

УДК 537.63

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ МЕТОДОМ МРТ НА ЯДРАХ ФТОРА

О. С. Павлова¹, В. Н. Семенова¹, М. В. Гуляев², Л. Л. Гервиц³, Ю. А. Пирогов^{1,4}

¹ МГУ имени М.В. Ломоносова, физический факультет
119992, Москва, Ленинские горы 1, стр. 2

² МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины
119991, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1

³ Институт элементарорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН
115409, Москва, ул. Вавилова, 28

⁴ НИЯУ МИФИ, инженерно-физический институт биомедицины
115409, Москва, Каширское шоссе, 31

Статья поступила в редакцию 19 ноября 2018 г.

Аннотация. Методом магнитно-резонансной томографии на ядрах фтора-19 получены посрезовые изображения дыхательной системы лабораторных животных (крыс) с шагом в 1.5 мм. Для этого животные в процессе проведения исследования в течение 30 минут дышали с помощью аппарата искусственной вентиляции легких смесью фторированного газа перфторциклобутана C_4F_8 и кислорода в объемном соотношении 70% на 30%. Показано, что изображения, полученные в режиме без задержки дыхания, позволяют отчетливо визуализировать трахею, бронхи и отделы легких. Построена трехмерная реконструкция дыхательной системы. Возможность получать качественные изображения дыхательной системы без задержки дыхания особенно важна для пациентов с тяжелыми пульмонологическими заболеваниями (ХОБЛ, фиброз, астма).

Ключевые слова: ^{19}F -МРТ, визуализация дыхательной системы, визуализация легких, фторсодержащие газы, перфторциклобутан.

Abstract. The visualization of respiratory system of humans and animals is an important biomedical task. Up-to-date, there are some methods aimed at lung imaging (CT, X-ray, spirometry, SPECT). However, they are able to reveal global lung lesions or/and use harmful ionizing radiation. Therefore, the development of techniques for visualization of respiratory system using method of magnetic

resonance imaging (MRI), which does not cause changes in structure (on molecular level) and functions of biological tissue, is of current interest. The use of conventional MRI techniques aimed at the visualization of hydrogen nuclei for lung imaging is very complicated because of low concentration of hydrogen atoms in lungs. However, there are some techniques, which allow to obtain MR images of respiratory system. They are based on the visualization of gases which fill the organs of respiratory system (lungs, trachea, bronchi) and create strong NMR signal on the larmor frequency of the inhaled gas. The hyperpolarized (HP) noble gases (^{129}Xe , ^3He , ^{83}Kr) or fluorinated ones can be used for this purpose. Although the quality of MR images of lungs obtained with HP gases is very high, this technique is not widely applied in clinic because of complex and expensive procedure of the HP gas production. On the other hand, fluorinated gases are much cheaper and does not require any specific preliminary preparation. In this work, we use gas perfluorocyclobutane (PFCB) C_4F_8 as inhaled for MR lung imaging gas, which was mixed with oxygen in the proportion of 70% to 30%, respectively. In comparison with the other fluorinated gases used in this field before (CF_4 , SF_6 , C_2F_6), PFCB has 8 magnetically equivalent nuclei and it is more lipophilic because its molecule contains only CF_2 -groups. We showed the possibility to obtain 3D ^{19}F -MR images of respiratory system with the sufficient resolution for diagnostic unventilated lung areas, which can appear as a result of damages or diseases. Obtained images also allow to visualize trachea and bronchi. We did not use breath-holding methods during the MRI study and obtained ^{19}F -MR images for a longer time with higher resolution than it can be obtained for a breath-holding time (around 15 seconds). Such an approach could be especially important for patients with pulmonology diseases (COPD, fibrosis, asthma, etc.), because it is difficult for them to take deep breathes and hold it even for 15 seconds. At the same time, the carrying out of longer procedures that do not hamper their spontaneous breathing does not cause any malaises.

Keywords: ^{19}F -MRI, respiratory system imaging, lung imaging, fluorine-containing gases, perfluorocyclobutane.

1. Введение

В настоящее время основными методами диагностики заболеваний дыхательной системы человека являются рентгенография и компьютерная (рентгеновская) томография (КТ). Клиницисты, как правило, довольны пространственным разрешением рентгеновских изображений, однако хотелось бы получать не только анатомические, но и вентиляционно-перфузионные образы лёгких без использования ионизирующего излучения. Метод МРТ является важным диагностическим инструментом изучения мягких тканей тела человека. Однако стандартные методики МРТ, основанные на регистрации ЯМР сигналов от ядер водорода, не способны визуализировать легкие. Основной проблемой является то, что концентрация водородсодержащей жидкости в легких, мономерным слоем покрывающей альвеолы, оказывается недостаточной для визуализации посредством протонной МРТ, поскольку ЯМР-сигнал пропорционален протонной плотности, которая в органах дыхания имеет очень малую величину. Существует, однако, альтернативный способ, основанный на использовании гиперполяризованных газов (^{129}Xe , ^3He , ^{83}Kr), позволяющий получать высокоинформативные изображения легких [1,2], содержащие как анатомическую, так и функциональную информацию о дыхательной системе. Однако и этот метод не имеет широкого применения в клинической практике ввиду высокой стоимости и больших трудозатрат при подготовке визуализирующих препаратов.

Вместе с тем, имеется значительно более простая и весьма эффективная методика, основанная на визуализации ядер фтора-19, с помощью которой ведутся исследования, нацеленные на получение качественных изображений лёгких, наполненных фторсодержащим газом. Впервые такие изображения были получены в 1982 году. Тогда было проведено исследование на вырезанных легких кролика с применением газа CF_4 [3]. Затем после длительного перерыва в изучении метода ^{19}F -МРТ было продемонстрировано дыхание крыс с использованием газа C_2F_6 [4]. И только в 2008 году были впервые опубликованы результаты исследования человеческих лёгких с

использованием смеси SF_6 и кислорода [5]. Заметим, что качество таких изображений ниже, чем у тех, что могут быть получены при помощи гиперполяризованных газов, но этот метод имеет и серьезные преимущества – он гораздо дешевле и в клинических условиях намного проще реализуем.

При исследовании легких методом ^{19}F -МРТ обычно получают статические, динамические и диффузионные изображения легких. Получение статических изображений основывается на том, что некоторый объем перфторированного газа вводится в лёгкие, а само МРТ сканирование проводится при задержке дыхания пациента (до 15 секунд). Благодаря этой задержке артефакты, связанные с движением пациента или дыханием, сокращаются до минимума. При этом используются быстрые спектроскопические методы (порядка 20 измерений в секунду), что становится возможным благодаря короткому времени $T1$ релаксации ядер фтора-19 [3-7]. После того, как газ выдыхается, эксперимент можно выполнить повторно.

Динамическая визуализация лёгких была впервые описана в 2001 году. В эксперименте исследовалась кинетика вдоха и выдоха с использованием динамического градиентного эхо [8]. Позднее проводились во время дыхательного цикла измерения объёма лёгких крыс, подключённых к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [9]. Получая подряд МРТ изображения дыхательной системы, можно было следить за наполнением легких газом (wash-in) или вымыванием газа из легких (wash-out).

Вследствие того, что используемые на сегодняшний день для визуализации легких фторсодержащие газы являются липофобными, становится невозможным прямое измерение газообмена в легких, поскольку липофобные газы не проникают в мембраны альвеол.

Дополнительную функциональную информацию о дыхательной системе могут дать диффузионно-взвешенные изображения, которые отражают мобильность резонансных частиц в выбранном направлении кодирования. В случае органов дыхания диффузия не является свободной, так что эта мобильность определяется не только самодиффузией газа в легких, но зависит

и от геометрических особенностей строения дыхательных путей. Следовательно, полученные диффузионные изображения отражают не только газообмен, они зависят еще и от структуры легких и от выбранного направления кодирования [10-15].

2. Физические подходы к реализации метода МРТ на ядрах фтора

В нашей работе мы использовали газ перфторциклобутан (ПФЦБ) C_4F_8 в качестве визуализируемого фторированного газа. Этот газ имеет ряд серьезных отличий от исследованных до настоящего времени фторсодержащих газов. Важно, что его время релаксации T_1 на порядок превышает времена релаксации упомянутых выше газов. Также надо отметить, что его молекула состоит из 4-х групп CF_2 , т.е. имеет 8 магнитно-эквивалентных атомов фтора, которые обуславливают интенсивный синглетный спектр ЯМР. Кроме того, этот газ весьма липофилен и является потенциальным агентом для оценки перфузии в легких [16].

Обычно ^{19}F -МРТ изображения человеческих легких получают за очень короткое время (до 15 сек). Это приводит к некоторому ухудшению отношения сигнала к шуму, но нивелируется снижением разрешения МРТ-изображений. Таким образом, ^{19}F -МРТ изображения обычно получают от всех легких целиком, для чего используют один толстый срез толщиной более 6 см. Соответственно, эти изображения представляют собой одну из трех легочных проекций (аксиальную, сагиттальную или коронарную), что значительно затрудняет определение локализации каких-либо патологических изменений в легких по данным изображениям. В данной работе предлагается проводить визуализацию и, соответственно, диагностику дыхательной системы лабораторных животных за счет непрерывной подачи газовой смеси в легкие в течение длительного, но не более 30 минут промежутка времени, необходимого для получения качественных посрезовых изображений дыхательной системы. Основной целью нашей работы было, используя газ ПФЦБ, показать возможность получения информации о вентилируемости различных отделов легких крысы с высокой точностью. Для этого решались следующие задачи: 1)

регистрация стандартных ^1H -МРТ изображений грудной клетки крысы; 2) исследование возможности получения качественных посрезовых ^{19}F -МРТ изображений легких без задержки дыхания; 3) сопоставление вентилируемого объема легких на ^{19}F -МРТ изображениях с их анатомическим образом на ^1H -МРТ изображениях.

3. Материалы и методы

Все экспериментальные процедуры с животными проводились в соответствии с документом «Правила лабораторной практики в Российской Федерации» (2003). В экспериментах использовались беспородные здоровые крысы весом 250-300 г. Крысы были анестезированы 12% раствором хлоралгидрата из расчета 300 мкг хлоралгидрата на 1 кг веса животного, раствор вводился внутривенно. Анестезированных крыс интубировали и подключали к аппарату ИВЛ, на вход которого подавалась дыхательная смесь 70% C_4F_8 , 30% O_2 .

МРТ исследования *in vivo* проводились на 7-Тл МРТ сканере Bruker BioSpec 70/30 USR с программным обеспечением ParaVision 5.0. ^1H - и ^{19}F -МРТ изображения получали с использованием $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ объемной приемо-передающей радиочастотной (РЧ) катушки с внутренним диаметром 72 мм. ^1H -МРТ изображения регистрировались с целью соотнесения ^{19}F сигналов с анатомическими структурами.

Предварительное шиммирование и определение ослабления сигнала осуществлялись на фантомном образце – 25-мл герметичном флаконе, частично заполненном жидким ПФЦБ, находящимся в равновесии с насыщенным паром при температуре 20 $^{\circ}\text{C}$.

Для получения изображений дыхательной системы лабораторных животных использовалась импульсная последовательность (ИП) 3D True Fast Imaging with Steady Precession (True-FISP). Сканирование выполнялось спустя 5-10 минут после подачи дыхательной смеси в легкие лабораторных животных. Задержка перед началом исследования была необходима для насыщения дыхательной системы животных фторированным газом.

^{19}F -МРТ изображения получались в коронарной проекции, а основные параметры сканирования задавались следующими: время повторения TR 2.6 мс, время эхо TE 1.3 мс, область сканирования FOV $4.8 \times 4.8 \times 3$ см³, матрица сканирования $32 \times 32 \times 20$, пространственное разрешение $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ мм³, количество накоплений 1024, полоса пропускания частот 50 кГц, угол отклонения FA 30° , время сканирования 28 мин.

Для регистрации ^1H -МРТ изображений была использована ИП 2D Multi Slice Multi Echo (MSME) с одним временем эхо. ^1H -МРТ изображения получались в коронарной проекции с синхронизацией по дыханию со следующими параметрами сканирования: TR 550 мс, TE 11 мс, FOV 4.8×4.8 см², матрица сканирования 160×160 , разрешение 0.3×0.3 мм², количество срезов 20, толщина среза 1.5 мм, число накоплений 2, полоса пропускания частот 50 кГц, время сканирования 12 мин.

Обработка полученных МРТ изображений проводилась с помощью программы ImageJ, которая находится в свободном доступе в Интернете [17]. В рамках этой программы рассчитывались значения отношений сигнал/шум (SNR) на ^{19}F МРТ изображениях и формировалась комбинация ^1H - и ^{19}F -МРТ изображений [18]. Также посредством программы ImageJ производилась 3D реконструкция полученных ^{19}F -МРТ образов.

4. Результаты и обсуждение

На рис.1 представлены совмещенные ^1H - и ^{19}F -МРТ изображения дыхательной системы одной из лабораторных крыс. Для отдельных срезов значения SNR на ^{19}F -МРТ изображениях составили величину от 4 до 8.

Как видно из рис. 1, посрезовые ^{19}F -МРТ изображения дыхательной системы лабораторных крыс позволяют достаточно точно визуализировать не только отделы легких, но и трахею с бронхами. Отметим, что для получения ^{19}F МРТ изображений дыхательной системы мы не использовали синхронизацию по дыханию. С одной стороны, логично производить сканирование в определенный промежуток времени дыхания животного, чтобы не допустить появления на МРТ изображениях артефактов движения грудной клетки, однако,

с другой стороны, любая задержка приводит к увеличению общего времени сканирования.

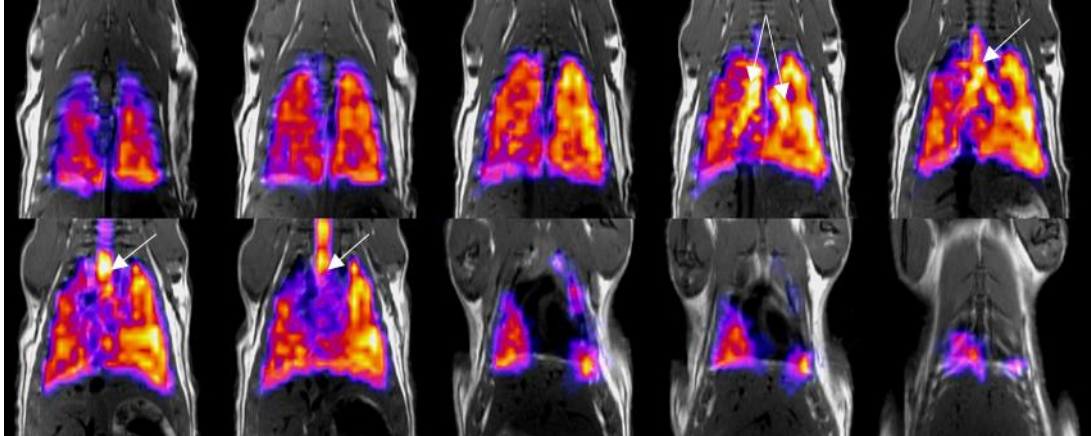


Рис. 1. Совместные $^1\text{H}+^{19}\text{F}$ -МРТ изображения легких крысы. Одинарными стрелками указана трахея и двойными стрелками отмечено положение бронхов.

Мы не использовали методику записи ^{19}F -МРТ изображений легких с задержкой дыхания (в случае лабораторных животных такая методика трудно реализуема). При этом, как видно из рис.1, каких-либо артефактов, вызванных движением вследствие дыхания подопытного животного, не возникает. Посрезовые ^{19}F -МРТ изображения были скомпонованы в 3D образы, представленные на рис. 2. Трехмерная реконструкция позволяет с разрешением в 1.5 мм рассмотреть всю дыхательную систему животного. Стоит отметить, что на всех полученных ^{19}F -МРТ изображениях хорошо видны не только сами легкие, но и трахеи с бронхами – указаны стрелками на рис.1, 2.

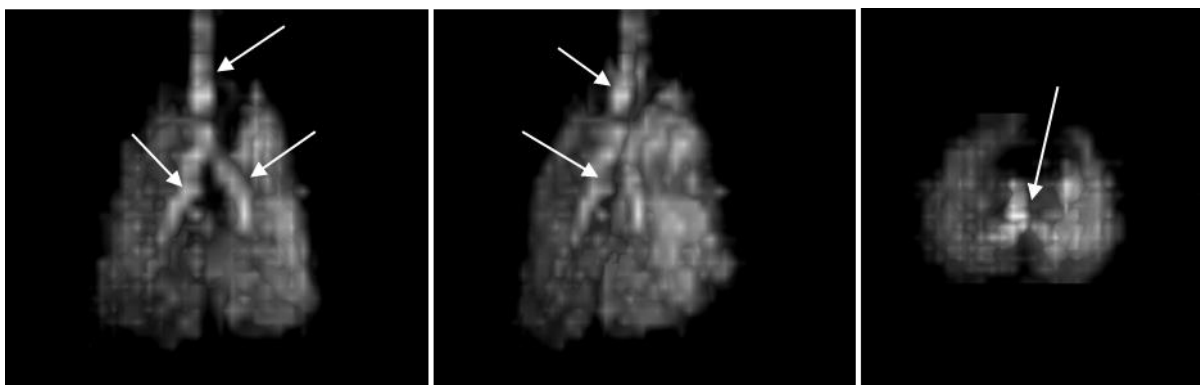


Рис. 2. Трехмерная реконструкция легких крысы. Стрелки указывают на трахею и бронхи.

5. Заключение

В настоящей работе с использованием фторированного газа перфторциклобутан получены отчетливые посрезовые (с шагом в 1.5 мм) ^{19}F -МРТ изображения дыхательной системы лабораторных крыс. Методика состояла в непрерывной подаче фторированного газа в легкие животного и непрерывном считывании сигнала в течение получаса. Этот подход, не требующий при измерениях осуществлять задержку дыхания, является особенно полезным для пациентов с такими пульмонологическими заболеваниями, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фиброз или астма – им трудно делать глубокие вдохи и задерживать дыхание даже на короткое время около 10-15 секунд.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП МГУ "Биоспектротомография" и поддержана грантом РФФИ № 17-02-00465-А.

Литература

1. Albert M.S., Cates G.D., Driehuys B., Happer W., Saam B., Wishnia A. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized ^{129}Xe . *Nature*, 1994, Vol.21, No.370(6486), pp. 199-201.
2. Parraga G., Ouriadov A., Evans A., et al. Hyperpolarized ^3He ventilation defects and apparent diffusion coefficients in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary results at 3.0 Tesla. *Invest. Radiol.*, 2007, Vol. 42(6), pp. 384-91.
3. Heidelberg E., Lauterbur P.C. Gas phase ^{19}F -NMR zeugmatography: a new approach to lung ventilation imaging. *First Annual Meeting of the Society of Magn. Reson. Med.*, Boston, 1982, Proceedings, pp. 70-71.
4. Kuethe D.O., Caprihan A., Fukushima E., Waggoner R.A. Imaging lungs using inert fluorinated gases. *Magn. Reson. Med.*, 1998, Vol. 39(1), pp. 85-88.

5. Wolf U., Scholz A., Terekhov M., et al. Fluorine-19 MRI of the lung: first human experiment. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 2018, Vol. 16, p. 3207.
6. Rinck P.A., Petersen S.B., Heidelberger E., et al. NMR ventilation imaging of the lungs using perfluorinated gases. In *"Magnetic Resonance in Medicine"*, Williams & Wilkins, West Camden St, Baltimore, MD, 1984, 1(2), p. 237.
7. Rinck P.A., Petersen S.B., Lauterbur P.C. NMR imaging of fluorine-containing substances. 19F-Fluorine ventilation and perfusion studies. *Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed.* 1984, Vol. 140(3), pp. 239–243.
8. Schreiber W.G., Eberle B., Laukemper-Ostendorf S., et al. Dynamic ¹⁹F-MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride SF₆ gas. *Magn. Reson. Med.*, 2001, Vol. 45(4), pp. 605-613.
9. Kuethe D.O., Behr V.C., Begay S. Volume of rat lungs measured throughout the respiratory cycle using ¹⁹F NMR of the inert gas SF₆. *Magn. Reson. Med.*, 2002, Vol. 48(3), pp. 547-549.
10. Couch M.J., Ball I.K., Li T., et al. Inert fluorinated gas MRI: a new pulmonary imaging modality. *NMR Biomed.*, 2014, Vol. 27(12), pp. 1525-1534.
11. Pérez-Sánchez J.M., Pérez de Alejo R., Rodríguez I., Cortijo M., Peces-Barba G., Ruiz-Cabello J. In vivo diffusion weighted ¹⁹F MRI using SF₆. *Magn. Reson. Med.*, 2005, Vol. 54(2), pp. 460-463.
12. Ruiz-Cabello J., Pérez-Sánchez J.M., Pérez de Alejo R., et al. Diffusion-weighted 19F-MRI of lung periphery: influence of pressure and air-SF₆ composition on apparent diffusion coefficients. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2005, Vol. 148(1-2), pp. 43-56.
13. Kuethe D.O., Caprihan A., Gach H.M., Lowe I.J., Fukushima E. Imaging obstructed ventilation with NMR using inert fluorinated gases. *J. Appl. Physiol.* (1985), 2000, Vol. 88(6), pp. 2279-2286.

14. Jacob R.E., Chang Y.V., Choong C.K., et al. ^{19}F MR Imaging of ventilation and diffusion in excised lungs. *Magn. Reson. Med.*, 2005, Vol. 54(3), pp. 577-585.
15. Couch M.J., Ouriadov A., Santyr G.E. Regional ventilation mapping of the rat lung using hyperpolarized ^{129}Xe magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.*, 2012, Vol. 68, pp. 1623–1631.
16. Павлова О.С., Волков Д.В., Гуляев М.В., Костромина М.С., Гервиц Л.Л., Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А. Магнитно-резонансная визуализация легких на ядрах фтора-19 с применением газа перфторциклобутана. *Медицинская физика*, 2017, №4, с. 59-64.
17. Image processing and analysis in JAVA [online resource] Available at <https://imagej.nih.gov/ij/>
18. Dietrich O., Raya J.G., Reeder S.B., et al. Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: Influence of multichannel coil, parallel imaging, and reconstruction filters. *Journal of Magnetic Resonance*, 2007, Vol. 26(2), pp. 375-388.

Для цитирования:

О. С. Павлова, В. Н. Семенова, М. В. Гуляев, Л. Л. Гервиц, Ю. А. Пирогов. Визуализация дыхательной системы лабораторных животных методом МРТ на ядрах фтора. Журнал радиоэлектроники [электронный журнал]. 2018. № 11. Режим доступа: <http://jre.cplire.ru/jre/nov18/16/text.pdf>
DOI 10.30898/1684-1719.2018.11.16