

Особенности ^{19}F -МРТ исследований препарата Перфторан® в магнитных полях 0.5, 7 и 11.7 Тл

Д.В. Волков, М.В. Гуляев, О.С. Павлова, Н.В. Анисимов, Ю.А. Пирогов
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
mdanf1@gmail.com

Препарат Перфторан®, также известный под названием «голубая кровь», по своим характеристикам и свойствам является плазмозамещающим веществом на основе перфторорганических соединений (ПФУ), в которых все атомы водорода замещены атомами фтора [1]. Выпускается в виде эмульсии, содержание которой обусловлено преимущественно следующими основными компонентами: перфтордекалин (ПФД), перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП), проксанол-268 и вода. Перфторан® абсолютно безопасен и разрешен к клиническому применению [2]. Представляет интерес исследовать препарат Перфторан® с точки зрения его использования в медицинской диагностике – с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Физической основой метода МРТ является измерение электромагнитного отклика ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Отметим, что типовые медицинские томографы ориентированы на регистрацию только протонного ЯМР. В то время как последние научные работы показали, что добавление к стандартному ^1H -МРТ исследованию ЯМР-и МРТ-данных, полученных от других ядер, позволяет получить дополнительную диагностическую информацию как о самом исследуемом веществе, так и об организме в целом [3]. В связи с этим, благодаря содержанию в Перфторане® ядер фтор-19, появляется возможность исследовать его методом ^{19}F -МРТ. В данной работе рассказывается об особенностях проведения ^{19}F -МРТ исследований препарата Перфторан® в слабом поле 0.5 Тл (Tomikon S50, Bruker) и в сильных магнитных полях 7 Тл (BioSpec 70/30 USR, Bruker) и 11.7 Тл (BioSpec 117/16 USR, Bruker).

Основной проблемой исследования препарата Перфторан® с помощью ^{19}F -МРТ является довольно сложная структура его ^{19}F -ЯМР-спектра. Напомним, что в ^1H -МРТ основной вклад в ЯМР-сигнал дают ткани, содержащие воду и/или жир. Разность их химических сдвигов составляет ~ 3.5 ppm. Причем даже такая достаточно большая разность создает проблемы при МРТ исследовании – появляются артефакты химического сдвига, которые преодолеваются путем сокращения времени регистрации ЯМР-сигнала (повышением скорости оцифровки и/или уменьшением количества регистрируемых точек). Если же ЯМР-спектр вещества состоит из многочисленных пиков и является достаточно широким (десятки ppm), в этом случае для получения его качественных (без артефактов) ^{19}F -МРТ-изображений приходится более тщательно подбирать параметры сканирования. Особенно это относится к веществам, состоящим из несколько компонентов, в том числе и к препарату Перфторан®.

В общем виде специфика ^{19}F -ЯМР-спектра Перфторана® такова, что 4 линии для самых интенсивных пиков имеют химические сдвиги, распределенные в диапазоне ~ 30 ppm, причем химические сдвиги ядер еще нескольких групп смещены от центра этой группы на расстояние ~ 40 -60 ppm. Таким образом, ввиду довольно большого количества магнитно-неэквивалентных атомов фтор-19, ^{19}F -ЯМР-спектр Перфторана® оказывается довольно широким (≈ 120 ppm), причем, в поле 0.5 Тл он занимает ≈ 3 кГц, в поле 7 Тл ≈ 40 кГц, в поле 11.7 Тл ≈ 60 кГц. Для 0.5 Тл томографа ширина приемопередающего тракта оказывается достаточной для возбуждения сразу всех ядер фтор-19 и получения максимально интенсивного ^{19}F -ЯМР-сигнала (рис. 1А), в то время как в сильных полях аппаратные возможности не позволяют это осуществить. Проблема возбуждения всех ядер в спектре Перфторана® объясняется тем, что химический сдвиг

увеличивается пропорционально величине магнитного поля $\sim B_0$, в результате мощность передатчика необходимо увеличить $\sim B_0^2$, что неосуществимо на практике.

В связи с этим в сильных полях в получении ^{19}F -МРТ-изображений Перфторана® будет задействована лишь небольшая часть ядер фтор-19, и что самое важное – эти ядра должны давать максимально интенсивный ^{19}F -ЯМР-сигнал. Чтобы определить, на какой резонансной частоте находятся сигналы таких ядер, нами были зарегистрированы ^{19}F -ЯМР-сигналы от различных участков спектра Перфторана®. При этом учитывалось, что при возбуждении нескольких пиков сигнал индукции, возникающий сразу после окончания РЧ-импульса, затухает быстрее, чем за время поперечной релаксации T_2 – из-за интерференции сигналов от разных спиновых пакетов.

Результаты показывают, что для получения максимально возможного ^{19}F -ЯМР-сигнала Перфторана® в сильных полях необходимо возбуждать пик в области -127-128 ppm (рис. 1В,С). В связи с этим представляет интерес определить количество ядер фтор-19, соответствующих данному пику. Согласно составу препарата, в 100 мл эмульсии Перфторан® ПФД ($\rho \approx 1.945$ г/мл) и ПФМЦП ($\rho \approx 1.920$ г/мл) занимают 10 об.% в количестве – 13 г и 6.5 г соответственно [4]. Учитывая молярные массы атомов, входящих в состав препарата, получим процентное содержание ядер фтор-19 по массе в его основных компонентах: 73% в ПФД и 74% в ПФМЦП. Тогда масса ядер фтор-19 в Перфторане® составит ≈ 14.45 г. Зная массу других компонентов эмульсии (~ 112 г), получим, что процентное содержание ядер фтор-19 в Перфторане® составляет $\approx 13\%$.

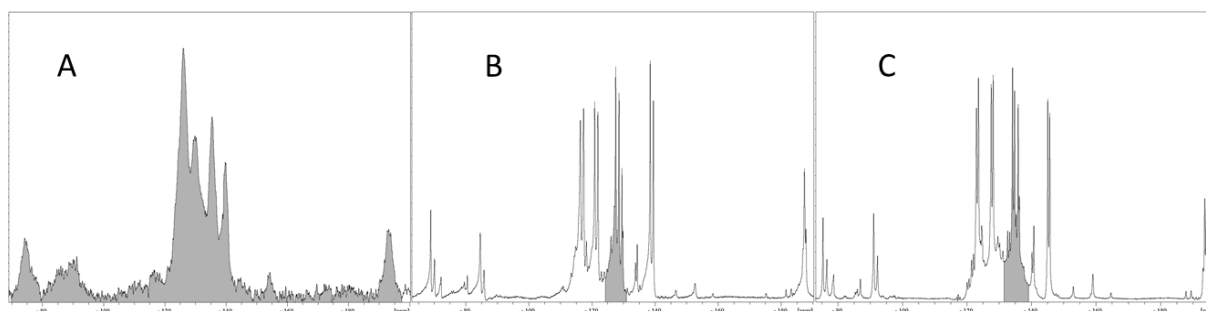


Рис. 1. ^{19}F -ЯМР-спектры препарата Перфторан® в поле 0.5 Тл (А), 7 Тл (В), 11.7 Тл (С). Сплошным цветом выделены оптимальные области возбуждаемых и считываемых ^{19}F -ЯМР-сигналов.

Для дальнейших расчетов отметим, что ЯМР-спектр не только характеризует, сколько различных типов ядер фтор-19 присутствует в молекуле, но также позволяет соотнести, сколько ядер данного типа содержится в молекуле. Интенсивность сигнала, то есть его подынтегральная площадь в ЯМР-спектре пропорциональна количеству ядер, которым соответствует данный сигнал. Таким образом, можно вычислить соотношение между количеством эквивалентных ядер, дающих каждый из сигналов.

С помощью программ TopSpin 2.0 и MagicPlot были рассчитаны подынтегральные площади различных участков ^{19}F -ЯМР-спектра Перфторана®. Из полученных данных можно заключить, что при возбуждении пика в районе -127-128 ppm, используется всего $\sim 15\%$ ядер фтор-19 ($\sim 2\%$ от общего количества ядер в препарате «Перфторан») или ~ 3 г фторсодержащих компонентов ПФД и ПФМЦП.

С другой стороны, с ростом напряженности магнитного поля увеличивается отношение сигнал-шум (SNR), причем, при более низких значениях поля (меньше 1 Тл) SNR возрастает квадратично, а в более сильных полях – линейно. Кроме того, параметр SNR зависит от многочисленных, в том числе и аппаратных характеристик. В итоге, за счет достаточно высокого значения SNR в сильных полях результирующий ^{19}F -ЯМР-

сигнал получается достаточным для получения приемлемого качества ^{19}F -МРТ-изображений Перфторана®.

Для получения ^{19}F -МРТ-изображений препарата Перфторан® в слабом и сильных магнитных полях, несмотря на различное количество возбуждаемых при этом ядер, предлагается использовать импульсную последовательность (ИП) на основе методики спинового эхо (SE) – RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement), в которой за одно время повторения TR собирается нескольких сигналов эхо. Выбор данного метода сканирования обусловлен главным образом тем, что к моменту формирования сигнала эхо вследствие эффекта рефокусировки спинов устраняется интерференция химических сдвигов, в отличие от методики градиентное эхо (GE), где данный эффект не только уменьшается, но и возрастает в момент считывания ЯМР-сигнала.

Эксперименты показывают, что при сканировании Перфторана® целесообразно использовать последовательность из 8 эхо за одно время TR. За счет этого удается за то же самое время (как и при использовании 1 эхо) увеличить отношение сигнал/шум \approx в 2.8 раза. Кроме того, отметим, что для получения ^{19}F -МРТ-изображений препарата Перфторан® необходимо использовать 3D-методику сканирования, чтобы избежать появления «мнимых» изображений при многосрезовом сканировании (из-за одновременного возбуждения близкорасположенных ядер фтор-19).

Выводы. На МР-томографах с различными магнитными полями 0.5, 7 и 11.7 Тл проведены исследования препарата Перфторан® на ядрах фтор-19. Показано, что его ^{19}F -ЯМР-спектр состоит из многочисленных сигналов и является достаточно широким (≈ 120 ppm). В поле 0.5 Тл он составляет ≈ 3 кГц, в поле 7 Тл ≈ 40 кГц, в поле 11.7 Тл ≈ 60 кГц. В связи с этим, для получения максимально интенсивного ^{19}F -ЯМР-сигнала в слабом поле 0.5 Тл ширина приемо-передающего тракта оказывается достаточной для возбуждения сразу всех ядер фтор-19. В сильных полях в получении ^{19}F -МРТ-изображений Перфторана® задействуется лишь небольшая часть ядер фтор-19, а именно пик в районе -127-128 ppm. Показано, что данный пик составляют $\sim 15\%$ ядер фтор-19 ($\sim 2\%$ от общего количества ядер в препарате Перфторан®) или ~ 3 г фторсодержащих компонентов ПФД и ПФМЦП. Однако за счет достаточно высокого отношения сигнал/шум в сильных полях результирующий ^{19}F -ЯМР-сигнал оказывается достаточным для получения ^{19}F -МРТ-изображений Перфторана®. Показано, что в качестве сканирующей импульсной последовательности, целесообразно использовать метод спинового эхо, в которой за одно время повторения TR собирается нескольких сигналов эхо – ИП RARE. Отмечено, что для получения ^{19}F -МРТ-изображений препарата Перфторан® необходимо использовать 3D-методику сканирования, чтобы избежать появления «мнимых» изображений при многосрезовом сканировании.

Работа выполнена в ЦКП и УНУ «Биоспектротомография» в лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова, а также в университете города Ульм, Германия, при поддержке гранта Минобрнауки РФ №14.604.21.0060 (RFMEFI60414X0060).

ЛИТЕРАТУРА

1. С.И. Воробьев «Перфторан - плазмозаменитель с газотранспортной функцией» ОНТИ ПНЦ РАН Пущино, 1996.
2. Л.А. Богданова // medline.ru. 2001. Т. 2. С. 30-36.
3. Jesu's Ruiz-Cabello et al. // NMR in Biomed. 2011. V. 24. P. 114-129.
4. Е.И. Маевский // medline.ru. 2004. Т. 5. С. 65-67.