

## Использование обратных эмульсий на основе силиконов для контроля измеряемого коэффициента диффузии при магнитно-резонансной томографии

### Аннотация

Рассматривается метод оценки и стандартизации количественных данных при диффузионно-взвешенной (ДВ) магнитно-резонансной томографии с использованием фантома, содержащего обратные эмульсии на основе силиконов. В рассматриваемой работе приведены следующие характеристики коллоидных систем: размеры мицелл, химические сдвиги фаз, протонная плотность, времена релаксаций, стабильность, интенсивность сигнала на ДВ-изображениях, измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). Применение обратных эмульсий на основе силиконов дает возможность измерить не только коэффициент самодиффузии, но и ограниченную диффузию в пределах одного измерения. Для оценки точности измерения ИКД при помощи выбранных образцов проведен статистический анализ закона распределения интенсивностей сигнала и рассчитан коэффициент вариации.

### Введение

Сегодня магнитно-резонансная томография (МРТ) по праву считается одним из наиболее информативных методов современной диагностики, позволяющим провести не только качественную оценку патологического состояния различных органов и систем организма, но и определить функциональные характеристики и метаболизм живой ткани при помощи количественных показателей. Например, по данным диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ может быть рассчитан измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) (Apparent Diffusion Coefficient, ADC), отражающий степень подвижности молекул воды в тканях. Как показано в различных исследованиях, достижение ИКД определенного значения может явиться серьезным основанием для подозрения на злокачественность объемного образования или малигнизацию [1]-[3].

Тем не менее, различия в измеренных значениях ИКД могут наблюдаться не только между аппаратами различных фирм-производителей, но и на МР-томографах одной модели [4]. Точность измерения ИКД зависит от хорошей градиентной калибровки, точности подачи градиентных импульсов и их формы, технических характеристик радиочастотного блока, используемых алгоритмов постобработки и пр. [5]. Некорректная работа блоков МРТ может привести к возникновению систематических ошибок измерений, что, в свою очередь, не позволит использовать ИКД для оценки степени злокачественности неопластических процессов, а также для сравнения данных, полученных на различных аппаратах. Влияние систематических погрешностей может быть исключено или, как минимум, снижено благодаря устранению источников погрешностей или в результате определения поправочных коэффициентов.

Важность выявления систематических погрешностей определяет необходимость разработки соответствующих специализированных средств контроля (фантомов) для оценки точности измерения ИКД [6], [7].

### Материалы и методы

Для моделирования нижней границы диапазона ИКД, согласно соотношению Эйнштейна-Смолуховского (1), в предыдущей работе [5] были рассмотрены вещества с большими по сравнению с водой коэффициентами вязкости  $\eta$  и размерами молекул: агароза, агар-агар, полиакриламид, низкомолекулярный силиконовый каучук, полидиметилсилоксан и пр.:

$$D = \frac{kT}{3\pi\eta d}, \quad (1)$$

где  $d$  – диаметр;  $k$  – постоянная Больцмана;  $T$  – абсолютная температура.

Однако интенсивность сигнала на ДВ-изображениях определяется не только скоростью диффузии, но также временем спин-спиновой релаксации  $T_2$ :

$$I_{DVI} = k_H \left( 1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-b \cdot \text{ИКД}}, \quad (2)$$

где  $TR$  – временной интервал между двумя радиочастотными (РЧ) импульсами;  $TE$  – временной интервал между РЧ-импульсом и пиком эхо-сигнала;  $k_H$  – коэффициент, зависящий от протонной плотности.

Поэтому для последующих испытаний были определены кремнийорганические соединения с низким значением ИКД и высоким  $T_2$ : циклометикон [8] и каприлилметикон, для которых расчетные значения коэффициента диффузии составили 0,2 и 0,08 мм<sup>2</sup>/с соответственно.

Измерения времен  $T_1$  и  $T_2$  проводились на релаксметре «Bruker the minispec» с рабочей частотой 60 МГц, близкой к резонансной частоте 62,4 МГц ядер водорода в поле с индукцией 1,5 Тл. Значения  $T_1$  и  $T_2$  для циклометикона составили (1070 ± 20) и (720 ± 20) мс, для каприлила – (950 ± 20) и (174 ± 7) мс.

Указанные кремнийорганические соединения были использованы в качестве масляной дисперсной среды для получения эмульсий типа «вода в масле», в которых благодаря образованию мицелл происходит ограничение движения молекул воды, что приводит к уменьшению ИКД. Для получения однородной физически стабильной системы диспергирование (эмульгирование) проводилось в три этапа: на коллоидной мельнице при температуре (57 ± 3) °С и частоте 10 000...17 000 об/мин, далее в течение 30 с при 25 000 об/мин, а затем с помощью ультразвукового диспергатора «КА Ultra Turrax T 25».

Определение коллоидной стабильности осуществлялось методом центрифугирования путем определения процентного содержания выделенной фазы (жировой или водной). Посредством дисперсионного анализа на аппарате «Beckman Coulter LS230» сравнивались распределения размера мицелл эмульсий сразу после эмульгирования и через 14 дней.

Часто при проведении ДВ МРТ применяется функция жироподавления. Поэтому для оценки интенсивности сигнала от эмульсий на ДВ-изображениях методом МР-спектроскопии были проведены измерения протонной плотности дисперсионной фазы (воды) и величин химического сдвига для жира и воды. Для получения МР-спектров по водороду <sup>1</sup>H использовался 0,5 Т МР-сканер «Tomikon S 50» («Bruker») (параметры:  $TR = 3000$  мс;  $TE = 17,4$  мс; поле зрения 30 × 30 мм<sup>2</sup>; размер воксела 10 × 10 × 10 мм<sup>3</sup>; количество усреднений 16).

Для оценки точности измерения ИКД при помощи выбранных образцов для различных значений  $b$ -фактора проводили анализ закона распределения интенсивности сигнала от эмульсий и расчет коэффициента вариации.

### Результаты исследований

На рис. 1 представлены полученные <sup>1</sup>H МР-спектры чистых веществ (воды и циклометикона) и изготовленных на их

основе эмульсий. Химические сдвиги  $\Delta_{ppm}$  для силоксанов (циклометикона и каприлила) относительно воды составили  $\sim 5,0$  ppm (для группы  $-CH_3$ ) и  $\sim 3,9$  ppm (для группы  $-CH_2$ ). Для водородных групп молекул воды в мицеллах  $\Delta_{ppm}$  не превышал 0,25 ppm.

Согласно уравнению (3), при полосе пропускания  $\Delta f = 16$  кГц, количестве пикселей  $n = 128$  размером 5 мм в направлении частотного кодирования для МР-томографа с магнитной индукцией  $B = 1,5$  Тл смещение сигнала от эмульсий  $l$  составляет 0,6 мм для дисперсной фазы (водной фазы) и 12,8 мм для дисперсной среды (масляной фазы):

$$l = \frac{\gamma \cdot B \cdot \Delta_{ppm}}{\Delta f / n}, \quad (3)$$

где  $\gamma$  – гиромагнитное отношение;  $\Delta_{ppm}$  – химический сдвиг.

Это позволяет разделить фазы на ДВ-изображениях и провести оценку точности измерения ИКД для ограниченной диффузии молекул воды внутри мицелл  $D_m$  и самодиффузии  $D_c$  молекул силоксанов в эмульсиях [9]. Предложенное техническое решение хорошо согласуется с биэкспоненциальной моделью, применяемой для описания диффузии в живой ткани [10]-[12]:

$$S_n = f \cdot e^{-b \cdot \text{ИКД}_O(\Delta, R)} + (1-f) \cdot e^{-b \cdot \text{ИКД}_3}, \quad (4)$$

где  $\text{ИКД}_O$  – измеряемый коэффициент ограниченной диффузии, зависящий от  $\Delta$  – времени между подачей двух диффузи-

онно-кодирующих градиентных импульсов и  $R$  – радиуса молекул;  $\text{ИКД}_3$  – измеряемый коэффициент затрудненной диффузии;  $f$  – объемная доля молекул воды с ограниченной диффузией.

Показано, что приводимые в публикациях размеры клеток паталогических образований 3...12 мкм [12], [13] соотносятся с диаметром мицелл в обратных эмульсиях на основе циклометикона (рис. 2а) и каприлила (рис. 2б). По данным дисперсионного анализа, для первого вещества размеры мицелл составили  $(4,8 \pm 1,8)$  мкм при разбавлении исходных образцов в ПМС-5 и  $(4,2 \pm 1,6)$  мкм – в гексане. Для второго вещества те же значения составили  $(4,0 \pm 1,6)$  и  $(3,6 \pm 1,8)$  мкм соответственно.

Модель фантома позволяет продемонстрировать зависимость ИКД от истинного значения коэффициента диффузии внутри мицелл и времени между подачей двух диффузионно-кодирующих градиентных импульсов  $\Delta$ . Совпадение истинного  $D_0$  и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) будет наблюдаться при условии, что рассчитанный за время  $\Delta$  средний квадрат смещения молекулы воды не превышает радиуса мицеллы или

$$\langle r^2 \rangle \geq \sqrt{6 \cdot \Delta \cdot D_0}. \quad (5)$$

При проведении ДВ МРТ ( $b = 0, 250, 500, 750$  и  $1000$  с/мм<sup>2</sup>) в отличие от чистых веществ для обратных эмульсий со средним значением радиуса мицелл 5 мкм при увеличении  $\Delta$  с 44,4 до 60 мс было зарегистрировано снижение ИКД на 0,02 мкм<sup>2</sup>/мс (табл. 1).

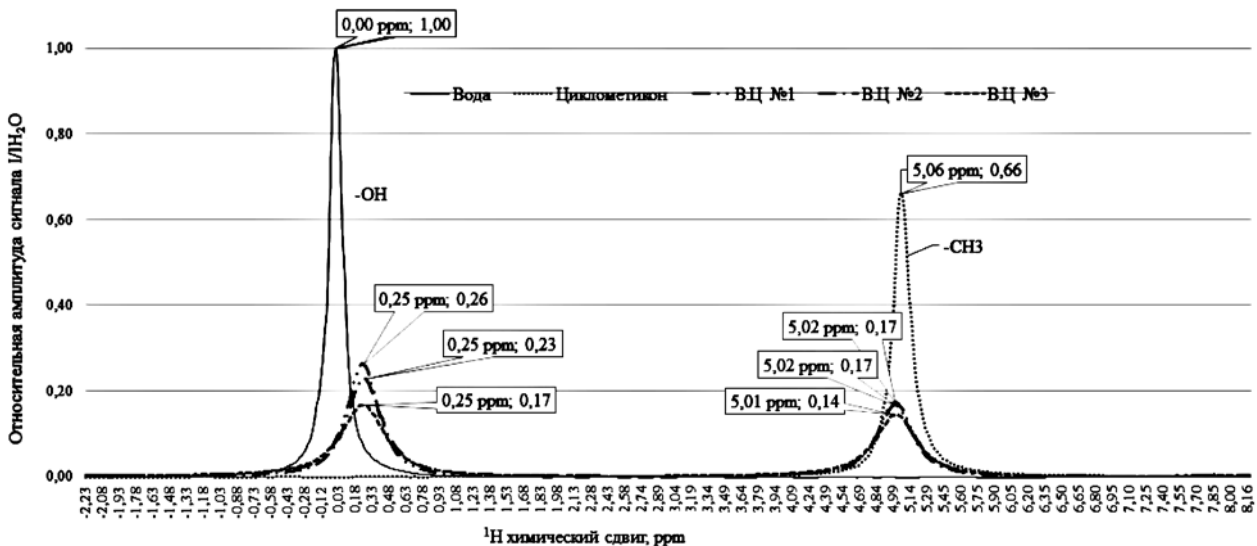


Рис. 1. <sup>1</sup>H МР-спектры чистых веществ и эмульсий на основе циклометикона

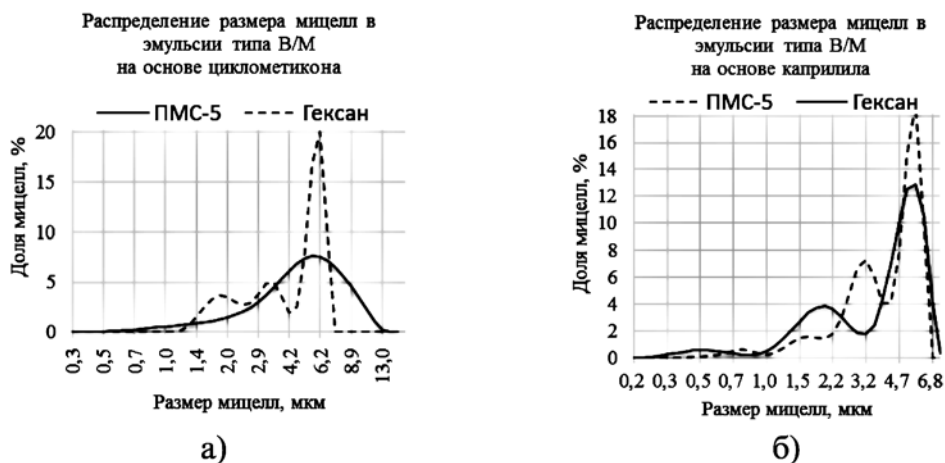


Рис. 2. Распределение размера мицелл по размерам для обратных эмульсий (В/М): а) на основе циклометикона (50 %) с добавлением 7,4 % эмульгатора; б) на основе каприлила (50 %) с добавлением 7,4 % эмульгатора

С целью оценки точности измерения ИКД с помощью выбранных образцов для различных значений  $b$ -фактора был проведен статистический анализ закона распределения интенсивности пикселей. Известно, что для многоканальных РЧ-катушек, использующих для сбора данных метод суммы квадратов, интенсивность сигнала от исследуемого объекта подчиняется нецентральному  $\chi$ -распределению [14]-[16]. Однако при величине отношения сигнал/шум более 5 нецентральному  $\chi$ -распределению аппроксимируется распределением Гаусса. В качестве подхода разбиения на интервалы группировки была выбрана формула Старджеса, так как она дает оптимальное число интервалов [17]. Было показано, что при значениях  $b$ -фактора от 0 до 3000 интенсивность сигнала от воды в рассматриваемых эмульсиях подчиняется нормальному закону распределения.

В связи с этим для оценки относительной меры отклонения измеренных значений от среднего  $m$  для эмульсий и чистой воды был рассчитан коэффициент вариации

$$V = \frac{\sigma}{m} 100 \%, \quad (6)$$

где  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение.

Для эмульсий данный параметр составил порядка 2...4 %. Высокий сигнал от эмульсий наблюдался на всем диапазоне выбранных значений  $b$ -фактора (от 0 до 10 000 с/мм<sup>2</sup>); кроме того, сигнал от эмульсий позволил установить верхнюю границу диапазона интенсивностей сигнала при  $b$ -факторе более 150 с/мм<sup>2</sup> (рис. 3).

В результате проведенной работы был изготовлен фантом (рис. 4), содержащий вials с обратными эмульсиями, позволяющий провести оценку не только основных параметров качества изображения: величины отношения сигнал/шум, пространственной разрешающей способности и пр., но также определить точность измерения ИКД на ДВ МР-изображениях, в том числе при использовании функции жироподавления.

### Заключение

В статье предложен новый метод оценки и стандартизации количественных данных на ДВ-изображениях с использованием фантома, содержащего обратные эмульсии на основе силиконовых масел. Разработанные средства контроля предлагаются использовать для проведения оценки точности определения ИКД, выявления систематических погрешностей, а также проведения кросс-калибровки МР-томографов. Мицеллярная модель позволяет провести оценку не только коэффициента самодиффузии, но и ограниченной диффузии в пределах одного измерения. Предложенное техническое решение хорошо согласуется с биэкспоненциальной моделью с учетом размеров опухолевых клеток. Полученные эмульсии позволяют генерировать сигнал высокой интенсивности в широком диапазоне значений  $b$ -фактора вплоть до 10 000 с/мм<sup>2</sup> и низким значением ИКД, моделирующим злокачественное образование.

### Список литературы:

1. Морозов А.К., Махсон А.Н., Карпов И.Н. Магнитно-резонансная томография всего тела (DWIBS). Возможности и

Таблица 1

ИКД при различных временах  $\Delta$

–		Эмульсия № 1	Эмульсия № 2	Эмульсия № 3	Циклометикон	Каприлил	Вода
ИКД, мкм <sup>2</sup> /мс	при $\Delta = 44,4$ мс	0,11	0,09	0,07	0,20	0,30	2,42
	при $\Delta = 60,0$ мс	0,09	0,07	0,05	0,20	0,30	2,42

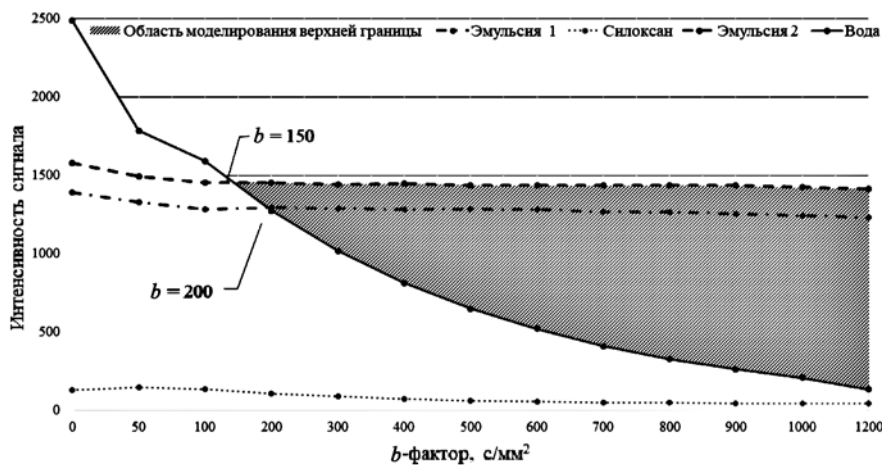


Рис. 3. Зависимость интенсивности сигнала от  $b$ -фактора

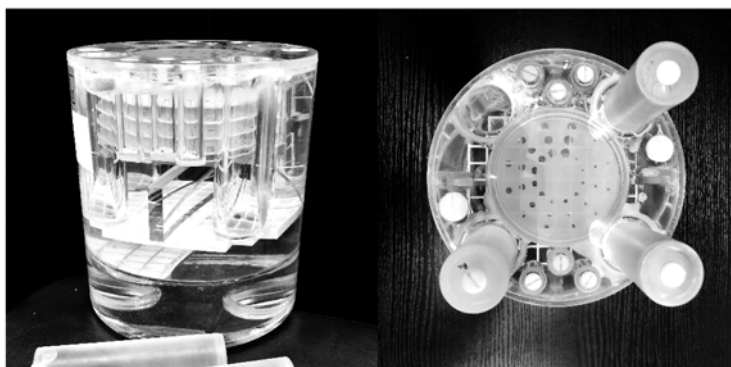


Рис. 4. Внешний вид фантома для МРТ

- перспективы применения в костной патологии // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 2015. № 2. С. 19-24.
2. *Bickel H., Pinker-Domenig K., Bogner W. et al.* Quantitative apparent diffusion coefficient as a noninvasive imaging biomarker for the differentiation of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ // *Invest. Radiol.* 2015. Vol. 50. № 2. PP. 95-100.
  3. *Gawande R.S., Gonzalez G., Messing S. et al.* Role of diffusion-weighted imaging in differentiating benign and malignant pediatric abdominal tumors // *Pediatr. Radiol.* 2013. Vol. 43. № 7. PP. 836-845.
  4. *Kivrak A.S. et al.* Comparison of apparent diffusion coefficient values among different MRI platforms: A multicenter phantom study // *Diagnostic Interv. Radiol.* 2013. Vol. 19. № 6. PP. 433-437.
  5. *Сергунова К.А., Карпов И.Н., Громов А.И. и др.* Разработка аппаратно-программных средств контроля параметров качества диффузионно-взвешенных изображений для повышения эффективности диагностики опухолевых образований // *Биотехносфера.* 2016. № 5 (47). С. 9-13.
  6. *Блинов Н.Н., Снопина К.А.* Проблемы паспортизации и контроль качества кабинетов магнитно-резонансной томографии // *Медицинская техника.* 2014. № 3 (285). С. 34-37.
  7. *Зеликман М.И., Кручинин С.А., Снопина К.А.* Методика и средства контроля эксплуатационных параметров магнитно-резонансных томографов // *Медицинская техника.* 2010. № 5 (263). С. 27-31.
  8. *Choi M.H., Jeong S., Nam S.I. et al.* Rheology of decamethylcyclopentasiloxane (cyclomethicone) W/O emulsion system // *Macromolecular Research.* 2009. Vol. 17. № 12. PP. 943-949.
  9. *Скирда В.Д., Маклаков А.И., Пименов Г.Г., Фаткуллин Н.Ф., Севрюгин В.А., Двоишкин Н.К., Филиппов А.В., Васильев Г.И.* Развитие градиентного ЯМР в исследованиях структуры и динамики сложных молекулярных систем // *Структура и динамика молекулярных систем (электронный журнал).* 2018. № 2.
  10. *Guiu B., Cercueil J.P.* Liver diffusion-weighted MR imaging: The tower of Babel? // *Eur. Radiol.* 2011. Vol. 21. № 3. PP. 463-467.
  11. *Li H., Jiang X., Xie J., McIntyre J.O. et al.* Time-dependent influence of cell membrane permeability on MR diffusion measurements // *Magn. Reson. Med.* 2016. Vol. 75. № 5. PP. 1927-1934.
  12. *Hope T.R., White N.S., Kuperman J. et al.* Demonstration of non-Gaussian restricted diffusion in tumor cells using diffusion time-dependent diffusion-weighted magnetic resonance imaging contrast // *Front Oncol.* 2016. Vol. 6. Article 179.
  13. *Bongers A., Hau E., Shen H.* Short diffusion time diffusion-weighted imaging with oscillating gradient preparation as an early magnetic resonance imaging biomarker for radiation therapy response monitoring in glioblastoma: A preclinical feasibility study // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2018 [электронный ресурс] / [https://www.researchgate.net/publication/322246773\\_Short\\_diffusion\\_time\\_DWI\\_with\\_oscillating\\_gradient\\_preparation\\_as\\_an\\_early\\_MRI\\_biomarker\\_for\\_radiation\\_therapy\\_response\\_monitoring\\_in\\_glioblastoma\\_A\\_pre-clinical\\_feasibility\\_study](https://www.researchgate.net/publication/322246773_Short_diffusion_time_DWI_with_oscillating_gradient_preparation_as_an_early_MRI_biomarker_for_radiation_therapy_response_monitoring_in_glioblastoma_A_pre-clinical_feasibility_study) (Дата доступа: 21.09.2018).
  14. *Constantinides C.D., Atalar E., McVeigh E.R.* Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays // *Magn. Reson. Med.* 1997. Vol. 38. № 5. PP. 852-857.
  15. *Aja-Fernández S., Tristán-Vega A.* A review on statistical noise models for magnetic resonance imaging / *Tech. Report of the LPI [электронный ресурс] / [https://www.lpi.tel.uva.es/~santi/personal/docus/noise\\_цилин.survey\\_цилин.tex\\_цилин.report.pdf](https://www.lpi.tel.uva.es/~santi/personal/docus/noise_цилин.survey_цилин.tex_цилин.report.pdf)* (Дата доступа: 19.09.2018).
  16. *Dietrich O. et al.* Influence of multichannel combination, parallel imaging and other reconstruction techniques on MRI noise characteristics // *Magn. Reson. Imaging.* 2008. Vol. 26. № 6. PP. 754-762.
  17. *Глаголев М.В., Сабреков А.Ф.* О восстановлении плотности вероятности методом гистограмм в почвоведении и экологии // *Динамика окружающей среды и глобальные изменения климата.* 2008. № S1. С. 55-83.

*Кристина Анатольевна Сергунова,  
руководитель отдела разработки  
средств контроля и технического мониторинга,  
ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр  
медицинской радиологии Департамента  
здравоохранения города Москвы»,  
г. Москва,  
e-mail: sergunova@rpcmr.org.ru*

*Е.М. Тиманин, Ю.П. Потехина, Д.Е. Мохов*

## **Исследование вязкоупругих характеристик мышц шеи и верхней части грудной клетки методом вибрационной вискоэластометрии**

### **Аннотация**

Целью рассматриваемой работы являлось исследование возможностей использования метода вибрационной вискоэластометрии для определения вязкоупругих характеристик поверхностных скелетных мышц и мониторинга их изменений после терапевтического воздействия. Было обследовано 17 добровольцев (8 женщин и 9 мужчин) в возрасте ( $20,5 \pm 2,5$ ) лет, не имеющих жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата. Проводилось измерение модулей упругости и вязкости мышц шеи и верхней части грудной клетки до и после сеанса остеопатической мануальной терапии (ОМТ). Выявлено, что упругость и вязкость мышц у мужчин статистически значимо выше ( $p = 0,005$  и  $p = 0,012$  соответственно). После ОМТ преобладающей реакцией было уменьшение упругости мышц и увеличение их вязкости, что соответствует их расслаблению и улучшению кровоснабжения.

### **Введение**

Объективное измерение степени выраженности мышечного тонуса, особенно локальное, представляет серьезную проблему как в физиологических, так и в клинических исследованиях. Самый известный объективный способ исследования функции мышц – электромиография (ЭМГ) [1]. При помощи

поверхностных электродов можно регистрировать лишь суммарную активность мышц. Для исследования отдельных мышц используют игольчатые электроды, вводимые в толщу мышцы, т. е. это инвазивная болезненная процедура.

Неинвазивная оценка механических свойств (характеристик) мышцы возможна с использованием прибора для «цифровой пальпации» «Myoton PRO» [2] (<http://www.myoton.com/>). С его