

УДК: 681.3 (031)

О.В. Закорчений¹, М.М. Будник, д-р техн. наук²

Розробка елементів біомедичних систем на основі надчутливої біомагнітометрії

Выполнен ряд усовершенствований биомангнитной аппаратуры и процедур измерений, таких как 2-канальный СКВИД-магнитометр с изменяемой базой, оптимизация типа антенны и минимизация уровня помех промышленной сети. Показана перспективность развитых подходов для повышения помехозащищенности приборов в неэкранированных условиях. Выполнены эксперименты в схемах пассивной и активной магнитной локации для изучения магнитных наночастиц, введенных лабораторным животным.

Some improvements of biomagnetic apparatus and measuring procedures have been made such as 2-channel SQUID-magnetometer with changeable base, optimization of antenna, and minimization of power-line disturbances. The future of developed approaches for increasing noise-immunity of devices at unshielded environment have been demonstrated. Experiments in scheme of passive and active location for studying magnetic nanoparticles injected into lab animals have been provided.

Ключевые слова: *неинвазивная биомагнитометрия, биосасептометрия, магнитокардиография, СКВИД, магнитометр, градиентометр, магнитные наночастицы.*

Вступ

На сьогодні актуальним є розробка нових перспективних методів функціональної діагностики як всього організму, так і окремих його органів та систем. Так, розподіл магнітного поля над поверхнею тіла, дозволяє шляхом вирішення оберненої задачі (ОЗ) реконструювати розподіл джерел струму в тілі людини чи тварини, що несе діагностичну інформацію.

Враховуючи, що магнітні поля практично не спотворюються біологічними тканинами, а вимірювання безконтактне та пасивне, можна стверджувати, що вимірювання з використанням СКВИД-магнітометрів здатне дати нову, найбільш повну інформацію, яку неможливо одержати традиційними засобами. Такі прилади працюють з надслабкими полями, тому ситуація особливо ускладнюється у неекранованому приміщенні. Щоб підвищити точність проводять калібрування каналів, використовують складні

алгоритми фільтрації та компенсації завад, визначають області мінімальних завад та підбирають оптимальний тип вхідної антени.

Найпростіший спосіб покращити якість сигналу – визначити розподіл завад у місці біомагнітних вимірювань та встановити область мінімальних завад. Такий прийом дає можливість зменшити величину завад в сигналі на один, а іноді і на два порядки. Також важливим у неекранованому приміщенні є вибір типу антени, найменш чутливої до завад частоти мережі [1-2].

Відомо, що найбільш складним є послаблення перешкод, що лежать у смузі частот корисного сигналу. Головним засобом тут є просторова селекція магнітних полів від віддалених джерел на основі використання надпровідникових градієнтнометрів, які реєструють просторову похідну магнітного поля і складаються з ряду витків (котушок), з'єднаних спеціальним чином. Іншим способом покращення вимірювань надслабких сигналів на фоні сильної завади, яка перевищує сигнал на декілька порядків величини, є застосування багатоканальних СКВИД-магнітометричних систем, які мають як сигнальні, так і референтні канали.

Одними з таких є прилади для вимірювання магнітної сприйнятливості (сасептометри) побудовані на принципі активної локації – реєстрації відгуку від об'єкту, вміщеного в поле намагнічування. Надчутливий сасептометр на основі карти магнітного поля (КМП) може визначає картину розподілу магнітних реагентів, які можуть бути носіями ліків, отже і розподілу пов'язаних з ними ліків в зоні патології [3-6].

1. Оптимізація конструкцій та методики вимірювань

Було виготовлено 10-кратно збільшену модель (макет) кожного типу вхідної антени – магнітометр (М), аксіальний градієнтнометр 1-го (АГ-1) та 2-го (АГ-2) порядку та планарні аналогічних порядків ПГ-1 та ПГ-2 [3, 4]. Виміряні амплітуди, 1-й та 2-й градієнти різних компонент завад в неекранованому приміщенні та порівнянні відношення сигнал-шум різних типів антен під дією близького модельного джерела сигналу.

Вимірювались ЕРС в антені під дією промислових електромагнітних завад на трьох висотах від підлоги 60 см, 110 см та 160 см. Мінімальна висота

обрана з урахуванням висоти ліжка та тіла людини у лежачому положенні, максимальна – з огляді на висоту стелі, середня – середнє арифметичне максимальної та мінімальної висоти. Антени розміщували в центрі кімнати для віддалення від металевих конструкцій та дротів живлення у стінах. Дані вводилися в комп'ютер та усереднювалися (вибірки включали 500 окремих вимірів), що забезпечило потрібну точність, подані на рис 1.

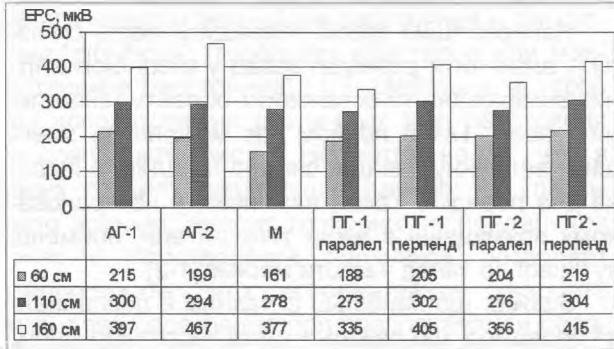


Рис. 1. Залежність вхідних сигналів, породжених промисловою мереженою заводою, в антенах різних типів від їх висоти

Видно тенденцію росту рівня завод при збільшенні висоти для всіх 5-ти типів антен, що свідчить про закономірність даного ефекту. Причина у тому, що кімната знаходиться на 1-му поверсі, а вище знаходяться лабораторії, електроприлади яких дають завади. Крім того, масивні залізобетонні балки перекриття спричиняють неоднорідність поля. Враховуючи, що у стінах також є металеві конструкції і лінії електромережі, досліджено розподіл завод по кімнаті в квадраті 3Х3 м. Кожним типом антен виконано 9 вимірів, причому ПГ-1 та ПГ-2 реєстрували горизонтальні компоненти (X, Y) завод та їх градієнтів, а АГ – вертикальні, наведені на рис. 2.

Для вивчення заводозахищеності антен використано тестовий сигнал, джерело – 10 витків мідного дроту на відстані 10 см від ближнього витка, на які подавався синусоїдальний сигнал частотою 5 МГц амплітудою 10 В. Значення ЕРС в антенах під дією близького джерела наведено в табл. 1.

Таблица 1. ЕРС під дією близького джерела сигналу

Тип антени	Джерело вимкнене	Джерело ввімкнене	Сигнал, мкВ	Співвідношення сигнал-шум
М	232	90	142	1
АГ-2	230	112	118	1,20
АГ-1	230	100	130	1,09
ПГ-1	225	220	5	28,4
ПГ-2	220	220	менше 1	142

З метою виділення корисного сигналу із завод, які все ж таки проходять через антени, розроблено 2-канальний СКВІД-магнітометр, виготовлений з можливістю зміни відстані між антенами каналів. Діаметр криогенного зонда становить 50 мм, антени – 8 мм. Зонди окремих каналів виконані так, що осі антени зміщено відносно осей зондів на 5,75 мм. Це дозволяє за рахунок обертання зондів змінити відстань між антенами. Вихідним сигналом такого магнітометра є різниця вихідних сигналів обох каналів [7].

Початкове положення зондів А (рис. 3) дає мінімальну відстань 16,8 мм, яка тільки в 2 рази перевищує діаметр антен і не більша за відстань до джерел досліджуваного об'єкта. У цьому разі при застосуванні аксіальних градієнтометрів 2-го порядку, що реєструють другу похідну вертикальної компоненти поля d^2H_z/dZ^2 , вихідний сигнал еквівалентний такому для магнітометра з антеною – градієнтометром більш високого (3-го) порядку, який реєструє похідну $d^3H_z/dXdZ^2$.

Кінцеве положення зондів Б досягається обертанням обох зондів на 180° і дає максимальну відстань 40 мм, яка набагато (аж у 5 разів) перевищує діаметр антен (8 мм). При цьому, якщо джерело поля знаходиться під однієї з антен, відстань до іншої антени гарантовано більша за відстань до джерел поля в об'єкті. У цьому випадку вихідний сигнал магнітометра еквівалентний як для магнітометра з одним референтним каналом.

Літера В ілюструє зміщення кожного зонду від центру при його обертанні на кут 90° від початкового, коли реалізується проміжний випадок середньої відстані 28,3 мм. Це режим диференційного магнітометру, близького до режиму 1 (2) у разі застосування антен однакового (різного) типу та відносно великій (малій) відстані до джерела, тобто відстані, більшій (меншій) середньої відстані між вимірювальними каналами.

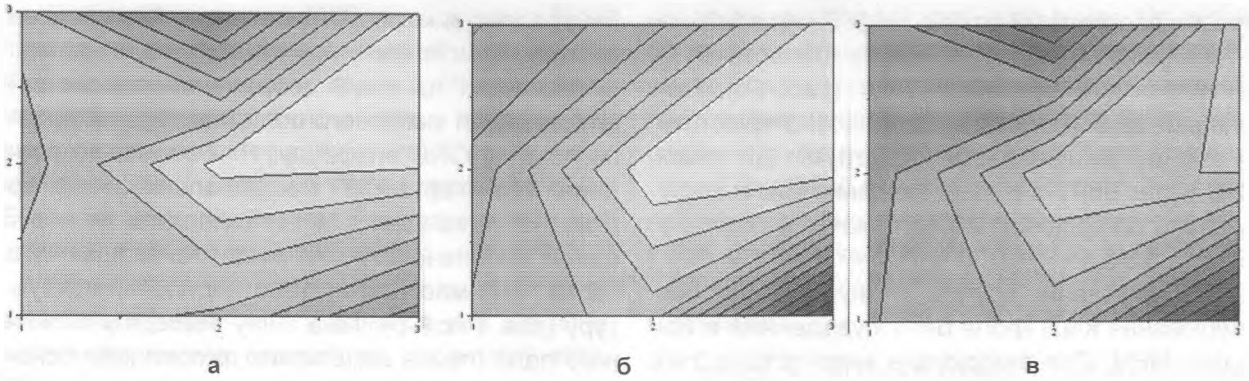


Рис. 2. Розподіл амплітуд завад (а), градієнтів завад 1-го (б) та 2-го (в) порядків у лабораторному приміщенні

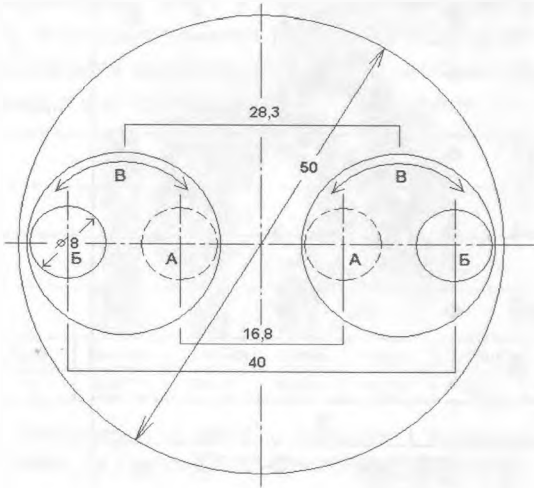


Рис. 3. Схема 2-канального СКВІД-магнітометра зі змінною базою

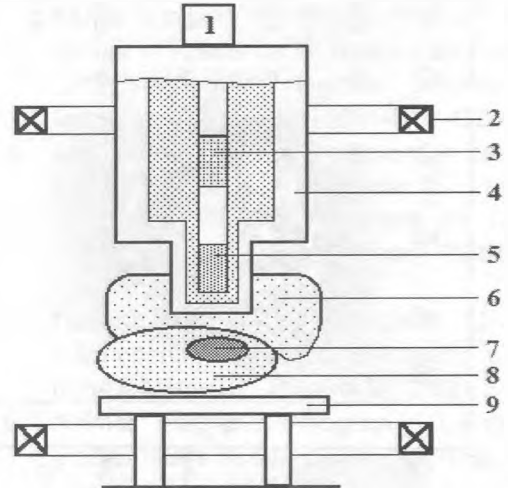


Рис. 4. Конструкція біосесептометра: 1 – електроніка СКВІД-магнітометра, 2 – система котушок намагнічування; 3 – СКВІД-сенсор, 4 – магнітопрозорий гелієвий кристат, 5 – градієнтometr, 6 – ємність з водою, 7 – печінка, 8 – тіло пацієнта, 9 – ліжко.

2. Експериментальні дослідження магнітних наночастинок та тварин

Конструктивною основою біосесептометра є дерев'яний каркас, на якому жорстко змонтовані гелієвий магнітопрозорий кристат і система котушок намагнічування, всередині яких розміщують ліжко пацієнта. В кристаті розміщені антена та СКВІД-сенсор. Схематично біосесептометр зображено на Рис 4. Котушки намагнічування – це систему котушок Гельмгольца, що складається з двох розміщених горизонтально (одна над другою) квадратних секцій. Для одержання однорідного поля забезпечують рівність струмів у кожній секції, що досягається їх послідовним включенням. У центрі системи котушок розміщується антена – аксіальний градієнтometr 2-го порядку. Для усунення паразитного парамагнітного сигналу від повітря до хвостовика кристату кріпиться ємність з водою. Під антеною, у безпосередній близькості від неї, розташовується пацієнт.

Дослідження проводились на лабораторних кролях віком 6 місяців та вагою 3 кг у два етапи. На 1-му етапі проводилась перевірка правильності вирішення оберненої задачі для джерел струмів усередині тіла тварини. Другим етапом була перевірка здатності МКГ системи виявляти МНЧ, введені у тіло тварин за допомогою внутрішньовенної ін'єкції.

Проводилась реєстрація карт магнітного поля (КМП) розміром 20X20 см над тілом тварин у 36 просторових точках з кроком 4 см тривалістю по 4 с у кожній точці, при цьому відстань від кроля до дна кристата складала 0,5 см. Алгоритм обробки даних був аналогічний такому для щурів [8]. Для перевірки коректності вирішення ОЗ проводились 4 вимірювання із зсувами проти часової стрілки по вершинах квадрата зі стороною 2 см. Результати візуалізації карти розподілу густини струмів (РГС) наведено на рис. 5.

З рис. 5а видно, що у початковому положенні область струмів переважно знаходиться між

точками просторової сітки 2.3-4.5. Після зсуву на 20 мм вниз відносно криостату область РГС змістилася між точками 2.2-4.4 (рис. 5б). Подальший зсув кроля вправо відносно криостату призвів до зміщення області струмів до точок 2.2-3.4 (рис 5в). На кінець, зміщення кроля вгору призвело до відповідного «опускання» струмів у область 2.3-3.5.

При виконанні другого етапу проводилось вимірювання КМП кроля без і з уведеними в його тіло МНЧ. Для вимірювань використано 2мл суспензії магнетиту у фізіологічному розчині, яку вводили внутрішньовенно (у вену синусу ока).

Вміст заліза в кожному препараті – 32мг, а доза заліза – 12 мг/кг ваги.

Наведені на рис 6 зображення демонструють розподіл магнітного поля над серцем кроля на початку QRS інтервалу. Як бачимо, до введення МНЧ карта КМП має дипольний характер (Рис.6-а), а введення МНЧ призводить до порушення дипольної структури поля, внаслідок чого карта КМП має вже суттєво недипольну структуру (див. Рис.6-б). Така зміну розподілу магнітного поля (поява додаткових джерел крім основного дипольного джерела) пов'язана з впливом МНЧ, накопичених в тілі кроля.

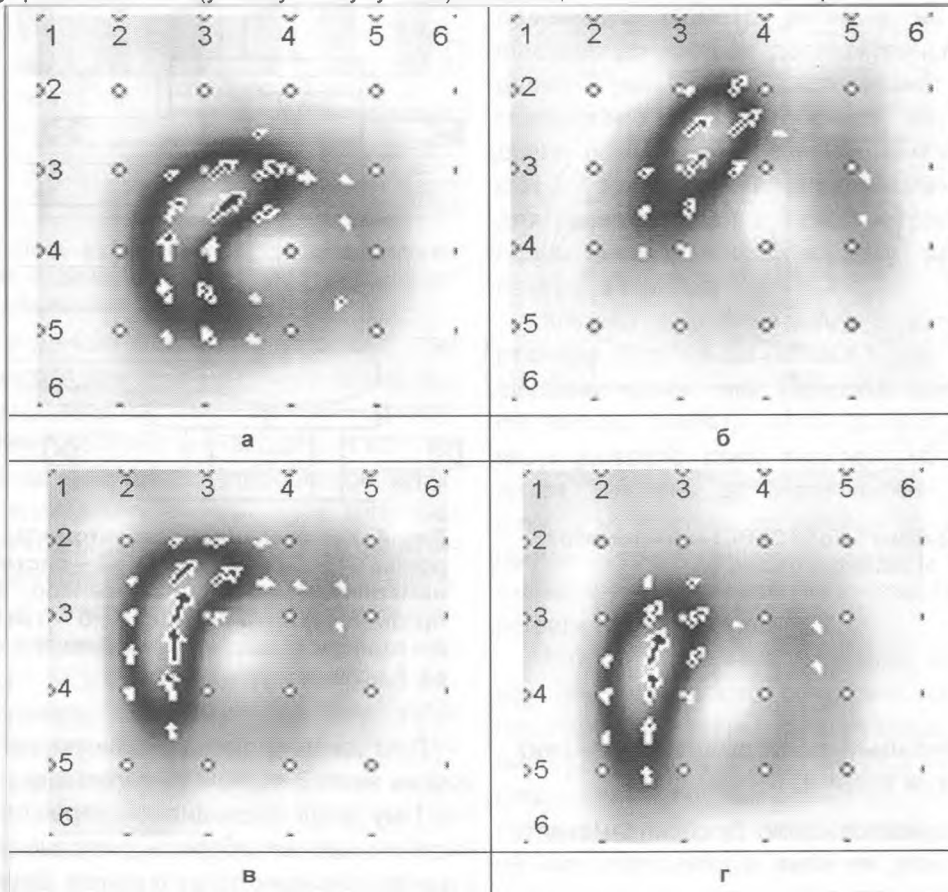


Рис. 5. Розподіл струмів у серці кроля на вершині зубця R: початкове положення (а), зсув на 2 см вниз (а), вправо (б), та вгору (г)

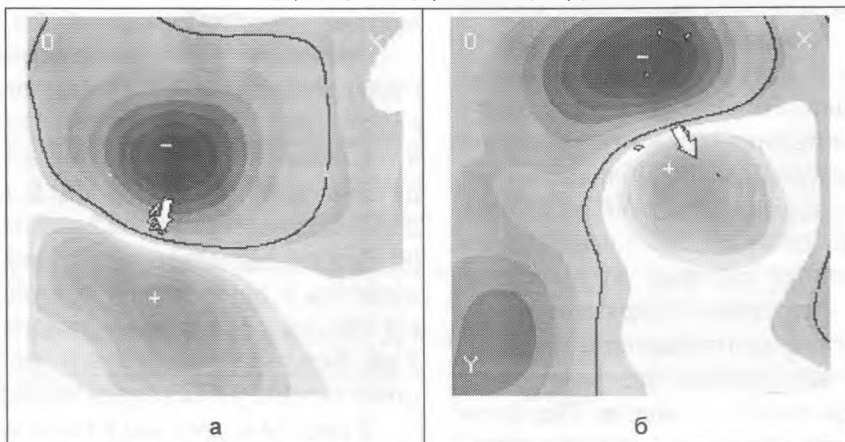


Рис. 6. КМП над тілом кроля до (а) та після введення МНЧ (б)

Після проведення МКГ вимірювань була проведена декапітація, зразки крові, печінки, селезінки, легенів, нирок та серця були одразу заморожені в рідкому азоті з метою подальшого вимірювання концентрації магнітних носіїв в кожному органі методом низькотемпературної ЕПР-спектроскопії. Результати проведеного дослідження взятих зразків наведено на рис. 7.

Вплив МНЧ, які знаходяться у крові тварини вважається незначним, у зв'язку з тим що вони майже рівномірно розподілені по всьому тілу. МНЧ, які знаходяться у серці та нирках кроля практично не спотворюють магнітне поле серця, бо концентрація МНЧ у них достатньо мала (рис. 7). А от накопичення МНЧ у печінці, селезінці та легенях може спричинити значний вплив на розподіл магнітних полів над тілом кроля.



Рис. 7. Концентрація МНЧ в органах і тканинах кроля (мкг/г) за даними ЕПР-спектроскопії.

Висновки

Оптимальною висотою для проведення вимірювань, з точки зору мінімальних завад, виявилася висота 60 см і подальші вимірювання проводилися саме на цій висоті. З аналізу Рис. 2 видно наявність трьох точок (2,2), (3,2) та (3,3) де завади мінімальні, а, отже, – околиці цих точок рекомендовано для встановлення СКВІД-магнітометра при проведенні вимірювань. Проаналізувавши значення ЕРС, які наводяться завадами у кімнаті, а також близьким джерелом можна побачити що найбільш завадозахищеними є градієнтометри планарного типу ПГ-1 та ПГ-2.

З аналізу зображень РГС серця кроля на зубці R (Рис.5), бачимо, що вони зсунуті одне відносно одного на 2 см відповідно з переміщенням дослідної тварини. Це підтверджує правильність рішення ОЗ для знаходження РГС у серці кроля на основі вимірювань КМП у неекранованих умовах. З рис. 6б видно, що вказаний вплив проявляється у порушенні дипольної структури КМП і появі

додаткового мінімуму поля зліва внизу. Це можна пояснити накопиченням МНЧ у внутрішніх органах нижче серця (печінка та селезінка). МНЧ у цих органах орієнтуються в магнітному полі Землі, внаслідок чого фактично разом з МКГ реєструється сигнал, подібний магнітоплетизмограмі. Аналогічний ефект раніше спостерігався при вивченні МКГ у осіб, перевантажених сполуками заліза [9].

Література

1. Vrba J. SQUID-gradiometers in real environments // In SQUID-sensors: Fundamentals, Fabrication and Applications. H.Weinstock, Eds, Dodrecht: Kluwer Academic Publishers –1996 – P.117-178.
2. Будник Н. Компенсация помех в многоканальных СКВИД-магнитометрических системах // Укр. метрологічний журнал –2001–№ 1–С.20–23.
3. Minov Yu., Budnyk M. Interaction between superconductive loop and axial 2nd order gradiometer // Book of Abstracts Int. Conf. "Dynamical Systems Modeling and Stability Investigation", Kyiv, 2003, p.210.
4. Патент на корисну модель UA 16882, Надпровідниковий градієнтометр магнітного поля // Мінов Ю., Будник М., 2006, Бюл. № 8.
5. Animal magnetocardiography using SQUID gradiometers assisted with magnetic nanoparticle injection: A sensitive method for early detecting electromagnetic changes induced by hypercholesterolemia / Wu C.C. et al // Applied Physics Letters.–2007 – Vol.90 – 054111.
6. Changes in magnetocardiogram patterns of infarcted-reperfused myocardium after injection of superparamagnetic contrast media / Brazdeikis A., Chu C., Cherukuri P. et al // Neurology & Clin. Neurophysiology, 2004:16.
7. Патент на винахід UA 90153, Двоканальний СКВІД-магнітометр зі змінною базою // Ю.Мінов, О.Закорчений, М. Будник, 2010, Бюл. №7.
8. Розробка СКВІД-магнітометричної системи для дослідження магнітних наночастинок у тілі лабораторних тварин / Риженко Т., Будник М., Войтович І. та ін. // Електроніка і зв'язок.–2008.–№3-4 –С.164–168.
9. MCG-imaging in iron overload's presence / V. Sosnitsky, P. Sutkovej, Yu. Minov et al // Bio-medicinische Technik.–1997.–Vol. 42, №1.–P. 285–287.

¹ Київський національний університет ім. Т.Г. Шевченка
² Інститут кібернетики імені В.М. Глушкова НАН України, м. Київ