por dispersión. En este punto, cabe destacar que cuando se menciona que la imagen estará pesada por T_1 se hace referencia a que la intensidad de cada pixel en la imagen dependerá principalmente del valor de relajación T_1 . Al pie de página de la fig. A5 se encuentran los parámetros utilizados para adquirir cada una de las imágenes.

De esta manera es posible maximizar el contraste entre una muestra dispersiva y otra no dispersiva mediante una secuencia PP. En este caso, la señal de mayor intensidad se corresponde con a la muestra con mayor tiempo de relajación longitudinal. Sin embargo, mediante la implementación una secuencia NP, es posible obtener un contraste invertido, en donde la mayor intensidad de señal está asociada a la muestra con T_1 más corto. El contraste invertido permite disminuir el tiempo de adquisición y es principalmente útil cuando las diferencias en T_1 se encuentran a valores altos de campo, ya que, de lo contrario disminuye drásticamente la RSR.

En el trabajo de Romero et al. [34] se muestran imágenes obtenidas por contraste invertido e imágenes de tejidos biológicos, los cuales también forman parte de lo realizado durante esta tesis, y conceptualmente están incluidos dentro del ejemplo anterior.

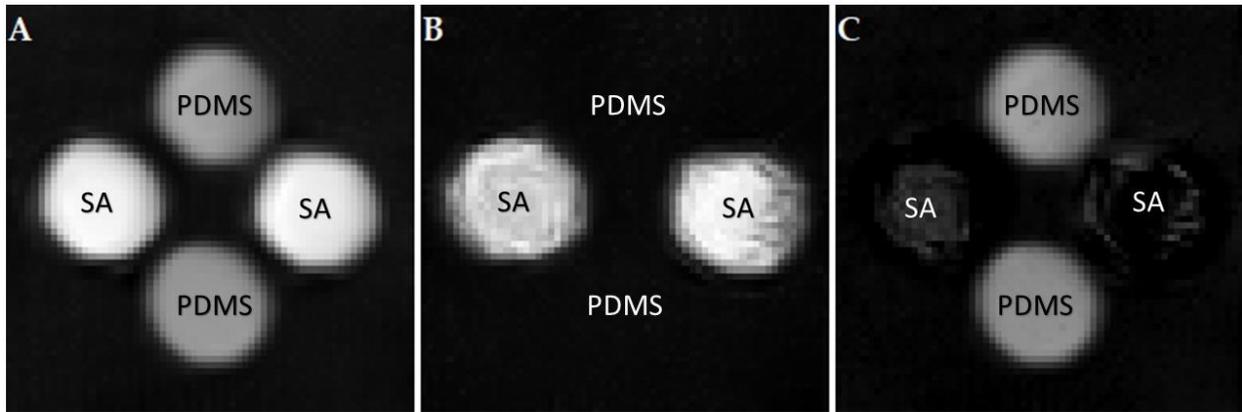


Figura A5: Imágenes de un fantoma formado por dos tubos de PDMS en estado líquido y dos tubos con una solución acuosa (SA) de sulfato de cobre adquiridas a 22°C. (A) Imagen adquirida utilizando una secuencia NP con $\tau = 960$ ms a 5 MHz. La diferencia de intensidad entre el PDMS y la SA corresponde a diferencia de densidad de espines y relajación T_2 , RSR=850. (B) Secuencia PP con contraste negativo adquirida a un campo de relajación $B_R = 10\text{kHz}$ y $\tau = 48\text{ms}$. La componente de PDMS desaparece por completo mientras que la pérdida de señal de la SA es menor al 15%. RSR=290. (C) Imagen pesada por dispersión de T_1 : se obtiene de la diferencia entre las imágenes A y B. RSR=111. Los parámetros de las imágenes son: matriz 64x64, 2 adquisiciones, $G_L = 42.0\text{mT/m}$, $G_L = 29.0\text{mT/m}$, TE=2 ms, FOVy = 28 mm, FOVx = 25 mm, tiempo total de adquisición 4.7 min y tiempo de repetición 1.2s.

Anexo II

Código de secuencia de pulsos de la consola SpinCore

En este apéndice se muestra el código utilizado para programar la consola SpinCore con una secuencia de pulsos típico. Ésta secuencia ya está optimizada, de forma tal de que sea sencillo variar entre la configuración NP y PP de ciclado de campo.

```
{
    printf("Presione enter para salir...");
    fflush(stdin);
    fgetc(stdin);
}

int main ()

{
    //----- puntos -----
    int nPhases = 64;
    int nScans =9;
    // -----configuracion de Frecuencias-----
    spmri_init();
        spmri_set_defaults();
        spmri_set_adc_offset(112);

    //-----CONFIGURACION DE LA PLACA-----
    // ----- Configuracion de amplitudes gradientes -----

    // Amplitudes: 1 representa 3.3V de salida y es el valor máximo que entrega la spincore
```

```

double Offset_amplitude = 0.0;
double FE_amplitude =0.145;           //0.05; // 0.055 0.03 0.014 Amplitud de readout. Con valores positivos
                                       el gradiente se opone a la inhomogeneidad de B0 en z
double maxPE_amplitude = 0.055;      //0.012; // 0.01 0.045 Amplitud de fase. 0.07
double phase_amplitude;

// ----- Configuracion de tiempos gradientes -----

double Tx_time = 11;                  // Duracion pulsos sinc de RF
double echo_time = 1000;              // Tiempo de eco 2400
double acquisition_time = 1024;       // Tiempo de adquisición
double phase_time = acquisition_time/2; // Tiempo PE y primer pulso de FE. 1250
double FE_acquisition = 2*phase_time + 250;

// PP
//double polarization_time = 1010000;//1000000;
//double relaxation_time = 100000;//100000;
double switching_time = 15000;//101000;
double acquisition_delay = 520;

// NP: usar 15050
// double interval1 = 15050 - SS_dephase;
// PP: usar time_init
//double interval1 = time_init - SS_dephase;

double interval_1 = switching_time + 200 ; // Tiempo entre gradiente audio y Phase
double interval_2 = 415 ; // Intervalo para pulso de Lectura. 250 adentreo () sin 200
double interval3 = 0.5;
int loop_addr;
int i;

```

```

int j;

// -----
spmri_start_programming();    // programo la placa
    spmri_read_addr( &loop_addr );    // direccion de salto

spmri_mri_inst(
    // DAC Information
    0.0, // Amplitude
    ALL_DACs, // DAC Select
    DO_WRITE, // Write
    DO_UPDATE, // Update
    DONT_CLEAR, // Clear
    // RF Information
    0, // freq register
    0, // phase register
    0, // tx enable
    0, // phase reset
    0, // rx enable
    7, // envelope frequency register (7 = no shape)
    0, // amp register
    0, // cyclops phase
    // Pulse Blaster Information
    0x00, // flags
    nScans, // data
    LOOP, // opcode
    1.0 * us// delay
);

printf("nPhases : %d\n",nPhases );
    for( j = 0 ; j < nPhases ; j++ ) {
printf("i= %d \n",i);

```

```

// ----- Tiempo entre Trigger y Phase -----

spmri_mri_inst(
Offset_amplitude, // Amplitude
READOUT_DAC, // DAC Select
DO_WRITE, // Write
DO_UPDATE, // Update
DO_CLEAR, // Clear
0, // freq register
0, // phase register
0, // tx enable
0, // phase reset
0, // rx enable
0, // envelope frequency register (7 = no shape)
0, // amp register
0, // cyclops phase
0x00, // flags
0, // data
CONTINUE, // opcode
interval_1 * us // delay
);

// ----- CALCULO AMPLITUD PHASE -----

{
// phase_amplitude = ((2*maxPE_amplitude) * j/(nPhases-1)) - maxPE_amplitude;
phase_amplitude = ((2*maxPE_amplitude) * j/nPhases) - maxPE_amplitude;
printf("phase_amplitude= %f\n",phase_amplitude );
}

```

```
// ----- Pulsos FE y PE -----
```

```
spmri_mri_inst(  
    FE_amplitude+Offset_amplitude, // Amplitude  
    READOUT_DAC, // DAC Select  
    DO_WRITE, // Write  
    DO_UPDATE, // Update  
    DO_CLEAR, // Clear  
    0, // freq register  
    0, // phase register  
    0, // tx enable  
    0, // phase reset  
    0, // rx enable  
    0, // envelope frequency register  
    0, // amp register  
    0, // cyclops phase  
    0x00, // flags  
    0, // data  
    CONTINUE, // opcode  
    0.1 * us // delay  
);
```

```
spmri_mri_inst(  
    phase_amplitude, // Amplitude  
    PHASE_DAC, // DAC Select  
    DO_WRITE, // Write  
    DO_UPDATE, // Update  
    DONT_CLEAR, // Clear  
    0, // freq register  
    0, // phase register  
    0, // tx enable
```

```

0, // phase reset
0, // rx enable
0, // envelope frequency register
0, // amp register
0, // cyclops phase
0x00, // flags
0, // data
CONTINUE, // opcode
phase_time * us // delay
);

```

```

// ----- Tiempo entre Phase y SS -----

```

```

spmri_mri_inst(
Offset_amplitude, // Amplitude
READOUT_DAC, // DAC Select
    DO_WRITE, // Write
    DO_UPDATE, // Update
    DO_CLEAR, // Clear
0, // freq register
0, // phase register
0, // tx enable
0, // phase reset
0, // rx enable
0, // envelope frequency register
0, // amp register
0, // cyclops phase
0x00, // flags
0, // data
CONTINUE, // opcode
interval_2 * us // delay // antes 1.90ms
);

```

```

// ----- Tiempo entre SS y Lectura -----

spmri_mri_inst(
Offset_amplitude, // Amplitude
READOUT_DAC, // DAC Select
DO_WRITE, // Write
DO_UPDATE, // Update
DO_CLEAR, // Clear
0, // freq register
0, // phase register
0, // tx enable
0, // phase reset
0, // rx enable
0, // envelope frequency register (7 = no shape)
0, // amp register
0, // cyclops phase
0x00, // flags
0, // loop_addr, // data
CONTINUE, // opcode
interval_2 * us // delay
);

```

```

// ----- Lectura -----

```

```

spmri_mri_inst(
    // DAC Information
    FE_amplitude + Offset_amplitude
    , // Amplitude
    READOUT_DAC, // DAC Select
    DO_WRITE, // Write
    DO_UPDATE, // Update

```

```

        DO_CLEAR, // Clear
// RF Information
    0, // freq register
    0, // phase register
    0, // tx enable
    0, // phase reset
    0, // rx enable
    0, // envelope frequency register
    0, // amp register
    0, // cyclops phase
// Pulse Blaster Information
    0x00, // flags
    0, // data
    CONTINUE, // opcode
FE_acquisition * us // delay
);

// ----- Tiempo muerto para no volver a triggerear -----

spmri_mri_inst(
// DAC Information
0.0, // Amplitude
ALL_DACs, // DAC Select
DO_WRITE, // Write
DO_UPDATE, // Update
DO_CLEAR, // Clear
// RF Information
0, // freq register
0, // phase register
0, // tx enable
0, // phase reset
0, // rx enable

```

```

0, // envelope frequency register (7 = no shape)
0, // amp register
0, // cyclops phase
// Pulse Blaster Information
0, // flags
0, // loop_addr, // data
CONTINUE, // opcode
interval3 * ms // delay
);

```

```

spmri_mri_inst(
// DAC Information
0.00, // Amplitude
READOUT_DAC, // DAC Select
DO_WRITE, // Write
DO_UPDATE, // Update
DO_CLEAR, // Clear
// RF Information
0, // freq register
0, // phase register
0, // tx enable
0, // phase reset
0, // rx enable
0, // envelope frequency register
0, // amp register
0, // cyclops phase
// Pulse Blaster Information
0x00, // flags
0,
// data
WAIT, // opcode
0.1 * us // delay

```

```

);

}

// End Loop Instruction
spmri_mri_inst(
// DAC Information
0.0, // Amplitude
ALL_DACS, // DAC Select
DO_WRITE, // Write
DO_UPDATE, // Update
DONT_CLEAR, // Clear
// RF Information
0, // freq register
0, // phase register
0, // tx enable
0, // phase reset
0, // rx enable
7, // envelope frequency register (7 = no shape)
0, // amp register
0, // cyclops phase
// Pulse Blaster Information
0x00, // flags
loop_addr, // data
END_LOOP, // opcode
1.0 * us // delay
);

//Stop Instruction
spmri_mri_inst(
// DAC Information
0.0, // Amplitude

```

```

    ALL_DACs, // DAC Select
    DO_WRITE, // Write
    DO_UPDATE, // Update
    DONT_CLEAR, // Clear

    // RF Information
    0, // freq register
    0, // phase register
    0, // tx enable
    0, // phase reset
    0, // rx enable
    7, // envelope frequency register (7 = no shape)
    0, // amp register
    0, // cyclops phase

    // Pulse Blaster Information
    0x00, // flags
    0, // data
    STOP, // opcode
    1.0 * us // delay
);

printf("Board programmed.\n");
spmri_start();
pause();
spmri_stop();
return 0;
}

```


Anexo III

Síntesis y caracterización de nanopartículas de óxido de hierro

En este anexo se presentan los experimentos realizados para caracterizar las nanopartículas de óxido de hierro junto con el procedimiento de síntesis utilizado para obtenerlas.

A3.1. Síntesis de las nanopartículas magnéticas

La síntesis de las partículas magnéticas basadas en nanocristales de óxido de hierro fue realizada por el doctor Eustaquio M. Erro basándose en métodos presentados previamente en la literatura [109,117–120]. Se incluye aquí un breve resumen de la misma por completitud.

Esta síntesis, se encuentra focalizada en la formación de magnetita ($\text{Fe}_3\text{O}_{4(s)}$), un óxido de hierro de valencia mixta, con coparticipación de Fe (II) and Fe (III) bajo condiciones alcalinas. Se mezclaron 50 mL de un 1.2 M de una solución de hierro (II) sulfato heptahidratado (Cicarelli, San Lorenzo, Santa Fé, Argentina) en agua desionizada ($18\text{M}\Omega/\text{cm}$, sistema de purificación milli-Q Osmion 5, Apema, Villa Dominico, Buenos Aires, Argentina) y 50 mL de un 2.4 M hierro (III) hexahidratado de cloruro (Tetrahedron, Hangzhou, China), en un matraz de un 1 L. Posteriormente se agregaron 50 mL de solución en un 56% v/v de $\text{NH}_3\text{OH}_{(ac)}$ (Cicarelli) gota a gota a temperatura ambiente y bajo agitación. Se observó un precipitado negro en la mezcla de la reacción durante la adición de la solución de hidróxido de amonio. El pH final fue monitoreado para ser mayor a 10. Las partículas fueron separadas magnéticamente y después lavadas tres veces con agua desionizada. Se realizó la estabilización de una dispersión coloidal en agua agregando un 12–14 % v/v de ácido oleico (Sintorgan) a 50 mL de una mezcla de agua desionizada con nanopartículas, y posteriormente se calentó hasta 90° durante 4 minutos mientras se agitaba el recipiente. Finalmente, la mezcla fue sometida a un tratamiento de ultrasonido para favorecer el proceso de dispersión.

A3.2. Caracterización de nanopartículas

La distribución de tamaño de las de las nanopartículas fue determinada por medio de la técnica de DLS (Dynamic light scattering) aportando un diámetro más probable de 22.5nm, con una alta monodispersión. Además, se midió la curva de histéresis de las nanopartículas a 25°C en un magnetómetro de muestra vibrante LakeShore 7300 (ver fig. A6). La misma presenta una única fase magnética, lo que es consistente con la monodispersión medida en el DLS, además de mostrar una alta pureza de muestra. El valor de magnetización de saturación es de 85Am²/kg, siendo éste un valor superior a varios de los encontrados en la literatura para partículas similares [121,122].

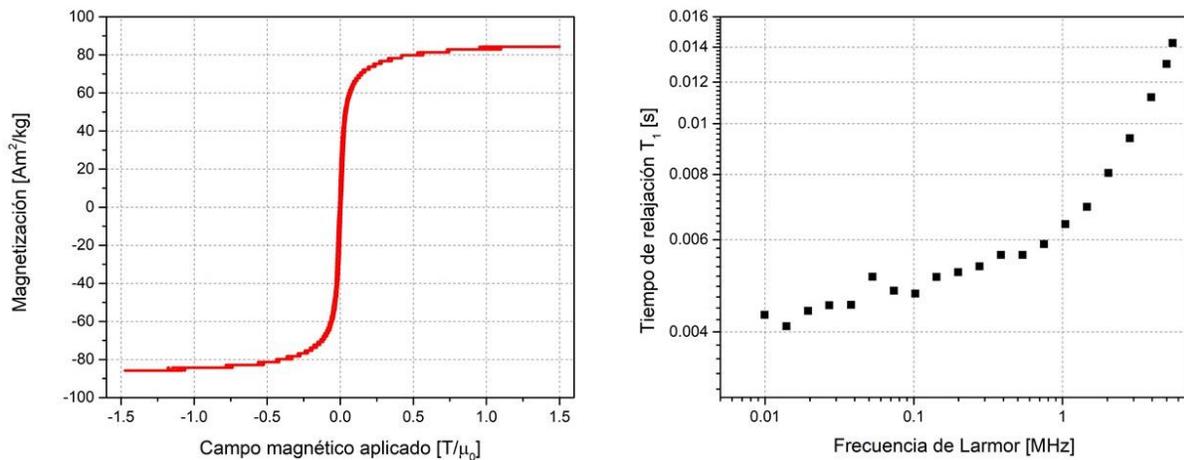


Figura A6: A la izquierda se muestra la curva de histéresis de las nanopartículas magnéticas utilizadas. A la derecha la dispersión obtenida para la solución acuosa de NM para valores de frecuencia de Larmor de protones entre 10kHz y 5.5MHz.

Las propiedades relaxométricas de las nanopartículas fueron medidas para la solución utilizada en los experimentos de imágenes, la cual tuvo una concentración de nanopartículas de 49.3μg/mL. La curva de dispersión de T₁ fue medida en un equipo comercial marca Stelar, modelo Spinmaster FFC2000/C/D, con una secuencia pre polarizada (PP), a una temperatura de 25°C, para valores de campo magnético de relajación comprendidos entre 10kHz y 5.5MHz. En la figura A6 se muestra la curva obtenida, en donde se puede apreciar una importante dispersión, disminuyendo

el tiempo de relajación longitudinal desde 13ms a 5MHz hasta valores cercanos a los 4ms para campos magnéticos bajos. Esto es algo deseado, ya que muestra que la magnetización obtenida durante la subida del campo no es despreciable. Mientras que el tiempo de relajación transversal T_2 fue medido en nuestro prototipo a 5MHz, a una temperatura de 25°C, dando como resultado (3.5 ± 0.4) ms. De esta manera, el radio r_2/r_1 a 5MHz es de 3.7.

Bibliografía

- [1] P.C. Lauterbur, Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance, *Nature*. (1973). <https://doi.org/10.1038/242190a0>.
- [2] P. Mansfield, P.K. Grannell, Nmr ‘diffraction’ in solids?, *J. Phys. C Solid State Phys.* (1973). <https://doi.org/10.1088/0022-3719/6/22/007>.
- [3] S.O. Dumoulin, A. Fracasso, W. van der Zwaag, J.C.W. Siero, N. Petridou, Ultra-high field MRI: Advancing systems neuroscience towards mesoscopic human brain function, *Neuroimage*. 168 (2018) 345–357. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.028>.
- [4] E. Moser, E. Laistler, F. Schmitt, G. Kontaxis, Ultra-High Field NMR and MRI—The Role of Magnet Technology to Increase Sensitivity and Specificity, *Front. Phys.* 5 (2017). <https://doi.org/10.3389/fphy.2017.00033>.
- [5] H.W. Fischer, P.A. Rinck, Y. van Haverbeke, R.N. Muller, Nuclear relaxation of human brain gray and white matter: Analysis of field dependence and implications for MRI, *Magn. Reson. Med.* 16 (1990) 317–334. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910160212>.
- [6] M.E. Ladd, P. Bachert, M. Meyerspeer, E. Moser, A.M. Nagel, D.G. Norris, S. Schmitter, O. Speck, S. Straub, M. Zaiss, Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 109 (2018) 1–50. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2018.06.001>.
- [7] S.J. Vannesjo, B.J. Wilm, Y. Duerst, S. Gross, D.O. Brunner, B.E. Dietrich, T. Schmid, C. Barmet, K.P. Pruessmann, Retrospective correction of physiological field fluctuations in high-field brain MRI using concurrent field monitoring, *Magn. Reson. Med.* 73 (2015) 1833–1843. <https://doi.org/10.1002/mrm.25303>.
- [8] R. Schmidt, A. Webb, Improvements in RF shimming in high field MRI using high permittivity materials with low order pre-fractal geometries, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 35 (2016) 1837–1844. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2531120>.
- [9] O. Kraff, M.E. Ladd, MR Safety Update 2015: Where Do the Risks Come From?, *Curr. Radiol. Rep.* 4 (2016). <https://doi.org/10.1007/s40134-016-0163-y>.
- [10] L.C. Baker, Managed care and technology adoption in health care: evidence from magnetic resonance imaging, *J. Health Econ.* 20 (2001) 395–421. [https://doi.org/10.1016/S0167-6296\(01\)00072-8](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(01)00072-8).
- [11] E.J.R. van Beek, C. Kuhl, Y. Anzai, P. Desmond, R.L. Ehman, Q. Gong, G. Gold, V. Gulani, M. Hall-Craggs, T. Leiner, C.C.T. Lim, J.G. Pipe, S. Reeder, C. Reinhold, M. Smits, D.K. Sodickson, C. Tempany, H.A. Vargas, M. Wang, Value of MRI in medicine: More than just another test?, *J. Magn. Reson. Imaging.* 49 (2019) e14–e25. <https://doi.org/10.1002/jmri.26211>.

- [12] J.P. Marques, F.F.J. Simonis, A.G. Webb, Low-field MRI: An MR physics perspective, *J. Magn. Reson. Imaging*. 49 (2019) 1528–1542. <https://doi.org/10.1002/jmri.26637>.
- [13] M. Sarracanie, C.D. Lapierre, N. Salameh, D.E.J. Waddington, T. Witzel, M.S. Rosen, Low-Cost High-Performance MRI, *Sci. Rep.* 5 (2015) 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep15177>.
- [14] A.M. Coffey, M.L. Truong, E.Y. Chekmenev, Low-field MRI can be more sensitive than high-field MRI, *J. Magn. Reson.* 237 (2013) 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.10.013>.
- [15] F. Noack, NMR field-cycling spectroscopy: principles and applications, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 18 (1986) 171–276. [https://doi.org/10.1016/0079-6565\(86\)80004-8](https://doi.org/10.1016/0079-6565(86)80004-8).
- [16] E. Anoardo, G. Galli, G. Ferrante, Fast-Field-Cycling NMR: Applications and Instrumentations, *Appl. Magn. Reson.* 20 (2001) 365–404. <https://doi.org/10.1007/BF03162287>.
- [17] R. Kimmich, E. Anoardo, Field-cycling NMR relaxometry, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 44 (2004) 257–320. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2004.03.002>.
- [18] E. Yamamoto, S. Kensuke, K. Ideki, Nuclear magnetic resonance device, Japan Patent JPS57211539 (A) (1982).
- [19] D.J. Lurie, J.M.S. Hutchison, L.H. Bell, I. Nicholson, D.M. Bussell, J.R. Mallard, Field-cycled proton-electron double-resonance imaging of free radicals in large aqueous samples, *J. Magn. Reson.* 84 (1989) 431–437. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(89\)90392-2](https://doi.org/10.1016/0022-2364(89)90392-2).
- [20] D.J. Lurie, M.A. Foster, D. Yeung, J.M.S. Hutchison, Design, construction and use of a large-sample field-cycled PEDRI imager, *Phys. Med. Biol.* 43 (1998) 1877–1886. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/43/7/008>.
- [21] P. Morgan, S. Conolly, G. Scott, A. Macovski, A readout magnet for prepolarized MRI, *Magn. Reson. Med.* 36 (1996) 527–536. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910360405>.
- [22] K.M. Gilbert, W.B. Handler, T.J. Scholl, J.W. Odegaard, B.A. Chronik, Design of field-cycled magnetic resonance systems for small animal imaging, *Phys. Med. Biol.* 51 (2006) 2825–2841. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/11/010>.
- [23] N.I. Matter, G.C. Scott, T. Grafendorfer, A. Macovski, S.M. Conolly, Rapid polarizing field cycling in magnetic resonance imaging, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 25 (2006) 84–93. <https://doi.org/10.1109/TMI.2005.861014>.
- [24] C. Kegler, H.C. Seton, J.M.S. Hutchison, Prepolarized fast spin-echo pulse sequence for low-field MRI, *Magn. Reson. Med.* 57 (2007) 1180–1184. <https://doi.org/10.1002/mrm.21238>.

- [25] P.J. Ross, L.M. Broche, D.J. Lurie, Rapid field-cycling MRI using fast spin-echo., *Magn. Reson. Med.* 23 (2014) 25233. <https://doi.org/10.1002/mrm.25233>.
- [26] J.W. Carlson, D.M. Goldhaber, A. Brito, L. Kaufman, MR relaxometry imaging: Work in progress, *Radiology.* 184 (1992) 635–639. <https://doi.org/10.1148/radiology.184.3.1509044>.
- [27] K.J. Pine, G.R. Davies, D.J. Lurie, Field-cycling NMR relaxometry with spatial selection, *Magn. Reson. Med.* 63 (2010) 1698–1702. <https://doi.org/10.1002/mrm.22346>.
- [28] C.T. Harris, W.B. Handler, Y. Araya, F. Martinez-Santesteban, J.K. Alford, B. Dalrymple, F. Van Sas, B.A. Chronik, T.J. Scholl, Development and optimization of hardware for delta relaxation enhanced MRI, *Magn. Reson. Med.* 72 (2014) 1182–1190. <https://doi.org/10.1002/mrm.25014>.
- [29] M. Bödenler, M. Basini, M.F. Casula, E. Umut, C. Gösweiner, A. Petrovic, D. Kruk, H. Scharfetter, R1 dispersion contrast at high field with fast field-cycling MRI, *J. Magn. Reson.* 290 (2018) 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2018.03.010>.
- [30] M. Bödenler, L. de Rochefort, P.J. Ross, N. Chanet, G. Guillot, G.R. Davies, C. Gösweiner, H. Scharfetter, D.J. Lurie, L.M. Broche, Comparison of fast field-cycling magnetic resonance imaging methods and future perspectives, *Mol. Phys.* 117 (2019) 832–848. <https://doi.org/10.1080/00268976.2018.1557349>.
- [31] IDentIFY - EU H2020 Project | The University of Aberdeen, (n.d.). <https://www.identify-project.eu/>.
- [32] L.M. Broche, P.J. Ross, G.R. Davies, M.J. MacLeod, D.J. Lurie, A whole-body Fast Field-Cycling scanner for clinical molecular imaging studies, *Sci. Rep.* 9 (2019) 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46648-0>.
- [33] Y. T. Araya, F. Martínez-Santesteban, W. B. Handler, C. T. Harris, B. A. Chronik, T. J. Scholl, Nuclear magnetic relaxation dispersion of murine tissue for development of T1 (R1) dispersion contrast imaging, *NMR in Biomedicine*, e3789 (2017) <https://doi.org/10.1002/nbm.3789>.
- [34] J.A. Romero, G.G. Rodriguez, E. Anoardo, A fast field-cycling MRI relaxometer for physical contrasts design and pre-clinical studies in small animals, *J. Magn. Reson.* 311 (2020) 106682. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2019.106682>.
- [35] G.G. Rodriguez, G. Forte, E. Anoardo, Using Proton Nuclear Magnetic Resonance (NMR) as a calibrating reference for magnetic field measurement instruments: Sensitive volume and magnetic field homogeneity, *Measurement* 151 (2020) 107228. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2019.107228>.

- [36] G.G. Rodriguez, J.A. Romero, E. Anoardo, Aparato y método para metrología magnética basado en resonancia magnética nuclear con campo magnético ciclado. Informe tecnológico (Secyt-UNC), Proyecto N°: 41 – 2018 (2019).
- [37] S. Kruber, G.D. Farrher, E. Anoardo, Comparative study of helical-cut notch–coil magnets for fast-field-cycling nuclear magnetic resonance, *Can. J. Phys.* 92 (2014) 1430–1440. <https://doi.org/10.1139/cjp-2013-0655>.
- [38] S. Kruber, G.D. Farrher, E. Anoardo, Air core notch-coil magnet with variable geometry for fast-field-cycling NMR, *J. Magn. Reson.* 259 (2015) 216–224. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2015.08.015>.
- [39] J.R. Reichenbach, R. Venkatesan, D.A. Yablonskiy, M.R. Thompson, S. Lai, E.M. Haacke, Theory and application of static field inhomogeneity effects in gradient-echo imaging, *J. Magn. Reson. Imaging.* 7 (1997) 266–279. <https://doi.org/10.1002/jmri.1880070203>.
- [40] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thompson, R. Venkatesan, Haacke - Magnetic Resonance Imaging - Physical Principles and Sequence Design.pdf, *J. Appl. Phys.* (1999). <https://doi.org/10.1063/1.3554697>.
- [41] C.L. Epstein, J. Magland, A novel technique for imaging with inhomogeneous fields, *J. Magn. Reson.* 183 (2006) 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.08.012>.
- [42] H. Chang, J.M. Fitzpatrick, A Technique for Accurate Magnetic Resonance Imaging in the Presence of Field Inhomogeneities, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 11 (1992) 319–329. <https://doi.org/10.1109/42.158935>.
- [43] A. Abragam, L.C. Hebel, The Principles of Nuclear Magnetism, *Am. J. Phys.* (1961). <https://doi.org/10.1119/1.1937646>.
- [44] C.P. Slichter, Principles of magnetic resonance with examples from Solid State Physics, *Appl. Phys. B Photophysics Laser Chem.* (1989). <https://doi.org/10.1007/BF00714632>.
- [45] M.H. Levitt, Spin Dynamics : Basics of Nuclear Magnetic Resonance, John Wiley & Sons, (2001).
- [46] A. Weiss, E. Fukushima, St. B. W. Roeder: Experimental Pulse NMR. A Nuts and Bolts Approach. Addison-Wesley Publ. Comp., Inc., Reading, Massachusetts 1981. 539 Seiten, *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Phys. Chemie.* (1983). <https://doi.org/10.1002/bbpc.19830870533>.
- [47] F. Bloch, Nuclear induction, *Phys. Rev.* (1946). <https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>.
- [48] E.L. Hahn, Spin echoes, *Phys. Rev.* (1950). <https://doi.org/10.1103/PhysRev.80.580>.
- [49] S.E. Ungersma, N.I. Matter, J.W. Hardy, R.D. Venook, A. Macovski, S.M. Conolly, G.C. Scott, Magnetic resonance imaging with T1 dispersion contrast, *Magn. Reson. Med.* 55 (2006) 1362–1371. <https://doi.org/10.1002/mrm.20910>.

- [50] D.J. Lurie, G.R. Davies, M.A. Foster, J.M.S. Hutchison, Field-cycled PEDRI imaging of free radicals with detection at 450 mT, *Magn. Reson. Imaging*. 23 (2005) 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.11.051>.
- [51] D.J. Lurie, S. Aime, S. Baroni, N.A. Booth, L.M. Broche, C.H. Choi, G.R. Davies, S. Ismail, D. Ó hÓgáin, K.J. Pine, Imagerie de resonance magnétique en champ cyclé, *Comptes Rendus Phys.* 11 (2010) 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.crhy.2010.06.012>.
- [52] N. Nestle, K. Shet, D.J. Lurie, Proton electron double resonance imaging of free radical distribution in environmental science applications-first results and perspectives, *Magn. Reson. Imaging*. 23 (2005) 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.11.027>.
- [53] D.J. Lurie, Quadrupole-Dips Measured by Whole-Body Field-Cycling Relaxometry and Imaging, in: *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.*, 1999: p. 653.
- [54] A. Romero, G. Rodriguez, G. Dominguez, A. Berte, E. Anoardo, A new concept for fast field-cycling MRI and localized relaxometry., presentación oral en EUROMAR E. 2017, Varsovia - Polonia., 2017.
- [55] J. A. Romero, G. G. Rodriguez, G. Dominguez, A. Berte, E. Anoardo, A machine prototype for FFC MRI and localized NMR relaxometry, poster en 10th Conference on Fast Field-cycling NMR Relaxometry, Mikolajki - Polonia, 2017.
- [56] J. A. Romero, G. G. Rodriguez, G. Dominguez, A. Berte, E. Anoardo, A fast field-cycling MRI relaxometer for physical contrasts design and pre-clinical studies in small animals., preprint arXiv:1903.09500 [physics.med-ph], <https://arxiv.org/abs/1903.09500v2> (2019).
- [57] J.A. Romero, G.A. Domínguez, E. Anoardo, Longitudinal gradient coils with enhanced radial uniformity in restricted diameter: Single-current and multiple-current approaches, *J. Magn. Reson.* 276 (2017) 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2017.01.012>.
- [58] J.F. Schenck, M.A. Hussain, W.A. Edelstein, Transverse gradient field coils for nuclear magnetic resonance imaging, (1987). https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:18060697 .
- [59] W.A. Edelstein, F. Schenck, Current streamline method for coil construction, U.S. Patent No 4,840,700, 1989.
- [60] J. A. Romero, Desarrollo de instrumentación de Resonancia Magnética Nuclear con Ciclado Rápido de Campo magnético para imágenes y relaxometría localizada, Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de Córdoba, 2018.
- [61] E. Anoardo, Estudio del Orden Molecular Local en Cristales Líquidos Termotrópicos por Medio de la Resonancia Cuadrupolar Nuclear, Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de Córdoba, 1996.

- [62] G.O. Forte, G. Farrher, L.R. Canali, E. Anoardo, Automatic shielding-shimming magnetic field compensator for excluded volume applications, *IEEE Trans. Control Syst. Technol.* 18 (2010) 976–983. <https://doi.org/10.1109/TCST.2009.2030174>.
- [63] L.M. Broche, P. James Ross, K.J. Pine, D.J. Lurie, Rapid multi-field T1 estimation algorithm for Fast Field-Cycling MRI, *J. Magn. Reson.* 238 (2014) 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.10.010>.
- [64] K.J. Pine, F. Goldie, D.J. Lurie, In vivo field-cycling relaxometry using an insert coil for magnetic field offset, *Magn. Reson. Med.* 72 (2014) 1492–1497. <https://doi.org/10.1002/mrm.25040>.
- [65] E. Anoardo, D.J. Pusiol, ¹⁴N nuclear quadrupole dips in the proton spin-lattice relaxation dispersion in the Smectic-C phase of HpAB, *Phys. Rev. Lett.* 76 (1996) 3983–3986. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.76.3983>.
- [66] E. Anoardo, G.M. Ferrante, Magnetic Field Compensation for Field-Cycling NMR Relaxometry in the ULF Band, *Appl. Magn. Reson.* 24 (2003) 85–96. <https://doi.org/10.1007/BF03166680>.
- [67] B. Kresse, A.F. Privalov, F. Fujara, NMR field-cycling at ultralow magnetic fields, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* 40 (2011) 134–137. <https://doi.org/10.1016/j.ssnmr.2011.10.002>.
- [68] V. Zampetoulas, D.J. Lurie, L.M. Broche, Correction of environmental magnetic fields for the acquisition of Nuclear magnetic relaxation dispersion profiles below Earth’s field, *J. Magn. Reson.* 282 (2017) 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2017.07.008>.
- [69] H.H. Segnorile, G.O. Forte, G.D. Farrher, E. Anoardo, NMR-SSC Magnetic Field Profiler Applied to Magnetic Field Shimming, 11 (2013) 258–263.
- [70] E. Anoardo, H. Segnorile, G. Forte, G. Farrher, P. Novisardi y L. Revello, Dispositivo automático de control de campo magnético estático basado en análisis estadístico de señales de resonancia magnética nuclear. Presentada al INPI en 2011. Otorgada en 2014, 2014.
- [71] S.A.R. Kannengießer, Y. Wang, E.M. Haacke, Geometric distortion correction in gradient-echo imaging by use of dynamic time warping, *Magn. Reson. Med.* 42 (1999) 585–590. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(199909\)42:3<585::AID-MRM22>3.3.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(199909)42:3<585::AID-MRM22>3.3.CO;2-1).
- [72] P.T. Vesanen, K.C.J. Zevenhoven, J.O. Nieminen, J. Dabek, L.T. Parkkonen, R.J. Ilmoniemi, Temperature dependence of relaxation times and temperature mapping in ultra-low-field MRI, *J. Magn. Reson.* 235 (2013) 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.07.009>.
- [73] M. Espy, M. Flynn, J. Gomez, C. Hanson, R. Kraus, P. Magnelind, K. Maskaly, A. Matlashov, S. Newman, T. Owens, M. Peters, H. Sandin, I. Savukov, L. Schultz, A.

- Urbaitis, P. Volegov, V. Zotev, Ultra-low-field MRI for the detection of liquid explosives, *Supercond. Sci. Technol.* 23 (2010). <https://doi.org/10.1088/0953-2048/23/3/034023>.
- [74] M. Espy, M. Flynn, J. Gomez, C. Hanson, R. Kraus, P. Magnelind, K. Maskaly, A. Matlashov, S. Newman, M. Peters, H. Sandin, I. Savukov, L. Schultz, A. Urbaitis, P. Volegov, V. Zotev, Applications of Ultra-Low field magnetic resonance for imaging and materials studies, *IEEE Trans. Appl. Supercond.* 19 (2009) 835–838. <https://doi.org/10.1109/TASC.2009.2018517>.
- [75] K.L. Seung, M. Mößle, W. Myers, N. Kelso, A.H. Trabesinger, A. Pines, J. Clarke, SQUID-detected MRI at 132 μ T with T1-weighted contrast established at 10 μ T-300 mT, *Magn. Reson. Med.* 53 (2005) 9–14. <https://doi.org/10.1002/mrm.20316>.
- [76] G. Dominguez, *Relaxometría magnética nuclear con campo magnético ciclado de baja homogeneidad. Conmutación ultra rápida*, Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de Córdoba, 2016.
- [77] E. Anordo, S. Kruber, G.O. Forte, G.A. Dominguez, Chapter 3: New Trends in Field-cycling NMR Technology, *New Dev. NMR.* (2019) 67–87. <https://doi.org/10.1039/9781788012966-00067>.
- [78] J.K. Kim, D.B. Plewes, R.M. Henkelman, Magnetic resonance imaging in an inhomogeneous magnetic field, 1994. <https://doi.org/US Patent 5.309.101>.
- [79] J.H. Brittain, S.C. Bushong, M. Resnace, I. Physical, R. Ehman, T. Company, A. Press, Method and apparatus for a pulse sequence for magnetic resonance imaging in an inhomogeneous magnetic field, 2003. <https://doi.org/US 6,570,383 B1>.
- [80] D. Tamada, K. Kose, Two-dimensional compressed sensing using the cross-sampling approach for low-field MRI systems, *IEEE Trans. Med. Imaging.* 33 (2014) 1905–1912. <https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2326864>.
- [81] Y.J. Yang, J. Park, J.H. Yoon, C.B. Ahn, Field inhomogeneity correction using partial differential phases in magnetic resonance imaging, *Phys. Med. Biol.* 60 (2015) 4075–4088. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/10/4075>.
- [82] F. Casanova, J. Perlo, B. Blümich, K. Kremer, Multi-echo imaging in highly inhomogeneous magnetic fields, *J. Magn. Reson.* 166 (2004) 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2003.09.008>.
- [83] J. Perlo, F. Casanova, B. Blümich, 3D imaging with a single-sided sensor: An open tomograph, *J. Magn. Reson.* 166 (2004) 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2003.10.018>.
- [84] N. Ben-Eliezer, Y. Shrot, L. Frydman, High-definition, single-scan 2D MRI in inhomogeneous fields using spatial encoding methods, *Magn. Reson. Imaging.* 28 (2010) 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2009.05.026>.

- [85] C.L. Epstein, Magnetic resonance imaging in inhomogeneous fields, *Inverse Probl.* 20 (2004) 753–780. <https://doi.org/10.1088/0266-5611/20/3/007>.
- [86] K. V. Embleton, H.A. Haroon, D.M. Morris, M.A.L. Ralph, G.J.M. Parker, Distortion correction for diffusion-weighted MRI tractography and fMRI in the temporal lobes, *Hum. Brain Mapp.* 31 (2010) 1570–1587. <https://doi.org/10.1002/hbm.20959>.
- [87] D. Holland, J.M. Kuperman, A.M. Dale, Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging, *Neuroimage.* 50 (2010) 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.044>.
- [88] J.L.R. Andersson, S. Skare, J. Ashburner, How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: Application to diffusion tensor imaging, *Neuroimage.* 20 (2003) 870–888. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00336-7).
- [89] R. Gruetter, C. Boesch, Fast, noniterative shimming of spatially localized signals. In vivo analysis of the magnetic field along axes, *J. Magn. Reson.* 96 (1992) 323–334. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(92\)90085-L](https://doi.org/10.1016/0022-2364(92)90085-L).
- [90] M. Systems, 3-D Gradient Shimming, *Imaging.* (n.d.) 3–5.
- [91] X. Zhu, H. Wang, H. Wang, Y. Li, Y. Fang, A Novel Design Method of Passive Shimming for 0.7-T Biplanar Superconducting MRI Magnet, 26 (2016) 0–4.
- [92] J. Bodurka, P.J. Ledden, P. Van Gelderen, R. Chu, J.A. De Zwart, D. Morris, J.H. Duyn, Scalable Multichannel MRI Data Acquisition System, *Magn. Reson. Med.* 51 (2004) 165–171. <https://doi.org/10.1002/mrm.10693>.
- [93] P. Vernickel, P. Röschmann, C. Findekle, K.M. Lüdeke, C. Leussler, J. Overweg, U. Katscher, I. Grässlin, K. Schünemann, Eight-channel transmit/receive body MRI coil at 3T, *Magn. Reson. Med.* 58 (2007) 381–389. <https://doi.org/10.1002/mrm.21294>.
- [94] L.M. Broche, P.J. Ross, G.R. Davies, D.J. Lurie, Simple algorithm for the correction of MRI image artefacts due to random phase fluctuations, *Magn. Reson. Imaging.* 44 (2017) 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.07.023>.
- [95] L.M. Broche, P.J. Ross, G.R. Davies, D.J. Lurie, Simple algorithm for the correction of MRI image artefacts due to random phase fluctuations, *Magn. Reson. Imaging.* 44 (2017) 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.07.023>.
- [96] M. Colombo, S. Carregal-Romero, M.F. Casula, L. Gutiérrez, M.P. Morales, I.B. Böhm, J.T. Heverhagen, D. Prospero, W.J. Parak, Biological applications of magnetic nanoparticles, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 4306–4334. <https://doi.org/10.1039/c2cs15337h>.
- [97] A. Bjørnerud, L. Johansson, The utility of superparamagnetic contrast agents in MRI: Theoretical consideration and applications in the cardiovascular system, *NMR Biomed.* 17 (2004) 465–477. <https://doi.org/10.1002/nbm.904>.

- [98] N. Lee, T. Hyeon, Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 2575–2589. <https://doi.org/10.1039/c1cs15248c>.
- [99] A. Neuwelt, N. Sidhu, C.A.A. Hu, G. Mlady, S.C. Eberhardt, L.O. Sillerud, Iron-based superparamagnetic nanoparticle contrast agents for MRI of infection and inflammation, *Am. J. Roentgenol.* 204 (2015) W302–W313. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12733>.
- [100] M. Mahmoudi, S. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63 (2011) 24–46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.006>.
- [101] R.A. Revia, M. Zhang, Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: Recent advances, *Mater. Today.* 19 (2016) 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.08.022>.
- [102] L. Li, W. Jiang, K. Luo, H. Song, F. Lan, Y. Wu, Z. Gu, Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for non-invasive stem cell labeling and tracking, *Theranostics.* 3 (2013) 595–615. <https://doi.org/10.7150/thno.5366>.
- [103] Y.-X.J. Wang, Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application., *Quant. Imaging Med. Surg.* 1 (2011) 35–40. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2011.08.03>.
- [104] A. Roch, R.N. Muller, P. Gillis, Theory of proton relaxation induced by superparamagnetic particles, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 5403–5411. <https://doi.org/10.1063/1.478435>.
- [105] Y. Gossuin, A. Roch, R.N. Muller, P. Gillis, Relaxation induced by ferritin and ferritin-like magnetic particles: The role of proton exchange, *Magn. Reson. Med.* 43 (2000) 237–243. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(200002\)43:2<237::AID-MRM10>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(200002)43:2<237::AID-MRM10>3.0.CO;2-5).
- [106] Q.L. Vuong, Y. Gossuin, P. Gillis, S. Delangre, New simulation approach using classical formalism to water nuclear magnetic relaxation dispersions in presence of superparamagnetic particles used as MRI contrast agents, *J. Chem. Phys.* 137 (2012). <https://doi.org/10.1063/1.4751442>.
- [107] Y. Gossuin, P. Gillis, A. Hocq, Q.L. Vuong, A. Roch, Magnetic resonance relaxation properties of superparamagnetic particles, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology.* 1 (2009) 299–310. <https://doi.org/10.1002/wnan.36>.
- [108] J. Qin, S. Laurent, Y.S. Jo, A. Roch, M. Mikhaylova, Z.M. Bhujwalla, R.N. Müller, M. Muhammed, A high-performance magnetic resonance imaging T2 contrast agent, *Adv. Mater.* 19 (2007) 1874–1878. <https://doi.org/10.1002/adma.200602326>.
- [109] H. Wei, O.T. Bruns, M.G. Kaul, E.C. Hansen, M. Barch, A. Wiśniowska, O. Chen, Y. Chen, N. Li, S. Okada, J.M. Cordero, M. Heine, C.T. Farrar, D.M. Montana, G. Adam, H.

- Ittrich, A. Jasanoff, P. Nielsen, M.G. Bawendi, Exceedingly small iron oxide nanoparticles as positive MRI contrast agents, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114 (2017) 2325–2330. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620145114>.
- [110] K.E. Kellar, D.K. Fujii, W.H.H. Gunther, K. Briley-Sabo, A. Bjornerod, M. Spiller, S.H. Koenig, Important considerations in the design of iron oxide nanoparticles as contrast agents for T1-weighted MRI and MRA, *Acad. Radiol.* 9 (2002) 34–37. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(03\)80391-4](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(03)80391-4).
- [111] F. Hu, Q. Jia, Y. Li, M. Gao, Facile synthesis of ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles for dual-contrast T1-and T2-weighted magnetic resonance imaging, *Nanotechnology.* 22 (2011). <https://doi.org/10.1088/0957-4484/22/24/245604>.
- [112] A. Szpak, S. Fiejdasz, W. Prendota, T. Strączek, C. Kapusta, J. Szmyd, M. Nowakowska, S. Zapotoczny, T1–T2 Dual-modal MRI contrast agents based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles with surface attached gadolinium complexes, *J. Nanoparticle Res.* 16 (2014) 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11051-014-2678-6>.
- [113] D. I. Hoult, R. E. Richards, The Signal-to-Noise Ratio of the Nuclear Magnetic Resonance Experiment, *J. Magn. Reson.*, 24, 71-85 (1976).
- [114] W. A. Edelstein, G. H. Glover, C. J. Hardy, R. W. Redington, The Intrinsic Signal-to-Noise Ratio in NMR Imaging, *Magn. Reson. Med.* 3,604-6 I8 (1986).
- [115] X. Yin, S.E. Russek, G. Zabow, F. Sun, J. Mohapatra, K.E. Keenan, M.A. Boss, H. Zeng, J.P. Liu, A. Viert, S.H. Liou, J. Moreland, Large T1 contrast enhancement using superparamagnetic nanoparticles in ultra-low field MRI, *Sci. Rep.* 8 (2018) 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30264-5>.
- [116] J. V. Manjón, J. Carbonell-Caballero, J.J. Lull, G. García-Martí, L. Martí-Bonmatí, M. Robles, MRI denoising using Non-Local Means, *Med. Image Anal.* 12 (2008) 514–523. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.02.004>.
- [117] M.A. Boss, J.A.B. Mates, S.E. Busch, P. SanGiorgio, S.E. Russek, K. Buckenmaier, K.D. Irwin, H.M. Cho, G.C. Hilton, J. Clarke, Prototype phantoms for characterization of ultralow field magnetic resonance imaging, *Magn. Reson. Med.* 72 (2014) 1793–1800. <https://doi.org/10.1002/mrm.25060>.
- [118] B. Behdadfar, A. Kermanpur, H. Sadeghi-Aliabadi, M.D.P. Morales, M. Mozaffari, Synthesis of high intrinsic loss power aqueous ferrofluids of iron oxide nanoparticles by citric acid-assisted hydrothermal-reduction route, *J. Solid State Chem.* 187 (2012) 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2011.12.011>.

- [119] J. Fresnais, Q.Q. Ma, L. Thai, P. Porion, P. Levitz, A.L. Rollet, NMR relaxivity of coated and non-coated size-sorted maghemite nanoparticles, *Mol. Phys.* 117 (2019) 990–999. <https://doi.org/10.1080/00268976.2018.1527410>.
- [120] M.F. Casula, A. Corrias, P. Arosio, A. Lascialfari, T. Sen, P. Floris, I.J. Bruce, Design of water-based ferrofluids as contrast agents for magnetic resonance imaging, *J. Colloid Interface Sci.* 357 (2011) 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.01.088>.
- [121] Z. Li, H. Chen, H. Bao, M. Gao, One-Pot Reaction to Synthesize Water-Soluble Magnetite Nanocrystals, *Chem. Mater.* 16 (2004) 1391–1393. <https://doi.org/10.1021/cm035346y>.
- [122] G.F. Goya, T.S. Berquó, F.C. Fonseca, M.P. Morales, Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles, *J. Appl. Phys.* 94 (2003) 3520–3528. <https://doi.org/10.1063/1.1599959>.