

Natrium-MRI:n sovellukset 3 T:n kenttävoimakkuuksissa

Elja Ahomäki
LuK-tutkielma
Fysiikan tutkinto-ohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Toukokuu 2024

Sisällys

1	Johdanto	2
2	Magneettikuvaus	3
2.1	Magneettikuvauksen teoria	3
2.2	Kliininen magneettikuvaus	4
2.2.1	Relaksaatiomekanismit	4
2.2.2	Gradientit	5
2.2.3	Kaikusekvenssit	6
2.2.4	Kuvanmuodostuminen	8
3	Natrium-MRI	9
3.1	Natriumin fysiologiset ominaisuudet	9
3.2	Natriumin magneettiset ominaisuudet	10
3.3	Natrium-MRI:n sovelluksia	11
3.3.1	Aivot	12
3.3.2	Sydän	15
3.3.3	Vatsan alue	15
3.3.4	Rustokudokset	17
3.3.5	Lihakset	19
4	Yhteenveto	20
	Lähteet	21

1 Johdanto

Magneettikuvaus (MRI, *magnetic resonance imaging*) on yleinen lääketieteellinen kuvantamismenetelmä. Yleisesti kliininen magneettikuvaus perustuu vety-ytimien eli protonien magneettikentässä emittoimaan signaaliin. Tämän tutkielman tarkoituksena on kuitenkin perehtyä vähemmän yleiseen ^{23}Na -magneettikuvaukseen ja sen sovelluksiin kliinisissä kolmen teslan kenttävoimakkuuksissa.

Natrium on solujen toiminnalle olennainen alkuaine, jolla on merkittävä rooli muun muassa solukalvojen mekanismien ja kehon homeostaasin ylläpidossa. Tämän johdosta natrium-MRI voi tarjota tärkeää tietoa kudoksissa tapahtuvista biokemiallisista prosesseista ja fysiologisista muutoksista. Sillä on myös monia potentiaalisia kliinisiä käyttökohteita sairauksien diagnosoinnissa ja niiden etenemisen seurannassa ja ennustamisessa. Natriumin magneettiset ominaisuudet poikkeavat vedystä, minkä johdosta sen MR-herkkyys on huomattavasti heikompi. Täten natrium-MRI:hin kohdistuu monenlaisia teknisiä haasteita, eikä se nykyisellään ole laajassa kliinisessä käytössä. [3, 6]

Tutkielman tavoitteena on perehtyä magneettikuvauksen periaatteisiin, sekä natrium-MRI:hin ja sen sovelluksiin, ja esittää näistä kattava yleiskuva. Tutkimus toteutetaan kirjallisuuskatsauksena aiemmin aiheesta julkaistuihin tieteellisiin artikkeleihin. Luvussa 2 on esitetty magneettikuvauksen perusteoriaa ja kliinisen magneettikuvauksen toimintaa. Luvussa 3 perehdytään tarkemmin natriumydinten ominaisuuksiin ja natriumin rooliin kehossa, ja osiossa 3.3 käsitellään eri kudoksiin ja kehon osiin kohdistuneen tutkimuksen tuloksia ja mahdollisia niihin liittyviä kliinisiä sovelluksia.

2 Magneettikuvaus

2.1 Magneettikuvauksen teoria

Magneettikuvauksen perustana on ydinmagneettinen resonanssi (NMR, *nuclear magnetic resonance*). NMR perustuu atomiytimien spinin vuorovaikutukseen ulkoisen magneettikentän kanssa. Spin on atomiytimen kvanttimekaaninen ominaisuus, joka kuvaa sen magneettista momenttia μ . Atomiytimen spin koostuu ytimen protonien ja neutronien spineistä, ja on täten aina luvun $\frac{1}{2}$ moninkerta.

Ulkoisessa magneettikentässä B_0 hiukkanen kokee vääntömomentin joka pyrkii kääntämään ytimen magneettikentän suuntaan. Kvanttimekaanisten rajoitusten vuoksi ytimen magneettisen momentin μ suunta ei voi täysin vastata ulkoisen kentän suuntaa, vaan jää sen sijaan erillisiin kentän suunnasta hieman poikkeaviin energiatiloihin, joiden lukumäärä riippuu kuvattavan ytimen spinistä. Tästä syystä ydin kokee magneettikentässä jatkuvan vääntömomentin, jonka johdosta se jää prekessoimaan kentän suunnan ympärille. Energiatilat voidaan jakaa spin ylös- ja spin alas- tyyppisiin tiloihin. Esimerkiksi vedyllä on spin $\frac{1}{2}$, eli yksi ylös- ja yksi alas-tila. Natriumilla taas on spinistä $\frac{3}{2}$ johtuen kaksi kumpaakin spin-suunnan tilaa. [1]

Ytimen prekessiotaaajuutta kutsutaan Larmorin taaajuudeksi ω_0 , ja sen suuruus on [1]

$$\omega_0 = \gamma B_0, \quad (2.1)$$

missä γ on ytimelle ominainen gyromagneettinen suhde ja B_0 ulkoisen magneettikentän magneettivuon tiheys.

Spin ylös- ja spin alas- tiloilla on hieman eri energiat. Tarkastellessa suurta määrää ytimiä, kuten kudosta kehossa, huomataan että matalaenergisempään tilaan päätyy hieman suurempi osa ytimiä kuin korkeenergisempään. Yksittäisten spinien vektorisummana saadaan nettomagnetisaatio M_0 , joka on yhdensuuntainen ulkoisen magneettikentän kanssa. [1, 2]

Yleisesti NMR:stä ja MRI:stä puhuttaessa z -akselin ajatellaan olevan ulkoisen magneettikentän B_0 , ja täten myös ydinten nettomagnetisaation

M_0 suuntainen. Tällöin siis $M_0 = M_z$ [2]. Koska matala- ja korkeaenergisissä tiloissa olevien ydinten määrien ero on pieni, M_0 on hyvin pieni verrattuna ulkoiseen magneettikenttään. Sitä olisi siis miltei mahdotonta mitata tässä tilassa. Sen sijaan magnetisaatio käännetään RF-pulssilla (*radio frequency pulse*) xy -tasolle. [1]

RF-pulssi luo mittaussysteemiin magneettikentän B_1 , joka on kohtisuorassa kenttää B_0 vasten. RF-pulssin taajuuden on vastattava kuvattavien ydinten Larmorin taajuutta. Kentässä B_1 nettomagnetisaatio M_0 liikkuu pois päin z -akselista kunnes RF-pulssi kytketään pois päältä. Magnetisaation kääntämiseen xy -tasolle tarvitaan 90° pulssi. Poikkeutuskulma (*flip angle*) α ja pulssin kesto t_p riippuvat toisistaan yhtälön [1]

$$\alpha = \gamma B_1 t_p \quad (2.2)$$

mukaisesti. 90° asteen RF-pulssin jälkeen poikkeutettu magnetisaatio prekessoi z -akselin ympäri xy -tasolla, $M_0 = M_{xy}$ [2]. Tällöin sen indusoimaa jännitettä voidaan mitata erillään ulkoisesta magneettikentästä B_0 käyttämällä vastaanottajakelaa.

Vastaanottajakelalla havaittava signaali vaimenee nolnaan muutamissa millisekunneissa. Syynä tähän on ydinten epävaiheistuminen toistensa suhteen, mikä johtuu niiden kokemista hieman eroavista magneettisista ympäristöistä. Tästä vaimenemisesta havaitaan ns. free induction decay -signaali (FID). Magneettikuvauksessa FID:tä ei mitata suoraan, vaan sen sijaan siitä luodaan mitattavia kaikuja. [1] Kaikusekvenssit on esitelty laajemmin osiossa 2.2.3.

2.2 Kliininen magneettikuvaus

2.2.1 Relaksaatiomekanismit

Relaksaatiolla tarkoitetaan ydinten paluuta tasapainotilaansa kun niihin ei enää vaikuteta RF-pulssilla. Relaksaatiomekanismeja on kaksi erilaista. Niitä kuvataan relaksaatioajoilla T_1 ja T_2 . T_2 -relaksaatioaika on aina lyhyempi kuin T_1 -aika [1]. Muutoin relaksaatioaikojen pituudet riippuvat kuvattavista ytimistä ja niiden molekyyliympäristöistä.

T_1 -aikaa kutsutaan spin-hilarelaksaatioajaksi. Spin-hilarelaksaatiolla (*spin-lattice relaxation*) tarkoitetaan magnetisaation M_0 palautumista tasapainoasemaansa z -akselille RF-pulssilla poikkeutuksen jälkeen. Sitä kutsutaan myös pitkittäiseksi relaksaatioksi. Pitkittäisessä relaksaatiossa ytimet luovuttavat energiaa ympäristölleen eli ympäröivälle hilalle. T_1 kuvaa aikaa, joka kasvavalla pitkittäisellä magnetisaatiolla kestää saavuttaa 63 % tasapainoarvostaan. [1]

T_2 -aika on nimeltään spin-spinrelaksaatioaika. Spin-spinrelaksaatio (*spin-spin relaxation*), tai poikittainen relaksaatio, tarkoittaa nimensä mukaisesti ydinten spinien keskinäisistä vuorovaikutuksista aiheutuvaa relaksaatiota. Ytimen ollessa lähellä toista ydintä sen kokema magneettikenttä poikkeaa hieman pääkentästä B_0 , koska se havaitsee lisäksi vierisen ytimen spinin vaikutuksen. Täten yksittäisten ydinten Larmorin taajuudet poikkeavat joissain määrin toisistaan, mikä johtaa niiden epävaihteistumiseen, ja xy -tason signaalin vaimenemiseen. T_2 kuvaa aikaa, joka poikittaisella magnetisaatiolla kestää pudota 37 %:iin alkuperäisestä arvostaan. [1, 2]

2.2.2 Gradientit

Magneettikuvauksessa kuvattavista ytimistä tulevat signaalit lokalisoidaan gradientteilla. Gradientit ovat koordinaattiakselien suuntaisia variaatioita magneettikentässä B_0 . Niitä merkitään symboleilla G_x , G_y ja G_z . [1]

Ilman gradienttien vaikutusta kaikki ytimet kentässä B_0 kokevat saman magneettikentän suuruuden, ja täten prekessoivat samalla taajuudella. Gradientin vaikutuksen alla sen luoma magneettikenttä muuttaa ulkoista magneettikenttää B_0 , jolloin ydinten kokema magneettikenttä, ja tämän seurauksena myös niiden prekessiotaaajuus, muuttuvat paikan funktiona. Esimerkiksi x -akselin suuntaisen gradientin G_x alaisena ydinten kokema magneettikenttä riippuu niiden paikasta x -akselilla, ja on yhtälön [1]

$$B(x) = B_0 + x \cdot G_x \quad (2.3)$$

mukainen. Kun sijoitetaan tämä yhtälöön (2.1), saadaan yksittäisten ydinten taajuutta kuvaavaksi yhtälöksi

$$\omega(x) = \omega_0 + \gamma x G_x. \quad (2.4)$$

Tätä kutsutaan taajuuskoodausgradientiksi (G_{FE} , *frequency-encoding gradient*). Muita gradienttityyppejä ovat leikkeenvalintagradientti (G_{SS} , *slice-selection gradient*) ja vaihekoodausgradientti (G_{PE} , *phase-encoding gradient*). Eri gradienttityypeistä ja RF-pulsseista kootaan MR-pulssisekvenssejä, joilla MR-signaalia voidaan muokata halutunlaiseksi. [1]

Leikkeenvalintagradientilla MR-signaali rajataan kaksiulotteiselle tasolle kuvattavan potilaan kehossa. MR-pulssisekvenssissä sitä käytetään samaan aikaan RF-pulssin kanssa. Käytetyllä RF-pulssilla on kapea, tiettyyn taajuuteen keskittynyt kaistanleveys. Gradientin vaikutuksen alaisena ydinten taajuus muuttuu paikan funktiona. Tällöin vain tietyssä osassa gradientin suuntaista akselia olevilla ytimillä on taajuus, joka resonoi

RF-pulssin kanssa ja synnyttää MR-signaalin. RF-pulssin keskitajuutta muuttamalla saadaan kuvattua eri leikkeitä. [1]

Vaihekoodausgradientilla voidaan vaikuttaa ydinten spinien vaiheeseen. Gradientin ollessa päällä ydinten taajuus muuttuu paikan funktiona gradientin suuntaisen koordinaatin suhteen. Täten ytimet prekessoivat eri nopeuksilla, ja päätyvät eri vaiheisiin. Kun gradientti sammutetaan, ydinten taajuudet palaavat alkuperäiseen arvoonsa, mutta niiden vaiheet pysyvät erilaisina. [1]

2.2.3 Kaikusekvenssit

Magneettikuvauksessa käytetään kahdenlaisia kaikusekvenssejä, spinkaikusekvenssiä (SE, *spin echo*) ja kenttäkaikusekvenssiä (GE, *gradient echo*). SE-sekvenssi alkaa 90° RF-pulssilla, jolla magnetisaatio tuodaan z -akselilta y -akselille. Tämän jälkeen ydinten spinien annetaan epävaiheistua tietyn aikaa, jonka jälkeen käytetään 180° pulssia $+y$ -akselille. Pulssi kääntää spinin 180° y -akselin ympäri, jolloin ne alkavat uudelleenvaiheistua ja muodostavat spinkaiun mittaushetkellä. Aikaa 90° RF-pulssista kaiun huippukohtaan kutsutaan kaikuajaksi (TE, *echo time*), ja 180° pulssia käytetään sen puolivälissä. [1]

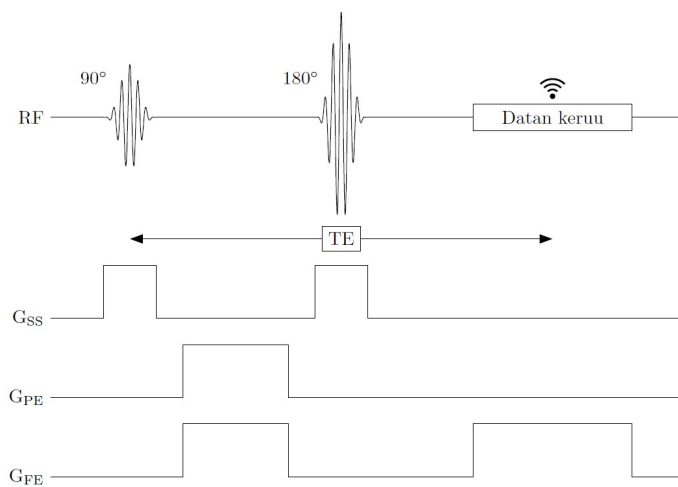
Spinkaiusignaali riippuu kudoksen T_2 -relaksaatioajasta yhtälön [1]

$$S_{SE} = S_0 \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (2.5)$$

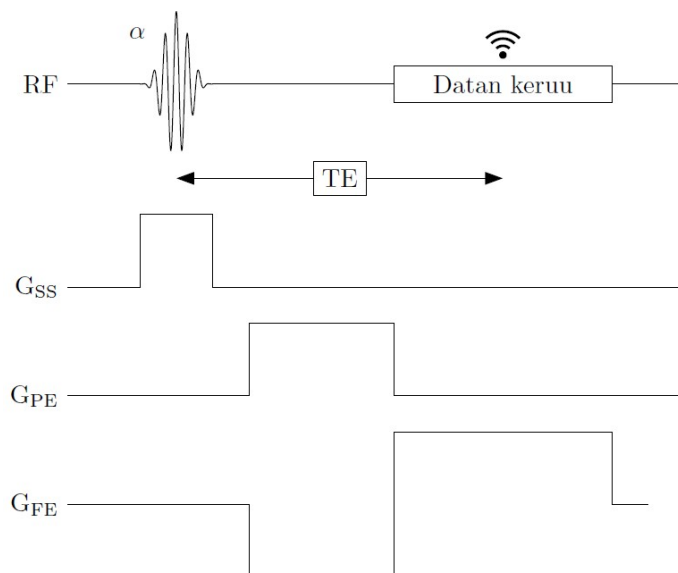
mukaisesti. Tässä S_0 on alkuperäinen signaali. SE-sekvenssin kuvaaja on esitetty kuvassa 2.1.

GE-sekvenssissä alkuperäisen RF-pulssin kulma on pienempi kuin 90° . Sen kanssa samanaikaisesti käytetään negatiivista taajuuskoodausgradienttia. Gradientin vaikutuksesta spinin epävaiheistuvat normaalia FID:tä nopeammin. Tämän jälkeen gradientti käännetään positiiviseksi, jolloin spinin uudelleenvaiheistuvat. Tällöin muodostuu kenttäkaiku hetkellä, jolloin signaali mitataan. GE-sekvenssin kuvaaja on esitetty kuvassa 2.2. Kenttäkaiun suuruus riippuu pelkän T_2 -relaksaatioajan sijaan T_2^* -ajasta, johon sisältyy T_2 -relaksaatioajan lisäksi B_0 -kentän epähomogeenisuudet, sekä ympäröivien ydinten vaikutukset. GE-signaali S_{GE} riippuu T_2^* ajasta yhtälöä (2.5) vastaavalla tavalla, mutta T_2 :n tilalla käytetään nyt T_2^* -aikaa. [1, 2]

Kaiuja toistetaan useita samanlaisia peräkkäin. Aikaa yhden kaiun alusta seuraavaan kutsutaan toistoajaksi (TR *repetition time*). Yhden kaiun aikana muodostuu yksi viiva k-avaruuteen, eli kuvamuodostumisessa käytettävään data-avaruuteen. Kaikusekvenssi koostuu peräkkäisistä kaiuista, joita toistetaan kunnes k-avaruus on täytetty. K-avaruudesta on kerrottu tarkemmin seuraavassa kappaleessa.



Kuva 2.1: Spinkaikusekvenssin RF-pulssien ja gradienttien ajoitukset esittävä pulssisekvenssikaavio.



Kuva 2.2: Kenttäkaikusekvenssin RF-pulssien ja gradienttien ajoitukset esittävä pulssisekvenssikaavio.

2.2.4 Kuvanmuodostuminen

K-avaruus koostuu matriisista, jonka kolumnien ja rivien lukumäärät määrätään taajuus- ja vaihekoodausmatriisien kokojen perusteella. Nämä vastaavat myös lopullisen kuvan pikselien kolumni- ja rivimäärää. Taajuuskoodausmatriisin koko määrittää, kuinka monta mittauspistettä kunkin kaiun aikana mitataan, eli kuinka monta kolumnia k-avaruuteen tarvitaan. Vaihekoodausmatriisilla taas määritetään tarvittavien kaiku- jen eli k-avaruuden rivien määrä. Tällöin jokaisella mittauspisteellä on oma sijaintinsa k-avaruuden matriisielementtinä. [1]

Kun k-avaruus on täytetty datapisteillä, voidaan sen perusteella muodostaa lopullinen kuva. Vaikka k-avaruudella ja todellisella kuva-avaruudella on sama matriisikoko, pikselit eivät suoranaisesti vastaa toisiaan, koska muunnos avaruuksien välillä tapahtuu Fourier-muunnoksella. Tämän johdosta k-avaruuden keskiosan data sisältää informaation SNR:sta ja lopullisen kuvan kontrastista. K-avaruuden reuna-alueille tallennettu data taas sisältää informaation kuvan resoluutiosta. [1]

Perinteisesti k-avaruuden voidaan ajatella täyttyvän rivi kerrallaan, mutta magneettikuvaukselle on kehitetty myös muunlaisia tiedonkeruusekvenssejä. Keräämällä tietoa k-avaruuden keskiosasta alkaen esimerkiksi radiaalisesti tai spiraalimaisesti ulkoreunoja kohti voidaan saavuttaa kuvaukselle lyhyempiä kaikuajoja. Nämä eri tyyppiset tiedonkeruusekvenssit ovat hyödyllisiä erityisesti natrium-MRI:ssä, koska natriumdinten nopea relaksaatio vaatii lyhyitä kaikuajoja. [3]

3 Natrium-MRI

3.1 Natriumin fysiologiset ominaisuudet

Natrium (^{23}Na) on vedyn (^1H) jälkeen yleisin ihmiskehossa esiintyvä magneettikuvaukseen soveltuva alkuaine [4]. Natriumilla on monia tärkeitä tehtäviä solujen toiminnassa. Sillä on esimerkiksi olennainen rooli solukalvojen kuljetusjärjestelmien osana. Kuljetusjärjestelmät jaetaan passiivista kuljetusta hoitaviin ionikanaviin, ja aktiivista kuljetusta hoitaviin ionipumppuihin. Natriumia hyödyntäviin ionikanaviin/-pumppuihin voidaan viitata yleisnimityksellä natriumkanavat/-pumput.

Tärkein natriumia hyödyntävistä kuljetusjärjestelmistä on Na^+/K^+ -ATPaasi, jota kutsutaan myös natrium-kaliumpumpuksi. Niitä löytyy kaikkien eläinsolujen pinnalta [3], ja niiden toiminta on elintärkeää solujen sisäisen homeostaasin ja solujen välisen kommunikaation ylläpitämiseksi. Natrium-kaliumpumppujen vahingoittuminen voi toimia merkkinä useista eri sairauksista, ja se voidaan havaita kudoksen natriumin kokonaiskonsentraation (TSC, *tissue sodium concentration*) muutoksena [5]. Natriumkonsentraatioiden välittämä tieto solujen aineenvaihdunnan toimunnoista onkin yksi tärkeimpiä syitä natrium-MRI:n kiinnostavuudelle.

Muita natriumia hyödyntäviä kuljetusmekanismeja ovat esimerkiksi Na^+/H^+ - ja $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -pumput [3]. Natriumkanavien ja -pumppujen toiminta ylläpitää soluille elintärkeitä konsentraatioeroja solujen sisä- ja ulkopuolisten ympäristöjen välillä. Terveiden solujen sisäinen Na-konsentraatio on yleensä noin 10 – 20 mM, kun taas solujen ulkopuolisessa ympäristössä konsentraatio on noin 135 – 145 mM [5]. Konsentraatioeroilla vaikutetaan esimerkiksi solujen tilavuuteen ja solukalvon kalvojännitteeseen [3]. Mikäli solujen aineenvaihdunta vaurioituu sairauden tai muun häiriön takia, ulkoinen natriumkonsentraatio pysyy verrattain normaalitasoisena, mutta sisäinen natriumkonsentraatio voi muuttua, jolloin havaitaan muutoksia kudoksen TSC:ssä [4].

Muutosten havaitsemiseksi on tunnettava kudokohtaiset terveet TSC-arvot. TSC vaihtelee kudoksesta riippuen noin arvojen 10 – 300 mM välillä terveissä soluissa. Tämä on huomattavasti matalampi kuin vastaava

arvo vetyatomeille, esimerkiksi aivojen valkean aineen vetykonsentraatio on noin 80 M. Matala kokonaiskonsentraatio johtaa huomattavasti matalampaan signaali-kohinasuhteeseen (SNR, *signal-to-noise ratio*) kuin protonimagneettikuvauksessa. [6]

3.2 Natriumin magneettiset ominaisuudet

Natriumytimien spin on $I = \frac{3}{2}$ eli sillä on $2I + 1 = 4$ energiatasoa $m_I = -\frac{3}{2}, -\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{3}{2}$. Tämän johdosta se kokee kvadrupolaarisia sähköisiä vuorovaikutuksia ympäristönsä kanssa [4]. Tämä puolestaan voi johtaa lyhyisiin T_2 -relaksaatioaikoihin kudoksesta riippuen. Nesteenkaltaisissa kudoksissa, kuten aivo-selkäydinnesteessä, havaitaan protonikuvauksen kaltaista monoeksponentiaalista relaksaatiokäytöstä, kun taas biologisessa kudoksessa, kuten valkeassa tai harmaassa aineessa, esiintyy nopeampaa biekksponentiaalista relaksaatiokäytöstä. Biekksponentiaalisessa relaksaatioissa relaksaatioaika T_2 jakautuu lyhyempään ja pidempään komponenttiin T_{2s} ja T_{2l} . [6]

Monoeksponentiaaliselle relaksaatiokäytökselle havaittavan signaalin suuruus on yhtälön (2.5) mukainen. Biekksponentiaalisen relaksaation läsnäollessa signaalin suuruus riippuu T_2 :n lyhyestä ja pitkästä komponentista yhtälön [6]

$$S_{\text{biexp}} = S_0 \left[f \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_{2s}}\right) + (1 - f) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_{2l}}\right) \right] \quad (3.1)$$

mukaisesti. Tässä t on aika ja f on lyhyen ja pitkän relaksaatioaikakomponentin välistä suhdetta kuvaava suure, ns. *fast component fraction* eli nopean (tai lyhyen) komponentin osuus. Usein sille voidaan käyttää teoreettista arvoa $f = 0,6$. Natriumille relaksaatioaikakomponentit ovat yleensä kokoluokkia $T_{2s} \approx 0,5 - 5$ ms ja $T_{2l} \approx 15 - 30$ ms [3]. Vedylle T_2 -relaksaatioaika on rasvapohjaisissa kudoksissa 10 – 100 ms, vesipohjaisissa kudoksissa 40 – 200 ms, ja nesteissä jopa 700 – 1200 ms [1], eli yleisesti vedyn T_2 -relaksaatio on huomattavasti hitaampaa kuin natriumin.

Biekksponentiaalista relaksaatiota aiheuttavassa kudoksessa voidaan havaita myös monikvanttikohereensseja (MQC, *multiple quantum coherences*). Kvanttikohereenssit ovat ytimien siirtymiä eri energiatasojensa välillä. MQC:ssa siirtymät tapahtuvat useiden peräkkäisten energiatasojen yli. Natriumilla on spininsä johdosta neljä energiatasoa, minkä seurauksena siinä voidaan havaita yksittäisten kvanttikohereenssien (SQC, *single quantum coherences*) lisäksi kaksoiskvanttikohereensseja (DQC, *double quantum coherences*) ja kolmoiskvanttikohereensseja (TQC, *triple quan-*

tum coherences). MGC:t voivat välittää tietoa niitä ilmentävien ydinten molekyyliympäristöistä. [5,6]

Lyhyiden relaksaatioaikojen ja matalan SNR:n lisäksi natrium-MRI:n haasteena on sen matala gyromagneettinen suhde $\gamma_{\text{Na}} = 11,25 \text{ MHz/T}$, joka on huomattavasti pienempi kuin protoneilla, $\gamma_{\text{H}} = 42,58 \text{ MHz/T}$ [6]. Tästä johtuen natriumytimien MR-herkkyys on vain 9,2 % protonien vastaavasta. Täten natrium-MRI vaatii korkeampia gradienttivoimakkuuksia tarkan resoluution saavuttamiseksi [3].

Nykyisellään natrium-MRI:llä voidaan saavuttaa muutamien millimetrien resoluutioita, kun kuvausaika on noin 10 – 15 minuuttia. Lyhyen relaksaatioajan takia natrium-MRI:ssä suositaan ultralyhyitä kaikuajoja (UTE, *ultrashort echo time*). [3] Lisäksi kuvattavan kohteen TSC:n ja sen aiheuttaman signaalivoimakkuuden keskinäiseksi kalibroimiseksi on käytettävä vertailukohtetta, jonka natriumkonsentraatio tunnetaan [6]. Vertailukohteenä voidaan käyttää esimerkiksi koeputkea, joka on täytetty tunnetun natriumkonstraation omaavalla aineella.

TSC-mittausten lisäksi voi olla hyödyllistä tarkastella erikseen solujen sisäistä ja niiden ulkopuolista natriumkonsentraatiota. Signaalien erottamiseen käytännössä on tutkittu useita eri tekniikoita. Tällä hetkellä *in vivo* -mittauksissa käytettävissä ovat IR-tekniikat ja MGC:hin perustuva monikvanttisuodatus (MQF, *multiple quantum filtering*) [3].

IR-sekvenssissä ennen varsinaista kaikusekvenssiä käytetään 180° RF-pulssia kääntämään magnetisaatio $-z$ -akselin suuntaiseksi. Tämän jälkeen magnetisaation annetaan palata tasapainotilaansa ajan TI (*inversion time*) verran, minkä jälkeen aloitetaan kaikusekvenssi. [2] Ajan hetkenä TI havaittava signaali riippuu T_1 -relaksaatioajasta yhtälön [7]

$$S(\text{TI}) = S_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{\text{TI}}{T_1}\right) \right] \quad (3.2)$$

mukaisesti. Koska solunsisäisen natriumin T_1 voi olla huomattavasti lyhyempi kuin solun ulkopuolisessa ympäristössä tai nesteissä esiintyvän natriumin [3], voidaan IR:llä suodattaa pois muualta kuin tutkittavasta kudoksesta tulevat MR-signaalit.

MQF perustuu vaihesyklisten RF-pulssien käyttöön. Sillä on mahdollista erottaa toisistaan solujen sisä- ja ulkopuoliniset alueet perustuen niiden erilaisissa molekyyliympäristöissä havaittaviin erilaisiin MQC:hin. [3]

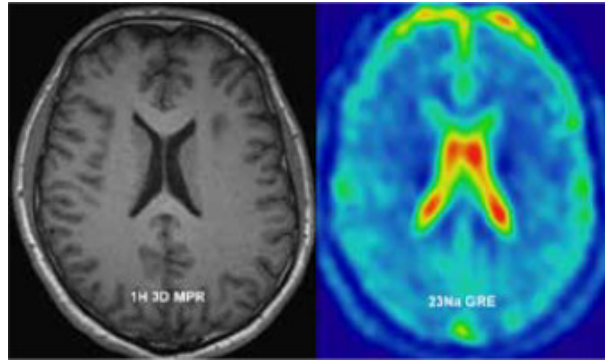
3.3 Natrium-MRI:n sovelluksia

Vaikka natrium-MRI:tä ei käytetä kliinisessä käytössä, on sen mahdollisuuksia eri kudoksien tutkimisessa ja sairauksien havaitsemisessa tutkit-

tu laajasti. Tässä tutkielmassa on keskitytty $B_0 = 3$ T magneettikentillä tehtyihin tutkimuksiin.

3.3.1 Aivot

Aivojen kuvantaminen on yksi tutkituimmista natrium-MRI:n sovelluskohteista. Vuonna 2023 julkaistussa artikkelissaan *Recent technical developments and clinical research applications of sodium (^{23}Na) MRI* Gast et al. esittivät, että edeltävän kymmenen vuoden aikana aivoista oli jokaisena vuonna julkaistu eniten natrium-MRI:hin liittyviä artikkeleja [6]. Yleisiä aivoihin liittyviä tutkimuskohteita ovat esimerkiksi natriumkonsentraatiotasojen muutokset aivokasvaimien ja neurodegeneratiivisten sairauksien yhteydessä. Esimerkki natrium-MRI:llä saatavista kuvista aivoista on esitetty kuvassa 3.1.



Kuva 3.1: Aivot kuvattuna (vas.) protoni- ja (oik.) natrium-MRI:llä. Reproduced from Wawrzyniak, P et al., Assessment of sodium (^{23}Na) brain MRI at 3T – preliminary results 2023 [8] under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

Terveissä aivoissa TSC vaihtelee valkeassa aineessa noin arvojen 20 – 60 mM, harmaassa aineessa noin arvojen 30 – 70 mM välillä [3]. Aivo-selkäydinnesteessä TSC vaihtelee laajemmin, joidenkin lähteiden mukaan arvojen 140 – 150 mM välillä [3], joissain vain noin 85 mM [6] tai jopa vähemmän [8]. Arvot ovat suuntaa antavia, ja voivat vaihdella yksilöiden välillä. Meyer et al. ovat tutkineet laajemmin aivojen natrium-MRI:n toistettavuutta artikkelissaan *Repeatability and reproducibility of cerebral ^{23}Na imaging in healthy subjects* (2019) [9].

Meyerin ryhmän tutkimuksessa [9] tutkittiin sekä toistettavuutta samalle yksilölle eri ajankohtina, että toistettavuutta eri yksilöiden välillä. Tutkittavina yksilöinä oli 12 tervettä henkilöä, joista jokaiselle kuvaus suoritettiin kolme kertaa. Toistettavuus saman henkilön eri kuvaus-

kertojen välillä oli hyvä, mutta henkilöiden väliset TSC-erot olivat jopa 10 % luokkaa [9]. TSC-arvojen muutoksia voidaan siis joissain määrin pitää merkinä solujen aineenvaihdunnan häiriöistä, mutta potilaskohdattaiset vaihtelut pitää ottaa huomioon arvoja tulkitessa.

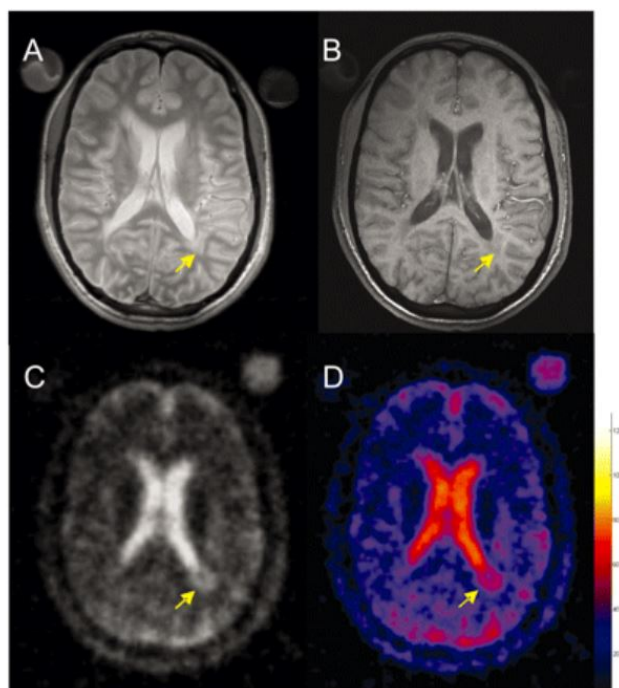
Aivokasvainten yhteydessä havaitaan usein muutoksia Na^+/H^+ -pumpujen ja Na^+/K^+ -ATPaasin toiminnassa, minkä johdosta kudoksen natriumkonsentraatiot poikkeavat terveistä arvoista [3]. Cho et al. tutkivat vuonna 2023 julkaistussa artikkelissaan *Multi-nuclear sodium, diffusion, and perfusion MRI in human gliomas* natrium-MRI:llä ja protoni-MRI:llä glioomista saatavan datan korrelaatioita [10]. Tutkimuksessa havaittiin natriumkonsentraation olevan erityisen korkea nekroosialueilla. Natrium-MRI:n tulokset vastasivat muilla kuvantamissarjoilla saatuja tuloksia erityisesti pahalaatuisempien kasvainten kohdalla. Tätä yhteyttä kohonneiden TSC-arvojen ja kasvainten pahalaatuisuuden välillä tukevat myös aikaisemmat tutkimustulokset aivokasvaimista [4], ja se voi mahdollistaa kasvainten laadun määrittämistä natrium-MRI:n avulla. Chon ryhmän tutkimuksessa [10] todettiin lisäksi natriumkonsentraation olleen tietyissä kasvainten osissa korkeampi hoidetuissa kuin hoitamattomissa kasvaimissa. Tämän ja nekroosialueiden korkean TSC:n johdosta natrium-MRI:llä voi olla mahdollista tarkastella hoidon etenemistä ja sen aiheuttamia muutoksia [10].

Kasvainten lisäksi natrium-MRI:llä on tutkittu muun muassa aivohalvauksia. Vuonna 2015 julkaistussa artikkelissaan *A double-tuned $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ resonator allows ^1H -guided ^{23}Na -MRI in ischemic stroke patients in one session* [11] Neumaier-Probst et al. totesivat, että natriumkonsentraatio aivohalvausalueella nousee ympäröivään kudokseen verrattuna epälineaarisesti halvauksen jälkeen. Tämän perusteella natriumkonsentraatiota tarkastelemalla voidaan arvioida aivohalvauksen alkamisaikaa jopa tarkemmin kuin olemassaolevilla protonikuvaustekniikoilla [11]. Alkamisaajan tarkka määrittäminen on tärkeää arvioidessa aikasensitiivisten hoitokeinojen käytettävyyttä. Neumaier-Probst et al. arvioivat myös, että natrium-MRI:llä voi olla mahdollista saada lisätietoa aivohalvauksen vakavuudesta jo ensimmäisten halvauksen tuntien aikana [11].

Neurodegeneratiivisista sairauksista yleisimpiä natrium-MRI:llä tutkittavia vaivoja ovat MS-tauti ja Alzheimerin tauti. MS-taudin yhteydessä on havaittu TSC-arvojen kohoamista, niin leesioissa, kuin myös niitä ympäröivässä valkeassa aineessa [3]. TSC:n nousu on suurempi leesioalueilla, kuten kuvassa 3.2 on esitetty, ja se voi viestiä myös leesioiden aktiivisuuden tasosta ja kudoksen vaurioitumisriskeistä. MS-tautiin liittyvien natriumkonsentraation muutosten fysiologiset syyt eivät ole selkeitä, mutta voivat mahdollisesti johtua muun muassa solujen sisäisistä soluaineenvaihdunnan häiriöistä, tai aksonien tuhoutumisen aiheuttamasta

solujen ulkopuolisen tilan natriumtasojen noususta. [6]

Myös Alzheimerin tautiin liittyen on havaittu TSC:n kohoamista, erityisesti valkeassa aineessa, hippokampuksessa ja amygdalassa [12]. Lisäksi TSC-arvot korreloivat potilaiden kognitiivisen tilan kanssa, ja natrium-MRI:llä voi olla mahdollista saada tarkempaa tietoa aikaisen vaiheen Alzheimerin taudin etenemisestä [6], [3]. Natrium-konsentraation nousu Alzheimerin taudissa johtuu todennäköisesti solukuoleman aiheuttamasta solujen välisen tilan natriumtasojen kohoamisesta [12], mutta täysin kattavaa kuvaa fysiologisista prosesseista ei ole [3].



Kuva 3.2: MRI-kuvat 29-vuotiaan MS-tautipotilaan aivojen leesiosta (merkitty nuolella). Kuvissa A ja B protoni-MRI -kuvat, joissa aivojen anatomia tarkasti nähtävissä mutta itse leesio näkyy himmeänä. Kuvissa C ja D natrium-MRI-kuva (C) ja värjätty TSC-kartta (D). Näissä huomataan leesion kohdalla selkeä natriumkonsentraation nousu. Reproduced from M. Inglese, G. Madelin, N. Oesingmann, J. S. Babb, W. Wu, B. Stoeckel, J. Herbert, G. Johnson, Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla, *Brain*, Volume 133, Issue 3, March 2010, Pages 847–857, by permission of Oxford University Press.

Natrium-MRI:llä on tutkittu lisäksi vähemmässä määrin muun muassa epilepsiaa ja migreenejä. Epilepsiaan liittyvät geneettiset mutaatiot

ja mitokondrioiden toiminnan häiriöt aiheuttavat muutoksia aivosolujen natriumkanavien ja Na^+/K^+ -ATPaasien toimintaan, jolloin solujen sisäinen natriumkonsentraatio nousee [4]. Migreenipotilaiden tapauksessa on havaittu kohoumia aivo-selkäydinnesteen natriumkonsentraatiossa, mikä voi viestiä migreenin aiheuttavista mekanismeista aivoissa [6].

3.3.2 Sydän

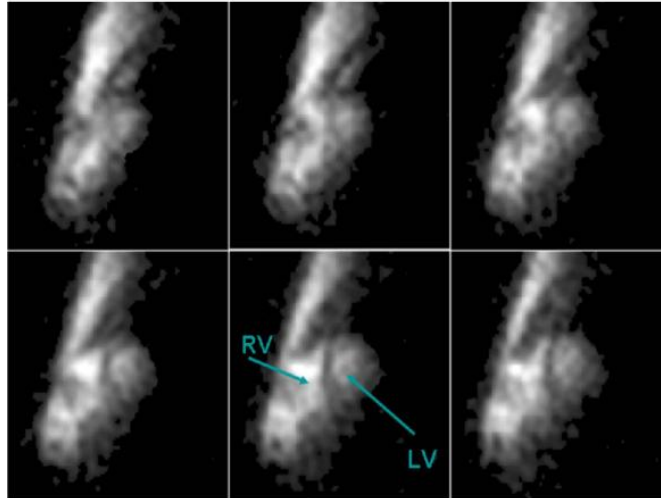
Sydäntä on tutkittu natrium-MRI:llä huomattavasti aivoja vähemmän. Se voi kuitenkin teoriassa olla käyttökohteita esimerkiksi sydäninfarktin vahingoittaman kudoksen tunnistamisessa. Sydäninfarktin yhteydessä sydämen ionihomeostaasi häiriintyy, jolloin solujen sisäinen natriumkonsentraatio kasvaa [3]. Terveessä sydämessä myokardiumin eli sydänlihaksen TSC:ksi on mitattu noin 30 mM [6].

Käytännössä natrium-MRI:n kliiniset sovellukset sydämessä ovat kuitenkin hyvin teoreettisella tasolla, ja kolmen teslan magneettikentissä on tutkittu lähinnä eri kuvantamistekniikoiden toimivuutta ja mahdollisuuksia. Näin tekivät esimerkiksi Gai et al. vuonna 2015 julkaistussa artikkelissaan *Optimized Three-Dimensional Sodium Imaging of the Human Heart on a Clinical 3T Scanner* [13]. Tutkimuksen mukaan kuvantamisparametrien optimoinnilla voidaan saavuttaa sydämen 3D-MRI-kuvantaminen jopa alle kymmenen minuutin kuvausajalla. Tutkimuksessa ei kuitenkaan esitetä tarkkoja arvioita siitä, millaista käytännön tietoa sydämen ja sen osien toiminnasta tämänlaisen kuvantamisen avulla voidaan saavuttaa. [13] Gain ryhmän saamat magneettikuvat sydäimestä on esitetty kuvassa 3.3.

3.3.3 Vatsan alue

Useampien vatsan alueen elimien kuvantamista natrium-MRI:llä on tutkittu. Näistä eniten on keskitytty munuaisiin. Lisäksi on kuvannettu muun muassa maksaa, sekä tutkittu eturauhas- ja munasarjasyöpiä. Natrium-MRI vatsan alueesta on esitetty kuvassa 3.4. Munuaiset ovat suosittu tutkimuskohde natrium-MRI:lle, koska eri munuaisen alueiden natriumkonsentraatioerot ovat merkittäviä munuaisten toiminnan kannalta. Tämän johdosta munuaisten vaurioita ja häiriötiloja voidaan tehokkaasti seurata natriumkonsentraatioiden perusteella. Natrium-MRI:n avulla on esimerkiksi seurattu munuaisten vajaatoiminnan (nefropatia) kehitystä ja hoitoa [14], sekä tutkittu eroja natiivien ja elinsiirtomunuaisten välillä [15].

Elinsiirrolla saatujen munuaisten natriumkonsentraatioita natiiveihin munuaisiin verrattuna tutkivat vuonna 2014 Moon et al. artikkelissaan



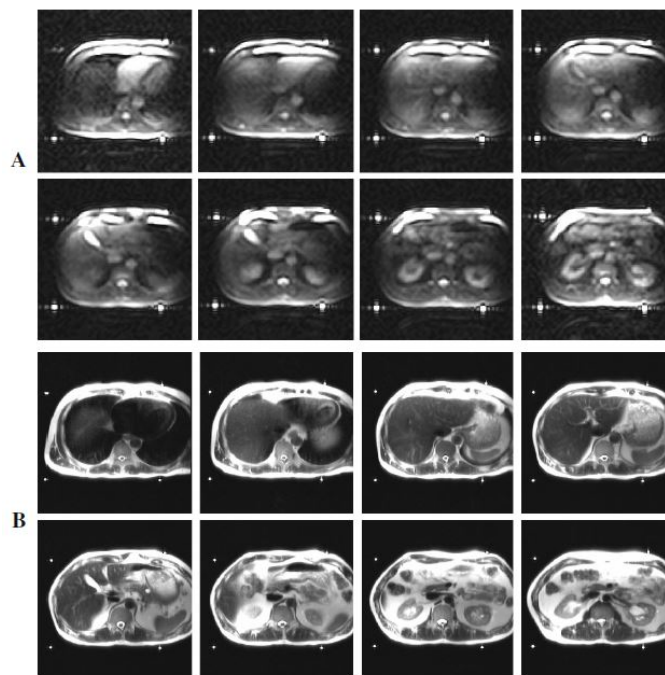
Kuva 3.3: Kuusi kuvaleikettä sydäimestä natrium-MRI:llä kuvattuna. Nuolilla osoitettuna sydämen oikea ja vasen kammio (RV, *right ventricle* ja LV, *left ventricle*). Reproduced from Gai, N.D., Rochitte, C., Nacif, M.S. and Bluemke, D.A., Optimized three-dimensional sodium imaging of the human heart on a clinical 3T scanner. *Magn. Reson. Med.*, 73: 623-632, (2015) [13], by permission of John Wiley and Sons.

Quantitative sodium MR imaging of native versus transplanted kidneys using a dual-tuned proton/sodium ($1H/23Na$) coil: initial experience [15]. Tulosten mukaan tutkittujen terveiden munuaisten natriumkonsentraatio oli noin 190 mM, kun taas elinsiirrolla saatujen munuaisten natriumkonsentraatio oli noin 150 mM eli huomattavasti matalampi [15]. Verrattaessa tätä maksan TSC-arvoon, jonka on mitattu olevan noin 20 mM [16], huomataan munuaisten natriumkonsentraation olevan huomattavasti maksaa korkeampi. Moon et al. eivät kuitenkaan löytäneet merkittävää eroa normaalisti toimivien elinsiirtomunuaisten ja hylkimisreaktioita kokevien siirtomunuaisten natriumtasoissa [15].

Natrium-MRI:n käyttökohteita suhteessa munuaisten vajaatoimintaan on käsitelty Akbarin ja McIntyren vuoden 2023 artikkelissa *Recent Advances in Sodium Magnetic Resonance Imaging and Its Future Role in Kidney Disease* [14]. Akbari ja McIntyre esittivät natrium-MRI:llä olevan mahdollisia laajoja mahdollisuuksia munuaisten vaajatoiminnan diagnosoimisessa, seurannassa, ja edistymisen ennustamisessa. Heidän mukaansa munuaisten vajaatoiminnan tutkiminen on myös yksi kohteita, joissa natrium-MRI on ollut kliinisessä tutkimuskäytössä jo joitain vuosia [14].

Natrium-MRI:llä on tutkittu joissain määrin myös vatsan alueen elimien syöpiä, kuten eturauhassyöpää ja munasarjasyöpää. Solufysiologiset

natriumiin liittyvät prosessit näissä syöpäkasvaimissa ovat samankaltaisia kuin aivokasvaimissa. Alustavasti natrium-MRI:llä voidaan päätellä olevan potentiaalia toimia apuna erityisesti kasvainten pahalaatuisuuden tarkastelussa, mutta laajempia tutkimuksia tarvitaan [6].



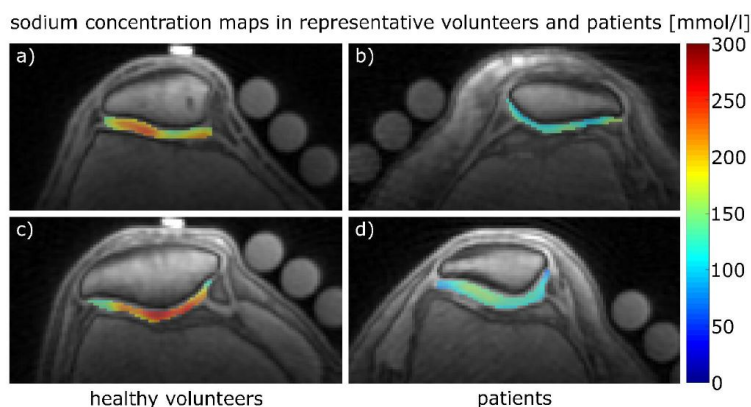
Kuva 3.4: Transaksiaalinen näkymä vatsan alueen elimistä natrium- (A) ja protoni-MRI:llä (B). Natriumkuvissa selkeimmin erottuu munuaisten sijainti. From James, J.R., Panda, A., Lin, C. et al. In vivo sodium MR imaging of the abdomen at 3T. *Abdom Imaging* 40, 2272–2280 (2015) [16]. Reproduced with permission from Springer Nature.

3.3.4 Rustokudokset

Rustolla on yksi elimistön korkeimmista herkkyyksistä natrium-MRI:lle, ja kokonaisnatriumkonsentraatiot terveessä rustossa voivat olla jopa 300 mM [6]. Lisäksi rusto eroaa useimmista muista kehon kudoksista siten, että siinä suurin osa natriumsignaalista tulee solujen ulkopuolisesta osasta kudosta. Ruston vaurioituessa sen solujen ulkopuolisen nesteen varaustiheys muuttuu, eikä kudoks enää vedä puoleensa natriumioneja, jolloin sen natriumkonsentraatio laskee. Tämän ilmiön perusteella natrium-MRI:tä on voitu käyttää esimerkiksi nivelrikon ja rustosiirtojen vaikutusten tarkkailuun. [3]

Vuonna 2021 Kamp et al. tutkivat polven nivelrustokudosta artikkelissaan *Quantification of Sodium Relaxation Times and Concentrations as Surrogates of Proteoglycan Content of Patellar CARTILAGE at 3T MRI* [17]. Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, miten nivelvoiteen vaikutusta rustokudoksen natrium-MRI:hin voitaisiin pienentää. Nivelvoiteen natriumkonsentraatio on itse rustoa matalampi, ja siinä natriumin relaksaatioajat ovat pidempiä [18]. Jos nivelvoiteen vaikutusta ei oteta huomioon mittauksia tehdessä, se voi siis vaikuttaa havaittuun natriumsignaaliin ja vääristää tuloksia.

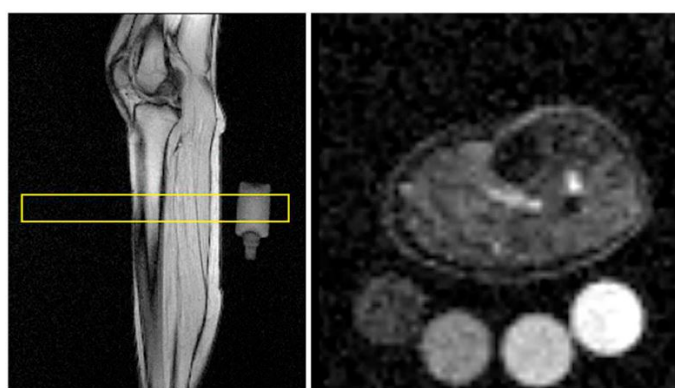
Kampin ryhmän ottamat TSC-kartat polven nivelistä on esitetty kuvassa 3.5. Nivelvoiteen vaikutukset huomioon ottavilla mittauksillaan Kamp et al. saivat mitattua terveen polven nivelruston natriumkonsentraatioksi noin 200–220 mM, kun taas vaurioituneelle kudokselle vastaava arvo oli 130–160 mM [17]. Myös vuonna 2021 Müller-Lutz et al. tutkivat ranteen nivelten ruston kuvantamista artikkelissaan *Sodium MRI of human articular cartilage of the wrist: a feasibility study on a clinical 3T MRI scanner* [18]. Tutkimuksessa saatiin ranteen nivelruston natriumkonsentraatioksi keskimäärin 150–180 mM. Mittauksissa ei otettu huomioon nivelvoiteen vaikutusta natriumsignaaliin, ja Müller-Lutz et al. mainitsevat tämän mahdollisena mitattua kokonaiskonsentraatiota laskevana tekijänä [18].



Kuva 3.5: Protonimagneettikuvien päällä esitetyt natriumkonsentraatiokartat polvinivelen rustosta. Kuvissa a) ja c) terveen polven rusto, ja kuvissa b) ja d) vaurioitunutta kudosta. Reprinted from *Diagnostics*, Vol. 11, Kamp, B.; Frenken, M.; Henke, J.M.; Abrar, D.B.; Nagel, A.M.; Gast, L.V.; Oeltzschner, G.; Wilms, L.M.; Nebelung, S.; Antoch, G.; et al., *Quantification of Sodium Relaxation Times and Concentrations as Surrogates of Proteoglycan Content of Patellar CARTILAGE at 3T MRI*, Page 2301, (2021) [17], with permission from Elsevier.

3.3.5 Lihakset

Lihasten toiminta riippuu vahvasti Na^+/K^+ -ATPaasien toiminnasta. Monet taudit, kuten esimerkiksi diabetes tai lihasrappeumataudit voivat vaikuttaa natrium-kaliumpumppujen toimintaan ja täten muuttaa lihaksista saatavaa natriumsignaalia. Myös terveiden lihasten natriumkonsentraation on havaittu muuttuvan lihasrasituksen aikana. [3] Lihasten natriumkonsentraatioiden on huomattu vaihtelevan merkittävässä määrin myös esimerkiksi iän ja sukupuolen mukaan [19]. Terveen pohjelihaksen ja ympäröivän ihon natriumkonsentraatiokartta on esitetty kuvassa 3.6.



Kuva 3.6: Terveen pohjelihaksen natriumkonsentraatiokartta (oik.) ja saggittaalissuuntainen protoni-MRI, johon on merkitty natrium-MRI:llä kuvatun leikkien sijainti (vas.). Natrium-MRI:n puolella on esitetty vertauskohteiksi (vasemmalta oikealle) 10, 20, 30 ja 40 mM natriumia sisältävät näytteet. Reprinted from *Clinical Imaging*, Vol. 52, Dyke JP, Meyring-Wösten A, Zhao Y, Linz P, Thijssen S, Kotanko P, Reliability and agreement of sodium (^{23}Na) MRI in calf muscle and skin of healthy subjects from the US, Pages 100-105, (2018) [19], with permission from Elsevier.

Lihasrappeuman näkyvyyttä natriumkonsentraatiotasoina ovat tutkineet esimerkiksi Gerhalter et al. vuonna 2019 julkaistussa artikkelissaan *^{23}Na MRI Depicts Early Changes in Ion Homeostasis in Skeletal Muscle Tissue of Patients With Duchenne Muscular Dystrophy* [20]. Gerhalter et al. mittasivat terveiden lihasten keskimääräiseksi TSC-arvoksi 16,5 mM, kun taas Duchennen lihasdystrofiasta kärsiville potilaille TSC:n keskiarvo oli 26,0 mM. Tutkimuksessa myös verrattiin natrium-MRI:tä muihin vastaavien sairauksien tutkimiseen käytettäviin kuvantamiskeinoihin. Gerhalter et al. esittävät, että natriummittauksen voivat olla jopa herkempiä lihasrappeuman aiheuttamille muutoksille kuin perinteinen protoni-MRI. [20]

4 Yhteenveto

Natrium-MRI:tä ja sen käytettävyyttä eri kudoksiin on tutkittu laajasti kehon eri osissa. Sen avulla voidaan ei-invasiivisesti saada suoraa tietoa kudoksissa tapahtuvista muutoksista kuten vaurioista ja sairaustiloista. Natriumkonsentraatioiden muutoksia tarkkailemalla voidaan myös tuottaa tietoa, jota protoni-MRI:llä ei saataisi tuotettua. Natrium-MRI:hin kohdistuu kuitenkin protoni-MRI:stä eroavia teknisiä vaatimuksia, kuten korkeammat kenttävoimakkuudet, pidemmät kuvausajat ja erilaiset tiedonkeruusekvenssit.

Yleisin sovellus, jonka yhteydessä natrium-MRI:tä on tutkittu, ovat aivot ja niihin liittyvät sairaudet ja vauriot, kuten aivokasvaimet ja -halvaukset, sekä neurodegeneratiiviset sairaudet. Myös munuaisten häiriötilojen seuraamista on tutkittu laajasti, ja tällä alalla natrium-MRI:tä voidaan käyttää jopa kliinisessä käytössä. Natrium-MRI:tä on voitu hyödyntää myös rustokudoksen, luustolihasten, sekä vähemmissä määrin sydämen tutkimuksessa.

Vaikka natrium-MRI:tä on tutkittu monipuolisesti, lisätutkimusta tarvitaan vielä. Kliinisen käyttöönoton mahdollistamiseksi tarvitaan tarkempaa tietoa tulosten, kuten kudosten TSC-arvojen, toistettavuudesta eri laitteiden ja kuvantamissekvenssien välillä. Lisäksi kuvantamisparametrien optimoimista kuvien resoluution parantamiseksi ja kuvausaikojen lyhentämiseksi on tutkittava laajemmin.

Lähteet

- [1] McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. MRI from picture to proton. 2nd ed. Cambridge medicine (Series). Cambridge ; New York: University Printing House, Cambridge University Press; 2006.
- [2] Hornak J. The basics of MRI. Interactive Learning Software, Henrietta, NY; 2020. Available from: <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>.
- [3] Madelin G, Regatte RR. Biomedical applications of sodium MRI in vivo. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013 9;38:511-29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.24168>.
- [4] Hagiwara A, Bydder M, Oughourlian TC, Yao J, Salamon N, Jahan R, et al. Sodium MR Neuroimaging. *American Journal of Neuroradiology*. 2021 11;42:1920-6. Available from: <https://www.ajnr.org/content/42/11/1920><https://www.ajnr.org/content/42/11/1920.abstract>.
- [5] Thulborn KR. Quantitative sodium MR imaging: A review of its evolving role in medicine. *NeuroImage*. 2018;168:250-68. Neuroimaging with Ultra-high Field MRI: Present and Future. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811916306747>.
- [6] Gast LV, Platt T, Nagel AM, Gerhalter T. Recent technical developments and clinical research applications of sodium (^{23}Na) MRI. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. 2023;138-139:1-51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079656523000043>.
- [7] Grist JT, Hansen ES, Zöllner FG, Laustsen C. Sodium (^{23}Na) MRI of the Kidney: Basic Concept. *Methods in molecular biology*.

- gy (Clifton, NJ). 2021;2216:257-66. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-0978-1_15.
- [8] Wawrzyniak P, Hebda A, Awramienko-Włoczek A, Mazgaj P, Heinze S, Bobek-Billewicz B. Assessment of sodium (^{23}Na) brain MRI at 3T – preliminary results. *Polish Journal of Radiology*. 2023;88:343-8. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/pjr.2023.130252>.
- [9] Meyer MM, Haneder S, Konstandin S, Budjan J, Morelli JN, Schad LR, et al. Repeatability and reproducibility of cerebral ^{23}Na imaging in healthy subjects. *BMC Medical Imaging*. 2019 4;19. Available from: <https://bmcmimedaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-019-0324-6>.
- [10] Cho NS, Sanvito F, Thakuria S, Wang C, Hagiwara A, Nagaraj R, et al. Multi-nuclear sodium, diffusion, and perfusion MRI in human gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 2023 6;163:417-27. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-023-04363-x>.
- [11] Neumaier-Probst E, Konstandin S, Ssozi J, Groden C, Hennerici M, Schad LR, et al. A double-tuned $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ resonator allows ^1H -guided ^{23}Na -MRI in ischemic stroke patients in one session. *International Journal of Stroke*. 2015 10;10:56-61. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/ijs.12547>.
- [12] Mohamed SA, Herrmann K, Adlung A, Paschke N, Hausner L, Frölich L, et al. Evaluation of Sodium (^{23}Na) MR-imaging as a Biomarker and Predictor for Neurodegenerative Changes in Patients With Alzheimer's Disease. *In Vivo*. 2021 1;35:429-35. Available from: <http://iv.iiarjournals.org/lookup/doi/10.21873/invivo.12275>.
- [13] Gai ND, Rochitte C, Nacif MS, Bluemke DA. Optimized three-dimensional sodium imaging of the human heart on a clinical 3T scanner. *Magnetic resonance in medicine*. 2015 2;73:623-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639022/>.
- [14] Akbari A, McIntyre CW. Recent Advances in Sodium Magnetic Resonance Imaging and Its Future Role in Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 6;12:4381. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/13/4381>.

- [15] Moon CH, Furlan A, Kim JH, Zhao T, Shapiro R, Bae KT. Quantitative sodium MR imaging of native versus transplanted kidneys using a dual-tuned proton/sodium ($^1\text{H}/^{23}\text{Na}$) coil: initial experience. *European Radiology*. 2014 6;24:1320-6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-014-3138-5>.
- [16] James JR, Panda A, Lin C, Dydak U, Dale BM, Bansal N. In vivo sodium MR imaging of the abdomen at 3T. *Abdominal Imaging*. 2015 10;40:2272-80. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-015-0428-6>.
- [17] Kamp B, Frenken M, Henke JM, Abrar DB, Nagel AM, Gast LV, et al. Quantification of Sodium Relaxation Times and Concentrations as Surrogates of Proteoglycan Content of Patellar CARTILAGE at 3T MRI. *Diagnostics*. 2021 12;11:2301. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/12/2301>.
- [18] Müller-Lutz A, Kamp B, Nagel AM, Ljimini A, Abrar D, Schleich C, et al. Sodium MRI of human articular cartilage of the wrist: a feasibility study on a clinical 3T MRI scanner. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2021 4;34:241-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10334-020-00856-2>.
- [19] Dyke JP, Meyring-Wösten A, Zhao Y, Linz P, Thijssen S, Kotanko P. Reliability and agreement of sodium (^{23}Na) MRI in calf muscle and skin of healthy subjects from the US. *Clinical Imaging*. 2018 11;52:100-5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0899707118301980>.
- [20] Gerhalter T, Gast LV, Marty B, Martin J, Trollmann R, Schüssler S, et al. ^{23}Na MRI depicts early changes in ion homeostasis in skeletal muscle tissue of patients with duchenne muscular dystrophy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019 10;50:1103-13.