

Мультиядерные приложения на 0.5 Тл магнитно-резонансном томографе

Н.В. Анисимов, А.Г. Агафонникова, А.В. Косенков, О.С. Павлова, Д.В. Фомина
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
anisimovnv@mail.ru

Методы магнитного резонанса – ЯМР спектроскопия высокого разрешения и магнитно-резонансная томография (МРТ) – широко используются при исследовании живых объектов, включая человека. Как правило, регистрируются сигналы от протонов (^1H), поскольку атомы водорода широко представлены в живых тканях, основу которых составляют органические молекулы и вода.

Регистрация других ядер, входящих в состав живых тканей (^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{17}O и др.), может дать дополнительную информацию об их состоянии (возможных патологиях) и биохимических процессах. Проблемой этих ядер является слабая чувствительность, обусловленная малым гиромагнитным отношением γ , низким естественным содержанием в природе, а для некоторых изотопов – и в конкретных органах. Поэтому для регистрации методами МРТ *in vivo* ядер, отличных от протонов, чаще всего выбирают ядра с высоким (до 100%) естественным содержанием и достаточной мере представленными в изучаемых органах – ^{23}Na и ^{31}P .

Регистрация других тяжелых ядер пока проблематична даже в сильных полях. Тем не менее, практикуется их применение в МРТ в качестве контрастных агентов при исследованиях легких и изучении метаболических процессов. Для этого в организм вводят препараты изотопно обогащенные или подвергшиеся гиперполяризации.

Представляет интерес регистрация ядер ^{19}F . У этого изотопа γ всего на 6% меньше, чем у протона при 100% естественном содержании. Содержание фтора в живых тканях очень мало. Однако ряд фторсодержащих соединений (перфторуглероды) находят применение в фармакологии в качестве кровезаменителей или для жидкостного дыхания. Методы ^{19}F ЯМР и МРТ позволяют определить локализацию введенного препарата и его эволюцию. Высокой чувствительности ^{19}F МРТ способствует отсутствие на изображениях фона от нормальных тканей, информацию о которых легко получить из обычной ^1H МРТ.

Методы ЯМР используются не только в медицине и структурном анализе молекул, но и для технологических целей – дефектоскопия, анализ продуктов питания, их идентификация и др. Для неинвазивных измерений удобно использовать клинический томограф, особенно, если объем исследуемого объекта превышает 1 см^3 . Такой объект нельзя разместить в типовом спектрометре высокого разрешения. А для томографа размеры объекта могут быть соизмеримы с размерами человека, т.е. в сотни раз больше с соответствующими возможностями усиления сигнала.

Проблема в том, что типовой клинический томограф обычно не ориентирован на мультиядерные приложения. Более того, производители оборудования стараются увести пользователя от соблазнов использовать прибор для целей, не предусмотренных инструкцией пользователя. Для этого в документации даже декларируют заниженные технические характеристики прибора.

Мы столкнулись с этой проблемой при адаптации для мультиядерных приложений нашего 0.5 Тл томографа Bruker Tomikon S50. Он построен по технологии AVANCE, которая используется в мультиядерных спектрометрах ЯМР, производимых этой же фирмой. Однако, согласно технической документации, он мог работать только на частоте ЯМР протонов – 21.08 МГц, поскольку рабочий диапазон 2 кВт усилителя мощности (LPPA 2120 Dressler) не превышал 2 МГц и не охватывал даже частоту ЯМР

^{19}F – 19.83 МГц. Полоса пропускания приемника, определяемая фильтрами в переключателе прием/передача (X-BB-Filterbox) в предусилителе HPPR, обозначена пределами 12-32 МГц. Она не охватывает частоты ЯМР других ядер, отличных от протонов – ^{31}P (8.53 МГц), ^{23}Na (5.57 МГц) и т.д. Помимо этого, наши измерения выявили, что передающая катушка (Т3402) может настраиваться только на частоту протонов ^1H , хотя приемные катушки можно настроить как на частоту ^1H , так и ^{19}F .

Наши измерения выявили, что на самом деле амплитудно-частотная характеристика (АЧХ) передатчика равномерна в диапазоне от 10 до 100 МГц и спадает достаточно плавно за его пределами. Плавный спад имеет и АЧХ предусилителя.

Для возбуждения ядер ^{19}F две фирменные приемные катушки были преобразованы в приемо-передающие. Одна из них изначально была предназначена для исследования коленного сустава (Т5973), другая – брюшной полости и других крупных частей тела человека (Т5968). Первая использовалась при исследованиях малых лабораторных животных – крыс. Вторая – для экспериментов с участием человека.

Для регистрации остальных ядер, отличных от протонов, были изготовлены приемо-передающие катушки, адаптированные под емкости с жидкостями.

Регистрация сигналов ^{19}F ЯМР проводилась в рамках исследований фторуглеродных соединений (ПФУС). Особое внимание уделялось препарату Перфторан®, хорошо известному как кровезаменитель. Мы ставили эксперименты с животными (крысами), которым внутривенно вводили этот препарат. Кроме того, методом ^{19}F МРТ изучали желудочно-кишечный тракт человека, для чего испытуемый заглатывал капсулы, наполненные ПФУС – перфтордекалином (основной компонент препарата Перфторан®) и перфтортрибутиламином. Во всех случаях через заданные интервалы времени по МРТ изображениям отслеживалась локализация препарата, а по спектрам ЯМР – его трансформация и динамика выведения из организма.

Проводились также исследования с использованием тестовых образцов (фантомов) по оптимизации параметров ^{19}F МРТ сканирования конкретных ПФУС – перфтордекалина и октафторциклобутана. Последний препарат в газовой фазе является потенциальным контрастным агентом для исследований легких.

Регистрация ядер, отличных от протонов и фтора, поначалу проводилась лишь в рамках изучения технических возможностей томографа для мультиядерных исследований. Были получены ЯМР спектры и МРТ изображения от ядер ^{31}P (8.3 МГц) (фосфорная кислота), ^{11}B (триметилборат), ^{23}Na (5.57 МГц) (соль пищевая и сода) при естественном содержании, а для ^{13}C (5.30 МГц) (d4-метанол), ^2H (3.24 МГц) (тяжелая вода) – при изотопном обогащении. Кроме того, были получены спектры ЯМР ^{17}O (2.86 МГц), ^{29}Si (4.1 МГц) и ^{14}N (1.51 МГц) от изотопно необогащенных образцов, для чего использовались, соответственно, вода, силиконовый герметик и азотная кислота. Помимо этого, вне магнитного поля успешно регистрировались спектры ядерного квадрупольного резонанса ^{35}Cl (28.1 МГц) от порошкообразного хлората калия.

Измерения на фантомах позволили провести отладку параметров сканирования и получить полезные результаты для более интересных объектов. В частности – получить ^{23}Na ЯМР спектры и МРТ изображения *in vitro* мозга коровы.

Отметим, что для регистрации ядер с очень низкими частотами ЯМР – ^2H , ^{17}O , ^{14}N мы использовали модифицированный предусилитель, у которого в переключателе прием-передача вместо фирменного полосового фильтра 12-32 МГц был установлен фильтр, оптимизированный для частоты ЯМР дейтерия – 3.24 МГц.

В дальнейшем мы задействовали второй частотный канал томографа. Он предусмотрен технологией AVANCE, но обычно не используется для МРТ. В состав канала включили резервный РЧ 5 кВт усилитель (ENI MR5002). Благодаря этому томограф превратился в полноценный двухканальный ЯМР-спектрометр. На нем стали

возможны эксперименты по двойному резонансу, в которых усиливается сигнал для ядер с малым γ – ^{13}C , ^{29}Si , ^{15}N и др. за счет переноса поляризации от протонов или фтора этим ядрам. Такой перенос достигается либо стимуляцией релаксационных процессов с помощью непрерывной РЧ накачки перед регистрацией сигнала (эффект Оверхаузера), либо импульсным воздействием на спиновую систему с использованием механизма спин-спинового взаимодействия (J-coupling) – методики SPT, DEPT, INEPT.

Обычно двойной резонанс применяется также и для спиновой развязки – decoupling, позволяющей путем РЧ воздействия на протоны во время считывания сигнала от взаимодействующих с ними ядер устранить мультиплетные расщепления в регистрируемом спектре. Это дает усиление сигнала и упрощение структуры спектра. Однако на нашем оборудовании этот прием не удалось реализовать, т.к. не была решена проблема «просачивания» РЧ мощности от декаплера напрямую в приемник.

Мы успешно регистрировали сигналы ^{13}C с использованием эффекта Оверхаузера, где достигалось усиление $K \sim 2.6$ ($K_{\text{макс}} = 1 + \gamma_{\text{H}}/2\gamma_{^{13}\text{C}} = 3$). Хорошие результаты были получены и при использовании методик DEPT и INEPT. Там, помимо усиления сигнала за счет переноса поляризации в $\gamma_{\text{H}}/\gamma_{^{13}\text{C}}$ раз (в 4 раза), создаются благоприятные условия для его многократного накопления, поскольку время продольной релаксации углерода (~ 10 с) в этом случае определяется временем релаксации взаимодействующих с ними протонов (~ 1 с).

Мы использовали для переноса поляризации на ^{13}C не только протоны, но и фтор. Такой прием применяли для усиления сигнала ^{13}C от перфтордекалина, в молекулах которого атомы водорода заменены фтором.

Мы провели эксперименты по одновременной регистрации сигналов ЯМР от двух типов ядер с близкими γ [1]. Были выбраны пары $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ и $^{13}\text{C}/^{23}\text{Na}$. Возбуждение сигналов от обоих ядер проводилось одновременно – коротким одиночным импульсом или последовательным селективным РЧ воздействием на каждое ядро из выбранной пары. Опорная частота фазового детектора устанавливалась равной полусумме их ларморовых частот. Скорость оцифровки сигнала была меньше их разности, а фильтрация сигнала (цифровая и аналоговая) отключена. Полезный результат – спектр, на котором представлены линии ЯМР от обоих ядер из выбранной пары, достигался за счет многократного спектрального «заворота» обоих сигналов относительно опорной частоты фазового детектора – эффект андерсэмплинга (undersampling).

Мы задействовали мультиядерные ресурсы нашего томографа и для технологических приложений – неинвазивной идентификации алкогольсодержащей продукции. Мы предполагали на основе измерений амплитуд спектров ЯМР ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{17}O и времен релаксации для каждого из фирменных образцов объемом 0.5 л и крепостью 40% выявить их возможные различия. Основанием для различий было то, что изделия изготовлены из разного сырья (зерно, тростник, виноград) и привезены из разных географических регионов (Центральный и Южный округа России) [2]. Анализировался также образец, изготовленный кустарным способом.

Мы получили спектры от всех ядер с высоким отношением сигнала к шуму за приемлемое время (~ 10 мин). Однако сопоставление амплитуд спектральных пиков одного ядра для разных образцов с целью выявления различий спиновой плотности (изотопного состава) оказалось малопродуктивным из-за влияния на амплитуду сигнала трудно контролируемых аппаратурных факторов, в частности, необходимость перенастройки РЧ контура при смене образцов, влияние температурных факторов и др.

Более продуктивным оказался анализ релаксационных параметров. Для значений продольной релаксации T_1 , измерявшихся методом инверсия-восстановление (ИВ), наиболее информативными оказались данные для протонов. Измерить T_1 для ядра ^{17}O не удалось. На частоте ЯМР этого ядра АЧХ нашего усилителя РЧ мощности спадает

значительно. Из-за этого возрастает длительность 180° импульса, применяемого в методе ИВ. Она становится соизмеримой с T_1 , что неприемлемо.

Оказалось, что для исследованных образцов вариабельность T_1 невелика $\sim 10\%$. Более выражен разброс по временам поперечной релаксации T_2 . Выявились более низкое T_2 для суррогатного образца (0.63 с) по сравнению с фирменными (~ 1 с).

Для анализа T_2 весьма удобным оказалось ядро ^{17}O , поскольку значения T_2 легко измерялись по ширине линии на полувысоте $\Delta\nu$. В общем случае, она определяется по формуле: $\Delta\nu=1/\pi T_2+\delta$, где $\delta=\gamma\Delta B_0$, ΔB_0 – величина неоднородности поля в пределах образца. Но для ^{17}O T_2 весьма короткое – 2.6 мс ($\Delta\nu=120$ Гц) и малую добавку δ (по нашим оценкам она не превышает 0.8 Гц) можно не учитывать.

Мы оценили δ из протонных спектров. Измерения T_2 методом Карра-Перселла показали, что $T_2\sim 1$ с, что дает вклад в ширину линии – 0.3 Гц. Спектральные линии от наших образцов объемом 500 см^3 имели ширину 6 Гц. Таким образом, оценить T_2 по ширине линии нельзя. Не помогла и локальная спектроскопия. Метод PRESS для эффективного объема образца 1 см^3 дает сужение линии лишь до 1 Гц. Таким образом, для протонов $\delta_{1\text{H}}=5.7$ Гц. Тогда для другого ядра X имеем: $\delta_X=\delta_{1\text{H}}(\gamma_X/\gamma_{1\text{H}})$, и в частности, для ^{13}C , ^2H и ^{17}O эта величина составила 1.4, 0.9 и 0.8 Гц, соответственно.

Измерения T_2 для ядра ^{13}C не проводились, т.к. все линии спектра этанола подвержены мультиплетным расщеплениям. Здесь необходимо проводить съемку спектров ^{13}C с развязкой от протонов, что на нашем оборудовании пока невозможно.

В любом случае для анализа значений T_2 ядра ^2H и ^{17}O более предпочтительны. Во-первых, у них γ меньше, чем у ^{13}C , поэтому меньше вклад неоднородного уширения в ширину линии. Во-вторых, их времена релаксации намного короче, а потому и линии более широкие. Чем более широкие линии в спектре ЯМР, тем меньше влияние на измерение T_2 неоднородного уширения. В нашем случае для ядер ^2H и ^{17}O они составили 2.8 и 120 Гц, соответственно. Короткие времена релаксации обусловлены тем, что данные ядра обладают спином $I>1/2$, а, следовательно, квадрупольными моментами. Скорость квадрупольной релаксации намного выше, чем диполь-дипольной и другой, определяющей релаксационные процессы для спинов $I=1/2$. Поскольку скорость релаксации пропорциональна времени корреляции τ_0 , то сохраняется субординация в относительных различиях T_2 для разных образцов вне зависимости от того, для каких ядер сами эти значения измерены. Т.е., если для образцов А и В измерены $T_{2\text{A}}$ и $T_{2\text{B}}$, соответственно, то величины $(T_{2\text{A}}-T_{2\text{B}})/(T_{2\text{A}}+T_{2\text{B}})$ мало различаются от того, каким ядрам эти величины соответствуют – ^1H или ^{17}O . Но T_2 для протонов приходится рассчитывать по измерениям амплитуд для серии сигналов в последовательности Карра-Перселла, а для ^{17}O – просто по ширине линии.

Малая величина γ и низкое естественное содержание ядра ^{17}O не препятствуют достижению высокого отношения сигнал/шум – т.к. T_1 мало, то накопление сигнала можно производить с высокой скоростью. Поскольку объем образца весьма большой ($\sim 500\text{ см}^3$), то спектр приемлемого качества получается всего за несколько минут.

Таким образом, клинический томограф можно успешно использовать для мультядерных приложений – как медико-биологических, так и технологических.

ЛИТЕРАТУРА

1. N.V. Anisimov, O.S. Pavlova // Appl. Magn. Reson. 2018. DOI 10.1007/s00723-018-0998-x. P. 1-12.
2. M.L. Martin, G.J. Martin // NMR Basic Principles and Progress, Vol. 23. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1990.