

Сведения о ходе выполнения проекта

«Неинвазивное количественное картирование миелинизации серого вещества головного мозга у человека и животных» поддержанного Российским научным фондом

Соглашение № 14-45-00040

Руководитель канд. хим. наук Ярных Василий Леонидович

2014 год

В течение первого года работы над проектом основное внимание было направлено на решение первой задачи (Разработка теории и экспериментального метода для быстрого количественного высокоразрешающего трёхмерного картирования миелина мозга, основанного на измерениях МРФ и протонной плотности). Макромолекулярная протонная фракция (MPF) – ключевой параметр, определяющий эффекты переноса намагничивания (MT), недавно привлек значительное внимание исследователей как биомаркер миелина. Основным достижением за первый год исследования является разработка и валидация самого быстрого из возможных методов картирования МРФ. Новый метод основан на недавно опубликованном односточечном методе МРФ картирования, и обеспечивает более эффективное по времени построение МРФ карт. Описанная методика устраняет необходимость в получении референтного изображения для нормирования данных и использует вычислительный подход для формирования синтетического референтного изображения на основе данных полученных с различным углом поворота.

Метод односточечного МРФ картирования предполагает итерационное решение импульсного матричного уравнения переноса намагниченности методом Гаусс-Ньютона со стандартизированными ограничениями для фиксированных параметров двухкомпарментной модели и с коррекцией B_0 и B_1 неоднородностей. В качестве входных данных односточечный подход к МРФ картированию требует MT-взвешенного некогерентного градиент-эхо изображения, референтного изображения для нормализации данных, и отдельно собранной и рассчитанной T_1 карты. Наиболее эффективный по временным затратам подход к измерению T_1 карты – это метод двухточечного изменения угла поворота считывающего импульса (VFA) использующий изображения взвешенные по T_1 и протонной плотности (PD). Вместо получения референтного изображения со временем повторения и углом поворота соответствующим аналогичным параметрам MT-взвешенного изображения, это изображение может быть получено из T_1 и PD карт реконструированных по данным VFA в соответствии с уравнением Эрнста. Если данные VFA обрабатываются с коррекцией B_1 , B_1 карты могут также использоваться для вычисления синтетического референтного изображения с учетом фактического угла поворота в каждом вокселе. По существу, если используется синтетическое референтное изображение, для МРФ картирования необходимы только три (MT-, T_1 и PD-взвешенные) изображения. Так как и односточечное МРФ картирование, и двухточечное T_1 -картирование были в значительной степени валидированы в более ранних исследованиях, мы сосредоточили внимание на валидации метода синтетического референтного изображения и сравнили его со стандартными методами использующими отдельно снятое референтное изображение.

Метод синтетического референтного изображения был валидирован с использованием высокоразрешающих трехмерных МРФ-карт всего мозга (1.25x1.25x1.25 mm), измеренных ранее на шести (6) здоровых добровольцах на 3 Тл клиническом сканере. МРФ-карты были реконструированы с помощью нормирования как отдельно снятым, так и синтетическим референтным изображением. Далее МРФ карты были сегментированы на белое вещество и два типа серого вещества: с низким содержанием миелина и с высоким содержанием миелина, как было описано ранее. Общая маска сегментации для серого вещества была создана объединением масок сегментации, соответствующим низкому и высокому содержанию миелина. Количественное соответствие средних значений МРФ в сегментированных тканях, полученных с помощью двух исследуемых методов, оценивалось с помощью анализа Бланда-Альтмана. Визуальный анализ карт применялся для идентификации возможной разности между методами в различных тканях.

Высокоразрешающие МРФ-карты всего мозга показали очень сильный контраст между белым и серым веществом и четкую визуализацию анатомических деталей. Визуальных различий между отдельно снятым и синтетическим референтным изображением и МРФ картами, соответствующими двум вариантам вычисления, обнаружено не было. Анализ Бланда-Альтмана не выявил статистически значимого сдвига, вызванного способом вычисления ($P > 0.5$ согласно t-тесту для зависимых выборок при оценке различий средних значений во всех тканях). Количественное измерение МРФ в ткани мозга соответствуют ранее опубликованным значениям этого показателя у здоровых испытуемых, полученных с помощью техники МРФ-картирования низкого разрешения.

Для выполнения задачи 2 (Гистологическая валидация точности измерения плотности миелина с помощью метода молекулярной протонной фракции в сером веществе при отеке мозга на модели инсульта у крыс) и задачи 3 (Гистологическая валидация точности измерения плотности миелина, полученного с помощью метода картирования макромолекулярной протонной фракции в сером веществе, на модели рассеянного склероза у мышей) были разработаны протоколы высокоразрешающего трехмерного МРФ картирования мозга *in vivo* у мышей и крыс для высокопольного сканера с напряженностью поля 11.7 Тл для мелких лабораторных животных (Bruker BioSpec). Оба протокола основаны на описанном выше методе синтетического референтного изображений и применении карт низкого разрешения V_0 и V_1 для коррекции неоднородностей поля. Протокол для МРФ картирования целого мозга крысы позволяет достичь пространственного разрешения 156x156x400 μm со временем сканирования 37 минут. Протокол для сканирования всего мозга мыши позволяет достичь пространственного разрешения 100x100x300 μm при времени сканирования 48 минут. Параметры протокола получения изображений мелких лабораторных животных были теоретически оптимизированы с использованием модифицированной модели ошибок МРФ, основанной на распространении ошибок из трех источников изображений, фактических параметров релаксации при 11.7 Тл и практически достижимого отношения сигнал/шум. Было обнаружено, что оптимальное значение угла поворота для МТ-взвешенного изображения критично для минимизации ошибок. Протоколы для животных, основанные на методе синтетических референтных изображений были далее валидированы при помощи сравнения со стандартными фактическими референтными изображениями с использованием данных 5 крыс и 6 мышей. Оба метода показали исключительно четкую визуализацию анатомии мозга, благодаря высокому контрасту между белым и серым веществом. Заметных отличий между МРФ картами, полученными с помощью методов, использующих синтетические и отдельно снятые референтные изображения, не было выявлено. Метод синтетических референтных

изображений не продемонстрировал уменьшения отношения сигнал/шум и не привёл к количественным сдвигам в оценке МРФ.

Для выполнения задачи 4 (Внедрение метода основанного на МРФ-картировании миелина в клиническую МРТ и демонстрация возможности оценки миелинизации серого вещества в процессе постнатального созревания мозга человека) был разработан протокол быстрого картирования МРФ в клинике для 1.5 Т МРТ сканера (Siemens Magnetom). Протокол позволяет проводить трехмерное МРФ картирование целого мозга с изотропным 1.25x1.25x1.25 мм пространственным разрешением и общим временем сканирования 13 минут. Данное исследование впервые показало возможность МРФ-картирования высокого разрешения на клиническом сканере с относительно низкой напряженностью магнитного поля. Предшествующие литературные примеры МРФ картирования на людях требовали более высокой напряженности магнитного поля (3 Т) и, следовательно, значительно более дорогого оборудования. Применение быстрого картирования для стандартных клинических МРТ сканеров открывает широкий диапазон возможностей для их клинического применения в будущем. Важной особенностью низкопольного МРФ-сканирования, выявленной в нашем исследовании, является очень высокая пространственная однородность МРФ карт, вычисленных без коррекции полей B_0 и B_1 . Данная особенность позволяет достигнуть дальнейшего упрощения метода быстрого МРФ картирования и снижения времени сканирования, поскольку никаких дополнительных карт полей не требуется.

В целом, полученные результаты первого года работы над проектом показывают возможность реализации высокоразрешающего МРФ-картирования всего мозга, основанного на минимально возможном объёме данных, включающих только три МРТ изображения. Описанный метод предоставляет приемлемое время сканирования и позволяет комбинировать возможности количественной оценки миелина и нейроанатомической визуализации высокого качества для различных клинических и доклинических приложений. Протокол сбора данных и программное обеспечение для оценки МРФ, созданные в первый год работы над проектом, предоставляет фундаментальную методологическую основу для будущего применения технологий измерения миелина в исследованиях на животных и человеке.

Основным образовательным мероприятием в первый год работы над этим проектом Российского научного фонда стала Первая международная конференция и школа молодых ученых «Магнитно-резонансная томография в исследованиях на животных», проведенная на базе Национального исследовательского Томского государственного университета в 5-7 декабря 2014 г. Глобальной целью этой конференции являлось создание форума для ведущих ученых, преподавателей, молодых ученых и студентов, ведущих исследования в области неинвазивной визуализации на животных или интересующихся данной темой, где они могли бы представить свои последние результаты, обменяться идеями, упрочить сотрудничество, и получить уникальные возможности для образования. Программа данной конференции включала 12 пленарных лекций и 3 мастер-класса ведущих российских и зарубежных ученых, дискуссию за круглым столом и сессии стендовых докладов. Характерной особенностью конференции была сессия коротких устных докладов молодых ученых. В конференции приняли участие 15 иностранных и 44 российских ученых (в том числе 19 российских молодых ученых), 129 студентов и аспирантов. Материалы конференции будут опубликованы в специальном выпуске журнала "Известия вузов. Физика", включая 26 научных докладов (130 страниц).