



**15. Jahrestagung
der Deutschen Sektion
der ISMRM e.V.**

18/19.10.2012

in Ulm

Programm

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Liebe Tagungsteilnehmer,

wir freuen uns ganz herzlich, Sie zur 15. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM in Ulm begrüßen zu dürfen.

Entsprechend der vorhergehenden Jahrestagungen, ist es auch in diesem Jahr das Ziel der Tagung insbesondere Nachwuchswissenschaftlern und Medizinern ein Forum zu bieten, ihre Forschungsarbeiten im Bereich der Magnetresonanztomografie und der Magnetresonanztomografie vorzustellen.

Als Schwerpunktthemen für die Übersichtsvorträge haben wir für dieses Jahr die kardiovaskuläre Bildgebung und die Bildgebung im Kleintiermodell auf Hochfeldsystemen gewählt.

Die fünf Finalisten des diesjährigen Gorter-Award werden ihre Arbeiten am Donnerstagnachmittag präsentieren. Die Gorter Preisträger und die Preisträger für die besten Vorträge werden am Freitagnachmittag zum Abschluss der Veranstaltung geehrt.

Am Donnerstagnachmittag haben Sie die Möglichkeit an verschiedenen Workshops im Themenbereich kardiovaskulärer Bildgebung teilzunehmen.

In einem Lunchsymposium "Arbeitswelten außerhalb der Universität" werden Sie die Möglichkeit haben Arbeitsplätze im Bereich Forschung und Entwicklung mit Vertretern namhafter Arbeitgeber im Bereich der medizinischer Bildgebung zu diskutieren.

Last but not least laden wir Sie herzlich zur Abendveranstaltung am Donnerstag ein, an deren Anschluss wir noch einem kleinen Ausflug in die Ulmer Altstadt planen.

Unser besonderer Dank auch an die Sponsoren, ohne die die Organisation der Tagung nicht möglich gewesen wäre.

Wir wünschen allen Tagungsteilnehmern/Innen eine spannende und motivierende Tagung.

Ihr Ulmer ExCaVI Team

Sponsoren

Wir möchten uns herzlich für die großzügige Unterstützung unserer Sponsoren bedanken!



GE Healthcare



14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Programm Donnerstag, 18.10.2012

9:00 Registrierung

10:00 Begrüßung

Ü1-Ü3 Schwerpunktthema Kardiovaskuläre Bildgebung

Chairs: Volker Herold

10:10 Ü1 One Stop 3D in kardiovaskulärer Bildgebung H. Steen, Heidelberg

10:40 Ü2 Technische Realisierungen S. Kozerke, Zürich

11:10 Ü3 Volumetric Public Domain Analysis Software E. Heiberg, Lund

11:40 **PAUSE**

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Wissenschaftliche Vorträge I

Chair: Sebastian Kozerke, Stefan Wundrak

12:15 V1 **Optimierung, Realisierung und Implantierung eines nichtlinearen monoplanaren Gradientensystems für Ganzkörper MRT**

Littin S, Welz AM, Gallichan D, Schultz G, Weber H, Hennig J, Zaitsev M

Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg

12:30 V2 **Herstellung eines Kopfphantoms für die Magnetresonanzelastographie**

Bauer M

Institut für Mathematik der Universität zu Lübeck

12:45 V3 **Generating Anatomical Human Head Model for Specific Absorption Rate Estimation in Parallel MR Excitation**

Yeramian A, Cocosco CA, Zaitsev M

Department of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg

Lunchsymposium: Arbeitswelten jenseits der Uni

Chairs: Jan Hövener, Jan Paul

13:00 Dr. Timo Schirmer GE Healthcare

13:10 Dr. Erich Hell Sirona Imaging Systems GmbH

13:20 Dr. Stefan Zwick Bruker-Biospin

13:30 N.N.

13:40 Podiumsdiskussion

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Gorterpriis Vorträge

Chair: Harald Kugel, Harald Quick

14:15 G1 **Multikanal B1+-Phasen und -Magnituden-Mapping mittels einer Bloch-Siegert-BURST Sequenz**

Alexander Gotschy

Experimentelle Physik 5 (Biophysik), Julius-Maximilians-Universität Würzburg

14:40 G2 **Schnelle und selektive NMR-spektroskopische Lokalisierung von eingeschlossenem Xenon durch optimales Einbeziehen der reversiblen Bindung**

Martin Kunth und Jörg Döpfert

ERC Project BiosensorImaging, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Berlin-Buch

15:05 G3 **Reproducible resting-state fMRI of the mouse brain using a cryoprobe at 7 Tesla**

Anna Mechling

Radiologische Klinik/Medizin Physik, Universitätsklinikum Freiburg

15:30 G4 **Kombination von BOLD-fMRT und optischer Detektion neuronaler Aktivität**

Florian Schmid

Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Universitätsklinikum Münster

15:55 G5 **Dynamic Hysteresis between Gradient Echo and Spin Echo Attenuations in Dynamic Susceptibility Contrast Imaging**

Chao Xu

NMR-Gruppe, Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

16:20 **PAUSE**

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Hands-On Workshops

16:45	H1	Klinische Herzuntersuchung	Übertragung Hörsaal
16:45	H2	Präklinische Herzuntersuchung Maus	CF-Small Animal MRI
16:45	H3	Auswertung Herz / Flussbildgebung	

ABENDPROGRAMM

18:15 Abendessen

20:00 **Tour durch die Ulmer Altstadt**

- **Führung durch das Münster**

Sie ist die zweitgrößte Kirche Deutschlands und hat den höchsten Kirchturm der Welt. Aber nicht nur die Maße sind imposant, auch das Innere des gotischen Gotteshauses bietet einmalige Schätze ..

oder alternativ (bitte bei Anmeldung angeben)

- **Führung durch die Altstadt (Fischer- und Gerberviertel)**

Beeindruckend ist die Führung durch die Altstadt. Verwinkelte Gassen, reizende Plätze, romantische Brücken über Bäche, man fühlt sich zurückversetzt in eine vergangene Zeit ...

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Programm Freitag, 19.10.2012

Ü4-Ü6: Schwerpunktthema: Kleintier-MRT

Chairs: **Olaf Dietrich**

09:00	Ü4	Lungenbildgebung	D. Stiller, Biberach
09:30	Ü5	Herzbildgebung	V. Herold, Würzburg
10:00	Ü6	Innovationen	F. Hennel, Ettlingen

10:30 **PAUSE**

Wissenschaftliche Vorträge II

Chairs: Detlef Stiller, Volker Rasche

11:00 V5 **Heteronukleare Protonenbildgebung als neue MRT-Technik für „Cell Tracking“-Studien**

Masthoff M¹, Strobel K¹, Schmidt R¹, Reifschneider O², Castelli DD⁴, Aime S⁴, Bremer C^{3,1}, Faber C¹

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für klinische Radiologie; ²Westfälische Wilhelms Universität Münster, Institut für Anorganische und Analytische Chemie; ³St. Franziskus Hospital, Klinik für Radiologie, Münster, Deutschland; ⁴Universität Turin, Institut für anorganische und physikalische Chemie und Marterialforschung, Turin, Italien

11:15 V6 **Hyperpolarized fluorinated molecules in earth's magnetic field**

Köhn C¹, Plaumann M¹, Trantzsche T¹, Bommerich U², Lego D², Ratajczyk T³, Dillenberger S³, Gutmann T³, Buntkowsky G³, Bargon J⁴, Bernarding J¹

¹Department of Biometry and Medical Informatics, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany; ²Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany; ³Technical University Darmstadt, Germany; ⁴University Bonn, Germany

11:30 V7 **¹H MRS im ZNS zur Untersuchung relevanter Metabolite für die Schmerzverarbeitung im Maus- und Rattenmodell**

Saeedeh Amirmohseni, Lydia Wachsmuth, Cornelius Faber

AG Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland

11:45 V8 **Analysis of left ventricular parameters of the mouse heart during experimentally induced hyperthyroidism and recovery**

Hübner NS^{1,2}, Merkle A¹, Jung B¹, von Elverfeldt D¹, Harsan LA¹

¹Dept. of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany; ²Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, Germany

12:00 V9 **Revisiting myocardial perfusion via T1 based ASL measurements**

Kampf T¹, Helluy X¹, Ziener CH², Jakob PM¹, Bauer WR³

¹Experimental Physics 5, University of Würzburg, Würzburg, Bavaria, Germany; ²Division of Radiology, German Cancer Research Center, Germany; ³Department of Internal Medicine I, Universitätsklinikum Würzburg, Germany

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



12:15 V10 **Bestimmung von Volumen-Zeit-Kurven für den rechten Ventrikel und dessen Ausflusstrakt für funktionelle Untersuchungen**

Gabbert D¹, Entenmann A¹, Jerosch-Herold M², Hart C¹, Voges I¹, Frettlöh F¹, Hansen T¹, Kramer HH¹, Rickers C¹

¹Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ²Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

12:30 V11 **Quantitative Blutflussbestimmung am Herzen bei 3,0T**

Weber S¹, Kreitner KF², Schreiber LM¹

¹Bereich Medizinische Physik, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; ²Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

12:45 V12 **SNR Comparison for High-Resolution in Vivo Imaging @ 11.7T: 4-Element Surface Array Coils vs. 2-Element CryoProbe**

Vernikouskaya I^{1,2}, Wokrina T³, Bornstedt A¹, Rasche V^{1,2}

¹Department of Internal Medicine II, University Hospital of Ulm, Ulm, Germany, ²Small Animal MRI, Medical Faculty, University of Ulm, Ulm, Germany, ³Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Germany

13:00 **MITTAGSPAUSE und MITGLIEDERVERSAMMLUNG**

Wissenschaftliche Vorträge III

Chairs: Michael Bock, Franek Hennel

14:00 V13 Simultaneous PET/MR imaging: Automatic attenuation correction of flexible MR coils

Kartmann R, Paulus DH, Aklan B, Ziegler S, Braun H, Quick HH

Institute of Medical Physics, University of Erlangen, Erlangen, Germany

14:15 V14 Towards Simultaneous PET/MR Mammography: Systematic Evaluation and Integration of a Radiofrequency Breast Coil

Aklan B¹, Paulus DH¹, Wenkel E², Braun H¹, Ziegler S¹, Quick HH¹

¹Institute of Medical Physics, University of Erlangen, Erlangen, Germany; ²Institute of Radiology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

14:30 V15 Kippwinkeloptimierte FLASH-Sequenz zur schnellen Messung von T1-Relaxationszeiten

Freiermuth M¹, Willerding L², Reiser M¹, Peller M¹, Dietrich O¹

¹Josef Lissner Laboratory for Biomedical Imaging, Institut für Klinische Radiologie, ²Medizinische Klinik und Poliklinik III Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

14:45 V16 Methodenentwicklung für mikroskopische MR-Bildgebung an menschlicher Haut unter Verwendung einer Phased-Array Mikrospule

Göbel K¹, Baxan N¹, Gruschke O², Kern JS³, Has C³, Korvink JG^{2,4}, Bruckner-Tudermann L^{3,4}, Hennig J¹, von Elverfeldt D¹

¹Radiologische Klinik, Medizin Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland, ²IMTEK-Simulation, Freiburg, Deutschland, ³Hautklinik, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland, ⁴Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

15:00 V17 Selbst-navigierte dynamische MRT-Bildgebung während der Kaubewegung des Kiefergelenks

Wundrak S^{1,2}, Paul J¹, Hell E², Ulrici J², Rasche V¹

¹Department of Internal Medicine II, University Hospital of Ulm, Ulm, Germany; ²Sirona Dental Systems, Bensheim, Germany

15:15 V18 Diffusionswichtung mit q-Raum Abtastung: Vorteile und Grenzen der Verwendung von Doppel-Wellenvektor-Experimenten

Goedecke Y, Finsterbusch J

Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



15:30 V19 Assessment of liver fibrosis in rats with MR imaging and elastography:

T. Kaulisch¹, H. G. Niessen¹, M. Neumaier¹, I. Sack³, D. Klatt³, T. Klein², J. Braun⁴, and D. Stiller¹

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany: ¹In-Vivo Imaging, Target Discovery Research; ²CardioMetabolic Diseases Research. Charité - University Medicine Berlin, Germany: ³Department of Radiology, ⁴Department of Medical Informatics

15:45 **PAUSE**

16:30 **PREISVERLEIHUNG / GORTER AWARD**

16:45 **VERABSCHIEDUNG**

14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Informationen

Tagungsadresse

Universität Ulm
Life Science Building
Multimediaroom
Meyerhofstraße - N27
D-89081 Ulm

Anreise

Mit dem Flugzeug:

Die nächsten Flughäfen befinden sich in Stuttgart und München. In Augsburg und Memmingen existieren regionale Flughäfen mit Zielen innerhalb Deutschlands.

Von allen drei Städten gelangt man direkt per ICE/IC oder IR mit der Deutschen Bahn nach Ulm.

Mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

Ulm liegt an der Eisenbahntrasse Stuttgart-München und ist von den meisten größeren Städten Deutschlands aus direkt per Bahn zu erreichen. Vom Hauptbahnhof verkehren die Buslinien 3 und 5 im 10-Minuten-Takt zur Universität. Sie verlassen den Bus am besten an der Haltestelle Botanischer Garten

Mit dem Auto:

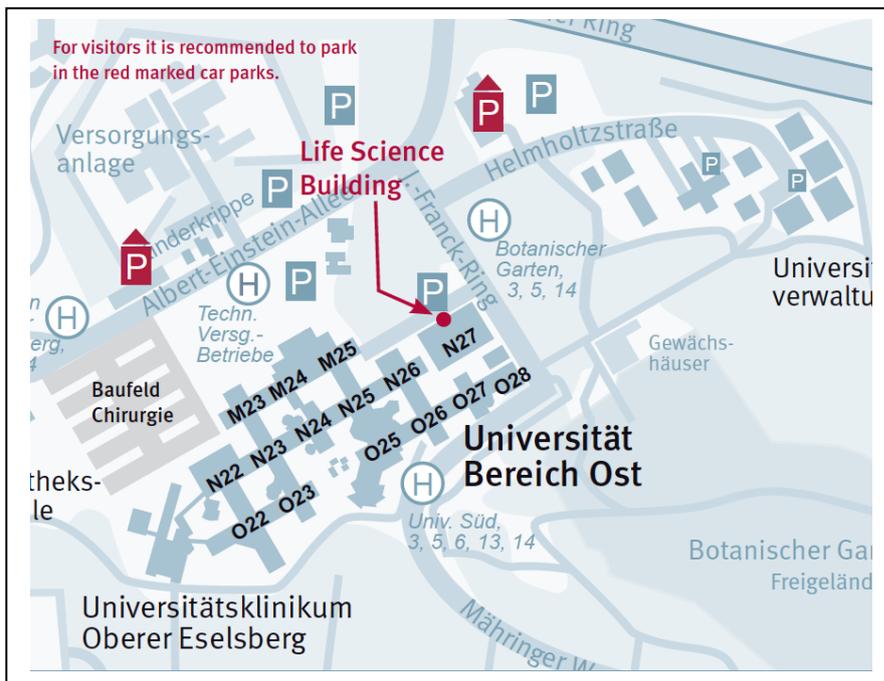
Aus der Richtung Nürnberg oder Würzburg kommend:

Wechseln Sie am Autobahnkreuz Elchingen von der A7 auf die A8 in Richtung Stuttgart. Folgen Sie nun der weiteren Beschreibung der Anfahrt wie aus Richtung München oder Stuttgart.

Aus der Richtung Stuttgart oder München kommend:

Verlassen Sie die Autobahn A8 an der Ausfahrt Ulm West. Dort fahren Sie auf der B10 in Richtung Ulm/Friedrichshafen und verlassen diese an der Ausfahrt Wissenschaftsstadt - Universität. Folgen Sie nun der weiteren Wegbeschreibung zur Universität West.

Aus der Richtung Kempten oder Memmingen kommend:



14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM

18/19.10.2012 in Ulm



Verlassen Sie die Autobahn A7 am Autobahnkreuz Hittistetten in Richtung Ulm. Fahren Sie nun auf der B10 durch Ulm hindurch bis zur Ausfahrt Wissenschaftsstadt - Universität und folgen Sie nun der weiteren Wegbeschreibung zur Universität West.

Parken:

Parkmöglichkeiten gibt es in den gekennzeichneten gebührenpflichtigen Parkhäusern. Die Parksituation um den Campus ist angespannt und es wird empfohlen mit öffentlichen Verkehrsmitteln anzureisen.

Hotels:

In der Stadt Ulm steht ein umfangreiches Hotelangebot zur Verfügung. Es bietet sich an eine Unterkunft im Zentrum von Ulm (12 Minuten mit öffentlichen Verkehrsmitteln) zu buchen.

Hotels in direkter Nähe zu Bushaltestellen der Linie 3/13:

InterCityHotel Ulm

Bahnhofplatz
89073 Ulm, Deutschland

ETAP Hotel Ulm City

Neutorstrasse 16
89073 Ulm

Hotel Löwen

Klosterhof 41
89077 Ulm

ibis Hotel Ulm

Neutorstrasse 12
89073 Ulm

Hotels in/nahe der Altstadt (Fischerviertel)

Hotel "Schiefes Haus" Ulm

Schwörhausgasse 6
89073 Ulm

Hotel Goldenes Rad

Neue Straße 65
89073 Ulm

Akzent Hotel Roter Löwe

Ulmer Gasse 8
89073 Ulm

Optimierung, Realisierung und Implementierung eines nichtlinearen monoplanaren Gradientensystems für Ganzkörper MRT

Sebastian Littin, Anna M. Welz, Daniel Gallichan, Gerrit Schultz, Hans Weber, Jürgen Hennig, Maxim Zaitsev

Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg

Zusammenfassung

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer Diplomarbeit im Studienfach Physik unter dem Titel „Entwicklung & Implementierung eines neuartigen lokalen Kodiersystems für Ganzkörper-MRT“ innerhalb eines Jahres durchgeführt. In diesem Rahmen wurde ein monoplanares Kodiersystem optimiert, gebaut und in ein Ganzkörper-MRT integriert. Die Kodierung kann dabei durch drei eigenständige Kanäle oder in beliebiger Kombination mit dem linearen Gradientensystem erfolgen. Das zur Bildgebung nutzbare Volumen ist vergleichbar mit dem des linearen Gradientensystems. Zur Realisierung wurde die Bedingung der globalen auf lokale Orthogonalität reduziert und Methoden zur Felddoptimierung innerhalb der physikalischen Randbedingungen wurden erarbeitet. Kodierfelder (Spatial encoding magnetic fields (SEMs)) wurden über ein großes Volumen auf lokale Orthogonalität optimiert und ein einfach zu realisierendes Spulendesign zur Implementierung dieser Felder erarbeitet. Nach dem Bau des monoplanaren Kodiersystems wurde dieses in ein 3T Human-MRT integriert. Die resultierenden Felder wurden analysiert, Leistungstest durchgeführt und erste Bilder aufgenommen.

Einleitung

Die Ortskodierung in der MRT wird normalerweise mit drei orthogonalen, linear variierenden Feldern entlang der drei räumlichen Richtungen x, y, z , realisiert. Linear variierende Felder erlauben eine direkte Zuordnung der lokalen Larmorfrequenz zu den Ortskoordinaten. Spulen zur Erzeugung dieser Felder sind in der Regel auf einer zylindrischen Oberfläche angeordnet, selten auch in biplanarer Anordnung. Ansätze zur Erzeugung von linearen Kodierfeldern mit Hilfe einer monoplanaren Stromverteilung wurden beispielsweise in [Aksel 2007] und [Lemdiasov 2004] vorgestellt. Diese Ansätze versuchen trotz der monoplanaren Anordnung lineare Kodierfelder zu erzeugen, um eine konventionelle Bildrekonstruktion zu realisieren. Magnetfelder, die durch eine monoplanare Stromverteilung erzeugt werden, verlaufen nichtlinear, wenn man sich senkrecht zu dieser Fläche bewegt. Kodierfelder mit globaler Orthogonalität zur Kodierung eines Volumens, vergleichbar dem einer zylindrischen Stromverteilung, können mit Hilfe einer monoplanaren Stromverteilung nicht erzeugt werden.

Nichtlineare Kodierfelder zur Bildgebung wurden beispielsweise in [Hennig 2008] und [Stockmann 2010] vorgestellt. Dabei wurden die Machbarkeit und mögliche Vorteile wie ortsabhängig variable Auflösung und schnellere Bildgebung demonstriert. Um die Bildgebung realisieren zu können, ist jedoch eine gewisse Orthogonalität der Kodierfelder erforderlich. Die geforderte Orthogonalität muss allerdings nicht durch global orthogonale Felder erzielt werden. Abschwächung der Beschränkung der globalen Orthogonalität der drei Kodierfelder erlaubt neue Geometrien der Kodierfelder.

Üblicherweise verwendete „Target Field“-Methoden [Turner 1986] und ähnliche daraus abgeleitete Optimierungsverfahren können aus zwei Gründen nicht zur Optimierung eines monoplanaren Systems benutzt werden: Das Zielfeld ist anfänglich nicht bekannt und es gibt keine mathematische Basisfunktionen, um eine monoplanare Geometrie zu beschreiben.

Theorie und Methoden

A. Optimierung

a. Funktion zur Optimierung der lokalen Orthogonalität

Ein monoplanarer Aufbau zum Betrieb im Patiententisch wurde gewählt. Dabei ist der Strom auf eine Fläche in der xz-Ebene (koronale Ebene) beschränkt. Für die Bildgebung ist nur die z-Komponente des Kodierfeldes B_z (entlang des konstanten Magnetfeldes B_0) ausschlaggebend. Da dem Autor keine Funktion zur Optimierung der lokalen Orthogonalität bekannt ist, wurde der folgende intuitive Ansatz gewählt: Magnetfelder können mit Hilfe eines Vektorfeldes in Form von Richtung und Betrag beschrieben werden. Nur Kodierfelder mit hohen lokalen Gradienten ermöglichen eine effiziente lokale Signalunterscheidung und damit eine gute Ortsauflösung. Die Optimierungsfunktion soll daher proportional zum Gradienten jedes einzelnen Feldes sein. Um eine lokale dreidimensionale Kodierung zu erreichen, dürfen die einzelnen Felder nicht kollinear sein. Daher sollte die Optimierungsfunktion Orthogonalität zwischen einzelnen Feldkomponenten bevorzugen und kleine Winkel bestrafen. Diese Überlegungen führten zur folgenden Optimierungsfunktion:

$$F_{Optimierung} = \sum_n \max[(\vec{v}_{B_{z,1}} \times \vec{v}_{B_{z,2}}) \cdot \vec{v}_{B_{z,3}}]$$

Dabei beschreibt $B_{z,i}$ die z-Komponente des i-ten Kodierfeldes. Das Kreuzprodukt zweier Vektoren $(\vec{v}_{B_{z,1}} \times \vec{v}_{B_{z,2}})$ resultiert in einem Vektor, der die aufgespannte Fläche beschreibt und senkrecht auf dieser steht. Wird der resultierende Vektor mit einem dritten multipliziert, erhält man einen Skalar, der das Volumen, das durch die drei Konstituenten aufgespannt wird, beschreibt. Dieser hängt nicht nur von der Orthogonalität, sondern auch linear von der Stärke ab. Tatsächlich korrespondiert der resultierende Skalar mit dem Inversen des resultierenden Voxelvolumens. Die Summe über n steht für die Optimierung in jedem Voxel.

b. „Thin-wire“ Approximierung zur Berücksichtigung topologischer Beschränkungen

Da es keine mathematische Basisfunktion zur Beschreibung der erzeugten Felder einer monoplanaren Stromverteilung gibt, wurde die folgende Strategie verwendet. In einer monoplanaren Stromverteilung tragen nur Ströme entlang der x-Achse zur z-Komponente des Magnetfeldes B_z bei. Mit Hilfe einer Matrix, die aus diskreten geraden Leitern entlang der x-Achse besteht, können beliebige diskrete Stromverteilungen simuliert werden. Jedes einzelne Leiterelement trägt dabei den Strom I_m . Für jedes einzelne stromführende Element kann mit Hilfe von Biot-Savart der Beitrag A_{lm} jedes stromführenden Elementes I_m zur z-Komponente des Magnetfeldes B_z berechnet werden. Das resultierende Feld aller diskreten Ströme am Punkt l ist die direkte Lösung der folgenden Gleichung:

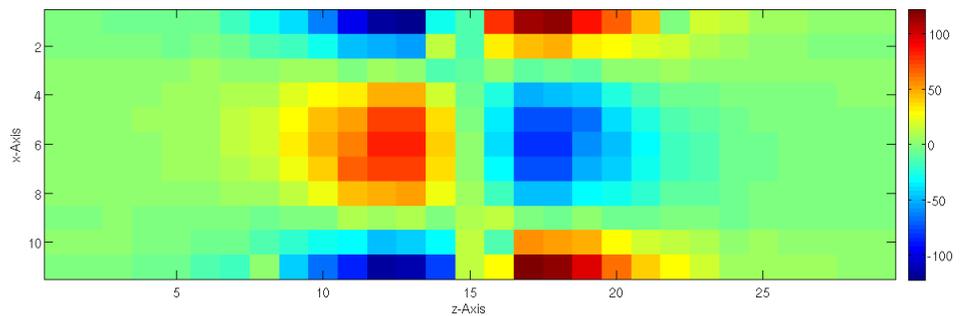
$$B_{l,z} = A_{lm} \cdot I_m$$

Eine Stromverteilung lässt sich äquivalent berechnen: Das inverse Problem lässt sich mit Hilfe der Moore-Penrose-pseudoinversen aufstellen:

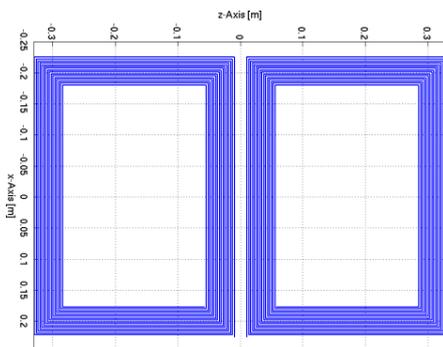
$$I_m = A_{lm}^+ \cdot B_l$$

Mit Hilfe der beschriebenen Optimierungsfunktion und den physikalischen Randbedingungen in Form der „Thin-wire“-Approximierung wurde eine Feldoptimierung durchgeführt. Als weitere Randbedingung wurde ein Startfeld, bestehend aus zwei rechteckigen Rahmenspulen, definiert.

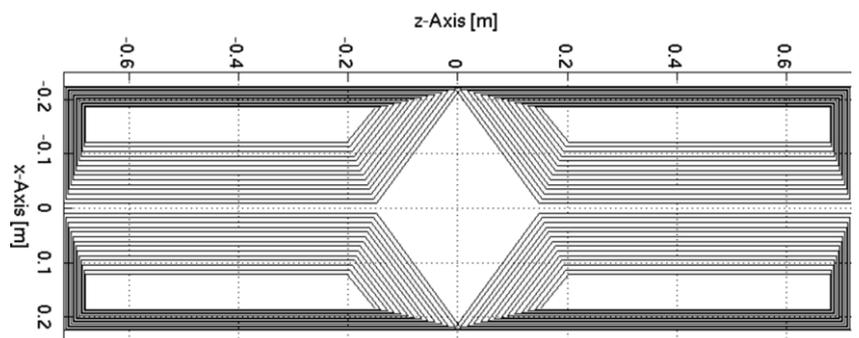
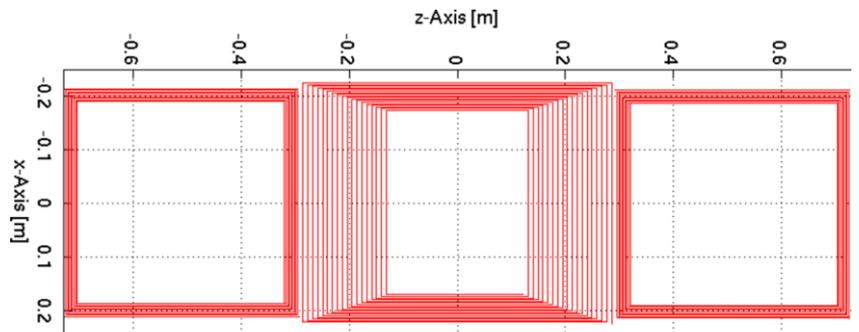
Zur Veranschaulichung der Feldoptimierung ist im nebenstehenden Bild eine regularisierte Stromverteilung zur Erzeugung eines Kodierfeldes zu sehen. Jedes Kästchen repräsentiert dabei einen diskreten Strom entlang der x-Achse.

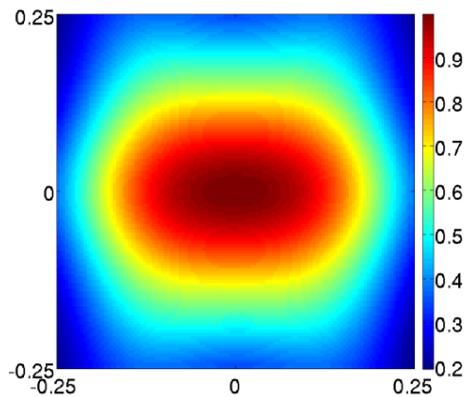


Da ein Spulen-Wickeltisch vorhanden war, wurde ein Design bestehend aus geraden Leiterelementen erarbeitet. Jedes Spulenelement besteht aus rechteckigen oder nahezu rechteckigen Formen. Bei der Erarbeitung des Spulendesigns wurde die Kraft- und Momentbalance berücksichtigt. Dies wurde durch Symmetrien in den einzelnen Kanälen erreicht. Zudem wurde die Anzahl der Windungen in jedem Kanal so gewählt, dass die jeweils resultierende Induktivität zu den Gradientenverstärkern passt.



Auf diesen Bildern sind die optimierten, einfach zu realisierenden Layouts für alle drei Kanäle zu sehen. Dabei erzeugen die beiden Rahmenspulen (blau) ein Startfeld, auf welches zwei weitere Felder optimiert wurden.





Aus der gewonnenen Optimierungsfunktion kann die Orthogonalität der drei Kodierfelder quantifiziert werden. Unabhängig von der Feldstärke wurde dazu für jeden Raumpunkt ein Skalar mit Hilfe der Feldrichtung berechnet. Dieser Skalar mit einem Wert zwischen 0 und 1 repräsentiert die Orthogonalität der drei Kodierfelder. Das nebenstehende Bild zeigt beispielhaft die Orthogonalität der Kodierfelder des optimierten Spulendesigns in einer koronalen Ebene mit einer Fläche von 0,5 x 0,5 m.

B. Realisierung eines nichtlinearen monoplanaren Gradientensystems

Jedes Spulenelement wurde aus Kupferlackdraht mit einem Durchmesser von 3mm hergestellt. Dazu wurden für jedes Spulenelement Wickelschablonen aus Aluminium angefertigt.

Zur besseren mechanischen Stabilität während des Aufbaus wurden in jedem Spulenelement Drähte zusammengruppiert. Der gesamte Aufbau wurde zwischen GFK-Platten in Epoxyd-Harz vergossen. Eine Wasserkühlung zum Abtransport der entstehenden Wärme, bestehend aus Kupferrohren, wurde integriert.



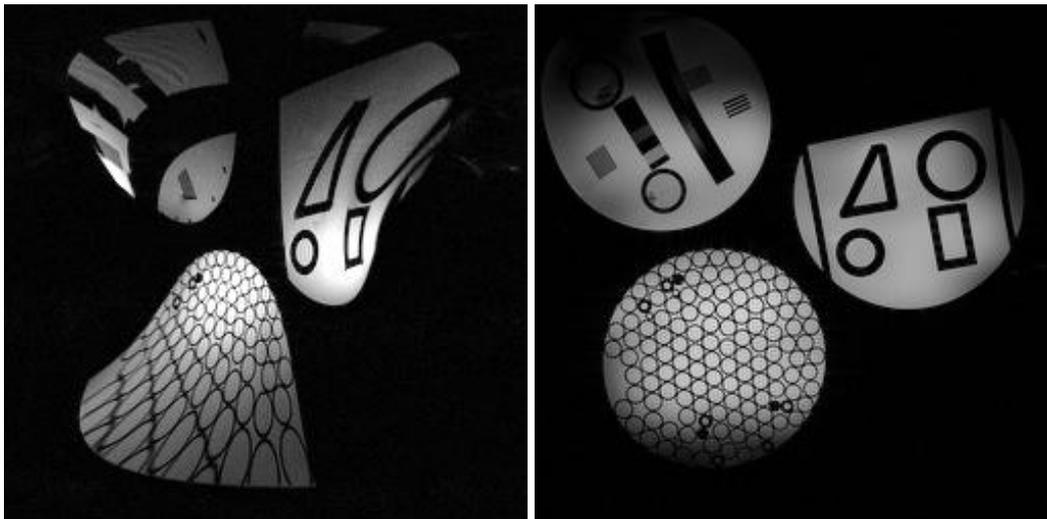
Diese Bilder zeigen die Spulenelemente der einzelnen Kanäle während des Aufbaus.

Ergebnisse

Ein Verfahren zur Optimierung der lokalen Orthogonalität von nichtlinearen Feldern, in dem die physikalische Begrenzung der nutzbaren Stromverteilung berücksichtigt wird, wurde erarbeitet. Dieses Verfahren kann auf weitere, beliebig beschränkte Stromverteilungen übertragen werden. Für die optimierten Feldgeometrien wurde unter Berücksichtigung von Kraft- und Momentbalance, sowie der resultierenden elektrischen Werte ein einfach zu realisierendes Spulendesign entwickelt. Überwiegend in Handarbeit wurde das monoplanare Kodiersystem gebaut.

Hochspannungs- und Leistungstests wurden erfolgreich durchgeführt, um einen sicheren Betrieb in der Scannerumgebung zu gewährleisten. Dies beinhaltete Belastungstests mit bis zu 180A auf allen Kanälen. Die gemessenen Induktivitäts- und Widerstandswerte stimmen sehr gut mit den simulierten Werten überein.

Das Kodiersystem wurde in ein Siemens 3T Trio TIM, welches zusätzlich zu den linearen mit drei weiteren Gradientenverstärkern ausgestattet ist, integriert. Feldkarten aller drei Kanäle wurden vermessen und zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den simulierten Werten. Zur Demonstration wurden Bilder ausschließlich mit den drei nichtlinearen Kanälen aufgenommen.



Links ist ein Gradienten-Echo-Bild zu sehen (zur Veranschaulichung ohne weitere Korrekturen). Dazu wurde Kanal 2 (vorher rot dargestellt) als Schichtselektionsgradient verwendet und die anderen beiden zur Frequenz- und Phasenkodierung. Zum Vergleich ein koronaler Schnitt, der mit dem linearen Gradientensystem aufgenommen wurde (rechts).

Ausblick

Ein nichtlineares monoplanares Kodiersystem steht zur Erforschung von nicht-kartesischer Kodierung und neuen Ansätzen zur MR-Bildgebung bereit. Beispielweise wurde eine Sequenz zur Herzbildgebung mit reduziertem Sichtfeld implementiert. Dabei wird das beschriebene System zur gezielten dephasierung von Spins außerhalb des gewünschten Volumens benutzt und ein reduziertes Volumen kann ohne Einfaltungsartefakte dargestellt werden.

Danksagung

Herzlicher Dank geht an Jürgen Hennig und speziell an Maxim Zaitsev, ohne die diese Diplomarbeit nicht möglich geworden wäre. Zudem an Andrew Dewdney, Siemens und Anna Welz für die Unterstützung, sowie an das ganze PatLoc Team Freiburg. Diese Arbeit war Teil des INUMAC-Projektes #13N9208 des Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Herstellung eines Kopfphantoms für die Magnetresonanzelastographie

Melanie Bauer (im Rahmen einer Bachelorarbeit an der Universität zu Lübeck)

Einleitung

Die Magnetresonanzelastographie (MRE) ermöglicht es, die elastischen Eigenschaften von tief liegendem menschlichem Gewebe in-vivo zu bestimmen. Dazu wird das Untersuchungsgebiet zu Schwingungen angeregt, die mit dem Magnetresonanztomographen erfasst werden. Die Elastizität wird in Form von Schermodul angegeben und als Elastogramme visualisiert.

Das Ziel ist es, ein für die MRE geeignetes Kopfphantom zu entwickeln, das das Gehirn mit einem Tumor nachbildet und dessen physikalischen Eigenschaften bekannt sind. Somit kann beurteilt werden, wie gut die MRE insgesamt funktioniert.

Methoden

Im Vorfeld wird zunächst mit Testphantomen gearbeitet, die aus verschiedenen Konzentrationen von Agarose und Gelatine bestehen, um geeignete Konzentrationen für das Kopfphantom zu finden. Außerdem werden zwei verschiedene Arten von Bioziden getestet, die das Wachstum von Mikroorganismen auf den Phantomen verhindern sollen.

Der Schermodul des Gehirns bewegt sich zwischen etwa 5 kPa und 14 kPa , während der von Tumoren ab 10 kPa beginnt und bis etwa 1000 kPa reicht [1]. Basierend auf den Veröffentlichungen [1], [2], [3] und [4], die sich mit der Berechnung von Schermodul von Gelatine- und/oder Agarosephantomen befassen, werden die Konzentrationen für die Testphantome festgelegt.

Die Phantome werden mit der MRE dynamisch gemessen, wobei sie durch ein Lautsprechersystem angeregt werden, das die Druckvariationen auf eine Wippe überträgt, innerhalb derer sich das Untersuchungsgebiet befindet.

Die erhaltenen Daten werden so aufbereitet, dass mit einem bereits bestehendem Algorithmus die Schermoduln berechnet werden können. Dafür werden die Daten aus dem DICOM-Format eingelesen, auf den Bereich $[0; 2\pi)$ herunterskaliert und Phasensprünge korrigiert. Durch die eindimensionale Fouriertransformation entlang der Zeit erhält man die Fourierkoeffizienten, welche die komplexen Auslenkungsdaten enthalten, mit denen die Schermoduln berechnet werden. Dazu wird entweder der Imaginär- oder der Realteil genommen und bei ausreichend vielen Schichten einzeln der Bereich gewählt, in dem der Modul berechnet werden soll, sodass man einen aussagekräftigen Wert erhält.

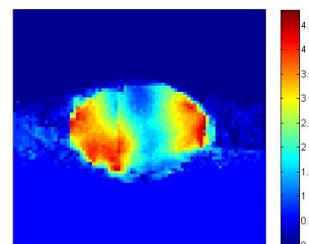
Dieser Bereich ist möglichst groß, muss aber sicher innerhalb des Phantoms liegen. So wird für jedes Phantom ein Schermodul berechnet.

Außerdem werden durch die Dynamisch Mechanische Analyse (DMA) die Elastizitäten gemessen. Die auf beide Arten erhaltenen Werte der Schermoduln werden miteinander und mit den in den Veröffentlichungen angegebenen Werten verglichen.

Ergebnisse und Diskussion

Anhand der Ergebnisse der Testphantome werden für das Kopfphantom für den Tumor 2,5 % Agarose und für das umgebende Gehirn eine Mischung aus 15 % Gelatine und 2,5 % Zucker verwendet. Mit der MRE erhält man für diese Materialien Schermoduln von $42,5\text{ kPa}$ und 10 kPa , was eine Abweichung von 47 % und 28 % von der DMA beziehungsweise von 39 % und 25 % von den Literaturwerten bedeutet.

Die für das Kopfphantom verwendeten Konzentrationen zeigen eine nachweisbare Differenz in der MRE. Bei der Herstellung von Phantomen aus Gelatine oder Agarose sollte man Biozide hinzugeben, da ansonsten nach kurzer Zeit Mikroorganismen auf deren Oberfläche wachsen.



Auslenkungsbild eines Phantoms

[1] Kruse, S.A. et al.: Magnetic resonance elastography of the brain; Neuroimage 39 (2008); Nr. 1; S. 231–237 [2] Doyley, M.M. et al.: The performance of steady-state harmonic magnetic resonance elastography when applied to viscoelastic materials; Medical physics 37 (2010); S. 3970 [3] Hamhaber, U.: Magnetresonanzelastographie-Sequenzentwicklung, quantitative Evaluierung und Anwendung am Gehirn; Diss.; 2007 [4] Siegler, P.: Entwicklung von Methoden zur Messung der Elastizität von Geweben mittels statischer und dynamischer Magnetresonanz-Elastographie; Diss.; 2004

GENERATING ANATOMICAL HUMAN HEAD MODEL FOR SPECIFIC ABSORPTION RATE ESTIMATION IN PARALLEL MR EXCITATION

A. Yeramian*, C.A. Cocosco, M. Zaitsev

Department of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg

*: ara.yeramian@uniklinik-freiburg.de

Introduction:

In this study, we present a scheme for generating patient-specific numerical head models. The aim of such models is estimating specific absorption rates (SARs) in 3T parallel MR excitation systems, through electromagnetic (EM) simulations.

In order to generate these models, specifying tissues that bear EM significance and influence SAR was essential. It has been demonstrated that SAR is highly dependent on water-rich and fat-rich tissues [1]. Our investigation gave rise to additional tissues in the head besides muscle and soft tissues (water-rich), and bone structures (fat-rich). These include skin, spinal cord, air, and the eye region.

Due to their dielectric property similarities, it was not necessary to segment all head tissues. In fact, many tissues were grouped and segmented as a whole.

Quantitative volumetric segmentation of tissues was conducted over two datasets, acquired through ultra-short echo time (UTE) T1 and MPRAGE MR imaging.

Six tissues were successfully segmented from the MPRAGE dataset, including brain white matter (WM), brain grey matter (GM), cerebrospinal fluid (CSF), the skull, cortical bones, and soft tissues including muscle. As for the dataset acquired through the UTE method, two tissues were segmented based on it; air cavities and the eye region. Additionally, skin tissue was “artificially” segmented at a later stage, from the MPRAGE dataset, through morphological and set operations.

Our segmentation scheme relies on morphological and set operations, connected component analyses in 3D, and two user-interactive stages.

Methods:

Acquisition: Two datasets were acquired through the T1 UTE and MPRAGE methods using a clinical 3T MR scanner.

Acquiring the first dataset (setA) through the MPRAGE method was at the sagittal plane of the head, with TR/TE at 2200/4.11 msec, respectively. 192 radial projections were employed, with pixel bandwidth at 140 MHz, flip angle 12 degrees, FoV 256X256, 176 slices, slice thickness 1mm, and an isotropic voxel size of 1 mm.

The second dataset (setB) was acquired through the UTE method, at the transverse plane of the head, with TR/TE at 8.95/0.05 msec respectively. 67000 radial projections were employed, with pixel bandwidth at 1240 MHz, flip angle 7, FoV 256X256, 224 slices, slice thickness 1.14mm, and an isotropic voxel size of 1.14 mm.

Tissue Analysis: The Virtual Family male model “Duke” [2] was adopted for this purpose. Voxel grey values were substituted with corresponding tissue dielectric conductivities. A morphological gradient filter was applied next, resulting in conductivity contrasts at tissue

boundaries. A simple threshold demonstrated tissues with the highest dielectric contrasts at their boundaries. These include fat, bone, skin, muscle, spinal cord, air, and the eye region.

Since it was not necessary to segment all head tissues, due to their dielectric property similarities, grouping tissues and segmenting them as a whole was valid. In order to determine the grouping of head tissues, dielectric conductivities of all head tissues were plotted in an ascending order. Figure 1 clearly shows which tissues can be grouped based on their dielectric conductivity, where there is a change; a “jump”.

Segmentation: Segmenting brain tissues was based on setA due to good MR signal contrast between brain WM, GM, and CSF, and conducted through the SPM software [3]. Segmenting the skull, cortical bones, and the soft tissues was also based on setA. As for segmenting air cavities and the eye region, it was based on setB.

Figure 2 demonstrates a diagram of the overall segmentation scheme.

Stages labeled as “Processing” (P1 to P6) in figure 2 are comprised of several different steps including anisotropic diffusion filter, interval threshold, arithmetic and morphological set operations, and connected component analysis.

The diagram in figure 1 was implemented as a processing network within in the MeVisLab 2.2 environment [4].

Results:

Eight head tissues were successfully segmented based on UTE-T1 and MPRAGE MR datasets. These include WM, GM, CSF, air cavities, the eye region, skull, cortical bones, soft tissues including muscle. Skin tissue was added at a later stage through morphological and set operations. Figure 3 shows the grey-value data. Figures 4 and figure 5 show segmentation masks in 2D and 3D, respectively.

Discussion and Conclusion:

Presented results are preliminary. Improvement of segmentation masks is currently undergoing, especially in the case of air cavities and cortical bone tissue including the vertebrae. Although skull has the same dielectric properties as cortical bone, it was labeled separately for detailed EM simulation analyses. It is possible to apply the same principle on other masks as well. The scheme might also be extended to segment fat, cartilage, the ears, and the spinal cord.

Two user-interaction stages were necessary at this point; one for the manual selection of the eye region mask among others, and the second for excluding the inferior part of the skull from other masks. Efforts are already employed to substitute these manual stages with automatic ones, requiring no user interaction in future.

References:

[1] Homann, H., et. Al., 2011. [2] “The Virtual Family—development of surface-based anatomical models of two adults and two children for dosimetric simulations”, Phys. Med. Biol. 55 (2010) N23-N38. [3] <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>. [4] <http://www.mevislab.de>

Acknowledgement: This work was a part of the INUMAC project supported by the German Federal Ministry of Education and Research, grant #13N9208

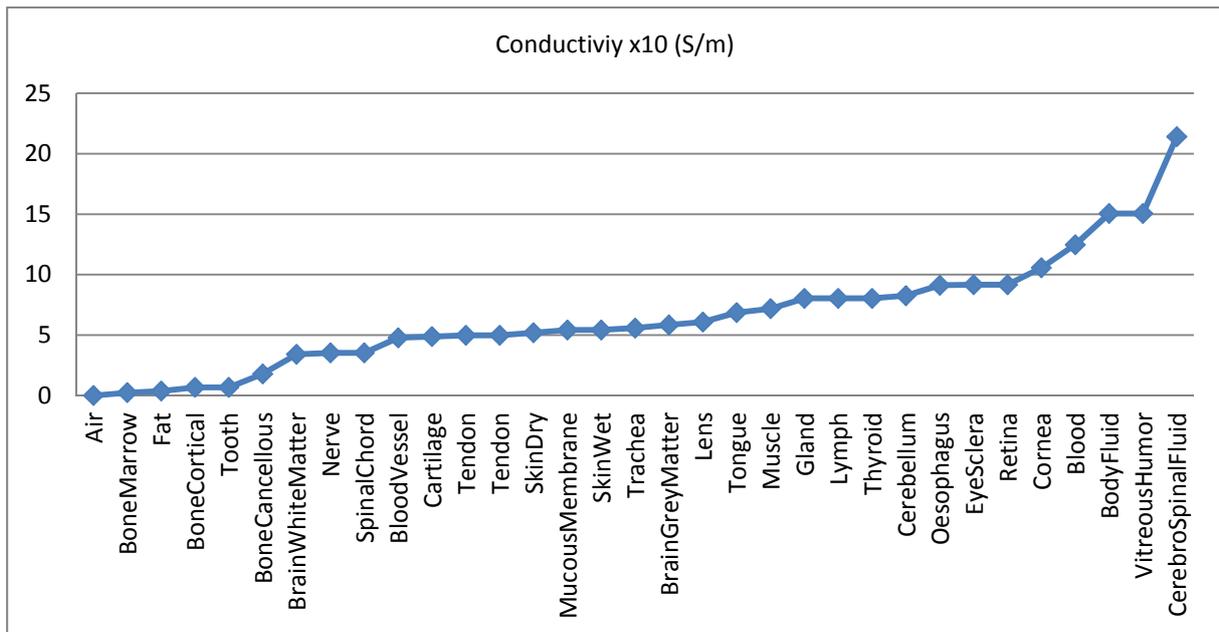


Figure 1

Ascending order of head tissues based on their dielectric conductivity. Conductivities were multiplied with a factor of 10 for demonstration purposes.

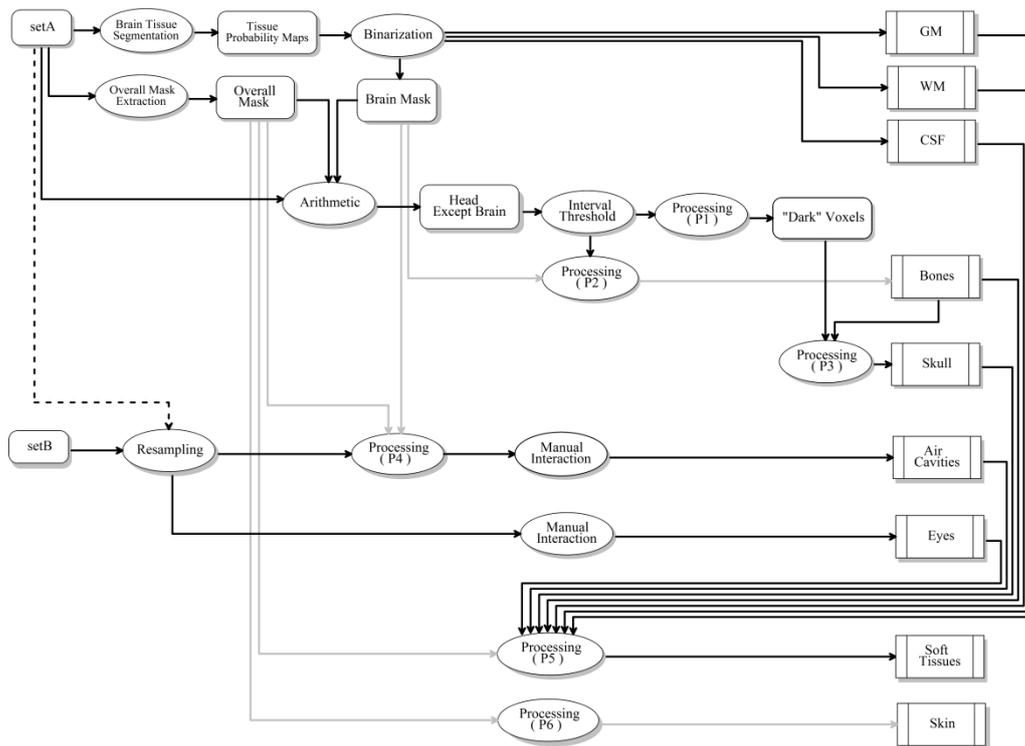


Figure 2

Block diagram demonstrating the overall segmentation procedure. Plain boxes are data input/output, ovals are processes, and boxes with columns are outputs with the segmented tissues.

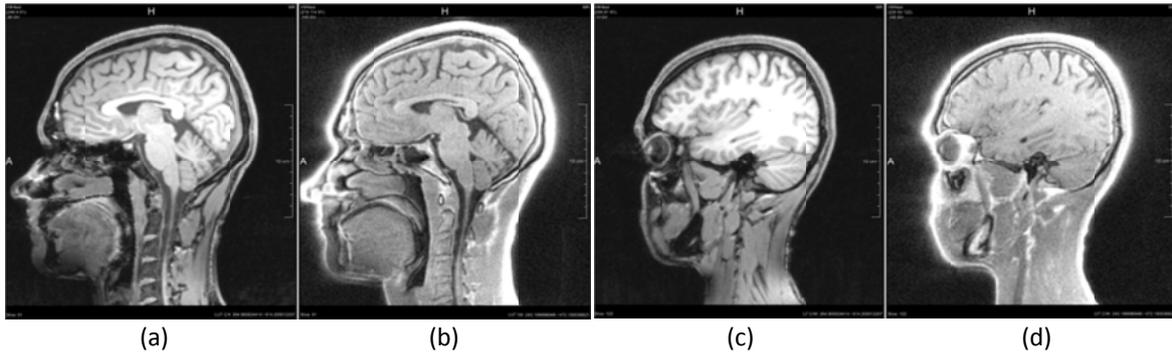


Figure 3

Grey data from UTE T1 MR sequence. (a): a slice from setA. (b): a slice from setB. (c): a slice from setA showing the eye region. (d): a slice from setB showing the eye region.

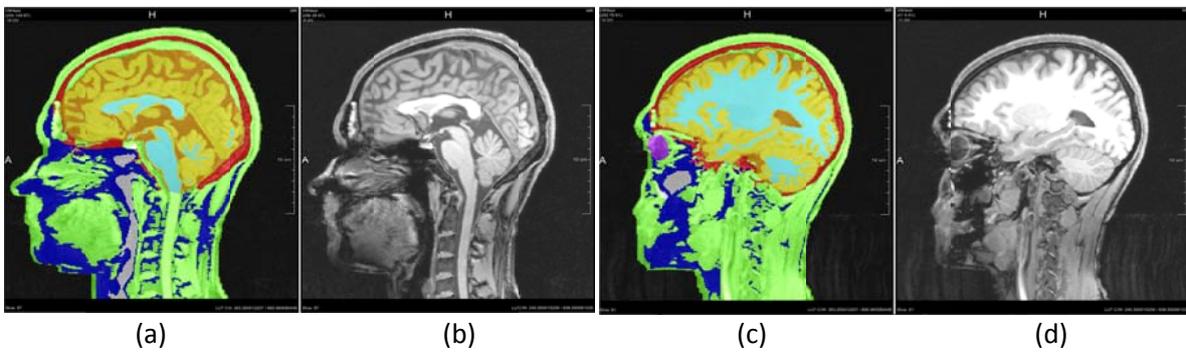


Figure 4

Segmentation masks in 2D. (a): masks from (b), setA. (c): masks from (d), setB. Color indications are as follows. Green: soft tissues, dark blue: bones, red: skull, orange: CSF, yellow: GM, light blue: WM, purple: the eye region, white: air.

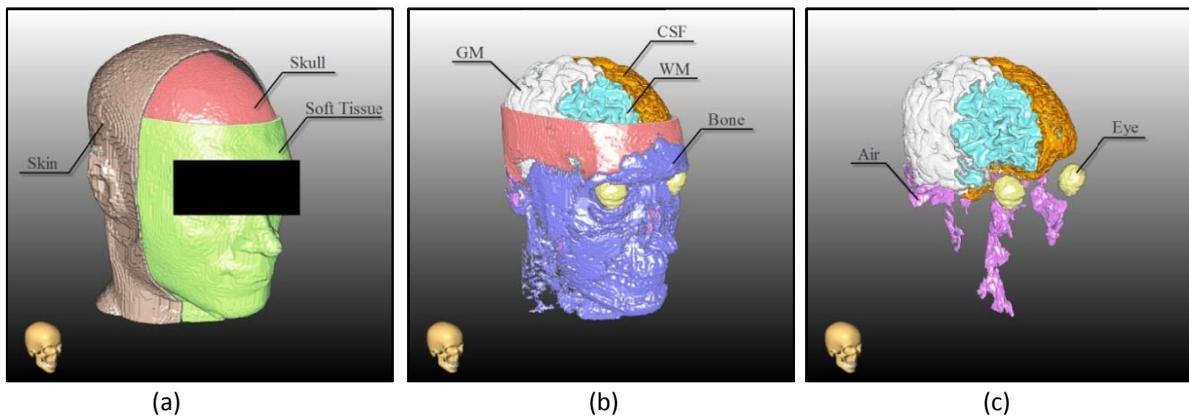


Figure 5

Segmentation masks in 3D.

Multikanal B_1^+ -Phasen und -Magnituden-Mapping mittels einer Bloch-Siegert-BURST Sequenz

Alexander Gotschy¹, Uvo C. Hölscher², Thomas C. Basse-Lüsebrink¹, Thomas Kampf¹, Tim Herrmann³, Niravkumar K. Darji⁴, Johannes Bernarding³ und Peter M. Jakob^{1,2}

¹Experimentelle Physik 5 (Biophysik), Julius-Maximilians-Universität Würzburg; ²Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V., Würzburg;
³Institut für Biometrie und Med. Informatik, OvG Universität Magdeburg; ⁴Abteilung biomedizinische Magnetresonanz, OvG Universität Magdeburg

Einleitung

Für viele Anwendungen der Magnetresonanztomographie, insbesondere bei hohen Feldstärken (≥ 3 T), ist die genaue Kenntnis der Verteilung des B_1^+ -Feldes von großer Bedeutung. Neben dem quadratischen Anstieg der applizierten Leistung der RF-Pulse mit zunehmendem Magnetfeld, rückt bei hohen Feldstärken auch die Wellenlänge des RF-Feldes in die Größenordnung von den Abmessungen des menschlichen Körpers. Dies kann zu sehr inhomogenen B_1^+ -Feldern führen, was zum einen die Qualität der Bildgebung beeinträchtigt, zum anderen aber auch sicherheitsrelevante RF-Hotspots erzeugen kann. Um diese Problematik zu beheben, stehen an Parallel-Transmit-Systemen Methoden wie das B_1^+ -Shimming oder die Spatially Selective Excitation (SSE) zur Verfügung. Voraussetzung für diese Methoden ist jedoch eine exakte Bestimmung der lokalen B_1^+ -Phase sowie der lokalen B_1^+ -Magnituden der einzelnen Sendeelemente.

Das Bloch-Siegert (BS) B_1^+ -Mapping [1] ist eine robuste und schnelle Methode zur Bestimmung der B_1^+ -Magnituden. Der Einsatz bei Multikanal-Anwendung im Hochfeld ist jedoch limitiert, da BS-basierte Methoden bisher keine simultane Bestimmung der B_1^+ -Phase erlauben und zudem SAR intensive Pulse benötigen, die bei hohen Feldstärken zu einer Verlängerung der Messzeit führen.

In dieser Arbeit wird eine Methode auf Grundlage einer BURST Sequenz vorgestellt, welche die simultane Bestimmung von B_1^+ -Phase und -Magnituden aus den Daten eines BS-Experiments ermöglicht. Zudem präsentieren wir eine Modifikation der B_1^+ -Interferometrie, die es erlaubt bei Multikanal-Anwendungen mit N Spulenelementen, das durch die BS-Pulse verursachte SAR auf $1/(N-1)$ zu reduzieren. Gemeinsam ermöglichen diese Methoden den effektiven Einsatz von BS-basierten B_1^+ -Mapping Sequenzen für Parallel-Transmit-Systeme im Hochfeld.

Bloch-Siegert B_1^+ -Phasen und -Magnituden-Mapping

Der Bloch-Siegert-Shift beschreibt die Verschiebung der Resonanzfrequenz eines Spinensembles unter dem Einfluss eines off-resonanten RF-Pulses. Diese Verschiebung ist abhängig von dem lokalen B_1^+ -Feld und kann daher genutzt werden, um die Information über die B_1^+ -Feldstärke in die Signalphase zu kodieren. Unter der Voraussetzung einer großen Off-Resonanz ($\Delta\omega \gg \gamma B_1$ und $\Delta\omega \gg \Delta\omega_{B_0}$) lässt sich die B_1^+ -abhängige Phasenakkumulation Φ_{BS} durch einen off-resonanten RF-Puls $B_1(t)$ entwickeln zu [1]:

$$\Phi_{BS} \approx \underbrace{\int_0^T \frac{(\gamma B_1(t))^2}{2\Delta\omega} dt}_{C(\Delta\omega)} - \underbrace{\int_0^T \frac{(\gamma B_1(t))^2 \Delta\omega_{B_0}}{2\Delta\omega^2} dt}_{D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})} + O(\Delta\omega_{B_0}^2)$$

$\Delta\omega$ bezeichnet hierbei die Off-Resonanz des BS-Pulses, T die Pulsdauer und $\Delta\omega_{B_0}$ lokale Off-Resonanzen, die durch Inhomogenitäten von B_0 verursacht werden. Unter Vernachlässigung von Termen höherer Ordnung in $\Delta\omega_{B_0}$ lässt sich die Phasenakkumulation Φ_{BS} in einen von $\Delta\omega$ abhängigen Term C sowie einen von $\Delta\omega$ und $\Delta\omega_{B_0}$ abhängigen Mischterm D aufspalten. [2]

Damit ergibt sich Φ_{BS} zu:

$$\Phi_{BS} = C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})$$

Um den B_0 -abhängigen Term zu eliminieren, wird das BS-Experiment mit negativer Off-Resonanzfrequenz wiederholt. Subtrahiert man die Phasen beider Messungen voneinander, so ergibt sich:

$$\begin{aligned} \Delta\Phi_{BS} &= \Phi_{BS}(+\Delta\omega) - \Phi_{BS}(-\Delta\omega) \\ &= [C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})] - [-C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})] \\ &= 2 C(\Delta\omega) \propto B_1^2 \end{aligned}$$

Für die Bestimmung der Magnituden des B_1^+ -Feldes ist somit nur der Term $C(\Delta\omega)$ von Relevanz. Um die eigentliche Bildphase berechnen zu können, muss die Phase jedes Voxels wieder um die Bloch-Siegert-Phase Φ_{BS} bereinigt werden. Addiert man hierzu bei einem einfachen BS-Experiment die Phasen der beiden BS-Messungen mit positiver und negativer Off-Resonanzfrequenz, so gelingt es zwar den Term $C(\Delta\omega)$ zu eliminieren, der Mischterm $D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})$ bleibt jedoch erhalten.

$$\begin{aligned}
\sum \Phi_{BS} &= \Phi_{BS}(+\Delta\omega) + \Phi_{BS}(-\Delta\omega) \\
&= [C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})] + [-C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})] \\
&= -2D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0}) \neq 0
\end{aligned}$$

Um eine vollständige Korrektur zu erreichen, nutzen wir eine Spin-Echo basierte, zentrisch kodierte BS-BURST-Sequenz [3, 4]. Die B_1^+ -Kodierung erfolgt hierbei durch zwei BS-Pulse pro TR, einer mit positiver Off-Resonanzfrequenz ($+\Delta\omega$) vor, sowie einer mit negativer Off-Resonanzfrequenz ($-\Delta\omega$) nach dem Refokussierpuls. Anschließend wird ein zweites Bild mit entgegengesetzten Vorzeichen der BS-Pulse aufgenommen. Durch die unterschiedlichen Vorzeichen der BS-Pulse vor und nach dem 180° Puls addieren sich deren BS-Phasenakkumulationen auf. Die BURST Anregung ermöglicht zudem einen effizienten Einsatz der SAR-lastigen BS-Pulse, da nach einer Bloch-Siegert Kodierung mehrere k-Raumzeilen ausgelesen werden können. Die Anzahl der äquidistanten Anregungspulse wird im Weiteren als BURST-Faktor (BF) bezeichnet. Für die Entwicklung der Phase eines Voxels, die sich aus der lokalen Phase der Transceiver Kette φ_{loc} und der BS-Phase zusammensetzt, gilt im Fall der BS-BURST Sequenz:

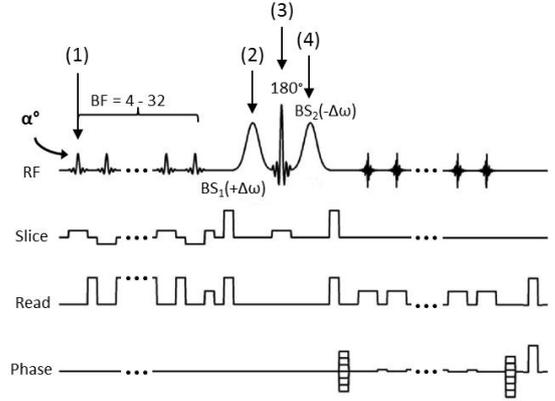


Abb. 1: Sequenzdiagramm der BS-BURST Sequenz nach [3]. Die Echos von 4 bis 32 äquidistanten, schichtselektiven Anregungspulsen werden durch einen 180° Puls refokussiert. Vor und nach dem Refokussierpuls werden BS-Pulse mit entgegengesetztem $\Delta\omega$ eingesetzt.

- (1): Anregung: $\varphi(t_1) = \varphi_{loc}$
(2): 1. BS-Puls ($\Delta\omega$) $\varphi(t_2) = \varphi_{loc} + [C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})]$
(3): Refokussierpuls $\varphi(t_3) = -\varphi(t_2) = -\{\varphi_{loc} + [C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})]\}$
(4): 2. BS-Puls ($-\Delta\omega$) $\varphi(t_4) = -\{\varphi_{loc} + [C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})]\} + [-C(\Delta\omega) - D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})]$
 $= -\varphi_{loc} - 2C(\Delta\omega)$

Durch den Einsatz zweier BS-Pulse mit umgekehrten Vorzeichen kann so der Mischterm $D(\Delta\omega, \Delta\omega_{B_0})$ bereits innerhalb einer Messung eliminiert werden. Addiert man nun die Phasen der beiden BS-BURST Messungen, so heben sich alle Effekte durch die BS-Pulse auf und es ergibt sich die lokale Phase φ_{loc} zu:

$$\begin{aligned}
\sum \Phi_{BS_{BURST}} &= \Phi_{BS}(+\Delta\omega) + \Phi_{BS}(-\Delta\omega) = [-\varphi_{loc} - 2C(\Delta\omega)] + [-\varphi_{loc} + 2C(\Delta\omega)] = -2\varphi_{loc} \\
\varphi_{loc} &= -\frac{1}{2} \sum \Phi_{BS_{BURST}}
\end{aligned}$$

Phase wraps, die bei der Addition der Phasen entstehen können, werden durch den Quality-Guided Path Following Algorithmus nach [5] korrigiert.

Mit dieser Methode ist es ohne Abschätzungen oder zusätzliche Scans möglich, aus den beiden Messungen eines Bloch-Siegert Experiments neben der B_1^+ -Magnitute auch die Bildphase zu bestimmen. Von besonderem Interesse ist die Bildphase im Falle von mehreren Transmit-Kanälen, da sich daraus die relativen B_1^+ -Phasen der Kanäle zueinander bestimmen lassen.

Ergebnisse

Zur Validierung der Phasenbestimmung wurde die Phasenkarte einer BURST Sequenz ohne BS-Pulse mit einer Phasenkarte verglichen, die aus den Daten einer BS-BURST Messung rekonstruiert wurde. Wie in Abb. 2 dargestellt, zeigt sich hierbei eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der Phasenkarte ohne BS-Puls und der aus den BS-BURST Daten rekonstruierten Phasenkarte. Die Differenz der Phasenkarten beträgt im Mittel $0,023$ rad bzw. $1,3^\circ$. Damit konnte gezeigt werden, dass die beschriebene Methode zuverlässig die Signalphase um den Effekt des BS-Shifts korrigiert.

Die Bestimmung der B_1^+ -Magnitute durch die BS-BURST Sequenz wurde bei 7 T an Probanden evaluiert. In Abb. 3 a) sind die Ergebnisse von BS-BURST Messungen mit verschiedenen BURST-Faktoren einer Flipwinkelkarte gegenübergestellt, die mit einer auf stimulierten Echos basierenden Standardsequenz aufgenommen wurde. Über die verschiedenen BURST-Faktoren hinweg zeigen die B_1^+ -Karten der BS-BURST Sequenz eine hohe Übereinstimmung. Zudem ergibt sich eine große Ähnlichkeit mit der Flipwinkelkarte der Referenzmethode. Abb. 3 b) zeigt eine

hochaufgelöste BS-BURST B_1^+ -Karte, wie sie bspw. bei der quantitativen Bildgebung kleiner Strukturen benötigt werden könnte.

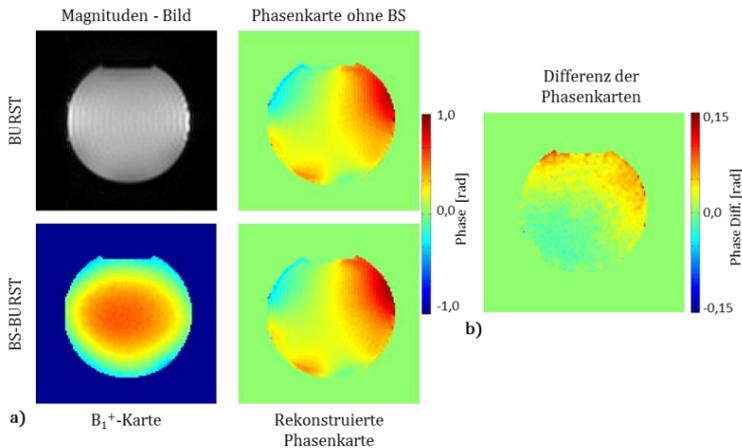


Abb. 2: Validierung der Bestimmung der B_1^+ -Phase aus den Daten einer BS-BURST Messung bei 1,5 T. **a)** zeigt den Vergleich zwischen den Phasenkarten einer BURST Sequenz ohne, sowie einer BS-BURST Sequenz mit BS-Puls. Die beiden Phasenkarten zeigen eine hohe Übereinstimmung. Die Differenz der Phasenkarten **b)** ergibt eine mittlere Abweichung von 0,023 rad ($1,3^\circ$). (Sequenzparameter: BF: 32, TE: 18 ms, TR: 6000 ms, MTX: 64×64 , Schichten: 10, Auflösung: $4,7 \times 4,7$ mm², Schichtdicke: 5,0 mm, T_{exp} : 36 s)

Unter ungünstigen Umständen kann es bei 7 T zum Auftreten von RF-Hotspots mit sehr hoher Intensität kommen. Abhängig von den dielektrischen Eigenschaften können insbesondere in überwiegend wässrigen Objekten lokale B_1^+ -Werte auftreten, die deutlich über der nominalen B_1^+ -Feldstärke liegen [6]. Um zu überprüfen, ob die BS-BURST Sequenz auch sehr hohe B_1^+ -Werte zuverlässig erkennt, wurde dieser Fall simuliert, indem als „wässriges“ Phantom eine Ananas verwendet und die RF-Referenzspannung um den Faktor 5 überhöht wurde. Die Ergebnisse dieser Messung sind in Abb. 3 c) dargestellt. Innerhalb der Ananas lässt sich ein deutliches Field Focusing beobachten, in dessen Zentrum B_1^+ -Werte von über 60 μ T erreicht werden.

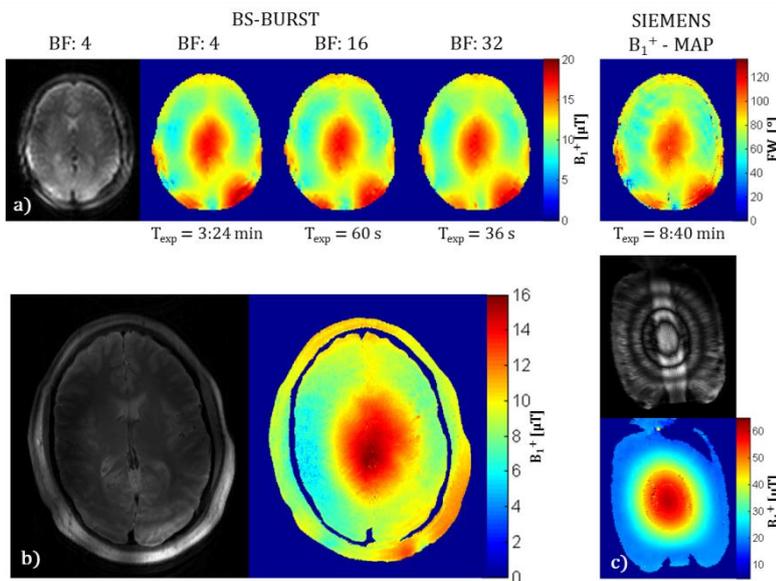


Abb. 3: BS-BURST *in vivo*-Messungen bei 7 T. **a)** zeigt den Vergleich zwischen BS-BURST B_1^+ -Karten (TE: 18 ms, TR: 6000 ms, MTX: 64×64 , Schichten: 5) mit unterschiedlichen BURST-Faktoren und der Flipwinkelkarte, einer auf stimulierten Echos basierenden Referenzmethode. In **b)** ist eine hochaufgelöste BS-BURST B_1^+ -Karte (BF: 8, TE: 18 ms, TR: 6000 ms, MTX: 256×256 , Schichten: 5, Auflösung: 1×1 mm², Schichtdicke: 5 mm, T_{exp} : 6:36 min) sowie das dazugehörige Magnitudenbild dargestellt. **c)** zeigt die BS-BURST B_1^+ -Karte in einer Ananas bei 5-facher Überhöhung der RF-Leistung sowie das dazugehörige Magnitudenbild.

Multikanal B_1^+ -Mapping mittels B_1^+ -Interferometrie

Multikanal RF-Sendespulen bieten vielversprechende Möglichkeiten zur Optimierung des B_1^+ -Feldes in der Hochfeld MR-Bildgebung. Grundvoraussetzung für alle Methoden ist die genaue Kenntnis der B_1^+ -Feldverteilung jedes Sendeelements. Es wäre naheliegend hierfür die B_1^+ -Karte jedes einzelnen Sendeelements separat aufzunehmen. Ein einzelnes Sendeelement hat jedoch eine sehr inhomogene B_1^+ -Charakteristik mit hohen B_1^+ -Werten in der direkten Umgebung des Sendeelements, die mit zunehmender Entfernung stark abfallen. In den Bereichen mit sehr niedrigen B_1^+ -Werten kommt es folglich auch zu einem sehr geringen SNR. Unter diesen Bedingungen erlauben die meisten B_1^+ -Mapping Methoden keine exakte Messung des B_1^+ -Feldes.

Um diese Limitierung zu beheben, entwickelten Brunner und Prüssmann die B_1^+ -Interferometrie [7]. Das Grundprinzip der B_1^+ -Interferometrie ist die Messung der Interferenz mehrerer Sendeelemente, um daraus die Felder der einzelnen Elemente zu rekonstruieren (siehe Abb. 4). Als optimal erweisen sich bei der Interferometrie häufig Kombinationen bei denen jeweils „alle außer einem“ Element senden.

$$\begin{pmatrix} A_{N/1} \cdot e^{i\varphi_{N/1}} \\ A_{N/2} \cdot e^{i\varphi_{N/2}} \\ A_{N/3} \cdot e^{i\varphi_{N/3}} \\ A_{N/4} \cdot e^{i\varphi_{N/4}} \\ A_{N/5} \cdot e^{i\varphi_{N/5}} \\ A_{N/6} \cdot e^{i\varphi_{N/6}} \\ A_{N/7} \cdot e^{i\varphi_{N/7}} \\ A_{N/8} \cdot e^{i\varphi_{N/8}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & 0 & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} A_1 \cdot e^{i\varphi_1} \\ A_2 \cdot e^{i\varphi_2} \\ A_3 \cdot e^{i\varphi_3} \\ A_4 \cdot e^{i\varphi_4} \\ A_5 \cdot e^{i\varphi_5} \\ A_6 \cdot e^{i\varphi_6} \\ A_7 \cdot e^{i\varphi_7} \\ A_8 \cdot e^{i\varphi_8} \end{pmatrix} = \vec{A}_I = M \cdot \vec{A}_S$$

($A_i \cdot e^{i\varphi_i}$ = Signal von Kanal i ; $A_{N/i} \cdot e^{i\varphi_{N/i}}$ = Signal aller Kanäle außer i)

Abb. 4: Prinzip der B_1^+ -Interferometrie. Im Falle einer 8-Kanal-Spule werden acht Messungen mit jeweils 7 aktiven Sendekanälen durchgeführt. Aus den acht Messungen lässt sich für jedes Voxel der Vektor \vec{A}_I bilden, der als komplexe Einträge die Information der B_1^+ -Magnitude (A) und -Phase (φ) von je 7 interferierenden Kanälen enthält. Über die Matrix M , die angibt, welche 7 Kanäle pro Messung interferieren, lässt sich ein lineares Gleichungssystem aufstellen mit dem der Vektor \vec{A}_S , der die B_1^+ -Information der einzelnen Kanäle enthält, bestimmt werden kann.

Abb.5 zeigt die Ergebnisse der interferometrischen Bestimmung von B_1^+ -Magnitude und -Phase einer 8-Kanal-Sende- und Empfangsspule. Zur Validierung der Ergebnisse wurde für jeden Kanal eine Double-Angle-Method (DAM) [8] Messung durchgeführt.

Die Messzeit der BS-BURST Sequenzen (BF: 32, TE: 18 ms, TR: 4000 ms, MTX: 64 x 64) für alle acht Experimente betrug dabei $T_{\text{exp,BS}} = 8 \times 24 \text{ s} = 3:12 \text{ min}$. Demgegenüber dauerten die DAM Messungen ($\alpha_1: 45^\circ$, $\alpha_2: 90^\circ$, TE: 2,6 ms, TR: 2,5 s, MTX: 64 x 64) insgesamt $T_{\text{exp,DA}} = 8 \times 5:18 \text{ min} = 42:24 \text{ min}$.

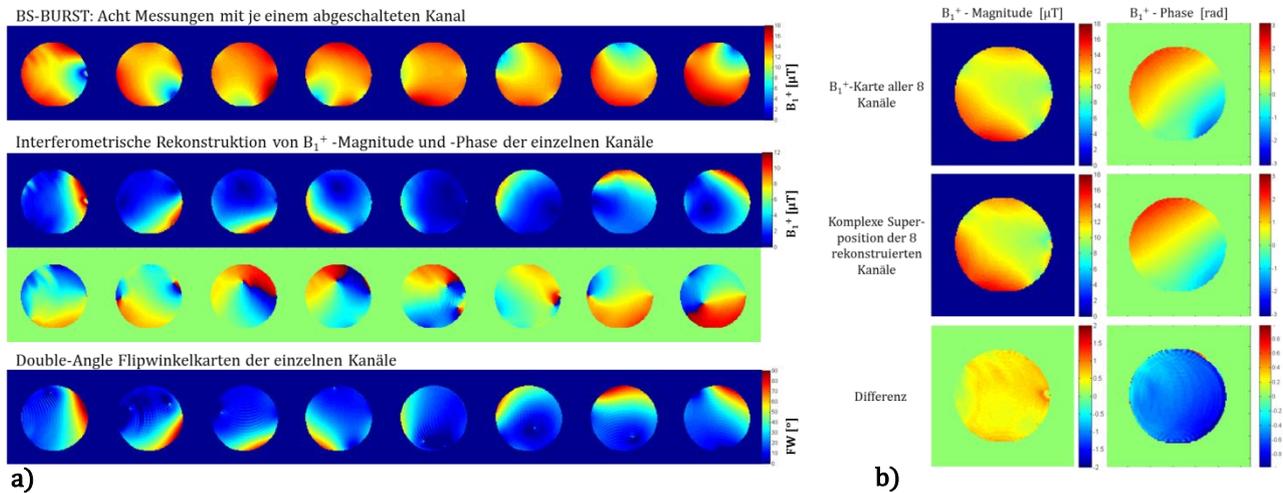


Abb. 5: B_1^+ -Interferometrie bei 7 T für eine 8-Kanal-Sende- und Empfangsspule. **a)** zeigt in der oberen Reihe die Ausgangsdaten der acht Messungen mit je einem inaktiven Kanal. In der mittleren Reihe sind die daraus rekonstruierten Einzelkanal B_1^+ -Magnituden und -Phasenkarten dargestellt und in der unteren Reihe die DAM Flipwinkelkarten der einzelnen Sendeelemente. **b)** zeigt in der oberen Reihe B_1^+ -Magnitude und -Phase einer BS-BURST Messung mit acht aktiven Sendekanälen. Die mittlere Reihe zeigt die komplexe Superposition der 8 rekonstruierten Kanäle. Darunter ist die Differenz zwischen den realen und den rekonstruierten Karten abgebildet.

Die über die interferometrische Rekonstruktion erzeugten B_1^+ -Karten der einzelnen Kanäle zeigen eine hohe Übereinstimmung mit den korrespondierenden DAM Flipwinkelkarten.

Neben der Validierung über die Referenzmethode DAM, führten wir auch eine Plausibilitätskontrolle der rekonstruierten Daten durch. Hierzu wurde bei identischen Sequenzparametern, mittels BS-BURST die B_1^+ -Magnitude und -Phase bei Aktivierung aller acht Sendekanäle bestimmt. Zum Vergleich wurde die komplexe Superposition der acht rekonstruierten Kanäle gebildet. Abb. 5 b) zeigt den Vergleich des tatsächlichen sowie des berechneten B_1^+ -Feldes im Sendefall aller 8 Spulenelemente. Die Summe der 8 rekonstruierten Kanäle gibt das tatsächliche B_1^+ -Feld, das von acht Spulen erzeugt wird gut wider. Die mittlere Abweichung zwischen den B_1^+ -Magnitudenkarten beträgt $0,5 \mu\text{T}$ und damit 3,6 % der mittleren B_1^+ -Feldstärke.

SAR optimierte B_1^+ -Interferometrie für pTx-Systeme

Ein Großteil der SAR-Last der BS-BURST Sequenz entfällt auf die beiden Bloch-Siegert-Pulse. Für eine weitere Beschleunigung der Sequenz wird hier nun eine Methode vorgestellt die, unter Ausnutzung der Vorteile von Parallel Transmit, das durch die BS-Pulse erzeugte SAR erheblich reduziert. Dies wird erreicht, indem die Sequenz in einen MR-Bildgebungsteil mit geringem SAR und einen SAR-intensiven B_1^+ -Kodierteil aufgespalten und selektiv auf die Spulenelemente verteilt wird.

Der MR-Bildgebungsteil, bestehend aus BURST-Anregung und Refokussierpuls, wird hierbei auf N-1 Kanälen einer N-Kanal pTx-Spule ausgespielt und erzeugt damit eine weitgehend homogene Transversalmagnetisierung im untersuchten Objekt. Der B_1^+ -Kodierteil, bestehend aus den SAR-intensiven Bloch-Siebert Pulsen, wird nur auf ein Spulenelement geschaltet und kodiert damit das B_1^+ -Feld dieses Spulenelements in die von den N-1 Kanälen erzeugte Magnetisierung. Diese Konfiguration wird N-mal wiederholt, bis auf jedem Kanal einmal der BS-Puls sowie einmal keine Pulse ausgespielt wurden. Zum Empfangen werden alle Kanäle genutzt.

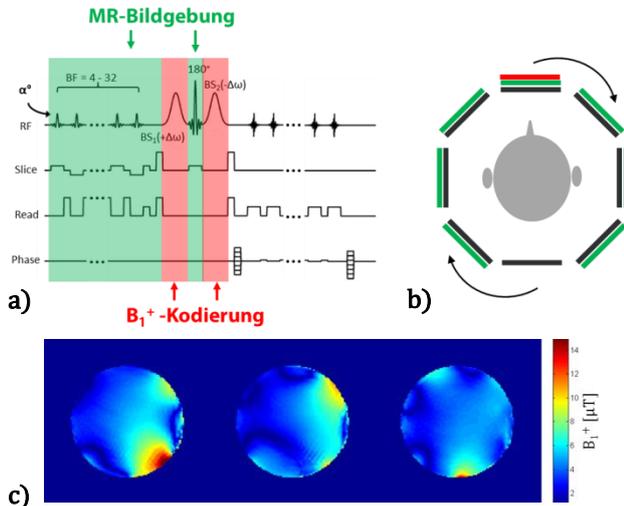


Abb. 6: SAR optimierte B_1^+ -Interferometrie. **a)** zeigt die Aufteilung der BS-BURST Sequenz in einen Bildgebungsteil, der aus den BURST-Pulsen und dem Refokussierpuls besteht, sowie einen B_1^+ -Kodierteil, den die beiden Bloch-Siebert-Pulse bilden. Am Beispiel einer 8-Kanal pTx-Spule ist in **b)** die Verteilung der Pulse auf die einzelnen Spulenelemente dargestellt. Der SAR-lastige Bloch-Siebert-Puls (rot) wird nur auf einem Spulenelement geschaltet und kodiert damit das B_1^+ -Feld dieses Elements. Auf sieben weiteren Kanälen werden die Pulse des Bildgebungsteils (grün) geschaltet. Ein Element bleibt inaktiv, um weiterhin die B_1^+ -Phase interferometrisch bestimmen zu können. **c)** zeigt B_1^+ -Karten einzelner Kanäle einer 8-Kanal pTx-Spule die mit der SAR optimierten Interferometrie aufgenommen wurden.

Diese Variation der B_1^+ -Interferometrie hat zwei entscheidende Vorteile:

- Die B_1^+ -Magnitude jedes Kanals wird direkt gemessen, ohne, dass hierfür eine interferometrische Rekonstruktion nötig wird. Mittels Interferometrie muss so nur noch die B_1^+ -Phase bestimmt werden.
- Die SAR-intensiven Bloch-Siebert Pulse werden nur noch auf einem Spulenelement ausgespielt.

Die B_1^+ -Karten in Abb. 6 c) zeigen nicht nur über je einem Sendeelement Intensität. Dies liegt möglicherweise an Cross-Talk-Effekten durch Rückkopplungen zwischen verschiedenen Kanälen.

Zusammenfassung

Die BS-BURST-Sequenz ermöglicht eine simultane Bestimmung von B_1^+ -Phase und -Magnitude. Dabei erzielt sie in Phantom- und *in vivo*-Messungen im Hochfeld eine hohe Übereinstimmung mit Referenzmethoden, bei teilweise erheblich geringeren Messzeiten. In Kombination mit der SAR optimierten B_1^+ -Interferometrie steht somit eine Methode zur Verfügung, welche die Vorteile des Bloch-Siebert-Shifts in einem SAR-effizienten Regime auch bei 7 T nutzbar macht.

Danksagung

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch die DFG SFB 630, SFB 688 und das IZKF Würzburg Projekt F-25. Für die weitere Unterstützung möchte ich mich bedanken bei André Fischer, Morwan Choli, Volker Sturm und Daniel Neumann.

1. Sacolick, L.I., Wiesinger, F., Hancu, I., and Vogel, M.W., *B1 mapping by Bloch-Siebert shift*. Magn Reson Med, 2010. **63**(5): p. 1315-22.
2. Sturm, V.J.F., Basse-Lüsebrink, T.C., Kampf, T., Stoll, G., and Jakob, P.M., *Improved encoding strategy for CPMG-based Bloch-Siebert B1+ mapping*. Magn Reson Med, 2011: p. n/a-n/a.
3. Basse-Lüsebrink, T.C., Kampf, T., Fischer, A., Sturm, V.J., Neumann, D., Kostler, H., Hahn, D., Stoll, G., and Jakob, P.M., *SAR-reduced spin-echo-based Bloch-Siebert B(1) (+) mapping: BS-SE-BURST*. Magn Reson Med, 2011.
4. Gotschy, A., Hölscher, U.C., Basse-Lüsebrink, T.C., Fischer, A., Choli, M., Kampf, T., Sturm, V., Neumann, D., Herold, V., Köstler, H., Hahn, D., Stoll, G., Bauer, W.R., and Jakob, P.M. *Rapid and Low SAR B1-Mapping Using a BURST-Based Bloch-Siebert-Shift Sequence*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 20. 2012: 3365.
5. Ghiglia, D.C. and Pritt, M.D., *Two-dimensional phase unwrapping: theory, algorithms, and software*. 1998: Wiley.
6. Hoult, D.I. and Phil, D., *Sensitivity and power deposition in a high-field imaging experiment*. J Magn Reson Imaging, 2000. **12**(1): p. 46-67.
7. Brunner, D.O. and Pruessmann, K.P., *B1(+) interferometry for the calibration of RF transmitter arrays*. Magn Reson Med, 2009. **61**(6): p. 1480-8.
8. Stollberger, R. and Wach, P., *Imaging of the active B1 field in vivo*. Magn Reson Med, 1996. **35**(2): p. 246-51.

Schnelle und selektive NMR-spektroskopische Lokalisierung von eingeschlossenem Xenon durch optimales Einbeziehen der reversiblen Bindung

Martin Kunth, Jörg Döpfert, Leif Schröder

Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), ERC Project BiosensorImaging, Campus Berlin-Buch, Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin

Xenon-Kerne bieten für die NMR-Bildgebung viele vorteilhafte Eigenschaften, welche insbesondere für die Steigerung der normalerweise geringen Sensitivität von Bedeutung sind: 1) Das Gas kann durch optisches Pumpen und Spin-Austausch hyperpolarisiert werden, was zu einer ca. 10^4 -fachen Erhöhung der verfügbaren Netto-Magnetisierung führt [1]. 2) Die NMR-Resonanzfrequenz der ^{129}Xe -Atome ist extrem sensitiv gegenüber Änderungen in der molekularen Umgebung [1]. Im hyperpolarisierten Zustand bleiben Xe-Signale dadurch trotz geringer Spindichte sehr gut identifizierbar, ohne dass sie – wie typischerweise bei der Protonenbildgebung der Fall – vom unspezifischen Hintergrund überdeckt werden. 3) Xenon-Atome können im gelösten Zustand reversibel von Wirtsstrukturen wie beispielsweise Cryptophan-Käfigen gebunden werden [2]. Alle diese Merkmale motivierten die Entwicklung von sogenannten Xenon-Biosensoren [3] mit dem biologisch unbedenklichen Gas als Kontrastmittel. Ein solcher Sensor besteht im Wesentlichen aus einem Xe-Wirtsmolekül (dem sogenannten Käfig), einem Linker sowie einem Target-Liganden, wodurch ein „Andocken“ des Sensors an eine bestimmte Zielstruktur ermöglicht wird (siehe Abbildung 1). Aufgrund der hohen Sensitivität können dann gelöstes Xe (Xe@Lösung), im „freien“ Sensor gebun-

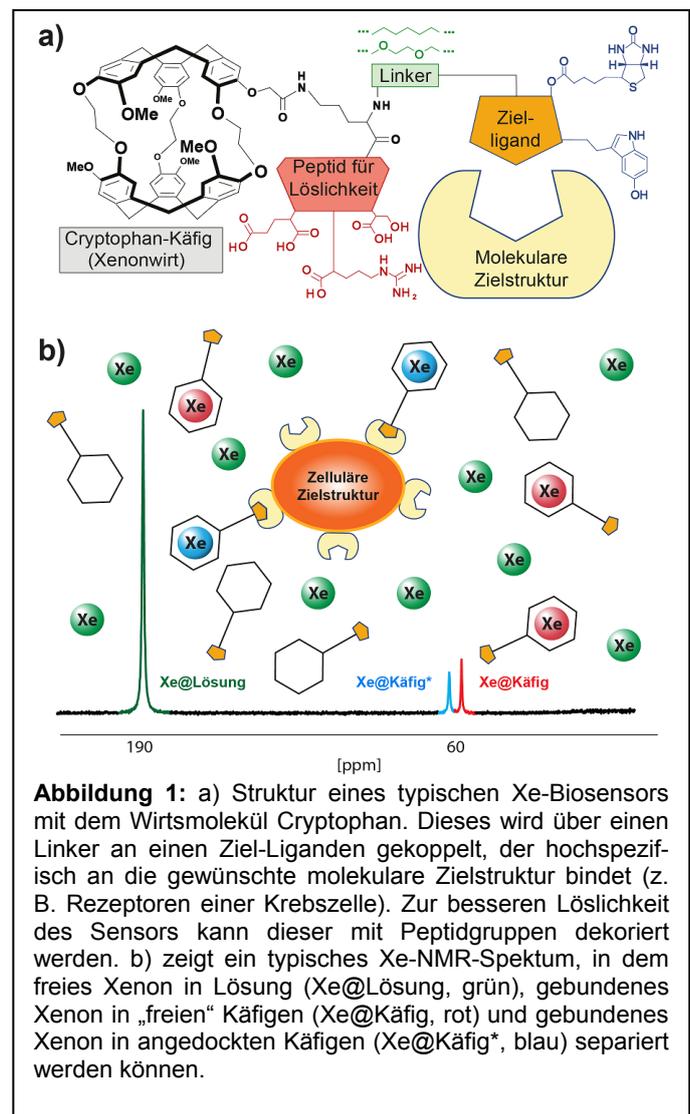


Abbildung 1: a) Struktur eines typischen Xe-Biosensors mit dem Wirtsmolekül Cryptophan. Dieses wird über einen Linker an einen Ziel-Liganden gekoppelt, der hochspezifisch an die gewünschte molekulare Zielstruktur bindet (z. B. Rezeptoren einer Krebszelle). Zur besseren Löslichkeit des Sensors kann dieser mit Peptidgruppen dekoriert werden. b) zeigt ein typisches Xe-NMR-Spektrum, in dem freies Xenon in Lösung (Xe@Lösung , grün), gebundenes Xenon in „freien“ Käfigen (Xe@Käfig , rot) und gebundenes Xenon in „angedockten Käfigen“ (Xe@Käfig^* , blau) separiert werden können.

den. Ein solcher Sensor besteht im Wesentlichen aus einem Xe-Wirtsmolekül (dem sogenannten Käfig), einem Linker sowie einem Target-Liganden, wodurch ein „Andocken“ des Sensors an eine bestimmte Zielstruktur ermöglicht wird (siehe Abbildung 1). Aufgrund der hohen Sensitivität können dann gelöstes Xe (Xe@Lösung), im „freien“ Sensor gebun-

denes Xe (Xe@Käfig) so wie im „angedockten“ Sensor gebundenes Xe (Xe@Käfig*) spektral nachgewiesen werden.

Bei niedrigen Biosensor-Konzentrationen erfordert die direkte Detektion des Xe@Käfig zur molekularen Bildgebung jedoch eine Vielzahl an Repetitionen über mehrere Stunden, da dann nur sehr wenige Xe-Atome im Käfigmolekül gebunden sind und ca. 99% der nutzbaren Hyperpolarisation frei in Wasser gelöst ist [4]. Da die Bindung von Xe im Wirtsmolekül rever-

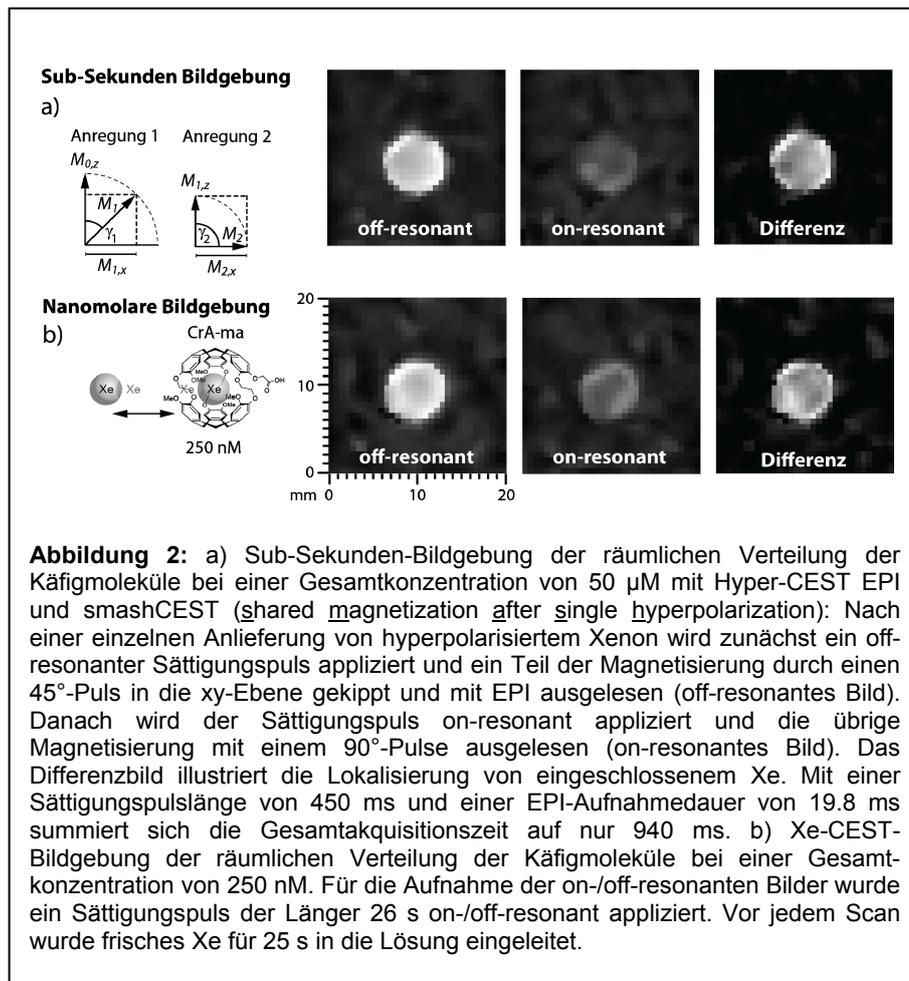


Abbildung 2: a) Sub-Sekunden-Bildgebung der räumlichen Verteilung der Käfigmoleküle bei einer Gesamtkonzentration von 50 µM mit Hyper-CEST EPI und smashCEST (shared magnetization after single hyperpolarization): Nach einer einzelnen Anlieferung von hyperpolarisiertem Xenon wird zunächst ein off-resonanter Sättigungspuls appliziert und ein Teil der Magnetisierung durch einen 45°-Puls in die xy-Ebene gekippt und mit EPI ausgelesen (off-resonantes Bild). Danach wird der Sättigungspuls on-resonant appliziert und die übrige Magnetisierung mit einem 90°-Pulse ausgelesen (on-resonantes Bild). Das Differenzbild illustriert die Lokalisierung von eingeschlossenem Xe. Mit einer Sättigungspulslänge von 450 ms und einer EPI-Aufnahmedauer von 19.8 ms summiert sich die Gesamtakquisitionszeit auf nur 940 ms. b) Xe-CEST-Bildgebung der räumlichen Verteilung der Käfigmoleküle bei einer Gesamtkonzentration von 250 nM. Für die Aufnahme der on-/off-resonanten Bilder wurde ein Sättigungspuls der Länger 26 s on-/off-resonant appliziert. Vor jedem Scan wurde frisches Xe für 25 s in die Lösung eingeleitet.

sibel ist, besteht dennoch die Möglichkeit, fast alle hyperpolarisierten Xe-Atome mittels chemical exchange saturation transfer (CEST) in den Messprozess mit einzubeziehen. So wird bei Hyper-CEST [5] ein selektiver Sättigungspuls verwendet, um die Netto-Magnetisierung des Sensor-gebundenen hyperpolarisierten Xenons zu zerstören. Durch chemischen Austausch werden die nun depolarisierten Xe-Atome durch neue hyperpolarisierte Kerne ersetzt. Wird dieser Puls für eine bestimmte Zeitdauer eingestrahlt, so akkumuliert sich eine Vielzahl depolarisierter Xe-Atome in der unmittelbaren Umgebung des Sensors und es kommt in diesem Bereich zu verstärkter Signalauslöschung. Die Subtraktion eines Bildes, bei dem der Sättigungspuls „on-resonant“ mit der Frequenz des Sensor-gebundenen Xe eingestrahlt wird, von einem mit „off-resonantem“ Sättigungspuls aufgenommenen Bild ergibt ein CEST-Differenzbild, in dem diejenigen Bereiche hell aufleuchten, in denen der Biosensor lokalisiert ist.

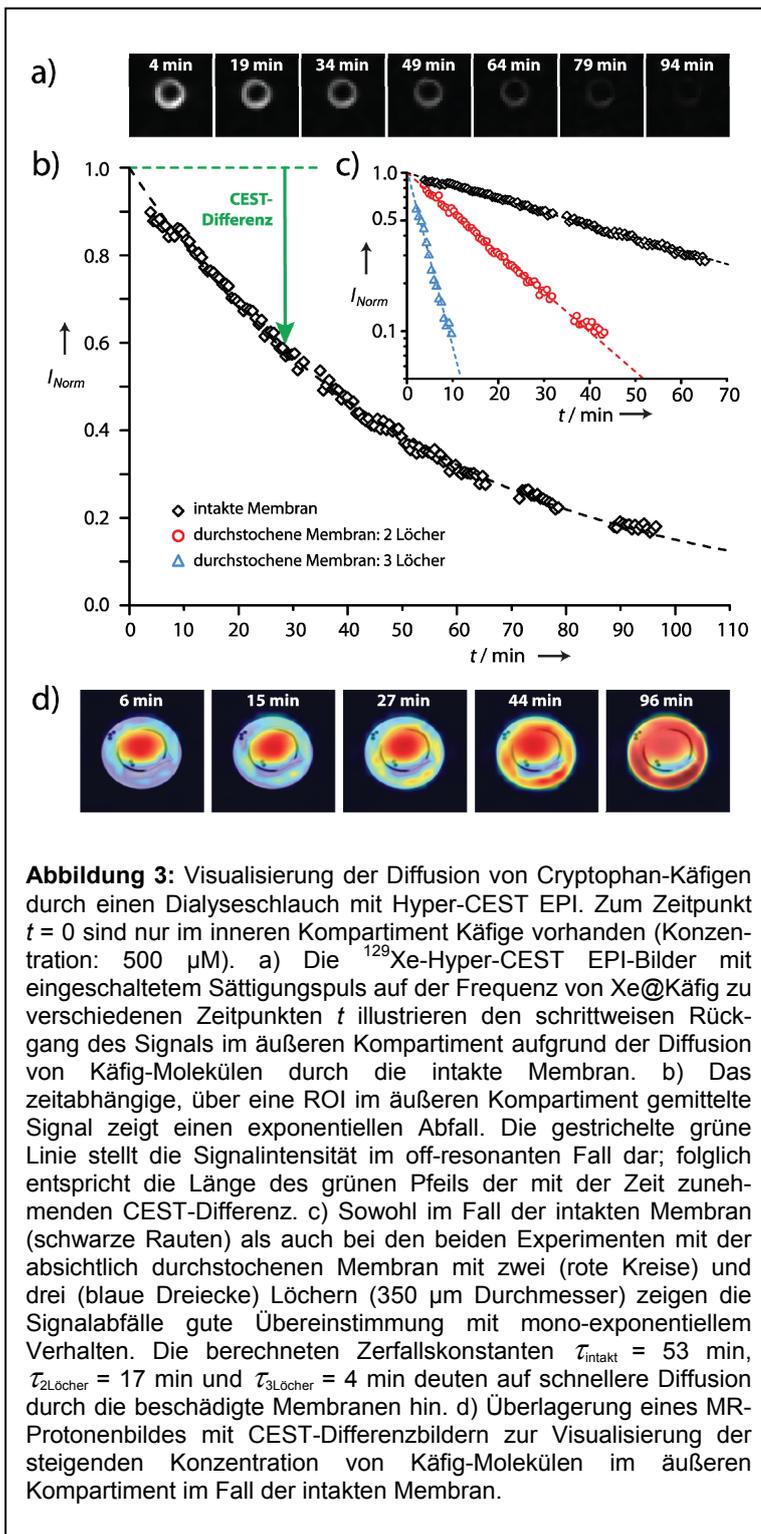
Die bisherige Implementierung der Hyper-CEST-Bildgebung beruhte jedoch auf einer verhältnismäßig geringen Xe-Magnetisierung (5% Polarisation) in Lösung und einer zeitaufwändigen CSI-Auslese [5] mit repetitiver Xe-Anlieferung. Die daraus resultierende lange Aufnahmezeit machte bislang nur die Darstellung eines einzelnen Sensor-Signals möglich. In diesem Projekt wird gezeigt, dass eine ausreichend hohe Ausgangsmagnetisierung die Verwendung schnellerer Auslesetechniken und dadurch u.a. die gleichzeitige Detektion verschiedener Sensoren bzw. Bindungsereignisse ermöglicht (sog. ‚Multiplexing‘) [6]. Dies wird bei

CEST durch Variieren der Frequenz des Sättigungspulses erreicht, um so die spektrale Information in sogenannten z-Spektren zu kodieren.

Beitrag M. Kunth: Zunächst wird die drastische Reduktion von Aufnahmedauer und benötigter Sensor- bzw. Käfigkonzentration durch Kombination von Hyper-CEST mit einer EPI-Auslese gezeigt. Da EPI eine single-shot-Methode ist, wird hier im Gegensatz zum CSI die vorhandene Hyperpolarisation von ca. 16% nach einer Xe-Anlieferung zur Kodierung eines kompletten Bildes verwendet. Durch Einsatz eines variablen Flipwinkels können sogar zwei Aufnahmen – die minimale Anzahl zur Berechnung eines CEST-Differenzbildes – erstmalig in unter einer Sekunde mit nur einer Xe-Anlieferung realisiert werden (sog. smashCEST-Methode; Abbildung 2a). Des Weiteren ist die Technik in der Lage, Käfigkonzentrationen im nanomolaren Bereich lokalisiert nachzuweisen (Abbildung 2b) und damit in Größenordnungen vorzustößen, wie sie *in vivo* für mögliche Target-Moleküle erwartet werden. Was mit konventioneller direkter Detektion eine

Akquisitionszeit von über 1000 Jahren bedeuten würde, konnte hier einschließlich Xe-Anlieferungen in 102 s realisiert werden.

Eine Anwendung dieser schnellen Xe-MR-Bildgebung ist die Aufnahme zeitaufgelöster Studien zur Diffusion der Cryptophan-Käfige durch einen Dialyseschlauch – ähnlich einer zeitabhängigen Kontrastmittel-Anreicherung. Dazu wurde ein solcher Schlauch im Phantom platziert und zum Zeitpunkt $t = 0$ min mit einer Lösung aus DMSO und 500 μM Käfig-Molekülen gefüllt. In beide Volumina wurde nun Xe eingeleitet. Abbildung 3a zeigt Teile eine Bildserie (je eine Aufnahme



alle 33 s) mit ansteigender CEST-Antwort im äußeren Kompartiment. Das Signal aus dieser Region zeigt gute Übereinstimmung mit einem mono-exponentiellen Abfall (Abbildung 3b). Die berechnete Zeitkonstante von $\tau = 53$ min verringerte sich auf $\tau = 17$ min bzw. $\tau = 4$ min, nachdem die Membran zwei- bzw. dreimal mit einer 350 μm dicken Nadel durchstoßen wurde (Abbildung 3c). In Abbildung 3d ist die aufgrund der Diffusion von Käfigen ins äußere Kompartiment steigende CEST-Antwort in Falschfarben dargestellt. Dieses Experiment demonstriert die Realisierbarkeit von zeitaufgelösten Studien zur Biosensor-Aufnahme für zukünftige Anwendungen *in vivo*. Ein solches Modellexperiment wäre mit direkter Auslese nur sehr schwer durchzuführen, da die notwendige Erneuerung der Xe-Atmosphäre nach ein paar Bildern im Vergleich zur Diffusionsdauer zu viel Zeit kosten würde.

Beitrag J. Döpfert: Die mit der vorgestellten Methode erzielte Sensitivitätssteigerung erlaubt nun weiterhin zum ersten Mal die Aufnahme kompletter Bildserien mit spektraler Auflösung in akzeptabler Zeit. Hierbei wird die Frequenz des Sättigungspulses von Bild zu Bild variiert, um die chemische Verschiebung zu kodieren. Zur Demonstration wurde ein Modellsystem entwickelt, in dem die Frequenz der Xe@Käfig-Resonanz über Änderung des DMSO/Wasser-Verhältnisses der Lösung einstellbar ist.

Um Multiplexing zweier verschiedener funktionalisierter Käfige zu simulieren, wurde ein Doppelphantom (Abbildung 4c) verwendet und die Xe@Käfig-Resonanzen beider Kompartimente so eingestellt, dass sie eine chemische Verschiebung von 131 Hz (d.h. 1,2 ppm @9,4 Tesla) zueinander aufwies (Abbildung 4a). Alle 33 s wurde nach frischer Xe-Anlieferung ein single-shot-Bild in Sättigungsfrequenz-Schritten von 20 Hz aufgenommen. Abbildung 4b zeigt die z-Spektren, die aus gemittelten

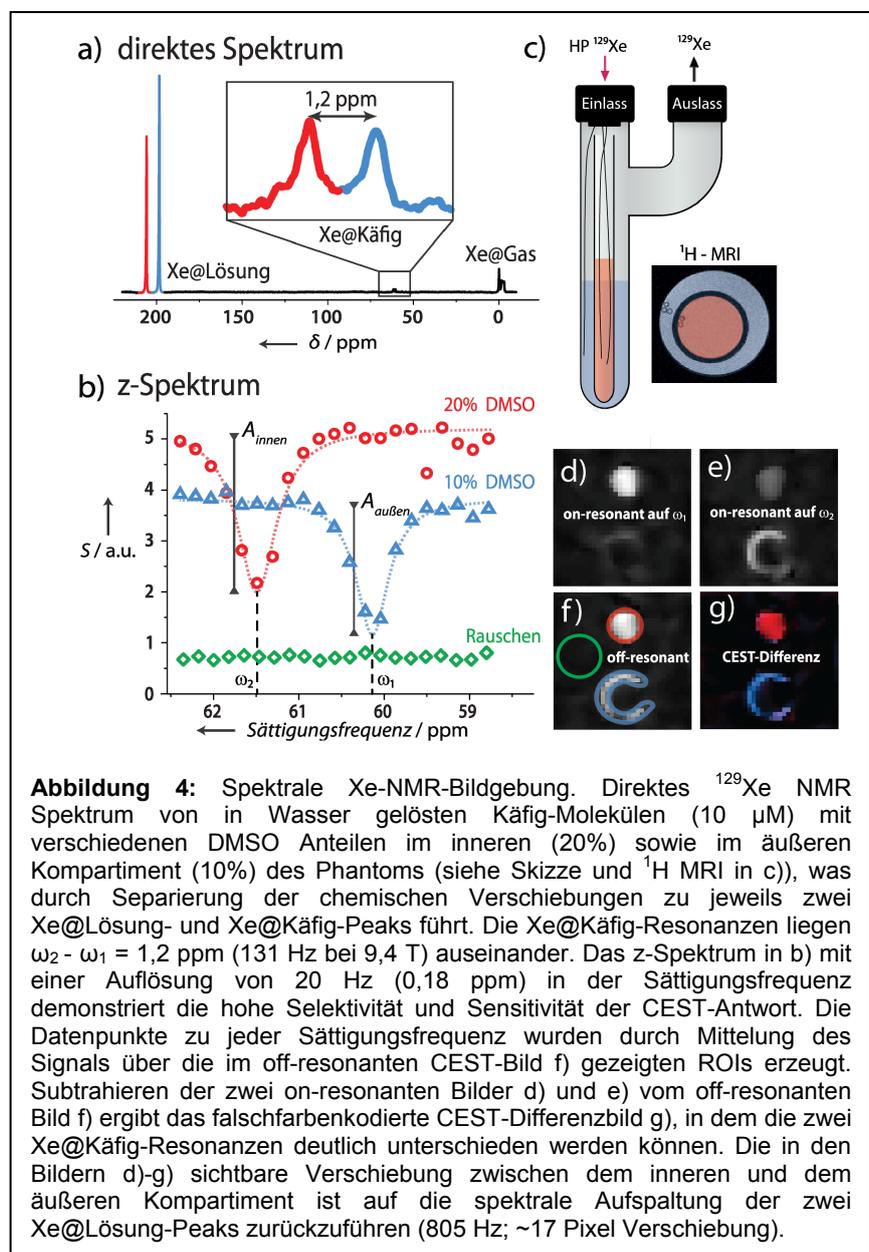


Abbildung 4b zeigt die z-Spektren, die aus gemittelten

Intensitäten verschiedener Signalbereiche (regions-of-interest, ROIs) über die CEST-Antwort berechnet wurden. In den Abbildungen 4d-g sind die entsprechenden ^{129}Xe -Bilder zu sehen. Die Methode kann die beiden verschiedenen Lösungen klar separieren und zeigt eine selektive CEST-Antwort in einem Bereich, während der andere unberührt bleibt (Abbildung 4d, e). Die Falschfarbendarstellung der separaten CEST-Antworten in Abbildung 3g illustriert eine gute Sensitivität mit herausragender chemischen Spezifität bei gleichzeitiger Schichtselektion (eine selektive Auslese von ~ 235 Hz getrennten Resonanzen wurde in Referenz [7] gezeigt, allerdings ohne die Möglichkeit der Sichtselektion).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die optimierte Ausnutzung der reversiblen Bindung von Xe mit einem Wirts-Molekül durch Hyper-CEST in Kombination mit einer EPI-Auslese eine signifikante Verbesserung der ^{129}Xe -NMR-Bildgebung darstellt. Neben der Darstellung der räumlichen Verteilung der Käfigmoleküle im nanomolaren Konzentrationsbereich konnte des Weiteren auch erstmalig Sensor-Bildgebung in unter einer Sekunde realisiert werden. Diese Verbesserungen ermöglichen z.B. die Aufnahme ganzer z-Spektren in akzeptabler Zeit sowie die Untersuchung von dynamischen Prozessen. Dabei ist das Potential noch nicht ausgeschöpft: In den hier vorgestellten Experimenten wurde mit einer Gasmischung gearbeitet, die nur 1,25% ^{129}Xe enthielt, welches wiederum nur zu ca. 16% polarisiert war. Außerdem besteht die Möglichkeit, mehrere Käfigmoleküle an die funktionale Einheit des Sensors zu binden [8] und den Hyper-CEST-Effekt nochmals um ein Vielfaches zu verstärken. Damit könnte die Methode vielfältige Verwendung in zukünftigen Biosensor-Anwendungen *in vivo* und *in vitro* finden.

Referenzen

- [1] Goodson, B.M. Nuclear Magnetic Resonance of Laser-Polarized Noble Gases in Molecules, Materials, and Organisms. *J. Magn. Reson.* **155**, 157-216 (2002)
- [2] Brotin, T., Dutasta, J.P. Cryptophanes and their complexes - present and future. *Chem. Rev.* **109** (1), 88-130 (2009)
- [3] Spence, M. M. *et al.* Functionalized xenon as a biosensor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 10654-10657 (2001)
- [4] Hilty, C., Lowery, T. J., Wemmer, D. E. & Pines, A. Spectrally resolved magnetic resonance imaging of a xenon biosensor. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 70-73 (2006)
- [5] Schröder, L., Lowery, T. J., Hilty, C., Wemmer, D. E. & Pines, A. Molecular imaging using a hyperpolarized xenon biosensor. *Science* **314**, 446-449 (2006)
- [6] Kunth, M., Döpfert, J. *et al.* Optimized use of reversible binding for fast and selective NMR localization of caged xenon. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 8217-8220 (2012)
- [7] Kotera, N., Tassali, N., Léonce, E., Boutin, C., Berthault, P., Brotin, T., Dutasta, J.P., Delacour, L., Traoré, T., Buisson, D.A., Taran, F., Coudert, S., Rousseau, B. A Sensitive Zinc-Activated ^{129}Xe MRI Probe. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 4100-4103 (2012)
- [8] Meldrum, T., Seim K., Bajaj, V., Palaniappan, K., Wu, W., Francis, M., Wemmer, D., Pines, A Xenon-Based Molecular Sensor Assembled on an MS2 Viral Capsid Scaffold. *JACS.* **132**, 5936-37 (2010)

Reproducible resting-state fMRI of the mouse brain using a cryoprobe at 7 Tesla

Anna Mechling^{1,3}, Neele Saskia Hübner^{1,2,3}, Hsu-Lei Lee¹, Jürgen Hennig¹, Dominik von Elverfeldt¹ and Laura-Adela Harsan¹

¹Department of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

²Faculty of Biology, University Freiburg, Freiburg, Germany, ³equally contributed to this work

Introduction:

Resting state fMRI (rsfMRI) has recently developed as a powerful non-invasive tool for studying the functional connectivity within the human brain [1-5]. Detecting spontaneous, low frequency fluctuations in the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) signal, and their temporal correlations, rsfMRI provides a mean for investigating whole brain neuronal activity at rest. Being able to discover functional connectivity networks across all brain regions, rsfMRI bears an important advantage over classical fMRI, where primarily task related brain areas are under focus. Recently, there is growing interest in translation of rsfMRI experiments in small animals, as a large number of human neurological disorders are modeled in mice and rats. The technique offers the possibility for testing brain functional reorganization during disease, but also allows to uncover functional correlates of genetic or drug related manipulations (i.e. using genetic or experimentally created mouse models). The focus of rsfMRI in rodents is currently in rats as for instance in Kalthoff et al. [6]. Depicting unbiased activation patterns in the mouse brain with rsfMRI is difficult to achieve and was only attempted in one previous study [7]. The requirements of very stable physiological parameters during imaging as well as the choice and level of anesthesia make rsfMRI in mice a big challenge.

The main goal of this study is therefore to establish a robust and reliable framework for reproducible rsfMRI of the mouse brain. We demonstrate here reliable rsfMRI in mice lightly anesthetized with the α_2 -adrenoceptor agonist medetomidine (MD) using a mouse head adapted cryoprobe at 7 Tesla. To our knowledge, we provide the first quantitative assessment of activation pattern stability revealed by independent component (ICA) and ICASSO [8] group analysis of rsfMRI data in mice. For fine grained mapping of functional brain architecture we show here the advantages of using 100 components analysis over 40 ICA.

Materials and Methods:

RsfMRI was performed in 8 to 9 weeks old C57BL/6N female mice (n=13). The animals were maintained under isoflurane anesthesia during imaging preparation (stereotaxic fixation on the mouse bed, attachment of physiological monitoring devices and insertion of the catheter for MD anesthesia). To avoid the inhibitory effects of the isoflurane on BOLD signal, the anesthesia was further switched to medetomidine (Domitor, Pfizer, Karlsruhe, Germany). Moderate MD sedation was initially induced by a subcutaneous (sc) bolus injection (0.3 mg MD per kg body weight in 100 μ l 0.9% NaCl-solution). 15 minutes later, the animals received a continuous sc infusion of MD through a MRI compatible catheter (0.6 mg per kg body weight in 200 μ l per hour). After the experiment, the animals were allowed to spontaneously recover, without injection of the antagonist atipamezole, in order to avoid stressing their cardiovascular system.

Maintenance of physiological conditions at constant parameters:

Throughout the imaging sessions, body temperature and respiration rate were assessed, via a rectal probe and a pressure sensitive pad placed underneath the abdomen. Monitoring of the blood oxygen saturation and heart rate was done with a pulseoxymeter clipped to the hind paw. A cooling/heating system via water pipelines implemented into the mouse bed maintained the body temperature at 35.5 ± 1.5 °C during scanning. Imaging data was only collected at blood oxygen saturation values of 97 - 99 %.

Data Acquisition:

Imaging was performed with a 7 T small bore animal scanner (Biospec 70/20, Bruker, Germany) and a mouse head adapted cryocoil (MRI CryoProbe, Bruker, Germany). Data was acquired using single shot Gradient Echo EPI (TE/TR = 10ms/1700ms). The whole mouse brain (excluding the cerebellum) was covered using 12 slices (0.7 mm slice thickness), with a field of view of 1.92×1.2 cm² and an acquisition matrix of 128 x 80. This resulted in a planar spatial resolution of 150×150 μ m². 200 volumes were recorded in interlaced fashion for each run. 21 rsfMRI scans out of 13 animals were included for data analysis.

Data Preprocessing:

The preprocessing was done using MATLAB (MathWorks) and the fMRI tool of the Statistical Parametric Mapping (SPM8) software. Initially, a realignment of the 200 volumes to the first one was done, to correct for motion in each single scan. For group analysis, the data was spatially normalized and aligned to a template, which was chosen to be the first volume of one arbitrary mouse in the setup. Smoothing was performed with a Gaussian kernel of FWHM $0.4 \times 0.4 \times 1$ mm³.

Data Processing: Group Independent Component Analysis (ICA) using the MATLAB tool GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox, v1.3i, Calhoun et al.) was carried out on combined 21 rsfMRI data sets. Analyzing the animals as one group increased the statistical relevance of the activation patterns found by independent component analysis.

ICA has been extensively used to analyze resting-state fMRI data in humans as well as in animal studies. In the purely data-driven ICA method, the BOLD signal is divided into components resulting from sources which are regarded as being independent and the voxels within one single component are considered as functionally connected to each other. Despite the well known stochastic nature of the ICA algorithm [9], the reproducibility of the resulting activation patterns, specific for each independent component was not investigated for animal brain. We conducted here a robust analysis of the mouse brain resting-state fMRI data using ICASSO [8], a method based on running the ICA algorithm many times with slightly different conditions (i.e. bootstrapping and/or varying initial conditions) and taking the results of each run into account to finally give one averaged set of components. This tool allowed to visualize the component clustering and provided a quantitative measure of the robustness of the identified components: the 'quality index' I_q . This index evaluated the compactness and isolation of each cluster. One crucial step was the choice of number of components to be extracted by the algorithm. As Himberg [8] suggested, the final selection of the number of clusters should be done by the user investigating the results given by GIFT, as it is not clear – not even from the biological point of view - how many components one would expect. Therefore, we comparatively evaluated 40, 60 and 100 components.

Results and Discussion:

We demonstrate the feasibility of reliable and reproducible rsfMRI in the mouse, by evaluating data collected from animals subjected to light sedation using medetomidine. The impact of physiological noise on the BOLD signal was minimized by monitoring and maintaining constant physiological parameters along the imaging sessions. This ensured a reliable measurement status over several scans in one animal as well as between animals. We obtained highly reproducible, distinct activation patterns using 40, 60 and 100 components using group ICA (ICASSO). Most identified components were located in specific anatomical regions, as exemplified in Fig. 1.

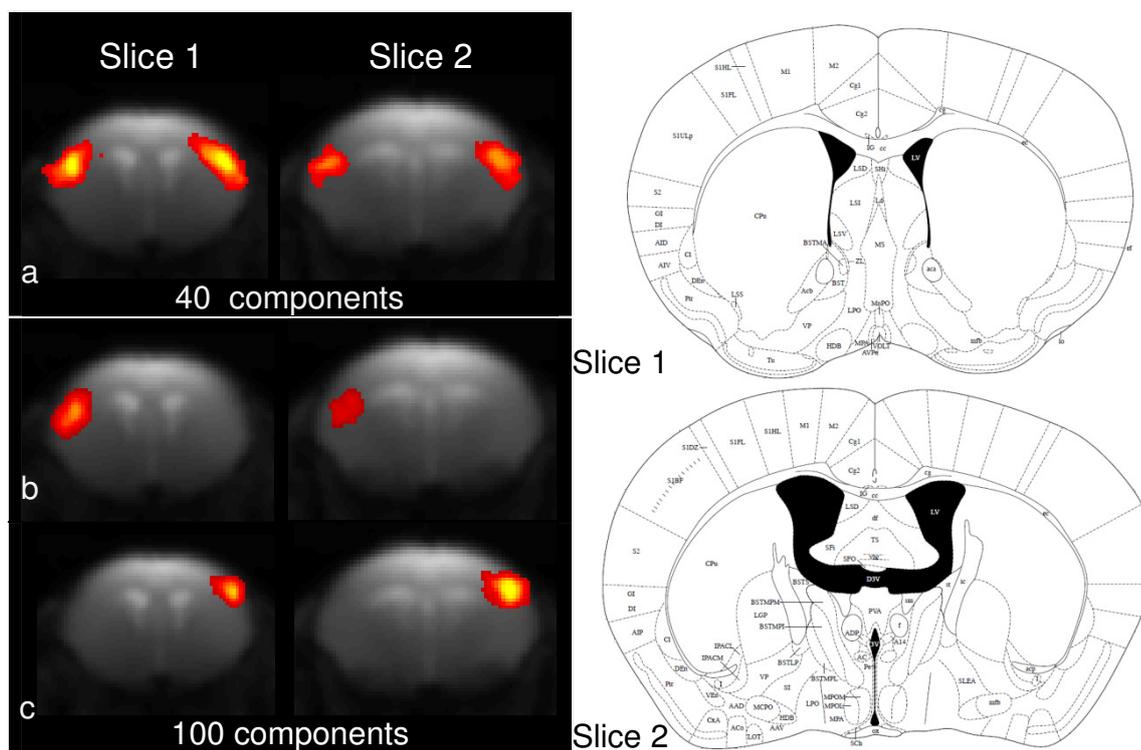
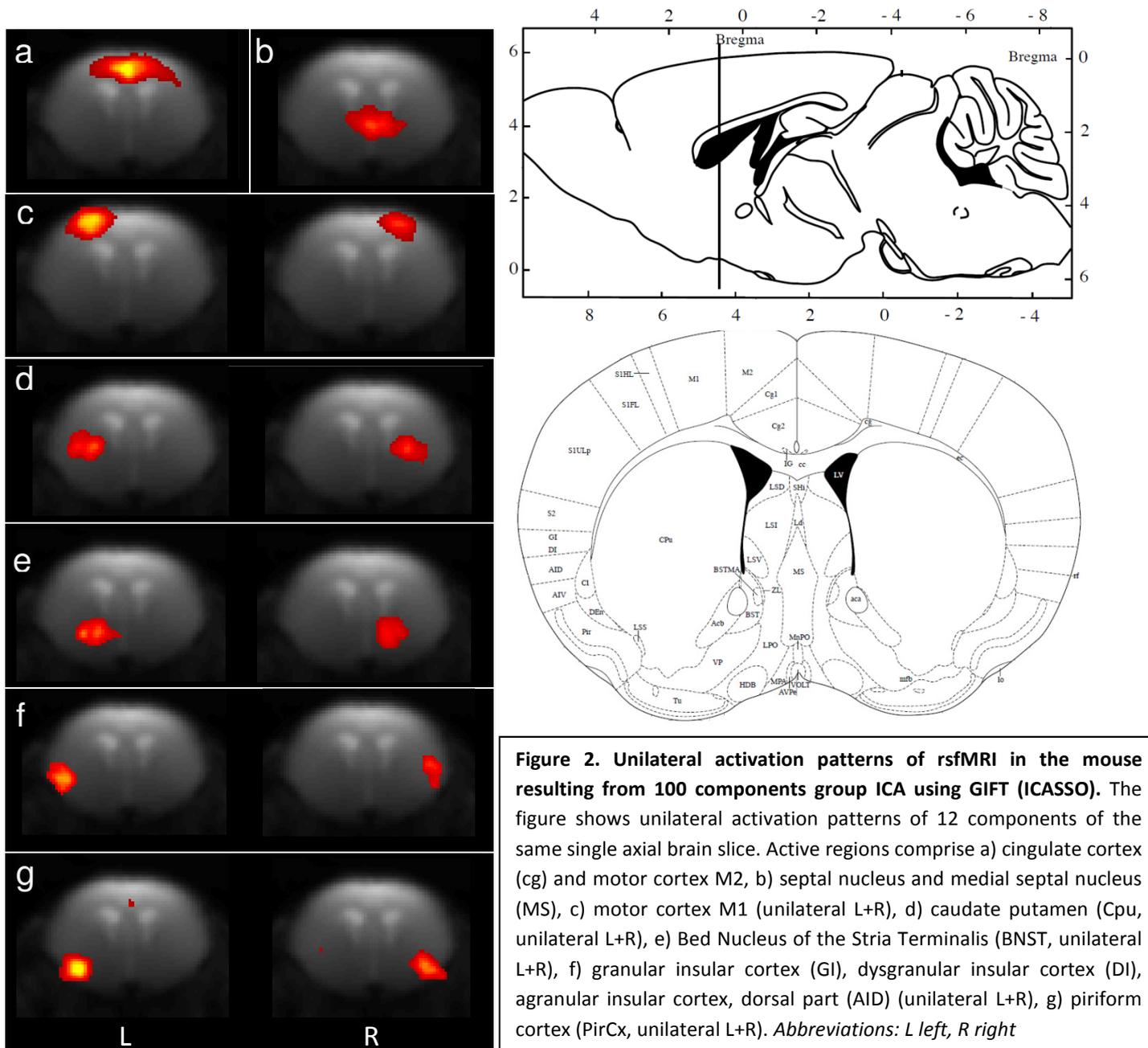


Figure 1. Bilateral and unilateral activation patterns resulting from 40 (a) and 100 (b and c) components group ICA (ICASSO) of mouse brain rsfMRI, respectively. (a) Bilateral activation of S1BF (primary somatosensory cortex - barrel field) and extending to S2 (secondary somatosensory cortex) area, in two consecutive MRI slices (Slice 1: Bregma 0.62 mm, Slice 2: Bregma -0.22 mm, adapted from Paxinos Mouse Brain Atlas [10]) within one component, resulting from 40 components ICA using group analysis. (b and c) Unilateral activation of S1/S2 left (b) and S1 right (c) resulting from 100 components ICA using group analysis. Spatial color-coded z-maps are displayed on GE-EPI images. The coloring represents the correlation strength of the time course in each voxel compared to the mean time course of the respective component (increasing from deep red to yellow) in arbitrary units.

The results revealed the refinement of the functional specification when increasing the number of components used for analysis. We comparatively discuss here the results of 40 and 100 group ICA (ICASSO). Figure 1 (a) exemplifies a component identified with 40 group ICA (ICASSO) at anatomically well defined somatosensory cortex (S1BF and S2), functionally linking these areas in both hemispheres (bilateral activation). Bilateral components were dominant for 40 ICA (ICASSO) and comprised not only cortical regions but also combined bilateral areas of the striatum, thalamus, or bilaterally located clusters of nuclei of the limbic system (i.e. nucleus accumbens, bed nucleus of the stria terminalis, nuclei of the amygdala). 100 component analysis (Fig 1 b and c) was able to separate these areas, depicting unilateral patterns of activation. Areas distinguished in single components from 40 ICA (ICASSO) were split up in multiple components obtained with 100 ICA (ICASSO) (see Figure 1). This is not only relevant for cortical regions. Thalamic nuclei for example, clustered in one component with 40 ICA (ICASSO), were clearly separated, indicating that within this area, different nuclei have slightly different low frequency fluctuation dynamics of the BOLD signal. Figure 2 further illustrates the patterns of activation depicted with 100 components group ICA (ICASSO), in well defined and anatomically meaningful regions of the mouse brain.



Unilateral activation patterns of 12 components of the same single axial brain slice are displayed in Figure 2. Active regions comprise cingulate cortex (cg) and motor cortex M2 (a), septal nucleus and medial septal nucleus (MS) (b), unilateral motor cortex M1, left and right (c), unilateral caudate putamen (Cpu), left and right (d), unilateral Bed Nucleus of the Stria Terminalis (BNST), left and right (e), unilateral granular insular cortex (GI), dysgranular insular cortex (DI) and agranular insular cortex, dorsal part (AID), left and right (f), as well as unilateral piriform cortex (PirCx), left and right (g).

Quantitative assessment of activation pattern stability:

The reliability of the independent components resulting from 40 and 100 components analysis was tested using the 20 runs of the ICA (ICASSO) algorithm on 21 scans (from 13 animals). The results from 40 components analysis indicated a reasonable, well-clustered similarity graph (not shown). However, for several components, the graph suggests that splitting into more subcomponents would result in an even tighter clustering. In these cases, the activation pattern was spread over several brain anatomical regions included in one single component. The clustering index, I_q was higher than 0.8 for all 40 components. 39 out of 40 components (97.5%) had an $I_q > 0.9$. This demonstrated a strong reliability of the identified 40 components.

We further tested the reliability of the results when achieving a better spatial definition of the activity patterns with 100 components analysis. 20 runs of the ICASSO algorithm for 100 components group analysis resulted in a quality index $I_q > 0.8$ in 82% of the components. 55% of the 100 components had $I_q > 0.9$. The 100 components ICA (ICASSO) also reveals reliable components not found with the 40 components analysis before and a much more detailed view of activity patterns associated with individual brain regions down to a level of single brain nuclei as exemplified in Figure 2.

Conclusion:

Our study demonstrated the implementation of reliable rsfMRI for functional connectivity measurements in the mouse brain, the most intensively used system in fundamental neuroscience. We quantitatively evaluated the stability of the activation patterns obtained with 40, 60 and 100 components using group ICA (ICASSO) algorithm and we obtained highly reproducible results. Our data revealed the advantages of 100 component analysis for fine grained mapping of the mouse brain functional architecture (down to distinct, individually detected brain nuclei). This opens interesting perspectives for translational studies in mouse models of brain disorders.

References:

[1] Biswal et al., *Magn. Reson. Med.*, 1995, 34(4):537-41; [2] Biswal et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(10):4734-9; [3] Damoiseaux et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(37):13848-53; [4] Van den Heuvel et al., *Eur Neuropsychopharmacol.*, 2010, 103(37):13848-53; [5] Segall et al., *Front Neuroinform.*, 2012, 6:10; [6] Kalthoff et al., *NeuroImage*, 2011, 54(4):2828-39; [7] Jonckers, *PlosOne*, 2011, 6(4):e18876; [8] Himberg et al., *NeuroImage*, 2004, 22(3):1214-22; [9] Hyvärinen et al., *Neural Netw.*, 2000, 13(4-5):411-30; [10] Paxinos and Franklin, *K.B.J.*, 2001

Kombination von BOLD-fMRT und optischer Detektion neuronaler Aktivität

Florian Schmid¹, Albrecht Stroh², Lydia Wachsmuth¹, Cornelius Faber¹

¹Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Universitätsklinikum Münster

²AG Molekulares Imaging und Optogenetik, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung

Die funktionelle BOLD (blood oxygenation level dependent) MRT ist ein verbreitetes Verfahren zur nichtinvasiven Darstellung von Hirnaktivität. Das Anwendungsgebiet ist weit und reicht von der Planung von Operationen zur Entfernung von Hirntumoren in der klinischen Routine bis zu neurologischen, psychiatrischen und psychologischen Fragestellungen. Dabei führt neuronale Aktivität mittelbar über den Prozess der neurovaskulären Kopplung (NVC) zu lokaler Erhöhung von Blutfluss, Blutoxygenierung und Blutvolumen. Diese Änderungen modulieren T_2^* mit einer charakteristischen hämodynamischen Antwortfunktion, so dass indirekt auf Hirnaktivität zurückgeschlossen werden kann. Der Prozess der NVC ist bislang im Detail noch unverstanden, da es sich um eine sowohl zeitlich als auch räumlich komplexe Signaltransduktionkette handelt, die drei distinkte Zellpopulationen im ZNS (Neuron, Astrozyt, Perizyt) beinhaltet [1].

N. Logothetis machte 2010 darauf aufmerksam, dass ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen überschwelliger neuronaler Aktivität und BOLD-Effekt zwar oft als gegeben angenommen wird, jedoch nicht erwiesen ist [2]. Um diese Kausalität zu untersuchen, ist die Kombination von fMRT mit einer Methode notwendig, mit der neuronale Aktivität direkt, lokalisiert und zellspezifisch gemessen werden kann. Elektrophysiologische Messungen erlauben eine direkte Messung neuronaler Aktivität, jedoch ist die räumliche Spezifität nur eingeschränkt gegeben, da auch starke neuronale Populationssignale weit entfernt von

der Detektionselektrode aufgenommen werden [3]. Darüber hinaus wird die Messung durch die Magnetfelder bei der MRT erheblich beeinflusst.

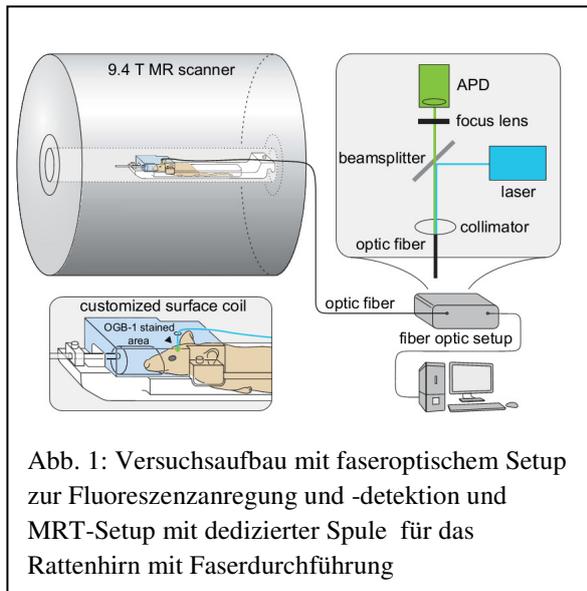
Neuronale überschwellige Aktivität ist mit der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration durch das Öffnen spannungsabhängiger Ca-Kanäle bei der Depolarisation der neuronalen Zellmembran korreliert. Die relative Ca^{2+} -Konzentration kann über einen Ca^{2+} -sensitiven Fluoreszenzfarbstoff in Verbindung mit einer optischen Detektion direkt und mit hoher zeitlicher Auflösung erfasst werden [4]. Durch die Kombination beider Methoden wird es möglich, den Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und BOLD-Kontrast zu untersuchen. Kürzlich wurden erste Ergebnisse dieser Methodenkombination von der Gruppe von Fritjof Helmchen veröffentlicht [5].

Ziel dieser Arbeit war es, am Kleintier die simultane Akquisition von BOLD-fMRT und faserbasierter optischer Ca^{2+} -Detektion zu etablieren.

Material und Methoden

Zunächst wurde ein Aufbau für die kombinierte Ca^{2+} -Akquisition mit fMRT entwickelt (Abb. 1). Für die Messung der Fluoreszenz des Ca^{2+} -sensitiven Farbstoffs Oregon Green 488 BAPTA-1 (OGB-1) wurde ein Lasersystem aufgebaut. Das Licht eines Diodenlasers bei 488 nm (Sapphire, Coherent, Dieburg) wird durch einen dichroischen Spiegel und einen Kollimator in eine 200µm Multimode-Glasfaser mit einer numerischen Apertur von 0,48 (Thorlabs, Grünberg)

eingekoppelt. Die Intensität des Lasers wird durch einen akustooptischen Modulator (AOM 3080-125, Crystal Technology, Palo Alto, CA) reguliert. Das aus dem Faserende austretende Licht regt den Fluoreszenzfarbstoff an, und ein Teil des Emissionslichts wird in die Faser zurückgestreut. Über den dichroischen Spiegel und einen Filter wird das Emissionslicht selektiert und zur Detektion auf eine Avalanche-Photodiode (S5354, Hamamatsu Photonics, Herrsching) fokussiert.



An einem 9,4T Bruker Biospec wurde die BOLD-fMRT an weiblichen Fisher-Ratten etabliert. Als Narkosemittel wurden Isofluran und Medetomidin verwendet. Ein sensorischer Reiz wurde als Blockparadigma über eine elektrische Vorderpfotenstimulation (1mA, 9Hz, 1ms Pulsdauer, 4 oder 10s Stimulation, 16 oder 20s Pause) mit einem Konstantstromstimulator (DS5, Digitimer, Welwyn Garden City, UK) ausgelöst. Für simultane fMRT und Ca^{2+} -Fluoreszenzmessungen wurde eine aktiv entkoppelte, abstimmbare Oberflächen-Empfangsspule für den Rattenkopf mit 20 mm Durchmesser und einer Führung für die Glasfaser durch das Spulengehäuse gebaut (s. Abb. 2).



Um fMRT, Stimulation und Ca^{2+} -Aufzeichnung synchron zu starten und zu akquirieren, wurden Labview-Programme entwickelt. Über eine Messkarte (PCI-6259, National Instruments) wird die Laserintensität geregelt, der Trigger für den Start der fMRT-Akquisition geliefert und die Stimulationspulse erzeugt sowie das Signal des APD-Moduls und physiologische Parameter digitalisiert und gespeichert.

Für die kombinierte Messung von Ca^{2+} -Fluoreszenz und BOLD-fMRT wurden weibliche Fisher-Ratten mit Isofluran narkotisiert. Über eine kleine Kraniotomie über dem sensorischen Cortex (1 mm AP, 2mm ML vom Bregma) wurden 1-2 μ l einer Lösung mit dem Fluoreszenzfarbstoff OGB-1 300 μ m tief ins Gewebe injiziert. OGB-1 ist in veresterter Form zellgängig und bleibt nach Spaltung intrazellulär in der neuronalen Population bis zu seiner Metabolisierung nach ca. 2 Stunden. Nach 30 min wurde die Spitze einer entmantelten Glasfaser in das gefärbte Areal eingeführt und mit UV-Kleber am Schädel fixiert. Um Suszeptibilitätseffekte zu reduzieren, wurde der Kopf mit Dentalalginat oder 1% Agar bedeckt.

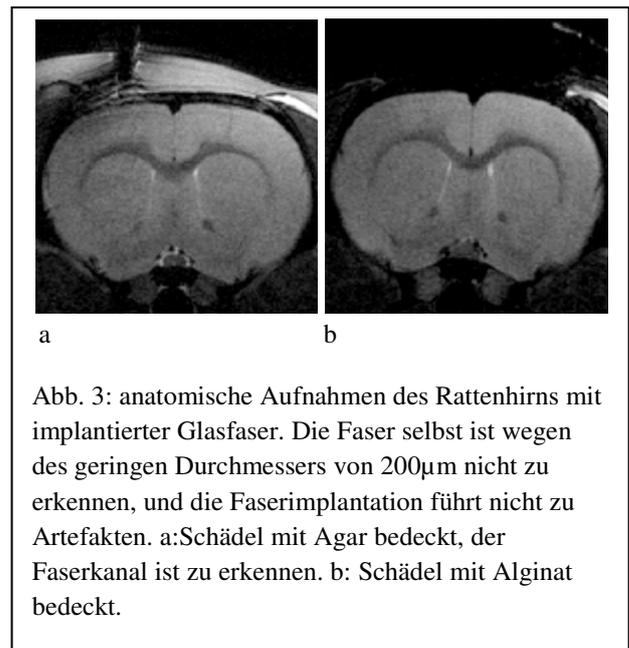
Für die bimodalen Messungen wurden die Tiere auf einer beheizten MR-Liege positioniert. Für die elektrische Stimulation wurden subkutane Nadelelektroden an der linken Vorderpfote verwendet. Die physiologische Überwachung umfasste Atmung, Körpertemperatur und die transkutane Messung von O_2 und CO_2 (TCM4,

Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Nach lokalem Shimmen und der Akquisition anatomischer Referenzbilder wurde von Isofluran auf Medetomidin umgestellt. Mind. 20 min nach Narkoseumstellung und 60 min nach Farbstoffinjektion wurden Ca^{2+} - und fMRT-Messungen durchgeführt. Für die BOLD-fMRT wurde eine single-shot EPI-Sequenz mit TR 1s, TE 18ms, Auflösung $350 \times 325 \mu\text{m}^2$, 6 Schichten, Schichtdicke 1,2mm und TA 10min verwendet. Nach Ende der Messungen wurden die Tiere durch CO_2 -Inhalation getötet und die Gehirne entnommen, geschnitten und Weißlicht- sowie Fluoreszenzbilder aufgenommen.

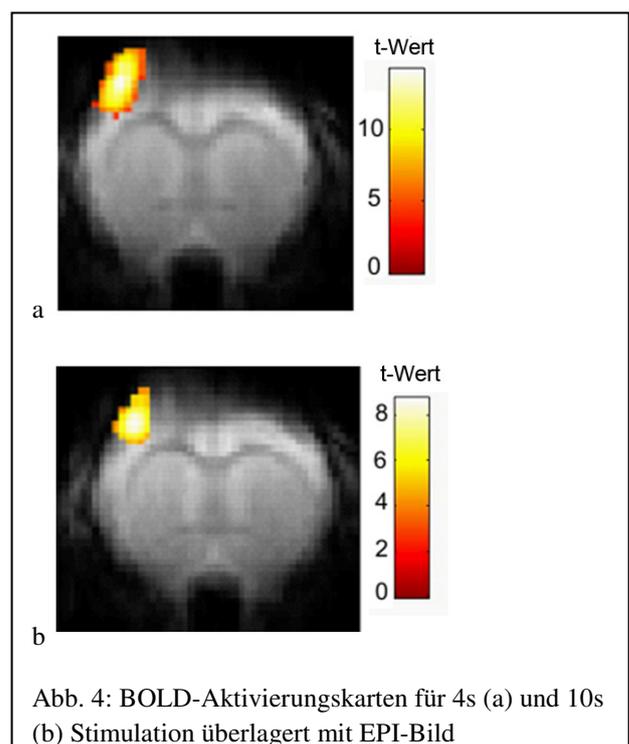
Die fMRT-Datensätze wurden mit SPM8 ausgewertet, die Ca^{2+} -Fluoreszenz mit Igor (WaveMetrics, Portland, OR).

Ergebnisse

BOLD-fMRT und Ca^{2+} -Fluoreszenz konnten simultan akquiriert werden. Die selbst gebaute Oberflächenspule mit Faserdurchführung konnte direkt am Kopf positioniert werden und erzielte etwa 75% des SNRs einer 4-Kanal-Rattenkopfspule von Bruker. Der Biegeradius der Glasfaser lag bei etwa 1cm, wodurch Anregungs- und Fluoreszenzlicht ohne merkliche Verluste transportiert wurden. Die implantierte Glasfaser und die Injektion von OGB-1 führten nicht zu Artefakten oder sonstigen Problemen in der MRT (Abb 3). Nach lokalem Shim auf das Gehirn konnten anatomische Bilder mit RARE wie auch funktionelle Bilder mit EPI in guter Qualität aufgenommen werden. Auch die Detektion der Ca^{2+} -Fluoreszenz wurde durch die MRT nicht gestört.



Unter Medetomidin wurden für beide Stimulationsparadigmen (4 und 10s Blockdesign) stabile BOLD-Antworten im sensorischen Cortex detektiert. Die BOLD-Amplitude lag bei 0,55 bis 1,2 % und konnte durch die hämodynamische Antwortfunktion gefaltet mit dem Stimulus gut modelliert werden. In Abb. 4 sind exemplarisch Aktivierungskarten eines Tieres gezeigt ($p < 0,05$, korrigiert für falsch positive Ergebnisse).



Die Ca^{2+} -Messungen zeigten schnelle neuronale Primärantworten nach einer Latenz von 16 ± 2 ms auf die einzelnen Stimulationspulse. Diese Primärantworten adaptierten unabhängig von der Länge des Stimulationsblockes nach ca. 1 s. In Abb. 5 ist ein Ausschnitt aus einer Ca^{2+} -Messung gezeigt.

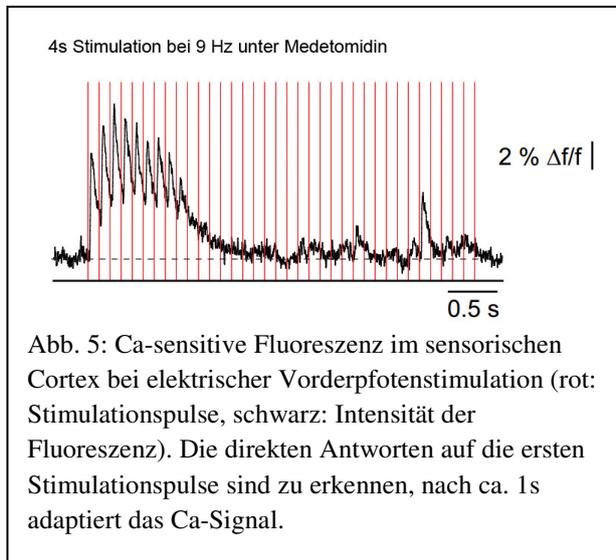
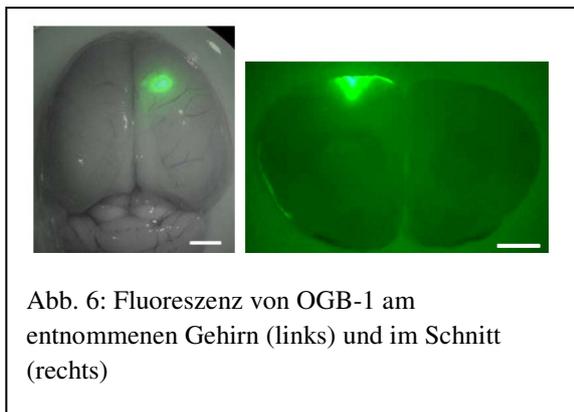


Abb. 6 zeigt die Fluoreszenz des gefärbten Areals im S1-Cortex an einem entnommenen Gehirn. Das gefärbte kegelförmige Areal hat eine Ausdehnung von ca. $600\mu\text{m}$.



Diskussion

Die Kombination der direkten Messung neuronaler Aktivität über Ca^{2+} -sensitive Fluoreszenz mit der BOLD-fMRT, die ein weit verbreitetes, jedoch indirektes Verfahren darstellt, konnte erfolgreich etabliert werden.

Beide Verfahren beeinflussen sich nicht gegenseitig und können daher gut simultan durchgeführt werden. Sie zeigen zuverlässig und reproduzierbar Antworten auf die elektrische Vorderpfotenstimulation. Die Ca^{2+} -Fluoreszenz wird mit hoher zeitlicher Auflösung, jedoch nur an der Stelle der Faserimplantation aufgezeichnet, während die BOLD-fMRT Bilder des ganzen Gehirns mit einer zeitlichen Auflösung im Bereich einer Sekunde liefert. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen eine Adaption der neuronalen Ca^{2+} -Signale nach einigen Stimulationspulsen, während die Länge der BOLD-Antwort von der Stimulationsdauer abhängt. Dies deutet darauf hin, dass zur BOLD-Antwort nicht-neuronale sowie unter-schwellige Mechanismen beitragen und damit Ca^{2+} -Transienten und BOLD-Antwort unterschiedliche Aspekte der neuronalen Aktivierung repräsentieren. Um den spezifischen Einfluss überschwelliger und unter-schwelliger neuronaler Aktivität zu charakterisieren und zu quantifizieren, müssten weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen durchgeführt werden.

Die hochrangige Publikation dieser Kombination vor kurzem durch Schulz et. al. [5] unterstreicht die Bedeutung und das Potential dieses Verfahrens. Dort wurde ein ähnliches Setup verwendet, jedoch erfolgte die elektrische Stimulation mit wesentlich mehr Strom (4mA) und als Narkotikum wurde Isofluran verwendet. Die elektrische Stimulation mit hohen Strömen führt zu einem Schmerzreiz und somit differentiellen neuronalen und nicht-neuronalen Aktivierungsmustern.

Eine wichtige Anwendung der kombinierten Ca^{2+} -fMRT wird die optogenetische fMRT sein [2,6]. Über das bereits etablierte Faser-setup kann zusätzlich optisch stimuliert werden. Dabei werden zunächst durch eine virale Transduktion gezielt Zellpopulationen im Gehirn so modifiziert, dass sie durch Licht geeigneter Wellenlänge entweder aktiviert oder gehemmt werden. Die induzierte Aktivität kann dann simultan sowohl zellspezifisch (Ca^{2+} -Bildgebung) als auch systemisch

(BOLD-fMRT) gemessen werden. Dadurch wird ein neuer Weg eröffnet, Konnektivität im Gehirn sowie die Mechanismen der neurovaskulären Kopplung zu untersuchen.

Referenzen

- [1] Bartels, A., Logothetis, N.K., Moutoussis, K. (2008). *Trends Neurosci.* 31, 444-453.
- [2] Logothetis, N.K. (2010). *Nature* 468, E3-E4.
- [3] Kajikawa, Y., Schroeder, C.E. (2011). *Neuron* 72, 847-858.
- [4] Russell, J.T., (2011). *British Journal of Pharmacology* 163, 1605-1625
- [5] Schulz, K. et al. (2012). *Nature Methods* 9(6), 597-602
- [6] Lee, J.H., et al. (2010). *Nature* 465, 788-792

Dynamic Hysteresis between Gradient Echo and Spin Echo Attenuations in Dynamic Susceptibility Contrast Imaging

Chao Xu^{1,2}, Valerij G. Kiselev³, Harald E. Möller², Jochen B. Fiebach¹

¹ Academic Neuroradiology, Center for Stroke Research Berlin, Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany

² Nuclear Magnetic Resonance Unit, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany

³ Medical Physics, Department of Diagnostic Radiology, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

Introduction

Perfusion measurements using dynamic susceptibility contrast (DSC) imaging with a dual gradient echo (GE) – spin echo (SE) contrast provide additional information about the mean vessel size of microvasculature, referred to as vessel size index (VSI) (1, 3). The VSI is understood as the vessel radius specifically averaged over the microvessel population weighted with its volumetric fraction, and is proportional to the ratio of ΔR_{2GE} and $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ according to (3)

$$VSI = 0.867(\zeta D)^{1/2} \frac{\Delta R_{2GE}}{\Delta R_{2SE}^{3/2}}, \quad (1)$$

where ζ is the cerebral blood volume (CBV) and D is the diffusion coefficient. In the ideal case of the model, ΔR_{2GE} is linearly dependent on $\Delta R_{2SE}^{3/2}$. However, the dependence of ΔR_{2GE} on $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ during the first pass of the CA bolus often displays a difference between the initial increase and the following decrease of the CA concentration, similar to a hysteresis loop (see plots in the left column of Fig. 1). Noticeably, it has been reported that the shape of the loop and the direction of its passage may differ between normal brain tissue and tumour tissue (3). Understanding the mechanism of the loop formation is the primary aim of the present study.

Therefore, we further develop the vascular tree model with multiple vessel generations in different blood pools, and simulate the transient variation of ΔR_{2GE} and ΔR_{2SE} during the bolus passage in the vasculature with various blood composition and transport, in order to explore the factors influencing the shape of the loop and the direction of its passage. The arterial and venous blood volume composition, as well as dispersion during blood transport, is considered in the simulation to reveal their influences on the formation and the passage of the loop. Given that the shape of the loop is rather irregular, effects of these factors on the loop are only analysed qualitatively. To investigate the potential value of

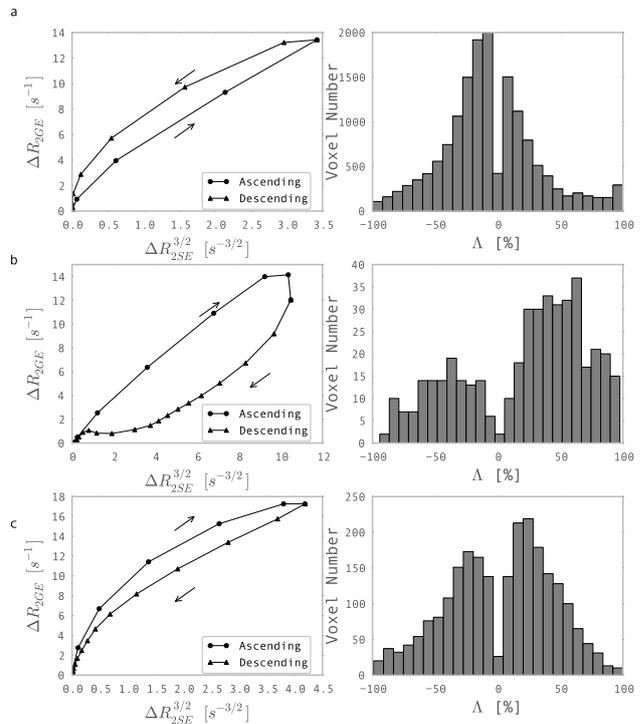


Figure 1: Examples of averaged loops (left column) and Λ (right column) in different types of tissue: (a) a healthy brain, (b) a hemangiopericytoma grade II, and (c) the ischemic tissue of an acute stroke patient.

the loop in clinical studies, a post-processing method is proposed for a simple parametric characterization of the loop, and applied to experimental data from a previous study in tumour and stroke patients.

Methods

Simulation: The transport process from inject vein to the brain, as well as the vascular tree modelling is illustrated in Fig. 2). The cerebrovascular network consists of three types of vessels: arteries (including arterioles), capillaries and veins (including venules). It is modelled by a tree structure with symmetric arterial and venous parts, consisting of 55 vessel generations (25 artery generations, five capillary generations and 25 vein generations) in the vascular system with the largest diameter of 2.9 mm as the common size of the proximal middle cerebral artery and the smallest diameter of $5.7 \mu\text{m}$ as the mean size of a capillary population. The vessel generations with a diameter smaller than $10 \mu\text{m}$ are considered as capillaries. Arterioles, capillaries and venules in the vascular system occupy the volume fractions of ζ_a , ζ_c , and ζ_v , respectively. Each vessel generation of the same vessel type is assumed to occupy the same volume fraction.

The blood flow in the brain vasculature is assumed to be laminar. The vessel segments between bifurcations are considered to be cylindrical pipes. The transport function $g(t)$

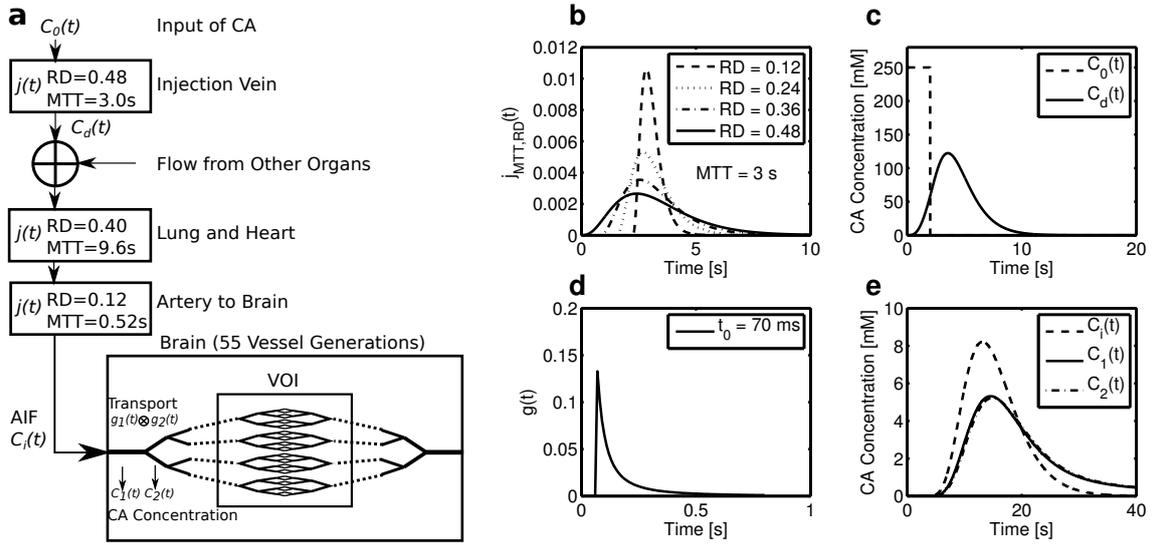


Figure 2: Illustration of the transport process, the vascular tree modelling and the transport functions. Injection dose of CA is 10 mL, injection speed is 5 mL/s, the volume of the injection vein is 40 mL, and the flow from other organs is 108 mL. (a) Organs involved in the CA transport process before the brain are modelled by vascular operators with a transport function $j(t)$, which is determined by MTT and RD. The vascular network in the brain is modelled as a vascular tree with 55 vessel generations, each of which has a transport function of $g(t)$. The VOI is assumed to include only microvascular generations. (b) Transport functions of a vascular operator $j(t)$ with an MTT of 3 s and four different RDs. Greater RD values correspond to greater dispersion. (c) $C_0(t)$ is the CA concentration at the injection point in the vein. $C_d(t)$ shows the output of the CA concentration after the dispersion of the injection vein. (d) The transport function of a vessel generation $g(t)$ with a transit time $t_0 = 70$ ms. (e) AIF to the brain, $C_i(t)$, and the CA concentration curves in the first vessel generation, $C_1(t)$, and the second one, $C_2(t)$.

introduced in Ref. (4) is used here for each vessel generation

$$g(t) = \begin{cases} t_0/t^2 & \text{if } t \geq t_0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}, \quad (2)$$

where t_0 is the transit time of blood in the center of the vessel lumen (see Fig. 2d). We note that this transportation function is derived under the assumption of no CA leakage to the extravascular space during the first pass.

The residue function $F_k(t)$ of a vessel generation k takes the form of

$$F_k(t) = g_1(t) \otimes g_2(t) \cdots \otimes g_{k-1}(t) \otimes \left(1 - \int_0^t g_k(t') dt'\right), \quad (3)$$

where the convolution chain $g_1(t) \otimes g_2(t) \cdots \otimes g_{k-1}(t)$ indicates the blood transport before the vessel generation k . The CA time-concentration curve $C_k(t)$ in the vessel generation k is written as

$$C_k(t) = f C_i(t) \otimes F_k(t), \quad (4)$$

where f is the blood flow and $C_i(t)$ is the arterial input function (AIF) to the brain (see Fig. 2e). Signal simulation is performed as in Ref. (2).

MRI Measurements: Nine healthy volunteers, four tumour patients, and thirteen acute stroke patients were included in this pilot study. All studies were performed using a 3 T clinical scanner (TIM Trio, Siemens AG, Erlangen, Germany). The measurement was performed with a hybrid single-shot GE and SE EPI sequence with 50 repetitions [T_E (GE/SE) 22/85 ms; repetition time (T_R) 1880 ms; field-of-view 230 mm; slice thickness 5 mm; slice number, 16; matrix size, 64×64]. A dose of 0.13 mL gadobutrol (Gadovist[®]; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) per kg body weight was injected at a speed of 5 mL/s with a time delay of 18 s.

Data Processing: The $\Delta R_{2GE}(t)$ and $\Delta R_{2SE}(t)$ curve during the first bolus passage were used to explore the dynamic dependence of ΔR_{2GE} on $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ (see Fig. 3). The ascending and descending branches were identified by separating the points before and after the maximal value of ΔR_{2GE} . For each branch, monotonic segments were taken into account for interpolation. Twenty evenly-distributed points were linearly interpolated along the $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ -axis for each branch. In case of an intersection between ascending and descending branches, the points with large ΔR_2 values beyond the intersection point were selected for further evaluation (Fig. 3b). The maximal distance l from the ascending branch to the descending one was calculated after the interpolation. Hence, l was positive if the values of the

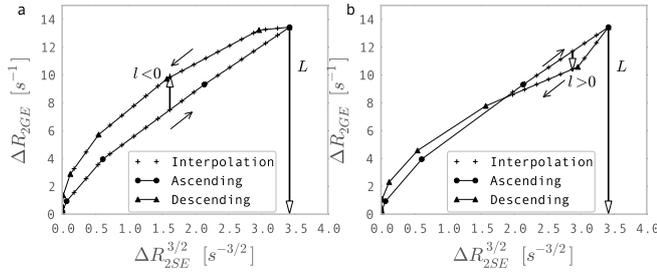


Figure 3: Definition of Λ as the maximal distance between ascending and descending branch of the loop (l) normalized by the maximum ΔR_{2GE} (L) in (a) a counter-clockwise loop without intersection and (b) a loop with intersection, for which the points with large ΔR_2 values beyond the intersection points are selected.

ascending branch exceeded those of the descending branch, i.e. the loop was clockwise (see Fig. 3b). On the other hand, l was negative when the loop was counter-clockwise (see Fig. 3a). To characterize the shape of the loop, we introduced a parameter Λ as

$$\Lambda = \frac{l}{L}, \quad (5)$$

where L is the maximal value of ΔR_{2GE} . Therefore, Λ is in the range of $(-1,1)$ and its sign is identical with the sign of l , which indicates the direction of the loop.

Results

Simulation Results: We approached the result by a gradual change of the bolus shape from completely unrealistic to a realistic one (see Fig. 4 from a to b). The plots in the left column of Fig. 4 show the CA concentration curve along the time in different vessel generations. The curves are labelled in red, green and blue for arterioles, capillaries and venules, respectively. The corresponding plots of dynamic changes in ΔR_{2GE} versus $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ show a comparison of a voxel with more venous blood ($\zeta_a = 0.5\%$, $\zeta_c = 2\%$, $\zeta_v = 1\%$) in the middle column, and a voxel with more arterial blood ($\zeta_a = 1\%$, $\zeta_c = 2\%$, $\zeta_v = 0.5\%$) in the right column. Note that the capillary blood volume is identical in both cases ($\zeta_c = 2\%$). These dynamic curves evolving from red, via green, to blue, illustrate the changes of $\Delta R_{2GE}/\Delta R_{2SE}^{3/2}$ during passage of the peak of the bolus from arterioles, to capillaries, to venules.

Considering a scenario of an infinitely long delay in the blood transport and no dispersion, the bolus passage in each generation is completed before the passage to the next generation occurs. Thus, each vessel generation follows an individual line in this case (see Fig. 4a). Given the fact that the ratio $\Delta R_{2GE}/\Delta R_{2SE}^{3/2}$ is proportional to the vessel diameter (3), the obtained slopes for capillaries are much smaller than those of arterioles and venules. Since the first

two and the last two of capillary generations have the same diameters, their lines coincide. Hence, three capillary lines are observed for five capillary generations. Slightly larger slopes for venules than those obtained for arterioles with the same diameter are due to the presence of deoxyhemoglobin in venous blood, which results a lower oxygen saturation level Y in venules than in arterioles. Note that the maximal ΔR_{2GE} and ΔR_{2SE} reached at the maximal CA concentration are proportional to the volume fraction for each generation. Therefore, the venous branches (blue) end in higher ΔR_2 values than the arterial ones (red) in the voxel with larger ζ_v (see the middle column of Fig. 4a), whereas the opposite is obtained for the voxel with larger ζ_a (see the right column of Fig. 4a).

When the bolus passages overlap in each generation as shown in Fig. 4b for a transit time t_0 of 70 ms, the dependence between ΔR_{2GE} and $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ forms a loop in both voxels by following the slope of the arterioles at the very beginning, then transiting to the capillaries, and returning back to the venules. The direction of the loop can be changed in simulations by adjusting the relative arterial and venous blood volume fractions. If the arterial blood fraction ζ_a is significantly smaller than the venous one ζ_v as shown in the middle column of Fig. 4, the ascending branch has lower values than the descending one and the loop is counter-clockwise. On the other hand, the loop is clockwise in the right column of Fig. 4, demonstrating a case with a larger arterial blood fraction ζ_a than the venous one ζ_v .

The role of increased dispersion in pathological tissue is illustrated in Fig. 4c with a transit time t_0 of 300 ms. Due to the increased dispersion, ΔR_2 values are reduced, predominantly for the venules, where the bolus arrives late. This partially compensates for the smaller arterial blood volume fraction in the voxel with the larger ζ_v (middle column of Fig. 4c) resulting in an intersection of the ascending and descending branches. On the other hand, the dispersion causes a "rounder" loop in the voxel with larger ζ_a (right column of Fig. 4c).

Experimental Results: Fig. 1 shows examples of the averaged loop and the histogram of Λ in a healthy brain, a tumour, and the ischemic tissue from an acute stroke patient. The loop of the averaged $\Delta R_{2GE}(t)$ and $\Delta R_{2SE}^{3/2}(t)$ in a healthy brain is counter-clockwise (Fig. 1a). According to our simulation results, it indicates a higher venous blood fraction and a low level of dispersion in the whole brain. The corresponding histogram of Λ in Fig. 1a indicates that the majority of voxels had a negative Λ (mean \pm standard deviation, $(-6.4 \pm 37.6)\%$).

The cerebrovascular pathology influenced the direction and

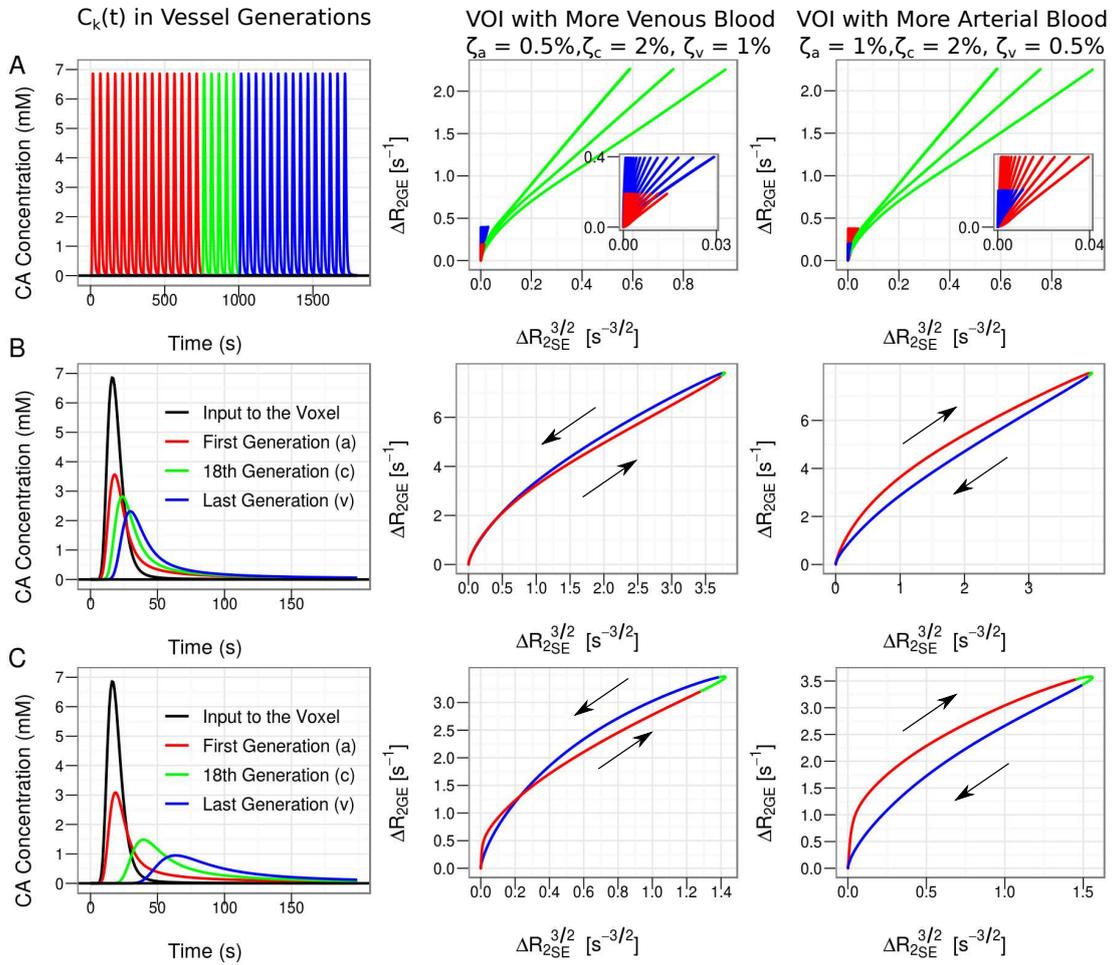


Figure 4: Results of the simulation in three transport systems: (a) unrealistic assumption of an infinitely long delay in the blood transport and no dispersion; (b) blood transport with a transit time per generation of 70 ms; (c) blood transport with a transit time per generation of 300 ms. The curves in red, green, and blue indicate that the peak of the bolus reaches an arteriole, a capillary, or a venule, respectively. Left column: the time-concentration curves in selected vessels of successive generations. Middle column: The loop of $\Delta R_{2GE}/\Delta R_{2SE}^{3/2}$ in a VOI with more venous blood ($\zeta_a = 0.5\%$, $\zeta_c = 2\%$, $\zeta_v = 1\%$). Right column: The loop of $\Delta R_{2GE}/\Delta R_{2SE}^{3/2}$ in a VOI with more arterial blood ($\zeta_a = 1\%$, $\zeta_c = 2\%$, $\zeta_v = 0.5\%$). The multiple curves in (a) are run forth and back to zero during the bolus passage through each vessel generation shown in the left column. The insert shows the region near the origin. Dispersion results in merging these trajectories in a single loop ((b) and (c)).

the shape of the loop. Fig. 1b presents a clockwise averaged loop inside a tumour (hemangiopericytoma grade II, a patient from study (3)). The corresponding histogram of Λ in the tumour with a mean value of $(21.4 \pm 49.2)\%$ was shifted to more positive values compared to the healthy brain. The hyperintensity of Λ is displayed in the territory of the tumour in Fig. 5a.

In an acute stroke patient (male, 55 years; middle cerebral artery occlusion; time from symptom onset, 1.5 hours), the averaged loop in the ischemic region was also clockwise (Fig. 1c). There are more voxels with a positive Λ value than with negative ones in the histogram in Fig. 1c with a mean of $(2.8 \pm 41.1)\%$. In the stroke patient, the largest (positive) Λ values were observed in the region of increased CBV and MTT (Fig. 5b).

Fig. 6 shows the statistical results of three groups: healthy subjects, tumour patients and acute stroke patients. According to the student t-test ($p < 0.05$), the Λ in tumour $[(16.0 \pm 13.8)\%]$ was significantly higher than that in the healthy brain $[(-4.5 \pm 1.5)\%]$ and that in the ischemic tissue of stroke patients $[(-2.7 \pm 3.9)\%]$. No significant difference was found between the healthy brain and the ischemic tissue.

Discussion In this work, we interpreted the loop formed by the dynamic dependence of ΔR_{2GE} on $\Delta R_{2SE}^{3/2}$ found during the bolus passage in the double contrast DSC imaging. We note that the current study is aiming at a general understanding of an observed effect, instead of the more ambitious attempt to fit the data to a rather complex mathematical model. This means we employ radically simplified models and focus on the most relevant aspects that can predict the experimental observations on a semi-quantitative level. The differential blood volume in vessels of different types and the bolus dispersion influence the direction and the shape of the loop formed by the dynamic dependence between ΔR_{2GE} and $\Delta R_{2SE}^{3/2}$. According to the simulation results, a predominant arterial blood volume fraction leads to a clockwise loop, whereas a higher venous blood volume fraction often results in a counter-clockwise loop. The dispersion causes an intersection between the ascending and descending branches in VOIs with more venous blood, while it separates the ascending and descending branches in VOIs with more arterial blood. The Λ value, defined as the maximal distance between ascending and descending branches of the loop normalized by the maximum ΔR_{2GE} , yields a simple and effective characterization of the loop. Hyperintensity of Λ is observed in tumour tissue, which may indicate pathological angiogenesis. A larger deviation of Λ in ischemic tissue as compared to the healthy brain may mainly result from the blood dispersion from the vessel stenosis or

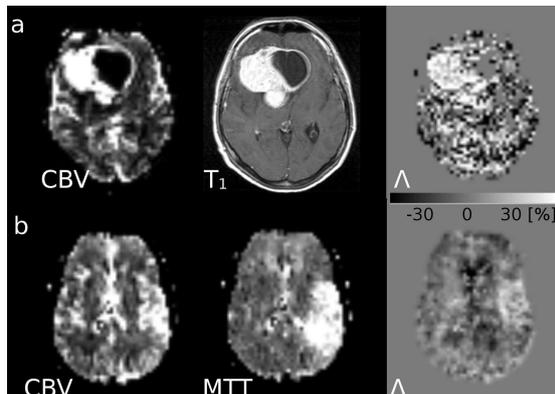


Figure 5: Illustration of images in a tumour patient (a) and an acute stroke patient (b) corresponding to the plots in Fig. 1. (a) from left to right: CBV, T1 and Λ map; (b) from left to right: CBV, MTT and Λ map.

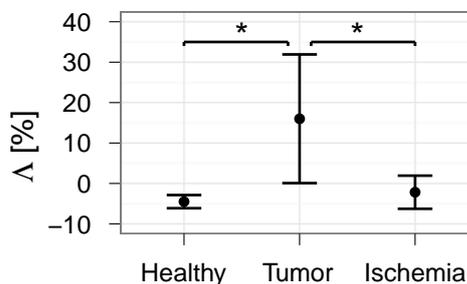


Figure 6: The statistic results of Λ values in different types of tissue. * indicates the significance $p < 0.05$. The value Λ in tumour $[(16.0 \pm 13.8)\%]$ was significantly higher than that in the healthy brain $[(-4.5 \pm 1.5)\%]$ and in the ischemic tissue of stroke patients $[(-2.7 \pm 3.9)\%]$.

occlusion. Further investigation of Λ in a larger patient cohort may provide useful information on the description of cerebrovascular pathologies.

References

- 1 Troprès et.al. Magn Reson Med 2001;45:397–408.
- 2 Kiselev et. al. Magn Reson Med 2001;46:1113–1122.
- 3 Kiselev et. al. Magn Reson Med 2005;53:553–563.
- 4 Gall et. al. Magn Reson Mater Phy 2010;23:187–195.

Heteronukleare Protonenbildgebung als neue MRT-Technik für „Cell Tracking“-Studien

Max Masthoff¹, Klaus Strobel¹, Rebecca Schmidt¹, Olga Reifschneider², Daniela Delli Castelli⁴, Silvio Aime⁴, Christoph Bremer^{3,1}, Cornelius Faber¹

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für klinische Radiologie

²Westfälische Wilhelms Universität Münster, Institut für Anorganische und Analytische Chemie

³St. Franziskus Hospital, Klinik für Radiologie, Münster, Deutschland

⁴Universität Turin, Institut für anorganische und physikalische Chemie und Materialforschung, Turin, Italien

Hintergrund

Das Markieren von Zellen zur anschließenden *In-vivo*-Detektion ist ein Verfahren, um biologische Prozesse zu beobachten, besser zu verstehen und Therapien zu überwachen. Insbesondere im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung individualisierter Therapien und der damit verbundenden steigenden Notwendigkeit der Darstellung zellulärer und molekularer Prozesse müssen molekulare Bildgebungstechniken weiter entwickelt und etabliert werden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) weist eine besonders gute räumliche Auflösung bei gleichzeitig beliebiger Eindringtiefe und hohem Weichteilkontrast auf. Cell Tracking Studien basieren hier größtenteils auf der Verwendung von Eisenoxiden und Gadolinium (Gd)-haltigen Kontrastmitteln (3,4). Sie verändern die MR-Relaxation in ihrer direkten Umgebung und generieren auf diese Weise einen negativen bzw. positiven Kontrast. Die Bildgenerierung basiert hierbei vollständig auf Wasserstoffprotonen, die ubiquitär vorkommen. Dadurch entsteht jedoch ein störendes Hintergrundsignal, das die Identifikation der markierten Zellen erschwert. Somit zeigt sich - insbesondere im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten - eine Einschränkung der Sensitivität und Spezifität.

Wünschenswert ist demnach eine Möglichkeit, Zellen unabhängig vom Wassersignal mittels MR-Technik sensitiv zu detektieren. Hier bieten Lanthanoid-Komplexe, die bereits zur MR-Thermometrie und PARACEST-Bildgebung genutzt wurden, einen aussichtsreichen Ansatz (1,2). Thulium-DOTMA (Thulium-1,4,7,10-tetramethyl-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecane-1,4,7,10-tetraacetate, bezogen von Macrocyclics, USA) besitzt zwölf äquivalente Methylprotonen, deren NMR-Signal um 100 ppm zum Wassersignal verschoben ist (Abb.1) und somit losgelöst von diesem detektiert werden kann.

Das Ziel unserer Studie ist es, zu untersuchen, in wie weit die Tm-DOTMA-Bildgebung für *In-vivo*-Cell Tracking Studien geeignet ist.

Material & Methoden

Für die Tm-DOTMA-Bildgebung wurden 3D-UTE (Ultrakurze Echozeit)- und FLASH-Sequenzen an mit 0,25 – 1 mM wässriger Lösung von Tm-DOTMA gefüllten Phantomen optimiert, um das beste Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zu erreichen. Anschließend wurden HT1080-Zellen (humanes Fibrosarkom) mit 10 μmol Tm-DOTMA/ 1×10^6 Zellen mittels Elektroporation markiert. Die Toxizität der Markierung wurde mit Hilfe des Trypan-

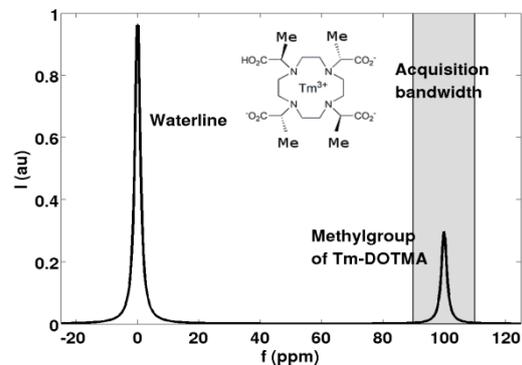


Abb. 1: Schema zur Akquisitionsfrequenz und –bandbreite der Methylprotonen (Me) des TmDOTMA; das TmDOTMA Signal ist um den Faktor 10.000 vergrößert.

Blau-Testes untersucht. Aufgrund der Eigenfluoreszenz des Tm-DOTMA (Anregung: 253 nm Exzitation: 460 nm) konnten markierte Zellen per Fluoreszenzmikroskopie (Nikon Instruments Europe, UK) visualisiert werden. Weiterführend wurde die Effektivität der Markierung mittels NMR-Spektroskopie von in Agarose eingebetteten Zellen bestimmt.

Für die *In-vivo*-Bildgebung wurden 3 Nacktmäusen je 4×10^6 HT1080-Zellen in 200 μ l Medium subkutan in die rechte Flanke injiziert und über acht Folgetage MR-tomographisch mittels 3D-UTE-Sequenz (radiale Akquisition, 365 μ s Gauss-Puls, Field of View $4 \times 4 \times 8$ cm³, Matrix 32x32x32) untersucht (BioSpec 94/20, Bruker, Germany). Zusätzlich wurden anatomische Referenzbilder (RARE) akquiriert, die zur Korrelation des Tm-DOTMA-Signals dienten.

Zur Validierung der *In-vivo*-Bildgebung wurden die Tumore nach acht Tagen explantiert, histologische Schnitte angefertigt und diese mittels Laser Ablations-Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (LA-ICP-MS, LSX213 Cetac iCAP Q, ThermoScientific, USA) untersucht.

Ergebnisse

Ein optimales SNR zeigte sich bei einer Bandbreite von 25 kHz für UTE und 20 kHz für FLASH, wobei *in-vivo* SNR Werte bis zu 33 erreicht wurden. Das SNR der auf Tm-DOTMA optimierten UTE-Sequenz konnte um den Faktor 2,5 gegenüber einer ebenfalls auf Tm-DOTMA spezialisierten FLASH-Sequenz verbessert werden, so dass im weiteren Verlauf UTE-Sequenzen für die *In-vivo*-Bildgebung angewandt wurden.

Die Zellmarkierung mit Tm-DOTMA wies keine signifikante Toxizität auf und konnte sehr gut mittels Fluoreszenzmikroskopie und NMR-Messungen nachgewiesen werden. Es zeigte sich hierbei eine durchschnittliche Beladung von 5×10^9 Tm-DOTMA Molekülen pro Zelle.

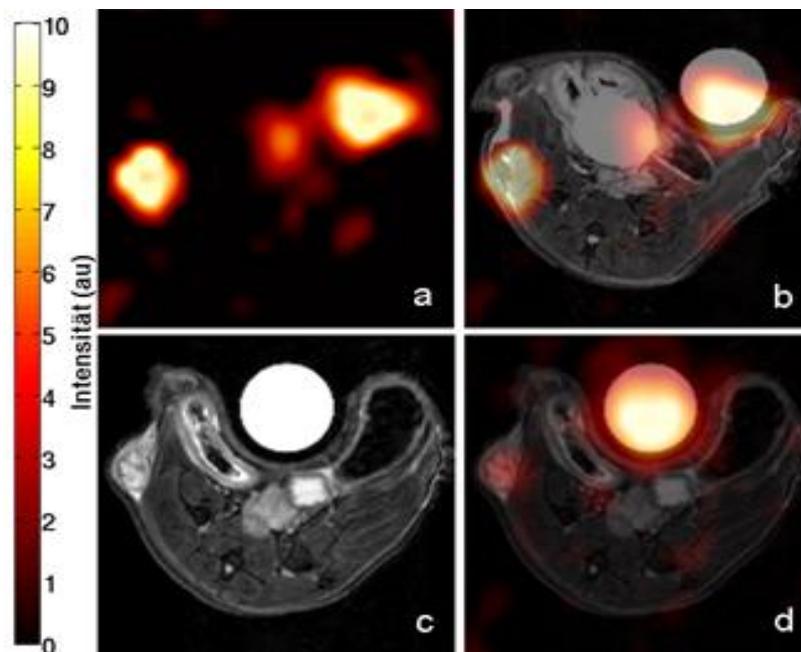


Abb. 2: Obere Reihe: axiale MRT-Bilder einer Maus am Tag der Injektion von 4×10^6 mit $10 \mu\text{mol Tm DOTMA} / 10^6$ HT1080 markierten Zellen in die rechte Flanke

a: 2,5mm-Schnitt des 3D UTE-Datensatzes. Deutlich zu sehen ist das Methyl-Protonen-Signal des Tm-DOTMA.

b: Überlagerung von a) mit einem anatomischen MRT-RARE-Bild. Unter dem Tier wurde ein Eppendorf-Reaktionsgefäß mit einer 0,25mM Tm-DOTMA-Lösung als Kontrolle platziert.

Untere Reihe: axiale MRT-Bilder derselben Maus 8 Tage nach Injektion der Zellen

c: Anatomisches RARE-Bild. Der HT1080-Tumor ist gut sichtbar angewachsen.

d: Überlagerung des RARE-Bildes mit dem 3D-UTE-Datensatz derselben Schnittebene. Das Tm-DOTMA-Signal ist noch eindeutig nachweisbar, im Verlauf der 8 Tage jedoch schwächer geworden.

Nach Injektion der markierten Zellen konnte ein normales Anwachsen des Tumors beobachtet werden. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde das Tm-DOTMA-Signal mit einer Halbwertszeit von mindestens einem Tag detektiert, was die Stabilität der Markierung über einen längeren Zeitraum aufzeigte (Abb.2). Die LA-ICP-MS wies korrelierend mit den MR-Daten Thulium nur in der Tumorregion nach, nicht aber im umliegenden Fettgewebe oder in angrenzenden Hautschichten (Abb. 3).

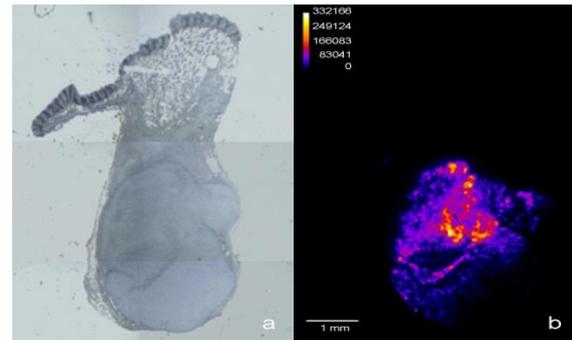


Abb. 3: a: Übersichtsaufnahme des untersuchten Schnittes
b: Die LA-ICP-MS weist Thulium nur innerhalb des Tumors nach

Diskussion & Schlussfolgerung

Wir konnten zeigen, dass Tm-DOTMA sowohl *in-vitro* als auch *in-vivo* mit einem extrem günstigen SNR und sehr sensitiv unter Verwendung regulärer MRT-Geräteausstattung detektiert werden kann. Vorteile liegen vor allem in der vom Wassersignal unabhängigen Akquisition, was einen neuartigen Ansatz für das MR-Cell-Tracking darstellt. Weitere Studien hinsichtlich der Toxizität sowie zusätzliche Cell Tracking-Modelle sind Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Referenzen

1. Aime S, Carrera C, Delli Castelli D, Geninatti C, Terreno E. Tunable imaging of cells labeled with MRI-PARACEST agents. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2005;44(12):1813-1815.
2. Hekmatyar SK, Hopewell P, Pakin SK, Babsky A, Bansal N. Noninvasive MR thermometry using paramagnetic lanthanide complexes of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane- $\alpha,\alpha',\alpha'',\alpha'''$ -tetramethyl-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTMA4-). *Magn Reson Med.* 2005;53(2):294-303.
3. Kuhlper R, Dahnke H, Matuszewski L, et al. R2 and R2* mapping for sensing cell-bound superparamagnetic nanoparticles: In vitro and murine in vivo testing. *Radiology.* 2007;245(2):449-457
4. Rogers WJ, Meyer CH, Kramer CM. Technology insight: In vivo cell tracking by use of MRI. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(10):554-562.

Hyperpolarized fluorinated molecules in earth's magnetic field

Claudia Köhn¹, Markus Plaumann¹, Thomas Trantschel¹, Ute Bommerich², Denise Lego², Tomasz Ratajczyk³, Sonja Dillenberger³, Torsten Gutmann³, Gerd Buntkowsky³, Joachim Bargon⁴, and Johannes Bernarding¹

¹Department of Biometry and Medical Informatics, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Germany, ²Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany, ³Technical University Darmstadt, Germany, ⁴University Bonn, Germany

Introduction

Earth's magnetic field NMR spectrometers based on induction coils are mobile and inexpensive compared to high field devices. Additionally simultaneous measurement of ¹⁹F and ¹H is possible. Nevertheless, low field MR measurements are an exception until today because of the low sensitivity due to the low thermodynamic equilibrium magnetization.

One method to get a magnetization beyond the thermodynamic equilibrium and therefore an increase of the MR signal is the hyperpolarization via para-hydrogen induced polarization (PHIP). The presented study shows the possibility to measure ¹H and ¹⁹F with a self-made coil system.

Because the SNR is proportional to the filling factor, the diameter and length of the receiver coil were adapted to the standard NMR sample tubes. The coil is designed as a gradiometer to suppress disturbing signals.

As model compounds 1-ethynyl-3-fluorobenzene and ethyl-4,4,4-trifluoro-2-butynate were selected. The first molecule is known from hyperpolarization experiments in high field in our group. [1] The second substrate is described in literature for hyperpolarization experiments in earth's magnetic field using field cycling. [2]

Methods

The hydrogenation of 1-ethynyl-3-fluorobenzene and ethyl-4,4,4-trifluoro-2-butynate was realized with about 50 % enriched para-hydrogen in vented acetone-d₆ in presence of [Rh (cyclo-octadiene) diphenyl-phosphanyl butane][BF₄] catalyst (Fig. 1). The reaction was induced by shaking the tube for 8 s. Directly after shaking, the sample was inserted into the coil system of the Earth's magnetic field spectrometer. After a prepolarization with 65 mT for 2 s and a 90° excitation pulse the signal was acquired.

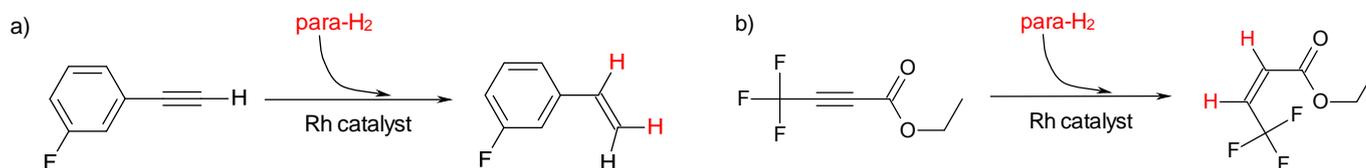


Fig. 1 Illustration of hydrogenation reaction of (a) 1-ethynyl-3-fluorobenzene and (b) ethyl-4,4,4-trifluoro-2-butynate.

Results and Discussion

The MR measurements of 3-fluorostyrene (Fig. 2a) have shown successful hydrogenation of 1-ethynyl-3-fluorobenzene with para-hydrogen and signal enhancement of proton signal (1875 Hz). In case of this molecule no fluorine signal was detected.

In the spectrum of ethyl-4,4,4-trifluorocrotonate shown in Fig. 2b, fluorine as well as hydrogen signals could be observed due to PHIP. The simultaneous detection of hyperpolarized ¹H and ¹⁹F is shown.

For both samples no signals were detected in thermal spectra.

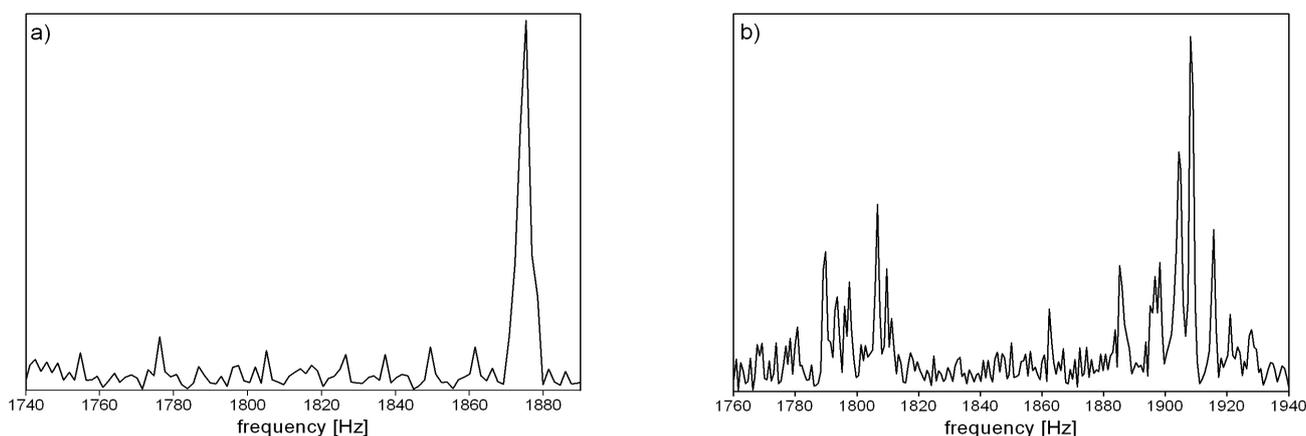


Fig. 2 Spectra of hyperpolarized (a) 3-fluorostyrene and (b) ethyl-4,4,4-trifluorocrotonate

Conclusion

In the presented study we show that molecules hyperpolarized via PHIP can be measured with a simple coil system and a simultaneous detection of ¹H and ¹⁹F is possible.

References

- [1] U. Bommerich et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.* 12, 10309-10312, 2010.
- [2] B.C. Hamans et al., *J. Magn. Reson.* 212, 224-228, 2011.

1H MRS im ZNS zur Untersuchung relevanter Metabolite für die Schmerzverarbeitung im Maus- und Rattenmodell

Saeedeh Amirmohseni¹, Lydia Wachsmuth¹, Cornelius Faber¹

¹AG Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland

Einleitung:

Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ermöglicht die nichtinvasive Untersuchung biochemischer Prozesse im zentralen Nervensystems (ZNS). Mit der Aufnahme von Spektren in Gegenwart von schmerzhaften Reizen, ist es möglich, die Schmerz-induzierten Veränderungen der erregenden oder hemmenden Neurotransmittern wie Glutamat (Glu), γ -Aminobuttersäure (GABA) und Glycin (Gly) zu untersuchen. Die Detektion dieser Neurotransmitter ist schwierig aufgrund der Signalüberlappung benachbarter Metaboliten und der generell geringen Signalintensität. MRS bei hohen Feldstärken verbessert die Erkennung von überlappenden Peaks, da eine bessere spektrale Auflösung und höheres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) erreichbar ist.

Im Tierexperiment stellt die MRS insbesondere des Rückenmarks (Balla & Faber, 2007; Qian et al., 2010) eine Herausforderung dar, da der Durchmesser des interessierenden Gewebes sehr klein ist, starke Suszeptibilitätsänderungen zwischen ZNS-Gewebe, Liquor und Knochen auftreten und Atembewegung zu Magnetfeldinhomogenitäten führt. Es werden lange Akquisitionszeiten benötigt, um das niedrige Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) zu kompensieren. In dieser Arbeit zeigen wir, dass es durch eine sorgfältige Fixierung des Tieres und die Anwendung eines zweistufigen, getriggerten Shim-Verfahren möglich ist, die spektrale Auflösung zu erreichen, die für die Detektion von GABA und Gly in Gehirn und Rückenmark von Mäusen und Ratten nötig ist. Unser Endziel ist es, die Schmerz-induzierten Veränderungen dieser Metaboliten in Anwesenheit der mechanischen Reize (Governo et al., 2007) während der MRS Akquisition in den Nager-Schmerz-Modellen zu untersuchen.

Experimente:

Alle Messungen wurden an einem Bruker BioSpec 94/20 Kleintier MR-System (9,4 Tesla) durchgeführt. Das Bedienpult wurde von Paravision 5.1. Bruker MR Imaging-Software angetrieben. Spontan-atmende Tiere wurden mit 1.5-2% Isofluran in einer 0,6:0,4 Luft:O₂ Mischung anästhetisiert. Mit Ausnahme der Positionierung für die Aufnahme des Ratten-Rückenmarks wurden die Tiere in Bauchlage gelagert und mit Textilklebeband fixiert, um die Bewegung zu beschränken.

Nach der Aufnahme anatomischer Bilder für die MRS Voxel Positionierung, wurde FASTMAP benutzt, um die Shims erster und zweiter Ordnung zu optimieren. Shimmen wurde in zwei Schritten durchgeführt, um die Qualität im rechteckigen Voxel des MRS zu verbessern: zunächst wurde ein größtmögliches kubisches Voxel innerhalb des MRS Voxels gewählt, danach wurde im zweiten Schritt auf ein kleinstmögliches Voxel, welches das gesamte MRS Voxel umgibt, geschimmt.

Spektren wurden mit STEAM (stimulierte Echo Acquisition Mode) mit TR/TM/TE=2160/10/3 ms in verschiedenen Regionen des Gehirns, einschließlich Großhirnrinde und Thalamus sowie im Bereich der Lendenwirbelsäule des Rückenmarks von Mäusen und Ratten aufgenommen. Die Voxelvolumen variierten abhängig von der Position, von etwa 4 mm³ im Rückenmark der Maus zu etwa 30 mm³ im Rattenhirn. Alle Akquisitionen wurden auf die Atmung getriggert, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Die besten Shim und SNR-Ergebnisse an Mäusen, wurde unter Verwendung der Cryospule erreicht. Für MRS-Experimente an Ratten wurden die Bruker-Phased-Array Rattenhirn

Spule und die planare Oberfläche 20 mm Spule, für das Gehirn und das Rückenmark MRS verwendet.

MRS Daten wurden mit LCModel mit einem Basissatz mit simulierten Metaboliten Spektren für ultrakurze TE $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bei 9,4T analysiert. Absolute Metabolitenkonzentrationen wurden mit dem nicht unterdrückten Signals des Wasser VOI, als interne Referenz berechnet. Das Gly-Spektrum wurde zu dem Basissatz hinzugefügt, damit der verbleibende Peak bei 3.55 ppm berücksichtigt war (Xin et al., 2010). Ein Cramer-Rao Lower Bounds (CRLB) Cut-off von 25% wurde für die Akzeptanz der Metabolitenkonzentration gewählt.

Ergebnisse:

Abbildung 1. zeigt beispielhaft die Qualität der Spektren aus dem Mäusehirn (a) und Rückenmark (b), sowie Rattenhirn (c) und Rückenmark (d). Glu, GABA und Gly wurden durchweg in allen untersuchten Bereichen detektiert.

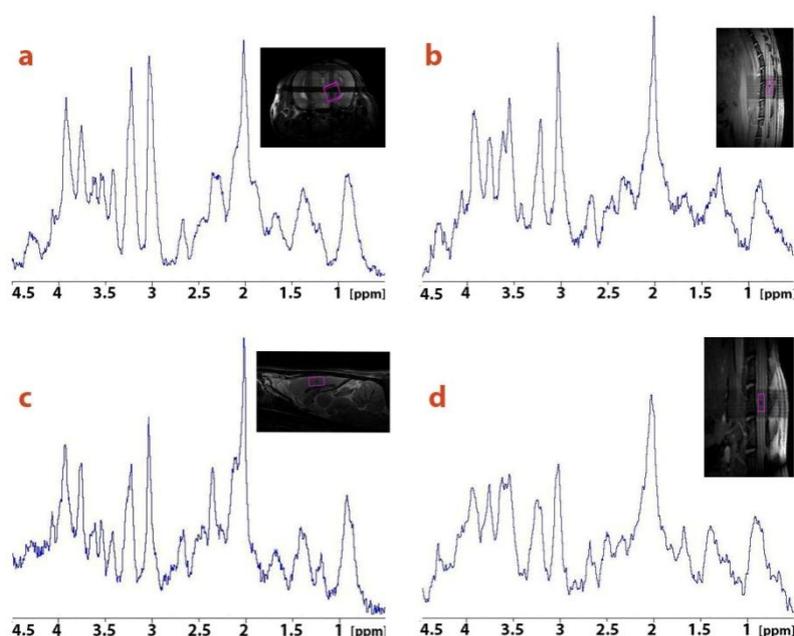


Abbildung 1. : STEAM (TR/TM/TE:2160/10/3ms) Spektren des Mäusehirn (a) aus einem Voxel von 2mm * 2mm * 2.2mm, der Maus Rückenmark (b) aus einem Voxel von 1.1mm * 1.5mm * 2,5 mm, sowie der Rattenhirn (c) aus einem Voxel von 1.8mm * 3 mm * 3,2 mm und die Ratte Rückenmark (d) aus einem Voxel von 1.6mm * 2.3mm * 3.7mm

Das zweistufige Shim Verfahren lieferte immer bessere Anpassungen im Hinblick auf die "geschätzte Evolution time", wenn es mit dem Standard-Shim verglichen wurde. Es wurde eine spektrale Auflösung mit einer FWHM von 0,03-0,07 ppm erreicht.

GABA wurde mit den durchschnittlichen Cramer-Rao Lower Bounds (CRLB) Schätzungen der Anpassungsfehler im Bereich von 12-16% quantifiziert. Höhere Werte von 20-25% wurden im Rückenmark der Ratten gefunden. Gly wurde zuerst als Restgröße Peak bei 3.55 ppm in den Basisspektren ohne Gly beobachtet. Dann wurde das Spektrum von Gly auch dem Basissatz hinzugefügt. Abbildung 2. zeigt einen Vergleich der Residuen Datenanalyse mit und ohne Gly im Basissatz.

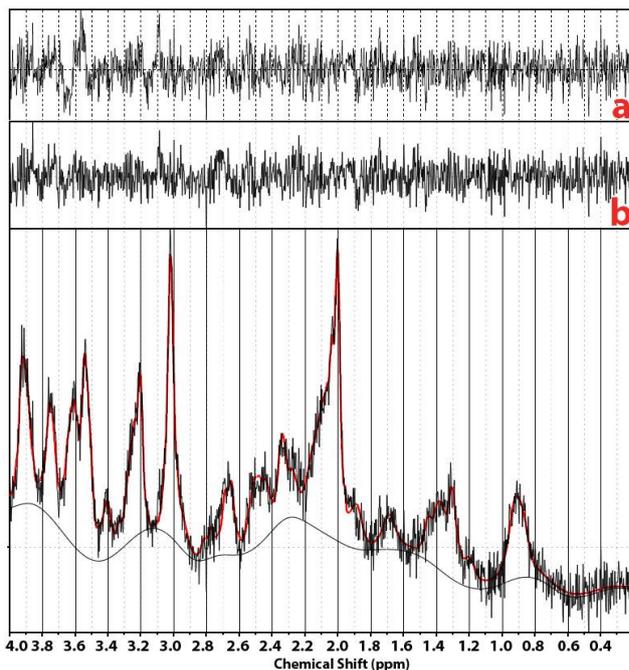


Abbildung 2.: Fitted Spektrum des Maus-Rückenmarks mit LCMoel mit Basissatz inklusive Gly Spektrum. Die Residuen werden verglichen: Analyse ohne Gly (a) und mit Gly (b) im Basissatz.

Statistische und Korrelationsanalyse wird benötigt, um die Metabolitkonzentrationen wie GABA und Gly in verschiedenen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu vergleichen.

Fazit:

Wir demonstrieren die Fähigkeit der STEAM MRS-Sequenz unter Anwendung von FASTMAP GABA und Gly im zentralen Nervensystem von Mäusen und Ratten nachzuweisen. Dies ermöglicht für unsere geplanten Studien, die fMRS, wie Akquisition der Spektren in Gegenwart von mechanischen Reizen, die nichtinvasive Untersuchung der Schmerz-induzierten Veränderungen von Neurotransmittern Glu, GABA und Gly.

Literature:

- Balla, D.Z. & Faber, C. 2007. In vivo intermolecular zero-quantum coherence MR spectroscopy in the rat spinal cord at 17.6 T: a feasibility study. *MAGMA*, 20, 183–191.
- Governo RJ, Prior MJ, Morris PG, Marsden CA, Chapman V. 2007. Validation of an automated punctate mechanical stimuli delivery system designed for fMRI studies in rodents. *J Neurosci Methods*. 163(1):31-7.
- Qian, J., Herrera, J.J. & Narayana, P.A. 2010. Neuronal and axonal degeneration in experimental spinal cord injury: in vivo proton magnetic resonance spectroscopy and histology. *J. Neurotrauma*, 27, 599–610.
- Xin L, Gambarota G, Duarte JM, Mlynárik V, Gruetter R., Direct in vivo measurement of glycine and the neurochemical profile in the rat medulla oblongata. *NMR Biomed*. 2010 Nov;23(9):1097-102.

Analysis of left ventricular functional parameters of the mouse heart during experimentally induced hyperthyroidism and recovery

Neele Saskia Hübner^{1,2}, Annette Merkle¹, Bernd Jung¹, Dominik von Elverfeldt¹ and Laura-Adela Harsan¹

¹Dept. of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany,

²Faculty of Biology, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Introduction:

Thyroid hormones (TH) regulate many aspects of cells differentiation, growth and metabolism, and are critical for normal functioning of multiple organs. The heart and the vascular system are important targets for TH. Many of the clinical manifestations of hyperthyroidism are due to the ability of TH to alter myocardial contractility and cardiovascular hemodynamics, leading to cardiovascular impairment [1]. On the other hand, recent studies highlight also the potential beneficial effects of TH administration for clinical or preclinical treatment of different diseases [2]. Acting at the level of progenitor cell population, THs are able to induce pro-remyelinating and neuroprotective effects, after prolonged daily administration in animal models of multiple sclerosis [3]. In this context, and in the view of developing TH based remyelinating strategies, it is however important to analyze undesirable secondary effects on the heart. Animal models of experimentally induced hyperthyroidism therefore represent important tools for investigating and monitoring changes of cardiac function. In our present study we analyze the effects of long-term hyperthyroidism on the heart with focus on left ventricular (LV) functional parameters via Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMRI). Assessment of left ventricular (LV) regional wall motion or regional wall thickening is an integral part of the evaluation of cardiac diseases.

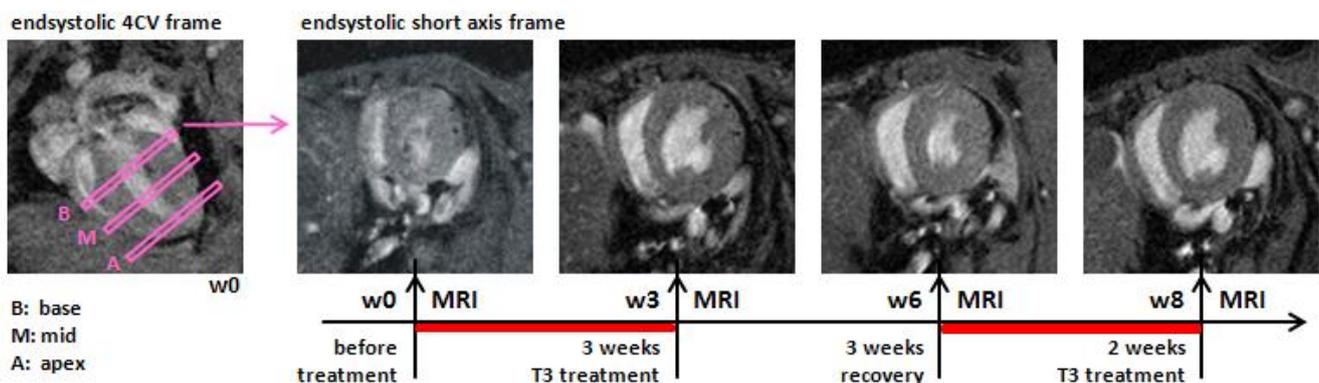


Fig.1: Setup and timeline with periods of T3-treatment and recovery. MR heart images show exemplary basal end-systolic short axis frames of one treated mouse at different time points. The short axis frames acquired after T3 administration (w3 and w8) show a clear hypertrophy of the left ventricle compared with w0.

Methods:

Two groups of 8-week old female C57BL/6N mice were daily injected with either 0.3 μg T3 (3,3',5-triiodo-L-thyronine) per g body weight (seven treated mice) or 0.9% m/v NaCl-solution (five control mice) for three weeks. The dose selected for T3 treatment was similar with the dose found to induce recovery in animal models of demyelination [3]. T3 administration was stopped for a recovery period of three weeks and then restarted for two more weeks. Longitudinal mouse heart MRI was performed (Fig. 1) using a 9.4 T small bore animal scanner (Biospec 94/20, Bruker, Germany) and a transmit/receive 1H mouse quadrature birdcage resonator. Data was acquired using an ECG-triggered and respiratory gated cine-FLASH sequence with a temporal resolution of 10 ms and a spatial resolution of $130 \times 150 \mu\text{m}^2$ (acquisition matrix of 192×192 , 0.7 mm slice thickness, 15° flip angle, 6 averages). Four-chamber view (4CV) was used to get basal, mid and apical short axis views (Fig.1), which were used for calculation of enddiastolic volume (EDV), endsystolic volume (ESV), minimum segmental wall thickness and maximum segmental wall thickness after myocardial contour segmentation. Ejection fraction (EF), global and regional wall thickening according to the 16-segment model were determined from these parameters [4]. Statistical group analysis was performed using two-way ANOVA and Bonferroni corrections of multiple testing with * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Animals were perfused, hearts were isolated and 5 μm thick cryosections were used for histological analysis via standard haematoxylin and eosin staining. The age influence on the development of cardiac impairment during hyperthyroidism and on the recovery potential was also tested by including a group of 24 weeks old mice in the experimental design.

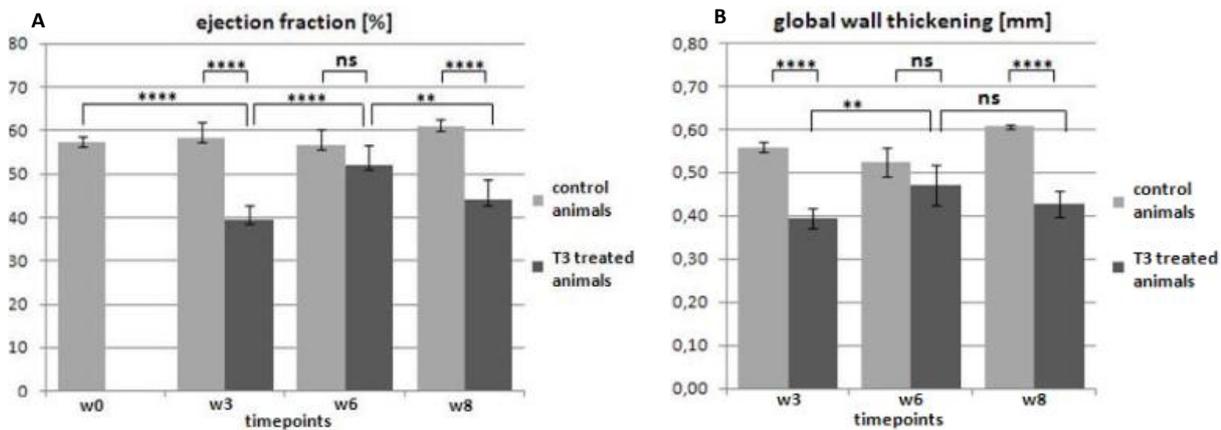


Fig.2: Change of global LV function parameters after T3 administration and recovery compared to control mice. (A): Ejection fraction [%] (B) Global wall thickening [mm].

Results and discussion:

Prolonged T3 administration in mice over a period of 3 weeks induced hyperthyroidism and significantly changed global LV function parameters of the heart, compared with control (Fig. 2). A very significant reduction of ejection fraction (EF) and global wall thickening (GWT – averaged over all 16 segments) account for impaired LV performance. Additionally, our data reveals also the recovery potential of the cardiac function after T3 treatment cessation. Improved LV performance is achieved, with an upturn of the EF and GWT to nearly control values (Fig. 2). Detailed regional and time-related analysis of wall thickening shows the same pattern of decline in the cardiac function and recovery, consistent with the timeline of the experimental design (Fig. 3). Prolonged hyperthyroidism for three weeks generates an overall reduction of wall thickening in all segments with the exception of the base antero-lateral segment. A maximum decrease in wall thickening is shown in the mid region with a reduction of 25-42% of control values. A recovery period of three weeks improves wall thickening of treated mice in 15 of 16 segments reaching almost control level with values being 10% less in average compared with control. Further T3 treatment results in an overall decline of wall thickening of 10-45% of control values.

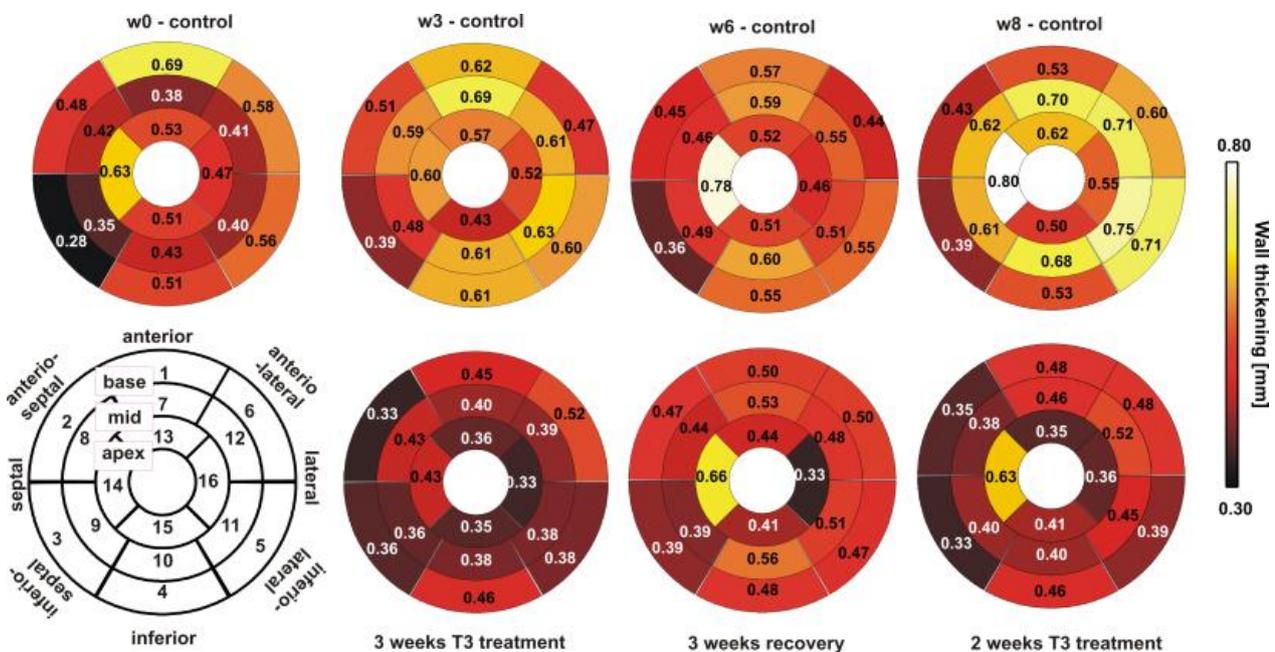


Fig.3: Bulls-eye plots (AHA 16-segment model) of the LV summarizing the regional LV contractility in mice during hyperthyroidism and recovery compared to control animals. Impaired LV performance (reduced segmental thickening) during hyperthyroidism compared to the normal mouse heart is clearly evident and there is recovery potential during T3 arrest towards control values.

No significant age influence could be detected. Similar modifications in left ventricular functional parameters are seen in both (8 weeks and 24 weeks old) animal groups (data not shown).

Previous clinical and preclinical studies reported initial increase in the cardiac function due to the increased cardiac metabolism induced by short-term or acute TH supplementation [5]. Our results extend this knowledge, pointing-out the detrimental effect of the long-term hyperthyroidism on the cardiovascular system due to sustained hemodynamic overload that may ultimately lead to heart failure. Moreover, histological assessment on the heart tissue shows morphological changes at the cardiomyocytes level during hyperthyroidism, such as an increased cell size of TH treated animals (Fig. 4).

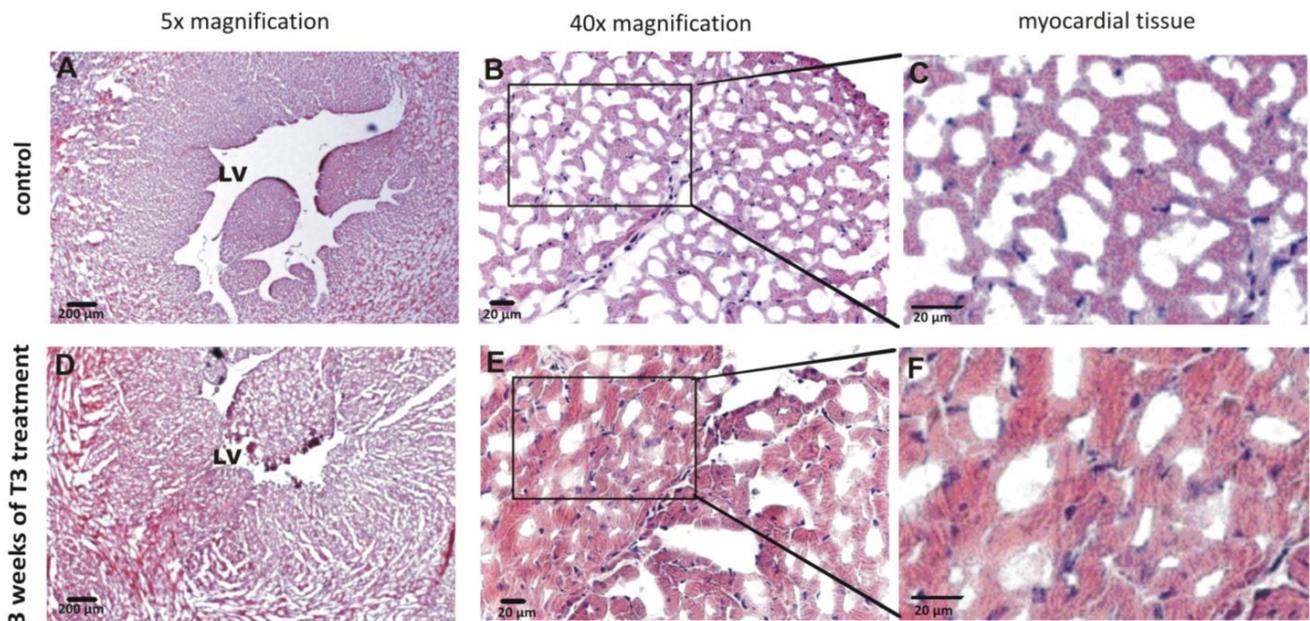


Fig.4: Histological analysis of heart tissue during hyperthyroidism (E – H) compared to control animals (A – D). Haematoxylin and eosin staining of 5 μm mouse heart cryosections. Changes in cell size during hyperthyroidism compared to the normal mouse heart is clearly evident. Abbreviation:LV: left ventricle.

Conclusion:

Here, we illustrate the potential of high-field small animal MRI to assess and monitor the mouse cardiac function in normal and pathological conditions overtime. Impaired LV performance induced by long-lasting elevated values of circulating TH was assessed in mice, with reversible effects after hormonal treatment cessation. Follow-up studies of T3 arrest are now of interest to see if long-term effects of the treatment will remain or if complete recovery can be achieved. This information will be of high value for future applications of TH based remyelinating therapy in pre-clinical and clinical studies.

References:

- [1] Kahaly et al. 2005 *Endocrine Rev.* 26(5):704-728 , [2] Kaptein et al. 2009 *J Clin Endocrinol Metab* 94(10):3663-3675, [3] Harsan et al. 2008 *J. Neurosci.* 28(52):14189-14201, [4] Lang et al. 2006 *Eur J Echocardiogr.* (2):79-108, [5] Degens et al. 2003 *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 284:H108-H115

Revisiting myocardial perfusion via T_1 based ASL measurements

Thomas Kampf¹, Xavier Helluy¹, Christian Herbert Ziener², Peter Michael Jakob¹, and Wolfgang Rudolf Bauer³

¹Experimental Physics 5, University of Würzburg, Würzburg, Bavaria, Germany

²Division of Radiology, German Cancer Research Center, Germany

³Department of Internal Medicine I, Universitätsklinikum Würzburg, Germany

Introduction

The capability of absolute perfusion quantification is of great interest for diagnosis and monitoring in medical applications. MRI methods such as Arterial Spin Labeling (ASL) provide the possibility to obtain absolute perfusion values non-invasively. The ASL method considered in this work exploits the measurement of the longitudinal relaxation times in tissue after a slice selective and a global inversion [1-3]. To save measurement time the experiments are often performed with Look-Locker readout scheme that leads to a reduced apparent longitudinal relaxation time which is usually corrected according to Deichmann *et al.* [4]. However, Bauer *et al.* [5] pointed out that the strong perfusion in myocardial tissue hampers the application of this correction. Therefore, an equation considering the effect of the Look-Locker readout should be used.

Furthermore, only completely relaxed spins are assumed to enter the imaging slice via perfusion after the slice selective inversion. The application of the slice selective inversion pulse in myocardial perfusion measurement, however, results in a partial inversion of the blood inside the ventricles and the lung (see Fig. 1) and, therefore, also partially inverted spins will reach the imaging slice influencing the determined perfusion. This work theoretically evaluates these issues in myocardial ASL perfusion measurements using Look-Locker read out techniques.

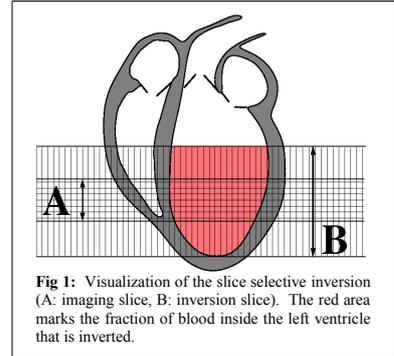


Fig 1: Visualization of the slice selective inversion (A: imaging slice, B: inversion slice). The red area marks the fraction of blood inside the left ventricle that is inverted.

Materials and Methods

In the work of Bauer *et al.* [5] the myocardial tissue is described by a two compartment model and the temporal evolution of the MR signal in a global inversion recovery experiment applying the Look-Locker readout is derived. Starting from these results an equation for the perfusion is obtained which directly accounts for the Look-Locker readout. This result is compared to the standard quantification of myocardial perfusion. Additionally, the effect of the partial inversion of the blood pool during the slice selective inversion is considered by assuming an apparent longitudinal relaxation time of the blood.

Results

Applying the equation not accounting for the influence of the Look-Locker readout pulses leads to an overestimation of the perfusion value (see Fig. 2). Especially for short repetition times and large flip angles this deviation is significant.

Furthermore, the partial inversion of the left ventricular blood results in an underestimation of the perfusion if this effect is not corrected for (see Fig. 3). This deviation increases with decreasing ejection fraction of the heart and increasing fraction of inverted left ventricular blood.

Discussion and Conclusion

In this work the problems of the fast Look-Locker readout scheme as well as the partial inversion of the blood pool using a slice selective inversion pulse in myocardial ASL perfusion measurements is investigated. It is shown that ignoring these issues can lead to severe deviations of the perfusion values when using the standard equations. This indicates that these effects has to be included in the quantitative analysis of perfusion measurements.

References

- [1] Schwarzbauer C, et al., Magn Reson Med (1996); 35: 540-546
- [2] Belle V., et al., J Magn Reson Imag (1998); 8:1240-1245
- [3] Streif JUG, et al., Magn Reson Med (2005); 53:584-592
- [4] Deichmann R., et al., J Magn Reson (1992); 96:608-612
- [5] Bauer WR, et al., Magn Reson Med (1996); 35: 43-55

Acknowledgments

This work was supported by grants from the DFG (SFB 688 B4, B5, Z02) and the BMBF (BMBF01 EO1004)

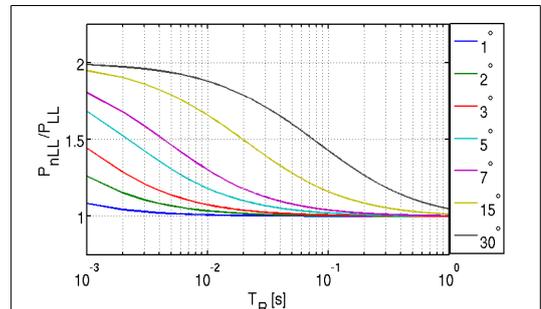


Fig. 2: In this figure the ratio of the perfusion obtained from the uncorrected equation (P_{nLL}) to the perfusion obtained from the equation corrected for the Look-Locker readout scheme (P_{LL}) is shown for different flip angles. Especially for short repetition times (T_R) and large flip angle a significant overestimation of the perfusion by the uncorrected equation can be seen.

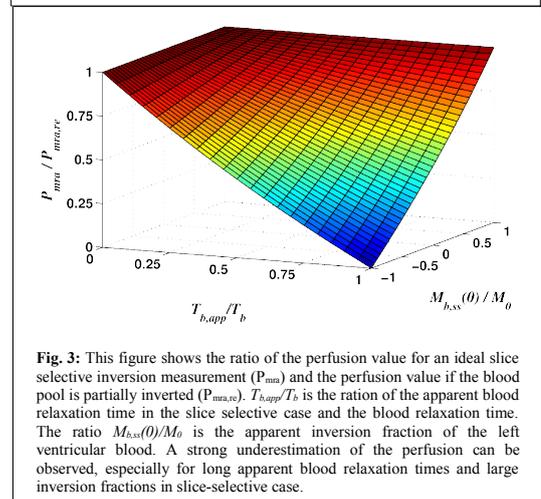


Fig. 3: This figure shows the ratio of the perfusion value for an ideal slice selective inversion measurement (P_{mmc}) and the perfusion value if the blood pool is partially inverted (P_{mmc}). $T_{b,app}/T_b$ is the ration of the apparent blood relaxation time in the slice selective case and the blood relaxation time. The ratio $M_{b,ss}(0)/M_0$ is the apparent inversion fraction of the left ventricular blood. A strong underestimation of the perfusion can be observed, especially for long apparent blood relaxation times and large inversion fractions in slice-selective case.

Bestimmung von Volumen-Zeit-Kurven für den rechten Ventrikel und dessen Ausflusstrakt für funktionelle Untersuchungen

D. Gabbert¹, A. Entenmann¹, M. Jerosch-Herold², C. Hart¹, I. Voges¹, F. Frettlöh¹, T. Hansen¹, H.-H. Kramer¹, C. Rickers¹

¹Department of Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

²Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.

Einführung

Bei Patienten mit angeboren Herzfehlern steht der Ausflusstrakt (RVOT) des rechten Ventrikels oft im Fokus operativer Interventionen. Dies ist typischerweise der Fall bei Patienten mit Fallot'scher Tetralogie (TOF) und rechtem Doppelausstromventrikel (DORV). Daher ist es von klinischem Interesse, in allen Herzphasen die Volumina der rechtsventrikulären Kompartimente wie dem RVOT zusätzlich zum Gesamtvolumen des rechten Ventrikels (RV) bestimmen zu können. Die Bestimmung von Volumen-Zeit-Kurven mittels manueller Nachzeichnung von Konturen ist außerordentlich zeitaufwendig und daher auf wissenschaftliche Untersuchungen beschränkt. Modellbasierte Segmentierungsalgorithmen berücksichtigen nur unzureichend die große Formvielfalt des rechten Ventrikels zwischen Individuen. Insbesondere kann der rechte Ventrikel von Patienten mit angeborenem Herzfehler komplexe, sichelförmige Formen annehmen und starke Trabekularisierungen einschließen, die das Blutvolumen im Apex durchziehen. Dies motivierte die Entwicklung einer Analyse-Software, die eine geeignete Konturerkennung ermöglicht, die starke, den Ventrikel durchziehende Gewebstrukturen bewältigen kann, die Volumen-Zeit-Kurven liefert und die die Möglichkeit bietet, rechtsventrikuläre Kompartiment-Volumina wie die für den RVOT zu bestimmen. Die gewünschte Messgröße für die Analyse der Herzfunktion ist das intrakavitäre Blutvolumen.

Methoden

Zur Bestimmung von Volumen-Zeit-Kurven für RV und RVOT wurde eine spezielle Analyse-Software erstellt, die eine "Threshold"-basierte Segmentierung des RV und eine anatomisch definierte Abgrenzung des RVOT durchführt. Grundlage der Untersuchungen sind MRT-Kurzachsenserien. Der Algorithmus zur RV-Segmentierung basiert auf der Definition von zwei manuell einstellbaren, globalen Schwellenwerten: Die *Konturschwelle* ist eine Intensitätsschwelle zur Definition einer Kontur, die das relevante Blutvolumen einschließt und von anderen Blutvolumina abgrenzt. Die *Blutschwelle* wird verwendet, um das Blutvolumen innerhalb dieser Kontur von Gewebestrukturen wie Papillarmuskeln oder Trabekeln zu trennen. Eine solche Kombination von zwei Schwellenwerten ermöglicht die Volumetrie eines nicht homogenen Blutvolumens, welches von Gewebestrukturen durchzogen ist. Automatische Techniken werden angewandt, um eine Trennung zwischen linkem und rechtem Ventrikel sicherzustellen. Die Positionen von linkem und rechtem Ventrikel werden in einem Bild manuell festgelegt und iterativ für alle anderen Phasen und Schichten berechnet. Die Konturlinien werden entsprechend der Konturschwelle und der Ventrikelposition berechnet. Sie werden mit manuell einstellbaren Knotenpunkten versehen, um manuelle Korrekturen zu ermöglichen, Abb. 1. Auf der Grundlage von anatomischen Landmarken wird eine gekrümmte Fläche definiert zur Abgrenzung des RVOT-Volumens, Abb. 2, mit einfacher Krümmung entlang der langen Ventrikelachse. Mit einem Vektor in der Kurzachsebene wird die Richtung angegeben, in der die Fläche ungekrümmt ist. Der Vektor wird so gewählt, dass die Fläche genau zwischen Infundibulum und Vorhof verläuft, orthogonal zur Verbindungslinie zwischen den Mittelpunkten von Infundibulum und Vorhof. Die Krümmung entlang der langen Ventrikelachse wird beschrieben durch drei Landmarken (Abb. 3) in unterschiedlichen Schichten: Crista supraventricularis, septomarginale Trabekularisierung und Beginn der Apex-Trabekularisierung. Aufgrund der fehlenden Eindeutigkeit bei der Bestimmung des RVOT-Grenzverlaufs anhand von anatomischen Kriterien ergibt sich kein Bedarf an einem variablen Krümmungsradius. Daher wird ein Kreisbogen zur Beschreibung des Krümmungsradius verwendet. Die Analyse-Software wird validiert für fünf Patienten mit Fallot'scher Tetralogie durch Vergleich mit manueller Volumetrie in allen Phasen und Schichten und wird insgesamt angewendet auf 20 Patienten mit Fallot'scher Tetralogie.

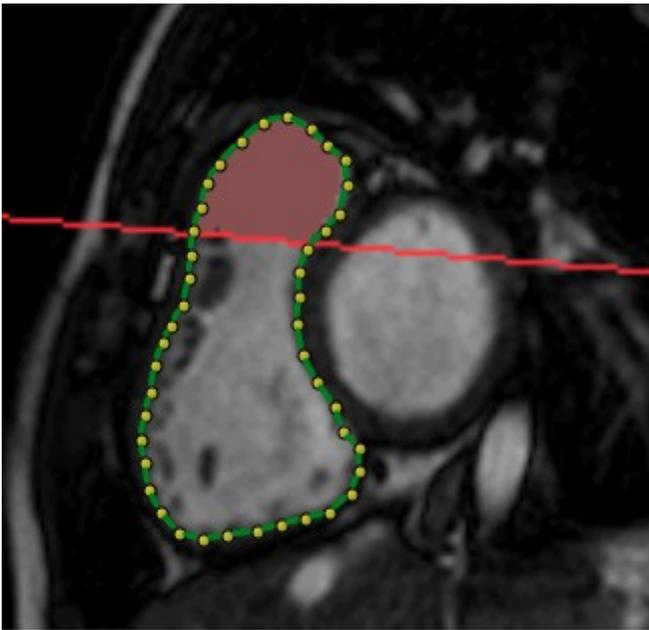


Abb. 1: Kontur des rechten Ventrikels (RV) mit manuell einstellbaren Knotenpunkten (gelb). Abgrenzung des rechtsventrikulären Ausflußtraktes (RVOT) entlang der rot dargestellten Linie.

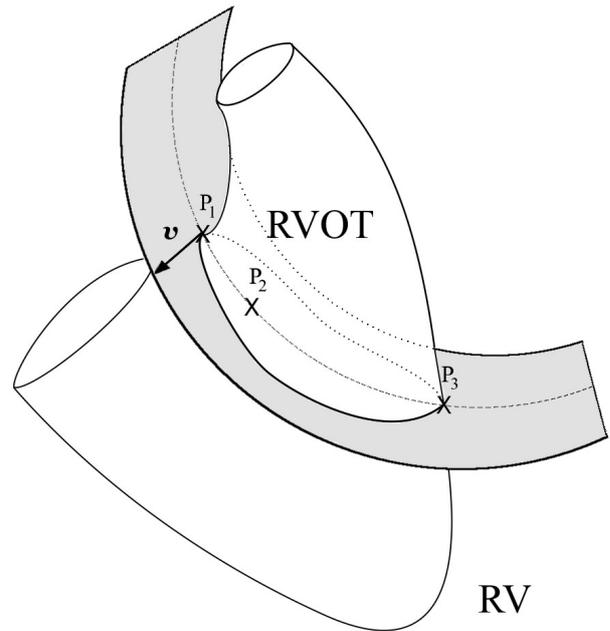


Abb. 2: Schematische Ansicht des RV. Die gekrümmte Fläche (grau) grenzt den RVOT ab. Drei Landmarken P_1 , P_2 , P_3 und ein Vektor \mathbf{v} definieren die Fläche.

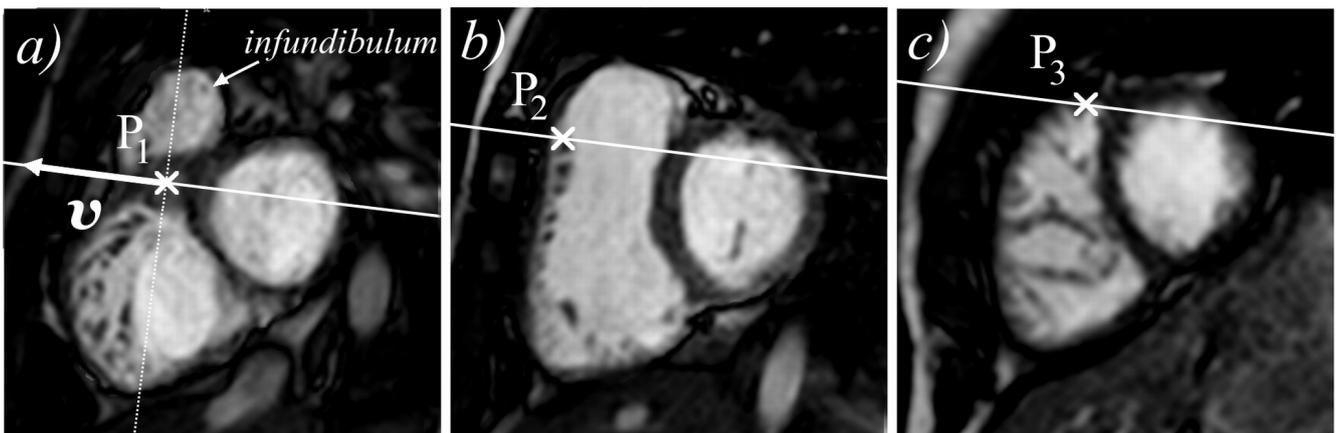


Abb. 3: Landmarken zur Abgrenzung des RVOT: a) Crista supraventricularis, b) septomarginale Trabekularisierung c) Beginn der Apex-Trabekularisierungen. Der Vektor \mathbf{v} definiert die Orientierung des Schnittes.

Ergebnisse

Für alle 20 Patienten konnte die Volumetrie mit der Analyse-Software durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden präsentiert als 4D-Animationen und Volumen-Zeit-Kurven (Abb. 4, 5) sowohl vom RV-Volumen also auch vom RVOT-Volumen. Funktionelle Parameter wie die Peak-Filling-Rate und die Time-To-Peak-Filling-Rate werden aus Volumen-Zeit-Kurven abgeleitet. Bei der Validierung der Analyse-Software durch Vergleich mit manueller Auswertung gibt es keine Hinweise auf signifikante Abweichungen, weder bezüglich der RV-Analyse, noch bezüglich der RVOT-Analyse. Der Zeitverbrauch einer Auswertung konnte von 341 ± 80 Minuten (RV) und 56 ± 11 Minuten (RVOT) für manuelle Nachzeichnung von Endocard und Muskelstrukturen reduziert werden zu 46 ± 9 Minuten für eine computergestützte kombinierte Analyse von RV und RVOT. Dabei wurden pro Patient 182 ± 92 Bilder ausgewertet. In der midventrikulären Region bedurfte die Konturerkennung zu 95% keiner manuellen Korrekturen. Wie erwartet waren Korrekturen vor allem in der basalen Region erforderlich. Die Untersuchung von Inter- und Intra-Observer-Variabilitäten belegt eine Verbesserung der Präzision durch die Analyse-Software. Standardabweichungen sind im Vergleich der beiden Methoden verringert. Besonders hervorzuheben ist die Verbesserung der Präzision bei enddiastolischen RVOT-Volumina von 26.3% zu 5.1% für die Interobserver-Variabilität und von 22.3% zu 5.1% für die Intra-Observer-Variabilität.

Schlussfolgerung

Die Möglichkeit der computergestützten Segmentierung und Volumetrie von RV und dessen Kompartimenten in allen Phasen und Schichten führt zu enormer Zeitersparnis im Vergleich zu manueller Auswertung. Es konnte gezeigt werden, dass die beschriebene Methode zur Analyse von RV und RVOT auch die Präzision der Messung deutlich verbessert. Die funktionelle Analyse von RV und RVOT anhand von Volumen-Zeit-Kurven und 4D-Animationen eröffnet neue Evaluierungsmethoden in Forschung und klinischer Routine.

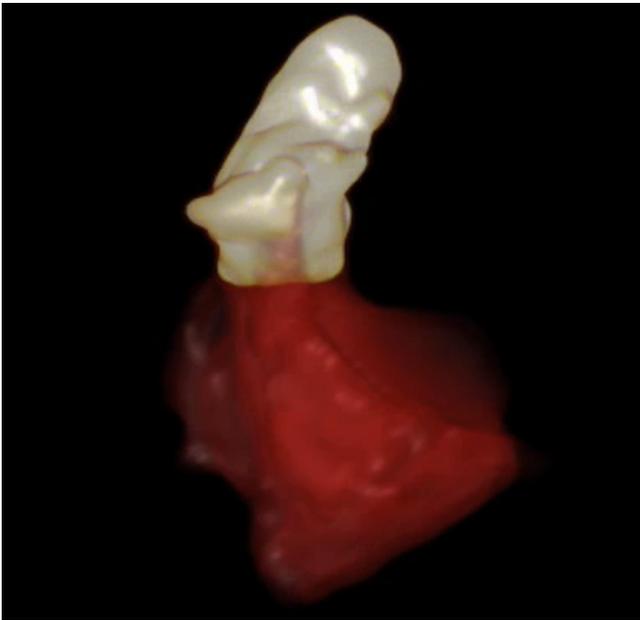


Abb. 4: Bild einer 4D-Animation, die aus den Daten rekonstruiert wurde. Der RVOT ist in weiß dargestellt.

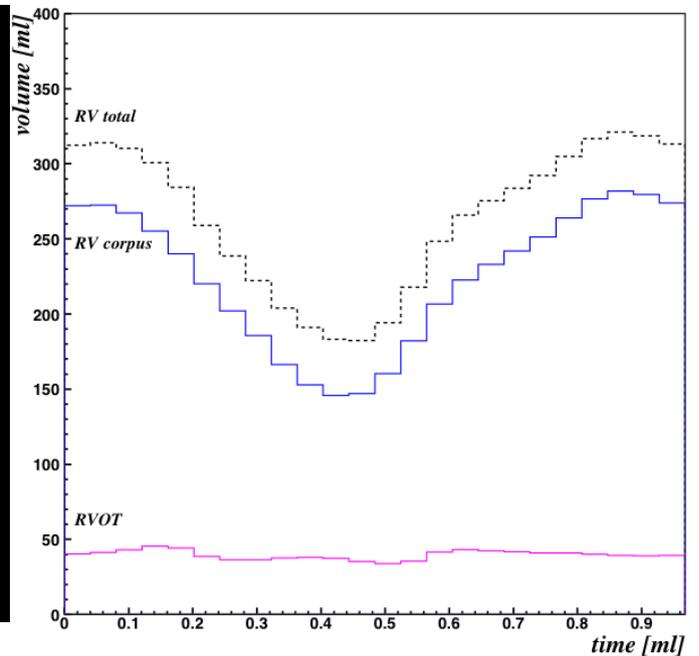


Abb. 5: Volumen-Zeit-Kurven des RV, RVOT und RV corpus in einem Patienten nach TOF-Korrektur mit transanulärem Patch. Der RVOT zeigt fast keine Volumenänderung im Verlauf des Herzzyklus, da kaum vitales Myokard vorhanden ist.

Quantitative Blutflussbestimmung am Herzen bei 3,0T

Stefan Weber¹, Karl-Friedrich Kreitner², Laura Maria Schreiber¹

¹ Bereich Medizinische Physik, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

² Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einleitung:

Das Ziel dieser Studie war es, die beiden Pulssequenzen SR-TurboFLASH und SR-TrueFISP bei der Magnetfeldstärke von 3,0T für die quantitative myokardiale Perfusionsbildgebung unter pharmakologisch induziertem Stress und unter Ruhebedingung zu vergleichen sowie den Einfluss wiederholter Perfusionsmessungen zu untersuchen.

Material und Methoden:

Insgesamt wurden 16 gesunde Probanden einer myokardialen MR-Perfusionsuntersuchung unterzogen. Hierfür wurde je eine Messung unter pharmakologisch induziertem Stress unter Gabe von Adenosin sowie unter Ruhe durchgeführt. Der Zeitabstand zwischen der Stress- und Ruhemessung betrug 30 Minuten. Weitere 10 Minuten später erfolgte eine zweite Ruhemessung. Als Kontrastmittelmenge wurde jeweils 3ml Gd-DTPA (Magnevist, Schering, Deutschland) injiziert. Es wurden je 8 Probanden mit einer SR-TrueFISP und 8 Probanden mit einer SR-TurboFLASH Sequenz untersucht.

Zum Vergleich der beiden Pulssequenzen wurde das Signal-zu-Rausch (SNR) und Kontrast-zu-Rausch Verhältnis (CNR) der aus den Perfusionsbildern generierten Signal-Zeit-Kurven (STC) der einzelnen Herzmuskelsegmente bestimmt. Darüber hinaus wurde die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) sowohl semi-quantitativ als auch absolut-quantitativ ermittelt. Zur semi-quantitativen Analyse wurde dabei an die Signalanstiege der STCs eine Gerade angepasst und deren Steigung als Maß für die Perfusion verwendet. Für die absolut-quantitative Analyse wurde das Modell MMID4 verwendet. Aus dem jeweiligen Verhältnis der Stress- und Ruheperfusionswerte wurde die myokardiale Perfusionsreserve (MPR) berechnet. Sowohl die semi- als auch die absolut-quantitative Auswertung wurde zweimal durchgeführt, um die Intra-Observer-Variabilität zu untersuchen, als Maß der Übereinstimmung zweier Auswertungen wurde der Konkordanz-Korrelations-Koeffizient (concordance correlation coefficient, CCC) bestimmt.

Zur Untersuchung des Einflusses der wiederholten Perfusionsmessung wurde die MPR unter Verwendung der zweiten Ruhemessung (MPR₂) ebenfalls semi- und absolut-quantitativ bestimmt und mit den Ergebnissen der MPR-Bestimmung unter Verwendung der ersten Ruhemessung (MPR₁) verglichen. Für alle Vergleiche in dieser Arbeit wurde der Mann-Whitney Rangsummentest verwendet.

Ergebnisse:

Im SNR und CNR der STCs wurden zwischen den beiden Pulssequenzen keine statistisch erkennbaren Unterschiede gefunden. Bei der semi-quantitativen Analyse zeigten sich bei der Bestimmung der MPR signifikante Unterschiede zwischen den beiden Pulssequenzen ($P < 0,01$ (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test)), die MPR mit SR-TurboFLASH betrug 2,76 in der ersten und 2,16 in der zweiten Auswertung, mit SR-TrueFISP war die MPR 1,68 bzw. 1,74. Die Übereinstimmung der beiden Auswertungen war mit SR-TrueFISP deutlich höher als mit SR-TurboFLASH (CCC=0,36 für SR-TurboFLASH, CCC=0,84 mit SR-TrueFISP). Bei der absolut-quantitativen Analyse wurden keine statistisch erkennbaren Unterschiede bei der Bestimmung der MPR gefunden, dennoch war die Übereinstimmung der beiden Auswertungen mit SR-TrueFISP ebenfalls höher als mit SR-TurboFLASH (CCC=0,62 mit SR-TurboFLASH, CCC=0,94 mit SR-TrueFISP).

Bei dem Vergleich der MPR-Werte unter Verwendung der ersten (MPR₁) und zweiten Ruhemessung (MPR₂) zeigten sich signifikante Unterschiede. Sowohl semi- als auch absolutquantitativ waren die MPR₂-Werte rund 24% niedriger, unabhängig von der verwendeten Pulssequenz.

Diskussion:

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten für die beiden untersuchten Pulssequenzen keine Unterschiede im SNR und CNR in den Signal-Zeit-Kurven. Dies war dadurch bedingt, dass der Flipwinkel der SR-TrueFISP Sequenz gegenüber der Magnetfeldstärke von 1,5T aufgrund der hohen Energiedeposition deutlich reduziert werden musste. Dennoch war die Intra-Observer-Variabilität mit der SR-TrueFISP Sequenz deutlich geringer. Diese scheint somit auch bei 3,0T die besser geeignete Pulssequenz für die quantitative myokardiale Perfusionsbildgebung zu sein. Darüber hinaus war die Intra-Observer-Variabilität der absolut-quantitativen Analyse gegenüber der semi-quantitativen Analyse deutlich geringer. Desweiteren zeigte sich, dass das residuale Kontrastmittel im Körper bei der wiederholten Perfusionsmessung zu einer signifikanten Überschätzung des Blutflusses und somit zu einer Unterschätzung der MPR führt.

Simultaneous PET/MR imaging: Automatic attenuation correction of flexible RF coils

René Kartmann, Daniel H. Paulus, Bassim Aklan, Susanne Ziegler, Harald Braun, Harald H. Quick
Institute of Medical Physics, University of Erlangen, Erlangen, Germany

Purpose

Flexible radiofrequency (RF) surface coils used in simultaneous PET/MR imaging are currently omitted concerning PET attenuation correction (AC) although they attenuate the PET signal. We present an algorithm which automatically and nonrigidly registers CT-based attenuation maps (μ -maps) of up to three RF surface coils into PET AC. Phantom scans quantify the influence of the RF coils on PET emission data and verify the performance of the algorithm.

Methods

Two different PET emission scans of a NEMA body phantom with six active lesions and a large rectangular body phantom described in [1] were performed on a whole body PET/MRI scanner (Biograph mMR, Siemens Healthcare Sector, Erlangen). At first, only the two phantoms were scanned. For the second set of scans, one (NEMA phantom) or three (large body phantom) flexible 6-channel body matrix RF coils, which are optimized toward reduced photon attenuation for use in the Biograph mMR hybrid system, were fixed on top of the phantom (*Fig. 1*).

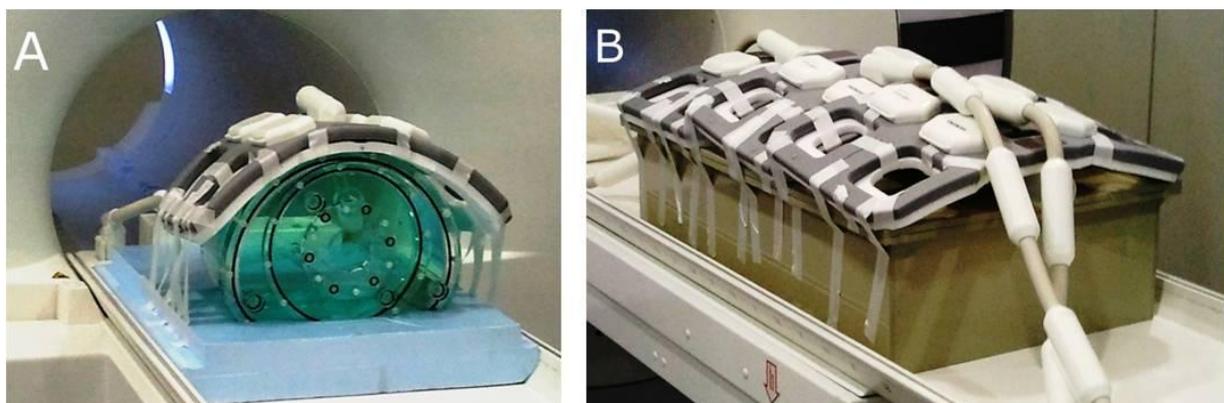


Fig. 1: (A) NEMA phantom with the RF coil fixed on top. (B) Large body phantom with three RF coils fixed on top.

AC of the phantom and its filling was performed for all scans by registering a CT-based μ -map of the phantom to 3D FLASH Dixon-VIBE MR images. Additionally, the RF coils present in the second scan were attenuation corrected in three different ways (Fig. 2):

- (1) CT-based μ -map of the phantom with fixed coils registered to the MR images (= gold standard AC)
- (2) Nonrigid registration of CT-based μ -maps of the RF coils to the MR images
- (3) Rigid registration of the CT-based μ -maps of the RF coils to the MR images

Concerning method 2 and 3, a MATLAB algorithm automatically registers CT-based μ -maps of the RF coils to the MR images. Cod liver oil capsules, which are visible in the MR and CT images, are used for position determination of the RF coils as proposed in [2].

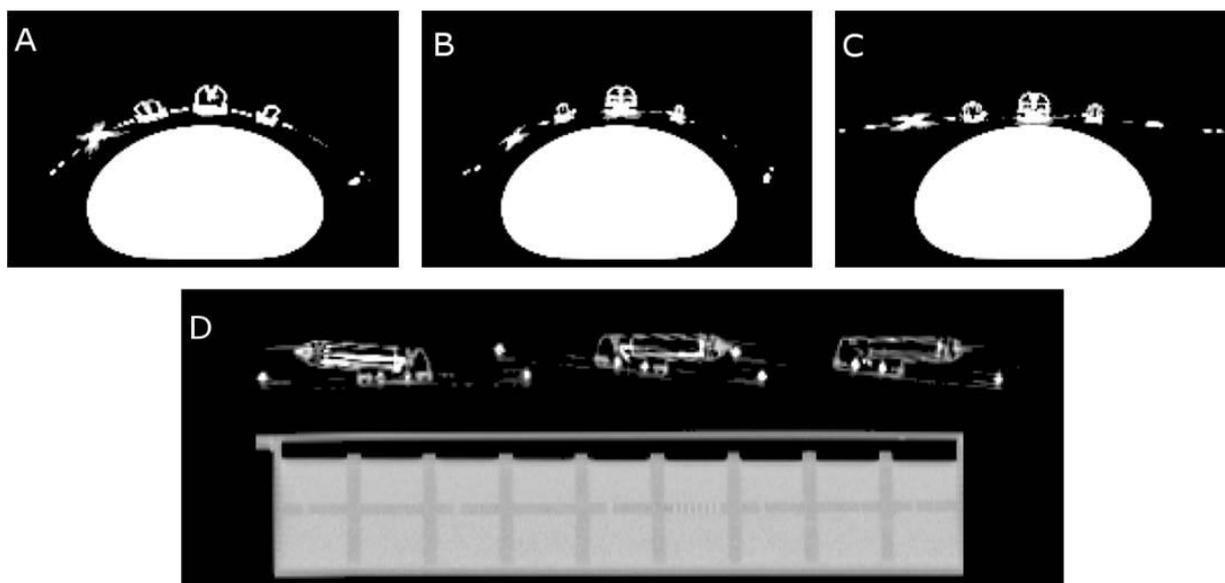


Fig. 2: Different CT-based RF coil AC methods: (A) NEMA phantom, method 1 (tra). (B) NEMA phantom, method 2 (tra). (C) NEMA phantom, method 3 (tra). (D) Large body phantom, method 2 (sag).

Results

The global attenuation of the PET signal due to the presence of the not attenuation corrected RF surface coils was measured to be 5.1 % for the NEMA phantom and 3.3 % for the large body phantom. Local attenuation up to 15 – 20 % was measured in the top part of the phantoms close to the solid electronic

components of the coils (*Fig. 3*). Concerning the NEMA phantom scan, the mean activity of the largest lesion at the top of the phantom is underestimated by 6.6 %.

Gold standard and nonrigid registration coil attenuation correction (methods 1 and 2) performed well, whereas rigid registration coil AC (method 3) led to incomplete local AC due to a misfit of rigidly registered and actual coil shape. Nevertheless, all AC methods provided equally good results concerning AC of the lesions of the NEMA phantom.

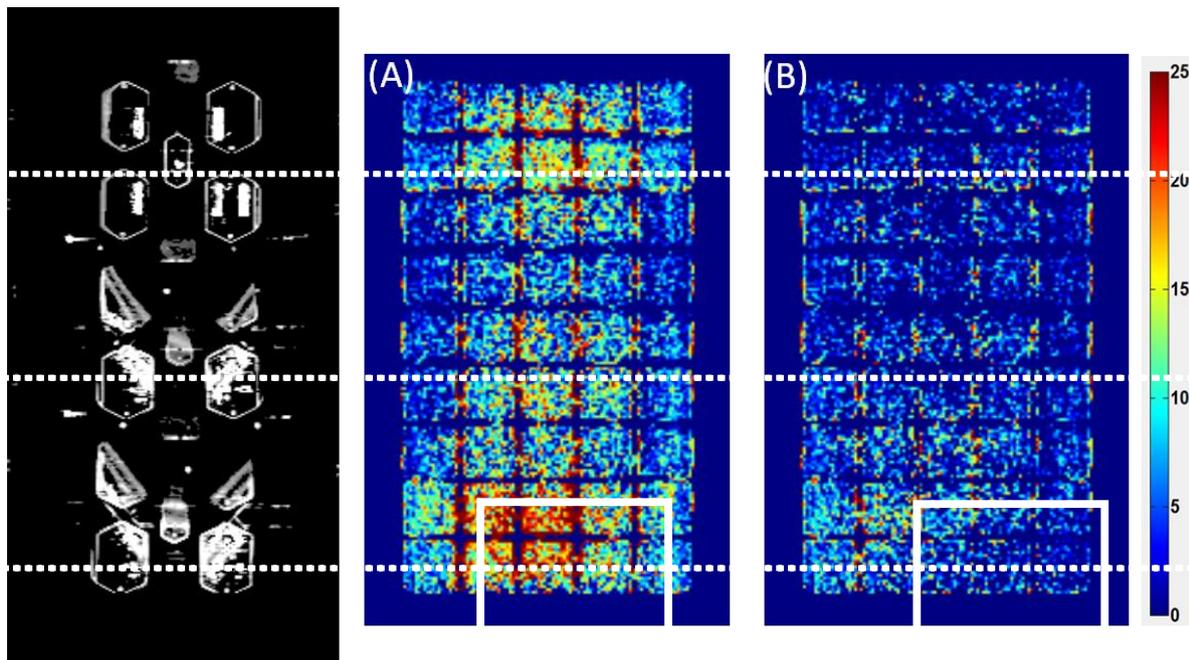


Fig. 3: Large body phantom scan: Attenuation of PET emission data (%) of second scan with RF coils compared to first scan without RF coils (coronal): (A) No AC of the RF coils. (B) Nonrigid registration coil AC (method 2). The coil positions are indicated by a coronal view of the coil μ -map (left). The quadratic ROIs indicate a region with increased attenuation due to the cables and the baluns of the middle and lower coil resting side-by-side.

Conclusion

The presented MATLAB algorithm is capable of accurately and nonrigidly integrating attenuation maps of flexible RF coils into PET attenuation correction. Thus, the attenuation of PET emission data due to the presence of up to three flexible RF coils can automatically be corrected using additional markers. The concept for automatic attenuation correction of flexible surface RF coils will now be evaluated and validated in PET/MR scans of oncologic patients.

References

- [1] Braun et al., Hybrid PET/MRI imaging with continuous table motion, *Med. Phys.* 39, 2735-45 (2012)
- [2] Paulus et al., Simultaneous PET/MR imaging: MR-based attenuation correction of local radiofrequency surface coils, *Med. Phys.* 39, 4306-15 (2012)

15. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM e.V. Ulm - Abstract

Towards Simultaneous PET/MR Mammography:

Systematic Evaluation and Integration of a Radiofrequency Breast Coil

Bassim Aklan¹, Daniel Paulus¹, Evelyn Wenkel², Harald Braun¹, Susanne Ziegler¹, Harald H. Quick¹

¹Institute of Medical Physics, University of Erlangen, Erlangen, Germany

²Institute of Radiology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany

Purpose

The recently introduced first integrated whole-body PET/MR hybrid systems^{1,2} open exciting possibilities for clinical and research applications. Simultaneous PET/MR mammography of the female breast is believed to be an attractive future clinical application^{3,4} of combined PET/MR hybrid imaging. Before this application can be used in a clinical routine, several physical and technical pre-conditions have to be investigated and technically implemented. Consequently, in this study, we have evaluated and quantified the influence of a commercially available 4-channel radiofrequency (RF) breast coil (Fig. 1A) on simultaneously acquired PET emission data. In combined PET/MR mammography, this RF coil is required for MR signal reception, but at the same time it lies in PET field-of-view (FOV) during PET data acquisition. This may lead to PET signal attenuation and thus to a decrease of PET statistics and image artifacts on PET images.

Materials and Methods

All measurements were carried out on a fully integrated whole-body PET/MR hybrid system (Biograph mMR, Siemens AG, Erlangen). The PET signal attenuating effects caused by the RF breast coil have been investigated and quantified. For this purpose, a dedicated PET/MR visible breast phantom (Fig. 1A) featuring modular inserts with various structures (no insert, MR insert, PET insert, and PET/MR insert) was developed. For evaluation of the attenuation effect of the RF breast coil on PET emission data, two different PET scans were performed using the breast phantom without insert filled with ¹⁸F radio tracer: (1) PET of the RF breast coil and breast phantom in PET FOV (Fig. 1B) and (2) PET of only breast phantom without insert as a reference scan (Fig. 1C). Attenuation correction (AC) of the PET emission data was performed with CT-based 3D hardware attenuation maps (μ -maps) of the RF breast coil (Fig. 2) and

breast phantom. The generation of such μ -maps for the AC is based on CT scans of the RF breast coil (Fig. 2A,B) and breast phantom, followed by energy conversion of the CT 3D data set from CT to PET energy levels (140 keV to 511 keV), and then downsampling to match the spatial CT resolution to PET resolution. Finally, the technical and clinical feasibility of the concept of simultaneous PET/MR mammography was evaluated on a healthy volunteer.



Fig. 1: (A) 3D CAD layout of the breast phantom positioned in the RF breast coil. (B) PET scan with the RF breast coil and phantom without insert. (C) PET scan with only the phantom as a reference scan.

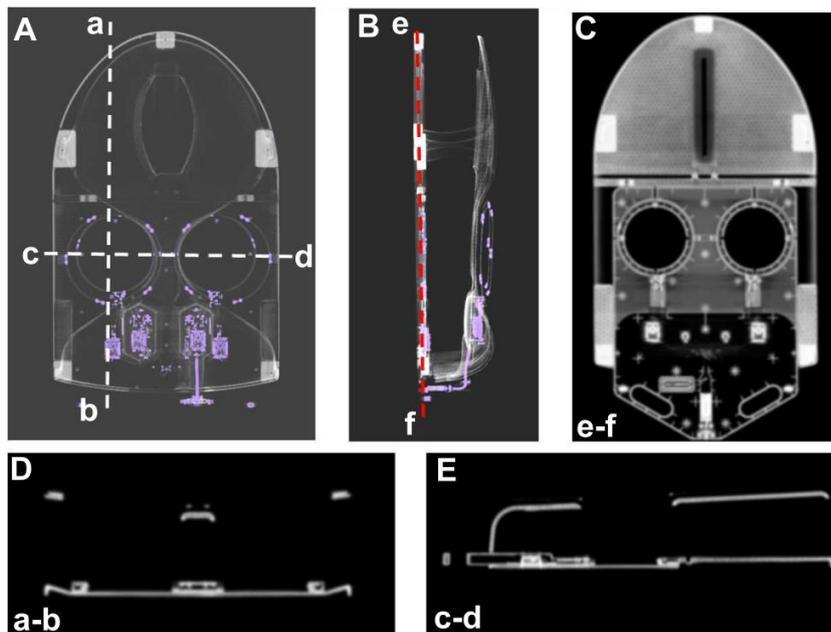


Fig. 2: (A,B) 3D CT data sets of the RF breast coil. The blue/violet shading in the 3D CT data sets shows the electronics of the RF breast coil. (C-E) PET attenuation maps derived from the 3D CT data set.

Results

The developed modular breast phantom allowed systematic evaluation of various MR, PET, and PET/MR image quality parameters. The 4-channel RF breast coil provided good MR image quality, unaffected by PET. The presence of the RF breast coil in PET FOV, however, caused 11% an overall loss of the true counts detected by PET detectors. This hardware attributed PET signal attenuation was successfully corrected by application of a CT-based AC of the RF breast coil and breast phantom using appropriate

CT-based 3D μ -maps (Fig. 2C-E). The imaging on the healthy volunteers (Fig. 3A-D) confirmed the successful integration of the RF breast coil into the concept of PET/MR mammography.

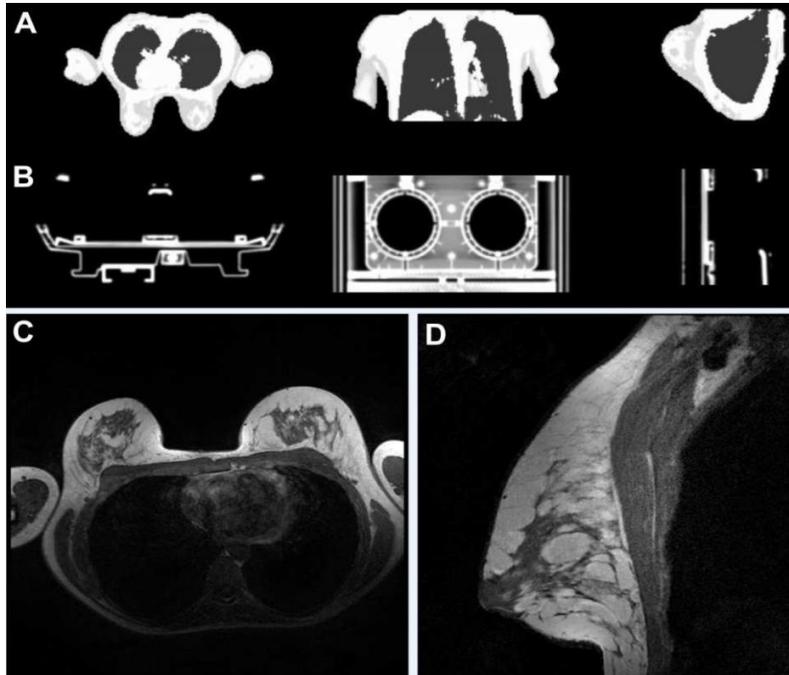


Fig. 3: (A) MR-based human soft-tissue μ -map acquired with a 3D Dixon-VIBE sequence. (B) Hardware AC of the system's patient table and of the RF breast coil based on pre-acquired 3D CT-based templates. (C-D) MR images of the healthy volunteer acquired with a bilateral 3D FLASH sequence (C) in axial view and with a high resolution unilateral T1-weighted 2D TSE sequence in sagittal view (D).

Conclusion

The successful integration of the RF breast coil featuring a defined table position together with CT-based 3D μ -maps, provides a technical basis for future PET/MR mammography clinical applications on breast cancer patients.

References

- ¹Quick HH, Ladebeck R, Georgi JC, "Whole-Body MR/PET Hybrid Imaging: Technical Considerations, Clinical Workflow, and Initial Results", *MAGNETOM Flash* 1, 80-100 (2011).
- ²Zaidi H, Del Guerra A, "An outlook on future design of hybrid PET/MRI systems", *Med. Phys.* 38:5667-5689 (2011).
- ³Pichler BJ, Judenhofer MS, Wehrl HF. "PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results". *Eur. Radiol.* 18(6), 1077-1086 (2008).
- ⁴Antoch G, and Bockisch A. "Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging". *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 36(Suppl 1), 113-120 (2009).

Kippwinkeloptimierte FLASH-Sequenz zur schnellen Messung von T1-Relaxationszeiten

Maximilian Freiermuth¹, Linus Willerding², Maximilian Reiser¹, Michael Peller¹,
Olaf Dietrich¹

¹Josef Lissner Laboratory for Biomedical Imaging, Institut für Klinische Radiologie,

²Medizinische Klinik und Poliklinik III

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

EINLEITUNG:

Zahlreiche Anwendungen der MRT erfordern die Quantifizierung der Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1). Insbesondere bei schnellen zeitlichen Änderungen von T_1 ist auch eine schnelle T_1 -Messung innerhalb weniger Sekunden erforderlich. Aktuelle Beispiele hierfür sind etwa die Perfusions-MRT nach Injektion eines MR-Kontrastmittels (KM) oder auch die dynamische Freisetzung von KM aus thermosensitive Liposomen (TSL) für die Krebstherapie. Der Zusatz von KM in der liposomalen Mischung ermöglicht hierbei über die T_1 -Quantifizierung eine stetige Kontrolle der Menge des bisher freigesetzten Krebsmedikaments.

Bisherige Verfahren zur T_1 -Quantifizierung (Saturation-Recovery-(SR-)Techniken [1] oder die Variable-Flip-Angle-(VFA-)Methode mit mindestens zwei Kippwinkeln [2],[3]) weisen relative lange Akquisitionszeiten auf und sind daher nicht optimal für die Anwendung in der dynamischen MRT. Das hier vorgestellte schnellere Verfahren zur T_1 -Bestimmung reduziert die VFA-Methode auf die Nutzung lediglich eines einzigen speziell optimierten Kippwinkels.

THEORIE:

Die Methode basiert auf einer längeren Messung der Ausgangsrelaxationszeit $T_{1,0}$ vor der Kontrastmitteldynamik und einer darauffolgenden schnellen dynamischen T_1 -Messung. Die Grundlage der modifizierten VFA-Methode ist die Signalgleichung der Fast-Low-Angle-Shot-(FLASH-)Sequenz [4]

$$S = M_0 \sin(\alpha) \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos(\alpha)} \cdot E_2^* \quad [1]$$

mit $E_1 = \exp(-TR / T_1)$ und $E_2^* = \exp(-TE / T_2^*)$ aus der sich $M_0 E_2^*$ und T_1 beispielsweise durch einen nicht-linearen Fit nach einer Messung mit mehreren verschiedenen Kippwinkeln α abschätzen lassen. Bei hinreichend kurzen Echozeiten TE kann man den Faktor $E_2^* = \exp(-TE / T_2^*) \approx 1$ vernachlässigen, so dass sich bei Messungen mit 4 oder mehr Kippwinkeln mit guter Genauigkeit M_0 und $T_{1,0}$ bestimmen lassen.

Ausgehend von der Überlegung, dass das KM die berechnete Protonendichte M_0 nicht ändert, kann nun bei bekanntem M_0 durch Umformen von Gl. [1] die Größe E_1 (und somit T_1 oder $R_1=1/T_1$) mit KM im Gewebe aus nur einer Messung mit Kippwinkel α_3 berechnet werden [5]:

$$E_1 \approx \frac{M_0 \sin(\alpha_3) - S}{M_0 \sin(\alpha_3) - S \cos(\alpha_3)}, \quad T_1 = -TR / \ln E_1 \quad [2]$$

Der optimale Kippwinkel α_3 für diese Messung lässt sich daraus mittels Fehlerfortpflanzung berechnen, wobei hierfür nur der Einfluss des Rauschens im Signal S auf die Größe E_1 betrachtet wird:

$$\Delta E_1 = \frac{\partial E_1}{\partial S} \cdot \Delta S = \frac{(1 - E_1 \cos \alpha_3)^2}{M_0 \sin \alpha_3 (\cos \alpha_3 - 1)} \cdot \Delta S \quad [3]$$

Das Ergebnis dieser Rechnung (dargestellt für den Fehler der Relaxationsrate R_1) ist in Abbildung 1 zu sehen. Der Fehler hat in Abhängigkeit vom verwendeten Kippwinkel und von T_1 ein eindeutiges Minimum. Dieses gibt folglich den idealen Kippwinkel in Abhängigkeit der T_1 -Zeit an und lässt sich durch Minimierung von Gl. [3] in Abhängigkeit von α_3 berechnen zu:

$$\alpha_3^{\text{opt}} = \arccos \frac{2E_1 - 1}{2 - E_1} \quad [4]$$

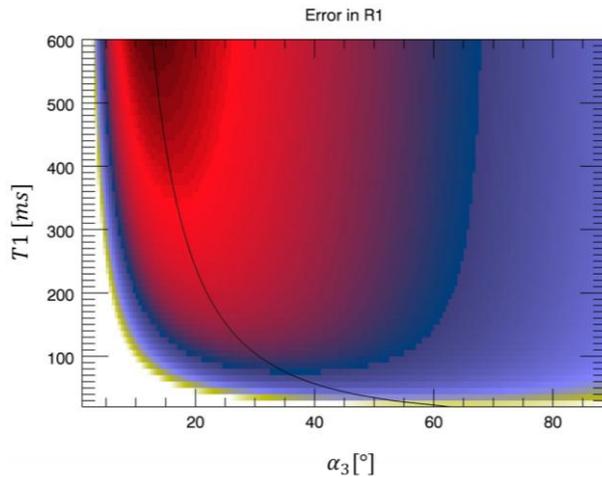


Abbildung 1: Farbkarte des Fehlers von R_1 in Abhängigkeit vom verwendeten Kippwinkel sowie der T_1 -Zeit. Die schwarze Kurve zeigt das Minimum des Fehlers und damit den optimalen Kippwinkel an.

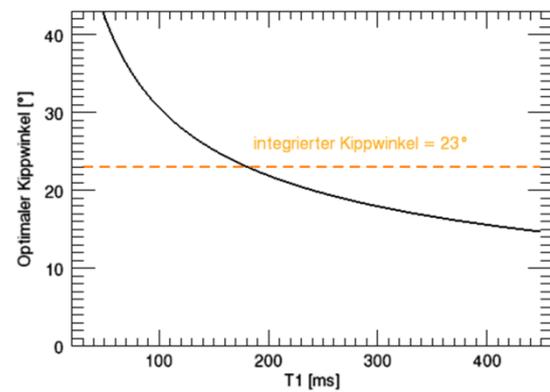


Abbildung 2: Der integrierte optimale Kippwinkel für das gewünschte T_1 -Intervall ist ca. 23° . Dieser Wert wurde in den folgenden Messungen beibehalten.

Dieser optimale Winkel liegt für alle Werte von T_1 (oder E_1) um rund 33% bis 73% über dem Ernst-Winkel. Die zugehörige Kurve wurde ebenfalls in Abbildung 1 eingefügt und zeigt das Minimum des Fehlers an.

Um den optimalen Kippwinkel für ein bestimmtes Intervall typischer T_1 -Werte zu erhalten, haben wir den Mittelwert im Bereich von 30 bis 450 ms berechnet. Abbildung 2 demonstriert das Verfahren und zeigt einen optimalen Kippwinkel für das gewählte Intervall von ca. 23° an.

METHODEN:

Die geschilderte Methode wurde in Phantomexperimenten mit variierenden KM-Konzentrationen eingesetzt. Verwendet wurde ein vierteiliges Phantom bestehen aus zwei Schwämmen unterschiedlicher Porendichte getränkt in physiologischer Natrium-Chlorid-(NaCl)-Lösung, sowie zwei NaCl-Gefäße mit freier Lösung. Dabei wurde in sechs Schritten die KM-Konzentration in drei der Phantomteile sukzessive erhöht, im vierten zu Referenzzwecken konstant gehalten. Gemessen wurden alle 6 Schritte mit einer schnellen 3D-FLASH-Sequenz mit jeweils 5 Kippwinkeln 2° , 5° , 12° , 18° und 23° (TE=1,82 ms, TR=5,00 ms) in einem 3-Tesla-Ganzkörper-MRT-System. T_1 -Karten wurden sowohl mit der klassischen VFA-Methode (Referenz) als auch aus den initialen Parametern $T_{1,0}$ und M_0 und nur einem Kippwinkel von 23° berechnet und gegenübergestellt.

ERGEBNISSE:

Die T_1 -Karten der klassischen VFA-Messung und der modifizierten 1-Kippwinkel-Methode sind Abbildung 3 gezeigt. Die Ergebnisse beider Verfahren stimmen qualitativ und quantitativ gut überein. Die effektive Messdauer der 1-Kippwinkel- T_1 -Karten beträgt nur noch ein Viertel der Messdauer der VFA-Methode mit 4 Kippwinkeln.

SCHLUSSFOLGERUNGEN:

Mit der vorgestellten Methode lassen sich dynamische T_1 -Messungen deutlich schneller als mit der konventionellen VFA-Methode durchführen. Insbesondere ist das Verfahren nach einer initialen Messung von $T_{1,0}$ und M_0 auch mit ultraschnellen View-Sharing-Techniken wie der TWIST-Sequenz kombinierbar, so dass Messzeiten in der Größenordnung von 1 s für ein 3D-Volumen möglich werden. Eine weitere Verbesserung der Messgenauigkeit soll zukünftig durch die Einbeziehung von B_1 -Feldkorrekturen und von T_2^* -Effekten erzielt werden.

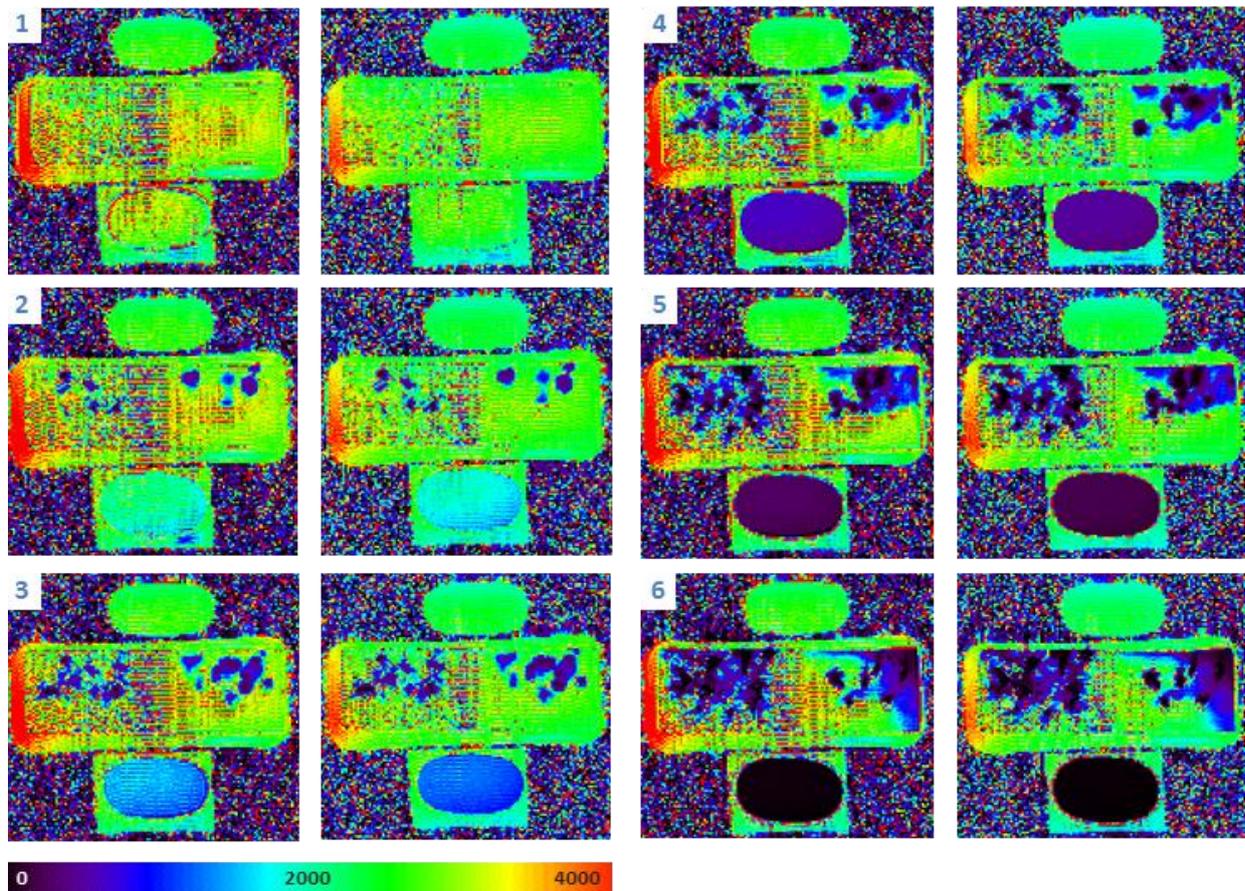


Abbildung 3: Phantomstudie zum Vergleich von T_1 -Karten (in ms) berechnet aus 4 Kippwinkeln (jeweils rechtes Bild der 6 Paare) und nur einem Kippwinkel (jeweils linkes Bild des 6 Paare). Die KM-Konzentration wurde von Schritt 1 bis 6 stetig erhöht, sowohl in den beiden Schwämmen in der Mitte des Phantoms als auch in dem NaCl-Gefäß im unteren Teil des Phantoms, nicht jedoch im NaCl-Referenz-Gefäß im oberen Teil.

LITERATUR:

- [1] Bydder GM, Young IR. Clinical use of the partial saturation and saturation recovery sequences in MR imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1985 Nov-Dec;9(6):1020-32.
- [2] Fram EK, Herfkens RJ, Johnson GA, Glover GH, Karis JP, Shimakawa A, Perkins TG, Pelc NJ. Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging. *Magn Reson Imaging.* 1987;5(3):201-8.
- [3] Cheng HL, Wright GA. Rapid high-resolution T(1) mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magn Reson Med.* 2006 Mar;55(3):566-74.
- [4] Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt KD. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson.* 1986;67: 258-66
- [5] Brookes JA, Redpath TW, Gilbert FJ, Needham G, Murray AD. Measurement of spin-lattice relaxation times with FLASH for dynamic MRI of the breast. *Br J Radiol.* 1996 Mar;69(819):206-14.

Methodenentwicklung für mikroskopische MR-Bildgebung an menschlicher Haut unter Verwendung einer Phased-Array Mikrospule

Katharina Göbel¹, Nicoleta Baxan¹, Oliver Gruschke², Johannes S. Kern³, Cristina Has³, Jan G. Korvink^{2,4}, Leena Bruckner-Tudermann^{3,4}, Jürgen Hennig¹, Dominik von Elverfeldt¹

¹Radiologische Klinik, Medizin Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland, ²IMTEK-Simulation, Freiburg, Deutschland, ³Hautklinik, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland, ⁴Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

Es ist von immer größer werdendem Interesse, die Auflösung herkömmlicher MR-Systeme vom Millimeter- in den Mikrometerbereich zu erhöhen, um kleinste planare Strukturen bei gleichbleibend großem Sichtfeld auflösen zu können. Ein vielversprechendes, zukünftiges Anwendungsgebiet ist hierbei die menschliche Haut mit ihrem Zell- und Matrixnetzwerk.

Die derzeit vorherrschende Methode für hochaufgelöste, morphologische Charakterisierung von Hautbiopsien ist nach wie vor die Histologie [1]. Wenn nun aber durch MR-Mikroskopie die Auflösung, der Kontrast und die Sensitivität ausreichend hoch erzielt werden können, so kann diese nichtinvasive Untersuchungsmethode durchaus als Alternative zur Histopathologie eingesetzt werden.

MR-Hautbildgebung ist eine besondere Herausforderung, da durchschnittliche Sensitivität und Kontrast herkömmlicher Mikrospulen [2] nicht für eine Auflösung der Haut auf der Mikrometerskala ausreichen [3, 4]. Deshalb müssen spezielle Anpassungsmaßnahmen vorgenommen werden, die den schichtartigen Aufbau der Haut mit einer großen Oberfläche und einer Dicke im Bereich von mehreren hundert Mikrometern berücksichtigt.

In diesem Zusammenhang wurde eine flache Phased-Array Mikrospule in Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrosystemtechnik in Freiburg angefertigt [5], um derartige Grenzen zu umgehen und die Vorteile eines größeren Sichtfelds mit einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis zu kombinieren.

Diese Mikrospule, zusammengesetzt aus sieben sich überlappenden Spulenelementen mit einem Gesamtdurchmesser von 5.5 mm (Abb. 1), wurde zunächst erstmalig an einen Kleintierscanner mit einem 9.4 T Basismagnetfeld angepasst: Ihr Einfluss auf die Homogenität des B_0 -Feldes und ihr Signal-Rausch-Verhältnis pro Einheitsvolumen wurden charakterisiert. Zusätzlich wurden drei verschiedenen Materialien für die Fertigung der notwendigen Probenbehälter, nämlich SU-8, Ordyl und PMMA, auf ihre MR-Kompatibilität getestet. In allen drei Fällen war die Abweichung im sensitiven Spulenbereich $B_0 \leq 100$ Hz, was für eine sehr gute Homogenität hinsichtlich des Hauptmagnetfeldes steht. Des Weiteren konnten SNR-Werte bis zu 100 aus einem Volumen von $35 \times 35 \times 80 \mu\text{m}^3$ erzielt werden. Darauf basierend wurden weitere Messungen mit PMMA-Behältern durchgeführt, welche am kostengünstigsten und am einfachsten herzustellen sind.

Ein anschließender Vergleich zwischen der Phased-Array Mikrospule und einer Single-Element Mikrospule bestätigte das durch die neue Spulenkonfiguration verbesserte Signal-Rausch-Verhältnis.

Spektroskopie von Wasser angereichert mit Kupfersulfat lieferte kleine Linienbreiten von 1.95 Hz bei einer Voxelgröße von 0.64 nl und bestätigte somit die Homogenität des B_0 -Feldes im ausgewählten Volumen.

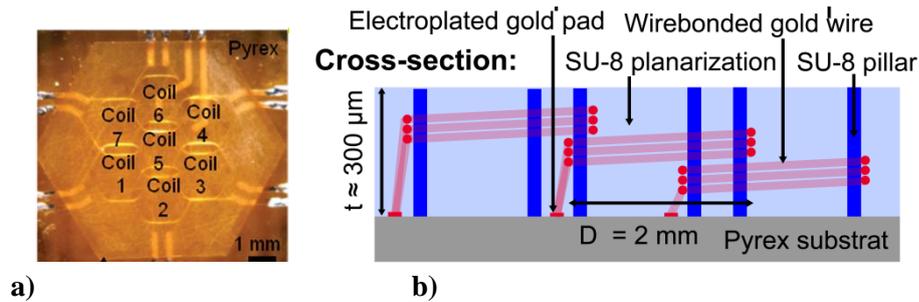


Abbildung 1: a) Aufsicht auf Mikrospulenkonfiguration zusammengesetzt aus sieben spiralförmig gewickelten Spulenelementen.
b) Schematischer Aufbau der Phased-Array Mikrospule.

Erste Anwendungsversuche unter der Verwendung dieser speziell für planare Proben angefertigte Mikrospule wurden *ex vivo* an menschlichen Hautproben durchgeführt. Bekannte 2D Multislice Gradientenecho-Sequenzprotokolle wurden dafür unter Beachtung der kleinen Abmessung der Probe (sehr hohe Auflösung notwendig) und deren Geometrie (Schichtrichtung parallel zur Hautoberfläche) für hochaufgelöste Bildgebung in kurzen Messzeiten angepasst.

In Zusammenarbeit mit der Hautklinik Freiburg wurden danach hochaufgelöste Bilder von frischen und fixierten Hautproben, sowohl von gesunder als auch erkrankter Haut, aufgenommen. Hierbei wurde speziell auf Hauterkrankungen wie *Acne inversa* oder *Sinus pilonidalis* fokussiert, wo Veränderungen im Bereich der oberen Hautschichten, Epidermis und Dermis, auftreten, da die Eindringtiefe der Oberflächenspule auf ungefähr 2 mm begrenzt ist. Zusätzlich wurde künstliche Haut, die aus humanen Fibroblasten und Keratinozyten gezüchtet wurde, untersucht.

Die Ausbildung von Luftbläschen zwischen der in Nährmedium getränkten Hautprobe und dem Behälterboden konnte durch die Verwendung hydrophiler PMMA-Probenhalter unterbunden werden. Somit wurden artefaktfreie Bilder (Abb. 2, Abb. 3) mit einer Auflösung bis hin zu $25 \times 25 \times 100 \mu\text{m}^3$ in nur 5 bis 25 min Messzeit erzielt [6]. Die Anatomie der einzelnen Hautschichten, Haarfollikel und hautdurchdringende Fistelgänge konnten eindeutig identifiziert werden.

Der anschließend durchgeführte Vergleich zwischen den MR-Ergebnissen und den entsprechend angefertigten histologischen Schnitten zeigt eine eindeutige Übereinstimmung und spricht für die Verwendung dieser experimentellen Methode in der Hautbildgebung.

Die nicht-invasive Anwendung dieser Methode *in vivo* zur Untersuchung von Hauttumoren und anderen Deformierungen wird als langfristiges Ziel angestrebt. Unter anderem wird an einem neuen Spulenaufbau für 9.4 T aus Kupferdraht gearbeitet um eine noch bessere Homogenität und SNR zu erreichen. Dies ist für eine künftige Anpassung auf Humanscanner mit einem Basismagnetfeld von 3 T von Bedeutung.

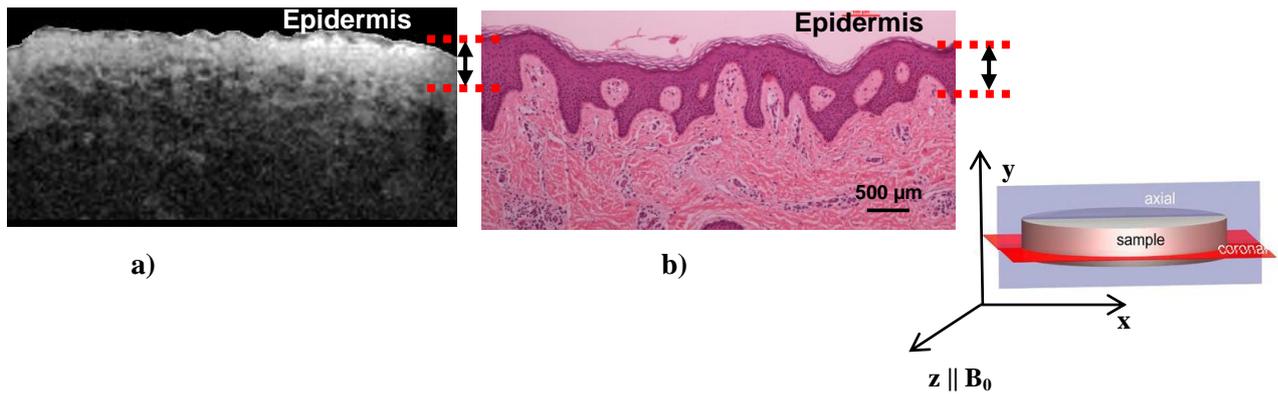
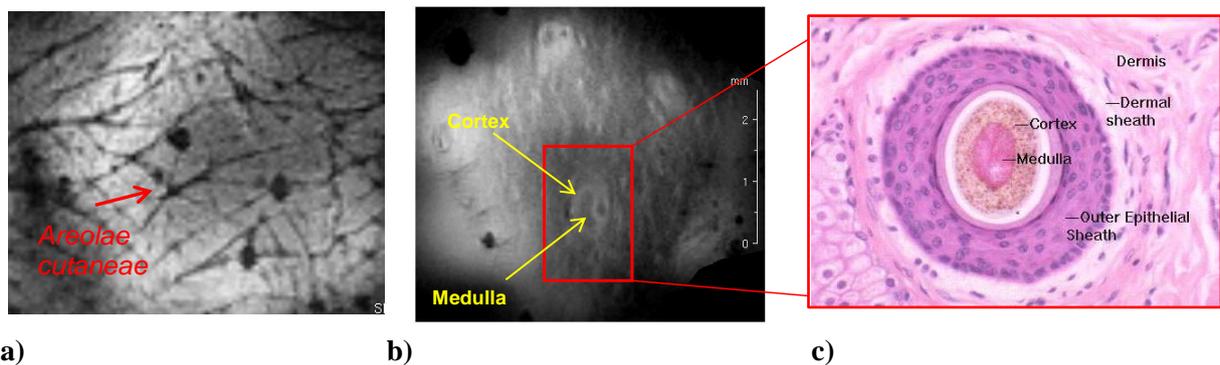


Abbildung 2: a) Hochaufgelöste MR-Aufnahme in axialer Sicht einer gesunden Hautprobe. Die wellenförmige Epidermis (hell) und Dermis (dunkler) sind deutlich zu erkennen.

(Gradientenecho-Sequenz, TE/TR = 7.24/300 ms, Flipwinkel $\alpha = 70^\circ$, 80 Mittelungen, $T_{\text{scan}} = 26 \text{ min } 24 \text{ sec}$, Auflösung $30 \times 30 \times 100 \mu\text{m}^3$)

b) Entsprechendes histologisches Bild in typischer Hematoxylin Eosin Färbung. Die Zellkerne sind hier blau eingefärbt, das Cytoplasma und Kollagen erscheinen in pink.



<http://www.vetmed.vt.edu/education/curriculum/vm8054/labs/lab15/lab15.htm>

Abbildung 3: a) Coronales MR-Bild einer gesunden Hautoberfläche. Die für die Felderhaut typischen Furchen, die *Areolae cutaneae*, sind deutlich als rhombische Felder sichtbar. Die schwarzen Punkte stehen für mögliche Haarschäfte.

(GE, TE/TR = 6.7/300 ms, 6 Mittelungen, $45 \times 45 \times 200 \mu\text{m}^3$, $T_{\text{scan}} = 4 \text{ min } 19 \text{ sec}$)

b) Nächstgelegener tieferer, coronaler Schnitt einer gesunden Hautprobe ermöglicht Aufsicht auf Haarfollikel mit den Untereinheiten Medulla und Cortex.

(GE, TE/TR = 5.75/300 ms, 10 Mittelungen, $40 \times 40 \times 300 \mu\text{m}^3$, $T_{\text{scan}} = 8 \text{ min } 12 \text{ sec}$)

c) Histopathologisches Bild eines Haarfollikels mit äußerem Epithelium zum Vergleich.

- [1] Kanitakis J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *Eur J Dermatol* 2002; 12(4): 390-9.
- [2] Göbel K, Baxan N, Mohammadzadeh M, Badilita V, Gruschke O, Weber H, Kahlert U, Wallrabe U, Korvink JG, Hennig J, von Elverfeldt D. MR Microscopy using on chip microcoils: characterization overview. *Black Forest Focus on Soft Matter* 6, Saig 2011. (Traditional poster)
- [3] Sharma R. Gadolinium toxicity: epidermis thickness measurements by magnetic resonance imaging at 500 MHz. *Skin Res Technol* 2010; 16(3): 339-53.
- [4] Canuto HC, Fishbein KW, Huang A, Doty SB et al. Characterization of skin abnormalities in a mouse model of osteogenesis imperfecta using high resolution magnetic resonance imaging and Fourier transform infrared imaging spectroscopy. *NMR Biomed* 2012; 25: 169-176.
- [5] Gruschke OG, Baxan N, Clad L, Kratt K, von Elverfeldt D, et al. Lab on a chip phased-array MR multi-platform analysis system. *Lab Chip* 2012; 12(3): 495-502.
- [6] Göbel K, Baxan N, Gruschke O, Kern JS, Has C, Korvink JG, Bruckner-Tudermann L, Hennig J, von Elverfeldt D. MR Morphological characterization of human skin using phased array microcoils at high-field. In: *Proceedings of the 20th Annual Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), Melbourne, Australia 2012.* (Traditional poster)

Diffusionswichtung mit q-Raum Abtastung: Vorteile und Grenzen der Verwendung von Doppel-Wellenvektor-Experimenten

Yasar Goedecke, Jürgen Finsterbusch

Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Einleitung

Mit q-Raum-Messungen, bei denen viele unterschiedliche Stärken und Richtungen der Diffusionswichtung abgetastet werden, kann die diffusionsbedingte Verschiebungsverteilung experimentell bestimmt werden [1]. Im Gegensatz zu Diffusionstensor-Messungen [2], erfolgt diese Bestimmung modellfrei, d.h. ohne Annahmen über die Form der Richtungsabhängigkeit der Diffusion, so dass damit auch komplexe Richtungsabhängigkeiten, wie sie z.B. bei Faserkreuzungen vorliegen, aufgelöst werden können [3]. Eine direkte Abbildung der zugrundeliegenden Gewebestruktur ist bei konventioneller Diffusionswichtung damit aber nicht möglich, da das gemessene Signal vom (Betrags-)Quadrat der entsprechenden Fourier-Transformation abhängt und somit keine Informationen über das Vorzeichen der Funktion liefert [4]. In der Signalgleichung für Doppel-Wellenvektor-Experimente [5], bei denen zwei Diffusionswichtungen unmittelbar nacheinander im selben Experiment appliziert werden, erscheint diese Fourier-Transformierte jedoch in linearer Ordnung [5], d.h. das Vorzeichen bleibt erhalten. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination der Signale eines konventionellen und eines Doppel-Wellenvektor-Experiments die Probentruktur auf mikroskopischer Ebene bestimmt werden kann [6]. Dieser Ansatz soll hier mit numerischen Simulationen näher betrachtet werden, um seine Vorteile, Probleme und Grenzen zu untersuchen.

Hintergrund

Betrachtet man die Diffusion von Teilchen in abgeschlossenen Zellen oder Poren, so ergibt sich für kurze Gradientenpulse und lange Diffusionszeiten das Signal mit konventioneller Diffusionswichtung $S_{komv}(\vec{q}) = |\tilde{\rho}(\vec{q})|^2$, wobei $q = \gamma \delta G$ (δ : Pulsdauer, G : Gradientenamplitude) und $\tilde{\rho}(\vec{q})$ die Fouriertransformierte der Spindichtevertelung $\rho(\vec{r})$, d.h. der Zell- bzw. Porengeometrie ist. Die Fouriertransformierte von S_{komv} liefert die Verteilung der diffusionsbedingten Verschiebung, die Autokorrelation der Porengeometrie selbst kann daraus aber nicht bestimmt werden. Für ein Doppelwellenvektor-(DWV-)Experiment (Abb. 1), bei dem zwei Diffusionswichtungen unmittelbar nacheinander mit entgegengesetzter Polarität appliziert werden, ergibt sich dagegen $S_{DWV}(\vec{q}) = \tilde{\rho}^2(\vec{q})\tilde{\rho}(-2\vec{q})$. Für punktsymmetrische Poren, für die $\tilde{\rho}^2(\vec{q}) = |\tilde{\rho}(\vec{q})|^2$ gilt, ist das Verhältnis beider Signal daher $S_{DWV}(\vec{q})/S_{komv}(\vec{q}) = \tilde{\rho}(-2\vec{q})\tilde{\rho}^2(\vec{q})/|\tilde{\rho}(\vec{q})|^2 = \tilde{\rho}(-2\vec{q})$, so dass daraus die Porengeometrie bestimmt werden kann. Es sollte betont werden, dass dazu lediglich die Gradienten zur Diffusionswichtung benötigt werden, d.h. auf die klassische Ortskodierung verzichtet wird.

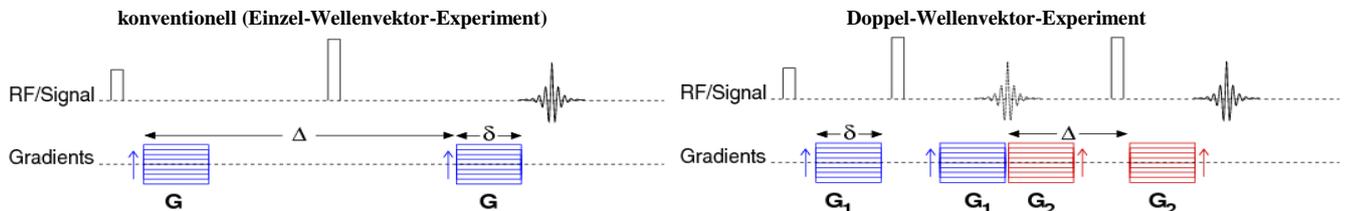


Abb. 1: Grundlegende Pulssequenzen für das konventionelle (Einzel-Wellenvektor-)Experiment (links) und das verwendete Doppel-Wellenvektor-Experiment (rechts), in dem zwei Diffusionswichtungen unmittelbar hintereinander geschaltet werden. Zur besseren Übersichtlichkeit ist lediglich eine Gradientenachse gezeigt, mit der Linie im q-Raum abgetastet wird. Die beiden Diffusionswichtungen im Doppel-Wellenvektor-Experiment werden auf einer Achse immer mit gleichen Amplituden geschaltet, d.h. ihre Abtastung ist nicht unabhängig voneinander.

Methoden

Mit einem IDL-Algorithmus [7] wurden Random-Walk-Simulationen durchgeführt, um das MR-Signal für Spins, die in geschlossenen Poren verschiedener Geometrien (Quader, Hohlzylinder, Zylinder mit dreieckiger Grundfläche) diffundieren, in Abhängigkeit von q zu berechnen. Zur Vereinfachung wurde dabei lediglich eine Ebene im q-Raum, parallel zur Bodenfläche, abgetastet. Die Fourier-Transformierte des Signalverhältnisses ergibt daher eine Projektion der Porengeometrie, die für die untersuchten Geometrien aber identisch zu einem Schnittbild durch die Pore ist. Ein konventionelles („Einzel-Wellenvektor-Experiment“, EWV) und ein Doppel-Wellenvektor-Experiment wurden simuliert (s. Abb. 1) und das Verhältnis der Signale gebildet, um die Porengeometrie zu rekonstruieren.

Die Simulationen wurden mit einer zeitlichen Schrittweite von 10 µs Sekunden durchgeführt. Die Gradientenpulsdauer betrug eine Zeiteinheit, eine unendlich lange Diffusionszeit wurde simuliert durch die Verschiebung der Teilchen an eine zufällige, neue Position innerhalb der Pore. Bis zu 10 Millionen Teilchen wurden betrachtet.

Ergebnisse

In Abb. 2 sind die simulierten Signale entlang einer zentralen q-Raum-Linie und in der vollständigen q-Raum-Ebene für beide Experimente gezeigt sowie das daraus gebildete Verhältnis und die zugehörige Fourier-Transformation. Es zeigt sich, dass bei der Bildung des Verhältnisses der beiden Signale schon kleine Signalschwankungen bzw. Rauschbeiträge im Nenner zu sehr hohen Werten führen, insbesondere in äußeren Bereichen des q-Raums. Die Beiträge dominieren das Bild der Pore, so dass die Porengeometrie (Hohlzylinder) nicht sichtbar gemacht werden kann.

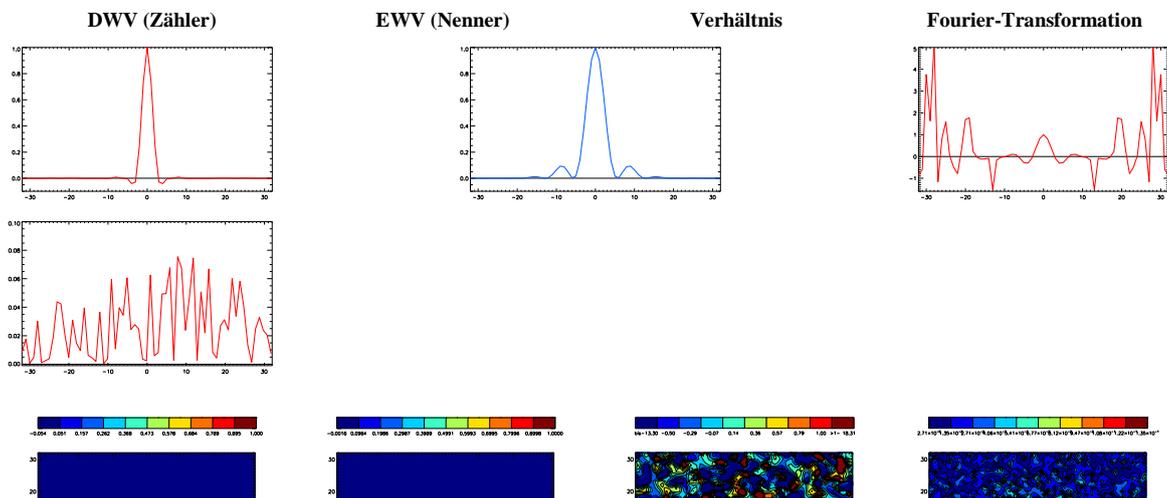


Abb. 2: Signalintensitätsplot einer zentralen q-Raum-Linie und der gesamten betrachteten q-Raum-Ebene für das DWV-Experiment, das konventionelle EWV-Experiment, das Verhältnis beider Signale und dessen Fourier-Transformation (von links nach rechts). Im Verhältnis treten überhöhte Werte auf, die ungefiltert zu einer völlig verrauschten Darstellung der Porengeometrie (Hohlzylinder) in der Fourier-Transformation führen.

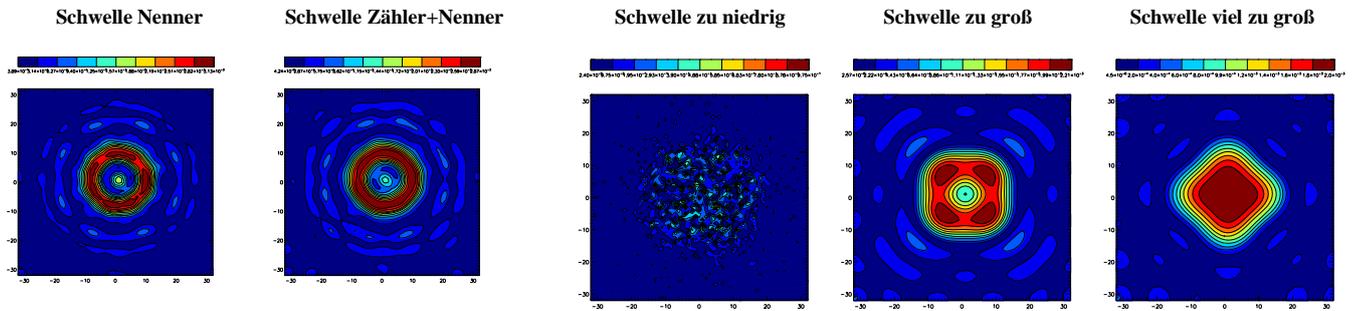


Abb. 3: Rekonstruktion der Daten aus Abb. 2 mit Schwellenwerten für den Nenner (links) und für den Zähler und den Nenner (rechts): Die Porengeometrie (Hohlzylinder), kann damit besser wiedergegeben werden. Wird auch ein Schwellenwert für den Zähler verwendet, kann die unerwünschte Signalintensität im Zentrum reduziert werden.

Abb. 4: Einfluß des Schwellenwertes auf die rekonstruierte Porengeometrie. Bei zu niedrigen Schwellen werden die überhöhten Werte des Verhältnisses nur unzureichend eliminiert, bei zu großen Werten werden auch Bereiche gefiltert, die wichtige Informationen über die Porengeometrie liefern, so dass die Geometrie verzerrt wird. Die beste Darstellung wird für einen mittleren Schwellenwert erreicht, wie er in Abb. 3 verwendet wurde

Deshalb ist eine Filterung der Signale bzw. des Verhältnisses erforderlich, um diese Ausreißer zu eliminieren. Da Verhältnisse größer als 1, physikalisch keinen Sinn ergeben (sie entsprechen negativen Diffusionskoeffizienten), ist die Einführung einer Obergrenze von 1 für das Signalverhältnis naheliegend. Für eine sichtbare Verbesserung des Porenbildes ist dies aber nicht ausreichend (Daten nicht gezeigt). Dagegen führt die Filterung mit einer zweidimensionalen Gauß-Funktion zu einer deutlichen Verbesserung (Daten nicht gezeigt), die jedoch mit einem, z.T. ausgeprägten, Verlust an Kantenschärfe einher geht. Zudem können damit überhöhte Werte des Verhältnisses, die auch in der Nähe des q-Raum-Zentrums auftreten können (s. Abb. 2), praktisch nicht abgebildet werden.

Als vorteilhaft hat sich das Ersetzen von Signalen bzw. Verhältnissen unterhalb von Schwellenwerten erwiesen (Abb. 3). Dabei kann ausgenutzt werden, dass Nullstellen des Nenners, in deren Umgebung die Ausreißer auftreten, immer auch Nullstellen des Zählers sind. Werden sehr kleine Werte des Nenners durch einen Mindestwert ersetzt, können Ausreißer im Verhältnis weitgehend vermieden werden und die Porengeometrie kann gut dargestellt werden (s. Abb. 3). Neben Ringing-Artefakten, die durch die Veränderung des Nenners, die auch im äußeren q-Raum-Bereich greift, verursacht werden, tritt dabei auch eine erhöhte Signalintensität im Zentrum des Ortsraums auf. Diese kann reduziert werden, in dem zusätzlich eine Schwelle für den Zähler definiert wird, so dass für Zählerwerte unterhalb dieser Schwelle, das Verhältnis auf 0 gesetzt wird (s. Abb. 3).

Von besonderer Bedeutung bei dieser Filterung ist die Wahl des Schwellenwertes, wie in Abb. 4 gezeigt ist. Ist der Wert zu niedrig, werden die Ausreißer nur unzureichend unterdrückt, bei zu hohen Werten wird die Ortsauflösung verschlechtert oder das Profil sogar völlig verzerrt.

Abbildung 5 zeigt, dass aus dem Signal des konventionellen EWV-Experiment alleine lediglich die Autokorrelationsfunktion der Porengeometrie erhalten wird, in der wesentliche Aspekte der Geometrie (Hohlzylinder) nicht abgebildet sind. Auch wenn $\sqrt{S_{konv}(\vec{q})} = |\tilde{\rho}(\vec{q})|$ Fourier-transformiert wird, ergibt sich nicht die zugrundeliegende Geometrie. Dies unterstreicht die Wichtigkeit, das Vorzeichen von $\tilde{\rho}(\vec{q})$ zu erhalten, wozu die Kombination mit Doppel-Wellenvektor-Experimenten erforderlich ist (s. Abb. 3).

Eine Limitierung der Methode ergibt sich aus der Forderung $\tilde{\rho}^2(\vec{q}) = |\tilde{\rho}(\vec{q})|^2$, damit aus dem Verhältnis der lineare Term der Fourier-Transformierten der Porengeometrie eliminiert werden kann. Diese Bedingung ist für punktsymmetrische Poren, wie z.B. Hohlzylinder und Quader, erfüllt, so dass dafür die Geometrie bestimmt werden kann (Abb. 6). Für nicht-punksymmetrische Poren, wie z.B. einen Zylinder mit dreieckiger Grundfläche, kann sie dagegen nicht korrekt ermittelt werden (Abb. 6).

Diskussion

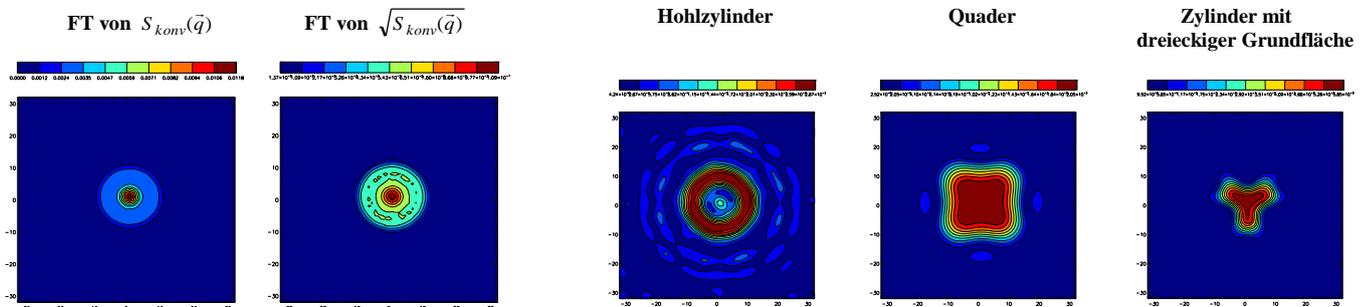


Abb. 6: Fourier-Transformation des Signals (links) und der Wurzel des Signals (rechts) des EWV-Experiments für hohlzylinderförmige Poren. Im Gegensatz zum Signalverhältnis aus DWV- und EWV-Experiment (s. Abb. 4) wird die Porengeometrie verfälscht wiedergegeben

Abb. 7: Fourier-Transformierte des gefilterten Signalverhältnisses für hohlzylinderförmige, quaderförmige Poren und zylinderförmige Poren mit dreieckiger Grundfläche (von links nach rechts). Die Geometrie mit dreieckiger Grundfläche ist nicht korrekt wiedergegeben, da sie nicht punktsymmetrisch ist und damit die Voraussetzung, die für die Äquivalenz von Signalverhältnis und Fourier-Transformierte der Porengeometrie erforderlich ist, verletzt.

Durch Kombination der q-Raum-Signale von konventionellem Einzel-Wellenvektor-Experiment und Doppel-Wellenvektor-Experiment kann für die Probenstruktur auf mikroskopischer Ebene bestimmt werden, z.B. Zell- oder Porengeometrien. Da dabei ein Verhältnis der Signale gebildet wird, ist eine Filterung erforderlich, da sonst leichte Schwankungen (Rauschen) im Nenner zu sehr starken Variationen des Verhältnisses führen, die eine Berechnung der Porengeometrie verhindern. Durch die Filterung wird jedoch die räumliche Auflösung beeinträchtigt und es können zentrale Signalintensitäten auftreten.

Der verwendete Ansatz erfordert außerdem eine Punktsymmetrie der Porengeometrie, da sonst zusätzliche Terme im Verhältnis auftreten, so dass die Geometrie verfälscht wiedergegeben wird. Dies stellt eine, insbesondere bei Anwendungen in biologischem Gewebe vermutlich schwerwiegende, Einschränkung dar. Ob diese Einschränkung überwunden werden kann, z.B. durch weitere Experimente mit mehr als zwei Diffusionsrichtungen, wird z.Zt. noch untersucht.

Die Bildung des Verhältnisses hat auch nachteilige Auswirkungen auf Proben mit Mischungen von Porenensembles, z.B. Poren mit verschiedenen Größen. In diesem Fall kann u.U. keine der Größen gut abgeschätzt werden, da das Verhältnis der Summensignale keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Summe der verschiedenen Verhältnisse zulässt.

Literatur

- [1] Callaghan PT, MacGowan D, Packer KJ et al. J Magn Reson 90, 177 (1990)
- [2] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Biophys J 66, 249 (1994)
- [3] Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng WY et al. Magn Reson Med 54, 1377 (2005)
- [4] Cory DC, Garroway N. Magn Reson Med 14, 435 (1990)
- [5] Mitra PP. Phys Rev B 51, 15074 (1995)
- [6] Shemesh N, Westin CF, Cohen Y. Phys Rev Lett 108, 058103 (2012)
- [7] Finsterbusch J. J Magn Reson 207, 274 (2010)

Assessment of liver fibrosis in rats with MR imaging and elastography

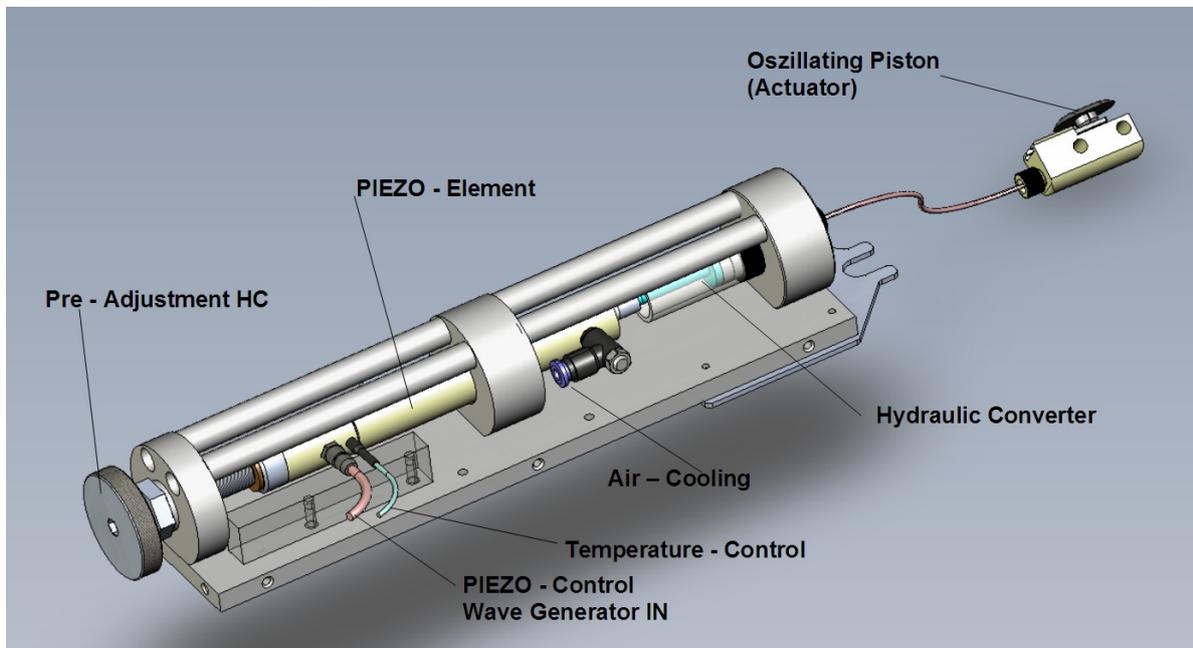
T. Kaulisch¹, H. G. Niessen¹, M. Neumaier¹, I. Sack², D. Klatt³, T. Klein⁴, J. Braun³, and D. Stiller¹

¹In-Vivo Imaging, Target Discovery Research, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany, ²Dept. of Radiology, Charite-University Medicine Berlin, ³Dept. of Medical Informatics, Charite-University Medicine Berlin, ⁴CardioMetabolic Diseases Research, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany

Introduction

MR Elastography [1] is a non-invasive imaging technique to assess the stage of non-alcoholic fatty liver diseases with high sensitivity and specificity in animal models [2] and in humans [3]. The method relies on the measurement and analysis of shear waves in the acoustic frequency range between 25 and 1000 Hz. For generating vibrations in MRE, a variety of driver systems have been proposed particularly dedicated to phantom studies or in-vivo experiments on clinical human MRI scanners [4]. However, only few MRE driver systems described in literature, which are applicable to small animal MRI systems. Two challenges arise in MRE on small animal systems: 1) a limited space for *in situ* wave generation and 2) small object sizes requiring high vibration frequencies in order to reduce wavelengths. The standard approach in this type of MRE experiments is the use of elongated rigid transducers (rod-driven) that connects a vibration generator with the surface of the animal. This approach is limited in the flexibility of source positioning and of animal handling. Consequently, a new hydraulic transducer system driven by a piezo-electric vibrator was developed. This kind of hydraulic system enables for mechanical excitation in small animal scanners, offers flexible positioning of actuators with little interaction with magnetic fields and no image distortions. In the presented study rats were fed with methionine-choline-deficient (MCD) diet in combination with a high-fat diet (HFD) to gradually induce liver fibrosis over several weeks. Alteration in the rat liver compared to normal controls were investigated with MR elastography using this newly developed hydraulic-based actuator, imaging (T_2 , ADC), and spectroscopy (Liver fat content).

Hydraulic MRE Driver System



The hydraulic MRE driver system is based on a piezo-stack of 130 mm length (Physik Instrumente, Karlsruhe, Germany) and a pneumatic transmission tube as shown in the left figure. All other parts were custom-made and assembled in-house. The driver system can directly be attached to the MR magnet. The hydraulic converter and the actuator piston are connected by a HPLC capillary. All

electronic equipment, i.e. a frequency generator, the piezo control unit, and an oscilloscope, are located outside the HF-chamber. The piezo stack is cooled by a continuous flow of air.

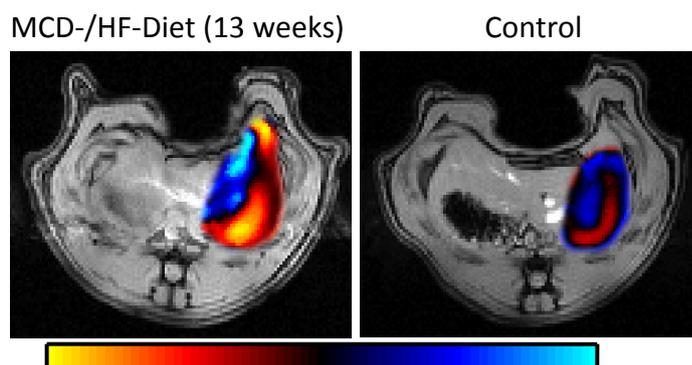
Animals & Experimental Design

Sprague-Dawley rats (weight 500-600 g) were fed with the MCD/HF-diet or chow diet for either 6 or 13 weeks. For MRI animals were anesthetized with 1.5 - 2% Isoflurane in O₂:N₂O (1:2) and placed on the animal bed in a supine position.

All MR experiments were performed on a 4.7T Biospec scanner (Bruker Biospin, Ettlingen, Germany). MRE shear waves were induced by a hydraulic actuator with an excitation frequency of 200 Hz applied to a transversal slice through the liver. Out-of-plane motion encoding was chosen for shear waves generated by an up-down movement of the actuator head. Steady state conditions were achieved using dummy oscillations before the start of the motion encoding gradient (MEG) with frequencies identical to the mechanical excitation. Complex wave images were derived from 8 time-resolved phase-difference images by temporal Fourier transformation. Further acquisition parameters: TR 135 ms, TE 16 ms, MEG cycles 2; MEG amplitude = 95 mT/m; FA 30°. The average apparent diffusion coefficient (ADC, b-values 200 and 500) and the average spin-spin relaxation time (T₂) were measured with a slice orientation identical to MRE. Single voxel spectroscopy of liver lipids (HepCL) was performed in the left dorsal lobe using PRESS.

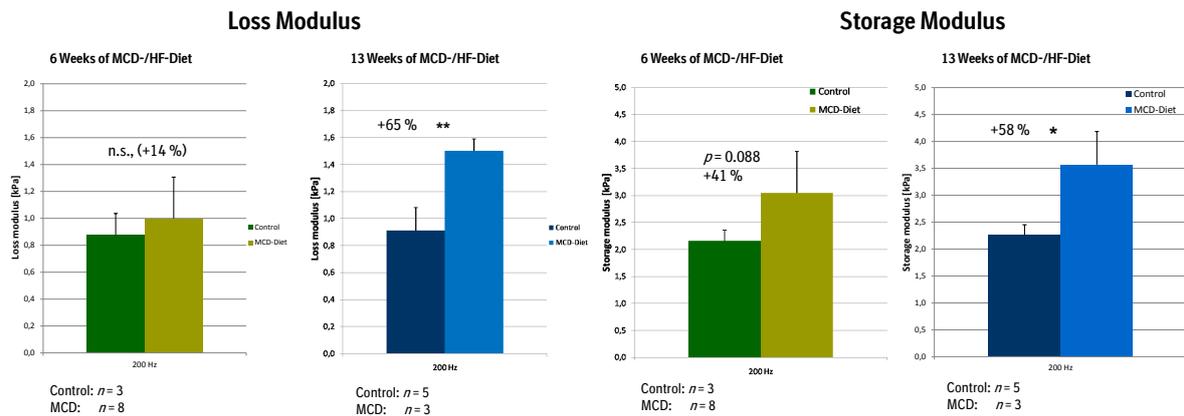
MR Data Analysis

For MRE data analysis a custom-made software implemented on the Matlab software package was used. To limit the amount of data for analysis, the liver was initially segmented using a magnitude MR image. Fourier-transforming and scaling of $\phi(x,y,t)$ yielded the complex shear wave image $U(x,y,f)$. The complex shear modulus $G(x,y,f)$ was calculated from $U(x,y,f)$ by a 2D-inversion of the Helmholtz equation and after spatial averaging over a wave energy-adapted region of interest. Real (G') part and imaginary part (G'') of G are referred to as storage and loss modulus, respectively.



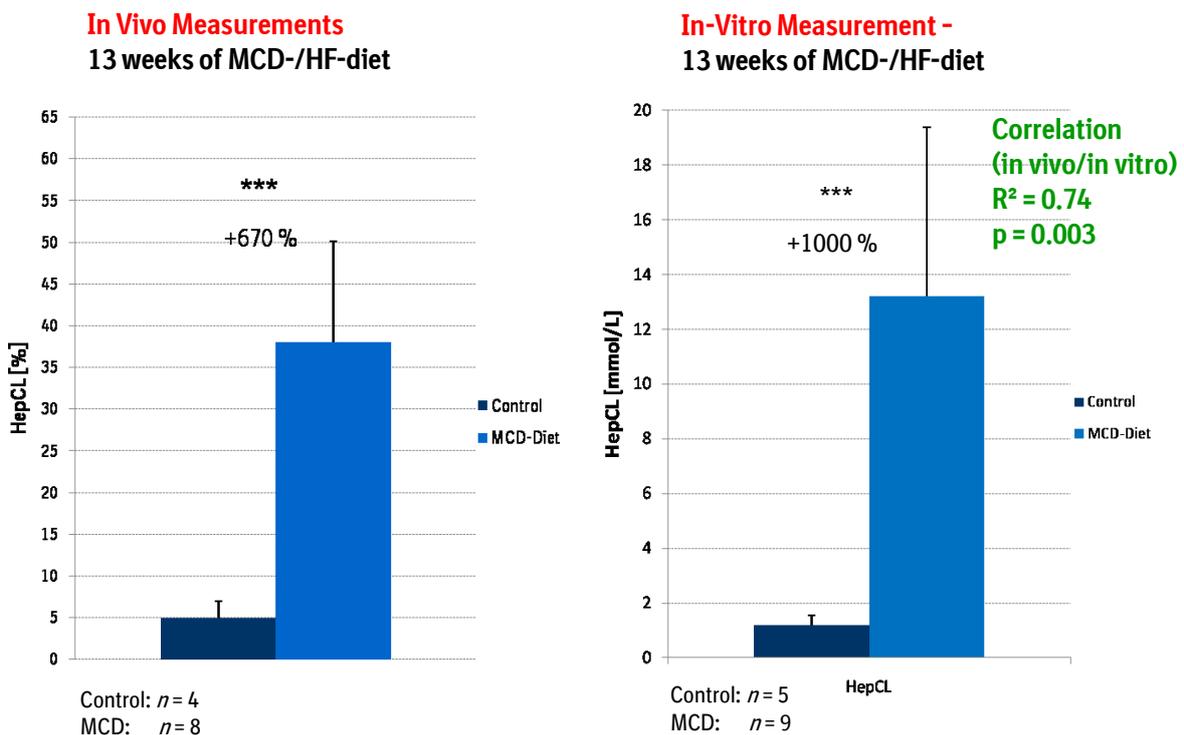
The Figure above shows results from in vivo MRE examinations of two rat livers. Color-coded complex wave images (real part) obtained with an excitation frequency of 200 Hz are superimposed on an anatomical image. Note the longer wavelength in MCD/HFD animals.

Results of MRE Measurements



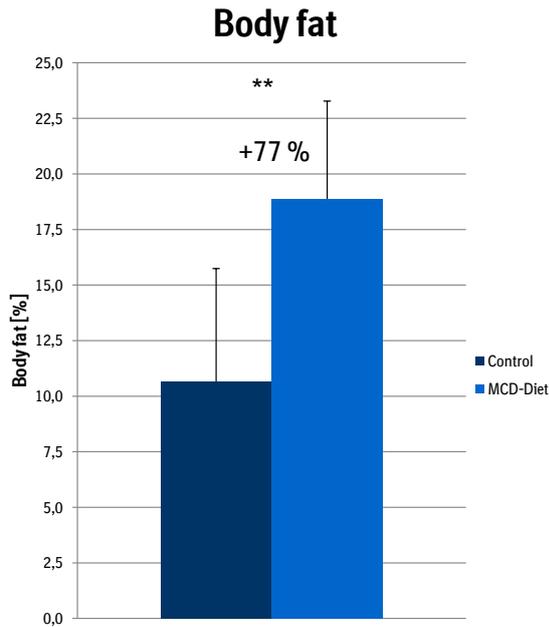
Loss and storage modulus show significant increases after 13 weeks of MCD-HF-diet by almost the same magnitude. After 6 weeks of special diet, only a trend is observed for the storage modulus. Please note that separate cohorts of animals were used for 6 and 13 weeks of MCD-HF-diet.

Results of MRS, ADC and T₂ Measurements

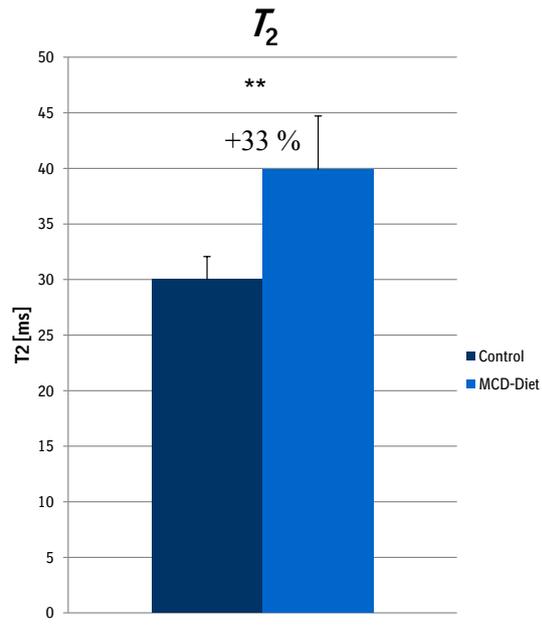


To complement MRE measurements liver fat (HepCL, by MRS), apparent diffusion coefficient (ADC, b = 200, 500), and T₂ relaxation time were measured in the liver after 13 weeks of special diet. For liver lipids, HepCL, a tremendous increase and a good correlation between in- vivo and in-vitro results was found (above). In contrast to an almost 7-fold increase in liver fat content, the total body fat content increased by “just” 77% (below).

While T₂ relaxation time constant increased by 33%, the ADC decreased by 26% (b = 500) between the two groups. At a b value of 200 significant effects of perfusion in the liver appear to add to the dietary effect by significantly increasing the ADC (bottom).

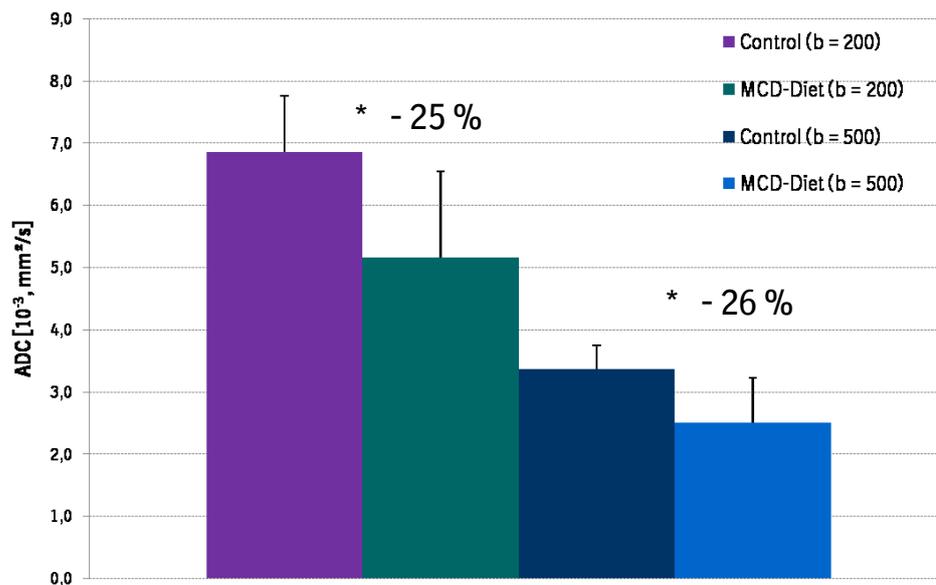


Control: $n = 5$
MCD: $n = 10$



Control: $n = 5$
MCD: $n = 9$

Effect of increased liver fat?



Control: $n = 5$
MCD: $n = 9$

Significant effects of perfusion at low b-values

MRE yields significantly different storage and loss modulus in the rat liver after several weeks of MCD/HF-diet. In addition to changes in mechanical properties T2 is significantly increased while the ADC is reduced compared to control animals, with significant perfusion effects at $b = 200$. **However, the magnitude of the latter effects is smaller than those obtained with MRE.** Liver lipid content is between 6-fold (week 6) and 10-fold (week 13) increased in MCD rats compared to controls.

References

- [1] Muthupillai et al., Science **269**, 1854-1857 (1995) ;
- [2] Salameh et al., Radiology **253**, 90-7 (2009);
- [3] Talwalkar et al., Hepatology **47**, 332-342 (2008) ;
- [4] Ufmann et al., IEEE Engin Med Biol **28-34** (2008),