

Лаборатория магнитной томографии и спектроскопии МГУ

Магнитно-резонансная томография на ядрах натрия

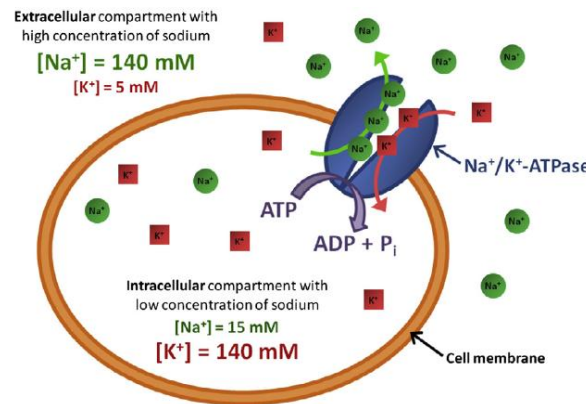
Москва, 2017

Натрий в биологических тканях

- Участвует в поддержании гомеостаза через осмо- и pH-регуляцию;
- Включён в физиологию клетки через регуляцию трансмембранного электрохимического градиента => участвует в сердечной деятельности, в передаче нервных импульсов и в мышечных сокращениях;
- $[\text{Na}]_{\text{внутриклеточ}} \sim 10 - 15 \text{ мМ}$;
- $[\text{Na}]_{\text{внеклеточ}} \sim 140 - 150 \text{ мМ}$;
- Концентрация натрия очень чувствительна к изменениям в метаболическом состоянии тканей и целостности клеток;
- Потоки натрия внутрь и вне клеток происходят с помощью разных механизмов:
 - Управляемые напряжением и лиганд-зависимые Na^+ каналы;
 - $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменники;
 - Na^+/H^+ обменники;
 - $\text{Na}^+/\text{бикарбонат} (\text{HCO}_3^-)$ котранспортёры;
 - $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ обменники;
 - Na^+/K^+ -АТФаза

Na⁺/K⁺-АТФаза

- Na⁺/K⁺-АТФаза (Na⁺/K⁺ насос) – комплекс белков, связанных с плазматической мембраной эукариотических клеток;
- Главная функция: поддержание натриевых и калиевых градиентов через мембрану клеток;
- Участвует в потенциале покоя клетки, осуществляя откачку 3-х ионов Na во внеклеточное пространство и накачку 2-х ионов K во внутриклеточное пространство;
- Ионный транспорт осуществляется против электрохимических Na⁺ и K⁺ градиентов => требует затраты энергии, которая образуется за счёт гидролиза АТФ;
- Электрохимический градиент:
 - защищает клетку от разрыва вследствие осмотического набухания;
 - создаёт потенциал, необходимый для передачи нервных импульсов и накачки ионов (H⁺, Ca²⁺, Cl⁻, PO₄³⁻), метаболитов, питательных веществ (глюкоза, аминокислоты), нейротрансмиттеров (глутамат) через клеточную мембрану



Развитие Na-ЯМР

- 1973 г. – *in vitro* Na-MР спектроскопия;
- 1984, 1985 гг. – *in vivo* Na-MPT животных;
- 1985 г. – Na-MPT головного мозга человека;
- 1988 г. – Na-MPT сердца и брюшной полости человека;
- 1988 г. – Na-MPT опухоли и ишемии головного мозга человека;
- 1997 г. – быстрая 3D Na-MPT, пространственное разрешение ~ мм;
- 1991, 1999 гг. – новые контрастные методы для получения Na-MР изображений;
- 2000 г. – наше время – дальнейшее развитие Na-MPT

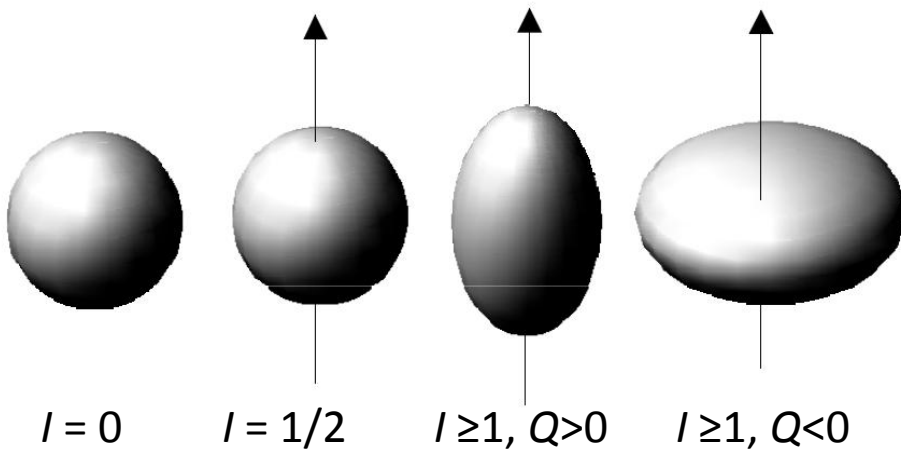
Квадрупольный момент ядра

- Ядра со спином $I > 1/2$ имеют несферическое распределение плотности заряда и характеризуются электрическим квадрупольным моментом eQ :

$$eQ = \int \rho r^2 (3 \cos^2 \theta - 1) dv,$$

где ρ – плотность заряда ядра, r – расстояние от центра ядра до элемента объёма dv , ϑ – угол между r и спином ядра, направленным по оси Z .

- Q – мера отклонения формы распределения электрического заряда в ядре от сферической: если $Q > 0$, то распределение заряда вытянуто вдоль оси магнитного момента; если $Q < 0$, то сплюснуто.



Ядро	$Q, \times 10^{-28} \text{ м}^2$ (барн)
^2H	2.73×10^{-3}
^{17}O	-2.6×10^{-2}
^{23}Na	0.12
^{59}Co	0.4
^{181}Ta	3

Градиент электрического поля

- Квадрупольные эффекты обусловлены взаимодействием квадрупольного момента ядра с градиентом электрического поля (ГЭП).
- ГЭП характеризует окружение ядра и складывается из его ближайшего электронного окружения и из зарядов и расположения ядер вокруг него.
- ГЭП – мера пространственной неоднородности электростатического потенциала V внутри ядра, который создаётся внешними зарядами.
- ГЭП – симметричный тензор 2-го ранга:

$$\mathbf{V} = \nabla E_{\alpha\beta} = \begin{pmatrix} V_{xx} & V_{xy} & V_{xz} \\ V_{yx} & V_{yy} & V_{yz} \\ V_{zx} & V_{zy} & V_{zz} \end{pmatrix} \xrightarrow{\text{Диагонализация}} \mathbf{V} = \begin{pmatrix} V_{x'x'} & 0 & 0 \\ 0 & V_{y'y'} & 0 \\ 0 & 0 & V_{z'z'} \end{pmatrix}$$

$$V_{\alpha\beta} \equiv \frac{\partial^2 V}{\partial x_\alpha \partial x_\beta}$$

$$x_\alpha, x_\beta = x, y, z$$

η – параметр асимметрии

$V_{x'x'}, V_{y'y'}, V_{z'z'}$ – главные компоненты тензора \mathbf{V}

$$|V_{z'z'}| \geq |V_{y'y'}| \geq |V_{x'x'}|$$

$$V_{x'x'} + V_{y'y'} + V_{z'z'} = 0$$

$$\eta = \left| \frac{V_{yy} - V_{xx}}{V_{zz}} \right|, \quad 0 \leq \eta \leq 1$$

Квадрупольное взаимодействие

- Квадрупольное взаимодействие – взаимодействие системы с внешним полем (или создающими его источниками), обусловленное наличием у системы квадрупольного момента.
- Квадрупольное взаимодействие вызывается неоднородностью внешнего поля.
- Переобозначим: $x', y', z' \rightarrow x, y, z$
- Пусть электрическое поле на ядре обладает осевой симметрией, т.е. градиент электрического поля аксиально-симметричен: $V_{xx} = V_{yy} \neq V_{zz} \Rightarrow \eta = 0$
- Тогда энергия W_Q взаимодействия заряда ядра с потенциалом V электрического поля (квадрупольная энергия):

$$W_Q = \int \rho(x, y, z) V(x, y, z) dv = \frac{eQV_{zz}}{4I(2I-1)} [3m^2 - I(I+1)],$$

где m – магнитное квантовое число, $m = I, I-1, \dots, -I$.

- $\chi = eQV_{zz} / h$ – постоянная квадрупольного взаимодействия
- $V_{zz} = eq$, где q – величина, которая сама по себе не имеет физического смысла в СИ (*)

(*) Dieter Freude; *Quadrupolar Nuclei in Solid-state Nuclear Magnetic Resonance*; in *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, R.A. Meyers (Ed.) pp. 12188 – 12224 © John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2000

Квадрупольные уровни энергии

- Квадрупольная частота:

$$\nu_Q = \frac{3e^2 q Q}{2I(2I-1)h} = \frac{3\chi}{2I(I-1)},$$

$$\omega_Q = \frac{3e^2 q Q}{2I(2I-1)\hbar}$$

- (*) Предполагаем, что квадрупольное взаимодействие мало по сравнению с взаимодействием ядра со статическим магнитным полем.
- Тогда энергетические уровни:

$$E_m = -\gamma\hbar B_0 m + \frac{e^2 q Q}{4I(2I-1)} \cdot \frac{3\cos^2 \theta - 1}{2} \cdot (3m^2 - I(I+1)),$$

где q – градиент электрического поля, Q – квадрупольный момент ядра, ϑ – угол между осью градиента электрического поля (который считается аксиально-симметричным) и магнитным полем.

(*) *Deborah Burstein; NMR studies of intracellular sodium in the perfused frog heart; submitted to the Harvard-Massachusetts Institute of Technology Division of Health sciences and technology in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy, 1986*

Диаграмма энергетических уровней для ядер со спином $3/2$

- Спин $I = 3/2 \Rightarrow$ 4 возможных значения для m : $+3/2, +1/2, -1/2, -3/2 \Rightarrow$
- \Rightarrow 4 возможных ориентаций в присутствии магнитного поля.
- Эти ориентации соответствуют 4-м возможным энергетическим уровням.
- Переходы разрешены только между соседними уровнями, которые эквидистантны.

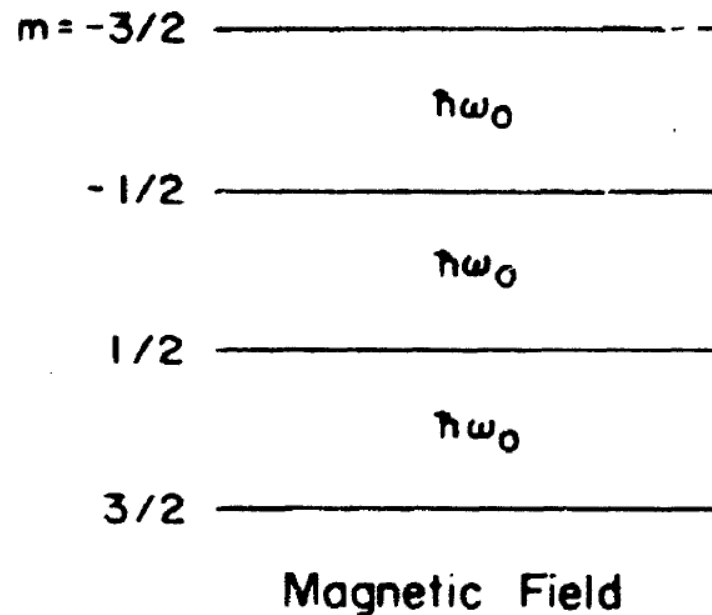
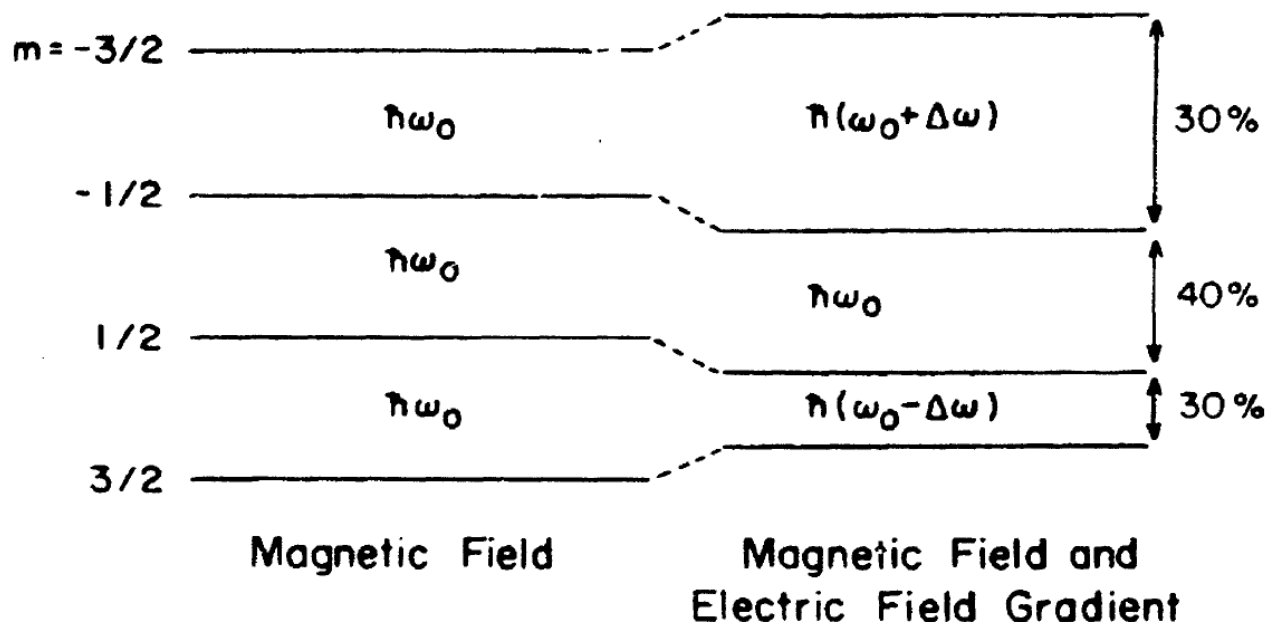


Диаграмма энергетических уровней для ядер со спином 3/2

- Ядро со спином 3/2 – квадрупольное ядро.
- Взаимодействие электрического квадрупольного момента с градиентами электрического поля приводит к сдвигу энергетических уровней (данное явление обусловлено разными ориентациями ядра относительно градиента электрического поля).



Релаксация ядер со спином 3/2

- Квадрупольное взаимодействие влияет на скорости релаксации ядер между энергетическими уровнями.
- Флуктуирующее поле, обеспечивающее механизм ядерной релаксации, описывается корреляционной функцией $C(t)$, которая описывает изменение поля со временем;
- $J(\omega)$ – фурье-преобразование функции $C(t)$, описывает спектральную плотность изменяющегося со временем поля.
- Для системы спинов 3/2 с одной резонансной частотой ω_0

T_1 и T_2 релаксации имеют 2 компоненты (*):

- 80% ядер релаксируют с T_1' :
$$\frac{1}{T_1'} = 2 \left(\frac{eQ}{\hbar} \right)^2 J(2\omega_0)$$

- 20% ядер – с T_1'' :
$$\frac{1}{T_1''} = 2 \left(\frac{eQ}{\hbar} \right)^2 J(\omega_0)$$

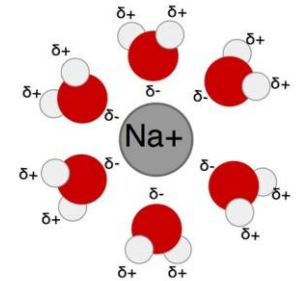
- 60% ядер – с T_2' :
$$\frac{1}{T_2'} = \left(\frac{eQ}{\hbar} \right)^2 [J(0) + J(\omega_0)]$$

- 40% ядер – с T_2'' :
$$\frac{1}{T_2''} = \left(\frac{eQ}{\hbar} \right)^2 [J(\omega_0) + J(2\omega_0)]$$

(*) P.S. Hubbard; *Nonexponential Nuclear Magnetic Relaxation by Quadrupole Interactions*; J. Chem. Phys. 53: 985 – 7, 1970

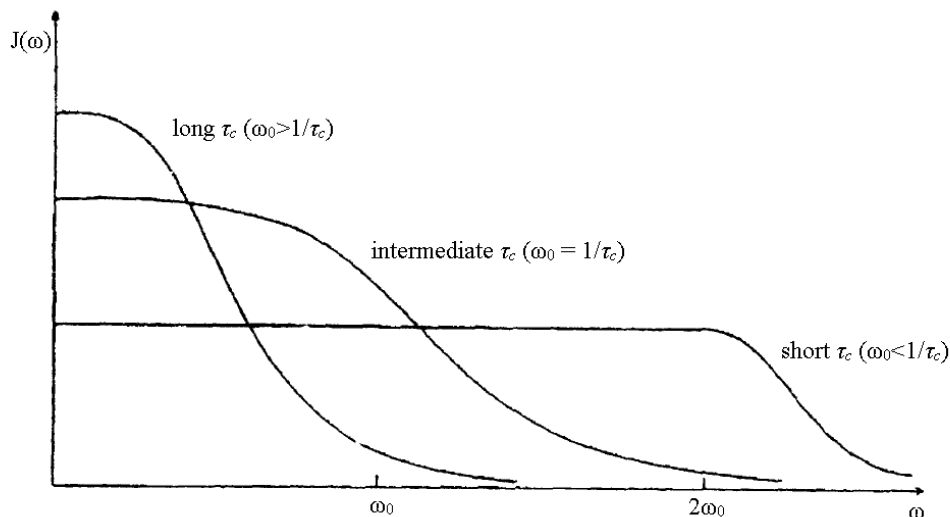
Релаксация ядер со спином 3/2

- Флуктуации поля обусловлены поступательным и вращательным движениями молекул воды в первой гидратной оболочке.
- (Гидратная оболочка – окружение иона, состоящее из одного или нескольких слоёв определённым образом ориентированных молекул воды)
- Вращательные движения вносят основной вклад в релаксацию (*).
- Функция спектральной плотности, соответствующая вращательному движению:



$$J(\omega) = \frac{(eq)^2}{20} \cdot \frac{\tau_c}{(1 + \omega^2 \tau_c^2)}$$

- τ_c – корреляционное время – характерное время затухания корреляционной функции – показатель длительности взаимодействия.



(*) S. Engstrom et al.; A Molecular Approach to Quadrupole Relaxation. Monte Carlo Simulations of Dilute Li^+ , Na^+ , and Cl^- Aqueous Solutions; J. Magn. Reson. 50: 1 – 20, 1982

Релаксация ядер со спином 3/2

$$\frac{1}{T_1'} = \frac{1}{10} \left(\frac{e^2 q Q}{\hbar} \right)^2 \cdot \frac{\tau_c}{(1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2)} \quad (80\%)$$

$$\frac{1}{T_1''} = \frac{1}{10} \left(\frac{e^2 q Q}{\hbar} \right)^2 \cdot \frac{\tau_c}{(1 + \omega_0^2 \tau_c^2)} \quad (20\%)$$

$$\frac{1}{T_2'} = \frac{1}{20} \left(\frac{e^2 q Q}{\hbar} \right)^2 \cdot \left(\tau_c + \frac{\tau_c}{(1 + \omega_0^2 \tau_c^2)} \right) \quad (60\%)$$

$$\frac{1}{T_2''} = \frac{1}{20} \left(\frac{e^2 q Q}{\hbar} \right)^2 \cdot \left(\frac{\tau_c}{(1 + \omega_0^2 \tau_c^2)} + \frac{\tau_c}{(1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2)} \right) \quad (40\%)$$

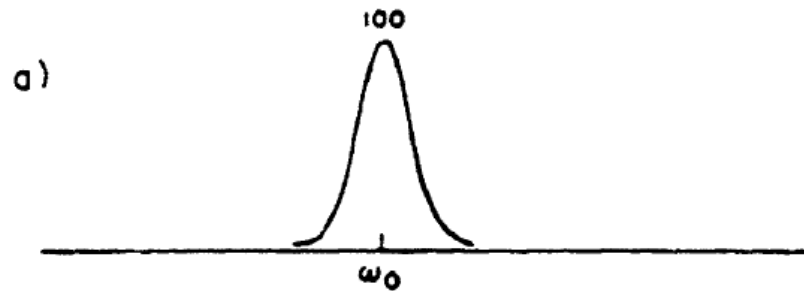
- Для свободных ионов: $\tau_c \approx 10^{-11}$ с. Резонансные частоты ~ 100 МГц $\Rightarrow \tau_c \ll 1/\omega_0$

\Rightarrow

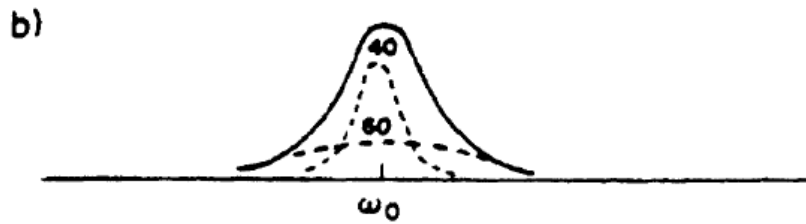
$$\frac{1}{T_1'} = \frac{1}{T_1''} = \frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_2''} = \frac{1}{10} \left(\frac{e^2 q Q}{\hbar} \right)^2 \tau_c$$

- Связанные ионы имеют длинное τ_c : $\tau_c \geq 1/\omega_0 \Rightarrow$ 2 разных значения T_2 и два разных значения T_1 (две компоненты T_1 близки по величине)

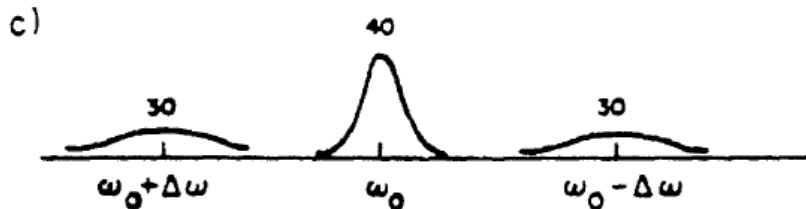
Спектры ядер со спином 3/2



Короткое τ_c : $\tau_c \ll 1/\omega_0$;
свободные ионы, быстрое движение
(быстро вращающиеся молекулы);
один резонансный пик;
спектр характерен для чистых водных
растворов



Среднее τ_c : $\tau_c \approx 1/\omega_0$;
связанные ионы, ограниченное движение
(медленное движение);
2 наложенных резонансных пика



Длинное τ_c : $\tau_c \gg 1/\omega_0$;
сильно связанные ионы, сильно
ограниченное движение;
3 отстоящих друг от друга резонанса

ЯМР свойства ядер Na

- ЯМР-активный изотоп натрия – $^{23}_{11}\text{Na}$;
- Гиромагнитное отношение $\gamma_{\text{Na}} = 11.26 \text{ МГц/Тл}$;
- Естественное содержание – 100%;
- Ларморова частота ^{23}Na на ~5% больше частоты ^{13}C и составляет ~26% от частоты ^1H ;
- Ядерный спин $^{23}\text{Na} = 3/2 \Rightarrow$ ядерный квадрупольный момент (ЯКМ) Q;
- ЯМР чувствительность $^{23}\text{Na} \sim 9.2\%$ от чувствительности ^1H ; (*)
- $[\text{Na}]_{in vivo}$ в ~ 2000 раз меньше концентрации протонов воды; (**)
- (*) и (**) \Rightarrow ОСШ в Na-MPT в ~ 3000 – 20000 раз меньше, чем в ^1H -MPT;
- ЯКМ Q взаимодействует с градиентами электрического поля (ГЭП), создаваемыми электронным окружением ядер;
- В жидкостях Q-ГЭП взаимодействие ~ 0 ;
- В полутвёрдых состояниях (биологических тканях) квадрупольное взаимодействие \Rightarrow двухэкспоненциальная релаксация;
- Короткое $T_{2,fast} = 0.5 - 5 \text{ мс} \Rightarrow \sim 60\%$ сигнала;
- Длинное $T_{2,slow} = 15 - 30 \text{ мс} \Rightarrow \sim 40\%$ сигнала

Концентрация и времена релаксации ядер Na в биологических тканях

Ткань	[Na ⁺] (мМ)	T ₁ (мс)	T _{2,fast} (мс)	T _{2,slow} (мс)
Белое вещ-во гол. мозга	20 – 60	15 – 35	0.8 – 3	15 – 30
Серое вещ-во гол. мозга	30 – 70	15 – 35	0.8 – 3	15 – 30
СМЖ	140 – 150	50 – 55	-	55 – 65
Хрящевая ткань	250 – 350	15 – 25	0.5 – 2.5	10 – 30
Кровь	140 – 150	20 – 40	2 – 3	12 – 20
Мышечная ткань	15 – 30	12 – 25	1.5 – 2.5	15 – 30

^{23}Na -MPT

- При многих патологиях детектируется рост $[\text{Na}^+]$
- Повышение $[\text{Na}^+]$ м/б вызвано:
 - ростом концентрации внутриклеточного натрия;
 - ростом внеклеточного объёма с постоянной концентрацией натрия;
 - увеличением васкуляризации.
- Для *in vivo* изучения состояния тканей необходимо разделить сигналы от двух компартментов – внутри- и внеклеточного Na

^{23}Na -МРТ. Применение реагентов

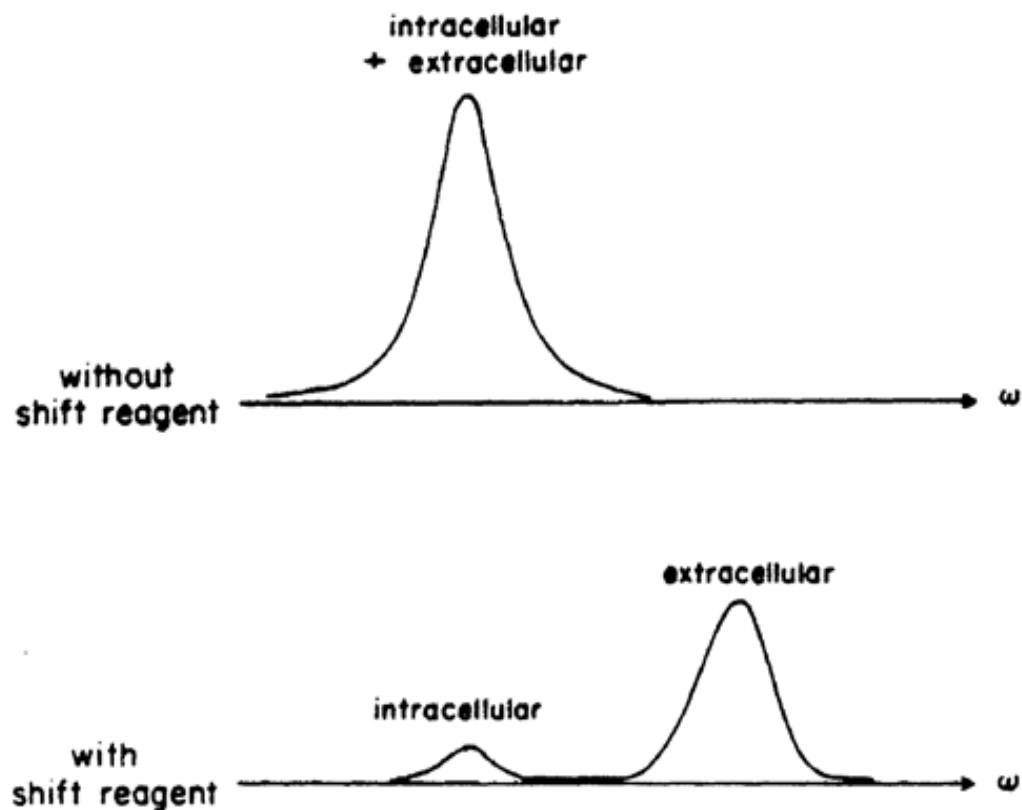
- Метод основан на использовании хелатов лантаноидов:
 - Tm (DOTP)⁵⁻ [thulium-1,4,7,10-tetraazacyclododecane 1,4,7,10-tetrakis(methylene phosphonate)]
 - Dy (PPP)₂⁷⁻ [dysprosium(III) bis-(tripolyphosphate)]
 - Dy (ТТНА)³⁻ [dysprosium (III) triethylenetetra-aminehexaacetate]
- Реагенты не проникают через клеточные мембраны => создают частотный сдвиг для ядер натрия только во внеклеточном пространстве
- Химический сдвиг ~ 20 – 40 ppm (в зависимости от концентрации реагентов)
- Хелаты не проходят через гематоэнцефалический барьер
- В связи с токсичностью не используются в исследованиях людей

1) P.M. Winter, N. Bansal, TmDOTP⁵⁻ as a Na-23 shift reagent for the subcutaneously implanted 9L gliosarcoma in rats, *Magn. Reson. Med.* 45 (2001) 436–442;

2) R.K. Gupta, P. Gupta, R.D. Moore, Nmr-studies of intracellular metal-ions in intact-cells and tissues, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 13 (1984) 221–246;

3) H. Naritomi, *In vivo* measurements of intracellular and extracellular Na⁺ and water in the brain and muscle by nuclear-magnetic-resonance spectroscopy with shift-reagent, *Biophys. J.* 52 (1987) 611–616

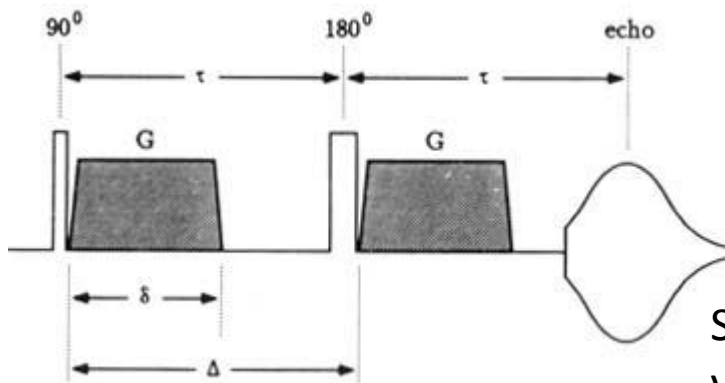
^{23}Na -МРТ. Применение реагентов



^{23}Na ЯМР спектры, полученные без добавления (вверху) и с добавлением (внизу) химсдвигового реагента

^{23}Na -МРТ. Диффузия

- Метод позволяет разделить МР-сигналы от внутри- и внеклеточного натрия на основании различия в свойствах движения ионов
- Большие скорости релаксации и малое гиромагнитное отношение ядер натрия => нужно использовать сильные градиенты магнитных полей и их быстрое переключение



Диффузионный эксперимент Stejskal и Tanner. 180° -импульс смещён в начало 2-го градиента для уменьшения влияния вихревых токов от 1-го градиента

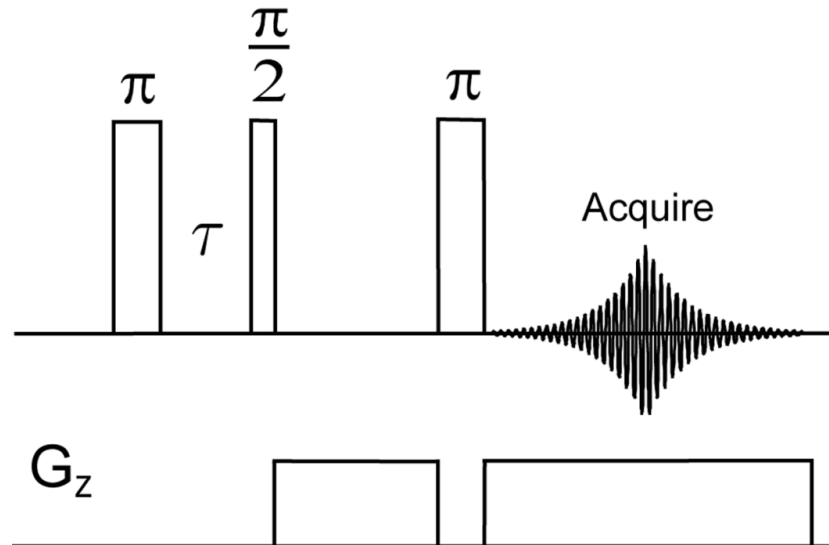
$$\frac{S}{S_0} = e^{-\gamma^2 g^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D} \equiv e^{-bD}$$

$$\lambda = \sqrt{2Dt_{\text{dif}}}$$

S/S_0 – ослабление амплитуды спинового эха;
 γg (Гц/см) – эффективная амплитуда градиента;
 δ – длительность градиента;
 Δ – время между началом 2-х градиентных импульсов;
 D (см²/с) – коэффициент диффузии;
 $t_{\text{dif}} = \Delta - \delta/3$ – время диффузии;
 λ – ср/кв смещение в произвольном направлении

^{23}Na -MPT. Инверсия-восстановление

- Применение ИП IR основано на различии времён T_1 релаксации ядер натрия во внутри- и внеклеточном пространствах
- Время T_1 релаксации внеклеточного натрия или свободного натрия в жидкостях больше, чем T_1 для внутриклеточного натрия => IR устраняет вклад сигнала от одной компоненты



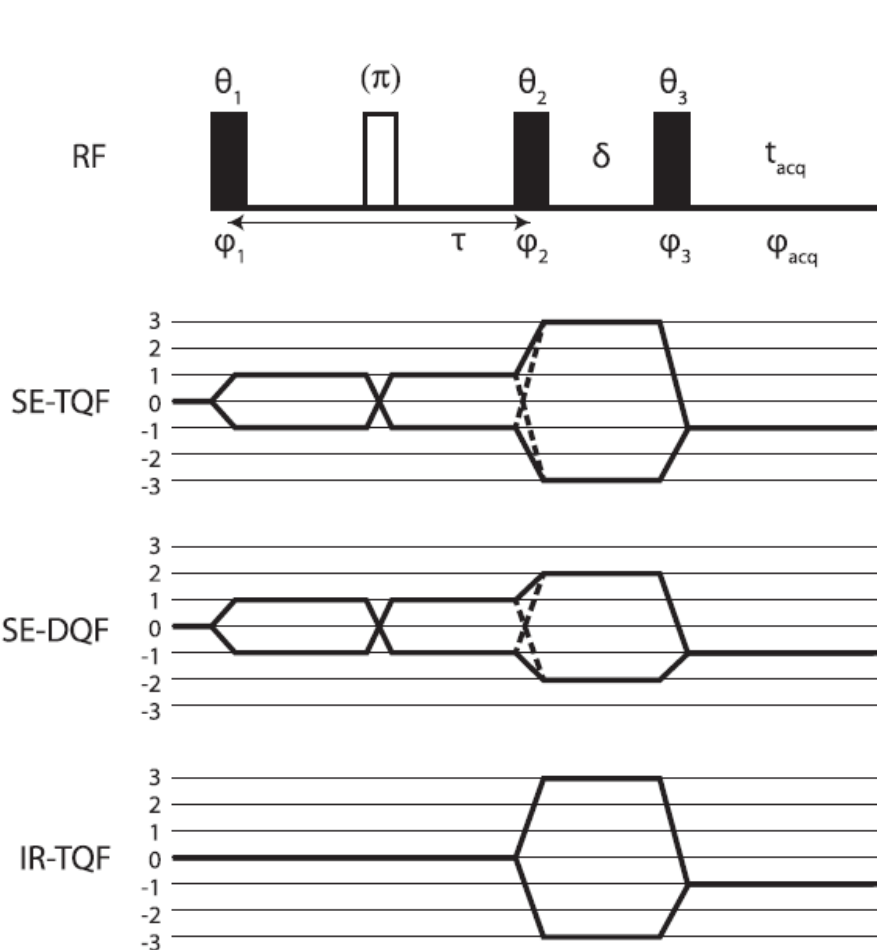
Недостаток: низкое ОСШ

P. Rong, R.R. Regatte, A. Jerschow, Clean demarcation of cartilage tissue ^{23}Na by inversion recovery, J. Magn. Reson. 193 (2008) 207–209

^{23}Na -MPT. Многоквантовые фильтры (Multiple Quantum Filters – MQF)

- Движение внутриклеточного натрия медленное
- Движение внеклеточного натрия быстрое
- TQF (triple quantum filter) позволяет выделить сигнал от медленного натрия
- => TQF можно применять для селективной регистрации сигнала от внутриклеточного натрия
- Недостатки:
 - низкая чувствительность (~ 10 % от интенсивности изображения, получаемого при использовании одиночного импульса)
 - необходимость в длинном фазовом цикле

^{23}Na -MPT. Множественные квантовые фильтры (Multiple Quantum Filters – MQF)



ИП MQF.

Для тройного квантового фильтра (SE-TQF):

$\theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = 90^\circ$, фазовый цикл $\phi_1 = 30^\circ, 90^\circ, 150^\circ, 210^\circ, 270^\circ, 330^\circ$, $\phi_2 = \phi_1$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_{\text{acq}} = 0, 180^\circ$.

Для двойного квантового фильтра (SE-DQF):

$\theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = 90^\circ$, фазовый цикл $\phi_1 = 0^\circ, 90^\circ, 180^\circ, 270^\circ$, $\phi_2 = \phi_1 - 90^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_{\text{acq}} = 0, 180^\circ$.

Для двойного квантового фильтра с импульсами с магическими углами поворота (DQF-MA):

$\theta_1 = 90^\circ$, $\theta_2 = \theta_3 = 54.7^\circ$, фазовый цикл такой же, как у SE-DQF.

Для ИП IR-TQF:

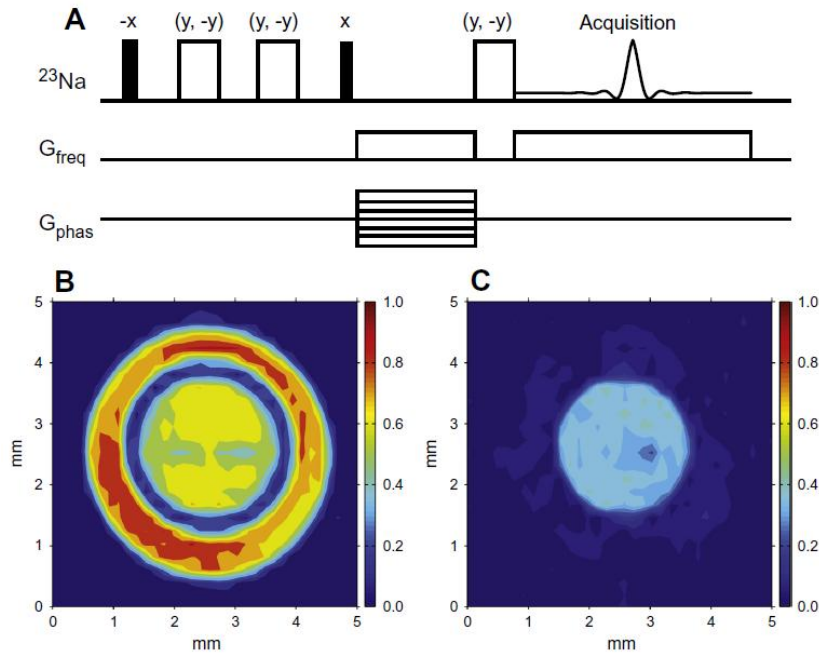
$\theta_1 = 180^\circ$, $\theta_2 = \theta_3 = 90^\circ$, нет дополнительного 180° -импульса, фазовый цикл $\phi_1 = 30^\circ, 90^\circ, 150^\circ, 210^\circ, 270^\circ, 330^\circ$, $\phi_2 = \phi_1 - 90^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_{\text{acq}} = 0, 180^\circ$.

Задержка δ д/б максимально короткой в связи с быстрым затуханием сигнала.

τ – время подготовки (preparation time или creation time);

t_{acq} – время сбора сигнала.

^{23}Na -MPT. Quadrupolar jump and return (QJR)



В РЧ канале белые импульсы – 180° , чёрные – 54.7° .

Относительные фазы импульсов показаны над импульсами.

Спаренные фазы означают, что фазы соответствующих импульсов изменяются.

Два 180° импульса между двумя 54.7° импульсами – для рефокусировки химических сдвигов.

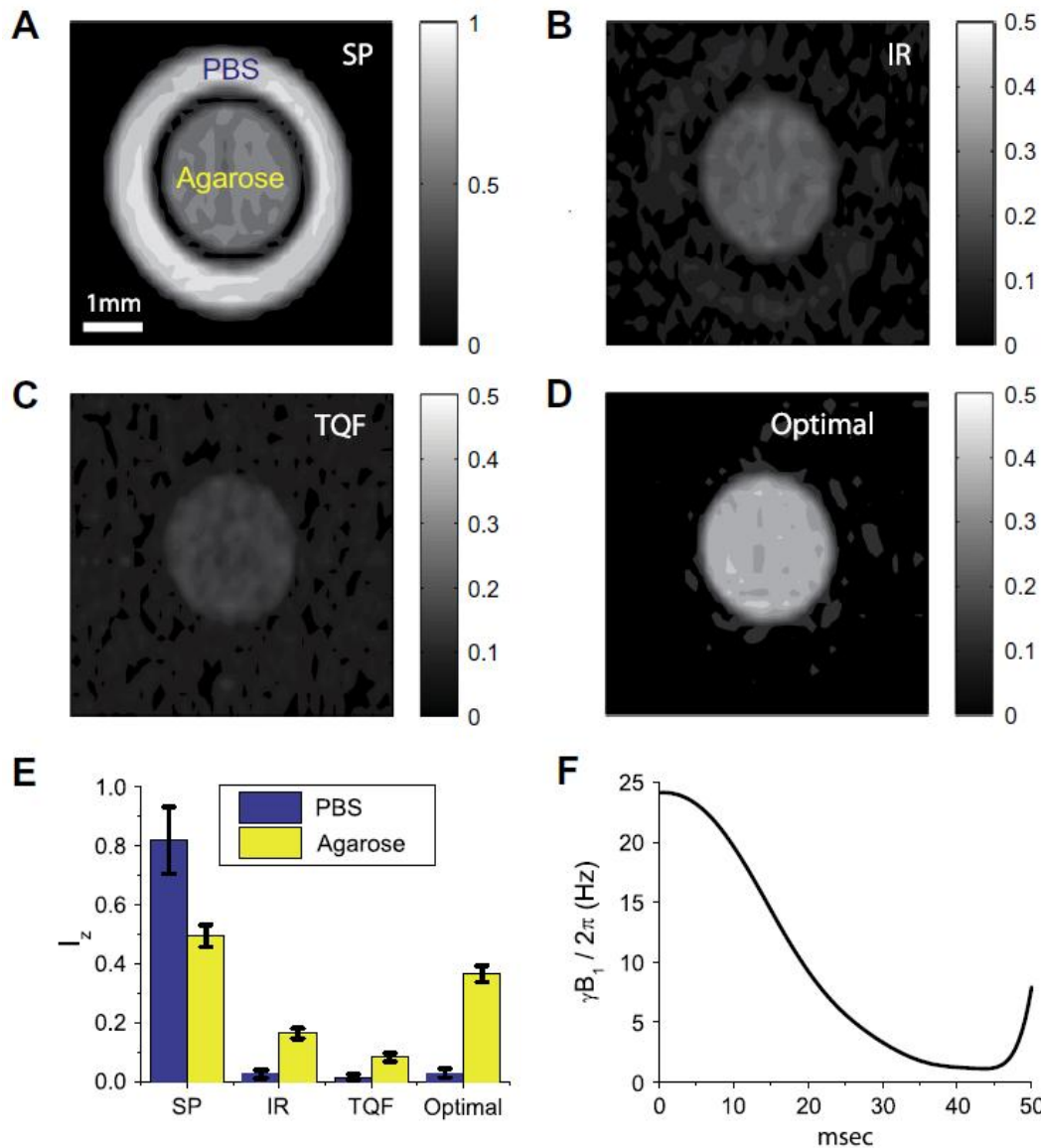
А) ИП QJR (quadrupolar jump and return).

В) 2D Na MR изображение. Для возбуждения сигнала использован неселективный 90° импульс.

С) 2D Na MR изображение. Для возбуждения сигнала применена ИП QJR с задержкой 2.5 мс.

Фантом состоит из 2-х концентрических трубок (диаметр 3 и 5 мм). Внутренняя трубка заполнена раствором с бактериофагами Pf1, внешняя – раствором NaCl с концентрацией 50 mM

²³Na-MPT. Optimal control pulse shape design (OCPSD)



²³Na MR изображения фантома, состоящего из внутренней трубки диаметром 3 мм с 20 % агарозным гелем ($T_{1,slow} = 31.5$ мс, $T_{1,fast} = 30.3$ мс, $T_{2,slow} = 28.5$ мс, $T_{2,fast} = 3.1$ мс) и внешней трубки диаметром 5 мм с PBS ($T_1 = T_2 = 56.4$ мс).

A) Неселективный 90° импульс

B) IR с задержкой 35.5 мс

C) SE-TQF

D) Оптимальный импульс

Интенсивности сигналов на изображениях отнормированы на пиксель с наибольшей интенсивностью на изображении (A).

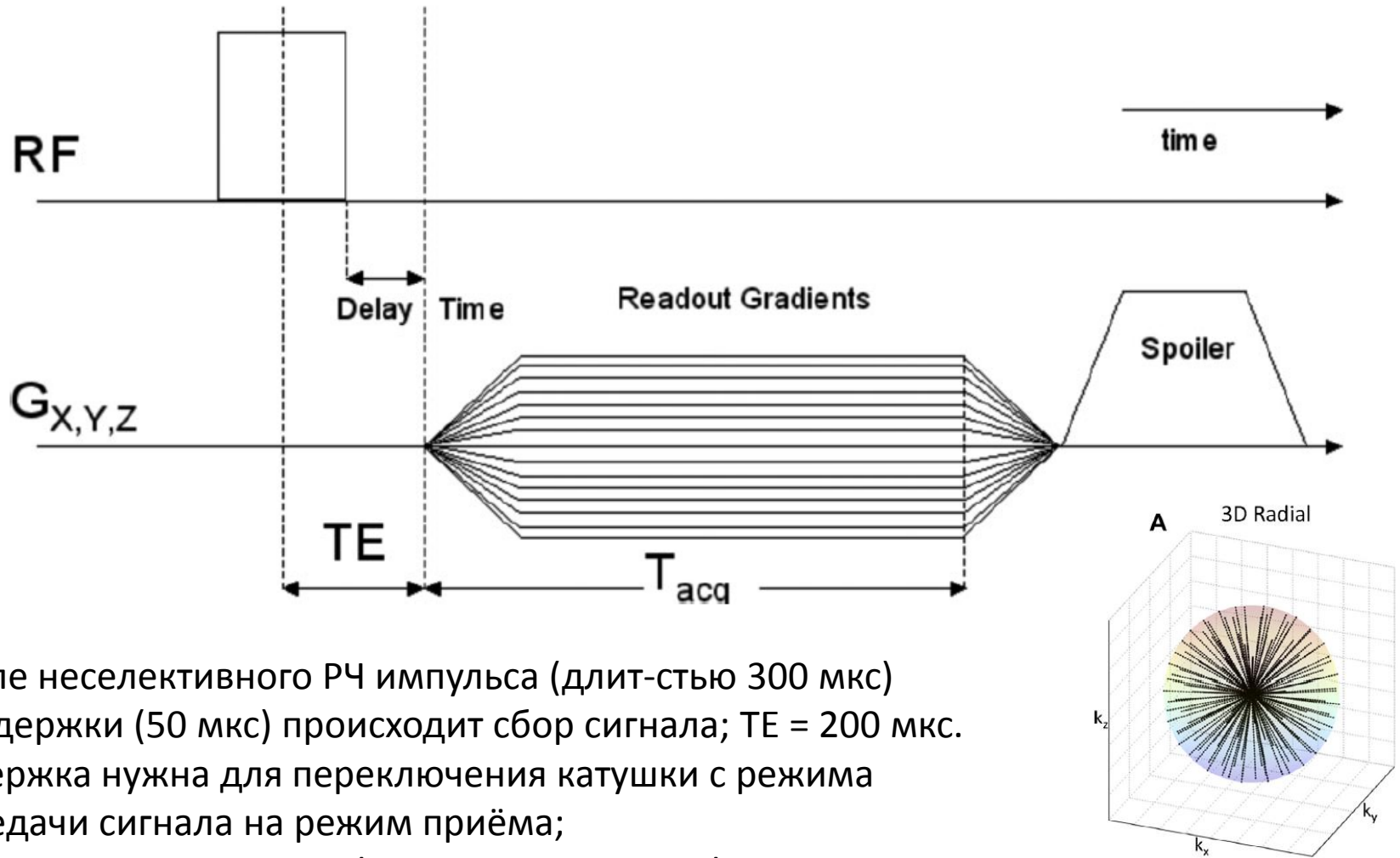
E) Сравнение усреднённых интенсивностей PBS и агарозного геля на изображениях (A – D).

F) Форма оптимального импульса

Считывающие импульсные последовательности для ^{23}Na -MPT

- UTE ИП (ultra short echo time):
 - 3D radial sequence
 - Density adapted radial sequence
 - Twisted projection imaging (TPI)
 - Zero Echo Time (ZTE)
 - Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition (PETRA)

3D radial sequence



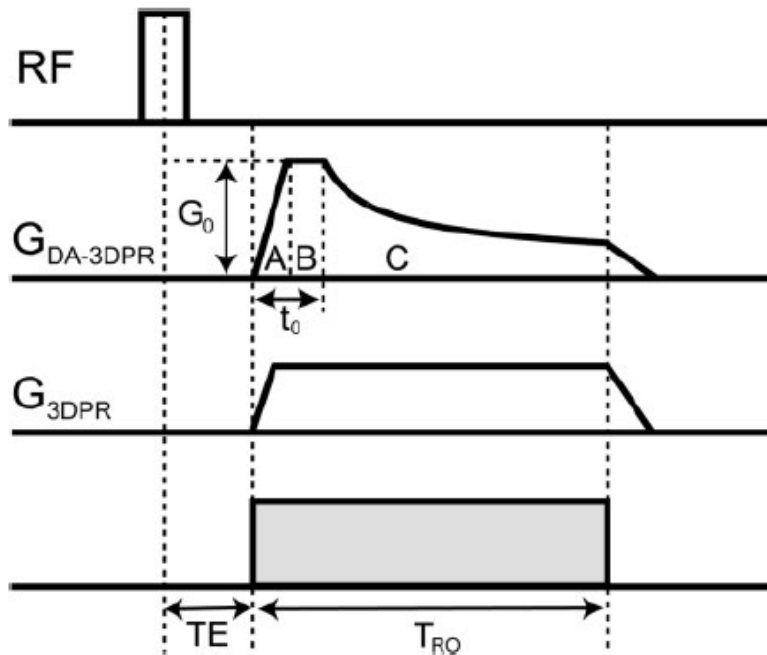
После неселективного РЧ импульса (длительностью 300 мкс) и задержки (50 мкс) происходит сбор сигнала; TE = 200 мкс. Задержка нужна для переключения катушки с режима передачи сигнала на режим приёма;

Преимущество: простая форма траектории в k-пр-ве;

Недостаток: низкое ОСШ

Sonia Nielles-Vallespin et al.; 3D Radial Projection Technique With Ultrashort Echo Times for Sodium MRI: Clinical Applications in Human Brain and Skeletal Muscle; Magnetic Resonance in Medicine 57:74–81 (2007)

Density adapted radial sequence (Density Adapted 3D Projection Reconstruction – DA 3DPR)



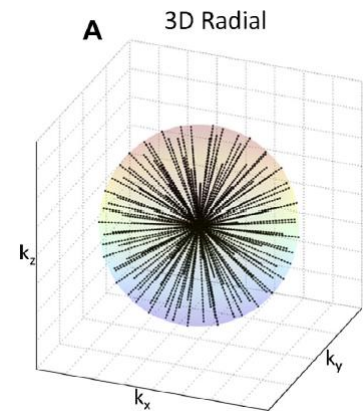
Считывающий градиент ($G_{DA-3DPR}$):

A: период нарастания

B: трапецевидная часть

C: density-adapted part

Плотность выборки
во внешней части
k-пр-ва остаётся
постоянной



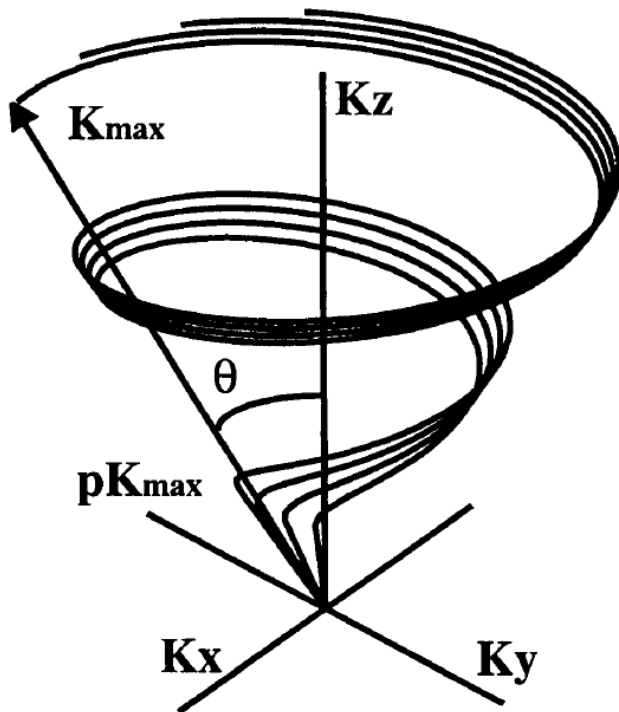
TE – временной интервал между
серединой возбуждающего РЧ
импульса и началом считывания

$$G(t) = k_0^2 G_0 (3\gamma k_0^2 G_0 (t - t_0) + k_0^3)^{-2/3} \text{ для } t \geq t_0$$

$$t_0 = 0.2 \text{ мс; TE} = 0.2 \text{ мс; TR}_0 = 10 \text{ мс; } G_0 \sim 10 \text{ мТл/м}$$

Преимущества: простая форма траектории заполнения k-пр-ва, высокое ОСШ

Twisted projection imaging (TPI)



1) Сфера радиусом K_{\max} разделяется на чётное число N_R колец, отстоящих друг от друга на расстояние, равное величине, обратной желаемому полю обзора. Каждое кольцо задаёт конус, соответствующий конкретному выбору полярного угла $\theta_0 = \theta(t=0)$.

2) На каждом конусе траектория k -пр-ва отступает от начала k -пр-ва вдоль радиальной линии на долю p ($p < 1$) радиуса K_{\max} ($k_0 = k(t=0) = pK_{\max}$). В этой точке $k(t)$, $\phi(t)$ и $\theta(t)$ начинают меняться по законам:

$$k(t) = (3\gamma G k_0^2 t + k_0^3)^{1/3};$$

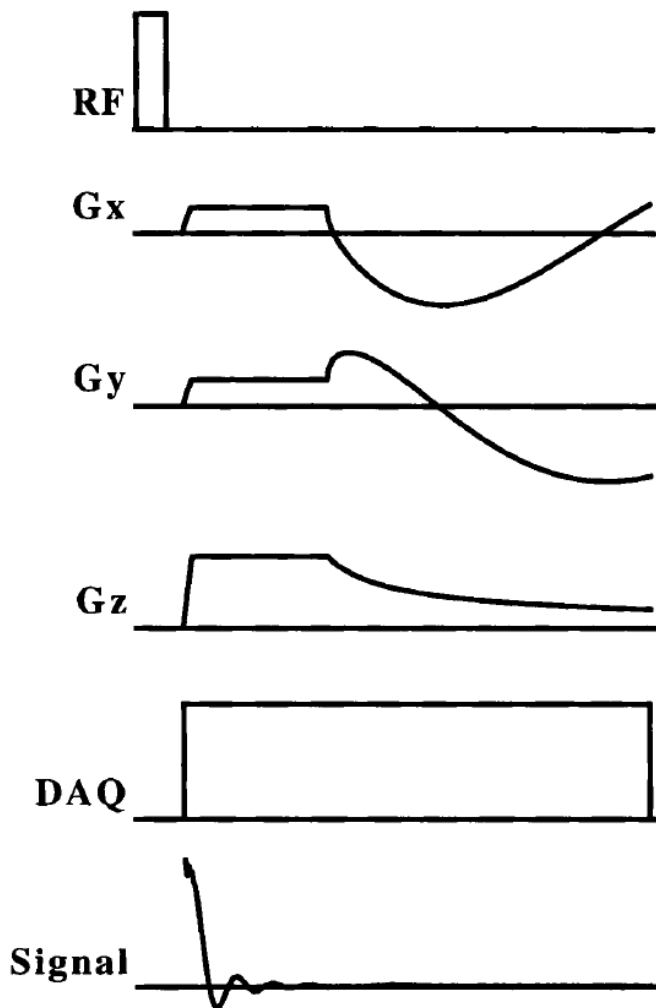
$$\phi(t) = (\chi(t) + \arctg(1/\chi(t)))/(2\sin\theta_0) + \phi_0;$$

$$\theta(t) = (\chi(t) + \arctg(1/\chi(t)))/2 + \theta_0;$$

$$\phi_0 = \phi(t=0); \quad \chi(t) = \sqrt{\frac{k^4}{k_0^4} - 1}$$

Плотность выборки сохраняется вплоть до того, как будет достигнуто значение K_{\max} .

Twisted projection imaging (TPI)



Импульсная последовательность, используемая для реализации схемы сбора данных TPI. Короткий, неселективный РЧ импульс подаётся для возбуждения объёма интереса. Сразу после РЧ возбуждения осуществляется регистрация сигнала спада свободной индукции в присутствии меняющихся со временем градиентов.

Преимущества: высокое ОСШ, короткое время сбора данных;

Недостатки: требование высокой скорости роста градиентов, сложная форма траектории заполнения k-пр-ва.

MRI with Zero Echo Time (ZTE)

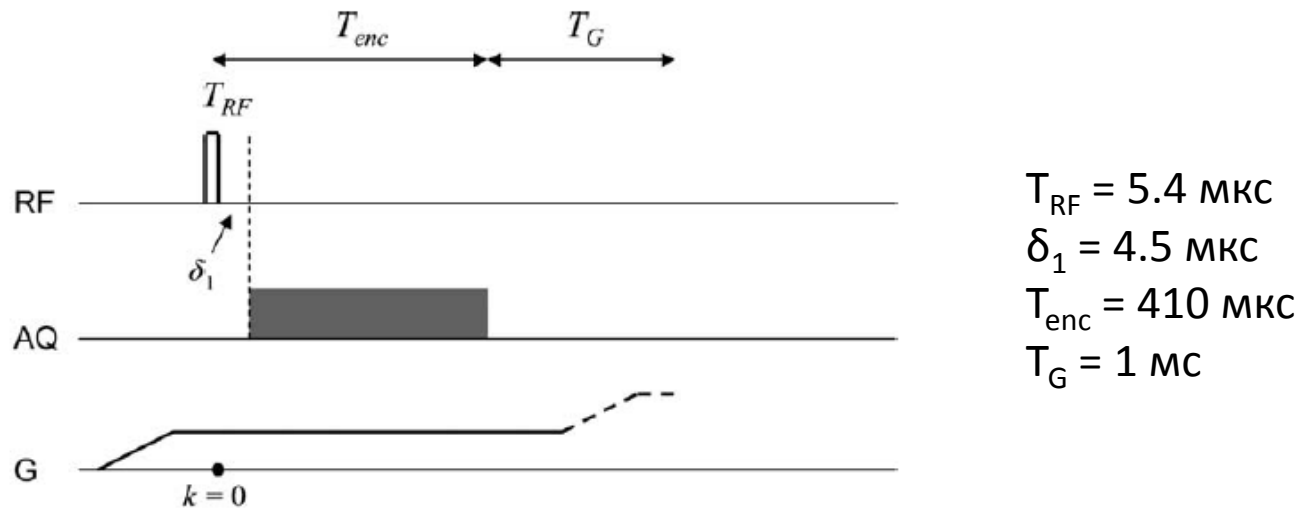
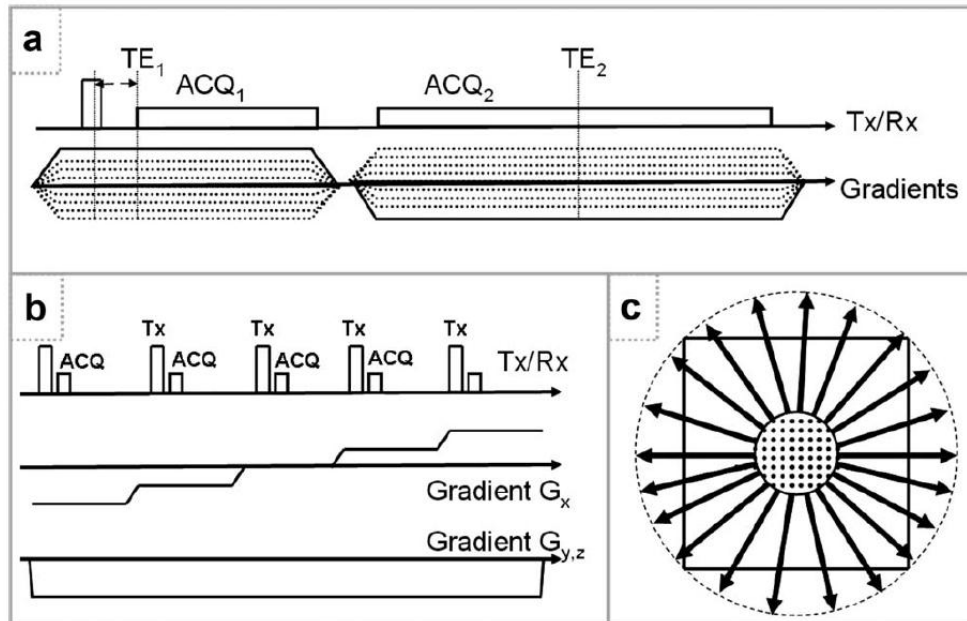


Схема сбора данных для одного считывания методом 3D radial MRI с TE = 0. Проекционный градиент, представляющий все три направления (x, y, z), настраивается до РЧ импульса, поэтому centre-out кодирование начинается с возбуждения и значение $k = 0$ может быть назначено позиции внутри импульса. Подаётся неселективный возбуждающий РЧ импульс длительности T_{RF} с последующей задержкой δ_1 , необходимой для переключения в режим приёма сигнала. Время повтора $TR = T_{enc} + T_G$ состоит из длительности кодирования T_{enc} и времени T_G для настройки следующего градиента и spoiling.

Преимущество: быстрый и тихий метод

Недостаток: низкое ОСШ

Pointwise Encoding Time Reduction with Radial Acquisition (PETRA)

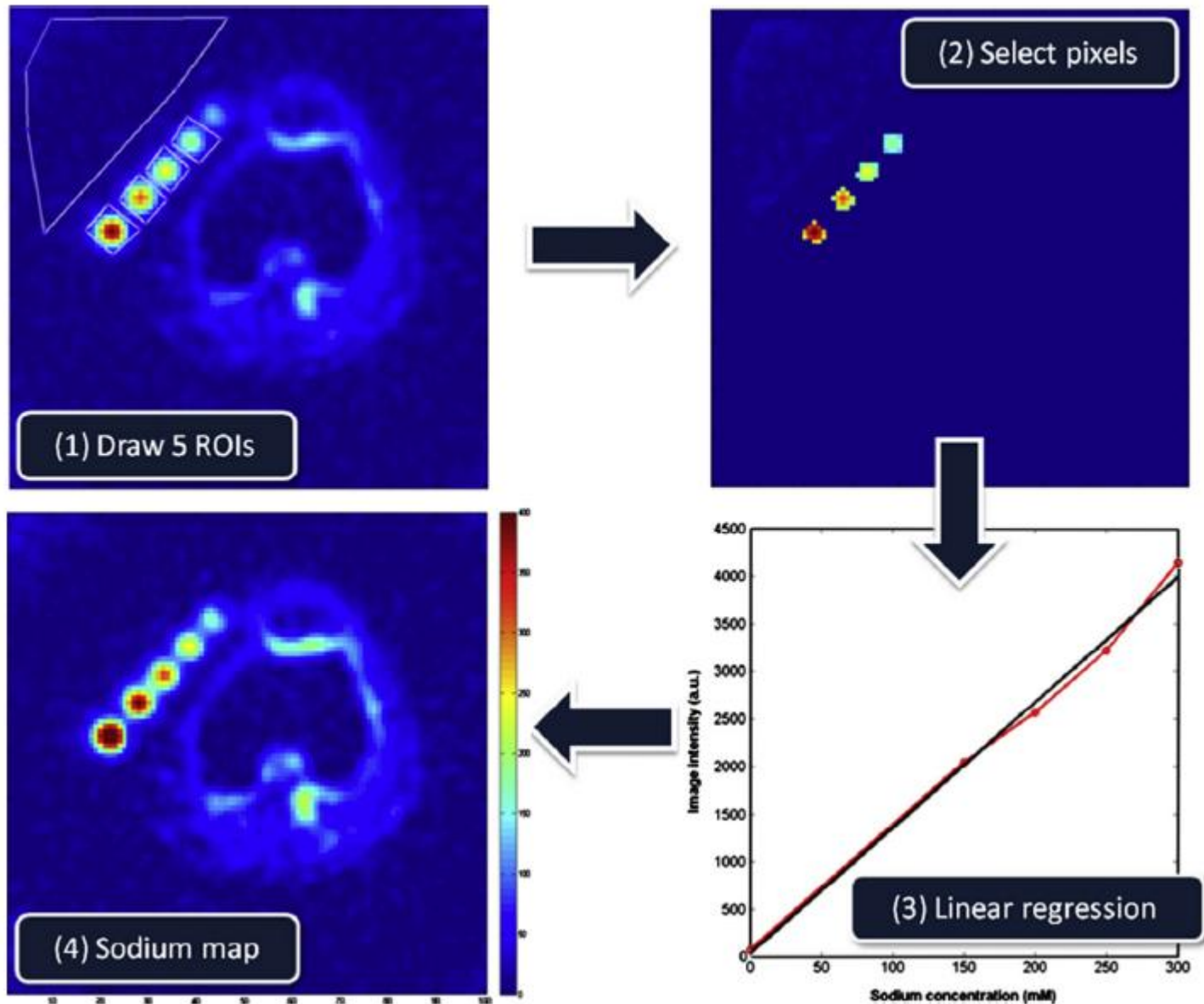


Преимущества:

быстрое сканирование,
высокое ОСШ,
короткое время кодирования
каждой точки k-пр-ва,
высокое пространственное
разрешение (1 мм),
не чувствителен к несовершенству
градиентов и вихревым токам,
не требует быстрого переключения
градиентов, матрица 256^3 может
быть получена за 2 – 4 мин.

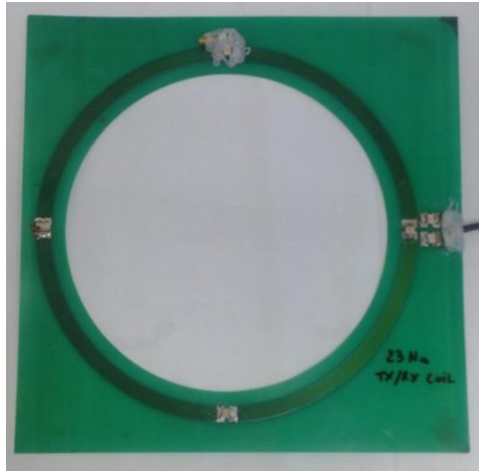
(а) Диаграмма радиальной части ИП PETRA. После неселективного возбуждения идёт сбор радиальной полупроекции (ACQ1). Для получения второго эха градиенты меняют свою полярность в конце 1-го сбора. Идёт сбор полной проекции с временем эхо TE_2 (ACQ2). (b) Диаграмма декартовой части ИП PETRA. Подаются градиенты для покрытия всех недостающих точек k-пр-ва в центре. (c) Схема заполнения k-пр-ва в ИП PETRA, изображённая для одного среза через середину 3D k-пр-ва.

Количественное определение натрия



РЧ катушки

^{23}Na на поверхностная РЧ катушка



Приёмо-передающая;

Настроена на Ларморову частоту ^{23}Na : 33.78 МГц ($B_0 = 3$ Тл);

Диаметр 25 см;

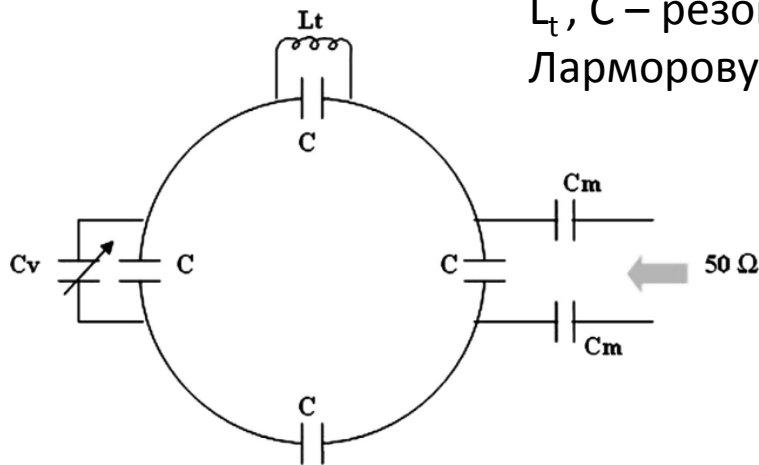
Петля из медной фольги (ширина 10 мм, толщина 70 мкм);

Настройка катушки (tuning) с помощью конденсаторов C
ATC 100C – American Technical Ceramics, USA;

Тонкая настройка катушки (fine-tuning) с помощью
конденсатора переменной ёмкости C_v AP40HV Voltronics, USA;

Согласование на 50 Ом с помощью конденсаторов C_m ;

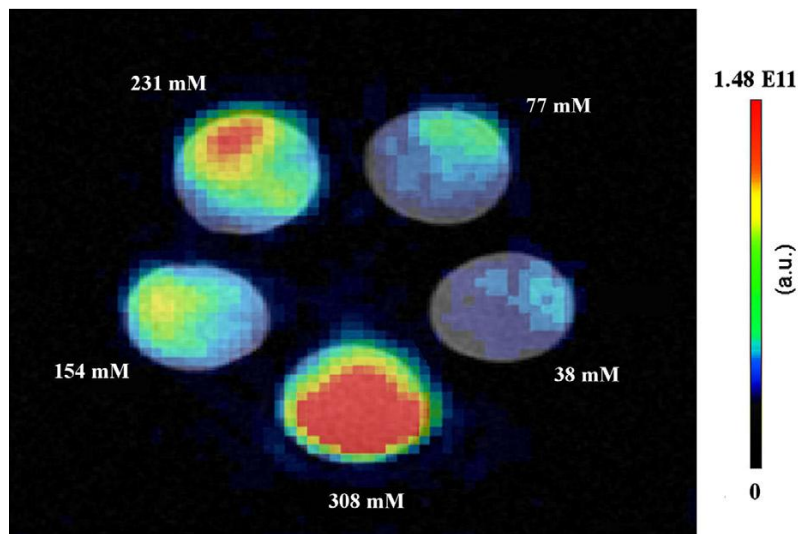
L_t , C – резонансный блокирующий контур, настроенный на
Ларморову частоту протонов 127.75 МГц



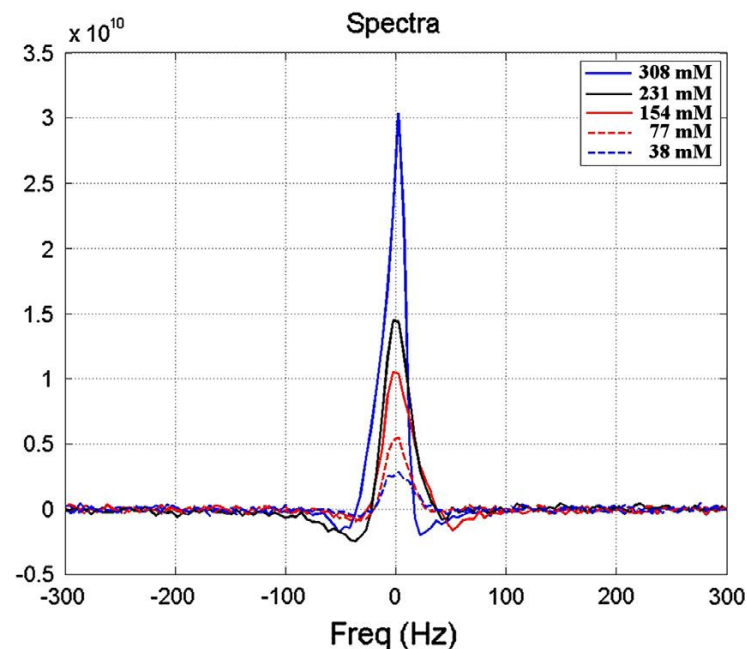
MPT: 3T GE Signa HDx

Giulio Giovannetti et al.; Improving sodium Magnetic Resonance in humans by design of a dedicated ^{23}Na surface coil; Measurement 50 (2014) 285–292

^{23}Na на поверхностная РЧ катушка



(a)

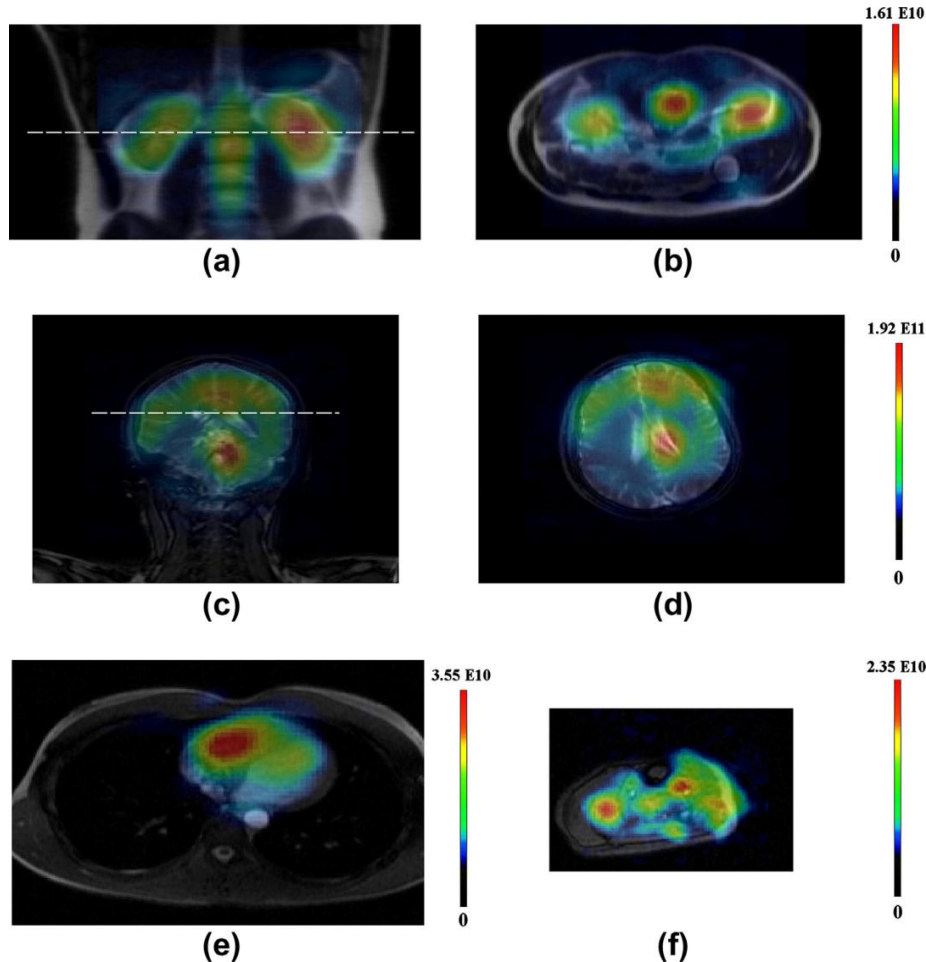


(b)

Эксперименты на фантоме. (a) Распределение сигнала ^{23}Na в 5-ти флаконах (диаметр 2.5 см) с разной концентрацией ^{23}Na (от 38 мМ до 308 мМ). (b) ^{23}Na МР спектры, полученные из зоны интереса размером 10 мм, размещённой в центре каждого флакона.

Giulio Giovannetti et al.; Improving sodium Magnetic Resonance in humans by design of a dedicated ^{23}Na surface coil; Measurement 50 (2014) 285–292

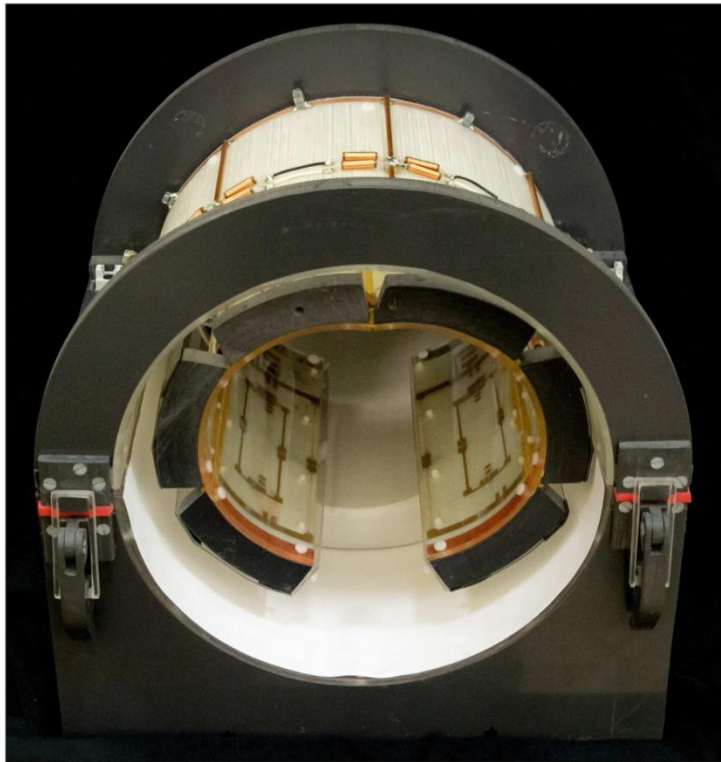
^{23}Na поверхностная РЧ катушка



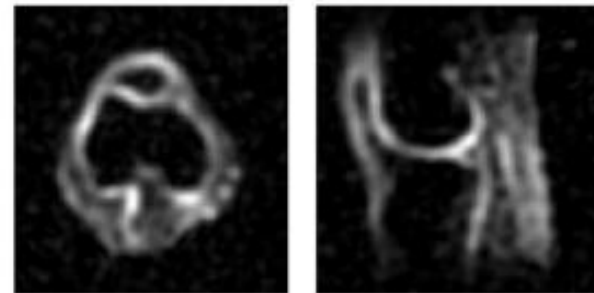
Результаты *in vivo* исследований человека. Цветовые ^{23}Na карты построены на основании ^{23}Na CSI (chemical shift imaging) и наложены на анатомические изображения.

(a) Почки в коронарном срезе; (b) почки в аксиальном срезе; (c) головной мозг в коронарном срезе; (d) головной мозг в аксиальном срезе; (e) сердце в аксиальном срезе; (f) голень в аксиальном срезе.

$^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ объёмная РЧ катушка для колена



Диаметр катушки = 25 см

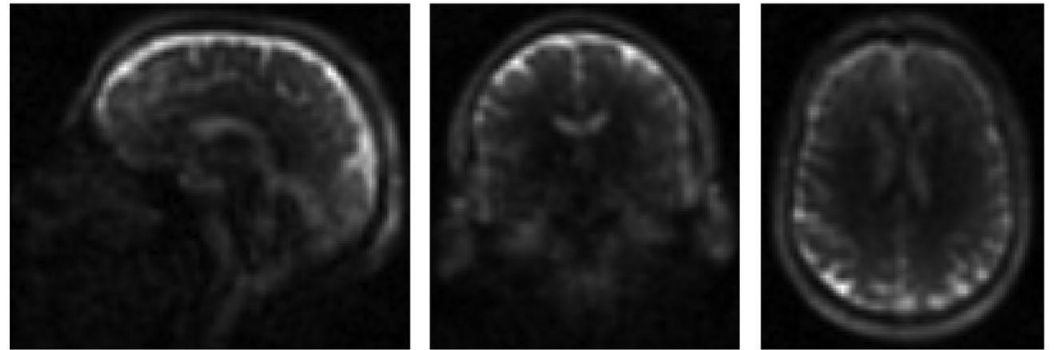
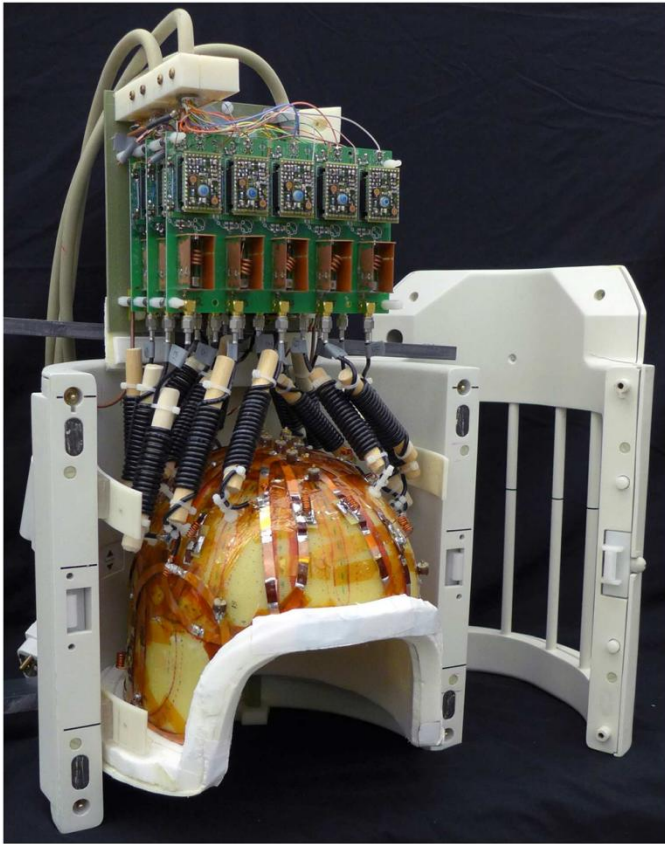


Пространственное изотропное разрешение 4 мм

Figure 5. 3-T, six-channel, $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ knee coil. Inner array is flexible to conform to various body types. Small rectangular ^1H elements can be seen inside two of the ^{23}Na elements in the posterior portion of the array.

Graham C. Wiggins et al.; High-performance radiofrequency coils for ^{23}Na MRI: brain and musculoskeletal applications; NMR Biomed. 2016; 29: 96–106

^{23}Na РЧ катушка для головы



TR/TE/FA = 100 мс/0.2 мс/80°

FOV = 288 мм;

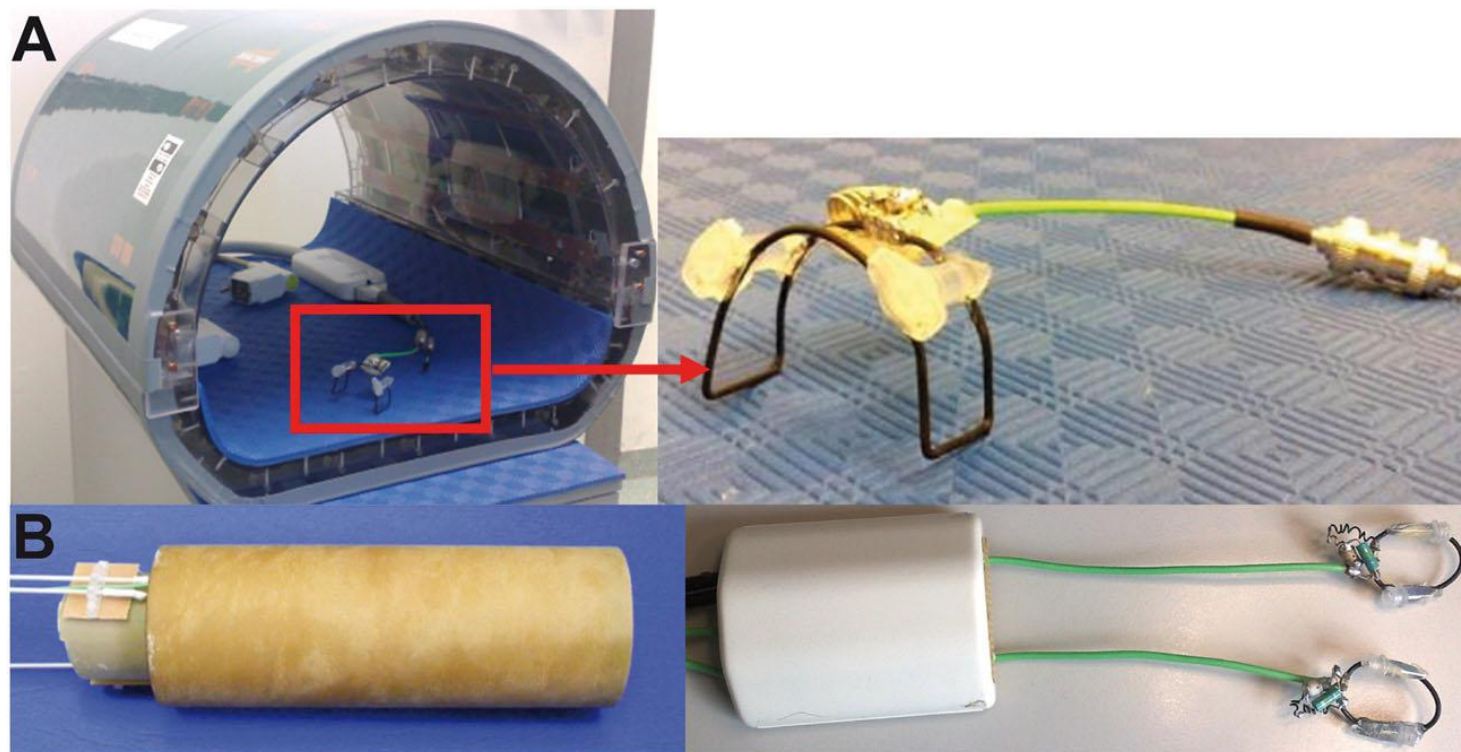
Пространств. изотропное разрешение = 3 мм

TA = 12 мин 48 сек

15-канальная ^{23}Na РЧ катушка для головы,
для поля 7 Тл

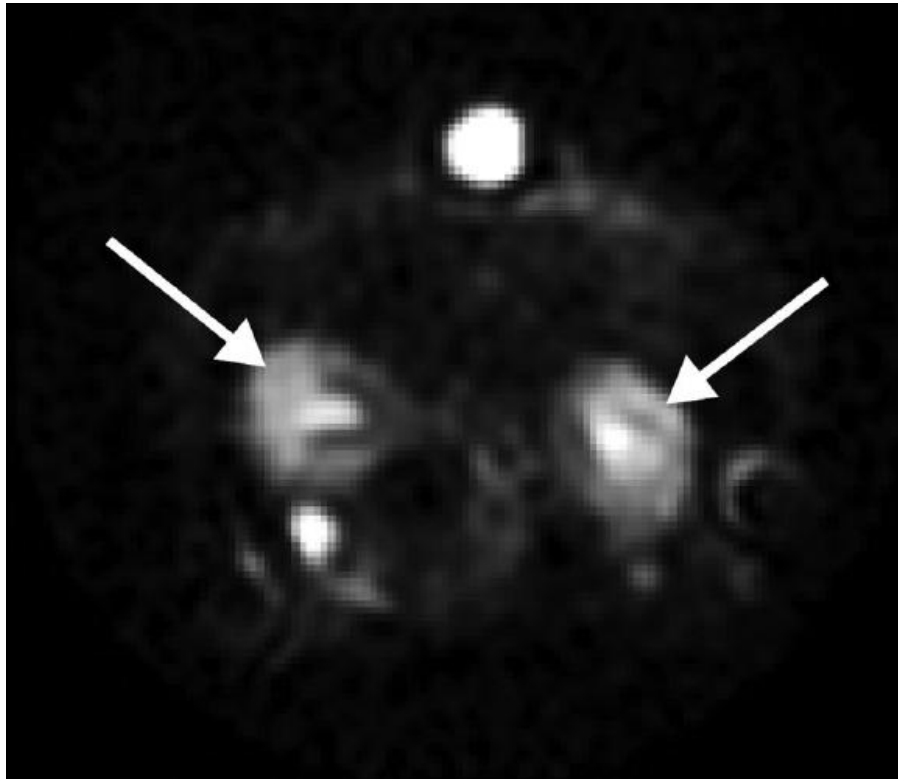
Graham C. Wiggins et al.; High-performance radiofrequency coils for ^{23}Na MRI: brain and musculoskeletal applications; NMR Biomed. 2016; 29: 96–106

^{23}Na РЧ катушка для почек



^{23}Na резонатор и седловидная приёмная поверхностная катушка для ^{23}Na МРТ почек крыс при 3 Тл (A) и 9.4 Тл (B)

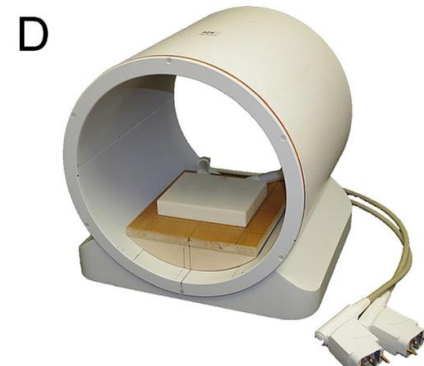
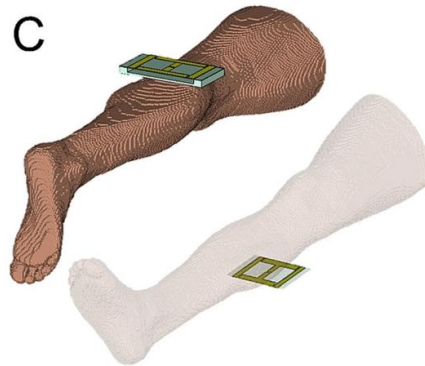
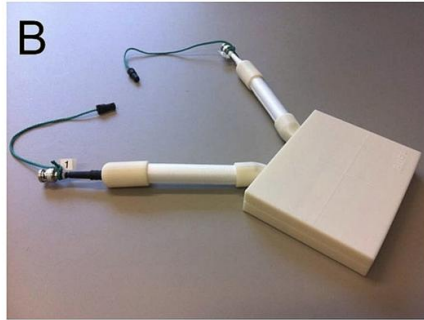
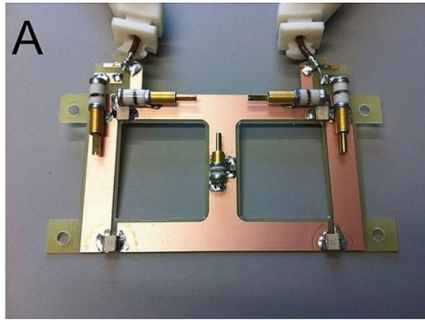
^{23}Na РЧ катушка для почек



^{23}Na МРТ здоровых почек крысы. Пространственное разрешение = $1.0 \times 1.0 \times 4.0 \text{ мм}^3$

Поле = 9.4 Тл

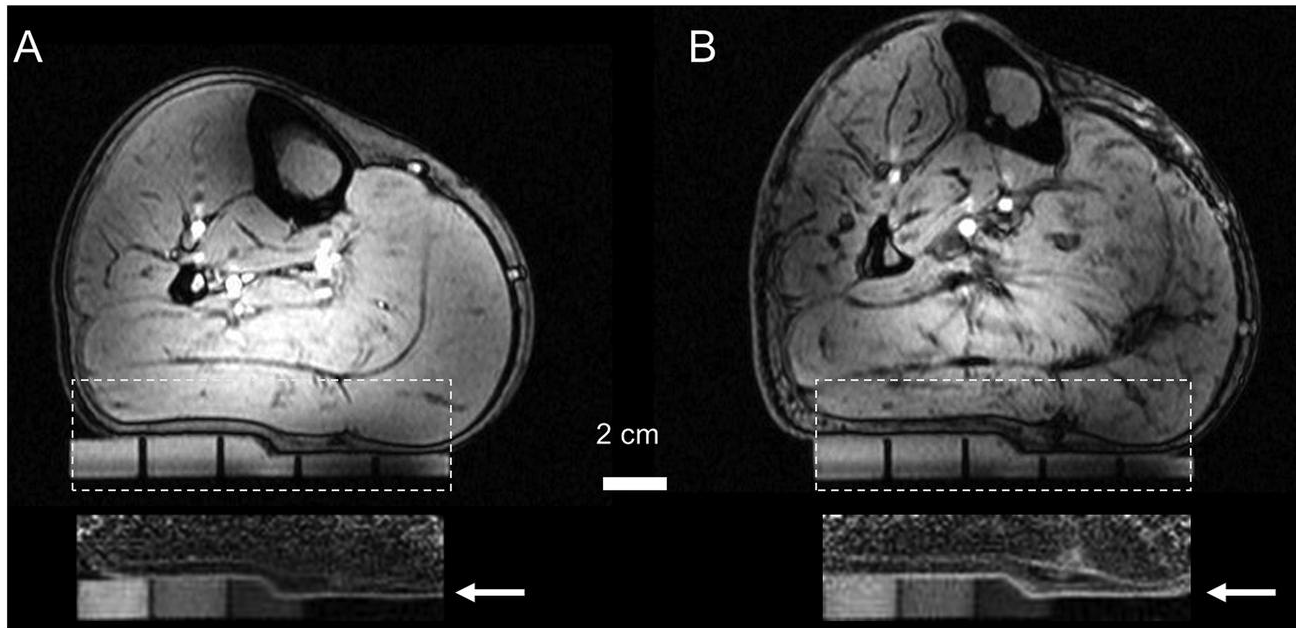
^{23}Na РЧ катушка для кожи



Плоская катушка состоит из 2-х петлевых медных элементов;
Внешний размер петли: 70 мм × 64 мм;
Ширина: 12 мм;
Толщина: 16 мкм;
Для настройки и согласования использованы немагнитные керамические (American Technical Ceramics) и триммерные конденсаторы (Voltronics).

(A) Конструкция двух-элементной приёмо-передающей поверхностной РЧ катушки для *in vivo* ^{23}Na МРТ кожи человека при 7 Тл. (B) Катушка в корпусе. (C) Схема расположения ^{23}Na катушки относительно голени. В *in vivo* экспериментах объекты исследования были позиционированы «feet first» и на спине, ^{23}Na катушка располагалась под голенью. (D) Расположение ^{23}Na катушки в ^1H катушке типа «птичья клетка». Для калибровки концентрации использовались агарозные фантомы с концентрациями 0, 20, 40 и 60 ммоль/л. Фантомы размещались сверху ^{23}Na катушки.

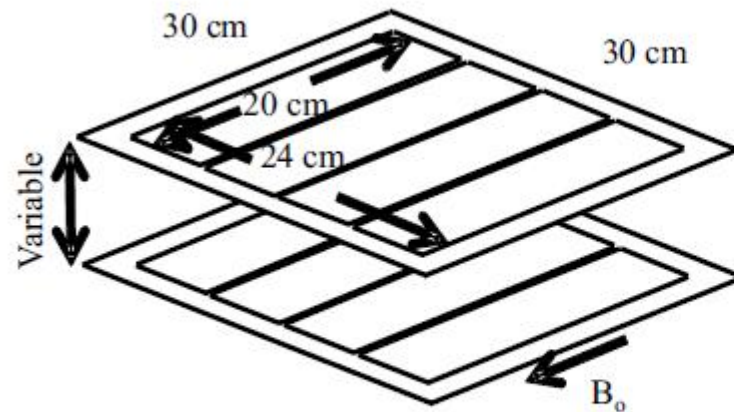
^{23}Na РЧ катушка для кожи



Аксиальный срез ^1H -МРТ голени человека (вверху) и ^{23}Na -МРТ (внизу) кожи человека в том же срезе. (А) Возраст: 25 лет; (В) Возраст: 67 лет. Положения среза в (А) и (В) одинаковы. Увеличенные ^{23}Na -МР изображения (внизу) соответствуют зонам, выделенным на ^1H -МР изображениях. Кожа (отмечена стрелкой) хорошо визуализируется на ^{23}Na -МР изображениях, на которых также видны фантомы, заполненные агарозным гелем с увеличивающейся концентрацией Na^+ (справа налево)

МРТ: 7 Тл Magnetom Siemens Healthcare

$^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ РЧ катушка для органов брюшной полости



Каждая пластина состоит из одной ^{23}Na передающей катушки, 4-х ^{23}Na принимающих элементов и одной ^1H приёмно-передающей петли

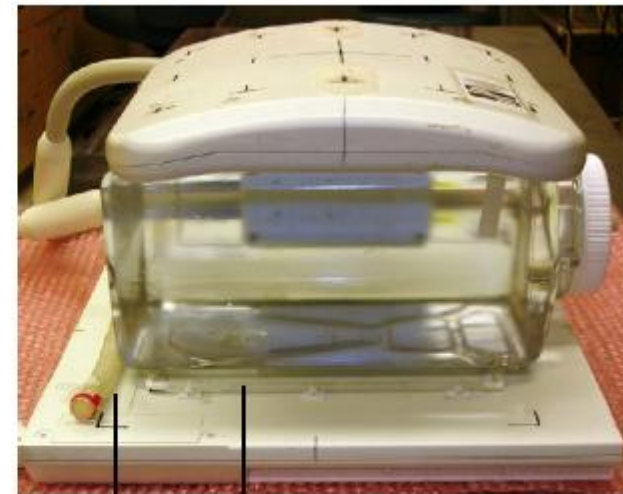
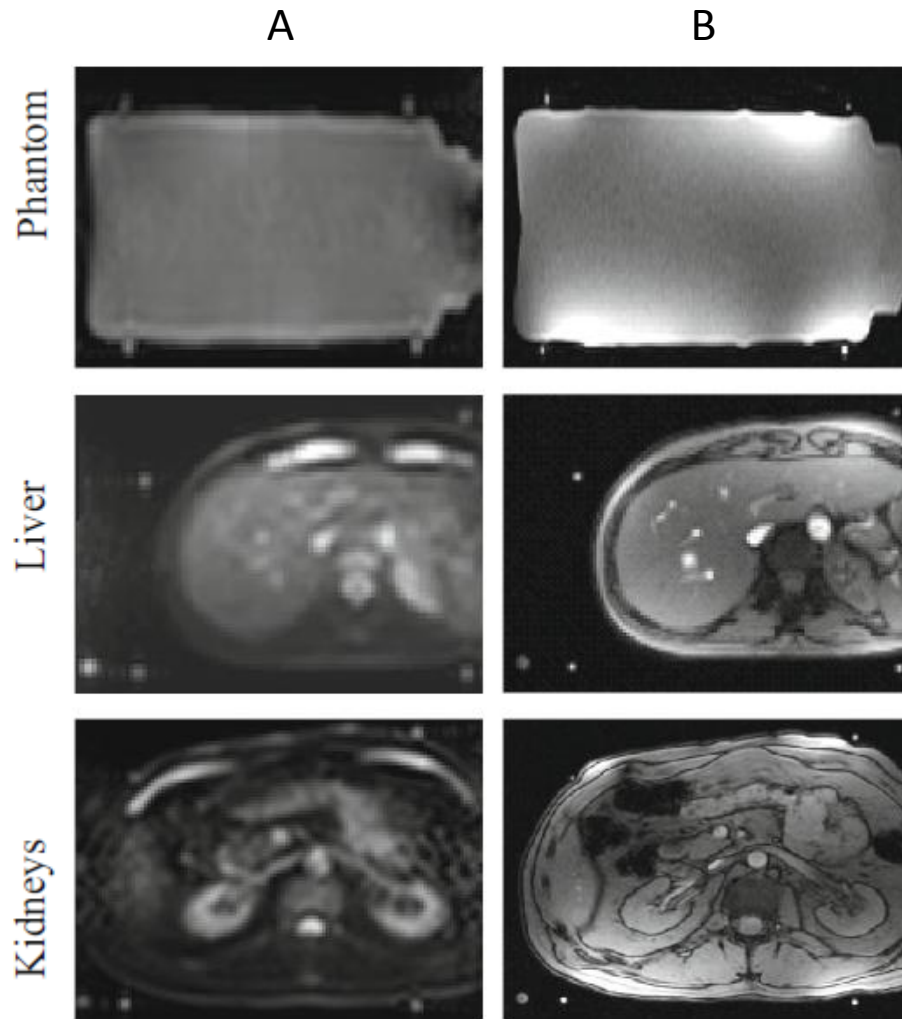


Fig. 1. Design for the 8-channel dual-tuned ^{23}Na and ^1H torso coil with the polyethylene and NaCl tubes used for co-registration and signal intensity reference to calculate tissue sodium concentration.

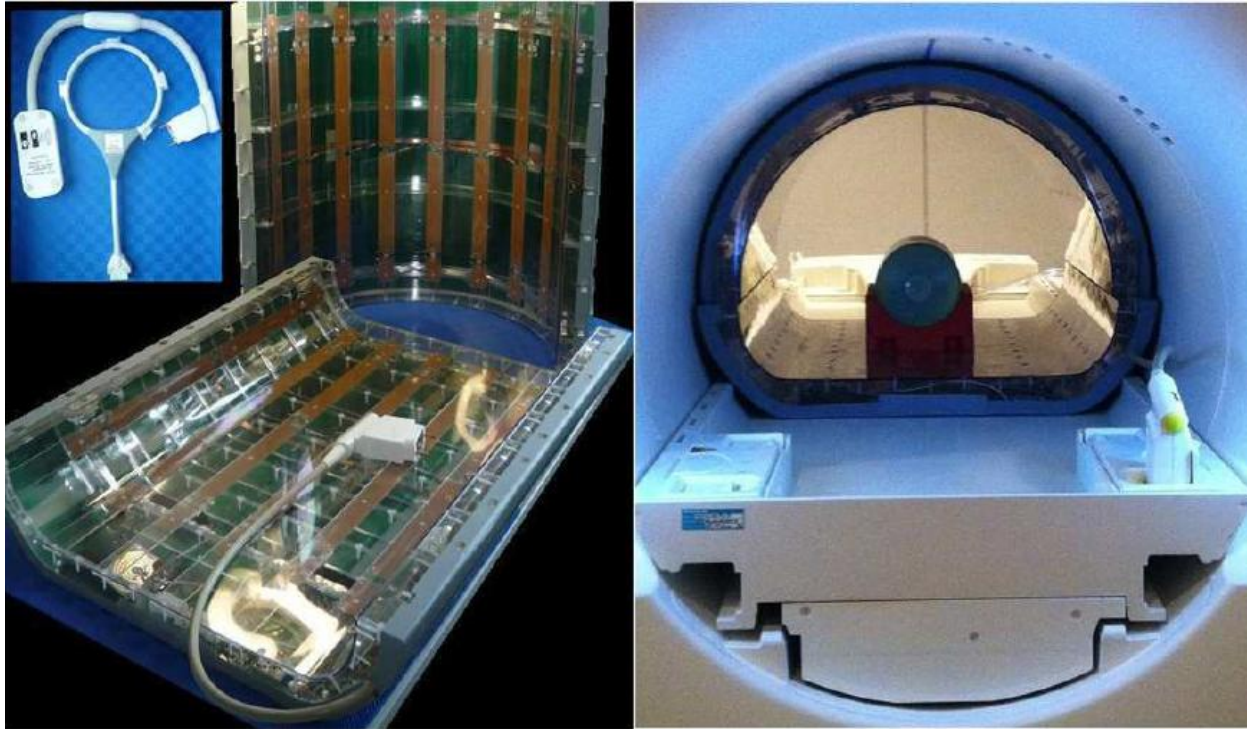
$^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ РЧ катушка для органов брюшной полости



(A) Транс-аксиальные ^{23}Na МР изображения фантома с раствором NaCl объёмом 20 л, печени и почек (*in vivo*);
(B) ^1H МРТ

MPT: Siemens 3T TIM Trio

^{23}Na РЧ катушка для всего тела



Слева – разобранная асимметричная РЧ катушка типа «птичья клетка» для проведения ^{23}Na МРТ всего тела человека при 3 Тл со вставкой изображения ^{23}Na приёмной поверхностной катушки и адаптера.

Справа – ^{23}Na -резонатор для всего тела и фантом в виде бутылки, помещённые в отверстие магнита.

F. Wetterling et al.; Whole body sodium MRI at 3 T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer, Phys. Med. Biol. 57 (2012) 4555–4567

^{23}Na РЧ катушка для всего тела

whole body ^{23}Na birdcage resonator @3T:

- 32.586MHz
- asymmetric separable structure
- 16 rod low-pass design
- tuned to 90kg human load
- rf-shield
- active decoupling via PIN diode in every rod

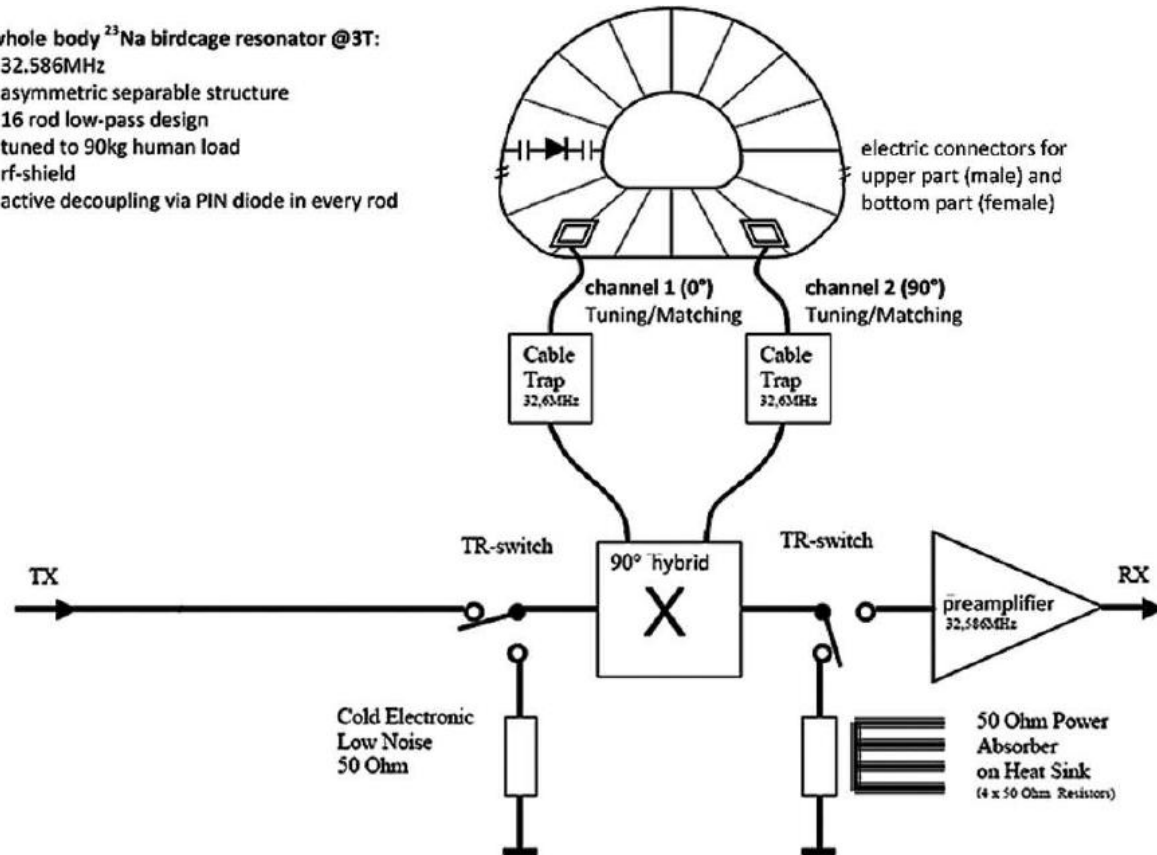
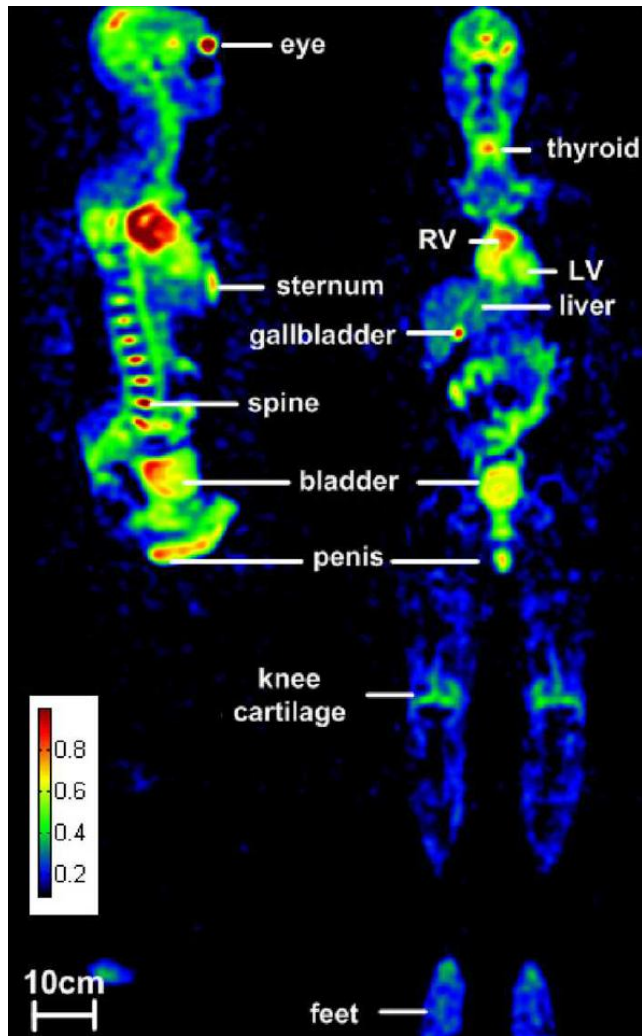


Figure 1. Schematic electronic circuit diagram for asymmetric ^{23}Na whole body birdcage resonator. Note the asymmetric feeding points in the right- and left-lower corner of the low-pass resonator. The diode shown in the figure is part of the active decoupling system. The biasing components as well as the remaining diodes and tuning capacitors in the other rungs are omitted for clarity.

F. Wetterling et al.; Whole body sodium MRI at 3 T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer, Phys. Med. Biol. 57 (2012) 4555–4567

^{23}Na РЧ катушка для всего тела



Качественные ^{23}Na изображения всего тела добровольца в сагиттальной и коронарной проекциях

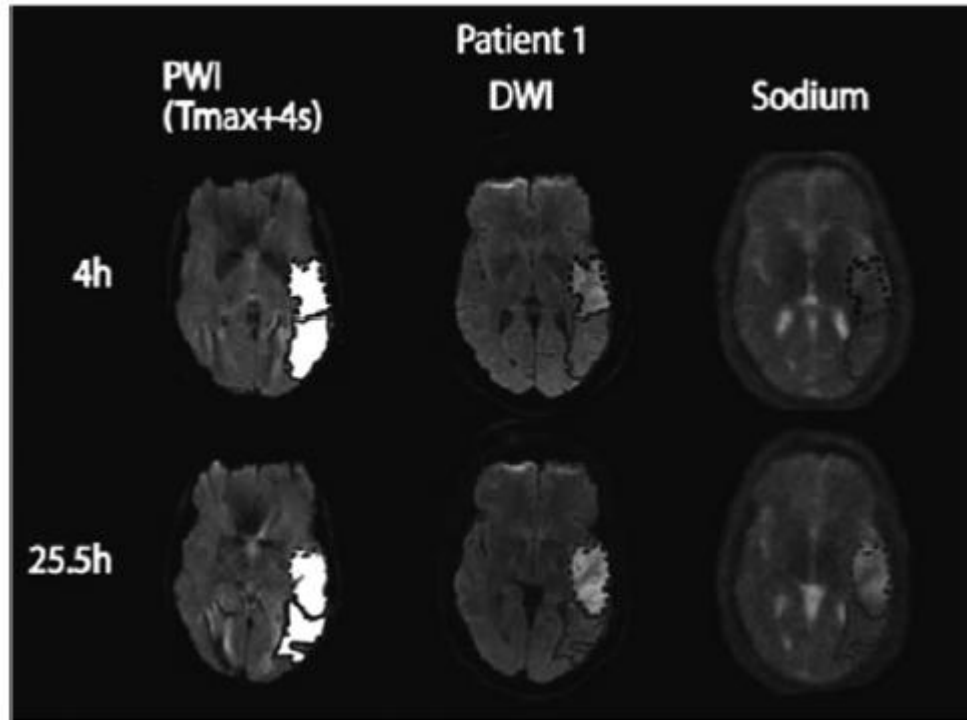
Поле = 3 Тл

F. Wetterling et al.; Whole body sodium MRI at 3 T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer, Phys. Med. Biol. 57 (2012) 4555–4567

Биомедицинские приложения ^{23}Na -МРТ

- Головной мозг
 - Опухоли
 - Инсульт
 - Рассеянный склероз
 - Болезнь Альцгеймера
 - Болезнь Хантингтона
- Рак груди
- Сердце
- Скелетные мышцы
 - Диабет
 - Мышечные каналопатии
 - Миотоническая дистрофия
 - Гипертония
- Хрящевая ткань
 - Остеоартрит
 - Межпозвоночные диски
- Сухожилия
- Брюшная полость
 - Почки
 - Простата
 - Матка
- Рак лёгких
- Всё тело

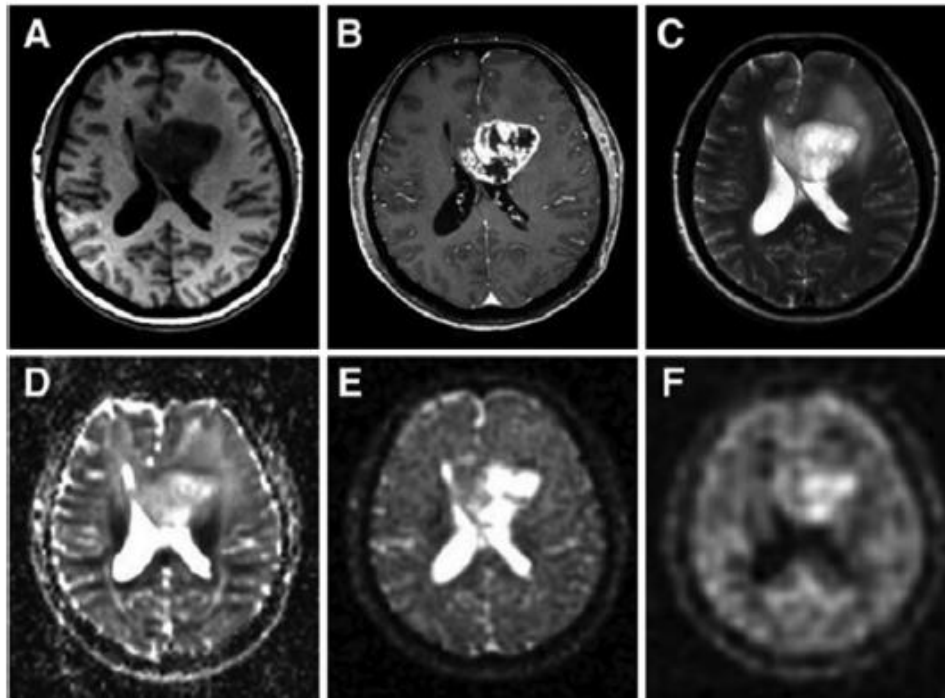
Головной мозг. Инсульт



Перфузионно-взвешенная (ПВ) ^1H МРТ, диффузионно-взвешенная (ДВ) ^1H МРТ и ^{23}Na МРТ (TPI – twisted projection imaging) головного мозга пациента с острым ишемическим инсультом – через 4 и 25 ч после появления симптомов. На ПВ изображениях белым цветом выделены области гипоперфузии. На ДВ изображениях гиперинтенсивная область оконтурена пунктирной линией, а зона полутени (penumbra) оконтурена сплошной линией. ПВ и ДВ ^1H МРТ проведены при 1.5 Тл, ^{23}Na МРТ – при 4.7 Тл.

A. Tsang et al.; Relationship between sodium intensity and perfusion deficits in acute ischemic stroke, J. Magn. Reson. Imaging 33 (2011) 41–47

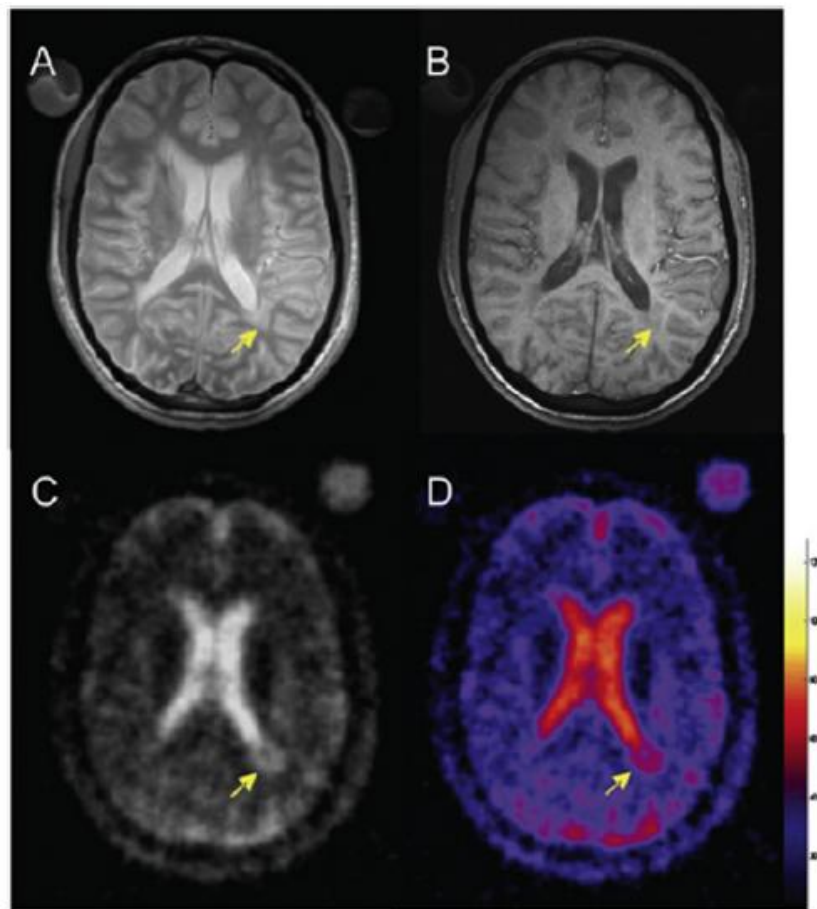
Головной мозг. Опухоль



^1H и ^{23}Na MPT пациента с глиобластомой (WHO grade IV) левой медиальной лобной доли. (A) T1 взвешенная ^1H MPT; (B) T1 взвешенная MPT с контрастом (rim enhancement); (C) T2 взвешенная MPT, видны кистозные и твердые участки поражения и перифокальный отек мозга; (D) ^1H диффузионно-взвешенная MPT, в центре опухоли наблюдается рост значений ADC (apparent diffusion coefficient); (E) ^{23}Na MPT, повышенный сигнал в опухоли; (F) ^{23}Na MPT с подавлением жидкости, повышенный сигнал преимущественно в центре опухоли.

Протонные изображения (A – D) получены при поле 3 Тл, натриевые (E,F) – при 7 Тл.

Головной мозг. Рассеянный склероз

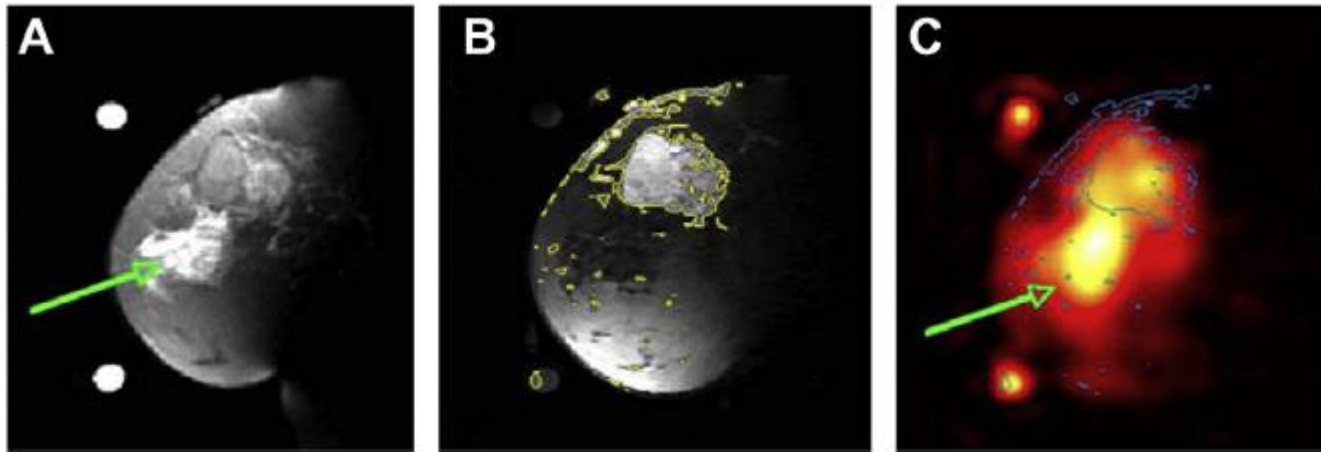


- (A) Взвешенная по протонной плотности ^1H МРТ;
- (B) T1 взвешенная ^1H МРТ;
- (C) ^{23}Na МРТ;
- (D) TSC (tissue sodium concentration) map.

Поле = 3 Тл

M. Inglese et al.; Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla, Brain 133 (2010) 847–857

Рак груди



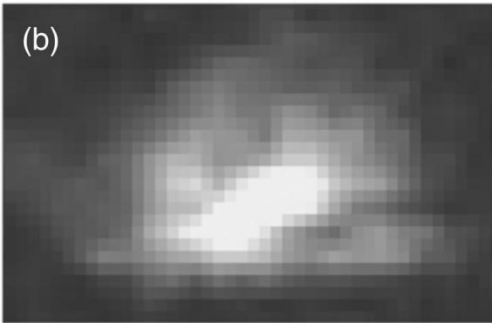
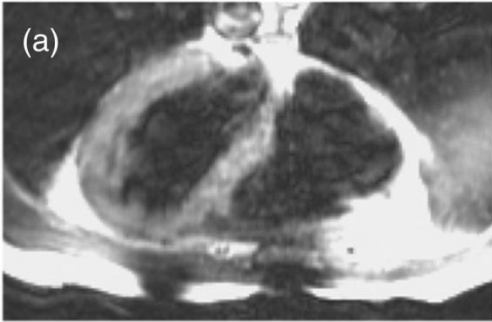
МР изображения рака груди у пациентки с инфильтрирующей слабо дифференцированной протоковой карциномой (Т3) размером 5.5 см. (А) Т2 взвешенная ^1H МРТ с подавлением жира. Видна отёчная Т2-яркая ретроанеоллярная железистая ткань (стрелка). Опухоль имеет Т2 сигнал средней интенсивности.

(В) Т1 взвешенная ^1H МРТ с подавлением жира и с введением Gd-контраста. Повышенный сигнал в области опухоли.

(С) ^{23}Na МРТ. Отёк обозначен стрелкой.

Поле = 1.5 Тл

Сердце



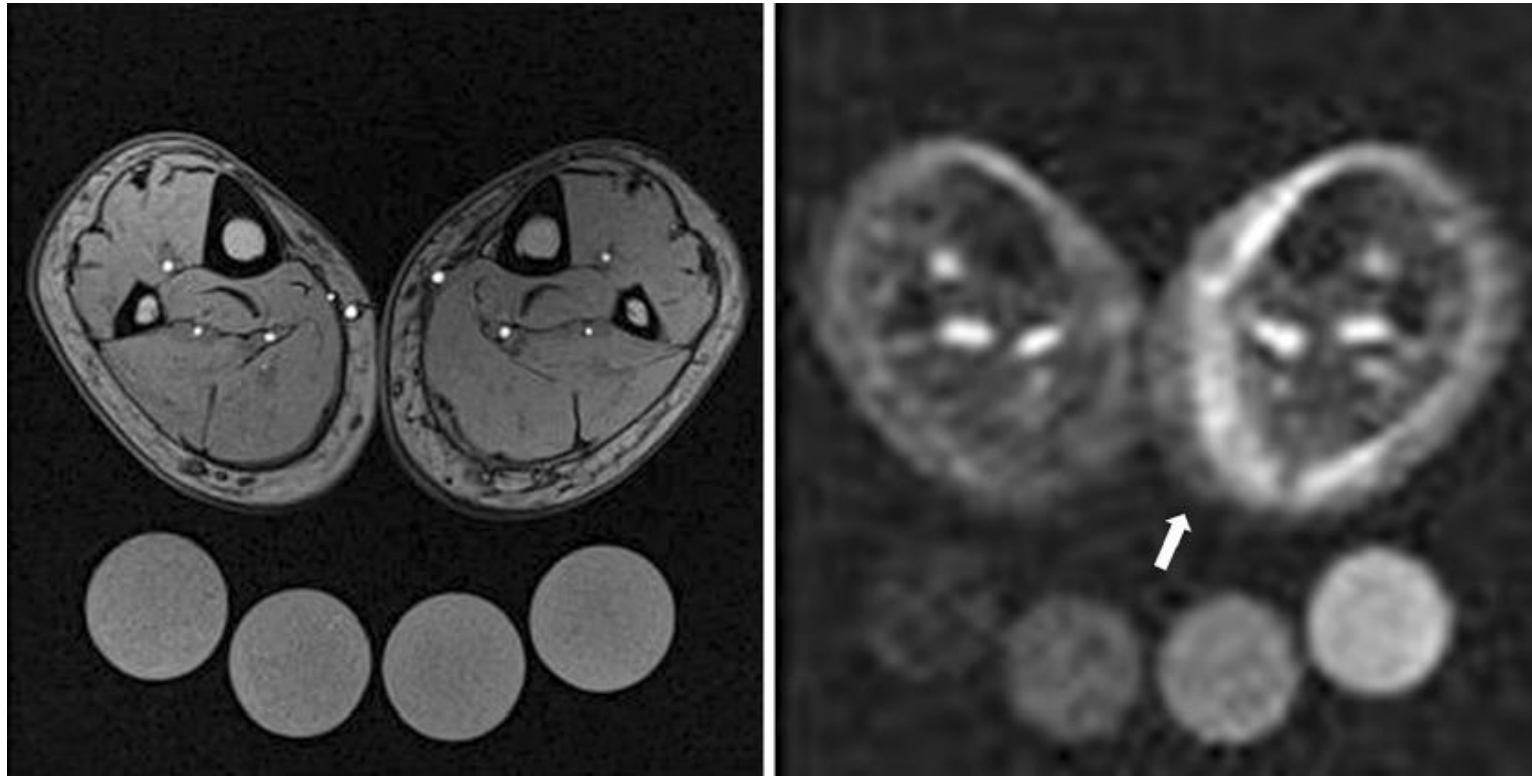
(a) ^1H транс-аксиальное МР изображение сердца человека;

(b), (c) соответствующая односрезовая ^{23}Na МРТ. Использована срез-селективная GRE (gradient refocused echo) ИП с $\text{TA} = 4$ с (b) и $\text{TA} = 200$ с (c) (array size = 32×32 ; разрешение = $1 \times 1 \times 4$ см³; $\text{TR}/\text{TE} = 33/5$ мс)

Поле = 1.5 Тл

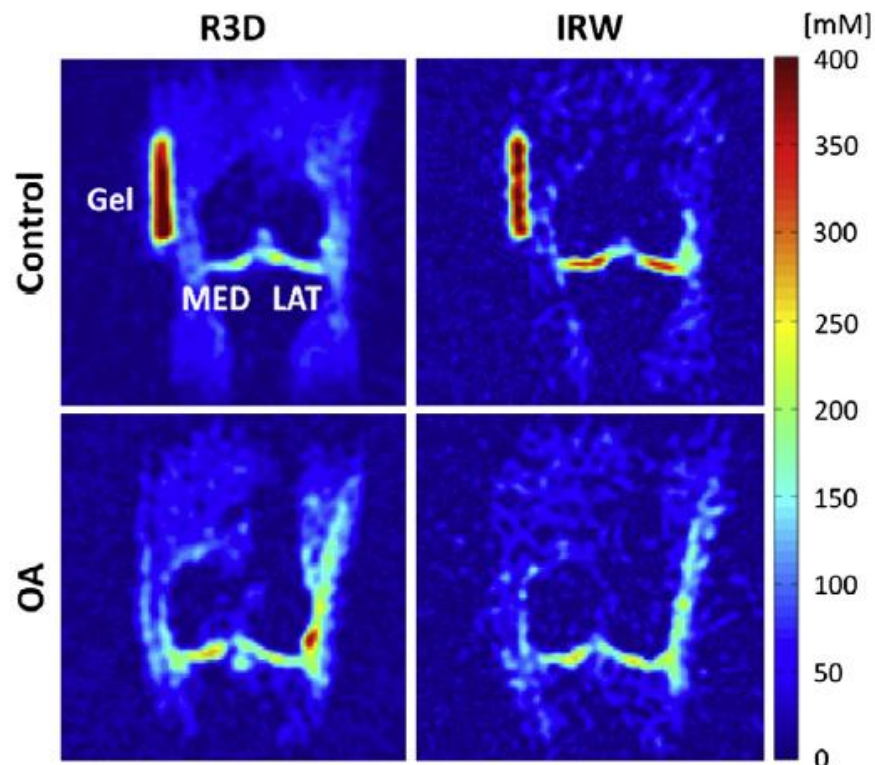
Lee RF et al.; A broadband phased-array system for direct phosphorus and sodium metabolic MRI on a clinical scanner. Magn. Reson. Med. 2000; 43: 269–277

Мышечная ткань



^1H -MPT (T1-взвешенная FLASH, слева) и ^{23}Na -MPT (справа) голени на обеих ногах сразу после травмы. Наибольший сигнал на ^{23}Na -MPT наблюдается в области левой медиальной икроножной мышцы (концентрация Na^+ в 2.4 раза больше, чем в этой ткани неповреждённой ноги, 43.5 vs 18.0 ммоль/л). Калибровочные трубки внизу изображений содержали раствор NaCl с концентрациями 10, 20, 30 и 40 ммоль/л.

Хрящевая ткань



Карты концентрации натрия в хрящевой ткани у здорового добровольца (control) и пациента с остеоартритом (OA). Изображения были получены с помощью двух методов: 3D radial sequence (R3D) и IR WURST (IRW). ИП IR WURST была применена для подавления жидкости с использованием адиабатического импульса для увеличения чувствительности метода к изменению концентрации натрия только от хрящевой ткани.

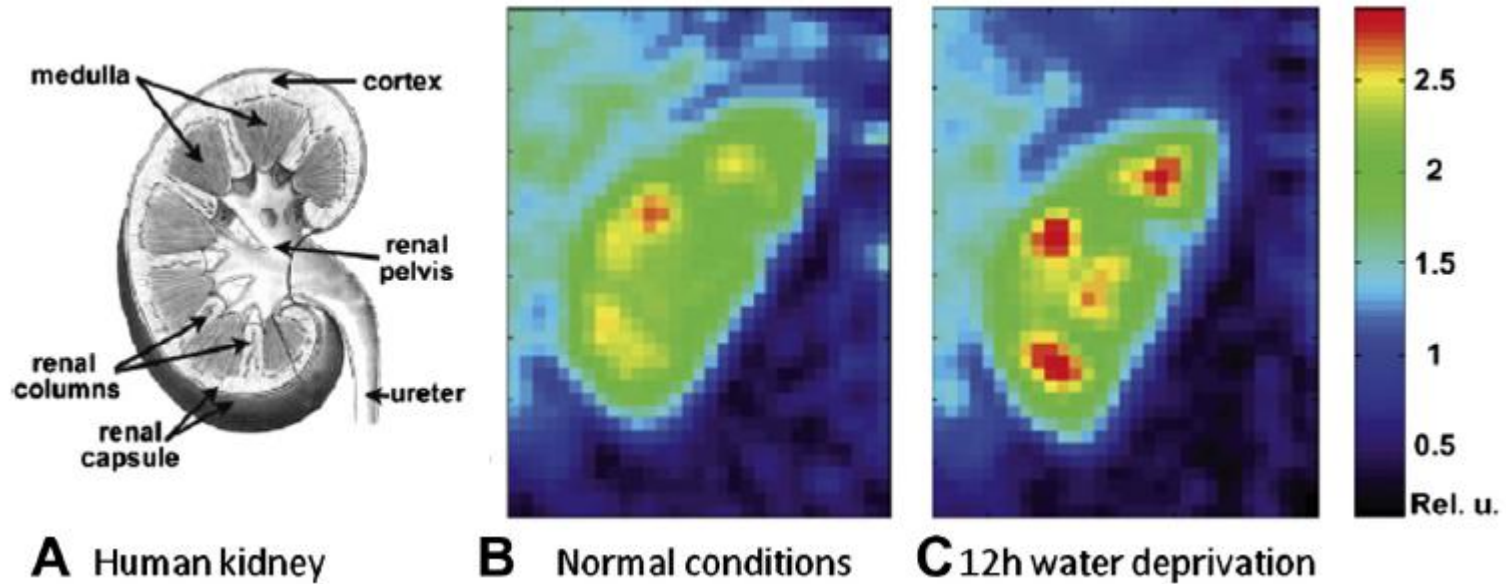
MED – femoro-tibial medial (бедренно-большеберцовая медиальная)

LAT – femoro-tibial lateral (бедренно-большеберцовая латеральная)

Поле = 7 Тл

G. Madelin et al.; Articular cartilage: evaluation with fluid-suppressed 7.0-T sodium MR imaging in subjects with and subjects without osteoarthritis; Radiology 268 (2013) 481–491

Почки

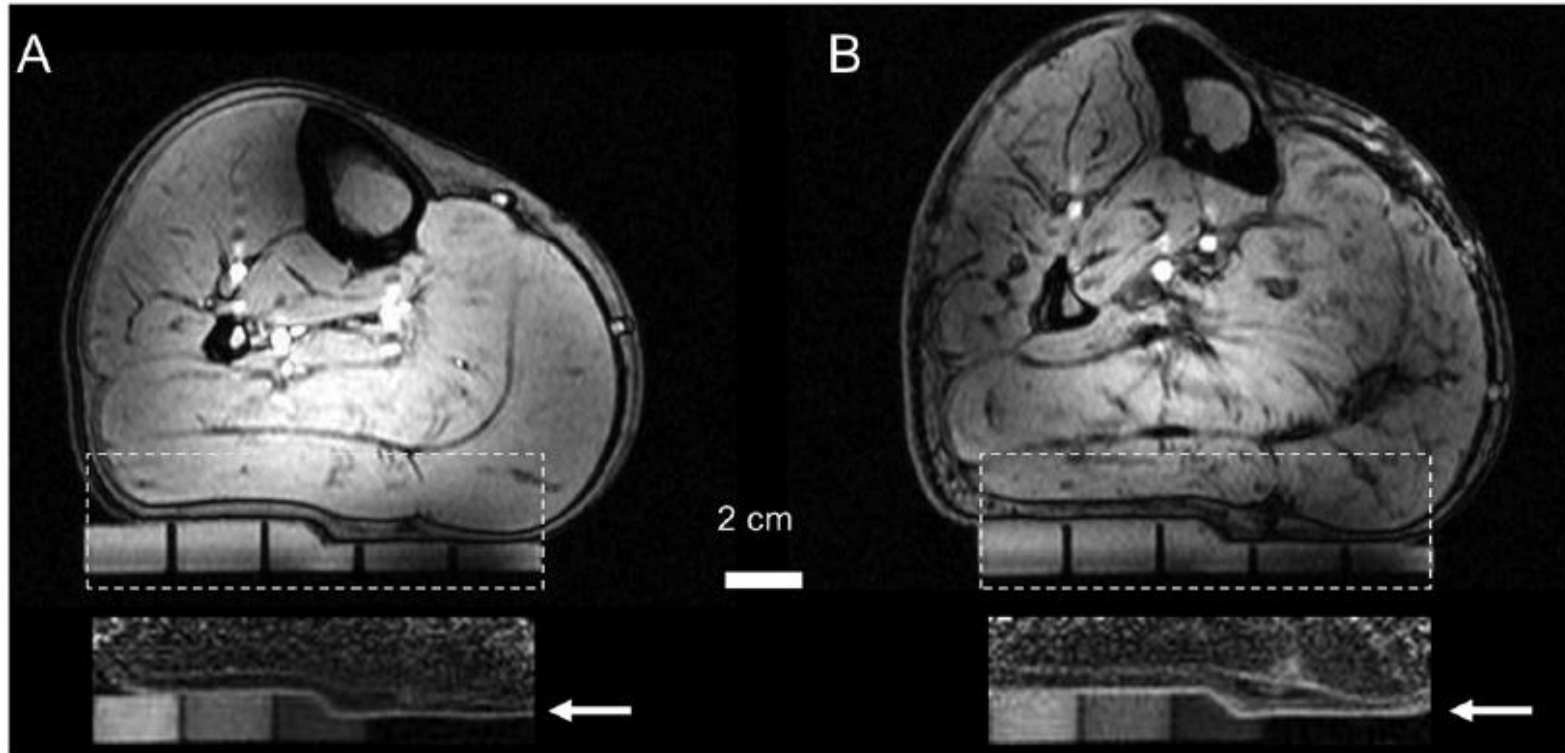


(A) Схема почки человека. Центральные коронарные срезы 3D ^{23}Na -МР изображений почки человека при нормальных условиях (B) и после 12-часового неупотребления воды (C)

Поле = 3 Тл

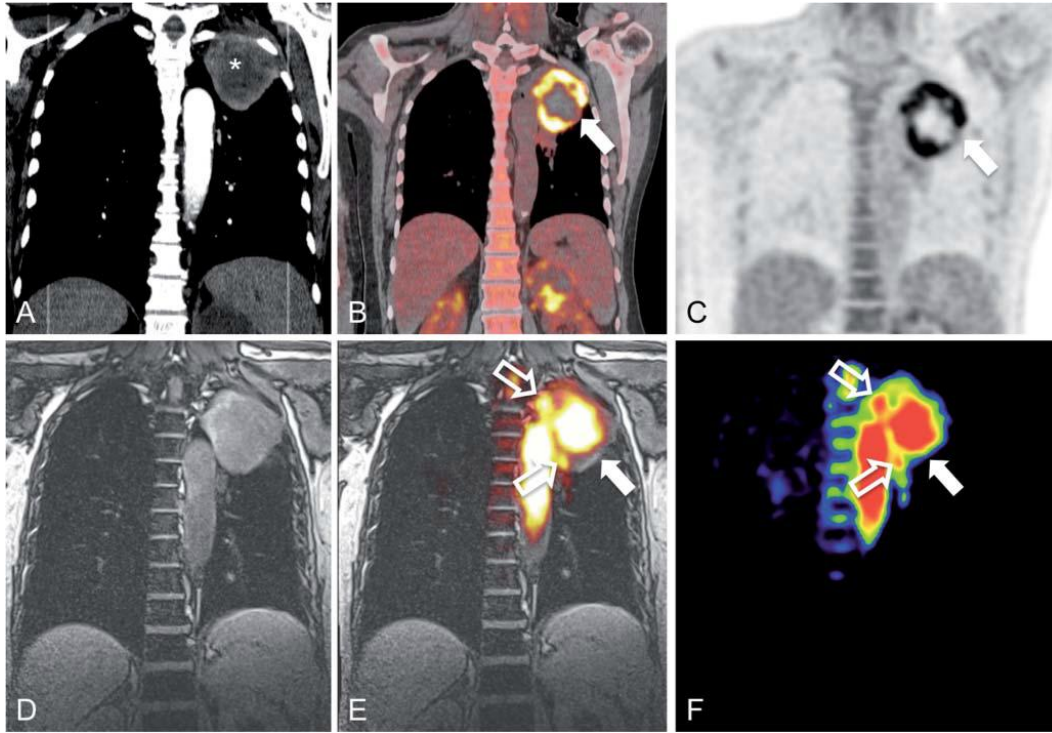
N. Maril et al.; Sodium MRI of the human kidney at 3 Tesla; Magn. Reson. Med. 56 (2006) 1229–1234

Кожа



Аксиальный срез ^1H -МРТ голени человека (вверху) и ^{23}Na -МРТ (внизу) кожи человека в том же срезе. (А) Возраст: 25 лет; (В) Возраст: 67 лет. Положения среза в (А) и (В) одинаковы. Увеличенные ^{23}Na -МР изображения (внизу) соответствуют зонам, выделенным на ^1H -МР изображениях. Кожа (отмечена стрелкой) хорошо визуализируется на ^{23}Na -МР изображениях, на которых также видны фантомы, заполненные агарозным гелем с увеличивающейся концентрацией Na^+ (справа налево). Поле = 7 Тл

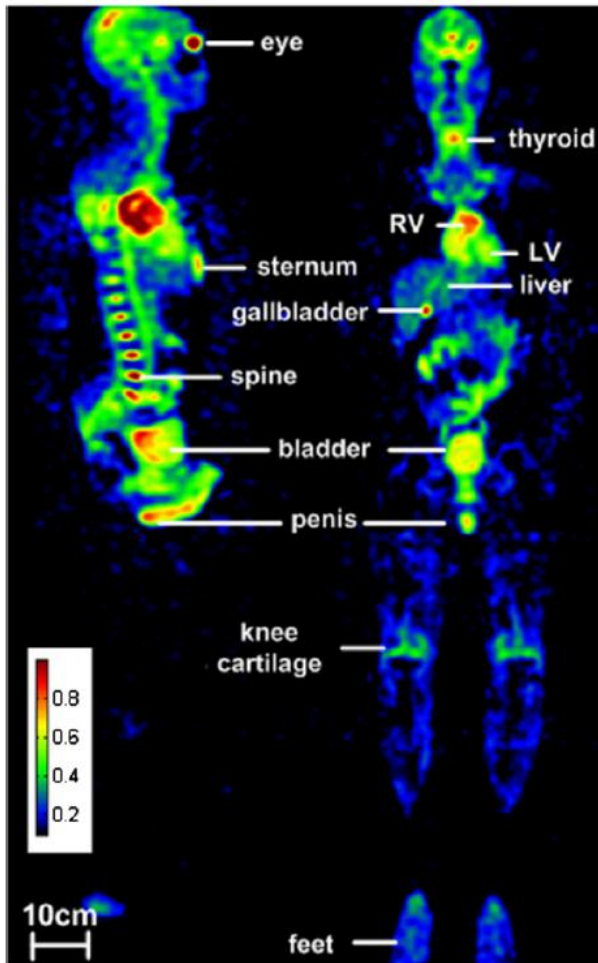
Рак лёгких



T. Henzler et al.; Imaging of Tumor Viability in Lung Cancer: Initial Results Using ^{23}Na -MRI; Fortschr Röntgenstr 2012; 184: 340–344

Пациент с аденокарциномой верхней доли левого лёгкого. КТ с контрастом (a) показывает центральный некроз (отмечено *). На ФДГ-ПЭТ-КТ (b – fused ПЭТ-КТ, c – ПЭТ) видно сильное накопление ФДГ в жизнеспособной опухоли, тогда как в некротической опухоли нет накопления ФДГ. Кроме того, нет накопления ФДГ на ниже-боковой границе опухоли (отмечено стрелкой) => эта часть опухоли менее жизнеспособна. ^{23}Na MPT (d – T_1 -взвешенное ^1H -GRE-MPT, e – fused ^{23}Na -MPT- ^1H -GRE-MPT, f – ^{23}Na -MPT) также показывает меньшую жизнеспособность ниже-боковой границы опухоли (низкая интенсивность сигнала), тогда как жизнеспособная часть опухоли даёт высокую интенсивность сигнала. Однако, в отличие от ПЭТ, ^{23}Na -MPT показывает высокий сигнал в центральной некротической части опухоли.

Всё тело



Качественные ^{23}Na изображения всего тела добровольца в сагитальной и коронарной проекциях

Поле = 3 Тл

F. Wetterling et al.; Whole body sodium MRI at 3 T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer, Phys. Med. Biol. 57 (2012) 4555–4567

Спасибо за внимание!