

Pregledni rad

## Funkcionalna magnetna rezonanca bubrega

**Siniša Ristić**

Univerzitet u Istočnom Sarajevu,  
Medicinski fakultet Foča, Republika  
Srpska, Bosna i Hercegovina

Primljen – Received: 18/04/2019  
Prihvaćen – Accepted: 07/11/2019

Adresa autora:  
Prof. dr Siniša Ristić  
Medicinski fakultet Foča  
Studentska 1, 73300 Foča  
risticsinisa@yahoo.com

Copyright: ©2019 Ristić S. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

### Kratak sadržaj

Tendencija razvoja moderne dijagnostičke vizuelizacije u biomedicini usmjerena je ka integraciji detekcije i kvantifikacije molekularnih, funkcionalnih i morfoloških dešavanja u biološkim sistemima. Neprekidni porast broja oboljelih od hroničnih bolesti bubrega nametnuo je potrebu razvoja novih dijagnostičkih metoda za detekciju molekularnih, anatomskih i funkcionalnih zbivanja u tkivu bubrega. Razvoj tehnologije magnetne rezonance omogućio je nastanak funkcionalne magnetne rezonance bubrega u istraživanjima i kliničkoj praksi. U radu su prikazane osnove, kao i neke savremene praktične mogućnosti korišćenja funkcionalne magnetne rezonance bubrega

**Ključne reči:** bubrezi, magnetna rezonanca, vizuelizacija, funkcija, bubrežne bolesti

### Uvod

Stalni porast broja oboljelih od hroničnih bolesti bubrega u svijetu nametnuo je potrebu razvoja novih dijagnostičkih metoda za detekciju molekularnih, anatomskih i funkcionalnih zbivanja u tkivu bubrega. Vizuelizacija strukture bubrega vrši se danas primjenom raznih metoda radiologije i nuklearne medicine, dok je uvid u funkcije bubrega moguć primjenom različitih biohemijskih i nuklearnomedicinskih pretraga [1, 2].

Magnetna rezonantna tomografija (engl. *Magnetic Resonance Imaging – MRI*) kao neinvazivna tehnika formiranja anatomskih slika, te metaboličkih i funkcionalnih studija *in vivo* daje visoko kontrastne slike presjeka u bilo kojoj željenoj ravni, bez primjene jonizujućeg zračenja, uz visoku osjetljivost za biohemijske/fiziološke promjene [1, 3-6].

Kad se ispitanik u tunelu MRI uređaja izloži djelovanju snažnog magnetnog polja, njegovo tijelo postaje namagnetisano, a jačina namagnetisanosti zavisi prvenstveno od gustine protona u njemu. Kada se tijelo nađe u prostoru sa jakim vanjskim magnetnim poljem te se izloži dejstvu elektromagnetnih/radio talasa nastaje fenomen magnetne rezonance, pri kome jezgra atoma koji se nalaze u magnetnom polju apsorbuju i emituju radiofrekventne talase, a to je osnova generisanja slike u MRI. Kako u strukturi ljudskog tijela dominira voda, u njemu postoji veliki broj protona, odnosno jona vodonika, pa slika u MRI zavisi prvenstveno od količine vode tj. protona u posmatranim struktu-

**Tabela 1.** Mogućnosti kvantifikovanja različitih funkcija bubrega korišćenjem funkcionalne magnetne rezonantne tomografije (MRI)

Funkcija bubrega	MRI tehnika
Perfuzija	Tehnika arterijskog spin obilježavanja (Arterial spin labelling - ASL) Dinamična kontrastom pojačana MRI (Dynamic contrast enhancer - DCE) Difuziona MRI (Diffusion weighted imaging - DWI)
Glomerulska filtracija	Dinamična kontrastom pojačana MRI (DCE)
Intersticijska difuzija	Difuzioni MRI (DWI)
Oksigenacija tkiva	MRI zavisna od nivoa oksigenacije krvi (Blood-oxygenation level-dependent - BOLD)

rama. Na nastanak MRI slike, njenu osjetljivost i kontrastnost, utiče, osim gustine protona, i vrijeme relaksacije (T1 i T2) protona tkiva [4, 6].

Napredak tehnologije MRI doveo je do razvoja i uvođenja u kliničku praksu funkcionalne MRI bubrega. Funkcionalna MRI bubrega omogućava otkrivanje detalja strukture i funkcije bubrega dosežući na neinvazivan način do celularnog i molekularnog nivoa njegove organizacije, a uključuje procese perfuzije, glomerulske filtracije, intersticijske difuzije i oksigenacije tkiva [1, 7].

Funkcionalna MRI bubrega može da se izvodi bez primjene MRI kontrastnih sredstava kao i njihovom primjenom, a omogućava da se analiziraju funkcije samo jednog bubrega, ali i samo jednog njegovog dijela (compartment analysis) [8-11].

U tabeli 1 prikazana je mogućnost kvantifikovanja parametara funkcije bubrega korišćenjem funkcionalnog MRI [12].

### Tehnike funkcionalne magnetne rezonance bubrega bez korišćenja kontrastnih sredstava

MRI tehnike kod kojih se ne primjenjuju kontrastna sredstva mogu da omogućе praćenje funkcije bubrega kod pacijenata koji imaju tešku disfunkciju bubrega.

**Difuziona MRI** (engl. Diffusion weighted imaging - DWI) je MRI metoda za mjerenje kretanja vode u tkivu. Pruža informacije o sastavu tkiva, njihovim fizičkim svojstvima i mikrostrukтури, karakteristikama ćelijskog okruženja kao i integriteta ćelijske membrane. Vidljivi koeficijent difuzije (engl. apparent diffusion coef-

ficient - ADC), dobiven korišćenjem DWI je direktno proporcionalan dinamici vode. DWI se pokazala korisnom kod pacijenata oboljelih od parenhimskih bolesti bubrega uključujući i prisustvo masa u bubregu, a restrikcija ADC može ukazati na patologiju mikroarhitektonike tkiva (npr. glomeruloskleroza, fibroza intersticijuma, oštećenje tubula u dijabetesnoj nefropatiji) i mikrocirkulacije [13-15]

**Difuziona tenzorska tomografija** (engl. diffusion-tensor imaging - DTI) se slično kao i DWI zasniva na detekciji kretanja vode u tkivu, a uključuje i analizu smjera u kojem se voda može kretati (tzv. anizotropija). Istraživanja su pokazala smanjenu anizotropnost kretanja vode kod oboljelih od dijabetes melitusa nezavisno od postojeće funkcije bubrega, pa izgleda da se DTI može koristiti za ranu dijagnostiku dijabetesne nefropatije [16].

**Tehnika obilježavanja arterijskih spinova** (arterial spin labelling - ASL) može da kvantifikuje perfuziju bubrega, pri čemu voda u krvi predstavlja endogeno kontrastno sredstvo [17, 18].

**Funkcionalna MRI tehnika zavisna od nivoa oksigenacije krvi** (blood-oxygenation level-dependent - BOLD) omogućava da se indirektno i neinvazivno kvantifikuje oksigenacija tkiva bubrega. Pri BOLD MRI koriste se različita magnetna svojstva oksihemoglobina i deoksihemoglobina kako bi se dobile informacije o stepenu iskorišćavanja kiseonika u tkivima koje se nalazi uz krvne sudove. Istraživanja pokazuju abnormalan odnos između bubrežnog metabolizma i tubularnog transporta natrijuma kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i hipertenzijom [19-22]

## Tehnike funkcionalne magnetne rezonance bubrega sa kontrastnim sredstvima

**Dinamična kontrastom pojačana MRI** (engl. dynamic contrast-enhanced MRI – DCE MRI) detektuje morfološka i funkcionalna dešavanja, a zasniva se na farmakokinetici kontrastnog sredstva (preuzimanje u tkivo/ispiranje iz tkiva) i karakteristikama vaskularizacije posmatranog tkiva. Gadopentat dimeglumin (Gd-DTPA) je ekstracelularno paramagnetno kontrastno sredstvo koje se poslije intravenske primjene u bolusu, zbog hidrofilitnosti i male molekulske težine, lokalizuje u vaskularnom i intersticijumskom prostoru, a zatim brzo eliminiše glomerulskom filtracijom. Njegovim preuzimanjem tkiva mijenjaju svoja relaksaciona vremena T2 i mijenja se intenzitet MRI signala u dobro prokrvljenim tkivima [8, 10, 11].

DCE MRI se može koristiti za mjerenje perfuzije bubrega i glomerulske filtracije. Nakon primjene MRI kontrasta registruje se krivulja promjene intenziteta signala tokom vremena na kojoj se uočavaju tri faze za svaki bubreg: vaskularna, parenhimska i ekskretorna. Nakon kratke vaskularne faze, sa visokim porastom intenziteta MRI signala neposredno nakon primjene Gd-DTPA bolusa, uočava se njegovo produženo linearno povećanje u periodu od 1-2 minuta u parenhimskoj fazi koja odgovara transferu kontrasta u glomerule. Stopa postkontrastnog porasta intenziteta MRI signala je direktno u vezi sa kapacitetom glomerulske filtracije po jedinici zapremine tkiva, pa serijske slike bubrega mogu da se koriste za izračunavanje jačine glomerulske filtracije. DCE MRI koreliše dobro sa procjenom glomerulske filtracije pomoću radionuklida u npr. detekciji renovaskularne hipertenzije. U fazi izlučivanja, intenzitet MRI signala u parenhimu bubrega se smanjuje zbog izlučivanja kontrastnog medija u ekskretorni sistem (MRI urografija). Na taj način mogu se otkriti i procijeniti prepreke oticanja urina kao alternativa scintigrafiji/CT urografiji kod pedijatrijskih pacijenata sa anomalijama urinarnog trakta [8, 10, 11].

Indikacija za DCE MRI je i praćenje komplikacija nakon transplantacije bubrega (akutna tu-

bulska nekroza, akutno odbacivanje, tromboza vena i arteriola itd) [23].

## Novije mogućnosti i perspektive korišćenja magnetne rezonance u vizuelizaciji bubrežne funkcije

Brojne nove mogućnosti se neprekidno razvijaju u funkcionalnoj vizuelizaciji generalno. Razvojem i upotrebom novih kontrastnih sredstava, kao što su mikromjehurići i nanočestice, omogućava se i detekcija različitih specifičnih ciljnih molekula u bubregu [11, 24].

<sup>23</sup>Natrijum magnetna rezonanca zasniva se na kvantifikaciji i lokalizaciji natrijuma u tkivima. Povećana koncentracija natrijuma u tkivu može biti posljedica njegovog skladištenja u ekstracelularnom ili intracelularnom prostoru. Pomoću <sup>23</sup>Na MRI pokazano je da se fiziološki kortikomedularni gradijent za natrijum gubi u nekim oštećenjima bubrega [25, 26].

Hiperpolarizovana magnetna rezonanca je bazirana na činjenici da hiperpolarizovana jedinjenja, specifično obrađeni molekuli koje sadrže ugljenik-13 (<sup>13</sup>C), generišu kratkotrajno vrlo visok MRI signal pa je potrebno njihovo stvaranje u blizini mjesta snimanja. MRI hiperpolarizovana jedinjenja i od njih nastali metaboliti mogu biti od koristi za praćenje transportnih i metaboličkih funkcija u bubregu, [26, 27].

Razvijene su metode za detekciju ćelijskih/molekularnih markera zapaljenja bubrega koje bi mogle postati zamjena za biopsiju. Edem i vaskularne promjene u tkivu zahvaćenom zapaljenjem se mogu vizuelizirati pomoću T1 i T2 MRI mapiranja, koji odražavaju edem, infarkt i ožiljke. Takođe i protok krvi kroz bubreg, procijenjen ASL, je smanjen kod pacijenata sa zapaljenskim promjenama bubrega [11].

Superparamagnetski oksid gvožđa (SPIO), promjera 20–30 nm fagocituju makrofagi nakupljeni u tkivu, i pri tome se formira MRI signal približno proporcionalan inflamaciji. SPIO nanočestice se mogu konjugovati sa različitim ciljnim molekulima koje se nakupljaju/pojavljaju u tkivima u normalnim ili pri različitim patološkim promjenama, npr. komplement C3 fragment kod lupus nefritisa [11].

Chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI omogućava mjerenje metabolita unutar tkiva, npr. glukoze (GlucoCEST) ili pH [28].

MRI elastografija se može koristiti za procjenu fibroze bubrega, krajnjeg rezultata većine bolesti bubrega. Takođe, korišćenjem DWI pokazano je da u fibrozno izmijenjenim tkivima difuzije molekula vode postaju sve ograničenije uz smanjenje ADC. I promjene u DTI korelišu sa fibrozom nađenom na biopsiji bubrega [29-31].

Tehnološki razvoj umnogome je omogućio razvoj savremene molekularne i funkcionalne vizuelizacije u biomedicini gdje posebno mjesto zauzima MRI. Funkcionalni neuroimaging preteča je savremenih tendencija u tom smislu [32].

**Napomena.** Rad je urađen u okviru projekta Cost Action, CA 16103a „Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease“. Detaljnije na: [www.renalMRI.org](http://www.renalMRI.org).

**Izvor finansiranja.** Autor nije dobio sredstva namijenjena ovom istraživanju.

**Etičko odobrenje.** Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo autor.

**Sukob interesa.** Autor izjavljuje da nema sukob interesa.

#### Literatura:

- Chandarana H, Lee VS. Renal functional MRI: are we ready for clinical application? *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(6):1550-7.
- Ristić S, Lukić L, Maksimović Z, Marić S, Marić V, Kovačević M, Trifunović D, Pavlović D, Mijatović S, Marinković J, Djukanović L. High prevalence of risk factors for chronic kidney disease in Balkan endemic nephropathy foci. *Ren Fail* 2012;34(4):467-71.
- Xie L, Bennett KM, Liu C, Johnson GA, Zhang JL, Lee VS. MRI tools for assessment of microstructure and nephron function of the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;311(6):F1109-F1124.
- Mahmoud H, Buchanan C, Francis ST, Selby NM. Imaging the kidney using magnetic resonance techniques: structure to function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25(6):487-93.
- Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, Chatterjee A, Casalino DD, Horowitz JM, et al. Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics* 2017;37(7):2026-42.
- Wolf M, de Boer A, Sharma K, Boor P, Leiner T, Sunder-Plassmann G, et al. Magnetic resonance imaging T1- and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl\_2):ii41-ii50.
- Schley G, Jordan J, Ellmann S, Rosen S, Eckardt KU, Uder M, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging of experimental chronic kidney disease: A quantitative correlation study with histology. *PLoS One* 2018;13(7):e0200259.
- Bisla JK, Saranathan M, Martin DR, Arif-Tiwari H, Kalb BT. MR Imaging Evaluation of the Kidneys in Patients with Reduced Kidney Function: Noncontrast Techniques Versus Contrast-Enhanced Techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2019;27(1):45-57.
- Eckerbom P, Hansell P, Cox EF, Buchanan C, Weis J, Palm F, et al. Multiparametric assessment of renal physiology in healthy volunteers using non-invasive magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019 Jan 16.
- Zhang JL. Functional Magnetic Resonance Imaging of the Kidneys-With and Without Gadolinium-Based Contrast. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017 ;24(3):162-8.
- Zhou JY, Wang YC, Zeng CH, Ju SH. Renal Functional MRI and Its Application. *J Magn Reson Imaging* 2018;48(4):863-81.

## Zaključak

Savremena dijagnostička vizuelizacija bubrega je prešla put od detekcije isključivo morfološkog supstrata prema integrisanoj morfološko-funkcionalnoj/biohemijskoj dijagnostici. Na ovaj način su prikupljena nova znanja o funkciji bubrega i hroničnim bolestima bubrega.

U literaturi su opisane potencijalne kliničke primjene funkcionalnog MRI bubrega u dijagnostici parenhimskih bolesti, anomalija urinarnog trakta, funkcije transplantiranog bubrega i bubrežnih masa. Pored dokazane izvodljivosti i reproduktivnosti, funkcionalna MRI bubrega još čeka svoju potencijalnu širu kliničku primjenu, koju treba dodatno istražiti [33, 34].

**Acknowledgment.** This article is based upon work from the COST Action CA16103 Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Chronic Kidney Disease (PARENCHIMA), funded by COST (European Cooperation in Science and Technology). For additional information, please visit PARENCHIMA project website: [www.renalMRI.org](http://www.renalMRI.org).

**Funding source.** The author received no specific funding for this work.

**Ethical approval.** This article does not contain any study with human participants performed by the author.

**Conflicts of interest.** The author declares no conflict of interest.

12. Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(2):395-405.
13. Mannelli L, Maki JH, Osman SF, Chandarana H, Lomas DJ, Shuman WP, et al. Noncontrast functional MRI of the kidneys. *Curr Urol Rep* 2012;13(1):99-107.
14. Liu H, Zhou Z, Li X, Li C, Wang R, Zhang Y, Niu G. Diffusion-weighted imaging for staging chronic kidney disease: a meta-analysis. *Br J Radiol* 2018;91(1091):20170952.
15. Mao W, Zhou J, Zeng M, Ding Y, Qu L, Chen C, et al. Chronic kidney disease: Pathological and functional evaluation with intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2018;47(5):1251-9.
16. Wang YC, Feng Y, Lu CQ, Ju S. Renal fat fraction and diffusion tensor imaging in patients with early-stage diabetic nephropathy. *Eur Radiol* 2018;28(8):3326-34.
17. Wang YT, Li YC, Yin LL, Pu H, Chen JY. Functional assessment of transplanted kidneys with magnetic resonance imaging. *World J Radiol* 2015;7(10):343-9.
18. Odudu A, Nery F, Hartevelde AA, Evans RG, Pendse D, Buchanan CE, et al. Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl\_2):ii15-ii21.
19. Prasad PV. Update on renal blood oxygenation level-dependent MRI to assess intrarenal oxygenation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(4):778-80.
20. Pruijm M, Milani B, Pivin E, Podhajska A, Vogt B, Stuber M, Burnier M. Reduced cortical oxygenation predicts a progressive decline of renal function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93(4):932-40.
21. Pruijm M, Mendichovszky IA, Liss P, Van der Niepen P, Textor SC, Lerman LO, et al. Renal blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging to measure renal tissue oxygenation: a statement paper and systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl\_2):ii22-ii28.
22. Li C, Liu H, Li X, Zhou L, Wang R, Zhang Y. Application of BOLD-MRI in the classification of renal function in chronic kidney disease. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44(2):604-11.
23. Wan-Li Z, Jun T, Yu-Dong Z, Fei S, Zhijian H, Chen-Jiang W, et al. Prospective comparison between DCE-MRR and <sup>99m</sup>Tc-DTPA-based SPECT for determination of allograft renal function. *J Magn Reson Imaging* 2019;49(1):262-9.
24. Williams RM, Shah J, Tian HS, Chen X, Geissmann F, Jaimes EA, Heller DA. Selective Nanoparticle Targeting of the Renal Tubules. *Hypertension* 2018;71(1):87-94.
25. Francis S, Buchanan CE, Prestwich B, Taal MW. Sodium MRI: a new frontier in imaging in nephrology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(6):435-41.
26. Wang ZJ, Ohliger MA, Larson PEZ, Gordon JW, Bok RA, Slater J, et al. Hyperpolarized <sup>13</sup>C MRI: State of the Art and Future Directions. *Radiology* 2019:182391.
27. Mariager CØ, Nielsen PM, Qi H, Ringgaard S, Laustsen C. Hyperpolarized <sup>13</sup>C,<sup>15</sup>N<sub>2</sub>-urea T2 relaxation changes in acute kidney injury. *Magn Reson Med* 2018;80(2):696-702.
28. Ljimini A, Wittsack HJ, Lanzman RS. Functional MRI in transplanted kidneys. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43(10):2615-24.
29. Prasad PV, Li LP, Thacker JM, Li W, Hack B, Kohn O, Sprague SM. Cortical Perfusion and Tubular Function as Evaluated by Magnetic Resonance Imaging Correlates with Annual Loss in Renal Function in Moderate Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2019;49(2):114-24.
30. Zhao J, Wang ZJ, Liu M, Zhu J, Zhang X, Zhang T, et al. Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clin Radiol* 2014;69(11):1117-22.
31. Wang F, Katagiri D, Li K, Takahashi K, Wang S, Nagasaka S, et al. Assessment of renal fibrosis in murine diabetic nephropathy using quantitative magnetization transfer MRI. *Magn Reson Med* 2018;80(6):2655-69.
32. Ristić S, Kozomara R, Medenica S, Rajkovic Z. Modern visualisation techniques in brain functions estimation. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(8):663-6.
33. Caroli A, Pruijm M, Burnier M, Selby NM. Functional magnetic resonance imaging of the kidneys: where do we stand? The perspective of the European COST Action PARENCHIMA. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(suppl\_2):ii1-ii3.
34. Brix S, Cantow K, Flemming B, Pohlmann A, Nienendorf T, Seeliger E. Interpretation of functional renal MRI findings: Where physiology and imaging sciences need to talk across domains. *J Magn Reson Imaging* 2018;47(4):1140-1.

## Functional magnetic resonance imaging of kidneys

Siniša Ristić

University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foča, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Tendency of modern diagnostic visualization development in biomedicine is focused on the integration of detection and quantification of molecular, functional and morphological events in the biological systems. The increasing number of patients with chronic kidney disease stimulated the development of new diagnostic methods. The development of magnetic resonance technology encouraged the use of functional magnetic resonance imaging of kidneys in both scientific research and clinical practice. The paper presents the basic characteristics of the functional magnetic resonance imaging and the possibilities for its use in the examination of kidney functions.

**Keywords:** kidneys, magnetic resonance imaging, visualization, function, kidney disease