

Магнитно-резонансная томография на ядрах натрия

Э.Г. Садыхов¹, Ю.А. Пирогов², Н.В. Анисимов², М.В. Гуляев²

¹Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
forward1292@gmail.com

Натрий играет важную роль в организме человека и животных. Он участвует в поддержании гомеостаза организма через регуляцию осмотического давления и кислотно-щелочного баланса [1]. Ионы натрия включены в физиологию клетки через регуляцию трансмембранного электрохимического градиента, таким образом, участвуя в сердечной деятельности, в передаче нервных импульсов и мышечных сокращениях. Концентрация натрия чувствительна к изменениям метаболического состояния тканей и нарушениям целостности клеточных мембран.

Внутриклеточное вещество составляет около 80% объема ткани с концентрацией натрия 10 – 15 мМ, остальные 20% занимает внеклеточное пространство с концентрацией натрия 140 – 150 мМ. Клетки в здоровых тканях поддерживают градиент концентрации натрия между внутри- и внеклеточным компартментами через клеточную мембрану, и любое нарушение энергетического метаболизма или целостности мембраны клетки приводит к росту концентрации внутриклеточного натрия. 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, $\text{Na}^+/\text{бикарбонат}$ (HCO_3^-) котранспортеры, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ котранспортеры, $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ обменники, Na^+/K^+ -АТФаза [2].

Естественное содержание ЯМР-активного изотопа ^{23}Na близко к 100%. Его ларморова частота на ~5% больше частоты ядра ^{13}C и составляет ~26% от частоты протонов. Гиромагнитное отношение ядер натрия $\gamma = 11.26$ МГц/Тл. ^{23}Na имеет спин 3/2 и, следовательно, обладает ядерным квадрупольным моментом. ЯМР чувствительность натрия равна 9.2% от ЯМР чувствительности протонов, а концентрация натрия *in vivo* в ~2000 раз меньше концентрации протонов воды. Поэтому ^{23}Na -МРТ имеет отношение сигнал-шум (ОСШ), в 3000 – 20000 раз меньшее ОСШ ^1H -МРТ (в зависимости от концентрации в органах и тканях). В биологических тканях взаимодействие квадрупольного момента с градиентами электрического поля, создаваемого электронным окружением ядра, приводит к двухэкспоненциальной T_2 релаксации. Короткая T_2 компонента $T_{2,\text{fast}} = 0.5 - 5$ мс дает 60% вклад в МР сигнал, длинная T_2 компонента $T_{2,\text{slow}} = 15 - 30$ мс соответствует 40% сигнала. Для регистрации обеих компонент поперечной релаксации необходимо применять импульсные последовательности с ультракоротким временем эхо ($TE < 0.5$ мс).

При многих патологических состояниях регистрируется повышение концентрации натрия, которое может быть вызвано ростом концентрации внутриклеточного натрия, увеличением внеклеточного объема с постоянной концентрацией натрия (140 – 150 мМ) или увеличением васкуляризации (расширением сосудистой сети). Считается, что наиболее точный подход в изучении состояния тканей *in vivo* заключается в выделении МР сигнала от внутриклеточного компартмента. Концентрация внутриклеточного натрия и релаксационные свойства дают дополнительную полезную информацию о жизнеспособности клеток (гомеостаз, энергетическое состояние, функция натриевого насоса) [3]. В других случаях представляет интерес выделение сигнала от внеклеточного натрия (например, при остеоартрите). Методы, позволяющие разделить сигналы от внутри- и внеклеточного натрия, можно классифицировать следующим образом: применение химсдвиговых

реагентов, диффузионно-взвешенный метод, инверсия-восстановление, множественные квантовые фильтры, метод подбора оптимальной формы импульса.

Химсдвиговые реагенты, представляющие собой хелаты лантаноидов [4 – 6], не проникают через клеточные мембраны и поэтому создают частотный сдвиг для ядер натрия во внеклеточном пространстве (рис. 1). В зависимости от концентрации, химический сдвиг составляет 20 – 40 ppm. Данные вещества токсичны, в связи с чем не могут использоваться при исследованиях человека.

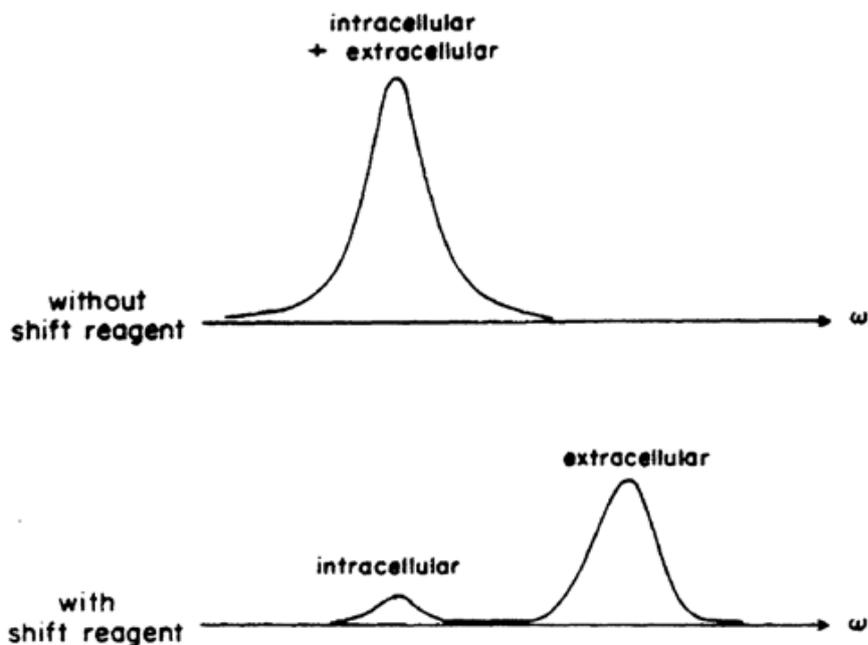


Рис. 1. ^{23}Na ЯМР спектры, полученные без добавления (вверху) и с добавлением (внизу) химсдвигового реагента

Диффузионно-взвешенный метод позволяет разделить сигналы от внутри- и внеклеточного натрия на основании различия в свойствах движения ионов натрия в двух компартментах [7]. Данный метод использует ограниченность движения внутриклеточного натрия, делая его менее чувствительным к дефазировке градиентом.

Применение метода инверсия-восстановление основано на различии времен T_1 релаксации ядер натрия в разных компартментах. Поскольку время T_1 релаксации внеклеточного или свободного натрия в жидкостях больше времени T_1 релаксации внутриклеточного натрия, то методом инверсия-восстановление можно подавить вклад в сигнал от ядер натрия в одном из компартментов [8].

В режиме медленного движения, при котором наблюдается двухэкспоненциальная релаксация, множественные квантовые когерентности (переходы) могут быть возбуждены и селективно зарегистрированы при помощи импульсной последовательности MQF (multiple quantum filter) [9]. Движение ионов внутриклеточного натрия медленное, тогда как ионы внеклеточного натрия находятся в режиме быстрого движения. Таким образом, MQF-последовательность, в частности, TQF-последовательность (triple quantum filter) (рис. 2), может быть использована для выделения сигнала от внутриклеточного натрия. Недостатками данного метода являются низкая чувствительность и длинный фазовый цикл.

Стратегии оптимизации импульса, основанные на теории оптимального контроля, могут применяться в задачах оптимального возбуждения центрального перехода при квадрупольном взаимодействии и релаксации [10], селективной регистрации

упорядоченных ионов натрия [11] и для дифференциации между быстрыми и медленными ионами натрия [12]. Данный метод позволяет получать ^{23}Na МР изображения с улучшенными чувствительностью и контрастом.

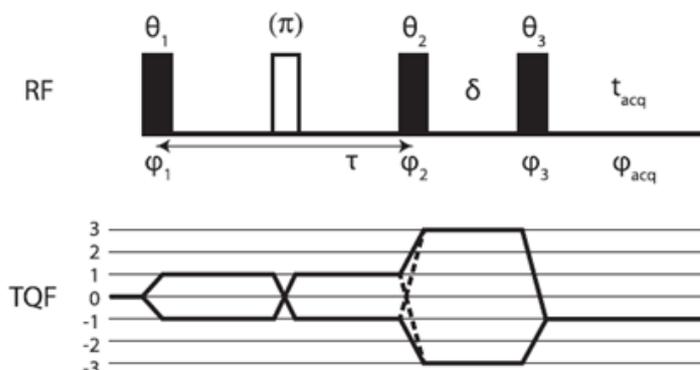


Рис. 2. Импульсная последовательность TQF. Углы поворота $\theta_1 = \theta_2 = \theta_3 = 90^\circ$, фазовый цикл $\varphi_1 = 30^\circ, 90^\circ, 150^\circ, 210^\circ, 270^\circ, 330^\circ$, $\varphi_2 = \varphi_1$, $\varphi_3 = 90^\circ$, $\varphi_{\text{acq}} = 0, 180^\circ$. δ – задержка, τ – время подготовки, t_{acq} – время сбора сигнала [13]

Количественное определение концентрации натрия осуществляется путем размещения фантомов с известными концентрацией натрия и временами релаксации в пределах поля обзора изображений. Определяется линейная регрессионная зависимость между интенсивностью сигнала от фантомов и концентрацией натрия. Регрессионная модель используется для построения карты концентрации натрия в ткани (TSC, tissue sodium concentration).

^{23}Na -МРТ – количественный метод *in vivo*, позволяющий определять биохимические маркеры целостности клеток и жизнеспособности тканей. Введение данного метода в рутинную клиническую практику расширит диагностические возможности МРТ, повысит информативность исследований и точность постановки диагнозов, улучшит контроль эффективности терапии и прогнозирование исхода заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Burnier “Sodium in Health and Disease” Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2008.
2. E. Murphy, D.A. Eisner // *Circ. Res.* 104 (2009) 292 – 303.
3. R.B. Hutchison, J.I. Shapiro // *Concepts Magn. Reson.* 3 (1991) 215 – 263.
4. R.K. Gupta, P. Gupta, R.D. Moore // *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 13 (1984) 221 – 246.
5. H. Naritomi et al. // *Biophys. J.* 52 (1987) 611 – 616.
6. P.M. Winter, N. Bansal // *Magn. Reson. Med.* 45 (2001) 436 – 442.
7. J.W. van der Veen et al. // *Magn. Reson. Med.* 29 (1993) 571 – 574.
8. P. Rong, R.R. Regatte, A. Jerschow // *J. Magn. Reson.* 193 (2008) 207 – 209.
9. G. Jaccard, S. Wimperis, G. Bodenhausen // *J. Chem. Phys.* 85 (1986) 6282 – 6293.
10. J.S. Lee, R.R. Regatte, A. Jerschow // *J. Chem. Phys.* 131 (2009) 174501.
11. J.S. Lee, R.R. Regatte, A. Jerschow // *J. Magn. Reson.* 200 (2009) 126 – 129.
12. J.S. Lee, R.R. Regatte, A. Jerschow // *Chem. Phys. Lett.* 494 (2010) 331 – 336.
13. G. Madelin et al. // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 79 (2014) 14 – 47.