

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE
TELECOMUNICACIÓN



Diseño de un sistema de bobinas de RF para
aplicaciones de imagen de resonancia magnética en
flúor.

TESIS DOCTORAL

Palmira Villa Valverde
Licenciada en Ciencias Físicas

Madrid, 2022

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELECTRÓNICA
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE
TELECOMUNICACIÓN



Diseño de un sistema de bobinas de RF para
aplicaciones de imagen de resonancia magnética en
flúor.

Autora:

Palmira Villa Valverde
Licenciada en Ciencias Físicas

Directores:

Jesús María Ruiz-Cabello Osuna
Doctor en Química Física Farmacéutica

Andrés Santos Lleó
Doctor Ingeniero de Telecomunicación

Madrid, 2022



Tribunal nombrado por el Magfco. y Excmo. Sr. Rector de la
Universidad Politécnica de Madrid, el día de de 202 :

Presidente:

Secretario:

Vocal:

Vocal:

Vocal:

Suplente:

Suplente:

Realizado el acto de defensa y lectura de Tesis el día de de 202 en
la E.T.S. de Ingenieros de Telecomunicación.

Calificación:

EL PRESIDENTE

EL SECRETARIO

LOS VOCALES

A la memoria de mi padre Manuel

A mi madre

Ut desint vires, tamen est laudanda voluntas.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
FIGURAS	V
AGRADECIMIENTOS.....	XI
RESUMEN	XIII
ABSTRACT	XVII
ABREVIATURAS	XXI
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS.....	3
1.2 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS.....	4
CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN TEÓRICA Y ANTECEDENTES	7
2.1 INSTRUMENTACIÓN EN IRM	7
2.1.1 Introducción	7
2.1.2 Imán.....	10
2.1.3 Bobinas de gradientes de campo magnético	12
2.1.4 Bobinas de RF	13
2.2 BOBINAS DE RADIOFRECUENCIA.....	14
2.2.1 Introducción	14
2.2.2 Resonancia	16
2.2.3 La señal en RM	18

2.2.4	El ruido.....	19
2.2.5	Relación señal-ruido.....	21
2.2.6	Adaptación y Balanceo.....	22
2.2.7	Cuadratura	27
2.2.8	Tipos de bobinas de RF	28
2.2.9	Preamplificador	44
2.3	CÁLCULO DE LA RELACIÓN SEÑAL-RUIDO Y COEFICIENTE DE VARIACIÓN.....	45
2.4	IMAGEN EN FLÚOR-19.....	48
CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL GENERAL		53
3.1	INTRODUCCIÓN	53
3.2	MATERIALES Y MÉTODOS	54
3.2.1	Equipo de IRM.....	54
3.2.2	Soportes de las bobinas de RF.....	54
3.2.3	Muestras para pruebas o patrones	55
3.2.4	Experimentos.....	56
3.2.5	Cálculo de la relación señal-ruido.....	58
3.2.6	Equipo de medida: Analizador de Redes	58
CAPÍTULO 4. BOBINA DE RF DE VOLUMEN DOBLE SINTONÍA $^1\text{H}/^{19}\text{F}$		59
4.1	INTRODUCCIÓN	59
4.2	MATERIALES Y MÉTODOS	64
4.3	RESULTADOS.....	69
4.3.1	Medidas realizadas en el analizador de redes.....	69
4.3.2	Imágenes.....	73
4.4	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	77
CAPÍTULO 5. ARRAY DE BOBINAS DE RF SINTONIZADAS EN ^{19}F		81
5.1	INTRODUCCIÓN	81
5.2	MATERIALES Y MÉTODOS	84
5.2.1	Disposiciones previas al diseño.....	84
5.2.2	Soporte del <i>array</i> de bobinas de RF.....	85
5.2.3	Construcción del <i>array</i> prototipo a la frecuencia del ^{19}F	85
5.3	RESULTADOS.....	95
5.3.1	Medidas realizadas en el analizador de redes.....	95
5.3.2	Imágenes.....	99
5.4	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	107

CAPÍTULO 6. BOBINA DE RF SUPERFICIAL CIRCULARMENTE POLARIZADA.....	111
6.1 INTRODUCCIÓN	111
6.2 MATERIALES Y MÉTODOS	114
6.3 RESULTADOS.....	116
6.3.1 Medidas realizadas en el analizador de redes.....	117
6.3.2 Imágenes.....	119
6.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	125
CAPÍTULO 7. RESUMEN Y CONCLUSIONES	129
7.1 TRABAJOS FUTUROS	133
BIBLIOGRAFÍA.....	135

FIGURAS

Figura 2-1. Diagrama de bloques de las partes de un equipo de IRM.....	10
Figura 2-2. Ley de Faraday. La magnetización M induce una fuerza electromotriz (f.e.m.) ζ en la bobina de RF S. (Fuente (Hoult, 1978)).....	15
Figura 2-3. Principio de Reciprocidad. (Fuente (Chen y Hoult, 1989)).....	16
Figura 2-4. Circuito equivalente RLC de una bobina de RF.	16
Figura 2-5. Variación de la impedancia del circuito resonante en función de la frecuencia. Las frecuencias ω_1 y ω_2 son las frecuencias a las cuales el circuito tiene impedancia de 50 Ω . En ω_1 será 50 Ω en serie con una inductancia $Z_1 = 50 + jX$. En ω_2 será 50 Ω en serie con una capacitancia $Z_2 = 50 - jX$. (Fuente (Mispelter <i>et al.</i> , 2006))...	23
Figura 2-6. Red de adaptación más simple utilizada en las bobinas de RF.....	24
Figura 2-7. Red de adaptación simétrica o balanceada	26
Figura 2-8. <i>Baluns</i> y circuitos trampa para minimizar las corrientes en modo común. (a) <i>Bazooka balun</i> . (b) <i>balun</i> circuito trampa. (c) LC <i>Balun</i> o <i>Lattice Balun</i>	27
Figura 2-9. Configuración del <i>saddle</i> . La mejor homogeneidad del campo magnético B_1 se consigue con $\Phi=120^\circ$. (Fuente (Ginsberg y Melchner, 1970).	30
Figura 2-10. Fotografía de un <i>saddle</i> construido para un equipo clínico ubicado en el Advanced Technology Center and Radiology Institute del Sheba Medical Center de Tel Hashomer en Israel de 0.5 T.	31

Figura 2-11. Configuraciones de la bobina de RF <i>birdcage</i> y dirección del campo magnético B_1 . (a) <i>Birdcage</i> paso bajo. (b) <i>Birdcage</i> paso alto. (c) <i>Birdcage</i> paso de banda. (Fuente (Jianming, 1998)).	32
Figura 2-12. Circuito equivalente de la bobina de RF <i>birdcage</i> . (a) <i>Birdcage</i> paso bajo. (b) <i>Birdcage</i> paso alto. (c) <i>Birdcage</i> paso de banda. (Fuente (Jianming, 1998)).	33
Figura 2-13. Bobina de RF circular. (Fuente (Jianming, 1998)).	35
Figura 2-14. Variación del campo magnético B_1 de una espira de radio a , a lo largo de su eje, cuando por ella circula una corriente unidad.	36
Figura 2-15. Fotografía de dos bobinas de RF superficiales para aplicaciones de (a) rodilla de conejo y (b) para cerebro de rata.	37
Figura 2-16. <i>Array</i> . Evolución del acoplamiento entre dos bobinas A y B sintonizadas a la misma frecuencia f_0 variando la distancia entre ellas. (a) Sin acoplamiento, cuando están muy alejadas. (b) acopladas, al aproximarse la bobina A a la bobina B. (c) sin acoplamiento, en la superposición de las bobinas A y B.	38
Figura 2-17. Dos elementos de un <i>array</i> con acoplamiento inductivo.	39
Figura 2-18. Diagrama general de conexión de un elemento del <i>array</i> al preamplificador.	41
Figura 2-19. (a) Modelo de un elemento de un <i>array</i> junto con un preamplificador de impedancia de entrada baja. (b) Modelo de dos elementos de un <i>array</i> acoplados y conectado el elemento 2 a un preamplificador de baja impedancia de entrada para desacoplarlo del elemento 1. (Fuente (Fujita <i>et al.</i> , 2013)).	42
Figura 2-20. Figura resumen de todas las bobinas de RF descritas anteriormente. (Fuentes (Hornak, 1996), (Vaughan y Griffiths, 2012))	43
Figura 4-1. Estructura de la bobina de RF lineal <i>birdcage</i> doble sintonía. En la sección 2 está configurado el núcleo de mayor frecuencia (^1H) y en la sección 0 el de menor frecuencia (^{19}F).	62
Figura 4-2. (a) Esquema general de la bobina de RF <i>birdcage</i> paso alto de 8 secciones. (b) Esquema del <i>birdcage</i> cuando funciona como una bobina de RF convencional, modo transmisión y recepción o solo en el modo transmisión (diodos PIN OFF). (c) Esquema en el modo solo recepción (diodos PIN ON) cuando se usa junto con otra bobina de RF receptora.	66

Figura 4-3. Programa <i>BirdcageBuilder</i> para el cálculo del valor de los condensadores en la bobina de RF <i>birdcage</i> . (a) Ventana donde se introducen las características de la bobina de RF <i>birdcage</i> . (b) Resultado de la simulación y cálculo de la capacitancia. (c) Resultado del cálculo de la inductancia.	67
Figura 4-4. Esquema del circuito LC para desacoplar la señal del modo transmisor y del modo receptor.	68
Figura 4-5 Gráficas del analizador de redes con la medida del coeficiente de reflexión S_{11} (a) y transmisión S_{21} (b) para la frecuencia del ^1H y S_{11} (c) y S_{21} (d) para el ^{19}F de la bobina de RF <i>birdcage</i> paso alto.	70
Figura 4-6. Gráfica del analizador de redes de la medida del S_{21} del circuito LC.	72
Figura 4-7. Gráficas del analizador de redes con la medida de desacoplo de la bobina de RF <i>birdcage</i> paso alto. (a) cuando los diodos PIN están sin polarizar (b) cuando los diodos PIN están polarizados.	72
Figura 4-8. Imagen adquirida con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad 2,2,2-trifluoroetanol puro. (a) Imagen de ^1H y (b) Imagen de ^{19}F . 73	
Figura 4-9. Perfiles de la intensidad de la señal en los dos ejes, horizontal y vertical, de las imágenes de ^1H y ^{19}F . (a) perfil horizontal de la imagen de ^1H ; (b) perfil vertical de la imagen de ^1H ; (c) perfil horizontal de la imagen de ^{19}F y (d) perfil horizontal de la imagen de ^{19}F	74
Figura 4-10. Resultados de la Bobina de RF comercial en cuadratura. Imagen adquirida con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad 2,2,2-trifluoroetanol puro. (a) Imagen de ^1H . (b) y (c) Perfil de la intensidad de la señal en los dos ejes, horizontal y vertical respectivamente.	75
Figura 4-11. Imagen en ^{19}F adquirida con la secuencia FLASH-S y con los 5 tubos que contienen diferentes concentraciones de 2,2,2-trifluoroetanol (1:82.2, 2:54.8, 3:27.4, 4:13.7 y 5:3 mM). Tiempo de adquisición de 6 minutos para un corte axial y de 10 mm de espesor del corte.	76
Figura 4-12. Fotografía de la bobina de RF <i>birdcage</i> paso alto doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$. . 77	
Figura 5-1. Esquema de la disposición geométrica de los cuatro elementos del <i>array</i> en el interior de la bobina de RF de volumen doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ <i>birdcage</i> paso alto.	85

Figura 5-2. Esquema final de un elemento del <i>array</i>	86
Figura 5-3. Esquema de una de las partes del <i>array</i> con las dimensiones y distribución de los componentes empleados. C_b , C_1 , C_2 son valores fijos de 18 pF, 18 pF y 24 pF respectivamente, mientras que C_T y C_D son condensadores variables para un ajuste fino de la frecuencia C_T y del acoplo entre elementos C_D	88
Figura 5-4. Circuito equivalente de un elemento del <i>array</i>	90
Figura 5-5. Esquemático del LDO TPS71401 (Cortesía de Texas Instruments).	92
Figura 5-6. Esquemático del circuito del preamplificador.	92
Figura 5-7. (a) Diagrama de bloques genérico de un elemento de un <i>array</i> . (b) Diagrama de bloques del elemento del <i>array</i> añadiendo el desfasador para realizar el desacoplamiento con sus elementos no-contiguos.	93
Figura 5-8. Condición para el desacoplo de los elementos no contiguos del <i>array</i> a través del preamplificador.	94
Figura 5-9. Gráficas del analizador de redes del coeficiente de transmisión S_{21} y el valor de Q de un elemento del <i>array</i> . (a) sin cargar el <i>array</i> y (b) con el <i>array</i> cargado.	96
Figura 5-10. Gráfica del analizador de redes cuando se polariza el diodo PIN.	97
Figura 5-11. Gráfica de la carta de Smith mostrando la adaptación a 50Ω después del <i>lattice balun</i>	97
Figura 5-12. Gráfica del desacoplamiento del preamplificador a la frecuencia de trabajo (^{19}F).	98
Figura 5-13. Gráfica de la sensibilidad de un elemento del <i>array</i> (a) y del desacoplamiento con respecto a otro de los elementos (b).	99
Figura 5-14. Imágenes del <i>array</i> de bobinas de RF en ^{19}F resultantes del experimento adquirido con la secuencia MSME-H y con el patrón de homogeneidad. Se adquieren los tres cortes (a) corte axial, (b) sagital, (c) coronal.	100
Figura 5-15. Perfil de la intensidad de la señal del <i>array</i> de bobinas de RF en las tres direcciones x, y y z de las imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad.	101
Figura 5-16. (a) Imagen en ^1H adquirida con un <i>array</i> comercial con la secuencia de pulsos FLASH-H y con la muestra patrón de homogeneidad (b) perfil de campo magnético del <i>array</i> comercial.	105

Figura 5-17. Imagen en ^{19}F adquirida con el <i>array</i> con la secuencia FLASH-S y con las muestras patrón a diferentes concentraciones. Tubo 1: 82.2 mM, tubo 2: 54.8 mM, tubo 3: 27.4 mM, tubo 4: 13.7 mM y tubo 5: 3 mM. (a) imagen original (b) variando el umbral de la imagen.	106
Figura 5-18. Fotografía del <i>array</i>	107
Figura 6-1. Esquema y dimensiones de la configuración de la bobina de RF superficial circularmente polarizada.	115
Figura 6-2. Circuito balanceado para minimizar las corrientes en modo común.	116
Figura 6-3. Gráfica del analizador de redes con el resultado del parámetro S_{11} cuando las dos bobinas de RF están sintonizadas en ^1H . (a) y (b) S_{11} del lazo con forma cuadrada sin cargar y cargada respectivamente. (c) y (d) S_{11} del lazo con forma de 8 sin cargar y cargada respectivamente.	118
Figura 6-4. Gráfica del analizador de redes con el resultado del parámetro S_{11} cuando las dos bobinas de RF están sintonizadas en ^{19}F . (a) y (b) S_{11} del lazo con forma cuadrada sin cargar y cargada respectivamente. (c) y (d) S_{11} del lazo con forma de 8 sin cargar y cargada respectivamente.	119
Figura 6-5. Imágenes adquiridas en ^1H con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad. Se adquirieron las tres orientaciones (a) axial, (b) sagital y (c) coronal.	120
Figura 6-6. Imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad. Se adquirieron las tres orientaciones (a) axial, (b) sagital y (c) coronal.	120
Figura 6-7. Perfil de la intensidad de la señal en las tres direcciones x, y y z para las imágenes adquiridas en ^1H	121
Figura 6-8. Perfil de la intensidad de la señal en las tres direcciones x, y y z para las imágenes adquiridas en ^{19}F	122
Figura 6-9. Imágenes adquiridas con la bobina de RF superficial en ^{19}F con la secuencia FLASH-S y dos muestras de concentraciones (a) 13.7 mM y (b) 3 mM.	124
Figura 6-10. Fotografía de la bobina de RF circularmente polarizada.	125
Figura 7-1. Representación de los perfiles de las señales adquiridas en ^{19}F para las tres bobinas de RF descritas en esta tesis doctoral.	130

AGRADECIMIENTOS

En el año 1996 tuve la oportunidad de realizar una estancia de formación en los laboratorios del *National Institutes of Health* situado en Bethesda, Maryland, con el entonces *gurú* de las bobinas de radiofrecuencia para Imagen de Resonancia Magnética, Scott Chesnick. Desde entonces, he venido realizando diseños de diferentes bobinas de RF, según las necesidades planteadas por el grupo de investigación donde se circunscribe esta tesis y por la primitiva Unidad de RMN y ahora ICTS Bioimagen Complutense. Solo ahora cuando ha surgido la necesidad de implementar nuevos diseños para los estudios en ^{19}F es cuando he decidido plasmar en esta tesis doctoral todos los conocimientos adquiridos, desde mi comienzo hasta los más recientemente aprendidos en esta tesis. Las personas que me dieron la oportunidad de acceder a este apasionante mundo de las bobinas de radiofrecuencia y a las cuales les estaré eternamente agradecidos son, por una parte, el profesor Manuel Cortijo Mérida y mi director de tesis, el profesor Jesús María Ruiz-Cabello Osuna. Al profesor Manuel Cortijo Mérida quiero manifestarle mi profundo agradecimiento pues él me dio la oportunidad de trabajar en la UCM y por la confianza depositada en mi persona. Al profesor Jesús María Ruiz-Cabello Osuna por todos estos años de asesoramiento y confianza. Sin él no hubiera podido emprender esta tesis ni terminarla. Gracias por tu apoyo. Pero, sobre todo, Jesús, quiero agradecerte tu amistad y tu cercanía.

Probablemente son muchas más las personas a la que debería dar las gracias; sin embargo, me centraré en aquellas que han colaborado más activamente en esta tesis. Entre ellas cabe destacar la ayuda incondicional de Ignacio, al cual he recurrido en múltiples ocasiones con tantas consultas y dudas. A mi compañera Marién por su ayuda resolviéndome dudas y por sus valiosos consejos técnicos. A Dani, por su ayuda con el equipo de IRM y por la realización de los experimentos cuando no era posible los desplazamientos al CIC biomaGUNE de San Sebastián. A Pedro, del taller mecánico, por sus sabios consejos a la hora de realizar los soportes de las bobinas de radiofrecuencia.

También me gustaría presentar mi agradecimiento a los laboratorios que me han acogido para resolver dudas o aconsejar a la hora de realizar las bobinas de radiofrecuencia, entre ellos están el laboratorio de Jim Wild en Sheffield, Reino Unido y a Dennis Klomp por acogerme en *MR Coils*, donde adquirí gran parte de los conocimientos para poder desarrollar los trabajos aquí presentados.

Quiero también agradecer los comentarios de los primeros evaluadores de la tesis (los doctores Ignacio Rodríguez, Cristina Santa Marta y Lucilio Cordero), que sugirieron unos cambios que se incorporaron a ésta, mi última versión. Quedo muy agradecida por el esfuerzo de esta primera lectura y las sugerencias que seguro enriquecieron y por las correcciones que espero haber respondido en el formato final.

Por último, pero no menos importantes, los agradecimientos a mi familia por su preocupación y haber estado siempre a mi lado. Agradecerles su apoyo incondicional y sus ánimos, en especial a mi madre Palmira, un ejemplo de lucha que ha hecho de mí lo que soy; que tan sabios consejos me ha dado y sigue dándome y que me enseñó el valor de la constancia, a ejercitarla, el tesón y la fuerza de voluntad cuando el camino no era fácil. A mi hermano Alfonso por tener el don de calmarme en mis momentos de locura. Y como no, por supuesto, a Fernando y a Isaac por tantas ausencias que han tenido que soportar, por apoyarme y animarme cuando me derrumbaba. A ti Isaac, que cuando me veías triste me animabas con tus dibujos. Y a ti FEr por tu ayuda y consejos técnicos, pero sobre todo por tu comprensión, por haber aguantado tantas horas en el laboratorio o mis viajes a San Sebastián. Gracias por haber estado siempre ahí.

RESUMEN

De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades pulmonares, cardiovasculares y neurovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo desarrollado. Las técnicas de diagnóstico por imagen desempeñan un papel fundamental en la detección precoz de estas patologías. La imagen de resonancia magnética (IRM) es una modalidad de imagen médica relativamente reciente, la primera aplicación data de 1973. Ha demostrado ser una poderosa técnica de imagen que goza de una gran notoriedad debido a su flexibilidad y sensibilidad a una amplia gama de propiedades de los tejidos y a la naturaleza no invasiva de los campos magnéticos. Dado que no requiere la exposición del sujeto a la radiación ionizante, generalmente se considera más segura que otras técnicas de imagen y una de las más apropiadas para la detección de tejido blando.

Las aplicaciones de la IRM siguen expandiéndose gracias a los desarrollos en secuencias rápidas y a los avances en instrumentación, con equipos de IRM de mayor campo magnético y nuevas configuraciones en bobinas de radiofrecuencia (RF). Todo ello culmina en una mejora de la relación señal-ruido (SNR) de las imágenes de IRM.

Normalmente, la imagen de RM utiliza los protones de los núcleos atómicos de hidrógeno debido a su abundancia natural. Ahora bien, todos estos adelantos en la RM, junto con los desarrollos en nuevos materiales inteligentes como, por ejemplo, derivados del perfluorocarbono (^{19}F) incorporado en nanoemulsiones, hacen que la experimentación en

X-núcleo y más concretamente en ^{19}F , se haya incrementado considerablemente. La imagen de RM de ^{19}F juega un papel fundamental en aquellas zonas donde la imagen de ^1H está limitada, como es el caso de la detección de la estructura y función pulmonar a causa de las características propias del pulmón.

Ante la escasez de bobinas de RF comerciales para ^{19}F y teniendo en cuenta las necesidades del grupo de investigación donde se circunscribe este trabajo, el objetivo principal de esta tesis fue la implementación de bobinas de RF en ^{19}F que maximizasen la relación señal-ruido para experimentación animal. A tal efecto, y previo a la implementación de cualquier bobina de RF, se examinó la viabilidad de cada tipo de bobinas de RF, centrando el estudio en obtener máxima SNR. El trabajo desarrollado en esta tesis doctoral expone el estudio, diseño y fabricación de tres configuraciones de bobinas de RF diferentes sobre las que se valora y compara la SNR.

Primeramente, se implementó una bobina de RF de volumen *birdcage* paso alto de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ optimizada para animales pequeños, tipo rata, y para equipos de imagen de RM de 7 T. Dada su versatilidad se puede emplear tanto como bobina de RF transmisora y receptora de doble sintonía, como bobina de RF solo transmisora de doble sintonía. Fue la que presentó mayor homogeneidad en B_1 , pero menor SNR. A pesar de este menor rendimiento, presenta una sensibilidad capaz de detectar concentraciones tan bajas como de 3 mM en tan solo 6 minutos.

A continuación, se diseñó una bobina de RF receptora consistente en un conjunto de ellas o *array* sintonizado en ^{19}F , formado por cuatro elementos receptores. Se implementó para el mismo equipo de RM de 7 T y se optimizó para animales de peso no superior a 300 g. La singularidad de este *array* es la disposición de sus cuatro elementos alrededor de un cilindro, otorgándole forma volumétrica, en lugar de lineal que es lo habitual. El análisis de las imágenes demuestra un incremento en la SNR cuatro veces superior a la bobina de RF de volumen *birdcage*, resultado similar al que presentan las bobinas de RF comerciales. La ventaja de esta disposición volumétrica radica en la alta sensibilidad en el centro de la imagen, muy por encima de cualquier otra configuración. Asimismo, la sensibilidad es muy superior a la bobina de RF de volumen *birdcage*. Por consiguiente, esta disposición volumétrica permitiría la realización de imagen torácica con alta SNR para la visualización de estructuras internas que con cualquier otra configuración sería prácticamente imposible.

Por último, se realizó otra configuración adicional para comparar los diferentes diseños. En este caso, se seleccionó una bobina de RF superficial circularmente polarizada de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ para el mismo equipo de RM de 7 T y optimizada para animales más pequeños, tipo ratón. Por un lado, se seleccionó la configuración de una bobina de RF superficial porque presentan mayor SNR que las bobinas de RF de volumen. Por otro lado, se eligió que fuera circularmente polarizada porque esta configuración aporta un incremento de $\sqrt{2}$ en la SNR. Los resultados obtenidos indicaron que es la configuración que proporciona mayor SNR en la proximidad de la bobina de RF. En cambio, en el centro de la imagen decae en comparación con el *array*, si bien es superior a la bobina de RF de volumen *birdcage*. Ahora bien, el nivel de sensibilidad es semejante al *array*. Las tres configuraciones se han optimizado para el ^{19}F , por ser el núcleo de menor sensibilidad, y en ningún caso se ha optado por incluir elementos discretos, dado que estos degradan la SNR debido a la resistencia que presentan. No obstante, las imágenes adquiridas en ^1H son de la suficiente calidad para permitir los ajustes previos y la localización de la zona anatómica de interés.

Se concluye que el objetivo propuesto al principio de la tesis de diseñar bobinas de RF que maximicen la SNR para experimentación animal fue cumplido, en especial con la nueva disposición de los cuatro elementos del *array* proporcionándoles forma volumétrica que posibilitaría la realización de imagen torácica con alta SNR.

ABSTRACT

According to World Health Organization, pulmonary, cardiovascular, and neurovascular diseases are the leading cause of death in the world. Diagnostic imaging techniques play a crucial role in the early diagnosis of these pathologies. Magnetic resonance imaging (MRI) is a relatively recent medical imaging modality, the first application dating back to 1973. It has proven to be a powerful imaging technique that enjoys incredible notoriety due to its flexibility and sensitivity to a wide range of tissue properties and the noninvasive nature of magnetic fields. Since it does not require exposure of the subject to ionizing radiation, it is generally considered safer than other imaging techniques and one of the most appropriate for soft tissue detection.

MR imaging applications continue to expand, thanks to developments in fast sequencing and advanced instrumentation, with higher magnetic field MR imaging equipment and new radiofrequency (RF) coil configurations. All of this results in improved signal-to-noise ratio (SNR) of MR images.

Typically, MR imaging uses the protons of hydrogen atomic nuclei due to their natural abundance. However, all these advances in MRI, together with developments in new smart materials such as, for example, perfluorocarbon (^{19}F) derivatives incorporated in nanoparticles or nanoemulsions, mean that experimentation in X-nuclei, and more specifically in ^{19}F , has increased considerably. ^{19}F MR imaging plays a fundamental role

in those areas where ^1H imaging is limited, as is the case in detecting lung structure and function due to the characteristics of the lung.

Given the few commercial RF coils for ^{19}F and considering the needs of the research group where this work is circumscribed, the main objective of this thesis was the implementation of RF coils in ^{19}F that maximize the signal-to-noise ratio for animal experimentation. To this end, and before the construction of any RF coil, the feasibility of each type of RF coil was examined, focusing the study on obtaining maximum SNR. The work developed in this doctoral thesis presents the analysis, design, and fabrication of three different RF coil configurations on which the SNR is evaluated and compared. First, a $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ dual-tuned high-pass birdcage coil optimized for small animals, such as rats, and for a 7 T MR scanner was implemented. It has the characteristic of being used both as a dual-tuned transmitter and receiver coil and as a dual-tuned transmitter-only coil. It was the one that presented higher homogeneity in B_1 but lower SNR. Despite this lower performance, it has a sensitivity capable of detecting concentrations as low as 3 mM in as little as 6 minutes. Next, a receiver coil consisting of a ^{19}F -tuned array coil consisting of four receiver elements was designed. It was implemented for the same 7 T scanner and optimized for animals weighing no more than 300 g. The uniqueness of this array is the arrangement of its four elements around a cylinder, giving it a volumetric shape instead of the usual linear one. The analysis of the images shows an increase in SNR four times higher than the birdcage coil, a result similar to commercial coils. The advantage of this volumetric arrangement lies in the high sensitivity in the center of the image, far above any other configuration. Also, the sensitivity is far superior to the birdcage coil.

Consequently, this volumetric arrangement allows thoracic imaging with high SNR visualize internal structures that would be practically impossible with any other configuration. Finally, an additional setup is performed to compare the different designs. In this case, a $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ dual-tuned circularly polarized surface coil is selected for the same 7 T scanner and optimized for smaller, mouse-type animals. On the one hand, the surface coil configuration was chosen because it presents higher SNR than volume coils. On the other hand, it was selected to be circularly polarized because this configuration provides a $\sqrt{2}$ increase in SNR. The results indicate that this format offers the highest SNR in the vicinity of the coil.

On the other hand, in the center of the image, it declines compared to the array, although it is superior to the birdcage coil. However, the sensitivity level is similar to the array coil. The three configurations have been optimized for the ^{19}F , the lowest sensitivity core. In no case have discrete elements been included since they degrade the SNR due to the resistance they present. Nevertheless, the images acquired in ^1H are of sufficient quality to allow for presetting and localization of the anatomical area of interest.

Therefore, it is concluded that the objective proposed at the beginning of the thesis to design coils that maximize SNR for animal experimentation has been fulfilled. This is especially true for the volumetrically distributed new four-element array that makes it possible to perform thoracic imaging with high SNR.

ABREVIATURAS

CT	Tomografía Axial Computarizada
CW	Onda Continua
DSV	<i>Diameter of Spherical Volumen</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
f.e.m.	Fuerza electromotriz
FID	<i>Free Induction Decay</i>
FLASH	<i>Fast Low Angle Shot</i>
IRM	Imagen de Resonancia Magnética
LDO	<i>Low Dropout Regulator</i>
LNA	<i>Low Noise Amplifier</i>
MEMS	<i>Micro-Electromechanical Systems</i>
MSME	<i>Multi Slice Multi Echo</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OSP	Pasivado Orgánico
PCB	Placa de Circuito Impreso
PIN	<i>Positive-Intrinsic-Negative</i>
PTFE	Politetrafluoroetileno
RF	Radiofrecuencia

RM	Resonancia Magnética
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROI	Región de interés
Rx	Bobina de RF receptora
SD	Desviación Estándar
SNR	Relación Señal-Ruido
TE	Tiempo de Eco
TEM	<i>Transverse Electromagnetic</i>
TF	Transformada de Fourier
TR	Tiempo de Repetición
Tx	Bobina de RF Transmisora

CAPÍTULO 1.

INTRODUCCIÓN

La imagen de resonancia magnética (IRM) es una de las técnicas de imagen más empleadas por la comunidad médico-científica como herramienta para producir imágenes anatómicas de alta calidad de uso para el diagnóstico. La IRM genera imágenes que contienen información estructural sobre las regiones de interés en el cuerpo humano. Una de las características principales de la IRM, y que la distingue de las otras técnicas de imagen, es que se trata de una técnica no invasiva; es decir, no requiere exponer al sujeto a radiación ionizante. Generalmente, se considera una de las técnicas más seguras y preferidas sobre otras técnicas de imagen. De ahí que se haya convertido en una de las técnicas por excelencia por su magnífica discriminación de los tejidos blandos. Ahora bien, también presenta importantes limitaciones como la baja sensibilidad, los largos tiempos de adquisición de los experimentos y el alto coste de los equipos de IRM.

La IRM se basa en los principios de la resonancia magnética nuclear (RMN), que se ha empleado durante décadas para estudiar la estructura molecular de los compuestos químicos. La IRM utiliza la señal de RMN codificándola espacialmente mediante el uso de gradientes de campo magnético y utilizando la cantidad y las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos de espín no nulo para generar las imágenes del paciente con distintas modalidades de contraste, empleando una combinación y selección de

secuencias de adquisición y parámetros adecuados. Habitualmente, por su mayor abundancia y sensibilidad, la IRM trabaja con los espines de los protones de los núcleos atómicos de hidrógeno. El hidrógeno es el núcleo más estudiado, al ser uno de los núcleos constitutivos del agua, una de las moléculas más abundantes en el cuerpo. La RMN de protón proporciona información química y física de ésta y de todas las moléculas que contienen hidrógeno, como la grasa. La IRM aporta información morfológica, molecular y funcional de los tejidos. Aunque no habitual en equipos clínicos, la RM tanto de imagen como de espectroscopia multinuclear (^{31}P y ^{19}F principalmente) proporciona información química diferente de otras moléculas endógenas o exógenas del cuerpo.

Hace más de 40 años, comenzó el interés por la investigación en ^{19}F . La viabilidad de la RM de ^{19}F fue demostrada por primera vez por Holland (Holland *et al.*, 1977). Las primeras imágenes datan de 1977, apenas unos años más tarde de los primeros estudios en IRM desarrollados por Paul Lauterbur y Sir Peter Mansfield. Durante muchos años, la investigación en ^{19}F tuvo una evolución insuficiente, debido, entre otros factores, a los escasos avances tecnológicos. Recientemente, la importancia clínica de la técnica ha hecho que la investigación en ^{19}F crezca considerablemente, despertando el interés en el mundo científico (Hof *et al.*, 2022) (Crocì *et al.*, 2022). A este progreso ha contribuido el desarrollo de secuencias de pulsos ultra-rápidas y nuevos agentes de contraste basados en ^{19}F . El uso de sistemas de nano-partículas fluoradas como agentes de contraste han favorecido la detección precoz de muchas enfermedades neurovasculares y cardiovasculares y han impulsado la investigación en imagen de RM en ^{19}F (Ruiz-Cabello *et al.*, 2011) (Janjic y Ahrens, 2009). De igual forma, este progreso también se ha visto favorecido por los avances en la instrumentación de IRM, el aumento del campo magnético principal y una mejora de las características de los gradientes de campo magnético, que han sido primordiales para la obtención de imágenes con mejor resolución a tiempos de adquisición menores, pero, sobre todo, a nuevos diseños de bobinas de radiofrecuencia (RF). Éstas son una parte esencial de los equipos y de los experimentos de IRM, siendo las responsables, por una parte, de la excitación de los núcleos atómicos de la muestra, y por otra, de la recepción de la señal emitida por estos núcleos al volver a su estado de reposo. Por lo tanto, las bobinas de RF son las responsables últimas de la calidad de la imagen. Con el fin de optimizar los ensayos planteados en cada tipo de estudio, las bobinas de RF deberán cumplir con los requisitos de cada experimento en

concreto, si bien, el principal aspecto a optimizar en cada experimento se trata del parámetro relación señal-ruido (SNR).

Aunque el ^{19}F es un núcleo con propiedades magnéticas similares al protón, el límite de detección del flúor está en el rango milimolar, debido a la inherente poca sensibilidad de la técnica, lo que constituye un impedimento para la investigación traslacional y las aplicaciones clínicas con moléculas fluoradas. Aunque el núcleo de ^{19}F es constitutivo de moléculas del organismo, el fondo fisiológico de esta señal en RM es casi despreciable, por lo que todas las aplicaciones que se encuentran en la bibliografía se centran en el seguimiento de moléculas exógenas tanto líquidas como gaseosas. La escasez en bibliografía de artículos sobre ^{19}F en humanos dan cuenta de la dificultad de la experimentación *in vivo* con ^{19}F . En especial, para campos magnéticos inferiores a 3 T, ya que la sensibilidad y relación señal-ruido es mayor en campos magnéticos más intensos. Con los desarrollos tecnológicos en equipos y bobinas de RF acaecidos en los últimos años, la experimentación *in vivo* en ^{19}F se está haciendo más viable.

Los trabajos que se detallan a continuación y que constituyen este doctorado son una aportación a la tecnología de bobinas de RF de imagen de resonancia magnética para el estudio en aplicaciones en flúor para experimentación animal.

1.1 MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

El grupo de investigación en donde se desarrolla esta tesis tiene entre sus líneas de investigación la imagen de resonancia magnética en ^{19}F . Esta línea de investigación abarca desde el desarrollo de nuevos agentes de contraste basados en ^{19}F , como los avances tecnológicos, sobre todo, la investigación en bobinas de RF que maximicen la SNR del ^{19}F . Por tanto, esta tesis nace de la necesidad manifestada por el grupo de investigación de desarrollar nuevas bobinas de RF para aplicaciones en ^{19}F para pequeños animales, tanto para ratón, como para ratas.

En consecuencia, se define el objetivo principal de la tesis en diseñar bobinas de RF que maximizasen la SNR para aplicaciones en ^{19}F para experimentación animal. Para ello, se seleccionan las configuraciones óptimas en cada caso. Para cada desarrollo ejecutado, se evaluó y caracterizó las bobinas de RF implementadas.

Este objetivo podemos dividirlo a su vez en dos implementaciones diferentes:

1. Implementar una configuración de bobinas de RF que presentase máxima relación señal-ruido en ^{19}F para animales de peso no mayor a 300 g. Este objetivo se subdivide en dos:
 - a. Diseñar la bobina de RF transmisora de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ para facilitar los ajustes y la localización anatómica del animal en estudio.
 - b. Diseñar la bobina de RF receptora consistente en un *array* de bobinas de RF en ^{19}F con forma volumétrica para una completa observación del animal.
2. Implementar una bobina de RF superficial circularmente polarizada en ^{19}F para animales pequeños, ratón, que también proporcione la información anatómica en ^1H sin degradar la relación señal-ruido en ^{19}F .

1.2 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS

La memoria de esta tesis está estructurada en siete capítulos estando los dos primeros destinados a los aspectos más generales y la fundamentación teórica de la misma, y los cinco siguientes a la parte experimental donde se detallan los trabajos llevados a cabo sobre las tres bobinas mencionadas con anterioridad.

El capítulo 1 está encaminado a dar una visión general del trabajo, describiendo los objetivos perseguidos y la necesidad de implementación de bobinas de RF a frecuencias distintas a la del protón. También se detalla la organización de la tesis.

El capítulo 2 aporta las bases teóricas de la instrumentación de los equipos de imagen de RM y más especialmente de la teoría de bobinas de RF, necesarios para una correcta comprensión de los capítulos posteriores.

El capítulo 3 describe la parte experimental. Consta de una sección donde se exponen todos los materiales y métodos que son comunes a las tres configuraciones de bobina de RF implementadas en esta tesis. Cada una de ellas se detallará en un capítulo de forma independiente.

El capítulo 4 detalla los primeros trabajos realizados en esta tesis, una bobina de RF necesaria para su posterior uso junto con la bobina de RF desarrollada en el capítulo 5. En él, se describe el proceso de diseño, fabricación y caracterización de la bobina de RF *birdcage* paso alto de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$, que puede ser configurada tanto como bobina de RF transmisora y receptora o como bobina de RF solo transmisora. Será la bobina de RF transmisora necesaria para su posterior utilización conjunta con la bobina de RF receptora desarrollada en el capítulo 5 y que constituye el grueso de esta tesis doctoral.

El capítulo 5 es el núcleo de la memoria. En él se expone detalladamente el diseño e implementación de un *array* sintonizado a la frecuencia del ^{19}F , cuyos elementos están dispuestos de forma cilíndrica para conferir un carácter volumétrico semejante a una bobina de RF tradicional de volumen, pero con la intensidad de señal propia de una bobina de RF superficial.

El capítulo 6 aborda otra configuración posible para aumentar la SNR del ^{19}F , pero para animales más pequeños. En este caso, la bobina de RF implementada es una bobina de RF superficial circularmente polarizada. Asimismo, esta bobina de RF servirá para evaluar la disposición de los elementos del *array* implementado en el capítulo 5. Mencionar que este capítulo 6 podría haber estado previo al capítulo 4, como punto de partida en la selección de la mejor configuración de bobinas de RF para maximizar la SNR. En cambio, se ha preferido colocar al final dado que, al disponer de todos los resultados, se considera más adecuada la comparativa.

El capítulo 7 presenta el resumen y las conclusiones generales. A pesar de que cada capítulo presenta un apartado, en el cual se analizan los resultados y las conclusiones propias del capítulo, se estima necesario un capítulo único final que englobe un análisis de todo el trabajo realizado. Se incluye un apartado con posibles trabajos futuros.

CAPÍTULO 2.

INTRODUCCIÓN TEÓRICA Y ANTECEDENTES

2.1 INSTRUMENTACIÓN EN IRM

2.1.1 Introducción

Los equipos de Resonancia Magnética Nuclear han experimentado un crecimiento sin precedentes en los últimos 60 años con innumerables aplicaciones en diferentes áreas del conocimiento que abarcan desde el campo de la física, la química y la medicina. La RMN se basa en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos de algunos elementos que, en presencia de un campo magnético, absorben radiación electromagnética que les aporta un segundo campo magnético oscilante y posteriormente la devuelven al medio en forma de onda de radiofrecuencia (RF) que es captada por un receptor, en el proceso llamado relajación (Jianming, 1998) (Vlaardingerbroek y Boer, 2003).

En 1946, Edward M. Purcell (Purcell *et al.*, 1946) y Felix Bloch (Bloch, 1946) fueron los primeros en explicar el fenómeno de la RMN siendo galardonados con el Premio Nobel de Física en 1952. En 1973, gracias a los primeros estudios de Paul Lauterbur (Lauterbur, 1973) y Sir Peter Mansfield (Mansfield y Grannell, 1973) que generaron las primeras

imágenes usando gradientes de campo magnético, se establecieron las bases de la Imagen de Resonancia Magnética. Ambos investigadores fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina en 2003. Durante estos años, se desarrollaron varios conceptos que se aplicarían posteriormente a la imagen de RM, como por ejemplo, en 1966, Richard R. Ernst (Ernst y Anderson, 1966) (Kumar *et al.*, 1975) propuso aplicar un algoritmo matemático conocido como Transformada de Fourier (TF) para transformar la señal adquirida en el dominio del tiempo, a una señal en el dominio de la frecuencia. A posteriori, Richard R. Ernst fue galardonado con el Premio Nobel de Química en 1991 por sus innumerables aportaciones a la RMN. Todos estos avances han hecho de la IRM una de las técnicas de imagen médica más empleadas que ha experimentado un tremendo crecimiento como herramienta de diagnóstico e investigación.

Sin embargo, hasta finales de los años 60, los primeros equipos de RMN utilizaban una técnica conocida como espectroscopia de onda continua (CW) que consistía, bien en mantener constante el campo magnético y realizar un barrido de frecuencias con un campo magnético oscilante; o bien, y la más empleada, variar la intensidad de campo magnético manteniendo constante la frecuencia del campo oscilante. Posteriormente, con la aportación de Ernst, se aceleró el desarrollo de la técnica, con la incorporación de la Transformada de Fourier a todos los equipos y aplicaciones, que se siguen empleando actualmente. La espectroscopia de RMN de TF consiste en aplicar un pulso de RF, con unas determinadas características de potencia y duración a la muestra, posteriormente se detecta la energía emitida por dicha muestra. Esta señal emitida se conoce como curva de inducción libre o en inglés, *Free Induction Decay* (FID). Para obtener toda la información espectroscópica, a la FID, que se encuentra en el dominio del tiempo, es necesario transformarla al dominio de la frecuencia mediante la Transformada de Fourier.

Los hermanos Varian fundaron la empresa Varian Associates en el Parque Industrial de Stanford junto con científicos de la Universidad de Stanford, donde en 1952 patentaron y comercializaron el primer equipo de onda continua con un electroimán que operaba a 30 MHz, el HR-30 (Varian, 1968), basado en los descubrimientos de Felix Bloch y Edward M. Purcell. Durante estos años y después de culminar brillantemente su tesis doctoral en la Universidad de Stuttgart, Günther Laukien publicó su gran artículo titulado “High-Frequency Nuclear Magnetic Spectroscopy” (Laukien, 1958). Viendo el potencial de la técnica y la necesidad de construir nuevos equipos con nuevas tecnologías, hacia los años

60, fundó la empresa Bruker Physik AG y construyó el espectrómetro B-KR322. En 1967 y basándose en los diseños pioneros de Hans Primas, el KR-1 a 25 MHz, Bruker terminó con los primeros desarrollos y comercializó el primer equipo a 90 MHz, el HFX 90 (www.bruker.com). En 1969, Bruker comercializó el primer FT-NMR espectrómetro y Tony Keller presentó el primer espectro de carbono-13 en la Conferencia del Pacífico en Química y Espectroscopia celebrada en Anaheim, California (Ernst, 2010) (Anklin, 2019). La intensa rivalidad entre ambas empresas durante años ha dado lugar a mejoras en los equipos de RM que en la actualidad llegan a campos magnético de hasta 1.2 GHz, siendo el primer equipo Bruker instalado en Europa en 2020 en el Centro de Resonancia Magnética de la Universidad de Florencia o el primer equipo Bruker de 1.2 GHz dedicado al estado sólido instalado en Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) de Zürich, Suiza. En la actualidad, se comercializan varios equipos de estas características y continúan los avances tecnológicos de los equipos de RM desarrollando cada vez equipos más compactos y sin la necesidad de criogénicos. ¿Hasta dónde se llegará?, ¿Dónde está el límite?

Estos avances, junto con la evolución que ha experimentado la electrónica, el nivel de miniaturización y la evolución de los ordenadores con procesamiento de datos cada vez más complejos, hace que los equipos de RM posean prestaciones espectaculares y tengan aplicaciones en muy diversos campos como la química, la bioquímica, la medicina y la biología.

Los tres componentes principales de un equipo de Imagen de RM son el imán que genera el campo magnético principal, las bobinas de gradientes de campo magnético y las bobinas de radiofrecuencia (Jianming, 1998). En los próximos apartados, se presenta una breve visión de las partes que forman el equipo de IRM. La Figura 2-1 muestra cómo se disponen estos componentes en el interior de un equipo de IRM. La parte más significativa es el imán, capaz de generar el campo magnético principal B_0 , éste debe ser homogéneo y estable. En el interior también se encuentran las bobinas de *shim* necesarias para homogenizar el campo magnético y las bobinas de gradientes de campo magnético para la localización espacial de la señal. La bobina de RF se localiza lo más próxima a la muestra y tiene dos modos de operación: transmisión y recepción. En el modo transmisión, se utiliza para transmitir el pulso de radiofrecuencia, que excita la muestra y

cuya energía es absorbida por los núcleos atómicos. En el modo recepción, recibe la señal que emiten éstos en el proceso de relajación (Hornak, 1996).

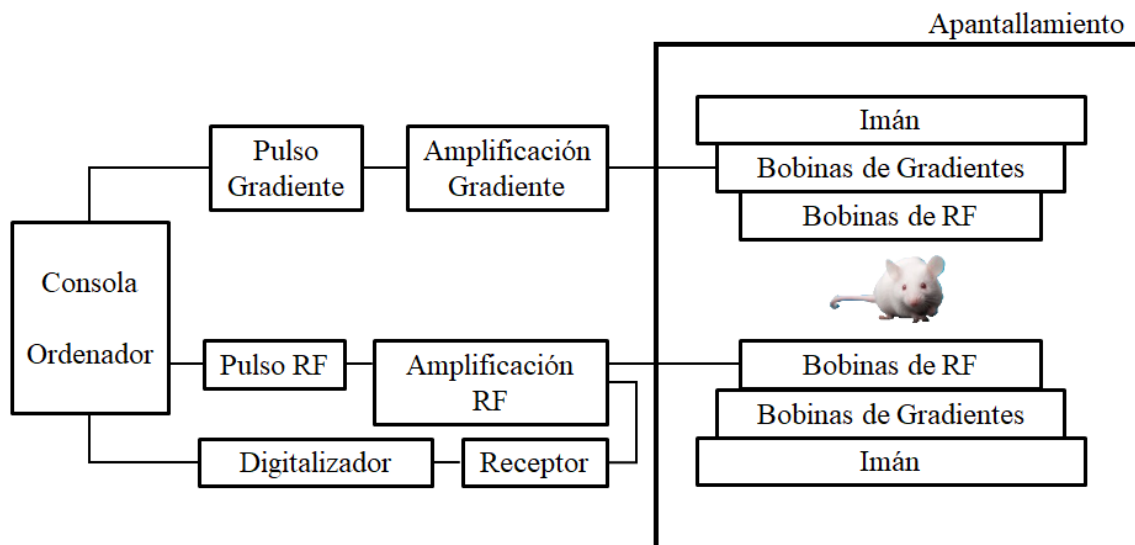


Figura 2-1. Diagrama de bloques de las partes de un equipo de IRM.

2.1.2 Imán

El imán es el componente principal y más costoso de los equipos de RM. Genera el campo magnético estático B_0 , cuya intensidad determina las características de la imagen o de la señal de espectroscopia que se obtendrán con el equipo de RM.

Los tres tipos de imanes que existen son: permanentes, resistivos y superconductores (Chen y Hoult, 1989). Los imanes permanentes están hechos a base de aleaciones metálicas y el campo magnético generado es muy bajo, del orden de 0.5 T. En los últimos años han aparecido otro tipo de imanes permanentes formados a base de aleaciones de elementos químicos como neodimio, hierro y boro, conocidos como imanes de tierras raras. El campo magnético generado es superior al imán permanente tradicional, pudiendo alcanzar campos de hasta 1.5 T (Demas y Prado, 2009) (Marques *et al.*, 2019).

Los imanes resistivos consisten en una bobina de hilo conductor enrollada alrededor de un cilindro y por la que circula una corriente eléctrica y genera un campo magnético. Al apagarse la fuente que produce la corriente eléctrica, el campo magnético generado se

extingue. Este tipo de imán requiere de cantidades significativas de electricidad, mayor de 50 kW debido a la resistencia del hilo conductor.

Los primeros desarrollos de imanes para RM, tanto los imanes permanentes como resistivos, estaban limitados en intensidad de campo magnético, normalmente inferiores a 2 T, debido a la estabilidad de las fuentes de alimentación. Mientras que para campos superiores a 2 T se empleaban solo imanes superconductores. En la actualidad, y con los avances en materiales superconductores, la mayoría de los equipos de RM se construyen con imanes superconductores, tanto para bajos 0.5 T o altos 7 T campos magnético, quedando relegados los permanentes o resistivos a aplicaciones muy concretas, como equipos de RM abiertos o equipos dedicados a aplicaciones de extremidades, con campos, generalmente, de 0.5 o 1 T.

La principal ventaja de los imanes superconductores es el alto valor de campo magnético que alcanzan. Dichos imanes son similares a los imanes resistivos, excepto que la bobina está construida de hilo de una aleación especial que lo hace superconductor. La bobina se encuentra sumergida en helio líquido, a una temperatura de 4.2 K, para conseguir propiedades de superconducción; esto es, resistencia igual a cero. Cada hilo está formado por multitud de filamentos (mayor de 5000 filamentos por hilo). La aleación del filamento es de niobio-titanio (NbTi) o niobio-estaño (Nb₃Sn) para valores más altos de campos magnéticos. Cada hilo puede tolerar hasta una densidad de corriente de más de 3000 A/mm². La longitud del hilo empleado suele ser de varios kilómetros.

Las propiedades de homogeneidad y estabilidad que presente el imán definirán las prestaciones finales del equipo de IRM. La homogeneidad se mide en partes por millón (ppm) sobre un determinado diámetro de un volumen esférico (DSV, *diameter of spherical volume*). Por ejemplo, para un equipo habitual de IRM de uso clínico 3 T debe presentar una homogeneidad menor de 5 ppm en 50 cm DSV o para los equipos de preclínica alrededor de 10 ppm en 18 cm DSV. La deriva del campo se mide en ppm/h (partes por millón/hora) y debe ser alrededor de 0.05 ppm/h para equipos preclínicos.

En los últimos años existe un problema mundial con la escasez de helio (Good, 2014) (Aut, 2020). Las casas comerciales se han visto obligadas a proporcionar alternativas que no dependan del suministro de helio para la construcción de los equipos de IRM. Esto ha deparado en nuevas aleaciones de los hilos conductores y nuevos diseños de imanes,

como los imanes libres de criogénicos (Budinger *et al.*, 2016). La técnica consiste en enfriar los imanes, pero sin la necesidad de elevadas cantidades de helio o nitrógeno líquido, solo una pequeña cantidad de helio y una crioenfriadora, que es el componente para el enfriamiento. Estos imanes se describieron por primera vez en los años 90 (Laskaris *et al.*, 1995). La crioenfriadora es una parte importante de los equipos y el funcionamiento se basa en la compresión y expansión del helio gas que se convierte en energía de refrigeración (O'Reilly y Webb, 2019) (Kryukov *et al.*, 2020).

2.1.3 Bobinas de gradientes de campo magnético

Las bobinas de gradientes de campo magnético se emplean para codificar la información espacial de la señal. Para proporcionar esta información espacial en las imágenes, el campo magnético debe cambiar espacialmente de forma controlada. Esta variación se consigue mediante las bobinas de gradientes de campo magnético. Por consiguiente, un gradiente de campo magnético es una variación lineal del campo magnético y por lo tanto de la frecuencia de resonancia a lo largo del eje del imán. Son necesarios durante el proceso de adquisición de una imagen para codificar la señal. Los gradientes de campo magnético están formados por tres bobinas, cada una de ellas en una dirección del espacio (G_x , G_y y G_z) (Turner, 1993) (Hidalgo-Tobon, 2010). La configuración Maxwell de bobina de gradiente de campo magnético se emplea para el gradiente en Z, mientras que la configuración de bobina de gradiente de campo magnético Golay se usa para los gradientes en X e Y.

Los parámetros que definen las características de un gradiente de campo magnético son: la intensidad, el tiempo de subida (*Risetime*) y la rampa de subida (*Slew-Rate*). La intensidad de un gradiente de campo magnético se expresa en términos de variación de la intensidad del campo por unidad de distancia (mT/m). Los valores oscilan entre 50 y 1000 mT/m para valores de campo muy intensos. Para algunas secuencias se requiere gradientes de campo magnético que puedan cambiar rápidamente de estado. Los valores de tiempo de subida deben ser pequeños, del orden de 100 μ s y en los últimos desarrollos, los valores de la rampa de subida son del orden de 7000 T/m/s (Biospec Ultra-High Field MRI, www.bruker.com).

2.1.4 Bobinas de RF

La bobina de RF es el elemento más cercano a la muestra, su función, en el modo transmisión, es la de generar el campo magnético B_1 necesario para excitar la muestra y posteriormente, en el modo recepción, la de recibir la señal emitida por la muestra durante el proceso de relajación (Chen y Hoult, 1989).

Existen varios diseños dependiendo de la región a analizar. Los dos tipos básicos de bobinas de RF son de volumen y superficiales. Las bobinas de RF de volumen rodean la muestra y el campo magnético B_1 es homogéneo, mientras que las bobinas de RF superficiales se colocan lo más cerca posible de la zona de interés y su campo magnético B_1 disminuye con la distancia a la muestra. Estas últimas bobinas de RF tienen la ventaja de tener una mayor SNR que las bobinas de RF de volumen, aunque la zona de visión sea menor. Para aumentar la zona de visión se puede emplear un conjunto de bobinas de RF superficiales en la configuración llamada normalmente *array*.

Otra parte muy importante de un equipo de IRM es el transmisor, formado por varios módulos, como el generador de los pulsos de RF que excitan la muestra, el generador de frecuencias y el amplificador. En la parte de recepción, la primera etapa consiste en un preamplificador de bajo ruido (*Low Noise Amplifier*, LNA) encargado de amplificar la señal de RM, del orden de los μV , minimizando el ruido. La ganancia típica del primer estado de amplificación es del orden de los 20 dB y figuras de ruido de 0.5 dB. El preamplificador de bajo ruido se coloca lo más próximo a la bobina de RF para reducir las pérdidas en la SNR (Haase *et al.*, 2000) (Hoult, 1978). Otros componentes son los filtros, amplificadores y el digitalizador.

Una discusión más detallada de las bobinas de RF se realizará en el próximo apartado. De aquellas bobinas de RF que son objeto de estudio en esta tesis doctoral se realizará una explicación más precisa.

2.2 BOBINAS DE RADIOFRECUENCIA

2.2.1 Introducción

Como se ha detallado anteriormente, la bobina de RF es una de las partes esenciales de un equipo de IRM y tiene dos funciones: transmisión y recepción. B_1 es el campo magnético generado por la bobina de RF transmisora y su dirección es ortogonal al campo magnético principal B_0 . La bobina de RF transmisora debe generar un campo magnético B_1 homogéneo para excitar de modo uniforme toda la muestra; mientras que la bobina de RF receptora debe presentar una sensibilidad suficientemente alta para recibir la señal emitida desde cualquier punto de la muestra. La bobina de RF receptora se diseña para tener una alta sensibilidad en la región de interés.

Seguidamente, detallo algunos conceptos necesarios antes de describir el funcionamiento de una bobina de RF. En el siglo XIX, el físico Ampère relacionó el campo magnético estático con la corriente eléctrica estacionaria. La ley de Ampère determina que la circulación del campo magnético a lo largo de una línea cerrada es proporcional a la intensidad de corriente I que atraviesa la superficie delimitada por la línea cerrada

$$\oint \vec{B} \cdot d\vec{l} = \mu_0 \int J \cdot d\vec{S} = \mu_0 I \quad \text{Ec 2.1}$$

con μ_0 la permeabilidad del vacío (Feynman *et al.*, 1963) (Pozar, 2011). Este es el principio básico de funcionamiento por el cual una bobina de RF transmisora crea un campo magnético B_1 . La bobina de RF está diseñada para producir una distribución de corriente J que genere un campo magnético uniforme sobre un determinado volumen (Jianming, 1998).

Durante la recepción, el campo magnético oscilante generado en la muestra induce una fuerza electromotriz ζ en la bobina de RF según la ley de inducción de Faraday (Figura 2-2). Faraday relacionó el campo magnético oscilante y el campo eléctrico creado por las variaciones de flujo magnético. La ley de Faraday dice que la tensión inducida en un circuito cerrado es directamente proporcional a la velocidad con que cambia en el tiempo el flujo magnético encerrado por el circuito (Feynman *et al.*, 1963) (Collin, 1992).

$$\zeta = \oint E \, dl = - \frac{d}{dt} \int B \, dS \quad \text{Ec 2.2}$$

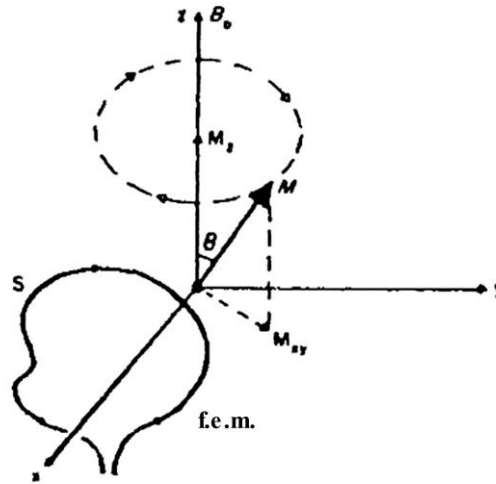


Figura 2-2. Ley de Faraday. La magnetización M induce una fuerza electromotriz (f.e.m.) ζ en la bobina de RF S . (Fuente (Hoult, 1978)).

Existe una similitud entre estas dos acciones de la bobina de RF, la de transmisión y la de recepción, que se plasman en el principio de reciprocidad introducido por primera vez por David Hoult (Hoult y Richards, 1976) (Chen y Hoult, 1989) (Hoult, 2000) en el ámbito de la RM. Se considera un campo magnético B_1 generado por la corriente unidad que circula por la bobina de RF (Figura 2-3). Este campo magnético B_1 en el punto A será mucho mayor que en el punto B. De igual forma, se debe esperar que, si en el punto A se tuviera un campo magnético oscilante, este inducirá en la bobina de RF una fuerza electromotriz ξ que será mayor que si se coloca el mismo campo magnético oscilante en el punto B. La relación entre ξ y B_1 es lo que se conoce como principio de reciprocidad.

En este capítulo se revisan los principios básicos de funcionamiento de una bobina de RF, se definen el concepto de resonancia, adaptación y SNR y se analizan las principales configuraciones de bobinas de RF, especialmente aquellas que son objeto de diseño en esta tesis doctoral.

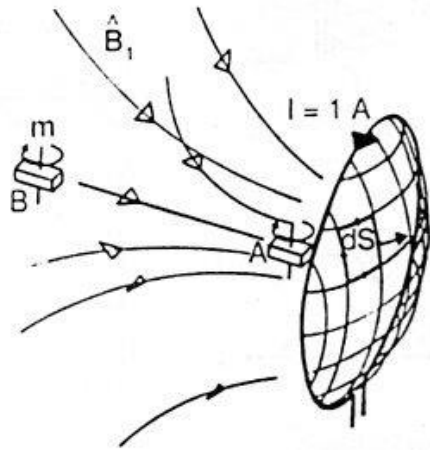


Figura 2-3. Principio de Reciprocidad. (Fuente (Chen y Hoult, 1989)).

2.2.2 Resonancia

Las bobinas de RF están compuestas por un elemento inductivo L , otro capacitivo C y una resistencia R que representa la resistencia total debida a las pérdidas, todos los elementos forman un circuito resonante RLC que resuena a la frecuencia f_0 (Chen y Hoult, 1989) (Mispelter *et al.*, 2006). La Figura 2-4 muestra el circuito equivalente RLC básico de una bobina de RF, donde V_S y V_N son los voltajes debidos a la señal y al ruido respectivamente.

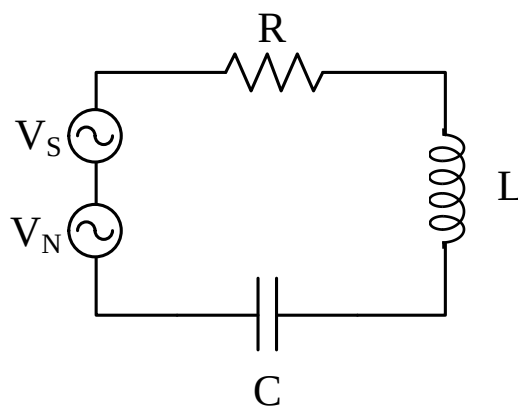


Figura 2-4. Circuito equivalente RLC de una bobina de RF.

La condición de resonancia se cumple cuando las reactancias de L y C son iguales, en condiciones ideales $R = 0$, la frecuencia f_0 viene determinada por:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad \text{Ec 2.3}$$

que debe coincidir con la frecuencia de Larmor ω_0 , que es la frecuencia de precesión del momento magnético alrededor del campo magnético B_0 ($\omega_0 = \gamma B_0$). Los parámetros que caracterizan una bobina de RF son, por una parte, la frecuencia de resonancia f_0 ; por otra, la resistencia R_T donde se incluyen, tanto las pérdidas de la propia bobina R_b , como las pérdidas derivadas de la muestra R_m y; por último, el factor de calidad Q y el campo magnético B_1 generado por la bobina de RF.

Cuando la resistencia es distinta de cero, parte de la energía se disipará en el circuito. El factor de calidad Q es una medida de las pérdidas que presenta la bobina de RF y se expresa como (Pozar, 2011)

$$Q = \frac{\text{Energía total almacenada en la muestra}}{\text{Energía perdida por ciclo}} = \frac{L\omega_0}{R} = \frac{1}{\omega_0 CR} \quad \text{Ec 2.4}$$

Valores altos de Q significan que la bobina de RF presenta pocas pérdidas, mientras que valores bajos significan pérdidas debidas a la interacción bobina-muestra o a las pérdidas intrínsecas de la propia bobina de RF (Haase *et al.*, 2000).

Experimentalmente, el valor de Q se puede obtener como:

$$Q = \frac{\omega_0}{\Delta\omega} \quad \text{Ec 2.5}$$

donde $\Delta\omega$ es el ancho de banda de la señal a -3 dB. Para caracterizar la bobina de RF, se mide la relación entre el valor de Q sin muestra (Q_{unloaded}) y el valor de Q con la muestra en el interior de la bobina de RF (Q_{loaded}). El valor de Q_{loaded} disminuye drásticamente comparándolo con el valor de Q_{unloaded} . La frecuencia de resonancia se desplaza y será necesario modificar los valores de los componentes del circuito RLC para reajustar el valor de la frecuencia f_0 y la adaptación.

$$\frac{Q_{unloaded}}{Q_{loaded}} = \frac{R_{bobina} + R_{muestra}}{R_{bobina}} \quad \text{Ec 2.6}$$

El resultado de la ecuación Ec 2.6 da por tanto una idea de si las pérdidas en la bobina de RF son debidas a la muestra o a la propia bobina de RF. Valores altos aseguran valores de la resistencia de la bobina de RF mucho menores que la resistencia debida a la muestra (Hayes *et al.*, 1985). Las pérdidas debidas a la muestra deben dominar sobre las pérdidas propias de la bobina de RF para que exista una buena SNR.

2.2.3 La señal en RM

Según el principio de reciprocidad (Chen y Hoult, 1989) visto anteriormente, la fuerza electromotriz inducida en la bobina de RF por el vector magnetización M_0 viene expresada por (Hoult y Richards, 1976) (Hoult, 1982)

$$\xi(t) = - \iiint \frac{\delta}{\delta t} (\vec{B}_1 \vec{M}_0) dx dy dz \quad \text{Ec 2.7}$$

con M_0 la magnetización por unidad de volumen y B_1 el campo magnético generado por la bobina de RF cuando por ella circula una intensidad de corriente unidad. Si el campo magnético B_1 es homogéneo en todo el volumen V y después de aplicar un pulso de RF de 90° , la señal de RM detectada en todo el volumen es:

$$\xi = B_{1xy} M_0 \omega_0 V \cos(\omega_0 t) \quad \text{Ec 2.8}$$

donde B_{1xy} es la componente transversal del campo magnético B_1 .

La frecuencia de resonancia ω_0 es proporcional al campo magnético principal B_0 . La magnetización M_0 es también proporcional a B_0 . Luego, la señal inducida ξ es proporcional al cuadrado de campo magnético principal B_0 ($\xi \propto B_0^2$). Para aumentar la señal de RM se debe bien aumentar el campo magnético principal B_0 o incrementar B_1 , el campo magnético generado por la bobina de RF.

2.2.4 El ruido

Johnson (Johnson, 1928) y Nyquist (Nyquist, 1928) observaron que cualquier conductor eléctrico genera ruido debido a la agitación térmica de las cargas eléctricas dentro del conductor en equilibrio. Este ruido se denominó ruido térmico y viene dado por:

$$N \propto \sqrt{4KTR_T\Delta f} \quad \text{Ec 2.9}$$

donde K es la constante de Boltzmann, T la temperatura absoluta, Δf el ancho de banda y R_T es la resistencia total.

Esta resistencia total del circuito está compuesta por la suma de varias fuentes de ruido. Entre ellas se tiene, las pérdidas debidas a la resistencia de los materiales de construcción, cables, componentes, geometría de la bobina, etc. Una cuidada selección de los componentes a emplear resultará en una disminución de las pérdidas óhmicas (Mispelter *et al.*, 2006) (Haase *et al.*, 2000).

Las pérdidas magnéticas son debidas al campo magnético oscilante que induce corrientes de Foucault en la muestra, provocando un aumento de la fuerza electromotriz en la bobina de RF y un calentamiento del conductor. Estas pérdidas magnéticas no se pueden eliminar (Gadian y Robinson, 1979). Por ejemplo, para una muestra esférica de radio b, las pérdidas magnéticas R_m (Hoult, 1982) se expresan como:

$$R_m \propto \omega_0^2 B_1^2 b^5 \quad \text{Ec 2.10}$$

Las pérdidas dieléctricas son causadas por la diferencia de voltaje entre las distintas partes de la bobina de RF. Entre ésta y la muestra se crean unos condensadores parásitos C_d que provocan una desintonización de la bobina de RF. Las pérdidas dieléctricas son proporcionales a estos condensadores C_d (Gadian y Robinson, 1979). Por ejemplo, para una muestra esférica las pérdidas dieléctricas vienen dadas por:

$$R_e \propto \omega_0^3 L^2 C_d \quad \text{Ec 2.11}$$

Un aumento de las pérdidas dieléctricas provoca una variación de la frecuencia de resonancia de la bobina de RF. Para disminuir las pérdidas dieléctricas se lleva a cabo un

diseño balanceado de la bobina de RF y una distribución de los condensadores a lo largo de la bobina de RF. Las configuraciones simétricas de la bobina de RF disminuyen una cuarta parte dichas pérdidas (Decorps *et al.*, 1985).

Por último, hay que tener en cuenta las pérdidas por radiación. La bobina de RF es una antena en campo cercano, y por tanto ésta no debería radiar, pero en la práctica sí lo hace, pues la longitud de onda λ se aproxima a las dimensiones físicas de la bobina de RF. Cuando las dimensiones de la bobina de RF son mucho más pequeñas que la longitud de onda, la resistencia por radiación se considera despreciable. Las pérdidas por radiación aumentan a medida que la longitud de onda λ se reduce o lo que es lo mismo, que la frecuencia aumenta. A la hora de concebir una bobina de RF, hay que tener en cuenta las dimensiones del conductor empleado en la construcción. Se toma como referencia que la longitud del hilo conductor no exceda $\lambda/10$ (Vaughan y Griffiths, 2012). Luego, se consideran bobinas de RF de dimensiones grandes aquellas que exceden la longitud de $\lambda/10$. Estas bobinas de RF son en gran parte inductivas. Por ejemplo, para una pequeña bobina de RF circular, la resistencia de pérdidas por radiación es:

$$R_r = 31.200 \frac{A^2}{\lambda^4} \quad \text{Ec 2.12}$$

donde A es el área de la bobina de RF.

La resistencia total (R_T) vendrá dada por la suma de todas las resistencias de pérdidas, la resistencia debida a las pérdidas magnéticas R_m , a las pérdidas dieléctricas R_e y a la resistencia óhmica R_Ω de los cables y componentes empleados. Este conjunto de resistencias puede ser usado para describir la resistencia de la bobina de RF y la resistencia de la muestra.

$$R_T = R_\Omega + R_m + R_e = R_{\text{bobina de RF}} + R_{\text{muestra}} \quad \text{Ec 2.13}$$

2.2.5 Relación señal-ruido

La relación señal-ruido es uno de los parámetros más importantes para caracterizar la bobina de RF. Se define como el cociente entre el voltaje inducido ξ y el ruido recibido en la bobina de RF

$$SNR = \frac{\xi}{N_m + N_b} \quad \text{Ec 2.14}$$

donde N_m es el ruido generado por la muestra y N_b el generado por la propia bobina de RF. Al ser el ruido proporcional a la resistencia, también se puede expresar de la siguiente forma

$$SNR \propto \frac{\xi}{\sqrt{R_m + R_b}} \quad \text{Ec 2.15}$$

La SNR se maximiza, disminuyendo la resistencia total. Para disminuir la resistencia de la bobina de RF, hay que minimizar las pérdidas óhmicas, con este fin, se eligen componentes electrónicos de alta calidad con factor de calidad Q elevado. En alta frecuencia hay que tener en cuenta el efecto pelicular o efecto *skin* que reduce la sección transversal conductora de la bobina de RF, luego $R_b \propto \sqrt{\omega_0}$ o $R_b \propto \sqrt{B_0}$ (Hoult y Richards, 1976).

Dado que las muestras presentan una alta conductividad, en el cálculo de la SNR habrá que tener presente las pérdidas debidas a la muestra. El resultado de una alta conductividad es una corriente remolino (*eddy current*) inducida en la superficie de la muestra. Por tanto, para disminuir el ruido debido a la muestra, hay que disminuir las pérdidas magnéticas. El ruido de la muestra aumenta linealmente con la frecuencia $R_m \propto N_m^2 \propto B_0^2$.

Sustituyendo en la ecuación Ec 2.15

$$SNR \propto \frac{B_0^2}{\sqrt{B_0^2 + \alpha\sqrt{B_0}}} \quad \text{Ec 2.16}$$

donde α depende de la relación R_m y R_b . Por ejemplo, considerando una muestra esférica, la SNR vendrá dada por (W. A. Edelstein *et al.*, 1986) (Hoult y Lauterbur, 1979)

$$SNR \propto \frac{\omega_0^2 B_1 \Delta V}{\sqrt{\beta \omega_0^2 B_1^2 b^5 + \alpha \omega_0^{1/2}}} \quad \text{Ec 2.17}$$

donde se han tenido en cuenta todas las fuentes de ruido. Así, el primer término del denominador representa las pérdidas de la muestra y el segundo término las pérdidas de la bobina de RF, con α y β constantes. A bajas frecuencias, el ruido debido a la bobina de RF domina sobre el ruido debido a la muestra y $SNR \propto B_0^{7/4}$. Y para altas frecuencias, en IRM superiores a 300 MHz, el ruido debido a la muestra es dominante y $SNR \propto B_0$ (Hoult y Richards, 1976) (W. A. Edelstein *et al.*, 1986) (Sobol, 1986).

Es interesante observar que cuando el ruido debido a la muestra domina sobre el de la bobina de RF, la SNR solo puede ser mejorada disminuyendo la temperatura de la muestra o aumentando el campo magnético principal.

2.2.6 Adaptación y Balanceo

Las bobinas de RF se conectan al equipo de IRM mediante línea de transmisión (cable coaxial), generalmente de 50 Ω (Viohl y Gullberg, 1994). Normalmente, la impedancia de la bobina de RF difiere de la impedancia de la línea de transmisión. La red de adaptación es el nexo de unión entre ambas partes y presenta un papel fundamental en la eficiencia de la bobina de RF, debido a la baja intensidad de la señal de RM. La función de la red de adaptación es la transferencia óptima de potencia entre el transmisor y la bobina de RF y entre la bobina de RF y el receptor, que es máxima cuando ambas impedancias están adaptadas, coeficiente de reflexión nulo ($\Gamma=0$) (Collin, 1992) (Pozar, 2011); es decir, cuando ambas impedancias coinciden $Z_b = Z_0$, siendo Z_b la impedancia de la bobina de RF y Z_0 la impedancia característica de la línea de transmisión (Wheeler y Conradi, 2012). Las redes de adaptación desempeñan un papel importante pues si la bobina de RF no está adaptada a la línea de transmisión, parte de la potencia se refleja,

hay una pérdida de la potencia de RF transferida y daña al transmisor o al receptor. En recepción, hay una pérdida de señal que se traduce en una disminución de la SNR.

En un circuito resonante RLC en paralelo y a la frecuencia de resonancia ω_0 , la parte real de la impedancia del circuito es del orden de $k\Omega$ y viene dada por $R = Q\omega_0 L$ y la parte imaginaria es nula (condición de resonancia $LC\omega_0^2 = 1$), tal y como muestra la Figura 2-5 (Chen y Hoult, 1989). Observando detenidamente la Figura 2-5, se aprecia que existen dos frecuencias ω_1 y ω_2 donde la parte real es 50Ω y la parte imaginaria no es nula; es decir, el punto 1 presenta una frecuencia ω_1 inferior a la frecuencia del espectrómetro ω_0 y una impedancia $Z_1 = 50 + jX$, mientras que el punto 2 presenta una frecuencia ω_2 superior a ω_0 y una impedancia $Z_2 = 50 - jX$.

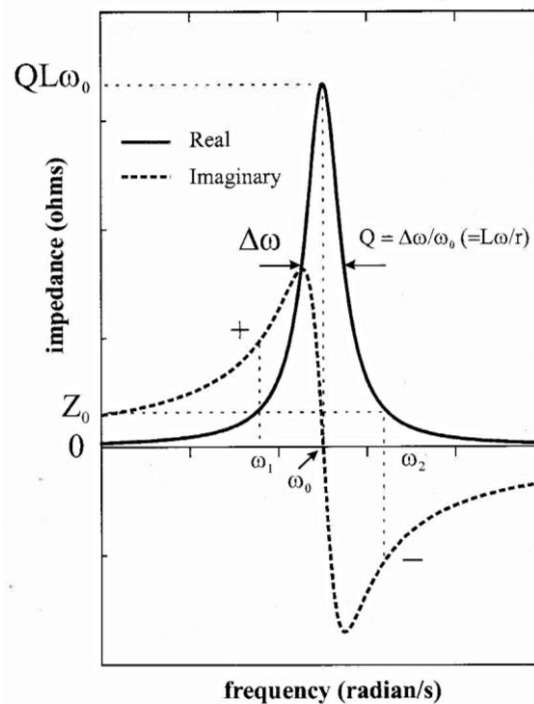


Figura 2-5. Variación de la impedancia del circuito resonante en función de la frecuencia. Las frecuencias ω_1 y ω_2 son las frecuencias a las cuales el circuito tiene impedancia de 50Ω . En ω_1 será 50Ω en serie con una inductancia $Z_1 = 50 + jX$. En ω_2 será 50Ω en serie con una capacitancia $Z_2 = 50 - jX$. (Fuente (Mispelter *et al.*, 2006)).

Para transferir máxima potencia a la bobina de RF ambas impedancias deben estar adaptadas $Z_b = Z_0$ ($\Gamma=0$). Para ello, en el primer caso bastaría con añadir un condensador C_M en serie, de reactancia $X_{CM} = -jX$ y eliminar la parte imaginaria. En el segundo caso,

es necesario una inductancia L_M para anular la reactancia $X_{LM} = jX$. Este último caso, no es muy empleado dada la dificultad de construir inductancias no magnéticas con alto factor de calidad.

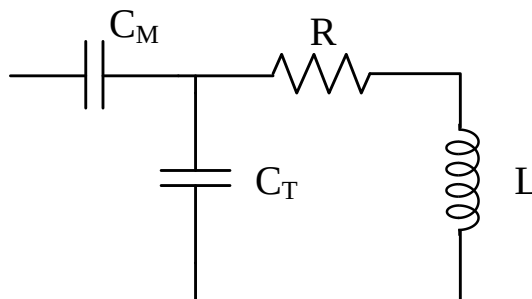


Figura 2-6. Red de adaptación más simple utilizada en las bobinas de RF.

La Figura 2-6 muestra la red de adaptación capacitiva más sencilla y una de las más utilizadas en el diseño de las bobinas de RF.

Existen multitud de combinaciones de las redes de adaptación dependiendo del tipo y del número de componentes empleados. Principalmente, se dividen en dos tipos de redes de adaptación; unas, las de adaptación capacitiva y otras, las de adaptación inductiva (Decorps *et al.*, 1985) (Mispelter *et al.*, 2006).

La adaptación capacitiva usa condensadores como componente para adaptar (Cassidy *et al.*, 2005). La red más básica es la de la Figura 2-6 donde solo se emplea un único condensador de adaptación C_M . Otras redes típicas de adaptación son las redes de tres elementos, como la red en π o en T.

La adaptación inductiva usa inductancias como componente para alcanzar la adaptación (Hoult y Tomanek, 2002) (Froncisz *et al.*, 1986) (Kuhns *et al.*, 1988) (Rivera *et al.*, 1998). La red de adaptación consiste, por ejemplo, en un transformador de inductancia mutua M , formado por la propia bobina de RF que genera el campo magnético B_1 y otra bobina L_M . Para adaptar es necesario variar la distancia entre ambas bobinas. Este tipo de adaptación no es práctica en RM dado que requiere de ajustes mecánicos, siendo el proceso de adaptación más largo y tedioso de realizar. Por consiguiente, la red capacitiva es preferida sobre la inductiva por su sencillez y por presentar valores de Q más altos.

Además, en la bibliografía se encuentran numerosos ejemplos de redes de adaptación, como redes utilizando líneas de transmisión (Martin y Daly, 1986) (Mispelter *et al.*, 2006) (Qian y Brey, 2009) o realizando la adaptación a cierta distancia de la bobina de RF (Alan R. Rath, 1990) (Villa *et al.*, 1999) o ajustando automáticamente la sintonía con diodos varicap para bobinas de RF multinucleares (Muftuler *et al.*, 2002) (Perez de Alejo *et al.*, 2004).

El circuito presentado en Figura 2-6, a pesar de ser el más fácil de implementar, no es el más adecuado ni efectivo. Se trata de un diseño asimétrico, sin balancear, lo que hace que sea más susceptible de pérdidas, modificando la sintonía y adaptación de la bobina de RF. Para minimizar estas pérdidas y mejorar la SNR, los extremos de la bobina de RF deben estar balanceados (*balun, balanced-to-unbalanced*); es decir, los terminales tendrán valores iguales, pero de signo opuesto, modo diferencial. De esta forma, el cable coaxial proporciona un camino de corriente a través del conductor externo o apantallamiento. Esta corriente que circula por el conductor externo interacciona con el campo magnético de la bobina de RF. Son las llamadas corrientes en modo común, y se acoplan a la bobina de RF produciendo más pérdidas y dificultad para sintonizar la bobina de RF, además de posibles quemaduras cuando se ponen en contacto cable y muestra. Todos estos efectos se potencian a altas frecuencias, dado que la longitud del cable se aproxima a la longitud de onda λ de la señal y radia como una antena. Por tanto, para asegurar un correcto funcionamiento de la bobina de RF, las corrientes en modo común deben ser minimizadas (Peterson *et al.*, 2003) (Seeber *et al.*, 2003) (Yang *et al.*, 2006) (Schaller *et al.*, 2011).

Con el fin de minimizar las corrientes en modo común, basta con simetrizar o balancear el circuito (Figura 2-7). Usando la red de adaptación más sencilla de un condensador en serie con la bobina de RF, vista anteriormente, es suficiente con añadir un segundo condensador en el otro terminal. Los dos condensadores son iguales y de doble valor al del circuito sin balancear (Figura 2-6).

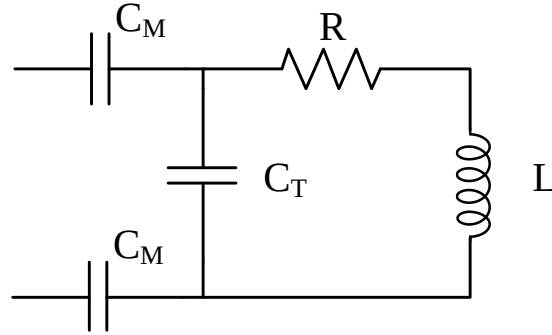


Figura 2-7. Red de adaptación simétrica o balanceada

La Figura 2-8 muestra diferentes configuraciones de circuitos para minimizar las corrientes en modo común (Mispelter *et al.*, 2006) (Zhu *et al.*, 2022). La Figura 2-8 (a) muestra un $\lambda/4$ balun o *Bazooka balun* construido a partir de un cable $\lambda/4$ donde uno de los extremos está cortocircuitado mientras el otro extremo está en circuito abierto (Fayad *et al.*, 1995). La Figura 2-8 (b) se trata de un circuito construido enrollando un cable coaxial formando una inductancia y en paralelo con un condensador. Esta combinación de inductancia y capacitancia forman un circuito resonante que, a la frecuencia de resonancia, presenta una alta impedancia y bloquea la corriente que fluye por el conductor externo del cable, forzando a la corriente a ir por el conductor interior. Este tipo de circuito se denomina circuito trampa. La Figura 2-8 (c) es un *lattice balun* o *LC balun* (Holcomb y Gore, 1985) formado por dos inductancias L y dos condensadores C que cumplen la siguiente relación:

$$L\omega_0 = \frac{1}{C\omega_0} = \sqrt{R_1 R_2} \quad \text{Ec 2.18}$$

donde R_1 es la resistencia de entrada al coaxial sin balancear y R_2 la resistencia de la bobina de RF balanceada.

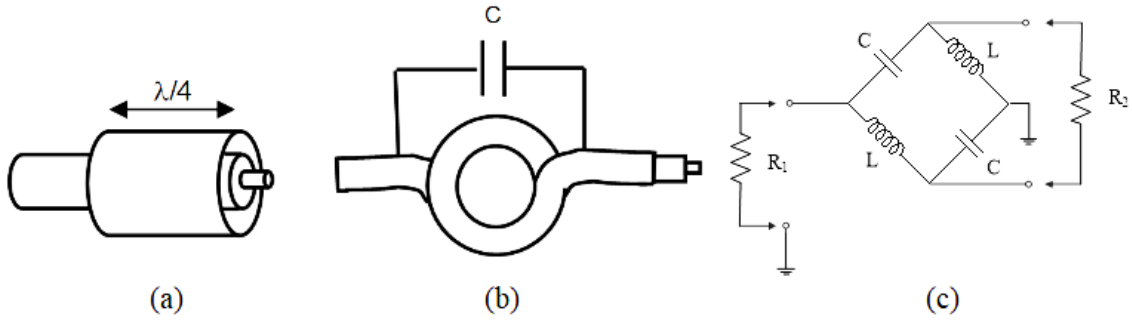


Figura 2-8. *Baluns* y circuitos trampa para minimizar las corrientes en modo común. (a) *Bazooka balun*. (b) *balun* circuito trampa. (c) *LC Balun* o *Lattice Balun*

Estos circuitos trampa se colocan entre la bobina de RF y el preamplificador para eliminar las corrientes en modo común y lo más próximo a la bobina de RF. Los circuitos trampa reducen la longitud eléctrica del cable y los acoplamientos cable-cable entre los diferentes elementos de un *array*.

2.2.7 Cuadratura

Según la ley de inducción de Faraday, después de excitar la muestra aplicando un pulso de RF de 90°, la fuerza electromotriz inducida ξ_1 en la bobina de RF es (Hoult y Richards, 1976)

$$\xi_1 = - \frac{\partial}{\partial t} \{B_1 M\} \quad \text{Ec 2.19}$$

donde B_1 es el campo magnético generado por la bobina de RF. La precesión de la magnetización es detectada como una función sinusoidal.

$$\xi_1 = B_1 M_0 \omega_0 \cos(\omega_0 t) \quad \text{Ec 2.20}$$

Una única bobina de RF no puede distinguir el sentido de la precesión, rotación positiva o negativa, precesión en el sentido horario o anti-horario. Solo la componente positiva contribuye a la excitación de la muestra. Añadiendo una segunda bobina de RF ya es

posible. La fuerza electromotriz inducida ξ_2 en esta segunda bobina de RF es la misma que la inducida en la primera ξ_1 , pero desfasada.

$$\xi_2 = B_1 M_0 \omega_0 \sin(\omega_0 t) \quad \text{Ec 2.21}$$

Luego, la señal inducida total será:

$$\xi = \xi_1 + i\xi_2 = B_1 M_0 \omega_0 e^{i\omega_0 t} \quad \text{Ec 2.22}$$

Solo cuando las dos bobinas de RF receptoras son ortogonales, son independientes. El ruido detectado en las bobinas de RF no está correlacionado, no es coherente, mientras que la señal si es coherente pero desfasadas 90°. Combinando las dos señales receptoras se dobla la señal, mientras que el ruido aumenta en un factor $\sqrt{2}$, dando como resultado una mejora de la SNR de $\sqrt{2}$ (Hoult y Lauterbur, 1979) (Chen *et al.*, 1983).

2.2.8 Tipos de bobinas de RF

El diseño de una bobina de RF supone un compromiso entre escoger una bobina de RF que genere un campo magnético homogéneo o una con alta SNR. Por tanto, el diseño de la bobina de RF debe ser apropiado para el tipo de análisis que se va a realizar; es decir, hay que seleccionarla dependiendo del tipo de muestra, de las dimensiones de la misma y de la zona de interés a analizar. Así, las bobinas de RF de volumen producen un campo magnético homogéneo en la zona de interés, éstas rodean la muestra y se pueden usar tanto como transmisora como receptora. Alternativamente, las bobinas de RF superficiales presentan un campo magnético no homogéneos, pero proporcionan mayor SNR, al estar localizadas lo más cerca posible de la zona de interés. Estas bobinas se suelen usar solo como bobinas de RF receptoras. Por consiguiente, a la hora de seleccionar una bobina de RF para realizar un análisis de IRM, habrá que tener en cuenta todos estos factores. Así, se selecciona una bobina de RF de volumen sobre una superficial cuando el campo de visión a analizar sea grande y cuando se necesite que el campo magnético B_1 sea homogéneo. En cambio, se opta por una bobina de RF superficial cuando los análisis exijan mayor SNR o la zona a analizar sea superficial.

2.2.8.1 Bobinas de RF de volumen

Las bobinas de RF de volumen se pueden clasificar dependiendo de la orientación del campo magnético B_1 que generan; es decir, bobinas de RF con B_1 transversal o longitudinal a su eje. Dentro de las bobinas de RF con B_1 transversal a su eje caben destacar el *Saddle coil* (Ginsberg y Melchner, 1970), *Alderman-Grant coil* (Alderman y Grant, 1979), *Birdcage coil* (Hayes *et al.*, 1985), *TEM coil* (Roschmann, 1988), *Litz coil* (Doty, 2000) y más recientemente *Milipede* (Wong, 2001). Mientras que la bobina de RF con campo magnético B_1 longitudinal a su eje es el solenoide (Hoult, 1982) (Hoult y Richards, 1976). Ésta es probablemente una de las que presenta mejor sensibilidad y homogeneidad. Sin embargo, en los imanes superconductores, donde el campo magnético principal B_0 está alineado con el eje del imán, el solenoide, que presenta un campo magnético B_1 alineado también con el eje, resulta más difícil de utilizar, sobre todo en investigación animal, por el confort y acomodamiento de todos los elementos para la inmovilización y monitorización del sujeto de estudio, debido a la orientación de los campos magnéticos B_0 y B_1 que deben ser ortogonales. En cambio, otras aplicaciones, como pueden ser con muestras, órganos o tejidos *ex vivo*, el solenoide puede ser la bobina de RF ideal debido a sus prestaciones. Otra desventaja es la frecuencia de operación. El valor de la inductancia es elevado y aumenta rápidamente con la dimensión y el número de vueltas, por lo tanto, es preferible su uso para baja frecuencia y muestras pequeñas (Kc *et al.*, 2010) (Minard y Wind, 2001).

Para mejorar el acceso a la muestra se presentó la bobina de RF *saddle* (Ginsberg y Melchner, 1970). El *saddle* es una de las más empleadas para la construcción de bobinas de RF y de bobinas de gradientes de campo magnético. Está formada por dos hilos independientes por los que circula una corriente $I/2$ tal y como se observa en la Figura 2-9.

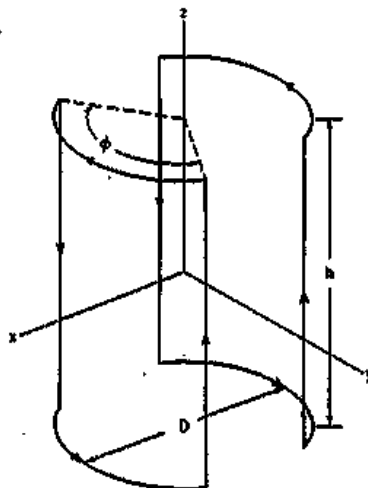


Figura 2-9. Configuración del *saddle*. La mejor homogeneidad del campo magnético B_1 se consigue con $\Phi=120^\circ$. (Fuente (Ginsberg y Melchner, 1970).

El campo magnético B_1 generado por el *saddle* es perpendicular a su eje, lo que hace que sea muy versátil su utilización, además de presentar una mejor accesibilidad que el solenoide (Arakawa *et al.*, 1985). Una modificación del *saddle* es la bobina de RF *Helmholtz*, que se trata de dos espiras en paralelo de radio a separadas una distancia d , por la que circula una corriente de la misma intensidad y sentido (Sobol, 1986) (Jianming, 1998).

La Figura 2-10 representa un *saddle*, desarrollado previamente a esta tesis, y destinado a un equipo clínico intervencionista o abierto 0.5T SIGNA SP MR system (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) situado en el Advanced Technology Center and Radiology Institute del Sheba Medical Center de Tel Hashomer en Israel.

En estos diseños de bobinas de RF, a medida que la frecuencia aumenta, los condensadores para sintonizarlas disminuyen y se hacen comparables con los condensadores parásitos entre bobina de RF y muestra, haciendo imposible la sintonía. Estos condensadores parásitos limitan el valor de la frecuencia de resonancia, por lo que se hace necesario nuevas configuraciones de bobinas de RF.



Figura 2-10. Fotografía de un *saddle* construido para un equipo clínico ubicado en el Advanced Technology Center and Radiology Institute del Sheba Medical Center de Tel Hashomer en Israel de 0.5 T.

Alderman y Grant (Alderman y Grant, 1979) introdujeron un nuevo diseño de bobina de RF. El diseño consta de dos mitades en forma de H. Este diseño presenta una inductancia menor que el *saddle* y por tanto requiere de valores de los condensadores mayores. Se trata de una bobina de RF que puede ser sintonizada a frecuencias más elevadas.

A finales de los años 80, apareció una de las bobinas de RF más estudiada (Hayes, 2009) y empleada en IRM debido a su versatilidad (Lupu *et al.*, 2004). Esta bobina de RF es el *birdcage* (Hayes *et al.*, 1985) (Tropp, 1989) (Pascone *et al.*, 1992) (Vullo *et al.*, 1992) (Tropp, 1997). Existen varias configuraciones (Pascone *et al.*, 1991), *birdcage* paso bajo, *birdcage* paso alto y *birdcage* paso de banda, dependiendo de la posición donde se encuentren los condensadores, tal y como muestra la Figura 2-11.

La Figura 2-12 muestra el circuito equivalente de una sección del *birdcage*. El campo magnético B_1 generado por el *birdcage* es homogéneo y perpendicular a su eje, lo que hace que su uso sea muy versátil en los equipos de IRM superconductores.

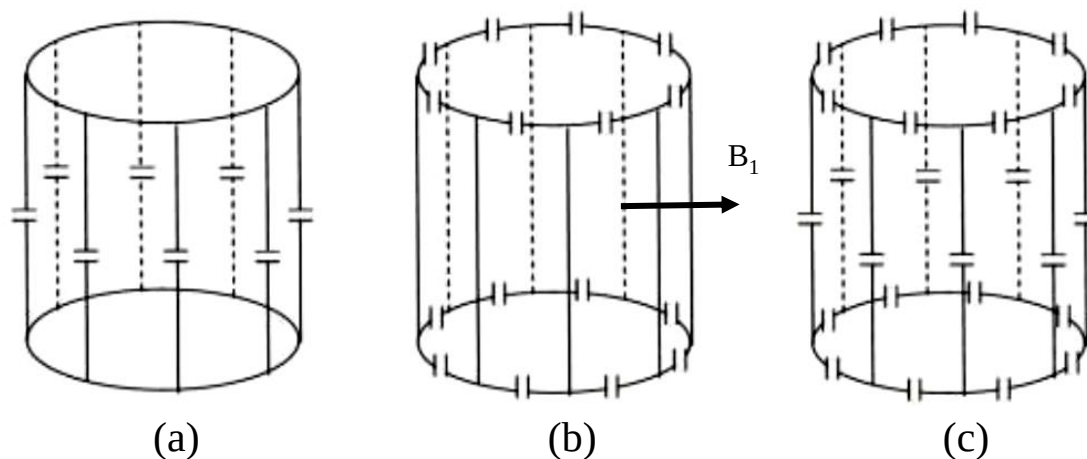


Figura 2-11, Configuraciones de la bobina de RF *birdcage* y dirección del campo magnético B_1 . (a) *Birdcage* paso bajo. (b) *Birdcage* paso alto. (c) *Birdcage* paso de banda. (Fuente (Jianming, 1998).

El *birdcage* está formado por dos anillos separados una distancia l , a estos anillos se les denomina *end-ring* o anillos, y unas barras que unen dichos anillos, llamadas *legs* o *rungs*. Cada sección del *birdcage* está formada por una barra o *leg* y un segmento de dichos anillos o *end-rings*. El *birdcage* tiene N secciones que están conectadas en paralelo lo que hace que el valor de la inducción sea menor que el de otros tipos de bobinas de RF con iguales dimensiones. El número de secciones N es un número múltiplo de 4 con el fin de conservar la estructura simétrica y los diseños en cuadratura (Vaughan y Griffiths, 2012). Es el diseño apropiado para trabajar a altas frecuencias y para construir bobinas de RF de gran tamaño. Otra característica importante del *birdcage* es su fácil configuración en cuadratura dada la simetría, permitiendo un descenso de la potencia transferida en un factor de 2 y un aumento de la SNR de $\sqrt{2}$. La homogeneidad del campo magnético B_1 del *birdcage* dependerá del número de secciones N que tenga el mismo. Al aumentar el número de secciones, aumenta el acoplamiento inductivo entre las barras debido a que aumenta la proximidad entre ellas. Luego, a mayor número de secciones mayor homogeneidad, pero mayor complejidad en la construcción y ajustes, y menor factor de calidad Q .

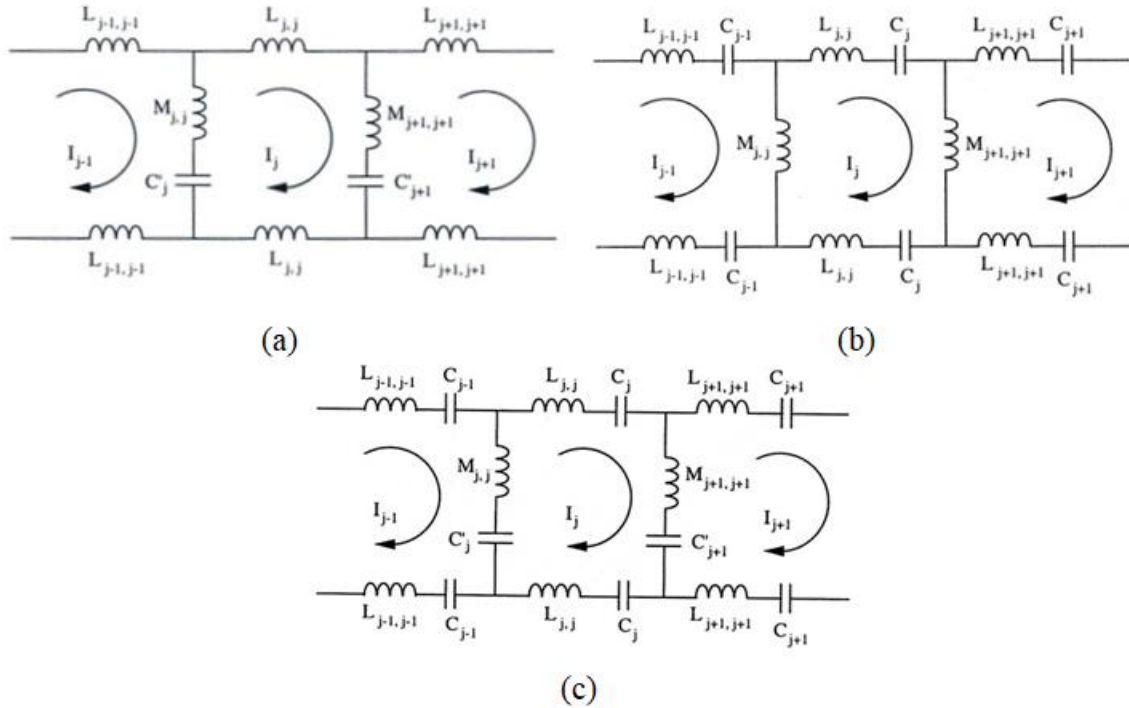


Figura 2-12. Circuito equivalente de la bobina de RF *birdcage*. (a) *Birdcage* paso bajo. (b) *Birdcage* paso alto. (c) *Birdcage* paso de banda. (Fuente (Jianming, 1998)).

Un *birdcage* de N secciones tiene $N/2$ modos resonantes (Leifer, 1997), a diferencia de cualquier bobina de RF que solo posee una única frecuencia de resonancia. Considerando despreciable el acoplamiento inductivo entre barras, todos los condensadores iguales C , L como valor de la inductancia de cada segmento y M como inductancia de las barras, la frecuencia de resonancia de un *birdcage* paso bajo viene dado por (Jianming, 1998)

$$\omega_m = \left[C \left(M + L/2 \sin^2 \frac{\pi m}{N} \right) \right]^{-1/2} \quad (m = 0 \dots N/2) \quad \text{Ec 2.23}$$

El modo resonante $m = 0$ corresponde con la mayor frecuencia, no circula corriente por las barras, solo por los anillos. El modo resonante homogéneo es el que corresponde con $m=1$, la corriente en las barras es proporcional a $\sin \theta$, donde $\theta = 2\pi j/N$, siendo j la posición de las barras.

Las frecuencia de resonancia de un *birdcage* paso alto vendrá dado por (Jianming, 1998)

$$\omega_m = \left[C \left(L + 2M \sin^2 \frac{\pi m}{N} \right) \right]^{-1/2} \quad (m = 0, 1 \dots N/2) \quad \text{Ec 2.24}$$

El modo resonante homogéneo corresponde con $m=1$.

El *birdcage* es también una de las bobinas de RF de volumen más empleadas para realizar sintonías múltiples (Lim *et al.*, 1989) (Fitzsimmons *et al.*, 1993) (Murphy-Boesch *et al.*, 1994) (Amari *et al.*, 1997) (Joseph y Lu, 1989) (Tomanek *et al.*, 2005).

En 1988 Röschmann (Röschmann, 1988) patentó otra bobina de RF muy empleada para altas frecuencias y basada en el *birdcage* pero que utiliza líneas de transmisión en lugar de las barras, es la denominada TEM (*Transverse Electromagnetic*) (Baertlein *et al.*, 2000) (Vaughan *et al.*, 1994). Este tipo de bobina de RF se selecciona cuando la longitud del cable excede de 0.1λ (Vaughan y Griffiths, 2012).

Otras bobinas de RF que han surgido con posterioridad son por ejemplo, *Litzcoil* (Doty, 2000) o *Milipede coil* (Wong, 2001). La bobina de RF *Litz* presenta una mejora en la homogeneidad del campo magnético B_1 y de la SNR frente al *birdcage*. La bobina de RF *Milipede* está basada en el funcionamiento del *birdcage* pero el aspecto físico es muy diferente (Vaughan y Griffiths, 2012). Mientras que el *birdcage* tiene un número pequeño de secciones (8, 16, 32), la bobina de RF *Milipede* tiene hasta 200 secciones y ningún condensador, ni en los anillos ni en las barras. El campo magnético B_1 es más homogéneo que en el *birdcage*. Los artefactos típicos que se observan en los bordes del *birdcage* desaparecen en la bobina de RF *Milipede*, dando lugar a un perfil de campo magnético B_1 mucho más homogéneo (Wong y Sukumar, 2000).

2.2.8.2 Bobinas de RF superficiales

En los últimos tiempos, las bobinas de RF superficiales han asumido un papel muy importante en la IRM debido a la capacidad para proporcionar imágenes de alta SNR, mucho mayor que las bobinas de RF de volumen (Wang *et al.*, 1995). Este tipo de bobinas de RF se colocan directamente sobre la superficie de la muestra, sobre la zona de interés, y se emplean para analizar órganos poco profundos. Como las bobinas de RF superficiales no rodean la muestra, solo la región próxima contribuye al ruido, dando lugar a un

aumento de la SNR en comparación con las bobinas de RF de volumen, donde toda la muestra contribuye al ruido. Otra característica importante de las bobinas de RF superficiales es que el campo magnético B_1 que generan no es homogéneo, más intenso en la proximidad de la bobina de RF y va disminuyendo a medida que aumenta la distancia a la bobina de RF. Su campo de visión es menor que la de volumen, pero presenta mayor sensibilidad B_1 , dando lugar a una mayor SNR. Normalmente, estas bobinas de RF superficiales se usan solo en modo recepción junto con una de volumen que actúa como transmisora y que se desacopla de la anterior dependiendo del modo de funcionamiento.

Las bobinas de RF superficiales se construyen con hilo o cinta de cobre adhesiva y se diseñan con forma geométrica, cuadrada, rectangular o circular, en donde se distribuyen los condensadores para disminuir las pérdidas dieléctricas descritas en apartados anteriores.

Como ejemplo, que el campo magnético generado por una bobina de RF superficial con forma de espira (Figura 2-13) viene dado por (Jianming, 1998)

$$B(z) = \frac{\mu_0 I}{2} \frac{a^2}{(a^2 + z^2)^{3/2}} \quad \text{Ec 2.25}$$

donde I es la corriente que circula por la espira y a el radio de la espira.

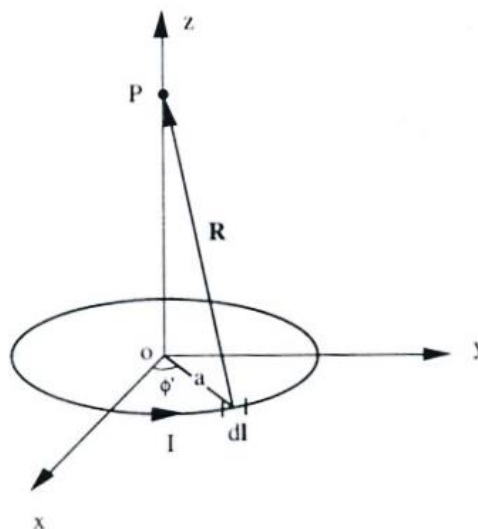


Figura 2-13. Bobina de RF circular. (Fuente (Jianming, 1998)).

Representando esta ecuación Ec 2.25 en función de la distancia z a la bobina de RF y con varios radios, se observa que la intensidad del campo magnético disminuye a medida que el radio aumenta. Al aumentar el radio aumentan la zona de visión y la profundidad, la bobina de RF tiene una mayor área y contribución de ruido y, por lo tanto, una disminución de la SNR, tal y como se muestra en la Figura 2-14.

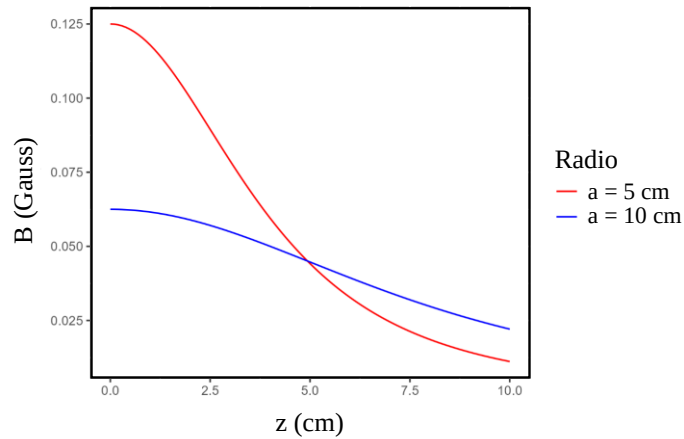


Figura 2-14. Variación del campo magnético B_1 de una espira de radio a , a lo largo de su eje, cuando por ella circula una corriente unidad.

Un criterio a tener en cuenta al diseñar una bobina de RF superficial es maximizar la sensibilidad; es decir, ser capaz de detectar una señal muy débil, del orden de los μV , mientras que reciba el menor ruido posible. Sus dimensiones no se deben escoger arbitrariamente sino seleccionar el radio apropiado para obtener máxima SNR, sin perder profundidad.

La Figura 2-15 muestra, a modo de ejemplo, dos bobinas de RF superficiales desarrolladas también previas a esta tesis, una con un lazo cuadrado y otra rectangular y con los soportes con forma cilíndrica, para adaptarse a la muestra. La bobina de RF de la Figura 2-15 (a) se construyó específicamente para rodilla de conejo y la de la Figura 2-15 (b) para cerebro de rata.

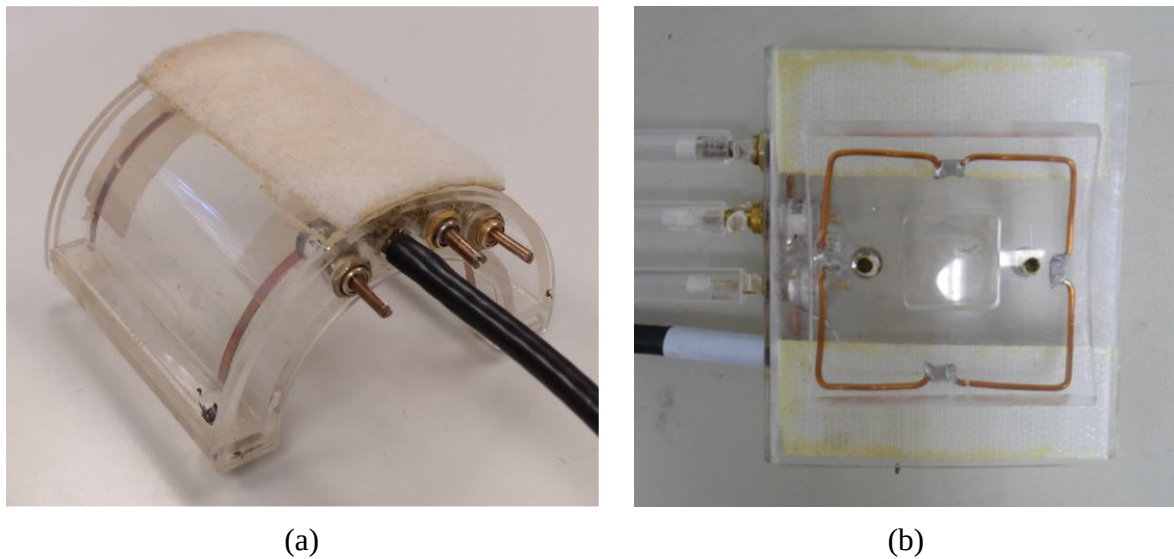


Figura 2-15. Fotografía de dos bobinas de RF superficiales para aplicaciones de (a) rodilla de conejo y (b) para cerebro de rata.

Cuando la bobina de RF superficial se usa solo como receptora y se coloca en el interior de una bobina de RF de volumen, que actúa como transmisora, ambas bobinas de RF se acoplan fuertemente. En la transmisión, la de volumen induce una corriente en la bobina de RF superficial pudiendo causar quemaduras en la muestra. En la recepción, la bobina de RF de volumen carga la de superficie y reduce la sensibilidad. Por ello, ambas bobinas de RF cuando son usadas en conjunto deben ser desacopladas convenientemente (Barberi *et al.*, 2000). Durante la transmisión, se desacopla la bobina de RF superficial mientras la de volumen permanece intacta. En modo recepción, sucede lo contrario, se desacopla la bobina de RF de volumen, mientras se usa la de superficie. Una forma de realizar este desacoplamiento es mediante el método activo, empleando un circuito trampa con diodo PIN (Anonymous, 1998). El circuito trampa está compuesto por un diodo PIN en serie con una inductancia y todo ello en paralelo con uno de los condensadores. A la frecuencia de resonancia, el circuito trampa presenta una alta impedancia, bloqueando el paso de corriente. Otra forma de abordar el desacoplamiento entre bobinas de RF es con el método pasivo, mediante el uso de diodos enfrentados (*crossed diodes*), que funciona de forma similar al método activo. Se colocan en serie con una inductancia y todo ello en paralelo con uno de los condensadores de la bobina de RF (W. A Edelstein *et al.*, 1986) (Hyde *et al.*, 1990). Durante la transmisión los diodos estarán polarizados, bloqueando la corriente que circula por la bobina de RF.

2.2.8.3 Array de bobinas de RF

Como se ha visto, una de las principales características de las bobinas de RF superficiales es la alta SNR que presentan, pero la zona de visión es menor que en las bobinas de RF de volumen. Para aumentar la zona de visión existen dos posibilidades: o aumentar el tamaño de la bobina de RF superficial, perdiendo sensibilidad en B_1 , o construir una que esté compuesta por varias bobinas de RF superficiales y que reciban simultáneamente la señal. La señal de cada una de las bobinas de RF se combina para formar una única imagen con mayor área y con mayor SNR que la que tendría la imagen de una única bobina de RF superficial de mayor tamaño. Estas bobinas de RF fueron descritas por Roemer en 1990 (Roemer *et al.*, 1990) y se les denomina distribución de bobinas de RF o comúnmente llamadas en inglés, *array coil* (Wright y Wald, 1997), en adelante, *array*. Con esta configuración de bobinas de RF se obtienen los beneficios del aumento de la SNR (Wang *et al.*, 1995) sin perder zona de visión. Los *array* son usados solo en modo recepción en combinación con una de volumen que actúa como transmisora.

Cada una de las bobinas de RF superficiales que forman el *array* deben recibir simultáneamente la señal de RM y estar desacopladas entre sí, en esto radica su principal complejidad. Las ventajas, como se ha dicho, son la alta sensibilidad en B_1 y mayor zona de visión. La desventaja es la necesidad de un mayor número de receptores en el equipo de IRM, tantos como elementos individuales tenga el *array*, elevando considerablemente el coste de los equipos.

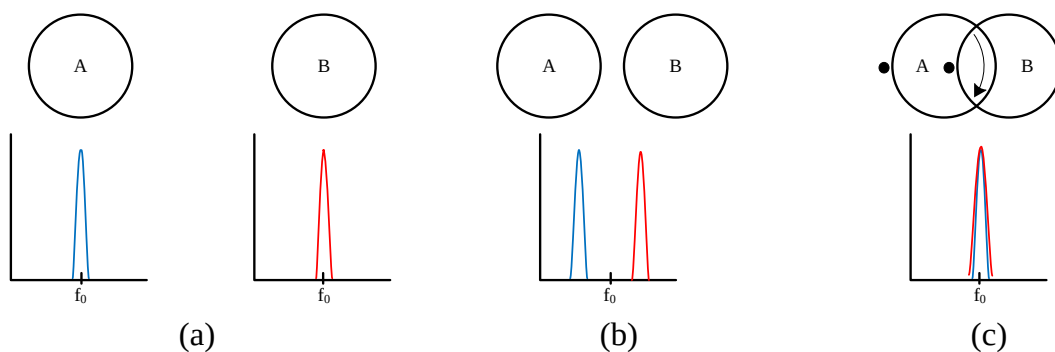


Figura 2-16. *Array*. Evolución del acoplamiento entre dos bobinas A y B sintonizadas a la misma frecuencia f_0 variando la distancia entre ellas. (a) Sin acoplamiento, cuando están muy alejadas. (b) acopladas, al aproximarse la bobina A a la bobina B. (c) sin acoplamiento, en la superposición de las bobinas A y B.

Se considera un par de bobinas de RF superficiales circulares cada una de ellas sintonizada a la misma frecuencia de resonancia f_0 (Figura 2-16 a), al aproximarse ambas bobinas de RF, se produce un acoplamiento inductivo entre ellas y provoca un desdoblamiento de la frecuencia de resonancia (Figura 2-16 b). Este acoplamiento provoca pérdida de sensibilidad a f_0 . Para explicarlo mejor, observemos la Figura 2-17, se trata de dos elementos de un *array* con acoplo inductivo. V_s es el voltaje inducido por la muestra en el elemento 1, I_1 e I_2 son las corrientes inducidas en el elemento 1 y 2 respectivamente y M_{12} es el coeficiente de autoinducción mutua entre el elemento 1 y 2 (Fujita, 2007). Cuando una corriente I_1 circula por el elemento 1, induce una corriente I_2 que circula por el elemento 2, por el acoplamiento entre los dos elementos. Por tanto, el voltaje inducido V_{out} en el elemento 1 vendrá dado por:

$$V_{out} = V_s + \left(R_1 + j \left(\omega_0 L_1 - \frac{1}{\omega_0 C_1} \right) \right) I_1 + j \omega_0 M_{12} I_2 \quad \text{Ec 2.26}$$

donde V_{out} será el voltaje de salida del elemento 1 que será igual a V_s , voltaje inducido por la muestra en el elemento 1, en condiciones ideales. Los términos asociados con I_1 están relacionados con el ruido del elemento 1. Cuando el elemento 1, caracterizado por la bobina L_1 y el condensador C_1 , resuena a la frecuencia f_0 entonces la parte imaginaria es nula. El tercer término asociado a I_2 es el ruido resultante del acoplamiento entre el elemento 1 y 2.

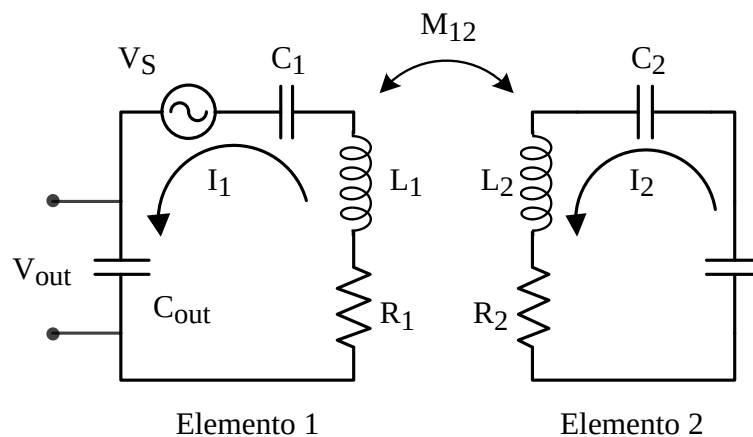


Figura 2-17. Dos elementos de un *array* con acoplamiento inductivo.

Se observa que, si no hay corriente que circule por el elemento 2, no hay voltaje inducido en el elemento 1 y el tercer término se anula. Por consiguiente, existen dos formas de minimizar el acoplamiento inductivo entre los elementos del *array* y anular el tercer término: por una parte, disminuyendo la inductancia mutua entre elementos de la bobina de RF adyacentes ($M_{12}=0$) y por otra, reduciendo la corriente que circula por ellos ($I=0$). Entonces, con el fin de eliminar el acoplamiento entre los elementos del *array* existen varios métodos (Roemer *et al.*, 1990) (Hayes y Roemer, 1990) (Lee *et al.*, 2002). Entre los métodos más empleados está el descrito por Roemer (Roemer *et al.*, 1990), método por solapamiento. Este método consiste en superponer parcialmente los dos elementos del *array* hasta que se anule $M_{12}=0$, por ejemplo, en el caso de una espira la distancia es de orden de 0.75 veces el diámetro (Figura 2-16 c). En el caso de elementos cuadrados es de 0.9 veces el lado.

Otra forma para cancelar el acoplamiento entre elementos del *array* contiguos es introducir elementos inductivos o redes capacitivas entre los elementos (Jevtic, 2001) (Jevtic *et al.*, 2003) (Zhang y Webb, 2004) (Fox, 1989). También se elimina el acoplamiento colocando estos elementos de tal forma que compartan uno de los conductores del *array*; es decir, que compartan uno de los lados de un elemento del *array* (Beck *et al.*, 2020). Ajustando el valor del elemento introducido, se cancela la inducción mutua entre elementos contiguos del *array*. Como los condensadores presentan menos pérdidas, estos son preferidos sobre las bobinas.

Estos métodos no son válidos para un *array* de más de tres elementos. Los métodos mencionados solo sirven para elementos adyacentes, pero sigue habiendo acoplamiento entre los que se encuentran más alejados. La señal inducida en un elemento del *array* por otro contiguo depende de la corriente que circule por este. Reduciendo la corriente, se reduce el acoplamiento anulándose el tercer término.

Para desacoplar los elementos que no están contiguos, cada elemento del *array* se conecta a un preamplificador de baja impedancia de entrada junto con una red de adaptación (Reykowski *et al.*, 1995) (King *et al.*, 2002). La Figura 2-18 representa, en forma de diagrama de bloques, la conexión de un elemento del *array* al preamplificador mediante la red de adaptación. Esta red de adaptación junto con el cable transforma la impedancia de entrada del preamplificador para que, visto desde la bobina de RF, parezca como una resistencia infinita, bloqueando así la corriente que circula por el elemento del *array*,

mientras que al mismo tiempo transforma la impedancia del elemento del *array* a $50\ \Omega$. Si la corriente que circula por cada elemento del *array* está limitada o es nula, el acoplamiento entre los diferentes elementos del *array* es prácticamente nulo.

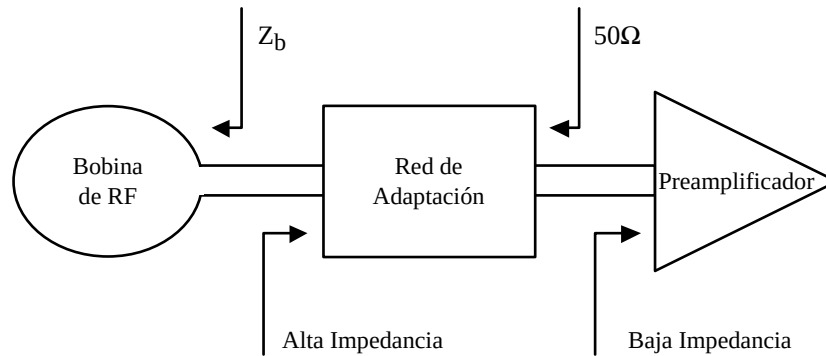


Figura 2-18. Diagrama general de conexión de un elemento del *array* al preamplificador.

Para explicar más en profundidad el mecanismo de desacoplo mediante preamplificador de baja impedancia de entrada se observa la Figura 2-19 (a) (Fujita *et al.*, 2013). Esta figura representa un diagrama de un elemento de un *array*. Consta de L_1 que representa la inducción del elemento del *array*, C_1 y C_2 los condensadores de sintonía y adaptación respectivamente y R_1 la resistencia del elemento del *array*. La bobina L_2 es una bobina de adaptación y juega un papel muy importante. L_2 , junto con el condensador C_2 , adapta la impedancia del elemento del *array* a $50\ \Omega$, vista la impedancia desde el preamplificador. Al mismo tiempo, los valores de L_2 y C_2 se seleccionan para formar un circuito resonante, que, a la frecuencia de resonancia f_0 , presenta una impedancia muy alta (resistencia de entrada del preamplificador prácticamente nula). Mirando desde el elemento del *array*, la impedancia es muy alta, equivalente a un circuito abierto y por tanto, bloqueando la corriente que circula por el elemento del *array*; es decir, es un circuito equivalente a una línea de transmisión de longitud $\lambda/4$ terminada en cortocircuito (Pozar, 2011). Tomando en consideración el esquema de la Figura 2-19 (b) en el que hay dos elementos de un *array*, donde el elemento 2 está conectado a un preamplificador de impedancia de entrada baja. L_2 y C_2 forman un circuito de alta impedancia bloqueando la corriente que circula por el elemento 2 y eliminando el acoplamiento entre los elementos del *array* ($I_2=0$). De esta forma, aunque exista acoplamiento entre el elemento 1 y 2, estos estarán desacoplados usando un preamplificador de baja impedancia de entrada.

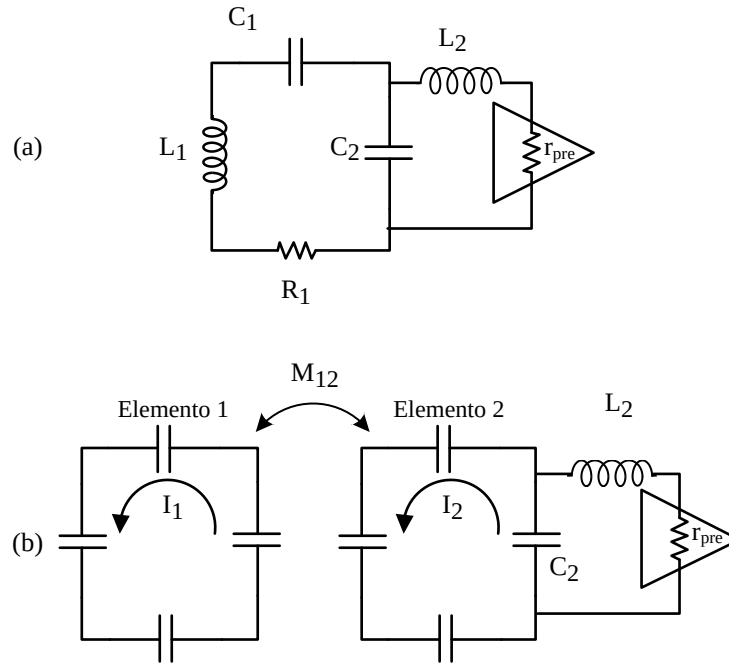


Figura 2-19. (a) Modelo de un elemento de un *array* junto con un preamplificador de impedancia de entrada baja. (b) Modelo de dos elementos de un *array* acoplados y conectado el elemento 2 a un preamplificador de baja impedancia de entrada para desacoplarlo del elemento 1. (Fuente (Fujita *et al.*, 2013)).

Sin embargo, cada método de desacoplamiento presenta varias restricciones. Por ejemplo, el método por solapamiento limita el área de visión, la introducción de elementos discretos, como los condensadores, limita el nivel de atenuación del desacoplo y el uso de preamplificadores de baja impedancia, la potencia transferida.

La Figura 2-20 muestra un cuadro resumen de todas las bobinas de RF expuestas en el apartado 2.2, tanto las de volumen como las superficiales y *array*.

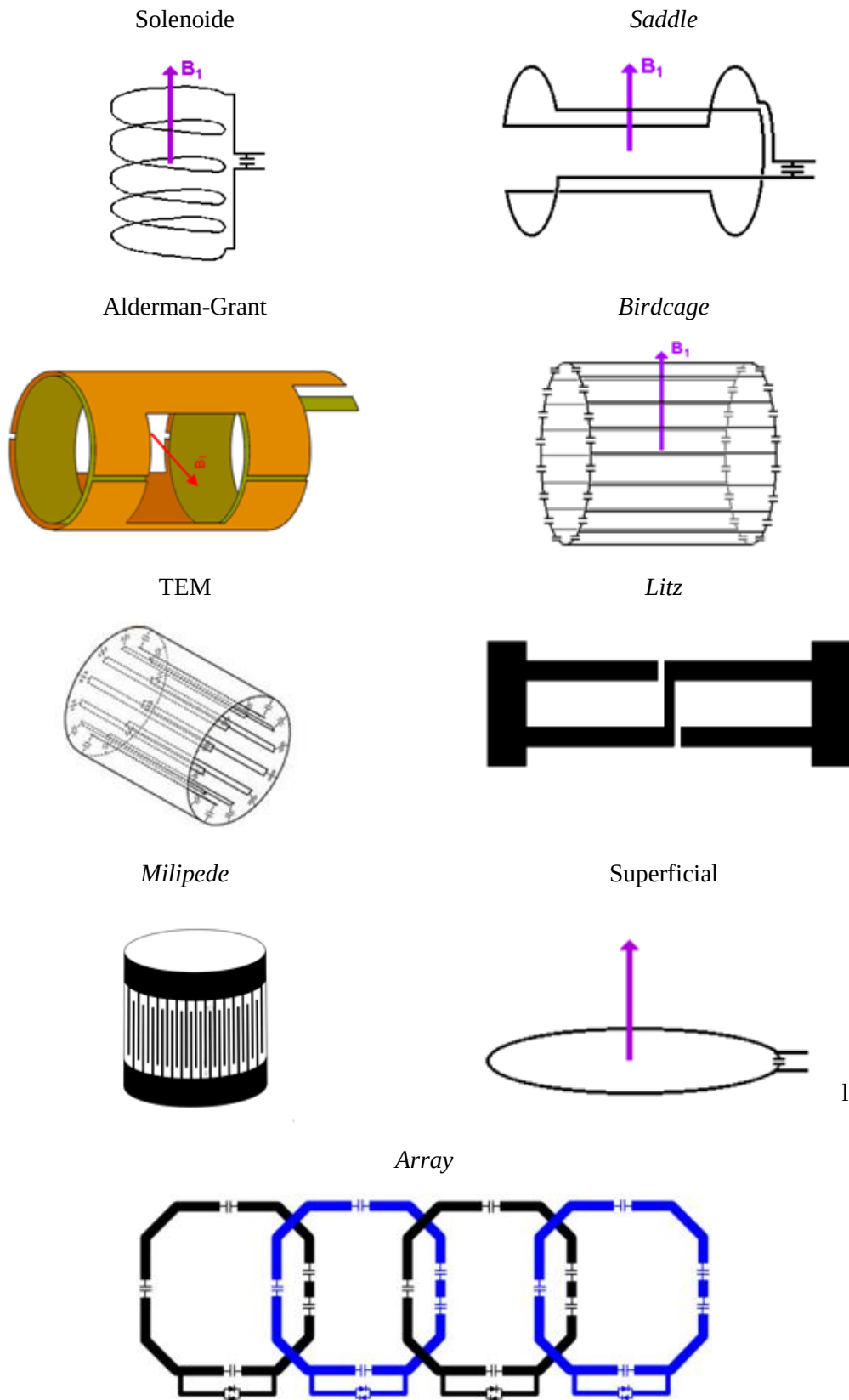


Figura 2-20. Figura resumen de todas las bobinas de RF descritas anteriormente. (Fuentes (Hornak, 1996), (Vaughan y Griffiths, 2012))

2.2.9 Preamplificador

En la recepción de la señal de RM y una vez detectada la señal por la bobina de RF es necesario amplificar la señal, pero sin degradarla más (recordar que la señal de RM es del orden de los μV). El componente electrónico del equipo de IRM encargado de esta amplificación es el preamplificador. Este proceso consta de varios estados siendo el primer estado de preamplificación el más crítico y el que determina las características del ruido (Fujita *et al.*, 2013). La función más importante del preamplificador es aumentar la señal sin aumentar el ruido.

Como todos los componentes electrónicos, el propio preamplificador también introduce una cierta cantidad de ruido, que viene definido por la figura de ruido F , se expresa en decibelios (dB) y es una medida de la degradación de la SNR entre la entrada y la salida y se define como (Friis, 1944)

$$F = 20 \log_{10} \left(\frac{SNR_{in}}{SNR_{out}} \right) \quad \text{Ec 2.27}$$

donde SNR_{in} y SNR_{out} es la relación señal-ruido a la entrada y a la salida del preamplificador respectivamente. El preamplificador ideal tiene una figura de ruido de 0 dB.

Otra característica importante del preamplificador es la ganancia, que se define como la relación entre la señal de salida y la de entrada y se expresa en decibelios (dB). En condiciones reales, el primer estado de amplificación es el que se realiza en el preamplificador y tiene una ganancia de aproximadamente 20 dB y figura de ruido lo más pequeña posible, del orden de 0.7 dB (Haase *et al.*, 2000) o incluso menor. Se coloca lo más próximo a la muestra para prevenir la pérdida de señal y no degradar la SNR. En algunas bobinas de RF, el preamplificador va integrado dentro de la propia bobina de RF.

2.3 CÁLCULO DE LA RELACIÓN SEÑAL-RUIDO Y COEFICIENTE DE VARIACIÓN.

La relación señal-ruido de una imagen de RM define su calidad. Son muchos los factores que influyen en la SNR, desde la intensidad de campo magnético principal B_0 , el tipo de bobina de RF empleada, los parámetros de adquisición de la imagen, como tiempo de repetición y tiempo de eco, resolución, ancho de banda, entre otros. La SNR es uno de los parámetros indispensables para evaluar alteraciones en el equipo de IRM o también puede utilizarse para comparar el rendimiento de dos bobinas de RF, como es el caso en esta tesis doctoral.

En 1985, Henkelman (Henkelman, 1985) describió cómo realizar las medidas de la SNR en una imagen de RM reconstruidas en modo magnitud y con bobinas de RF de volumen y sugirió que para regiones en las que no hay señal (ruido), la relación entre el valor de la señal y la desviación estándar debe estar dada por el factor 1.91. En 1995, Gudbjartsson et al (Gudbjartsson y Patz, 1995) demuestran que la intensidad de las imágenes de RM en presencia de ruido se rige por una distribución de Rice, intensidades de señal baja ($SNR < 2$) están sesgadas debido al ruido. Constantinides et al (Constantinides *et al.*, 1997) propone una estimación de la SNR utilizando *array*, con factores de corrección dependiendo del número de receptores empleados. Para calcular el valor de la SNR se han tenido en cuenta principalmente las directrices descritas por varias organizaciones como el National Electrical Manufacturers Association (NEMA MS-1 2008 (R2014)) (National Electrical Manufacturers Association, 2008) o por el American College of Radiology (Price *et al.*, 2015). Estas organizaciones han establecido protocolos y recomendaciones a seguir para garantizar la calidad de las imágenes adquiridas en un equipo de IRM. El protocolo más genérico recomendado por el National Electrical Manufacturers Association para determinar la SNR de una bobina de RF de volumen viene descrito por el NEMA MS-1 2008 (R2014), para una bobina de RF de superficie por el NEMA MS-6 2008 (R2014) (National Electrical Manufacturers Association, 2008b) y para un *array* por el NEMA MS-9 2008 (R2014) (National Electrical Manufacturers Association, 2008a).

La SNR es un número adimensional y de acuerdo con NEMA MS 1-2008 se calcula como:

$$SNR = \frac{S}{Ruido_Imagen} \quad Ec\ 2.28$$

donde S es la señal de la imagen y $Ruido_Imagen$ el ruido que presenta la imagen. Para realizar el cálculo de la SNR, se seleccionan varias regiones de interés o ROI (*Region of Interest*). Uno de los ROI se coloca en una región de intensidad homogénea del interior de la muestra patrón a medir (S) y otro ROI (Ruido) en el aire o fondo de la imagen (*background*) en una zona libre de artefactos. El numerador de la Ec 2.28 es el valor promedio de la intensidad de la señal dentro de la región a medir (S). Para calcular el denominador, $Ruido_Imagen$, se puede proceder de varias formas. Los dos métodos más empleados son el método 3 del NEMA MS-1 2008 (R2014) que corresponde con la adquisición consecutiva de dos imágenes (I_1 y I_2) y el método 4 del NEMA MS-1 2008 (R2014). Utilizando el primer método, para calcular el valor de $Ruido_Imagen$ se procede a restar dos imágenes para obtener una imagen de ruido ($I_3 = I_1 - I_2$). Sobre el ROI situado en la zona de la muestra, se mide la desviación estándar (SD). Entonces, $Ruido_Imagen$ vendrá dado por $SD_{S(I_3)} / \sqrt{2}$. El factor $\sqrt{2}$ es una corrección del ruido ya que el cálculo de la SD se realiza sobre la resta de las imágenes. Este procedimiento de medida del ruido es válido incluso cuando el ruido contiene señal significativa en el fondo o *background*. La SNR se calcula como:

$$SNR = \sqrt{2} \frac{S}{SD_{S(I_3)}} \quad Ec\ 2.29$$

El segundo método para determinar el ruido de una imagen, $Ruido_Imagen$, corresponde con el método 4 del NEMA MS-1 2008 (R2014) y consiste en realizar solo una adquisición. $Ruido_Imagen$ se calcula a partir de un ROI situado en el exterior de la muestra, en el fondo de la imagen (*background*) y en una zona libre de artefactos (SD_{Ruido}). El ruido en una imagen compleja sigue una distribución gaussiana. Sin embargo, en una imagen en modo magnitud ya no se cumple. La distribución exacta del ruido en una imagen en modo magnitud depende del número de canales de la bobina de RF receptora, siguiendo en general una distribución χ con $2 \cdot n$ grados de libertad, donde n es el número de canales de la bobina de RF receptora. El factor de corrección para n canales es, para el valor promedio del ROI del ruido

$$\mu = \frac{\sqrt{2} \Gamma\left(n + \frac{1}{2}\right)}{\Gamma(n)} \quad \text{Ec 2.30}$$

y para la desviación estándar del ROI del ruido

$$\sigma = \sqrt{2n - \mu^2} \quad \text{Ec 2.31}$$

ambas ecuaciones se encuentran tabuladas en el NEMA MS 9-2008 (R2014).

En el caso más simple de una bobina de RF con un único canal ($n=1$), el ruido sigue una distribución χ con 2 grados de libertad, que corresponde con una distribución de Rayleigh. Las condiciones que deben cumplirse para que lo anterior sea cierto son las siguientes: el ruido de los diferentes canales no está correlacionado y tiene la misma intensidad. La adquisición y reconstrucción no introducen correlaciones en el ruido. Y la imagen de magnitud se calcula como la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las señales individuales.

Luego, en el caso de que el ruido siga la distribución de Rayleigh, el factor de corrección vendrá dado por $\sqrt{(4-\pi)/2} = 0.655$ (Henkelman, 1985), entonces *Ruido_Imagen* se calculará como $SD_{\text{Ruido}}/0.655$. En este caso, la relación entre la señal y la desviación estándar del ROI situado en el fondo de la imagen, donde no existe señal, es del orden de 1.91. El valor de la SNR será:

$$SNR = 0.655 \frac{S}{SD_{\text{Ruido}}} \quad \text{Ec 2.32}$$

Ya en 1997, Constantinides C.D. y colaboradores (Constantinides *et al.*, 1997) demostraron que el número de canales de la bobina de RF receptora influía en la distribución del ruido en la imagen. En el cálculo de la desviación estándar del ruido, cuando la bobina de RF empleada es un *array*, requiere un factor de corrección diferente, ya que el número de canales de la señal, número de elementos que tiene el *array*, altera la distribución de Rayleigh (NEMA Standards Publication MS 9-2008 (R2014)). Tanto el factor de corrección como la relación entre la señal y la desviación estándar del ROI situado en el fondo de la imagen dependen del número de canales y vienen descritos por las ecuaciones anteriormente citadas y tabuladas en el NEMA MS 9-2008 (R2014). Por

ejemplo, en el caso de un *array* de cuatro elementos este factor es de 0.7 para la desviación estándar del ROI ruido y 2.74 para el promedio. Luego, la SNR vendrá dada por:

$$SNR = 0.7 \frac{S}{SD_{Ruido}} = 2.74 \frac{S}{S_{Ruido}} \quad \text{Ec 2.33}$$

Con el fin de calcular la correlación entre los canales del *array* se usa el coeficiente de correlación de Pearson r . Éste se calcula como:

$$r = \frac{cov(S_a, S_b)}{\sigma_a \sigma_b} \quad \text{Ec 2.34}$$

donde cov es la covarianza de las señales de los canales a y b y σ la desviación estándar de cada señal. Para calcular el intervalo de confianza se usa una técnica de Bootstrap (Efron, 1979).

A la hora de evaluar la SNR de una imagen de RM, se puede seleccionar cualquiera de los dos métodos expuestos anteriormente. Sin embargo, el aspecto más importante a tener en cuenta es la reproducibilidad.

Otro parámetro que se calcula en esta tesis se trata del coeficiente de variación. Este parámetro evalúa la homogeneidad de las bobinas de RF de volumen de un solo canal y mide la uniformidad de la imagen de IRM. Éste se calcula como el cociente entre la desviación estándar de la señal del ROI en el interior de la muestra y su promedio, expresado en %.

2.4 IMAGEN EN FLÚOR-19

En la imagen de RM preclínica y clínica, la información anatómica y funcional se obtiene gracias a la excitación del núcleo de hidrógeno presente en las moléculas de agua, que a su vez es el mayor componente del organismo. El hidrógeno, que es el núcleo más abundante en los organismos vivos y también el más sensible, posee una elevada constante giromagnética γ ($\gamma = 42.576 \text{ MHz/T}$). Dependiendo del tipo de estudio a realizar otros núcleos también pueden ser detectados por IRM, como por ejemplo ^{23}Na , ^{31}P , ^3He , ^{129}Xe o el ^{19}F . La detección de estos núcleos diferentes al protón es un reto tecnológico

debido a la menor γ en comparación con la del ^1H y a la menor abundancia natural de estos núcleos en la naturaleza (Hu *et al.*, 2020). En el caso del flúor, la cantidad detectable es despreciable por sus propiedades magnéticas, presente principalmente en forma de sales inorgánicas, con tiempos de relajación T_2 muy bajos y por lo tanto difícil de detectar por IRM.

Entre las aplicaciones más relevantes de la IRM de ^{19}F está la visualización de algunas estructuras de difícil observación mediante IRM de protón, como por ejemplo el pulmón, debido a sus características, como bajo contenido en agua, estructura esponjosa, movimiento producido por la respiración y movimiento cardíaco, inhomogeneidades en la estructura pulmonar, interfaz tejido-gas y artefactos producidos por grandes diferencias de susceptibilidad magnética (Möller *et al.*, 2002). Debido a estas desventajas, existe la necesidad de buscar métodos alternativos para poder detectar la estructura y, sobre todo, la función pulmonar (ventilación, perfusión). Una solución para resolver este problema, que además supondría un gran avance en el diagnóstico de enfermedades pulmonares, es visualizar la función pulmonar mediante el uso de un gas detectable por IRM. Los núcleos usados como alternativa en la detección de la estructura pulmonar son el ^{19}F , ^3He y ^{129}Xe (Ruiz-Cabello *et al.*, 2011) (Fain *et al.*, 2010) (Patz *et al.*, 2007) (Patz *et al.*, 2011) (Albert *et al.*, 1994). En estos casos, el paciente inhala un gas (^{19}F , ^3He o ^{129}Xe) que se transporta a la estructura pulmonar y se adquiere la imagen de resonancia magnética en distintos periodos y empleando distintos métodos. Un ejemplo de los gases con ^{19}F que se han empleado son SF_6 , C_2F_6 , C_3F_8 , y el CF_4 (Pérez-Sánchez *et al.*, 2005) (Chang y Conradi, 2006) (Jacob *et al.*, 2005) (Ruiz-Cabello *et al.*, 2005) (Schreiber *et al.*, 2001). Todos estos gases perfluorados son inertes con mínima o nula toxicidad, y algunos, como el SF_6 , e incluso el C_2F_6 introducido en la práctica clínica habitual. Estos gases se utilizan térmicamente polarizados; es decir, con la polarización intrínseca del campo magnético en el que se utilicen, a diferencia del ^3He y ^{129}Xe que en el contexto de la imagen pulmonar que solo se emplean en forma hiperpolarizada (Janoff *et al.*, 2013) (Norquay *et al.*, 2013), realizada externamente al imán del equipo de IRM. En la polarización térmica, la SNR suele ser baja comparada con la obtenida en la hiperpolarización, hay varias posibles formas de polarización de “fuerza bruta” (Kalechofsky, 2001), bombeo óptico (Brossel y Kastler, 1949), polarización inducida por hidrógeno (Golman *et al.*, 2001) (Haake *et al.*, 1996) y la polarización nuclear dinámica (Abragam y Goldman, 1978) (Goldman, 1970).

Otra de las aplicaciones destacadas de la IRM en ^{19}F es, por ejemplo, la detección precoz de enfermedades cardiovasculares, neurovasculares, oncológicas, etc. (Jacoby *et al.*, 2014) (Flögel *et al.*, 2008) (Gao *et al.*, 2022) que son una de las principales causas de mortalidad en Europa. En los últimos años, una interesante aplicación biomédica de la IRM en ^{19}F es el uso de sistemas de nano-partículas fluoradas, funcionalizadas o no, como agentes de contraste o dirigidos para un determinado diagnóstico precoz de estas enfermedades (Ruiz-Cabello *et al.*, 2011) (Janjic y Ahrens, 2009) (Ruiz-Cabello *et al.*, 2008). En una imagen de IRM, las diferencias en intensidad de la señal de los tejidos vienen dadas, entre otros parámetros, por la secuencia de pulsos utilizada, por los tiempos de relajación empleados y por las características propias del tejido. Cuando la diferencia en intensidad de los tejidos no es suficiente, es necesario resaltar estas diferencias mediante el uso de agentes de contraste. Las nanopartículas fluoradas que se emplean como agentes de contraste se acumulan en la región de interés que se desea visualizar y presentan unas propiedades que acortan los tiempos de relajación provocando un cambio en la intensidad de la señal de RM.

Como se ha indicado, la IRM es una técnica de diagnóstico clínico líder que es capaz de proporcionar imágenes de todo el cuerpo. El grupo de investigación en el que se circunscribe esta tesis trata de extender el uso de IRM en campos tanto de imagen molecular como celular, donde la IRM tiene que competir inevitablemente con las técnicas de imagen nuclear (PET y SPECT). Cuando se emplea la IRM para adquirir imágenes de células individuales en animales vivos, puede proporcionar nuevos conocimientos sobre la biología del tráfico y la migración celular. Cuando se emplea para obtener información molecular el campo se acopla con el campo de la nanotecnología. El desarrollo de los agentes de contraste es, por lo tanto, un área activa de investigación, donde la base de este interés es la expansión de la IRM como una modalidad de imagen clínica y preclínica importante de alta resolución y no invasiva. Además, ahora hay nuevas oportunidades para desarrollar materiales inteligentes con capacidades multifuncionales, incluido el contraste IRM incorporado dentro de las estructuras de biomateriales, la funcionalización con ligandos dirigidos y el transporte de una carga útil terapéutica. Este avance hacia una nueva generación de reactivos de contraste de IRM también se ha visto estimulado por la creciente evidencia contra los agentes de contraste basados en gadolinio (Merbach *et al.*, 2013). Actualmente siguen siendo los agentes de elección y se consideraron históricamente seguros y bien tolerados hasta hace poco. Sin

embargo, se ha encontrado que se acumulan en varios tejidos de pacientes que no tienen insuficiencia renal, incluidos los huesos, el cerebro y los riñones. Además, en 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) lanzó un nuevo anuncio de seguridad con respecto a estos agentes de Gd y el riesgo de depósitos acumulados en el cerebro después de su uso repetido. Mientras se investigan las consecuencias, todavía se pueden administrar, pero se ha aconsejado a los profesionales de la salud que limiten el uso de estos agentes a situaciones en las que el contraste se considere absolutamente necesario. Esto ha abierto la puerta a la novedad de utilizar en el campo de imagen molecular, derivados de perfluorocarbono (^{19}F) incorporado en nano partículas inteligentes. Esto puede ofrecer firmas cuantitativas únicas para resonancia magnética molecular sin señal de fondo competitiva, como ocurre en la imagen PET; eso sí, con mucha menor sensibilidad. A pesar de la antigüedad de las aplicaciones de IRM en protón, para las de ^{19}F solo recientemente se nota que el ritmo y la relevancia clínica de la IRM de ^{19}F se han acelerado. En parte, esto se debe a los avances en el desarrollo de secuencias de pulso ultrarrápidas para escáneres preclínicos y clínicos y a mejoras en la instrumentación, como los diseños de bobinas de RF suficientemente sensibles para detectar la señal de RMN de ^{19}F , objetivo que ocupa esta tesis doctoral.

CAPÍTULO 3.

PARTE EXPERIMENTAL GENERAL

3.1 INTRODUCCIÓN

La IRM basada en ^{19}F se ha convertido en una herramienta de imagen molecular, tanto en investigación clínica como preclínica, que permite la detección y cuantificación de células marcadas, de gran utilidad para diferentes aplicaciones (Ruiz-Cabello *et al.*, 2011) con núcleos diferentes al protón, como el flúor, esto conlleva la necesidad de desarrollar nuevos diseños de bobinas de RF que sean capaces de detectar dos o varios núcleos a la vez (^1H y ^{19}F). Estos diseños multinucleares requieren de más de una bobina de RF para obtener toda la información, por un lado, la de ^1H que proporciona la información anatómica y, por otro lado, la de ^{19}F para la información funcional y molecular. Una ventaja de las bobinas de RF de doble sintonía es el coregistro simultaneo de los dos núcleos, sin el inconveniente de cambiar de bobina de RF cada vez. La selección de su configuración es de crucial importancia para maximizar la SNR de otros núcleos diferentes al protón, como es el flúor.

En los próximos capítulos se describen las tres configuraciones de bobinas de RF desarrolladas en esta tesis, para aplicaciones en ^{19}F que maximicen la SNR para equipos

de IRM de 7 T. A continuación, se describe los materiales y métodos comunes a todas ellas.

3.2 MATERIALES Y MÉTODOS

3.2.1 Equipo de IRM

El espectrómetro de IRM donde se instalarán las tres configuraciones de bobinas de RF se trata de un equipo horizontal de 7 T, Bruker Biospec 70/30 USR (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany) situado en el CIC biomaGUNE de San Sebastián. Las frecuencias de resonancia para ^1H y ^{19}F a 7 T son 300 MHz y 282 MHz respectivamente. Este equipo dispone de hasta cuatro canales de recepción y una cavidad con un diámetro interno de 30 cm, donde serán probadas las tres configuraciones desarrolladas en esta tesis doctoral.

3.2.2 Soportes de las bobinas de RF

Al tratarse de bobinas de RF para experimentación en ^{19}F , se seleccionó cuidadosamente el material del soporte sobre el que se construyeron las tres configuraciones puesto que algunos de los plásticos comerciales tienen flúor en su composición. Los dos materiales seleccionados fueron: el Tereftalato de Polietileno ($(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4)_n$), más conocido por sus siglas en inglés PET o por el nombre comercial de Arnite, y el nailon[®] $(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2)_n$, dependiendo de la disponibilidad de material del taller mecánico. Entre las principales características de estos termoplásticos cabe destacar la alta resistencia al desgaste y corrosión, buena resistencia química y térmica y una temperatura de fusión elevada en torno a 260 °C, aconsejable para evitar el deterioro del soporte ante calentamientos por las soldaduras en las bobinas de RF. Es una de las temperaturas de fusión más elevadas entre los plásticos, después del Politetrafluoroetileno (PTFE o Teflón) de 327 °C, pero este último posee flúor en su composición ($-\text{CF}_2=\text{CF}_2-$). El material empleado en el *array* fue PET y en las otras dos bobinas de RF nailon[®].

Los mencionados soportes fueron fabricados en talleres mecánicos externos a la Universidad (Mecamen, Madrid).

3.2.3 Muestras para pruebas o patrones

Para caracterizar las tres configuraciones de bobinas de RF en las dos frecuencias de resonancia $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ se prepararon dos muestras o patrones en el laboratorio. El denominado patrón de homogeneidad tiene el propósito de medir tanto la homogeneidad como el valor de la SNR. Consiste en un tubo de vidrio de 35 mm de diámetro, excepto para la bobina de RF superficial circularmente polarizada que presenta 25 mm de diámetro. Este tubo contiene 2,2,2-trifluoroetanol puro ($\text{C}_2\text{H}_3\text{F}_3\text{O}$), compuesto que tiene por molécula 3 átomos de ^{19}F equivalentes, 2 de ^1H equivalentes y un grupo OH cuyo protón no es equivalente a los dos anteriores. Así mismo, esta muestra patrón sirvió para comparar la SNR entre las diferentes configuraciones de bobinas de RF y realizar una valoración de las mismas.

Para medir la sensibilidad de las bobinas de RF se preparó un segundo patrón. Éste estaba formado por un conjunto de tubos de vidrio de 15 mm de diámetro. El interior de los tubos se rellenó con disoluciones de 2,2,2-trifluoroetanol en agua a diferentes concentraciones de 82.2, 54.8, 27.4, 13.7 y 3 mM. Para la bobina de RF superficial circularmente polarizada se emplearon las concentraciones más pequeñas de 13.7 y 3 mM.

Se seleccionó este compuesto dado que permite probar al mismo tiempo la bobina en modo protón y flúor sin necesidad de cambiar de muestra, y al no tener un carácter ácido no carga mucho la bobina. El 2,2,2-trifluoroetanol disminuye la constante dieléctrica de las soluciones acuosas. Por otro lado, es el mismo compuesto que utiliza la empresa Bruker para realizar su muestra patrón y caracterizar sus bobinas de RF.

3.2.4 Experimentos

Los experimentos llevados a cabo con el patrón de homogeneidad de 2,2,2-trifluoroetanol puro fueron imágenes axiales adquiridas con la secuencia de pulsos multi-corte y multi-eco de espín (MSME). Los parámetros de adquisición fueron los siguientes: tiempo de repetición (TR) de 1151 ms, tiempo de eco (TE) de 11 ms, 1 promedio, campo de visión de 60 mm * 60 mm y 2 mm de espesor del corte. La matriz de datos fue de 256*256, con un tiempo total de adquisición de 4 min 54 s y 9 min 49 s para las imágenes adquiridas con dos repeticiones. Igualmente, se adquirieron imágenes sagitales y coronales. A esta secuencia de pulsos se denominará en lo sucesivo MSME-H.

Análogamente y con el mismo patrón de homogeneidad, se adquirieron imágenes en las tres orientaciones, axial, sagital y coronal, utilizando la secuencia de pulsos *Fast Low Angle Shot* (FLASH). En este caso, los parámetros de adquisición fueron los siguientes: tiempo de repetición (TR) de 100 ms, tiempo de eco (TE) de 4 ms, 5 promedios, campo de visión de 60 mm * 60 mm y 2 mm de espesor del corte. La matriz de datos fue de 128*128, con un tiempo total de adquisición de 1 min 4 s y 2 min 8 s para las imágenes adquiridas con dos repeticiones. Esta secuencia de pulsos se nombrará como FLASH-H.

Previo a la realización de los experimentos y con la muestra patrón de homogeneidad, se realizó las tareas de ajustes necesarias en todo experimento, como la calibración de los pulsos, el ajuste de la homogeneidad del campo magnético y el ajuste de la frecuencia.

Por otro lado, para calcular la sensibilidad de las bobinas de RF se adquirieron imágenes axiales con el patrón de sensibilidad usando la secuencia de pulsos *Fast Low Angle Shot* (FLASH). Los parámetros de adquisición para el ^{19}F fueron: tiempo de repetición (TR) de 15 ms, tiempo de eco (TE) de 4 ms, 400 promedios, campo de visión de 60 mm * 60 mm y 10 mm de espesor del corte. La matriz de datos fue de 64*64 con un tiempo total de adquisición de 6 min 24 s y 12 min 48 s para las imágenes adquiridas con dos repeticiones. Esta secuencia de pulsos se denotará como FLASH-S.

A la hora de seleccionar tanto los parámetros como las secuencias de pulsos se ha tenido en cuenta las recomendaciones de NEMA y las condiciones reales de la experimentación animal. La adquisición de imágenes en ^{19}F se realiza normalmente con una resolución

espacial y temporal relativamente baja debido a la todavía relativamente baja concentración (del orden milimolar) de los átomos de ^{19}F , comparada con la del protón del agua de los tejidos, base de la IRM convencional.

La Tabla 3-1 muestra un resumen de las imágenes adquiridas en ^1H con cada tipo de bobina de RF.

Imagen ^1H	MSME-H	FLASH-H
Bobina de RF de volumen	✓	✓
Array de bobinas de RF con forma volumétrica		
Bobina de RF superficial circularmente polarizada		✓

Tabla 3-1. Tabla resumen de las imágenes adquiridas en ^1H dependiendo de la bobina de RF empleada.

La Tabla 3-2 muestra un resumen de las imágenes adquiridas en ^{19}F con cada tipo de bobina de RF.

Imagen ^{19}F	MSME-H	FLASH-H	FLASH-S
Bobina de RF de volumen	✓	✓	✓
Array de bobinas de RF con forma volumétrica	✓	✓	✓
Bobina de RF superficial circularmente polarizada		✓	✓

Tabla 3-2. Tabla resumen de las imágenes adquiridas en ^{19}F dependiendo de la bobina de RF empleada.

El software utilizado tanto para la adquisición como para el procesamiento de los experimentos fue el suministrado por la casa comercial del equipo de IRM, ParaVision PV 6.0.1 (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany).

La reconstrucción de las imágenes fue realizada por dicho software ParaVision. La reconstrucción usa solamente transformación de Fourier. No se usa en ningún caso la

técnica de imagen paralela. Tampoco se realiza reconstrucción iterativa ni filtrado para reducir el ruido. De este modo, se garantiza que la reconstrucción no introduce sesgo ni correlación en el ruido.

ImageJ 1.52 (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States) fue el software empleado para analizar las imágenes, para definir las regiones de interés y calcular sobre estas regiones la SNR de las bobinas de RF.

3.2.5 Cálculo de la relación señal-ruido

Con el fin de poder comparar el resultado de la SNR obtenido en cada una de las bobinas de RF descritas en esta tesis y establecer un criterio para la comparación, se tiene en consideración las directrices descritas por la National Electrical Manufacturers Association (NEMA) expuestas en el apartado 2.3. El protocolo seleccionado fue el método 3, imágenes adquiridas con dos repeticiones, del organismo National Electrical Manufacturers Association (NEMA MS-1 2008 (R2014)). Para ello, el procedimiento consistió en seleccionar varias regiones de interés (ROI) en el interior de la muestra. El valor de la señal (S) se obtuvo promediando la intensidad de la señal del ROI en las dos imágenes. Sobre la imagen diferencia ($I_3 = I_1 - I_2$), imagen de ruido, se sacó el valor de la desviación estándar del ROI situado en la zona de la muestra. El valor numérico de la relación señal-ruido viene dado sustituyendo valores en la ecuación Ec 2.29.

3.2.6 Equipo de medida: Analizador de Redes

Todas las medidas y ajustes para caracterizar las tres implementaciones de bobinas de RF se realizaron en un analizador de redes 8712ET (Agilent Technologies, Palo Alto, USA). Entre los parámetros medidos en el analizador de redes figuran el coeficiente de reflexión (S_{11}) y el coeficiente de transmisión (S_{21}). Otro de los parámetros para caracterizar las bobinas de RF es el factor de calidad (Q). Para ello, se midió el factor de calidad sin muestra en el interior de la bobina de RF (Q sin carga, Q_U) y con muestra en el interior (Q cargado, Q_L).

CAPÍTULO 4.

BOBINA DE RF DE VOLUMEN DOBLE SINTONÍA $^1\text{H}/^{19}\text{F}$

4.1 INTRODUCCIÓN

En la bibliografía especializada existen innumerables ejemplos de bobinas de RF de doble sintonía. Seguidamente, se exponen algunos de los métodos más habituales. Uno de los primeros diseños está basado en líneas de transmisión, utilizando diferentes longitudes de cable coaxial según la frecuencia a sintonizar (Cross *et al.*, 1976). Esta configuración es útil para frecuencias muy separadas, pero presenta el inconveniente de la longitud del cable coaxial. Para núcleos cuyas frecuencias se encuentran muy separadas, se reemplaza la línea de transmisión por elementos discretos, inductancias y condensadores, formando un circuito trampa o circuito LC (Schnall *et al.*, 1985) (Doty *et al.*, 1981) (Sunder Rajan *et al.*, 1987) (Meyerspeer *et al.*, 2014) (Shen *et al.*, 1997). En el caso del ^1H y el ^{19}F no es lo más adecuado pues sus frecuencias están próximas. El circuito trampa presenta una alta impedancia a frecuencias bajas, el circuito equivalente es una inductancia, mientras que a altas frecuencias presenta baja impedancia y el circuito equivalente es un condensador (Schnall *et al.*, 1985). El circuito trampa es ampliamente utilizado para el diseño de bobinas de RF de doble sintonía y en especial con la bobina de RF *birdcage*

(Alan R Rath, 1990) (Isaac *et al.*, 1990) (Pascone *et al.*, 1993). Para núcleos cuyas frecuencias están próximas un posible método es el uso de apantallamiento de diferentes radios (Lu y Joseph, 1991). El apantallamiento rodea la bobina de RF y es un elemento que se utiliza para protegerla de las señales externas de RF y evitar interacciones entre la bobina de RF y otros elementos dentro del equipo de IRM. Su uso, disminuye la inductancia de la bobina de RF, haciendo que la frecuencia de resonancia aumente. La sintonía en cada uno de los núcleos se consigue moviendo el apantallamiento (Dardzinski *et al.*, 1998). El inconveniente que presenta este método es la necesidad de tener que reajustar la bobina de RF para cada frecuencia. Otra configuración posible es la construcción de dos bobinas de RF en montaje coaxial (Fitzsimmons *et al.*, 1993) (Murphy-Boesch *et al.*, 1994) (Hu *et al.*, 2011). El inconveniente que presenta este método es la disminución de la SNR si el montaje coaxial no es perfecto y existe acoplamiento entre las dos bobinas de RF. Otra alternativa es el uso del diodo varicap (Muftuler *et al.*, 2002) (Perez de Alejo *et al.*, 2004) pero este tiene un factor de calidad bajo. En la actualidad, muchos de los diseños de doble sintonía utilizan componentes activos como el diodo PIN (Lee *et al.*, 2000). El diodo PIN se utiliza como sustituto del circuito LC (Ha *et al.*, 2010) y se usa para seleccionar las bobinas de RF o para evitar el acoplo entre ellas. Sin embargo, dependiendo de la posición en la que se encuentre el diodo PIN dentro de la bobina de RF, la SNR puede disminuir debido a la propia resistencia interna del diodo, como, por ejemplo, cuando está colocado en serie con la bobina de RF y está directamente polarizado. Los últimos avances están relacionados con la utilización de sistemas micro-electromecánicos (MEMS) (Maunder *et al.*, 2018). Esta tecnología permite una velocidad de conmutación más rápida (Bulumulla *et al.*, 2017).

Tal y como se ha mencionado, la bobina de RF *birdcage* es una de las más versátiles. La estructura simétrica facilita el diseño de doble sintonía, además de ser una de las que presenta un campo magnético B_1 más homogéneo. Otra peculiaridad importante es la facilidad para diseños en cuadratura, presenta dos modos resonantes ortogonales. Todas estas características la han convertido en una de las bobinas de RF más empleadas (Hayes *et al.*, 1985) (Tropp, 1989) (Pascone *et al.*, 1991).

En este caso, se debió analizar cuál era la configuración más adecuada. Para núcleos cuya frecuencia de resonancia se encuentran próximos, como es el caso del ^1H y ^{19}F (300 MHz

y 282 MHz respectivamente a 7T), existen varias configuraciones posibles, como la descrita anteriormente de utilizar apantallamientos con radios diferentes (Lu y Joseph, 1991). Este método varía la inductancia de la bobina de RF principal en función del radio del apantallamiento. Al variar la inductancia, varía la frecuencia. Este método no es aconsejable pues es necesario reajustar la bobina de RF para cada frecuencia. Otra configuración es la empleada por Joseph and Lu (Joseph y Lu, 1989) (Jianming, 1998) (Amari *et al.*, 1997) donde los valores de los condensadores son diferentes en cada una de las secciones de la bobina de RF *birdcage*. El valor de los condensadores depende de la posición j donde se encuentren y viene dado por:

$$C_j = C + \Delta C \cos\left(\frac{4\pi j}{N}\right) \quad \text{Ec 4.1}$$

donde C es el valor inicial de la capacidad, ΔC la máxima desviación en los condensadores y N el número de secciones de la bobina de RF *birdcage*. Usando la facilidad de configuración en cuadratura de la bobina de RF *birdcage*, cada uno de los dos modos ortogonales se sintoniza en cada una de las frecuencias de interés, ^1H y ^{19}F , de esta forma, la bobina de RF presenta el mismo perfil de B_1 para ambas frecuencias. Por ejemplo, la corriente que circula por los anillos de la bobina de RF *birdcage* paso alto para los dos modos ortogonales vendrá dada por:

$$I_j^{(c)} = \cos\frac{2\pi j}{N} \quad \text{Ec 4.2}$$

$$I_j^{(s)} = \sin\frac{2\pi j}{N} \quad \text{Ec 4.3}$$

con j se denota la posición de las barras dentro del anillo y N el número de secciones de la bobina de RF *birdcage*. Se observa que los máximos de corriente en uno de los modos se producen en las posiciones N y $N/2$ y los nulos en las posiciones $N/4$ y $3N/4$. Por lo tanto, la frecuencia de resonancia de este modo no se ve influenciada por los valores de los condensadores que se encuentran situados en las posiciones $N/4$ y $3N/4$. Para el otro modo, por ejemplo, para el descrito en la ecuación Ec 4.3, el máximo de corriente se produce en las posiciones $N/4$ y $3N/4$ y el nulo en las posiciones N y $N/2$. La frecuencia

de resonancia de este segundo modo no se ve influenciada por los valores de los condensadores que se encuentran situados en las posiciones N y N/2. Es decir, se puede disminuir la frecuencia del primer modo, simplemente aumentando el valor de los condensadores posicionados en N y N/2 sin que el otro modo se afecte la distribución de corriente. De igual modo, se puede aumentar la frecuencia del segundo modo, disminuyendo el valor de los condensadores que se encuentran en las posiciones N/4 y $3\text{N}/4$ sin afectar la distribución de corriente del primer modo o viceversa.

En la Figura 4-1 se muestra la idea descrita anteriormente, que se basa, como se ha explicado, en aumentar el valor de los condensadores situados en dos posiciones separadas 180° , C0 y C4 para el núcleo de menor frecuencia, ^{19}F , que corresponden con el máximo de corriente de uno de los modos, por ejemplo, el modo que tiene distribución cosenoidal. Para el núcleo de mayor frecuencia, ^1H , se disminuye el valor de los condensadores situados en dos posiciones separados 180° y a la vez separados 90° con respecto al modo anterior; es decir, C2 y C6 que corresponden con el máximo de corriente del otro modo, por ejemplo, el modo que tiene distribución senoidal. De esta forma, los dos modos ortogonales de la bobina de RF *birdcage* se convierten en dos modos linealmente polarizados, cada uno sintonizado a una frecuencia y desfasados 90° .

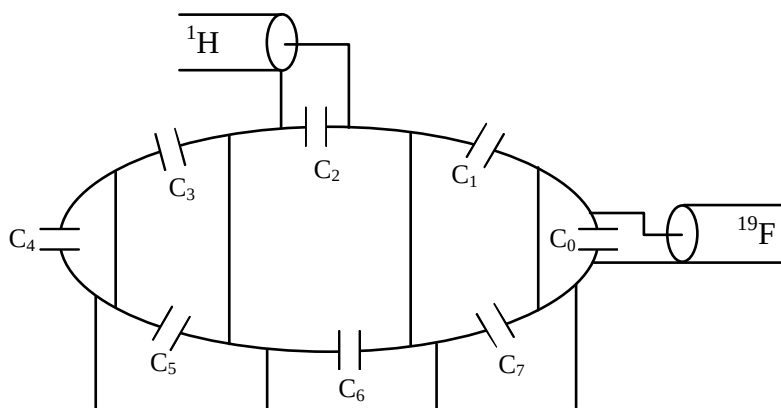


Figura 4-1. Estructura de la bobina de RF lineal *birdcage* doble sintonía. En la sección 2 está configurado el núcleo de mayor frecuencia (^1H) y en la sección 0 el de menor frecuencia (^{19}F).

La bobina de RF de doble sintonía diseñada en este capítulo fue optimizada para ^{19}F , pero adquiere imágenes en ^1H con suficiente calidad para obtener la información anatómica

previa deseada. Para darle más versatilidad al diseño, se introdujeron elementos activos, concretamente diodos PIN, para utilizarla en varias configuraciones. Uno de los principales usos del diodo PIN es para desacoplar la señal de la bobina de RF transmisora, de la señal de la receptora (Barberi *et al.*, 2000). En este diseño, los diodos PIN se colocaron en paralelo con los condensadores de la bobina de RF *birdcage*, para no degradar la SNR. Cuando la bobina de RF se utiliza como transmisora/receptora (Tx/Rx), no es necesario activar los diodos PIN y funciona como una bobina de RF Tx/Rx convencional. Los diodos PIN no introducen ruido en la señal de RM y por lo tanto no degradan la SNR. Para la configuración de bobina de RF solo transmisora (Tx), los diodos PIN se polarizan y se emplean para desacoplar la señal entre el modo transmisión y el de recepción.

Resumiendo, el trabajo desarrollado en este capítulo versa sobre una bobina de RF *birdcage* de doble sintonía versátil, optimizada para animales pequeños y altos campos magnéticos (equipo de IRM de 7 T), que puede ser usada de varias formas; por una parte, como una bobina de RF transmisora y receptora (Tx/Rx) de doble sintonía, ^1H y ^{19}F ; y por otra, como bobina de RF solo transmisora (Tx) de doble sintonía, para operar junto con otra bobina de RF receptora que se detalla en el capítulo 5.

Parte del trabajo descrito en este capítulo se ha publicado en inglés en una edición especial sobre Resonancia Magnética de ^{19}F en la revista Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. “Villa-Valverde, P., Rodríguez, I., Padró, D. et al. A dual $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ *birdcage* coil for small animals at 7 T MRI. Magn Reson Mater Phy 32, 79–87 (2019)”. Con posterioridad a la publicación, se realizaron más ajustes y nuevas adquisiciones en el equipo de IRM con los mismos patrones descritos anteriormente, con el fin de comparar todas las bobinas de RF implementadas bajo las mismas condiciones. Los resultados mostrados en este capítulo corresponden solo a las últimas adquisiciones realizadas.

4.2 MATERIALES Y MÉTODOS

Dadas las características del equipo de IRM donde iba a ser utilizada esta bobina de RF, equipo de IRM de 7T, el diseño seleccionado fue una bobina de RF *birdcage* paso alto, dado que las frecuencias de interés del ^1H y del ^{19}F a 7 T son 300 MHz y 282 MHz respectivamente, son elevadas. Esta bobina de RF *birdcage* paso alto, en adelante *birdcage*, se optimizó para animales pequeños, ratas de no más de 400 g. Las dimensiones del *birdcage* fueron seleccionadas teniendo en cuenta este requisito y dieron lugar a una bobina de RF de 11.4 cm de longitud y 3.6 cm de radio. El radio del apantallamiento fue de 5.6 cm. Éste se seleccionó para una perfecta adaptación a las bobinas de gradientes de campo magnético. Las dimensiones de este *birdcage* coinciden con el de las bobinas de RF comerciales para facilitar una posterior comparación. El material utilizado para la construcción de la propia bobina de RF fue cinta adhesiva de cobre (3M Corporation, St Paul, MN, USA) de 5 mm de anchura. El número de secciones del *birdcage* fue aquel que permitió obtener la suficiente homogeneidad del campo magnético B_1 sin comprometer los ajustes de la bobina de RF; es decir, en la selección debía existir un compromiso entre el incremento del número de secciones para generar un campo magnético B_1 más homogéneo y la complejidad de la construcción al aumentar estas secciones. Finalmente, se optó por utilizar 8 secciones. Por otra parte, y teniendo en cuenta las dimensiones del *birdcage*, se seleccionó 8 secciones, en lugar de 12 (N debe ser múltiplo de 4, como se detalló en el apartado 2.2.8.1), por la disposición de los diodos PIN, cuya función se describirá a lo largo de este apartado. Al seleccionar 12 secciones, los diodos PIN se ubicarían en paralelo con los condensadores variables de adaptación y sintonía, dificultando el ajuste de la frecuencia del circuito de desacoplamiento, debido a la variación del condensador, desajustando el desacoplamiento entre la bobina de RF de transmisión y la de recepción. Todos los componentes empleados en la construcción del *birdcage* fueron materiales no-magnéticos, como, por ejemplo, los condensadores fijos situados en los anillos (Series 100B, American Technical Ceramics, USA) y los condensadores variables de alto voltaje (1-25 pF) (Voltronics, USA) necesarios para ajustar la sintonía y la adaptación. Este *birdcage* de 8 secciones se optimizó para el flúor. Para realizar la doble sintonía en ^1H y ^{19}F , como el *birdcage* tiene una distribución de corriente según las ecuaciones Ec 4.2 y Ec 4.3, se modifican los valores de los condensadores situados en las posiciones 2 y 6 (C2 y C6) que corresponden con el mínimo

de corriente de uno de los modos, sin que este modo se vea afectada la distribución de corriente y el perfil del campo magnético B_1 se mantiene para las dos frecuencias. Para adaptar la impedancia del *birdcage* a $50\ \Omega$, que es la impedancia de entrada del equipo de IRM, se emplea una red balanceada capacitiva. En la Figura 4-2 (a) se observa el esquema final del *birdcage* de 8 secciones con los condensadores y red de adaptación empleada. La estimación inicial del valor de los condensadores situados en los anillos del *birdcage* se calculó a través del programa *BirdcageBuilder* (Chin *et al.*, 2002). El programa *BirdcageBuilder* es un software desarrollado por el *Center for NMR Research* de la Universidad de Pennsylvania ampliamente utilizado en el campo de la IRM. Este programa calcula la capacidad necesaria dependiendo de las dimensiones, del número de secciones y de la configuración del *birdcage*. La Figura 4-3 muestra el valor del condensador obtenido para la frecuencia de resonancia del ^1H que sirve como punto de partida para ajustar las frecuencias de resonancia del *birdcage*. Con relación a la configuración presentada en el artículo publicado (Villa-Valverde *et al.*, 2019), en este trabajo se ha ajustado el valor de algunos condensadores con el propósito de tener una distribución más simétrica de los mismos y obtener un mejor rango de variación de la sintonía.

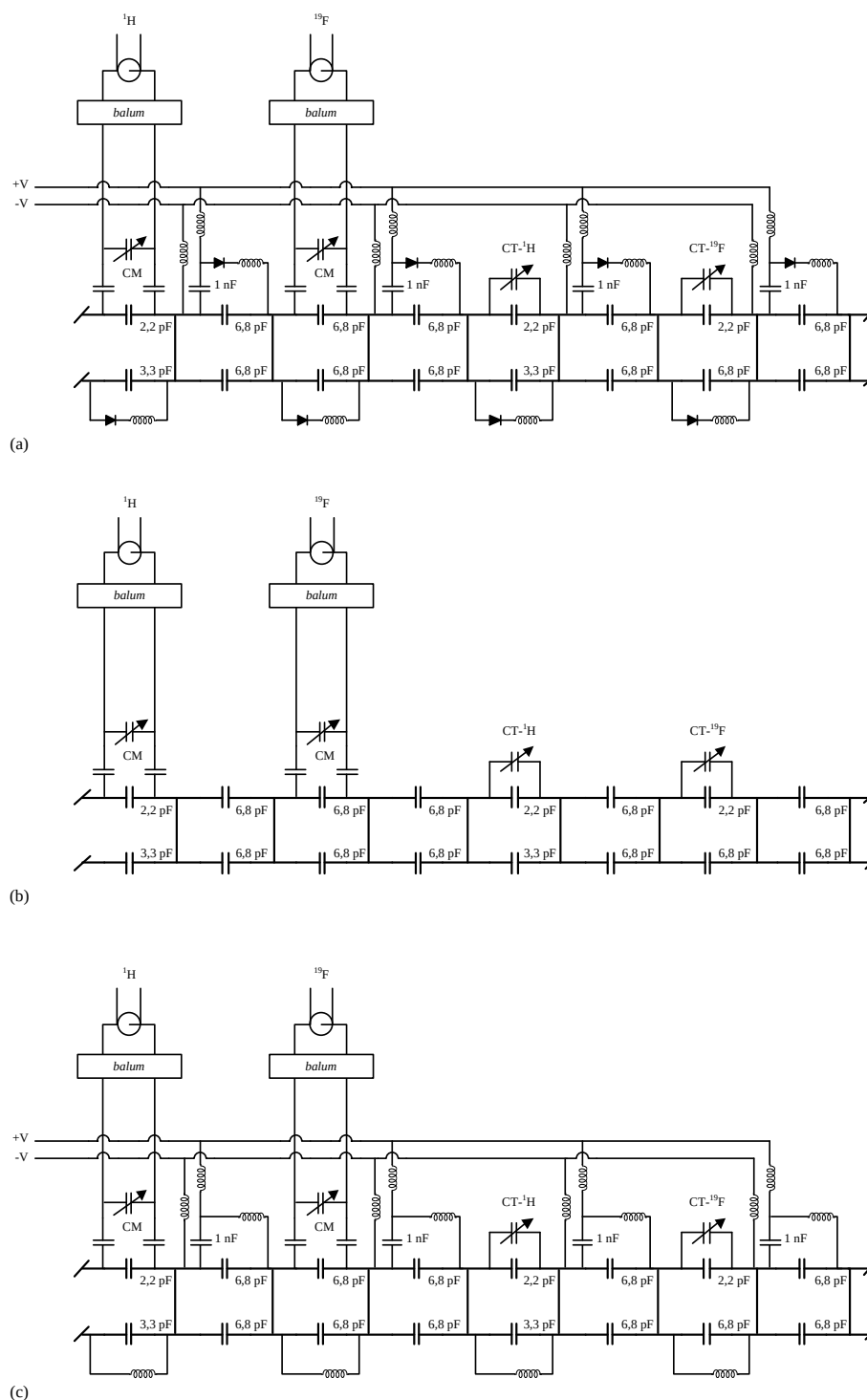


Figura 4-2. (a) Esquema general de la bobina de RF *birdcage* paso alto de 8 secciones. (b) Esquema del *birdcage* cuando funciona como una bobina de RF convencional, modo transmisión y recepción o solo en el modo transmisión (diodos PIN OFF). (c) Esquema en el modo solo recepción (diodos PIN ON) cuando se usa junto con otra bobina de RF receptora.

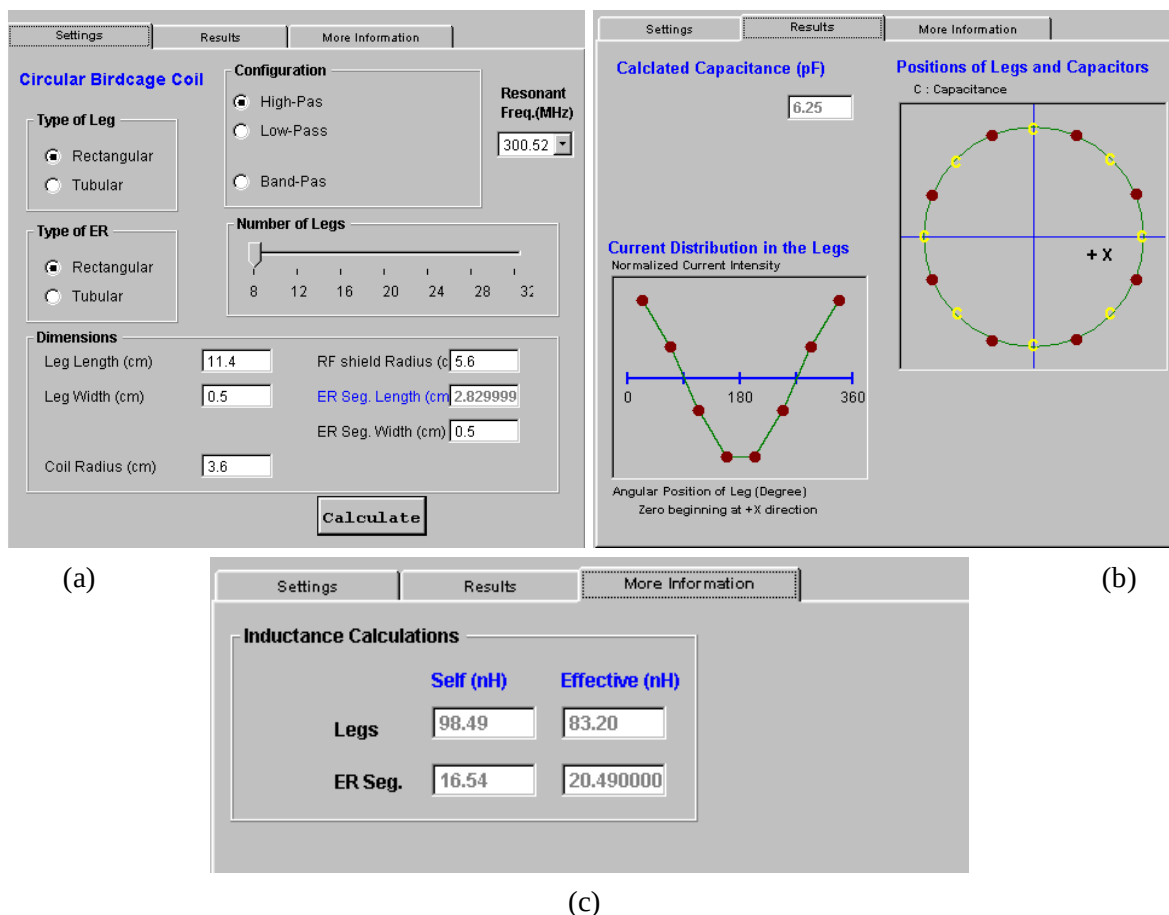


Figura 4-3. Programa *BirdcageBuilder* para el cálculo del valor de los condensadores en la bobina de RF *birdcage*. (a) Ventana donde se introducen las características de la bobina de RF *birdcage*. (b) Resultado de la simulación y cálculo de la capacitancia. (c) Resultado del cálculo de la inductancia.

Tal y como se ha expuesto, al diseño se le pretendió dar un carácter versátil para que pudiera ser usado en varios tipos de configuraciones sin perder el carácter de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$. Para ello, se introdujeron elementos activos, diodos PIN, MA4P7006F-1072T (MACOM, Lowell, MA, USA) en serie con una inductancia L de valor ~ 91 nH o ~ 44 nH, en paralelo con los condensadores de 3.3 pF o 6.8 pF respectivamente, situados en los anillos del *birdcage*, formando un circuito LC tal y como muestra la Figura 4-4. Los diodos PIN son alimentados a través de unas inductancias de choque de valor 1.5 μH (Coilcraft, IL, USA), estas presentan una impedancia alta a la frecuencia de trabajo, bloqueando el paso de corriente alterna y dejando pasar la corriente continua, en lo sucesivo choque. Estas aíslan el voltaje de polarización del camino de la corriente de RF

(Ledden *et al.*, 2002). Todos estos elementos, diodo PIN, inducción L y el choque fueron montados sobre placa de circuito impreso (PCB) y dispuestos en paralelo con el condensador situado en el anillo. En la configuración de bobina de RF transmisora/receptora, los diodos PIN deben estar inversamente polarizados con -36 V (diodos PIN OFF), formando un circuito abierto y desconectando la inducción L del *birdcage*, por lo que la bobina de RF funciona como un *birdcage* convencional. El esquema resultante se puede observar en la Figura 4-2 (b). En la configuración de solo transmisora, en el modo de recepción se activan los diodos PIN para desacoplarla de la bobina de RF receptora. Los diodos PIN están directamente polarizados con 100 mA y 5 V (diodos PIN ON), conectando la inducción L al condensador del *birdcage*. El circuito LC presenta una alta impedancia bloqueando la corriente y desintonizando el *birdcage* (Figura 4-2 (c)).

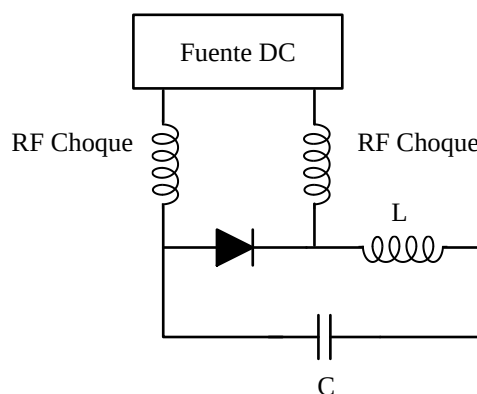


Figura 4-4. Esquema del circuito LC para desacoplar la señal del modo transmisor y del modo receptor.

Al estar los diodos PIN en paralelo con la bobina de RF, no introducen ruido debido a la resistencia interna y no degradan la SNR. Para conseguir desintonizar el *birdcage* en las dos frecuencias $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ y debido a que son dos frecuencias muy próximas, el circuito LC se sintoniza en una frecuencia intermedia, consiguiendo suficiente atenuación en ambos núcleos. Para conseguir una buena desadaptación entre la bobina de RF transmisora y receptora, los diodos PIN se dispusieron en una combinación serie-paralela, que consistía en cuatro parejas de diodos (Figura 4-2 (a)). Los condensadores de 1 nF se incluyen en el primer diodo de cada pareja con el fin de bloquear la corriente continua cuando se

polarizan los diodos. El voltaje y corriente necesarios para activar todos los diodos PIN y desacoplar la bobina de RF transmisora de la receptora son de 5 V y 400 mA.

Para minimizar el acoplamiento entre cables y eliminar la corriente en modo común (Mispelter *et al.*, 2006) (Peterson *et al.*, 2003) que circula por el conductor externo del cable, se introdujo un circuito balanceado (*balun*) en ambos canales. Dicho circuito consistió en un circuito resonante LC formado por una bobina, construida a partir de un cable semi-rígido UT-85-C-FORM (Micro-Coax, PA, USA) y un condensador en paralelo. Cada uno de los *baluns* se sintonizó en ^1H y ^{19}F . La bobina formada con el cable semi-rígido constó de 3 vueltas y tiene un diámetro interno de 5 mm. Los condensadores tuvieron un valor de 7.3 pF y 8.3 pF para las frecuencias de ^1H y ^{19}F respectivamente. Para realizar el ajuste fino de la frecuencia en cada uno de los *baluns*, se ajustó la impedancia de la bobina y, para ello se movió la distancia entre las espiras.

4.3 RESULTADOS

A continuación, se describe una serie de ensayos para caracterizar el *birdcage*, realizados tanto fuera del equipo de IRM; es decir, en el analizador de redes, como los resultados de los experimentos adquiridos en el equipo de IRM. Ambos ensayos incluyen desde una medida del factor de calidad, el coeficiente de reflexión y transmisión, homogeneidad del campo magnético B_1 y el nivel de desacoplo entre la bobina de RF transmisora y la receptora. Igualmente, se presenta la medida de la SNR sobre las imágenes adquiridas.

4.3.1 Medidas realizadas en el analizador de redes

Seguidamente se detallan todas las pruebas realizadas en el analizador de redes. Las medidas realizadas se centraron en los parámetros de *Scattering S* (S_{11} y S_{21}). Mediante el coeficiente de reflexión (S_{11}) se confirmó que el *birdcage* estaba sintonizado y adaptado a la impedancia de entrada del equipo de IRM, en la mayoría de los casos $50\ \Omega$. El parámetro S_{11} para las dos frecuencias ^1H y ^{19}F fue inferior a -33 dB, denotando buena adaptación en ambas frecuencias. Para medir el coeficiente de transmisión S_{21} , se utilizó

una sonda de captación de RF, el valor de S_{21} fue de aproximadamente -13 dB para las dos frecuencias de interés.

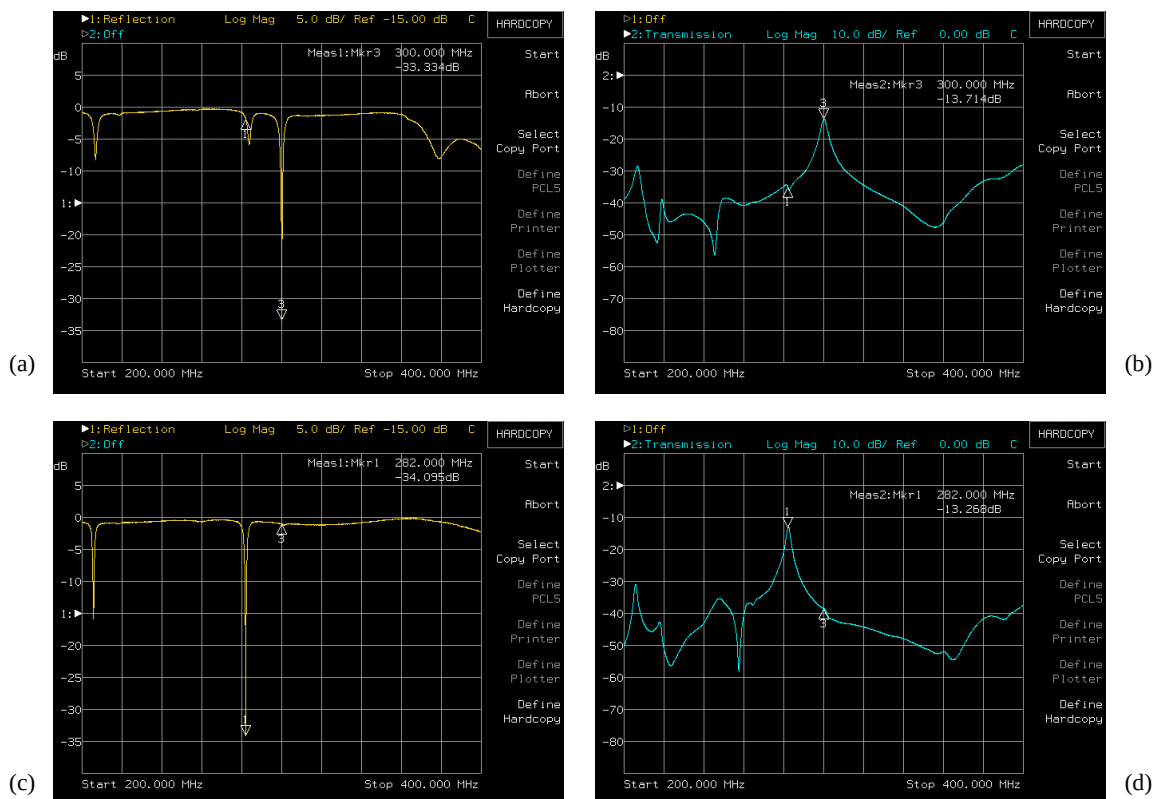


Figura 4-5. Gráficas del analizador de redes con la medida del coeficiente de reflexión S_{11} (a) y transmisión S_{21} (b) para la frecuencia del ^1H y S_{11} (c) y S_{21} (d) para el ^{19}F de la bobina de RF *birdcage* paso alto.

La Figura 4-5 refleja los resultados obtenidos en el analizador de redes para el ^1H y el ^{19}F . La Figura 4-5 (a) y (c) indica el parámetro S_{11} en cada uno de los modos ortogonales del *birdcage* y la Figura 4-5 (b) y (d) el parámetro S_{21} .

El factor de calidad Q fue medido y los resultados se muestran en la Tabla 4-1 donde se incluye el factor de calidad sin carga Q_U y cargado Q_L para las dos frecuencias. Para un buen funcionamiento de la bobina de RF a alta frecuencia, las pérdidas resistivas deben ser menores que las pérdidas debidas a la muestra. Una relación alta de Q_U/Q_L , en torno a 2, significa una sensibilidad alta y bajas pérdidas debido a la bobina de RF, lo que resulta en una alta SNR (Doty *et al.*, 1999). El *birdcage* fue optimizado para el ^{19}F tal y como se aprecia en los valores del factor de calidad que son mayores que para el ^1H .

Q	^1H	^{19}F
Q_U (sin carga)	166	192
Q_L (con carga)	97	104
Q_U/Q_L	1.71	1.84

Tabla 4-1. Factor de calidad de la bobina de RF *birdcage* paso alto de 8 secciones y doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$.

Una vez caracterizado el *birdcage*, se procedió con el ajuste de los diodos PIN que se emplean para desacoplar la señal entre el modo transmisor y el modo receptor. Para ello se prepararon placas individuales para cada diodo PIN, que contenían el propio diodo PIN, la inductancia L y el choque de entrada al diodo y, en los casos necesarios, el condensador de desacoplo de continua de 1 nF. Se ajustó cada una de las placas individualmente en el analizador de redes. Cuando el diodo PIN se polariza directamente, junto con la inductancia L que se encuentra en serie con el diodo PIN y todo ello en paralelo con el condensador situado en el anillo del *birdcage*, forman un circuito LC que está en resonancia. Al estar el diodo PIN en paralelo con el *birdcage* no introduce resistencia adicional y por lo tanto no degrada la Q. Este circuito LC, necesario para desacoplar las bobinas de RF (transmisora y receptora), se sintonizó a una frecuencia intermedia entre ^1H y ^{19}F ; es decir, alrededor de 290 MHz. El valor de S_{21} que se obtuvo fue del orden de -24 dB para ambas frecuencias, valor suficiente para desacoplar las bobinas de RF (Figura 4-6). Una vez ajustadas todas las placas se dispusieron en una configuración serie-paralelo en la bobina de RF (Figura 4-2 (a)). Para la activación de todos los diodos PIN fue necesario aplicar una corriente de 400 mA. El valor de desacoplo entre la bobina de RF transmisora y la receptora se mide como la diferencia entre el valor de S_{21} cuando el diodo está sin polarizar y cuando está polarizado. Los valores obtenidos en cada caso fueron del orden de -40 dB para el flúor y de unos -30 dB para el protón, tal y como muestra la Figura 4-7. Estos resultados son coherentes con los expuestos por Barberi (Barberi *et al.*, 2000).

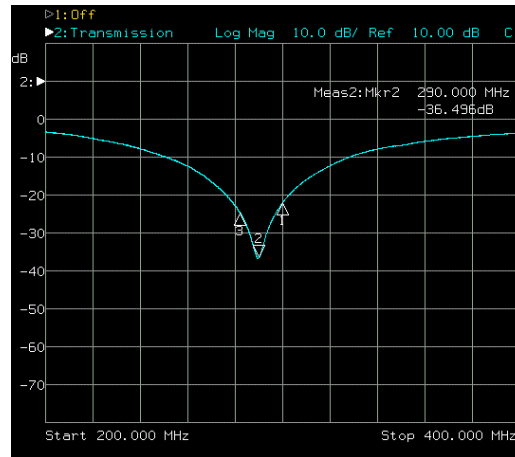


Figura 4-6. Gráfica del analizador de redes de la medida del S_{21} del circuito LC.

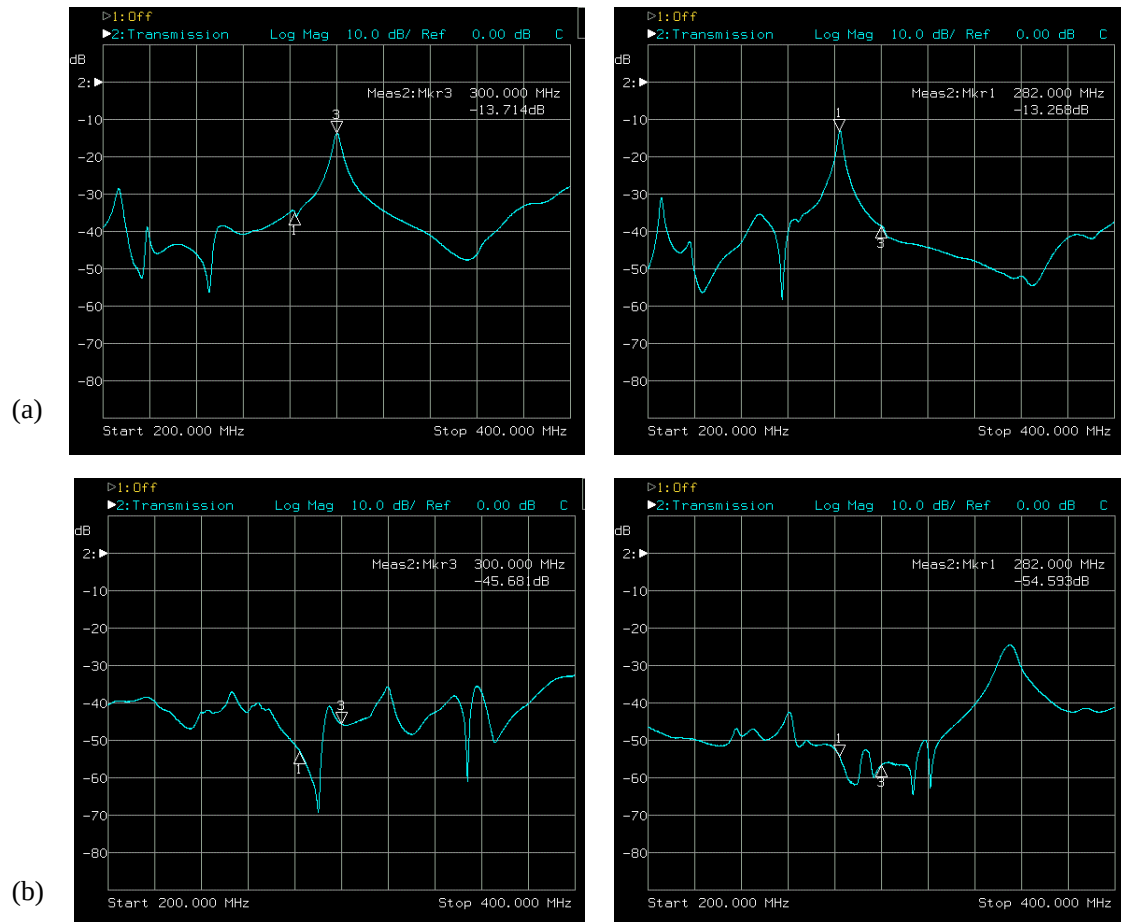


Figura 4-7. Gráficas del analizador de redes con la medida de desacoplo de la bobina de RF *birdcage* paso alto. (a) cuando los diodos PIN están sin polarizar (b) cuando los diodos PIN están polarizados.

4.3.2 Imágenes

La Figura 4-8 muestra las imágenes axiales del experimento adquirido con la secuencia de pulsos MSME-H para los dos núcleos ^1H y ^{19}F usando el *birdcage*. Estas medidas fueron realizadas con el patrón de homogeneidad y se evaluaron la homogeneidad dentro del *birdcage* y su SNR, conforme a lo descrito en el apartado 3.2.5. La Figura 4-9 ilustra el perfil de la intensidad de la señal. La Figura 4-9 (a) y (b) representa los perfiles horizontal y vertical respectivamente, para el caso del experimento en ^1H y la Figura 4-9 (c) y (d) los perfiles horizontal y vertical del experimento en ^{19}F .

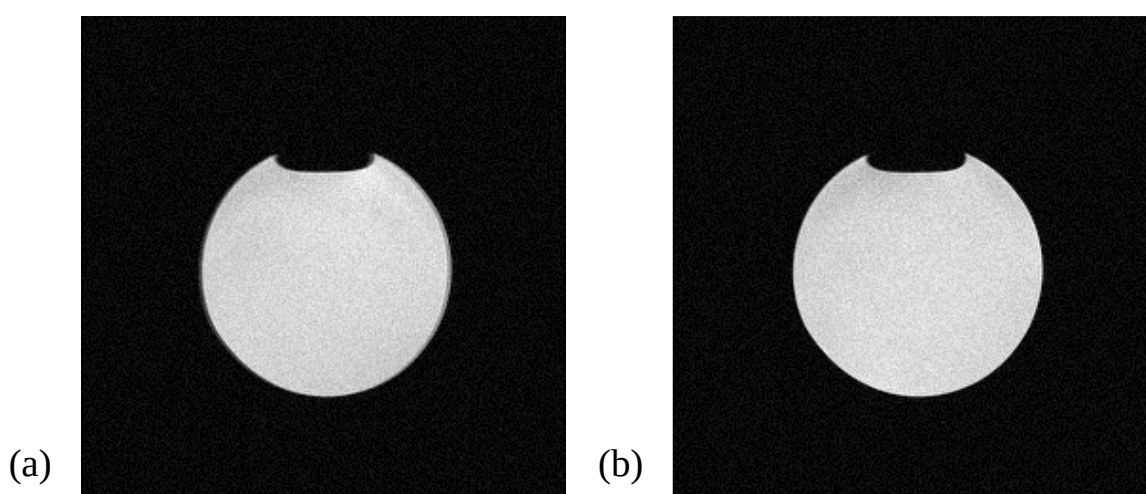


Figura 4-8. Imagen adquirida con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad 2,2,2-trifluoroetanol puro. (a) Imagen de ^1H y (b) Imagen de ^{19}F

Para evaluar la homogeneidad del *birdcage*, se midió el coeficiente de variación. Se obtuvieron valores de 3.5 % y 3.3 % para el ^1H y el ^{19}F respectivamente. Otro de los parámetros importantes a evaluar en una bobina de RF fue la SNR. Se calculó la SNR para ambos núcleos con el mismo patrón de homogeneidad. Los resultados obtenidos fueron 29.4 para el ^1H y 30.8 para el ^{19}F . A la vista de estos resultados, se observó que la configuración seleccionada de sintonizar en los dos canales ortogonales, cada uno de los núcleos de interés, ^1H y ^{19}F junto con la introducción de los diodos PIN para desacoplar el *birdcage* cuando éste opera junto con una bobina de RF receptora, conservó la homogeneidad B_1 y la SNR en ambos núcleos.

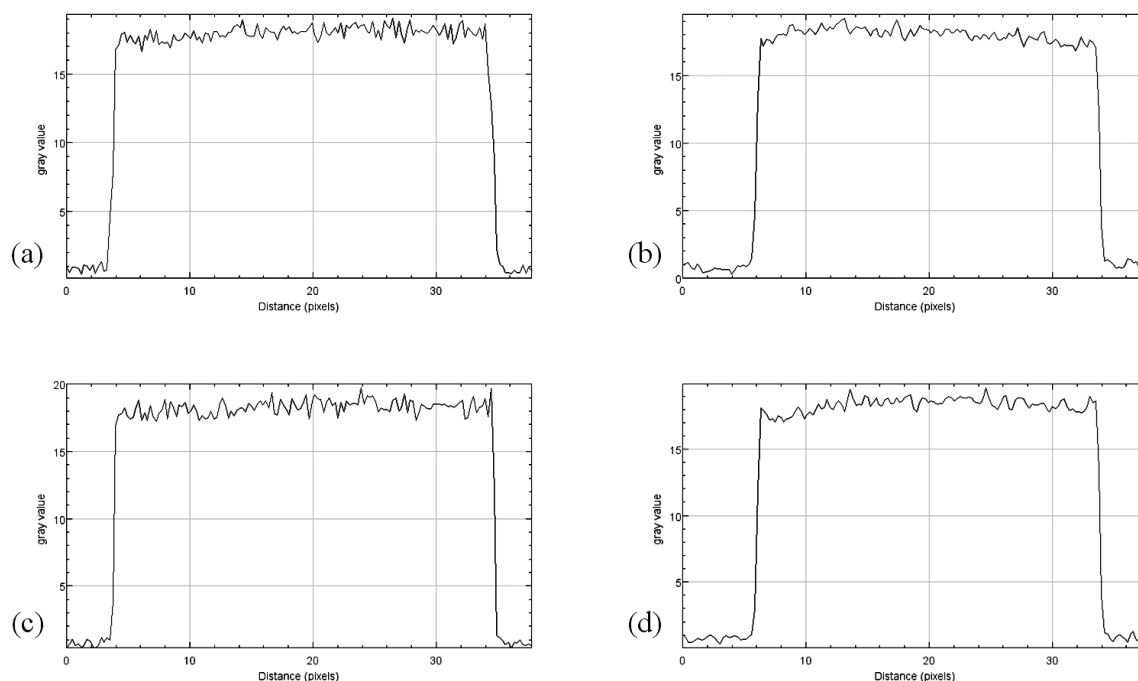


Figura 4-9. Perfiles de la intensidad de la señal en los dos ejes, horizontal y vertical, de las imágenes de ^1H y ^{19}F . (a) perfil horizontal de la imagen de ^1H ; (b) perfil vertical de la imagen de ^1H ; (c) perfil horizontal de la imagen de ^{19}F y (d) perfil horizontal de la imagen de ^{19}F .

Para validar la caracterización del *birdcage* aquí expuesta, se presenta una comparativa con una bobina de RF comercial (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany) asimismo para 7 T con un diseño similar, de las mismas dimensiones, circularmente polarizada y de un solo núcleo ^1H . La Figura 4-10 muestra los resultados obtenidos con la bobina de RF comercial en el mismo equipo de IRM situado en el CIC biomaGUNE de San Sebastián, empleando la misma muestra de ensayo; es decir, el patrón de homogeneidad y la secuencia MSME-H con idénticos parámetros de adquisición.

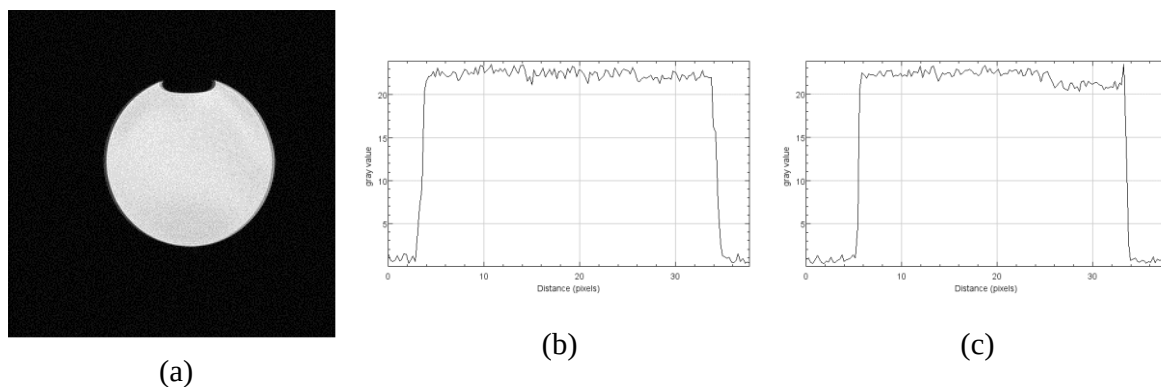


Figura 4-10. Resultados de la Bobina de RF comercial en cuadratura. Imagen adquirida con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad 2,2,2-trifluoroetanol puro. (a) Imagen de ^1H . (b) y (c) Perfil de la intensidad de la señal en los dos ejes, horizontal y vertical respectivamente.

Al igual que en el *birdcage*, se calcularon de la misma forma el coeficiente de variación y la SNR. Se compararon estos valores con los obtenidos con la bobina de RF presentada en este capítulo. El valor obtenido del coeficiente de variación para la bobina de RF comercial fue de 2.8 % frente a 3.5 % del *birdcage*. El resultado de la SNR obtenido con la bobina de RF comercial fue de 37.7 frente a 29.4 del *birdcage*. Para poner estos resultados en el contexto exacto hay que tener en cuenta que la bobina de RF comercial es una bobina de RF circularmente polarizada y de única sintonía.

La Figura 4-11 muestra una imagen axial de ^{19}F adquirida con la secuencia de pulsos FLASH-S. Esta imagen fue adquirida con el patrón de sensibilidad. Las medidas realizadas con este patrón tenían la finalidad de evaluar la SNR para estimar la sensibilidad del *birdcage* y proporcionar una referencia para comparar la sensibilidad de las próximas bobinas de RF presentadas en esta tesis.

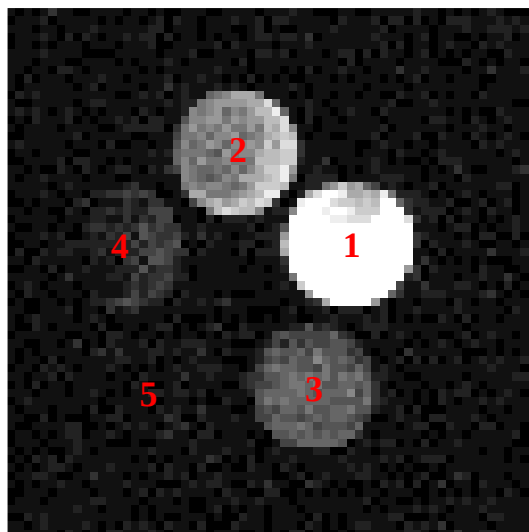


Figura 4-11. Imagen en ^{19}F adquirida con la secuencia FLASH-S y con los 5 tubos que contienen diferentes concentraciones de 2,2,2-trifluoroetanol (1:82.2, 2:54.8, 3:27.4, 4:13.7 y 5:3 mM). Tiempo de adquisición de 6 minutos para un corte axial y de 10 mm de espesor del corte.

La Tabla 4-2 muestra los valores calculados de la SNR. Al observar la Tabla 4-2 hay que remarcar que concentraciones tan pequeñas como las del tubo 3 (27.4 mM) o la del tubo 4 (13.7 mM) presentan una SNR mayor de 3. La SNR que presenta el tubo 5 (3 mM) aunque más baja, es prácticamente 4 ($\text{SNR} > 3$). Teniendo en cuenta que el tamaño del voxel es de 8.8 mm^3 , una concentración de 26 nmol por voxel puede ser fácilmente observada en un tiempo de experimento bastante corto, de unos 6 min. Aunque estos valores son difícilmente comparables a otros resultados de la bibliografía, dadas las diferencias en adquisición y campo magnético, estos resultados confirman la excelente señal-ruido obtenida en el límite de los rangos esperables con este núcleo. Igualmente se comprueba que existe proporcionalidad entre concentración y SNR para concentraciones altas; ahora bien, para las bajas la proporcionalidad se pierde debido al sesgo Riciano.

Núcleo	ROI 1 (82.2 mM)	ROI 2 (54.8 mM)	ROI 3 (27.4 mM)	ROI 4 (13.7 mM)	ROI 5 (3 mM)
^{19}F	52.25	28.85	17.48	8.56	3.81

Tabla 4-2. SNR de la imagen axial en ^{19}F calculada sobre el patrón de 5 tubos con diferentes concentraciones de 2,2,2-trifluoroetanol.

Para concluir, la Figura 4-12 representa una fotografía de la bobina de RF *birdcage* doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ desarrollada en este capítulo.

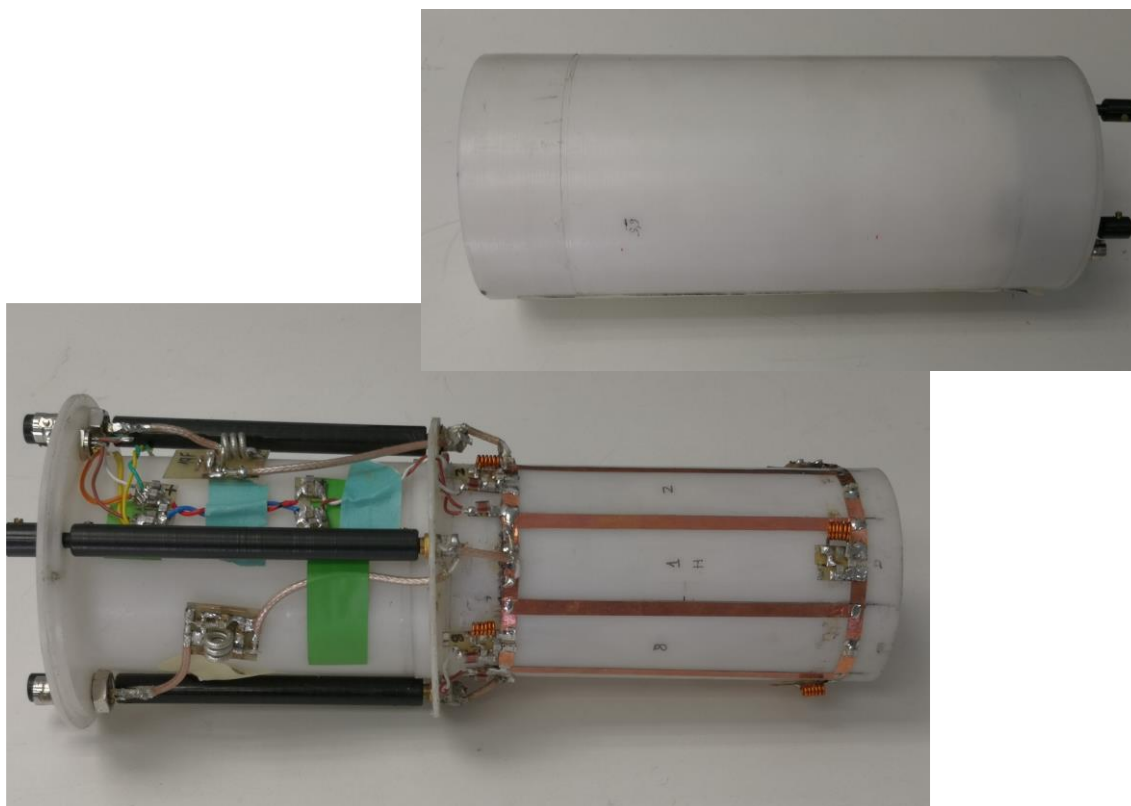


Figura 4-12. Fotografía de la bobina de RF *birdcage* paso alto doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$.

4.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este capítulo de la tesis doctoral se ha presentado el diseño, la construcción y análisis de una bobina de RF *birdcage* paso alto de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ que, dada su versatilidad, puede ser usada en diferentes configuraciones. Para ello, fue seleccionada entre todas las bobinas de RF existentes, la bobina de RF *birdcage*, dado que es una de las que presenta un campo magnético B_1 más homogéneo. Se seleccionó el número de 8 secciones por la disposición de los diodos PIN en el *birdcage* y puesto que es un número apropiado para no aumentar la complejidad de la construcción y ajustes, pero sin sacrificar la homogeneidad. Adicionalmente y a la vista del resultado del coeficiente de variación, no se justifica incrementar el número de secciones a 12, incrementado la complejidad en los ajustes, aunque mejore la homogeneidad del campo magnético B_1 .

El *birdcage* también posee la cualidad de ser más fácil la configuración en cuadratura y haciendo uso de esta característica, se sintonizó cada uno de los modos en las frecuencias de resonancia de interés, en nuestro caso, el protón y el flúor. Al tener el *birdcage* una distribución de corriente cosenoidal, se modificó el valor de los condensadores situados en las posiciones que corresponde con el nulo de corriente de un modo sin que el otro se afecte. El perfil del campo magnético B_1 se conservó para ambos núcleos. Dada la buena homogeneidad de B_1 , es una de las bobinas de RF más apropiadas para usar en el modo transmisión y así excitar de forma homogénea toda la muestra. A continuación, se introdujeron diodos PIN para poder emplearse como bobina de RF solo transmisora que opera junto con otra receptora, que en nuestro caso es un *array* que se desarrolla en el próximo capítulo. El circuito LC formado por el diodo PIN, la inductancia L y el propio condensador situado en el anillo del *birdcage*, se dispusieron en paralelo con el *birdcage* para no degradar la SNR. Este circuito LC fue sintonizado a una frecuencia intermedia entre el ^1H y el ^{19}F y se dispuso en una configuración serie-paralelo. Con esta configuración se consiguió suficiente desacoplamiento entre el modo transmisión y el de recepción. Finalmente, se emplearon *baluns* para cada una de las frecuencias para minimizar las corrientes en modo común.

Las medidas realizadas en el analizador de redes para caracterizar el *birdcage* paso alto fueron la medida del coeficiente de reflexión S_{11} y transmisión S_{21} , el factor de calidad Q y el nivel de desacoplamiento entre bobinas de RF. Posteriormente, se realizaron pruebas en el equipo de IRM de 7 T y se analizaron las imágenes adquiridas. Se observó que la bobina de RF aquí descrita presentaba características similares a una bobina de RF comercial. Se comparó el coeficiente de variación y se observó que este *birdcage* tenía un valor solo un poco más alto que la bobina de RF comercial, pero hay que tener en cuenta que ésta última se trataba de una bobina de RF en cuadratura y de única sintonía en ^1H .

Las nuevas imágenes adquiridas recientemente con los mismos patrones, que el resto de bobinas de RF implementadas, corresponden con los últimos ajustes realizados al *birdcage*, al igual que los resultados de SNR y coeficiente de variación. A la vista de estos resultados y comparándolos con los del artículo publicado demuestran la gran robustez y estabilidad del *birdcage*.

Los resultados aquí expuestos demuestran que el diseño seleccionado de bobina de RF *birdcage* paso alto doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ presenta una homogeneidad semejante para ambos núcleos. Al igual que una gran sensibilidad en ^{19}F capaz de detectar concentraciones tan bajas como 3 mM en unos pocos minutos, concentración comparable con las concentraciones *in vivo* (Keipert, 1995). Dado que el tamaño del voxel es de 8.8 mm^3 , esto equivale a una concentración de 26 nmol por voxel. Estos resultados son comparables a los expuestos por van Heeswijk et al (van Heeswijk *et al.*, 2012) que usaron una secuencia de pulsos gradiente eco aunque con 10 minutos de tiempo de adquisición (aquí fueron 6 minutos), tiempo prudencial para el uso en aplicaciones *in vivo*. Además, la molécula patrón que usan para estas medidas fue el perfluoro-15-crown-5 ether. La concentración final del patrón empleado está entre 10 y 0.4 mM, usando un voxel de 0.65 mm^3 . Esta molécula contiene 20 átomos de ^{19}F químicamente equivalente, mientras que el patrón de 2,2,2-trifluoroetanol tiene solo tres, la concentración mínima descrita como límite de detección de esta molécula para una adquisición de eco de gradiente es de aproximadamente 0.4 mM, lo que equivale a 2.7 mM en nuestro caso. Mientras que el tiempo de adquisición de nuestros experimentos es la mitad, el tiempo de repetición TR también es diferente y en este capítulo no se usa una bobina de RF en cuadratura. Sin embargo, nuestro tamaño del voxel es significativamente mayor.

Al disponerse los diodos PIN en paralelo con el *birdcage* y evitar la colocación del circuito LC en serie, a la vista de los resultados obtenidos, se observaba que las características del *birdcage* no se degradaban para ninguna de las dos frecuencias. Igualmente, la idea de sintonizar el circuito LC a una frecuencia intermedia entre el ^1H y el ^{19}F , dio buenos resultados en el desacoplo entre bobinas de RF de transmisión y recepción, sobre todo para el ^{19}F , ya que el diseño estaba optimizado para el ^{19}F , aunque permitía adquirir imágenes con suficiente calidad para obtener la información anatómicas en ^1H .

Como conclusión se puede decir que en IRM donde las aplicaciones exigen experimentos con otros núcleos diferentes al protón, es recomendable el desarrollo de nuevas bobinas de RF multinucleares. En este capítulo se ha presentado una nueva idea de bobina de RF multinuclear (protón-flúor) basada en una de las bobinas de RF que presenta un campo magnético B_1 más homogéneo, la bobina de RF *birdcage*. Se construyó un *birdcage* de 8

secciones que fue caracterizada y utilizada para la captación de imágenes de IRM. Sobre esta configuración fueron realizadas modificaciones para otorgar al diseño de más posibilidades de uso que una simple bobina de RF convencional, pudiendo usarse no solo como transmisora/receptora, sino también como solo transmisora con elementos activos en el interior. Los resultados obtenidos fueron comparables con otras bobinas de RF expuestos en bibliografía, pero con la ventaja de la versatilidad dada a esta bobina de RF y sin perder el carácter de doble sintonía.

CAPÍTULO 5.

ARRAY DE BOBINAS DE RF SINTONIZADAS EN ^{19}F

5.1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el uso del *array* es una práctica habitual para aumentar la SNR en las imágenes de RM. Cualquier otro núcleo (X-núcleo), diferente al protón, por concentración o propiedades magnéticas, presenta menor sensibilidad y el uso de este tipo de bobinas de RF podría beneficiar en gran medida la escasa SNR que presentan las imágenes de RM de X-núcleos. Recientes avances en el hardware de los equipos, con la aparición de capacidades multinúcleo y múltiples transmisores y receptores han abierto nuevas esperanzas en la realización de experimentos de IRM de núcleos diferentes al protón. Los X-núcleos que aportan una información adicional a las imágenes de ^1H son núcleos como ^{31}P , ^{23}Na , ^{13}C o ^{19}F , tal y como describe Wilcox y colaboradores en su revisión del 2020 (Wilcox *et al.*, 2020).

En un primer momento, el desarrollo tecnológico en la investigación en IRM utilizando núcleos distintos al hidrógeno, ha sido más evidente en bobinas de RF de volumen de doble sintonía y menos desarrollos en *array* por la mayor complejidad en la construcción. Sin embargo, desde mediados de la década de 1980 que ya se introdujo la idea de utilizar

varias bobinas de RF para la adquisición simultanea de varias imágenes (Hyde *et al.*, 1986), estas mejoras se han intensificado considerablemente. Fue Roemer y colaboradores en 1990 (Roemer *et al.*, 1990) quien publicó el primer *array* y a partir de entonces estos sistemas de detección han adquirido un papel muy importante en las aplicaciones de la IRM *in vivo* por las ventajas que conllevan. Como se ha señalado, dentro de estas ventajas no solo está el incremento de la SNR sobre una mayor zona de visión, utilizando elementos más pequeños en comparación con una bobina de RF de superficie, sino que está permitiendo importantes avances en el desarrollo de secuencias rápidas como la imagen en paralelo (Pruessmann *et al.*, 1999) (Blaimer *et al.*, 2004) (Sodickson y Manning, 1997) (Griswold *et al.*, 2002). Sin embargo, el acoplamiento entre sus distintos elementos resulta en una pérdida de sensibilidad y una reducción en la SNR. Por lo tanto, es crucial desacoplar cada elemento del *array* para beneficiarse de las ventajas que presenta esta tecnología lo cual hace que la construcción sea más laboriosa y complicada. Para resolver este problema, se han propuesto varias soluciones como el solapamiento de elementos contiguos (Roemer *et al.*, 1990) y la conexión de elementos que no están contiguos a preamplificadores de baja impedancia de entrada (King *et al.*, 2002) tal y como se ha detallado en el apartado 2.2.8.3.

En la bibliografía se han descrito varios diseños de *array* para ^1H tanto en investigación clínica como preclínica. Estos detectores múltiples se han convertido en una tecnología estándar en la imagen clínica, utilizados principalmente para cerebro, como el diseño de 32 canales de Ying- Hua Chu y colaboradores (Chu *et al.*, 2016) o el de 96 canales a 3T (Wiggins *et al.*, 2009). También cabe destacar la configuración de 12 canales para detectar artritis reumatoide en la mano (Raghuraman *et al.*, 2013), *array* cardiaco de cuatro canales (Constantinides *et al.*, 1995), 8 canales (Gräfl *et al.*, 2013) o hasta de 128 canales (Schmitt *et al.*, 2008) o también para aplicaciones en columna vertebral, rodilla (Gruber *et al.*, 2020) (Kwok *et al.*, 2003), o incluso para el nervio óptico (Minalga *et al.*, 2011). En investigación animal también son ampliamente empleados a pesar de su dificultad de construcción a alta frecuencia y el elevado coste de los equipos. Sin embargo, los beneficios son mayores debido a la mejora en la SNR. Entre los *array* desarrollados para investigación animal cabe destacar entre otros los diseñados para pequeños animales como ratas o ratones (Gareis *et al.*, 2007) (Goo *et al.*, 2012), el implementado para la columna vertebral de un gato (Beck y Blackband, 2001) o de una rata (Mogatadakala *et al.*, 2008), o el utilizado para visualizar el cartílago de la rodilla de

una rata (Rengle *et al.*, 2009). También se encuentran *array* para otros animales distintos de rata o ratón, como por ejemplo, el mono (Khachaturian, 2010) (Papoti *et al.*, 2013) o *array* para equipos de IRM de alto campo magnético de 9.4T como el *array* de 8 canales para cerebro de ratón (Lanz *et al.*, 2010) o el diseñado para cerebro de ratón de 16.4 T (Shajan *et al.*, 2012).

En cambio, los diseños para otros núcleos que no sean protón son escasos en la bibliografía y en especial para el flúor. Entre ellos los más abundantes son los dedicados a investigación clínica mientras que los de investigación preclínica son aún más escasos. Entre los de investigación clínica cabe destacar los diseños de *array* de bobinas de RF para aplicaciones en pulmón con gases hiperpolarizados para humanos y a bajo campo magnético desarrollados por el grupo de Jim Wild en Sheffield para ^{129}Xe y ^3He (Rao *et al.*, 2015) (Deppe *et al.*, 2011) o el de 32 canales también para pulmón con ^{129}Xe hiperpolarizado (Dregely *et al.*, 2013), el *array* de cuatro canales sintonizado en ^{31}P para espectroscopia de RM del cerebro humano (Avdievich y Hetherington, 2007) o también el *array* de ^{23}Na para IRM de tórax (Kaggie *et al.*, 2014), para rodilla (Brown *et al.*, 2013) o para columna vertebral (Malzacher *et al.*, 2016). Dentro de los desarrollados en la investigación preclínica se menciona el *array* de doble sintonía $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ que utiliza diodos PIN para conmutar entre las dos frecuencias de resonancia (Ha *et al.*, 2010) o el implementado para un equipo de IRM vertical de muy alto campo magnético de 17.6 T (Gareis *et al.*, 2006). En cuanto a los *array* de bobinas de RF en ^{19}F son muy escasos en la bibliografía, entre ellos se tiene el *array* de dos elementos para rata (Otake *et al.*, 2011) o los desarrollados para clínica como el *array* transmisor-receptor de 8 elementos para rodilla (Ji *et al.*, 2015) o para pulmón (Maunder *et al.*, 2020).

Ante esta ausencia de diseños de *array* en ^{19}F , en esta tesis doctoral se vio necesario desarrollar nuevas configuraciones para dar respuesta a las necesidades de los investigadores y en particular al grupo de investigación donde se enmarca esta tesis, donde unos de los principales objetivos es la IRM de ^{19}F .

En este capítulo se presenta un nuevo diseño de un *array* sintonizado en ^{19}F de cuatro elementos con forma volumétrica optimizado para animales no muy grandes para imagen principalmente torácica. La bobina de RF de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ *birdcage* paso alto descrita en el capítulo 4 es la encargada de excitar los núcleos atómicos de la muestra, bobina de RF transmisora, mientras que el *array* diseñado con cuatro elementos

sintonizado en ^{19}F , es el responsable de recibir la señal emitida por la muestra actuando como bobina de RF receptora.

5.2 MATERIALES Y MÉTODOS

5.2.1 Disposiciones previas al diseño

A la hora de planificar este nuevo diseño de *array*, el objetivo crítico fue siempre maximizar la sensibilidad del núcleo observado, ^{19}F , para ello se seleccionó un *array* de una única frecuencia (^{19}F), debido a que la introducción de circuitos trampas LC o de diodos PIN en bobinas de RF de doble sintonía hubiera presentado pérdidas, degradando la SNR. La imagen de RM de ^1H necesaria para obtener la información anatómica de la muestra se adquirió por medio de la bobina de RF de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ *birdcage* paso alto que, aunque fue optimizada para flúor, también puede adquirir imágenes de protón con suficiente calidad como para obtener la información anatómica deseada.

Otro punto de interés planteado fue la disposición geométrica de los elementos del *array*. Como ya se ha explicado anteriormente y teniendo en cuenta que un *array* es un conjunto de bobinas de RF superficiales, éstas presentan máxima SNR en las proximidades de la bobina, que disminuye a medida que se aleja de ella. Este tipo de bobinas de RF son las seleccionadas cuando se quieren observar tejidos superficiales, no siendo aconsejables para la visualización de órganos internos. Para poder visualizar órganos internos en la cavidad torácica, como pulmón o corazón, se recurre normalmente a bobinas de RF de volumen. La configuración que se propone es una distribución volumétrica de los elementos del *array*, en lugar de lineal, como es lo habitual, para poder visualizar no solo estructuras superficiales sino también internas. La Figura 5-1 muestra el esquema final de cómo quedan configuradas las dos bobinas de RF, tanto la transmisora (*birdcage*), como la receptora (*array* de cuatro elementos en ^{19}F) alrededor del animal en estudio. Dos de los elementos del *array*, por ejemplo, el 1 y el 2, se sitúan en la parte inferior del soporte y los otros dos, el 3 y el 4, en la parte superior.

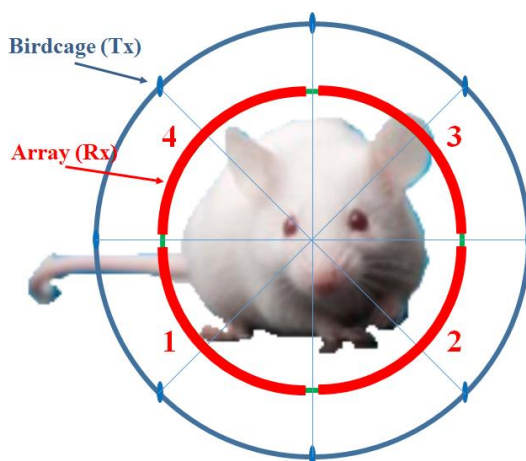


Figura 5-1. Esquema de la disposición geométrica de los cuatro elementos del *array* en el interior de la bobina de RF de volumen doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ *birdcage* paso alto.

5.2.2 Soporte del *array* de bobinas de RF

El soporte está pensado para animales pequeños, más concretamente, para ratas de un peso aproximado de 300 g. Consta de dos mitades de 50 mm de diámetro cada una. Ambas partes del soporte son independientes para facilitar el posicionamiento del animal. Para garantizar el correcto emplazamiento de ambas partes y evitar posibles desajustes que podrían causar desacoplos, se colocaron unos ejes, a modo de guía, en los dos extremos del soporte. Estos ejes poseen diferente orientación para evitar desplazamientos y garantizar un acoplamiento exacto de las dos mitades del soporte.

5.2.3 Construcción del *array* prototipo a la frecuencia del ^{19}F

En primer lugar, se describe brevemente el proceso de fabricación del *array*, detallando los pasos seguidos y los ajustes necesarios para su elaboración. La Figura 5-2 refleja el esquema final de un elemento de los cuatro que constituyen el prototipo de *array*.

Se fabricaron dos placas de circuito impreso. En la primera placa, se localiza el propio elemento del *array* junto con los componentes necesarios para su ajuste. En la segunda placa, se localiza el preamplificador y el regulador de voltaje ajustable de baja caída.

Seguidamente, se exponen los pasos seguidos para realizar el ajuste de la primera placa. Uno de los primeros aspectos que se tuvieron en cuenta fue la selección de las dimensiones de cada uno de los elementos del array teniendo en cuenta las consideraciones realizadas en el apartado anterior. Se calculó el valor de los condensadores para sintonizar el elemento a la frecuencia del ^{19}F . Posteriormente, se desacoplaron los elementos adyacentes mediante el condensador C_D . Al tratarse el array de una bobina de RF receptora, éste debe desacoplarse de la bobina de RF transmisora. Se utilizó para ello desacoplamiento activo con diodo PIN y el desacoplamiento pasivo con diodos antiparalelos. Por último, se adaptó el elemento a los $50\ \Omega$ de impedancia de entrada del equipo de IRM mediante el condensador de adaptación C_M . Finalmente, se introdujo un circuito balanceado, un *lattice balun*, para minimizar las corrientes en modo común.

Para la fabricación de la segunda placa, primeramente, se seleccionó un preamplificador de bajo ruido y un regulador de voltaje para evitar inestabilidades en el mismo. Para terminar la fabricación, se calculó la longitud del cable coaxial que une ambas placas de circuito impreso. Este cálculo tiene el propósito de eliminar el acoplamiento de los elementos que no están colindantes.

A continuación, se detallan exhaustivamente todos estos aspectos.

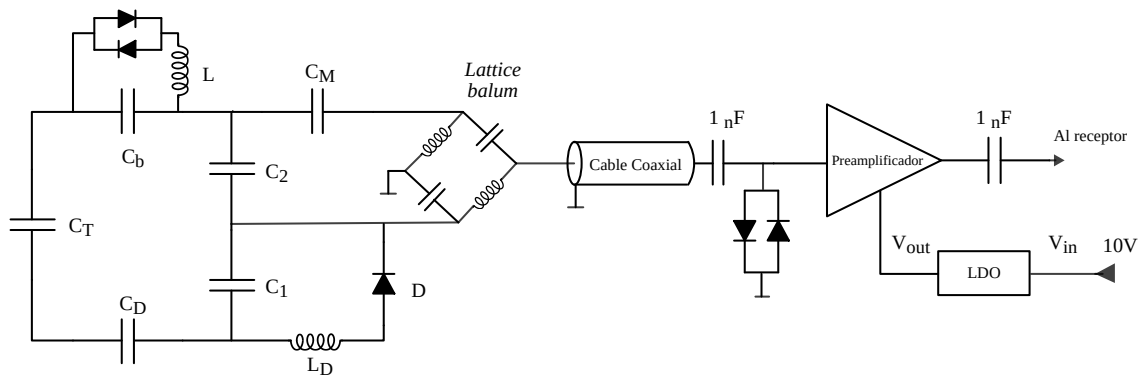


Figura 5-2. Esquema final de un elemento del *array*.

5.2.3.1 Dimensiones del array

A la hora de proyectar el diseño del *array*, uno de los planteamientos relevantes fue la correcta selección de sus dimensiones y del número de elementos. El número de elementos máximo vino dado por el número de canales de recepción que tenía el equipo de IRM donde iba a ir ubicado el *array*. En este caso, se trataba de un equipo con cuatro canales de recepción como máximo. Las dimensiones del *array* debían ser optimizadas dependiendo del tipo de animal a utilizar y de la zona de interés a visualizar, sin perder sensibilidad, de recibir el menor ruido posible de la muestra. Reiterar, que el campo magnético B_1 que genera una bobina de RF superficial disminuye a medida que aumenta la distancia a la bobina de RF (ver apartado 2.2.8.2). Por consiguiente, las dimensiones óptimas del *array* dependen de la distancia entre la zona de interés a analizar y la bobina de RF. Para una bobina de RF circular o cuadrada, esta región efectiva es aproximadamente igual al diámetro de la bobina de RF y a una distancia igual al radio de la bobina de RF la señal decae en más de la mitad (Figura 2-14). Con estas premisas en el diseño y dado que la propuesta es la de una configuración volumétrica de dimensiones totales del soporte de 50 mm de diámetro, se seleccionó cada uno de los elementos del *array* de dimensiones 40 mm * 36 mm.

5.2.3.2 Construcción y cálculos generales

La construcción de las bobinas de RF se llevó a cabo mediante tecnología de circuito impreso (PCB) sobre placa flexible FR4 de 0.2 mm de espesor con acabado OSP (Pasivado Orgánico) para poder darle la forma semicilíndrica requerida. La empresa Cipsa Circuits (Cipsa Group, Barcelona, España) fue la encargada de realizar esta labor.

El valor de la inductancia de cada segmento del elemento del *array* se pudo calcular a partir de la longitud y anchura del conductor con las fórmulas de Grover (Grover, 1946) y viene dado por:

$$L = 0.002 \, l \left(\ln \frac{2l}{w} + \frac{1}{2} \right) (\mu H) \quad \text{Ec 5.1}$$

donde l es la longitud y w la anchura del conductor en cm. Hay que tener en cuenta la inductancia mutua entre los dos lados horizontales y verticales del elemento del *array* que viene dado por (Grover, 1946)

$$M = 0.002 l \left[\ln \left(\frac{l}{d} + \sqrt{1 + \frac{l^2}{d^2}} \right) - \sqrt{1 + \frac{d^2}{l^2}} + \frac{d}{l} \right] (\mu H) \quad \text{Ec 5.2}$$

donde d es la distancia entre los dos lados en cm. Sustituyendo valores, la inductancia total de un elemento del *array* fue de 89 nH. Aplicando la ecuación Ec 2.3 y despejando el valor de la capacidad C , se obtuvo un valor de 3.57 pF que es el valor del condensador necesario para que cada elemento del *array* resonase a la frecuencia del ^{19}F a 7T; es decir, a 282 MHz. En lugar de emplear un único condensador, se utilizó una distribución de condensadores (Pannicke *et al.*, 2021) a lo largo del conductor para minimizar las pérdidas dieléctricas y evitar el desplazamiento de la frecuencia con muestras conductoras, además de proporcionar una distribución más lineal de la corriente en la bobina de RF y disminuir la longitud efectiva del conductor para que no sea comparable a la longitud de onda de trabajo ($\lambda = 1$ m a 300 MHz). En la Figura 5-3 se muestra el esquema de una de las dos partes del *array*, las dimensiones y la distribución de los componentes usados. Tanto C_T como C_D son el resultado de la unión en paralelo de dos condensadores, un condensador fijo (10 pF para C_T y 12 pF para C_D) y un condensador variable, imprescindible para el ajuste fino tanto de la frecuencia de resonancia como del desacoplamiento entre los dos elementos del *array*.

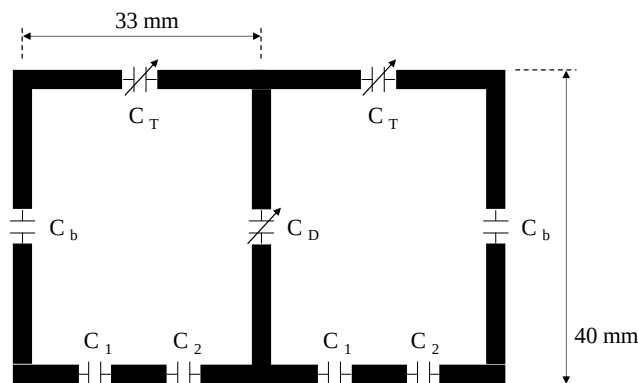


Figura 5-3. Esquema de una de las partes del *array* con las dimensiones y distribución de los componentes empleados. C_b , C_1 , C_2 son valores fijos de 18 pF, 18 pF y 24 pF respectivamente, mientras que C_T y C_D son condensadores variables para un ajuste fino de la frecuencia C_T y del acoplo entre elementos C_D .

5.2.3.3 Desacoplamiento de los elementos colindantes

Una de las complejidades a la hora de implementar el *array* es el acoplamiento entre elementos cercanos. Por lo tanto, hay que minimizar este acoplamiento para maximizar la SNR y aprovechar al máximo los beneficios del *array*. Entre los procedimientos descritos en bibliografía (ver capítulo 2.2.8.3), se consideró que uno de los más adecuados, por la sencillez y por tratarse solo de dos elementos del *array*, era el método de compartir uno de los lados de cada elemento del *array*. Ajustando C_D se elimina el acoplamiento entre los dos elementos.

Todos los componentes utilizados en la construcción del *array* fueron componentes no-magnéticos. Se emplearon condensadores fijos (Series 100B, American Technical Ceramics, USA) y condensadores variables (*trimmer*) cerámicos de montaje superficial (AT9402G, Exxelia-Temex, France) para ajustar el acoplo entre los elementos contiguos y la sintonía de cada elemento del *array*.

5.2.3.4 Desacoplamiento con la bobina de RF transmisora

Otro de los ajustes críticos en la construcción del *array* fue el desacoplamiento de la bobina de RF receptora con respecto a la trasmisora. Para este fin se utilizó tanto desacoplamiento activo como pasivo. El desacoplamiento activo se llevó a cabo por medio del diodo PIN MA4P7470F-1072T (MACOM, Lowell, MA, USA), especialmente apropiado para IRM. El diodo PIN junto con el circuito formado por C_1 y L_D forman el circuito de desacoplamiento, tal y como muestra la Figura 5-4. Cuando el diodo PIN está polarizado directamente con 5V (diodo PIN ON), L_D y C_1 forman un circuito paralelo, que a la frecuencia del ^{19}F , el circuito presenta una impedancia alta, bloqueando la corriente que circula por él y desintonizando el *array* con respecto a la bobina de RF transmisora. El valor de L_D necesario para que L_D y C_1 resuenen a la frecuencia de ^{19}F fue de 17.7 nH. Tanto esta inductancia L_D como las sucesivas se construyeron manualmente. Mediante el software de libre disposición Coil64 v1.0.4 (<https://coil32.net>) se calcularon los parámetros de fabricación de la inductancia: número de vueltas 3, diámetro interno 2.6 mm, diámetro del hilo 1 mm y una separación entre los centros de las espiras de 1.6 mm. El ajuste fino de la frecuencia del circuito se realizó variando la distancia entre las espiras de L_D . El diodo PIN se alimenta con una fuente de voltaje a través de un choque

de RF. El valor del choque de RF se seleccionó de tal forma que presentase un valor de impedancia alto a la frecuencia de trabajo, en nuestro caso la del ^{19}F . El choque de RF seleccionado tiene un valor de $1.5\ \mu\text{H}$ (Serie 1812CS, Coilcraft, IL, USA) y presenta una impedancia de $95\ \text{k}\Omega$ a la frecuencia del ^{19}F . El desacoplamiento pasivo funciona de forma similar al activo y se utiliza como salvaguarda del activo. El diodo no-magnético específico para RM MA45471 (MACOM, Lowell, MA, USA) fue seleccionado para tal fin y consiste en dos diodos PIN en configuración antiparalela. Estos diodos antiparalelos junto con la inductancia L forman el circuito de desacoplamiento pasivo, tal y como muestra la Figura 5-4.

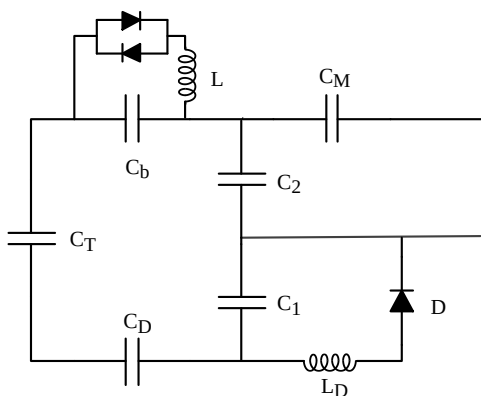


Figura 5-4. Circuito equivalente de un elemento del *array*.

5.2.3.5 Adaptación y circuito balanceado

Con el fin de adaptar cada elemento del *array* a los $50\ \Omega$ de impedancia de entrada del equipo de IRM, se introdujo un condensador de adaptación C_M ($C_M=12\ \text{pF}$). Seguidamente se incorporó un circuito LC de balanceo (*Lattice Balun*, ver Figura 2-8 (c)) para balancear el circuito y minimizar las corrientes en modo común que circulan en el exterior de los cables coaxiales. Este circuito LC consistió en dos condensadores de $12\ \text{pF}$ y dos inductancias de aproximadamente $26.5\ \text{nH}$, hechas a mano con hilo de cobre de $0.5\ \text{mm}$, 3 vueltas, diámetro interno $2.8\ \text{mm}$ y una separación entre los centros de las espiras de $0.6\ \text{mm}$. El ajuste fino del *Lattice Balun* se realizó modificando la distancia entre las espiras de las inductancias.

5.2.3.6 Desacoplamiento de los elementos no colindantes

La selección del preamplificador y su posterior ajuste fue uno de los pasos más críticos en el diseño del *array*. Tal y como se expuso en el apartado 2.2.8.3, entre las características principales que debe presentar un preamplificador de bajo ruido (LNA) se buscó una impedancia de entrada lo más baja posible para cancelar el tercer término de la Ec 2.26, $I_2 = 0$, y la anulación del acoplamiento entre elementos no contiguos, además de una figura de ruido pequeña. El preamplificador seleccionado fue un LNA de la empresa WanTcom de la serie WMA, WMA7RA-R5 (WanTcom, Chanhassen, MN, USA). Tal y como detalla la hoja de características técnicas de dicho LNA, las principales especificaciones a la frecuencia de 298 MHz son: una figura de ruido baja, de apenas 0.4 dB, impedancia de entrada de 0.5Ω y ganancia de 28 dB. Se comprobó que tanto los valores de S_{21} como S_{22} mantienen sus valores de 28 dB y -15 dB respectivamente, en el rango de 272 MHz a 304 MHz. Dado que la frecuencia del flúor (282 MHz) se encuentra muy próxima a la frecuencia del protón (298 MHz), solo desplazada 16 MHz a 7 T y dentro del rango indicado en la hoja técnica, se determinó que este LNA era apropiado para ^{19}F .

Para evitar posibles picos e inestabilidades en el voltaje de alimentación del LNA se incluyó un regulador de voltaje ajustable de baja caída (LDO) TPS71401 (Texas Instruments, Texas, USA). La Figura 5-5 ilustra el esquemático de la configuración del LDO ajustable.

El voltaje de salida del LDO viene dado por:

$$V_{out} = V_{REF} * \left(1 + \frac{R_1}{R_2}\right) \quad \text{Ec 5.3}$$

donde V_{REF} es 1.2 V y R_1 y R_2 se seleccionan para obtener una corriente aproximadamente de $1.5 \mu\text{A}$. Fijando R_1 a $6.8 \text{ M}\Omega$ y R_2 a $1 \text{ M}\Omega$ se obtuvo un voltaje de salida de 9.36 V, suficiente para alimentar al preamplificador WMA7RA-R5 que tiene un voltaje de alimentación de entre 7 y 11 V. Las resistencias son también componentes no-magnéticos de montaje superficial.

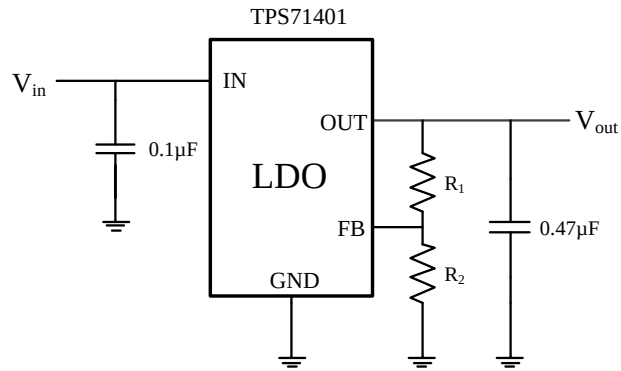


Figura 5-5. Esquemático del LDO TPS71401 (Cortesía de Texas Instruments).

La Figura 5-6 representa el esquemático del circuito del preamplificador con el regulador. Este circuito se fabricó sobre placa estándar FR4 de 1.55 mm de espesor y fue realizado en Eurocircuits (Eurocircuits, Mechelen, Belgium). Los condensadores de 1 nF actuaron a modo de bloqueo de la corriente de continua y los diodos antiparalelos no-magnéticos MA45471 (MACOM, Lowell, MA, USA) protegen al preamplificador de posibles picos de voltaje indeseados.

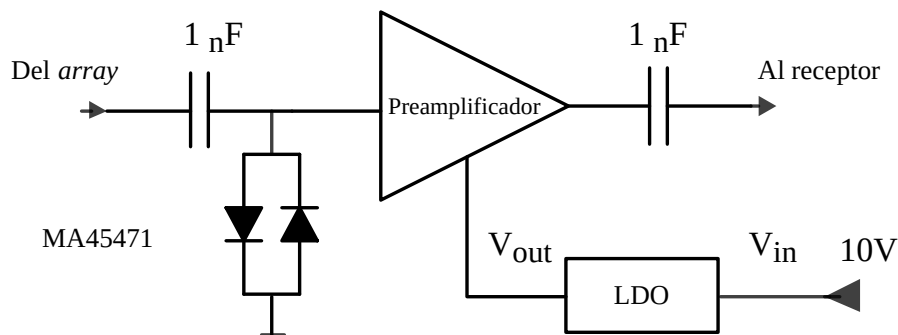


Figura 5-6. Esquemático del circuito del preamplificador.

Tal y como especifica la hoja de características técnicas del preamplificador WMA7RA-R5 fue preciso ajustar el ancho de pista de entrada y salida a 50 Ω . Por ello, se aprovechó una de las muchas calculadoras web que hay para estimar la impedancia microstrip, como www.eeweb.com o www.leleivre.com. Teniendo en cuenta las especificaciones del substrato de la placa del circuito impreso FR4 esta anchura de pista fue de 3 mm.

El *array* se unió a la placa del circuito impreso del preamplificador mediante un cable coaxial del que hubo que calcular la longitud. Este cable coaxial seleccionado fue el RG316 con dieléctrico teflón con alta temperatura de fusión para evitar posibles cortocircuitos entre el conductor interno y el externo.

A continuación, y con objeto de calcular la longitud del cable coaxial, hay que tener en consideración varios conceptos. Para entenderlo puede observarse la Figura 5-7 (a) que corresponde a un diagrama de bloques genérico de un elemento de un *array*. Visto desde la bobina de RF, la red de adaptación trasforma la baja impedancia del preamplificador en alta impedancia. Y al mismo tiempo adapta la bobina de RF a $50\ \Omega$, visto desde el preamplificador.

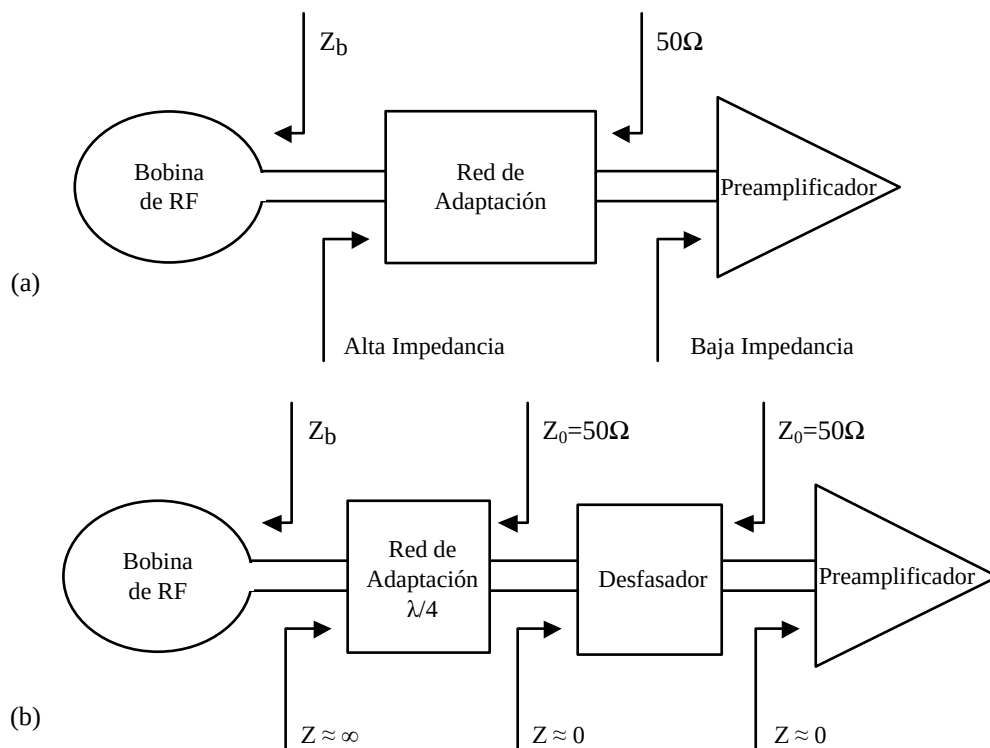


Figura 5-7. (a) Diagrama de bloques genérico de un elemento de un *array*. (b) Diagrama de bloques del elemento del *array* añadiendo el desfasador para realizar el desacoplamiento con sus elementos no-contiguos.

La Figura 5-7 (b) introduce un desfasador que no varía la impedancia vista desde el preamplificador, $50\ \Omega$, sino que solo cambia la fase de la señal. La red de adaptación es básicamente una sección $\lambda/4$, que transforma la impedancia de la bobina de RF (Z_b) en

los 50Ω necesarios. El desfasador es básicamente un $\lambda/2$, pues no transforma impedancias y generalmente se trata de un cable coaxial. Mientras que la sección $\lambda/4$ trasforma el cortocircuito en un circuito abierto, visto desde el *array*. En consecuencia, la corriente eléctrica en cada elemento del *array* es prácticamente nula ($I_2 = 0$ en la Ec 2.26).

Regresando al esquema de este diseño, las redes para desacoplar el preamplificador deben ser equivalentes a una inductancia L_S de tal forma que, mirando desde el *array*, el circuito formado por C_2 , C_M y L_S resonase y presentase una impedancia alta a la frecuencia de trabajo (f_{19F}). Es decir, la impedancia vista desde los terminales del elemento del *array* corresponde con un circuito abierto.

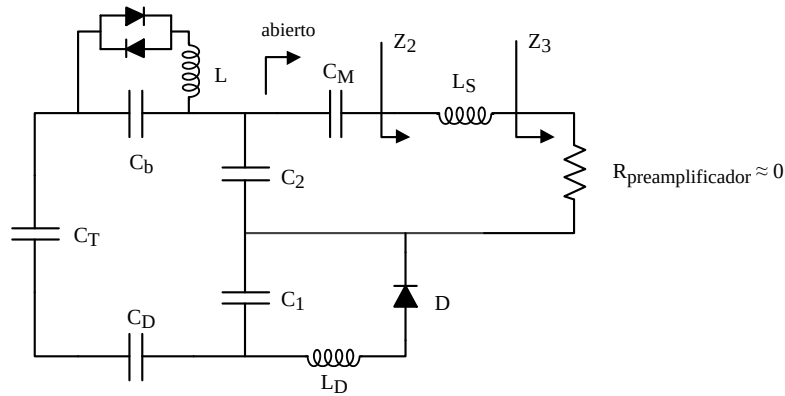


Figura 5-8. Condición para el desacoplo de los elementos no contiguos del *array* a través del preamplificador.

Este valor de L_S correspondió con un valor de 39.81 nH. Teniendo en cuenta que la impedancia de entrada de una línea de transmisión terminada en una carga Z_L viene dado por (Pozar, 2011)

$$Z_{in} = Z_0 \frac{Z_L + jZ_0 \tan \beta l}{Z_0 + jZ_L \tan \beta l} \quad \text{Ec 5.4}$$

donde Z_0 es la impedancia característica de la línea de transmisión, 50Ω , $\beta = 2\pi/\lambda$ con λ la longitud de onda y l la longitud de la línea de transmisión. En nuestro caso, Z_{in} corresponde con Z_2 y Z_L con la impedancia de entrada del preamplificador Z_3 que corresponde con 0.5Ω . Sustituyendo valores, se obtuvo el valor de la longitud eléctrica

de la línea de transmisión que cumplió la condición de L_s igual a 39.81 nH. Esta longitud correspondió con un valor de 11.22 cm. Para estos cálculos se tuvo en cuenta que la longitud de onda a la frecuencia del flúor en el vacío es de $\lambda = 106.31$ cm y la velocidad de propagación del cable es de 69.5 %, por tanto λ en el cable es de 73.89 cm ($\lambda/2 = 36.94$ cm). La longitud eléctrica total de la red de adaptación y el desfasador fue de $l_{\text{Total}} = 48.16$ cm. Teniendo en cuenta el presente diseño, ver Figura 5-2, el *lattice balun* equivale a una longitud de $\lambda/4$ ($\lambda/4 = 18.47$ cm), por tanto, la longitud del cable que se necesitaba poner para que cumpliera todos los requisitos de desacoplar los elementos no contiguos ($I = 0$) fue de 29.69 cm.

5.3 RESULTADOS

Seguidamente, se detallan las medidas realizadas para asegurar el buen funcionamiento del *array*. Se efectuaron una serie de comprobaciones, tanto en el laboratorio con el analizador de redes, como su posterior uso en el equipo de IRM.

5.3.1 Medidas realizadas en el analizador de redes

A continuación, se exponen las comprobaciones realizadas en el analizador de redes, como la medida del factor de calidad de cada elemento del *array*, el nivel de desacoplamiento entre los distintos elementos, el desacoplamiento con la bobina de RF transmisora mediante el diodo PIN y el ajuste de la longitud del cable que los une con el preamplificador, para que cumpla con la condición de desacoplamiento de los elementos no contiguos. Todos los ajustes y medidas obtenidas en el analizador de redes del *array* que se presentan a continuación se realizaron simulando la carga de una rata de unos 300 g de peso.

Una de las primeras medidas fue el ajuste de la frecuencia de resonancia, posteriormente la adaptación de cada elemento a 50Ω y la medida del factor de calidad, Q , tanto con el *array* sin carga, Q_U , como cargado, Q_L . El ajuste fino de la frecuencia de resonancia se realizó con el condensador variable C_T y el valor obtenido para el condensador de adaptación fue de 12 pF. El factor de calidad en la situación del *array* no cargado (Q_U)

fue de alrededor 183 y de unos 80 con carga (Q_L), tal y como muestra la Figura 5-9. Se precisa que, por simplicidad, todas las gráficas presentadas corresponden a un solo elemento del *array*, el resto de los elementos proporcionan gráficas y valores similares.

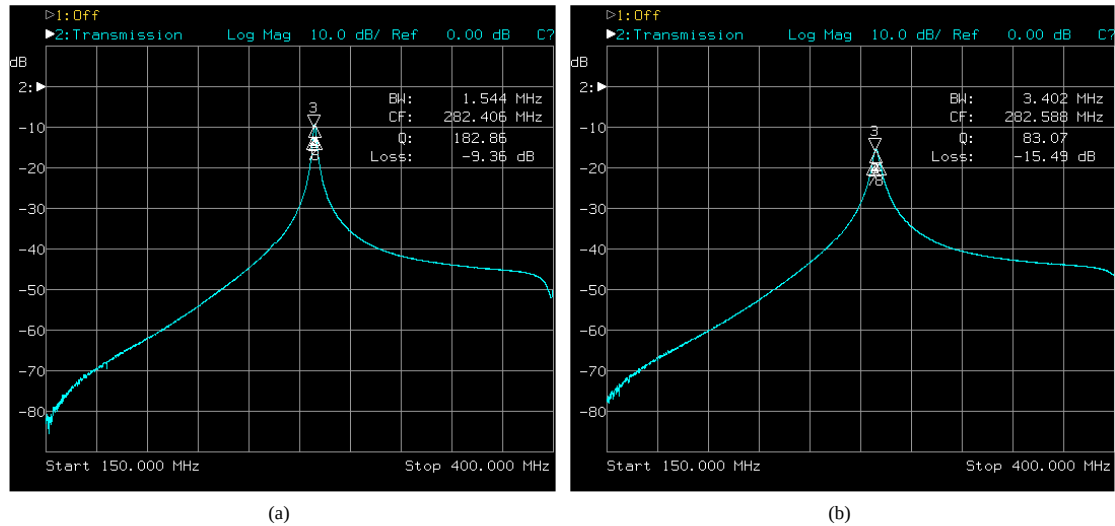


Figura 5-9. Gráficas del analizador de redes del coeficiente de transmisión S_{21} y el valor de Q de un elemento del *array*. (a) sin cargar el *array* y (b) con el *array* cargado.

Una vez afinada la sintonía de cada elemento del *array*, se modificó el valor de C_D para ajustar el desacoplo de los elementos cercanos. Una de las comprobaciones adicionales realizadas, después de ajustar C_D , fue que ambos elementos tuvieran un factor de calidad Q semejante.

Como ya se ha expuesto, cuando dos bobinas de RF sintonizadas a la misma frecuencia se encuentran próximas una de la otra, como es el caso de emplear bobinas de RF diferentes para la transmisión y recepción de la señal, ambas se deben desacoplar. En este *array*, se realizó con el circuito formado por L_D , C_1 y el diodo PIN D. Cuando el diodo PIN D se polariza directamente, L_D y C_1 forman un circuito que resuena a la frecuencia de trabajo (^{19}F) y desintoniza cada elemento del *array*. La Figura 5-10 muestra el nivel de desacoplamiento del *array* conseguido cuando el diodo PIN se polarizó directamente (diodo PIN ON). El nivel de desacoplamiento alcanzando se calculó midiendo la diferencia entre el valor de S_{21} cuando el diodo no está polarizado (diodo PIN OFF) y cuando se polariza (diodo PIN ON). El resultado en todos los elementos del *array* fue

menor de -50 dB, resultado acorde con los encontrados en bibliografía que deben ser menor de -35 dB (Vaughan y Griffiths, 2012).

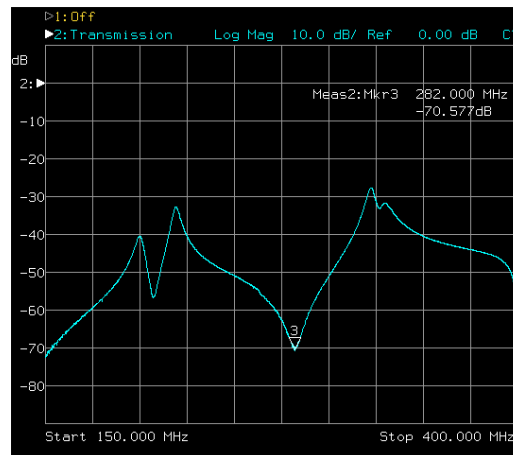


Figura 5-10. Gráfica del analizador de redes cuando se polariza el diodo PIN.

La Figura 5-11 demuestra que la adaptación del *lattice balun*, incorporado en el diseño para balancear el elemento del *array* y anular las corrientes en modo común, no modificó la adaptación a $50\ \Omega$ conseguida después del condensador de adaptación C_M ($C_M = 12\ \text{pF}$).

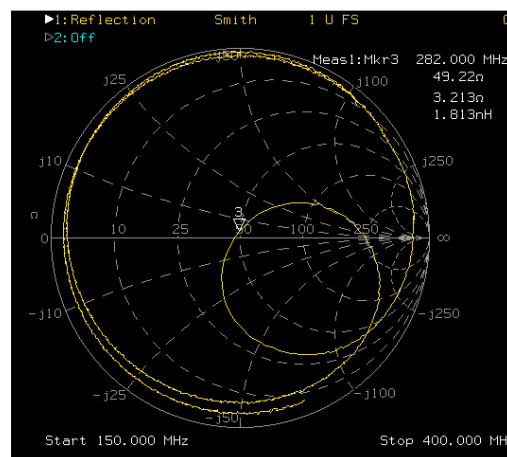


Figura 5-11. Gráfica de la carta de Smith mostrando la adaptación a $50\ \Omega$ después del *lattice balun*.

Uno de los últimos ajustes realizados y de los más críticos en la construcción del *array*, fue el cálculo de la longitud del cable que une el *array* con la placa de circuito impreso

donde se localiza el preamplificador. Este ajuste se realizó midiendo el coeficiente de transmisión S_{21} en el analizador con un par de sondas desacopladas entre si y conectadas a los dos puertos del analizador de redes (transmisión y recepción). Esta longitud se ajustó experimentalmente hasta conseguir minimizar la respuesta de S_{21} a la frecuencia de interés, la del ^{19}F , (S_{21} toma forma de “M”). La Figura 5-12 ilustra el ajuste de la longitud del cable para uno de los elementos del *array*, donde S_{21} toma la forma de “M” buscada. El valor obtenido fue de 28.3 cm, valor muy próximo al obtenido teóricamente. El nivel de desacoplamiento del preamplificador viene dado por la diferencia entre el valor de S_{21} cuando el *array* está terminado en $50\ \Omega$ y cuando está terminado con el preamplificador. En este prototipo se alcanzó un valor aproximado de casi 30 dB. Este valor supera los valores encontrados en bibliografía de 20 dB (Fujita *et al.*, 2013).

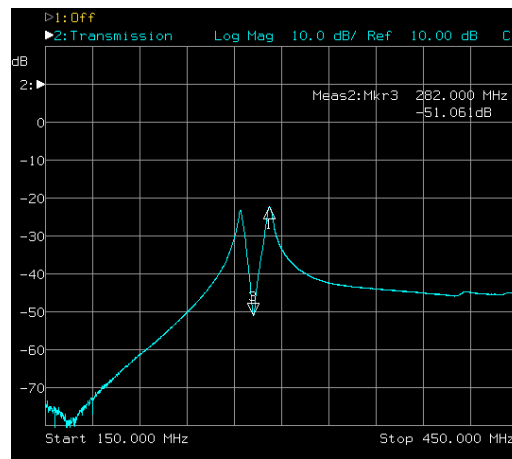


Figura 5-12. Gráfica del desajuste del preamplificador a la frecuencia de trabajo (^{19}F).

Una vez llevados a cabo todos los ajustes descritos anteriormente (sintonía, diodo PIN, *lattice balun* y preamplificador) en cada uno de los elementos del *array* individualmente, se procedió a montar cada parte del *array* y a la comprobación del funcionamiento global. Para ello, se verificó que el nivel de amplificación en cada uno de los elementos fuese semejante. Para lo cual se midió la sensibilidad de cada uno de los elementos. En uno de los canales del analizador de redes se conectó una sonda que excitó el *array* y en el otro se conectó el elemento del *array* que recibió la señal emitida y la amplificó. La Figura 5-13 (a) muestra la sensibilidad del elemento 1. El valor de amplificación de la señal alcanzó un valor de unos 12 dB siendo semejante en los cuatro elementos de *array*. Para generar los datos de la Figura 5-13 (b), se excitó el elemento 2 y se observó el elemento

1; es decir, el nivel de desacoplamiento de un elemento X cuando se excita otro de los elementos Y. El nivel de desacoplamiento entre elementos fue del orden de 15 dB. Este valor está en consonancia con los encontrados en bibliografía que oscilan entre 12 y 15 dB (Fujita *et al.*, 2013).

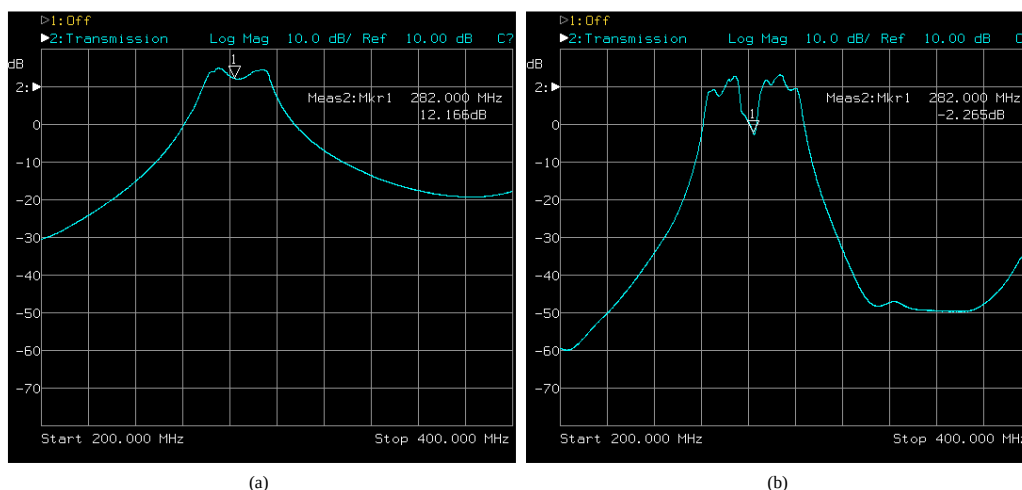


Figura 5-13. Gráfica de la sensibilidad de un elemento del *array* (a) y del desacoplamiento con respecto a otro de los elementos (b).

5.3.2 Imágenes

5.3.2.1 Imágenes adquiridas con la secuencia de pulsos MSME

La Figura 5-14 muestra los tres cortes de las imágenes adquiridas en ^{19}F con el prototipo de *array* explicado en este capítulo. Las imágenes se adquirieron con idénticos parámetros, muestras y secuencias de pulsos a lo mostrado en el capítulo 4, para la comparación a posteriori. La secuencia de pulsos empleada fue la misma secuencia de multi-corte multi-eco de espín (MSME-H) y la muestra patrón la denominada como patrón de homogeneidad que incluye 2,2,2-trifluoroetanol puro. Se adquirieron los tres tipos de cortes, la Figura 5-14 (a) muestra el corte axial, la Figura 5-14 (b) el corte sagital y la Figura 5-14 (c) el corte coronal. Seguidamente se evaluó la homogeneidad o mejor dicho el decaimiento de la señal en las tres direcciones del espacio y se calculó la SNR en el corte axial según lo descrito en el apartado 3.2.5.

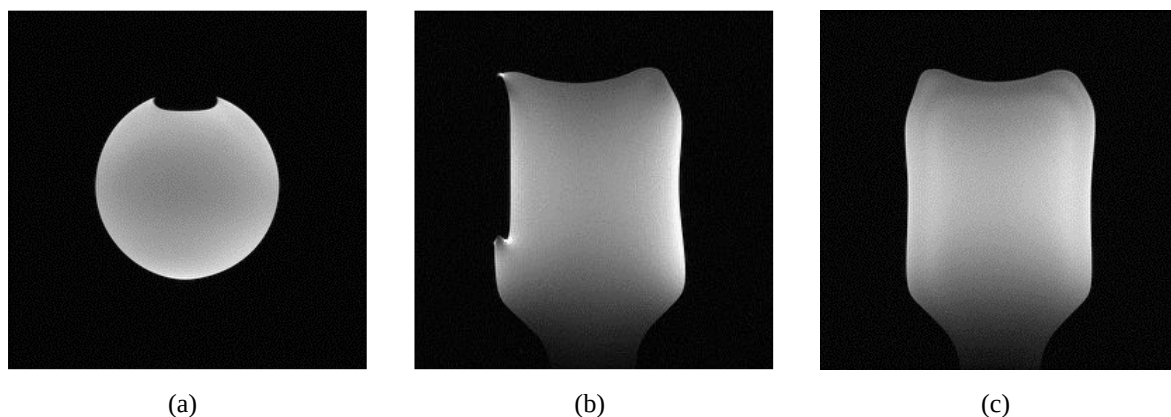


Figura 5-14. Imágenes del *array* de bobinas de RF en ^{19}F resultantes del experimento adquirido con la secuencia MSME-H y con el patrón de homogeneidad. Se adquieren los tres cortes (a) corte axial, (b) sagital, (c) coronal.

Uno de los objetivos y retos planteados al principio del trabajo, fue dar forma volumétrica al prototipo de *array* sintonizado en ^{19}F , para no solo visualizar tejido superficial, como en el caso de las bobinas de RF superficiales, sino poder observar estructuras internas y una visualización completa homogénea de las distintas estructuras de la cavidad torácica del animal. La Figura 5-15 muestra el perfil de la intensidad de la señal en las tres direcciones x, y y z. A la vista de estos perfiles, se observó que, aunque la intensidad de la señal decayó a medida que se alejaba del *array*, como sucede en las bobinas de RF superficiales, está es más de la mitad de lo que presentó en el borde, por tanto, en el centro del *array* presentó la suficiente intensidad como para poder detectar la información molecular deseada, proporcionando al *array* la configuración volumétrica buscada.

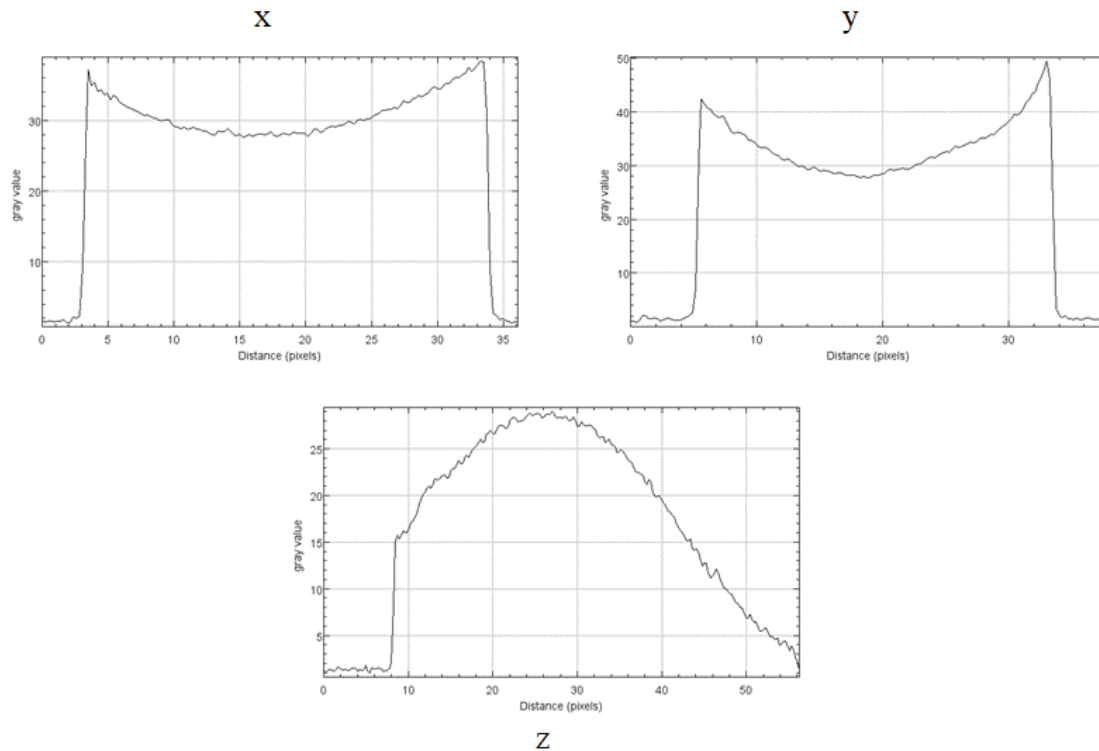


Figura 5-15. Perfil de la intensidad de la señal del *array* de bobinas de RF en las tres direcciones x, y y z de las imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad.

Uno de los parámetros para caracterizar el *array* fue la medida de la SNR. Con el fin de realizar el cálculo se tomaron varias regiones de interés en diferentes posiciones de la imagen, todas ellas cercanas al *array*, zona que presentó mayor intensidad. Las posiciones de los ROI corresponden aproximadamente con el centro de cada elemento, se añade un ROI en la parte inferior, dado que es la zona más próxima al array. No se incluye ROI en la parte superior puesto que el patrón de homogeneidad presentó una burbuja. Además, se incluyó un ROI en la zona central para evaluar la pérdida de la señal con respecto al borde. La Tabla 5-1 refleja el resultado del cálculo de la SNR de las imágenes en ^{19}F adquiridas con la secuencia MSME-H. Como era de esperar, los resultados obtenidos en los ROIs situados en la parte superior presentaron un valor inferior que los ROIs situados en la parte inferior por encontrarse la muestra más alejada del *array*.

Posición del ROI	SNR
Central	57.93
Abajo Centro	136.50
Abajo Izquierda	120.95
Abajo Derecha	125.57
Arriba Izquierda	95.37
Arriba Derecha	106.70

Tabla 5-1. Resultado del cálculo de la SNR del *array* de las imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos MSME-H y con el patrón de homogeneidad, según la ubicación del ROI seleccionado.

Todos los ROIs presentaron valores similares en las proximidades del *array* a izquierda y derecha, donde la bobina de RF superficial ofrece la mayor intensidad. Adicionalmente, se añadió un ROI en el centro de la imagen, donde la intensidad de la señal es menor, para determinar la pérdida de señal que presenta el *array* en el centro con respecto al borde. El valor de la SNR en el centro fue de 57.93. Este resultado prácticamente fue la mitad de la SNR que presenta el *array* en el borde. La distancia a la que se encuentra el ROI central coincide aproximadamente con el radio del lazo del elemento del *array*. Estos resultados fueron consistentes con lo expuesto en la Figura 2-14, donde a la profundidad del radio de la espira, el campo magnético decae a menos de la mitad.

Se valoraron los resultados de la SNR obtenidos con el *birdcage*, descrita en el capítulo anterior y el *array* desarrollado en este capítulo. Destaca el incremento de la SNR del *array* de ^{19}F aquí descrito. Este aumento de la SNR correspondió con un factor de mejora en torno a 4. Incluso en el centro del *array*, el aumento de la SNR fue casi el doble con respecto a la bobina de RF de volumen usada en modo transmisión y recepción. Es importante recordar que el resultado de la SNR del *birdcage* en ^{19}F del capítulo 4 con la secuencia de pulsos MSME-H fue de 30.8.

Sobre estas imágenes se calculó, tal y como se describe en el apartado 2.3, la correlación del ruido entre los elementos del *array* y se observó la inexistencia de correlación. La Tabla 5-2 muestra el intervalo de confianza obtenido.

Correlación	Elemento 1	Elemento 2	Elemento 3	Elemento 4
Elemento 1	1,000 – 1,000	0,124 – 0,139	0,007 – 0,022	0,125 – 0,141
Elemento 2	0,124 – 0,139	1,000 – 1,000	0,065 – 0,079	0,051 – 0,068
Elemento 3	0,007 – 0,022	0,065 – 0,079	1,000 – 1,000	0,032 – 0,047
Elemento 4	0,125 – 0,141	0,051 – 0,068	0,032 – 0,047	1,000 – 1,000

Tabla 5-2. Intervalo de confianza de la correlación del ruido entre los cuatro elementos del *array*.

5.3.2.2 Imágenes adquiridas con la secuencia de pulsos FLASH

Dado que no se ha encontrado en bibliografía ningún dato de un *array* con las características ni dimensiones del aquí descrito, se llevó a cabo la comparación con un *array* comercial lineal (Rapid Biomedical, Rimpär, Germany) de cuatro elementos de dimensiones semejantes, sintonizado en ^1H . Las dimensiones de cada elemento fueron de 40 mm * 20 mm. El diámetro interno del soporte fue de 50 mm. Se utilizó la bobina de RF de volumen comercial (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany) del capítulo 4 como bobina de RF transmisora. Basándonos en lo descrito en la Figura 2-14, este *array* comercial debería presentar un factor de mejora en la SNR análogo al *array* aquí propuesto, dado que las dimensiones del *array* comercial son equivalentes al aquí descrito. Con el objeto de comparar el *array* comercial y el desarrollado en esta tesis se utiliza la secuencia de pulsos FLASH-H con los parámetros anteriormente citados.

Previo a la comparación, se adquirieron las imágenes en ^{19}F del *array* con la secuencia de pulsos FLASH-H y el patrón de homogeneidad. Los resultados de la SNR se resumen en la Tabla 5-3. La SNR del *birdcage* del capítulo 4, utilizando la misma secuencia de pulsos FLASH-H fue de 56. A la vista de estos resultados, se pudo comprobar que el factor de mejora de la SNR del *array* con la secuencia de pulsos FLASH-H volvió a ser mayor de 4, como se obtuvo en el caso de la secuencia MSME-H. Adicionalmente, el resultado del ROI central fue más de la mitad del mostrado en el borde del *array*.

Posición del ROI	SNR
Central	151.78
Abajo Centro	271.75
Abajo Izquierda	250.97
Abajo Derecha	258.37
Arriba Izquierda	250.72
Arriba Derecha	253.25

Tabla 5-3. Resultado del cálculo de la SNR del *array*, de las imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad, según la ubicación del ROI seleccionado

Igualmente, teniendo en cuenta lo descrito en el apartado 2.3, se calculó la correlación del ruido entre los elementos del *array* y se comprobó que no existía correlación. El resultado viene dado en la siguiente tabla.

Correlación	Elemento 1	Elemento 2	Elemento 3	Elemento 4
Elemento 1	1,000 – 1,000	0,102 – 0,133	0,011 – 0,042	0,127 – 0,158
Elemento 2	0,102 – 0,133	1,000 – 1,000	0,060 – 0,090	0,034 – 0,065
Elemento 3	0,011 – 0,042	0,060 – 0,090	1,000 – 1,000	0,040 – 0,072
Elemento 4	0,127 – 0,158	0,034 – 0,065	0,040 – 0,072	1,000 – 1,000

Tabla 5-4. Intervalo de confianza de la correlación del ruido entre los cuatro elementos del *array*.

Seguidamente, se adquirieron las imágenes en ^1H del *array* comercial con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad. La Figura 5-16 muestra estas imágenes, así como el perfil de campo magnético del *array* comercial.

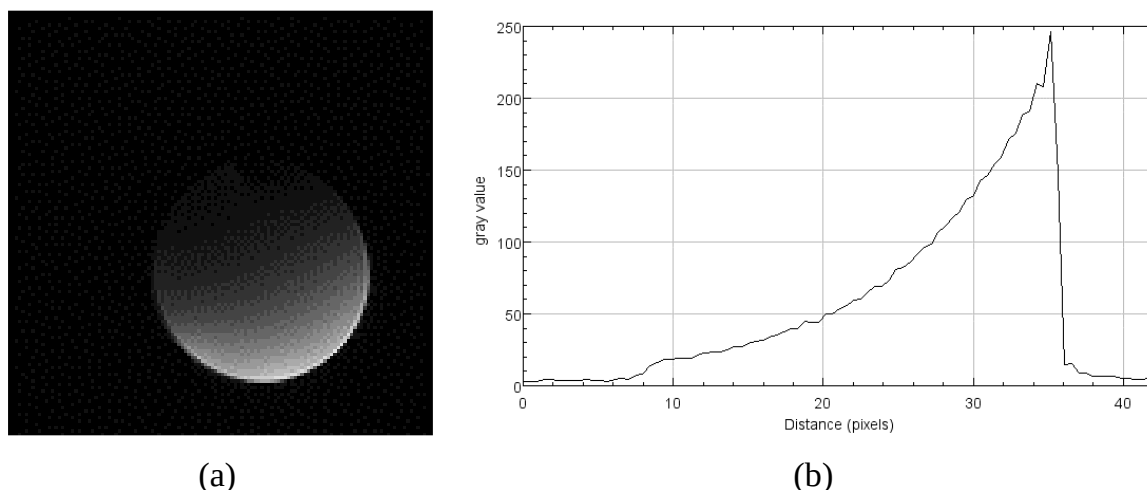


Figura 5-16. (a) Imagen en ^1H adquirida con un *array* comercial con la secuencia de pulsos FLASH-H y con la muestra patrón de homogeneidad (b) perfil de campo magnético del *array* comercial.

La Tabla 5-5 muestra el resultado de la SNR sobre estas imágenes. Los resultados obtenidos presentaron un factor de mejora mayor de 4 respecto a la bobina de RF de volumen comercial sintonizada en ^1H empleada para los resultados mostrados en el capítulo 4 (Resultado de la SNR de la bobina de RF de volumen comercial sobre las imágenes de ^1H adquiridas con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad fue de 46). A la vista de la SNR como del perfil del campo magnético, la señal en el centro de la muestra disminuye considerablemente respecto al presentado en el borde del *array* comercial. Esta disminución fue más de la mitad. En este sentido, se demuestra que un *array* con forma volumétrica en lugar de lineal mantiene la SNR en todo el volumen y en especial en el centro del *array*.

Posición del ROI	SNR
Central	30.33
Abajo Centro	243.19
Abajo Izquierda	216.19
Abajo Derecha	218.21
Arriba Izquierda	19.43
Arriba Derecha	23.30

Tabla 5-5. Resultado del cálculo de la SNR del *array* comercial sobre las imágenes adquiridas en ^1H con la secuencia de pulsos FLASH-H y según la ubicación del ROI seleccionado.

Otra de las comprobaciones llevadas a cabo fue la determinación del nivel de sensibilidad del *array*. A tal efecto, se adquirieron imágenes con el patrón de sensibilidad. La Figura 5-17 presenta una imagen axial en ^{19}F adquirida con la secuencia de pulsos FLASH-S. La Figura 5-17 (a) presenta la imagen sin ningún tipo de manipulación en el umbral. Se observa en esta imagen la variación en intensidad de los 5 tubos, que corresponde con las 5 concentraciones, incluso ya es perceptible el tubo 5 con la menor de las concentraciones, 3 mM. En la Figura 5-17 (b) se varió el umbral para la mejor visualización del tubo 5.

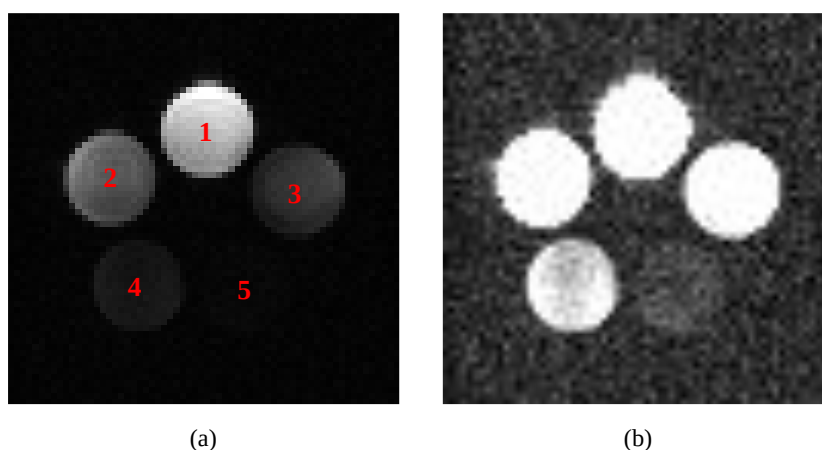


Figura 5-17. Imagen en ^{19}F adquirida con el *array* con la secuencia FLASH-S y con las muestras patrón a diferentes concentraciones. Tubo 1: 82.2 mM, tubo 2: 54.8 mM, tubo 3: 27.4 mM, tubo 4: 13.7 mM y tubo 5: 3 mM. (a) imagen original (b) variando el umbral de la imagen.

La Tabla 5-6 refleja el resultado del cálculo de la SNR medido en la imagen axial de ^{19}F . El valor de la SNR alcanzado para la menor de las concentraciones fue de casi 12, muy por encima del valor alcanzado con la bobina de RF de volumen que era alrededor de 3, límite de visualización. Al igual que en el capítulo 4, se comprueba que existe proporcionalidad entre concentración y SNR para concentraciones altas; en cambio, para las bajas la proporcionalidad se pierde debido al sesgo Riciano.

Núcleo	ROI 1 (82.2 mM)	ROI 2 (54.8 mM)	ROI 3 (27.4 mM)	ROI 4 (13.7 mM)	ROI 5 (3 mM)
^{19}F	238.43	141.75	67.31	37.77	11.52

Tabla 5-6. Resultado de la SNR de la imagen axial de ^{19}F de los tubos con diferentes concentraciones de 2,2,2-trifluoroetanol.

Para concluir, la Figura 5-18 ilustra una fotografía del resultado final del *array* con forma volumétrica desarrollado en este capítulo. En concreto, pueden distinguirse dos de los cuatro elementos del *array*, así como la caja que contiene los preamplificadores.

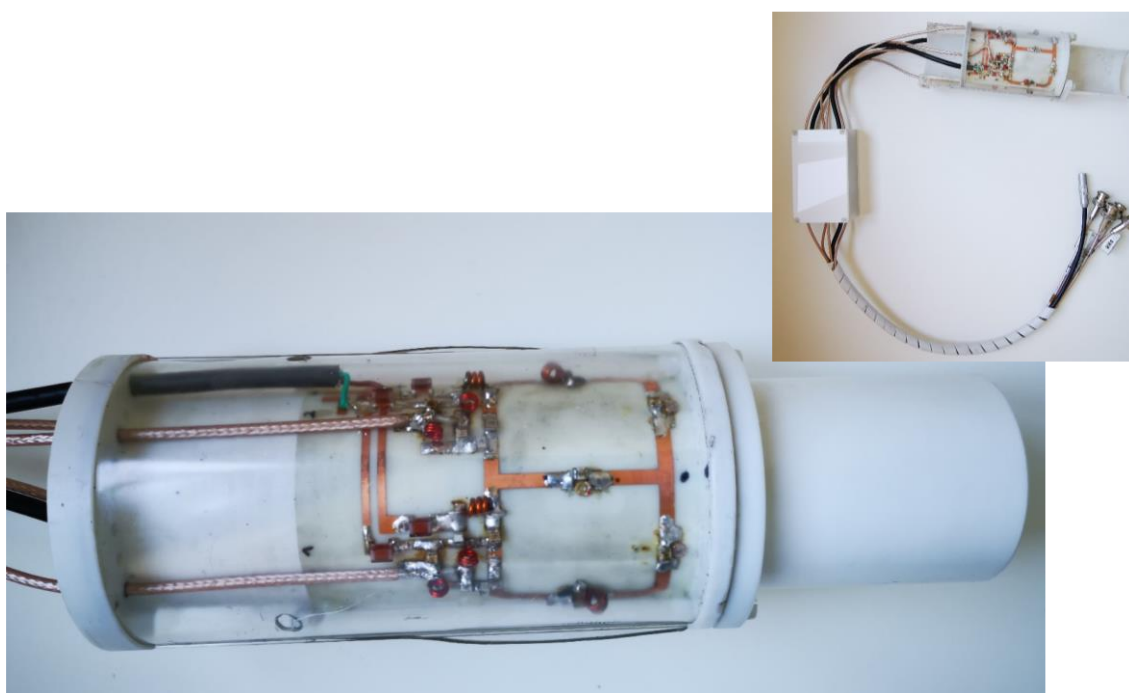


Figura 5-18. Fotografía del *array*.

5.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Dada la relevancia que en los últimos años está teniendo la experimentación en IRM de ^{19}F y dada la escasez de bobinas de RF comerciales en este campo, se diseñó una bobina de RF para este núcleo, siendo uno de los objetivos maximizar la SNR. Esta fue la premisa planteada para desarrollar el prototipo de bobina de RF expuesto en este capítulo. El tipo

de bobina seleccionada consistió en un conjunto de bobinas de RF superficiales o *array*, que son las que proporcionan mayor SNR. Por otra parte, se otorgó a la estructura una configuración volumétrica para no solo identificar estructuras superficiales sino también internas. Es decir, por un lado, se obtuvo el beneficio que se obtiene con una bobina de RF superficial, maximizar la SNR, y, por otro lado, la ventaja de una bobina de RF de volumen que proporciona un campo magnético homogéneo en todo el volumen.

Para caracterizar el prototipo de *array* e identificar posibles puntos fuertes y debilidades de la configuración, se realizaron una serie de comprobaciones tanto en el analizador de redes, como su posterior uso en el equipo de IRM. Las verificaciones realizadas en el analizador consistieron principalmente en la medida del factor de calidad, ajuste del diodo PIN, ajuste del desacoplo entre elementos y del preamplificador. Seguidamente, como prueba final, se adquirieron imágenes en el equipo de IRM. Sobre estas imágenes se comprobó que no existía correlación del ruido entre los elementos del array. Además, se determinó la SNR alcanzada, parámetro fundamental a la hora de comparar bobinas de RF y la determinación de la validez del prototipo. Todos los cálculos realizados para valorar la SNR siguieron los estándares planteados por el National Electrical Manufacturers Association. Los resultados obtenidos determinaron un factor de mejora de 4 con respecto a la bobina de RF de volumen. Del mismo modo, comparando la SNR en el centro del *array*, éste alcanzó un valor mayor de la mitad del borde, muy superior al mostrado por el array comercial, de igual forma, presentó un incremento de casi el doble con respecto al *birdcage*. Estos resultados de la SNR son coherentes con los descritos en bibliografía (Roemer *et al.*, 1990) (Wright y Wald, 1997) (Wiggins *et al.*, 2006). Así Roemer (Roemer *et al.*, 1990) probó que el valor de la SNR de un *array* se encuentra entre dos o tres veces la SNR de una bobina de RF superficial de idénticas dimensiones. Wright (Wright y Wald, 1997) realizó una comparativa con varias configuraciones de *array* y una bobina de RF de volumen en cuadratura y reiteró un aumento de un factor de 3 en la configuración de los *array* con respecto a la de volumen, pero, en cambio, no obtuvo resultados comparables en el centro del *array* con respecto a la bobina de RF de volumen. De igual forma, otro *array* desarrollado para pulmón con un incremento en la SNR de 2 respecto a la de volumen (Rao *et al.*, 2015).

Desde el punto de vista de las dimensiones de cada elemento del *array* se constató que la elección realizada fue la correcta. Teniendo en cuenta los resultados de los perfiles de

intensidad de la señal y de los valores de SNR obtenidos en diferentes zonas del *array*, unas dimensiones menores hubieran proporcionado mayor SNR en los bordes, pero mayor pérdida de señal en el centro del volumen generado por el *array*. No cumpliendo una de las premisas establecidas al principio, la de visualizar áreas más internas sin excesiva pérdida de señal. Por el contrario, con dimensiones mayores no se hubiera maximizado la SNR en los bordes.

Con respecto a la disposición geométrica otorgada a los elementos del *array*, se llegó a la conclusión que la forma volumétrica seleccionada, disponiendo el *array* en dos partes iguales independientes, cada una de ellas con dos elementos, es a la vez su punto fuerte pero también su debilidad. Debido a que los equipos de IRM tienen un espacio limitado de apertura de boca, el diseño está limitado a unos animales (ratas en nuestro caso) de peso no superior a 300 g. En el caso de utilizar animales de mayor peso, hay que recurrir a diseños más abiertos. Por ejemplo, un nuevo diseño podría consistir en tres elementos en la parte inferior y uno solo en la parte superior, pero sin dar una estructura cerrada al soporte. Como punto fuerte cabe destacar lo señalado anteriormente; es decir, haber conseguido la forma volumétrica propuesta al principio, nada obvia y un reto de inicio. Basándonos en las imágenes obtenidas y en los valores de SNR medidos en dichas imágenes, se verifica que la SNR del *array* fue superior al *birdcage*. La relación que hay entre la SNR del *birdcage* y la SNR del *array* fue del orden de las comerciales.

Por otra parte, al tratarse de un *array* dividido en dos partes, cada una de ellas de dos elementos, se pudo seleccionar el desacoplamiento entre elementos contiguos compartiendo uno de los lados de cada elemento. Este tipo de desacoplamiento no es posible cuando el número de elementos del *array* es más elevado.

Por todo lo expuesto anteriormente y en vista de los resultados obtenidos, se considera que el prototipo de *array* aquí presentado cumplió con las expectativas manifestadas al principio del trabajo como maximizar la relación señal ruido en todas las regiones del interior del *array*. Al igual que mantuvo y superó la sensibilidad de detección en ^{19}F . Fue capaz de detectar concentraciones tan bajas como 3 mM con mayor SNR que la conseguida en la bobina de RF de volumen *birdcage* paso alto de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$.

Como conclusión se señala que, debido al creciente interés, dentro de la comunidad científica, en las aplicaciones de IRM en flúor, es crucial la implementación de nuevas

configuraciones en las bobinas de RF sintonizadas en ^{19}F que presenten la máxima SNR posible. En este capítulo se ha presentado una nueva disposición de los elementos del *array*, distinta de la habitual. El prototipo diseñado se construyó con forma volumétrica en lugar de lineal y se ajustó el tamaño de cada elemento del *array* para visualizar no solo el tejido superficial sino también estructuras internas de la cavidad torácica. El *array* desarrollado proporcionó una SNR cuatro veces superior, además de conseguir duplicar la SNR en el centro del *array* con respecto a la bobina de RF de volumen *birdcage* paso alto doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$.

CAPÍTULO 6.

BOBINA DE RF SUPERFICIAL CIRCULARMENTE POLARIZADA

6.1 INTRODUCCIÓN

En una primera aproximación, una de las alternativas para realizar la doble sintonía en las bobinas de RF puede ser por medio de las bobinas de RF de volumen, pero con escasa SNR. Otra alternativa, es la bobina de RF superficial que, aunque no presenta un perfil del campo magnético B_1 homogéneo, se sacrifica la homogeneidad, pero se obtiene mayor SNR. Dado que el núcleo a detectar es distinto del protón y la sensibilidad del X-núcleo es normalmente menor, se debe seleccionar una bobina de RF que maximice la SNR. Por lo que una bobina de RF superficial de doble sintonía puede ser una buena elección.

Ya por los años 80, se puede encontrar en la bibliografía ejemplos de bobinas de RF superficiales de doble sintonía (Schnall *et al.*, 1985). Con posterioridad, se han publicado más artículos, cada uno de ellos con diferentes métodos para conseguir las frecuencias deseadas (Fitzsimmons *et al.*, 1987) (Doty *et al.*, 1981) (Volotovskyy *et al.*, 2003). Muchas de las publicaciones hacen referencia a núcleos como el ^{23}Na (Alecci *et al.*, 2006) o el ^{31}P (Leach *et al.*, 1986) (Chew *et al.*, 1985) y son más escasas las dedicadas al ^{19}F (Otake *et al.*, 2014) (Hockett *et al.*, 2011).

Uno de los métodos habituales para llevar a cabo bobinas de RF de doble sintonía es utilizando componentes discretos (L y C). Estos componentes forman un circuito resonante paralelo que se introduce en serie con la bobina principal. A este circuito paralelo LC se le denomina circuito trampa. Los componentes discretos añaden pérdidas óhmicas y reducen el factor de calidad Q de la bobina de RF. Por tanto, disminuye la SNR. Esta técnica tradicional de introducir un circuito trampa (Schnall *et al.*, 1985) (Meyerspeer *et al.*, 2014) en los diseños para obtener las dos frecuencias de resonancia es de difícil aplicación en el caso de tratarse de dos frecuencias cercanas, como es el caso del ^1H y el ^{19}F . Los diseños con componentes discretos requieren mayor separación entre las frecuencias para reducir pérdidas debido a la interacción entre las frecuencias. En estos casos, una práctica habitual es utilizar el diodo PIN en sustitución del circuito trampa (Ha *et al.*, 2010). Actualmente, está muy extendido la utilización de este componente activo, diodo PIN, para eliminar el acoplamiento entre bobinas de RF, por ejemplo, entre la transmisora y la receptora (Barberi *et al.*, 2000) o para seleccionar la frecuencia, a modo de interruptor, en las bobinas de RF multinucleares (Lee *et al.*, 2000) (Choi *et al.*, 2017). Sin embargo, debido a la resistencia interna de los diodos PIN, la SNR puede verse afectada, en especial, en uno de los núcleos, en función de la posición en la que se encuentren los diodos PIN dentro del circuito de la bobina de RF.

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, existen dos estrategias para abordar la doble sintonía. Una de ellas mediante la implementación de dos bobinas de RF separadas, una sintonizada en ^1H y la otra en el X-núcleo (Chew *et al.*, 1985). Esta implementación es más ineficiente sobre todo a alta frecuencia (Fitzsimmons *et al.*, 1989) y también presenta el problema de acoplamiento entre las bobinas, sobre todo, cuando las dos frecuencias están próximas, como es el caso del ^1H y el ^{19}F . La otra alternativa es simplemente una única bobina de RF donde se incorpora un segundo circuito resonante, el circuito trampa, en serie con la bobina principal para conseguir la doble sintonía (Schnall *et al.*, 1985) (Wetterling *et al.*, 2012). Este diseño permite alternar las imágenes de ^1H y X-núcleo sin necesidad de cambiar la bobina de RF y reposicionar la muestra.

Otra opción para maximizar la SNR del X-núcleo es la implementación de una bobina de RF circularmente polarizada. Ésta mejora la SNR en un 41% en comparación con la linealmente polarizada (Klomp *et al.*, 2003). Dos señales con una diferencia de fase de 90° se dice que están en cuadratura. Si se aprovecha estas dos señales para alimentar dos

bobinas de RF desfasadas 90° , éstas producen sendos campos magnéticos B_1 que son ortogonales entre sí. A estas bobinas de RF se les denomina bobinas de RF circularmente polarizadas o en cuadratura.

Por tanto, se puede combinar ambas opciones, por un lado, la selección de una bobina de RF superficial para aumentar la SNR en una pequeña zona de interés y por otra, una en cuadratura que incrementa en $\sqrt{2}$ la SNR en comparación con la misma bobina de RF linealmente polarizada (Chen *et al.*, 1983) (Hyde *et al.*, 1987). Por lo expuesto anteriormente, una bobina de RF superficial circularmente polarizada podría ser tenida en cuenta a la hora de seleccionar la configuración óptima para maximizar la SNR del X-núcleo.

Existen varias configuraciones para realizar una bobina de RF superficial en cuadratura (Choi *et al.*, 2017) (Klomp *et al.*, 2003) (Kumar y Bottomley, 2008). Normalmente, las dos bobinas de RF se sitúan en el mismo plano, que al ser alimentadas con señales desfasadas 90° , dan lugar a la bobina de RF superficial circularmente polarizada con campos magnéticos B_1 ortogonales. La forma geométrica puede ser o bucles circulares o rectangulares o combinarse con estructuras *microstrip* (líneas *stripline*) (Vaughan y Griffiths, 2012). Una de las configuraciones más típicas es, por un lado, un detector con forma de bucle circular/rectangular y por otro, un detector con forma de 8 o de alas de mariposa (*butterfly coil*) (Kumar y Bottomley, 2008). Las dimensiones de cada detector se deben escoger tal que la intensidad del campo magnético B_1 sea adecuada y lograr la profundidad de penetración deseada. En el caso del bucle circular, el radio del bucle viene dado por $d / \sqrt{5}$, siendo d la profundidad deseada. Para la bobina de RF con forma de 8 o *butterfly coil*, el radio viene dado por $0.6 \cdot d$. En el caso de construirla con forma de alas de mariposa (*butterfly coil*) con un bucle de forma cuadrada, el ángulo debe ser superior a 150° (Kumar y Bottomley, 2008) (Vaughan y Griffiths, 2012).

Las bobinas de RF superficiales en cuadratura han sido durante mucho tiempo, sobretodo en aplicaciones de IRM clínica, una de las mejores opciones para maximizar la SNR en la zona de interés. En la actualidad, su uso se ha visto mermado por la aparición de los diseños en *array* explicados en el capítulo anterior. Sin embargo, siguen siendo de utilidad, por ejemplo, en aplicaciones heteronucleares (Mairiang *et al.*, 2004) o a altos campos magnéticos (Versluis *et al.*, 2009).

En este capítulo se presenta una sencilla pero eficiente bobina de RF superficial circularmente polarizada de doble resonancia para $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ para campos magnéticos de 7 T y para animales pequeños, tipo ratón. Ésta se presenta como alternativa al *array* y con el fin de comparar el de forma volumétrica con otro tipo de configuración de bobinas de RF en ^{19}F . Se evaluó el rendimiento de ésta y a continuación se adquirieron imágenes de IRM de alta calidad en ^1H y en ^{19}F . Se analizaron las ventajas e inconvenientes de las dos bobinas de RF, la superficial en cuadratura y el *array*. Como culminación se presenta la aplicación de dicha bobina de RF en la detección de nano partículas fluoradas en ratón. Esta aplicación dio como resultado el artículo publicado en la revista ACS Applied Materials and Interfaces. “Fluorine Labeling of Nanoparticles and In Vivo ^{19}F Magnetic Resonance Imaging”, ACS Applied Materials and Interfaces 2021 13(11), 12941-12949, DOI:10.1021/acsami.1c01291.

6.2 MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño que se procede a describir en este capítulo se trata de una bobina de RF superficial circularmente polarizada de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$. Esta configuración junto con el diseño de un *array*, que se desarrolló en el capítulo precedente, son las distribuciones más adecuadas para maximizar la SNR del X-núcleo, ^{19}F . La bobina de RF superficial en cuadratura está optimizada para animales pequeños, ratón, y sirve como punto de partida para evaluar las dos configuraciones. Dentro de los esquemas de bobinas de RF superficiales en cuadratura se seleccionaron la de forma de 8 o alas de mariposa y un lazo, ambas con forma cuadrada. Las dimensiones de las dos bobinas de RF se seleccionaron de tal forma que el campo magnético B_1 garantice que el nivel de penetración dentro de la muestra sea en torno a 20 mm, para un completo monitoreo del animal. Se requiere que las dos bobinas de RF se encuentren en el mismo plano para garantizar la ortogonalidad y sobre un tubo con forma cilíndrica que se adapta al animal y permite su observación casi completa. Teniendo presente esta profundidad de visión y según lo descrito por Kumar (Kumar y Bottomley, 2008), las dimensiones de cada una de las alas de la mariposa fueron de 23.5 mm * 23 mm y las del lazo cuadrado de 23.5 mm * 23.5 mm. La Figura 6-1 muestra un esquema y dimensiones de la bobina de RF superficial circularmente polarizada. Dicha figura muestra en color negro la bobina de RF con forma de 8 y, superpuesta a la misma, en rojo la de forma de lazo cuadrado.

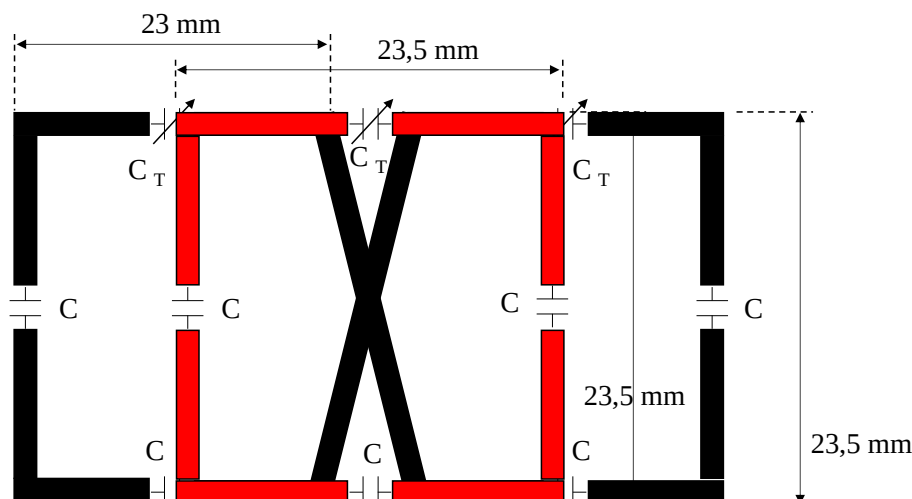


Figura 6-1. Esquema y dimensiones de la configuración de la bobina de RF superficial circularmente polarizada.

La bobina de RF superficial en cuadratura se fabricó sobre placa de circuito impreso flexible RT/Duroid 5880 (Rogers Corporation, Connecticut, USA) de 0.254 mm de espesor. Todos los componentes utilizados para la fabricación fueron materiales no-magnéticos, como los condensadores fijos de ATC de la Serie 100B (American Technical Ceramics, USA) o los condensadores variables de alto voltaje (1-25 pF) (Voltronics, USA). El valor de los condensadores distribuidos a lo largo de la bobina de RF con forma cuadrada fue de 27 pF y para la de forma de 8 fue de 15 pF. Los condensadores variables se utilizaron para llevar a cabo el ajuste final de la frecuencia y adaptación. Al tratarse de dos frecuencias de resonancia suficientemente próximas, solo separadas 18 MHz (^1H : 300 MHz y ^{19}F : 282 MHz), se seleccionó la bobina de RF superficial de única frecuencia de resonancia. Para conseguir la doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$, se eligió los valores de los condensadores de tal forma que cubran el ancho de banda de los 18 MHz que separa las dos frecuencias de resonancia. De esta forma, variando un poco el condensador variable de sintonía, se conmuta fácilmente de una frecuencia a otra. Con ello, se evitó introducir elementos discretos adicionales que añadiesen ruido al sistema y por lo tanto degradasen la SNR, como el circuito trampa LC, o incluso diodos PIN para conmutar las frecuencias de resonancia. La bobina de RF superficial circularmente polarizada se optimizó para el ^{19}F , por tratarse del núcleo menos sensible, para obtener máxima SNR. Las imágenes que se adquirieron en ^1H fueron de la suficiente calidad para

permitir realizar todos los ajustes previos al experimento y la localización anatómica del animal.

Con el fin de adaptar las dos bobinas de RF se seleccionó una red capacitiva para adaptar la impedancia de la bobina de RF superficial a los $50\ \Omega$ que es la impedancia de entrada del equipo de IRM. A continuación de la red capacitiva, se añadió un circuito balanceado (*balun*), para minimizar las corrientes en modo común (Peterson *et al.*, 2003) que circulan por el exterior del cable coaxial. Dicho circuito balanceado está compuesto por un circuito paralelo LC, donde L fue construida con cable semi-rígido UT47C-TP-LL (Micro-Coax, PA, USA). Esta inductancia L toma forma solenoidal y consta de 3 vueltas y un diámetro interno de 5 mm. Entre los extremos de la inductancia L se insertó un condensador C de 11.5 pF en paralelo, necesario para que el conjunto LC resuene a la frecuencia del ^{19}F . El ajuste fino de la frecuencia en el circuito balanceado se realizó modificando la distancia entre las espiras de la inductancia L. La Figura 6-2 muestra el circuito paralelo LC seleccionado para realizar el circuito balanceado.

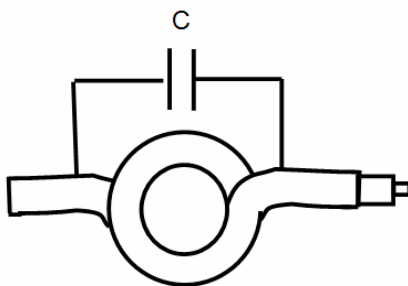


Figura 6-2. Circuito balanceado para minimizar las corrientes en modo común.

6.3 RESULTADOS

A continuación, se exponen todas las comprobaciones realizadas para garantizar el funcionamiento de la bobina de RF superficial circularmente polarizada. Estas comprobaciones consistieron tanto en medidas realizadas en el analizador de redes, con la medida del coeficiente de reflexión S_{11} y el factor de calidad Q, como las imágenes obtenidas como resultado final de la aplicación en el equipo de IRM. Sobre estas imágenes se examina la SNR.

6.3.1 Medidas realizadas en el analizador de redes

Acto seguido se detallan las medidas realizadas en el analizador de redes. Estas comprobaciones consistieron en la medida de los parámetros S, coeficiente de reflexión S_{11} y coeficiente de transmisión S_{21} , y la medida del factor de calidad Q, tanto con la bobina de RF cargada Q_L como sin cargar Q_U .

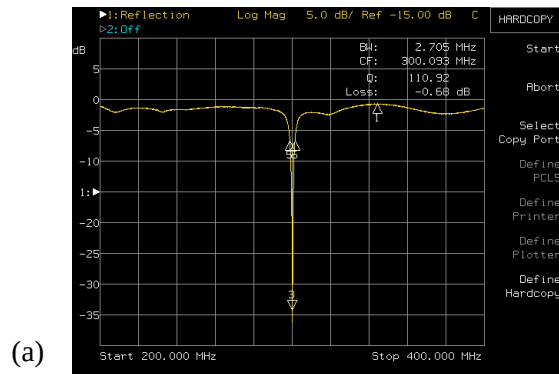
Como es habitual, una de las primeras comprobaciones a realizar fue el ajuste de la frecuencia de resonancia y la adaptación a $50\ \Omega$. De igual modo, se ajustó la posición de las dos bobinas de RF con el fin de eliminar el acoplo entre ellas y conseguir la ortogonalidad de las dos bobinas de RF. Los valores obtenidos de S_{11} para las dos frecuencias ^1H y ^{19}F , tanto cargada como sin cargar, fueron inferiores a -30 dB, excepto para el lazo con forma de mariposa sintonizado en ^1H y cargado, que fue alrededor de -20 dB y el coeficiente de transmisión S_{21} de aproximadamente -10 dB, también para las dos frecuencias de interés, indicando ambos coeficientes excelente adaptación (Vaughan y Griffiths, 2012). La Figura 6-3 representa el resultado del parámetro S_{11} a la frecuencia del ^1H , tanto para la bobina de RF con forma cuadrada, como para la de forma de alas de mariposa. La Figura 6-4 representa el resultado del parámetro S_{11} a la frecuencia del ^{19}F para ambas bobinas.

La Tabla 6-1 expone los resultados del factor de calidad Q, sin carga Q_U y cargado Q_L , de la bobina de RF superficial circularmente polarizada para las dos frecuencias ^1H y ^{19}F , tanto para la de forma cuadrada, como la de forma de alas de mariposa. La bobina de RF superficial en cuadratura fue optimizada para ^{19}F como denota los resultados del factor de calidad Q.

	^1H		^{19}F	
	Forma cuadrada	Forma de 8	Forma cuadrada	Forma de 8
Q_U (sin carga)	110	114	128	141
Q_L (con carga)	42	59	55	63

Tabla 6-1. Resultado del factor de calidad Q de cada una de las bobinas de RF superficiales (con forma cuadrada y con forma de 8), tanto con las bobinas de RF cargadas Q_L , como sin cargar Q_U y para los dos núcleos ^1H y ^{19}F .

Lazo cuadrado



Lazo con forma de 8

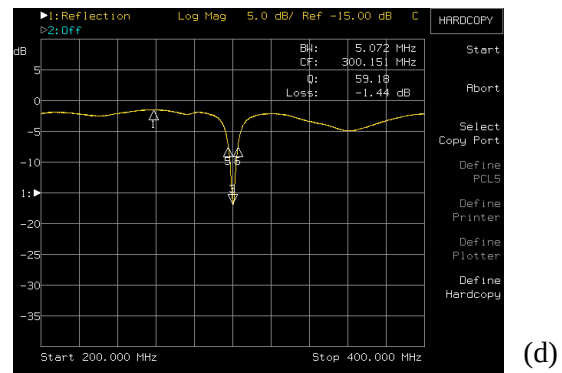
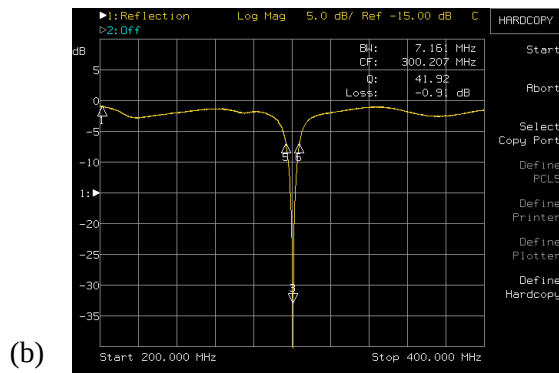
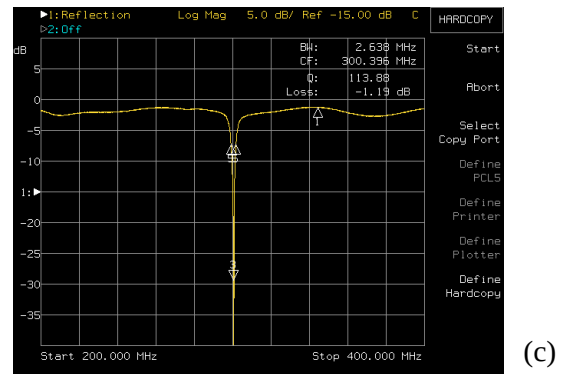
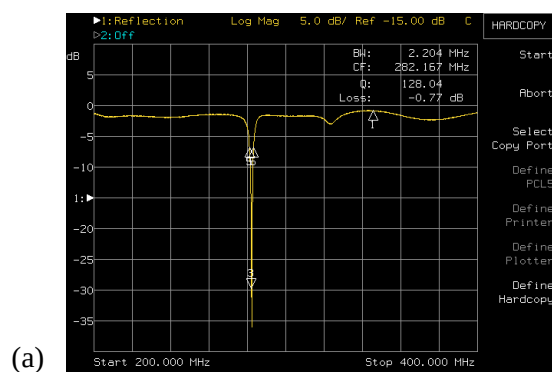


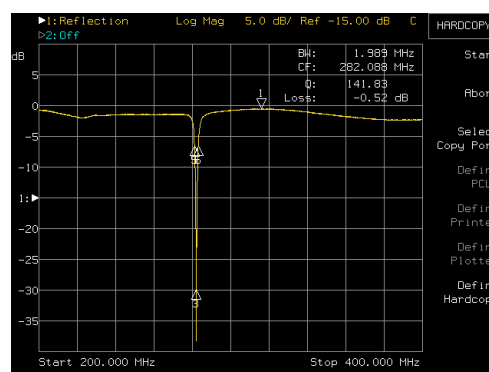
Figura 6-3. Gráfica del analizador de redes con el resultado del parámetro S_{11} cuando las dos bobinas de RF están sintonizadas en ^1H . (a) y (b) S_{11} del lazo con forma cuadrada sin cargar y cargada respectivamente. (c) y (d) S_{11} del lazo con forma de 8 sin cargar y cargada respectivamente.

Lazo cuadrado

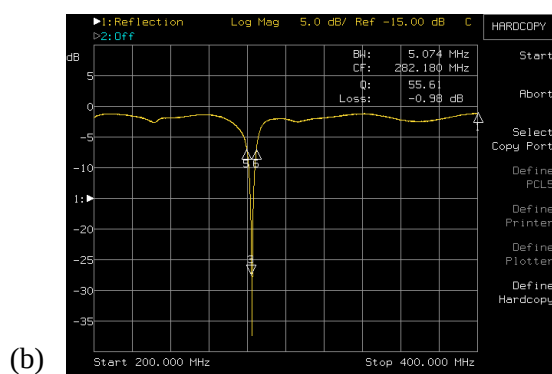


(a)

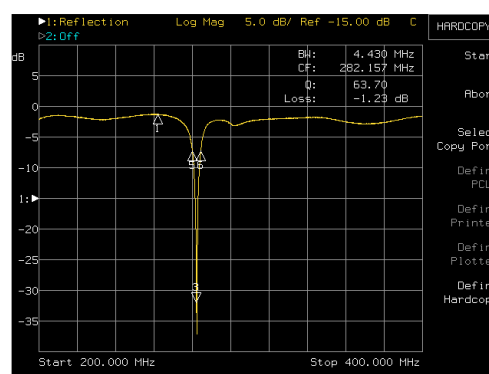
Lazo con forma de 8



(c)



(b)



(d)

Figura 6-4. Gráfica del analizador de redes con el resultado del parámetro S_{11} cuando las dos bobinas de RF están sintonizadas en ^{19}F . (a) y (b) S_{11} del lazo con forma cuadrada sin cargar y cargada respectivamente. (c) y (d) S_{11} del lazo con forma de 8 sin cargar y cargada respectivamente

6.3.2 Imágenes

Las imágenes de este apartado se adquirieron con la secuencia de pulsos FLASH-H, descrita anteriormente y con el mismo patrón de homogeneidad utilizado en capítulos precedentes, con el fin de poder realizar las pertinentes comparaciones. De igual modo, se calculó el valor de la SNR.

La Figura 6-5 resume el resultado de las imágenes adquiridas en ^1H con la bobina de RF superficial circularmente polarizada. Se adquirieron las tres orientaciones, la Figura 6-5 (a) corresponde con el corte axial, (b) con el corte sagital y (c) con el corte coronal. Igualmente, la Figura 6-6 representa las tres orientaciones de las imágenes adquiridas en ^{19}F . Todas estas imágenes se han obtenido bajo las mismas condiciones. Cabe destacar que, aunque la bobina de RF superficial en cuadratura ha sido optimizada para el ^{19}F , las

imágenes obtenidas en ^1H son de magnífica calidad como se detallará más adelante en el cálculo de la SNR.

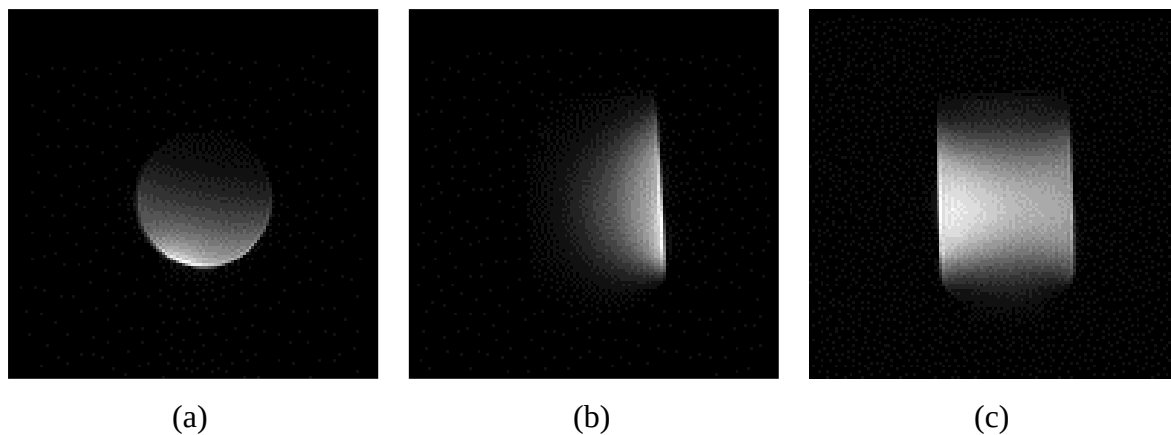


Figura 6-5. Imágenes adquiridas en ^1H con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad. Se adquirieron las tres orientaciones (a) axial, (b) sagital y (c) coronal.

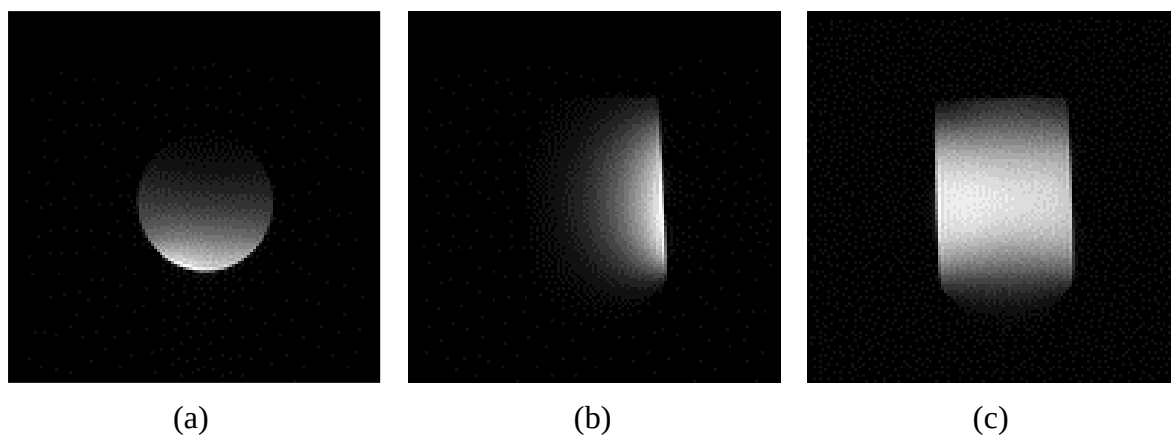


Figura 6-6. Imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad. Se adquirieron las tres orientaciones (a) axial, (b) sagital y (c) coronal.

Con objeto de valorar la homogeneidad, o más bien la disminución de la intensidad de la señal, se calculó el perfil de la señal de las imágenes adquiridas en ^1H y ^{19}F en las tres orientaciones espaciales. Así mismo, se calculó el valor de la SNR usando las imágenes axiales. La Figura 6-7 y Figura 6-8 corresponden con los perfiles de intensidad de la señal a lo largo de los tres ejes, tanto para las imágenes adquiridas en ^1H y ^{19}F respectivamente. A la vista del perfil en la dirección x de la imagen en ^1H (Figura 6-7) se

observa, al igual que sucedió con el factor de calidad, una pequeña variación dado que la bobina de RF superficial en cuadratura está optimizada para el ^{19}F . El procedimiento aplicado para el cálculo de la SNR está descrito en el apartado 3.2.5. La Tabla 6-2 presenta los resultados de la SNR para las imágenes adquiridas en ^1H y ^{19}F , dependiendo de la posición del ROI. De igual forma que en los capítulos anteriores, se incluyó un ROI central para evaluar la pérdida de señal en el centro de la imagen.

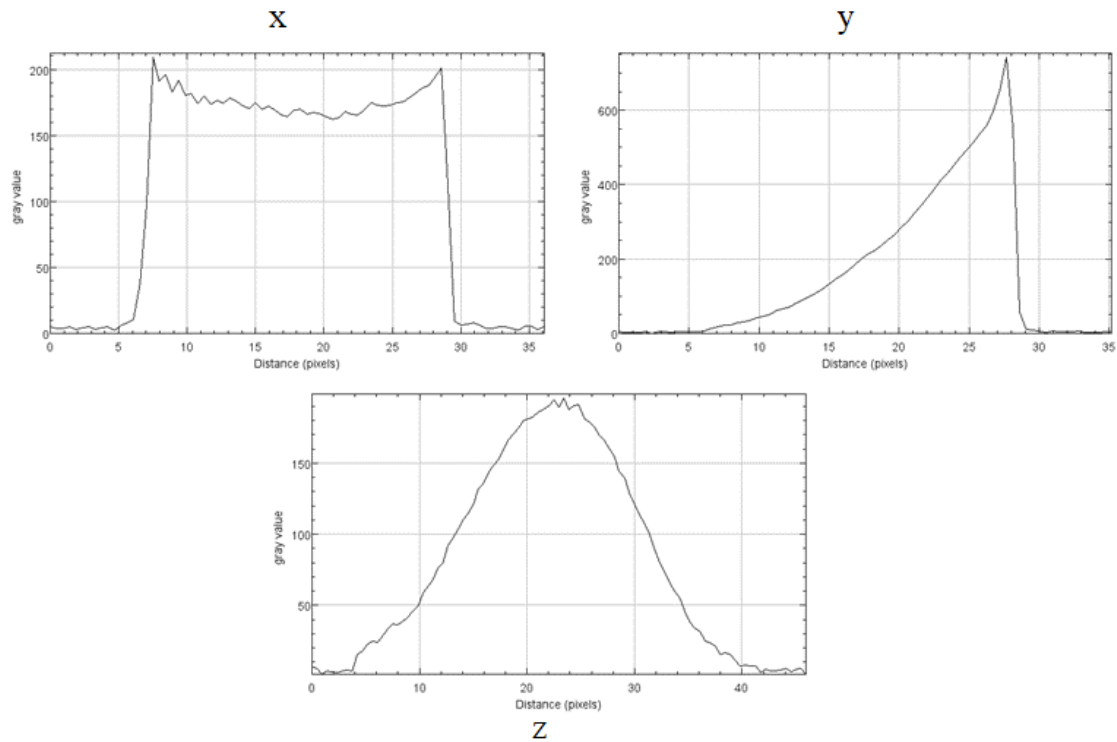


Figura 6-7. Perfil de la intensidad de la señal en las tres direcciones x, y y z para las imágenes adquiridas en ^1H .

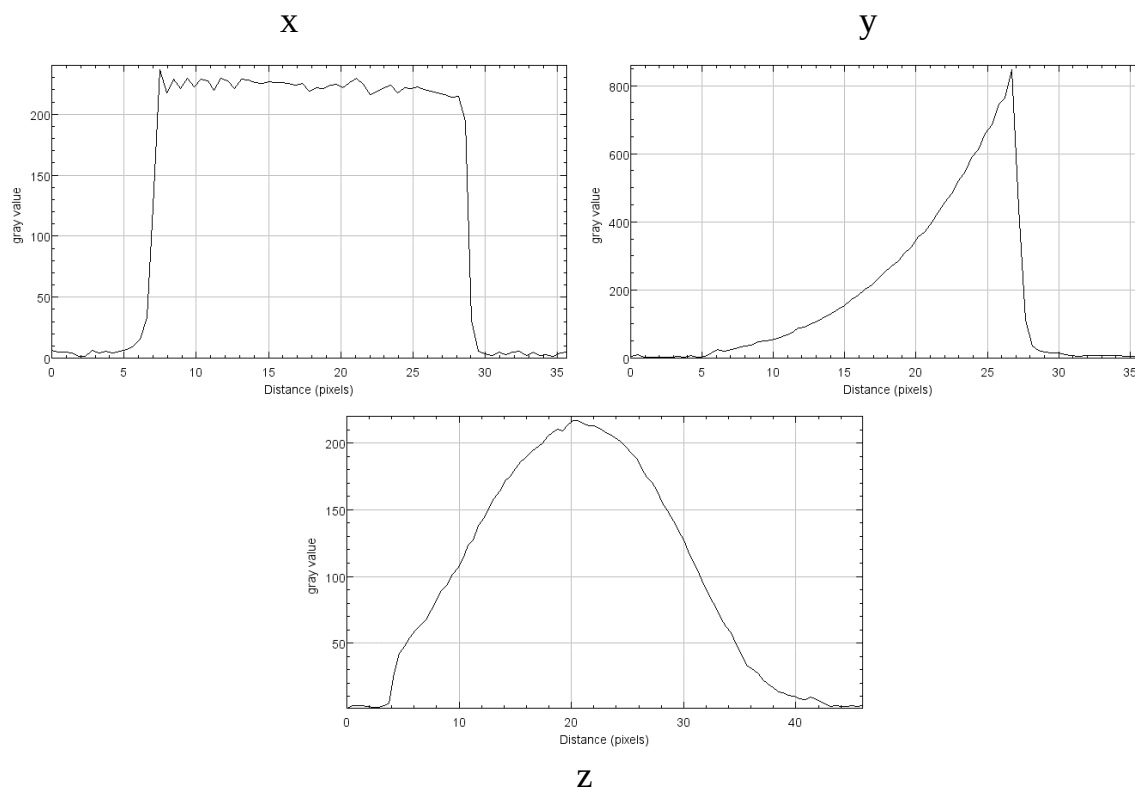


Figura 6-8. Perfil de la intensidad de la señal en las tres direcciones x, y y z para las imágenes adquiridas en ^{19}F .

Posición del ROI	SNR (^1H)	SNR (^{19}F)
Central	85.06	88.71
Abajo Centro	296.07	303.92
Abajo Izquierda	285.84	294.50
Abajo Derecha	258.58	278.40
Arriba Izquierda	36.80	28.70
Arriba Derecha	14.19	21.70

Tabla 6-2. Resultado de la SNR de la bobina de RF superficial circularmente polarizada medido sobre las imágenes axiales adquiridas en ^1H y ^{19}F , dependiendo de la posición del ROI.

A la vista de los resultados, se observó que la bobina de RF superficial circularmente polarizada presentaba valores altos de SNR en el borde de la imagen y disminuye rápidamente a medida que se aleja de ésta, tal y como sucede en todas las bobinas de RF

superficiales. La intensidad de la señal se redujo en el centro de la muestra, en más de la mitad con respecto al borde. La SNR en el centro de la muestra para la imagen en ^{19}F tomó un valor de 88.71. Sin embargo, el resultado sigue siendo superior al presentado por el *birdcage* del capítulo 4. En este caso, el resultado de la SNR para el *birdcage* con la secuencia de pulsos FLASH-H y con la misma muestra patrón fue de 56.

Con el objeto de evaluar la bobina de RF superficial circularmente polarizada descrita en este capítulo, se comparó el resultado de la SNR obtenido, con el del *array*, tomando en consideración las diferencias en las dimensiones y lo descrito en la Figura 2-14. De igual forma, se comparó con los resultados de una bobina de RF comercial, el *array* comercial descrito en el capítulo 5, de igual modo teniendo en cuenta las dimensiones. En el caso del *array* comercial, esta comparación se realizó con el núcleo ^1H y se hará extensiva al ^{19}F , al no disponer de ninguna bobina de RF en ^{19}F , ni haber encontrado en bibliografía datos semejantes en IRM preclínica para poder comparar. Las comparaciones se realizaron empleando siempre la misma muestra patrón y el mismo tipo de secuencia de pulsos FLASH-H ambas descritas anteriormente.

La Tabla 5-3 expone el resultado de la SNR para las imágenes adquiridas en ^{19}F con el *array* y con la secuencia de pulsos FLASH-H. Se recuerda que la SNR de las bobinas de RF superficiales aumenta a medida que el radio del lazo disminuye. Comparando los resultados de la SNR de ambas bobinas de RF se observó un incremento de la SNR en la bobina de RF superficial en cuadratura con respecto al *array*. No obstante, este incremento no se considera excesivo habida cuenta que la bobina de RF superficial en cuadratura presenta dimensiones inferiores y de que se trata de una bobina de RF en cuadratura. Además, el *array* ofrece en la parte central un claro beneficio con respecto a la bobina de RF superficial en cuadratura donde la SNR disminuye considerablemente.

Del mismo modo, se llevó a cabo una comparativa con la bobina de RF comercial utilizada previamente. Esta bobina de RF comercial presenta dimensiones superiores con respecto a la bobina de RF superficial en cuadratura. La Tabla 5-5 muestra el resultado de la SNR para las imágenes adquiridas en ^1H con el *array* comercial. Los resultados de SNR de las imágenes en ^1H de la bobina de RF superficial circularmente polarizada fueron muy superiores a los mostrados por el *array* comercial.

La Figura 6-9 muestra dos imágenes axiales de ^{19}F adquiridas con la secuencia de pulsos FLASH-S y con dos tubos a concentraciones diferentes. La Figura 6-9 (a) y Figura 6-9 (b) ilustran las dos concentraciones seleccionadas de 13.7 y 3 mM respectivamente. En este caso, se seleccionó las dos concentraciones más pequeñas para evaluar la sensibilidad de la bobina de RF superficial en cuadratura. Los resultados de SNR para la concentración de 13.7 mM fue de 34.67 y para 3 mM de 11.99. Estos resultados de SNR fueron similares a los obtenidos con el *array* y superior al límite de visualización de la señal ($\text{SNR} > 3$), detectando concentraciones tan bajas de hasta 3 mM. Nuevamente, se comprueba que para concentraciones bajas la proporcionalidad se pierde debido al sesgo Riciano.

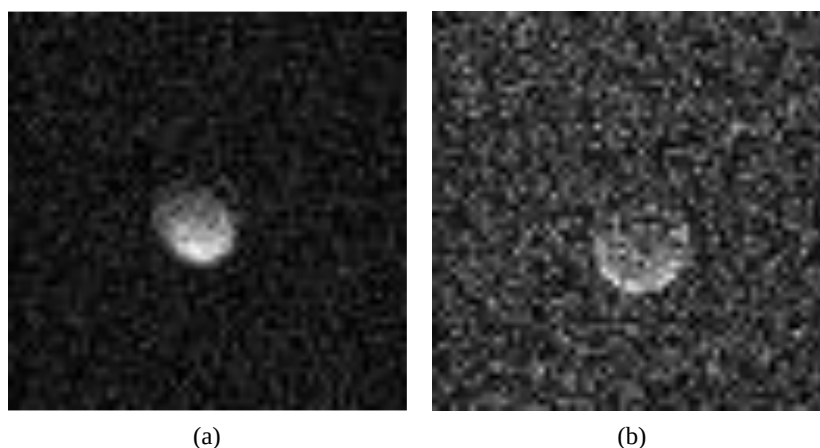


Figura 6-9. Imágenes adquiridas con la bobina de RF superficial en ^{19}F con la secuencia FLASH-S y dos muestras de concentraciones (a) 13.7 mM y (b) 3 mM.

Finalmente, la Figura 6-10 presenta una fotografía de la bobina de RF superficial circularmente polarizada, tanto del interior como del soporte con el animal en su interior en el momento del uso.

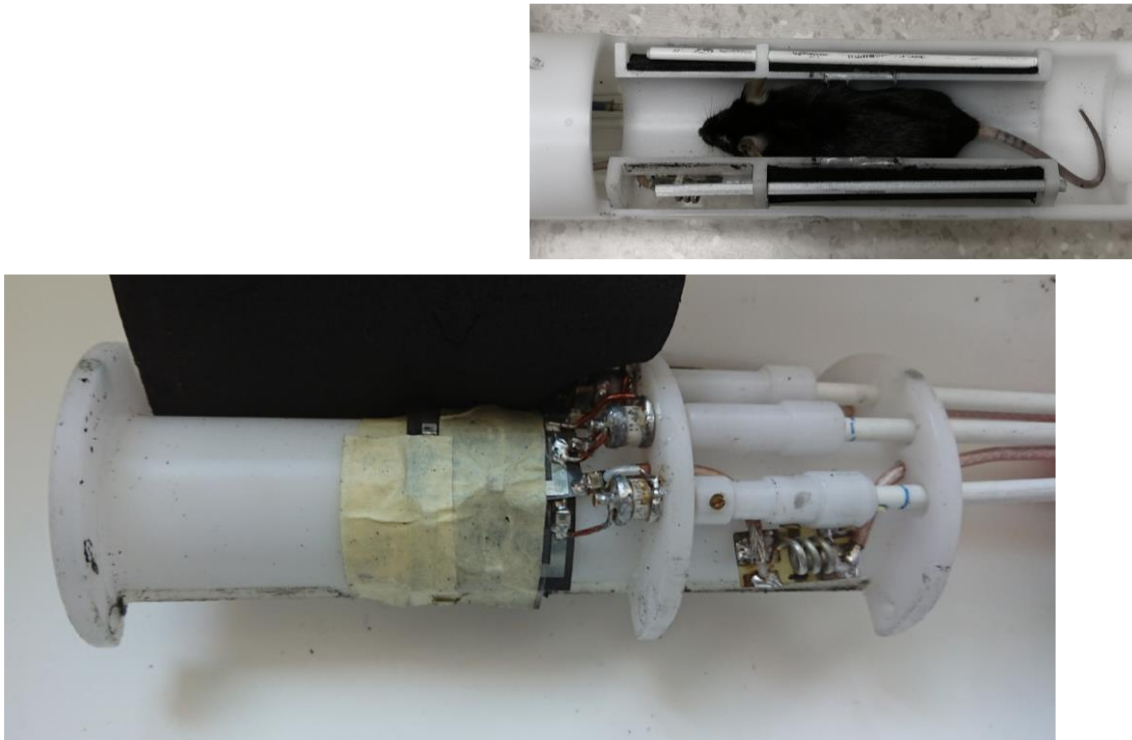


Figura 6-10. Fotografía de la bobina de RF circularmente polarizada.

6.4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este capítulo se evaluó una sencilla, aunque eficiente bobina de RF superficial circularmente polarizada optimizada para el X-núcleo (^{19}F) y adaptada para animales pequeños, tipo ratón.

A la vista de los diseños y configuraciones de las bobinas de RF que existen en la actualidad, se seleccionó la bobina de RF superficial en cuadratura. En un primer momento, entre todas las existentes, se seleccionó la bobina de RF superficial porque éstas presentan un aumento de la SNR frente a las de volumen. Además, se seleccionó en cuadratura dado que incrementan la SNR en un factor $\sqrt{2}$. Por tanto, si se unen ambas propiedades, se obtiene la bobina de RF superficial circularmente polarizada desarrollada en este capítulo para incrementar lo máximo posible la SNR. Por otro lado, esta bobina de RF también se construyó con el propósito de comparar y evaluar los resultados obtenidos con el *array* presentado en el capítulo precedente, tomando en consideración las dimensiones y la aplicación de cada una de las bobinas de RF. Esta comparación fue posible también en términos de sensibilidad.

A la hora de protocolizar un experimento en X-núcleo hay que tener en cuenta que previo a la adquisición de las imágenes del X-núcleo es imprescindible la información anatómica de la muestra, lo que se consigue con imágenes adquiridas en ^1H . La primera decisión en el diseño fue realizarla de única frecuencia. Por tanto, sin introducir elementos discretos o diodos PIN que adicionan pérdidas y dan lugar a una disminución de la SNR. Para ello, se utilizó un rango amplio en los condensadores variables para conmutar de una frecuencia a otra. La bobina de RF superficial en cuadratura se optimizó para el núcleo menos sensible ^{19}F , pese a degradar la relación señal ruido del núcleo más sensible ^1H . A la vista de los resultados de las imágenes obtenidas y de la SNR en ^1H esta primera decisión se consideró correcta. Tanto las imágenes en ^1H como el resultado de la SNR fueron altamente satisfactorios.

El perfil que proporcionó la bobina de RF en cuadratura es el típico de una bobina de RF superficial donde la intensidad de la señal decae bruscamente en el centro de la imagen, alcanzando valores inferiores a la mitad de los que presenta en el borde de la imagen, pero aumentado con respecto al *birdcage*.

Para analizar detalladamente estos resultados, se tuvo en cuenta que la bobina de RF superficial es de dimensiones inferiores y que se trata de una bobina de RF en cuadratura incrementando la SNR en un factor de $\sqrt{2}$. Las dimensiones, tanto del *array*, como del *array* comercial corresponden con casi el doble de la superficial en cuadratura. Observando detenidamente los resultados aquí mostrados, se comprobó que los resultados en ^1H de la bobina de RF superficial en cuadratura son superiores al *array* comercial. En cambio, presentó resultados de SNR en ^{19}F solo un poco superiores a los reflejados en el prototipo de *array*, lo que hace pensar que el *array* descrito en esta tesis tiene una SNR muy superior. De igual modo, el aspecto donde el *array* evidencia un significativo beneficio frente a la superficial en cuadratura y frente a otras bobinas de RF comerciales, fue en el ROI situado en el centro de la muestra. El perfil de la intensidad de la señal muestra un menor decaimiento dando como resultado un valor de SNR muy superior a la bobina de RF superficial. Adicionalmente, se destaca que el nivel de sensibilidad de ambas bobinas de RF es semejante. Por consiguiente, el desafío planteado al principio de esta tesis de realizar un *array* con forma volumétrica para la completa observación del animal, visualizando tanto estructuras más superficiales como internas, se ha alcanzado.

Como conclusión, se señala que en este último capítulo de la tesis se ha presentado una bobina de RF superficial circularmente polarizada de única sintonía en ^{19}F , pero con un rango de variación lo suficientemente grande para permitir la doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, este tipo de bobina de RF superficial en cuadratura fue una elección acertada con el fin de maximizar la SNR. Esta bobina de RF superficial en cuadratura ha contribuido como comparativa con el *array* desarrollado previamente y parte principal de esta tesis doctoral.

CAPÍTULO 7.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El objetivo principal de esta tesis fue construir bobinas de RF en ^{19}F que maximizaran la SNR para distintas aplicaciones. Con este fin, se han tomado decisiones sobre los diseños que a la vista de los resultados obtenidos se consideran acertadas. Entre estas decisiones estuvo el optar por bobinas de RF de única sintonía en ^{19}F , sin introducir elementos discretos que deterioran la SNR. Las dimensiones seleccionadas, teniendo en cuenta el animal a estudiar, fueron acertadas, tanto en el *array*, como en la bobina de RF superficial circularmente polarizada. En ambos casos, se garantizó una monitorización completa del animal, sobre todo en el *array*. Los tipos de bobinas de RF seleccionadas, a razón de la SNR, que han servido como base para nuestros desarrollos, también fueron las correctas, presentando ambas bobinas de RF valores de SNR elevados.

A modo de síntesis, la Figura 7-1 presenta un resumen de los perfiles de la intensidad de la señal de las tres bobinas de RF desarrolladas en esta tesis doctoral. En ella se observa, con claridad, como la bobina de RF *birdcage* presenta una gran homogeneidad sacrificando la intensidad de la señal. La bobina de RF superficial circularmente polarizada es la que aporta mayor intensidad de la señal, si bien sus dimensiones fueron menores, ahora bien, la intensidad a partir del centro de la imagen decae drásticamente, siendo la SNR inferior a la obtenida por el *array*. Por otra parte, el *array* proporcionó un

incremento de la señal respecto a la bobina de RF *birdcage*, aunque manteniéndose casi constante en toda la dimensión del *array*. La Tabla 7-1 refleja los mismos resultados en términos de SNR. El *array* presenta un incremento de un factor mayor de 4 en la SNR respecto a la bobina de RF *birdcage* y solo un poco inferior a la bobina de RF superficial circularmente polarizada, pese a tener esta última dimensión menor. El gran beneficio que presentó el *array* aquí desarrollado frente a cualquier otro tipo de bobina de RF ya sea superficial o *array* en su configuración clásica de disponer los elementos linealmente, fue la homogeneidad de la SNR en todo el volumen que confiere la disposición de los elementos que forman el *array*. Es decir, conceder al *array* un carácter volumétrico, adaptado a la aplicación concreta que se le atribuye, con un campo magnético B_1 prácticamente constante y con la ventaja de las bobinas de RF superficiales maximizando la SNR.

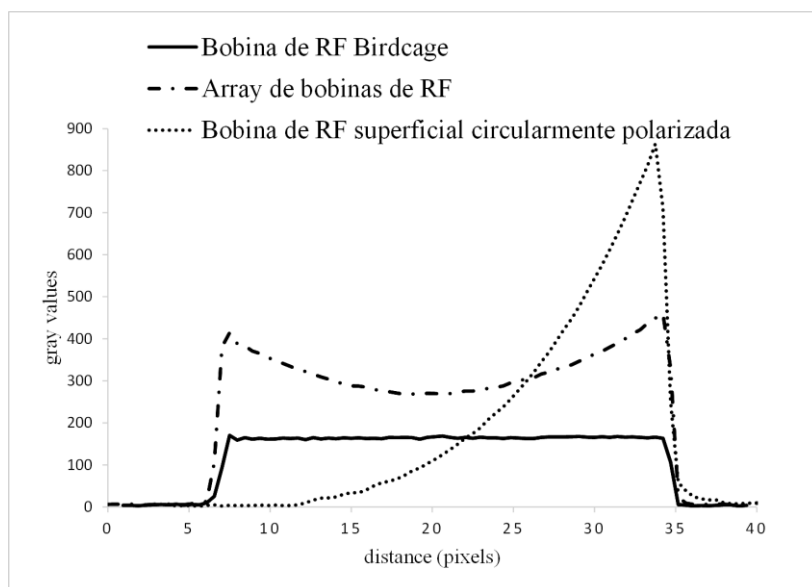


Figura 7-1. Representación de los perfiles de las señales adquiridas en ^{19}F para las tres bobinas de RF descritas en esta tesis doctoral.

Posición del ROI	SNR (<i>Birdcage</i>)	SNR (<i>Array</i>)	SNR (Bobina de RF superficial en cuadratura)
Central	56	151.78	88.71
Abajo Centro		271.75	303.92
Abajo Izquierda		250.97	294.50
Abajo Derecha		258.37	278.40
Arriba Izquierda		250.73	28.70
Arriba Derecha		253.25	21.70

Tabla 7-1. Cuadro resumen del resultado de la SNR de las imágenes adquiridas en ^{19}F con la secuencia de pulsos FLASH-H y con el patrón de homogeneidad con las tres bobinas de RF implementadas en este trabajo y dependiendo de la posición del ROI.

Se concluye esta memoria con la impresión de haber alcanzado los propósitos expuestos al comienzo de esta tesis doctoral, como necesidad planteada por el grupo de investigación donde se ha realizado esta tesis. Eso sí, solventando muchos problemas e inconvenientes durante la realización, incluyendo el traslado del equipo de investigación a otros laboratorios y teniendo que rediseñar el dispositivo para adaptarlo al nuevo equipo de IRM (de Agilent-Varian a un Bruker Biospec). El presente trabajo ha abordado el diseño de nuevas bobinas de RF para aplicaciones en ^{19}F que maximicen la SNR y que contribuyan a los avances tecnológicos de los últimos años. El trabajo aquí elaborado supone un punto de partida para futuros desarrollos en *array* en ^{19}F o en X-núcleo o incluso en ^1H .

A continuación, se enumeran, a modo de síntesis, los resultados y conclusiones de este trabajo:

- ✓ Se considera una decisión acertada el haber optado por bobinas de RF de única sintonía en ^{19}F para no degradar la SNR.

Bobina de RF *birdcage* paso alto de doble sintonía $^1\text{H}/^{19}\text{F}$.

- ✓ Se diseñó para dar versatilidad a su uso. Por una parte, se puede configurar como bobina de RF transmisora y receptora simultáneamente y por otra, como solo transmisora.

- ✓ La decisión de colocar los diodos PIN en paralelo con la bobina de RF principal se consideró y comprobó acertada puesto que no degradó la SNR en comparación con la bobina de RF comercial.
- ✓ A la vista del coeficiente de variación el número de secciones seleccionadas ha sido el correcto.
- ✓ La modificación de los condensadores para realizar la doble sintonía no alteró el perfil de B_1 en ambos núcleos.
- ✓ Es la que presenta mayor homogeneidad, pero peor SNR.
- ✓ Presenta una sensibilidad capaz de detectar concentraciones tan bajas como 3 mM en tan solo 6 minutos.

Array de bobinas de RF

- ✓ Presentó un incremento de la SNR cuatro veces superior a la bobina de RF de volumen.
- ✓ El valor de SNR en el centro de la imagen fue superior a la bobina de RF superficial en cuadratura y al *array* lineal comercial.
- ✓ Se comprobó que no existió correlación de ruido entre los elementos del *array*.
- ✓ La gran ventaja del *array* frente a otras configuraciones de bobinas de RF superficiales o *array* lineales fue haber conseguido la forma volumétrica que permitiría la realización de imagen torácica con alta SNR, para la visualización de las estructuras internas del animal.
- ✓ El nivel de sensibilidad fue muy superior a la bobina de RF de volumen, capaz de detectar concentraciones tan bajas como 3 mM.

Bobina de RF superficial circularmente polarizada

- ✓ Aunque fue pensada para aplicaciones en ratón, ha servido para comparar y evaluar los resultados del *array* y valorar su configuración.
- ✓ Pese a que fue optimizada para ^{19}F permite obtener imágenes de ^1H alta calidad para realizar la imagen anatómica previa.
- ✓ Se trata de la bobina de RF que proporciona mayor SNR en los bordes, en el centro de la imagen presenta valores superiores al *birdcage* o al *array* lineal comercial; sin embargo, decae en comparación con el *array* presentado.
- ✓ El nivel de sensibilidad es semejante al *array*.

7.1 TRABAJOS FUTUROS

El impacto esperado de esta tesis es contribuir al desarrollo tecnológico de la IRM y suministrar al grupo de investigación, donde se circunscribe esta tesis, de hardware apropiado para la adquisición de imágenes en ^{19}F , y por ende al resto de la comunidad científica para aplicaciones donde se requiera máxima SNR. Está previsto que, en el marco de un proyecto de colaboración europeo de la convocatoria Initial Training Network, ITN, titulado “Novel Applications of ^{19}F MRI”, se implemente el *array* para otro grupo de investigación colaborador del proyecto NOVA-MRI.

Las tres configuraciones presentadas son para aplicaciones en ^{19}F y trasladables a cualquier otro núcleo y diferentes aplicaciones. El *array*, al ser de única frecuencia, es del todo reproducible para cualquier núcleo sin más que modificando los condensadores para obtener la frecuencia del núcleo de interés. Sin embargo, para el *birdcage* y la bobina de RF superficial en cuadratura deben abordarse algunos cambios, tanto en el procedimiento de realizar la doble sintonía como en el circuito de desacoplo, dado que estas configuraciones estaban destinadas a núcleos cuya frecuencia estuvieran próximas.

Igualmente, cualquiera de los diseños se podría modificar para otro campo magnético, ya sea inferior 4.7 T o superior 9.4 T, simplemente variando los condensadores. El nuevo *array* a realizar para el otro grupo de investigación está previsto que sea para un equipo de IRM de 9.4 T.

Las tres configuraciones realizadas son perfectamente adaptables a otros fabricantes, como puedan ser Agilent-Varian o Bruker. Sin ir más lejos, en los inicios de la tesis, estas bobinas de RF fueron diseñadas para un equipo Agilent-Varian de 7 T. En el transcurso de la tesis, el grupo de investigación del Dr. Ruiz-Cabello se trasladó desde el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares donde trabajó con un equipo comercial de otro fabricante (Agilent-Varian) a otro laboratorio con otro equipo de IRM de 7 T Bruker Biospec 70/30 USR ubicado en San Sebastián con conexiones diferentes. La adaptación de la bobina de un equipo a otro no supuso ningún problema. Para ellos, se realizó un estudio de las conexiones del equipo Bruker, se barajaron varias posibilidades de actuación y, dadas las dimensiones parecidas del imán y bobinas de gradiente de ambos equipos, se decidió no modificar ni el diseño de las bobinas ni las conexiones. Las tres bobinas aquí presentadas se fabricaron con conexiones BNC del equipo Agilent-Varian

y, para el equipo de IRM Bruker se aprovecharon las conexiones ODU y se decidió construir un cable adicional como interconexión entre el equipo de IRM Bruker (ODU) y las bobinas de RF (BNC). Para cualquier otro equipo de IRM habría que examinar las conexiones y a lo sumo construir este cable o medio seguro de interconexión a la bobina.

En cuanto a la mejora en los diseños, en el caso del *birdcage* la más clara a introducir sería la fabricación del mismo sobre sustrato flexible de circuito impreso en lugar de cinta de cobre adhesiva. Así fue como se fabricó el array y la bobina superficial y ello facilitaría una posible fabricación más industrializada. En cuanto al *array*, su diseño es válido para animales no muy grandes, siendo limitante para animales más grandes. En este caso, se podría modificar el diseño utilizando tres elementos en la parte inferior y uno en la parte superior, si bien el soporte debe presentar una estructura abierta para una cómoda manipulación y posicionamiento del animal.

En la construcción del nuevo *array* para el proyecto en colaboración con otro grupo de investigación, se evaluará cual es la mejor opción dependiendo del animal a estudiar.

En cuanto a posibles líneas futuras de investigación sería interesante el estudio de utilización de bobinas de RF en cuadratura en cada uno de los elementos del *array* para maximizar aún más la SNR. Ahora bien, esta implementación presenta bastante complejidad, además de necesitar de hardware adicional en cada uno de los elementos. Solo en algunas circunstancias merecería la pena la fabricación de un *array* tan complejo.

Es difícil competir contra grandes fabricantes de bobinas de RF, como son el propio Bruker y Rapid, pero se podrían desarrollar bobinas exprofeso para necesidades más concretas que tengan distintos grupos de investigación y contribuir con ellos a sus avances.

De las tres configuraciones presentadas en esta tesis se ha podido comprobar la estabilidad del *birdcage*, presentado valores de SNR y coeficiente de variación semejantes a lo largo del tiempo, denotando robustez. Con respecto a las dos bobinas de RF restantes, *array* y superficial en cuadratura, sería interesante realizar la misma comprobación de estabilidad temporal.

Por último y más importante, realizar los experimentos *in-vivo* por el grupo de investigación para el cual fue desarrollado el *array*.

BIBLIOGRAFÍA

Abragam, A. y Goldman, M. (1978) "Principles of dynamic nuclear polarisation", *Reports on Progress in Physics*, 41(3), pp. 395-467. doi:10.1088/0034-4885/41/3/002.

Albert, M. S., Cates, G. D., Driehuys, B., Happer, W., Saam, B., Springer, C. S. y Wishnia, A. (1994) "Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe ", *Nature*. Nature Publishing Group, 370(6486), pp. 199-201. doi:10.1038/370199a0.

Alderman, D. W. y Grant, D. M. (1979) "An efficient decoupler coil design which reduces heating in conductive samples in superconducting spectrometers", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 36(3), pp. 447-451. doi:10.1016/0022-2364(79)90123-9.

Alecci, M., Romanzetti, S., Kaffanke, J., Celik, A., Wegener, H. P. y Shah, N. J. (2006) "Practical design of a 4 Tesla double-tuned RF surface coil for interleaved ^1H and ^{23}Na MRI of rat brain", *Journal of Magnetic Resonance*, 181(2), pp. 203-211. doi:10.1016/j.jmr.2006.04.011.

Amari, S., Uluğ, A. M., Bornemann, J., Zijl, P. C. M. V. y Barker, P. B. (1997) "Multiple tuning of birdcage resonators", *Magnetic Resonance in Medicine*, 37(2), pp. 243-251. doi:10.1002/mrm.1910370217.

Anklin, C. (2019) *NMR – past, present and future*. Disponible en: <https://pittcon.org/>.

Anonymous (1998) *The PIN Diode Circuit Designers*. Watertown, MA, USA: Handbook, Microsemi Corporation.

Arakawa, M., Crooks, L. E., McCarten, B., Hoenninger, J. C., Watts, J. C. y Kaufman, L. (1985) "A comparison of saddle-shaped and solenoidal coils for magnetic resonance imaging.", *Radiology*, 154(1), pp. 227-228. doi:10.1148/radiology.154.1.3964940.

Aut, K. D. (2020) "Helium shortage has ended, at least for now". American Institute of Physics. doi:10.1063/PT.6.2.20200605a.

Avdievich, N. I. y Hetherington, H. P. (2007) "4T Actively detuneable double-tuned $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ head volume coil and four-channel ^{31}P phased array for human brain spectroscopy", *Journal of Magnetic Resonance*, 186(2), pp. 341-346. doi:10.1016/j.jmr.2007.03.001.

Baertlein, B. A., Ozbay, O., Ibrahim, T., Lee, R., Ying Yu, Kangarlu, A. y Robitaille, P.-M. L. (2000) "Theoretical model for an MRI radio frequency resonator", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 47(4), pp. 535-546. doi:10.1109/10.828153.

Barberi, E. A., Gati, J. S., Rutt, B. K. y Menon, R. S. (2000) "A transmit-only/receive-only (TORO) RF system for high-field MRI/MRS applications", *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(2), pp. 284-289.

Beck, B. L. y Blackband, S. J. (2001) "Phased array imaging on a 4.7T/33cm animal research system", *Review of Scientific Instruments*. American Institute of Physics, 72(11), pp. 4292-4294. doi:10.1063/1.1406916.

Beck, M. J., Parker, D. L. y Hadley, J. R. (2020) "Capacitive versus Overlap Decoupling of Adjacent Radio Frequency Phased Array Coil Elements: An Imaging Robustness Comparison When Sample Load Varies for 3 Tesla MRI", *Concepts in Magnetic Resonance Part B, Magnetic Resonance Engineering*. Editado por L. G. Hanson. Hindawi, 2020, p. e8828047. doi:10.1155/2020/8828047.

Blaimer, M., Breuer, F., Mueller, M., Heidemann, R. M., Griswold, M. A. y Jakob, P. M. (2004) "SMASH, SENSE, PILS, GRAPPA: how to choose the optimal method", *Topics in magnetic resonance imaging: TMRI*, 15(4), pp. 223-236. doi:10.1097/01.rmr.0000136558.09801.dd.

Bloch, F. (1946) "Nuclear Induction", *Physical Review*, 70(7-8), pp. 460-474. doi:10.1103/PhysRev.70.460.

Brossel, J. y Kastler, A. (1949) "La détection de la résonance magnétique des niveaux excités : l'effet de dépolarisation des radiations de résonance optique et de fluorescence", *Compt. Rend*, 229, p. 1213.

Brown, R., Madelin, G., Lattanzi, R., Chang, G., Regatte, R. R., Sodickson, D. K. y Wiggins, G. C. (2013) "Design of a nested eight-channel sodium and four-channel proton coil for 7T knee imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 70(1), pp. 259-268. doi:10.1002/mrm.24432.

Budinger, T. F., Bird, M. D., Frydman, L., Long, J. R., Mareci, T. H., Rooney, W. D., Rosen, B., Schenck, J. F., Schepkin, V. D., Sherry, A. D., Sodickson, D. K., Springer, C. S., Thulborn, K. R., Uğurbil, K. y Wald, L. L. (2016) "Toward 20 T magnetic resonance for human brain studies: opportunities for discovery and neuroscience rationale", *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 29(3), pp. 617-639. doi:10.1007/s10334-016-0561-4.

Bulumulla, S. B., Park, K. J., Fiveland, E., Iannotti, J. y Robb, F. (2017) "MEMS switch integrated radio frequency coils and arrays for magnetic resonance imaging", *The Review of Scientific Instruments*, 88(2), p. 025003. doi:10.1063/1.4975181.

- Cassidy, P. J., Clarke, K. y Edwards, D. J. (2005) "Determining the tuning and matching requirements of RF coils using electromagnetic simulation and electric circuit analysis", *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*, 25B(1), pp. 27-41. doi:10.1002/cmr.b.20029.
- Chang, Y. V. y Conradi, M. S. (2006) "Relaxation and diffusion of perfluorocarbon gas mixtures with oxygen for lung MRI", *Journal of Magnetic Resonance*, 181(2), pp. 191-198. doi:10.1016/j.jmr.2006.04.003.
- Chen, C.-N. y Hoult, D. I. (1989) *Biomedical magnetic resonance technology*. Bristol ; New York : A. Hilger.
- Chen, C.-N., Hoult, D. I. y Sank, V. J. (1983) "Quadrature detection coils—A further $\sqrt{2}$ improvement in sensitivity", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 54(2), pp. 324-327. doi:10.1016/0022-2364(83)90057-4.
- Chew, W. M., Moseley, M. E., Nishimura, M. C., Hashimoto, T., Pitts, L. H. y James, T. L. (1985) "A Novel Double-Surface Coil Approach to Phosphorus-31 Spectroscopy: A Study of Hemispheric Brain Injury in the Rat", *Magnetic Resonance in Medicine*, 2(6), pp. 567-575. doi:10.1002/mrm.1910020607.
- Chin, C.-L., Collins, C. M., Li, S., Dardzinski, B. J. y Smith, M. B. (2002) "BirdcageBuilder: Design of Specified-Geometry Birdcage Coils with Desired Current Pattern and Resonant Frequency", *Concepts in magnetic resonance*, 15(2), pp. 156-163. doi:10.1002/cmr.10030.
- Choi, C.-H., Hong, S.-M., Ha, Y. y Shah, N. J. (2017) "Design and construction of a novel $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ double-tuned coil system using PIN-diode switches at 9.4T", *Journal of Magnetic Resonance*, 279, pp. 11-15. doi:10.1016/j.jmr.2017.04.005.
- Chu, Y.-H., Hsu, Y.-C., Keil, B., Kuo, W.-J. y Lin, F.-H. (2016) "A 32-Channel Head Coil Array with Circularly Symmetric Geometry for Accelerated Human Brain Imaging", *PLoS ONE*, 11(2). doi:10.1371/journal.pone.0149446.
- Collin, R. E. (1992) *Foundations for Microwave Engineering*. 2nd Revised. McGraw-Hill Education (Electrical Engineering Series).
- Constantinides, C. D., Atalar, E. y McVeigh, E. R. (1997) "Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays", *Magnetic Resonance in Medicine*, 38(5), pp. 852-857. doi:10.1002/mrm.1910380524.
- Constantinides, C. D., Westgate, C. R., O'Dell, W. G., Zerhouni, E. A. y Mcveigh, E. R. (1995) "A phased array coil for human cardiac imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(1), pp. 92-98. doi:10.1002/mrm.1910340114.
- Croci, D., Santalla Méndez, R., Temme, S., Soukup, K., Fournier, N., Zomer, A., Colotti, R., Wischniewski, V., Flögel, U., van Heeswijk, R. B. y Joyce, J. A. (2022) "Multispectral fluorine-19 MRI enables longitudinal and noninvasive monitoring of tumor-associated macrophages", *Science Translational Medicine*. American Association for the Advancement of Science, 14(667), p. eabo2952. doi:10.1126/scitranslmed.abo2952.

Cross, V. R., Hester, R. K. y Waugh, J. S. (1976) "Single coil probe with transmission-line tuning for nuclear magnetic double resonance", *Review of Scientific Instruments*, 47(12), pp. 1486-1488. doi:10.1063/1.1134560.

Dardzinski, B. J., Li, S., Collins, C. M., Williams, G. D. y Smith, M. B. (1998) "A Birdcage Coil Tuned by RF Shielding for Application at 9.4 T", *Journal of Magnetic Resonance*, 131(1), pp. 32-38. doi:10.1006/jmre.1997.1334.

Decorps, M., Blondet, P., Reutenauer, H., Albrand, J. P. y Remy, C. (1985) "An inductively coupled, series-tuned NMR probe", *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 65(1), pp. 100-109. doi:10.1016/0022-2364(85)90378-6.

Demas, V. y Prado, P. J. (2009) "Compact magnets for magnetic resonance", *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 34A(1), pp. 48-59. doi:10.1002/cmr.a.20131.

Deppe, M. H., Parra-Robles, J., Marshall, H., Lanz, T. y Wild, J. M. (2011) "A flexible 32-channel receive array combined with a homogeneous transmit coil for human lung imaging with hyperpolarized ^3He at 1.5 T", *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(6), pp. 1788-1797. doi:10.1002/mrm.22962.

Doty, F. D. (2000) "Low-inductance transverse litz foil coils". Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US6060882A/en>.

Doty, F. D., Entzminger, G., Hauck, C. D. y Staab, J. P. (1999) "Practical Aspects of Birdcage Coils", *Journal of Magnetic Resonance*, 138(1), pp. 144-154. doi:10.1006/jmre.1998.1703.

Doty, F. D., Inners, R. R. y Ellis, P. D. (1981) "A multinuclear double-tuned probe for applications with solids or liquids utilizing lumped tuning elements", *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 43(3), pp. 399-416. doi:10.1016/0022-2364(81)90051-2.

Dregely, I., Ruset, I. C., Wiggins, G., Mareyam, A., Mugler III, J. P., Altes, T. A., Meyer, C., Ruppert, K., Wald, L. L. y Hersman, F. W. (2013) "32-channel phased-array receive with asymmetric birdcage transmit coil for hyperpolarized xenon-129 lung imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 70(2), pp. 576-583. doi:10.1002/mrm.24482.

Edelstein, W. A., Glover, G. H., Hardy, C. J. y Redington, R. W. (1986) "The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 3(4), pp. 604-618. doi:10.1002/mrm.1910030413.

Edelstein, W. A., Hardy, C. J. y Mueller, O. M. (1986) "Electronic decoupling of surface-coil receivers for NMR imaging and spectroscopy", *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 67(1), pp. 156-161. doi:10.1016/0022-2364(86)90421-X.

Efron, B. (1979) "Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife", *The Annals of Statistics*. Institute of Mathematical Statistics, 7(1), pp. 1-26. doi:10.1214/aos/1176344552.

Ernst, R. R. (2010) "Zurich's Contributions to 50 Years Development of Bruker", *Angewandte Chemie International Edition*, 49(45), pp. 8310-8315. doi:10.1002/anie.201005067.

- Ernst, R. R. y Anderson, W. A. (1966) "Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance", *Review of Scientific Instruments*, 37(1), pp. 93-102. doi:10.1063/1.1719961.
- Fain, S., Schiebler, M. L., McCormack, D. G. y Parraga, G. (2010) "Imaging of lung function using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging: Review of current and emerging translational methods and applications", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(6), pp. 1398-1408. doi:10.1002/jmri.22375.
- Fayad, Z. A., Connick, T. J. y Axel, L. (1995) "An improved quadrature or phased-array coil for MR cardiac imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(2), pp. 186-193. doi:10.1002/mrm.1910340209.
- Feynman, R. P., Leighton, R. B. y Sands, M. L. (1963) *The Feynman Lectures on Physics*. Pearson/Addison-Wesley (The Feynman Lectures on Physics, v. 2).
- Fitzsimmons, J. R., Beck, B. L. y Brooker, H. R. (1993) "Double resonant quadrature birdcage", *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(1), pp. 107-114. doi:10.1002/mrm.1910300116.
- Fitzsimmons, J. R., Brooker, H. R. y Beck, B. (1987) "A transformer-coupled double-resonant probe for NMR imaging and spectroscopy", *Magnetic Resonance in Medicine*, 5(5), pp. 471-477.
- Fitzsimmons, J. R., Brooker, H. R. y Beck, B. (1989) "A comparison of double-tuned surface coils", *Magnetic Resonance in Medicine*, 10(3), pp. 302-309. doi:10.1002/mrm.1910100303.
- Flögel, U., Ding, Z., Hardung, H., Jander, S., Reichmann, G., Jacoby, C., Schubert, R. y Schrader, J. (2008) "In vivo monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by fluorine magnetic resonance imaging", *Circulation*, 118(2), pp. 140-148. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737890.
- Fox, T. (1989) "Capacitive network to cancel coupling between channels in MRI quadrature antenna", *Proc ISMRM*, 8, p. 99.
- Friis, H. T. (1944) "Noise Figures of Radio Receivers", *Proceedings of the IRE*, 32(7), pp. 419-422. doi:10.1109/JRPROC.1944.232049.
- Froneisz, W., Jesmanowicz, A. y Hyde, J. S. (1986) "Inductive (flux linkage) coupling to local coils in magnetic resonance imaging and spectroscopy", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 66(1), pp. 135-143. doi:10.1016/0022-2364(86)90111-3.
- Fujita, H. (2007) "New Horizons in MR Technology: RF Coil Designs and Trends", *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 6(1), pp. 29-42. doi:10.2463/mrms.6.29.
- Fujita, H., Zheng, T., Yang, X., Finnerty, M. J. y Handa, S. (2013) "RF Surface Receive Array Coils: The Art of an LC Circuit", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(1), pp. 12-25. doi:10.1002/jmri.24159.

Gadian, D. G. y Robinson, F. N. H. (1979) "Radiofrequency losses in NMR experiments on electrically conducting samples", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 34(2), pp. 449-455. doi:10.1016/0022-2364(79)90023-4.

Gao, J., Mewborne, Q. T., Girdhar, A., Sheth, U., Coyne, A. N., Punathil, R., Kang, B. G., Dasovich, M., Veire, A., DeJesus Hernandez, M., Liu, S., Shi, Z., Dafinca, R., Fouquerel, E., Talbot, K., Kam, T.-I., Zhang, Y.-J., Dickson, D., Petrucelli, L., van Blitterswijk, M., Guo, L., Dawson, T. M., Dawson, V. L., Leung, A. K. L., Lloyd, T. E., Gendron, T. F., Rothstein, J. D. y Zhang, K. (2022) "Poly(ADP-ribose) promotes toxicity of C9ORF72 arginine-rich dipeptide repeat proteins", *Science Translational Medicine*. American Association for the Advancement of Science, 14(662), p. eabq3215. doi:10.1126/scitranslmed.abq3215.

Gareis, D., Neuberger, T., Behr, V. C., Jakob, P. M., Faber, C. y Griswold, M. A. (2006) "Transmit-receive coil-arrays at 17.6T, configurations for ^1H , ^{23}Na , and ^{31}P MRI", *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*, 29B(1), pp. 20-27. doi:10.1002/cmr.b.20055.

Gareis, D., Wichmann, T., Lanz, T., Melkus, G., Horn, M. y Jakob, P. M. (2007) "Mouse MRI using phased-array coils", *NMR in Biomedicine*, 20(3), pp. 326-334. doi:10.1002/nbm.1156.

Ginsberg, D. M. y Melchner, M. J. (1970) "Optimum Geometry of Saddle Shaped Coils for Generating a Uniform Magnetic Field", *Review of Scientific Instruments*, 41(1), pp. 122-123. doi:10.1063/1.1684235.

Goldman, M. (1970) *Spin Temperature and Nuclear Magnetic Resonance in Solids*. Clarendon Press.

Golman, K., Axelsson, O., Jóhannesson, H., Månsson, S., Olofsson, C. y Petersson, J. S. (2001) "Parahydrogen-induced polarization in imaging: Subsecond ^{13}C angiography", *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(1), pp. 1-5. doi:10.1002/mrm.1152.

Goo, E.-H., Park, H.-H., Im, I.-C. y Lee, J.-S. (2012) "Development of animal-dedicated phased-array coils for rat images", *Journal of the Korean Physical Society*, 61(5), pp. 815-820. doi:10.3938/jkps.61.815.

Good, J. (2014) "Solving the liquid helium problem", *Materials Today*, 17(1), pp. 2-3. doi:10.1016/j.mattod.2013.12.001.

Gräßl, A., Winter, L., Thalhammer, C., Renz, W., Kellman, P., Martin, C., von Knobelsdorff-Brenkenhoff, F., Tkachenko, V., Schulz-Menger, J. y Niendorf, T. (2013) "Design, evaluation and application of an eight channel transmit/receive coil array for cardiac MRI at 7.0T", *European Journal of Radiology*, 82(5), pp. 752-759. doi:10.1016/j.ejrad.2011.08.002.

Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B. y Haase, A. (2002) "Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)", *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6), pp. 1202-1210. doi:10.1002/mrm.10171.

- Grover, F. W. (1946) *Inductance Calculations: Working Formulas and Tables*. New York, USA: Dover Publications.
- Gruber, B., Rehner, R., Laistler, E. y Zink, S. (2020) "Anatomically Adaptive Coils for MRI—A 6-Channel Array for Knee Imaging at 1.5 Tesla", *Frontiers in Physics*, 8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphy.2020.00080>.
- Gudbjartsson, H. y Patz, S. (1995) "The Rician Distribution of Noisy MRI Data", *Magnetic resonance in medicine*, 34(6), pp. 910-914.
- Ha, S., Hamamura, M. J., Nalcioglu, O. y Muftuler, L. T. (2010) "A PIN diode controlled dual-tuned MRI RF coil and phased array for multi nuclear imaging", *Physics in Medicine and Biology*, 55(9), pp. 2589-2600. doi:10.1088/0031-9155/55/9/011.
- Haake, M., Natterer, J. y Bargon, J. (1996) "Efficient NMR Pulse Sequences to Transfer the Parahydrogen-Induced Polarization to Hetero Nuclei", *Journal of the American Chemical Society*, 118(36), pp. 8688-8691. doi:10.1021/ja960067f.
- Haase, A., Odoj, F., Kienlin, M. V., Warnking, J., Fidler, F., Weisser, A., Nittka, M., Rommel, E., Lanz, T., Kalusche, B. y Griswold, M. (2000) "NMR probeheads for in vivo applications", *Concepts in Magnetic Resonance*, 12(6), pp. 361-388. doi:10.1002/1099-0534(2000)12:6<361::AID-CMR1>3.0.CO;2-L.
- Hayes, C. E. (2009) "The development of the birdcage resonator: a historical perspective", *NMR in Biomedicine*, 22(9), pp. 908-918. doi:10.1002/nbm.1431.
- Hayes, C. E., Edelstein, W. A., Schenck, J. F., Mueller, O. M. y Eash, M. (1985) "An efficient, highly homogeneous radiofrequency coil for whole-body NMR imaging at 1.5 T", *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 63(3), pp. 622-628. doi:10.1016/0022-2364(85)90257-4.
- Hayes, C. E. y Roemer, P. B. (1990) "Noise correlations in data simultaneously acquired from multiple surface coil arrays", *Magnetic Resonance in Medicine*, 16(2), pp. 181-191. doi:10.1002/mrm.1910160202.
- van Heeswijk, R. B., Pilloud, Y., Flögel, U., Schwitter, J. y Stuber, M. (2012) "Fluorine-19 magnetic resonance angiography of the mouse", *PloS One*, 7(7), p. e42236. doi:10.1371/journal.pone.0042236.
- Henkelman, R. M. (1985) "Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images", *Medical Physics*, 12(2), pp. 232-233. doi:10.1118/1.595711.
- Hidalgo-Tobon, S. S. (2010) "Theory of gradient coil design methods for magnetic resonance imaging", *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 36A(4), pp. 223-242. doi:10.1002/cmr.a.20163.
- Hockett, F. D., Wallace, K. D., Schmieder, A. H., Caruthers, S. D., Pham, C. T. N., Wickline, S. A. y Lanza, G. M. (2011) "Simultaneous Dual Frequency 1H and 19F Open Coil Imaging of Arthritic Rabbit Knee at 3T", *IEEE Transactions on Medical Imaging. IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(1), pp. 22-27. doi:10.1109/TMI.2010.2056689.

Hof, S., Marcus, C., Kuebart, A., Schulz, J., Truse, R., Raupach, A., Bauer, I., Flögel, U., Picker, O., Herminghaus, A. y Temme, S. (2022) "A Toolbox to Investigate the Impact of Impaired Oxygen Delivery in Experimental Disease Models", *Frontiers in Medicine*, 9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.869372>.

Holcomb, W. G. y Gore, J. C. (1985) "An improved network for impedance matching and simultaneous unbalanced-to-balanced transformation", *Magnetic Resonance Imaging*, 3(3), pp. 295-296. doi:10.1016/0730-725X(85)90361-3.

Holland, G. N., Bottomley, P. A. y Hinshaw, W. S. (1977) "19F magnetic resonance imaging", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 28(1), pp. 133-136. doi:10.1016/0022-2364(77)90263-3.

Hornak, J. P. (1996) *The Basics of MRI*. Disponible en: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>.

Hoult, D. I. (1978) "The NMR receiver: A description and analysis of design", *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 12(1), pp. 41-77. doi:10.1016/0079-6565(78)80002-8.

Hoult, D. I. (1982) "Radio-frequency coil technology in NMR scanning", *NMR Imaging: Proceedings of an International Symposium on Nuclear Magnetic Imaging*, pp. 33-40.

Hoult, D. I. (2000) "The principle of reciprocity in signal strength calculations—A mathematical guide", *Concepts in Magnetic Resonance*, 12(4), pp. 173-187. doi:10.1002/1099-0534(2000)12:4<173::AID-CMR1>3.0.CO;2-Q.

Hoult, D. I. y Lauterbur, P. C. (1979) "The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 34(2), pp. 425-433. doi:10.1016/0022-2364(79)90019-2.

Hoult, D. I. y Richards, R. E. (1976) "The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 24(1), pp. 71-85. doi:10.1016/0022-2364(76)90233-X.

Hoult, D. I. y Tomanek, B. (2002) "Use of mutually inductive coupling in probe design", *Concepts in Magnetic Resonance*, 15(4), pp. 262-285. doi:10.1002/cmr.10047.

Hu, L., Hockett, F. D., Chen, J., Zhang, L., Caruthers, S. D., Lanza, G. M. y Wickline, S. A. (2011) "A generalized strategy for designing (19)F/(1)H dual-frequency MRI coil for small animal imaging at 4.7 Tesla", *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 34(1), pp. 245-252. doi:10.1002/jmri.22516.

Hu, R., Kleimaier, D., Malzacher, M., Hoesl, M. A. U., Paschke, N. K. y Schad, L. R. (2020) "X-nuclei imaging: Current state, technical challenges, and future directions", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 51(2), pp. 355-376. doi:10.1002/jmri.26780.

Hyde, J. S., Jesmanowicz, A., Froncisz, W., Bruce Kneeland, J., Grist, T. M. y Campagna, N. F. (1986) "Parallel image acquisition from noninteracting local coils", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 70(3), pp. 512-517. doi:10.1016/0022-2364(86)90146-0.

Hyde, J. S., Jesmanowicz, A., Grist, T. M., Francis, W. y Kneeland, J. B. (1987) "Quadrature detection surface coil", *Magnetic Resonance in Medicine*, 4(2), pp. 179-184. doi:10.1002/mrm.1910040211.

Hyde, J. S., Rilling, R. J. y Jesmanowicz, A. (1990) "Passive decoupling of surface coils by pole insertion", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 89(3), pp. 485-495. doi:10.1016/0022-2364(90)90332-4.

Isaac, G., Schnall, M. D., Lenkinski, R. E. y Vogele, K. (1990) "A design for a double-tuned birdcage coil for use in an integrated MRI/MRS examination", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 89(1), pp. 41-50. doi:10.1016/0022-2364(90)90160-B.

Jacob, R. E., Chang, Y. V., Choong, C. K., Bierhals, A., Hu, D. Z., Zheng, J., Yablonskiy, D. A., Woods, J. C., Gierada, D. S. y Conradi, M. S. (2005) "19F MR imaging of ventilation and diffusion in excised lungs", *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(3), pp. 577-585. doi:10.1002/mrm.20632.

Jacoby, C., Borg, N., Heusch, P., Sauter, M., Bönner, F., Kandolf, R., Klingel, K., Schrader, J. y Flögel, U. (2014) "Visualization of immune cell infiltration in experimental viral myocarditis by 19F MRI in vivo", *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 27(1), pp. 101-106. doi:10.1007/s10334-013-0391-6.

Janjic, J. M. y Ahrens, E. T. (2009) "Fluorine-containing nanoemulsions for MRI cell tracking", *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*, 1(5), pp. 492-501. doi:10.1002/wnan.35.

Janoff, S., Marshall, H., Leung, G., Parra-Robles, J., Xu, X., Siddiqui, S., Brightling, C. y Wild, J. (2013) "Comparison of lung ventilation volume measurements made with single and separate breath-hold hyperpolarized 3-helium and proton MRI", *European Respiratory Journal*, 42(Suppl 57), p. 3431.

Jevtic, J. (2001) "Ladder Networks for Capacitive Decoupling in Phased-Array Coils.", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 9, p. 17.

Jevtic, J., Pikelja, V., Menon, A., Seeber, D., Tatum, N. y Johnson, W. (2003) "Design Guidelines for the Capacitive Decoupling Networks", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 11, p. 428.

Ji, Y., Waiczies, H., Winter, L., Neumanova, P., Hofmann, D., Rieger, J., Mekle, R., Waiczies, S. y Niendorf, T. (2015) "Eight-channel transceiver RF coil array tailored for 1H/19F MR of the human knee and fluorinated drugs at 7.0 T", *NMR in Biomedicine*, 28(6), pp. 726-737. doi:10.1002/nbm.3300.

Jianming, J. (1998) *Electromagnetic Analysis and Design in Magnetic Resonance Imaging*. New York: CRC Press. Disponible en: <https://www.crcpress.com/Electromagnetic-Analysis-and-Design-in-Magnetic-Resonance-Imaging/Jin/p/book/9780849396939>.

Johnson, J. B. (1928) "Thermal Agitation of Electricity in Conductors", *Physical Review*, 32(1), pp. 97-109. doi:10.1103/PhysRev.32.97.

Joseph, P. M. y Lu, D. (1989) "A technique for double resonant operation of birdcage imaging coils", *IEEE transactions on medical imaging*, 8(3), pp. 286-294. doi:10.1109/42.34719.

Kaggie, J. D., Hadley, J. R., Badal, J., Campbell, J. R., Park, D. J., Parker, D. L., Morrell, G., Newbould, R. D., Wood, A. F. y Bangerter, N. K. (2014) "A 3 T sodium and proton composite array breast coil", *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(6), pp. 2231-2242. doi:10.1002/mrm.24860.

Kalechofsky, N. F. (2001) "Hyperpolarization of a gas". Disponible en: <https://patents.google.com/patent/WO2001055656A2/en?q=WO+01%2f55656A2>.

Kc, R., Henry, I. D., Park, G. H. J., Aghdasi, A. y Raftery, D. (2010) "New Solenoidal Microcoil NMR Probe Using Zero-Susceptibility Wire", *Concepts in magnetic resonance. Part B, Magnetic resonance engineering*, 37B(1), pp. 13-19. doi:10.1002/cmr.b.20152.

Keipert, P. E. (1995) "Use of Oxygent™, A Perfluorochemical-Based Oxygen Carrier, as An Alternative to Intraoperative Blood Transfusion", *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 23(3), pp. 381-394. doi:10.3109/10731199509117954.

Khachaturian, M. H. (2010) "A 4-channel 3 Tesla phased array receive coil for awake rhesus monkey fMRI and diffusion MRI experiments", *Journal of Biomedical Science and Engineering*. Scientific Research Publishing, 3(11), pp. 1085-1092. doi:10.4236/jbise.2010.311141.

King, S. B., Molyneaux, D. A. y Duensing, G. R. (2002) "The Effects of Ultra Low Input Impedance Preamplifiers on Phased Array Coil Design", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 10.

Klomp, D. W. J., van Laarhoven, H. W. M., Kentgens, A. P. M. y Heerschap, A. (2003) "Optimization of localized ¹⁹F magnetic resonance spectroscopy for the detection of fluorinated drugs in the human liver", *Magnetic Resonance in Medicine*, 50(2), pp. 303-308. doi:10.1002/mrm.10527.

Kryukov, E., Perez Linde, A. J., Raghunathan, S., Burgess, S., Jonsen, P. y Good, J. (2020) "On the magnetic field stability of cryogen-free magnets for magnetic resonance applications", *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*, 105, p. 101639. doi:10.1016/j.ssnmr.2019.101639.

Kuhns, P. L., Lizak, M. J., Lee, S.-H. y Conradi, M. S. (1988) "Inductive coupling and tuning in NMR probes; Applications", *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 78(1), pp. 69-76. doi:10.1016/0022-2364(88)90157-6.

Kumar, A. y Bottomley, P. A. (2008) "Optimized quadrature surface coil designs", *Magma (New York, N.Y.)*, 21(1-2), pp. 41-52. doi:10.1007/s10334-007-0090-2.

Kumar, A., Welti, D. y Ernst, R. R. (1975) "NMR Fourier zeugmatography", *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 18(1), pp. 69-83. doi:10.1016/0022-2364(75)90224-3.

- Kwok, W. E., Zhong, J., You, Z., Seo, G. y Totterman, S. M. S. (2003) "A four-element phased array coil for high resolution and parallel MR imaging of the knee", *Magnetic Resonance Imaging*, 21(9), pp. 961-967. doi:10.1016/S0730-725X(03)00202-9.
- Lanz, T., Müller, M., Barnes, H., Neubauer, S. y Schneider, J. E. (2010) "A high-throughput eight-channel probe head for murine MRI at 9.4 T", *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(1), pp. 80-87. doi:10.1002/mrm.22414.
- Laskaris, E. T., Ackermann, R., Dorri, B., Gross, D., Herd, K. y Minas, C. (1995) "A cryogen-free open superconducting magnet for interventional MRI applications", *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, 5(2), pp. 163-168. doi:10.1109/77.402515.
- Laukien, G. (1958) "High-Frequency Nuclear Magnetic Spectroscopy", *Handbuch der Physik - Encyclopedia of Physics*, Vol 38/1. Ed.: S. Flügge. Berlin: Springer.
- Lauterbur, P. C. (1973) "Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance", *Nature*, 242(5394), pp. 190-191. doi:10.1038/242190a0.
- Leach, M. O., Hind, A., Sauter, R., Requardt, H. y Weber, H. (1986) "The design and use of a dual-frequency surface coil providing proton images for improved localization in ^{31}P spectroscopy of small lesions", *Medical Physics*, 13(4), pp. 510-513. doi:10.1118/1.595856.
- Ledden, P. J., Wald, L. L. y Hinton, D. P. (2002) "A detunable elliptic transmission line resonator for body imaging at 3 Tesla", *Concepts in Magnetic Resonance*, 15(1), pp. 92-100. doi:10.1002/cmr.10014.
- Lee, R. F., Giaquinto, R. O. y Hardy, C. J. (2002) "Coupling and decoupling theory and its application to the MRI phased array", *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(1), pp. 203-213. doi:10.1002/mrm.10186.
- Lee, S.-P., Choi, I.-Y. y Kim, S.-Y. (2000) "Rapidly Switchable RF coil for $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ NMR Studies", en *ISMRM*. *ISMRM*, p. 1416.
- Leifer, M. C. (1997) "Resonant Modes of the Birdcage Coil", *Journal of Magnetic Resonance*, 124(1), pp. 51-60. doi:10.1006/jmre.1996.7488.
- Lim, K. O., Wolff, S. y Balaban, R. S. (1989) "Linear drive birdcage coil for ^{23}Na human head studies at 1.5 T", *NMR in Biomedicine*, 2(3), pp. 120-123. doi:10.1002/nbm.1940020308.
- Lu, D. F. y Joseph, P. M. (1991) "A technique of double-resonant operation of ^{19}F and ^1H quadrature birdcage coils", *Magnetic Resonance in Medicine*, 19(1), pp. 180-185.
- Lupu, M., Dimicoli, J. L., Volk, A. y Mispelter, J. (2004) "An efficient design for birdcage probes dedicated to small-animal imaging experiments", *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 17(3), pp. 363-371. doi:10.1007/s10334-004-0059-3.
- Mairiang, E., Hanpanich, P. y Sriboonlue, P. (2004) "In vivo ^{31}P -MRS assessment of muscle-pH, cytosolic- $[\text{Mg}^{2+}]$ and phosphorylation potential after supplementing

hypokaliuric renal stone patients with potassium and magnesium salts", *Magnetic Resonance Imaging*, 22(5), pp. 715-719. doi:10.1016/j.mri.2004.01.038.

Malzacher, M., Kalayciyan, R., Konstandin, S., Haneder, S. y Schad, L. R. (2016) "Sodium-23 MRI of whole spine at 3 Tesla using a 5-channel receive-only phased-array and a whole-body transmit resonator", *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 26(1), pp. 95-100. doi:10.1016/j.zemedi.2015.03.008.

Mansfield, P. y Grannell, P. K. (1973) "NMR «diffraction» in solids?", *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 6(22), pp. L422-L426. doi:10.1088/0022-3719/6/22/007.

Marques, J. P., Simonis, F. F. J. y Webb, A. G. (2019) "Low-field MRI: An MR physics perspective", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 49(6), pp. 1528-1542. doi:10.1002/jmri.26637.

Martin, J. F. y Daly, C. P. (1986) "Transmission line matching of surface coils", *Magnetic Resonance in Medicine*, 3(2), pp. 346-351. doi:10.1002/mrm.1910030222.

Maunder, A., Rao, M., Robb, F. y Wild, J. M. (2018) "Comparison of MEMS switches and PIN diodes for switched dual tuned RF coils", *Magnetic Resonance in Medicine*. doi:10.1002/mrm.27156.

Maunder, A., Rao, M., Robb, F. y Wild, J. M. (2020) "An 8-element Tx/Rx array utilizing MEMS detuning combined with 6 Rx loops for 19F and 1H lung imaging at 1.5T", *Magnetic Resonance in Medicine*, 84(4), pp. 2262-2277. doi:10.1002/mrm.28260.

Merbach, A., Helm, H. y Tóth, É. (2013) *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*. John Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1002/9781118503652.

Meyerspeer, M., Roig, E. S., Gruetter, R. y Magill, A. W. (2014) "An improved trap design for decoupling multinuclear RF coils", *Magnetic Resonance in Medicine*, 72(2), pp. 584-590. doi:10.1002/mrm.24931.

Minalga, E., Rose, J., Choi, S.-E., Jeong, E.-K., Kholmovski, E., Vijayakumar, S., Parker, D. y Hadley, R. (2011) "A 20-channel coil for improved magnetic resonance imaging of the optic nerve", *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*, 39B(1), pp. 26-36. doi:10.1002/cmr.b.20186.

Minard, K. R. y Wind, R. A. (2001) "Solenoidal microcoil design. Part I: Optimizing RF homogeneity and coil dimensions", *Concepts in Magnetic Resonance*, 13(2), pp. 128-142. doi:10.1002/1099-0534(2001)13:2<128::AID-CMR1002>3.0.CO;2-8.

Mispelter, J., Lupu, M. y Briguët, A. (2006) *NMR probeheads for biophysical and biomedical experiments: theoretical principles & practical guidelines*. London: Hackensack, NJ: Imperial College Press; Distributed by World Scientific.

Mogatadakala, K. V., Bankson, J. A. y Narayana, P. A. (2008) "Three-element phased-array coil for imaging of rat spinal cord at 7T", *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), pp. 1498-1505. doi:10.1002/mrm.21777.

Möller, H. E., Chen, X. J., Saam, B., Hagspiel, K. D., Johnson, G. A., Altes, T. A., Lange, E. E. de y Kauczor, H.-U. (2002) "MRI of the lungs using hyperpolarized noble gases", *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6), pp. 1029-1051. doi:10.1002/mrm.10173.

Muftuler, L. T., Gulsen, G., Sezen, K. D. y Nalcioğlu, O. (2002) "Automatic Tuned MRI RF Coil for Multinuclear Imaging of Small Animals at 3T", *Journal of Magnetic Resonance*, 155(1), pp. 39-44. doi:10.1006/jmre.2002.2510.

Murphy-Boesch, J., Srinivasan, R., Carvajal, L. y Brown, T. R. (1994) "Two Configurations of the Four-Ring Birdcage Coil for ^1H Imaging and ^1H -Decoupled ^{31}P Spectroscopy of the Human Head", *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(2), pp. 103-114. doi:10.1006/jmrb.1994.1017.

National Electrical Manufacturers Association (2008a) "Characterization of Phased Array Coils for Diagnostic Magnetic Resonance Images", *NEMA Standards Publication MS 9- 2008 (R2014)*. Disponible en: <https://www.nema.org/standards/view/characterization-of-phased-array-coils-for-diagnostic-magnetic-resonance-images>.

National Electrical Manufacturers Association (2008b) "Determination of Signal-to-Noise Ratio and Image Uniformity for Single-Channel, Non-Volume Coils in Diagnostic Magnetic Resonance Imaging", *NEMA Standards Publication MS 6- 2008 (R2014)*. Disponible en: <https://www.nema.org/standards/view/determination-of-signal-to-noise-ratio-and-image-uniformity-for-single-channel-non-volume-coils-in-diagnostic-magnetic>.

National Electrical Manufacturers Association (2008) "Determination of Signal-to-Noise Ratio (SNR) in Diagnostic Magnetic Resonance Imaging", *NEMA Standards Publication MS 1- 2008 (R2014)*. Disponible en: <https://www.nema.org/standards/view/determination-of-signal-to-noise-ratio-in-diagnostic-magnetic-resonance-imaging>.

Norquay, G., Parnell, S. R., Xu, X., Parra-Robles, J. y Wild, J. M. (2013) "Optimized production of hyperpolarized ^{129}Xe at 2 bars for in vivo lung magnetic resonance imaging", *Journal of Applied Physics*, 113(4), p. 044908. doi:10.1063/1.4776763.

Nyquist, H. (1928) "Thermal Agitation of Electric Charge in Conductors", *Physical Review*, 32(1), pp. 110-113. doi:10.1103/PhysRev.32.110.

O'Reilly, T. y Webb, A. (2019) "Deconstructing and reconstructing MRI hardware", *Journal of Magnetic Resonance*, 306, pp. 134-138. doi:10.1016/j.jmr.2019.07.014.

Otake, Y., Hirata, K., Soutome, Y. y Bito, Y. (2011) "In-vivo ^{19}F Imaging of 5-Fluorouracil and its Metabolites in Rat by Two-Element Phased-Array Coil", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 19, p. 477.

Otake, Y., Soutome, Y., Hirata, K., Ochi, H. y Bito, Y. (2014) "Double-tuned Radiofrequency Coil for ^{19}F and ^1H Imaging", *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 13(3), pp. 199-205. doi:10.2463/mrms.2013-0094.

Pannicke, E., Speck, O. y Vick, R. (2021) "Distributed Capacitors for MR-Receive-Coils: Theory and Method", en *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*. *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)*, pp. 1516-1521. doi:10.1109/EMBC46164.2021.9630345.

Papoti, D., Yen, C. C.-C., Mackel, J. B., Merkle, H. y Silva, A. C. (2013) "An embedded four-channel receive-only RF coil array for fMRI experiments of the somatosensory pathway in conscious awake marmosets", *NMR in Biomedicine*, 26(11), pp. 1395-1402. doi:10.1002/nbm.2965.

Pascone, R. J., Garcia, B. J., Fitzgerald, T. M., Vullo, T., Zipagan, R. y Cahill, P. T. (1991) "Generalized electrical analysis of low-pass and high-pass birdcage resonators", *Magnetic Resonance Imaging*, 9(3), pp. 395-408. doi:10.1016/0730-725X(91)90428-O.

Pascone, R., Vullo, T., Farrelly, J. y Cahill, P. T. (1992) "Explicit treatment of mutual inductance in eight-column birdcage resonators", *Magnetic Resonance Imaging*, 10(3), pp. 401-410. doi:10.1016/0730-725X(92)90511-W.

Pascone, R., Vullo, T., Farrelly, J., Mancuso, R. y Cahill, P. T. (1993) "Use of transmission line analysis for multi-tuning of birdcage resonators", *Magnetic Resonance Imaging*, 11(5), pp. 705-715. doi:10.1016/0730-725X(93)90013-4.

Patz, S., Hersman, F. W., Muradian, I., Hrovat, M. I., Ruset, I. C., Ketel, S., Jacobson, F., Topulos, G. P., Hatabu, H. y Butler, J. P. (2007) "Hyperpolarized 129Xe MRI: A viable functional lung imaging modality?", *European Journal of Radiology*, 64(3), pp. 335-344. doi:10.1016/j.ejrad.2007.08.008.

Patz, S., Muradyan, I., Hrovat, M. I., Dabaghyan, M., Washko, G. R., Hatabu, H. y Butler, J. P. (2011) "Diffusion of hyperpolarized 129Xe in the lung: a simplified model of 129Xe septal uptake and experimental results", *New Journal of Physics*, 13(1), pp. 13-19. doi:10.1088/1367-2630/13/1/015009.

Perez de Alejo, R., Garrido, C., Villa, P., Rodriguez, I., Vaquero, J. J., Ruiz-Cabello, J. y Cortijo, M. (2004) "Automatic tuning and matching of a small multifrequency saddle coil at 4.7 T", *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(4), pp. 869-873. doi:10.1002/mrm.20045.

Pérez-Sánchez, J. M., Alejo, R. P. de, Rodríguez, I., Cortijo, M., Peces-Barba, G. y Ruiz-Cabello, J. (2005) "In vivo diffusion weighted 19F MRI using SF6", *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(2), pp. 460-463. doi:10.1002/mrm.20569.

Peterson, D. M., Beck, B. L., Duensing, G. R. y Fitzsimmons, J. R. (2003) "Common mode signal rejection methods for MRI: Reduction of cable shield currents for high static magnetic field systems", *Concepts in Magnetic Resonance*, 19B(1), pp. 1-8. doi:10.1002/cmr.b.10090.

Pozar, D. M. (2011) *Microwave Engineering, 4th Edition*. Wiley.

Price, R., Allison, J., Clarke, G., Dennis, M., Hendrick, R. E., Keener, C., Masten, J., Ness-Avier, M., Och, J. y Reeve, D. (2015) "2015 ACR MR QC Manual Table of Contents".

Pruessmann, K. P., Weiger, M., Scheidegger, M. B. y Boesiger, P. (1999) "SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI", *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(5), pp. 952-962. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199911)42:5<952::AID-MRM16>3.0.CO;2-S.

Purcell, E. M., Torrey, H. C. y Pound, R. V. (1946) "Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid", *Physical Review*, 69(1-2), pp. 37-38. doi:10.1103/PhysRev.69.37.

Qian, C. y Brey, W. W. (2009) "Impedance matching with an adjustable segmented transmission line", *Journal of Magnetic Resonance*, 199(1), pp. 104-110. doi:10.1016/j.jmr.2009.04.005.

Raghuraman, S., Mueller, M. F., Zbýň, Š., Baer, P., Breuer, F. A., Friedrich, K. M., Trattnig, S., Lanz, T. y Jakob, P. M. (2013) "12-channel receive array with a volume transmit coil for hand/wrist imaging at 7 T", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(1), pp. 238-244. doi:https://doi.org/10.1002/jmri.23883.

Rao, M., Robb, F. y Wild, J. M. (2015) "Dedicated receiver array coil for 1H lung imaging with same-breath acquisition of hyperpolarized 3He and 129Xe gas", *Magnetic Resonance in Medicine*, 74(1), pp. 291-299. doi:10.1002/mrm.25384.

Rath, Alan R (1990) "Design and performance of a double-tuned bird-cage coil", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 86(3), pp. 488-495. doi:10.1016/0022-2364(90)90026-6.

Rath, Alan R. (1990) "Efficient remote transmission line probe tuning", *Magnetic Resonance in Medicine*, 13(3), pp. 370-377. doi:10.1002/mrm.1910130304.

Rengle, A., Armenean, M., Bolbos, R., Goebel, J.-C., Pinzano-Watrin, A., Saint-Jalmes, H., Gillet, P. y Beuf, O. (2009) "A Dedicated Two-Channel Phased-Array Receiver Coil for High-Resolution MRI of the Rat Knee Cartilage at 7 T", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering. IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(12), pp. 2891-2897. doi:10.1109/TBME.2008.2006015.

Reykowski, A., Wright, S. M. y Porter, J. R. (1995) "Design of Matching Networks for Low Noise Preamplifiers", *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(6), pp. 848-852. doi:10.1002/mrm.1910330617.

Rivera, M., Vaquero, J. J., Santos, A., Ruiz-Cabello, J. y del Pozo, F. (1998) "MRI Visualization of Small Structures Using Improved Surface Coils", *Magnetic Resonance Imaging*, 16(2), pp. 157-166. doi:10.1016/S0730-725X(97)00273-7.

Roemer, P. B., Edelstein, W. A., Hayes, C. E., Souza, S. P. y Mueller, O. M. (1990) "The NMR phased array", *Magnetic Resonance in Medicine*, 16(2), pp. 192-225. doi:10.1002/mrm.1910160203.

Roschmann, P. K. H. (1988) "High-frequency coil system for a magnetic resonance imaging apparatus". Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US4746866A/en>.

Ruiz-Cabello, J., Barnett, B. P., Bottomley, P. A. y Bulte, J. W. M. (2011) "Fluorine (19F) MRS and MRI in biomedicine", *NMR in Biomedicine*, 24(2), pp. 114-129. doi:10.1002/nbm.1570.

Ruiz-Cabello, J., Pérez-Sánchez, J. M., Pérez de Alejo, R., Rodríguez, I., González-Mangado, N., Peces-Barba, G. y Cortijo, M. (2005) "Diffusion-weighted 19F-MRI of lung periphery: Influence of pressure and air-SF₆ composition on apparent diffusion coefficients", *Respiratory Physiology & Neurobiology*. (Structure and Function in the Periphery of the Lung), 148(1), pp. 43-56. doi:10.1016/j.resp.2005.04.007.

Ruiz-Cabello, J., Walczak, P., Kedziorek, D. A., Chacko, V. P., Schmieder, A. H., Wickline, S. A., Lanza, G. M. y Bulte, J. W. M. (2008) "In vivo «hot spot» MR imaging of neural stem cells using fluorinated nanoparticles", *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), pp. 1506-1511. doi:10.1002/mrm.21783.

Schaller, B. M., Magill, A. W. y Gruetter, R. (2011) "Common modes and cable traps", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 19, p. 4660.

Schmitt, M., Potthast, A., Sosnovik, D. E., Polimeni, J. R., Wiggins, G. C., Triantafyllou, C. y Wald, L. L. (2008) "A 128-channel receive-only cardiac coil for highly accelerated cardiac MRI at 3 Tesla", *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(6), pp. 1431-1439. doi:10.1002/mrm.21598.

Schnall, M. D., Harihara Subramanian, V., Leigh, J. S. y Chance, B. (1985) "A new double-tuned probe for concurrent 1H and 31P NMR", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 65(1), pp. 122-129. doi:10.1016/0022-2364(85)90380-4.

Schreiber, W. G., Eberle, B., Laukemper-Ostendorf, S., Markstaller, K., Weiler, N., Scholz, A., Bürger, K., Heussel, C. P., Thelen, M. y Kauczor, H.-U. (2001) "Dynamic 19F-MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride (SF₆) gas", *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(4), pp. 605-613. doi:10.1002/mrm.1082.

Seeber, D., Jevtic, J. y Menon, A. (2003) "Floating Radio Frequency Balun for Suppression of Shield Currents", *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*, 11, p. 2377.

Shajan, G., Hoffmann, J., Balla, D. Z., Deelchand, D. K., Scheffler, K. y Pohmann, R. (2012) "Rat brain MRI at 16.4T using a capacitively tunable patch antenna in combination with a receive array", *NMR in Biomedicine*, 25(10), pp. 1170-1176. doi:10.1002/nbm.2786.

Shen, G. X., Boada, F. E. y Thulborn, K. R. (1997) "Dual-frequency, dual-quadrature, birdcage RF coil design with identical b1 pattern for sodium and proton imaging of the human brain at 1.5 T", *Magnetic Resonance in Medicine*, 38(5), pp. 717-725. doi:10.1002/mrm.1910380507.

Sobol, W. (1986) "Dedicated coils in magnetic resonance imaging", *Rev of Magnetic Resonance in Medicine*, 1(2), pp. 181-224.

Sodickson, D. K. y Manning, W. J. (1997) "Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): Fast imaging with radiofrequency coil arrays", *Magnetic Resonance in Medicine*, 38(4), pp. 591-603. doi:10.1002/mrm.1910380414.

Sunder Rajan, S., Wehrle, J. P. y Glickson, J. D. (1987) "A novel double-tuned circuit for in Vivo NMR", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 74(1), pp. 147-154. doi:10.1016/0022-2364(87)90088-6.

- Tomanek, B., Volotovskyy, V., Gruwel, M. L. H., McKenzie, E. y King, S. B. (2005) "Double-frequency birdcage volume coils for 4.7T and 7T", *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*, 26B(1), pp. 16-22. doi:10.1002/cmr.b.20038.
- Tropp, J. (1989) "The theory of the bird-cage resonator", *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 82(1), pp. 51-62. doi:10.1016/0022-2364(89)90164-9.
- Tropp, J. (1997) "Mutual Inductance in the Bird-Cage Resonator", *Journal of Magnetic Resonance*, 126(1), pp. 9-17. doi:10.1006/jmre.1997.1149.
- Turner, R. (1993) "Gradient coil design: A review of methods", *Magnetic Resonance Imaging*, 11(7), pp. 903-920. doi:10.1016/0730-725X(93)90209-V.
- Varian, R. H. (1968) "Apparatus and method for identifying substances". Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US3395337A/en>.
- Vaughan, J. T. y Griffiths, J. R. (2012) *RF Coils for MRI*. John Wiley & Sons.
- Vaughan, J. T., Hetherington, H. P., Otu, J. O., Pan, J. W. y Pohost, G. M. (1994) "High frequency volume coils for clinical NMR imaging and spectroscopy", *Magnetic Resonance in Medicine*, 32(2), pp. 206-218. doi:10.1002/mrm.1910320209.
- Versluis, M. J., Tsekos, N., Smith, N. B. y Webb, A. G. (2009) "Simple RF design for human functional and morphological cardiac imaging at 7tesla", *Journal of Magnetic Resonance*, 200(1), pp. 161-166. doi:10.1016/j.jmr.2009.06.014.
- Villa, P., Vaquero, J. J., Chesnick, S. y Ruiz-Cabello, J. (1999) "Probe efficiency improvement with remote and transmission line tuning and matching", *Magnetic Resonance Imaging*, 17(7), pp. 1083-1086. doi:10.1016/S0730-725X(99)00051-X.
- Villa-Valverde, P., Rodríguez, I., Padró, D., Benito, M., Garrido-Salmon, C. E. y Ruiz-Cabello, J. (2019) "A dual 1H/19F birdcage coil for small animals at 7 T MRI", *Magma* (New York, N.Y.), 32(1), pp. 79-87. doi:10.1007/s10334-018-00733-z.
- Viohl, I. y Gullberg, G. T. (1994) "Tuning and matching networks for MR imaging and spectroscopy", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 4(4), pp. 627-630. doi:10.1002/jmri.1880040420.
- Vlaardingerbroek, M. T. y Boer, J. A. (2003) *Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice*. 3.^a ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. doi:10.1007/978-3-662-05252-5.
- Volotovskyy, V., Tomanek, B., Corbin, I., Buist, R., Tuor, U. I. y Peeling, J. (2003) "Doubly tunable double ring surface coil", *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*, 17B(1), pp. 11-16. doi:10.1002/cmr.b.10062.
- Vullo, T., Zipagan, R. T., Pascone, R., Whalen, J. P. y Cahill, P. T. (1992) "Experimental design and fabrication of birdcage resonators for magnetic resonance imaging", *Magnetic Resonance in Medicine*, 24(2), pp. 243-252. doi:10.1002/mrm.1910240206.

Wang, J., Reykowski, A. y Dickas, J. (1995) "Calculation of the signal-to-noise ratio for simple surface coils and arrays of coils [magnetic resonance imaging]", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 42(9), pp. 908-917. doi:10.1109/10.412657.

Wetterling, F., Höglér, M., Molkenthin, U., Junge, S., Gallagher, L., Mhairi Macrae, I. y Fagan, A. J. (2012) "The design of a double-tuned two-port surface resonator and its application to in vivo Hydrogen- and Sodium-MRI", *Journal of Magnetic Resonance*, 217, pp. 10-18. doi:10.1016/j.jmr.2012.02.002.

Wheeler, D. D. y Conradi, M. S. (2012) "Practical exercises for learning to construct NMR/MRI probe circuits", *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 40A(1), pp. 1-13. doi:10.1002/cmr.a.21221.

Wiggins, G. C., Polimeni, J. R., Potthast, A., Schmitt, M., Alagappan, V. y Wald, L. L. (2009) "96-Channel receive-only head coil for 3 Tesla: Design optimization and evaluation", *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(3), pp. 754-762. doi:10.1002/mrm.22028.

Wiggins, G. c., Triantafyllou, C., Potthast, A., Reykowski, A., Nittka, M. y Wald, L. l. (2006) "32-channel 3 Tesla receive-only phased-array head coil with soccer-ball element geometry", *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(1), pp. 216-223. doi:10.1002/mrm.20925.

Wilcox, M., Wright, S. M. y McDougall, M. (2020) "A Review of Non-1H RF Receive Arrays in Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy", *IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology*. *IEEE Open Journal of Engineering in Medicine and Biology*, 1, pp. 290-300. doi:10.1109/OJEMB.2020.3030531.

Wong, W. H. (2001) "Millipede coils". Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US6285189B1/en>.

Wong, W. H. y Sukumar, S. (2000) "«Millipede» Imaging Coil Design for High Field Micro Imaging Applications", *Proc ISMRM*, 8, p. 1399.

Wright, S. M. y Wald, L. L. (1997) "Theory and application of array coils in MR spectroscopy", *NMR in Biomedicine*, 10(8), pp. 394-410. doi:10.1002/(SICI)1099-1492(199712)10:8<394::AID-NBM494>3.0.CO;2-0.

Yang, X., Zheng, T. y Fujita, H. (2006) "T/R switches, baluns , and detuning elements in MRI RF coils", *Proc. 14th Annual Meeting ISMRM, Seattle*.

Zhang, X. y Webb, A. (2004) "Design of a capacitively decoupled transmit/receive NMR phased array for high field microscopy at 14.1T", *Journal of Magnetic Resonance*, 170(1), pp. 149-155. doi:10.1016/j.jmr.2004.05.004.

Zhu, Y., Sappo, C. R., Grissom, W. A., Gore, J. C. y Yan, X. (2022) "Dual-tuned Lattice Balun for Multi-nuclear MRI and MRS", *IEEE Transactions on Medical Imaging*. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, pp. 1-1. doi:10.1109/TMI.2022.3140717.