



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“Risonanza Magnetica al Sodio: stato dell’arte e applicazioni all’imaging
biomedicale”**

Relatore: Dott. Marco Castellaro

Laureando: Gabriele Gavioli

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Data di laurea: 29/09/2023

Indice

1	<i>Introduzione</i>	1
1.1	La fisica della risonanza magnetica.....	1
1.2	Principali sequenze per Imaging e componenti hardware della MR.....	5
1.3	Introduzione alla ²³ Na MRI.....	6
2	<i>Avanzamenti Metodologici</i>	10
2.1	Schemi di acquisizione per nuclei con breve tempo di rilassamento	10
2.2	Approcci di ricostruzione/post-produzione	15
2.3	Misurazione della TSC.....	17
2.4	²³ Na/ ¹ H MRI simultanee ed intrecciate.....	22
2.5	Misurazione rilassamenti	23
3	<i>Sviluppi Hardware</i>	26
3.1	Bobine RF per diverse regioni corporee	27
3.2	Acquisizioni ¹ H e ¹ Na simultanee o intrecciate	30
4	<i>Applicazioni nella ricerca clinica</i>	32
4.1	Tumori.....	32
4.2	Disturbi cerebrali.....	35
4.3	Fisiologia e disturbi muscolari	37
4.4	Degenerazione della cartilagine.....	39
4.5	Omeostasi dei fluidi	40
5	<i>Conclusione</i>	42
6	<i>Bibliografia</i>	43

1 Introduzione

All'interno dell'organismo umano gli ioni assumono un ruolo di fondamentale importanza nell'omeostasi del corpo e nella regolazione di moltissimi processi fisiologici.

Uno di questi ioni è il sodio (^{23}Na), coinvolto, ad esempio, nella creazione del potenziale di membrana (V. Taglietti, 2019).

La variazione della concentrazione del sodio nei tessuti (TSC, Tissue Sodium Concentration) è molto sensibile ai cambiamenti metabolici dei tessuti stessi ed allo stato di salute delle cellule che li compongono.

Per questo motivo la Risonanza Magnetica al Sodio (^{23}Na MRI), in grado di sfruttare i nuclei di ^{23}Na per la rilevazione, non invasiva, di eventuali cambiamenti patologici legati a variazioni della TSC, è stata sempre più soggetta a ricerche e studi negli ultimi due decenni (Gast *et al.*, 2023).

1.1 La fisica della risonanza magnetica

Per comprendere meglio le differenze tra una risonanza magnetica con ^1H rispetto ad una ^{23}Na , che comporteranno diversi approcci software e hardware, è importante avere ben chiaro la fisica alla base della ^1H MRI, ovvero quella convenzionale.

I principi fisici su cui si basa questa tecnica di imaging biomedicale possono essere descritti dalla fisica classica e dalla fisica quantistica.

L'idea di base è stimolare i nuclei di idrogeno con campi magnetici statici (ne parleremo come campo B_0) e tempo varianti (campi B_1), quindi radiazioni non-ionizzanti, ed analizzare successivamente il rilassamento dei protoni a seguito di particolari sequenze di stimolazione, per poter discriminare i vari tipi di tessuti all'interno del corpo umano.

Nuclei con numero di massa o atomico dispari (come ^1H , ^{31}P e ^{23}Na), possiedono un momento angolare intrinseco di spin (\vec{I}) [Figura 1].

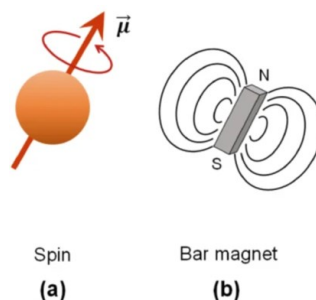


Figura 1:(a) Campo magnetico di uno spin che ruota in senso antiorario;(b) Campo magnetico di una barra magnetica analogo a quello generato dallo spin. Minhas & Oliver, 2022

Questo comporta la nascita di un momento di dipolo magnetico nucleare ($\vec{\mu}$)

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}, \quad (1.1)$$

γ è il rapporto giromagnetico, una proprietà che dipende dal nucleo e lega il momento di dipolo magnetico con lo spin.

$$|\vec{\mu}| = \gamma \frac{h}{2\pi} \sqrt{I(I+1)}, \quad (1.2)$$

dove h è la costante di Plank.

Dalla fisica quantistica sappiamo che a seguito di un campo magnetico B_0 in cui è immerso il dipolo magnetico, $\vec{\mu}$ non si allineerà perfettamente con il campo. Assumendo il campo magnetico B_0 allineato lungo un asse generico z , $\vec{\mu}$ prenderà dei valori quantizzati lungo l'asse z .

$$\mu_z = \gamma \frac{h}{2\pi} m_I \quad (1.3)$$

Con m_I numero quantico magnetico che può assumere valori compresi tra $-I, -I+1, \dots, I-1, I$.

Poiché nell' ^1H lo spin ha valore di $\frac{1}{2}$, allora μ_z avrà solo due orientazioni, spin-up ($m_I = \frac{1}{2}$) e spin down ($m_I = -\frac{1}{2}$).

Utilizzando la meccanica classica, in particolare sfruttando la conservazione del momento angolare, è possibile ricavare una importante relazione che descrive il moto di precessione di $\vec{\mu}$ intorno al campo statico B_0 [Figura 2].

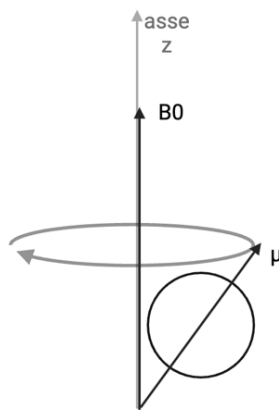


Figura 2: Moto di precessione del momento di dipolo magnetico nucleare, μ , intorno al campo statico B_0 coincidente con l'asse z . Creata con BioRender.com

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \vec{\mu} \times \gamma B_0 \quad (1.4)$$

La componente di $\vec{\mu}$ lungo z rimane costante, mentre la sua proiezione sul piano trasversale xy compie un moto circolare uniforme con velocità angolare ω_0 , con ω_0 pari a γB_0 secondo la legge di Larmor.

Inoltre, si può definire un vettore magnetizzazione $\vec{M} = \sum_{i=1}^N \vec{\mu}_i$, con N il numero degli spin del sistema.

La teoria quantistica afferma che i nuclei atomici possono acquisire specifici livelli energetici, due nel caso dell' ^1H poiché legati ai possibili valori assunti da μ_z .

L'energia (E) legata all'interazione del momento di dipolo magnetico con il campo statico esterno, detto effetto Zeeman, segue la legge:

$$E = \gamma \frac{h}{2\pi} m_I B_0 \quad (1.5)$$

Nell'idrogeno si vengono così a creare due stati energetici, uno a bassa energia detto spin-up, ed uno ad alta energia detto spin-down.

La differenza di energia (ΔE) tra i due livelli energetici è $\gamma \frac{h}{2\pi} B_0$.

Pertanto, dalla statistica di Boltzmann¹ possiamo affermare che c'è una leggera prevalenza, dell'ordine di tre nuclei su un milione, di atomi con livello energetico inferiore, quindi spin-up, rispetto allo spin-down che è ad energia maggiore.

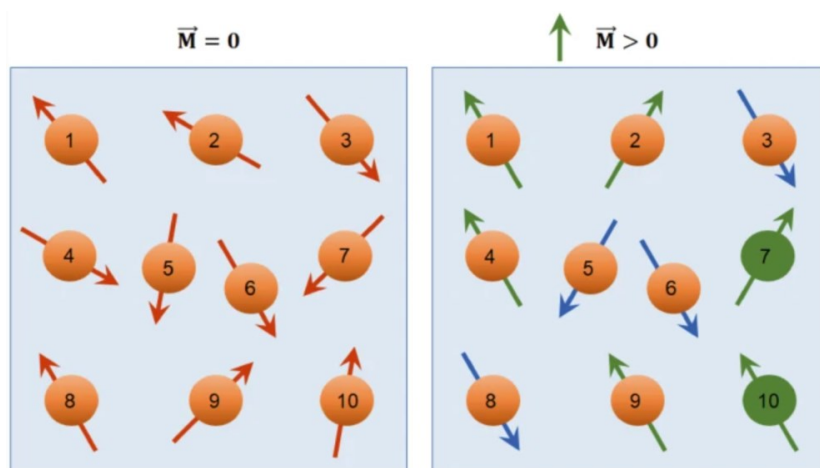


Figura 3: Effetto di magnetizzazione macroscopica nella componente z causata, immagine a dx, dall'interazione con il campo magnetico statico e la conseguente disparità tra spin-up e spin-down. Minhas & Oliver, 2022

Poiché all'interno del corpo umano l' ^1H è uno tra i quattro elementi presenti con il maggior numero di moli (con una concentrazione all'incirca di 80 M nella materia bianca cerebrale), e dato che ogni singola mole consiste di tante molecole pari al numero di Avogadro, si crea di conseguenza un effetto di magnetizzazione macroscopica diversa da zero e fisicamente rilevabile nella componente lungo l'asse z (M_z) [Figura 3].

Il valore M_z inizierà a crescere esponenzialmente a seguito dell'accensione di B_0 , il tempo caratteristico dell'esponenziale dipende proprio dal tipo di materiale in cui sono immersi i

¹ $\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}}$, con K costante di Boltzmann e T temperatura assoluta.

protoni, e non è comunque molto rilevante. Al contrario, il valore a regime dipenderà esclusivamente dalla densità protonica, che può dare interessanti informazioni riguardo lo stato dei tessuti biologici.

Il concetto di maggiore rilevanza per lo studio di fenomeni biologici sfrutta il fenomeno della risonanza. La componente M_z della magnetizzazione non è direttamente rilevabile, basti pensare che le bobine di ricezione sono collocate nel piano trasversale (xy). La componente M_{xy} è pari a zero poiché i vari nuclei hanno iniziato il moto di precessione, a velocità angolare costante, ad istanti diversi e quindi la loro somma è nulla.

Per portare M_z nel piano trasversale si renderà necessario sfruttare la condizione di risonanza. Con un impulso magnetico a radio-frequenza (RF) alla pulsazione di Larmor, ovvero proprio il campo magnetico tempo variante B_1 , si sfrutta l'effetto di risonanza per trasferire l'energia necessaria ad allineare la fase di rotazione dei protoni, che comporterà un M_{xy} diversa da zero, al contempo M_z si annullerà poiché l'effetto di risonanza porterà ad una parità numerica dei nuclei nei due diversi livelli energetici disponibili [Figura 4].

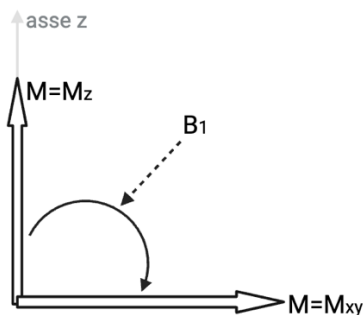


Figura 4: A seguito dell'impulso a RF la Magnetizzazione M passa dalla sua unica componente diversa da zero lungo z , alla componente sul piano trasversale, senza però cambiare di modulo. Creata con BioRender.com.

Il cambiamento di magnetizzazione è governato dall'equazione di Bloch, la sua forma generalizzata terrà conto anche del fenomeno di rilassamento che sarà esposto in seguito.

L'angolo tra il vettore \vec{M} e l'asse delle z prende il nome di Flip Angle (FA o α), nel caso si prenda un impulso RF rettangolare (segnale di tipo rect) varia con legge:

$$\alpha = \gamma B_1 \tau_{rf}, \quad (1.6)$$

con τ_{rf} pari alla durata dell'impulso RF.

Ora $\vec{\mu}$ è soggetto a due moti circolari, il primo di velocità angolare costante ω_0 nel piano trasversale xy, mentre il secondo di velocità angolare γB_1 .

Resta da analizzare un ultimo fenomeno che ci permette di discriminare i vari tipi di tessuti, ovvero il rilassamento.

Attraverso la stimolazione con l'impulso a RF si porta lo spin in uno stato instabile, diverso dall'equilibrio termodinamico creatosi all'accensione di B_0 . Alla cessazione del campo magnetico B_1 gli spin iniziano a tornare allo stato normale, questo fenomeno viene detto rilassamento. Il rilassamento trasversale è il più veloce, il tempo caratteristico T_2 è indicativo della caduta di magnetizzazione nel piano trasversale M_{xy} , dovuta alla perdita di coerenza di fase [Figura 5b].

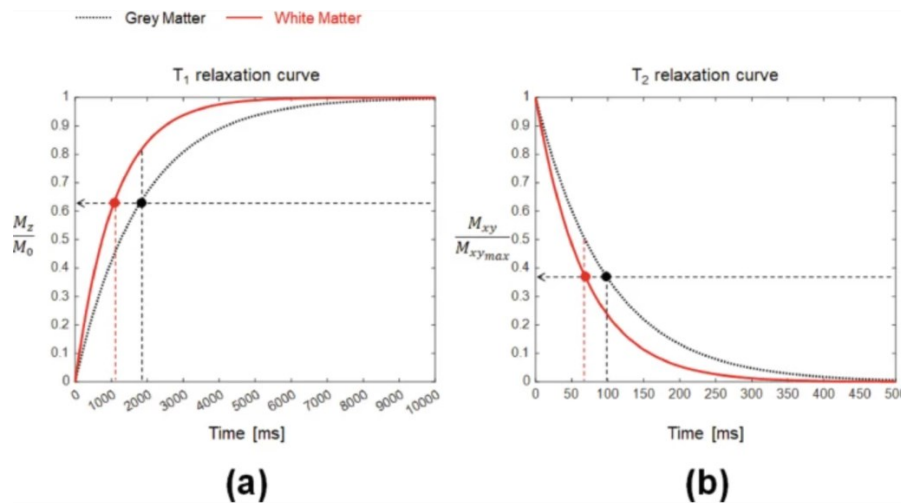


Figura 5: (a) Curva di rilassamento di T_1 rispetto al valore di M_z all'equilibrio; (b) Curva di rilassamento di T_2 rispetto al valore di M_{xy} massimo. Minhas & Oliver, 2022

In realtà la perdita di coerenza di fase avviene ancora più velocemente a causa delle disomogeneità del campo B_0 o del gradiente di lettura, il tempo caratteristico viene definito T_2^* ed è il parallelo tra T_2 e i tempi caratteristici delle varie cause di sfasamento.

Il rilassamento longitudinale, con tempo caratteristico T_1 , è causato dal ritorno alla disparità iniziale tra nuclei in configurazione energetica spin-up e spin-down [Figura 5b]. T_1 è sempre maggiore o uguale di T_2 ed il divario tra i tempi aumenta con l'aumentare di B_0 .

Con delle bobine di ricezione a RF nel piano trasversale è ora possibile rilevare il segnale FID, free induction decay, relativo alla perdita di magnetizzazione nel piano xy e questo segnale sarà del tipo: $s(t) = A(t) \cos(\omega_0 t + \varphi) e^{-\frac{t}{T_2^*}}$ (Gast *et al.*, 2023; Minhas & Oliver, 2022; Prince & Links, 2015).

1.2 Principali sequenze per Imaging e componenti hardware della MR

L'immagine ricavata da uno scanner MRI, quindi il risultato finale dell'intero processo, cambia in base alle sequenze degli impulsi RF e del momento in cui si misura il FID.

Si può decidere di ricavare un'immagine pesata rispetto ai tempi di rilassamento T_1 , T_2 , T_2^* , oppure per densità protonica ρ , attraverso l'utilizzo di sequenze come la Spin Echo.

Per poter ricostruire l'immagine è necessaria la creazione di gradienti, di campo magnetico, di lettura nelle direzioni z, x e y per poter, rispettivamente, selezionare la fetta che si vuole ricostruire e poter distinguere i contributi delle varie coordinate spaziali (x,y) al segnale FID. Esistono molti algoritmi di ricostruzione che dipendono dalle sequenze d'impulsi e dalla modalità di acquisizione del k-space, ovvero il dominio della Trasformata di Fourier in 2D. Il segnale FID acquisito dalle bobine nel piano trasversale viene acquisito nel dominio delle frequenze ed è quindi indispensabile demodulare e svolgere la Trasformata di Fourier inversa.

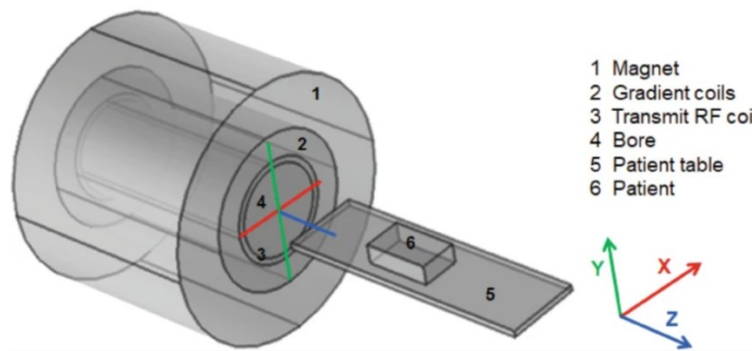


Figura 6: Posizione delle diverse componenti hardware presenti nella struttura della macchina per MRI. Minhas & Oliver, 2022

Nella figura 6 compaiono le principali componenti hardware:

- Il magnete (1) è responsabile della generazione del campo magnetico uniforme B_0 , solitamente vengono utilizzati dei super conduttori elettromagnetici.
- Le bobine per la generazione dei gradienti di lettura (2) sono pensate per la creazione di campi variabili spazialmente.
- Per la correzione delle disomogeneità dei campi magnetici B_0 e B_1 si utilizzano dei magneti per lo shim (Minhas & Oliver, 2022; Prince & Links, 2015).

1.3 Introduzione alla ^{23}Na MRI

Il ^{23}Na , dopo ^1H , possiede le migliori proprietà per svolgere una MRI *in vivo*. Questo però non è stato sufficiente per una sua effettiva applicazione immediata a causa di diversi problemi incontrati, tra cui la bassa sensibilità a deboli campi magnetici.

Il rapporto giromagnetico del ^{23}Na è quasi 4 volte più piccolo rispetto allo stesso nell' ^1H , inoltre la concentrazione molare nel corpo umano è molto inferiore nel caso del ^{23}Na (la concentrazione varia tra 10-300 mM a seconda del tessuto in esame). Il tutto si traduce in una sensibilità ridotta

del 90,8% rispetto alla ^1H MRI e di un rapporto segnale-rumore (SNR, signal-to-noise ratio) - nel caso di un singolo voxel è il rapporto tra la media dell'intensità del segnale rilevato e la deviazione standard del rumore - notevolmente inferiore.

Le implicazioni che scaturiscono sono una peggiore risoluzione spaziale e tempi di acquisizione più lunghi a parità di intensità del campo magnetico. Si rende quindi necessario un campo magnetico B_0 di grande intensità, superiore a 3/7 T e questo è uno dei motivi principali dell'iniziale inutilizzo clinico della ^{23}Na MRI.

Un basso SNR nella ^{23}Na MRI è anche da attribuirsi alle proprietà di rilassamento nucleari del sodio.

Il sodio possiede un numero quantico di spin (I) pari a $\frac{3}{2}$ e, così come l'idrogeno, interagisce con il campo magnetico esterno. I nuclei di ^{23}Na hanno una distribuzione non sferica della carica elettrica ed esibiscono un momento quadrupolare elettrico che può interagire con le fluttuazioni di campi elettrici vicini. Queste interazioni possono addirittura sovrastare le interazioni tra spin e campo magnetico.

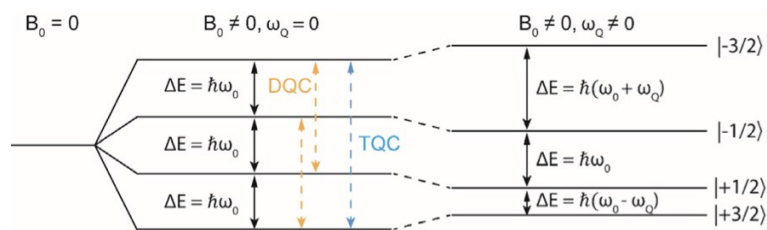


Figura 7:4 livelli di Zeeman nel sodio. Gast et al., 2023

Applicando l'equazione (1.5) con il numero quantico magnetico del sodio si evince la creazione di 4 livelli energetici quantizzati all'accensione di B_0 [Figura 7].

Nella risonanza magnetica tradizionale sono osservabili le sole coerenze di singolo quanto (SQC, single quantum coherences), ovvero transizioni energetiche tra $\Delta m_I = \pm 1$.

Sono possibili coerenze anche a doppio (DQC, double quantum coherences) e triplo (TQC, triple quantum coherences) quanto, tra $\Delta m_I > 1$, ma la loro osservazione richiede complicate tecniche di filtraggio. Queste coerenze a quanto multiplo (MQC, multi quantum coherences) riflettono interazione macromolecolari e il loro rilevamento porta informazioni sull'ambiente molecolare.

In ambienti acquosi l'energia cinetica permette variazioni molto rapide dei gradienti di campo elettrico che interagiscono con il momento quadrupolare.

Ad alte frequenze d'interazione le possibili transizioni energetiche, delle SQC, avvengono tutte alla stessa costante di velocità del primo ordine, dunque il rilassamento avrà un comportamento mono-esponenziale sia per il rilassamento longitudinale, sia per quello trasversale:

$$S_{monoexp} = M_0 \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right), \quad (1.7)$$

dove M_0 (massimo segnale MR misurato) è in relazione al numero di nuclei nel campione in esame (densità protonica), dalla legge di Curie: $M_0 = N\gamma^2 h^2 I(I + 1) B_0 / 12\pi^2 kT$.

D'altra parte, negli ambienti macromolecolari dove i movimenti roto-traslazionali sono più lenti, le interazioni quadrupolari modulano i livelli di Zeeman di un termine ω_Q [Figura 7]. Le transizioni energetiche non avranno più lo stesso tempo di rilassamento, questo comporterà una caduta del segnale di tipo bi-esponenziale con una componente veloce (o "corta", T_{2s}) ed una più lenta (o "lunga", T_{2l}).

La stessa tipologia di rilassamento si riscontra nel rilassamento longitudinale, anche se questa volta il comportamento bi-esponenziale è di difficile osservazione *in vivo*, poiché la separazione di T_1 nelle componenti lunghe e corte è più impegnativa.

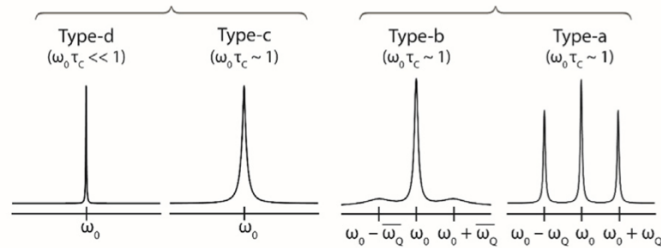


Figura 8: Cambiamento dello spettro del ^{23}Na quando contenuto in strutture isotrope (type-d e type-c) o strutture anisotrope (type-b e type-a). Gast et al., 2023

Come mostrato nella figura 8, se il ^{23}Na è presente in strutture anisotrope un'interazione quadrupolare residua - ovvero la media temporale di ω_Q è diversa da zero - porta alla formazione di due ulteriori picchi nello spettro.

La media temporale di ω_Q ($\overline{\omega_Q}$) è spesso pari a zero e la sua distribuzione, di tipo Gaussiano, presenta elevati valori di deviazione standard. Si ottengono così picchi satellite di bassa intensità (type-b della figura 8) e a volte sovrapposti a quello centrale.

Inoltre, l'interazione quadrupolare genera un'oscillazione addizionale (equazione 1.8) nel termine lento di T_2 , oppure una sua rapida caduta se $\overline{\omega_Q}$ è circa pari a zero [Figura 9].

$$S_{biexp} = M_0 \left(f \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_{2s}}\right) \cos(\omega_Q t) + (1 - f) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_{2l}}\right) \right), \quad (1.8)$$

Con f frazione di compartimenti del tessuto che presentano un comportamento di rilassamento veloce, generalmente prende il valore di 0,6 nei tessuti biologici (Gast *et al.*, 2023; Thulborn, 2018)

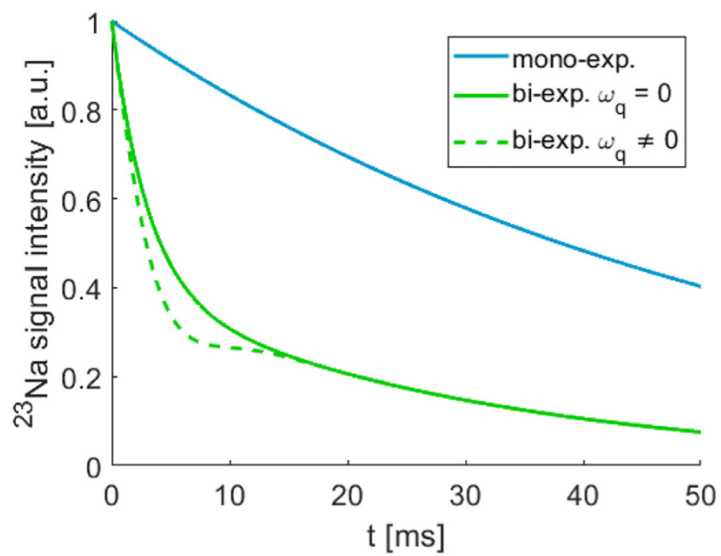


Figura 9: In questa immagine è possibile visualizzare la differenza nel rilassamento trasversale a seconda di diversi comportamenti esponenziali. Dalla linea verde tratteggiata possiamo notare una caduta del segnale ancora più rapida propria dei tessuti biologici che solitamente presentano una $\overline{\omega}_q$ vicina allo zero ed una $\sigma \gg 0$.
Gast *et al.*, 2023

2 Avanzamenti Metodologici

Il comportamento degli ioni ^{23}Na nell'intero processo di acquisizione e la quantificazione della TSC, sono argomenti di notevole interesse medico in quanto possibili discriminanti di tessuti fisiopatologici.

Notevoli sforzi di ricerca scientifica sono stati spesi per poter cogliere o correggere le principali caratteristiche d'indagine in una ^{23}Na MRI (Gast *et al.*, 2023).

2.1 Schemi di acquisizione per nuclei con breve tempo di rilassamento

Al fine di rilevare anche le parti del segnale a rapida caduta, come i compartimenti con tempo caratteristico T_{2s} nel rilassamento bi-esponenziale, sono preferibili schemi a tempi di eco (TE) molto piccoli, detti UTE (Ultrashort Echo Time). Spesso si utilizzano schemi di lettura radiali per poter garantire piccoli TE, questi però perdono SNR ed efficienza di campionamento all'aumentare della distanza dal centro di inizio acquisizione, coincidente con il centro del k-space.

Moltissimi schemi di acquisizione UTE sono stati proposti per poter ricavare un'immagine di ^{23}Na MRI pesata per densità di spin (SDW, spin-density weighted) che permette il rilevamento della TSC.

Molte patologie causano variazioni della concentrazione intracellulare di sodio e della frazione volumetrica cellulare, sarebbe quindi importante poter registrare valori anomali di quest'ultime attraverso le tecniche di MR.

Il problema principale è che le tecniche utilizzate per separare il contributo dato dai compartimenti intra/extracellulari al segnale totale, si basano su tempi di rilassamento intra ed extracellulari fissati. I loro valori sono sconosciuti e potrebbero in realtà variare tra tessuti sani e patologici. Per questa ragione le metodologie riportate di seguito potranno essere utilizzate solo per dare informazioni aggiuntive sull'ambiente molecolare oppure come complementari di una SDW, la quale, oltretutto, presenta un SNR notevolmente più elevato.

Il peggior rapporto segnale-rumore di queste tecniche scaturisce dalla decisione di sopprimere il segnale di specifici ambienti interni.

- Tecniche di inversion recovery (IR) sono state proposte per sopprimere segnali del sodio con specifici T_1 .

Attraverso reagenti di spostamento paramagnetici è stato mostrato un T_1 intracellulare più basso del suo corrispettivo extracellulare in tumori di ratto.

Tuttavia, questi reagenti sono tossici per l'uomo, per cui si preferisce optare per una soppressione del segnale proveniente dai fluidi come il liquido cerebrospinale (CSF, cerebrospinal fluid).

L'IR è inoltre limitato dal tasso di assorbimento specifico (SAR², specific absorption rate) a causa dell'impulso di 180°. Impulsi di inversione di diversa tipologia e durata possono essere utilizzati per superare i problemi di SAR ed inomogeneità dei campi B₀ e B₁.

- Il metodo alle differenze d'immagine (DIM, difference image method) – utilizzato sempre per distinguere il contributo dei vari compartimenti al segnale – consiste nella soppressione del segnale di ioni ²³Na con rilassamento mono-esponenziale, permettendo di ottenere un'immagine pesata sui nuclei con rilassamento bi-esponenziale.

Con una singola sequenza si acquisiscono due immagini, una SDW contenente ambedue i rilassamenti ed un'immagine filtrata per le coerenze di singolo quanto (SQF, single quantum filtration) dove all'interno compare maggiormente il segnale dei rilassamenti mono-esponenziali:

$$DIM = SDW - v \cdot SQF, \quad (2.1)$$

Con il termine v che tiene in considerazione la perdita di segnale tra le due acquisizioni. Anche questo approccio è influenzato negativamente dalle disomogeneità di B₀, ma garantisce un miglior SNR ed una riduzione del SAR rispetto alla procedura di filtrazione per le coerenze di triplo quanto (TQF, triple quantum filtration).

- Differenti modelli multi-compartimentali sono stati creati con l'intento di separare le concentrazioni di sodio intra/extracellulari e ricavarne le rispettive frazioni volumetriche (dette ICV, intracellular volume fraction, e ECV, extracellular volume fraction, rispettivamente).
 - i. Un modello a due compartimenti, dove i tessuti biologici sono divisi in parti solide e acquose (rappresentano la frazione volumetrica dell'acqua, WF, water fraction), e solo in quest'ultime è possibile la separazione del sodio in fluido intracellulare e fluido extracellulare, $ECV = \frac{TSC - WF \cdot [Na^+]_{int}}{[Na^+]_{ext} - [Na^+]_{int}}$. Le concentrazioni di ²³Na intra ed extracellulari sono assunte fissate, mentre TSC e WF al

² È la densità di potenza elettromagnetica assorbita sulla densità di massa, il suo valore è limitato da rigidi protocolli rilasciati da enti nazionali ed internazionale come l'ICNIRP (Belyaev et al., 2022).

numeratore sono state ricavate da una SDW. Valutazioni di ICV ed ECV, in cervelli umani sani o con cellule tumorali, sono stati effettuati in questo modo.

- ii. Un modello a tre compartimenti incentrato su differenti contrasti d'immagine in una Na MRI, per separare pseudo-ICV ed ECV. Allo spazio intra ed extracellulare – insieme formano la WF – viene aggiunto un terzo compartimento rappresentante parte solida e tessuto grasso a seconda della regione corporea. La concentrazione extracellulare di sodio è assunta costante, così come i tempi di rilassamento intra ed extracellulari ed è a causa di queste assunzioni che la concentrazione risultante è chiamata pseudo-intracellulare. Le ipotesi in questione sono molto limitanti perché possono tutte variare in soggetti patologici.

Un altro compartimento detto “acqua mielinica” è stato aggiunto al modello classico per valutare le concentrazioni di sodio nel cervello [Figura 10], essendo molto ordinato è però influenzato dall'interazione quadrupolare residua.

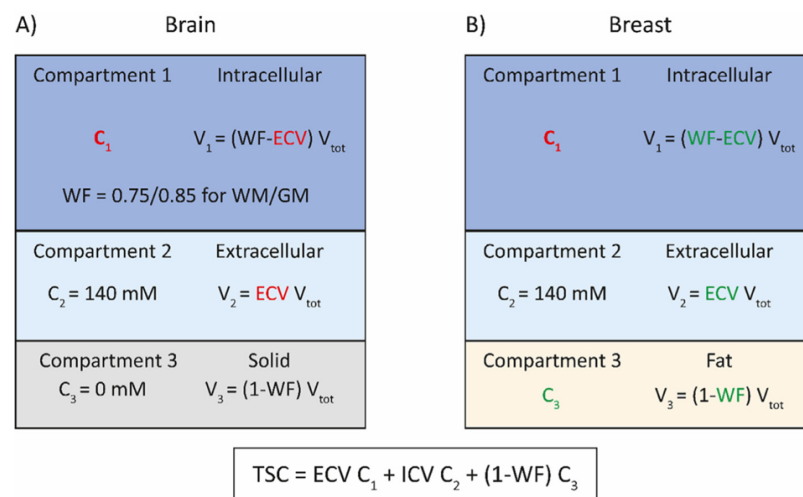


Figura 10: Modelli a tre compartimenti per la distribuzione di sodio nel cervello (A) e nel seno (B). Gast et al., 2023

Il modello classico a tre compartimenti è stato esteso sfruttando le differenze nei tempi di rilassamento di T_1 e T_2 con uno schema di acquisizione a pulsazioni multiple.

Una teorica evoluzione del segnale è simulata prendendo in input differenti combinazioni di concentrazione intracellulare di sodio, frazioni volumetriche intra ed extracellulari e del liquido cerebrospinale. Questa simulazione è poi confrontata, ad ogni impulso RF, con il vero segnale per determinare i veri valori di input.

Miglioramenti futuri si concentrano sul tentativo ridurre gli effetti negativi delle disomogeneità dei campi magnetici B_0 e B_1 .

Informazioni aggiuntive sull'ambiente molecolare sono fornite anche dalle coerenze a quanto multiplo, DQC e TQC.

Queste coerenze sono generate nei tessuti biologici con variazioni lente dei gradienti di campo elettrico, quindi possibilmente interessati dall'interazione quadrupolare residua e soggetti a rilassamento trasversale bi-esponenziale.

In particolare, nelle strutture tissutali anisotrope, dove la media temporale delle interazioni quadrupolari è diversa da zero, permane un'interazione quadrupolare residua che interagisce con gli spin nucleari.

Una descrizione della creazione ed evoluzione delle MQC può essere formulata attraverso il formalismo degli operatori tensoriali sferici. I tensori sferici vengono utilizzati per poter descrivere l'interazione ed evoluzione degli spin in ambienti anisotropi.

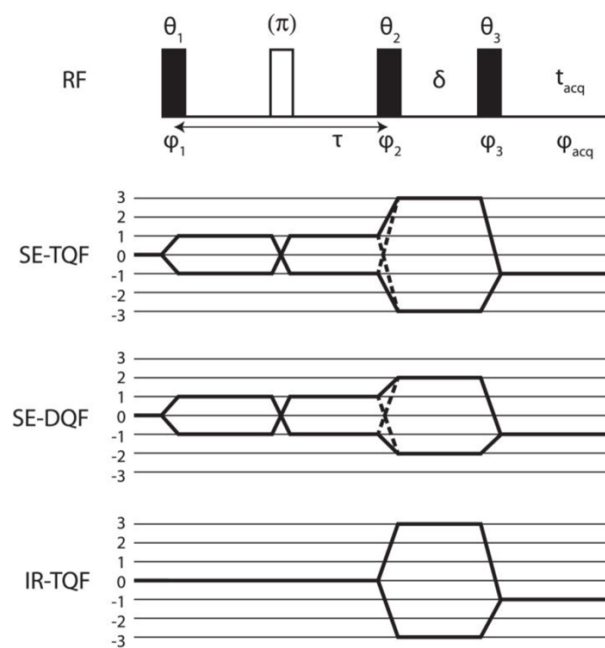


Figura 11: Sono riportate alcune sequenze per MQF. In alto è mostrato lo schema di riferimento degli impulsi. A seconda dei valori scelti di FA ed angoli di fase in questo schema, è possibile scegliere di eseguire un TQF, DQF, oppure una IR-TQF. Quest'ultima prevede un impulso a 180° per correggere i problemi derivanti dalle disomogeneità di B_0 (possibilmente risolvibili anche con lunghi cicli di fase). In queste immagini sono anche mostrate i corrispondenti percorsi delle coerenze quantiche nelle varie tipologie di filtraggi. Madelin et al., 2014

La rilevazione di queste coerenze non è però possibile con le sequenze di MR tradizionali, ma sono necessari specifici schemi, questo tipo di tecnica si chiama filtrazione per quanti multipli (MQF, multiple quantum filtration).

Attraverso l'applicazione di impulsi RF a precisi valori di fase e FA, è possibile creare DQC e TQC. L'impulso RF finale converte le MQC in coerenze a singolo quanto (SQC) [Figura 11]. In particolare, nei primi due metodi dell'immagine 11 (SE-TQF, SE-DQF), l'operatore $T_{1,0}$ (notazione tensoriale) viene convertito tramite un impulso a 90° in $T_{1\pm 1}$, successivamente trasformato, durante il periodo τ , in $T_{2\pm 1}$ e $T_{3\pm 1}$ dall'interazione quadrupolare residua. Questi tensori possono essere selezionati dai filtri DQF (double quantum filtration) o TQF, che attraverso un ciclo di fasi – modificazione delle fasi degli impulsi RF applicati in sequenza – rimuovono i percorsi di coerenze indesiderate. Infine, vengono trasformati dall'interazione quadrupolare residua, durante il periodo di acquisizione, nell'operatore rilevabile $T_{1,-1}$. Se il secondo e/o terzo impulso RF, di uno schema DQF è impostato a $54,7^\circ$ – detto “angolo magico” e perfetto per ridurre alcune interazioni dello spin e quindi pulire il segnale – è possibile rilevare i DQC di rango dispari.

Il periodo τ (tra primo e secondo impulso) è detto di “preparazione”, mentre il ritardo δ [Figura 11] è scelto il più corto possibile per non perdere la possibilità di rilevare DQC e TQC che hanno brevi tempi di rilassamento.

Uno schema “time-proportional phase increments” (TPPI) è stato proposto per superare la dipendenza del segnale dalla scelta di τ , causata da tempi caratteristici di rilassamento trasversale diversi nei differenti tessuti. Al fine di rendere questa tecnica efficiente serve un grande numero di variazioni incrementali, ma inevitabilmente i tempi di acquisizione si allungano notevolmente.

In generale, le tecniche di MQF sono caratterizzate da bassi valori di SNR e risoluzione spaziale, lunghi tempi di acquisizione e limitati dal SAR se previsti campi magnetici molto grandi.

Uno dei possibili miglioramenti per questi approcci è basato sull'aumento dell'efficienza e riduzione del tempo di acquisizione di una TQF attraverso uno schema di lettura a bassissimi tempi eco (UTE), inserito nel tempo di preparazione τ (Eliav & Navon, 2015; Gast *et al.*, 2023; Madelin *et al.*, 2014; van der Maarel, 2003).

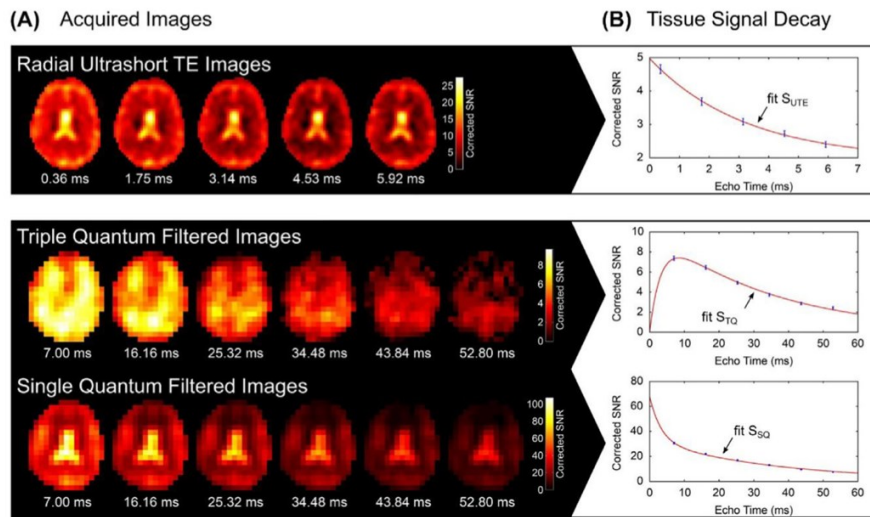


Figura 12: (A) Immagine ^{23}Na MR del cervello umano con le corrispondenti tecniche UTE, TQF e SQF, eseguite a 4T, a diversi tempi di eco (TE). (B) Curve di rilassamento del segnale rispettivamente per UTE, SQ e TQ. Gast et al., 2023

2.2 Approcci di ricostruzione/post-produzione

Bassi valori di SNR e risoluzione spaziale, uniti a lunghi tempi di acquisizione, sono alcuni dei problemi che affliggono maggiormente l' ^{23}Na MRI.

Saranno esposti di seguito alcuni tipi di ricostruzione dell'immagine e tecnologie di post-produzione, che possono migliorare l'immagine finale grazie a correzioni del profilo di sensitività delle bobine e degli artefatti da movimento.

- Per accelerare i tempi di acquisizione si è soliti utilizzare tecniche di imaging parallelo. Si procede raccogliendo, attraverso un array di bobine di ricezione, un numero ridotto di dati del k-space. Il sotto-campionamento porta ad immagini affette da aliasing e quindi si utilizzano algoritmi di ricostruzione come SENSE (SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI) e GRAPPA (Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions) sono utilizzati per poter ricostruire l'immagine corretta. Tuttavia, le bobine ad array di fase utilizzate in ricezione non sono ampiamente diffuse nell'imaging del sodio. Inoltre, è possibile utilizzare la tecnica del Compressed Sensing (CS), che permette una ricostruzione iterativa dell'immagine a partire da immagini fortemente sottocampionate. Sfrutta traiettorie di lettura a spirale o radiale. Il CS mappa in una rappresentazione conveniente per la ricostruzione, utilizzando delle sparsity transform.

Per ridurre gli effetti di volume parziale è possibile affiancare, al CS o all'imaging parallelo, un ^1H MRI ad alta risoluzione. Ad esempio, è possibile ricavare la derivata prima dell'immagine al fine di ottenere dei fattori di pesatura anatomica.

Non si possono semplicemente unire le informazioni delle due immagini perché si perderebbero caratteristiche importanti, di conseguenza è stato proposto un approccio di ricostruzione vincolato anatomicamente, il quale elabora le informazioni separatamente. Oltre a migliorare SNR e risoluzione spaziale, in questo modo si possono correggere gli artefatti da movimento. La determinazione di corretti pesi di regolazione e fattori di sotto-campionamento elevati o troppo bassi (≤ 3), rimangono dei punti critici per il CS, poiché possono portare a errori di quantificazione della concentrazione di sodio e quindi inadattabilità clinica.

Nella figura 13 è mostrato il nuovo approccio di convoluzione delle reti neurali (CNN, convolutional neural network) basato su tecniche di deep learning. Viene utilizzato in questo contesto per ridurre gli errori di quantificazione del TSC risultanti da un'immagine sotto-campionata di fattori anche molto elevati.

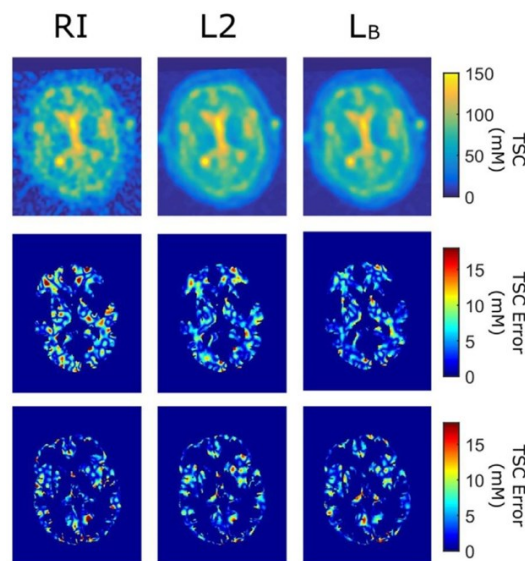


Figura 13: L'immagine RI, in alto a sx, è ottenuta tramite sotto-campionamento, le altre due immagini sono ricostruzioni CNN della prima. La seconda e la terza riga mostrano gli errori nella valutazione della TSC in WM e GM rispettivamente. Gast et al., 2023

- Le bobine di ricezione ad array di fase aumentano notevolmente l'SNR, ma errori di quantificazione possono scaturire da un campo di ricezione disomogeneo.

Per mitigare questo effetto, diventa perciò importante conoscere il profilo di sensibilità delle bobine. Questo è stato possibile, in un cervello umano utilizzando uno scanner a 7

T, facendo il rapporto tra un'immagine ottenuta con array di fase e un'immagine di riferimento omogenea ad alta risoluzione, entrambe modificate con un filtro passa basso. L'acquisizione dell'immagine di riferimento allunga i tempi di acquisizione, quindi, sempre nel cervello umano a 7 T, è stata proposta, con buoni risultati, una mappa di sensibilità universale ottenuta dalla media dei profili di sensibilità misurati. Purtroppo, non è applicabile in soggetti con importanti variazioni anatomiche.

- Lo sviluppo di strategie per la correzione degli artefatti da movimento è un tema centrale in tutte le tecniche di imaging biomedicale, ^{23}Na MRI compresa.

A tale scopo, sono stati proposti vari navigatori d'immagine non dipendenti da dispositivi esterni.

È possibile sfruttare un secondo eco ^{23}Na a miglior risoluzione temporale, oppure un'acquisizione intrecciata $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ MRI, che permette di rilevare eventuali spostamenti traslazionali o rotazioni rigide. Le informazioni ottenute dal navigatore d'immagine ad ^1H sono poi integrate al k-space del sodio.

Movimenti inevitabili del torace, dovuti alla respirazione o al battito cardiaco, necessitano di dispositivi specifici.

L'ECG triggering permette di sincronizzare l'acquisizione dell'immagine, quindi i dati del k-space, con il ciclo cardiaco del paziente, alternativamente può essere utilizzata una "porta acustica" come uno stetoscopio compatibile alla MR. Analogamente, per registrare il ciclo respiratorio si usa una cintura toracica.

(Deshmane *et al.*, 2012; Gast *et al.*, 2023; Gilbert *et al.*, 2014, Griswold *et al.*, 2002; Pruessmann *et al.*, 1999).

2.3 Misurazione della TSC

L' ^{23}Na MRI viene spesso utilizzata per la misurazione della TSC, che per un generico tessuto modellizzato a due compartimenti è la somma pesata, per frazioni volumetriche corrispondenti, delle concentrazioni intra ed extracellulari.

Variazioni della TSC potrebbero essere un campanello d'allarme per varie patologie, poiché potrebbero riflettere cambiamenti delle frazioni volumetriche (ICV ed ECV) e/o delle concentrazioni di sodio interne ed esterne alla cellula (nei tessuti sani il sodio è molto più concentrato nella porzione extracellulare).

Un compartimento di riferimento a concentrazione nota è fondamentale per la calibrazione dell'intensità del segnale. Inoltre, si vorrebbe ottenere una ^{23}Na MRI dipendente solo dalla

densità di spin, solitamente questo è ottenibile con lunghi tempi di ripetizione (TR) e corti TE, oltre a campi B_0 e B_1 abbastanza omogenei.

Nella realtà dei fatti, è difficile se non impraticabile poter garantire contemporaneamente tutti questi criteri. Si renderanno necessarie alcune correzioni per garantire la corretta quantificazione:

- Per ridurre l'influenza dal decadimento rapido del segnale legato a T_2^* , si usano schemi di lettura ottimizzati per lo studio quantitativo del sodio in una ^{23}Na MRI.

In alcuni casi, le sequenze UTE, oltre a dover rispettare limitazioni sul SAR, non sono abbastanza rapide per evitare la perdita di segnale poiché limitate da restrizioni tecniche. Inoltre, TR corti – usati perché conferiscono un buon SNR e ridotti tempi di acquisizione – potrebbero non permettere il completo rilassamento scaturendo in effetti di saturazione, che portano a loro volta a distorsioni nella misura, particolarmente significative in certi casi. D'altra parte, T_1 e T_2^* noti permettono il calcolo di fattori di correzione per rilassamento mono e bi-esponenziale.

Se il rilassamento parallelo all'impulso RF è considerato trascurabile per il calcolo di questi fattori, non si può dire lo stesso della dipendenza di T_1 e T_2^* dalla temperatura, che però è risolvibile conservando i fantocci di riferimento nella sala dello scanner.

- Un'errata misurazione SDW ^{23}Na MRI può avere origine dalle disomogeneità dei campi di trasmissione e ricezioni degli impulsi RF, denominati rispettivamente B_1^+ e B_1^- .

Per poter apportare correzioni è necessario conoscere la distribuzione di questi campi. Nella figura 14 sono elencati i pro e contro di alcuni schemi, utilizzati per la mappatura di B_1^+ in un cervello umano a 7 T. Sempre in questa figura compaiono i vari valori di FA α , α_x , α_y e α_{BS} calcolabili, caso per caso, con equazioni specifiche. Inoltre, nell'ultimo metodo, ω_{RF} indica lo spostamento in frequenza dipendente dal tempo.

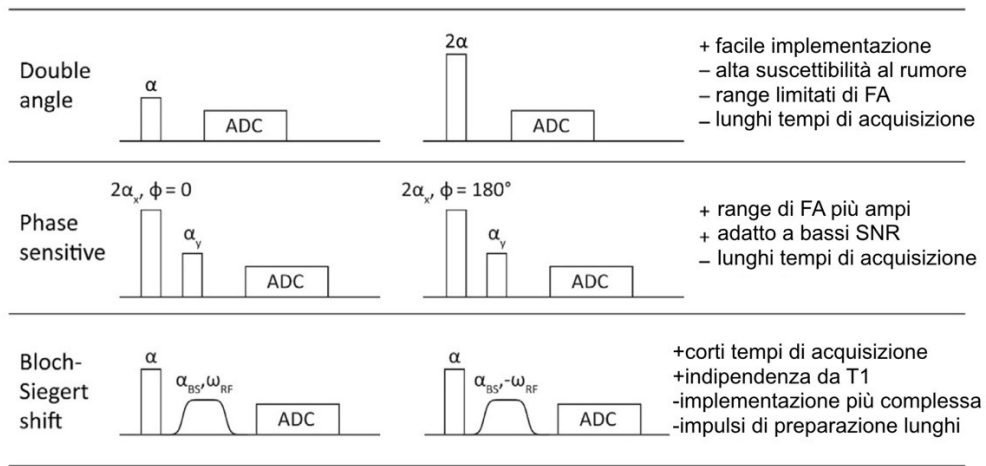


Figura 14: In questa immagine sono mostrati i principali metodi per la mappatura di B_1^+ , che possono essere divisi tra “magnitude-based” e “phase-based. Tradotta dall’inglese all’italiano. Gast et al., 2023

In presenza di bobine RF che svolgono il doppio ruolo di trasmissione e ricezione (transceiver), si può pensare di applicare il principio di reciprocità e quindi è sufficiente definire anche solo il campo B_1^+ per le correzioni di B_1^- . Tuttavia, in presenza di grandi oggetti oppure ad alti campi magnetici, il principio di reciprocità non è più applicabile ed è necessaria anche la determinazione del campo B_1^- attraverso simulazioni o misurazioni indirette.

Quest’ultimo è ottenibile facendo il rapporto tra l’intensità del segnale SDW (S) di un fantoccio di tessuto omogeneo ed il campo di trasmissione relativo.

Le correzioni sono ora calcolabili:

$$S_{B_1^{corr}} = \frac{S}{B_1^- \sin(\alpha_{nom} B_1^+)} \quad (2.2)$$

Questo processo è particolarmente importante se si è in presenza di grosse disomogeneità dove potrebbero essere stati inseriti i riferimenti, oppure dovute a bobine RF di volume rilevante e bobine di superficie immersi in campi magnetici molto elevati (ad esempio 9.4 T).

- Disomogeneità del campo principale B_0 portano a sfasamenti indesiderati causati dalla mancata risonanza, portando di conseguenza ad errori nella quantificazione del TSC. Procedendo in maniera analoga alle correzioni per B_1 , una mappatura di B_0 è possibile utilizzando l’immagine di fase di due acquisizioni ^{23}Na a differenti TE, ottenibili da una singola acquisizione SDW, lasciando così invariato il tempo totale. Le corrispondenti fasi di fuori risonanza ($\Delta\omega_0$), ottenute dalla mappatura di B_0 , sono utilizzate per creare una correzione del segnale, che verrà successivamente integrato al segnale grezzo per

la quantificazione del TSC. Questa correzione è particolarmente importante quando si usano riferimenti esterni situati ai margini dell'intero campo visivo (FOV, field of view).

- Nella ^{23}Na MRI la bassa risoluzione d'immagine (2-5mm), combinata con un'ampia Point spread function (PSF) e un rilassamento trasversale particolarmente veloce, portano alla creazione di severi effetti di volume parziale (PVE, partial-volume effects), in particolare quando si interroga il segnale di piccole strutture. Ad esempio, per lesioni da sclerosi multipla di grandezza pari ad un voxel, si arriva ad una sottostima del TSC del 85-95%.

L'inevitabile effetto di sfocatura dell'immagine può essere risolto con una apposita correzione (PVC, partial-volume correction).

Le correzioni si dividono in due tipi e vanno a correggere le principali cause di PVE:

- i. Gli approcci basati sulle regioni si concentrano sugli effetti di "spill-over" causati dalla PSF. Solitamente queste tecniche fissano comportamenti di rilassamento e TSC all'interno dei vari tipi di tessuto. È quindi possibile calcolare l'intensità del segnale del compartimento i -esimo con la formula, $S(r) \equiv \sum_{i=1}^n T_i(r) \cdot RSF_i$, dove $T_i(r)$ è la vera intensità del segnale ed RSF è la convoluzione tra la PSF e l'estensione spaziale. Alternativamente per il cervello umano è stata usata la matrice di trasferimento geometrico, che descrive quanto segnale si diffonde tra i compartimenti vicini ed è calcolabile conoscendo PSF, rilassamenti ed estensione spaziale dei vari tessuti. La necessità di essere a conoscenza dei tempi di rilassamento nei tessuti è un requisito molto limitante, soprattutto nei casi patologici dove potrebbero non essere noti.
- ii. Gli approcci a livello di voxel tentano di correggere il problema del "tissue-fraction effects", ovvero quando i vari cubetti in cui è diviso il corpo contengono il segnale di diverse tipologie di tessuti. Ne consegue che il segnale misurato sarà inteso come la media pesata, per frazione volumetrica, dei contributi dei vari compartimenti. Stabilire questo tipo di pesatura è spesso difficile, è quindi stato proposto un algoritmo di regressione lineare in cui l'intensità di segnale di voxel vicini viene assunta costante. Un altro modo per ridurre l'influenza dei PVE è semplicemente escludere dalla regione d'interesse (ROI, region of interest) dell'analisi, proprio quelle porzioni più interessate dall'effetto, come i bordi degli oggetti o alcuni tessuti. Anche questa tecnica non è esente da trade-off, poiché ROI più piccole sono maggiormente soggette a rumore e possibilmente influenzate da PVE centralmente alla regione.

- L'interazione quadrupolare residua influisce negativamente nel calcolo della TSC quando $\overline{\omega_Q}$ è all'interno dell'intervallo di ω_1 , poiché la velocità di rotazione del FA si fa più elevata e ne scaturisce una perdita di segnale (soprattutto in tessuti in cui generalmente l'interazione quadrupolare residua è particolarmente presente, come materia bianca e cartilagine).

Come “correzione” è possibile usare impulsi RF molto corti, in combinazione con piccoli FA.

- Per calibrare il segnale della MR, è necessario avere all'interno del FOV una regione a concentrazione di sodio nota, interna o esterna all'area in esame.

Un fantoccio esterno, solitamente posizionato accanto al corpo e contenente una soluzione di NaCl è perfetto per studi longitudinali, mantenendo la concentrazione costante nel tempo ed essendo facile da realizzare. Tuttavia, presenta rilassamenti mono-esponenziali, quindi molto diversi da quelli riscontrati nei tessuti biologici e di conseguenza necessita di correzioni.

D'altra parte, un gel di agarosio rispetta molto di più i tempi caratteristici T_1 e T_2^* dei tessuti biologici, ma durante il processo di sintetizzazione l'evaporazione dell'acqua e variazioni nel comportamento di rilassamento rendono più difficile stabilire la concentrazione di sodio ottenuta, oltre a deteriorarsi nel giro di qualche mese per disidratazione e muffe.

Se il riferimento esterno non è inseribile nel FOV a causa del poco spazio, è possibile eseguire una scansione separata nella stessa posizione in cui avverrà la misurazione del tessuto in esame ed applicando il medesimo carico elettrico, sottoposto *in vivo*, alla bobina RF.

In alternativa, si usa un riferimento interno, ovvero un tessuto a concentrazione nota e stabile nel tempo. Ad esempio, il CSF e l'umor vitreo si sono dimostrate due affidabili alternative, per il cervello umano, ai riferimenti esterni. Sono però necessarie PVC e correzioni nel rilassamento, a causa delle diverse dimensioni e proprietà di rilassamento tra gli stessi riferimenti interni, per una corretta valutazione della TSC.

Trovare possibili riferimenti interni in altre parti del corpo si è rilevato complicato.

Per il muscolo cardiaco è stato utilizzato il sangue nei ventricoli come riferimento interno, ma è molto influenzato da variazioni nell'ematocrito e necessita, quindi, di campioni di sangue aggiuntivi.

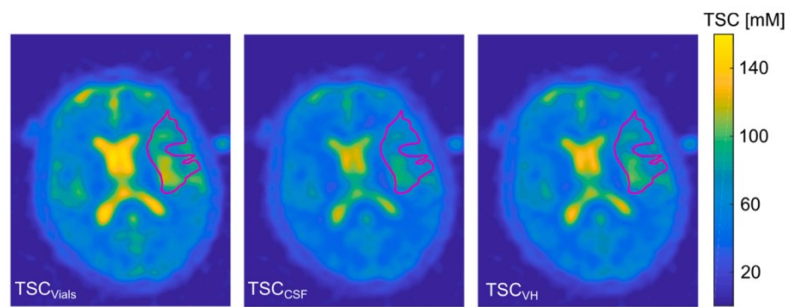


Figura 15: Na MRI in un paziente con ictus ischemico. Immagini ottenute con riferimenti esterni (TSC_{Vials}) ed interni con CSF e umor vitreo (VH). Adlung *et al.*, 2022

- Diversi studi si sono focalizzati sulla caratterizzazione di ripetibilità e riproducibilità di una ^{23}Na MRI in diverse zone corporee a diversi campi magnetici.

Questo si rende fondamentale quando si scannerizza lo stesso soggetto più volte a distanza di tempo (dallo stesso giorno fino a settimane/mesi).

Ovvero, quando in studi longitudinali si valutano i cambiamenti della TSC, per trials clinici o più semplicemente nella storia del paziente, per individuare diverse condizioni patofisiologiche.

La variabilità nella misurazione della TSC è valutata dal coefficiente di variazione (CV) – si tratta della deviazione standard (σ) divisa per la media di due misurazioni – e dal coefficiente di ripetibilità (1.96 moltiplicato per la σ della differenza tra le misure).

Oltre a variazioni dovute alle calibrazioni, sono emersi anche interessanti variazioni dovute ad esercizi muscolari e cambiamenti posturali nella concentrazione di sodio dei muscoli scheletrici.

Le misurazioni in giorni diversi si sono dimostrate molto variabili e questo potrà essere considerato negli studi clinici futuri per mantenere condizioni di misura simili, ad esempio vietando l'esercizio fisico prima dell'esame (Adlung *et al.*, 2022; Gast *et al.*, 2023).

2.4 $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ MRI simultanee ed intrecciate

Spesso, immagini funzionali al ^{23}Na vengono accompagnate da immagini all' ^1H ad alta risoluzione. Il tempo di acquisizione potrebbe però allungarsi molto, soprattutto se si cerca di pesare le immagini in diversi contrasti.

Nella comunità scientifica c'è grande interesse nel provare a velocizzare questo processo, come cercare di acquisire i segnali nucleari simultaneamente oppure con un metodo intrecciato, dopo aver eccitato i due nuclei sequenzialmente.

Modifiche all'hardware, così come per software di acquisizione e schemi di sequenze, oltre a valutazioni del SAR, sono indispensabili per l'utilizzo di queste tecniche.

Le acquisizioni simultanee utilizzano lo stesso schema e gradiente di lettura, ottenendo una risoluzione spaziale minore nel sodio rispetto all'idrogeno di un fattore pari al rapporto dei coefficienti giromagnetici. Acquisizioni simultanee in cervelli umani hanno mostrato grande ripetibilità e sono state in grado di fornire immagini pesate per densità di sodio e protonica, nonché di ^1H T_1 , T_2 e B_1^+ in una singola misura.

Le acquisizioni intrecciate vengono spesso utilizzate per misure quantitative di ^{23}Na , poiché permettono l'utilizzo di schemi di lettura diversi e personalizzati per l'acquisizione del segnale dai due nuclei. Il TR è lungo per poter permettere il completo rilassamento longitudinale e per inserire uno schema di impulsi e lettura per l'acquisizione di ^1H MRI.

L'immagine ricavata dall'eccitazione dei protoni è utilizzata anche come navigatore d'immagine per correggere gli artefatti da movimento e per migliorare ripetibilità e corretta quantificazione di sodio, specialmente nel cervello.

Questa tecnica di acquisizione è stata applicata in un ginocchio e in un tempo di acquisizione sotto la mezz'ora ha permesso di ricavare la densità del sodio, il segnale ^{23}Na soppresso dai fluidi, ^1H T_2^* e le immagini separate del metodo Dixon fat-water (Gast *et al.*, 2023).

2.5 Misurazione rilassamenti

Come visto con l'interazione quadrupolare, i tempi di rilassamento dipendono fortemente dall'ambiente molecolare, quindi, reciprocamente, possono portare informazioni addizionali sui cambiamenti patologici nei tessuti. Questo ha portato alla volontà di mappare ^{23}Na T_2^* e T_1 .

- Seguire la caduta di T_2^* con il tradizionale spin echo è complicato, a causa della velocità con cui essa avviene. Il rilassamento trasversale è misurato acquisendo ed analizzando la caduta del segnale a multipli e vari TE, di seguito sono riportati alcuni metodi:
 1. FID non localizzato: Si acquisisce il segnale senza localizzazione spaziale, permette un miglior rapporto segnale rumore e una riduzione dei tempi di acquisizione, ma viene valutato solo un T_2^* globale che non consente la sua distinzione tra i tessuti.
 2. Sequenze UTE MRSI: Sfruttano dei TE molto corti per poter registrare anche i rilassamenti più veloci.
 3. Tecniche di imaging localizzato: Ammettono l'acquisizione dell'immagine da specifiche zone di interesse allungando, però, il tempo di scannerizzazione.

Utilizzo di schemi di lettura multi-echo, con più di 15 eco per misura, permette di ridurre il tempo di acquisizione di queste tecniche. Anche se teoricamente il numero di echi

potrebbe ancora aumentare vi sono restrizioni causate dalla scelta di TR e dal tempo di lettura.

In aggiunta, i tempi di lettura, la distanza temporale degli echi ed altri fattori devono essere tutti stabiliti con criterio per migliorare l'accuratezza nella misurazione del rilassamento. Anche le PVC sono utilizzate per il medesimo scopo.

Il rilevamento di T_2^* è possibile sfruttando la sua relazione con l'intensità del segnale, tale relazione deve essere applicata individualmente per ogni eco e cambia tra regioni con comportamenti di rilassamento mono-esponenziale o bi-esponenziale.

Per distinguere il tipo di rilassamento dei compartimenti si usa un modello a due step, ovvero si trattano tutti i voxel con un modello bi-esponenziale e successivamente si confrontano i dati teorici con quelli sperimentali, oppure in base alla valutazione di coefficienti di adattamento.

Alternativamente, è stato proposto un modello multi-esponenziale continuo - i tempi di rilassamento individuali sono assunti all'interno di un range temporale - per includere vari tessuti con comportamenti di rilassamento diversi. Questo modello produce tempi di rilassamento medi per le componenti lunghe e corte simili a quelli di modelli bi-esponenziale convenzionali per materia bianca e grigia.

- Restrizioni tecnologiche dovute al SAR ed inhomogeneità del campo di trasmissione in RF, rendono la mappatura del campo T_1 una vera sfida. Si è soliti usare tecniche di inversion recovery, con FA di inversione a 180° , o saturation recovery.

Nel primo caso l'intensità del segnale è messa in relazione con il tempo di inversione (TI) fissando TR, mentre nel secondo caso TR è assunto variabile.

Entrambi i metodi hanno lunghi tempi di acquisizione, per questa ragione in tempi recenti sono stati utilizzati tecniche di acquisizione sviluppate dall' ^1H MRI.

È possibile utilizzare un approccio steady-state precession – un veloce treno di impulsi RF è intrecciato a periodi di libera precessione – oppure un metodo a FA variabili, che ha permesso un'acquisizione 3D del rilassamento longitudinale ed una mappa SD (spin density) ^{23}Na .

Infine, per migliorare la qualità dell'immagine è utile mappare i campi RF di trasmissione e ricezione per applicare possibili correzioni.

Mappe di T_1 e T_2^* restano difficilmente acquisibili negli studi clinici, a causa dei lunghi tempi di acquisizione.

Un nuovo approccio di Magnetic resonance fingerprinting (MRF), legato al concetto di compressed sensing, è in grado di unire più misurazioni quantitative contemporaneamente, in un tempo simile alla tradizionale risonanza magnetica qualitativa. Usa un metodo di acquisizione pseudo-random che causa un'evoluzione di segnale specifica, come un'impronta digitale, dipendente dai comportamenti di rilassamento individuali dei singoli materiali e tessuti [Figura 16]. Dopodiché, questi segnali vengono confrontati con un database di segnali precalcolati, simulando evoluzioni teoriche, per poter determinare mappe quantitative come contenenti i parametri di rilassamento T_1 e T_2^* di ogni voxel.

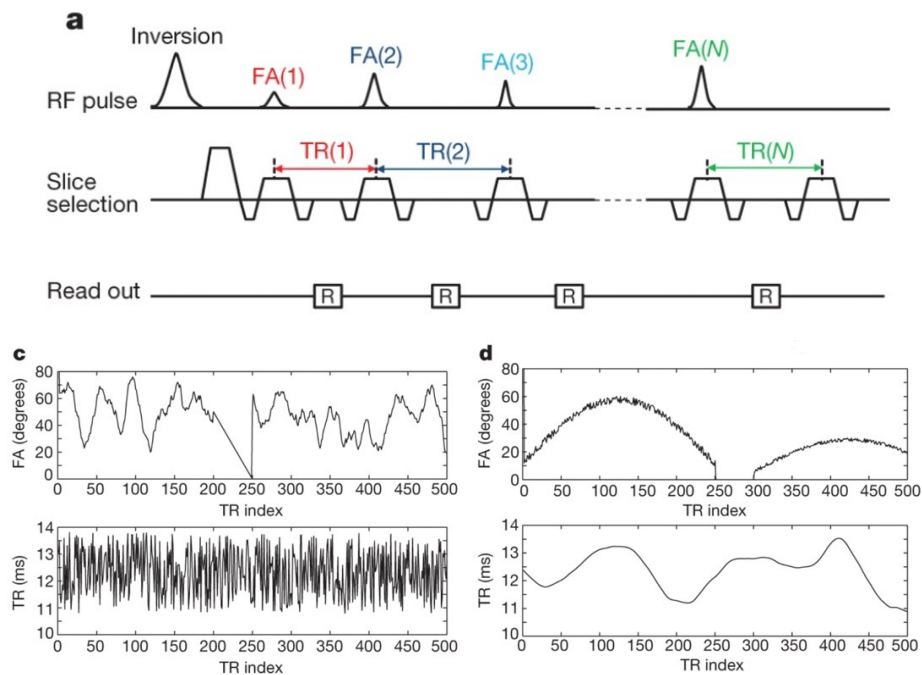


Figura 16: (a) Diagramma di sequenza di acquisizione. Ogni blocco di acquisizione è identificato dall'indice del tempo di ripetizione (TR index). (b) esempio dei primi 500 valori di FA e TR per i corrispettivi blocchi di acquisizione. Ma *et al.*, 2013

La fattibilità di una ^{23}Na MRF *in vivo* è stata mostrata per la prima volta nel 2020 ed in meno di un'ora di tempo ha permesso l'acquisizione di T_1 , T_{2s}^* , T_{2l}^* e ΔB_0 , ottenendo risultati simili ai metodi più convenzionali. Recentemente, il metodo è stato ottimizzato ed ampliato in 3D permettendo l'acquisizione dei tempi di rilassamento per tessuti con comportamento mono e bi-esponenziale, oltre a ΔB_0 , in circa 30 minuti (Bieri & Scheffler, 2013; Gast *et al.*, 2023; Ma *et al.*, 2013).

3 Sviluppi Hardware

Innanzitutto, il sistema fisico della ^{23}Na MRI deve supportare l'eccitazione e la ricezione del segnale, quindi avere un amplificatore a banda larga oppure dedicate per la frequenza di Larmor del sodio.

Inoltre, in maniera analoga alla MR tradizionale, anche quella al sodio beneficia di campi magnetici molto elevati, poiché permettono un miglior SNR e di conseguenza la possibilità di applicazione in ambito clinico. D'altra parte, gli effetti delle onde stazionarie nei campi di trasmissione e ricezione RF, per il sodio, è trascurabile fino a 10,5 T, permettendo un ampio campo di lavoro.

Analogamente alla ^1H MRI, possono essere usate le bobine standard a RF, come quelle a gabbia d'uccello (birdcage coil) o di superficie:

- Le prime, garantiscono un campo magnetico B_1 omogeneo su un FOV esteso ed un alto SNR. È una bobina di volume a forma cilindrica, costruibile in un'ampia gamma di dimensioni per applicazioni cliniche e non cliniche, per campi magnetici da deboli a molto elevati. Sono limitate dalla potenza RF sviluppabile.

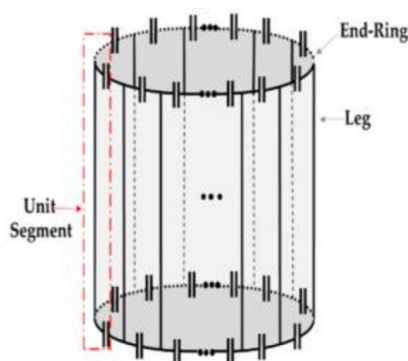


Figura 17: Struttura di una bobina a gabbia di uccelli. Un cerchio di conduttori paralleli (Legs) si uniscono in un anello conduttore (End-Ring). Ahmad et al., 2020

- Le bobine di superficie presentano migliore sensibilità ed efficienza energetica rispetto alle “birdcage coil”, un buon SNR e risoluzione spaziale per strutture superficiali, oltre alla possibilità di creare geometrie specifiche per le varie regioni corporee. Tuttavia, sviluppano un campo magnetico B_1 molto disomogeneo, portando alla necessità di eseguire importanti correzioni. Sono limitate dal SAR.

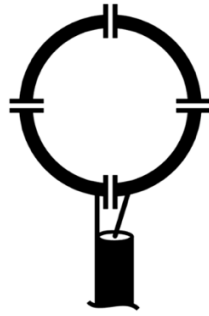


Figura 18: Diagramma schematico di una bobina di superficie. Wiggins et al., 2015

In generale, è estremamente importante tentare di migliorare la sensibilità delle bobine per la rilevazione del segnale dal sodio, essendo, la sensibilità, uno degli aspetti intrinsecamente negativi della ^{23}Na MRI.

Infatti, le bobine a RF più complesse includono un array di fase, fino a 32 canali in ricezione, combinato con un sistema di trasmissione omogenea. Questo permette di ottenere un SNR simile alle tecniche di imaging parallelo, ma in misure quantitative rimane la necessità di una correzione per il profilo di B_1^- .

Alla bobina RF per ^{23}Na MRI, è possibile combinare una bobina ^1H MRI tradizionale che permette la rilevazione di dati relativi al campo B_0 , consentendo le dovute correzioni. In aggiunta, può essere usata come navigatore d'immagine, limitatamente a campi minori di 7 T. Per motivi analoghi, si potrebbe sfruttare una bobina a doppia risonanza $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$, tuttavia implica l'aumento della complessità strutturale della macchina ed inoltre non garantisce una ^1H MRI ad alta risoluzione.

Nei tempi odierni, i dati di MR per sodio ed idrogeno sono acquisiti consecutivamente, spesso cambiando il tipo di bobina utilizzata, il che comporta un significativo aumento dei tempi di acquisizione e l'introduzione di artefatti da movimento legati al riposizionamento del paziente (Ahmad *et al.*, 2020; Axel & Hayes, 1985; Gast *et al.*, 2023; Wiggins *et al.*, 2015).

3.1 Bobine RF per diverse regioni corporee

Considerando i problemi appena esposti, numerosi studi hanno tentato di creare la soluzione hardware migliore, soprattutto in termini di SNR e qualità dell' ^1H MRI acquisita contemporaneamente. Di seguito sono riportati alcuni avanzamenti tecnologici per bobine RF pensati e sviluppati per specifiche zone del corpo:

- Bobine RF per ^{23}Na MRI cerebrale:

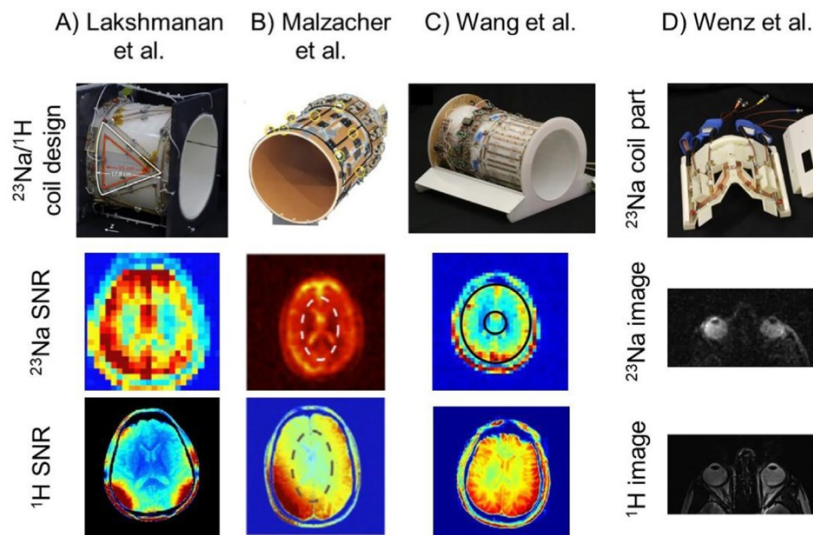


Figura 19: Diversi esempi di progettazione per Bobine RF per acquisizioni cerebrali. Per ogni progetto sono riportati anche i risultati ottenuti in termini di SNR o immagine. Gast et al. 2023

Nella Figura 19 sono visibili 4 diverse tecnologie strutturali:

- Combina due ricetrasmittitori, ciascuno specifico per nucleo, per una MRI a 3 T. Fornisce un campo B_1^+ uniforme e una sensibilità di B_1^- simile a quella di una bobina ad array di fase. SNR per il sodio migliori rispetto ad una bobina a gabbia d'uccelli a doppia risonanza, in particolare è stato registrato un aumento in termini di SNR di 1.6 e 2.3 rispettivamente al centro ed alla periferia. D'altra parte, per l'idrogeno non è stato effettuato un effettivo paragone con una bobina RF multicanale commerciale, ma SNR e la qualità di imaging parallelo dovrebbero essere migliori rispetto ad una bobina a gabbia d'uccelli a doppia risonanza, soprattutto in periferia dove si è ottenuto un SNR particolarmente elevato.
- Hanno sviluppato una bobina a doppia risonanza $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ solo per ricezione, per una MRI a 3 T. SNR e performance di imaging parallelo per ^1H sono simili alle acquisizioni con bobine RF commerciali, mentre la sensibilità per il ^{23}Na è aumentata rispetto ad una bobina a gabbia d'uccelli a doppia risonanza, evidenziando SNR più alti in periferia. Tuttavia, nella regione del collo è presente un calo di SNR.
- Bobina per l'acquisizione simultanea $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ a 7 T. È stata confrontata con bobine RF commerciali per ^{23}Na ed ^1H , con buoni risultati in termini di SNR - anche se leggermente più alto in quelle commerciali - ed uniformità di B_1^+ .
- Tre bobine RF ^{23}Na di superficie per ogni occhio hanno permesso l'acquisizione di una ^{23}Na MRI per l'occhio umano, a 7 T. In soli dieci minuti è stato possibile ottenere una risoluzione spaziale molto buona.

Questi sviluppi sono molto promettenti, in termini di prestazioni, per entrambi i nuclei.

Resta comunque la necessità di sviluppare ulteriori progressi, come la loro estensione a diversi valori di campo magnetico, per portarli all'effettivo utilizzo in ambito clinico.

- Bobine RF per ^{23}Na MRI in altre parti del corpo: si possono utilizzare bobine volumetriche o dedicate a specifiche regioni.

Di seguito sono riportate alcune delle ultime novità di progettazione:

- I. Per il seno, si era soliti utilizzare un solenoide per la bobina RF. Un approccio alternativo è stato presentato da Zaric et al., i quali utilizzarono una bobina a doppia risonanza bilaterale a 7 T. Anche Iannello et al. adottarono questa soluzione, aggiungendo però un array in ricezione a quattro canali per il sodio. L'array ha portato ad una crescita del SNR, da 1.5 fino 3 volte più grande rispetto al solenoide ed una risoluzione spaziale isotropica di $2,8 \text{ mm}^3$, in meno di dieci minuti.
- II. Una ^{23}Na MRI quantitativa alla prostata è stata eseguita con delle bobine ad anello - spesso utilizzate per l'acquisizione del segnale da parti specifiche del corpo - situate in due identici siti, uno anteriore e l'altro posteriore. L'aggiunta di una bobina endorettale ha permesso l'incremento del SNR.
- III. Per l'imaging dell'estremità corporee risultava conveniente adoperare bobine a gabbia d'uccello o di superficie ^{23}Na o $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$, ma sono stati proposti altri design di bobine per acquisizioni a 3 e 7 T. Come esito si ha avuto un miglioramento del ^{23}Na SNR.
- IV. Nel torso è necessario assicurarsi un largo FOV, quindi spesso si è ricorsi all'utilizzo di bobine ad anello o a gabbia d'uccello come ricetrasmittenti, combinate con un array in ricezione. Malzacher et al. hanno poi aggiunto in ricezione, ad una bobina di volume trasmittente, un array a cinque o sedici canali, portando ad un incremento del SNR nella zona della colonna vertebrale. Per ottenere una ^{23}Na MRI di cuore o reni a 7 T, Boehmert et al. hanno combinato due bobine ricetrasmittenti, una per ^{23}Na e una per ^1H . La bobina RF per ^1H permette anche lo shimming di B_0 e la pianificazione delle visualizzazioni cardiache e renali.

Infine, sono stati esposti altri due progetti che includono bobine RF per nuclei diversi rispetto all' ^1H ed al ^{23}Na .

Una bobina ^{31}P RF di volume, combinata successivamente a bobine in ricezione per specifiche zone del corpo, ha garantito l'omogeneità del campo B_1 anche a MR superiori a 7 T. Questo non è fattibile con bobine a corpo intero per ^1H , poiché B_1 risulterebbe estremamente disomogeneo.

Inoltre, Dai et al. hanno presentato una ricerca per un imaging metabolico di ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na e ^{31}P , eseguibile in un unico esame e senza necessità di spostare il paziente (Gast *et al.*, 2023).

3.2 Acquisizioni ^1H e ^{23}Na simultanee o intrecciate

Per acquisizioni simultanee ed intrecciate la macchina deve essere in grado di creare impulsi eccitatori a diverse frequenze durante un unico schema di acquisizione. Solitamente, gli scanner per MRI possono già supportare trasmissioni simultanee ed intrecciate tra ^1H e nucleo X (quindi ^{23}Na , ma non solo).

Le apparecchiature moderne affiancano ad una trasmissione RF a banda di frequenza ristretta per l' ^1H , un amplificatore a banda larga, spesso con potenza di picco inferiore, per l'eccitazione di un nucleo X.

Inoltre, le macchine di MR di ultima generazione consentono la trasmissione a due frequenze di Larmor in una singola sequenza di impulsi.

Ad ogni modo, in alcuni casi è necessaria la modifica del sistema di ricezione per permettere questo tipo di acquisizioni. Questo comporta la necessità di effettuare modifiche all'hardware della macchina, oltre che a schemi di acquisizione ed approcci di ricostruzione.

L'acquisizione simultanea o intrecciata è eseguita affiancando alla bobina di trasmissione per l'idrogeno, bobine dedicate per i nuclei X. Alcuni sistemi disabilitano la bobina principale per l' ^1H consentendo l'utilizzo di bobine di trasmissione locale dedicate e a doppia frequenza, ^1H più nucleo X.

La difficoltà principale in questo tipo di applicazioni multinucleari risiede nella complessità strutturale e nel costo di queste bobine, le quali sono ottimizzate per la sensibilità del nucleo X, con elementi per ^1H volti ad eseguire, ad esempio, lo shimming di B_0 .

Per mantenere una alta qualità anche nei dati della ^1H MRI sono stati presentati nuovi e specifici design di bobine. Tecnologie iniziali con modifiche all'hardware hanno mostrato una lieve perdita di SNR nelle acquisizioni simultanee di ^1H e ^{23}Na .

In studi più recenti si è riusciti a superare questo svantaggio iniziale, portando a misurazioni quantitative simultanee ed intrecciate simili a quelle a singolo nucleo [Figura 20].

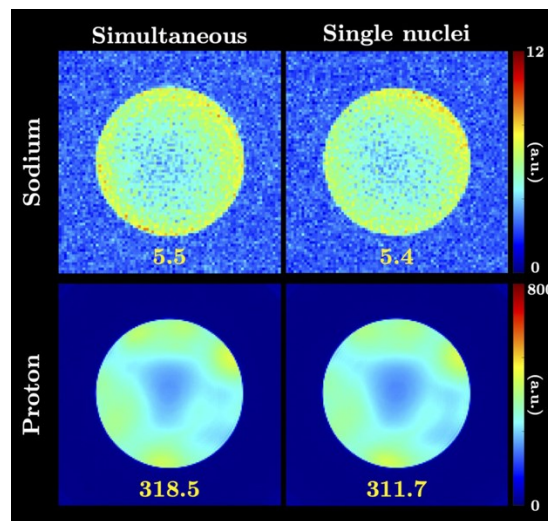


Figura 20: Confronto tra SNR ottenuti con acquisizione simultanee (colonna di sinistra) ed acquisizioni a singolo nucleo (colonna di destra). I numeri riportati riflettono la media al centro della regione d'interesse (ROI). Yu et al., 2021

Miglioramenti futuri possono essere spesi sulla gestione del SAR, il suo monitoraggio è obbligatorio ed implementato dal produttore, ma di difficile misurazione nelle trasmissioni RF multinucleari e quindi si tende ad optare per misure spesso troppo conservative.

Inoltre, sarebbe necessaria anche una bobina a doppia risonanza per poter passare velocemente dalla trasmissione alla ricezione $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ (Gast et al., 2023; Lopez et al., 2022; Yu et al., 2021).

4 Applicazioni nella ricerca clinica

I gradienti ionici delle membrane cellulari sono strettamente regolati nel corpo umano, poiché permettono il normale svolgimento di tantissimi processi fisiologici, tra cui contrazione muscolare, secrezione ormonale e molto ancora.

Uno scorretto bilanciamento tra concentrazione di sodio intra ed extracellulare causa seri disturbi funzionali alla cellula, portandola anche alla morte.

Cambiamenti patologici scatenanti alterazioni ioniche possono essere studiati, in maniera non invasiva, attraverso la ^{23}Na MRI.

Data la potenzialità di questo sistema di imaging, nell'ultimo decennio si sono susseguite moltissime sperimentazioni *in vivo* (Gast *et al.*, 2023).

4.1 Tumori

Il cancro è la prima o la seconda causa di morte nella maggior parte delle nazioni.

La sua prevenzione, così come la previsione di una possibile evoluzione della malattia, sono temi centrali nella ricerca scientifica, resa complicata dalla variabilità intra- ed inter-tumorale.

Molti tumori vanno ad intaccare il corretto funzionamento delle proteine transmembrana cellulari, aumentando la concentrazione di sodio all'interno della cellula, mentre processi infiammatori e necrotici aumentano la concentrazione extracellulare, così come la rispettiva frazione volumetrica.

La quantificazione della concentrazione tissutale di sodio (TSC) può quindi essere utilizzata per diagnosi e prognosi di questa malattia, questo è stato già certificato da studi sul cancro ovarico, al seno, alla prostata, al cervello e tumori nervosi.

- Il cancro al seno è la principale causa di morte per cancro tra le donne. Solitamente, per poter intervenire chirurgicamente con maggiore efficacia, si effettuano diverse terapie per ridurre lo stadio della malattia. È determinante poter constatare il successo o meno di queste terapie, ad esempio è possibile eseguire un imaging dinamico con contrasto (DCE-MRI), limitato dalla moderata specificità tumorale, oppure una ^{23}Na MRI, in grado di portare importanti informazioni aggiuntive.

In un gruppo di pazienti composto da 17 donne, si è riscontrato valori di TSC più elevati nelle lesioni maligne, rispetto a quelle benigne, del 49%.

In generale, la diminuzione del TSC è apparsa strettamente correlata ad una buona risposta al trattamento.

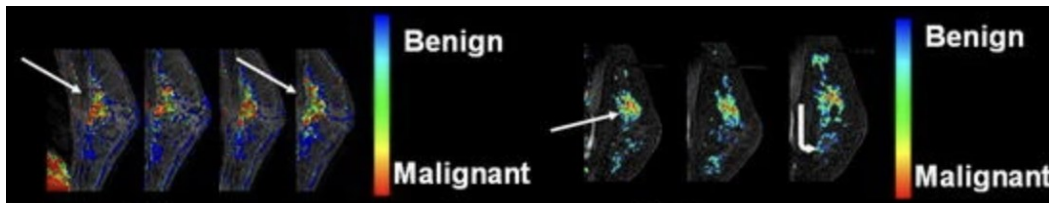


Figura 21: DCE-MRI in cui è possibile vedere l'evoluzione (da sinistra a destra) della malattia in una paziente di 39 anni, con cancro lobulare invasivo, dopo il primo ciclo di terapia. Jacobs et al., 2011

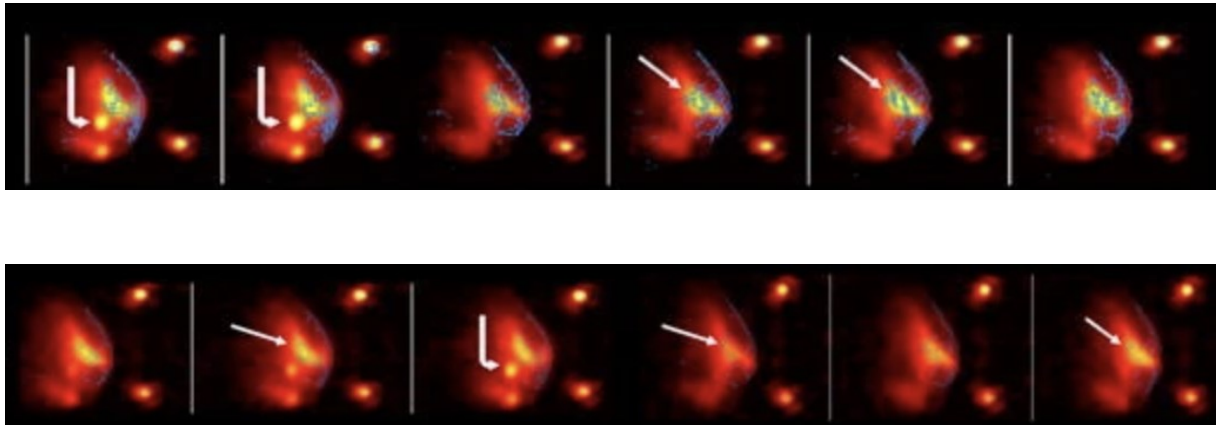


Figura 22: ^{23}Na MRI, della stessa paziente nella Figura 21, dopo un ciclo di terapia si è passati da una concentrazione totale di sodio di 62 mM (immagine in alto) ad una concentrazione di 52 mM (immagine in basso). Jacobs et al., 2011

Nei modelli murini, la combinazione tra misurazioni del sodio ed MRI pesata in diffusione ha permesso una precisa distinzione tra regioni tumorali e non tumorali, grazie alla complementarità dei dati acquisiti da entrambe le misure.

Per concludere, ^{23}Na ed ^1H MRI sono state utilizzate per distinguere i contributi intracellulari ed extracellulari, evidenziando un aumento del sodio pseudo-intracellulare in entrambe le pazienti esaminate in questa ricerca.

Ulteriori studi sono necessari per valutare performance e specificità della ^{23}Na MRI nella valutazione del cancro al seno.

- Cambiamenti morfologici o cellulari di tumori cerebrali e nervosi, sono visibili grazie ad una ^1H MRI. D'altra parte, informazioni sulle anomalie molecolari – possono contribuire alla caratterizzazione dei tessuti tumorali, fornendo maggiore specificità e quindi la personalizzazione dei trattamenti – sono più facilmente catturabili dalla ^{23}Na MRI.

È nota la presenza di marcatori molecolari prognostici per l'esito della malattia. L'isocitrato deidrogenasi (IDH) è un enzima metabolico e sue mutazioni causano un'evoluzione più aggressiva della malattia. Nei gliomi il suo stato molecolare ha avuto una buona correlazione con il rapporto tra IR e TSC, con quest'ultimo dimostratosi più efficace nel predire la sopravvivenza, senza progressione di malattia, dei pazienti. Successivamente, è stato anche dimostrato che a gliomi con mutazioni di IDH corrisponde un aumento di TSC significativo, oltre che ad una diminuzione del segnale TQF. Per predire l'efficacia della chemioterapia viene valutato lo stato di salute di un altro enzima, O⁶-metilguanina- DNA metiltransferasi (MGMT). Nei glioblastomi c'è una tendenza all'aumento di TSC nei tumori metilati da MGMT, ma non è stata riscontrata una correlazione tra TSC e lo stato di MGMT.

Attraverso l'utilizzo di un modello multi-compartimentale a 3 compartimenti (intracellulare, extracellulare e parte solida), un'indagine sulla possibile variazione di misurazioni quantitative di sodio nei gliomi, ha dimostrato l'incremento del sodio totale e della frazione volumetrica extracellulare [Figura 23].

Ulteriori studi, oltre che a poter effettivamente validare l'indagine appena esposta, potrebbero portare nuove informazioni per correlare misurazioni del sodio intracellulare con tumori aventi diverse espressioni genomiche.

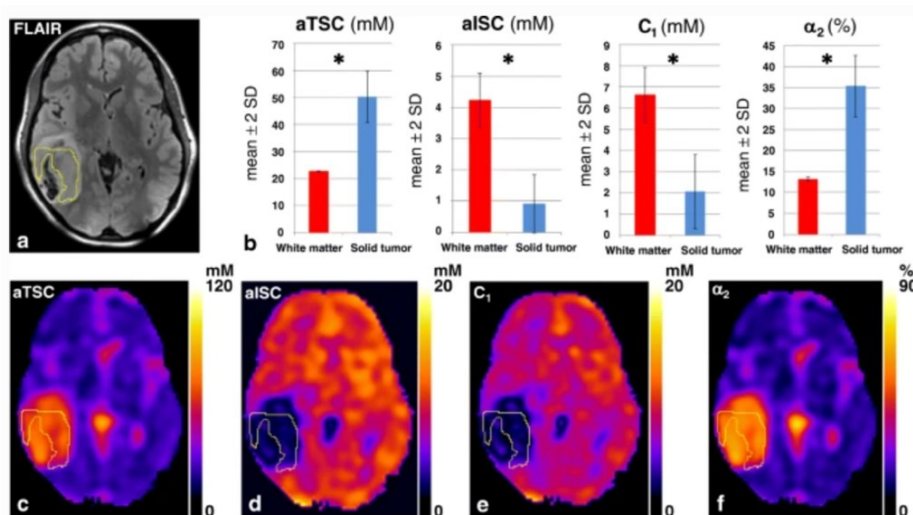


Figura 23: Paziente con astrocitoma diffuso di secondo grado, con mutazione di IDH. (a) ¹H MRI ottenuta con IR a soppressione dei fluidi (FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery). (b) ²³Na MRI dove sono confrontati rispettivamente i valori (“*” indica differenze statisticamente significative, p<0.001) di TSC apparente, ISC apparente, pseudo concentrazione di sodio intracellulare e pseudo frazione volumetrica extracellulare, tra tumore solido e materia bianca (NAWM, normal-appearing white matter). (c)(d)(e)(f) mostrano le rispettive mappe. Nunes Neto et al., 2018

Ricerche sui tumori cerebrali hanno indagato sulla capacità della ^{23}Na MRI di monitorare la risposta ai trattamenti, riscontrando diversi comportamenti nell'omeostasi del sodio.

La TSC è risultata a volte non correlata alla prognosi del paziente, questo può essere dovuto alla natura eterogenea dei tumori e ai diversi meccanismi fisiopatologici in risposta al trattamento. D'altra parte, la valutazione delle diverse risposte potrebbe aiutare nella decisione di passare ad un altro tipo di terapia.

L' ^{23}Na MRI in pazienti con tumori cerebrali, potrà permettere l'acquisizione di ulteriori informazioni per classificare il tipo di tumore, senza ricorrere ad una biopsia invasiva. Inoltre, sebbene questo tipo di imaging necessiterà di studi aggiuntivi, ha già dimostrato di poter anticipare, per alcune valutazioni, l' ^1H MRI e permettere la gestione individuale dei trattamenti (Gast *et al.*, 2023; Jacobs *et al.*, 2011; Nunes Neto *et al.*, 2018).

4.2 Disturbi cerebrali

Diversi studi cerebrali, sviluppati con l'utilizzo della ^{23}Na MRI, sono incentrati sull'indagine dell'andamento di altre malattie come infiammazioni croniche, ictus, disturbi neurodegenerativi, trauma cranico ed emicrania.

Dal punto di vista tecnologico, MRI cerebrali sono meno predisposte ad artefatti da movimento, ma necessitano di correzioni per gli effetti di volume parziale.

La sclerosi multipla (MS) è una malattia neurodegenerativa autoimmune, causa una demielinizzazione infiammatoria progressiva e danneggiamento generale degli assoni neuronali.

Generalmente, la prima diagnosi è MS recidivante remittente, caratterizzata da attacchi sintomatici di tipo neurologico seguiti da periodi di recupero parziale ed anche totale.

La malattia può seguire fin da subito, o in seguito a sviluppi, un andamento progressivo primario/secondario, dove si riscontra un peggioramento delle funzioni neurologiche.

La demielinizzazione e i danni assonali sono causati dal malfunzionamento dei canali del sodio, questo ne aumenta la concentrazione intracellulare e la frazione volumetrica extracellulare ed il tutto porta alla morte della cellula stessa. Si vengono a creare delle lesioni, classificate come "attive" o "inattive" in base alla presenza o meno di infiammazioni in corso.

In uno studio longitudinale [Figura 24], l'evoluzione temporale di lesioni acute di MS è stata analizzata con utilizzo di MRI multiparametriche, compresa ^{23}Na MRI.

MRI convenzionale, pesata in diffusione o per il sodio, hanno permesso l'individuazione di una breve fase iniziale, dove la struttura tissutale restava relativamente preservata, nelle lesioni iperacute della MS con coefficiente di diffusione apparente (ADC, apparent diffusion coefficient) ridotto e con conseguenti livelli di sodio paragonabili alla NAWM. Questo ha preceduto una seconda fase caratterizzata da un aumento, in concomitanza, dei valori di TSC e ADC, insieme a segni di sviluppo di edema vasogenico in seguito alla rottura della barriera ematoencefalica. Dopo 4-5 settimane si è notata una generale tendenza alla normalizzazione.

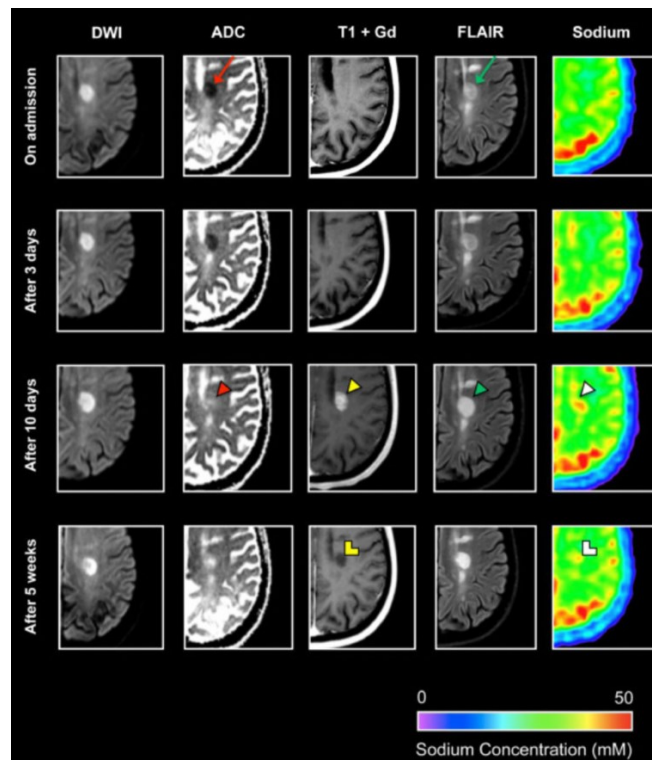


Figura 24: MRI, pesate su differenti parametri, utilizzate nello studio longitudinale di pazienti con MS recidivante remittente. Eisele et al., 2019

In conclusione, in lesioni con un ridotto ADC, livelli di sodio normali precedono segni di rottura della barriera ematoencefalica.

Pertanto, questa combinazione di segnali potrebbe indicare la necessità di propendere per un intervento terapeutico precoce, per ridurre al minimo l'evoluzione del danno tissutale.

Quando le lesioni progrediscono fino alla creazione dell'edema, dalla ^1H MRI è possibile rilevare un segnale T_2 iper-intenso.

Esistono, però, aree con un segnale medio tra le lesioni e la NAWM, le quali hanno mostrato un segnale di sodio più alto rispetto alla normale sostanza bianca, suggerendo cambiamenti patologici meno gravi rispetto alle lesioni ben definite.

È stato dimostrato che aumenti della TSC correlano bene con l'andamento della malattia e relativa disabilità.

Tuttavia, rimane poco chiara la causa dell'aumento del sodio osservabile nella MS, inoltre la perdita di mielina potrebbe modificare l'interazione quadrupolare residua, portando a tempi di rilassamento lunghi ed errori nella quantificazione.

Per chiarire alcuni di questi dubbi sono state utilizzate le sequenze di IR e TQF, oltre a modelli multi-compartmentali, in cui i risultati ottenuti dalle indagini hanno suggerito la creazione di un terzo compartimento detto acqua mielinica.

Il segnale IR, dimostratosi direttamente proporzionale a TSC, ha supportato l'ipotesi che la differenza di segnale tra le lesioni croniche ed acute è attribuibile alla presenza di infiammazioni. In più, è stata trovata una relazione tra il segnale IR e il non progresso delle lesioni acute a seguito di terapie antinfiammatorie.

Il segnale TQF, anch'esso in relazione diretta con TSC, ha sostenuto l'idea che un aumento di TSC non sia dovuto solo all'espansione dello spazio extracellulare, ma anche al disfunzionamento metabolico. Questa ipotesi, ovvero l'incremento della concentrazione del sodio dovuta sostanzialmente ad un fallimento energetico causato dalla MS, è stata confermata da una mappatura ionica e metabolica a 3 T.

Infine, pazienti con MS recidivante remittente hanno presentato un aumento del 50% di sodio nel midollo spinale cervicale, indicando cambiamenti nell'integrità tissutale stessa (Eisele *et al.*, 2019; Gast *et al.*, 2023).

4.3 Fisiologia e disturbi muscolari

Lo scambio ionico del sodio è stato oggetto di investigazione nei muscoli scheletrici delle gambe, a seguito di esercizi fisici oppure in pazienti con disturbi neuromuscolari.

Innanzitutto, devono essere effettuati alcuni accorgimenti per eseguire una ^{23}Na MRI negli arti inferiori.

La calibrazione del segnale viene solitamente effettuata con dei tubicini di riferimento esterni, sequenze anisotrope con spessore di sezione ampio per migliorare l'SNR, evitare lo svolgimento di esercizio fisico per diverse ore prima dell'esame ed avviare l'acquisizione dei dati 20 minuti dopo l'ultimo cambiamento posturale per consentire la redistribuzione dei fluidi.

Durante l'esercizio si va incontro al fenomeno di fatica muscolare, una progressiva degradazione dei gradienti di transmembrana, causa perdita di contrattilità muscolare. È stato osservato un aumento del 13% nel segnale del sodio, a seguito di un esercizio anaerobico, probabilmente scatenato da un accumulo intracellulare di Na^+ , provocato dalla riduzione nell'attività enzimatica della pompa Na^+/K^+ ATPasi nelle cellule coinvolte.

Inoltre, contrazioni muscolari eccessive danneggiano il sarcolemma lasciando passare più agevolmente, attraverso la membrana, molecole come la creatin chinasi. Valori di TSC ed IR continuarono ad aumentare anche il secondo giorno, dopo esercizi eccentrici, solo se la quantità di creatin chinasi nel siero sanguigno era elevata.

In realtà, anche una mancanza di attività fisica porta ad un incremento del sodio fino al 17%, ma questa volta è causato da una perdita di volume muscolare, facilmente rilevabile con una MR al sodio data la maggiore sensibilità, rispetto a quella convenzionale, ai cambiamenti nella frazione volumetrica extracellulare dei muscoli scheletrici.

In uno studio sui muscoli del polpaccio [Figura 25], è stata calcolata la concentrazione di sodio e il comportamento di rilassamento trasversale, prima e dopo degli esercizi di flessione ed estensione della caviglia (riferimento esterno di NaCl a 40 mM).

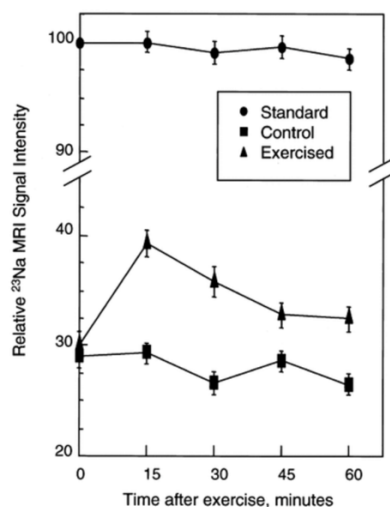


Figura 25: Risultati dell'indagine, solo per il segnale Na^+ , effettuata sui muscoli del polpaccio. Bansal et al., 2000

In questa situazione il segnale del sodio aumenta nei muscoli sotto esame durante lo svolgimento dell'esercizio, però sembra non essere dovuto ad un aumento della concentrazione del sodio, bensì ad un cambiamento nel comportamento di rilassamento trasversale.

Infine, un'indagine in sei pazienti affetti da sindrome da affaticamento cronico ha riscontrato un aumento nel contenuto di sodio, rispetto ai controlli effettuati su persone sane, prima e dopo

gli esercizi. Questo indica un problema di natura elettrolitica che si tramuta anche in una rallentata diminuzione nel valore di sodio dopo l'esercizio (Bansal *et al.*, 2000; Gast *et al.*, 2023).

4.4 Degenerazione della cartilagine

La degenerazione o perdita di cartilagine è una conseguenza di molte malattie articolari, come l'artrite reumatoide e psoriasica, può portare a disabilità funzionale.

Il tessuto cartilagineo è composto principalmente da acqua, collagene e proteoglicani, questi ultimi mettono a disposizione molte cariche negative in grado di attirare anche gli ioni Na^+ . Per questo motivo la cartilagine presenta la più alta concentrazione di ^{23}Na in tutto il corpo ed il segnale relativo al sodio è molto sensibile ad una diminuzione dei proteoglicani, possibilmente frutto di una degenerazione cartilaginea.

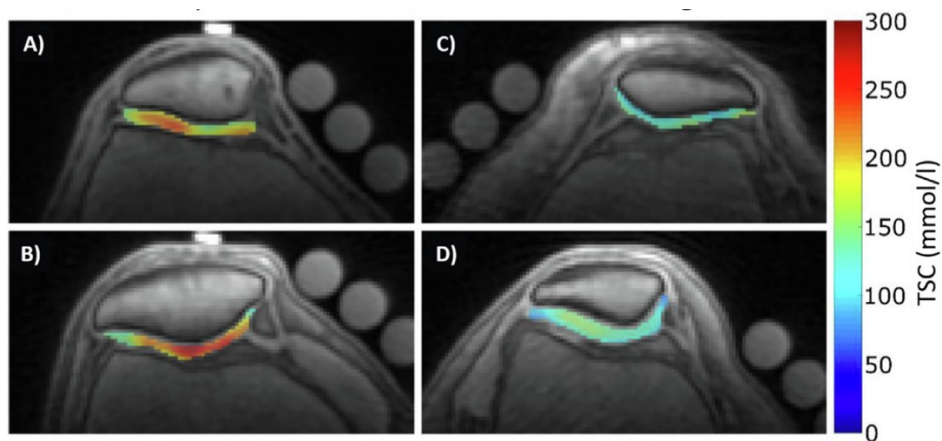


Figura 26: ^{23}Na MRI combinata a ^1H MRI. (A)(B) Cartilagine patellare di soggetti sani; (C) Paziente affetto da osteoartrite; (D) Paziente con difetto cartilagineo post-traumatico. Dati acquisiti a 3 T con una bobina di superficie, correzioni per effetti di volume parziale e rilassamento. Gast *et al.*, 2023

^{23}Na MRI con la tecnica dell'IR, consente la riduzione degli effetti di volume parziale generati dai liquidi sinoviali del ginocchio, si è rivelata premonitrice di osteoartriti anche in fase iniziale. In un'indagine longitudinale di sedici mesi sull'articolazione del ginocchio si sono acquisiti dati, sempre con IR in pazienti con osteoartrite, successivamente forniti a tecniche di machine learning. Questa tecnologia è stata utilizzata per distinguere i soggetti affetti da osteoartrite da quelli sani, ottenendo buoni risultati.

Inoltre, l'imaging al sodio ha permesso:

- il monitoraggio di lesioni subcliniche e localizzate della cartilagine, caratterizzate da cambiamenti nella composizione stessa e quindi rilevabili ancora prima di cambiamenti morfologici.

- Valutazione delle tecniche di riparazione della cartilagine, come microfrattura e trapianto di condrociti, indicando l'ottenimento di un tessuto cartilagineo di qualità inferiore.
- Valutazione di un meccanismo di riparazione intrinseco, aumenta la biodisponibilità di fattori che permettono la rigenerazione.
Ha fatto luce sulla possibilità di applicare trattamenti per il ripristino del sodio nella matrice extracellulare, a loro volta monitorabili con l'utilizzo della $^{23}\text{NaMRI}$.
- Rilevazione di alterazioni cartilaginee in seguito a dislocazione rotulea.
- Valutazione della cartilagine del polso e dei dischi intervertebrali a 3 T.
- A 7 T, in combinazione con l'imaging al cloro ha caratterizzato un tumore cartilagineo, riportando valori di sodio e cloro molto alti.

Per di più, la cartilagine possiede una struttura tissutale anisotropa ed è caratterizzata da un'interazione quadrupolare residua, è quindi stata eseguito uno studio, sull'articolazione del ginocchio, per acquisire un'immagine MR al sodio con la tecnica di TQF. I risultati hanno indicato la fattibilità *in vivo* ed hanno permesso anche la misurazione del rilassamento trasversale.

Inoltre, le immagini TQF sono più specifiche delle immagini a singolo quanto, potenzialmente sensibili a cambiamenti strutturali nella disposizione macromolecolare della matrice extracellulare e utilizzabili per sopprimere i segnali indesiderati dei fluidi (Arijitt Borthakur *et al.*, 1999; Gast *et al.*, 2023).

4.5 Omeostasi dei fluidi

L'omeostasi del ^{23}Na nel corpo umano è resa possibile grazie una corretta regolazione dei fluidi interni, quindi volume extracellulare e plasmatico, oltre che pressione sanguigna.

La gestione dei fluidi interni è notoriamente effettuata dai reni, ma in tempi recenti si è confermata l'ipotesi per cui l'eccesso di sodio si lega non osmoticamente ai muscoli scheletrici ed alla pelle. Questo meccanismo extra-renale è realizzabile poiché le cariche negative dei glicosamminoglicani si legano agli ioni Na^+ .

Molti studi hanno cercato di quantificare il ^{23}Na in tessuti di pazienti con un'alterata omeostasi dei fluidi, in particolare nei muscoli, grasso sottocutaneo, pelle e reni.

Uno dei compiti principali dei reni è mantenere l'omeostasi dei fluidi e degli elettroliti, ottenibile grazie alla filtrazione plasmatica ed alla eliminazione dei prodotti di rifiuto.

La regolazione del sodio extracellulare del rene è effettuata con un gradiente di concentrazione lungo l'asse cortico-midollare. Questo gradiente è quantificabile con una ^{23}Na MRI e permette la valutazione della funzione tubulare.

Il gradiente cortico-midollare è stato valutato in seguito a radioterapia per tumore gastrico, a causa della bassissima tolleranza dei reni alle radiazioni è importante verificare l'inevitabile danno renale [Figura 26], oltre che dopo interventi chirurgici, come il trapianto di rene.

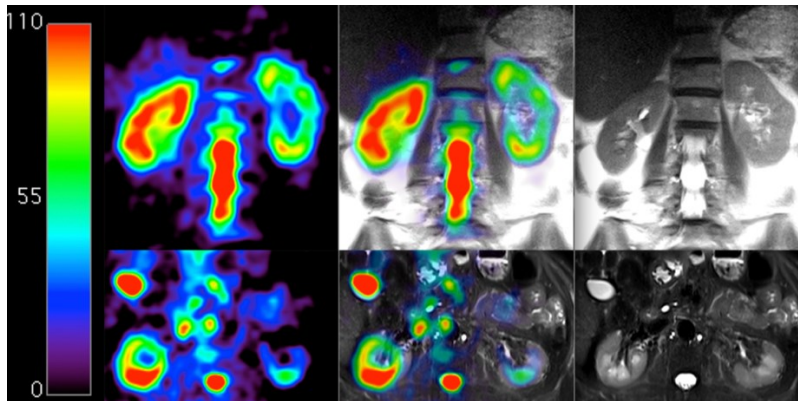


Figura 27: Paziente di 56 anni a seguito di radioterapia stereotassica corporea surrenale. È evidente la diminuzione del gradiente di concentrazione cortico-midollare e in generale della concentrazione di sodio nel rene sinistro. Questa immagine è stata acquisita combinando (nell'immagine centrale) una ^1H MRI pesata per T_2 (immagine morfologica, a destra) con una ^{23}Na MRI (immagine funzionale, a sinistra). Zöllner et al., 2015

Inoltre, in un modello di ratto il segnale del sodio ha correlato positivamente con marcatori fibrotici e la degradazione del collagene, permettendo anche un monitoraggio non invasivo della terapia anti-fibrotica (Gast et al., 2023; Zöllner et al., 2015).

5 Conclusione

Il sodio ha un ruolo centrale nell'organismo umano dati gli innumerevoli processi in cui è coinvolto, la sua correlazione con lo stato di salute dei tessuti e i danni legati a sue variazioni di concentrazione.

La Risonanza Magnetica sfrutta le caratteristiche fisiche dell'atomo del sodio, per ricavare informazioni, relative sempre allo ione Na^+ , non ottenibili con altri sistemi di imaging, come l' ^1H MRI.

Per rilevare e valutare il comportamento della molecola ^{23}Na durante l'intero processo di stimolazione magnetica e relativo rilassamento, si sono rese necessarie numerose nuove implementazioni software ed hardware, in parte in grado di correggere i principali problemi che affliggono questo sistema di imaging.

Bassi rapporti segnale rumore uniti ad inevitabili peggioramenti, rispetto alla MRI tradizionale, nella risoluzione spaziale, oltre a lunghi tempi di acquisizione, hanno rallentato notevolmente la possibilità di un ampio utilizzo di questa tecnica in ambito clinico.

Le tecnologie più avanzate sviluppate dalla ricerca scientifica, aggiunte ai molti studi effettuati in ambito clinico, hanno avvalorato il possibile utilizzo della ^{23}Na MRI per la diagnosi di malattie ed il monitoraggio delle relative terapie.

Il numero di studi e ricerche con questa tecnica di imaging stanno aumentando sempre di più, permettendo la collezione di nuovi dati ed informazioni legati ad alterazioni precoci nelle patologie, molto utili nella diagnosi, e successivamente la valutazione delle rispettive prognosi.

Resta comunque molto lavoro da fare prima di poter vedere una sua applicazione su larga scala in ambito clinico.

Innanzitutto, bisogna stabilire standard e protocolli di acquisizione, per garantire riproducibilità e comparazione della quantificazione di sodio eseguita da macchinari e tecniche diversi. Saranno poi necessari futuri studi multi-parametrici e longitudinali su un più ampio gruppo di pazienti, per poter confermare le ipotesi e promuovere l'utilizzo della ^{23}Na MRI in ambito clinico.

6 Bibliografia

- Adlung, A., Licht, C., Reichert, S., Özdemir, S., Mohamed, S. A., Samartzi, M., Fatar, M., Gass, A., Prost, E. N., & Schad, L. R. (2022). Quantification of tissue sodium concentration in the ischemic stroke: A comparison between external and internal references for ^{23}Na MRI. *Journal of Neuroscience Methods*, 382, 109721.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2022.109721>
- Ahmad, S. F., Kim, Y. C., Choi, I. C., & Kim, H. D. (2020). Recent Progress in Birdcage RF Coil Technology for MRI System. *Diagnostics*, 10(12), 1017.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10121017>
- Arijitt Borthakur, Hancu, I., Boada, F. E., Shen, G. X., Shapiro, E. M., & Reddy, R. (1999). In Vivo Triple Quantum Filtered Twisted Projection Sodium MRI of Human Articular Cartilage. *Journal of Magnetic Resonance*, 141(2), 286–290.
<https://doi.org/10.1006/jmre.1999.1923>
- Axel, L., & Hayes, C. (1985). Surface coil magnetic resonance imaging. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, 93(5), 11–18.
<https://doi.org/10.3109/13813458509080620>
- Bansal, N., Szczepaniak, L., Ternullo, D., Fleckenstein, J. L., & Malloy, C. R. (2000). Effect of exercise on ^{23}Na MRI and relaxation characteristics of the human calf muscle. *J. Magn. Reson. Imaging*, 11(5), 532–538.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)15222586\(200005\)11:5%3C532::AIDJMRI9%3E3.0.CO;2#](https://doi.org/10.1002/(SICI)15222586(200005)11:5%3C532::AIDJMRI9%3E3.0.CO;2#)

- Belyaev, I., Blackman, C., Chamberlin, K., DeSalles, A., Dasdag, S., Fernández, C., Hardell, L., Héroux, P., Kelley, E., Kesari, K., Maisch, D., Mallery-Blythe, E., Melnick, R. L., Miller, A., Moskowitz, J. M., Sun, W., & Yakymenko, I. (2022). Scientific evidence invalidates health assumptions underlying the FCC and ICNIRP exposure limit determinations for radiofrequency radiation: implications for 5G. *Environmental Health*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00900-9>
- Bieri, O., & Scheffler, K. (2013). Fundamentals of balanced steady state free precession MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(1), 2–11. <https://doi.org/10.1002/jmri.24163>
- Deshmane, A., Gulani, V., Griswold, M. A., & Seiberlich, N. (2012). Parallel MR Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, 36(1), 55–72. <https://doi.org/10.1002/jmri.23639>
- Eisele, P., Konstandin, S., Szabo, K., Ebert, A., Rossmannith, C., Paschke, N., Kerschensteiner, M., Platten, M., Schoenberg, S. O., Schad, L. R., & Gass, A. (2019). Temporal evolution of acute multiple sclerosis lesions on serial sodium (^{23}Na) MRI. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 29, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.027>
- Eliav, U., & Navon, G. (2015). Sodium NMR/MRI for anisotropic systems. *NMR in Biomedicine*, 29(2), 144–152. <https://doi.org/10.1002/nbm.3331>
- Gast, L. V., Platt, T., Nagel, A. M., & Gerhalter, T. (2023). Recent technical developments and clinical research -applications of sodium (^{23}Na) MRI. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 138-139, 1–51. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2023.04.002>

- Gilbert, A. C., Indyk, P., Iwen, M., & Schmidt, L. (2014). Recent Developments in the Sparse Fourier Transform: A compressed Fourier transform for big data. *IEEE Signal Processing Magazine*, 31(5), 91–100. <https://doi.org/10.1109/msp.2014.2329131>
- Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B., & Haase, A. (2002). Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6), 1202–1210. <https://doi.org/10.1002/mrm.10171>
- Jacobs, M. A., Ouwerkerk, R., Wolff, A. C., Gabrielson, E., Warzecha, H., Jeter, S., Bluemke, D. A., Wahl, R., & Stearns, V. (2011). Monitoring of neoadjuvant chemotherapy using multiparametric, ²³Na sodium MR, and multimodality (PET/CT/MRI) imaging in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 128(1), 119–126. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1442-1>
- Lopez, A. L., Carlier, P., Marty, B., & Meyerspeer, M. (2022). Interleaved and simultaneous multi-nuclear magnetic resonance in vivo. Review of principles, applications and potential. *NMR in Biomedicine*, 35(10). <https://doi.org/10.1002/nbm.4735>
- Ma, D., Gulani, V., Seiberlich, N., Liu, K., Sunshine, J. L., Duerk, J. L., & Griswold, M. A. (2013). Magnetic resonance fingerprinting. *Nature*, 495(7440), 187–192. <https://doi.org/10.1038/nature11971>
- Madelin, G., Lee, J.-S., Regatte, R. R., & Jerschow, A. (2014). Sodium MRI: Methods and applications. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 79, 14–47. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2014.02.001>
- Minhas, A. S., & Oliver, R. (2022). Magnetic Resonance Imaging Basics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1380, 47–82. https://doi.org/10.1007/978-3-031-03873-0_3

- Nunes Neto, L. P., Madelin, G., Sood, T. P., Wu, C.-C., Kondziolka, D., Placantonakis, D., Golfinos, J. G., Chi, A., & Jain, R. (2018). Quantitative sodium imaging and gliomas: a feasibility study. *Neuroradiology*, *60*(8), 795–802. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2041-1>
- Prince, J. L., & Links, J. M. (2015). *Medical imaging signals and systems*. Prentice Hall.
- Pruessmann, K. P., Weiger, M., Scheidegger, M. B., & Boesiger, P. (1999). SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *42*(5), 952–962. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2594\(199911\)42:5%3C952::aid-mrm16%3E3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2594(199911)42:5%3C952::aid-mrm16%3E3.0.co;2-s)
- Thulborn, K. R. (2018). Quantitative sodium MR imaging: A review of its evolving role in medicine. *NeuroImage*, *168*, 250–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.056>
- V. Taglietti. (2019). *Fondamenti di Fisiologia generale e integrata*.
- van der Maarel, J. R. C. (2003). Thermal relaxation and coherence dynamics of spin 3/2. I. Static and fluctuating quadrupolar interactions in the multipole basis. *Concepts in Magnetic Resonance*, *19A*(2), 97–116. <https://doi.org/10.1002/cmr.a.10087>
- Wiggins, G. C., Brown, R., & Lakshmanan, K. (2015). High-performance radiofrequency coils for ^{23}Na MRI: brain and musculoskeletal applications. *NMR in Biomedicine*, *29*(2), 96–106. <https://doi.org/10.1002/nbm.3379>
- Yu, Z., Shota Hodono, Dergachyova, O., Hilbert, T., Wang, B., Zhang, B., Brown, R., Sodickson, D. K., Guillaume Madelin, & Cloos, M. A. (2021). Simultaneous 3D acquisition of ^1H MRF and ^{23}Na MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *87*(5), 2299–2312. <https://doi.org/10.1002/mrm.29135>

Zöllner, F. G., Konstandin, S., Lommen, J., Budjan, J., Schoenberg, S. O., Schad, L. R., & Haneder, S. (2015). Quantitative sodium MRI of kidney. *NMR in Biomedicine*, 29(2), 197–205. <https://doi.org/10.1002/nbm.3274>