

國立台灣師範大學

光電科技研究所

碩士論文

Institute of Electro-Optical Science and Technology National  
Taiwan Normal University

低磁場核磁共振梯度接收線圈應用於肝腫瘤組織檢驗

Gradiometer as pick-up coil applied in  
measuring liver's Tumor in Low-Field NMR

指導教授：楊鴻昌 博士

廖書賢 博士

研究生：周彥廷

中華民國 一〇三年七月

## 摘要

本研究中，我們整合結合超導量子干涉元件（superconducting quantum interference device, SQUID）和預極化技術，提高低磁場核磁共振系統的量測訊雜比，並將此系統應用於肝腫瘤檢測。為了解決在非磁屏蔽環境下，測量磁場隨環境磁場漂移，而導致磁共振頻率飄移的問題，我們使用磁通閘監控環境磁場之變化，作為磁共振訊號頻率修正之參考，成功增加了訊號頻譜之訊雜比。然在量測微量樣品時，為了降低環境雜訊並避免冷卻預極化線圈的循環水的訊號被量測到。我們採用了梯度接收線圈的設計，成功消除了循環水的訊號。在 1.5 高斯的主磁場、930 高斯的預極化磁場之條件下，進行了微量（0.5 ~ 0.1 g）之老鼠腫瘤與正常肝組織之縱向鬆弛時間（ $T_1$ ）之量測，與 0.5 g 老鼠肝臟腫瘤與正常組織之混合樣品之鬆弛時間檢測。驗證本研究之低場磁共振系統具臨床應用的潛力。

關鍵字：低磁場核磁共振、梯度線圈、腫瘤量測、超導量子干涉元件、縱向鬆弛時間、longitudinal relaxation time、gradiometer、low field NMR、SQUID

# 目錄

第一章 緒論 .....	1
第二章 實驗原理 .....	3
2-1 核磁共振原理 .....	3
2-2 縱向鬆弛與橫向鬆弛 .....	5
第三章 實驗架構與系統改進 .....	10
3-1 系統架構介紹 .....	10
3-2 使用磁通閘以進行主磁場之修正 .....	12
3-3 配合磁通閘進行 FAA 與 TFAA 之修正 .....	16
3-4 梯度計 .....	18
3-5 梯度計之最佳化 .....	20
3-6 主磁場之更換 .....	23
第四章 實驗結果與數據討論 .....	24
4-1 縱向鬆弛時間(T1)之量測 .....	24
4-2 不同重量老鼠肝腫瘤與正常肝組織之 T1 量測 .....	27
4-3 不同比例老鼠肝腫瘤與正常肝組織混合樣本之 T1 量測 .....	32
第五章 結論 .....	36
參考文獻 .....	37

## 圖目錄

圖 2.1 (a)沒有外加磁場下原子核磁矩指向任意方向 (b) 給予一外加磁場 $B_0$ 時磁矩成平行及反平行方向排列 .....	7
圖 2.2 自旋量子數 $I = 1/2$ 之原子核系統的 Zeeman 效應 .....	7
圖 2.3 由 Boltzmann 分布得知自旋向上之低能量磁矩 $\mu$ 分布居量較多，所以淨磁矩 $M$ 會順著靜磁場 $B_0$ 的方向 .....	8
圖 2.4 給一脈衝 $B_1$ 後，淨磁矩開始偏移 .....	8
圖 2.5 在鬆弛過程時，在實驗座標系原子核之進動現象 .....	8
圖 2.6 鬆弛過程時 $M_z$ 相對於時間之變化 .....	9
圖 2.7 鬆弛過程時 $M_x, y$ 相對於時間之變化 .....	9
圖 2.8 接收線圈所得到的自由感應衰減訊號 .....	9
圖 3.1 可攜式低磁場核磁共振之系統架構與實驗流程概要 .....	10
圖 3.2 水冷預極化線圈 .....	10
圖 3.3 中心頻率漂移時，將導致頻譜平均結果不理想 .....	12
圖 3.4 磁通閘紀錄之電壓值與中心頻率之分析程式介面 .....	13
圖 3.5 磁通量閘置於屏蔽箱外側 .....	14
圖 3.6 磁通閘電壓訊號與中心頻率之作圖 .....	15
圖 3.7 有無使用頻率調整平均的比較 .....	17
圖 3.8 梯度計概念圖 .....	19

圖 3.9 梯度計成品尺寸圖 .....	20
圖 3.10 SNR 例圖 .....	20
圖 3.11 梯度計最佳化不同層數 SNR 值 .....	21
圖 3.12 使用梯度計量測距底部不同距離之循環水訊號 .....	22
圖 3.13 使用法拉第線圈與梯度計進行量測鬆弛時間 .....	22
圖 3.14 SNR 定義 .....	23
圖 3.15 不同共振頻率下量測相同樣品之訊雜比 .....	24
圖 4.1 單發脈衝 NMR 之波序 .....	26
圖 4.2 不同重量老鼠肝臟腫瘤組織的磁共振訊號 .....	27
圖 4.3 老鼠肝臟腫瘤組織 0.1~0.5 克的 $T_1$ 量測結果 .....	28
圖 4.4 老鼠肝臟正常組織 0.1~0.5 克的 $T_1$ 量測結果 .....	28
圖 4.5 老鼠肝臟腫瘤與正常組織 0.1~0.5 克的 $T_1$ 多次量測 .....	29
圖 4.6 不同重量的老鼠肝臟 <u>腫瘤</u> 組織磁共振訊號分析 .....	30
圖 4.7 不同重量的老鼠肝臟 <u>正常</u> 組織磁共振訊號分析 .....	31
圖 4.8 不同比例老鼠肝臟腫瘤與正常組織混合樣本之 $T_1$ 量測 .....	33
圖 4.9 不同 $T_1$ 與不同混合比例樣本之作圖 .....	33
圖 4.10 對不同混合比例樣品之量測轉換結果 .....	34
圖 4.11 0.1~0.5 克老鼠肝臟腫瘤與正常組織 $T_1$ 多次量測 .....	35

## 表目錄

表 2.1 $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{31}\text{P}$ 等原子核的旋磁比值 .....	7
表 4.1 老鼠肝臟腫瘤與正常組織 0.1~0.5 克的 $T_1(\text{ms})$ 量測結果 .....	27
表 4.2 0.1~0.5 克老鼠肝臟腫瘤與正常組織 $T_1$ 多次量測結果 .....	29
表 4.3 不同比例老鼠肝臟腫瘤與正常組織混合樣本之 $T_1$ 量測結果 .....	32
表 4.4 混合比例樣品量測三次之結果與平均值 .....	34

# 第一章 緒論

肝臟組織切片 (liver biopsy) [1] 為醫學上用於肝臟病變之診斷的一種病理檢驗技術。臨床醫師利用超音波定位等方式，確定欲取下組織之位置之後，以一根針刺入肝臟中，將肝組織帶出。在臨床醫師取下肝組織後，便會立刻將其置入容器中以福馬林溶液 (Formaldehyde Solution) 進行固定 (fixation)，後來再送病理醫師進行初步處理，經過數小時到十數小時的脫水、浸臘等程序，再由醫檢師進行切片、染色、封片等工作後，製成病理玻片。玻片會被送回病理醫師處，以顯微鏡觀察，判斷組織的病變情況，並寫成病理報告，通常這樣的流程要耗費 3~5 日。而在情況緊急時，「冷凍切片」[2] 則是一個快速得到檢驗結果的方法，通常用於手術進行時。於病人身上取下檢體，送至病理醫師處，於零下 25~30 度進行冷凍切片，染色、封片、判讀，通常在半小時之內可得到結果。然而，冷凍切片並非沒有缺點；因為沒有經過固定的程序，導致冷凍切片的誤判率高，且其成本也較傳統切片高，故一般僅用於緊急之情況。

為探求彌補以上兩種切片檢驗方法的缺點之可能，我們希望能將本實驗室研發的低場核磁共振 (Low-field NMR) 系統應用至肝腫瘤的快速量測上。以核磁共振的方法進行檢驗的優點是顯而易見地[3]，首先，樣品不需要經過任何處理，直接放進系統檢測即可，少了樣品處理的麻煩，倘若檢測的速度足夠快速，進行 NMR 量測之後，再對組織進行固定也是有可能的事。其次，經由物理的方式，可對組織的量測結果量化、標準化，相較於藉由顯微鏡、依賴肉眼觀察的判斷結果，更有說服力。另外，亦有提供檢驗結果佐證資料的價值。

縱向鬆弛時間 ( $T_1$ , longitudinal relaxation time) 是我們選來作為區別腫瘤與正常組織的物理參數，選取此一參數的優點在於：不論量測時的環境背景條件如何，對於同樣的樣品，都應該可得到同樣的參數值。因此可以擺脫量測時環境背景條件不同，量測同一樣品但強度不同而導致難以比較的困擾。

在本實驗室之前的實驗，已可量測到 0.2 克的老鼠肝腫瘤樣本，並對 0.2 克的腫瘤與正常組織的縱向鬆弛時間做出區別。本篇論文的重點在於，對實驗室過去的系統進行改進與改造。藉由更改 SQUID 的工作頻率以提升訊雜比 (signal-to-noise ratio, SNR)、採用梯度接收線圈抑制雜訊及循環水訊號、及對背景磁場飄移的現象做出修正等，使我們的系統能夠達到量測 0.1 克的肝組織樣品縱向鬆弛時間之目標。

## 第二章 實驗原理

### 2-1 核磁共振原理

核磁共振是利用具有自旋角動量的原子核在外加磁場下能階分裂之現象所發展出來。根據量子力學原理，原子核攜帶電荷，自旋時會產生一磁矩  $\mu$ ，與其角動量  $J$  成正比，比例常數為迴旋磁比(gyromagnetic ratio)，其中  $J$  亦可用其自旋量子數  $I$  來表示，關係式如下：

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} = \gamma \frac{h}{2\pi} \vec{I} = \gamma \hbar \vec{I} \quad (2.1)$$

其中  $h$  為普朗克常數、 $\vec{I}$  為自旋向量、 $\gamma$  為旋磁比[4-23]，且不同的原子核具有不同的旋磁比，如表 1。

在無外加磁場下，原子核的磁矩會任意分佈，如圖 2.1(a)，當給予一外加磁場  $\mathbf{B}_0$  時，磁矩則會成平行及反平行方向排列，如圖 2.1(b)，即磁矩在磁場之方向成量子化，若外加磁場之方向為  $z$  方向，則

$$\mu_z = \gamma m_l \hbar \quad (2.2)$$

$m_l$  為磁量子數，其值有  $2I+1$  個，即

$$m_l = -I, -I+1, \dots, 0, I-1, I \quad (2.3)$$

不同的原子核自旋量子數不同，質子數和中子數均為偶數的原子核，自旋量子數為 0，無法產生核磁共振訊號；質量數為奇數的原子核，自旋量子數為半整數，以氫原子核為例，其自旋量子數為  $1/2$ ，其所

允許之量子態有  $2I+1$  等於 2 個，在無外加磁場下，這兩個量子態能量相等，因此無法得核磁共振，但若加入一外加磁場，此兩個量子態則產生分裂型成一能

量差，而自旋磁矩的能量  $E$  為

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\mu_z \cdot B_0 = -\gamma m_I \hbar B_0 \quad (2.4)$$

因此氫原子核  $m_I$  為  $-1/2$ ，自旋磁矩朝上的能量為

$$E_{\uparrow} = -\frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (2.5)$$

$m_I$  為  $1/2$ ，自旋磁矩朝下的能量為

$$E_{\downarrow} = \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (2.6)$$

從式(2.5)跟式(2.6)中我們可以得到兩狀態的差值  $\Delta E$  為

$$\Delta E = E_{\downarrow} - E_{\uparrow} = \gamma \hbar B_0 \quad (2.7)$$

上述兩個不同自旋狀態能量差值稱為奇曼能量分開值(Zeeman splitting)，如圖 2.2，而  $\omega = \gamma \cdot B_0$  為拉莫頻率(Larmor frequency)。接著利用 Boltzmann 分布可得知低能量磁矩的居量(population)分布會比高能量磁矩來的高，其比值為

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = \exp\left(\frac{\Delta E}{kT_s}\right) \quad (2.8)$$

$k$  為波茲曼常數( $1.3805 \times 10^{-23}$  J / K)， $T_s$  為自旋系統的溫度。因自旋向上之低能量磁矩分布居量較多，所以淨磁矩(net magnetization vector)會順著靜磁場  $B_0$  的方向，如圖 2.3。此時從  $x$  方向給一角頻率  $\omega = \gamma \cdot B_0$  的脈衝(pulse) $B_1$ ，在旋轉座標下淨磁矩會從  $z'$  軸往  $y'$  軸的方向上偏移如圖 2.4，偏移的角度會跟  $B_1$  的強度及  $B_1$  開啟時間有關，其相關行為如下式所示：

$$\theta = \gamma B_1 t \quad (2.9)$$

若最後偏移的角度  $\theta = 90^\circ$  時，則所加之  $B_1$  脈衝稱  $90^\circ$  脈衝，偏移角度  $\theta = 180^\circ$  時，則稱  $180^\circ$  脈衝，這種原子核磁矩在靜磁場下會吸收特定頻率的電磁波使其能量發生躍遷的行為就稱為核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)。

## 2-2 縱向鬆弛與橫向鬆弛

將  $B_1$  關閉後，由於  $B_0$  磁場仍持續作用，原子核從激發態以進動(precession)的方式回到平衡狀態，如圖 2.5，此現象稱之為鬆弛(relaxation)，而主要又可分為自旋-晶格鬆弛(spin-lattice relaxation) 和自旋-自旋鬆弛(spin-spin relaxation)兩種。自旋-晶格鬆弛是指原子核將吸收的能量釋放到周圍的晶格，回復至平衡狀態，使得淨磁矩沿著  $B_0$  磁場(z 方向)方向的過程，亦即磁化量  $M_z$  回復到原來的平衡值之行為，又稱為縱向鬆弛(longitudinal relaxation)，如圖 2.6，可用 Bloch equations 的解來表：

$$M_z(t) = M_{z,0}(1 - e^{-t/T_1}) + M_z(0_+)e^{-t/T_1} \quad (2-10)$$

其中時間常數為  $T_1$ ；自旋-自旋鬆弛為原子核自旋之間的能量交換導致彼此的拉莫頻率改變，造成失相(dephasing)，使得淨磁矩之 xy 分量隨時間而減少，亦即磁化量  $M_{xy}$  消失之現象，也稱為橫向鬆弛(transverse relaxation)，如圖 2.7，Bloch equations 的解為：

$$M_{x'y'}(t) = M_{x'y'}(0_+)e^{-t/T_2} \quad (2-11)$$

時間常數為  $T_2$ ，然而，由於實際上  $B_0$  磁場並非完全均勻，不同的原子核感受到的外加磁場強度不同，進動的拉莫頻率也會不同，使得相位更不一致，訊號衰

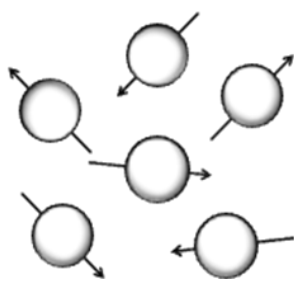
減的更快，因此修正後的時間參數  $T_2^*$  為：

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{\text{inhomo}}} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (2.12)$$

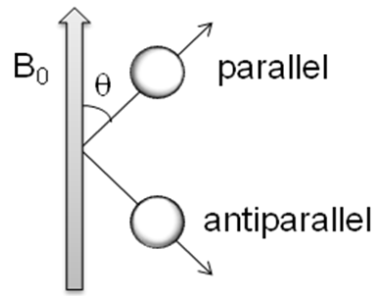
在鬆弛過程中， $M_z$  與  $M_{xy}$  分量會不斷的改變，因此放置一之接收線圈，其中心軸平行於  $y$  方向，便能感受到淨磁矩在  $x$ - $y$  平面上隨時間衰減之訊號，如圖 2.8，稱為自由感應衰減 (free induction decay, **FID**)，再將此訊號經過傅立葉轉換 (Fourier Transformation)，就能得到核磁共振訊號之頻譜。

表 2.1  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  等原子核的旋磁比值

原子核	自旋量子數 I	旋磁比(MHz/Tesla)
$^1\text{H}$	1/2	42.58
$^{13}\text{C}$	1/2	10.71
$^{19}\text{F}$	1/2	40.05
$^{31}\text{P}$	1/2	11.26



(a)



(b)

圖 2.1 (a) 沒有外加磁場下原子核磁矩指向任意方向 (b) 給予一外加磁場  $B_0$  時磁矩成平行及反平行方向排列

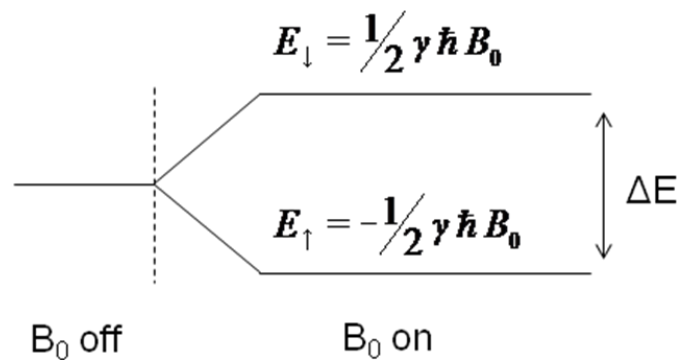


圖 2.2 自旋量子數  $I=1/2$  之原子核系統的 Zeeman 效應

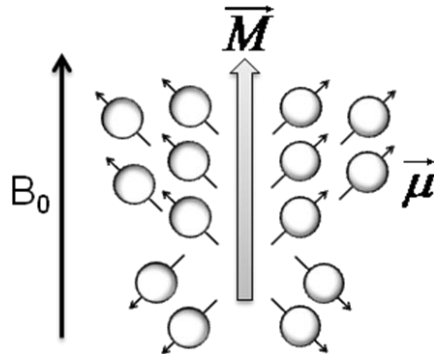


圖 2.3 由 Boltzmann 分布得知自旋向上之低能量磁矩  $\mu$  分布居量較多，所以淨磁矩  $M$  會順著靜磁場  $B_0$  的方向

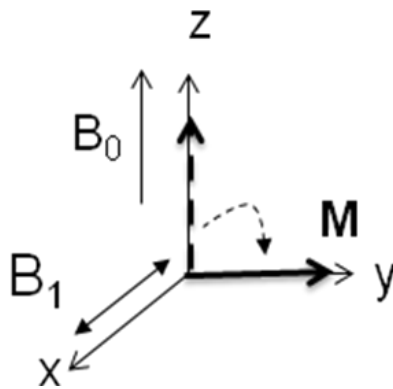


圖 2.4 給一脈衝  $B_1$  後，淨磁矩開始偏移

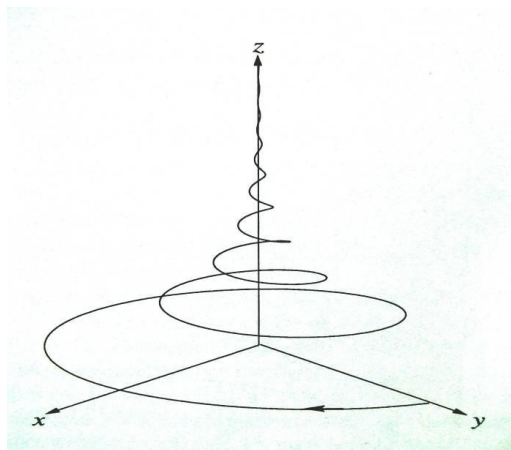


圖 2.5 在鬆弛過程時，在實驗座標系原子核之進動現象

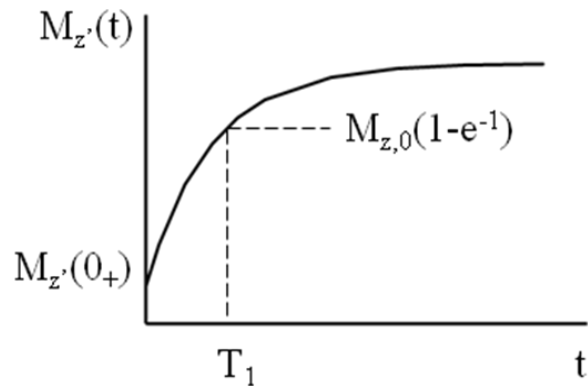


圖 2.6 鬆弛過程時  $M_z$  相對於時間之變化

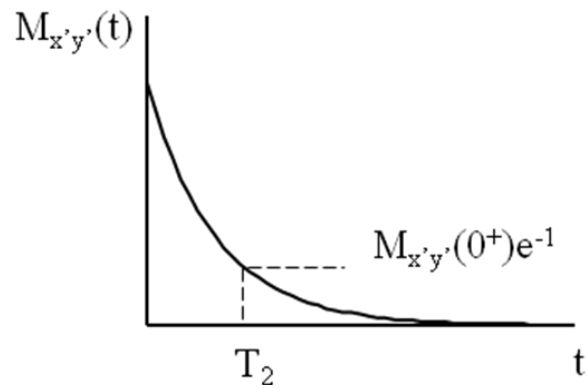


圖 2.7 鬆弛過程時  $M_{x'y'}$  相對於時間之變化

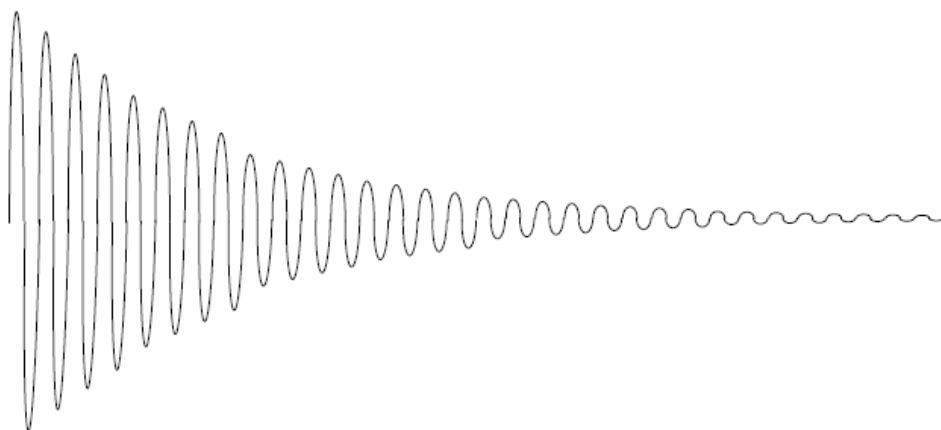


圖 2.8 接收線圈所得到的自由感應衰減訊號

## 第三章、實驗架構與系統改進

### 3-1 系統架構介紹

實驗的量測系統是由先前之系統改造而來，如圖 3.1 所示，硬體結構主要更動了兩點：1. 將原本的接收線圈 (pick-up coil) 由原本的法拉第線圈改成了梯度計 (Gradiometer) 的設計。2. 為紀錄外界磁場變化，在屏蔽箱外側增加了磁通閘 (fluxgate)。

實驗的程序控制是由以 Labview 編輯之程式、配合 DAQ 卡控制各週邊儀器來完成。實驗所需控制之主磁場 ( $B_0$ )、XYZ 方向梯度磁場 ( $G_x$ 、 $G_y$ 、 $G_z$ )、Y 方向補償磁場 ( $B_c$ )、激發磁場 ( $B_1$ )、預極化線圈 ( $B_p$ ) 之電流等，皆由程式經由 DAQ 卡控制；待測物被激發後產生的訊號，由接收線圈接收，再由輸入線圈 (Input coil) 耦合至 SQUID，訊號藉由互感的方式傳到 SQUID，由 PCI-100 輸出，後經過濾波放大器，再由 DAQ (Data Acquisition, DAQ) 卡擷取，進入電腦。

實驗中用於提供預極化磁場的水冷預極化線圈，通以 1 安培的電流可產生 310 高斯的磁場強度 (線圈中心位置)，以線徑 0.7mm 之銅線繞成，其內徑為 36mm，高為 40mm，參圖 3.2。

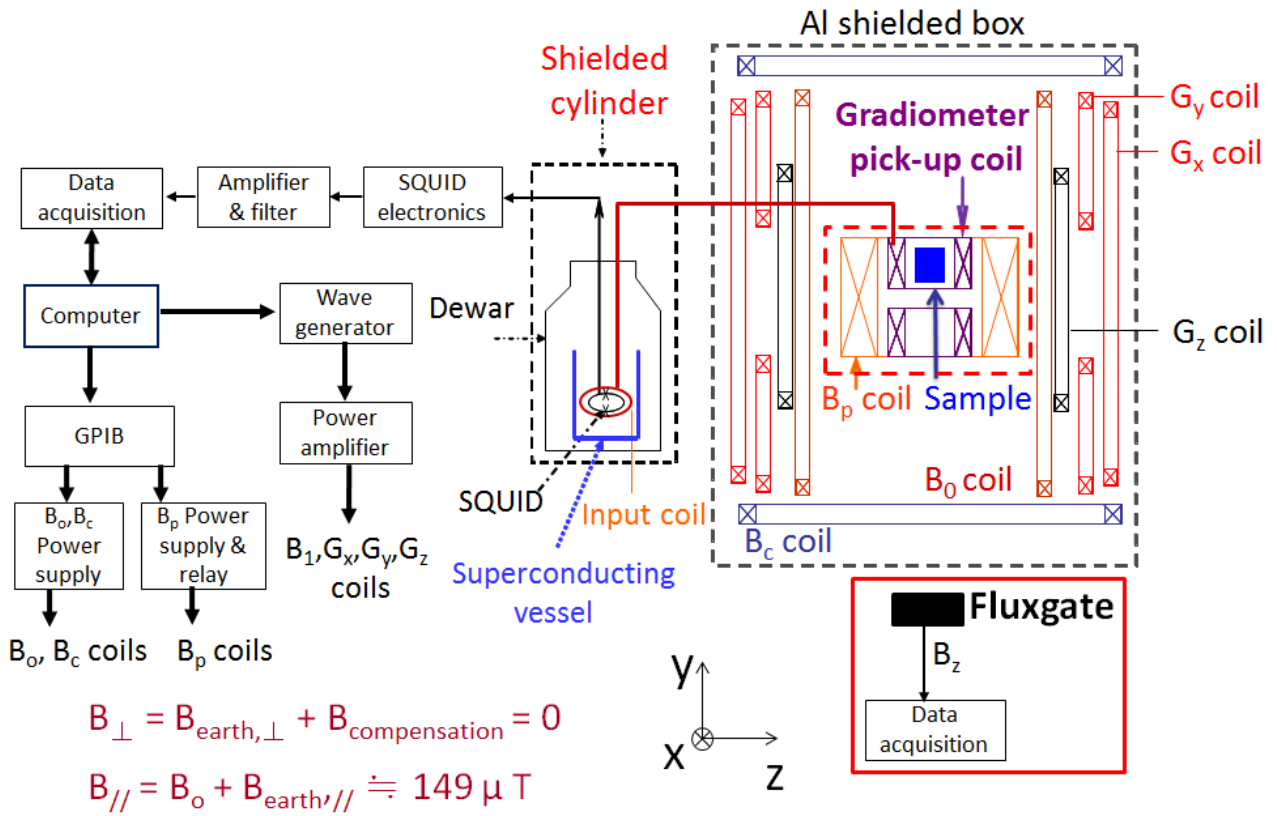


圖 3.1 可攜式低磁場核磁共振之系統架構與實驗流程概要。

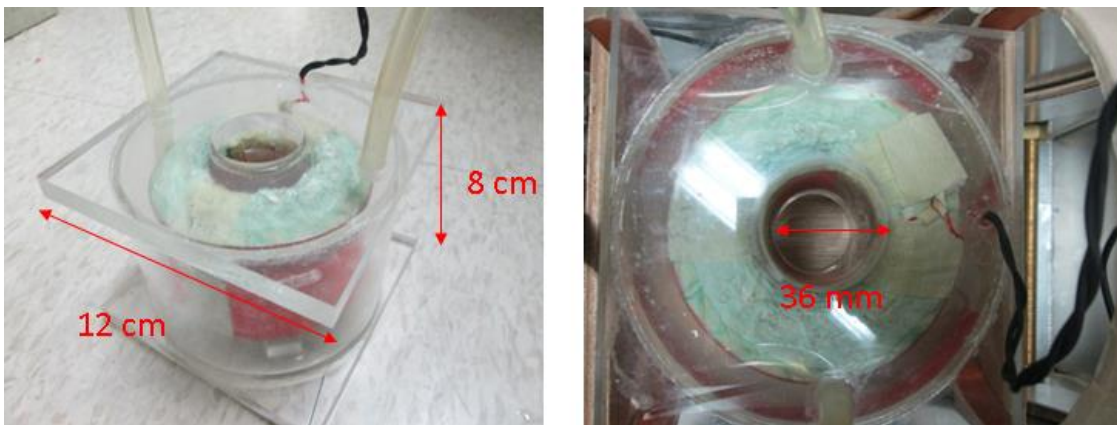


圖 3.2 水冷預極化線圈。內徑為 36 mm，可提供 310 Gauss/A 之磁場。

### 3-2 使用磁通閘以進行主磁場之修正

本系統的主磁場是由地球磁場與外加磁場相疊而成，由於地磁本身會變動的關係，主磁場的頻率並不會像在屏蔽屋內一樣保持定值。在我們的實驗場所，此飄移值的範圍約為10 Hz左右，因為每筆資料中心頻率都不一樣，其頻譜平均中不同筆資料的峰值將出現在不同頻率上，而使得其平均頻譜的SNR提升效果變差，示意圖見圖3.3。

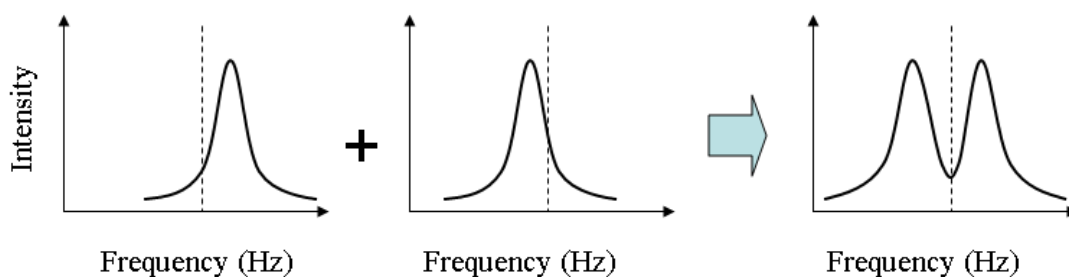


圖 3.3 中心頻率漂移時，將導致頻譜平均結果不理想。

為了克服磁場漂移導致多次平均時，無法確定其實際中心頻率的問題，我們增加了磁通閘（fluxgate）來記錄每次實驗的外在磁場變化，並以 Labview 製作了分析程式，來對每次的NMR結果做修正，見圖3.4。

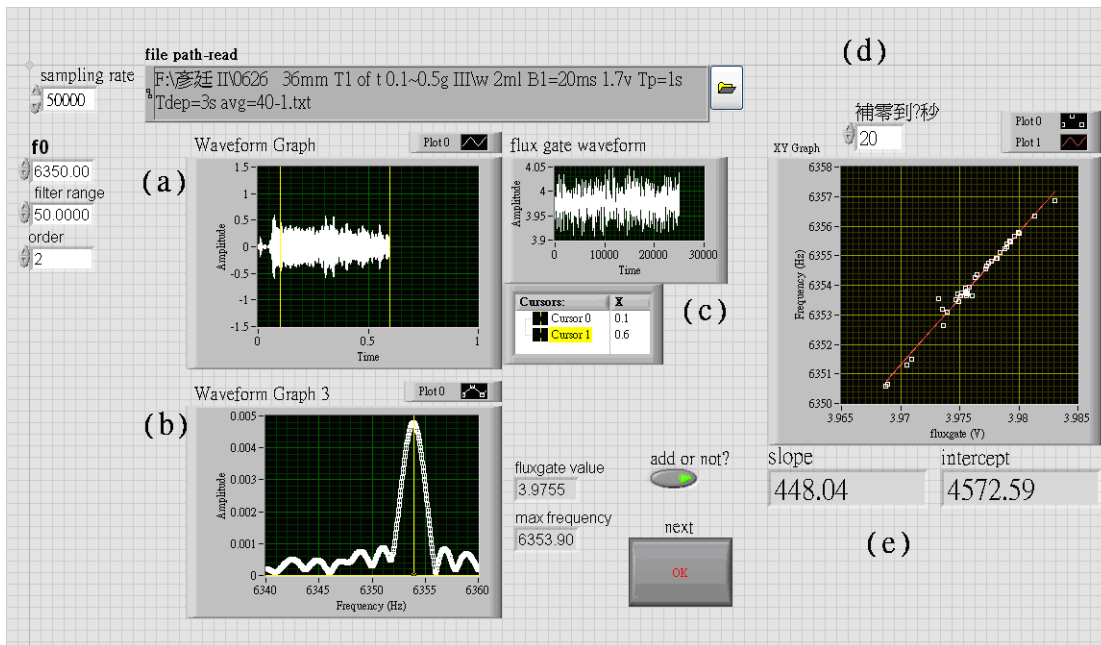
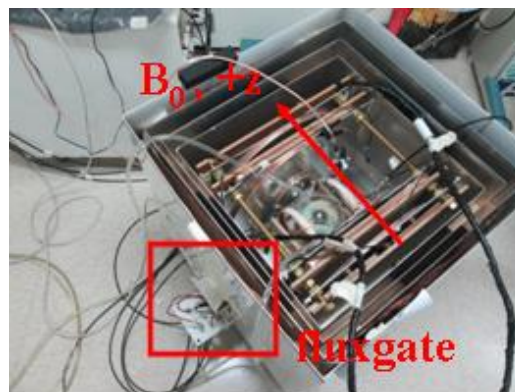


圖3.4 磁通閘紀錄之電壓值與中心頻率之分析程式介面。工作順序如下：由(a)圖所擷取之FID資料，經過快速傅立葉轉換成為(b)的頻譜圖，程式設計成自動抓取頻譜之最大值，即我們此次量測的中心頻率(A)。(c)圖為該筆資料的磁通閘紀錄電壓值，將相對應的時間內的數值進行平均，作為我們的磁通閘的電壓代表值(B)。(d)圖將每一筆資料的(A)與(B)畫在圖上，並進行線性fitting，找出相對應的斜率(slope)與截距(intercept)，顯示在(e)。

若想利用磁通閘來紀錄主磁場變化，最好的位置當然是放在待測物旁邊，可保證磁通閘量測之電壓與主磁場為線性關係。但因為磁通閘有金屬部件，且可能會記錄到預極化線圈產生的磁場，可能會造成量測上的干擾或非理想情況，因此我們將磁通閘固定在屏蔽箱的外側（參圖3.5），避免干擾實驗量測結果。雖然磁通閘所量測到之訊號並非主磁場之大小，但仍有某種關連，我們假設其為線性關係。記錄主磁場方向(系統Z軸方向)的磁場變化，以此作為校正依據。在實際應用上，磁通閘量測到的電壓大小並非總是跟主磁場一致。



(a)



(b)

圖3.5 (a)磁通量閘(fluxgate)。(b)磁通閘置於屏蔽箱外側，紀錄Z軸方向電壓變化。

欲使用此方法來進行校正，我們必須在每次實驗之前量測水的樣品多次（在我們的系統目前是平均是40次）作為標準，並同時擷取磁通閘量測到的電壓值。在分析時，將資料中擷取到的電壓進行平均，並與該筆資料的頻譜圖的中心頻率相對照，即可得到磁通閘量測到的電壓與外界磁場變化的關係式。因此可得到一相對應的斜率與截距。在分析後續量測資料時（亦須擷取當時的磁通閘電壓值），再將此時得到的斜率與截距代入，即可進行FAA與TFAA的修正，例圖見圖3.6。

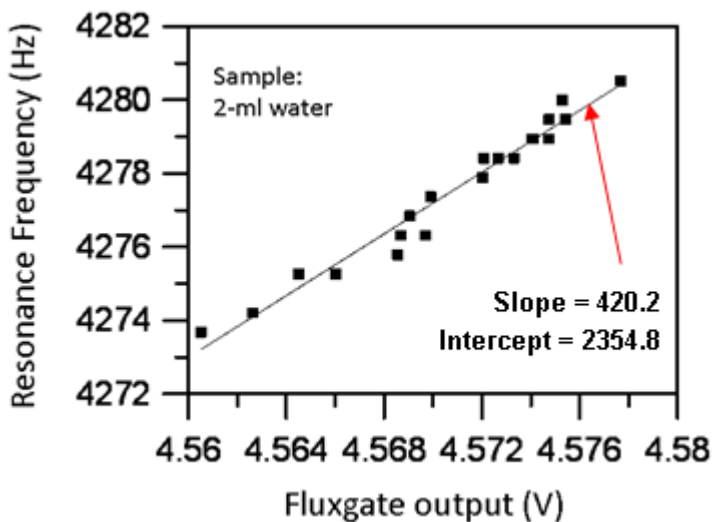


圖 3.6 磁通閘電壓訊號與中心頻率之作圖。如圖，藉由軟體對多個磁通閘-中心頻率的資料點進行線性 fitting，可得到該直線的斜率與截距，便可利用進行 NMR 程序時量測到的磁通閘電壓值來反推當時的中心頻率為多少。例： $\text{Resonance frequency} = 420.2 \times (\text{Fluxgate output}) + 2354.8$ ，若 fluxgate output 為 4.57V，則可推知中心頻率為  $420.2 \times 4.57 + 2354.8 = 4275.114 \text{ Hz}$ 。

### 3-3 配合磁通閘進行 FAA 與 TFAA 之修正

在本系統中，我們將磁通閘與頻率調整平均（Frequency Adjusted Averaging, FAA）與時域頻率調整平均（Time-domain Frequency Adjusted Averaging, TFAA）兩種方法結合，試圖提升平均後頻譜的品質。兩種方法的主要差別在於：FAA是對量測到FID訊號的頻譜進行主磁場的調整後再進行平均；TFAA則是在FID轉成頻譜之前就先進行了主磁場的調整動作，然後才轉成頻譜，進行平均。

在此先介紹FAA配合磁通閘的調整方法，本實驗過去的FAA的實現方法，是利用找出頻譜中訊號最大值的那一點作為中心頻率，在當時可以實現的原因是量測之樣品訊號很大，頻譜中之最大值顯而易見。但因為現在我們量測的樣品訊號非常小，在單筆NMR的頻譜中無法辨識出來，故使用磁通閘來記錄進行量測程序時的背景磁場值，再反算回當時的中心頻率值，其方法請參3-2節的圖3.6。得到各筆資料的中心頻率後，我們可以將它調整到某一個頻率，再對頻譜上所有頻率的點進行加總、平均，即完成整個FAA的程序。

接著介紹TFAA的運作方式：若利用三角函數之積化和差公式，假設所接收到的自由感應衰減訊號為一同相位之正弦訊號( $\sin(\omega_1 t + \theta)$ )，乘上另一正弦訊號( $\sin(\omega_2 t)$ )後，可視為兩頻率之相加與相減，公式如下：

$$\begin{aligned} & \sin(\omega_1 t + \theta) \times \sin(\omega_2 t) \\ &= \frac{1}{2} [\cos(\omega_1 t + \theta - \omega_2 t) - \cos(\omega_1 t + \theta + \omega_2 t)] \\ &= \frac{1}{2} \{ \cos[(\omega_1 - \omega_2)t + \theta] - \cos[(\omega_1 + \omega_2)t + \theta] \} \end{aligned} \tag{3-1}$$

因此便可藉由改變 $\omega_2$ 將NMR頻譜訊號移到相同的頻率並作平均，此種方法稱之為時域頻率調整平均(Time-domain Frequency Adjusted Averaging, TFAA)。在我們的系統當中，我們取的是 $\cos[(\omega_1 - \omega_2)t + \theta]$ 這一項，將 $(\omega_1 - \omega_2)$ 取為定值，而 $\omega_1$ 之值為磁通閘量測到的電壓值所推算出來的中心頻率之值， $\omega_2$ 則配合 $\omega_1$ 變動，使 $(\omega_1 - \omega_2)$ 這一項能為定值，以此便能將數筆量測資料之中心頻率對到某一特定頻率上。在TFAA的方法中，背景雜訊因為是隨機變動的，在頻譜上會逐漸逼近零；而待測樣品的相位 $\theta$ 值，因為是受我們的實驗程序控制的關係，將落在特定之值，故不會抵消。藉由增加平均之次數，可使背景雜訊不斷下降，進而提高SNR值。

在我們的實驗當中，因為腫瘤的訊號非常小，以FAA的方式將無法在頻譜上看出，故皆採用TFAA的方式，利用多次平均壓低背景雜訊，以觀察實驗之結果。

$B_p = 1069$  Gauss  
Sample : 2ml-water

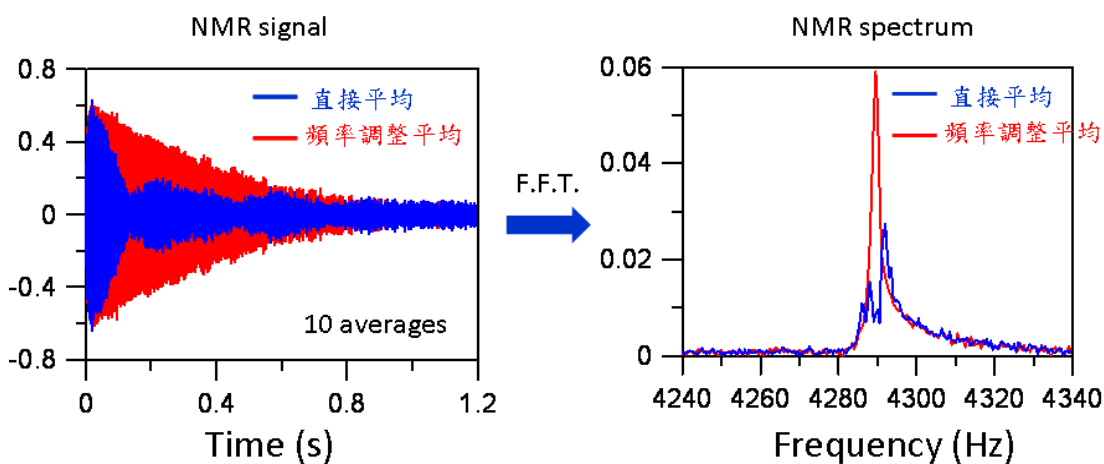
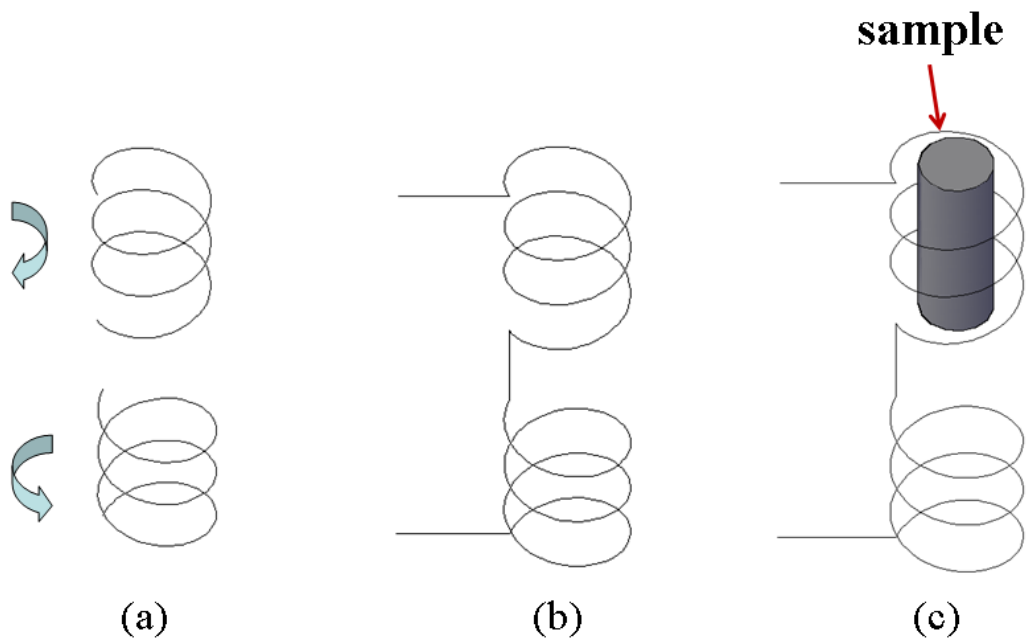


圖 3.7 有無使用頻率調整平均的比較。

### 3-4 梯度計

在量測的過程中，我們發現即便沒有放入任何待測物 (no sample)，仍然會量到訊號，且訊號跟磁化飽和的腫瘤細胞沒有明顯地區別，這代表，若不消除此訊號，則無法準確的量測腫瘤的訊號大小。為確定此訊號的來源，我們比較了預極化線圈有水跟無水的情況，發現訊號的來源確實是預極化線圈外圍的散熱用循環水所導致。若不使用水循環來幫助預極化線圈散熱，量測一次  $T_1$  (Bp 電流 3A 下，進行 120 次單次脈衝程序) Bp 線圈內側溫度約會上升  $15^{\circ}\text{C}$ 。故此，在兼顧維持溫度恆定與安全及方便的考量之下，必得設法排除循環水的訊號，方能正常的進行量測。

因此，我們採用了梯度計的設計，來取代原本的磁量計，其架構如圖 3.8。將兩個線圈上下交疊，但是方向反接，使得上下線圈量測的訊號能夠互相抵消。將梯度計放入預極化線圈中，因為上下兩線圈都會接收到循環水的訊號，則此部分可以互銷抵銷。後再將待測物放入上方的線圈中，此時僅有上方的線圈會接收到樣品的訊號，但下方的線圈卻沒有，因此可在消除循環水訊號的情況下量測到樣品的訊號，但仍保有水冷循環降溫的優點。又，為了使下方線圈不會接收到上方樣品的訊號，上下線圈亦得相隔一段距離，在本系統中的上下兩線圈的距離是 11 mm。



**圖 3.8** (a) 方向相反的兩個磁量計。(b) 相接後上下兩個線圈擷取到的背景訊號將會抵消。(c) 僅在上方線圈內放入待測物，樣品訊號不會抵銷，但背景訊號會抵銷。

### 3-5 梯度計之最佳化

為確保梯度計的量測效果，一樣必須經過最佳化的動作。主要概念為：比較不同層數的梯度計的在相同量測條件下的 SNR 值，並取 SNR 最佳的層數做為我們最終使用的版本。最佳化後我們發現 SNR 最好的是單一線圈 4 層，單層 38 匝，雙邊 304 匝的梯度計。其尺寸為內徑 12 mm，高 20 mm，所使用的漆包線其線徑為 0.45 mm（見圖 3.9）。在  $B_p = 930$  高斯， $T_{bp} = 2$  秒的條件下，量測 2 ml 的 DI water，平均 20 次，其 SNR 約為 38。（參圖 3.10、11）

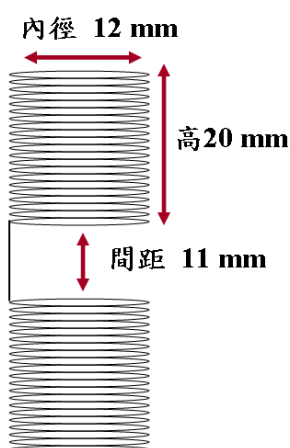


圖 3.9 梯度計成品尺寸圖。

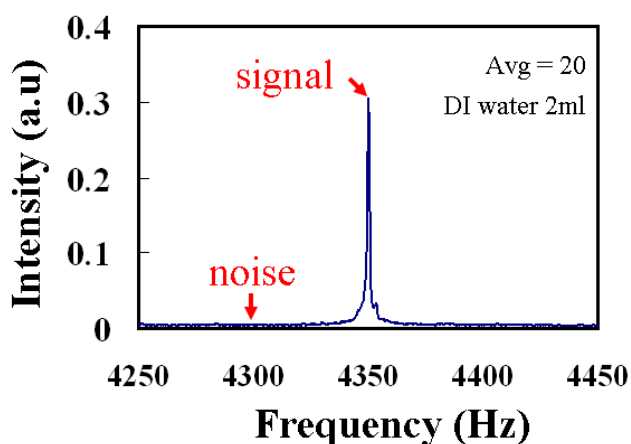
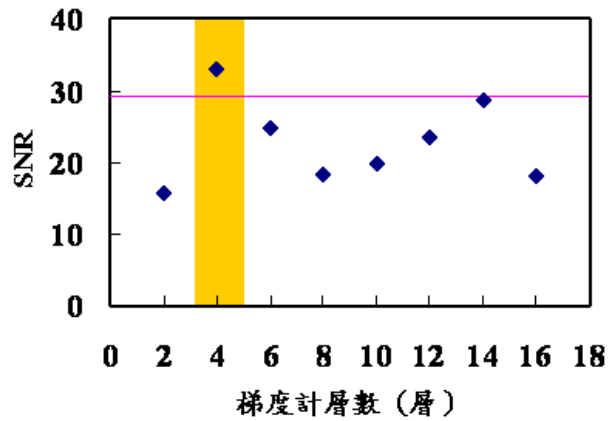


圖 3.10 SNR 例圖。訊號(signal)取中心頻率處強度最大值。雜訊(noise)則取中心頻率往左 50 Hz 處之平均。SNR = Signal / noise。

層數	SNR
16	18.09249
14	28.57985
12	23.5255
10	19.88087
8	18.20236
6	24.65448
4	32.9787
2	15.73
原線圈	29.2



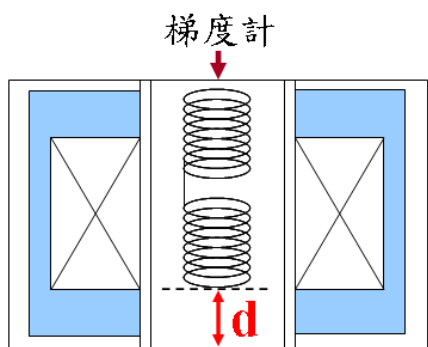
(a)

(b)

圖 3.11 (a) 梯度計最佳化不同層數 SNR 值。其中原線圈為原本使用之磁量計。

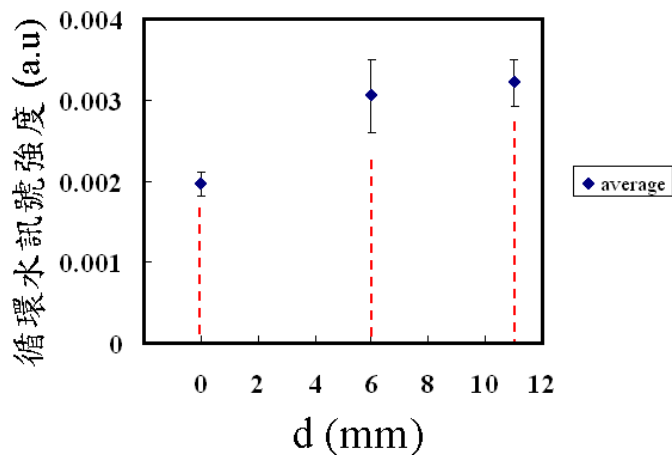
(b) 將(a)做圖。每一層為 38 匝，最佳為 4 層 152 匝。

又，為確保梯度計放入預極化線圈後，能確實的消除水的訊號，一樣必須對梯度計的位置作最佳化的動作。程序為在無放置樣品的情況下，進行核磁共振實驗，給予的預極化磁場大小為 930 高斯，預極化時間為 2 秒，每筆資料為 20 筆平均。比較量測到的循環水訊號大小。比較了幾個不同位置的情況後，發現梯度計放在最底部的地方（距底部 0 mm），循環水的訊號是最小的（抵銷的效果最佳），見圖 3.12。將完成了的梯度線圈放入系統內，在無樣品的狀態下，進行給予不同預極化時間之測試，其結果如圖 3.13，可看見有明顯之改善。



梯度計底部到水冷線圈底部距離(d)

(a)



(b)

圖 3.12 (a)梯度計與水冷線圈底部距離示意圖。(b)使用梯度計量測距底部不同距離之循環水訊號。

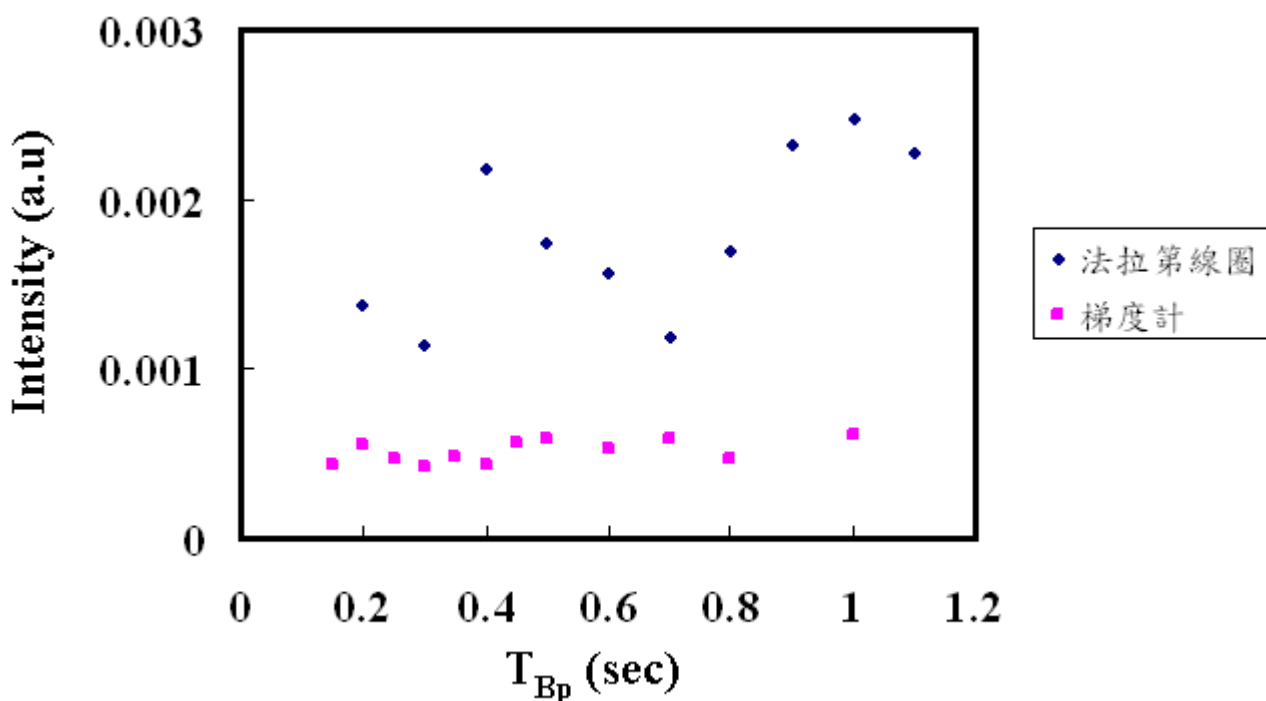


圖 3.13 使用法拉第線圈與梯度計，給予不同預極化時間，測量背景值（循環水訊號）之比較。

### 3-6 主磁場之更換

在之前的研究中，我們都是選用 1 高斯的主磁場，但並未確認現在所用的 SQUID 的最佳主磁場是否為 1 高斯，為尋求提升系統之 SNR 值之可能，我們進行了小範圍的主磁場的最佳化工作。我們比較了對應不同頻率之主磁場：4350 Hz ~ 9350 Hz，間隔約 1000 Hz，量測該條件下同樣樣品（DI water 2ml）之 SNR 並進行比較（圖 3.15），關於 SNR 之取法請參圖 3.14。

在實驗中，我們發現雜訊的確如同預期的下降，但訊號大小卻也以不同的比例下降了，因此 SNR 值上升到一個程度後也開始往下掉。最後我們選定 6350 Hz（約為 1.5 高斯）為之後實驗的主磁場，SNR 值則較之前採用 4350 Hz 為中心頻率時提升約 70%。

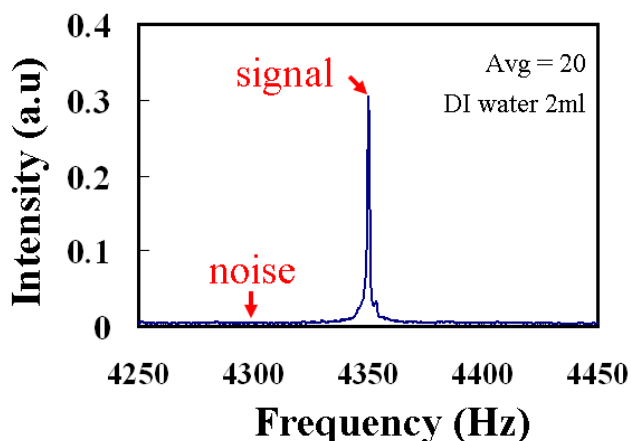
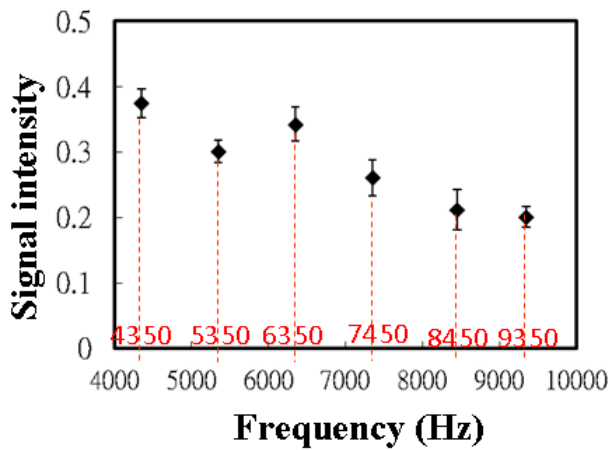
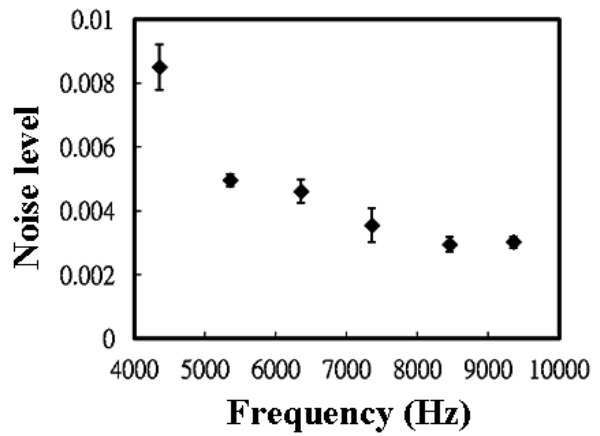


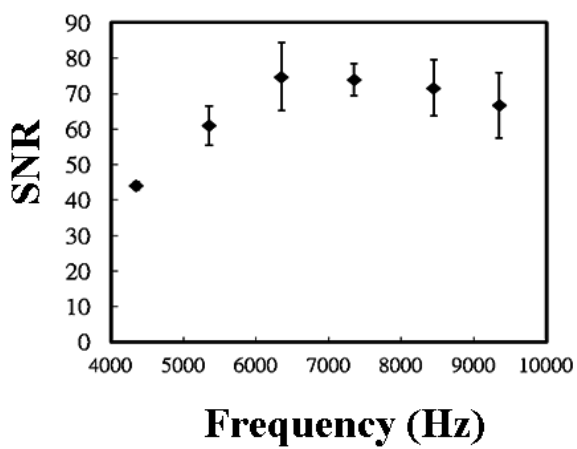
圖 3.14 SNR 之定義。訊號(signal)取中心頻率處強度最大值。雜訊(noise)則取中心頻率往左 50 Hz 處之平均。SNR = Signal / noise。



(a)



(b)



(c)

圖 3.15 (a)不同共振頻率下量測相同樣品 (DI water, 2 ml), 平均 20 次之訊號值。(b) 不同共振頻率下量測之背景雜訊 (no sample), 皆取在 (中心頻率-50) Hz 處。(c) 將(a)、(b)相除所得之訊雜比 (SNR)。

## 第四章、實驗數據與討論

### 4-1 縱向鬆弛時間( $T_1$ ) 之量測

縱向鬆弛時間 ( $T_1$ ) 是我們選來作為區別腫瘤與正常組織的物理參數，選取此一參數的優點在於：不論量測時的環境背景條件如何，對於同樣的樣品，都應該可得到同樣的參數值。因此可以擺脫量測時環境背景條件不同，量測同一樣品但強度不同而導致難以比較的困擾。

欲量測樣品之  $T_1$ ，其實驗流程如下：

1. 給予樣品不同預極化時間，進行單發的核磁共振程序 (single-shot sequence)，其波序見圖 4-1。
2. 將所得之自由感應衰減 (FID) 訊號轉換成頻譜，將頻譜上的訊號強度記錄下來。
3. 不同預極化時間的頻譜強度將符合下式：

$$y = A_0(1 - e^{-T_{BP}/T_1}) \quad (4-1)$$

其中  $T_{BP}$  為預極化線圈開啟之時間， $y$  則代入量測到的強度值 (intensity)。如此即可得到  $T_1$  值， $A_0$  為樣品理論上的極化飽和值。

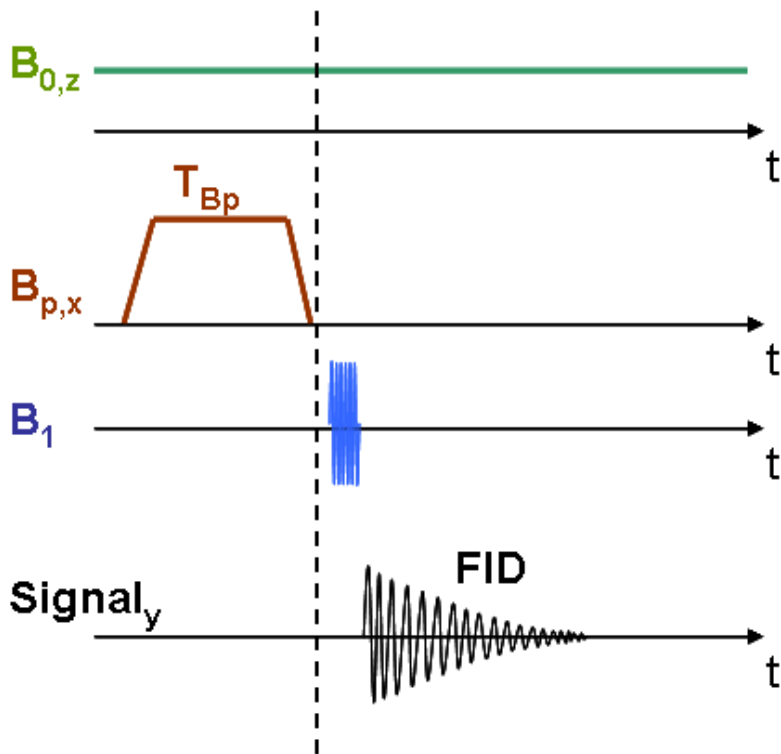


圖 4.1 單發脈衝 NMR 之波序。

在接下來的量測當中，所有的預極化時間皆固定為 0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.6、0.7、0.8、1.0 秒等 12 個點，如此的間隔設計，是為了捕捉腫瘤與正常組織從未飽和到飽和的變化，故 0.5 秒前的時間間隔較短，其後間隔則拉長。每個預極化時間的資料點皆為 100 次 NMR 的平均，脈衝 ( $B_1$ ) 開啟時間為預極化線圈關閉後 0.025 秒，脈衝長度為 20 ms，預極化磁場大小為 930 Gauss。FID 的分析時間則是預極化線圈關閉後 0.055~0.105 秒，長度 0.05 秒。循環水溫度固定在 19°C。

## 4-2 不同重量老鼠肝腫瘤與正常肝組織之 $T_1$ 量測

在經過上一章的各項改進後，不同重量的老鼠肝臟腫瘤訊號強度已可明顯區別出來（圖 4.2）。於是我們進行了老鼠的肝腫瘤與正常肝組織之  $T_1$  量測。其結果如表 4.1、圖 4.3、4.4 所示，由圖可知，重量 0.1~0.5 克的老鼠肝臟腫瘤組織已可明顯區別出來；而老鼠的正常肝組織的訊號則較小，在重量 0.1 克時，跟未擺放任何樣品的數據會有明顯重疊的部份。

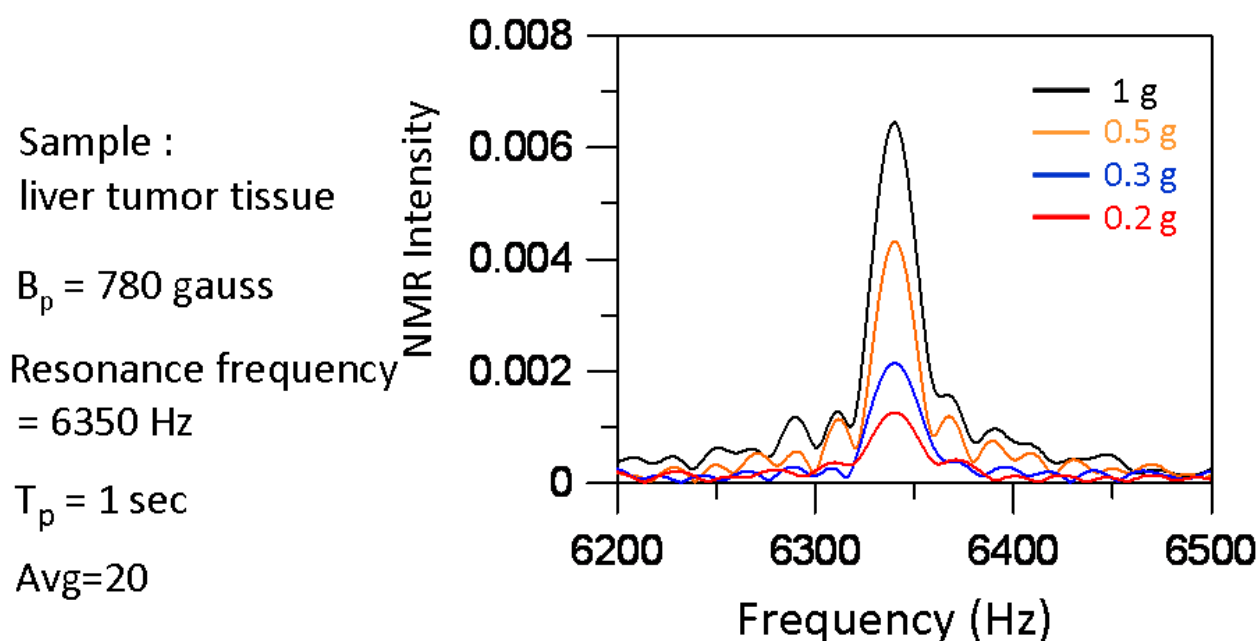


圖 4.2 不同重量老鼠肝臟腫瘤組織的磁共振訊號。

$T_1$ (ms)	樣品重量 (g)			
樣品	0.5	0.3	0.2	0.1
腫瘤組織	513.5	439.6	366.6	416.2
正常組織	276.1	232.0	327.1	195.7

表 4.1 老鼠肝臟腫瘤組織、正常組織 0.1~0.5 克的  $T_1$ (ms)量測結果

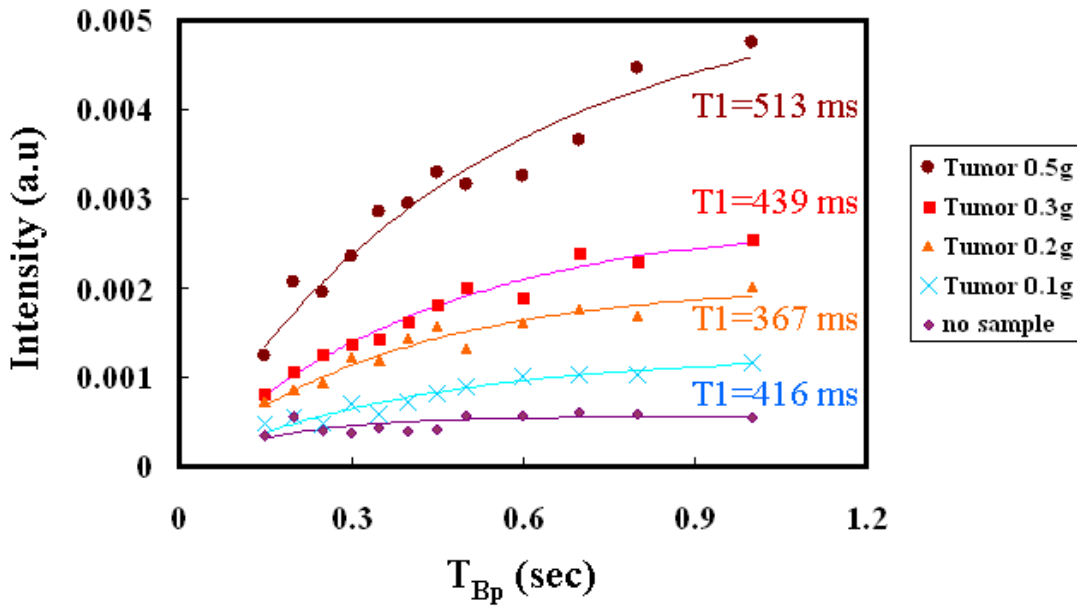


圖 4.3 老鼠肝臟腫瘤組織 0.1~0.5 克的 T<sub>1</sub> 量測結果

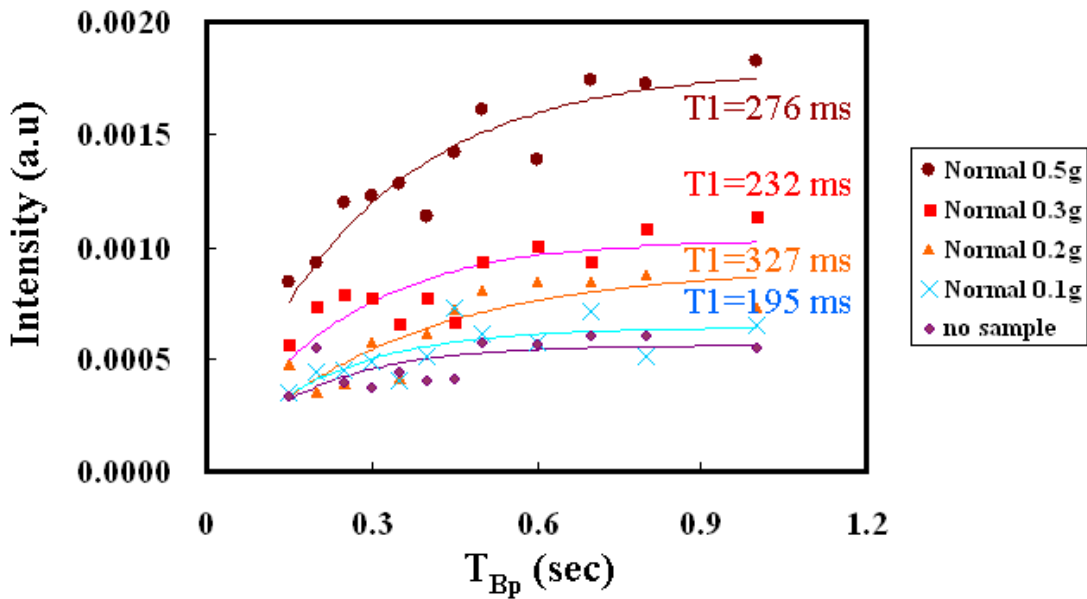


圖 4.4 老鼠肝臟正常組織 0.1~0.5 克的 T<sub>1</sub> 量測結果

在可以區別出不同重量的樣本之後，為確認系統量測之穩定度，我們又再重複量測了同樣的樣本，並求出平均值與標準差。其 T<sub>1</sub> 量測結果如表 4.2、圖 4.5 所示。

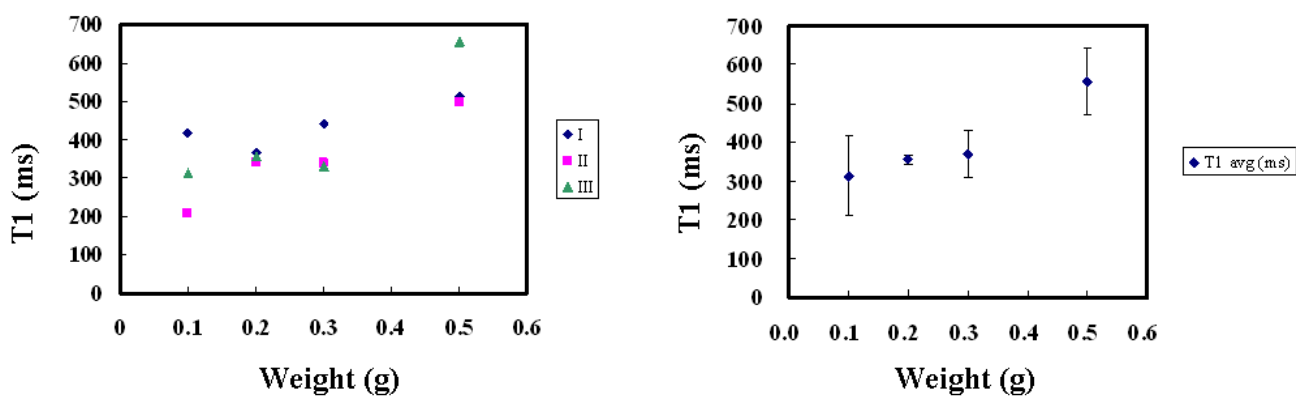
腫瘤組織	量測次數				
重量 (g)	I	II	III	T <sub>1</sub> avg (ms)	標準差
0.5	513.5	498.9	654.2	555.5	85.7
0.3	439.6	339.3	330.4	369.8	60.6
0.2	366.6	343.6	356.3	355.5	11.5
0.1	416.2	209.6	312.9	312.9	103.3

(a) 肝臟腫瘤組織 T<sub>1</sub> (ms)

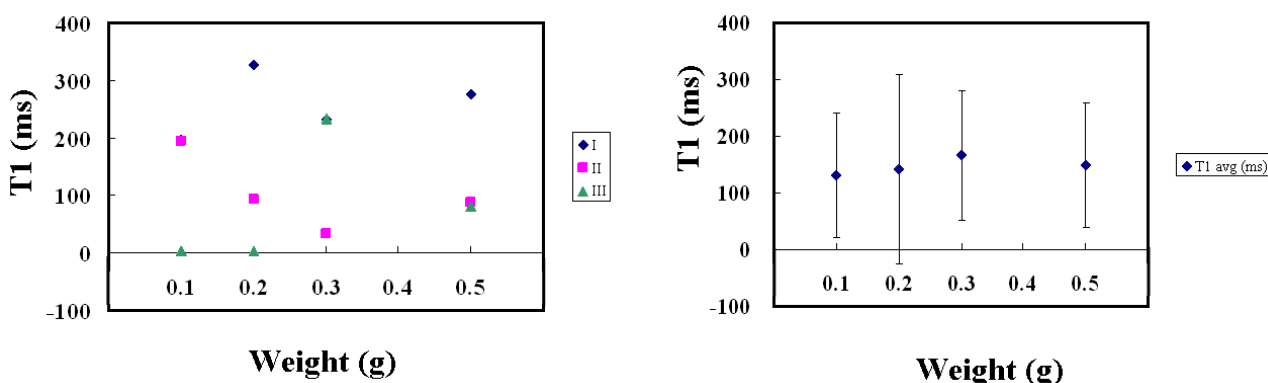
正常組織	量測次數				
重量 (g)	I	II	III	T <sub>1</sub> avg (ms)	標準差
0.5	276.1	88.5	81.2	148.6	110.4
0.3	232.0	33.7	233.7	166.5	114.9
0.2	327.1	93.7	3.2	141.3	167.1
0.1	195.7	194	4.3	131.3	109.9

(b) 肝臟正常組織 T<sub>1</sub> (ms)

表 4.2 0.1~0.5 克老鼠肝臟腫瘤與正常組織 T<sub>1</sub> 多次量測結果



(a) 老鼠肝臟腫瘤組織，量測多次(左)與平均值(右)



(b) 老鼠肝臟正常組織，量測多次(左)與平均值(右)

圖 4.5 將表 4.2 作圖之結果。含三次量測之 T<sub>1</sub> 與平均之 T<sub>1</sub>。

又，為了判別量測結果之好壞，我們將式(4-1)進行了轉換，使其成為一條直線，方便判別。其算式如下：

$$Intensity = I = A(1 - e^{-\frac{T_{Bp}}{T_1}}) \quad (4-1)$$

$$1 - \frac{I}{A} = e^{-\frac{T_{Bp}}{T_1}}$$

$$\ln\left(1 - \frac{I}{A}\right) = \ln\left(e^{-\frac{T_{Bp}}{T_1}}\right) = -\frac{1}{T_1} T_{Bp}$$

$$-\ln\left(1 - \frac{I}{A}\right) = \frac{1}{T_1} T_{Bp} \quad (4-2)$$

將(4-2)式的左項作為 y 軸， $T_{Bp}$  作為 x 軸，則量測結果可轉為以下之形式(圖

4.6、4.7)：

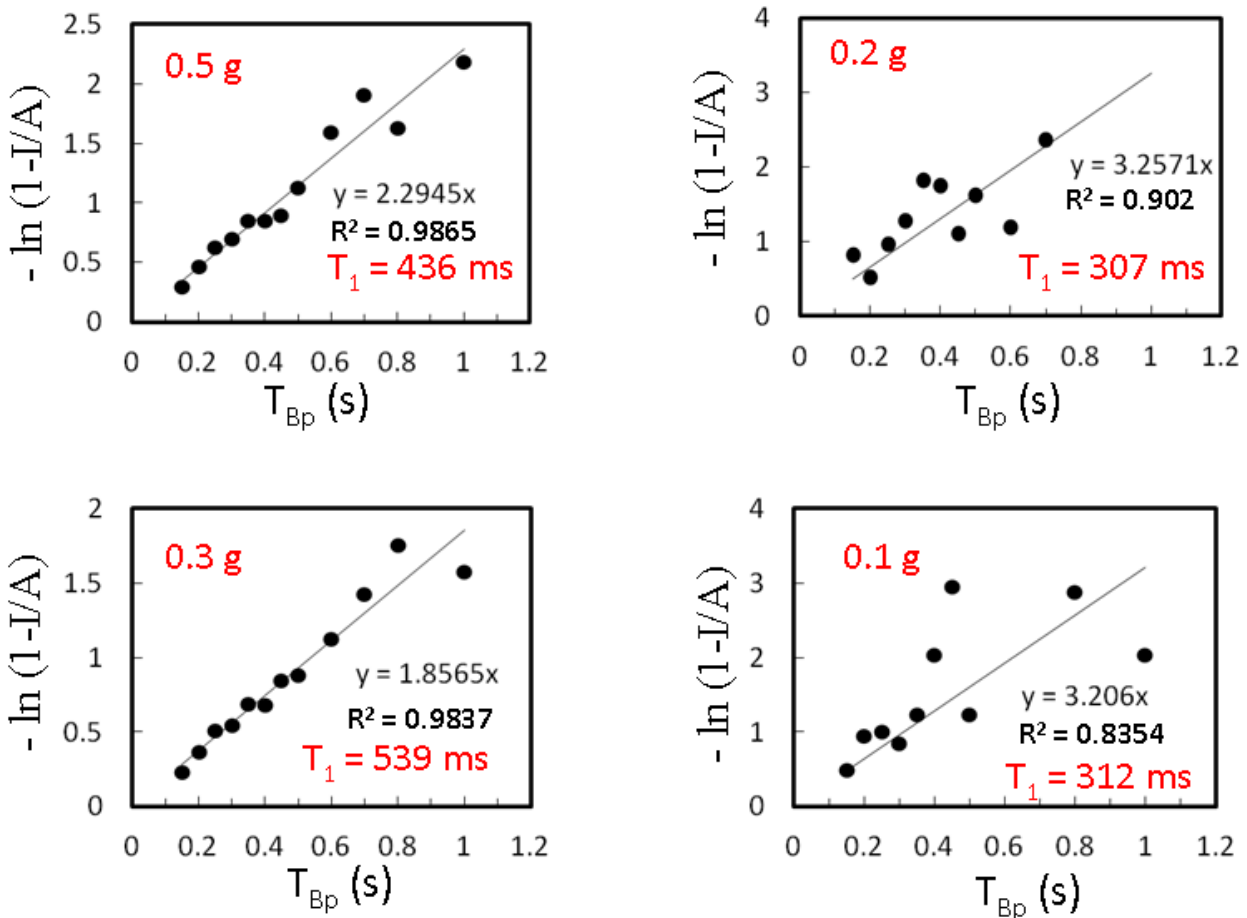


圖 4.6 不同重量的老鼠肝臟腫瘤組織磁共振訊號分析

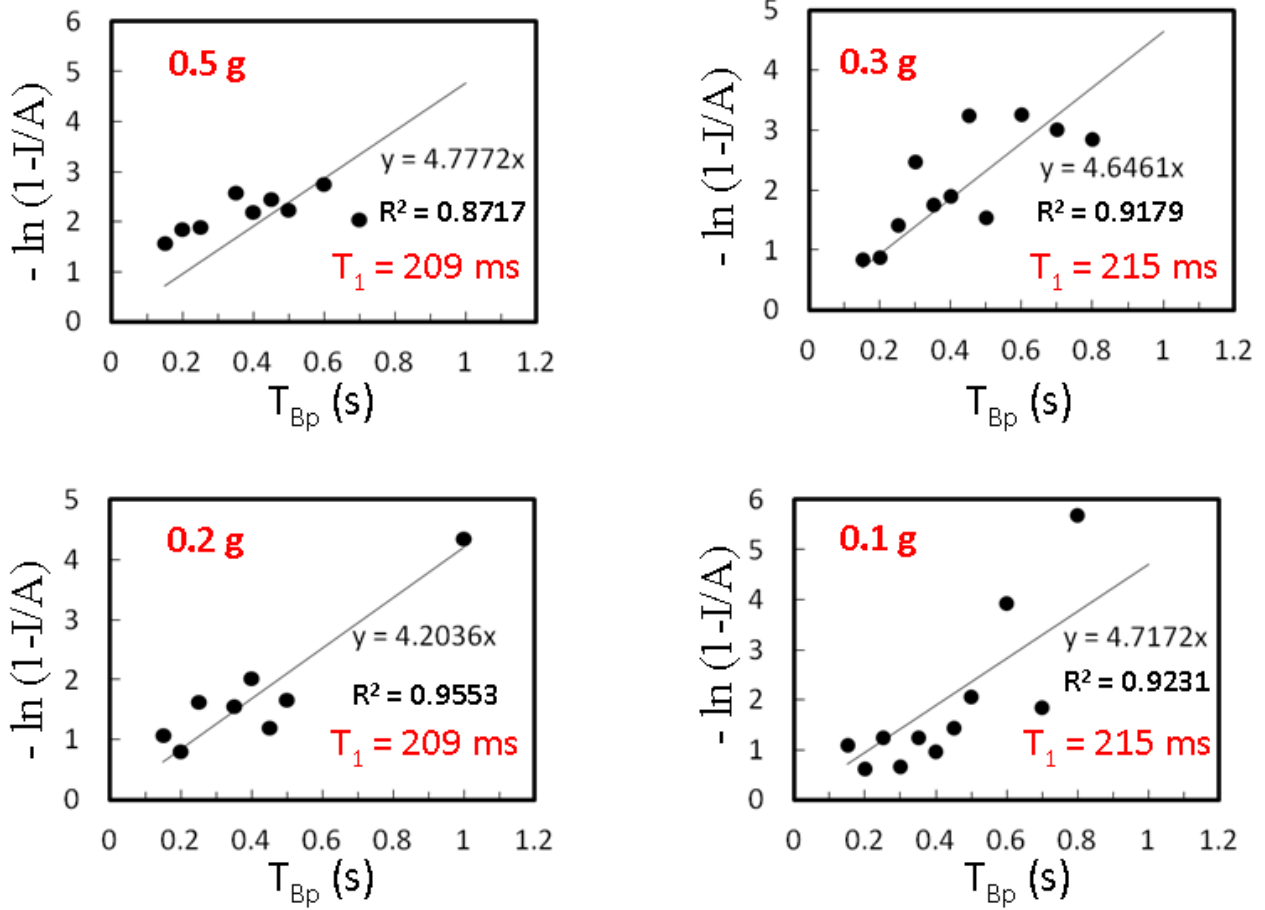


圖 4.7 不同重量的老鼠肝臟正常組織磁共振訊號分析

### 4-3 不同比例老鼠肝腫瘤與正常肝組織混合樣本之 T<sub>1</sub> 量測

因為在實際取得之樣本中，並不會整個樣本都是腫瘤組織或正常組織，而是某一個比例的混合，因此，我們又測試不同比例的混合樣品，來檢視我們的系統是否能區別出不同比例樣本的差異。每個樣品的總重量固定為 0.5 克，不同樣品的腫瘤含量為 0、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 克 (0%、20%、40%、60%、80%、100%)，正常組織的含量則反之。其結果如表 4.3、圖 4.5、4.6 所示。由圖 4.6，可看出混合比例樣本的 T<sub>1</sub> 趨勢大致與比例的差別一致。

	Tumor (t) : normal (n) 腫瘤與正常組織比例						
Tp (s)	t : 0 g n : 0.5g	t : 0.1g n : 0.4g	t : 0.2g n : 0.3g	t : 0.3g n : 0.2g	t : 0.4g n : 0.1g	t : 0.5g n : 0 g	no sample
0.15	0.00125499	0.000838042	0.00107523	0.00108065	0.00133737	0.00199758	0.000431
0.2	0.0013965	0.000918488	0.00121224	0.00152836	0.0018709	0.00264878	0.000556
0.25	0.00152509	0.0011692	0.00136747	0.00174579	0.00213485	0.00315897	0.000465
0.3	0.00156334	0.00131939	0.0014497	0.00176113	0.00217428	0.00401998	0.000424
0.35	0.00164041	0.00111032	0.00183673	0.00202228	0.00259209	0.00409009	0.000479
0.4	0.0019717	0.00116319	0.00182477	0.00230811	0.00257563	0.00441983	0.000435
0.45	0.00193791	0.00130279	0.00190318	0.00243996	0.0027774	0.00473871	0.000565
0.5	0.00169139	0.00147618	0.00203288	0.0023364	0.00300976	0.00479357	0.000585
0.6	0.00194979	0.00167101	0.00215135	0.0027259	0.00343665	0.00536998	0.000533
0.7	0.00186007	0.00178414	0.00198388	0.00257634	0.00336242	0.00524349	0.000584
0.8	0.0019433	0.00180124	0.00220058	0.0026953	0.00322373	0.00589854	0.000475
1	0.00192565	0.00177077	0.00207716	0.0026945	0.00364804	0.00629334	0.000614
<b>T1 (ms)</b>	154.49	305.12	237.08	273.36	313	372	93.77

表 4.3 不同比例老鼠肝臟腫瘤與正常組織混合樣本之 T<sub>1</sub> 量測結果。樣品總重為 0.5 克。

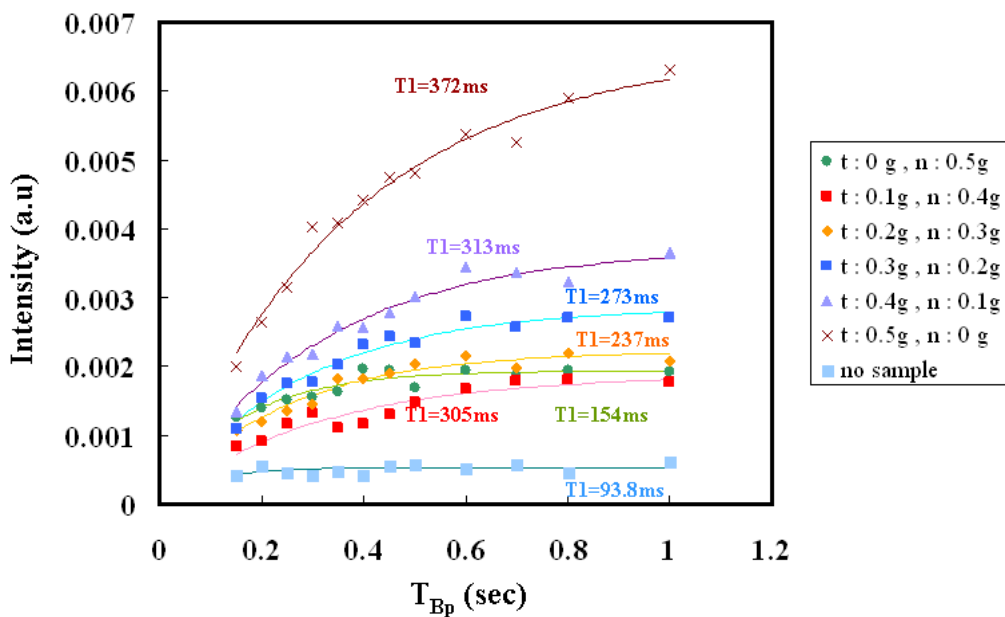


圖 4.8 不同比例老鼠肝臟腫瘤與正常組織混合樣本之  $T_1$  量測結果。本圖為表 4.3 之作圖。

腫瘤重量 (g)	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
正常組織重量 (g)	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0
$T_1$ (ms)	154.49	305.12	237.08	273.36	313	372

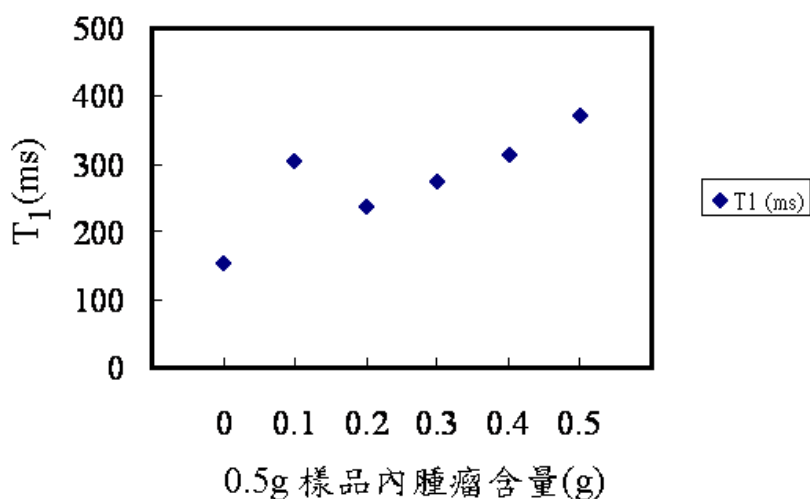


圖 4.9 對表 4.3 不同  $T_1$  與不同混合比例樣本之作圖。樣品總重為 0.5 克。

為鑑別量測結果之好壞，我們同樣利用在 4-2 節後半部所提到的方法，對實驗結果進行了轉換，其結果如圖 4.7 所示：

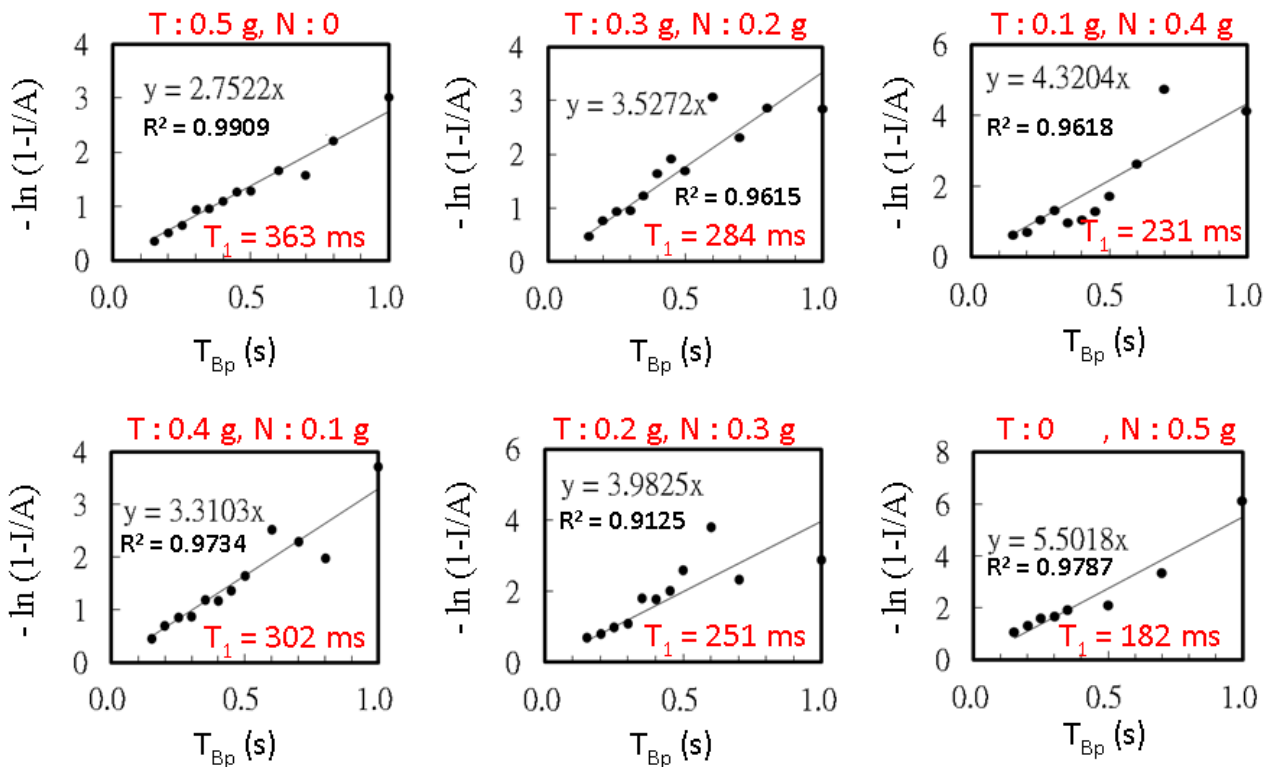
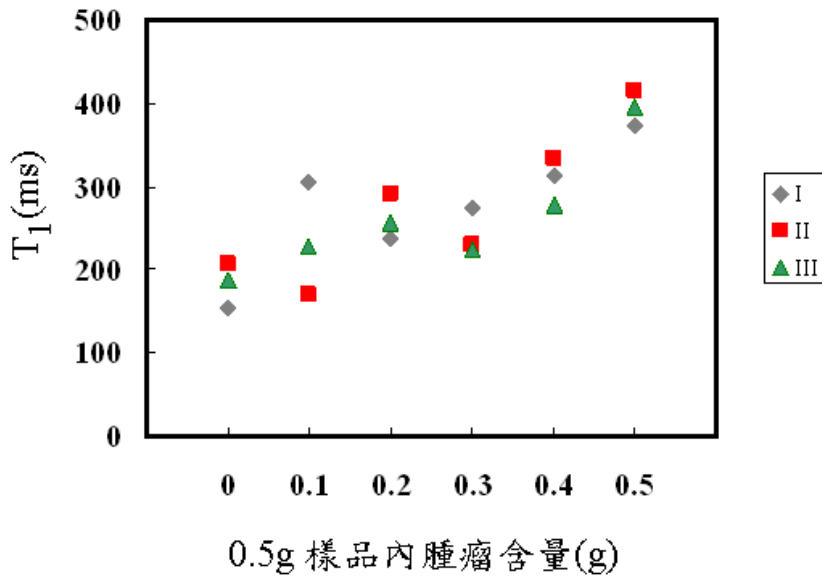


圖 4.10 對不同混合比例的肝腫瘤(T)與正常肝組織(N)的量測之轉換結果。

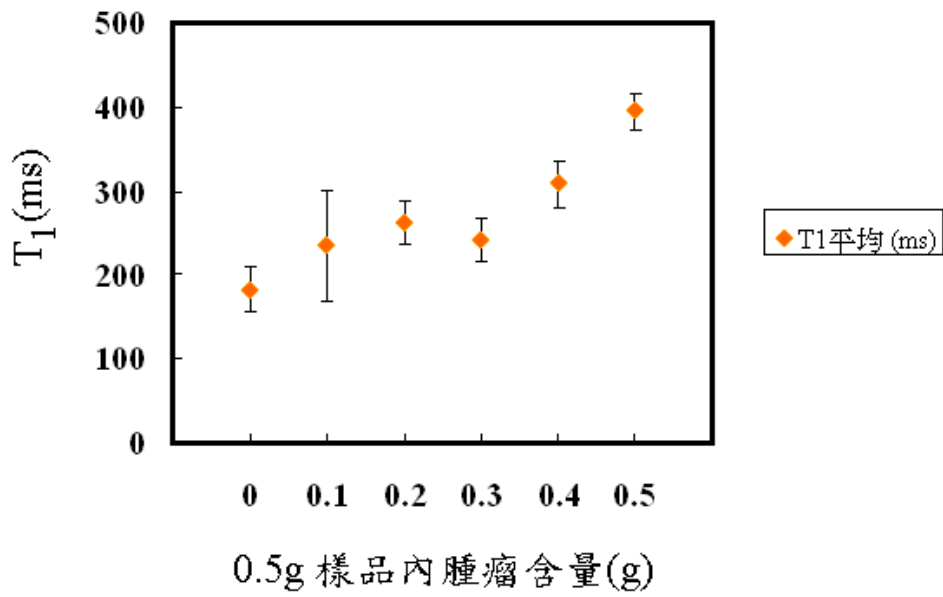
又，在確認不同混合比例的樣本能夠區分開之後，我們又進行了重複量測，並計算其平均值與標準差，用以確認系統的穩定度如何。其結果如表 4.4 所示，其趨勢也是大致與混合比例成正相關。

量測次數	腫瘤(t)與正常組織(n)比例					
	t: 0 g n: 0.5g	t: 0.1g n: 0.4g	t: 0.2g n: 0.3g	t: 0.3g n: 0.2g	t: 0.4g n: 0.1g	t: 0.5g n: 0 g
I	154.49	305.12	237.08	273.36	313	372
II	205.8	170.64	290.82	229.83	334.44	415.95
III	188.02	228.23	257.61	224.81	278.45	395.92
T1 平均 (ms)	182.77	234.66	261.8367	242.66	308.63	394.62
標準差(ms)	26.05	67.47	27.11	26.69	28.24	22.00

表 4.4 混合比例樣品量測三次之結果與平均值。



(a) 混合比例樣品三次量測結果



(b) 混合比例樣品三次量測平均值。

圖 4.11 混合比例樣品三次量測結果。表 4-4 之作圖。

## 第五章、結論

在本文中，我們應用了磁通閘來修正了環境磁場漂移的問題，並以 TFAA 的方式使頻譜的雜訊降低，使得低克數的肝腫瘤之訊號得以被辨識出來。為了使環境背景雜訊與冷卻用循環水的訊號消除，而採用了梯度計的線圈設計，也成功的將循環水訊號降低至可接受的程度。另外，我們將工作頻率從原先的 4300 Hz 提高到了 6350 Hz，藉由 SQUID 量到的雜訊下降的貢獻，使得 SNR 提升了 50%，使得量測的結果能更為可靠。

應用了上述之改進，我們進行了 0.1~0.5 克老鼠肝臟腫瘤與正常組織之鬆弛時間  $T_1$  之量測，以及混合樣品之測試。以目前的結果看來，量測的穩定度仍有待提升；且樣品量測時間過長，以快速量測為目標的前提下，此點亦會是將來要改進的方向；在實際應用時，應會面臨要量測重量更輕的樣品的問題，因此如何提升 SNR 值及其它系統的改進問題，仍然是會將來要繼續努力克服的問題。

## 參考文獻

- [1] Don C. Rockey, Stephen H. Caldwell, Zachary D. Goodman, Rendon C. Nelson, and Alastair D. Smith, "Liver Biopsy", *HEPATOLOGY*, Vol. 49, No. 3, (2009)
- [2] Erin Brender, MD, "Frozen Section Biopsy", *3200 JAMA*, December 28, 2005—Vol 294, No. 24 (2005)
- [3] April M. Chow PhD, Darwin S. Gao BEng, Shu Juan Fan MSc, Zhongwei Qiao MD, Frank Y. Lee BEng, Jian Yang MD, PhD, Kwan Man PhD and Ed X. Wu PhD, "Measurement of liver  $T_1$  and  $T_2$  relaxation times in an experimental mouse model of liver fibrosis", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Volume 36, Issue 1, pages 152–158, July (2012).
- [4] S. Appelt, A. Ben-Amar Baranga, C.J. Erickson, M.V. Romalis, A.R. Young, W. Happer, "Theory of spin-exchange optical pumping of  $^3\text{He}$  and  $^{129}\text{Xe}$ ", *Phys. Rev. A* 58, 1412 (1998).
- [5] M. Goldman, H. Johansson, O. Axelsson, M. Karlsson, "Hyperpolarization of  $^{13}\text{C}$  through order transfer from parahydrogen: A new contrast agent for MRI", *Magn. Reson. Imaging* 23, 153 (2005)
- [6] G. Navon, Y.-Q. Song, T. Rožm, S. Appelt, R.E. Taylor, A. Pines, "Enhancement of Solution NMR and MRI with Laser-Polarized Xenon", *Science* 271, 1848 (1996).
- [7] S. Appelt, F.W. Haering, S. Baer-Lang, N.J. Shah, B. Blümich, "Enhancement of Solution NMR and MRI with Laser-Polarized Xenon", *Chem. Phys. Lett.* 348, 263 (2001)
- [8] Shu-Hsien Liao and Heng-Er Horng, Hong-Chang Yang, and Shieh-Yueh Yang, "Longitudinal relaxation time detection using a high- $T_c$  superconductive quantum interference device magnetometer", *J. Appl. Phys.* 102, 033914 (2007).
- [9] M.A. Espy, A.N. Matlachov, P.L. Volegov, J.C. Mosher, and R.H. Kraus Jr., "SQUID-Based Simultaneous Detection of NMR and Biomagnetic Signals at Ultra-Low Magnetic Fields", *IEEE Trans. Appl. Supercon.* 15, 635 (2005).
- [10] A.H. Trabesinger, R. McDermott, S.K. Lee, M. Mülck, J. Clarke, and A. Pines, "SQUID-Detected Liquid State NMR in Microtesla Fields", *J. Phys. Chem. A* 108, 957-963 (2004).
- [11] R. McDermott, S.K. Lee, B. ten Haken, A.H. Trabesinger, A. Pines, and J. Clarke, "Microtesla MRI with a superconducting quantum interference Device", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 7857 (2004).
- [12] M. Mössle, S. Busch, M. Hatridge, W. Myers, A. Pines, and J. Clarke, "SQUID-detected microtesla MRI: a new modality for tumor detection", paper presented at 2006 Applied Superconductivity conference, Aug. 27-Sept. 1, 2006, Seattle, Washington, USA.

- [13]H. C. Seton, D.M. Busell, J.S.M. Hutchison, I. Nicholson, D.J. Lurie, *Phys. Med. Biol.* 73, 2133 (1992).
- [14]H. C. Seton, J.S.M. Hutchison, D. M. Busell, *Meas. Sci. Technol.* 8, 198 (1997).
- [15]H. C. Seton, J.S.M. Hutchison, D. M. Busell, *IEEE Trans. Appl. Supercon.* 7, 3213 (1997).
- [16]Hong-Chang Yang, Shu-Hsien Liao, Herng-Er Horng, Shing-Ling Kuo, Hsin-Hsien Chen, and S. Y. Yang, *Appl. Phys. Lett.* 88, 252505 (2006)
- [17]S. Kumar, R. Mathews, S. G. Haupt, D.K. Lathrop, M. Takigawa, J. R. Rozen, S. L. Brown, R. H. Koch, *Appl. Phys. Lett.* 70, 1037 (1997).
- [18]S. Kumar, W. F. Avrin, B. R. Whitecotton, *IEEE Trans. Magn.* 32, 5261 (1996).
- [19]K. Schlenga, R. F. McDemott, J. Clarke, R. E. de Souza, A. Wong-Foy, A. Pines, *Appl. Phys. Lett.* 75, 3695 (1999).
- [20]N. Q. Fan, M. B. Heaney, J. Clarke, D. Newitt, L. L. Wald, E. L. Hahn, A. Bielecki, A. Pines, *IEEE Trans. Magn* 25, 1193 (1989).
- [21]M. A. Espy, A. N. Matlachov, P. L. Volegov, J. C. Mosher, and R. H. Kraus, Jr. *IEEE Trans. Appl. Supercon.* 15, 635 (2005).
- [22]M. Burghoff, S. Hartwig, L. Trahms, and J. Bernarding, *Appl. Phys. Lett.* 87, 054103 (2005)
- [23]M A Bernstein, K F King and X J Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences.* Elsevier Academic Press, 960 (2004)