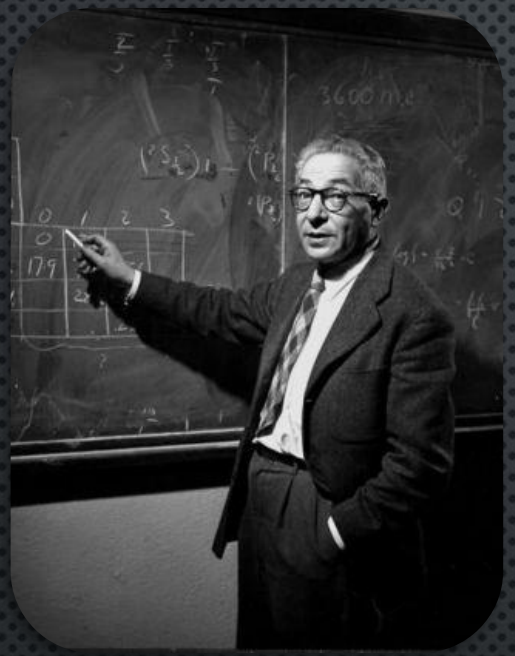
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

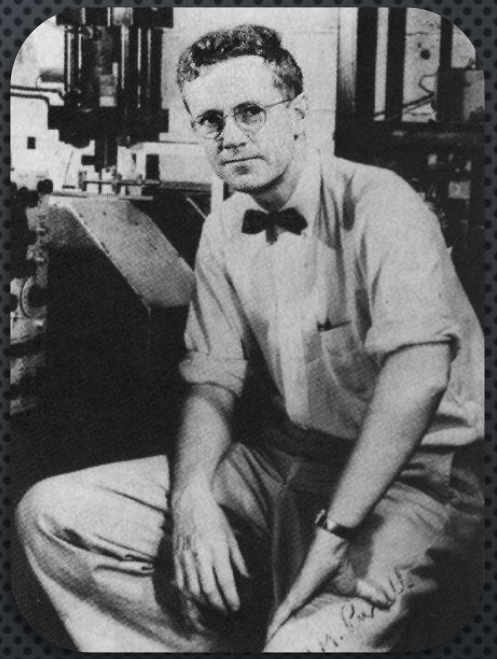
ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС



Исидор Айзек Раби

ЯМР в молекулярных пучках в 1938 году
Нобелевская премия в 1944 году (физика)

Феликс Блох

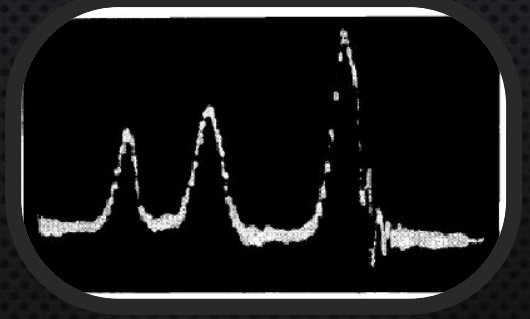


Эдвард Миллс Пёрселл

ЯМР в жидкостях и твёрдых телах в 1946 году
Нобелевская премия в 1952 году (физика)

ЯДЕРНЫЙ МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС

В 1951 году Дж. Т. Арнольд с коллегами открыл явление ***химического сдвига*** *и получил спектр от протонов водорода в молекуле этанола*



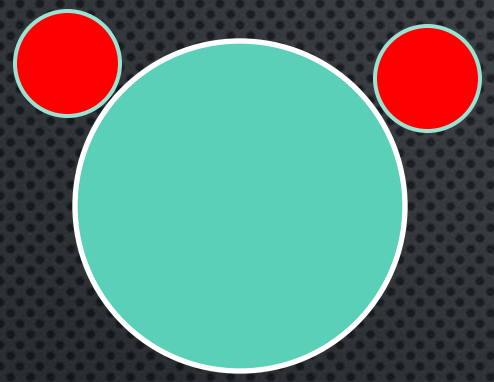
Питер Мэнсфилд и Поль Лотербур, первооткрыватели метода ядерной магнитной томографии, получившей несколько позже название магнитно-резонансной. Нобелевская премия в области физиологии и медицины в 2003 году

…И ПРИМКНУВШИЙ К НИМ ШЕПИЛОВ

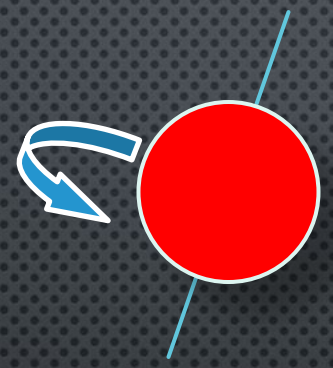
Иванов Владислав Александрович – советский физик, утверждал, что в 1960 году, в возрасте 24 лет, после окончания университета отправил 4 заявки на изобретения, содержащие описания приборов, аналогичных МР-томографам. Все заявки были отвергнуты патентным ведомством.

Реймонд Дамадьян – американский учёный, создавший первый МР-сканер и получивший патент на него. Использовал отличную от Лотербура технику получения изображений, организовал фирму FONAR. Обижен на Нобелевский комитет за то, что не получил Нобелевскую премию в 2003 году вместе с Лотербуром и Мэнсфилдом.

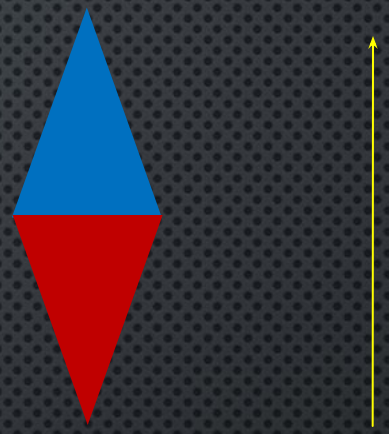
КОРОТКО О ФИЗИКЕ МРТ



Это молекула воды, H_2O. Все живые организмы, в том числе и люди, состоят, в основном, из воды.



А это протон – ядро атома водорода, который входит в состав молекулы воды. Протон является основным нуклоном (частицей, входящей в состав ядра элемента). Принято считать, что протон вращается вокруг своей оси, хотя на самом деле это не так .

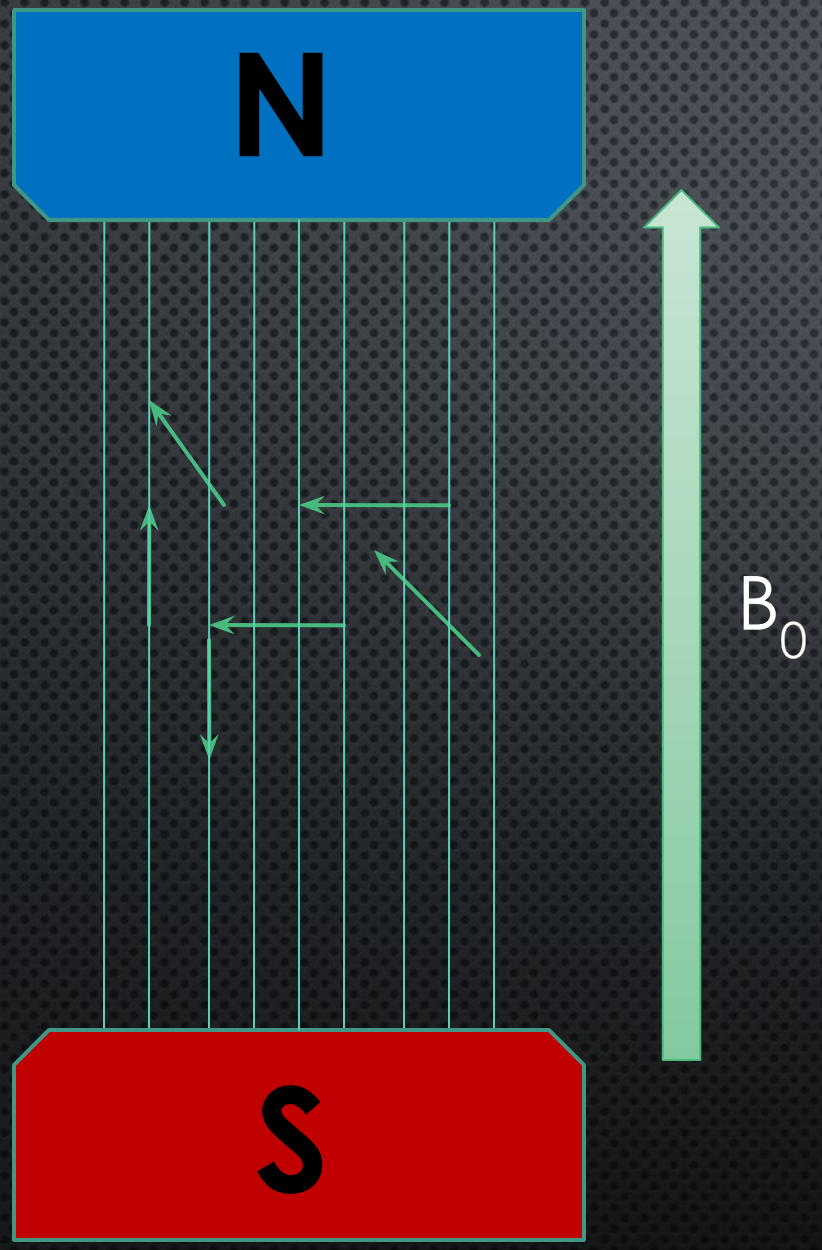


Как и всякая другая движущаяся заряженная частица, протон создаёт магнитное поле. Говорят, что протон обладает магнитным моментом, поэтому его можно уподобить постоянному магниту, например стрелке компаса. Магнитный момент протона принято обозначать стрелкой.

В действительности всё не так, как на самом деле

Станислав Ежи Лец

КОРОТКО О ФИЗИКЕ МРТ



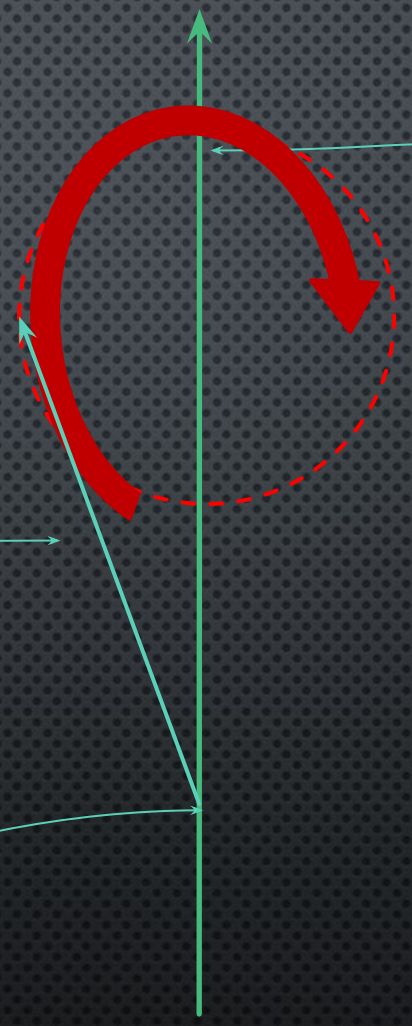
В нормальных условиях магнитные моменты протонов направлены в разные стороны.

При наложении внешнего магнитного поля напряжённостью B_0 магнитные моменты протонов ориентируется вдоль него в параллельных и антипараллельных направлениях.

КОРОТКО О ФИЗИКЕ МРТ

$$\omega = \gamma \times B_0$$

Уравнение **Лармора**, где
ω – частота Лармора (МГц)
γ – гиромагнитное отношение (МГц/Тл)
B_0 – напряжённость магнитного поля (Тл)



Это направление внешнего магнитного поля (B0 на предыдущем слайде)

Это – магнитный момент протона, который вращается (прецессирует) вокруг направления внешнего магнитного поля.

Эта точка фиксирована.

Это сэр Джозеф Лармор

42.57 МГц/Тесла – гиромагнитное отношение для водорода. Самое большое из всех гиромагнитных отношений.

КОРОТКО О ФИЗИКЕ МРТ

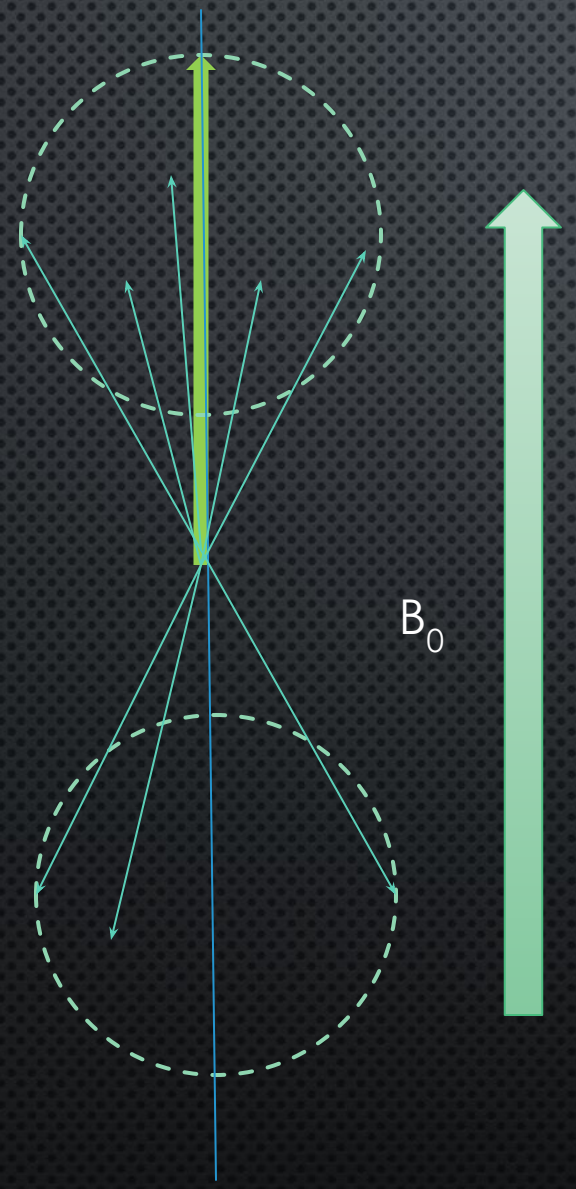
Таблица 1: Подходящие элементы для МРТ

Изотоп	Обозначение	Спиновое квантовое число	Гиромагнитное отношение (МГц/Т)
Водород	^{1}H	1/2	42.6 +
Углерод	^{13}C	1/2	10.7
Кислород	^{17}O	5/2	5.8
Фтор	^{19}F	1/2	40.0 +
Натрий	^{23}Na	3/2	11.3
Магний	^{25}Mg	5/2	2.6
Фосфор	^{31}P	1/2	17.2 +
Сера	^{33}S	3/2	3.3
Железо	^{57}Fe	1/2	1.4

Из книги «Основы МРТ: Физика», автор Эверетт Блинк.

КОРОТКО О ФИЗИКЕ МРТ

СУММАРНАЯ НАМАГНИЧЕННОСТЬ



Все магнитные моменты протонов тела человека ориентированы вдоль направления внешнего магнитного поля (параллельно и антипараллельно) и прецессируют вокруг него.

Так как магнитный момент это вектор, то согласно законам математики, мы можем осуществлять параллельный перенос векторов. Перенесём все магнитные моменты всего тела человека в одну точку и просуммируем их.

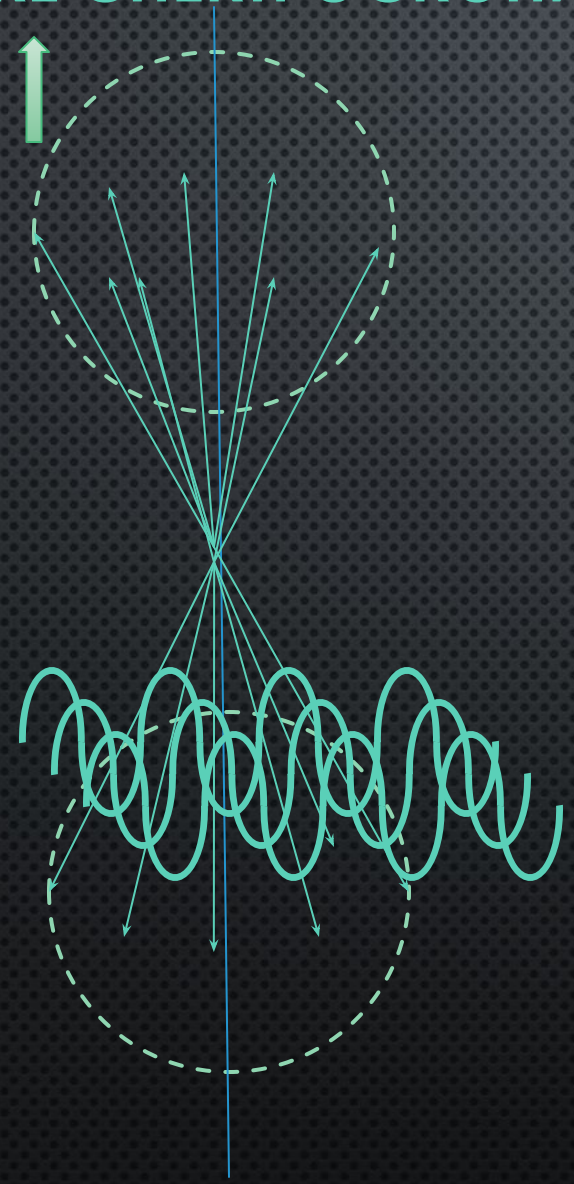
Параллельно полю ориентируется больше моментов, чем антипараллельно (при 1,5 Тл параллельно полю выстраивается на 9 моментов больше в каждом миллионе, то есть 1 000 009 параллельно и 1 000 000 антипараллельно).

Просуммируем вектора. Большая часть их сократиться, однако 9 моментов из 2-х миллионов просуммируются и дадут некий ненулевой вектор (обозначен зелёным).

Этот вектор будет соответствовать ***суммарной намагниченности*** *объекта.*

КОРОТКО О ФИЗИКЕ МРТ

ГДЕ ЖЕ УЖЕ СПЕКТРОСКОПИЯ?



Магнитно-резонансный томограф посылает радиочастотный импульс с частотой, равной частоте Лармора, чем сообщает энергию тем протонам, которые параллельны полю (они в невозбуждённом состоянии).

Получившие энергию протоны переходят в возбуждённое состояние, их магнитный момент переворачивается антипараллельно полю.

Детектор

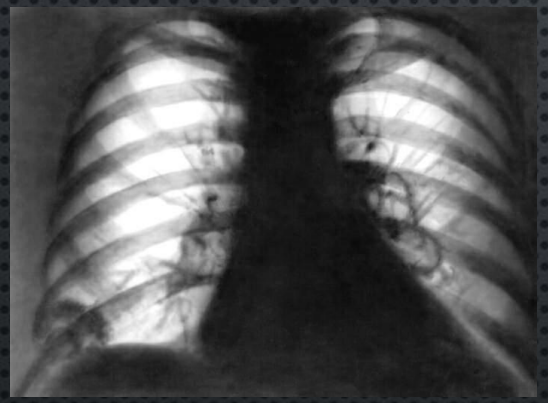
Через некоторое время протоны из возбужденного состояния возвращаются в стабильное, испуская энергию в виде электромагнитного излучения.

ФИЗИКА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

Частота испускаемых сигналов

Рентгеновское и гамма-излучение | УФ | Свет | ИК | Радарные и микроволны | Телевидение и Радио

МРТ и МРС



А про к-пространство, T1, T2, STIR, FLAIR и многое другое, что касается МР-визуализации вы можете узнать в книгах Э. Блинка, П. Ринкка, Г. Шильда и в сети Интернет. А мы перейдём к МР-спектроскопии.

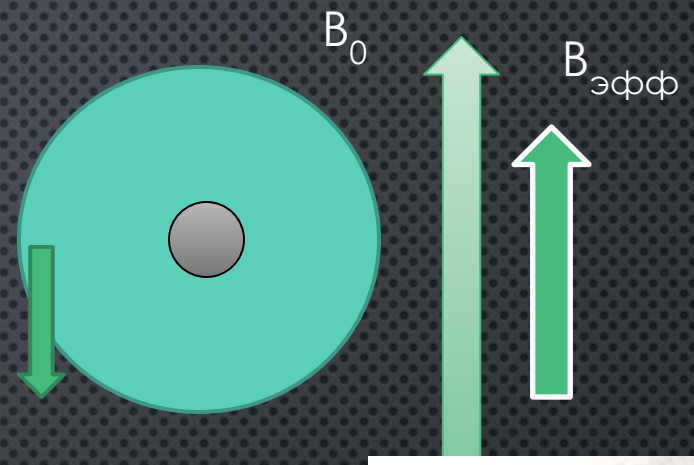
ФИЗИКА МРС: ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ

Если атом поместить в постоянное магнитное поле, то его электроны будут создавать локальное магнитное поле, направленное против направления внешнего магнитного поля.

$$B_{эфф}=B_0-B_e$$

B_e зависит от B_0, поэтому

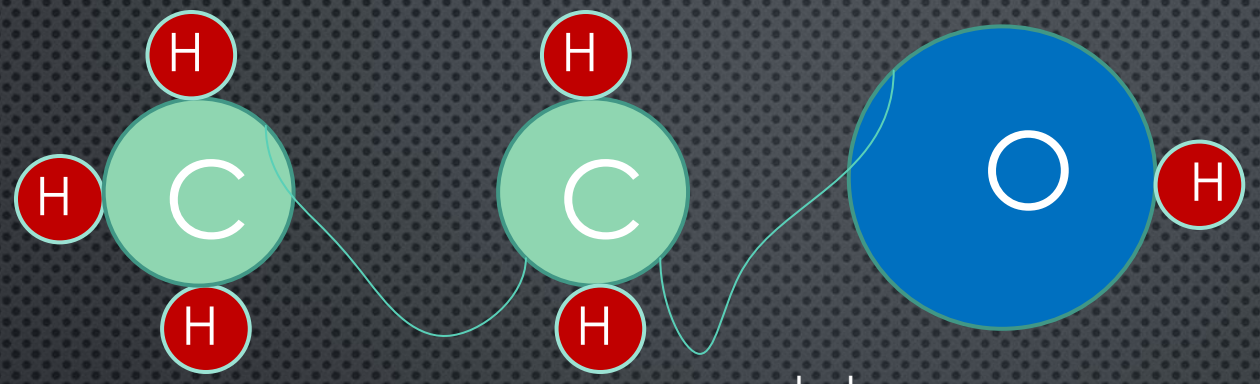
$$B_{эфф}=B_0*(1-\sigma)$$



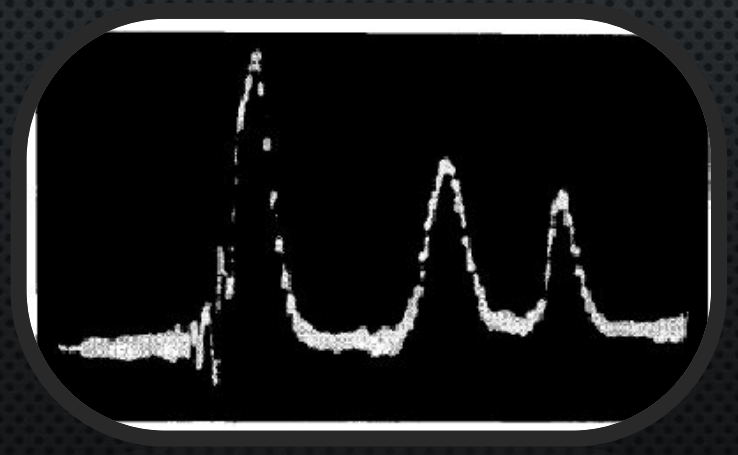
Индукционный ток, возникающий при относительном движении проводящего контура и источника магнитного поля, всегда имеет такое направление, что его собственный магнитный поток компенсирует изменения внешнего магнитного потока, вызвавшего этот ток.

Генрих Фридрих Эмиль Ленц, Знаменитый русский физик

ФИЗИКА МРС: ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ



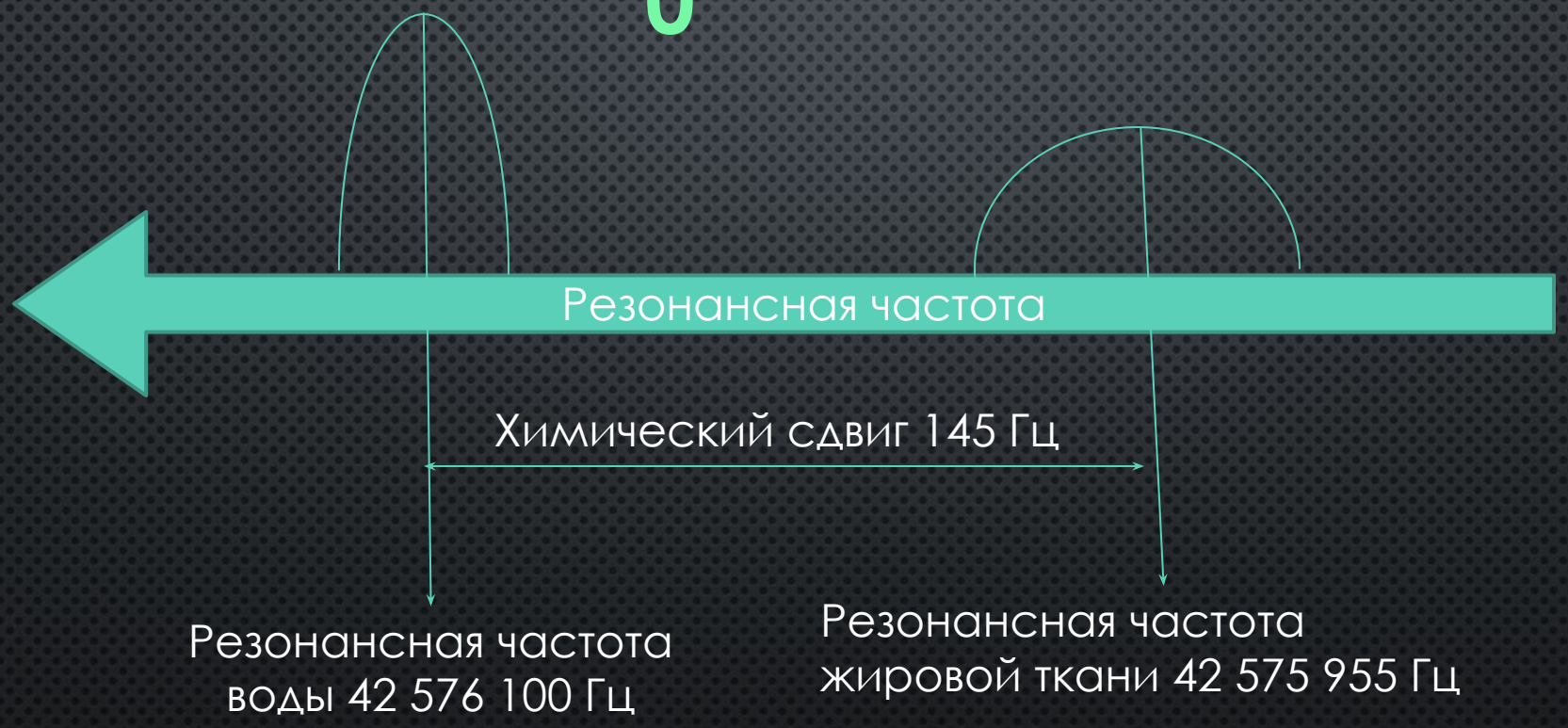
Таким образом, результирующая, или эффективная, напряжённость магнитного поля для разных протонов будет зависеть от того, рядом с каким атомом они находятся. Соответственно будет отличаться и резонансная частота (частота Лармора).
Именно поэтому Дж.Т. Арнольд получил в 1951 году именно такой спектр от этилового спирта:



Пики на представленном графике соответствуют концентрации ядер атомов водорода (протонов) в разных положениях.
Аналогичные графики можно получить для любого вещества, которое имеет в своём составе ядра, обладающие магнитным моментом.

ФИЗИКА МРС: ХИМИЧЕСКИЙ СДВИГ

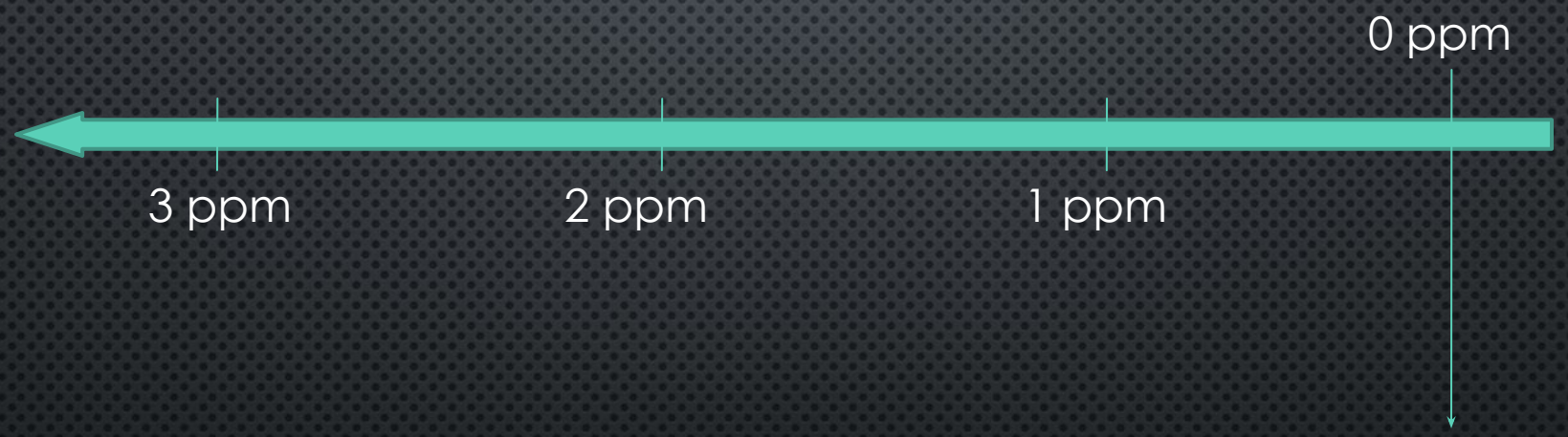
$B_0 = 1$ Тл



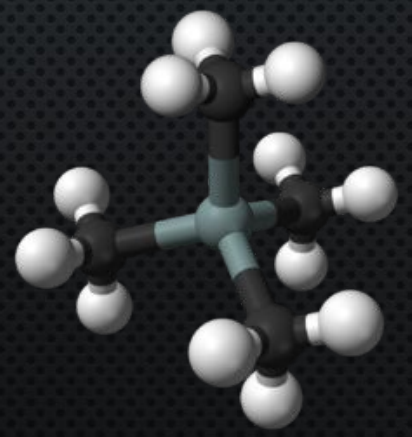
В поле 2,35 Тл химический сдвиг составит 350 Гц, а в поле 4,7 Тл – 700 Гц.

ФИЗИКА МРС: ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Положение пиков на спектре обычно представляется не в виде резонансной частоты, а в виде величины ppm – parts per million (частей на миллион), которая рассчитывается как отношение разности резонансной частоты соединения с резонансной частотой референсного вещества (например, триметилсилан – вещество, химический сдвиг которого принят равным нулю) и рабочей частотой спектрометра (томографа).



Рабочая частота магнитно резонансного томографа составляет от 64 до 300 мегагерц (МГц), а разность резонансных частот – порядка нескольких сотен Герц.



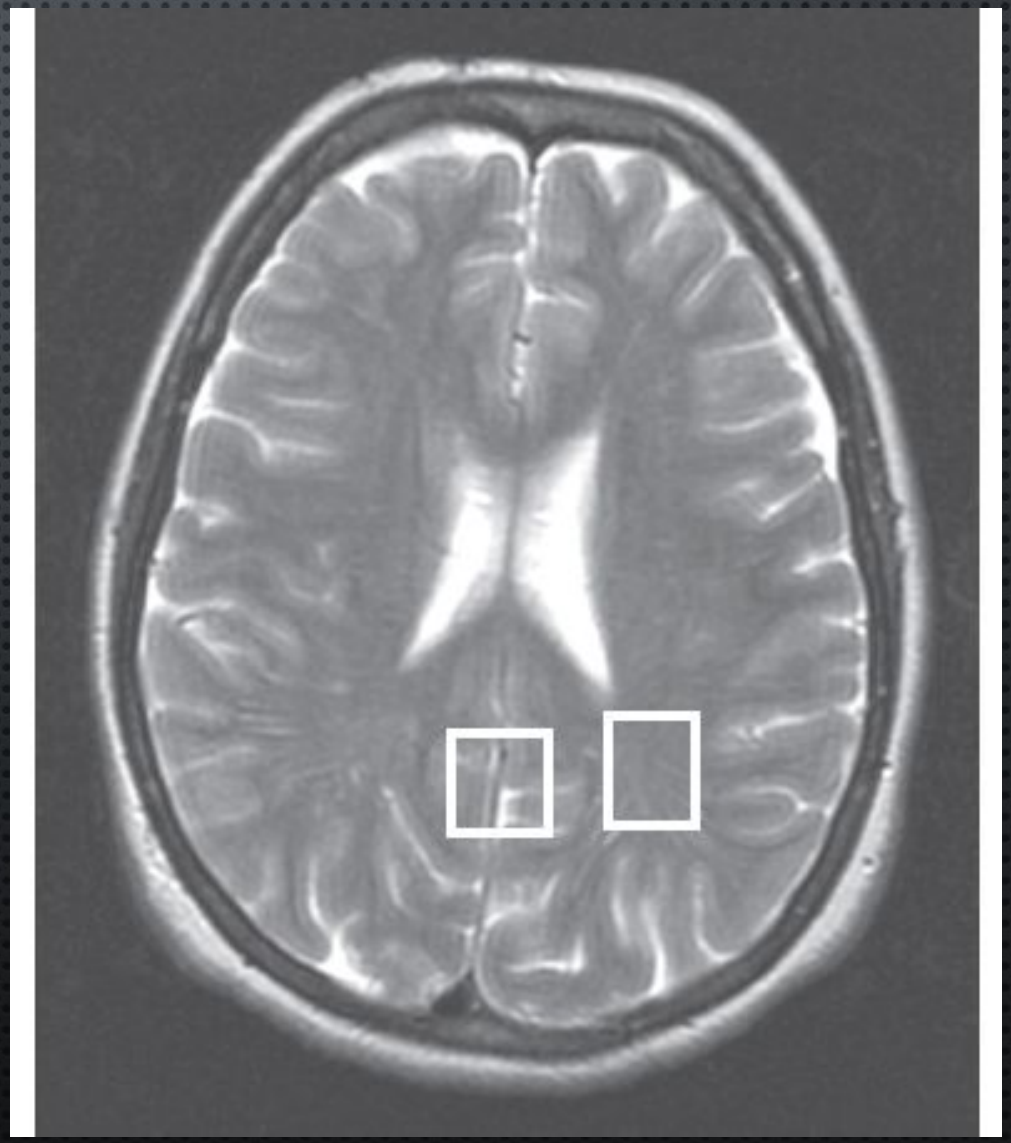
ОДНОВОКСЕЛЬНАЯ МРС (SVS)

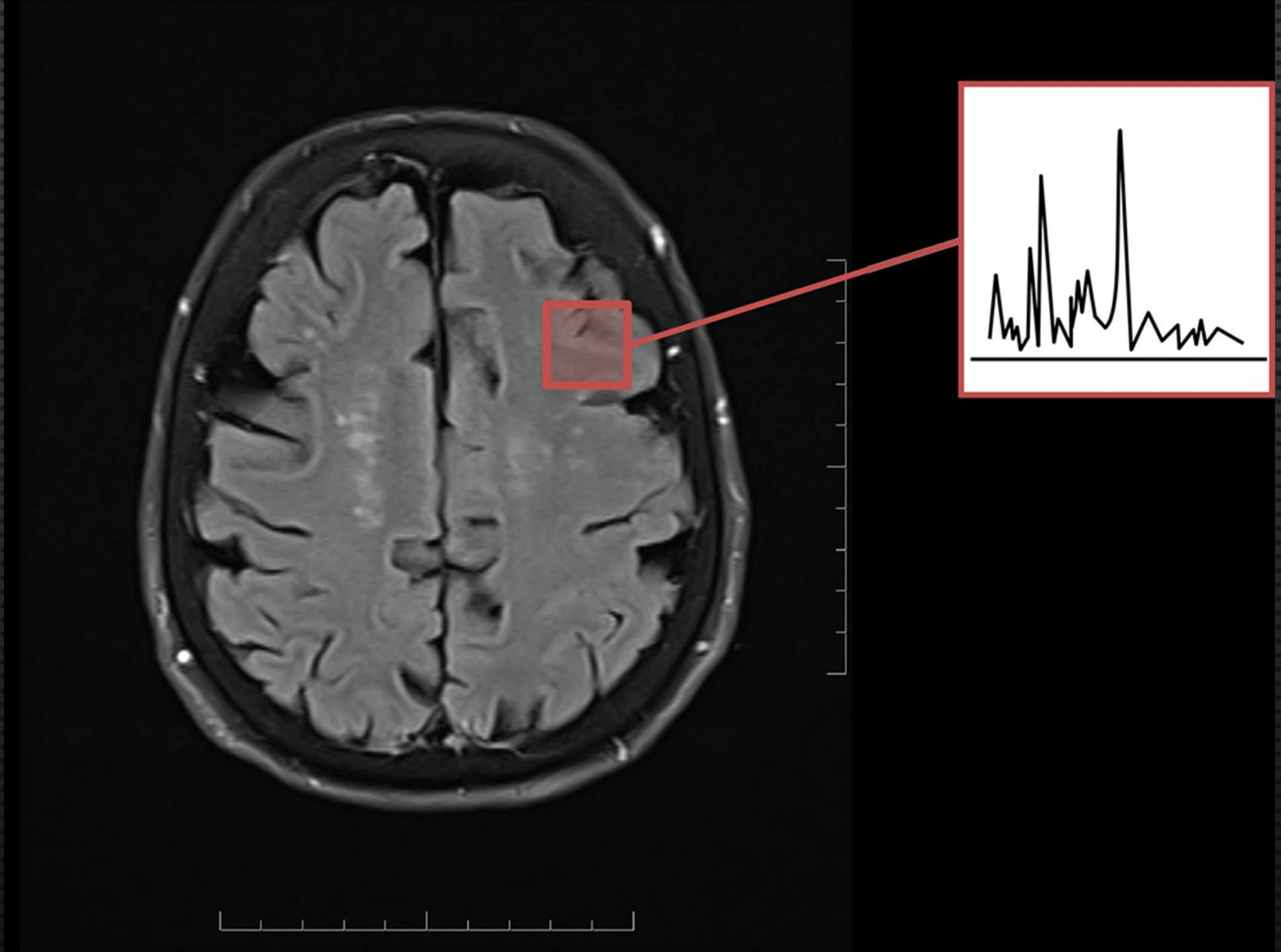
Воксель – элемент объёма, так же, как пиксель – элемент изображения.

Воксель МРС имеет размеры 2x2x2 см^3.

Воксель следует разместить в пределах очага поражения, в случае опухоли – в пределах живой её ткани.

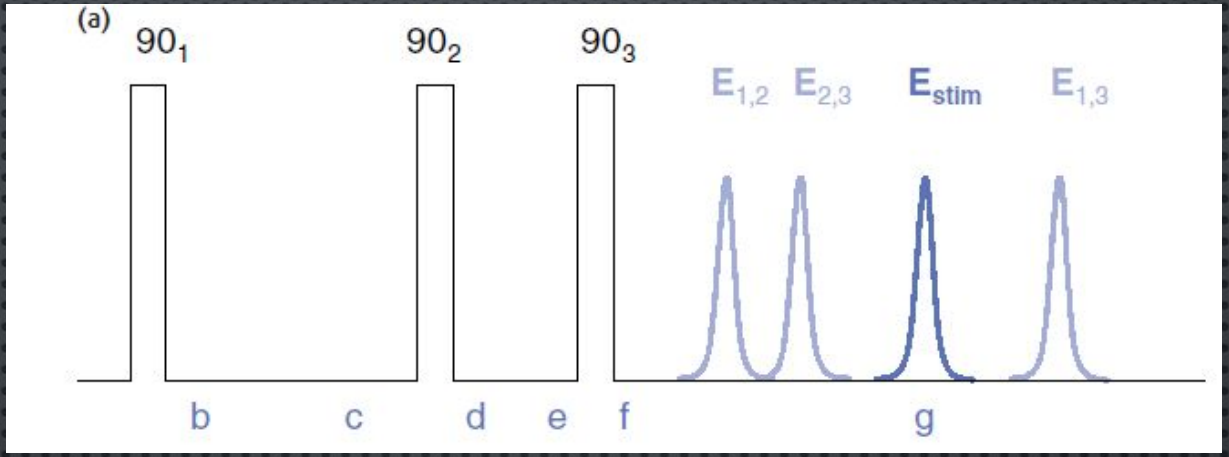
На рисунке указаны места расположения вокселя для серого и белого вещества головного мозга.

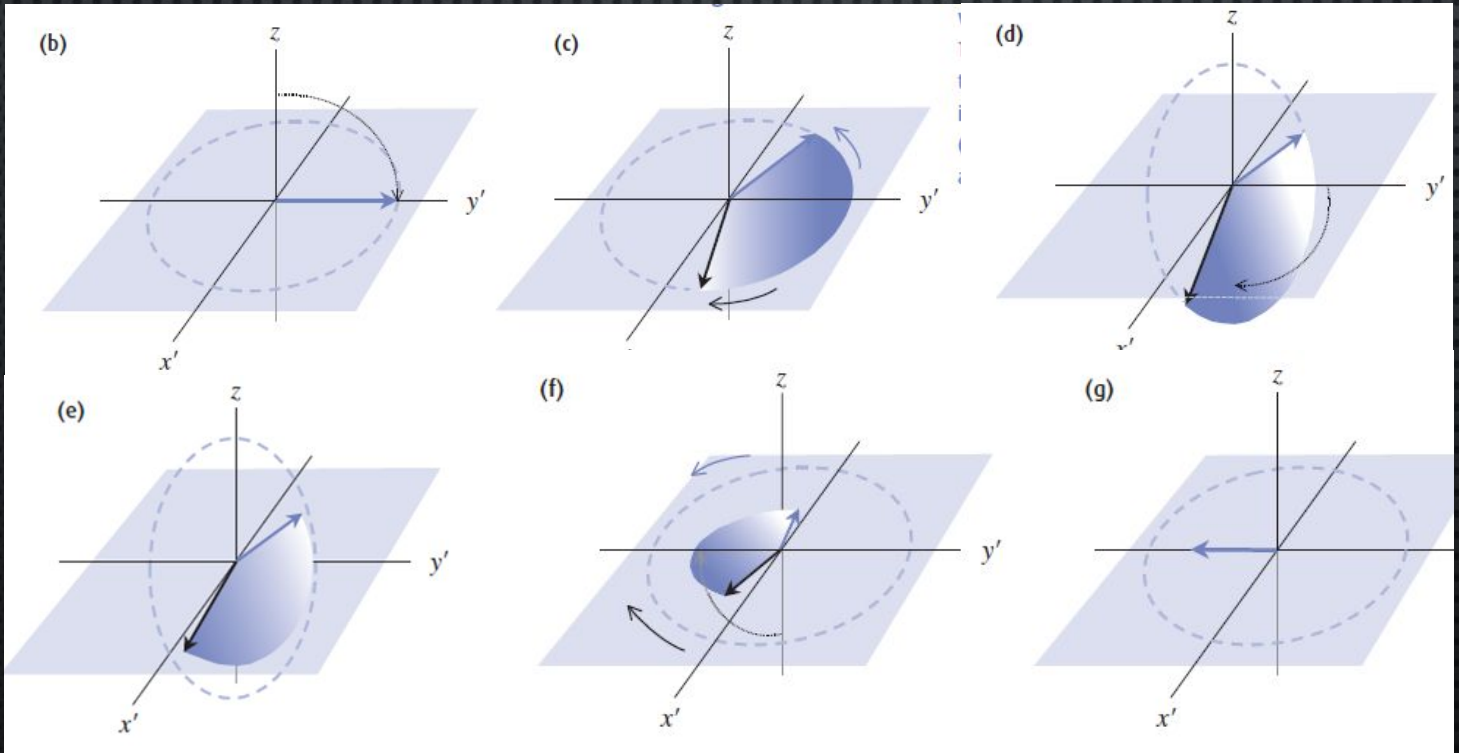




ФИЗИКА МРС: ИМПУЛЬСНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

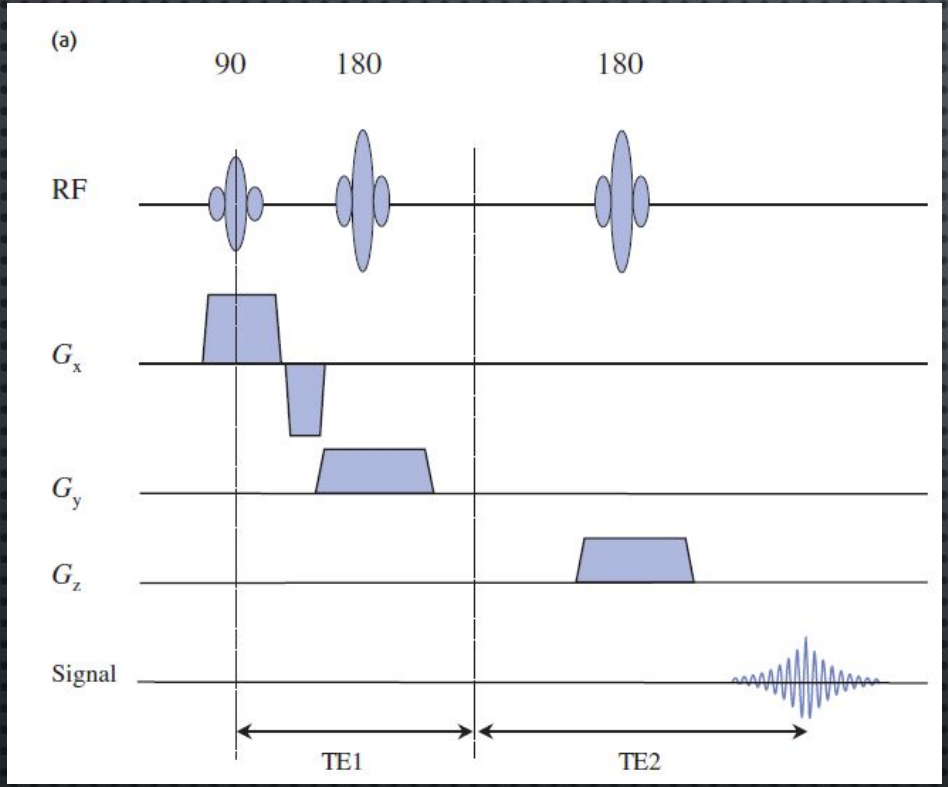
STEAM

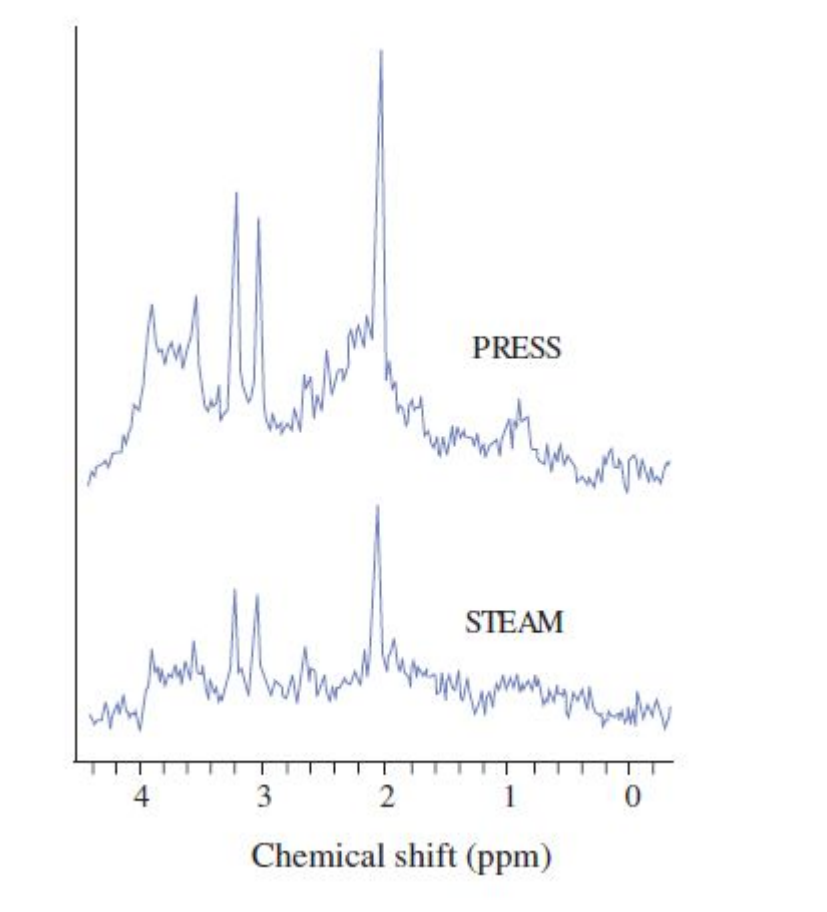




ФИЗИКА МРС: ИМПУЛЬСНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

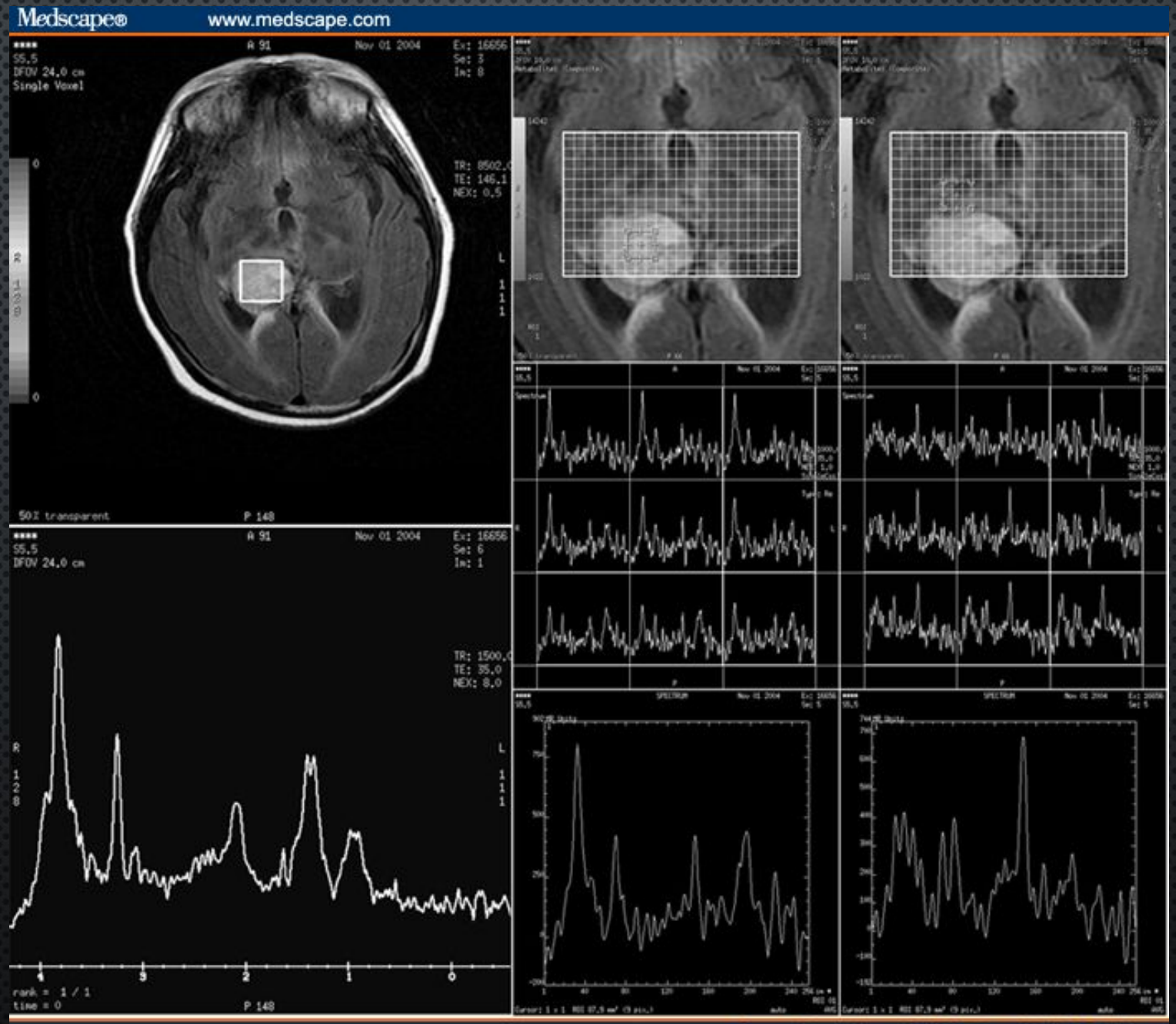
PRESS





PRESS (Point-RESolved Spectroscopy) – лучшее соотношение сигнал/шум,
STEAM (STimulated Echo-Aquision Mode) – лучшее разрешение для некоторых пиков.
PRESS чувствителен к неоднородностям магнитного поля, подавлению воды и другим техническим погрешностям.

CSI – CHEMICAL SHIFT IMAGING



ПРОТОННАЯ МРС

Головной Мозг

ppm (parts per million)	Метаболит	Свойства
0,9-1,4	Липиды	Продукты разрушения тканей
1,3	Лактат	Продукт анаэробного гликолиза
2,0	NAA (N-ацетиласпартат)	Маркер живой нервной ткани
2,2-2,4	Глутамин/ГАМК	Нейротрансмиттеры
3,0	Креатин	Участник энергетического метаболизма
3,2	Холин	Маркер мембран
3,5	Миоинозитол	Маркер клеток глии
1,2	Этанол	Триплет (три пика)
1,48	Аланин	Находится в менингиомах
3,4-3,8	Глюкоза	Повышается при диабете
3,8	Маннитол	Назначается при повышении ВЧД

Детектируемые метаболиты должны иметь концентрацию не ниже 0,5 ммоль/л

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

1,3 ppm Лактат (Lac) – дублет (2 пика), который является специфичным маркером клеточной гибели и некроза ткани.

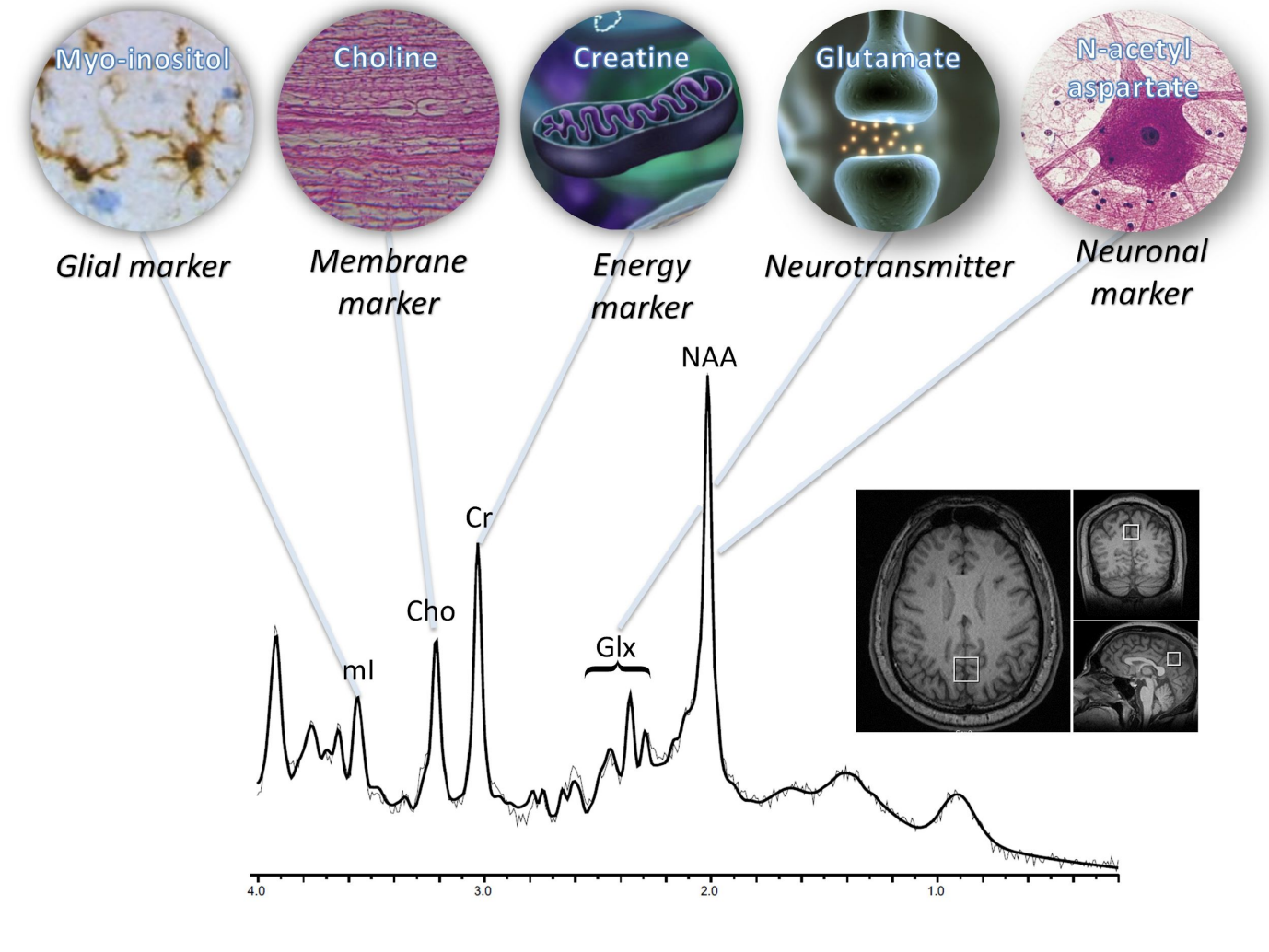
2,0 ppm N-ацетиласпартат (NAA) – маркер целостности нервных клеток

2.1-2.5 ppm (Glx) – глутамин и глутамат – смесь пиков, изменяющаяся в зависимости от функции печени

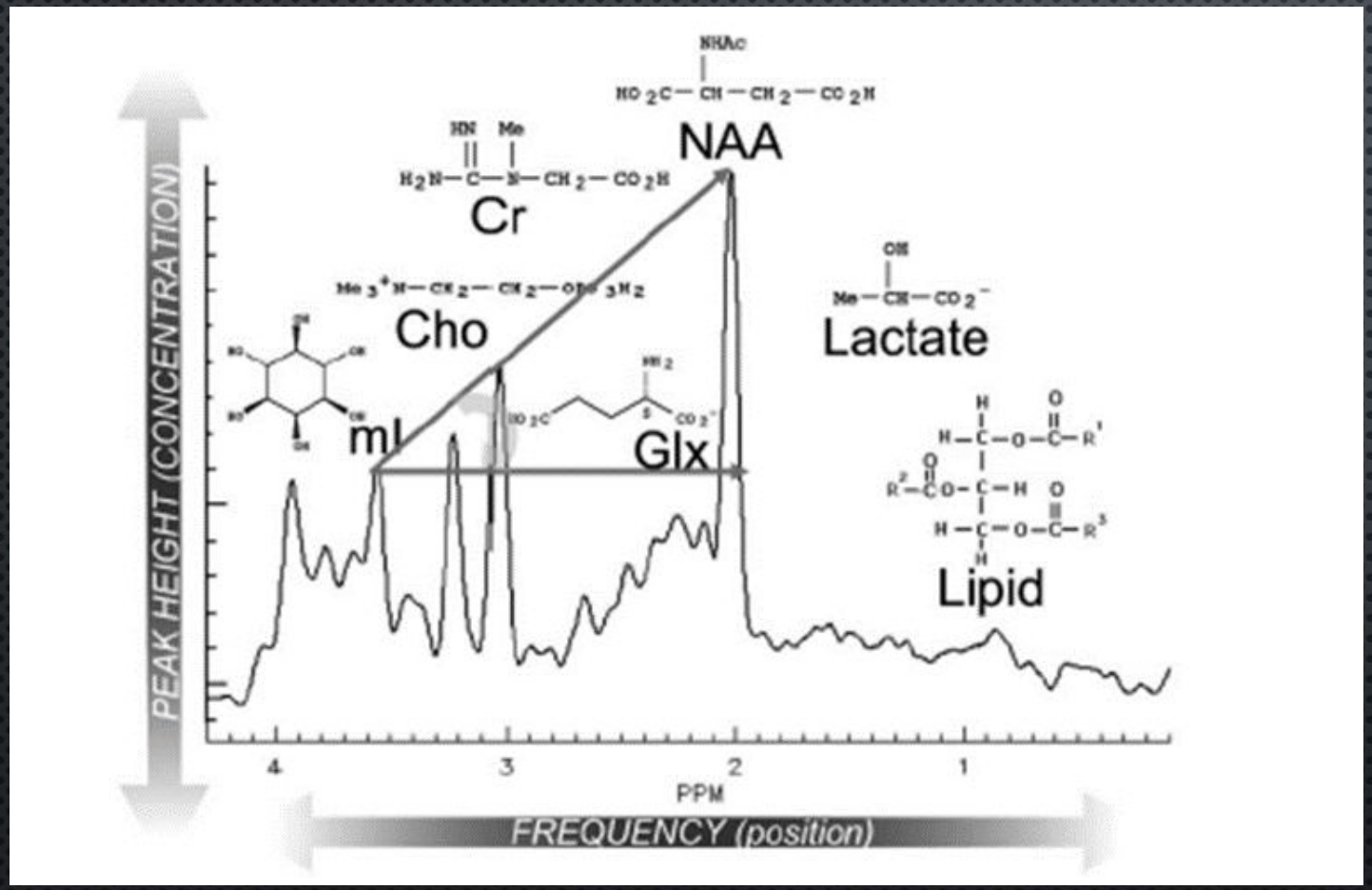
3.0 ppm (Cr) – креатин (НЕ креатинин!) – азотсодержащая карбоновая кислота.

3.2 ppm (Cho) – Холин.

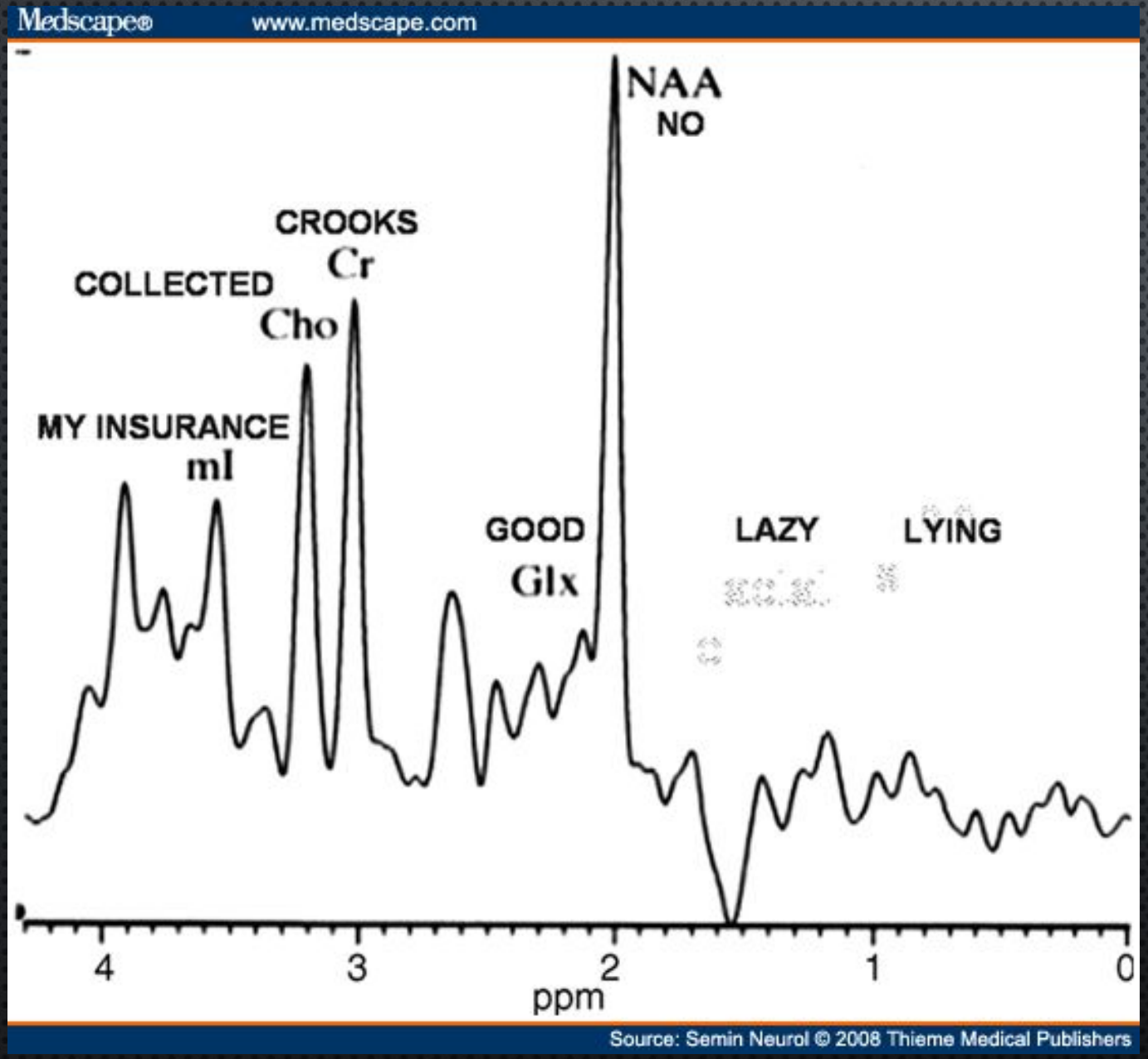
3.6 ppm (mI) – миоинозитол – маркер повреждения миелиновой оболочки



ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

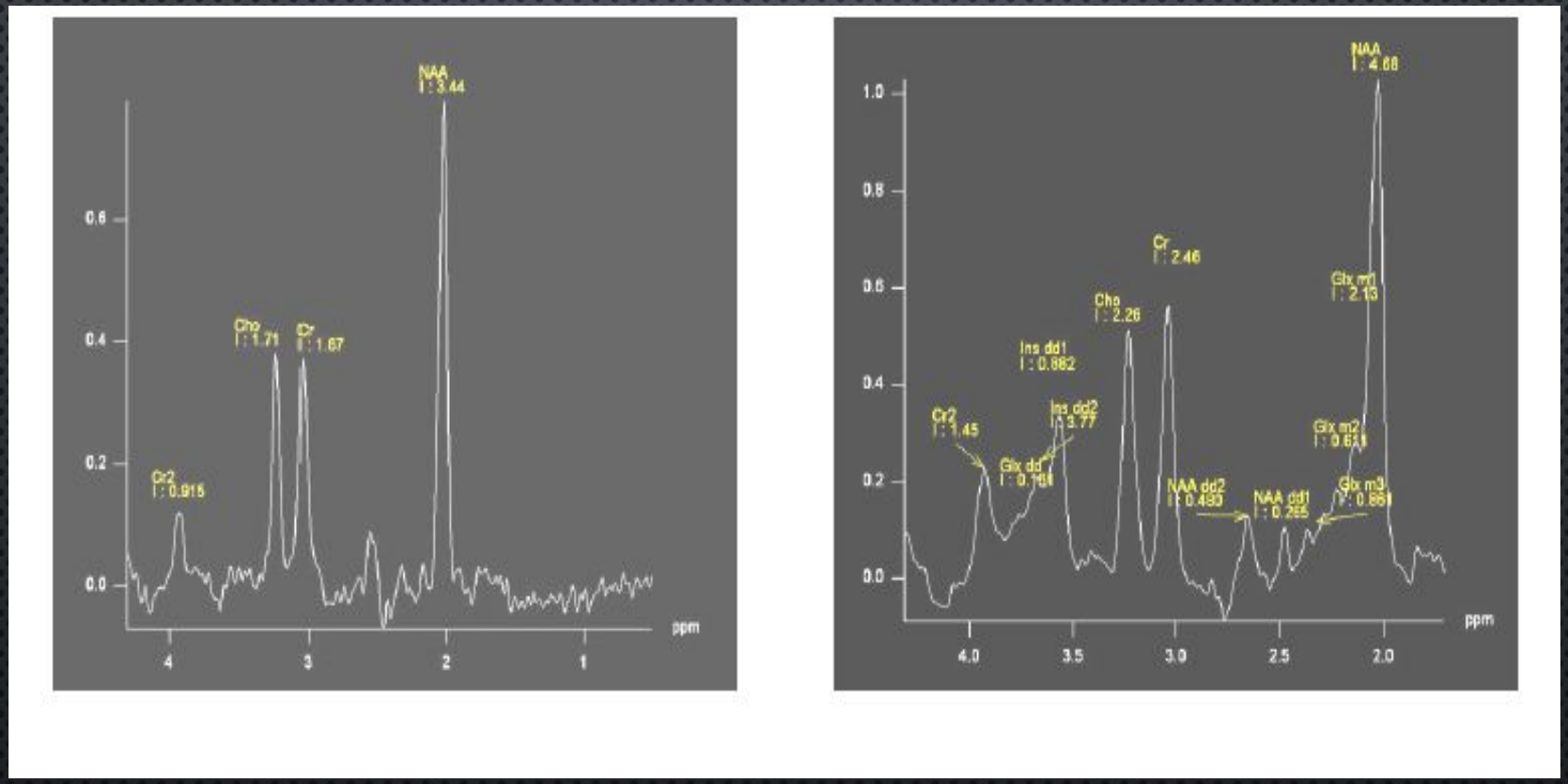


В нормальных условиях пики миоинозитола, холина, креатина и NAA формируют угол 45 градусов, называемый углом Хантера

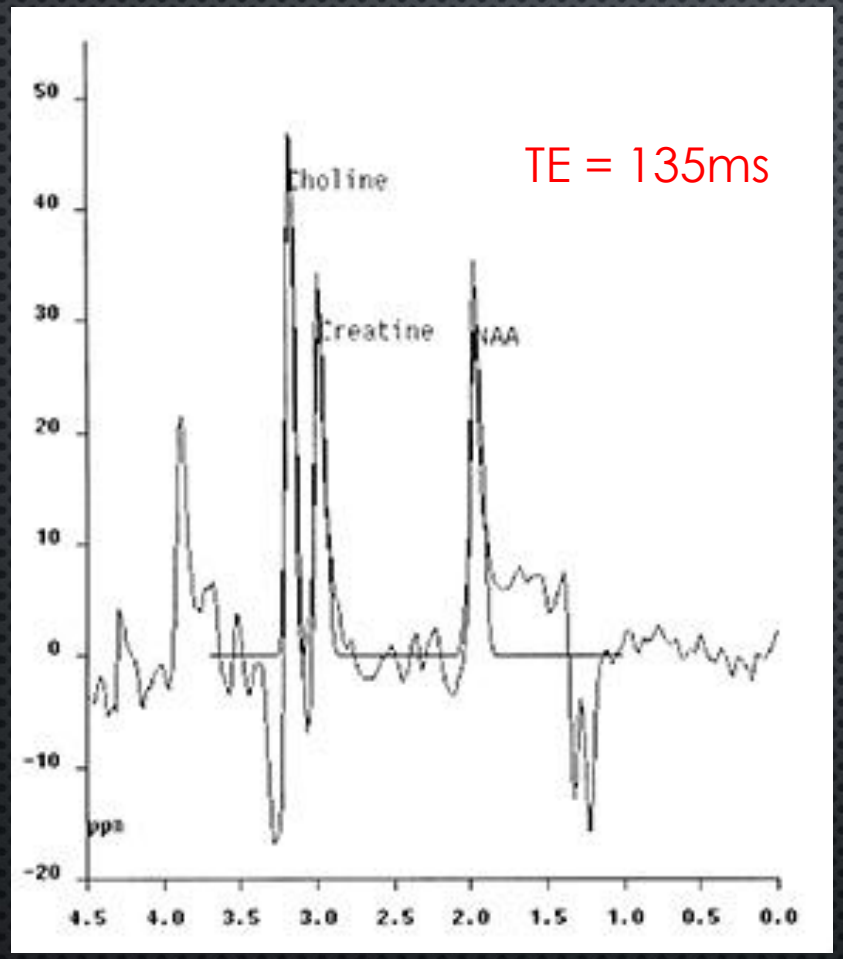


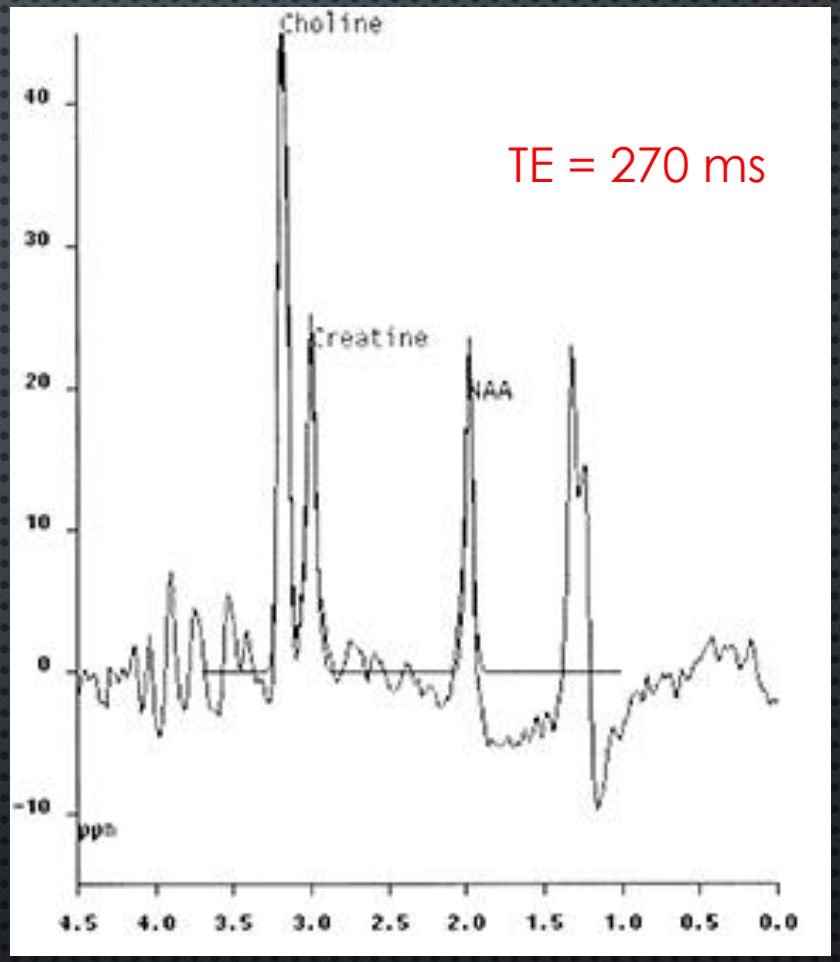
«Lying
Lazy
No Good
Crooks Collected
My Insurance»

ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРА «ВРЕМЯ ЭХО» НА РАЗРЕШАЮЩУЮ СПОСОБНОСТЬ

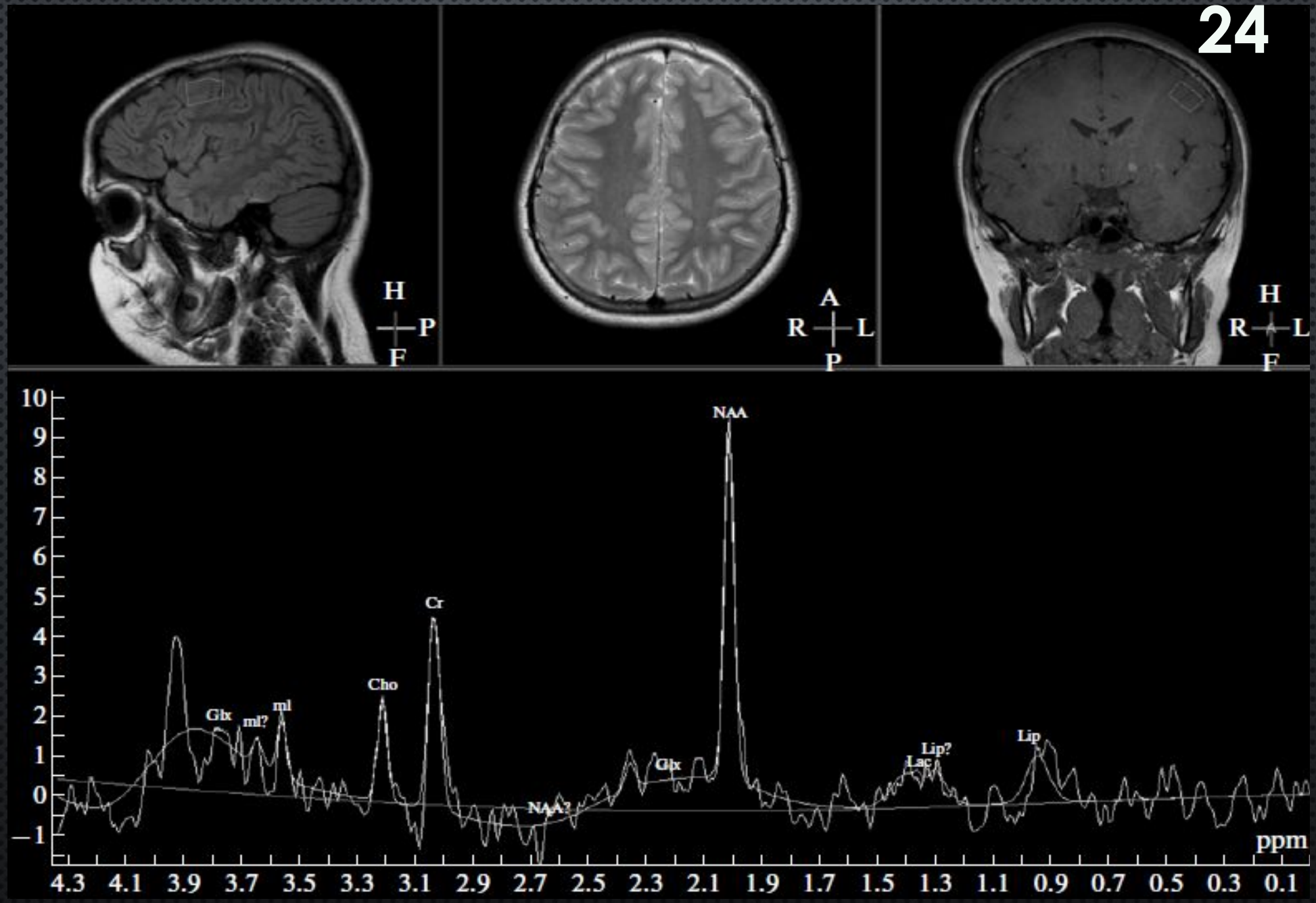


Зависимость разрешающей способности в зависимости от параметра TE (время эхо). Длинное время эхо (135 мс, левое изображение) позволяет увидеть только основные пики. Короткое время эхо (30 мс, правое изображение) позволяет увидеть дополнительные пики, однако интерпретация такого изображения может быть затруднена.





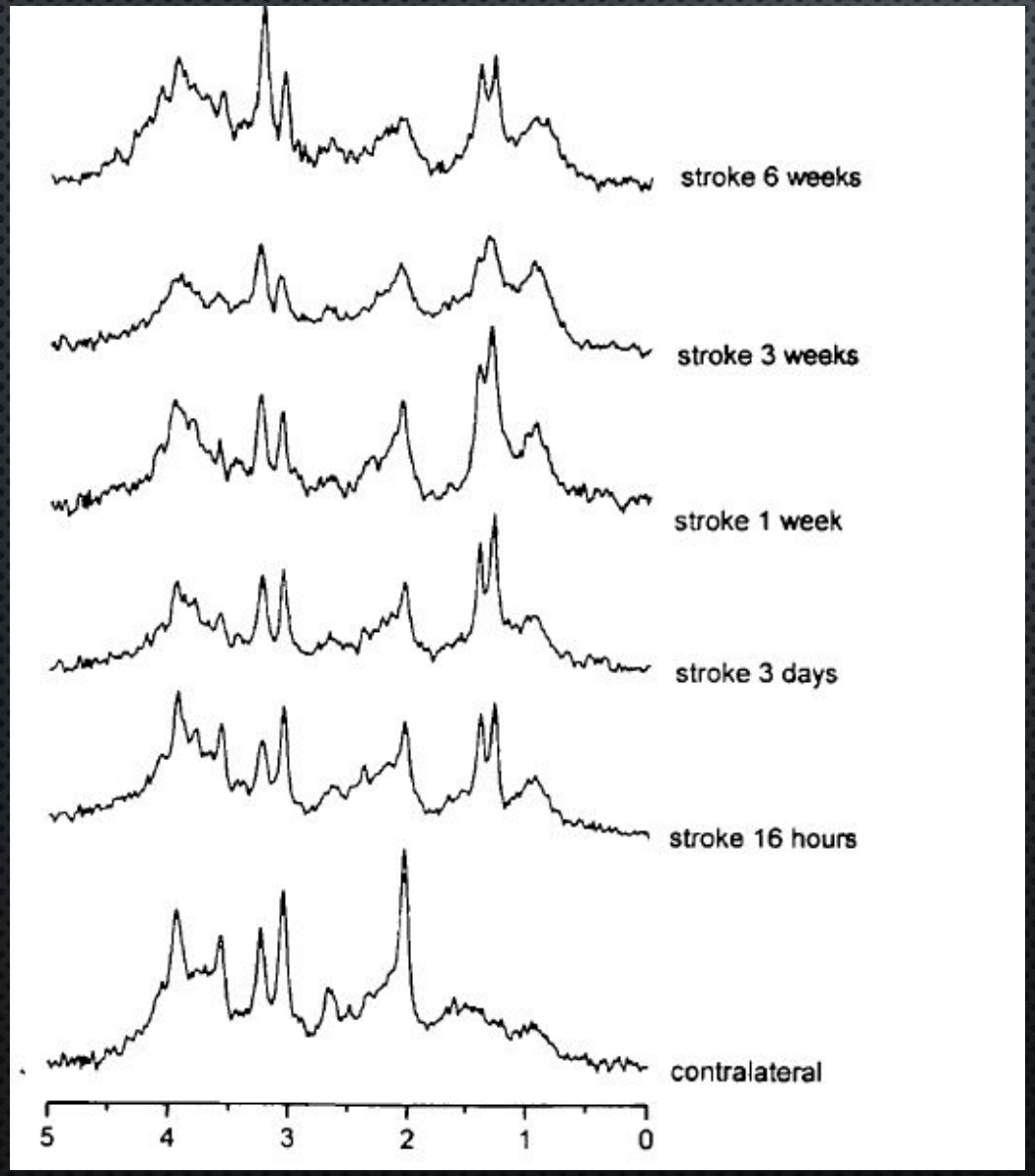
Внимание! При применении последовательности PRESS с временем эхо около 140 мс двойной пик лактата (если он есть) может быть перевёрнут (инвертирован) относительно базовой линии)!

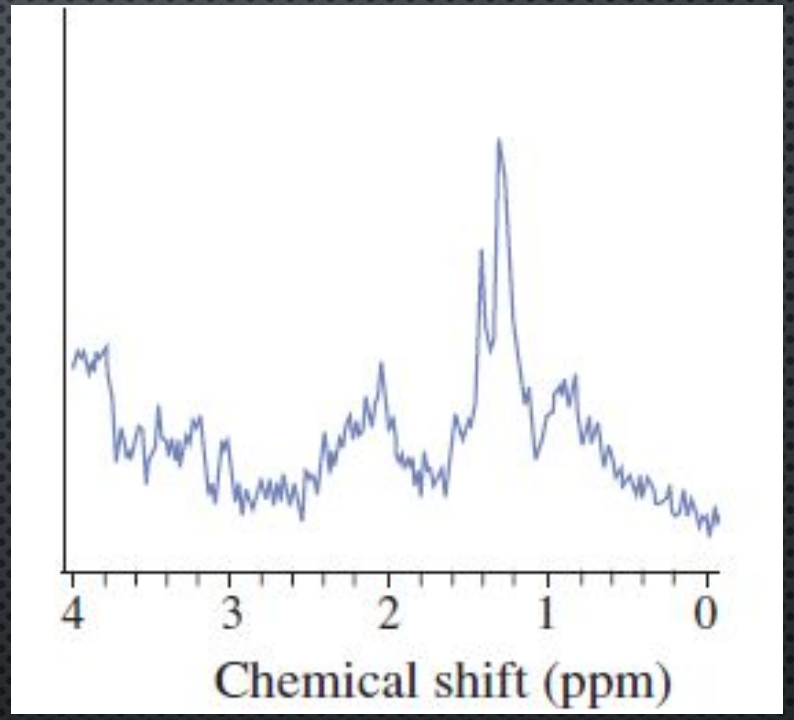


Плохой | Хороший | Злой

ПМРС: БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ишемический инсульт



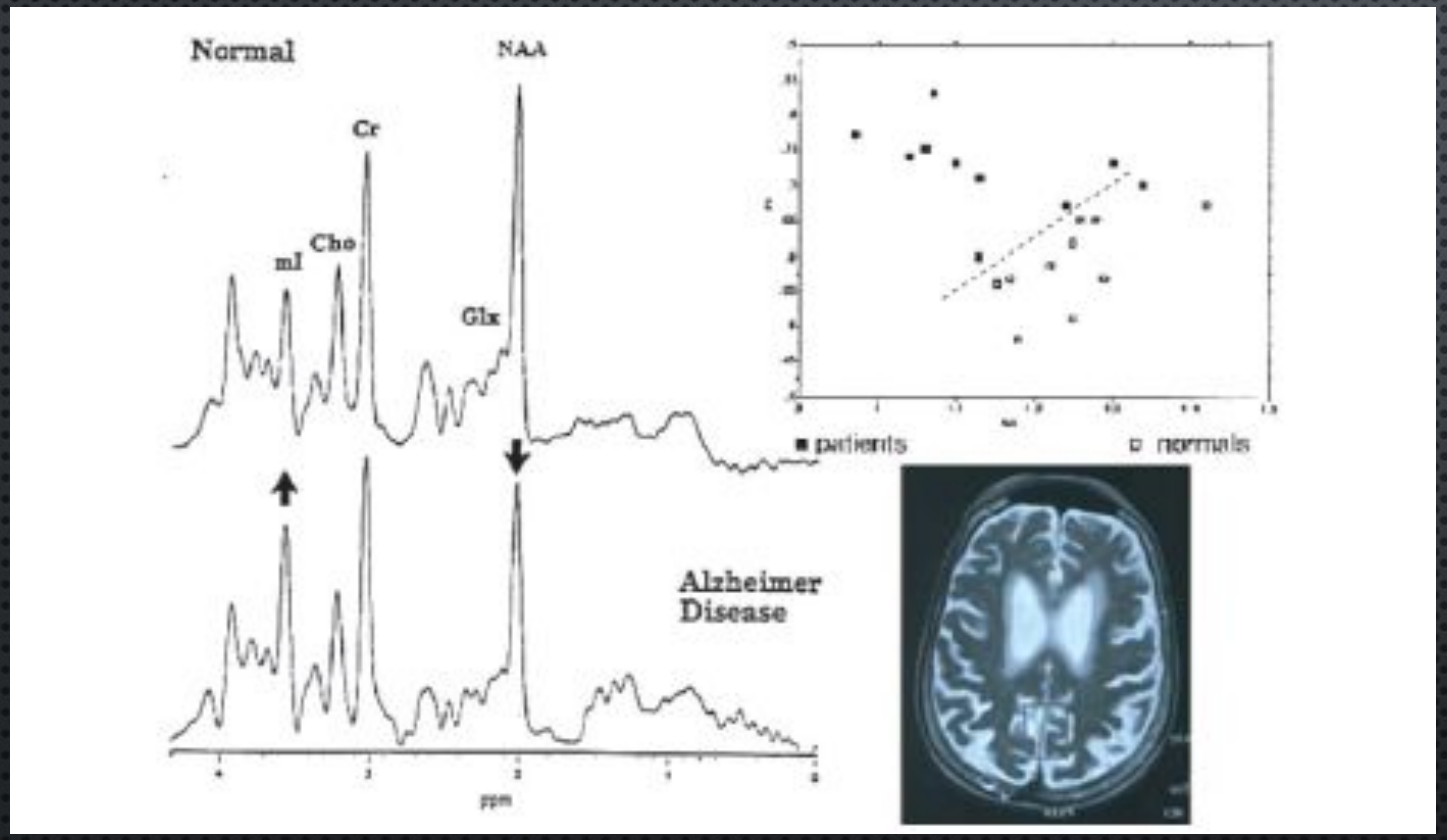


При ишемическом инсульте:

1. Появляется двойной пик лактата (1,3).
2. Снижается пик NAA (2,0)
3. Пик холина нарастает в течение нескольких недель, что обусловлено некрозом клеток.

ПМРС: БОЛЕЗНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Болезнь Альцгеймера



Соотношение пика NAA и креатина по абсолютной высоте менее, чем 1,11, расценивается как возможная болезнь Альцгеймера

При болезни Альцгеймера наблюдается снижение NAA и рост пика холина и миоинозитола. Наиболее ранним признаком является рост пика миоинозитола, в то же время концентрация холина может повышаться с возрастом.
При других видах деменции повышение концентрации миоинозитола не наблюдается, что может использоваться в дифференциальной диагностике.
Рекомендуется использовать CSI, а не одновоксельную спектроскопию.

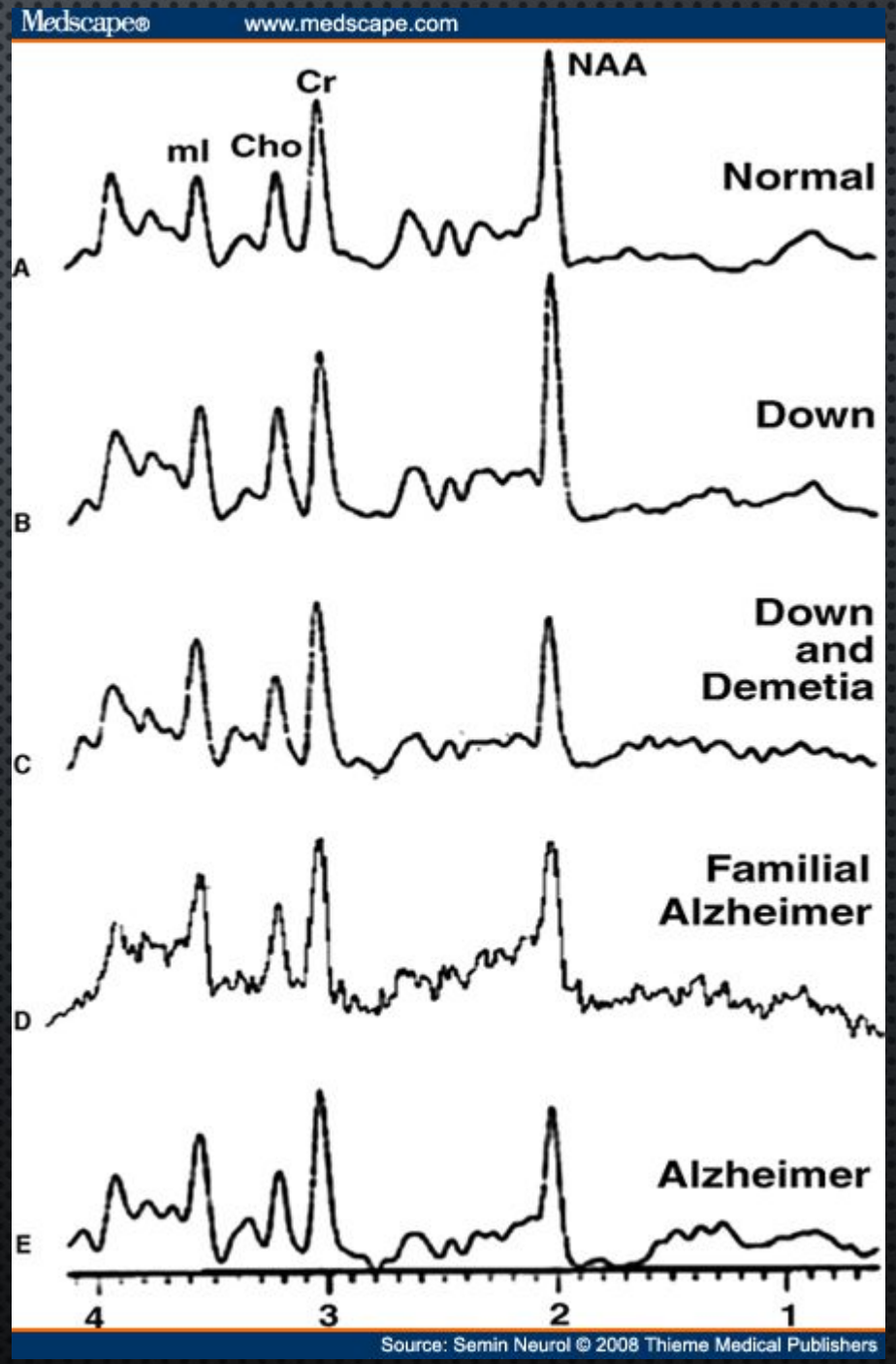
Болезнь Альцгеймера

Нормальный спектр МРС

5-летний ребёнок с синдромом Дауна. Отмечается рост пика NAA

32-летний человек, с синдромом Дауна и развившейся вслед за этим деменцией. Рост пика миоинозитола и параллельное снижение NAA

Семейный и спорадический варианты болезни Альцгеймера



Рассеянный склероз

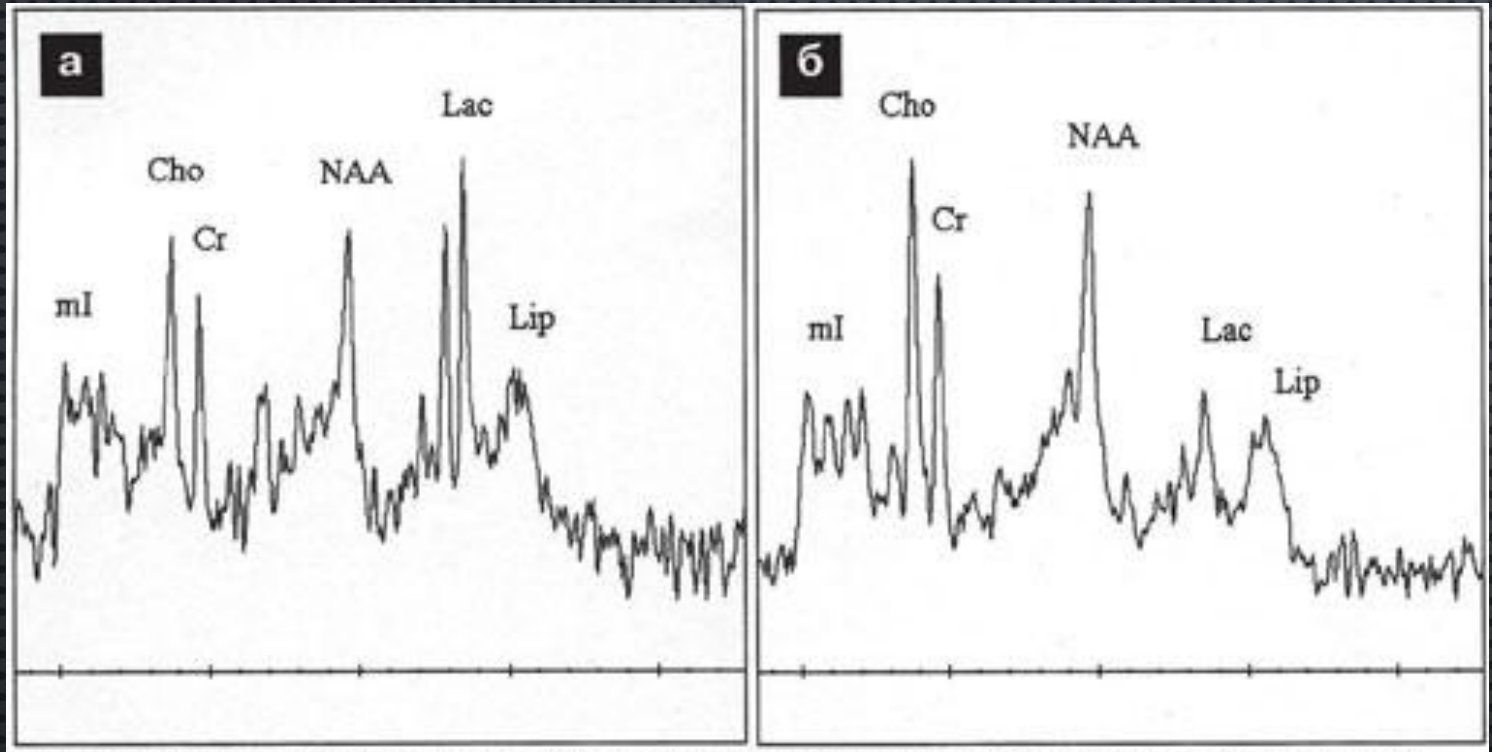


Рисунок 15. *Информативность ^{1}H МРС для диагностики РС: а) спектр, локализованный в «свежей бляшке», интенсивно накапливающей КВ; б) спектр в той же области спустя 2 месяца, в хроническом очаге демиелинизации, когда накопление КВ отсутствует*

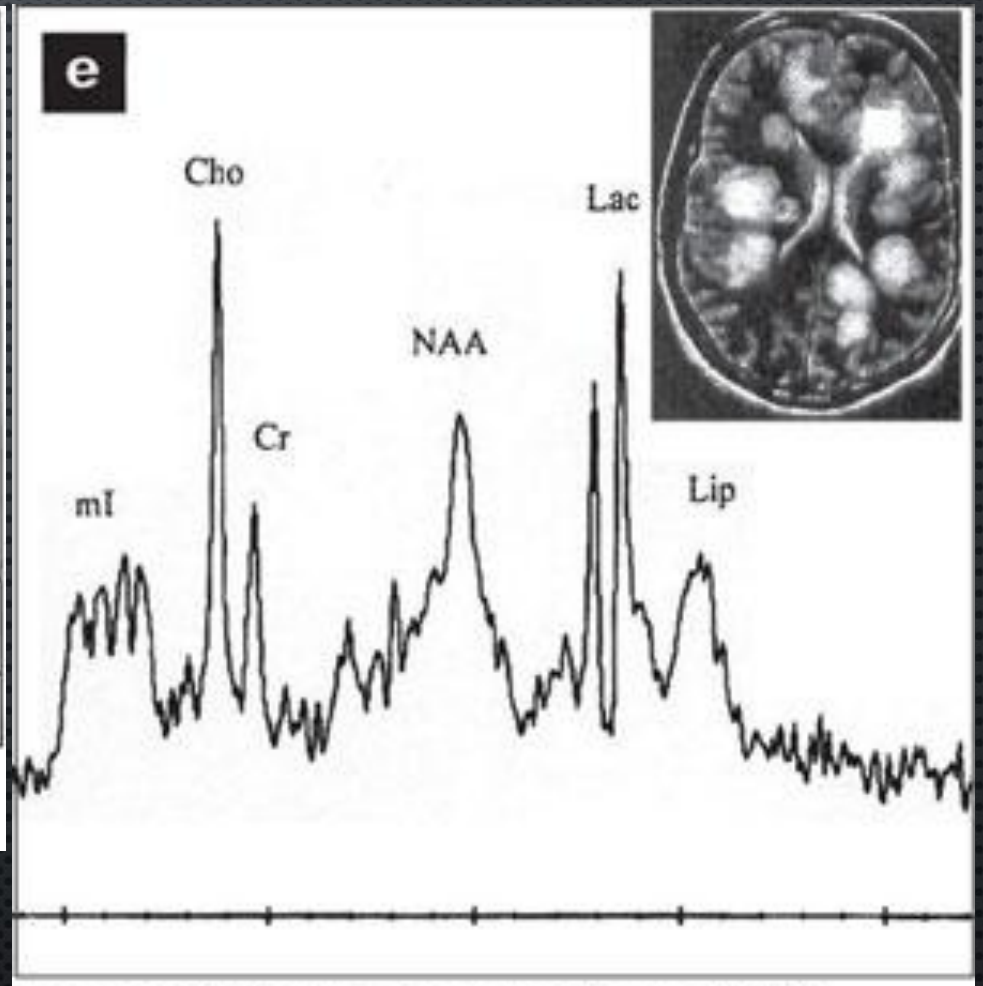
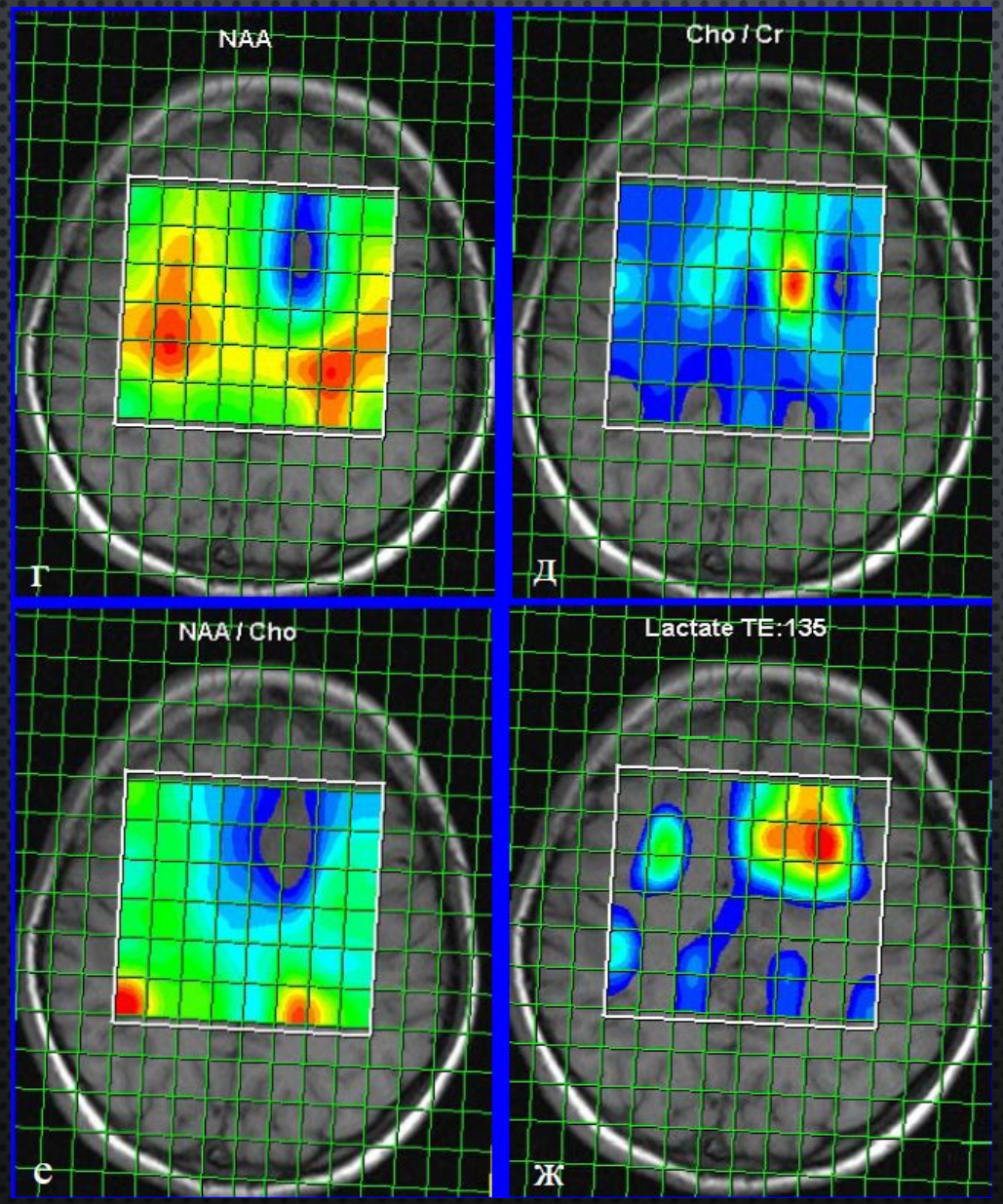


Рисунок 17. *Спектр пациента 16 лет с ОРЭМ, полученный в очаге демиелинизации (область локализации отмечена на рисунке белым квадратом); наблюдается понижение интенсивности пика NAA, накопление Lac, возрастание интенсивности пиков Lip и Cho*

Изменения, характерные для рассеянного склероза:

1. Снижение NAA
2. Возрастание пика холина
3. Часто появляется пик лактата

Дифференциальная диагностика и типирование опухолей головного мозга



Опухоли головного мозга характеризуются снижением пика NAA, ростом пика холина, появлением лактата. Для оценки опухоли могут использоваться соотношения пиков с референсным пиком – пиком креатина, который считают равным 1. Соотношение пиков холин/креатинин считается нормальны при значениях 0,87-0,97, более 1,02 – это скорее всего опухоль.

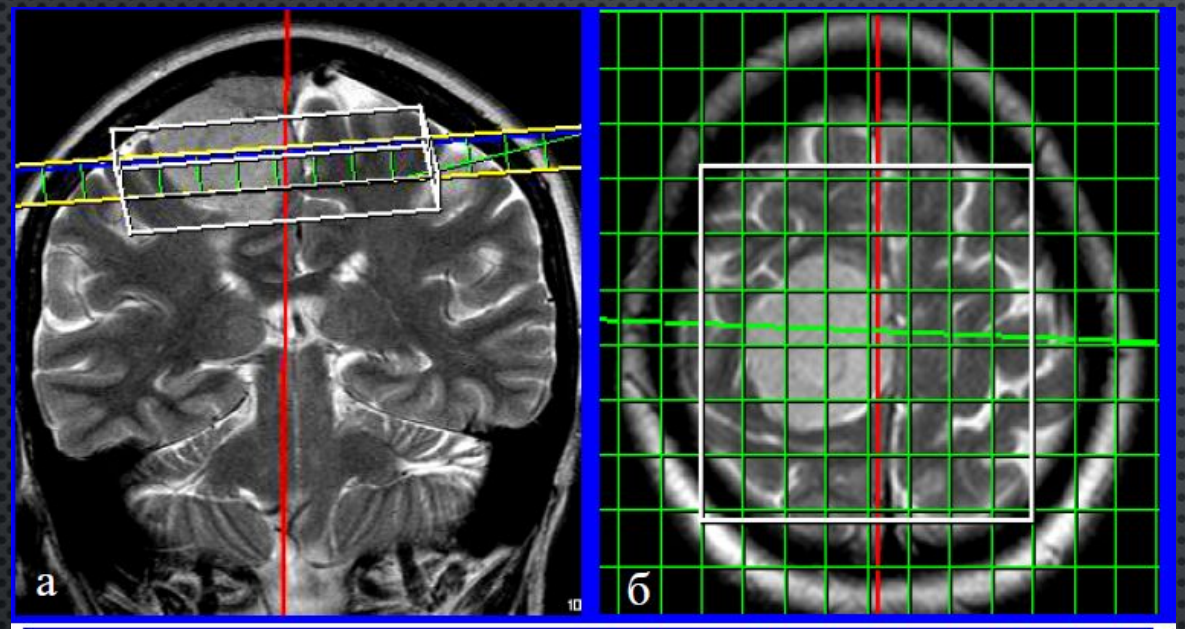
Стадирование опухолей по степени анаплазии

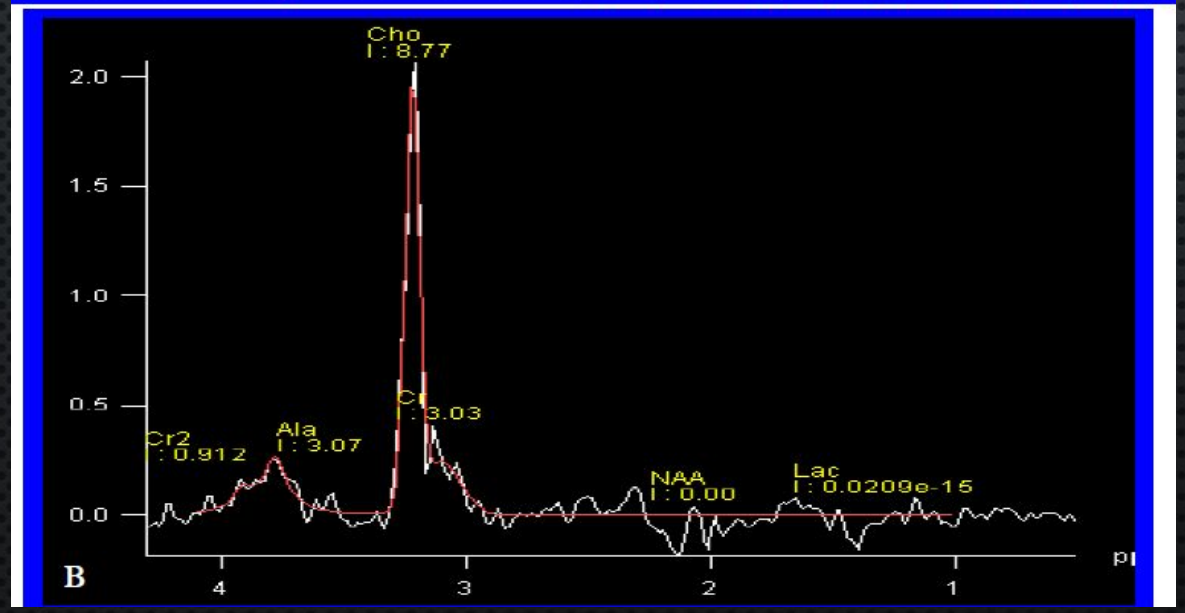
Таблица 4

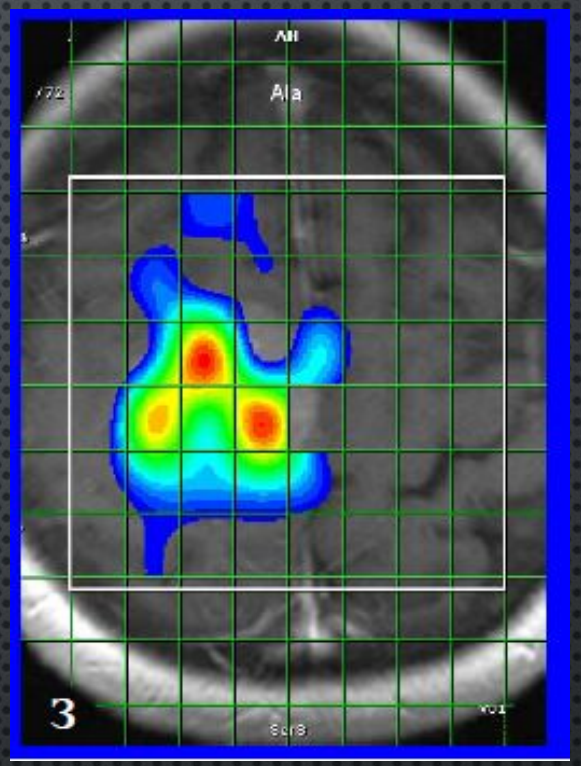
Соответствие соотношений метаболитов и степени анаплазии глиальных опухолей головного мозга

Соотношения метаболитов	Степень анаплазии GRADE II	Степень анаплазии GRADE III	Степень анаплазии GRADE IV	Доверительная вероятность p-level
Cho/Cr	1,56±0,31	2,3±0,39	3,26 ±0,68	<0.05
Lac/Cr	0,37±0,27	0,82±0,36	1,89 ±0,7	<0.05
Naa/Cr	0,43±0,19	0,6±0,34	0,73 ±0,33	>0.1
Naa/Cho	0,45±0,22	0,24 ±0,29	0,21 ±0,24	>0.1

Дифференциальная диагностика менингиом

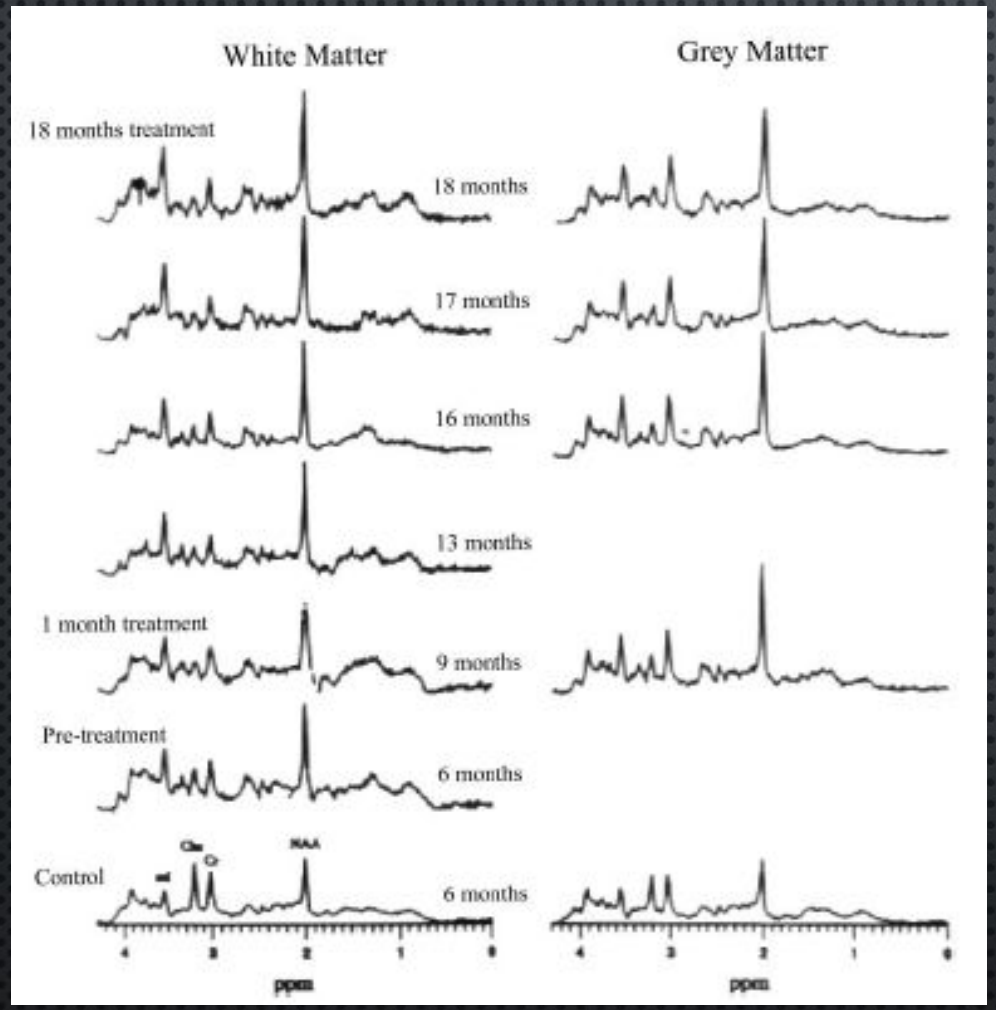




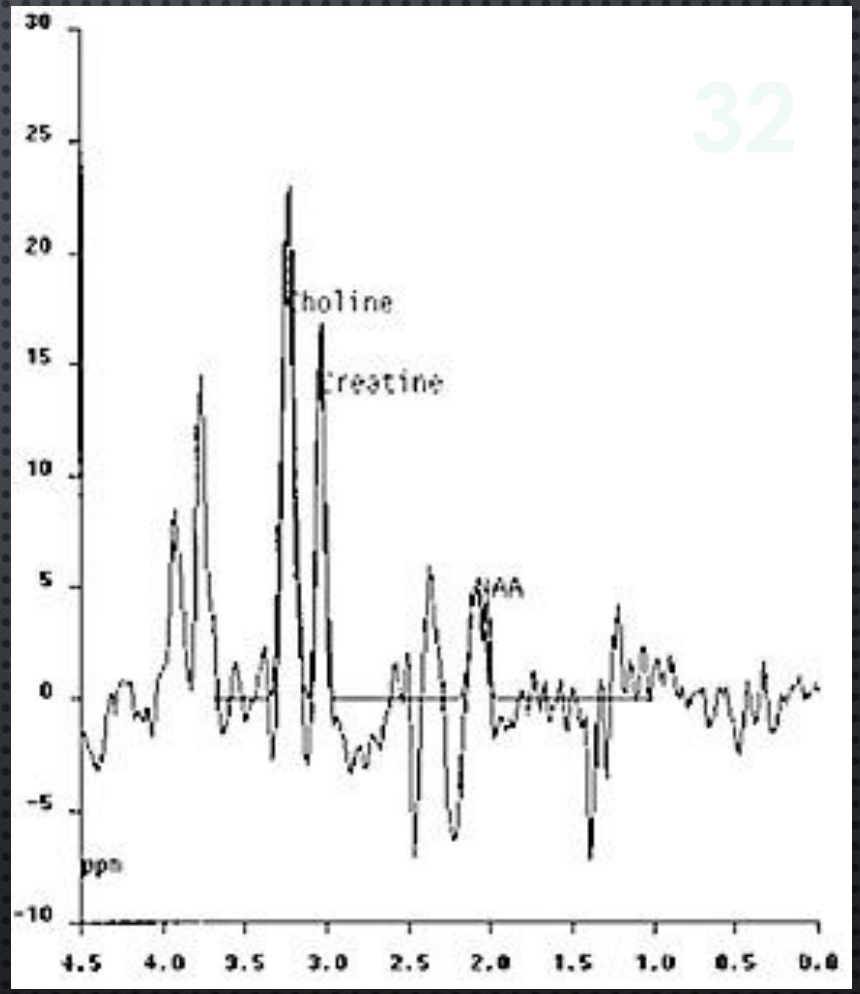


При менингиомах в спектре практически полностью исчезает пик NAA, зато появляется пик аланина.
Распределение аланина в менингиоме показано на верхнем правом изображении.

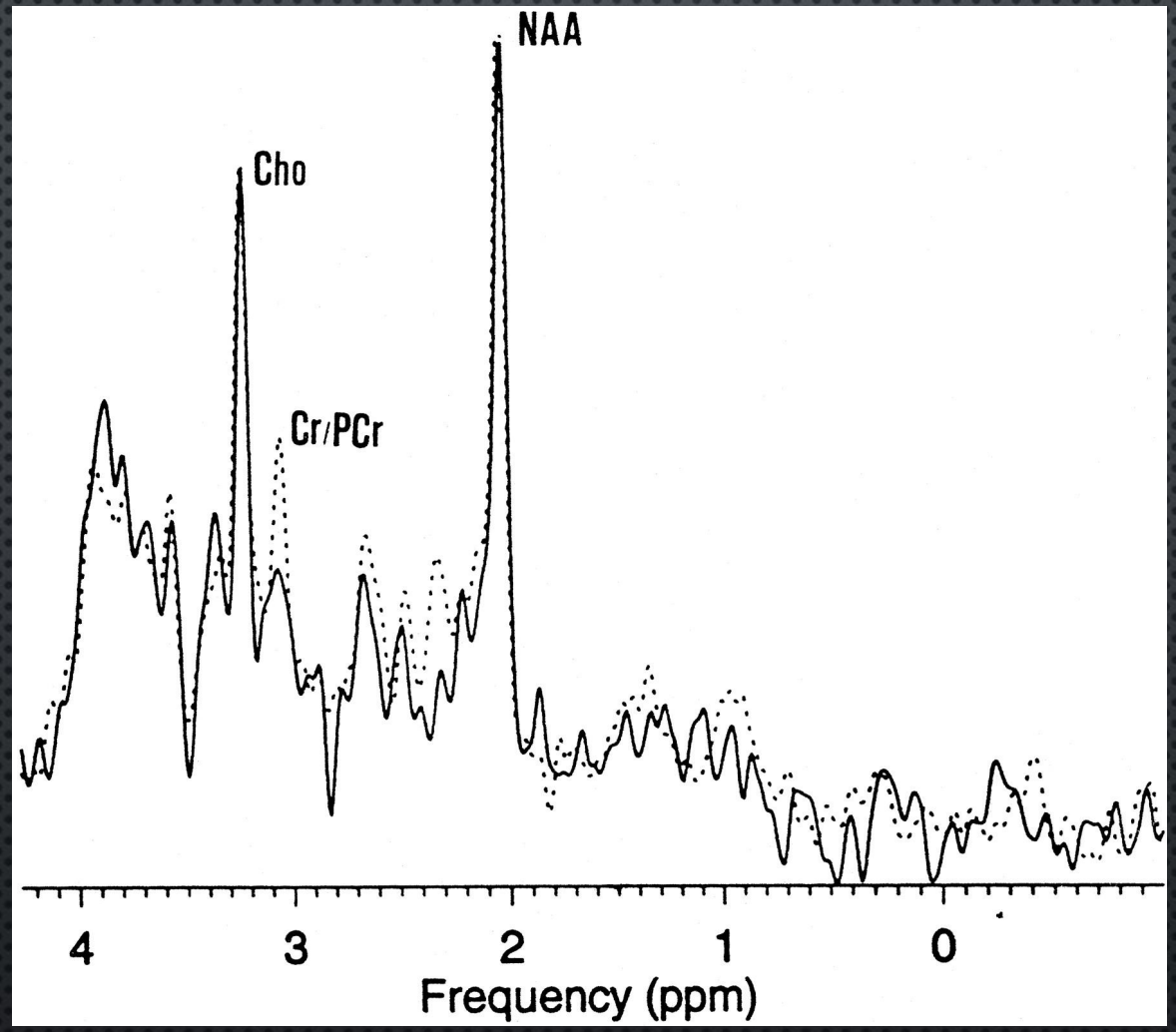
Диагностика врожденных метаболических заболеваний



Болезнь Канавана – накопление NAA в белом веществе головного мозга. Мониторинг терапии (терапия не работает)



Ребёнок с дефектом цикла мочевины. В области 2,3 и 3,8 ppm наблюдается значительные пики, соответствующие глютамину и глютаминовой



Изолированное снижение пика креатина при дефиците гуанидинацетат метилтрансферазы

Итого:

Низкодифференцированная опухоль: Повышение областей «плохой» и «злой». Повышение уровня холина и лактата. NAA снижен в связи с замещением нервных клеток опухолевыми.

Высокодифференцированная опухоль: Увеличение в области «плохой». Поднят пик холина, связанный с активным строительством клеточных стенок, но количество лактата и липидов не увеличено (или незначительно увеличено) в связи с некрозом. Небольшое снижение пика NAA.

Менингиома: Появление пика аланина.

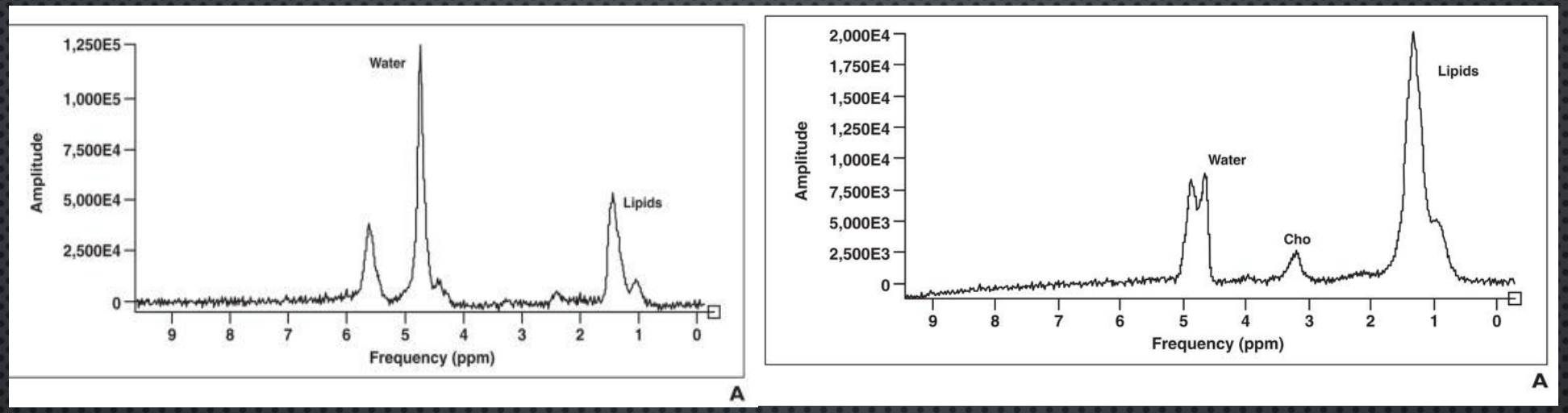
Инсульт или радиационный некроз: Преимущественно повышение в области «злой». Пик NAA и холина несколько уменьшаются.

Рассеянный склероз или травма: **снижение в области «хороший»**. Уровни холина и липидов поднимаются незначительно. На ранних стадиях уровень холина и липидов может быть высоким и имитировать опухоль, однако последующее обследование выявит их снижение.

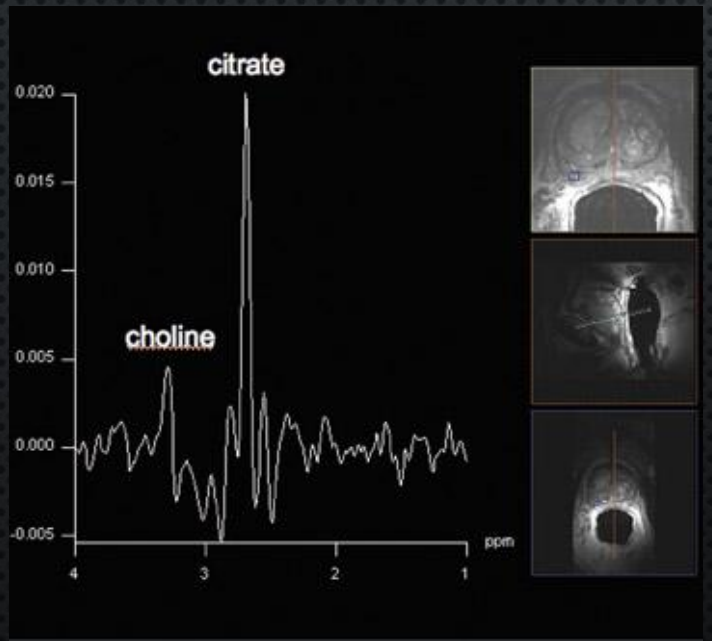
Синдром Дауна: Повышение пика NAA, в области «хороший»

Болезнь Альцгеймера: повышение в области «плохой», снижение в области «хороший»

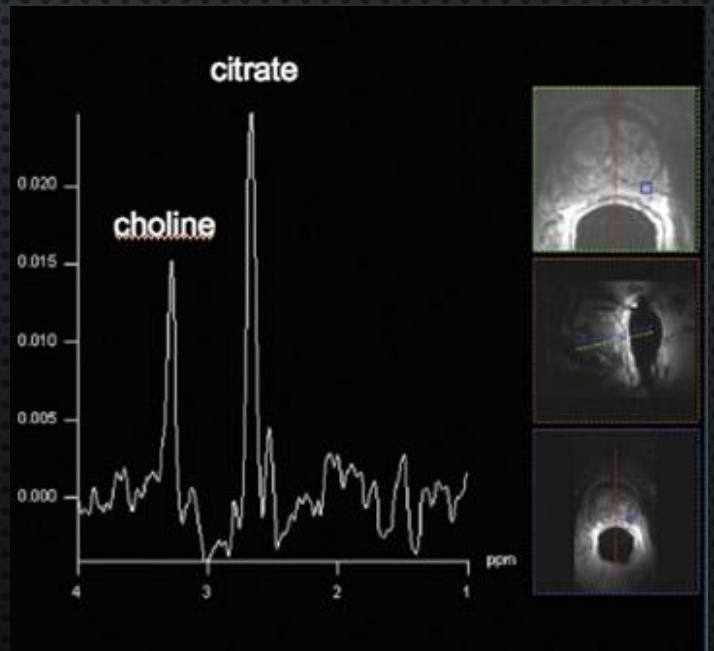
ДРУГОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПМРС



Спектрограммы (без подавления воды) гематома (слева) и саркома Юинга (справа). Опухоль демонстрирует высокое содержание холина.

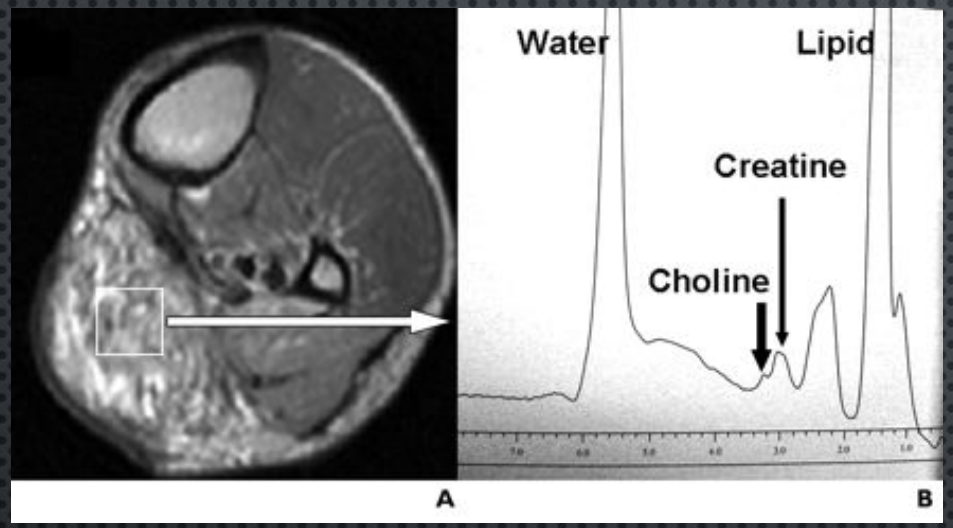


Рак простаты (справа) ведёт себя аналогично – имеет высокую концентрацию холина, по сравнению со здоровой тканью (слева).

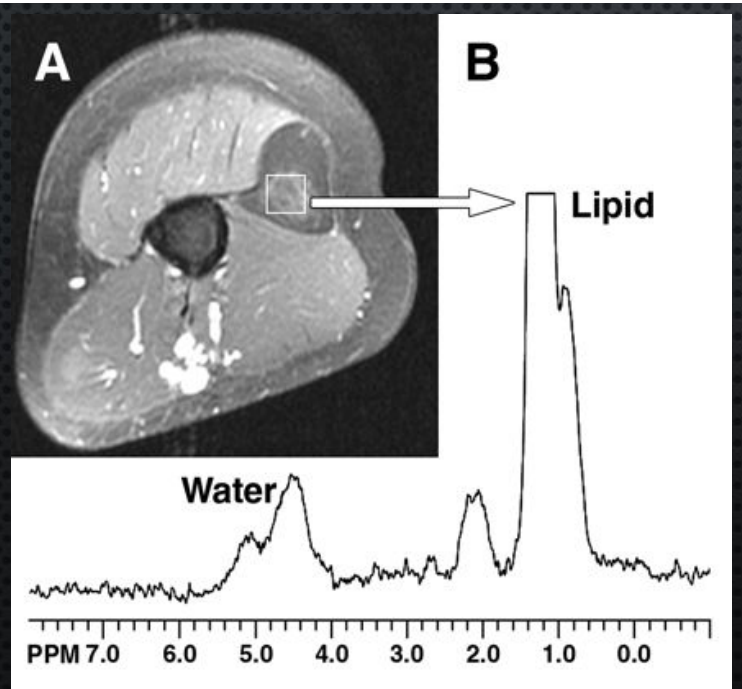


ДРУГОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПМРС

ПМРС для диагностики скелетно-мышечной системы

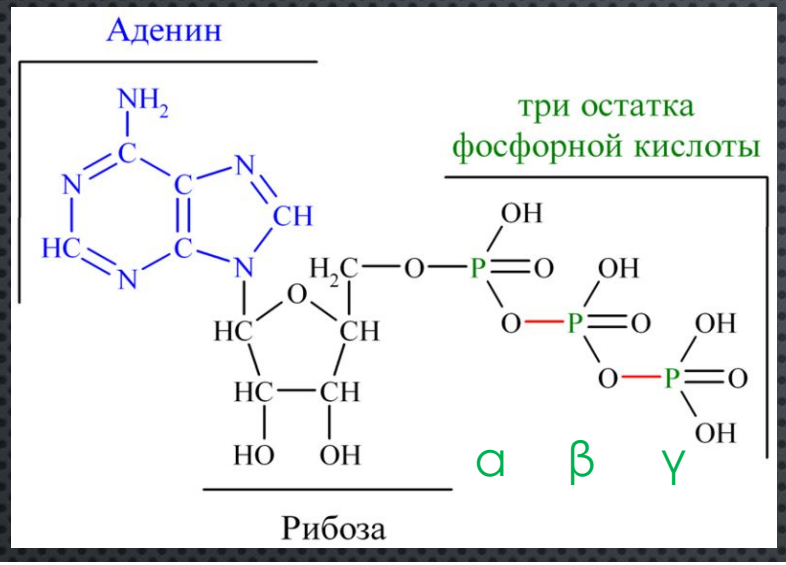


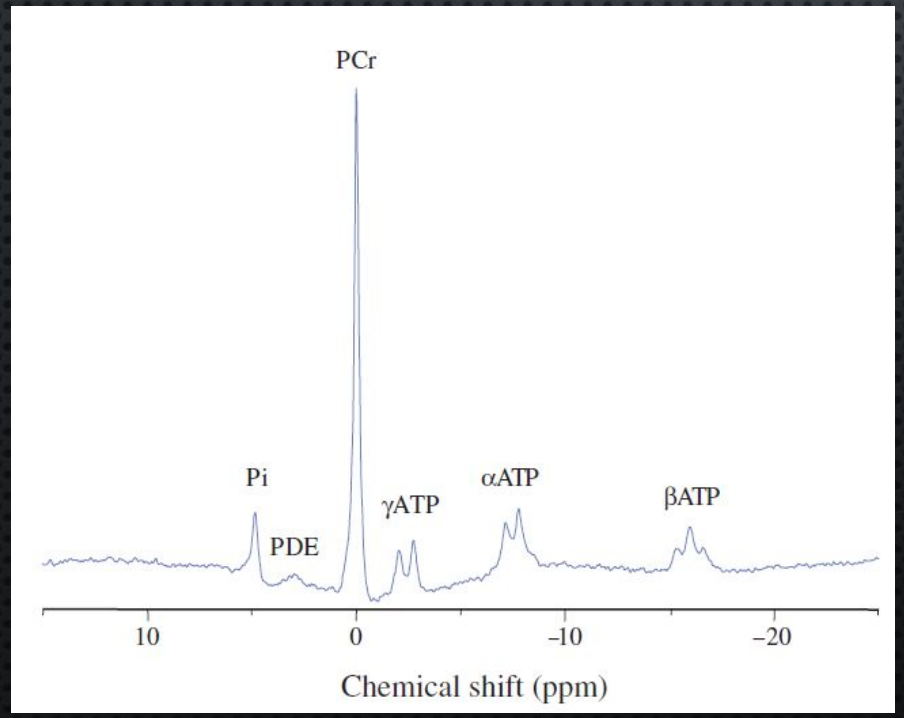
Мужчина после удаления опухоли и пересадки кожно-мышечного лоскута. На МРС появляются пики креатина и холина, соответствующие нормальной мышечной ткани. В этом случае нельзя говорить о рецидиве опухоли



45-летний мужчина с гистологически-подтверждённой липомой в предплечье. Пик, соответствующий липидам очень высок.

ФОСФОРНАЯ МРС





В фосфорной спектроскопии определяют следующие метаболиты:

1. Фосфомоноэфиры (в т.ч. Гексозо-6 фосфаты) - PME
2. Неорганический фосфат - P_i
3. Фосфодиэфиры (в т.ч. Фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин) - PDE
4. Креатинфосфат - PCr
5. АТФ (3 пика) ATP α, β и γ

Содержание атомов фосфора в организме в тысячи раз меньше, чем ядер водорода, в связи с чем обычно используют томографы с напряжённостью магнитного поля 4-7 Тл. Получаемый спектр представлен слева.

ФОСФОРНАЯ МРС

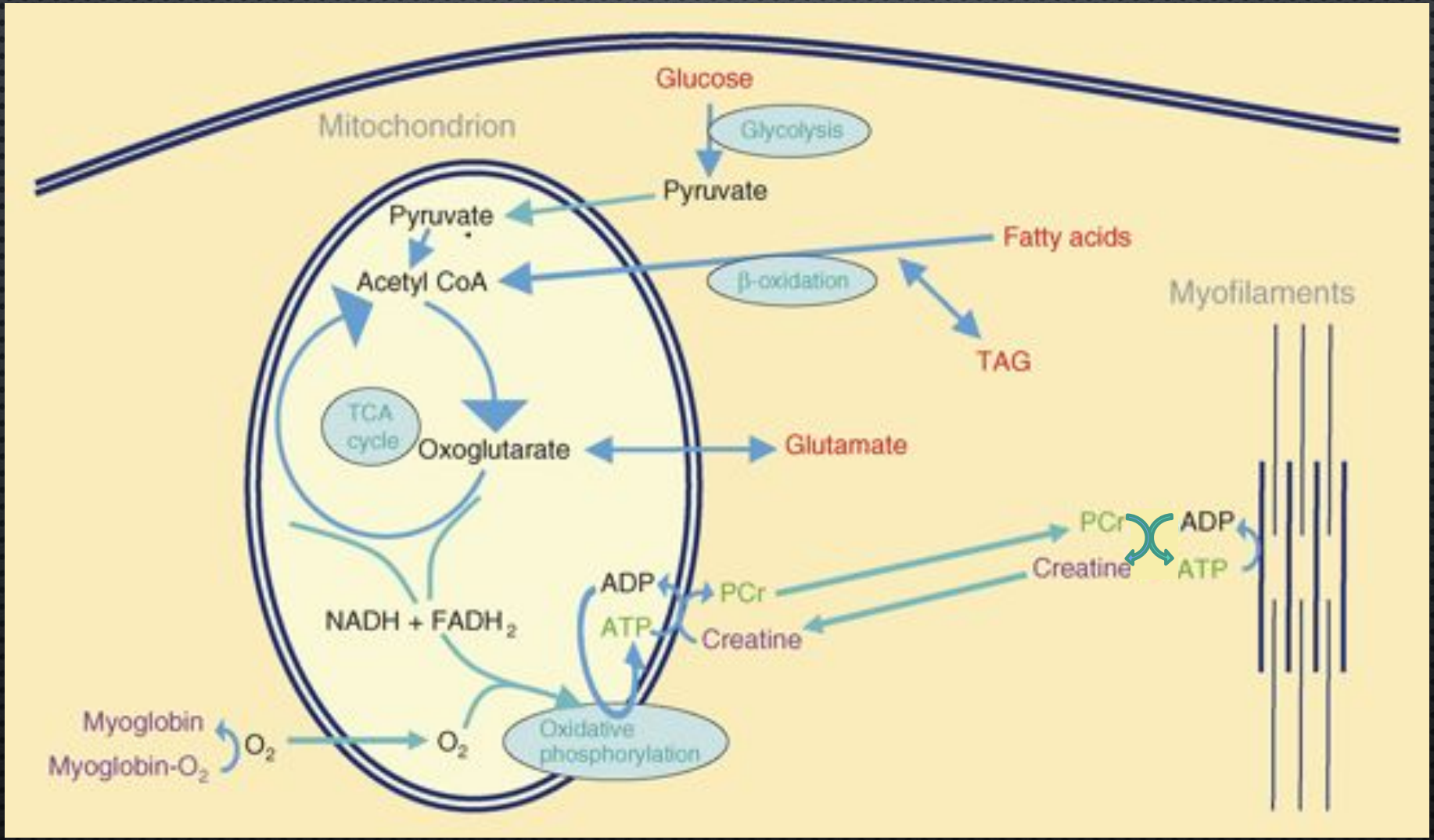
Особенности последовательностей

Ни PRESS, ни STEAM-последовательности не могут использованы в фософрной спектроскопии. Для неё существует специальная последовательность ISIS (Image-Selective In vivo Spectroscopy). Эта последовательность приводит к длительному времени исследования.

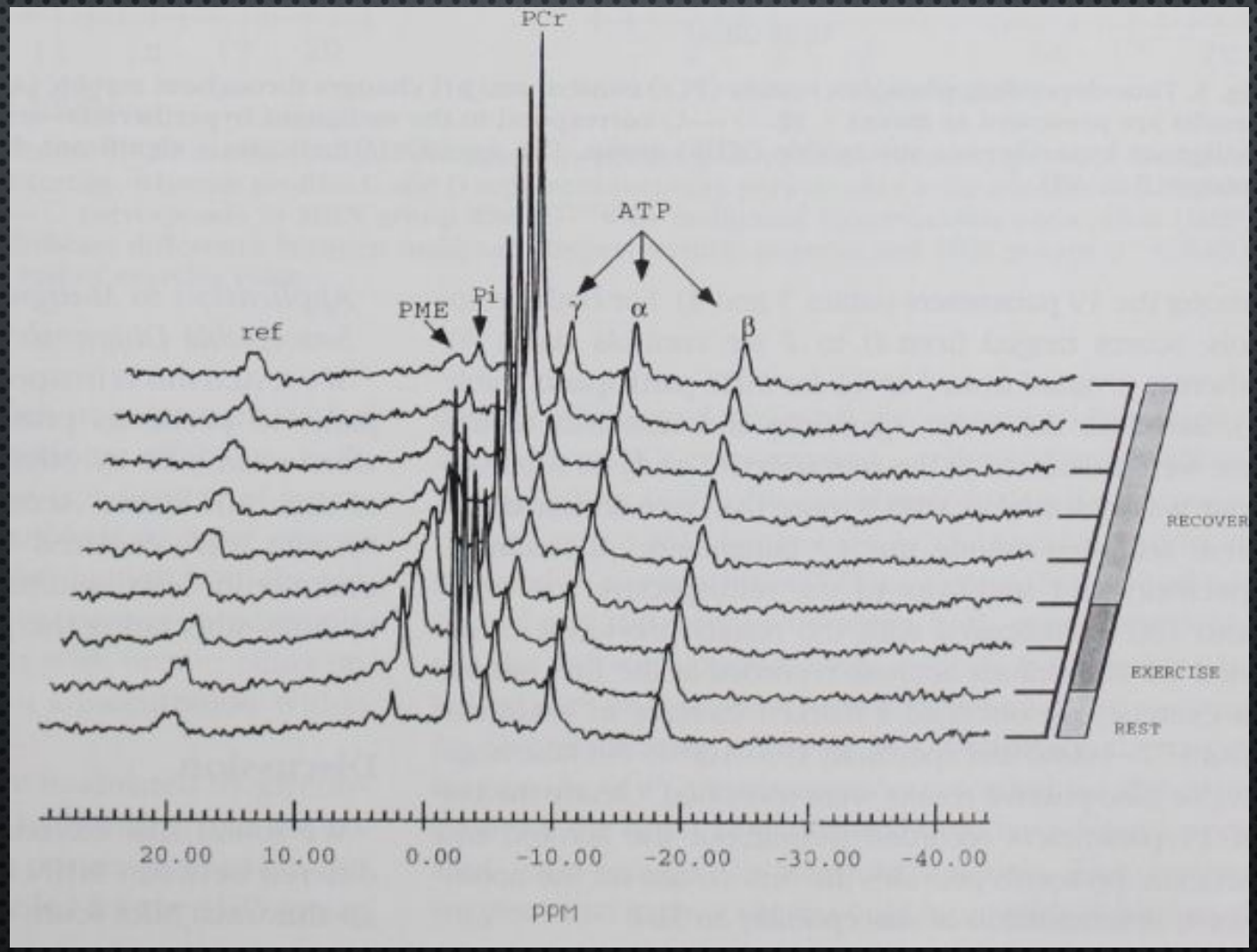
Для фосфорной спектроскопии так же используют DRESS (Depth-RESolved Spectroscopy), однако в ней сигналы от маленьких опухолей могут маскироваться здоровой тканью).

ppm	Аббревиатура	Полное название	Значение
-15	βATP	Бета-фосфат АТФ	Энергетический метаболизм
-8	αATP	Альфа-фосфат АТФ	Энергетический метаболизм
-4	γATP	Гамма-фосфат АТФ	Энергетический метаболизм
0	PCr	Фофокреатин	Энергетический метаболизм
3	PDE	Фосфодиэфиры	Энергетический метаболизм
5	Pi	Неорганический фосфат	Энергетический метаболизм

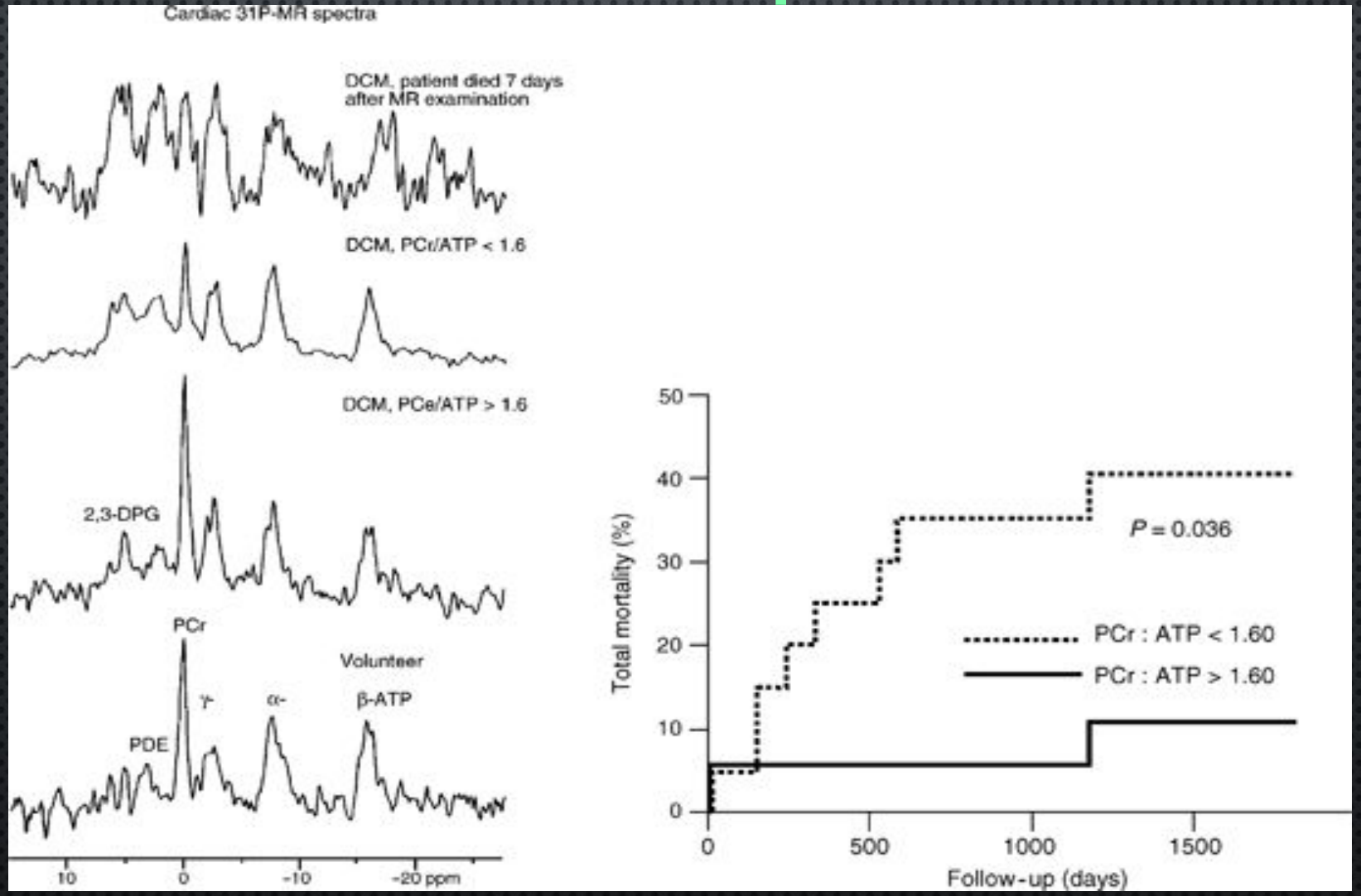
ФОСФОРНАЯ МРС



Исследование энергетического метаболизма мышц.



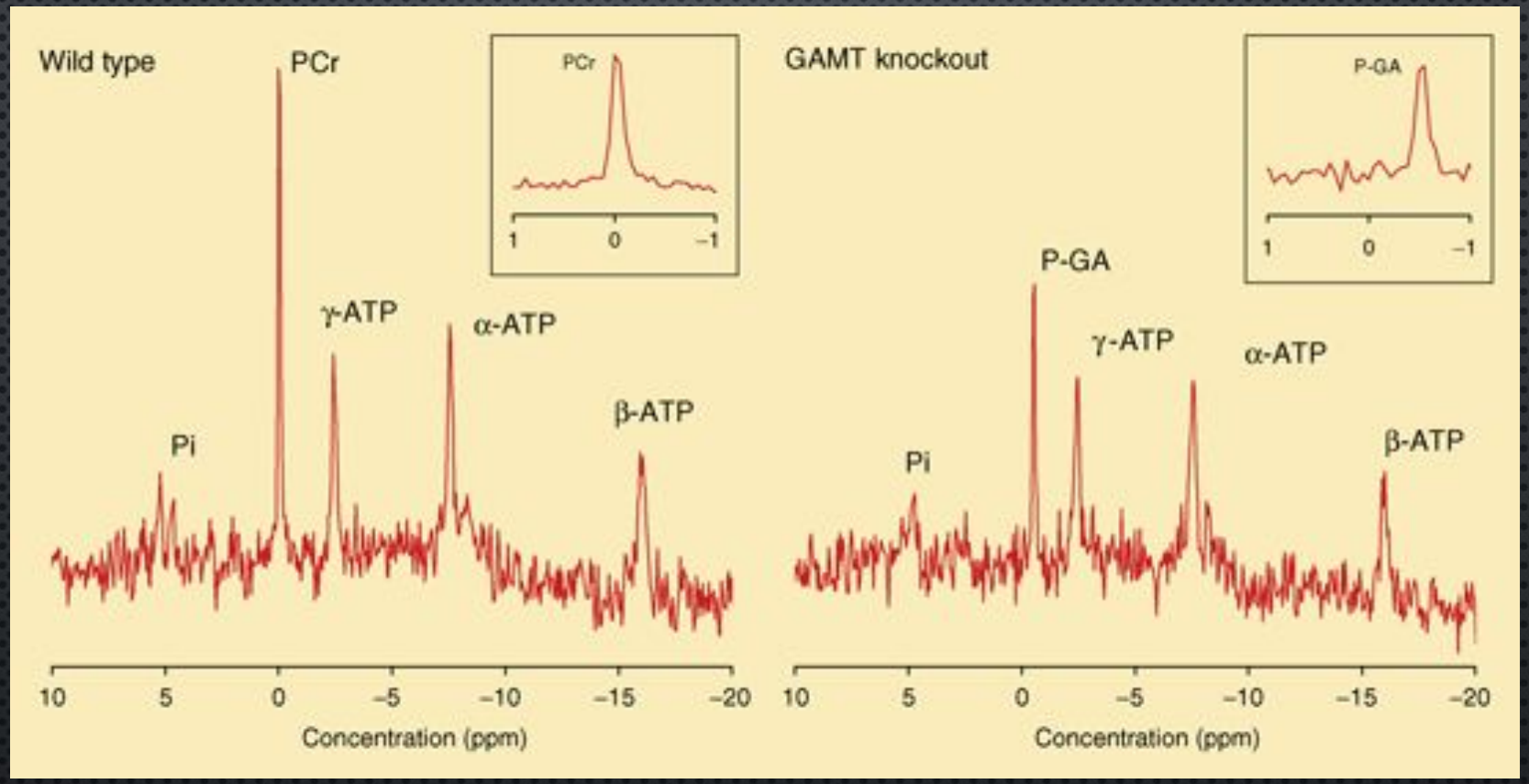
МРС-исследование сердца



Миокардиальное соотношение PCr : ATP является лучшим фактором для прогнозирования долгосрочной выживаемости пациентов с ДКМП, чем фракция выброса или класс по NYHA.

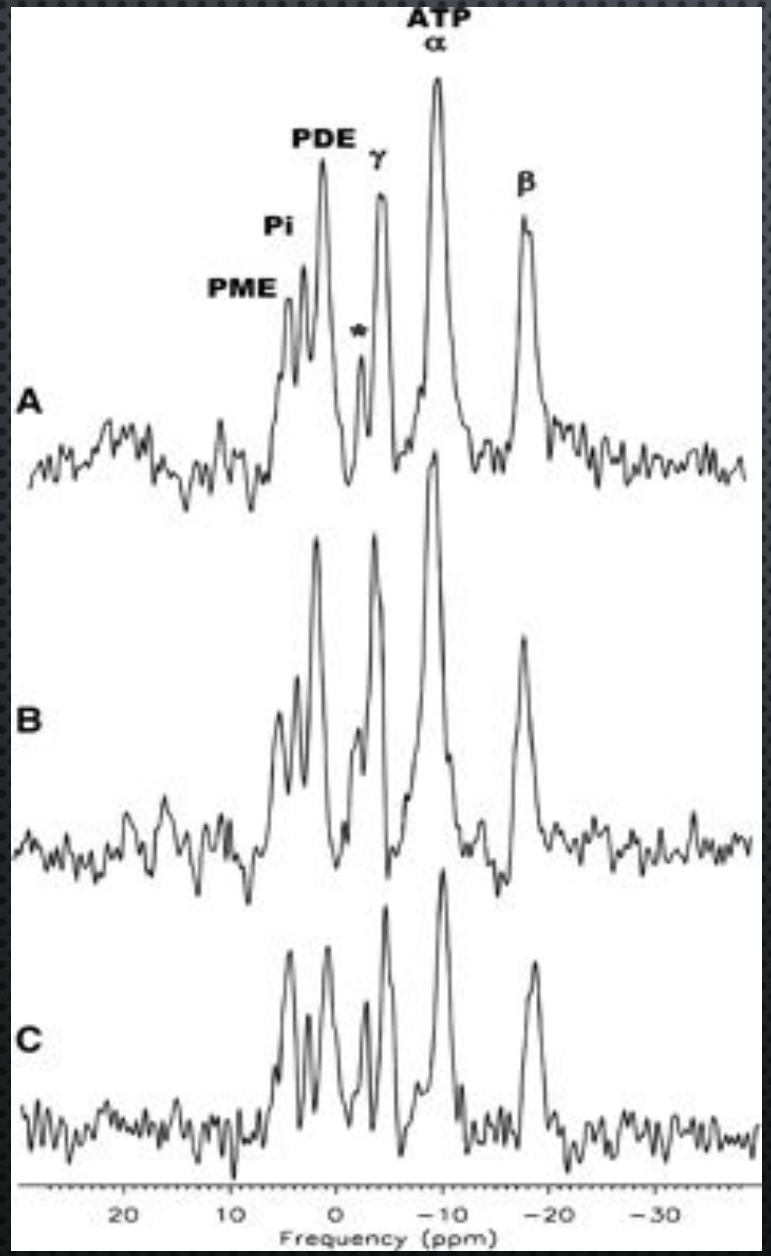
2,3 DPG - 2,3-дифосфоглицерат (из крови)

МРС-исследование сердца



Экспериментальное исследование сердец мышей (дикий тип слева, без GAMT-нокаутные – справа). Мыши без гуанодинацетат-N-метилтрансферазы испытывают недостаток креатина, его место на спектре занимает P-гуанодиноацетат, его предшественник.

МРС-исследование печени



МРС-исследование печени позволяет определить концентрации веществ, участвующих в энергетическом метаболизме.

На изображении рисунок А – МРС печени здорового добровольца, В – пациента с компенсированным циррозом, С – с декомпенсированным циррозом.

МРС с ^{13}C-меченными веществами

Углерод-13 является стабильным изотопом углерода. Его распространённость в природе составляет около 1%. Низкие концентрации углерода-13 позволяют вводить в организм меченные им вещества, отслеживая их превращения в организме.

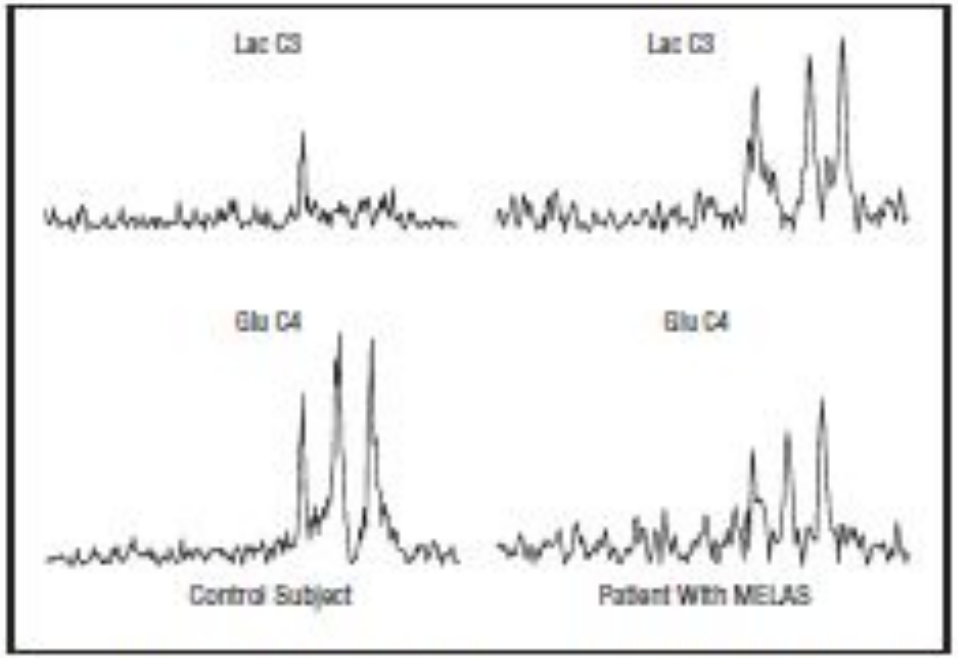


Figure 1. Carbon 13–labeled magnetic resonance spectra corresponding to [3-^{13}C]-lactate (Lac C3) (A) and [4-^{13}C]-glutamate (Glu C4) (B) in a healthy control subject (left panel) and in our patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS) (right panel).

На представленном слева изображении исследуется продукция лактата и глутамата в головном мозге здорового добровольца (левая колонка) и больного с MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподо бные эпизоды.

Данное исследование показывает, что в головном мозге больного происходит неправильный метаболизм глюкозы, со снижением синтеза глутамата и повышением продукции лактата.

ИТОГО:

+

Магнитная резонансная спектроскопия in vivo является новой, перспективной, быстроразвивающейся отраслью молекулярной визуализации.

МРС позволяет не только неинвазивно исследовать распределение биологических веществ в организме, но и изучать их метаболизм, путём введения меченных веществ.

МРС является безопасным для пациента методом исследования (за исключением пациентов с металлическими телами в организме, кардиостимуляторами и пациентов с клаустрофобией)

–

В то же время метод МРС характеризуется высокой стоимостью проведения исследования.

В некоторых случаях метод МРС можно заменить менее точным, но более дешёвым методом исследования.

Результаты МРС-исследования не всегда можно правильно интерпретировать. Для правильной оценки полученных результатов требуется знание основ МРС, биохимии, специальных клинических областей знаний (кардиология, неврология и т.д.)

Спасибо за внимание!

За дополнительной информацией, источниками информации можно обратиться к докладчику:

vk.com/biophisic

biophisic1@gmail.com