## УДК 537.635

Ю. В. Богачев, А. В. Никитина, М. Н. Шишкина Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)

# Методы МРТ в диагностике заболеваний головного мозга, связанных с накоплением комплексов железа

Качественное и количественное определение содержания комплексов металлов в тканях головного мозга крайне важно для ранней диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний. В данной статье проведен анализ существующих в настоящее время методов визуализации и оценки накопления комплексов железа в тканях головного мозга на основе магнитно-резонансной томографии. Рассматриваются формы присутствия железа в человеческом организме и их влияние на контраст магнитно-резонансных изображений, взвешенных по временам релаксации  $T_1$ ,  $T_2$  и  $T_2^*$ . Приводится сравнение методов визуализации накопления и количественной оценки содержания железа в различных областях головного мозга – MP-релаксометрии  $T_2$ ,  $T_2^*$  и  $T_2'$ , зависящей от магнитного поля MP-релаксометрии (FDR); метода визуализации, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI); метода количественного картирования магнитной восприимчивости (QSM). Сделаны выводы, что стандартные методы MPT, основанные на измерении времен релаксации, качественно обнаруживают влияние комплексов железа на контраст MP-изображений, но не обеспечивают точного количественного количественного обларуживают влияние комплексов железа на контраст MP-изображений, но не обеспечивают точного количественного количественного в тканях. Использование различных по силе магнитных полей, а также методы SWI и QSM показали хорошую корреляцию результатов измерений с содержанием железа в различных исследованиях in vivo.

#### Магнитный резонанс (МР), магнитно-резонансная томография (МРТ), ЯМР-релаксация, методы МРТ, магнитная восприимчивость

В последнее время наблюдается значительный интерес к накоплению комплексов железа в головном мозге, их метаболизму и роли в функционировании мозга, связи с различными заболеваниями. Хорошо известно, что железо с возрастом накапливается в головном мозге у людей с болезнями Хантингтона, Паркинсона, Альцгеймера, рассеянным склерозом, другими нейродегенеративными заболеваниями, а также при хронических кровоизлияниях, инфаркте головного мозга, анемии, талассемии, гемохроматозе и некоторых других заболеваниях [1], [2]. Поскольку в головном мозге содержатся различные формы железа, их разделение и количественная оценка каждого типа могут способствовать ранней диагностике ряда заболеваний, привести не только к лучшему пониманию причин и течения этих заболеваний, но и определить пути лечения.

Для визуализации накопления и количественной оценки содержания комплексов железа в головном мозге наиболее информативен метод магнитнорезонансной томографии (MPT). В рамках данной обзорной статьи рассматриваются различные методы MPT, применяемые как для качественной, так и для количественной оценки содержания железа в тканях головного мозга.

Формы присутствия железа в человеческом организме. В человеческом организме есть две основные формы железа: гемовое и негемовое.

Гемовое железо входит в состав гемоглобина и необходимо для транспортировки кислорода. Гем-группа также требуется для правильного функционирования нескольких ферментов, например цитохром-с-оксидазы или каталазы.

Негемовое железо присутствует в молекулахпереносчиках (трансферрин (ТФ)), а также в молекулах-накопителях (ферритин и гемосидерин). Уровень ТФ обычно в 10–50 раз ниже по сравнению с уровнем ферритина в коре головного мозга и базальных ганглиях. Разница менее выражена в белом веществе, поскольку оно содержит в 2.5–3.5 раза больше ТФ, чем серое вещество. ТФ в основном ассоциируется с олигодендроцитами, хотя астроциты также могут содержать значительные его количества у пожилых пациентов.

Ферритин состоит из сферической белковой оболочки, окружающей внутреннюю полость, которая способна накапливать и хранить до 4500 атомов железа в виде суперпарамагнитного кристаллического оксигидроксида железа, известного как ферригидрит (5Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O). Ферритин – основная молекула хранения железа в глиальных клетках, особенно в олигодендроцитах. Уровень ферритина в базальных ганглиях и коре головного мозга тесно связан с распределением железа. Подсчитано, что примерно 20–25 % железа в организме накапливается ферритином.

Влияние комплексов железа на контраст МР-изображений, взвешенных по временам релаксации  $T_1$ ,  $T_2$  и  $T_2^*$ . Обычные магнитнорезонансные (МР) изображения, регистрируемые на клинических МРТ-сканерах, отображают распределение контраста изображений в зависимости от одного из параметров – протонной плотности, времен продольной (спин-решеточной –  $T_1$ ), поперечной (спин-спиновой –  $T_2$ ) или эффективной поперечной ( $T_2^*$ ) релаксации. Соответственно, эти изображения получили названия: изображения, взвешенные по протонной плотности,  $T_1$ -,  $T_2$ - и  $T_2^*$ взвешенные изображения ( $T_{1w}, T_{2w}$  и  $T_{2w}^*$ ).

МРТ очень чувствительна к присутствию железа во многих биохимических формах [1], [2]. Комплексы железа в человеческом организме можно считать внутренним контрастирующим веществом, создающим «негативный» контраст магнитно-резонансных  $T_2$ - и  $T_2^*$ -взвешенных изображений. Степень влияния различных форм комплексов железа в человеческом организме на контраст МР-изображений зависит от магнитного состояния этих комплексов.

Примерно 70 % всего железа в организме присутствует в виде гема железа в гемоглобине. Оксигенированный и дезоксигенированный гемоглобины различаются по своим магнитным свойствам: оксигемоглобин диамагнитен и поэтому существенно не влияет на поперечную релаксационную эффективность протонов тканей. Напротив, дезоксигемоглобин обладает сильными парамагнитными свойствами. Однако в нормоксическом состоянии влияние дезоксигемоглобина на ткане-

вый  $(T_2^*)$  или фазовый контраст слабое [2].

В паренхиме головного мозга человека внутриклеточные свободные водные ионы железа практически отсутствуют, за исключением очень низких концентраций в лизосомах. Цитозоль содержит низкую концентрацию различных железосодержащих ферментов и белков, а также связанное с шапероном цитоплазматическое железо – так называемый лабильный пул железа. Все эти соединения считаются слишком редкими для воздействия на МР-контраст. Связанное с трансферрином железо – слабомагнитное, и концентрация трансферрина считается недостаточной для того, чтобы вызвать изменение МР-сигнала.

Ферритин и гемосидерин, содержащие 33-88 % негемового железа мозга, находясь в суперпарамагнитном состоянии, оказывают наибольшее влияние на контрастирование МР-изображений головного мозга. ЯМР-релаксация протонов в присутствии ферритина широко изучалась как в растворах, так и в тканях [3]. Ранние исследования in vitro показали, что водный раствор ферритина уменьшает время поперечной релаксации протонов Т2 пропорционально концентрации ферритина. Основными измеряемыми параметрами в этих исследованиях были скорость поперечной релаксации R<sub>2</sub> (величина, обратная времени поперечной релаксации, 1/T2) и релаксационная эффективность r<sub>2</sub> (сокращенно – релаксивность), определяемая как изменение скорости релаксации при увеличении концентрации железа на 1 мг (Fe)/г (раствора) или на 1 ммоль (Fe)/л (раствора). Скорость поперечной релаксации растет линейно при увеличении концентрации ферритина при условии, что концентрация белка остается постоянной. Т. е. вклад в скорость поперечной релаксации, приходящийся на атом железа, постоянен независимо от низкого или высокого содержания ферритина, и R<sub>2</sub> может быть использована в качестве меры концентрации железа в тканях.

На  $R_2$  также влияет температура раствора ферритина. Низкая температура приводит к увеличению  $R_2$  [3], но этот эффект не влияет на измерения ферритина in vivo, так как температура человеческого тела постоянна.

Тканевая релаксивность ферритина в пределах паренхимы головного мозга значительно повышается по сравнению с водными растворами. Кроме того, существуют различия в скорости поперечной релаксации ферритина в различных органах тела [3].

Скорость поперечной релаксации R<sub>2</sub> водного раствора ферритина линейно зависит от напряженности магнитного поля, и контраст МРизображений, зависящий от содержания железа, становится гораздо более заметным по мере увеличения индукции магнитного поля. Поэтому в высокополевых сканерах МРТ ткани, богатые железом, выглядят гораздо темнее по сравнению со сканерами с более низким полем, что может привести неопытного оператора к завышению оценки содержания железа. На рис. 1 показано влияние силы (индукции) магнитного поля на время поперечной релаксации в бледном шаре [2]. Верхний ряд: Т<sub>2</sub>-взвешенные изображения 32летнего пациента с пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерацией (PKAN), полученные при 0.35, 1.5, 3 и 7 Тл. Нижний ряд изображений: 40-летний здоровый доброволец, обследованный теми же импульсными последовательностями и силой магнитного поля (за исключением 0.35 Тл). Видно потемнение бледного шара с увеличением индукции магнитного поля.

Скорость релаксации в печени и селезенке линейно возрастает с увеличением напряженности магнитного поля, тогда как в сером веществе головного мозга эта зависимость демонстрирует экспоненциальное поведение. Это открытие может быть интерпретировано как результат более медленной диффузии из-за повышенной компартментализации и/или в результате кластеризации ферритина в тканях. Это может быть подтверждено исследованиями *in vitro*, где увеличение размера отдельных кластеров ферритина усиливает поперечную релаксивность. Более того, при критическом размере кластера линейная зависимость  $R_2$  от напряженности магнитного поля превращается в экспоненциальную зависимость [3].

В другом исследовании изучалась поперечная релаксивность липосомальной фракции, т. е. ферритиновых кластеров, покрытых биологическими мембранами, что близко имитирует условия в тканях. Липосомальный ферритин в этом исследовании проявлял в шесть раз более сильную поперечную релаксивность, чем неагрегированный. Очень плотно агрегированные ферритиновые кластеры, напоминающие гранулы гемосидерина, могут обладать более сильными суперпарамагнитными свойствами благодаря кристаллической структуре и пространственному соотношению, т. е. различному расстоянию между ионами железа. Степень кластеризации ферритина, а также соотношение ферритин/гемосидерин могут быть специфичными для конкретного органа и, таким образом, объяснять различия в релаксивности тканей. На самом деле на скорость поперечной релаксации преимущественно влияет гемосидерин, но он относительно нечувствителен к диспергированному неагрегированному ферри-



Puc. 1

тину. В печени, перегруженной железом, наблюдалось биэкспоненциальное затухание сигнала  $T_2$ , что наводит на мысль о множественных источниках, вызывающих затухание MP-сигнала.

Метод, основанный на импульсной последовательности множественного спинового эха (MSE), был использован для разложения распада МР-сигнала ткани на две основных компоненты, полученные от дисперсной растворимой фракции ферритина железа и агрегированного нерастворимого гемосидерина железа. В фантомной модели, а также в печени человека этот метод показал лучшую корреляцию с концентрацией железа в тканях по сравнению с релаксометрией  $T_2^*$ . Линейная зависимость скорости поперечной релаксации R<sub>2</sub> ферритина от напряженности магнитного поля, по-видимому, обусловлена неагрегированным ферритином в растворе. Ткани человека содержат высокоагрегированные ферритин и гемосидерин, которые искажают линейную зависимость, наблюдаемую in vitro.

Методы МРТ, применяемые для визуализации накопления и количественной оценки содержания железа в головном мозге.

**1.** *МР-релаксометрия*  $T_2$ ,  $T_2^*$  *и*  $T_2'$ . МР-релаксометрия, т. е. определение времен ЯМРрелаксации, чаще всего используется для количественного определения железа. Однако до сих пор ведутся дискуссии о том, какой параметр и метод следует применять. Как правило, метод релаксометрии  $T_2^*$  более чувствителен к низкому содержанию железа, но в случае высоких концентраций железа метод релаксометрии  $T_2$  кажется более точным, поскольку он менее чувствителен к неоднородностям магнитного поля.

Релаксометрия  $T_2$  обычно основана на многократной спиновой эхо-последовательности, предложенной Мейбумом и Гиллом в качестве модификации спиновой эхо-последовательности Хана. Эта последовательность известна как СРМG (Carr–Purcell–Meiboom–Gill) и использует несколько равноудаленных фазовых перефокусирующих 180-градусных импульсов, каждый из которых сопровождается эхо-сигналом. Она относится к стандартным импульсным последовательностям, доступным в клинических МРТ-системах. Этот метод позволяет непосредственно вычислять карты  $T_2$ или  $R_2(1/T_2)$  при незначительном влиянии неоднородностей внешнего магнитного поля. С другой стороны, время релаксации  $T_2^*$  и, следовательно, обратный параметр  $R_2^*$  относятся к затуханию поперечной намагниченности, вызванному сочетанием спин-спиновой релаксации и локальной неоднородности магнитного поля. Неоднородности основного магнитного поля оказывают меньшее влияние на  $R_2^*$ , когда размер вокселя меньше, поэтому желательно уменьшать толщину среза.

Скорость релаксации  $R'_2$ , определяемая как разность между  $R^*_2$  и  $R_2$ , непосредственно связана с локальной неоднородностью магнитного поля, вызванной присутствием железа, а также других источников. Ряд исследователей полагают, что основная информация для количественного определения железа в мозге лежит в  $R'_2$ , а не в  $R_2$ .

Хотя параметры  $R_2^*$  и  $R_2'$  теоретически более чувствительны к содержанию железа по сравнению с  $R_2$ , однако в действительности  $R_2'$  имеет ограниченную чувствительность из-за своей малой величины. По сравнению с  $R_2$ , на параметры  $R_2^*$  и  $R_2'$  влияют другие фоновые источники локальных вариаций магнитного поля, не связанные с содержанием железа в тканях, которые дестабилизируют сигнал и могут дать ложновысокое значение для  $R_2'$ .

Ордидж с соавторами [4] разработали метод измерения  $R'_2$ , на который не влияет наличие фоновых изменений поля. Они наблюдали значительное увеличение  $R'_2$ , но не  $R_2$  (обычно уменьшенное), в черной субстанции больных болезнью Паркинсона (БП), что было подтверждено последующими исследованиями [1] и согласуется с несколькими посмертными исследованиями больных БП с повышенным содержанием железа в черной субстанции. Полученные данные также показывают, что  $R'_2$  сильно коррелирует с концентрациями железа в мозге.  $R'_2$  также лучше отражает содержание железа в лобном белом веществе, которое обычно завышается на основе значений  $R_2$ .

Кроме того, были проведены некоторые исследования в высоких полях, в которых использовались измерения  $T_2^*$  для исследования железа в мозге мышиного лемура. Гилиссен и соавторы [5] использовали трехмерную градиентную эхопоследовательность с TE = 9 мс при индукции

.....

магнитного поля 11.7 Т и наблюдали высокий MP-контраст (гипоинтенсивный сигнал), возникающий в результате повышенного содержания железа в базальных холинергических структурах переднего мозга (базалис Мейнерта), а также в бледном шаре, что согласовывалось с результатами по гистохимии. Однако релаксометрия  $T_2^*$  имеет свои трудности, связанные с другими локальными источниками изменения магнитного поля, которые вызывают потери сигнала, не связанные с внутренним содержанием железа в ткани.

Для количественной оценки потери сигнала при визуализации, взвешенной по  $T_2^*$ , была разработана теория, которая позволяет прогнозировать поведение сигнала в присутствии небольших случайно распределенных локальных источников изменения восприимчивости.

Чтобы учесть неоднородности фонового поля в срезе или вокселе, которые не вызваны этими микроскопическими эффектами, и устранить любую зависимость от формы радиочастотного импульса, был разработан специальный комбинированный метод сбора градиентного и спинового эха. Серия градиентных эхо-сигналов собирается вокруг спинового эхо-сигнала и используется для удаления эффектов фонового поля. Последний градиентный эхо-сигнал делится на первое градиентное эхо-изображение для создания эквивалента Т2-взвешенного изображения без дефазировки по вокселю. Как только Т<sub>2</sub> известно, его влияние на множественные градиентные эхо-сигналы устраняется, так что остаются только изначальные изменения, вызванные Т'2 (т. е. изменения сигнала, которые вызваны локальными источниками восприимчивости).

Такой подход позволяет извлекать все параметры в одном эксперименте за один сеанс, а также отсутствует зависимость от способности 180-градусного импульса не вносить изменения масштаба, в то время как другие подобные методы имеют такую зависимость.

Данный метод можно использовать для определения объемной восприимчивости случайных источников, а также их объемной доли в вокселе.

По сравнению с измерениями  $T_2$ , релаксометрия  $T_2^*$ , использующая многократную градиентную эхо-последовательность с различными значениями TE, позволяет непосредственно измерять затухание интенсивности сигнала, вызван-

ное дефазированием поперечной намагниченности. Этот метод отражает чистую потерю спиновой когерентности независимо от ее происхождения. Более эффективный способ измерения  $R_2^*$  и  $R_2'$  заключается в получении нескольких эхосигналов во время одного приема. Эти многосекционные измерения [2] во время одного приема могут быть выполнены с помощью градиентной эхо-выборки свободного затухания индукции и сигнала эха (GESFIDE) или последовательности, называемой частично перефокусированным чередующимся множественным эхом (PRIME). Мультиэхогенные последовательности способны предоставить данные, достаточные для построения многосекционных карт  $R_2^*$ ,  $R_2'$  и  $R_2$  за один прием.

Посмертное валидационное исследование показало, что скорость релаксации  $R_2^*$  в сером веществе линейно коррелирует с концентрацией железа в мозге, определенной химически [2]. В прямом сравнении с фазовыми значениями  $R_2^*$ показала лучшую корреляцию с концентрацией железа в человеческом мозге in vivo.

В целом, Т<sub>2</sub>- или Т<sup>\*</sup><sub>2</sub>-взвешенные изображения часто считаются более чувствительными к заболеванию (меньше ложноотрицательных результатов), в то время как карты релаксометрии могут считаться более специфичными (меньше ложноположительных результатов). Т. е., если целью служит обнаружение болезни, например связанной с повышенным локальным осаждением железа, поиск локального сигнала снижения в T<sub>2</sub>\*-взвешенных изображений может быть особенно полезным. Тем не менее, многие артефакты могут также появляться в виде отложений железа, что приводит к переоценке масштабов заболевания. С помощью карты значений  $T_2^*$  можно более точно определить те области, которые содержат более высокие концентрации железа, и даже оценить его локальную концентрацию.

2. Зависящая от магнитного поля MP-релаксометрия (FDR). Известно, что время или скорость поперечной релаксации зависит от напряженности (или индукции) магнитного поля [2]. Использование различных магнитных полей первоначально не ориентировалось на количественное определение железа, но позволяло определить различные формы накопления железа. Сравнивать эксперименты in vivo и in vitro с использованием магнитных полей различной силы сложно, поскольку необходимость измерения *R*<sub>2</sub> в MPT-сканерах с различной напряженностью поля препятствует рутинному применению данного метода в клинической практике.

.....

Существуют значительные различия между ферритин-индуцированной ЯМР-релаксацией протонов в тканях и водных растворах. Это можно объяснить изменчивой кластеризацией ферритина или присутствием нескольких форм железа с разными магнитными свойствами [3]. Показано, что ферритиновые кластеры в тканях образуют квадратичную зависимость скорости релаксации R<sub>2</sub> от напряженности магнитного поля. Очень похожее поведение было описано в ядрах мозга in vitro, в то время как линейная зависимость R<sub>2</sub> от напряженности магнитного поля наблюдалась в селезенке и печени [3]. Нелинейная форма релаксационной кривой в зависимости от силы магнитного поля была описана in vivo в области ядер мозга и лобного белого вещества здоровых добровольцев и пациентов с пантотенаткиназа-ассоциированной нейродегенерацией, где более высокое содержание железа в бледном глобусе (шаре) сопровождалось различной формой релаксационной прямой, зависящей от силы поля.

Зависимость релаксационной эффективности растворов ферритина от напряженности магнитного поля показывает линейное увеличение с наклоном, связанным с фактором загрузки ферритина [3].

Паренхима головного мозга

Метод поле-зависимой релаксометрии для двух различных магнитных полей был разработан Бартзокисом с соавторами [6]. Их результаты хорошо коррелировали с определенными посмертно концентрациями железа в мозге.

3. Метод визуализации, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI). Этот метод, подобно визуализации  $T_2^*$ , основывается на дефазировании спина, вызванном локальными неоднородностями поля, но в дополнение к информации об амплитуде использует также информацию о фазе. Локальные изменения частоты прецессирующих протонов, т. е. фазы  $T_{2w}^*$ -градиентного эхо-сигнала, приносят дополнительную, независимую информацию, касающуюся контрастирования тканей. Как правило, в SWI используется полностью компенсированная потоком трехмерная быстрая градиентная эхо-последовательность со съемкой при малых углах [2].

В более широком смысле, SWI включает в себя объединение данных амплитуды и отфильтрованной фазы для дальнейшей постобработки при построении проекционных изображений с минимальной интенсивностью для отображения более мелких кровоизлияний, не видимых при визуализации  $T_2^*$ . На рис. 2 схематически представлен процесс генерации SW-изображения [7].



При проведении градиентного эхо-сканирования при исследовании МРТ спины протонов (белые стрелки) в паренхиме головного мозга выстраиваются по направлению внешнего магнитного поля В. Радиочастотные импульсы (0...90°) переводят спины протонов в поперечную (х-у) плоскость. При наличии неоднородностей магнитного поля, вызванных присутствием комплексов железа в отдельных областях головного мозга, спины протонов изменяют фазу прецессии, что отражается на фазовом МР-изображении. Данные амплитудного и фазового изображений, фиксируемые датчиком (катушкой) МР-сканера, подвергаются постобработке, где с помощью фильтра высоких частот удаляется низкочастотная пространственная составляющая сигнала, подавляются воксели с нежелательными значениями фазы, формируется фазовая маска, которая затем совмещается с амплитудным изображением и окончательно создается изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости.

Фазовые изображения дают отображение изменений поля независимо от амплитудного отклика и, таким образом, служат надежным средством измерения локальных изменений восприимчивости. В SWI фазовое изображение используется в качестве маски для усиления контраста амплитудного изображения [2]. Парамагнитные вещества – ферритин, гемосидерин и т. п., усиливают магнитное поле, и их присутствие приводит к положительному сдвигу фазы относительно окружающей паренхимы. Диамагнитные вещества - кальций, миелин и др., вызывают отрицательный фазовый сдвиг. Ограничение этого метода в отношении измерения железа заключается в том, что на значения фаз влияет не только содержание железа, но и разница в магнитной восприимчивости окружающей ткани. Низкочастотные эффекты фонового поля от границ раздела воздух-ткань и ткань-кость приводят к нежелательной фазовой информации и должны быть удалены высокочастотным фазовым фильтром.

Установлена концепция фазового картирования и нормальный диапазон фазовых сдвигов между различными тканями [2].

Восприимчивость может быть количественно определена через ее объемное содержание, часто указываемое в частях на миллион (ppm). В качестве альтернативы можно соотнести фазовые единицы с отклонениями поля в ppm.

Предполагается, что большая часть фазозависимого тканевого контраста в базальных ганглиях обусловлена концентрацией ферритина. Однако фазовое значение SWI в некоторых областях мозга не всегда хорошо коррелирует с содержанием железа [2], особенно в бледном шаре (Globus Pallidus – GP) – содержание железа, оцененное по фазовому изображению, было значительно ниже по сравнению с релаксацией  $R_2^*$  или референтным химическим измерением. Предположительно, GP богат не только железом, но и кальцием, который может сдвигать фазу в противоположную сторону, мешая количественному определению железа. Из-за диамагнитных свойств миелина, которые по аналогии с кальцием отменяют эффект железа, фазовые изображения не могут быть использованы для измерения железа в белом веществе, если вклад миелина не скорректирован. Восприимчивость к дезоксигенированному гемоглобину – это еще один потенциальный фактор, мешающий количественному определению железа в тканях. В гипоксемических состояниях гемоглобин вносит свой вклад в контраст между серым и белым веществом на фазовых изображениях из-за различий в локальном объеме мозговой крови и, таким образом, может затруднять оценку концентрации негемового железа.

Таким образом, метод SWI представляет собой высокочувствительный способ визуализации, способный отображать магнитные вещества и дающий возможность исследовать неврологические заболевания, опухоли и прогнозировать их развитие.

Метод SWI был протестирован в условиях различных магнитных полей, включая 1.5, 3 и 7 Тл [7]. Более высокие магнитные поля усиливают эффекты магнитной восприимчивости и, следовательно, создают SW-изображения с более высоким отношением сигнала к шуму, что позволяет лучше визуализировать мелкие структуры мозга, опухоли, а также глубокие и более мелкие сосуды. Однако сверхвысокая индукция магнитного поля (> 7 Тл) в SWI может искажать размер структур мозга в областях, характеризуемых высокими концентрациями железа. Тем не менее, изображения по фазе можно использовать для различения диамагнетиков (например, кальция) и парамагнетиков (дезоксигемоглобин, гемосидерин и ферритин).

SWI эффективен в обнаружении отложений железа, что очень важно, поскольку железо, в частности гемосидерин, обнаруживается в тех же областях, где и бляшки. Хотя было показано, что SWI превосходит обычную MPT при визуализации сосудов и обнаружении геморрагии, этот метод все же имеет некоторые ограничения. В нескольких исследованиях описывается длительное время сбора данных, необходимое для получения SW-изображения, что делает вероятными артефакты движения из-за дискомфорта пациента, что впоследствии искажает результаты SWI. Использование более сильных магнитных полей в SWI (3 или 7 Тл) и применение параллельного сбора данных при получении данных SWI являются многообещающими методами, предлагаемыми для значительного сокращения необходимого времени визуализации.

SWI склонен к артефактам воздушной ткани с фазовыми данными и к артефактам восприимчивости, таким как костные структуры, которые могут искажать результаты изображения. Кроме того, метод срез-за-срезом, который нейрорадиологи и компьютерные программы используют для подсчета количества поражений, обнаруженных на SW-изображениях, может привести к преувеличению числа поражений или неправильной интерпретации кровеносных сосудов как поражений, охватывающих множество срезов.

В заключение, SWI предоставляет уникальную информацию о пациентах с опухолями головного мозга, которую невозможно получить с помощью других последовательностей МРТ. Обычная последовательность  $T_2$  GRE может выявить кровоизлияние или кальций, но она менее чувствительна, чем SWI. Кроме того, SWI может различать кальций и кровотечение, что невозможно при использовании других последовательностей МРТ. Метод SWI не ограничивается обнаружением поражения, он может применяться для демонстрации реакции на лечение в нейроонкологии, мониторинга восстановления после инсульта в сосудистой нейрохирургии и прогнозирования результатов в нейротравматологии, а также для лучшей анатомической локализации в функциональной нейрохирургии и радиохирургии с использованием гамма-ножа. SW-изображения могут быть объединены для планирования траектории проведения операции, что дает больше сведений о венозной сосудистой сети, предлагая больше информации для стереотаксической биопсии и планирования хирургических доступов [7].

4. Количественное картирование восприимчивости (QSM). Количественное картирование восприимчивости – это метод, который, по-

добно SWI, использует фазовую информацию трехмерной градиентной эхо-последовательности для получения карт магнитных свойств тканей [2]. С помощью продвинутой постобработки QSM решает обратную задачу магнитного поля к источнику восприимчивости и генерирует изображения, где интенсивность вокселя линейно пропорциональна кажущейся магнитной восприимчивости подстилающей ткани. Хотя предпочтение отдается последовательностям двойного эха, карты восприимчивости могут быть ретроспективно рассчитаны на основе измерений GRE с одним эхом, обычно получаемых во время проведения SWI. По сравнению с SWI, QSM обеспечивает количественный и пространственно специфический контраст изображения, который дифференциально чувствителен к содержанию миелина и железа. QSM предоставляет карты относительных различий восприимчивости, а не абсолютных значений, и все точки на карте должны быть связаны с референтной областью, как правило, спинномозговой жидкостью или затылочным белым веществом.

Один из методов расчета QSM использует подход многоугловой восприимчивости для преодоления анизотропной магнитной восприимчивости путем усреднения значений фазы, полученных в трех различных положениях головы относительно  $\mathbf{B}_0$ . Этот метод называется вычислением восприимчивости путем многократной ориентационной выборки; он требует выполнения трех сканирований и последующей корегистрации [2], а значит, отнимает много времени и, следовательно, непрактичен для клинического рутинного применения.

Метод дипольной инверсии с поддержкой морфологии требует только одного угла, поэтому более практичен. Этот подход сравнивает структурную согласованность между картой восприимчивости и изображением амплитуды. Метод вычисления QSM с использованием порогового *k*-пространственного деления также требует только одноуглового захвата. В посмертном исследовании была обнаружена очень тесная корреляция между концентрацией железа, определенной с помощью QSM, и химическим анализом в сером веществе; однако в белом веществе была обнаружена более слабая корреляция [2].

Методика QSM для оценки восприимчивости тканей к магнитным полям на основе изменения фазы сигнала MPT использует также нормализо-



ванные регуляризованные QSM-алгоритмы [7], [8]. Методология регуляризованного QSM включает в себя этап предварительной обработки, который снимает нежелательные фоновые фазовые эффекты, обусловленные объемными колебаниями восприимчивости между воздухом и тканями, и требует сбора данных только при одном значении напряженности поля. Пример этапов обработки изображений QSM с помощью одного из регуляризованных алгоритмов – дипольной инверсии с поддержкой морфологии (MEDI), представлен на рис. 3 [9].

Морфологическая маска (В) рассчитывается на основе данных амплитудного изображения, полученного методом множественного эха (А), что позволяет включать морфологическую информацию в процесс реконструкции. Необработанное фазовое изображение (С) развертывается (D) и затем используется для оценки локального распределения поля с помощью проекции на дипольное поле (Е). При решении обратной задачи из локального поля (Е) морфологическая информация (В) включается в МЕDI, что приводит к количественной карте восприимчивости (F).

Регуляризованные алгоритмы QSM можно считать уточнением работ Хаакке [1] по взвешенной по восприимчивости визуализации, которая оценивает локальную концентрацию железа посредством изучения изменений фазы градиентного эхо-изображения. Поскольку фоновая фаза составляет большую часть наблюдаемой фазы, применяется высокочастотная фильтрация для получения оценки фазы, накопленной тканевым железом, при одновременном устранении медленно изменяющихся фоновых эффектов. Хотя такой подход и практичен, фильтрация также удаляет некоторую информацию о фазе ткани.

В другом исследовании QSM фазовый контраст хорошо коррелировал с  $R_2^*$  и содержанием железа в глубоких ядрах серого вещества, в то время как слабые корреляции были обнаружены в белом веществе [10]. Выполнение изображений QSM и  $R_2^*$  одновременно теоретически может различить вклад железа и миелина через их дифференциальное влияние на эти контрасты. Увеличение концентрации как железа, так и миелина вызывает аддитивное увеличение  $R_2^*$ , в то время как парамагнитные свойства первого увеличивают, а диамагнитные свойства последнего уменьшают магнитную восприимчивость [10]. Аналогично, комбинация  $T_{2w}^*$ -визуализации и QSM может преодолеть путаницу, вызванную диамагнитными эффектами кальция.

Обобщая результаты исследований, приведенные в п. 1–4, можно отметить следующее. Для выявления комплексов железа в головном мозге было разработано и предложено несколько методов МРТ. Стандартные методы МРТ, основанные на измерении времен релаксации, качественно обнаруживают влияние комплексов железа на контраст МР-изображений, но не обеспечивают точного количественного определения содержания металлов в тканях.

Использование различных по силе магнитных полей, методы SWI и QSM показали хорошую корреляцию с измерением железа в различных тканях in vitro и в некоторых исследованиях in vivo. Все эти методы имеют присущие им преимущества и недостатки для различных исследовательских целей, но пока ни один из них не стал предпочтительным по сравнению с другими. Тем не менее, ограниченное понимание поведения веществ железа в магнитном поле, недостаточные знания о точных пропорциях различных форм железа в тканях и чувствительность к другим сопутствующим факторам все еще препятствуют использованию этих методов в рутинной клинической практике. Наличие сканеров сверхвысокого поля, обладающих высокой точностью обнаружения железа, повысит полезность МРТ не только в научных исследованиях, но и в клинической практике. Существует необходимость в дальнейших посмертных гистопатологических корреляционных исследованиях МРТ, чтобы подтвердить использование МРТ для измерения железа при патологических состояниях с потенци-

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging / E. M. Haacke, N. Y. C. Cheng, M. J. Hause, Q. Liu, J. Neelavalli, R. J. Ogg, A. Khan, M. Ayaz, W. Kirsch, A. Obenaus // Magnetic Resonance Imaging. 2005. Vol. 23. P. 1-25.

2. Dusek P., Dezortova M., Wuerfel J. Imaging of Iron // Intern. Rev. of Neurobiology. 2013. Vol. 110. P. 195-239.

3. Gossuin Y., Muller R. N., Gillis P. Relaxation induced by ferritin: A better understanding for an improved MRI iron guantification // NMR in Biomed. 2004. Vol. 17(7). P. 427-432.

4. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2\*-weighted MRI at 3 Tesla / R. J. Ordidge, J. M. Gorell, J. C. Deniau, R. A. Knight, J. A. Helpern // Magn. Reson. Med. 1994. Vol. 32. P. 335-341.

5. Gilissen E. P., Jacobs R. E., Allman J. M. Magnetic resonance microscopy of iron in the basal forebrain cholinergic structures of the aged mouse lemur // J. Neurol. Sci. 1999. Vol. 168. P21- 27.

6. Field dependent transverse relaxation rate increase may be a specific measure of tissue iron stores /

альными смешивающими факторами, такими как нарушение миелина или накопление других металлов. Исследования также должны быть сосредоточены на изучении поведения веществ с другими комплексами железа – липофусцином, нейромеланином и т.п., в магнитном поле и их вклада в контрастирование МР-изображений. Наконец, полезность МРТ в оценке нарушенного метаболизма железа значительно возросла бы, если бы мы лучше понимали роль накопления железа в патофизиологии.

G. Bartzokis, M. Aravagiri, W. H. Oldendorf, J. Mintz, S. R. Marder // Magn. Reson. Med. 1993. Vol. 29. P. 459-464.

7. Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in neurosurgery: current applications and future perspectives / A. Di Ieva, T. Lam, P. Alcaide-Leon, A. Bharatha, W. Montanera, M. D. Cusimano // J. Neurosurg. 2015. Vol. 123. P. 1463-1475.

8. In Vivo MRI mapping of brain iron deposition across the adult lifespan / I. Acosta-Cabronero, M. J. Betts, A. Cardenas-Blanco, Shan Yang, P. J. Nestor // J. Neurosci. 2016. Vol. 36(2). P.364-374.

9. Quantitative susceptibility mapping in multiple sclerosis / C. Langkammer, Tian Liu, M. Khalil, C. Enzinger, M. Jehna, S. Fuchs, F. Fazekas, Yi Wang, S. Ropele // Radiology. 2013. Vol. 267 (2). P. 551-559.

10. Toward in vivo histology: A comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2\*-imaging at ultra-high magnetic field strength / A. Deistung, A. Schafer, F. Schweser, U. Biedermann, R. Turner, J. R. Reichenbach // NeuroImage. 2013. Vol. 65. P. 299-314.

#### Yu. V. Bogachev, A. V. Nikitina, M. N. Shiskina Saint Petersburg Electrotechnical University

### MRI METHODS IN THE DIAGNOSIS OF BRAIN DISEASES ASSOCIATED WITH THE ACCUMULATION OF IRON COMPLEXES

Qualitative and quantitative determination of the content of metal complexes in brain tissues is extremely important for the early diagnosis of a number of neurodegenerative diseases. This article analyzes the currently existing methods for visualizing and evaluating the accumulation of iron complexes in tissues based on magnetic resonance imaging. The forms of the presence of iron in the human body and their effect on the contrast of magnetic resonance images weighted by relaxation times  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_2^*$  are considered. Such methods for quantifying the iron content in various brain regions as  $T_2$ ,  $T_2^*$ and T<sub>2</sub>' MR-relaxometry; magnetic field-dependent MR-relaxometry (FDR); magnetic susceptibility weighted imaging (SWI); quantitative magnetic susceptibility mapping (OSM) are compared. It is concluded that standard MRI methods based on the measurement of relaxation times qualitatively detect the effect of iron complexes on the contrast of MR images, but do not provide an accurate quantitative determination of the metal content in tissues. The use of magnetic fields of different strengths, SWI and QSM methods showed a good correlation of the measurement data with the iron content in various tissues in vitro and in some in vivo studies.

Magnetic resonance (MR), magnetic resonance imaging (MRI), NMR relaxation, MRI techniques, magnetic susceptibility