

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

Д. В. Волков^{1,*}, М. В. Гуляев^{2,†}, О. С. Павлова^{2,‡}, Н. В. Анисимов^{2,§}, Ю. А. Пирогов^{3,¶}

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет, кафедра физики ускорителей и радиационной медицины Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, лаборатория магнитной томографии и спектроскопии Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 31, стр. 4

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет, кафедра фотоники и физики микроволн Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

Методом моделирования возбуждения различных участков ^{19}F -ЯМР-спектра Перфторана[®] и экспериментальным путем определена область спектра, дающая максимально возможный сигнал. Показано, что в качестве сканирующей импульсной последовательности предпочтительнее использовать метод мульти-спин-мульти-эхо.

PACS: 82.56.Dj, 82.56.Hg, 82.56.Jn УДК: 537.635

Ключевые слова: Перфторан[®], перфторуглеродные соединения, ^{19}F -ЯМР, ^{19}F -МРТ.

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 нескольких 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 приемо-передающего тракта оказывается достаточной для возбуждения сразу всех ядер фтор-19 и получения максимально интен-

*E-mail: mdanf1@gmail.com

†E-mail: mihon-epsilon@yandex.ru

‡E-mail: ofleurp@mail.ru

§E-mail: anisimovnv@mail.ru

¶E-mail: yupi937@gmail.com

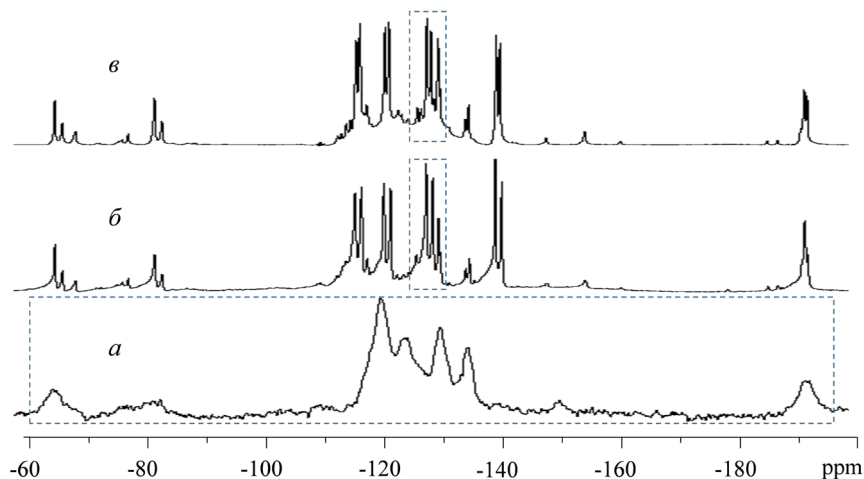


Рис. 1: ^{19}F -ЯМР-спектры препарата Перфторан[®]: *a* — в поле 0.5 Тл, *б* — 7 Тл, *в* — 11.7 Тл. Пунктирными линиями выделены оптимальные области возбуждаемых и считываемых ^{19}F -ЯМР-сигналов

сивного ^{19}F -ЯМР-сигнала (рис. 1*a*), 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. 1*б,в*). 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 $\approx 13\%$.

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 ¹⁹F-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 ¹⁹F-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 ¹⁹F-ЯМР-сигнала в слабом поле 0.5 Тл ши-

рина приемо-передающего тракта оказывается достаточной для возбуждения сразу всех ядер фтор-19. В сильных полях в получении ¹⁹F-МРТ-изображений Перфторана[®] задействуется лишь небольшая часть ядер фтор-19, а именно пик в районе $-127-128$ ppm. Показано, что данный пик составляют $\approx 15\%$ ядер фтор-19 ($\approx 2\%$ 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 ¹⁹F-ЯМР-сигнал оказывается достаточным для получения ¹⁹F-МРТ-изображений Перфторана[®]. Показано, что в качестве сканирующей импульсной последовательности, целесообразно использовать метод спинового эха, в которой за одно время повторения TR собирается нескольких сигналов эхо — ИП RARE. Отмечено, что для получения ¹⁹F-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).

- [1] Воробьев С. И. Перфторан — плазмозаменитель с газотранспортной функцией. ОНТИ ПНЦ РАН Пущино, 1996.
[2] Богданова Л. А. medline.ru. **2**. С. 30. (2001).

- [3] Ruiz-Cabello Jesu's et al. NMR in Biomed. **24**. P. 114. (2011).
[4] Маевский Е. И. medline.ru. **5**. С. 65. (2004).

Features of ¹⁹F-MRI research of Perftoranum[®] at 0.5, 7 and 11.7 T magnetic fields

D. V. Volkov^{1,a}, M. V. Gulyaev^{2,b}, O. S. Pavlova^{1,c}, N. V. Anisimov^{2,d}, Yu. A. Pirogov^{3,e}

¹Department of accelerator physics and radiation medicine, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University Leninskie gory, 1, bldg. 2, Moscow 119991, Russia.

²Laboratory of Magnetic Tomography and Spectroscopy, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University, Lomonosovskiy ave., 31, bldg. 4, Moscow 119192, Russia.

³Department of Photonics and Microwave Physics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University Leninskie gory, 1, bldg. 2, Moscow 119991, Russia.

E-mail: ^amdanf1@gmail.com, ^bmihon-epsilon@yandex.ru, ^cofleurp@mail.ru, ^danisimovnv@mail.ru, ^eyupi937@gmail.com.

By exciting different parts of ¹⁹F-NMR-spectrum of Perftoranum[®] and experimentally the spectral range, which gives the maximum NMR-signal, was determined. It was shown that the preferable scanning method is pulse sequence RARE.

PACS: 82.56.Dj, 82.56.Hg, 82.56.Jn.

Keywords: Perftoranum[®], perfluorocarbons, ¹⁹F NMR, ¹⁹F MRI.

Сведения об авторах

1. Волков Дмитрий Владимирович — студент; e-mail: mdanf1@gmail.com.
2. Гуляев Михаил Владимирович — канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник; e-mail: mihon-epsilon@yandex.ru.
3. Павлова Ольга Сергеевна — инженер-лаборант; e-mail: ofleurp@mail.ru.
4. Анисимов Николай Викторович — доктор физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; e-mail: anisimovnv@mail.ru.
5. Пирогов Юрий Андреевич — доктор физ.-мат. наук, профессор, e-mail: yupi937@gmail.com.