

ABSTRACTS

DGMP 2016

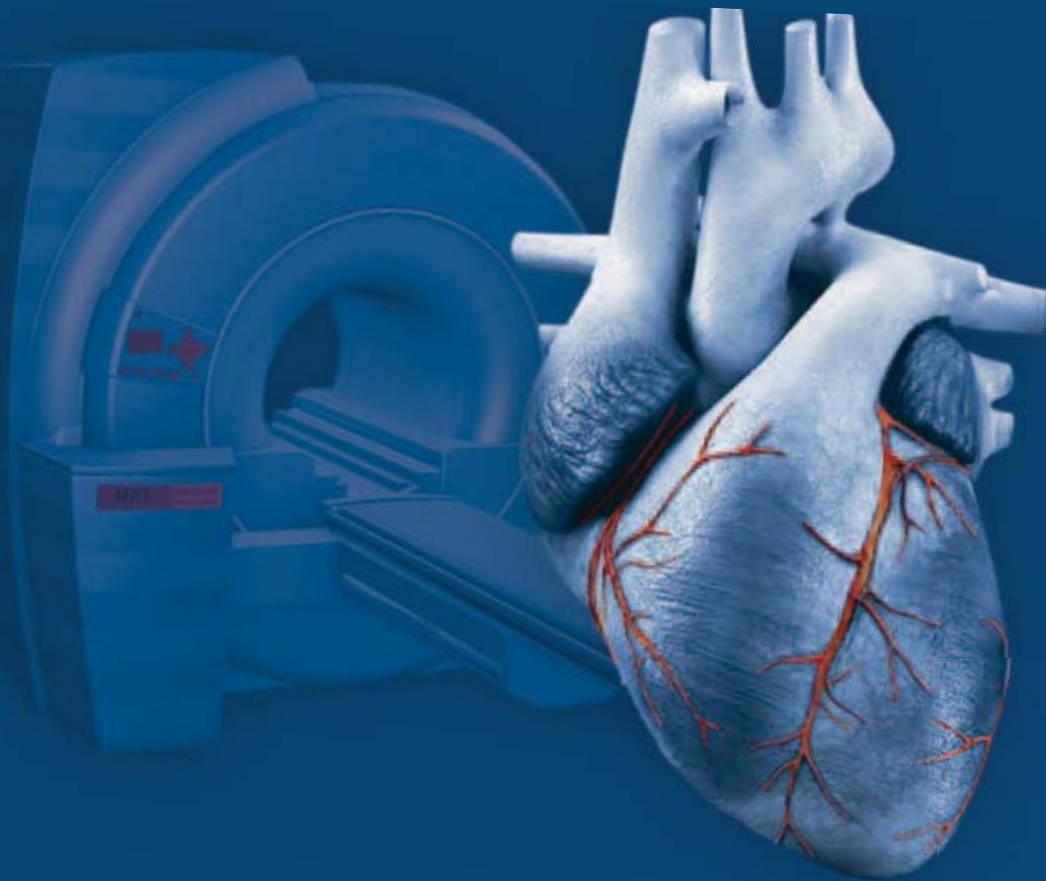
ISMIRM-DS 2016

47. JAHRESTAGUNG

DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR MEDIZINISCHE PHYSIK

19. JAHRESTAGUNG

DER DEUTSCHEN SEKTION DER ISMIRM



7.-10. SEPTEMBER 2016

WÜRZBURG

© 2014 Peter Gottschalk, adimas - fotolia.com



19. Jahrestagung der Deutschen Sektion der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) e. V.

7.–10. September 2016
Congress Centrum Würzburg
Am Congress Centrum
97070 Würzburg

Tagungsleitung

PD Dr. rer. nat. Jan-Bernd Hövener
Präsident der Deutschen Sektion der ISMRM
Leiter Bereich Hyperpolarisation
Emmy Noether Projekt – Metabolische und Molekulare MRT
Medizin Physik • Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. rer. nat. et med. habil. Laura M. Schreiber, MBA
Direktorin, Lehrstuhl Zelluläre und Molekulare Bildgebung
Wissenschaftliche Geschäftsführerin DZHI
Universitätsklinikum Würzburg
Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI)

Programmkomitee

PD Dr. Jan-Bernd Hövener (Freiburg)
Dr. Michael Ingrisch (München)
Prof. Dr. Susann Boretius (Göttingen)
Prof. Dr. Cornelius Faber (Münster)
Dr. Frederik B. Laun (Heidelberg)
Dr. Verena Hörr (Jena)

Editor: PD Dr. rer. nat. Jan-Bernd Hövener

ISSN: 1863-6365

Grußwort der Taungspräsidentin der DGMP und des Tagungspräsidenten der Deutschen Sektion der ISMRM

Liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Freunde der Medizinischen Physik,



es ist uns eine Freude, Sie zur 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) e. V. sowie zur 19. Jahrestagung der Deutschen Sektion der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) e. V. vom 7.–10. September 2016 in Würzburg einzuladen. Mit dieser erstmals parallelen Tagung wollen wir den interdisziplinären Austausch über Länder- und Fächergrenzen hinweg befördern.

„Neue Horizonte in der Medizinischen Physik“ ist das aktuelle Thema unseres vielfältigen Kongressprogramms mit dem Zugang zu neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und innovativen Anwendungen von Physik in der Medizin und Bildgebung. Vor dem Hintergrund, dass vor wenigen Wochen der neu entwickelte 7-Tesla-Magnetresonanztomograph für MRT-Aufnahmen des Herzens im Universitätsklinikum in Würzburg aufgestellt wurde, sind auf unserer gemeinsamen Tagung der DGMP mit der DS ISMRM hochaktuelle Erkenntnisse zu erwarten. Das gilt auch für den Bereich der MR-LINACs, die in ein paar Jahren vielleicht schon integraler Bestandteil der Strahlentherapie sein werden. Darüber hinaus liegen unsere Schwerpunkte auf den traditionellen Themen wie der Partikeltherapie, der Dosimetrie sowie der Qualitätssicherung in der Strahlentherapie, um nur einige Beispiele zu nennen. Das Programm der ISMRM greift umfassend aktuelle Erkenntnisse der Bildgebung in ihren Sitzungen auf. Ein besonderes Highlight stellt die Sitzung Physik des Herzens dar, welche von zwei Keynote-Vorträgen die Thematik im internationalen Blickwinkel betrachtet.

Auch das Young Investigator Forum, die Glockervorlesung und die Junge Medizinphysik bilden erneut einen festen Bestandteil. Traditionell wird von der DS ISMRM der Gorterprijs im Zuge unserer Jahrestagung verliehen. Wir freuen uns außerdem auf unsere Plenarvorträge: Moritz Zaiss vom Max-Planck-Institut für biologische Kybernetik Tübingen arbeitet am Verfahren GlucoCEST und Steve Webb, emeritierter Professor am Institute of Cancer Research London, zieht ein persönliches Resümee der intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Großen Zuspruch findet der erstmalig stattfindende Anatomie-Demonstrationskurs, welcher ausgewählte und für Physiker in der Medizin häufig wichtige anatomische Regionen aufgreift und am anatomischen Präparat studiert.

Das Congress Centrum Würzburg bietet den idealen Ausgangspunkt, die Stadt am Main am Rande des Kongresses weiter zu erkunden. Mit der über 1.300-jährigen Geschichte, der reizvollen Umgebung und den gemütlichen Restaurants und Weinlokalen gibt es neben dem Originallabor Wilhelm Conrad Röntgens, in dem er die nach ihm benannten Röntgenstrahlen entdeckte, auch jenseits von Wissenschaft und Forschung viel zu entdecken. Natürlich spiegelt sich dies auch in unserem kongressbegleitenden Rahmenprogramm wider – zum gemeinsamen Gesellschaftsabend laden wir Sie herzlich in das Bürgerspital ein, einem 700 Jahre alten Spitzenweingut in Franken. Und auch die Röntgen-Gedächtnisstätte Würzburg sollte jeder Physiker einmal gesehen haben...

In diesem Sinne freuen wir uns auf anregende und erlebnisreiche Kongresstage!

Laura M. Schreiber

Jan-Bernd Hövener

Wissenschaftlicher Beirat

Dr. Jochen Bauer (Münster)
PD Dr. Volker Behr (Würzburg)
Dr. Martin Blaimer (Würzburg)
Prof. Dr. Susann Boretius (Göttingen)
Dr. Kai Buckenmaier (Tübingen)
Prof. Dr. Ralf Deichmann (Frankfurt a. M.)
PD Dr. Olaf Dietrich (München)
PD Dr. Dominik von Elverfeldt (Freiburg i. Br.)
Prof. Dr. Cornelius Faber (Münster)
Dr. Franciszek Hennel (Zürich/CH)
PD Dr. Andreas Hess (Erlangen)
PhD Uwe Himmelreich (Leuven/NL)
Dr. Verena Hörr (Jena)
Dr. Jan-Bernd Hövener (Freiburg i. Br.)
Dr. Michael Ingrisich (München)
Dr. Matthias Korn (Heidelberg)

Dr. Tristan Anselm Kuder (Heidelberg)
Martin Krämer (Jena)
Dr. Harald Kugel (Münster)
Prof. Dr. Mark Ladd (Heidelberg)
Dr. Thomas Lange (Freiburg i. Br.)
PD Dr. Frederik B. Laun (Heidelberg)
Dr. Amir Moussavi (Göttingen)
Prof. Dr. Lothar Schad (Heidelberg)
Dr. Timo Schirmer (München)
Andreas Schmidt (Freiburg i. Br.)
Dr. Sebastian Schmitter (Heidelberg)
Dr. Leif Schröder (Berlin)
Prof. Dr. Oliver Speck (Magdeburg)
PhD Bram Stieltjes (Basel/CH)
Dr. Tobias Wech (Würzburg)
Dr. Andreas Weng (Würzburg)

Wissenschaftliches Programm

Mittwoch, 7. September 2016

Ab 12:30	Registrierung zum Kongress
14:15–15:45 Raum 11	Session 3 – ISMRM-DS: Gorter-Preis M. Ingrisch (München), A. Schmidt (Freiburg i. Br.)
14:15-14:20	Anmoderation der Vorsitzenden M. Ingrisch (München)
14:20-14:37 G 1	Diffusions-Porenbildung – Phasenmessung mittels doppelt-diffusionsgewichteter MRT K. Demberg (Heidelberg)
14:37-14:54 G 2	Hyperpolarisierte metabolische MR Bildgebung zeigt Veränderungen und Erholung nach Ischämie-Reperfusion des Herzens P. Wespi (Zürich/CH)
14:54-15:11 G 3	Model-based Reconstruction for Real-Time Phase-Contrast Flow MRI – Improved Spatiotemporal Accuracy Z. Tan (Göttingen)
15:11-15:28 G 4	MR-basierte Quantifizierung alveolärer Mikrostrukturparameter L. R. Buschle (Heidelberg)
15:28-15:45 G 5	Quantitative pulsed CEST-MRI using Ω -plots J.-E. Meissner (Heidelberg)
16:00–17:30 Raum 11	Session 7 – ISMRM-DS II: Metaboliten und mehr F. B. Laun (Heidelberg), A. Moussavi (Göttingen)
16:00–16:13 26	Direct ESTimation of 17O MR ImageS (DIESIS) for CMRO2 quantification in the human brain with partial volume correction D. Kurzhunov (Freiburg i. Br.)
16:13–16:26 27	Eine adiabatische Spin-Lock Methode für T1p-basierte dynamische Glukose-Bildgebung an Ultrahochfeld MR-Tomographen P. Schuenke (Heidelberg)
16:26–16:39 28	Indirekter Nachweis von Laktat in vivo mittels Chemical Exchange Saturation Transfer C. Bauer (Heidelberg)
16:39–16:52 29	Challenges and new approaches of MRS-measurement of the oncogene 2-hydroxyglutarate K. J. Wenger-Alakmeh (Frankfurt a. M.)
16:52–17:05 30	Validation of interstitial fractional volume quantification by using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in porcine skeletal muscles S. Hindel (Essen)
17:05–17:30	Poster Power Pitches P 1–P 16

Wissenschaftliches Programm

Mittwoch, 7. September 2016

- 18:00–19:30 **Eröffnungsveranstaltung**
Franconia Saal Begrüßung durch die Tagungspräsidentin der 47. Jahrestagung der DGMP
L. M. Schreiber (Würzburg)
- Begrüßung durch den Tagungspräsidenten der 19. Jahrestagung der deutschen Sektion der ISMRM
J.-B. Hövener (Freiburg i. Br.)
- Grußwort des Präsidenten der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
A. Forchel (Würzburg)
- Grußwort des Oberbürgermeisters der Stadt Würzburg
C. Schuchardt (Würzburg)
- Verleihung des Expertenpreises der DGMP
Verleihung des Wissenschaftspreises der DGMP
Ernennung der Ehrenmitglieder der DGMP
Verleihung der Behnken-Berger Preise
Verleihung der IUPAP Young Scientist Medal
- Festvortrag – Bildgebung auf molekularer Ebene – die Zukunft der Super-Resolution-Mikroskopie
M. Sauer (Würzburg)
- 19:30–21:00 **Get-Together mit kleinem Buffet in der Industrieausstellung im Foyer**
- 21:00–23:30 **ISMRM-DS Treffen im Restaurant Backöfele**

Donnerstag, 8. September 2016

- 08:30–10:00 **Session 9 – ISMRM-DS III: Anwendungen und Diffusion**
Raum 11 V. Hörr (Jena), T. A. Kuder (Heidelberg)
- 08:30–08:43 Einfluss der Diffusionszeit auf die mittels Diffusions-Kurtosis- Bildgebung gemessenen Parameter bei Patienten mit
38 Prostatakarzinom
T. A. Kuder (Heidelberg)
- 08:43–08:56 Diffusion MRI for the heart using stimulated echo imaging
39 D. Lohr (Würzburg)
- 08:56–09:09 Die quantitative Suszeptibilitätskartierung der weißen Hirnsubstanz in Abhängigkeit von der Nervenbahn-
40 orientierung zur Hauptmagnetfeldrichtung in der Magnetresonanztomographie
L. Mönch (Hamburg)
- 09:09–09:22 Untersuchung der MR-Sicherheit von Tantal-Markern für die Bestrahlungsplanung in der Protonentherapie von
41 Augentumoren: eine 7.0T Studie
E. Oberacker (Berlin)
- 09:22–09:35 Magnetresonanzbildgebung (MRI) und Spektroskopie (MRS) bei Sarkomen zur Visualisierung der
42 Muskelmorphologie und Quantifizierung von intramuskulärem Fett
A. Grimm (Erlangen)
- 09:35–10:00 Poster Power Pitches
P 17–P 32
- 11:15–12:15 **Posterbegehung der ISMRM-DS**

Wissenschaftliches Programm

Donnerstag, 8. September 2016

12:15–13:30 Raum 11	ISMRM-DS Lunchsession – Meet the Company J.-B. Hövener (Freiburg i. Br., Heidelberg), T. Gaas (München) In kurzen Präsentationen berichten Vertreter der Industrie über die jeweiligen Möglichkeiten in ihrer Firma
13:45–15:15 Raum 11	Session 13 – ISMRM-DS IV: Hyperpolarisation und mehr C. Faber (Münster), M. Krämer (Jena)
13:45–13:58 59	Hyperpolarisierung von Kernspins direkt im MRT A. Schmidt (Freiburg i. Br.)
13:58–14:11 60	RF Coils for hyperpolarised ¹³ C studies – towards human application T. Lanz (Rimpar)
14:11–14:24 61	Relaxationszeiten von H ₂ und Lebensdauer von angereichertem Parawasserstoff in protonierten Lösungsmitteln A. Schmidt (Freiburg i. Br.)
14:24–14:37 62	Verbesserte Datenqualität und Bedingungen für die robuste Separation und Analyse von IMCL und EMCL in 1H Kardialer MRS bei 3T A. Fillmer (Berlin)
14:37–14:50 63	Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)-Bildgebung bei Glioblastompatienten an 7 Tesla MR-Tomographen D. Paech (Heidelberg)
14:50–15:15	Poster Power Pitches P 33–P 45
16:30–18:00 Raum 11	Session 14 – ISMRM-DS V: Methoden und mehr S. Boretius (Göttingen), J. Bauer (Münster)
16:30–16:42 64	4D MRT des Thorax und Abdomens basierend auf nicht uniformer quasi-zufälliger 3D kartesischer Datenaufnahme S. Weick (Würzburg)
16:42–16:54 65	MRT in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde T. Flügge (Freiburg i. Br.)
16:54–17:06 66	Diskrepanz zwischen nominaler und tatsächlicher Schichtdicke in der Magnetresonanztomographie J. Emmerich (Heidelberg)
17:06–17:18 67	Attenuation Correction in Integrated PET/MR Hybrid Imaging D. H. Paulus (Erlangen)
17:18–17:30 68	Automatische Quantifizierung verzerrungskorrigierter Diffusions-Tensor-Bilddaten der inneren Nierenstrukturen anhand automatisch segmentierter nativer MR-Bilder S. Will (Tübingen)
17:30–17:42 69	Zigzag-Aligned-Projections in Echo-Planar-Imaging P. Liebig (Erlangen)
17:42–17:54 70	Modellierung und Validierung ionischer Regulationsprozesse in Nervenzellen mittels X-Kern- Magnetresonanztomographie A. Neubauer (Mannheim)
18:00–18:45 Raum 11	Mitgliederversammlung der ISMRM-DS

Wissenschaftliches Programm

Donnerstag, 8. September 2016

18:45–19:00 **Preisverleihungen der ISMRM-DS**

Raum 11 Preisverleihung Gorter-Preise
Preisverleihung Vortragspreis
Preisverleihung Posterpreis

20:00–23:30 **Gesellschaftsabend der DGMP und der ISMRM-DS im Bürgerspital in Würzburg**

Posterbegehung der ISMRM-DS

- P 1 Kernspintomografische in vivo Bildgebung disseminierter Tumorzellen im aviären embryonalen Xenograftmodell
F. Meyersieck (Kiel)
- P 2 Quantification of blood volume fraction by using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in porcine skeletal muscle
S. Hindel (Essen)
- P 3 Abnormalities of grey matter volume in social anxiety disorder: an independent replication
M. R. Stefanescu (Würzburg)
- P 4 Impact of different breathing analysis techniques on respiratory related blood flow rates assessed by real-time MRI
H. Körperich (Bad Oeynhausen)
- P 5 In vivo cerebral MR-elastography with low-frequency excitation
F. Dittmann (Berlin)
- P 6 Untersuchung der Annahme langer Mischungszeiten in doppelt diffusionsgewichteter MRT zur Messung mikroskopischer Anisotropie
L.Müller (Heidelberg)
- P 7 Automatic correction of relative frequency and phase for 1H MEGA-PRESS spectra
M. Cleve (Jena)
- P 8 Reduction of edge and ringing artifacts for high resolution 3D RARE imaging at high magnetic field strengths
M. Krämer (Jena)
- P 9 Schnelle und robuste MR Inflow-Angiographie mit einer continuous moving slice (CMS) FLASH Sequenz
M. Okanovic (Würzburg)
- P 10 Frequenzmodulierte bSSFP zur phasensensitiven Trennung von Fett und Wasser
A. Slawig (Würzburg)
- P 11 Quantitative Bestimmung der fettigen Degeneration des M. Supraspinatus nach Rotatorenmanschettenruptur: Vergleich von SPLASH-MRT, modellbasiertem T1-Mapping und Scherwellenultraschall
A. Weng (Würzburg)
- P 12 Wassergehaltskartierung des menschlichen Gehirns – Vergleich quantitativer magnetresonanztomographischer Methoden
H. J. Zöllner (Düsseldorf)
- P 13 Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3D UTE time-of-flight sequence
P. Winter (Würzburg)
- P 14 Glutamaterge Neurotransmission bei Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung – eine 3T Magnetresonanztomographie-Studie
J. Bauer (Münster)
- P 15 Implementierung von line scanning BOLD-fMRT an einem klinischen 3T – MRT
D. Spitzer (Münster)
- P 16 Diffusions-gewichtete MRT der Niere – Optimierte Quantifizierung der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente durch die Padé-Approximation.
A. Ljimini (Düsseldorf)

Posterbegehung der ISMRM-DS

- P 17 Myokardiale First-Pass-Perfusionsmessung mit MS-CAIPIRINHA und radialen Trajektorien
T. Wech (Würzburg)
- P 18 Simulations of spin order transfer sequences and comparison with experimental data
S. Berner (Freiburg i. Br.)
- P 19 ³¹P-MR spectroscopic investigation of effects of post exercise cramps on high energy metabolism in human calf muscle
K. Moll (Jena)
- P 20 Quantifizierung von zerebralem Blutfluss und -volumen mit dynamischer kontrastverstärkter MRT unter Berücksichtigung des transendothelialen Wasseraustauschs
C. Pirkl (München)
- P 21 Charakterisierung der CEST-Signale von Gelatine
Johannes Windschuh (Heidelberg)
- P 22 Quantitative Bestimmung des Luftanteils im Lungengewebe mittels MR-Messung
L. R. Buschle (Heidelberg)
- P 23 Assessment of interrelations between DMN resting state functional connectivity and brain GABA concentrations by using functional MRI and 1H-MEGA-PRESS MRS with and without suppression of macromolecules
A. Gussew (Jena)
- P 24 Low field in situ Sabre imager using a Bruker gradient coil in a custom setup
P. Rovedo (Freiburg i. Br.)
- P 25 Die Verbesserung der Quantifizierung von Laktat in MR Spektren von Hirntumoren durch Modifizierung der Auswertung mit Hilfe von LCModel
S. Männlin (Tübingen)
- P 26 Kalibration von Relaxationszeiten in Modelllösungen für die Magnetresonanztomographie bei 3 und 7 Tesla
Sebastian Mueller (Heidelberg)
- P 27 Relaxationseigenschaften in Abhängigkeit verschiedener Kapillargeometrien
S. Straub (Heidelberg)
- P 28 Anwendung der dynamischen MR-Kontrastmittelbildung zur Bestimmung der Nierenfunktion in gesunden Hunden
M. Lüpke (Hannover)
- P 29 Dual-Tuned ¹³C/¹H head Coil for PET/MR Hybrid imaging
T. Lanz (Rimpar)
- P 30 Intravoxel Incoherent Motion MRI using an Artificial 3-Dimensional Capillary Network
M. Schneider (München)
- P 31 A 3-dimensional microvascular phantom for perfusion imaging
T. Gaaß (München)
- P 32 Poröse Nanopartikel auf Basis metallorganischer Gerüstverbindungen und klinisch zugelassener Kontrastmittel als potentielle Theranostika
K. Böll (München)

Posterbegehung der ISMRM-DS

- P 33 3D lung ventilation 1H imaging using a self-navigated sequence or alternatively a pseudo 3D approach in comparison with 2D Lung fourier decomposition
A. Voskrebenez (Hannover)
- P 34 Funktionelle Konnektivität in zwei verschiedenen Subtypen der spezifischen Phobie – ein Vergleich zwischen Dentalphobie und Schlangenphobie
R. Endres (Würzburg)
- P 35 MR-Sicherheit – mit dem optischen Encoder zu einem automatisierten Prüfstand zur Ermittlung des Drehmomentes nach ASTM F 2213 Standard
K. Schuller (Weiden)
- P 36 Temperature effects in continuous-flow Overhauser DNP MRI
M. Terekhov (Würzburg)
- P 37 Continuous-flow in-bore DNP polarizer for small animal in-vivo MRI applications in 1.5T clinical scanner
V. Denisenkov (Frankfurt a. M.)
- P 38 Mouse head coil with free access for other modalities for a small animal 9.4T MR scanner – first performance tests
J. Minne (Jena)
- P 39 Correlation of cardiac biomarkers with turbulent kinetic energy assessed by multipoint 4D flow MRI in patients with aortic stenosis
A. Gotschy (Zurich/CH)
- P 40 A systematic comparison of lung ventilation between Fourier Decomposition and Jacobian Determinant method
F. Klimes (Hannover)
- P 41 Diagnostischer Stellenwert der UTE-Sequenz bei MRT-Untersuchungen des Thorax von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu zwei T1-gewichteten Sequenzen unter Atemanhaltetechnik und zum Goldstandard CT
K.-H. Herrmann (Jena)
- P 42 A measurement for the extracellular extravascular volume fraction
F. Gutjahr (Würzburg)
- P 43 Selbstnavigierte Kardiale 3D Spirale MRT Sequenz
R. Bastkowski (Köln)
- P 44 Genetic damage investigations after repeated exposures to 7T Magnetic Resonance Imaging
M. Fatahi (Magdeburg)

Inhaltsverzeichnis

19. Jahrestagung der Deutschen Sektion der International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) e. V.	1
Session 3 – ISMRM-DS I: Gorter Preis	15
G 1 <i>Diffusions-Porenbildgebung – Phasenmessung mittels doppelt-diffusionsgewichteter MRT</i>	<i>15</i>
G 2 <i>Hyperpolarisierte metabolische MR Bildgebung zeigt Veränderungen und Erholung nach Ischämie-Reperfusion des Herzens ..</i>	<i>18</i>
G 3 <i>Model-based Reconstruction for Real-Time Phase-Contrast Flow MRI: Improved Spatiotemporal Accuracy.....</i>	<i>22</i>
G 4 <i>MR-basierte Quantifizierung alveolärer Mikrostrukturparameter.....</i>	<i>25</i>
G 5 <i>Quantitative pulsed CEST-MRI using Ω-plots.....</i>	<i>29</i>
Session 7 – ISMRM-DS II: Metaboliten und mehr	34
26 <i>Direct Estimation of ^{17}O MR ImageS (DIESIS) for CMRO₂ Quantification in the Human Brain with Partial Volume Correction</i>	<i>34</i>
27 <i>Eine adiabatische Spin-Lock Methode für T1ρ-basierte dynamische Glukose-Bildgebung an Ultrahochfeld MR-Tomographen .</i>	<i>38</i>
28 <i>Indirekter Nachweis von Laktat in vivo mittels Chemical Exchange Saturation Transfer</i>	<i>41</i>
29 <i>Challenges and new approaches of MRS-measurement of the oncogene 2-Hydroxyglutarate</i>	<i>43</i>
30 <i>Validation of Interstitial Fractional Volume Quantification by Using Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in Porcine Skeletal Muscles.....</i>	<i>44</i>
Session 9 – ISMRM-DS III: Anwendungen und Diffusion	48
38 <i>Einfluss der Diffusionszeit auf die mittels Diffusions-Kurtosis-Bildgebung gemessenen Parameter bei Patienten mit Prostatakarzinom</i>	<i>48</i>
39 <i>Diffusion MRI for the Heart Using Stimulated Echo Imaging</i>	<i>51</i>
40 <i>Die quantitative Suszeptibilitätskartierung der weißen Hirnsubstanz in Abhängigkeit von der Nervenbahnorientierung zur Hauptmagnetfeldrichtung in der Magnetresonanztomographie</i>	<i>53</i>
41 <i>Untersuchung der MR-Sicherheit von Tantal-Markern für die Bestrahlungsplanung in der Protonentherapie von Augentumoren: Eine 7.0T Studie</i>	<i>56</i>
42 <i>Magnetresonanzbildgebung (MRI) und Spektroskopie (MRS) bei Sarkopenie zur Visualisierung der Muskelmorphologie und Quantifizierung von intramuskulärem Fett</i>	<i>60</i>
Session 13 – ISMRM-DS IV: Hyperpolarisation und mehr	64
59 <i>Hyperpolarisierung von Kernspins direkt im MRT.....</i>	<i>64</i>
60 <i>RF Coils for Hyperpolarised ^{13}C studies: Towards Human Application.....</i>	<i>67</i>
61 <i>Relaxationszeiten von H₂ und Lebensdauer von angereichertem Parawasserstoff in protonierten Lösungsmitteln</i>	<i>69</i>
62 <i>Verbesserte Datenqualität und Bedingungen für die robuste Separation und Analyse von IMCL und EMCL in 1H Kardialer MRS bei 3T.....</i>	<i>72</i>
63 <i>Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)-Bildgebung bei Glioblastompatienten an 7 Tesla MR-Tomographen</i>	<i>76</i>
Session 14 – ISMRM-DS V: Methoden und mehr	81
64 <i>4D MRT des Thorax und Abdomens basierend auf nicht uniformer quasi-zufälliger 3D kartesischer Datenaufnahme.....</i>	<i>81</i>
65 <i>MRT in der Zahn-, Mund - und Kieferheilkunde</i>	<i>84</i>
66 <i>Diskrepanz zwischen nominaler und tatsächlicher Schichtdicke in der Magnetresonanztomographie</i>	<i>86</i>
67 <i>Attenuation Correction in Integrated PET/MR Hybrid Imaging.....</i>	<i>89</i>
68 <i>Automatische Quantifizierung verzerrungskorrigierter Diffusions-Tensor-Bilddaten der inneren Nierenstrukturen anhand automatisch segmentierter nativer MR-Bilder</i>	<i>96</i>
69 <i>Zigzag-Aligned-Projections in Echo-Planar-Imaging.....</i>	<i>100</i>

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

70	Modellierung und Validierung ionischer Regulationsprozesse in Nervenzellen mittels X-Kern-Magnetresonanztomographie....	105
Posterbegehung der ISMRM-DS110		
P 1	Kernspintomografische in vivo Bildgebung disseminierter Tumorzellen im aviären embryonalen Xenograftmodell	110
P 2	Quantification of Blood Volume Fraction by Using Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Porcine Skeletal Muscle.....	112
P 3	Abnormalities of grey matter volume in Social Anxiety Disorder: an independent replication	115
P 4	Impact of Different Breathing Analysis Techniques on Respiratory Related Blood Flow Rates Assessed by Real-time MRI ...	116
P 5	In vivo cerebral MR-elastography with low-frequency excitation	118
P 6	Untersuchung der Annahme langer Mischungszeiten in doppelt diffusionsgewichteter MRT zur Messung mikroskopischer Anisotropie	121
P 7	Automatic correction of relative frequency and phase for ¹ H MEGA-PRESS spectra.....	123
P 8	Reduction of edge and ringing artifacts for high resolution 3D RARE imaging at high magnetic field strengths	125
P 9	Schnelle und robuste MR Inflow-Angiographie mit einer continuous moving slice (CMS) FLASH Sequenz	127
P 10	Frequenzmodulierte bSSFP zur phasensensitiven Trennung von Fett und Wasser.....	129
P 11	Quantitative Bestimmung der fettigen Degeneration des M. Supraspinatus nach Rotatorenmanschettenruptur: Vergleich von SPLASH-MRT, modellbasiertem T1-Mapping und Scherwellenultraschall.....	131
P 12	Wassergehaltskartierung des menschlichen Gehirns – Vergleich quantitativer magnetresonanztomographischer Methoden ..	132
P 13	Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3D UTE time-of-flight sequence .	136
P 14	Glutamaterge Neurotransmission bei Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung: eine 3T Magnetresonanzspektroskopie-Studie	139
P 15	Implementierung von line scanning BOLD-fMRT an einem klinischen 3T - MRT	142
P 16	Diffusions-gewichtete MRT der Niere: Optimierte Quantifizierung der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente durch die Padé-Approximation.....	144
P 17	Myokardiale First-Pass-Perfusionsmessung mit MS-CAIPIRINHA und radialen Trajektorien	147
P 18	Simulations of spin order transfer sequences and comparison with experimental data.....	149
P 19	³¹ P-MR spectroscopic investigation of effects of post exercise cramps on high energy metabolism in human calf muscle ...	152
P 20	Quantifizierung von zerebralem Blutfluss und -volumen mit dynamischer kontrastverstärkter MRT unter Berücksichtigung des transendothelialen Wasseraustauschs.....	154
P 21	Charakterisierung der CEST-Signale von Gelatine	157
P 22	Quantitative Bestimmung des Luftanteils im Lungengewebe mittels MR-Messung	159
P 23	Assessment of interrelations between DMN resting state functional connectivity and brain GABA concentrations by using functional MRI and ¹ H-MEGA-PRESS MRS with and without suppression of macromolecules	163
P 24	Low field in situ Sabre imager using a Bruker gradient coil in a custom setup.....	166
P 25	Die Verbesserung der Quantifizierung von Laktat in MR Spektren von Hirntumoren durch Modifizierung der Auswertung mit Hilfe von LCMoel.....	168
P 26	Kalibration von Relaxationszeiten in Modelllösungen für die Magnetresonanztomographie bei 3 und 7 Tesla	171
P 27	Relaxationseigenschaften in Abhängigkeit verschiedener Kapillargeometrien.....	174
P 28	Anwendung der dynamischen MR-Kontrastmittelbildung zur Bestimmung der Nierenfunktion in gesunden Hunden.....	177
P 29	Dual-Tuned ¹³ C/ ¹ H head Coil for PET/MR Hybrid imaging.....	180

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

P 30	<i>Intravoxel Incoherent Motion MRI using an Artificial 3-Dimensional Capillary Network</i>	182
P 31	<i>A 3-dimensional microvascular phantom for perfusion imaging</i>	184
P 32	<i>Poröse Nanopartikel auf Basis metallorganischer Gerüstverbindungen und klinisch zugelassener Kontrastmittel als potentielle Theranostika</i>	186
P 33	<i>3D Lung Ventilation ¹H Imaging using a Self-Navigated Sequence or alternatively a Pseudo 3D Approach in Comparison with 2D Lung Fourier Decomposition</i>	188
P 34	<i>Funktionelle Konnektivität in zwei verschiedenen Subtypen der spezifischen Phobie: Ein Vergleich zwischen Dentalphobie und Schlangenphobie</i>	192
P 35	<i>MR-Sicherheit: Mit dem optischen Encoder zu einem automatisierten Prüfstand zur Ermittlung des Drehmomentes nach ASTM F 2213 Standard</i>	194
P 36	<i>Temperature effects in continuous-flow Overhauser DNP MRI</i>	196
P 37	<i>Continuous-flow in-bore DNP polarizer for small animal in-vivo MRI applications in 1.5T clinical scanner</i>	199
P 38	<i>Mouse head coil with free access for other modalities for a small animal 9.4T MR scanner: first performance tests</i>	201
P 39	<i>Correlation of Cardiac Biomarkers with Turbulent Kinetic Energy Assessed by Multipoint 4D Flow MRI in Patients with Aortic Stenosis</i>	204
P 40	<i>A systematic comparison of lung ventilation between Fourier Decomposition and Jacobian Determinant method</i>	206
P 41	<i>Diagnostischer Stellenwert der UTE-Sequenz bei MRT-Untersuchungen des Thorax von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu zwei T1-gewichteten Sequenzen unter Atemanhaltetechnik und zum Goldstandard CT</i>	211
P 42	<i>A Measurement for the Extracellular Extravascular Volume Fraction</i>	212
P 43	<i>Selbstnavigierte Kardiale 3D Spirale MRT Sequenz</i>	214
P 44	<i>Genetic damage investigations after repeated exposures to 7T Magnetic Resonance Imaging</i>	216

Session 3 – ISMRM-DS I: Gorter Preis

Chairs: M. Ingrisch (München) A. Schmidt (Freiburg i. Br.)

G 1 Diffusions-Porenbildgebung – Phasenmessung mittels doppelt-diffusionsgewichteter MRT

K. Demberg¹, F. B. Laun¹, J. Windschuh¹, R. Umathum¹, P. Bachert¹, T. A. Kuder¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die klassische Diffusions-Porenbildgebung verwendet Lang-Kurz-Gradientenprofile und kann beliebig geformte, geschlossene und mit einem MR-detektierbaren Medium gefüllte Poren abbilden. Hier wird ein erster experimenteller Nachweis erbracht, dass auch unter ausschließlicher Verwendung kurzer Gradientenpulse beliebige Porengeometrien durch Diffusions-Porenbildgebung dargestellt werden können. Mittels q-Raum-Messungen kann nur der Betrag der Fouriertransformierten der Porenfunktion bestimmt werden. Die hier verwendeten doppelt-diffusionsgewichteten Messungen (double diffusion encoding) enthalten hingegen die vollständige Phaseninformation, welche für die Rekonstruktion der exakten Porengeometrie erforderlich ist.

English:

Classical diffusion pore imaging using long-narrow gradient profiles is able to image arbitrarily shaped closed pores filled with an NMR detectable medium. Here, a first experimental verification is presented showing the possibility of depicting arbitrarily shaped pores by diffusion pore imaging using short gradient pulses only. While q-space measurements only allow measuring the magnitude of the Fourier transform of the pore space function, the here used double diffusion encoded measurements contain the full phase information necessary for pore image reconstruction.

Fragestellungen: Die Diffusions-Porenbildgebung kann beliebig geformte, geschlossene und mit einem MR-detektierbaren Medium gefüllte Poren abbilden [1-4]. Dies könnte letztlich die Ermittlung von Poren- oder Zellgrößenverteilungen ermöglichen. Kürzlich wurde eine neue Technik zur Diffusions-Porenbildgebung vorgeschlagen, mit derer sich beliebige Porenformen mittels mehrerer kurzer Gradientenpulse bestimmen lassen [5, 6]. Hierzu wird eine q-Raum-Messung und eine doppelt diffusionsgewichtete Messung (engl.: double diffusion encoding, DDE) durchgeführt. Für dieses Verfahren nähert sich das Diffusionssignal schneller dem Diffusionslangzeitlimit an [6] als für den klassischen Ansatz mit Lang-Kurz-Gradienten [1-4]. Zudem resultiert der Verzicht auf lange Diffusionsgradienten in mehr Freiheit bei der Sequenzgestaltung, jedoch in Nachteilen in Gegenwart breiter Porengrößenverteilungen. Für punktsymmetrische Porenformen, für die nur reelle DDE-Signale auftreten, erfolgte bereits die experimentelle Demonstration einer Methode unter ausschließlicher Verwendung kurzer Gradientenpulse [5]. Für beliebige Porenformen besitzt das DDE-Signal einen nicht-verschwindenden Imaginärteil [6]. Die auf diese Weise erhaltene Phaseninformation der Porenfunktion gestattet die Rekonstruktion beliebiger Porenformen. Ziel dieser Arbeit war, diesen Imaginärteil bzw. die entsprechende Phaseninformation erstmals zu messen und zur Rekonstruktion von Porenfunktionen zu nutzen.

Material und Methoden: Die Porenfunktion $\rho(\mathbf{x})$, die in der Pore als Kehrwert des Porenvolumens und außerhalb mit 0 definiert ist, wird durch Messung ihrer Fouriertransformierten $\tilde{\rho}(\mathbf{q})$ im q-Raum bestimmt: Die q-Raum-Messung (Abb. 1a) und die DDE-Messung mit antiparallelen Wellenvektoren (Abb. 1b) besitzen den gleichen q-Raum-Vektor $\mathbf{q} = \gamma \mathbf{G} \delta$ mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ , der Gradientenstärke \mathbf{G} und der Gradientendauer δ . Im Idealfall kurzer Gradientenpulse ($\delta \rightarrow 0$) und langer Diffusionszeit ($T \rightarrow \infty$) ergibt sich die Magnitude $|\tilde{\rho}(\mathbf{q})|$ von $\tilde{\rho}(\mathbf{q})$ aus der Wurzel des q-Raum-Signals $S_{11}(\mathbf{q})$ [7], und die Phase $\Psi(\mathbf{q})$ von $\tilde{\rho}(\mathbf{q})$ kann aus der Phase des DDE-Signals $S_{121}(\mathbf{q}) = \tilde{\rho}^*(\mathbf{q}/2)^2 \tilde{\rho}(\mathbf{q})$ [8] iterativ bestimmt werden: Für nicht-punktsymmetrische Porenformen ergibt sich unter Verwendung geeigneter Anfangsbedingungen eine rekursive Berechnung $\Psi(\mathbf{q}) = 2\Psi(\mathbf{q}/2) - \Phi(\mathbf{q})$ mit der Phase $\Phi(\mathbf{q})$ des DDE-Signals [6].

Die Messungen wurden bei 1.5 T (Symphony, Siemens) an einem Plexiglasphantom mit 170 Poren (Feinmechanikwerkstatt des DKFZ) aufgenommen. Diese haben die Form gleichseitiger Dreiecke (Seitenlänge 3.4 mm) und sind gefüllt mit hyperpolarisiertem Xenon-Gas (Hyperpolarisation durch optisches Spinaustausch-Pumpen). Um zweidimensionale Bilder zu erhalten, wurden radiale Messungen im q-Raum mit 37 Gradientenrichtungen senkrecht zur Gasflussrichtung (siehe Gradientenvektor, linke Spalte, Abb. 2) durchgeführt ($\delta = 3.36$ ms, $T = 270$ ms, G ansteigend bis zu 32 mT/m), invers fouriertransformiert und eine inverse Radontransformation angewandt. Zum Vergleich wurde das Porenbild auch mit einer Spinecho-Variante des Lang-Kurz-Ansatzes [2] aufgenommen (Abb. 1c, $\delta_1/2 = 1.68$ ms, $\delta_2/2 = 139.56$ ms).

Simulationen des Diffusionssignals erfolgten mit Hilfe eines Matrixansatzes zur Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung [9, 10].

Anhang 1

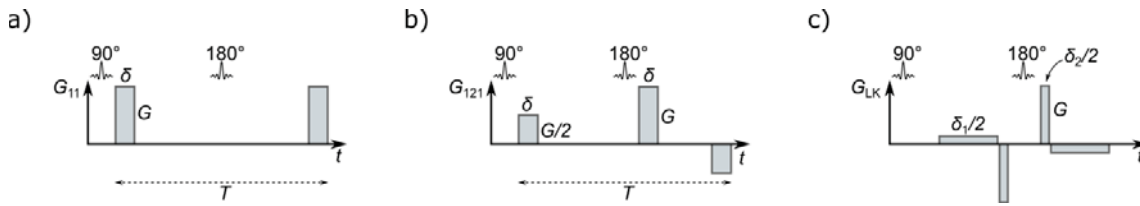


Abb. 1: Verwendete Gradientenprofile implementiert als Spinecho-Sequenzen. a) q-Raum-Gradientenprofil $G_{11}(t)$. b) Gradientenprofil der doppelten Diffusionswichtung $G_{121}(t)$. c) Lang-Kurz-Gradientenprofil $G_{LK}(t)$.

Ergebnisse: Die verwendete Porenform ist nicht punktsymmetrisch, sodass im DDE-Signal ein Imaginärteil auftritt (Abb. 2, DDE-Signal), welcher eine Ermittlung der Phase von $\tilde{\rho}(\mathbf{q})$ erlaubt. Die eindimensionalen inversen Fouriertransformaten der radialen Messungen von $\tilde{\rho}(\mathbf{q})$ zeigen eindeutig die Projektion der Poren auf die Gradientenrichtung (Abb. 2, $\rho(x)$), und es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen Experiment (Punkte) und Simulation (Linien). Im Fall der horizontalen Gradientenrichtung (Abb. 2, Zeile 3) führt die Spiegelsymmetrie der projizierten Poren zu einem rein reellen DDE-Signal. Abbildung 3 zeigt einen Vergleich der gemessenen Porenbilder für die neue Methode, die nur kurze Gradienten verwendet, und dem klassischen Lang-Kurz-Gradientenprofil bei gleicher Auflösung, d.h. bei gleichem größten q-Vektor. In beiden Fällen ist die Porenform erkennbar.

Anhang 2

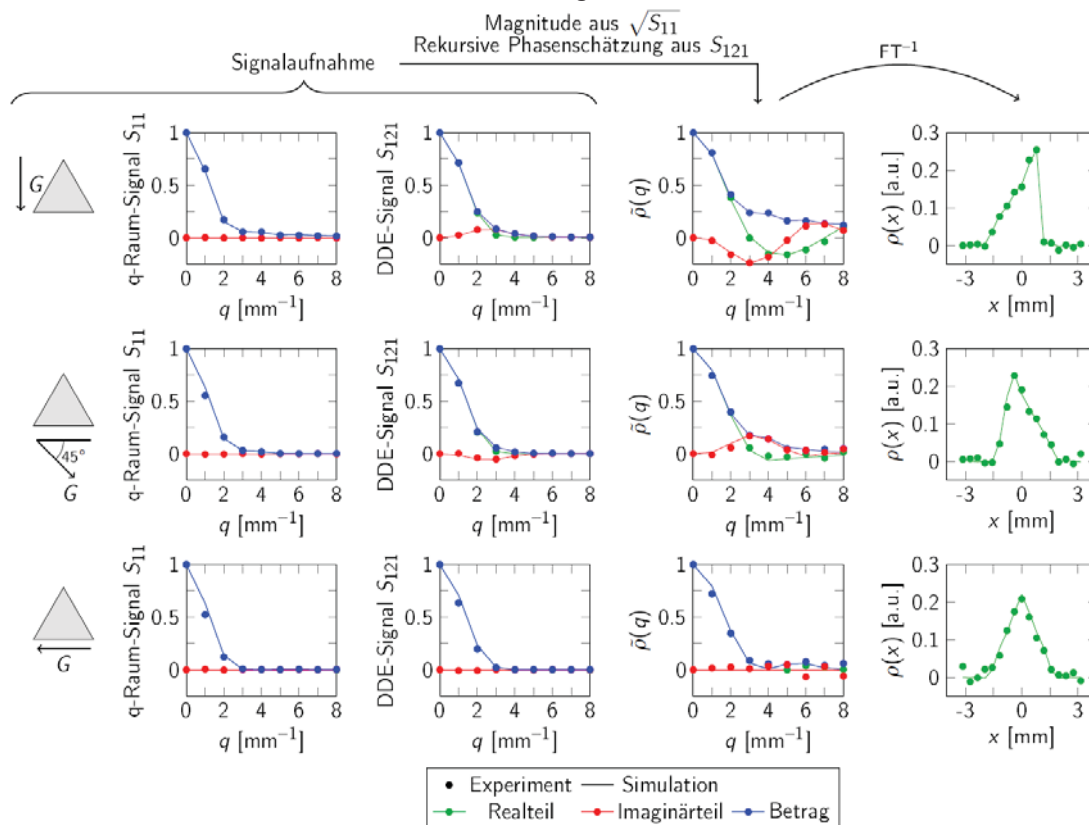


Abb. 2: Experimentell gemessene (Punkte) und simulierte Daten (Linien) für drei Gradientenrichtungen. Diese werden durch den Gradientenvektor \mathbf{G} relativ zur Pore gekennzeichnet. Dargestellt sind q-Raum-Messungen, doppelt diffusionsgewichtete (DDE) Messungen und die rekonstruierte Porenfunktion im q-Raum und im Ortsraum.

Anhang 3

q-Raum- u. DDE-Gradienten Lang-Kurz-Gradienten

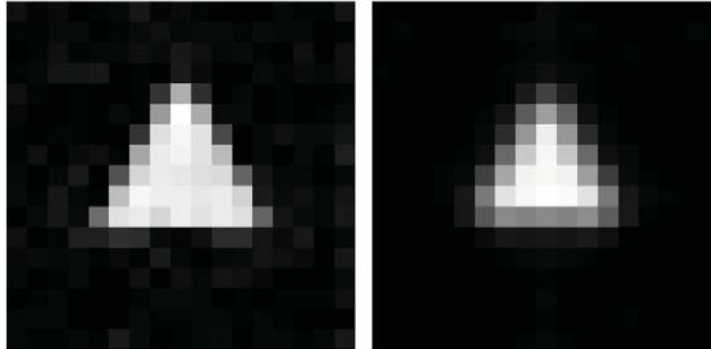


Abb. 3: Gemessene Porenbilder von gleichseitigen Dreiecken unter Verwendung des neuen Ansatzes, nämlich der Kombination einer q -Raum- und einer doppelt diffusionsgewichteten (DDE) Messung, sowie mit Hilfe des klassischen Lang-Kurz-Gradientenprofils. Bei letzterem ist eine deutliche Verschmierung des Bildes sichtbar.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass die Diffusions-Porenbildgebung unter ausschließlicher Verwendung kurzer Gradientenpulse experimentell realisierbar ist. Zum Erreichen höherer Auflösungen wäre die Verwendung größerer q -Werte erforderlich. Bei limitierter maximaler Gradientenamplitude würde dies jedoch in einem größeren Randverstärkungseffekt resultieren [10]. Außerdem ist der im Vergleich zum Lang-Kurz-Ansatz schnellere Signalabfall von $S_{11}(\mathbf{q})$ und $S_{121}(\mathbf{q})$ mit steigendem q -Wert nachteilig. Einerseits verstärkt sich hierdurch der Fehler in $|\hat{\rho}(\mathbf{q})|$ bei großen q -Werten, andererseits wird die Phasenermittlung aus dem für große q sehr kleinen und damit rauschbehafteten Signal $S_{121}(\mathbf{q})$ behindert. Zusätzlich wird die Phasenberechnung durch den rekursiven Rückgriff auf $S_{121}(\mathbf{q})$ bei kleineren q -Werten in der iterativen Phasenschätzung erschwert, da Fehler bei kleineren q -Werten zu großen Fehlern bei großen q -Werten führen. Verbesserte globale Rekonstruktionsansätze könnten diese Probleme reduzieren.

Danksagung: Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt (Antrag LA 2804/2-1).

Literatur

- [1] Laun FB, Kuder TA, Semmler W, Stieltjes B, Phys. Rev. Lett. 107, 048102 (2011).
- [2] Kuder TA, Bachert P, Windschuh J, Laun FB, Phys. Rev. Lett. 111, 028101 (2013).
- [3] Hertel S, Hunter M, Galvosas P, Phys. Rev. E 87, 030802 (2013).
- [4] Hertel SA, Wang X, Hosking P, Simpson MC, Hunter M, Galvosas P, Phys. Rev. E 92, 012808 (2015).
- [5] Shemesh N, Westin CF, Cohen Y, Phys. Rev. Lett. 108, 058103 (2012).
- [6] Kuder TA, Laun FB, Magn. Reson. Med. 70, 836 (2013).
- [7] Callaghan PT, Coy A, MacGowan D, Packer KJ, Zelaya FO, Nature (London) 351, 467 (1991).
- [8] Özarlan E, Basser PJ, J. Magn. Reson. 188, 285 (2007).
- [9] Grebenkov DS, Rev. Mod. Phys. 79, 1077 (2007).
- [10] Laun FB, Kuder TA, Wetscherek A, Stieltjes B, Semmler W, Phys. Rev. E 86, 021906 (2012).

G 2 Hyperpolarisierte metabolische MR Bildgebung zeigt Veränderungen und Erholung nach Ischämie-Reperfusion des Herzens

P. Wespi¹, D. O h-Ici^{1,2,3}, J. Busch¹, L. Wissmann¹, M. Krajewski¹, K. Weiss¹, A. Sigfridsson¹, D. Messroghli^{2,4}, S. Kozerke^{1,3}

¹Universität und ETH Zürich, Institut für Biomedizinische Technik, Zürich, Schweiz

²Deutsches Herzzentrum Berlin, Klinik für angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie, Berlin, Deutschland

³King's College London, Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, London, Vereinigtes Königreich

⁴Deutsches Herzzentrum Berlin, Klinik für Innere Medizin - Kardiologie, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

In dieser Studie werden mittels hyperpolarisierter metabolischer MR Bildgebung lokale Veränderungen im myokardialen Pyruvatstoffwechsel nach einer kurzen Okklusion der Koronararterien in einem Ischämie-Reperfusion-Kleintiermodell gezeigt.

English:

In this study, hyperpolarized metabolic MR imaging is used to detect localized changes of myocardial pyruvate metabolism after brief coronary artery occlusion in a small animal model of ischemia-reperfusion.

Fragestellungen: Myokardiale Ischämie entsteht, wenn die Sauerstoffzufuhr der Herzmuskelzellen unzureichend ist, um den normalen Metabolismus aufrecht zu erhalten. Anhaltende Ischämie führt zu einer Kaskade an Veränderungen, welche die Leistungsfähigkeit des Herzens beeinträchtigt und schliesslich zum irreversiblen Zelltod führt, sofern die normale Perfusion nicht wiederhergestellt werden kann.

Bisher wird die myokardiale Ischämie hauptsächlich indirekt diagnostiziert durch (a) Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), (b) relative Veränderungen der Perfusion gemessen mit nuklearmedizinischer oder Magnetresonanz (MR) Bildgebung oder (c) abnormaler Myokardpumpfunktion gemessen mit Echokardiografie oder MR Bildgebung. Obwohl die Positron-Emissions-Tomographie (PET) die quantitative Abbildung des Stoffwechsels durch Messung der Perfusion und Akkumulation eines Tracers ermöglicht, können mit dieser Methode die verstoffwechselten Moleküle nicht vom Tracer unterschieden werden. Da metabolische Veränderungen am Anfang der Ischämiekaskade stehen, könnte eine Methode zur direkten Messung des myokardialen Stoffwechsels die Diagnose der myokardialen Ischämie verbessern.

Jüngste Fortschritte in der hyperpolarisierte MR Bildgebung ermöglichen eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) um einen Faktor grösser als 10'000 [1]. Dank speziell dafür entwickelter spektroskopischer Bildgebungssequenzen können somit hyperpolarisierte Substrate, sowie deren Stoffwechselprodukte in Echtzeit abgebildet werden. Dies erlaubt einen genaueren Einblick in den Stoffwechsel des gesunden und kranken Herzens [2].

Ziel der vorliegenden Studie war es, die hyperpolarisierte Magnetresonanzbildgebung an einem Tiermodell der Ischämie-Reperfusion anzuwenden um lokale Veränderungen im myokardialen Stoffwechsel nach einer kurzen Okklusion der Koronararterien abzubilden [3].

Material und Methoden: Die Experimente wurden an 10 weiblichen Sprague-Dawley Ratten (180-270g) im Alter von 8 bis 10 Wochen durchgeführt. Um das Operationstrauma und mögliche Entzündungen zu minimieren, wurde ein Tiermodell der Ischämie-Reperfusion bei geschlossenem Thorax entwickelt [4], und das Einsetzen des aufblasbaren Ballons über der linken Koronararterie fand eine Woche vor dem MR Experiment statt.

Die Ratten wurden mit 1-2% Isofluran anästhesiert und intubiert, bei 37-38°C Körpertemperatur gehalten und die Herzrate wurde durchgehend mittels EKG überwacht. Zwei intravenöse Kanülen wurden in die Schwanzvenen platziert, um eine Glukoseinfusion zu verabreichen und das hyperpolarisierte Kontrastmittel zu injizieren. Der Okklusionsballon wurde mit einem Schlauch verbunden, so dass er ausserhalb des MR Tomographen aufgeblasen und entleert werden konnte, ohne die Ratte zu bewegen.

Zur Hyperpolarisierung des [1-13C] Pyruvats mittels Dynamischer Kernpolarisierung (DNP) wurde ein Eigenbau-System eingesetzt [5]. Vier Proben bestehend aus 25.4 µl Pyruvat, 13.5 mM Trityl Radikal und 1.5 mM Dotarem wurden gleichzeitig während 90 Minuten bei 1.3 K polarisiert und anschliessend nacheinander mit 8 mL Tris Puffer und Natriumhydroxid aufgelöst, um eine pH neutrale Pyruvat-Lösung bei Raumtemperatur zu erhalten.

Die Bildgebung wurde mit einem 9.4T Bruker MR Tomographen, einer 1H/13C Volumenspule (Rapid Biomedical) zur Anregung und einer 13C Oberflächenspule zum Empfangen des Signals durchgeführt. Die metabolischen Bilder wurden mit einem Multiband-Radiofrequenzpuls und einer Multiecho, Echo-planaren Sequenz (EPI) aufgenommen [6]. Die zeitliche Auflösung war 1.5 Sekunden, die örtliche Auflösung in der Schicht 1.25 x 1.25 mm² und die Schichtdicke betrug 5 mm.

Nach einer metabolischen Baseline-Messung wurde der Ballon aufgeblasen, um die Ischämie zu induzieren, welche mittels Veränderungen im EKG bestätigt wurde. Nach 15 Minuten wurde der Ballon entleert und direkt nach der Reperfusion wurde die zweite metabolische Messung durchgeführt, welche dann nach 30 und 60 Minuten wiederholt wurde. Zu jedem Zeitpunkt wurden auch Cine

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

MR Bilder aufgenommen, um die systolische Funktion zu bestimmen. Am Ende des Experiments wurde die erfolgreiche Reperfusion sowie mögliches myokardiales Narbengewebe mithilfe der späten Gadoliniumanreicherung (LGE) evaluiert. Die Hälfte der Tiere wurde eine Woche nach der Okklusion nochmals gemessen. Eine Übersicht über die Messzeitpunkte ist in Abbildung 1 ersichtlich.

Metabolische Karten von Pyruvat, Pyruvat-Hydrat, Laktat, Bikarbonat und Alanin wurden mit dem IDEAL Algorithmus [7] erzeugt und das Laktat/Bikarbonat Verhältnis wurde in vier myokardialen Sektoren mittels der Fläche unter der Signalintensität-Zeit Kurve (area-under-the-curve, AUC [8]) quantifiziert. Die Herzwandbewegung in den Cine-Bildern und die LGE-Bilder wurden in denselben vier Sektoren ausgewertet (Herzwandbewegungsskala: 1=normal bis 5=dyskinetisch; LGE Skala: 0=0% LGE, 1=1-33% LGE, 2=34-66% LGE, 3 = 67-100% LGE). Die vier Sektoren wurden für jedes Tier nach den Bildgebungsexperimenten in der Histologie (Evans blue staining) als ischämisches Myokard oder Kontroll-Myokard klassifiziert.

Ergebnisse: In der Baselinemessung vor der Okklusion war die systolische Funktion in allen vier Sektoren normal (Wandbewegungsindex 1.03 ± 0.11 , Mittelwert und Standardabweichung über alle Tiere). Nach der Okklusion war die Wandbewegung im ischämischen Myokard eingeschränkt (3.4 ± 1.07) und erholte sich mit der Zeit (Abb. 3).

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der metabolischen Karten war 53.7 ± 35.9 gemittelt über das linksventrikuläre Blutvolumen für Pyruvat, und 13.7 ± 5.8 , 8.4 ± 3.2 und 4.9 ± 1.2 gemittelt über das Myokard für Laktat, Bikarbonat und Alanin. Beispielbilder sind in Abbildung 2 dargestellt. Vor der Okklusion war das Laktat/Bikarbonat AUC Verhältnis 1.93 ± 0.48 im ischämischen Myokard und 1.65 ± 0.36 im entfernten Myokard. Nach der Okklusion war das Laktat/Bikarbonat Verhältnis im ischämischen Myokard (3.01 ± 0.48) signifikant höher im Vergleich zur Baseline ($p < 0.001$) sowie im Vergleich zum Kontroll-Myokard zu diesem Zeitpunkt (1.91 ± 0.38 , $p < 0.001$). Mit der Zeit nahm das Laktat/Bikarbonat Verhältnis im ischämischen Myokard wieder ab (2.26 ± 0.51 bei 30 Minuten, 2.17 ± 0.54 bei 60 Minuten), blieb aber erhöht im Vergleich zum Kontroll-Myokard (1.61 ± 0.46 , $p < 0.01$). Eine Woche nach der Okklusion war kein Unterschied zwischen ischämischem und Kontroll-Myokard mehr detektierbar (Abb. 3). Die LGE Bilder zeigten Gadoliniumanreicherung nur im ischämischen Myokard (0.7 ± 0.8), aber nicht im Kontroll-Myokard.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt, dass hyperpolarisierte metabolische Bildgebung lokale Veränderungen im myokardialen Pyruvatstoffwechsel nach einer kurzen Okklusion der Koronararterien detektieren kann. Das Laktat/Bikarbonat Verhältnis war signifikant erhöht im ischämischen Myokard im Vergleich zum Kontroll-Myokard, was auf einen reduzierten oxidativen Stoffwechsel und einen erhöhten anaeroben Stoffwechsel hindeutet. Diese Veränderung im Stoffwechsel nahm im Verlauf einer Stunde nach der Okklusion wieder ab, und war eine Woche danach nicht mehr feststellbar.

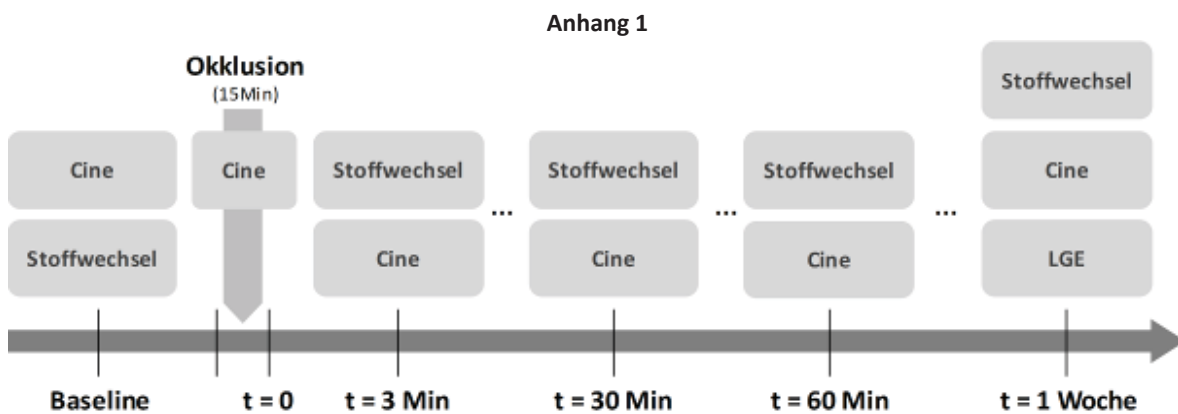


Abb. 1: Zeitverlauf der MR Bildgebungsexperimente (graue Boxen).

Anhang 2

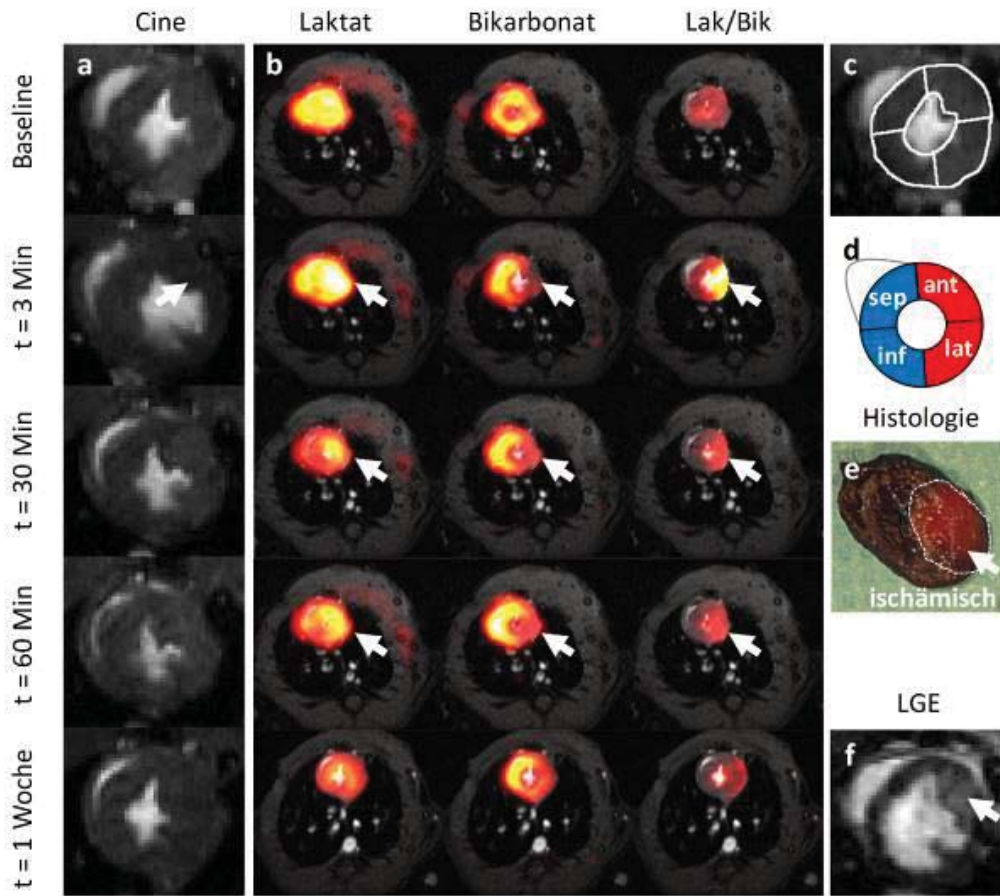


Abb. 2: Beispielbilder der fünf Zeitpunkte aus einem Tier. (a) Cine Bilder zeigen reduzierte Wandverdickung im ischämische Myokard (Pfeil) nach der Okklusion. (b) Metabolische Bilder zeigen ein erhöhtes Laktat/Bikarbonat Verhältnis im ischämischen Myokard nach der Okklusion. (c-e) Vier myokardiale Segmente wurden ausgewertet und gemäss Histologie als ischämisch (rot) oder Kontrolle (blau) klassifiziert. (f) LGE Bild zeigt Gadoliniumanreicherung im ischämischen Myokard.

Anhang 3

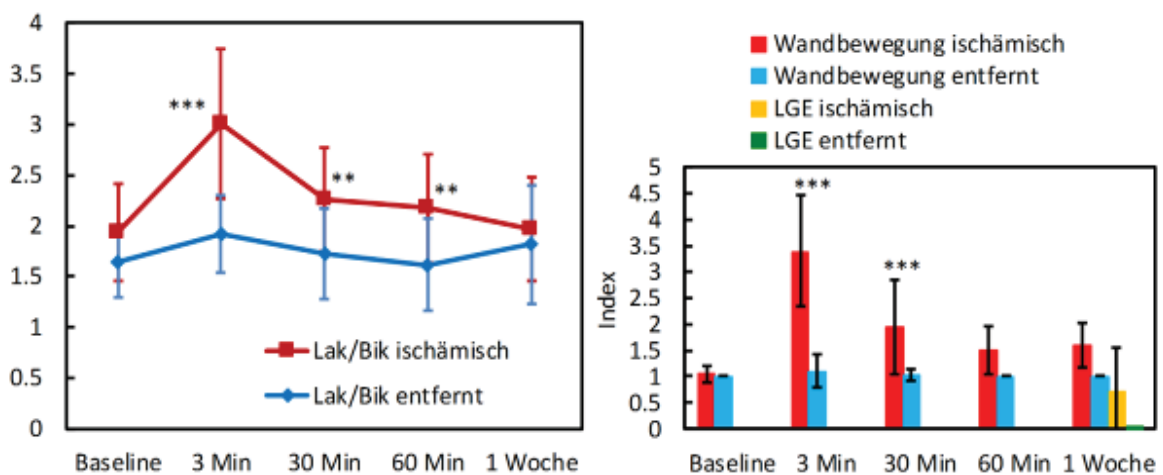


Abb. 3: Resultate der gesamten Studienpopulation. Statistische Signifikanz zwischen ischämischem und entfernten Myokard ist angegeben als $*=p<0.05$, $**=p<0.01$, $***=p<=0.001$. (Links) Das Laktat/Bikarbonat Verhältnis erhöhte sich im ischämischen Myokard nach 15-minütiger Okklusion, blieb für eine Stunde erhöht, und erholte sich wieder nach einer Woche. (Rechts) Die systolische Funktion war im ischämischen Myokard eingeschränkt nach 3 und 30 Minuten nach der Okklusion. LGE zeigte Gadoliniumanreicherung nur im ischämischen Myokard, aber nicht im Kontroll-Myokard.

Literatur

- [1] J. H. Ardenkjær-Larsen, B. Fridlund, A. Gram, G. Hansson, L. Hansson, M. H. Lerche, R. Servin, M. Thaning, and K. Golman, "Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state NMR," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 100, no. 18, pp. 10158–10163, Sep. 2003.
- [2] M. A. Schroeder, K. Clarke, S. Neubauer, and D. J. Tyler, "Hyperpolarized Magnetic Resonance A Novel Technique for the In Vivo Assessment of Cardiovascular Disease," *Circulation*, vol. 124, no. 14, pp. 1580–1594, Oct. 2011.
- [3] D. O h-Ici, P. Wespi, J. Busch, L. Wissmann, M. Krajewski, K. Weiss, A. Sigfridsson, D. Messroghli, and S. Kozerke, "Hyperpolarized Metabolic MR Imaging of Acute Myocardial Changes and Recovery after Ischemia-Reperfusion in a Small-Animal Model," *Radiology*, p. 151332, Nov. 2015.
- [4] D. O. h-Ici, S. Jeuthe, T. Dietrich, F. Berger, T. Kuehne, S. Kozerke, and D. R. Messroghli, "Closed-chest small animal model to study myocardial infarction in an MRI environment in real time," *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, pp. 1–7, Oct. 2014.
- [5] M. Krajewski, P. Wespi, J. Busch, L. Wissmann, G. Kwiatkowski, J. Steinhauser, M. Batel, M. Ernst, and S. Kozerke, "A multisample dissolution dynamic nuclear polarization system for serial injections in small animals," *Magn. Reson. Med.*, p. n/a–n/a, Feb. 2016.
- [6] A. Sigfridsson, K. Weiss, L. Wissmann, J. Busch, M. Krajewski, M. Batel, G. Batsios, M. Ernst, and S. Kozerke, "Hybrid multiband excitation multiecho acquisition for hyperpolarized ¹³C spectroscopic imaging," *Magn. Reson. Med.*, vol. 73, no. 5, pp. 1713–1717, May 2015.
- [7] S. B. Reeder, Z. Wen, H. Yu, A. R. Pineda, G. E. Gold, M. Markl, and N. J. Pelc, "Multicoil Dixon chemical species separation with an iterative least-squares estimation method," *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, no. 1, pp. 35–45, 2004.
- [8] D. K. Hill, M. R. Orton, E. Mariotti, J. K. R. Boulton, R. Panek, M. Jafar, H. G. Parkes, Y. Jamin, M. F. Miniotis, N. M. S. Al-Saffar, M. Belouèche-Babari, S. P. Robinson, M. O. Leach, Y.-L. Chung, and T. R. Eykyn, "Model Free Approach to Kinetic Analysis of Real-Time Hyperpolarized ¹³C Magnetic Resonance Spectroscopy Data," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 9, p. e71996, Sep. 2013.

G 3 Model-based Reconstruction for Real-Time Phase-Contrast Flow MRI: Improved Spatiotemporal Accuracy

Z. Tan¹, V. Roeloffs¹, D. Voit¹, A. A. Joseph¹, M. Untenberger¹, K. D. Merboldt¹, J. Frahm¹

¹Karl-Friedrich-Bonhoeffer-Institut, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Deutschland

Abstract:

Deutsch:

Im Gegensatz zu der herkömmlichen Phasendifferenztechnik berechnet die neu entwickelte modellbasierte Rekonstruktionstechnik gleichzeitig ein Betragsbild, eine Phasenkontrast-Karte und einen Satz von Spulenempfindlichkeiten aus jedem Paar von flusskompensiertem und flusskodiertem Datensatz, die mit einer hoch unterabgetasteten radialen FLASH-Sequenz aufgenommen werden. Echtzeit-Aufnahmen mit 5 und 7 radialen Speichen pro Bild ergeben 25,6 bzw. 35,7 ms pro Phasenkontrast-Karte. Die Methode liefert quantitative Geschwindigkeitskarten mit verbesserter räumlicher Schärfe, reduziertem Phasenrauschen sowie reduzierten Streifenartefakten.

English:

In contrast to the conventional phase-difference technique, the proposed model-based reconstruction technique jointly computes a magnitude image, a phase-contrast map, and a set of coil sensitivities from every pair of flow-compensated and flow-encoded dataset obtained by highly undersampled radial FLASH. Real-time acquisitions with 5 and 7 radial spokes per image result in 25.6 and 35.7 ms per phase-contrast map, respectively. The method yields quantitative velocity maps with improved spatial acuity, reduced phase noise, and reduced streaking artifacts.

Introduction: Phase-contrast flow MRI requires at least two acquisitions with different velocity encodings, e.g. one flow-compensated (FC) and one flow-encoded (FE) acquisition. Conventional methods that rely on parallel MRI, e.g. nonlinear inversion (NLINV) (1,2), reconstruct images from each acquisition, and then perform a pairwise subtraction of the phase to yield a phase-difference map. Such maps result in extensive phase noise in areas of low or no MRI signal (e.g. air and lung). Although tolerable in many cases, the presence of strong noise may complicate the definition of the true vessel lumen and, therefore, affect quantitative flow analyses, hamper the assessment of flow in small vessels or, in case of radial undersampling, enhance residual streaking artifacts. Hence, the purpose of this work was to develop a model-based reconstruction technique for real-time phase-contrast flow MRI with improved spatiotemporal accuracy compared to methods using the phase difference between two separately reconstructed images with different flow encodings.

Methods: Assuming the same magnitude and the same coil sensitivity maps for each pair ($l = 1,2$) of FC and FE datasets, the phase-contrast flow MRI forward model of the j^{th} coil in the l^{th} acquisition can be written as

$$F_{j,l}(x) = P_l \cdot \mathcal{F}\{\rho \cdot e^{i\Delta\phi \cdot S_l} \cdot c_j\} \text{ with } x = (\rho, \Delta\phi, c_1, \dots, c_N)^T. \quad [1]$$

where ρ is the complex image shared by the FC and FE acquisition, $\Delta\phi$ is the phase difference between FC and FE, \mathcal{F} denotes the 2D fast Fourier transform, and P_l denotes the orthogonal projection onto the trajectory of the l^{th} acquisition. The indices $S_1 = 0$ and $S_2 = 1$ represent the FC and the FE acquisition, respectively.

The unknowns in this nonlinear signal model can be solved by the iteratively regularized Gauss-Newton method (IRGNM) (3,4). Moreover, a L2-norm Tikhonov regularization as well as a temporal regularization are applied to the phase-difference map $\Delta\phi$. The former enforces zero phase in areas of low or no MRI signal, while the later initializes the current $\Delta\phi$ with the preceding estimate damped by a factor of 0.7, thereby improving the conditioning of the nonlinear inverse problem.

The partial derivatives and regularizations among unknowns are balanced via an automatic scaling on S_l , which is derived from the definition of the complex-difference (CD) image (5): $CD = |\rho_{FC} - \rho_{FE}| = M \cdot \sqrt{2(1 - \cos \Delta\phi)}$. This equation holds for the assumption of $|\rho_{FC}| = |\rho_{FE}| = M$. One important property of the equation is that $\|\sqrt{2(1 - \cos \Delta\phi)}\|_2 \approx \|\Delta\phi\|_2$. Therefore, the scaled index is given as

$$\hat{S}_l = \frac{\|M\|_2}{\|\Delta\phi\|_2} = \frac{0.5 \cdot \|y_{FC} + y_{FE}\|_2}{\|y_{FC} - y_{FE}\|_2} \quad [2]$$

where y_{FC} and y_{FE} are the gridded multi-channel k-space data from FC and FE, respectively.

This work presents real-time flow MRI data of the aorta obtained at 3 Tesla (Magnetom Prisma, Siemens, Healthcare, Erlangen, Germany) using extremely undersampled radial FLASH (6,7) from 10 healthy subjects and 2 patients with combined aortic valve insufficiency and partial stenosis. Measurements had 1.5 mm in-plane resolution, field-of-view 320 mm, 6 mm slice thickness, and 35.7 ms (7 spokes) or 25.6 ms (5 spokes) temporal resolution corresponding to 28 or 39 frames per second, respectively. Velocity encoding gradients (VENC) of 200 cm/s and 400 cm/s were used.

Results: Qualitative comparisons of NLINV and model-based phase-contrast MRI are depicted in Fig. 1 for a normal subject and in Fig. 2 for a patient with aortic valve insufficiency and partial stenosis. The systolic phase-contrast maps obtained by the model-based reconstruction yield a much better spatial definition in regions with non-zero flow (i.e., vessels). Here, this particularly applies to the descending aorta whose phase-difference presentation is in close agreement with the vessel lumen in the magnitude image. In addition, the implicit a priori knowledge of zero phase in pixels without flowing spins precludes the iterative optimization process to generate residual streaking artifacts in areas around vessels with maximum systolic flow, i.e. for signals with high temporal and spatial frequencies that are most severely affected by k-space undersampling. Moreover, as shown in the phase-contrast map from NLINV in Fig. 2, the pixels in the top-left border of the ascending aorta suffer from partial volume effects. This is unavoidable in the phase-difference reconstruction (5) when both stationary and flowing magnetizations are present within a single voxel, and usually appears for patients with thicker vessels. However, because of improved spatial acuity, such problems are largely avoided in the model-based reconstruction.

The spatiotemporal improvement achievable by model-based phase-contrast flow MRI may be invested into even faster acquisitions. Figure 3 advances real-time phase-contrast flow MRI from 35.7 ms total acquisition time (7 spokes per image) to 25.6 ms resolution (5 spokes). This clearly supports the notion that the use of 5 spokes represents an extreme but feasible approach to real-time flow MRI.

Conclusion: Under all conditions, and compared to a previously developed real-time flow MRI method, the proposed method yields quantitatively accurate phase-contrast maps (i.e., flow velocities) with improved spatial acuity, reduced phase noise, reduced partial volume effects, and reduced streaking artifacts. This novel model-based reconstruction technique may become a new tool for clinical flow MRI in real time.

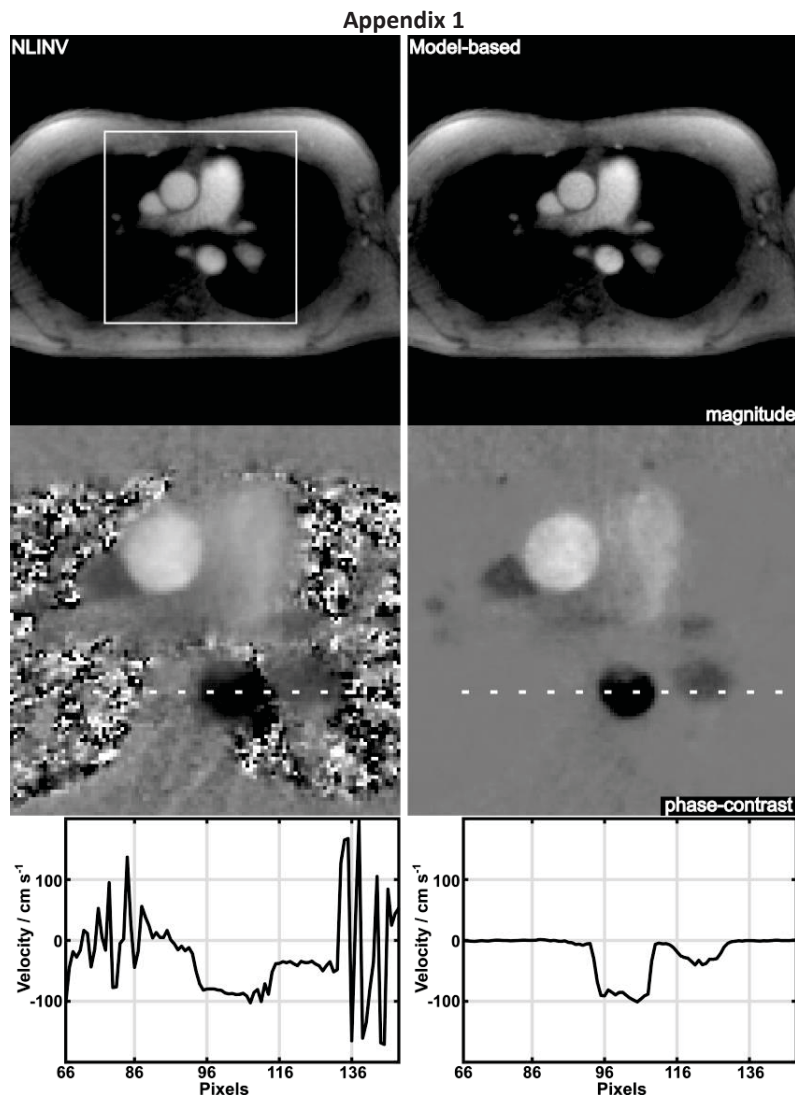


Fig. 1. (Left) NLINV and (right) model-based reconstructions of (top) systolic magnitude images and phase-contrast maps (magnified views) as well as (bottom) velocity profiles (along indicated reference lines) for real-time phase-contrast MRI of aortic blood flow in a healthy volunteer at 35.7 ms resolution and VENC = 200 cm/s.

Appendix 2

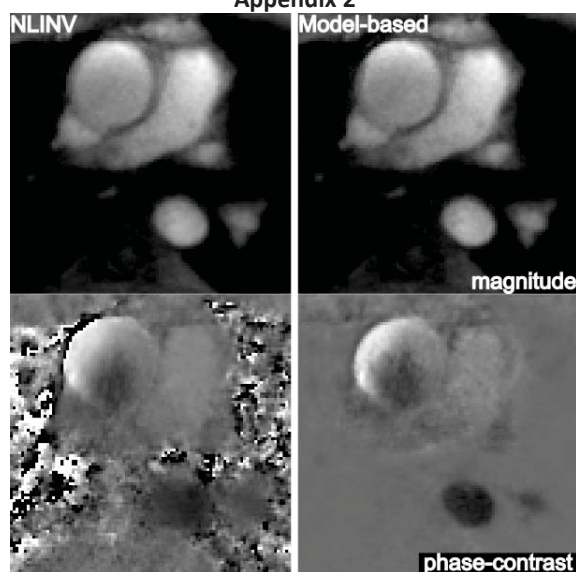


Fig. 2. (Left) NLINV and (right) model-based reconstructions of systolic magnitude images and phase-contrast maps (magnified views) for real-time phase-contrast MRI of a patient with aortic valve insufficiency and partial stenosis at 35.7 ms resolution and $VENC=400$ cm/s.

Appendix 3

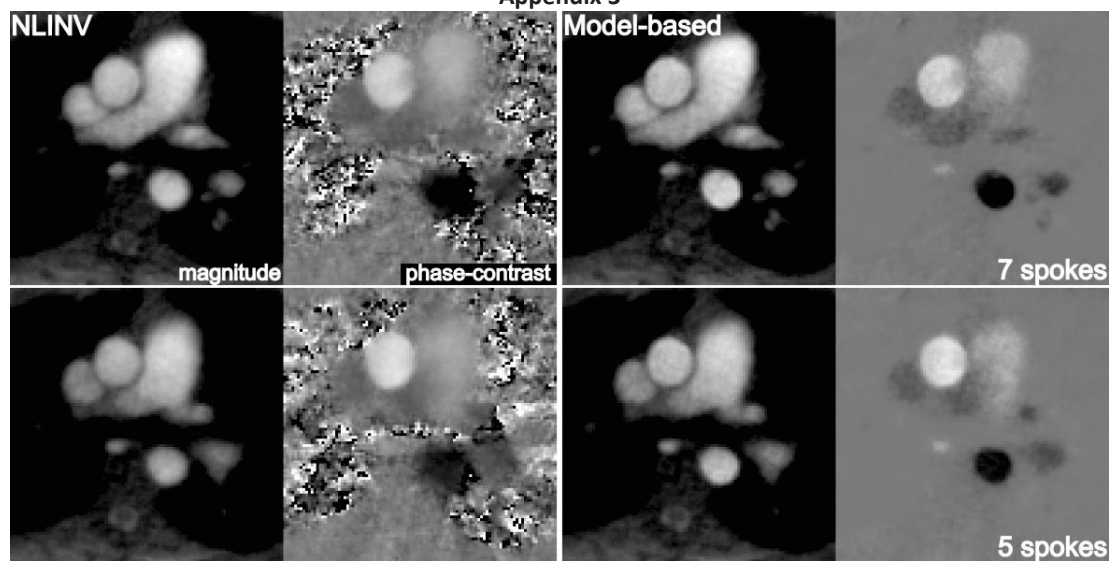


Fig. 3. (Left) NLINV and (right) model-based reconstructions of systolic magnitude images and phase-contrast maps (magnified views) for real-time phase-contrast MRI of aortic blood flow ($VENC = 200$ cm s^{-1}) in a healthy volunteer using (top) 7 spokes per frame at 35.7 ms resolution and (bottom) 5 spokes at 25.6 ms resolution. Note the improved delineation of the superior vena cava (upper arrow) and the small azygos vein (lower arrow) in model-based phase-contrast maps.

Literature

- [1] Uecker M, Hohage T, Block KT, Frahm J. Image Reconstruction by regularized nonlinear inversion – Joint estimation of coil sensitivities and image content. *Magn Reson Med* 2008;60:674-682.
- [2] Uecker M, Zhang S, Voit D, Karaus A, Merboldt KD, Frahm J. Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR Biomed* 2010;23:986-994.
- [3] Engl HW, Hanke M, Neubauer A. Regularization of inverse problems. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publisher; 1996.
- [4] Bakushinsky AB, Kokurin MY. Iterative methods for approximate solution of inverse problems. Dordrecht: Springer; 2004.
- [5] Bernstein MA, King FK, Zhou XJ. Handbook of MRI pulse sequences. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2004.
- [6] Joseph AA, Kowallick JT, Merboldt KD, Voit D, Schätz S, Zhang S, Sohns JM, Lotz J, Frahm J. Real-time flow MRI of the aorta at a resolution of 40 ms. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:206-213.
- [7] Untenberger M, Tan Z, Voit D, Joseph AA, Roeloffs V, Merboldt KD, Schätz S, Frahm J. Advances in real-time phase-contrast flow MRI using asymmetric radial gradient echoes. *Magn Reson Med* 2015; doi: 10.1002/mrm.25696.

G 4 MR-basierte Quantifizierung alveolärer Mikrostrukturparameter

L. R. Buschle¹

¹DKFZ Heidelberg, Radiologie, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Luftgefüllte Alveolen erzeugen im Lungengewebe aufgrund des Suszeptibilitätsunterschieds zwischen Luft und Gewebe lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Der Einfluss der Diffusion von Protonen auf den freien Induktionszerfall ist dadurch von der Größe der Alveolen abhängig. Durch eine mathematische Herleitung des freien Induktionszerfalls wird in dieser Arbeit der Alveolarradius mit dem MR-Signal verknüpft. Dieses Modell wurde mit *in vivo* MR-Messungen validiert: die erhaltenen Ergebnisse stimmen sehr gut mit Literaturwerten überein.

English:

Air-filled alveoli in lung tissue generate local magnetic field inhomogeneities that are caused by susceptibility differences between air and tissue. The effects of proton diffusion on the free induction decay are dependent on the alveolar size. In this work, we provide a rigorous mathematical derivation that connects the alveolar size with the free induction decay. The model was validated with *in vivo* MR measurements, and the obtained results agree very well with values from the literature.

Fragestellungen: Die Evaluierung von pulmonalen Mikrostrukturparametern verbessert die Diagnose von verschiedenen Lungenerkrankungen und ist deshalb in der klinischen- radiologischen Diagnostik von hoher Relevanz. Bisher ist es jedoch aufgrund der technisch bedingten Auflösungsgrenze nicht möglich, die Mikrostruktur des Lungengewebes mit herkömmlicher MR-Bildgebung darzustellen. Zur quantitativen Bestimmung von Mikrostrukturparametern werden deshalb vor allem *ex vivo* Messungen wie post-biopsische Lungenhistologie benutzt. In dieser Arbeit soll gezeigt werden, dass durch eine genaue Analyse des freien Induktionszerfalls Mikrostrukturparameter *in vivo* mittels MR-Messung bestimmt werden können.

Material und Methoden: Mikroskopische Aufnahmen des Lungengewebes legen die Modellierung von Alveolen als kugelförmige Objekte nahe, auf deren Oberfläche sich die Spin-tragenden Teilchen befinden [1]. Im Folgenden wird das Signal einer solchen Alveole mit Radius R berechnet, wie in Abb. 1 dargestellt. Der Polarwinkel θ misst den Winkel zur z-Achse, in die das statische Magnetfeld B_0 orientiert ist (siehe Abb. 1 (d)). Durch den Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi = \chi_{\text{Luft}} - \chi_{\text{Gewebe}}$ zwischen den Alveolen und dem umliegenden Gewebe wird auf der Alveolar-Oberfläche eine lokale Larmorfrequenz der Form

$$\omega(\theta) = \delta\omega[3 \cos^2(\theta) - 1] \quad (1)$$

erzeugt [2], die nur vom Polarwinkel θ und der Stärke des Dipolfelds $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi / 3$ abhängt. Dabei ist γ das gyromagnetische Verhältnis.

Während die Suszeptibilitätseffekte zu einer schnellen Dephasierung der lokalen Magnetisierung führen, erfahren die Spin-tragenden Teilchen unter dem Einfluss von Diffusion eine gemittelte Larmorfrequenz, wodurch sich die Dephasierung verlangsamt. Der Einfluss der Diffusion wird durch den Diffusionskoeffizienten D und die Diffusionszeit τ charakterisiert:

$$\tau = \frac{R^2}{D}. \quad (2)$$

Die lokale Magnetisierung wird unter dem Einfluss von Diffusions- und Suszeptibilitätseffekten durch die Bloch-Torrey-Gleichung

$$\frac{\partial}{\partial t} m(\theta, t) = \left[D\Delta - i\omega(\theta) - \frac{1}{T_2} \right] m(\theta, t) \quad (3)$$

beschrieben [3]. Dabei werden die transversalen Komponenten der lokalen Magnetisierung zu einer komplexen Größe zusammengefasst: $m(\theta, t) = m_x(\theta, t) + im_y(\theta, t)$. Der Polaranteil des Laplace-Operators ist mit Δ bezeichnet. Der freie Induktionszerfall $M(t)$ ergibt sich als Superposition der lokalen Magnetisierung über die Kugeloberfläche:

$$M(t) = \frac{1}{2} \int_0^\pi d\theta \sin(\theta) m(\theta, t). \quad (4)$$

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Ergebnisse: Zunächst soll ein analytischer Ausdruck für den freien Induktionszerfall berechnet werden. Dazu wird unter Benutzung der Substitution $x = \cos(\theta)$ die Bloch-Torrey-Gleichung (3) vereinfacht:

$$\tau \left[\frac{1}{T_2} + \frac{\partial}{\partial t} \right] m(x, t) = \left[[1 - x^2] \frac{\partial^2}{\partial x^2} - 2x \frac{\partial}{\partial x} - i\tau\delta\omega[3x^2 - 1] \right] m(x, t). \quad (5)$$

Diese Gleichung wird durch eine Entwicklung nach Eigenfunktionen gelöst:

$$m(x, t) = m_0 e^{-\frac{t}{T_2}} e^{-2i\delta\omega t} \sum_{k=0}^{\infty} c_k \sqrt{\frac{4k+1}{2}} e^{-\lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}) \frac{t}{\tau}} PS_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, x), \quad (6)$$

mit den Sphäroidfunktionen $PS_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, x)$ und Sphäroideigenwerten $\lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega})$, deren Bezeichnung nach [4] erfolgt. Die Sphäroideigenwerte sind in Abb. 2 (a) und (b) in Abhängigkeit des Parameters $\tau\delta\omega$ dargestellt. Die Koeffizienten c_k der Entwicklung ergeben sich als

$$c_k = \sqrt{2[4k+1]} [-1]^k PS_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, 0) S_{2k,0}^{(1)}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, 1) \quad (7)$$

und sind in Abb. 2 (c) und (d) dargestellt. Nach Gl. (4) folgt somit für den freien Induktionszerfall:

$$M(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2}} \frac{e^{-2i\delta\omega t}}{2} \sum_{k=0}^{\infty} c_k^2 e^{-\lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}) \frac{t}{\tau}}. \quad (8)$$

In Abb. 3 sind für verschiedene Werte des Parameters $\tau\delta\omega$ der Betrag der Magnetisierung im Zeitverlauf und das Verhalten der Magnetisierung in der $x - y$ -Ebene dargestellt.

Über die Parameter τ und $\delta\omega$ ist der freie Induktionszerfall mit dem Alveolarradius R und dem Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi$ verknüpft. Durch Messung des freien Induktionszerfalls im menschlichen Lungengewebe mit einer PRESS-Sequenz in einem $[15\text{mm}]^3$ großen Voxel lassen sich somit diese Gewebeparameter bestimmen. Die Ergebnisse dieser Messung in verschiedenen Voxeln sind in Tabelle 1 dargestellt. Für die acht gemessenen Voxel ergibt sich ein mittlerer Alveolarradius von $R = 120 \mu\text{m} \pm 39 \mu\text{m}$ und eine Suszeptibilitätsdifferenz von $\Delta\chi = 7.93 \text{ ppm} \pm 0.75 \text{ ppm}$. Diese Werte stimmen sehr gut mit den Literaturangaben von $R \approx 100 \mu\text{m}$ [5] und $\Delta\chi \approx 8 \text{ ppm} - 10 \text{ ppm}$ [6] überein. In Abb. 4 sind die Fits des experimentellen Induktionszerfalls dargestellt.

Diskussion: In dieser Arbeit wird der Dephasierungsprozess auf der Alveolaroberfläche analysiert, der durch Suszeptibilitäts- und Diffusionseffekte bestimmt ist. Die Mikrostruktur des Lungengewebes wurde aufgrund von mikroskopischen Aufnahmen durch kugelförmige Alveolen approximiert [1]. Eine analytische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung wird für diese Geometrie hergeleitet. Die Annahme, dass sich die Spin-tragenden Teilchen nur auf der Alveolar-Oberfläche befinden, scheint einschränkend, jedoch ergibt sie sich auch als logischer Grenzfall des Wigner-Seitz-Modells, angewandt auf Lungengewebe mit hohem relativen Luftanteil und Schaum-ähnlicher Gewebestruktur [2]. Der Vergleich von theoretischen Ergebnissen mit *in vivo* Messungen ergibt eine Schätzung des lokalen mittleren Alveolarradius R , die sehr gut mit dem erwarteten Wert übereinstimmt. Der Unterschied der berechneten mittleren Alveolarradien in verschiedenen Voxeln lässt sich durch makroskopische Feldinhomogenitäten und durch das schlechte Signal-Rausch-Verhältnis in der Messung erklären. Mit einer mathematischen Modellierung der makroskopischen Feldinhomogenitäten und einem verbesserten Sequenzdesign, wie zum Beispiel in [7] vorgestellt, können diese Unsicherheiten reduziert werden. Abschließend zeigt sich, dass die vorgestellte Methode eine vielversprechende Möglichkeit zur nicht-invasiven Bestimmung der Alveolarstruktur ist.

Anhang 1

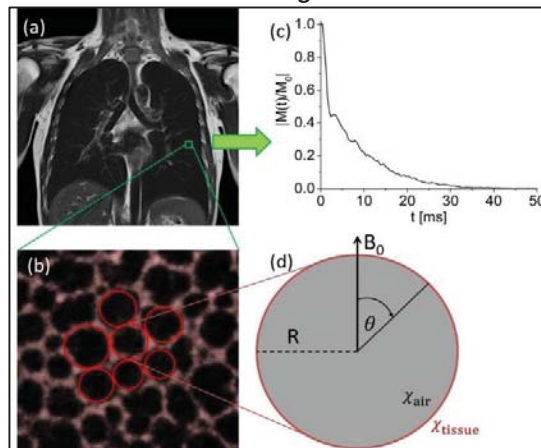


Abb. 1: (a) Geometrisches Modell von menschlichem Lungengewebe. (b) Die luftgefüllten Alveolen [1] erzeugen lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die für eine schnelle Dephasierung des Signals sorgen (c). Das Lungengewebe wird durch sphärische Oberflächen mit Radius R approximiert (d).

Anhang 2

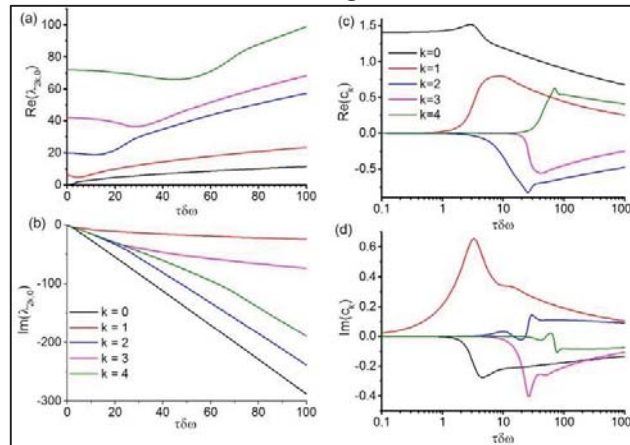


Abb. 2: Realteil (a) und Imaginärteil (b) der Eigenwerte $\lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega})$ und Realteil (c) und Imaginärteil (d) der Koeffizienten c_k . Für großen Einfluss der Diffusion (kleines $\tau\delta\omega$), trägt nur der erste Summand in Gl. (8) zum freien Induktionszerfall bei und dieser ist somit monoexponentiell. Mit abnehmendem Einfluss der Diffusion (größeres $\tau\delta\omega$) tragen jedoch immer mehr Summanden in Gl. (8) bei und der Verlauf des freien Induktionszerfalls wird komplizierter.

Anhang 3

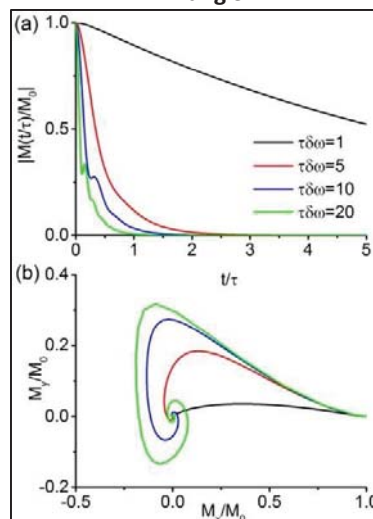


Abb. 3: (a) Betrag der Magnetisierung $|M(t)|$ im Zeitverlauf und (b) Verhalten der Magnetisierung in der $x - y$ -Ebene nach Gl. (8). Für kleinen Diffusionseinfluss (großes $\tau\delta\omega$) zerfällt das Signal schnell und oszilliert stark in der $x - y$ -Ebene.

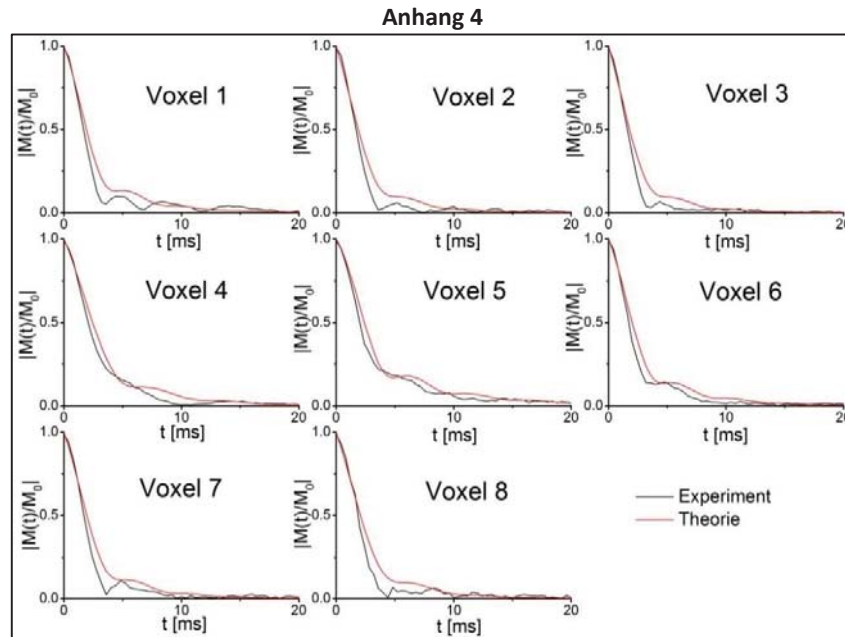


Abb. 4: Vergleich von gemessenem Induktionszerfall mit theoretischem Fit. Die erhaltenen Gewebeparameter sind in Tab. 1 dargestellt. Die Abweichungen entstehen hauptsächlich durch makroskopische Feldinhomogenitäten und ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis.

Anhang 5

Voxel-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	MW \pm SD
R [μm]	95	140	170	78	192	116	79	138	120 \pm 39
$\Delta\chi$ [ppm]	8,88	8,03	9,33	6,50	8,40	7,78	8,23	7,30	7,93 \pm 0,75

Tab. 1: Bestimmung des Alveolar-Radius R und des Suszeptibilitätsunterschieds $\Delta\chi$ in acht PRESS-Voxeln im menschlichen Lungengewebe (korrelierend zu Abb. 4). Die gemessenen Werte stimmen sehr gut mit den erwarteten Angaben von $R \approx 100 \mu\text{m}$ [5] und $\Delta\chi \approx 8 \text{ ppm} - 10 \text{ ppm}$ [6] überein.

Literatur

[1] E. Namati, J. Thiesse, J. de Ryk, G. McLennan. Am J Respir Cell Mol Biol, 38:572–578, 2008.
 [2] A. G. Cutillo. Application of magnetic resonance to the study of lung. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1996.
 [3] H. C. Torrey. Phys Rev, 104:563–565, 1956.
 [4] J. Meixner, F. W. Schäfer. Mathiesche Funktionen und Sphäroidfunktionen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1954.
 [5] M. Ochs, J. R. Nyengaard, A. Jung, L. Knudsen, M. Voigt, T. Wahlers, J. Richter, H. J. Gundersen. Am J Respir Crit Care Med, 169:120–124, 2004.
 [6] R. Mulkern, S. Haker, H. Mamata, E. Lee, D. Mitsouras, K. Oshio, M. Balasubramanian, H. Hatabu. Concepts Magn Reson Part A, 43A:29–53, 2014.
 [7] F. Carinci, C. Meyer, F. A. Breuer, P. M. Jakob, J Magn Reson Imaging, DOI: 10.1002/jmri.25192, 2016.

G 5 Quantitative pulsed CEST-MRI using Ω -plots

J.-E. Meissner¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Der Kontrast in „Chemical Exchange Saturation Transfer“ (CEST) hängt von f_B (Konzentration der austauschenden Protonen) und ihrer Austauschrate k_{BA} ab. Die Ω -Plot-Methode¹ ist in der Lage f_B und k_{BA} im Falle einer kontinuierlichen (cw) Sättigung¹⁻³ zu quantifizieren. Ich zeige, dass die „apparent exchange-dependent relaxation rate“ (AREX⁴), welche den CEST Kontrast in einem cw Experiment erzeugt, auf gepulste Sättigung erweitert werden kann. Dies erlaubt eine Erweiterung der Ω -Plot-Methode¹ und somit eine verbesserte Abschätzung von f_B und k_{BA} bei gepulster Sättigung.

English:

The contrast in Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) experiments depends on f_B (concentration of exchanging protons) and their exchange rate k_{BA} . The Ω -plot method¹ is able to quantify both f_B and k_{BA} for continuous wave (cw) saturation¹⁻³. I expanded the apparent exchange-dependent relaxation rate (AREX⁴), generating the CEST contrast in a cw experiment, to pulsed CEST. This enables the extension of the Ω -plot method resulting in improved estimation of f_B and k_{BA} also for pulsed saturation.

Fragestellung: „Chemical Exchange Saturation Transfer“ (CEST) stellt einen vielversprechenden MRI-Kontrast dar, welcher es ermöglicht verschiedene Protonenspezien von geringer Konzentration im lebenden Gewebe^{1,2} zu detektieren. Dies wurde bereits für Protonen in endogenen Makromolekülen sowie Proteinen³ und in Metaboliten von kleiner Molekülmasse wie Kreatin⁴ und Glucose⁵ gezeigt. Neben der Konzentration korreliert der CEST-Effekt mit dem pH-Wert, wodurch CEST eine viel versprechende Möglichkeit bietet, hochaufgelöste pH-Karten zu erhalten^{3,6}. Gerade die In-Vivo-Bildgebung von pH und Konzentration könnte Einblicke in die Pathophysiologie des Schlaganfalls⁷ oder onkologischen Krankheiten wie Hirntumoren⁸ bieten und somit helfen, Leitlinien für die Resektion oder Strahlentherapie zu verbessern. Eine andere potentiell interessante Anwendung kommt über die Kreatin-Konzentration, die mit dem Energiestoffwechsel von gesundem und pathologischem Gewebe korreliert^{4,9}.

Allerdings ist der CEST-Kontrast, welcher von mehreren technischen und physiologischen Parameter abhängig ist, sehr komplex - insbesondere bei der Verwendung im Menschen. Diese Parameter beinhalten die Folgenden: (i) die Austauschrate k_{BA} , die vom pH-Wert abhängt, und die relative Konzentration des Metaboliten f_B . Diese beiden erscheinen als ein Produkt in der Formel des idealen CEST Effekts^{10,11}; (ii) der ideale CEST-Effekt wird durch die Relaxationsprozesse des Wasser verändert, die wiederum vom Gewebetyp abhängig sind. Diese Veränderung wird Spillover-Effekt¹¹ genannt; (iii) die zur Sättigung genutzten Pulszüge und deren Form, welche auf klinischen Tomographen eingesetzt werden müssen, um innerhalb von Grenzen der spezifischen Absorptionsrate (SAR) und „Solid-State-Verstärkern“¹² zu liegen.

Dixon et al. zeigte¹³, dass das Problem der Trennung von Austauschrate und relativer Konzentration mittels der Dispersion des CEST-Effekts mit der HF-Sättigungsamplitude gelöst werden kann. Bei dieser sogenannten Ω -Plot-Methode kann die Dispersion in eine lineare Funktion in Abhängigkeit von $1/B_1^2$ umgewandelt werden. Allerdings ist diese Methode auf große chemische Verschiebungen begrenzt, um den oben beschriebenen Spillover-Effekt zu vermeiden. Dieser kann durch die inverse Metrik effizient korrigiert werden⁶ und ist kompatibel mit dem Ω -Plot Formalismus¹⁴. Daher ist die Anwendung dieser Methode auch im Fall kleiner chemischer Verschiebung möglich. Doch diese Spillover-korrigierte Ω -Plot-Methode kann nur für die Quantifizierung von Experimenten genutzt werden, welche eine kontinuierliche (cw) Sättigung nutzen. Diese ist jedoch nicht bei klinischen Ganzkörper-Tomographen durchführbar.

Das Ziel dieser Arbeit war es die Spillover-korrigierte Ω -Plot-Methode so zu erweitern, dass sie auch für den Fall der gepulsten Vorsättigung mit Hilfe von gaußförmigen HF-Pulsen gilt. Die analytischen Berechnungen basieren auf den Bloch-McConnell (BM) Gleichungen. Daraus ergibt sich eine Methode, die auf die Daten anwendbar ist, welche an klinischen Ganzkörper-Scannern innerhalb der SAR-Grenzen erworben wurden und ist darüber hinaus in der Lage gleichzeitig und quantitativ die relative Konzentration und Austauschrate zu bestimmen. Unser Ansatz basiert auf dem $R_{1\rho}$ Modell für CEST¹⁵ und der Integration der longitudinalen Relaxationsrate im rotierenden System $R_{1\rho}$ ($B_1(t)$) als Funktion der Pulsform. Dieser Ansatz ermöglicht die Berechnung von Formfaktoren für das modifizierte CEST-Signal sowie die modifizierte B_1 Dispersion der CEST-Effekte, welche durch eine gepulste Sättigung mit gaußförmigen Pulsen generiert wird. Diese Formfaktoren können direkt auf die Gleichungen der Ω -Plot-Methode angewendet werden um die Austauschrate k_{BA} und relative Konzentration f_B zu bestimmen.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Material und Methoden:

Theorie: Unter der Annahme von einem 2-Pool System bestehend aus einem Wasserprotonen Pool (Pool A) und einem gering konzentriertem Metaboliten-Protonen Pool (Pool B), welche sich im chemischen Austausch befinden, kann ihr Verhalten unter HF-Sättigung mit den Bloch-McConnell (BM) Gleichungen beschrieben werden. Diese können analytisch gelöst werden und ermöglichen die direkte Berechnung des CEST-Effekts – der austauschabhängigen Relaxationsrate R_{ex} . Diese entspricht im „weak saturation limit“ der „apparent exchange–dependent relaxation rate“ (AREX⁶). Es wurde gezeigt, dass man im Falle der cw Sättigung durch invertieren von AREX, eine lineare Funktion in Abhängigkeit von $1/\omega_1^2$ erhält:

$$\frac{1}{AREX_{cw}} = \frac{1}{\left(\frac{1}{Z_{lab}} - \frac{1}{Z_{ref}}\right) \cdot T_1} = \frac{1}{R_{ex}(\omega_1^2)} = \frac{k_{BA} + R_{2B}}{f_B} \cdot \frac{1}{\omega_1^2} + \frac{1}{f_B k_{BA}} \quad [1]$$

Dabei ist $\omega_1 = \gamma \cdot B_1$ die Amplitude des Sättigungsfeldes und $Z(\Delta\omega) = M_{sat}(\Delta\omega)/M_0$ die normalisierte z-Magnetisierung. Geformte Sättigungspulse beinhalten eine zeitabhängiges $\omega_1(t)$. Integration der Potenzreihe von $R_{ex}(\omega_1(t))$ und der Vergleich mit dem ursprünglichen R_{ex} ergibt die Formfaktoren c_1 und c_2 und der entsprechenden Rate AREX im gepulsten Fall:

$$AREX_{shaped\ pulses} = DC \cdot f_B k_{BA} c_1 \frac{\omega_1^2}{\omega_1^2 + k_{BA}(k_{BA} + R_{2B}) \cdot c_2^2} \quad [2]$$

Hier ist ω_1 nun die *zeitunabhängige* durchschnittliche Sättigungsamplitude des Pulses. Die Formfaktoren lassen sich für den gaußförmigen Sättigungspuls direkt analytisch aus der Halbwertsbreite und der Länge des Pulses berechnen ($c_1 = \sigma/t_p \sqrt{2\pi}$ und $c_2 = c_1 \cdot \sqrt{2}$). Durch den Fit der linearen Beziehung ($1/AREX = m \cdot 1/\omega_1^2 + n$) können nun Konzentration und Austauschrate berechnet werden:

$$f_B = \left(DC \cdot n \cdot c_1 \cdot \left(-\frac{R_{2B}}{2} + \sqrt{\frac{R_{2B}^2}{4} + \frac{m}{n \cdot c_2^2}} \right) \right) \quad [3]$$

$$k_{BA} = -\frac{R_{2B}}{2} + \sqrt{\frac{R_{2B}^2}{4} + \frac{m}{n \cdot c_2^2}} \quad [4]$$

Dabei ist DC der Duty Cycle, ein Verhältnis von Pulslänge zur Pause zwischen den Pulsen, und R_{2B} eine Abschätzung der transversalen Relaxationsrate vom Metaboliten. Im Fall der cw Sättigung gilt für die Gleichungen [3] und [4] $c_1 = c_2 = 1$ und $DC = 100\%$.

Modelllösungen: Für die MR-Messungen bei $B_0 = 7\text{ T}$ wurden drei Phantome mit jeweils sieben 30 ml Modelllösungen hergestellt (Tabelle 1). Phantom 1 bestand aus Kreatin-Monohydrat (Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland) mit variierenden Konzentrationen c_{Cr} , während für Phantom 2 der pH variiert wurde, und schließlich für Phantom 3 die longitudinale (T_{1A}) und transversale (T_{2A}) Relaxationszeit von Wasser durch Gadolinium (Gd-DTPA, Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) Doping und Agarkonzentration verändert wurden. Die Resonanz der Guanidin-Gruppe (NH_2)₂ von Kreatin ist bei ~ 1.9 ppm im Z-Spektrum¹⁶ zu finden. Durch die Verwendung einer MR-kompatiblen Thermosflasche wurde die Temperatur der Phantome bei 37°C gehalten. Die Modelllösungen wurden mit $1/15\text{ M}$ Natriumkaliumphosphat unter Verwendung von phosphatgepufferter Kochsalzlösung gepuffert. Für die MR-Messung bei $B_0 = 14.1\text{ T}$ wurde eine Modelllösung mit einem Volumen von 1 ml auf die gleiche Weise hergestellt (mit $c_{Cr} = 50\text{ mM}$ bei pH 7.12). Die Temperatur der Probe wurde bei 37°C durch die interne Heiz- und Kühlvorrichtung des Spektrometers eingestellt.

Bildgebung: Die CEST-Experimente wurden an einem 7 T MR-Ganzkörper-Tomographen (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer 28-Kanal-Tx / Rx ¹H Kniespule durchgeführt. Die Bildgebung geschah mit einer „centric-reordered“ 2D-GRE-Sequenz (FOV = $180 \times 180 \times 5\text{ mm}^3$, matrix: 128×128 , TR/TE = $6.9\text{ ms} / 3.36\text{ ms}$). Zur Sättigung wurde eine Pulsfolge von insgesamt $t_{sat} = 10\text{ s}$, bestehend aus 50 gaußförmigen Pulsen der Dauer $t_p = 0,1\text{ s}$ und $DC = 50\%$, genutzt. Sechs verschiedene B_1 Amplituden wurden untersucht: 1,17, 1,36, 1,56, 1,75, 1,94 und 2,33 μT . Dreiundvierzig gleichmäßig verteilte Frequenzoffsets $\Delta\omega$ zwischen $\pm 4\text{ ppm}$ wurden aufgenommen. Die Z-Spektren wurden B_0 und B_1 korrigiert^{17,18}. Die genutzten gaußförmigen Sättigungspulse haben ein Halbwertsbreiten-zu-Längen Verhältnis von $\sigma/t_p = 1/4.458$ und somit die Formfaktoren $c_1 = 0.5623$ und $c_2 = 0.6687$.

T_1 -Bildgebung wurde durch eine Saturation-Recovery-GRE-Sequenz (FoV = $180 \times 180 \times 5\text{ mm}^3$, matrix: 128×128 , TR/TE = $8000\text{ ms} / 1.36\text{ ms}$) mit 22 Recovery-Zeiten zwischen 0,25 und 7,5 s erreicht.

Ergebnisse: Um experimentell ein gepulstes und ein cw CEST-Experiment zu vergleichen, wurde ein MR-Spektrometer verwendet, das sowohl cw als auch gepulste Sättigung ermöglicht (Abb. 1 (A)). Die Quantifizierung (Abb. 1 (B), gestrichelte Linie) des cw CEST-Experiments (Kreise) unter Verwendung der ursprünglichen Ω -Plot-Gleichungen, d.h. Gleichungen [3] und [4] mit $c_1 = c_2 = 1$, $DC = 100\%$, ergab $(k_{BA} [\text{s}^{-1}] \mid f_B [\%])_{cw} = (911 \pm 123 \mid 1,72 \pm 0,34)$. Auswertung des gepulsten CEST-Experiment (Abb. 2 (B), Quadrate) mit der erweiterten Ω -Plot-Methode (gepunktete Linie) unter Verwendung der Gleichungen [3] und [4] ergab $(k_{BA} [\text{s}^{-1}] \mid f_B [\%])_{\text{gaußförmig}} = (838 \pm 326 \mid 1,88 \pm 0,16)$. Dies stimmt innerhalb der Fehler mit dem Wert der cw Sättigung überein. Ohne die Korrektur für die gepulste Sättigung ergibt die Ω -Plot-Methode eine verfälschte Schätzung von: $(k_{BA} [\text{s}^{-1}] \mid f_B [\%]) = (550 \pm 218 \mid 0,81 \pm 0,13)$. Die Tatsache, dass

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

sowohl bei cw als auch gepulster Sättigung die Linearität gegeben ist (vgl. Abbildung 1 (B)), deutet bereits darauf hin, dass AREX im cw und gepulsten Fall dieselbe Form haben muss.

Die Linearität spiegelt sich auch in der kompletten Phantommessung bei $B_0 = 7\text{ T}$ wieder. Mittels „Region-of-Interest“ (ROI) Analyse wurde in allen 21 Modelllösungen der mittlere AREX-Wert berechnet. Die resultierenden Ω -Plots sind für alle Kreatin-Konzentrationen, pH-Werte und Wasser Relaxationsparameter lineare Funktionen (Abb. 2).

Gleichungen [3] und [4] können somit zur pixelweisen Auswertung der berechneten Ω -Plots verwendet werden. Angewandt auf die aufgenommenen Daten der Phantommessung konnten wir quantitative Karten für k_{BA} und f_B innerhalb von wenigen Minuten (Abb. 3) rekonstruieren. Für Phantom 1 (Abb. 3 (A), (B)), mit unterschiedlichen Kreatin-Konzentrationen, ist die k_{BA} -Karte homogen über die verschiedenen Modelllösungen während die f_B -Karte korrekt mit c_{Cr} skaliert. Bei Phantom 2 (Abb. 3 (C), (D)), mit Variationen im pH korreliert die k_{BA} -Karte mit pH während die f_B -Karte homogen und stabil zwischen den Modelllösungen bleibt. Die Untersuchung der Wasser Relaxationseinflüsse (Abb. 3 (E), (F)) zeigt nur sehr geringe Unterschiede zwischen den Modelllösungen sowohl in der k_{BA} - als auch f_B -Karte.

Somit konnte das qualitative Verhalten unseres Z-Spektrum-Modells und erweiterten Ω -Plot-Methode überprüft werden. Um auch die quantitativen Werte der Austauschrate k_{BA} und der Konzentration f_B zu überprüfen wurde eine ROI Auswertung in jeder Modelllösung durchgeführt (Abb. 4). Die erhaltene Austauschrate k_{BA} von Kreatin (Abb. 4 (A) und (E), blaue Quadrate) ist sehr nah am Ergebnis der Spektrometer Messung bei 14.1 T (vgl. Abb. 2), $911 \pm 123\text{ s}^{-1}$ (gepunktete Linie) sowie dem veröffentlichten Wert¹⁹ von $950 \pm 100\text{ s}^{-1}$ (Abb. 4 (A), gestrichelte Linie). Die Konzentration f_B skaliert linear mit der Konzentration von Kreatin (Abb. 4 (B)). Unsere erweiterte Ω -Plot-Methode verbessert dabei die Schätzung im Vergleich mit den theoretischen Werten für f_B unter der Annahme von vier austauschenden Protonen innerhalb der Guanidin-Gruppe¹⁶ (Abb. 4 (B), (D) und (F), durchgezogene Linie). Die Austauschrate k_{BA} (Abb. 4 (C)) zeigt ein exponentielles Verhalten in Abhängigkeit vom pH-Wert, wie es für einen basenkatalysierten Protonenaustausch erwartet wird (15).

Schlussfolgerung: Die vorgeschlagene Auswertemethode unter Verwendung von Ω -Plots ermöglicht die gleichzeitige Bestimmung der Konzentration f_B von austauschenden Protonen und deren Austauschrate k_{BA} im Fall von gepulster Sättigung.

Auf der Grundlage der Auswertung von Z-Spektren mittels AREX ist unser Verfahren auch robust gegenüber Veränderungen in den Relaxationseigenschaften von Wasser. Die vorgestellte Methode ist für kleine CEST-Pools im „weak saturation limit“ und dem steady State gültig. Diese Restriktionen werden für alle CEST Systeme im mittelschnellen Regime – wie Kreatin – an klinischen Scannern erfüllt. Wir haben gezeigt, dass das gepulste CEST Experiment durch Integration der longitudinalen Relaxationsrate im rotierenden System $R_{1\rho}(\omega_1(t))$ als Funktion der Pulsform analytisch beschrieben werden kann. Schließlich konnten wir zwei Formfaktoren c_1 und c_2 abzuleiten, die die cw Theorie für geformte Pulse anpasst. Der Einsatz dieser Formfaktoren ermöglicht eine verbesserte Abschätzung von f_B und k_{BA} mit Hilfe der Ω -Plot-Methode für gepulste CEST Experimente. Die Ergebnisse der In-Vitro-Experimente stimmen gut mit bereits veröffentlichten Werten überein. Die immer noch vorhandenen systematischen Abweichungen lassen sich zum Teil darauf zurückführen, dass für die Sättigung perfekte Gaußpulse angenommen wurden. In der Realität sind diese aufgrund von Systemanforderungen angepasst und entsprechen keiner perfekten Gaußkurve. Eine numerische Berechnung der Formfaktoren kann dieses Problem verringern.

Insgesamt stellt dieser Ansatz einen weiteren Schritt in Richtung quantitativer CEST Studien *in vivo* dar und ermöglicht die Aufnahme von hochaufgelösten Konzentrations- und pH-Karten.

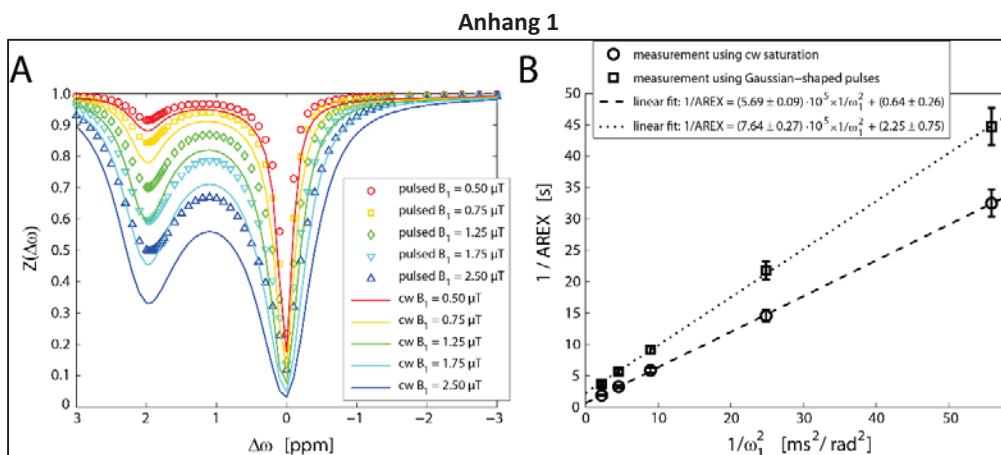


Abb.1: (A) Die erhaltenen experimentellen Z-Spektren einer Modelllösung ($c_{Cr} = 50\text{ mM}$, $\text{pH } 7,12$, $T = 37\text{ }^\circ\text{C}$) für cw Sättigung (Linien) und Sättigung unter Verwendung von gaußförmigen Pulsen (Symbole) bei verschiedenen B_1 Werten bei $B_0 = 14.1\text{ T}$. Die Sättigungszeit war $t_{sat} = 14,1\text{ s}$ für cw, während für die gepulste Sättigung 71 gaußförmige Pulse mit $t_p = 0,1\text{ s}$ und $\text{DC} = 50\%$ (entspricht $t_{sat} = 14.1\text{ s}$) verwendet wurden. Bei den gleichen Sättigungsamplituden zeigt die cw-Messung einen größeren CEST-Effekt im Vergleich mit der gepulsten Sättigung. (B) Die entsprechenden Ω -Plots zeigen die erwartete Linearität. Die verwendeten gaußförmigen Pulse haben die gleichen Formfaktoren wie bei den Messungen bei $B_0 = 7\text{ T}$.

Anhang 2

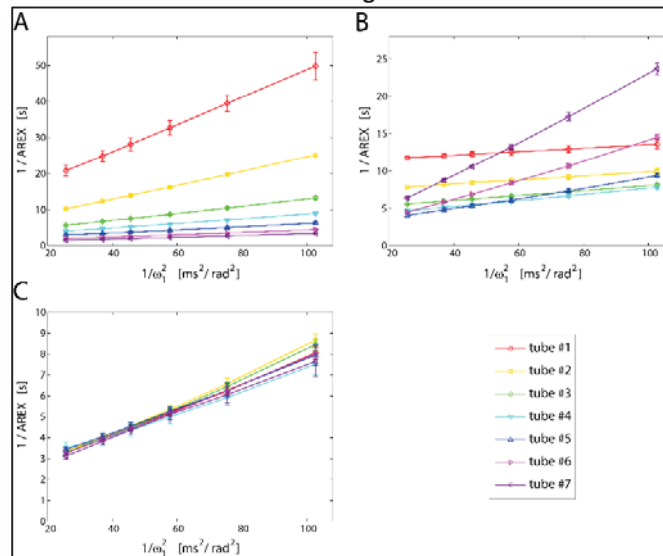


Abb.2: Mittels ROI-Analyse der drei Phantome (vgl. Tabelle 1) bestimmte Ω -Plots. Zur Auswertung alle Pixel innerhalb jeder Modellösung ausgewählt und gemittelt. Die Linearität ist für den gesamten Bereich der Kreatin-Konzentrationen (A), pH-Werte (B) und Wasser Relaxationsparameter gegeben (C). Während die Ω -Plots in Phantom 1 (A) und Phantom 2 (B) für jedes Röhrchen ein unterschiedliches Verhalten zeigen, ergeben die verschiedenen Relaxationsparameter in Phantom 3 (C) die gleichen Ω -Plots innerhalb der Fehlergrenzen. Die Legende bezieht sich auf die Nummerierung in Tabelle 1.

Anhang 3

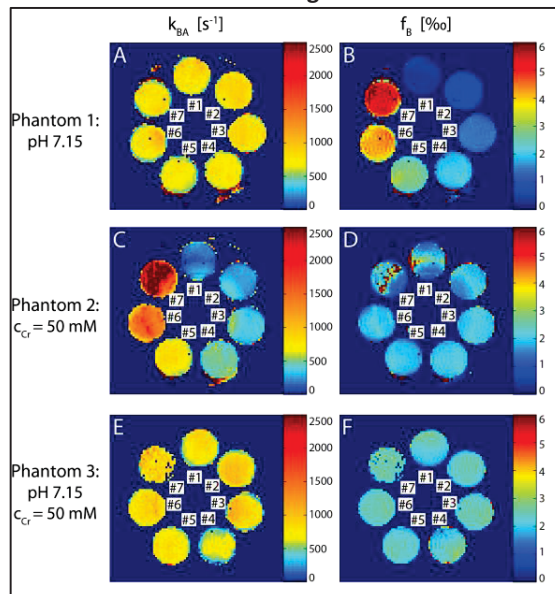


Abb.3: Durch pixelweise Auswertung erhaltene Ω -Plots der Austauschrate k_{BA} ((A), (C) und (E)) und Konzentration f_B ((B), (D) und (F)) für die Phantome 1-3. Die Austauschrate für Phantom 1 (pH 7,15, $c_{Cr} = 10, 20, 35, 50, 75, 100$ und 125 mm) zeigen fast keine Veränderung (A), während die Konzentration eine starke Abhängigkeit von c_{Cr} (B) zeigt. In Phantom 2 ($c_{Cr} = 50$ mM, pH 6,32, 6,54, 6,74, 6,94, 7,15, 7,40, 7,60), sind die Abhängigkeiten genau anders herum ((C), (D)). Die Ergebnisse in Phantom 3 (pH 7,15, $c_{Cr} = 50$ mM, $[Gd] = 0, 0, 0, 0, 125, 250$ und 500 μ M, Agar = 0,5, 0,5, 1, 2, 0,5, 0,5 und 0,5 %) zeigen so gut wie keine Variationen für die ausgewählten Relaxationsparameter ((E), (F)). Zur besseren Veranschaulichung wurden alle Pixel mit einer Asymmetrie $MTR_{asym} < 0,04$ auf 0 gesetzt. Die Artefakte in Phantom 2 (insbesondere Modellösung 1 und 7) ergeben sich aus einer unvollständigen B_1 -Korrektur ((C), (D)). Die Nummerierung in den Bildern bezieht sich auf Tabelle 1.

Anhang 4

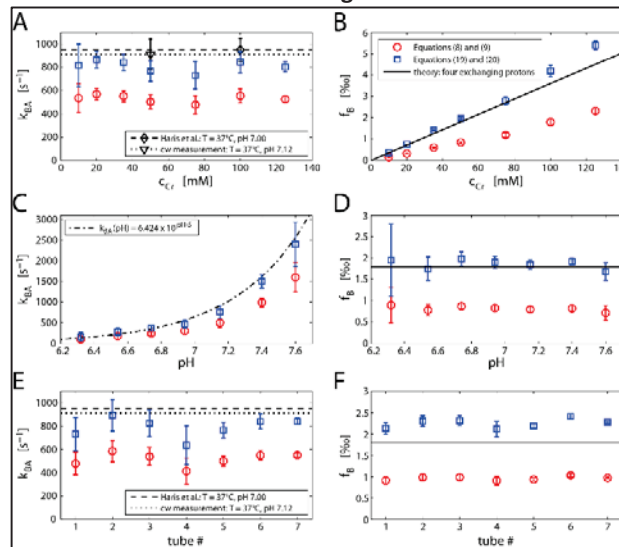


Abb. 4: ROI-Analysen der drei Phantome für die Austauschrate k_{BA} ((A), (C) und (E)) und Konzentrationen f_B ((B), (D) und (F)). Zur Auswertung wurden alle Pixel innerhalb jeder Modelllösung ausgewählt und gemittelt. Die Sättigung wurde immer mit 50 gaußförmigen Pulsen mit $t_p = 0,1$ s und DC = 50% durchgeführt, was zu einer Gesamtsättigungszeit von $t_{sat} = 10$ s führt. Die Ergebnisse basieren sowohl auf der erweiterten Ω -Plot-Methode (Gleichungen [3] und [4], blaue Quadrate) als auch auf der Ω -Plot-Methode für die cw-Sättigung (Gleichungen [3] und [4] mit $c_1 = c_2 = 1$ und DC = 100%, rote Kreise). Zum Vergleich sind die Werte $k_{BA} = 950 \pm 100$ s⁻¹ (pH 7,00, $c_{Cr} = 100$ mM) von Haris et al. (36) (Diamant, gestrichelte Linie) und $k_{BA} = 911 \pm 123$ s⁻¹ (pH 7,12, $c_{Cr} = 50$ mM) von unserer cw Spektrometer Messung (Dreieck, gepunktete Linie) gezeigt ((A) und (E)). Die Abhängigkeit von k_{BA} vom pH-Wert korreliert gut einer Exponentialfunktion wie er für einen basenkatalysierten Protonenaustausch erwartet wird. Die Annahme von vier austauschenden Protonen für die Guanidin-Gruppe (10,31) führt zu einem theoretischen Wert für f_B (durchgezogene Linie), der mit unserer erweiterten Ω -Plot-Methode in guter Übereinstimmung ist ((B),(D) und (F)).

Anhang 5

		Modelllösung	1	2	3	4	5	6	7
Phantom 1	pH 7,15	c_{Cr} [mM]	10	20	35	50	75	100	125
		pH	6,32	6,54	6,74	6,94	7,15	7,40	7,60
Phantom 3	pH 7,15 $c_{Cr} = 50$ mM	Gd-DTPA [μ M]	0	0	0	0	125	250	500
		Agar [%]	0,5	0,5	1	2	0,5	0,5	0,5

Tab. 1: Zusammensetzung der drei Phantome. Phantom 1 enthält verschiedenen Konzentrationen c_{Cr} , Phantom 2 enthält Lösungen mit unterschiedlichem pH, während Phantom 3 verschiedene Konzentrationen Gadolinium und/oder Agar enthält.

Literatur

[1] Zhou J, van Zijl PCM. Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 2006; 48: 109–136. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2006.01.001.
 [2] aiss M, Bachert P. Phys. Med. Biol. 2013; 58: R221–69. DOI: 10.1088/0031-9155/58/22/R221.
 [3] Zhou J, et al. Nat. Med. 2003; 9: 1085–1090. DOI: 10.1038/nm907.
 [4] Kogan F, et al. Magn. Reson. Med. 2014; 71: 164–172. DOI: 10.1002/mrm.24641.
 [5] Zu Z, et al. Magn. Reson. Imaging 2014; 32: 1078–1084. DOI: 10.1016/j.mri.2014.06.002.
 [6] Zaiss M, et al. NMR Biomed. 2014; 27: 240–252. DOI: 10.1002/nbm.3054.
 [7] Tee YK, et al. NMR Biomed. 2014; 27: 1019–1029. DOI: 10.1002/nbm.3147.
 [8] Radbruch A, et al. Neuro Oncol. 2012; 14: 222–229. DOI: 10.1093/neuonc/nor200.
 [9] Cai K, et al. NMR Biomed. 2014; 28: 1–8. DOI: 10.1002/nbm.3216.
 [10] Zhou J, et al. Magn. Reson. Med. 2004; 51: 945–952. DOI: 10.1002/mrm.20048.
 [11] Zaiss M, Schmitt B, Bachert P. J. Magn. Reson. 2011; 211: 149–155. DOI: 10.1016/j.jmr.2011.05.001.
 [12] Sun PZ, et al. Magn. Reson. Med. 2008; 60: 834–841. DOI: 10.1002/mrm.21714.
 [13] Dixon W, et al. Magn. Reson. Med. 2010; 63: 625–632. DOI: 10.1002/mrm.22242.A.
 [14] Wu R, et al. NMR Biomed. 2015; 28: 376–383. DOI: 10.1002/nbm.3257.
 [15] Roeloffs V, Meyer C, Bachert P, Zaiss M. NMR Biomed. 2014; 28: 40–53. DOI: 10.1002/nbm.3192.
 [16] Goerke S, Zaiss M, Bachert P. NMR Biomed. 2014; 27: 507–518. DOI: 10.1002/nbm.3086.
 [17] Kim M, et al. Magn. Reson. Med. 2009; 61: 1441–1450. DOI: 10.1002/mrm.21873.Water.
 [18] Windschuh J, et al. NMR Biomed. 2015; 28: 529–537. DOI: 10.1002/nbm.3283.
 [19] Haris M, et al. NMR Biomed. 2012; 25: 1305–1309. DOI: 10.1002/nbm.2792.

Session 7 – ISMRM-DS II: Metaboliten und mehr

Chairs: F. B. Laun (Heidelberg), A. Moussavi (Göttingen)

26 Direct Estimation of ^{17}O MR ImageS (DIESIS) for CMRO_2 Quantification in the Human Brain with Partial Volume Correction

D. Kurzhunov¹, R. Borowiak^{1,2,3}, M. Reisert¹, A. J. Krafft¹, M. Bock¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Radiologie Medizin Physik, Freiburg, Deutschland

²Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung, Heidelberg, Deutschland

³Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland

German:

Die ^{17}O -MRT ermöglicht es, die zerebrale metabolische Rate des Sauerstoffverbrauchs (CMRO_2) direkt zu quantifizieren. Die niedrige Sensitivität des ^{17}O Kerns verhindert hierbei eine punktweise Bestimmung von CMRO_2 , und der schnelle T_2^* -Zerfall (2 ms) führt zu Partialvolumenartefakten. In dieser Arbeit wird eine neue Methode, DIESIS, vorgeschlagen, die ^{17}O -MR-Signale mit der Methode der kleinsten Quadrate in Bildregionen (so genannte *parcels*) abschätzt, die aus koregistrierten ^1H MRT-Daten gewonnen wurden. Mit DIESIS können räumlich hoch aufgelöste CMRO_2 -Karten rekonstruiert und Partialvolumenartefakte reduziert werden.

English:

Direct ^{17}O -MRI enables quantification of cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO_2). The low MR sensitivity of the ^{17}O nucleus prevents pixel-wise CMRO_2 quantification and the fast $T_2^* \approx 2\text{ms}$ decay leads to partial volume artifacts. In this work the DIESIS method is proposed, which performs a direct least squares estimation of the ^{17}O MR signal in image regions (*parcels*) obtained from co-registered ^1H data. With DIESIS, CMRO_2 maps of high resolution can be reconstructed and partial volume artifacts can be reduced.

Introduction: Cerebrovascular, neurodegenerative diseases and tumors are coupled to abnormalities in brain oxygen metabolism, which manifest in an altered cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO_2). CMRO_2 can be quantified with radioactive ^{15}O -PET (1), and direct or indirect ^{17}O -MRI methods. In direct ^{17}O -MRI (2–7), CMRO_2 information is extracted by fitting a pharmacokinetic model to the measured signal changes in dynamic ^{17}O -MRI during and after the administration of ^{17}O -enriched gas.

Besides the intrinsically low MR sensitivity of ^{17}O ($1.1 \cdot 10^{-5}$ compared to ^1H), ^{17}O -MRI is limited by partial volume artefacts which are caused by the fast T_2^* decay. Partial volume correction (PVC) can be achieved with the ‘geometric transfer matrix’ (GTM) algorithm (5). In this work we present an alternative correction scheme: Direct Estimation of the MR ImageS (DIESIS) without Fourier transformation (FT) of k-space signal into image space, which was motivated by direct imaging of functional networks in functional MRI (fMRI) (8).

Material and Methods: ^{17}O data sets of one volunteer were acquired in two dynamic ^{17}O MR experiments, denoted by Exp1/Exp2, on clinical 3T MR system (Tim Trio, Siemens) with a custom-built TxRx ^{17}O head coil and a 3D ultrashort-TE (UTE) density-adapted projection sequence (DAPR) (9). 2.7/2.5 liters of 70%-enriched ^{17}O gas (NUKEM Isotopes Imaging) were inhaled, and the nominal spatial resolution was $\Delta x = 10/8\text{mm}$ at a temporal resolution of 1 min. The following imaging parameters were used: TE = 0.52 ms, TR = 7/8 ms, $T_{\text{pulse}} = 0.8$ ms, BW = 150/175 Hz/px, 1 average, 7500/8570 projections x 128 sampling per projection.

At clinical field strengths ($B_0 < 4$ T), the low SNR of the ^{17}O data hampers pixel-wise CMRO_2 quantification, so that the signal average over larger regions-of-interest (ROIs) has to be used (4–6). Thus, CMRO_2 values can only be computed from a small subset of tissues such as white (WM) and gray (GM) brain matter. Radially acquired images are typically reconstructed by Kaiser-Bessel (KB) gridding followed by a Fourier transform (Fig.1, upper part). Here, we propose a new method (DIESIS; Fig.1, bottom part) that avoids full reconstruction of MR images and directly estimates the ^{17}O signal based on parcellation (segmentation of the 3D image to a predefined number of ROIs on the basis of a co-registered ^1H image). A similar method was proposed for direct imaging of functional networks in fMRI (8), where a few hundred of predefined parcels were used. Here we define 3 parcels for WM, GM and cerebrospinal fluid (CSF) in the brain and 180 outside the brain (including regions outside the head) to minimize the influence of susceptibility artifacts, volunteer motion under radial sampling and coil inhomogeneities.

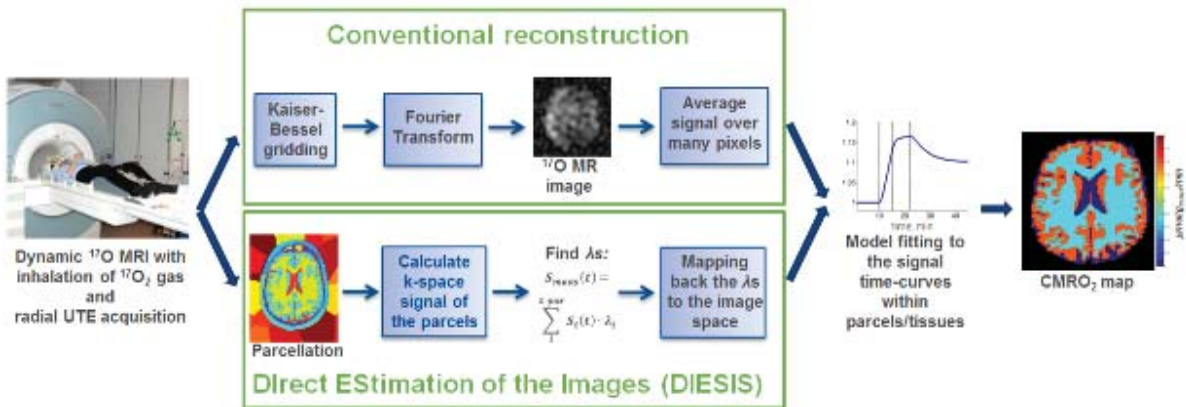


Fig. 1: Conventional reconstruction and Direct Estimation of the MR ImageS (DIESIS) method for quantification of CMRO₂ maps in human brain in dynamic ¹⁷O MR experiment. In the DIESIS method, no Fourier reconstruction is applied and direct least-squares estimation of the measured ¹⁷O signal is used.

DIESIS models the MR image as the sum over parcel's masks $M_i(\mathbf{r})$ weighted by their signal intensity values λ_i :

$$I(\mathbf{r}) = \sum_i^{\# \text{ parcels}} M_i(\mathbf{r}) \cdot \lambda_i.$$

The k-space signal for one spoke (S^{sp}) in radial acquisition of i^{th} parcel is then

$$S^{sp}_i(t) = \int d\mathbf{r} \cdot M_i(\mathbf{r}) \cdot e^{i\mathbf{r} \cdot \mathbf{s}^p} \gamma \cdot t e^{-t/T_2^*},$$

where the last term with $T_2^* \approx 2ms$ is optionally included for explicit PVC.

The measured ¹⁷O MRI k-space data (S_{meas}) is expressed as a linear combination of the calculated k-space signal of the parcels ($S_i(t)$) for the particular k-space trajectories:

$$S_{meas}(t) = \sum_i^{\# \text{ parcels}} S_i(t) \cdot \lambda_i.$$

The intensity values λ_i , which are to be mapped back to image space, are then obtained from a direct least squares estimation without Fourier encoding by minimization of:

$$L(\lambda) = \left| S_{meas}(t) - \sum_i^{\# \text{ parcels}} S_i(t) \cdot \lambda_i \right|.$$

DIESIS was applied to each raw data set of the ¹⁷O MR time-series, and CMRO₂ values were extracted from the signal dynamics (Fig.1).

Results and Discussion: Based on DIESIS, the ¹⁷O-MR signal dynamics in WM and GM could be successfully fitted to the pharmacokinetic model (3) (Fig. 2), and although the ¹⁷O-MRI has a very low signal-to-noise ratio (Fig.3 b,f), CMRO₂ values (Fig. 3c,d,g,h) were in good agreement with ¹⁵O-PET literature values (Tab.1) for both ¹⁷O MR experiments.

CMRO₂ values obtained from conventional KB gridding are 45-70% higher in WM and 8-15% lower in GM as compared to ¹⁵O-PET studies (Tab. 1). The DIESIS method without explicit PVCs provided better values for WM (3-31% overestimation). DIESIS including fast T_2^* relaxation yielded CMRO₂ values within 0-18% of the ¹⁵O-PET values (1). Moreover, DIESIS allows suppressing the signal increase in CSF, which leads to substantially lower CMRO₂ values in CSF, where no oxygen metabolism is expected. PVCs of the CMRO₂ values with DIESIS method are in better correspondence with ¹⁵O-PET studies, compared to the results of GMT method (5).

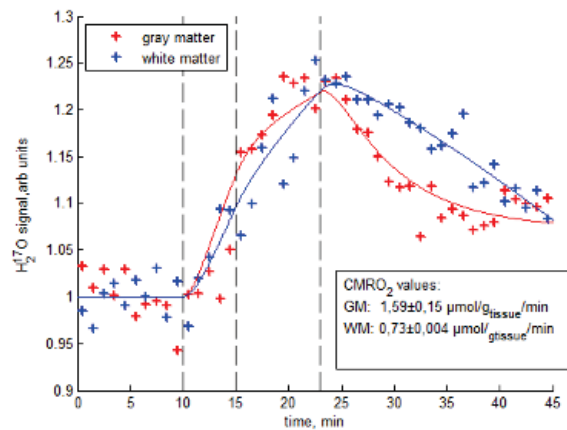


Fig. 2: Model fitting to the ^{17}O MR signal-time curves for gray and white matter parcels (regions) from the ^{17}O MR signal dataset from Exp1 with partial volume corrections. Free breathing (10min) is followed by ^{17}O inhalation (5min), ^{17}O rebreathing with a closed rebreathing circuit (8min), and a final washout period (22min).

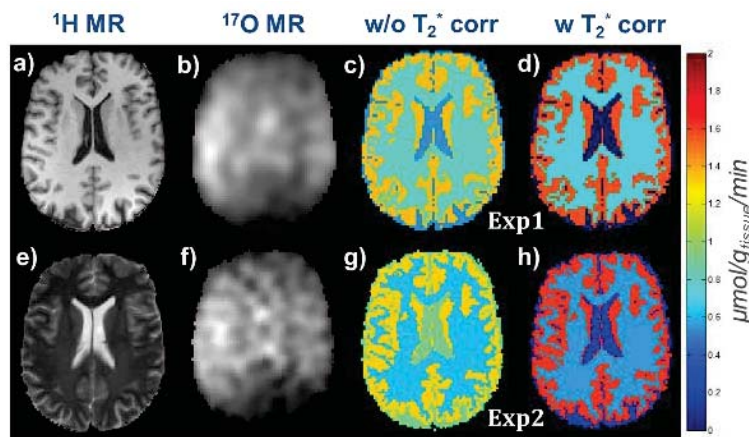


Fig. 3: T_1 - and T_2 -weighted ^1H images (a,e) and co-registered ^{17}O MRI and CMRO_2 maps from Exp1 (b-d) and Exp2 (f-h). Without T_2^* correction (c,g) values differ substantially from ^{15}O -PET studies, which is improved with correction for partial volume effects (d,h) (cf. Tab. 1).

	^{17}O -MR (Exp1)			^{17}O -MR (Exp2)			^{15}O -PET
	KB	DIESIS w/o T_2^* corr	DIESIS w T_2^* corr	KB	DIESIS w/o T_2^* corr	DIESIS w T_2^* corr	
GM	1.47±0.09	1.37±0.11	1.59±0.15	1.38±0.17	1.33±0.20	1.63±0.25	1.59±0,23
WM	1.05±0.05	0.81±0.04	0.73±0.04	0.90±0.07	0.64±0.05	0.57±0.06	0.62±0.10
CSF	1.08±0.12	0.54±0.30	0	1.12±0.30	0.92±3.14	0,19±0.34	0

Tab. 1: CMRO_2 (in $\mu\text{mol/g}_{\text{tissue}}/\text{min}$) in gray matter, white matter and cerebrospinal fluid for two ^{17}O MR datasets. Conventional Kaiser-Bessel gridding is compared to DIESIS method without and with explicit PVCs. DIESIS with T_2^* correction delivers values which are closest to ^{15}O -PET (1) reference data.

Conclusion: DIESIS allows for a direct estimation of ^{17}O MR signal and CMRO_2 quantification in dynamic ^{17}O -MR experiments. The use of high-resolution proton data in combination with compensation for fast T_2^* relaxation provides successful PVC. Parcels could also be considered not as BMs, but with intensities representing relative tissue content so that PVCs can be applied on a sub-voxel level. In future measurements in tumor patients, parcellation could be refined to different tumors regions so that tumor heterogeneity can be adequately reflected.

Literature

- [1] Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, Gibbs JM, Wise RJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 1990;113:27–47.
- [2] Borowiak R, Groebner J, Haas M, Hennig J, Bock M. Direct cerebral and cardiac ¹⁷O-MRI at 3 Tesla: initial results at natural abundance. *MAGMA* 2014;27:95–99.
- [3] Atkinson IC, Thulborn KR. Feasibility of mapping the tissue mass corrected bioscale of cerebral metabolic rate of oxygen consumption using 17-oxygen and 23-sodium MR imaging in a human brain at 9.4 T. *Neuroimage* 2010;51:723–733.
- [4] Hoffmann SH, Begovatz P, Nagel AM, Umathum R, Schommer K, Bachert P, Bock M. A measurement setup for direct ¹⁷O MRI at 7 T. *Magn. Reson. Med.* 2011;66:1109–1115.
- [5] Hoffmann SH, Radbruch A, Bock M, Semmler W, Nagel AM. Direct ¹⁷O MRI with partial volume correction: first experiences in a glioblastoma patient. *MAGMA* 2014;27:579–87.
- [6] Borowiak R, Kurzhunov D, Wagner P, Reisert M, Bock M. Dynamic ¹⁷O-MRI at 3 Tesla for in vivo CMRO₂ Quantification. In proceedings of 23rd Annual Meeting of ISMRM; Toronto, Canada; 2015. p. 4633.
- [7] Kurzhunov D, Borowiak R, Wagner P, Reisert M, Bock M. Proton-Constrained CMRO₂ Quantification with Direct ¹⁷O-MRI at 3 Tesla. In proceedings of 23rd annual meeting of ISMRM; Toronto, Ontario, Canada ; 2015. p. 2450.
- [8] Wong EC. Direct imaging of functional networks. *Brain Connect.* 2014;4:481–6.
- [9] Nagel AM, Laun FB, Weber M-A, Matthies C, Semmler W, Schad LR. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn. Reson. Med.* 2009;62:1565–1573.

27 Eine adiabatische Spin-Lock Methode für T1ρ-basierte dynamische Glukose-Bildgebung an Ultrahochfeld MR-Tomographen

P. Schuenke¹, C. Koehler², A. Korzowski¹, J. Windschuh¹, P. Bachert¹, M. Ladd¹, S. Mundiyanapurath³, D. Paech², S. Bickelhaupt², D. Bonekamp², H.-P. Schlemmer², A. Radbruch², M. Zaiss¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Radiologie, Heidelberg, Deutschland

³Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologie, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die „Chemical exchange sensitive spin-lock“ (CESL) Methode erlaubt es die regionale Aufnahme von verabreichter Glukose bildgebend darzustellen; z.B. zur Detektion von Tumoren. Um die Anwendung von CESL an Ultrahochfeld MR-Tomographen zu ermöglichen haben wir eine Spin-Lock Methode entwickelt, die durch die Verwendung adiabatischer Pulse robust gegenüber Inhomogenitäten im Anregungsfeld (B1) ist. Dies führt zu einer erheblichen Verbesserung der Bildqualität und erlaubt es kleinste Änderungen in der Glukosekonzentration zu detektieren. Somit konnte erstmals ein T1ρ-basierter dynamischer Glukose-Kontrast in einem Gehirntumor-Patienten beobachtet werden.

Englisch:

Chemical Exchange sensitive spin-lock (CESL) allows to observe the uptake of administered glucose in vivo; e.g. for tumor imaging. For application at ultra-high field whole-body scanners we implemented an adiabatic spin-lock sequence, which was shown to be insensitive to inhomogeneities in the RF field and thus leads to an improved image quality compared to conventional spin-lock. The sensitivity of the adiabatic spin-lock method was verified and for the first time a T1ρ-based dynamic glucose enhanced (DGE) contrast was observed in a brain tumor patient.

Fragestellungen: Verglichen mit gesunden Zellen weisen Tumorzellen einen erhöhten Glukose-stoffwechsel auf (Warburg-Effekt¹), welcher Glukose zu einem potentiellen natürlich abbaubaren Kontrastmittel zur Detektion von Tumoren macht. Die „Chemical Exchange sensitive Spin-lock“ (CESL) Methode ermöglicht es die Aufnahme von verabreichter Glukose bildgebend darzustellen^{2,3}, wobei der Glukose-Kontrast mit der Feldstärke ansteigt^{2,4}. Die Inhomogenitäten im Anregungsfeld von Ultrahochfeld MR-Tomographen führen allerdings zu Artefakten in der konventionellen Spin-Lock (SL) Bildgebung^{5,6}. Unser Ziel war es daher eine robuste SL Methode zur Glukose-Bildgebung an einem 7T Tomographen zu entwickeln, welche unempfindlich gegenüber Feld-Inhomogenitäten ist und einen hohen Glukose-Kontrast sowie eine hohe zeitliche Auflösung aufweist, um eine dynamische Bildgebung des Glukose-Metabolismus zu ermöglichen.

Material und Methoden: Auf einem 7T MR-Tomographen (MAGNETOM, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurden zwei on-resonante SL Sequenzen implementiert: (i) eine konventionelle SL Sequenz, bei der 90°-Anregungspulse mit einer Pulsdauer von $t_p = 1$ ms (sog. „hard pulses“) verwendet werden, um die Magnetisierung zu kippen und (ii) eine adiabatische SL Sequenz, bei der die „hard pulses“ durch adiabatische „half passage“ Pulse ersetzt wurden. Diese ermöglichen eine Anregung unabhängig von der Amplitude des Anregungsfeldes (B1). Quantitative T1ρ-Werte wurden ermittelt, indem die Experimente für mehrere Locking-Zeiten (TSL) zwischen 1 und 100 ms wiederholt und die Daten mit einer mono-exponentiellen Funktion gefittet wurden. Einer Patientin wurden über einen Zeitraum von ca. 6 min 100 ml einer 20%igen Glukoselösung (SERAG-WIESSNER GmbH & Co. KG, Naila, Deutschland) intravenös appliziert. Für die dynamische Glukose-Bildgebung wurden fünf T1ρ-Karten vor, sechs T1ρ-Karten während und elf T1ρ-Karten nach der Injektion aufgenommen, wobei die Aufnahmezeit für eine Karte 1:06 min betrug. Der Glukose- bzw. DGE- (für „dynamic glucose enhanced“) Kontrast wird berechnet, indem man die erste R1ρ-Karte von den R1ρ-Karten, die zu späteren Zeitpunkten aufgenommenen wurden, subtrahiert (oder anders herum für T1ρ-Karten).

Ergebnisse: Um die Unempfindlichkeit der adiabatischen SL Sequenz gegenüber Inhomogenitäten im Anregungsfeld zu demonstrieren wurden Messungen vom Gehirn eines Gliosarkom-Patienten durchgeführt. Das T1ρ-gewichtete Bild, das mit der konventionellen Spin-Lock Sequenz aufgenommen wurde (Abb. 1a) weist typische SL-Artefakte auf, welche in dem mit der adiabatischen Sequenz aufgenommenem Bild (Abb. 1b) nicht vorhanden sind. Gleiches gilt für die gefitteten R1ρ (=1/T1ρ) Karten, die in Abb.1d und 1e gezeigt sind. Ein Vergleich mit der relativen B1-Karte (Abb. 1c) zeigt, dass die Artefakte in der konventionell aufgenommenen R1ρ-Karte (markiert mit roten Pfeilen) hauptsächlich dort auftreten, wo B1 besonders gering ist. Die mit der adiabatischen Sequenz aufgenommene R1ρ-Karte (Abb. 1e) weist hingegen keine Abhängigkeit von B1 auf. Abb. 2a zeigt eine R1ρ-Karte von vier Modelllösungen mit Glukosekonzentrationen von 5 mM bis 20 mM. Die gefitteten R1ρ-Werte sind homogen innerhalb der einzelnen Lösungen, welche sich gut voneinander unterscheiden lassen. In Abb. 3b ist der jeweils über die Modelllösung gemittelte R1ρ-Wert als Funktion der Konzentration aufgetragen. Es ergibt sich ein linearer Zusammenhang, wie man ihn von der Theorie erwartet^{2,4}. Somit wurde sowohl die Anwendbarkeit in vivo als auch die Glukose-Sensitivität der Methode gezeigt, sodass diese zur T1ρ-basierten dynamischen Glukose-Bildgebung in vivo angewendet werden konnte. Abb. 3 zeigt eine Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete Aufnahme (Abb. 3a), eine T2-gewichtete Aufnahme (Abb. 3b) und eine repräsentative T1ρ-gewichtete Aufnahme des Gehirns einer 69-jährigen Glioblastom-Patientin. In Abb. 3g ist der Verlauf von $\Delta R1\rho$ als Funktion der Zeit (bzw. der Messnummer) für eine „region

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

of interest“ (ROI) im Tumor und eine zweite ROI in kontralateraler weißer Gehirnschubstanz gezeigt. Beide ROIs sind in der T2-gewichteten Aufnahme (Abb. 3b) eingezeichnet, auf der sie auch definiert wurden. Die $\Delta R_{1\rho}$ -Werte in beiden ROIs steigen nach Start der Injektion (Messung #5) an, erreichen ihr Maximum ca. 5 min später (Messung #9) und sinken anschließend wieder ab. Der Maximalwert im Tumor ist allerdings mehr als doppelt so hoch wie in der kontralateralen ROI. Der generierte T1 ρ -basierte DGE-Kontrast, der in den Abbildungen 3d-f für je eine repräsentative Messung vor, während und nach der Injektion gezeigt ist, unterstützt die in Abb. 6g gezeigten Beobachtungen. Wie erwartet, ist vor der Injektion (Abb. 3d) kein Glukose-Kontrast zu beobachten. Die DGE Aufnahme am Ende der Injektion (Abb. 3e) zeigt hingegen eine deutliche Hyperintensität in der Tumor-Region, welche sich durch eine erhöhte Glukoseaufnahme der Tumorzellen begründen lässt. Eine leichte Hyperintensität lässt sich auch in der DGE Aufnahme am Ende des Experiments (Abb. 3f) noch beobachten, allerdings ist diese im Vergleich zu Abb. 3e schon deutlich reduziert.

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass die präsentierte adiabatische Spin-Lock Sequenz für die in vivo Anwendung an Ultrahochfeld MR-Tomographen geeignet ist. Die Methode ist unempfindlich gegenüber Inhomogenitäten im Anregungsfeld, was zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität verglichen mit einer konventionellen Spin-Lock Bildgebung führt. Außerdem konnten wir in Modelllösungen eine hohe Sensitivität der Methode auf Glukose nachweisen. Abschließend konnte in einem Glukose-Injektions-Experiment erstmals ein T1 ρ -basierter dynamischer Glukose-Kontrast in einem Tumor-Patienten beobachtet werden.

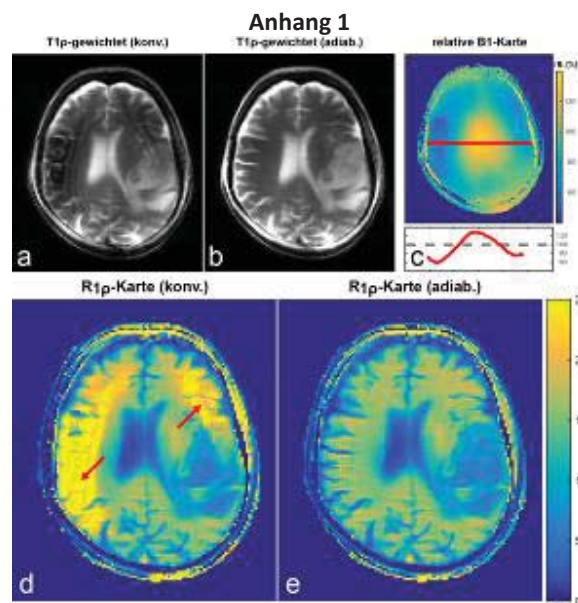


Abb. 1: T1 ρ -gewichtete Aufnahmen des Gehirns einer 63-jährigen Gliosarkom-Patientin. T1 ρ -gewichtete Bilder für TSL = 60 ms aufgenommen mit der konventionellen (a) und der adiabatischen (b) Spin-Lock Sequenz, relative B1-Karte und Profil (c) sowie die mit der konventionellen (d) und adiabatischen (e) Sequenz aufgenommenen R1 ρ -Karten.

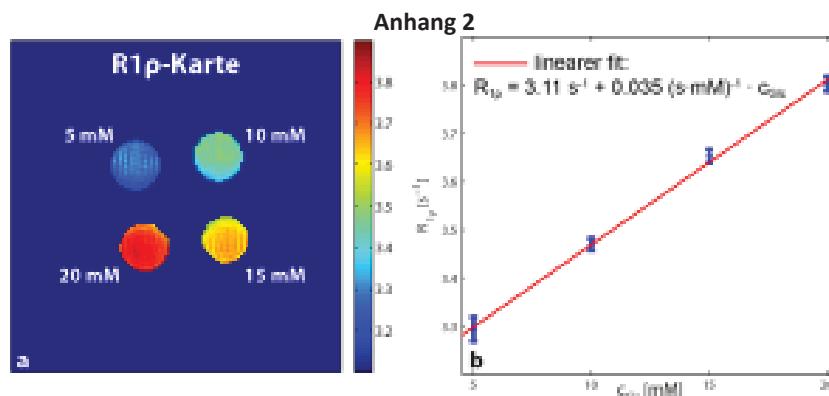


Abb. 2: R1 ρ -Karte von vier Glukose-Modelllösungen mit Glukosekonzentrationen von 5 mM, 10 mM, 15 mM und 20 mM (a) und der über die die Modelllösungen gemittelte R1 ρ -Wert als Funktion der Glukosekonzentration (b).

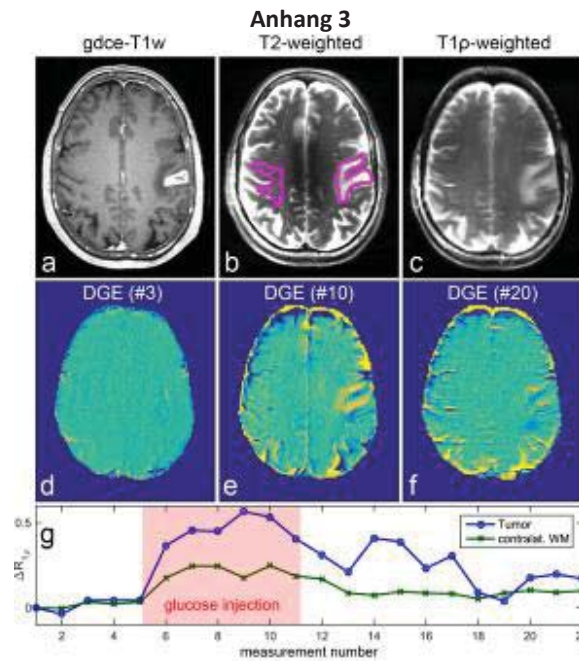


Abb. 3: T1p-basierte dynamische Glukose-Bildgebung im Gehirn einer 69-jährigen Glioblastom-Patientin. Kontrastmittel-verstärkte T1-gewichtete (a), T2-gewichtete (b) und eine repräsentative T1p-gewichtete (TSL = 60 ms) Aufnahme (c). Drei repräsentative T1p-basierte DGE Bilder, die direkt vor der Injektion (d), am Ende der Injektion (e) und ca. 17 min nach Start der Glukose-Injektion aufgenommen wurden. Der dynamische Signalverlauf von $\Delta R1\rho$ im Tumor (blaue) und in einer kontralateralen ROI (grün) ist in (g) gezeigt.

Literatur

- [1] WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science* (New York, N.Y.). 1956;123(3191):309–14.
- [2] Jin T, Mehrens H, Hendrich KS, Kim S-G. Mapping brain glucose uptake with chemical exchange-sensitive spin-lock magnetic resonance imaging. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(8):1402–1410.
- [3] Spear JT, Zu Z, Gore JC. Dispersion of relaxation rates in the rotating frame under the action of spin-locking pulses and diffusion in inhomogeneous magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2014;71(5):1906–1911.
- [4] Zaiss M, Bachert P. Chemical exchange saturation transfer (CEST) and MR Z -spectroscopy in vivo : a review of theoretical approaches and methods. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58(22):R221–R269.
- [5] Santyr GE, Fairbanks EJ, Kelcz F, Sorenson J a. Off-resonance spin locking for MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1994;32(1):43–51.
- [6] Witschey WRT, Borthakur A, Elliott M a., Mellon E, Niyogi S, Wallman DJ, Wang C, Reddy R. Artifacts in T1p-weighted imaging: Compensation for B1 and B0 field imperfections. *Journal of Magnetic Resonance*. 2007;186(1):75–85.

28 Indirekter Nachweis von Laktat *in vivo* mittels Chemical Exchange Saturation Transfer

C. Bauer¹, J.-E. Meissner¹, A. Korzowski¹, M. Zaiss², M. E. Ladd¹, P. Bachert¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, E020, Heidelberg, Deutschland

²Max Planck Institute for Biological Cybernetics, High-Field Magnetic Resonance, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Mittels Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)-MR-Bildgebung konnte in der menschlichen Wade nach muskulärer Anstrengung ein gesteigerter Magnetisierungstransfer im Frequenzbereich von Laktat nachgewiesen werden. Durch ³¹P-Spektroskopie wurde darüber hinaus der Nachweis erbracht, dass dieser gemessene Effekt nicht allein durch eine Änderung des pH-Wertes erklärt werden kann. Somit ist es möglich eine Änderung der Laktatkonzentration *in vivo* zu detektieren.

Englisch:

Using Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)-MR Imaging, an increased magnetisation transfer in the frequency domain of lactate effect could be observed in the human calf after muscular strain. Employing ³¹P-spectroscopy, it could additionally be shown that the measured effect cannot be solely explained by a change in pH value. In conclusion it is possible to detect an intra-cellular change in lactate concentration *in vivo*.

Fragestellungen: CEST-Experimente erlauben den indirekten Nachweis niedrig konzentrierter Metaboliten über Protonenaustausch und in Folge Magnetisierungstransfer in Kombination mit konventioneller ¹H-Bildgebung. Laktat ist als eben solches Metabolit der anaeroben Glykolyse von besonderem Interesse in Bezug auf eine Vielzahl physiologischer Effekte und Erkrankungen.

Ziel dieser Studie war es, eine Änderung der Laktatkonzentration in der menschlichen Wade nach muskulärer Belastung mittels CEST nachzuweisen.

Material und Methoden: Laktat weist einen CEST-Effekt bei 0.4 ppm Frequenzverschiebung relativ zu Wasser auf [1]. Die normalisierten Magnetisierungsdaten ($Z(\Delta\omega) = M_{\text{sat}}(\Delta\omega)/M_0$) wurden bei einer frequenzselektiven Sättigung mit $B_1 = 0,9 \mu\text{T}$ für 4 Sekunden (DC = 50%) mit Hilfe einer zweidimensionalen Gradienten-Echo-Sequenz ($\alpha = 10^\circ$, $T_E = 3,64 \text{ ms}$, $T_R = 7,50 \text{ ms}$) in einem 7-T-Ganzkörper-Tomographen (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und einer 28-Kanal Kniespule aufgenommen. Der Laktat-Effekt wurde dabei mittels Asymmetrie Analyse [2] quantifiziert:

$$\text{MTR}_{\text{ASYM, Laktat}} = Z(-0.4\text{ppm}) - Z(0.4\text{ppm})$$

Mit einer Zeitauflösung von 2 Minuten (22 Sättigungsoffsets) wurde der Laktateffekt in der menschlichen Wade mit einer räumlichen Auflösung von 128 x 128 Pixel gemessen. Dabei wurde nach drei Messungen des Ruhezustands die Wade mit einem MR-Fußpedal und einem Latex-Übungsband drei Minuten bis zur Erschöpfung belastet. Um Translationsbewegungen der Wade zu vermeiden wurde diese innerhalb der Spule fixiert. Im Anschluss folgten sechs Messungen (Messung Nr. 4-9) über 12 Minuten um den Zeitverlauf des Effekts zu untersuchen.

Mit ³¹P-Spektroskopie wurde unter den gleichen Bedingungen der pH-Wert mittels der Frequenzverschiebung von Phosphorkreatin und anorganischen Phosphat bestimmt [3].

Ergebnisse: Nach Belastung ist der CEST-Effekt von Laktat in der Wade deutlich als Asymmetrie bei 0.4 ppm erkennbar (Abb.1). Im hauptsächlich beanspruchten medialen Gastrocnemius (MG) ist eine langsame Abnahme des Effekts über die Zeit zu beobachten.

Eine Untersuchung des pH-Wertes und ein Vergleich mit der Laktat-Asymmetrie zeigt, dass ersterer sich global in MG, Tibialis Anterior (TBA) und Musculus Soleus (MS) gleich verhält (siehe Abb.2): Nach der Belastung sinkt der pH-Wert von 7,1 auf ca. 6,2 - 6,3, gefolgt von einer Erholung zurück zu 7,1. Letztere zeigt dem entgegen keinen Zusammenhang zwischen den Muskelgruppen (Abb.3): Nur der beanspruchte MG zeigt einen charakteristischen Verlauf. Da im Fall eines kausalen Zusammenhangs die Muskelgruppen mit gleichem pH-Verlauf auch den gleichen Laktat-Effekt zeigen müssten, kann die Änderung des pH-Werts als alleinige Ursache ausgeschlossen werden.

Daher ist der gemessene Asymmetrie-Effekt auf eine Änderung der Laktatkonzentration zurückzuführen.

Schlussfolgerung: Die nach Muskelbelastung auftretende Erhöhung der Laktatkonzentration kann mit CEST-MR-Bildgebung nachgewiesen werden. Ein Zeitverlauf der Abnahme ist messbar. Es konnte gezeigt werden, dass der gemessene Effekt nicht allein durch eine Änderung des pH-Werts hervorgerufen wird. Durch diese relative Methode können auch pathologische Veränderung untersucht werden.

Anhang 1

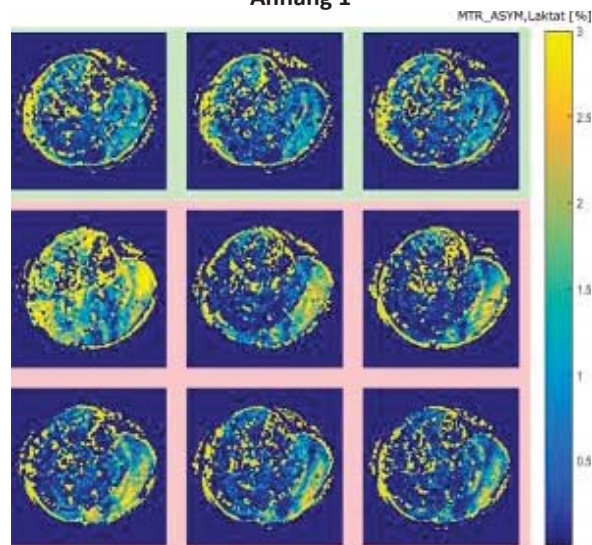


Abb. 1: MTR_{ASYM} von Laktat vor (grün) und nach Belastung (rot). Zu sehen ist ein deutlicher Effekt im ersten Bild nach der Belastung und eine langsame Abnahme dessen im medialen Gastrocnemius (MG).

Anhang 2

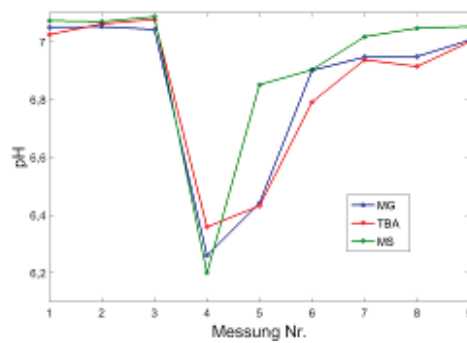


Abb. 2: pH-Wert in den drei Muskeln der Wade (medialer Gastrocnemius (MG), Tibialis Anterior (TBA) und Musculus Soleus (MS)): Nach der Belastung globales Absinken von 7,1 auf 6,2. Langsame Erholung aller Muskelgruppen zu 7,1.

Anhang 3

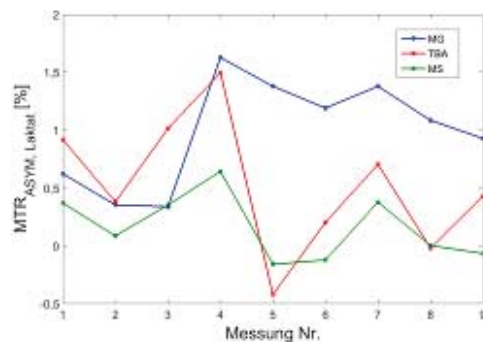


Abb. 3: CEST-Effekt von Laktat in den drei Muskeln der Wade (medialer Gastrocnemius (MG), Tibialis Anterior (TBA) und Musculus Soleus (MS)): Zwischen den Muskeln ist kein Zusammenhang erkennbar. Nur der MG zeigt einen charakteristischen Verlauf.

Literatur

- [1] DeBrosse, C et al: Scientific Reports, 2016
- [2] Zhou, J et al: Nature Medicine 2003
- [3] Moon, B et al: Journal of Biological Chemistry, 1973

29 Challenges and new approaches of MRS-measurement of the oncogene 2-Hydroxyglutarate

K. J. Wenger-Alakmeh¹, U. Pilatus²

¹Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Frankfurt am Main, Deutschland

²Institute of Neuroradiology, Brain Imaging Center, Frankfurt am Main, Deutschland

German:

Der MR-spektroskopische Nachweis des Onkogens 2-Hydroxyglutarat ermöglicht den nicht-invasiven Nachweis von IDH-Mutationen in Gliomen. Schwierigkeiten und neue Ansätze werden diskutiert.

English:

The MR-spectroscopic measurement of the oncogene 2-hydroxyglutarate allows the non-invasive detection of IDH-mutations in glioma patients. Challenges and new approaches are presented.

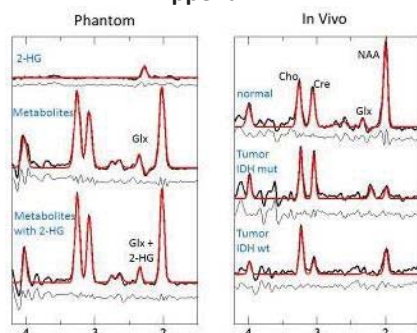
Introduction: IDH1 mutations have been identified in approximately 70-80% of cases of diffuse glioma (grades II-III) and secondary glioblastoma multiforme (grade IV). The mutation in IDH1 confers a gain of function neomorphic activity to the enzyme, which results in the accumulation of a (R)-2-hydroxyglutarate (2-HG) at millimolar concentrations far exceeding those found in wild-type cells (up to 100-fold higher) and amenable to detection by in vivo MRS. Never the less measurement of 2-HG with proton MRS in vivo is challenging because its coupled five-spin system leads to a complex spectral pattern overlapping with other metabolites such as glutamate and glutamine.

Material and Methods: At our institution we prospectively enrolled 22 patients with grade II-IV glioma. The enrollment of 40-50 patients is planned. 12 patients were IDH mutated, 10 patients were IDH wildtype. The MRI protocol at 3T included 1H single voxel long echo PRESS at TE 97 ms and 180° pulse spacing as described in [1] (voxel size 4-9 cm³), using a double-tuned 1H/31P volume head coil (Rapid Biomedical). Analysis was performed by jMRUI (version 5.2). PRESS acquisition parameters included a sweep width of 2000 Hz, 2000 sampling points, a repetition time of 3 s, and 128 averages (scan time 6.4 min). A basis set for jMRUI was established and tested using phantom data, including signals for 2-HG, NAA, glutamate (Gln), creatine (Cre), glutamine (Glu), and choline (Cho). The phantom contained the respective metabolites at concentration ratios similar to in vivo conditions.

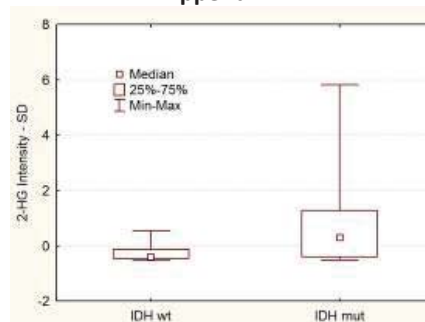
Results: Results from phantom (left panel) and in vivo data are shown in Figure 1. Briefly, the attenuation of the negative component of the Glx signal by the 2-HG signal is evaluated in the jMRUI fit. Our Phantom studies reveal a Cre/2-HG signal intensity ratio for defined concentration which can be exploited to estimate the Cre/2-HG concentration ratio in the target region. The absolute Cre concentration can be obtained from PRESS TE 30 spectra using standard data evaluation procedure, allowing an estimate of the 2-HG concentration. Figure 2 displays a method of measurement for detection probability of 2-HG by plotting deviation of the 2-HG value from the Cramér–Rao lower bound (CRLB) of the fitting procedure.

Conclusion: From our fit we conclude that 2-HG concentrations can be determined using 1H MRS, but large voxels (>4 cm³) are required and correlations with concentrations of Glutamate and Glutamine (Glx) occur. The accuracy is critical at low concentrations (< 1 mMol/l), potentially leading to false negative samples. While Choi et al used LCMoDel for their data analysis, we could show here that similar results can be obtained with the time domain fit routine jMRUI.

Appendix 1



Appendix 2



Literature

- [1] 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas, Choi C et al., Nature Medicine, 2012 Jan 26;18(4):624-9

30 Validation of Interstitial Fractional Volume Quantification by Using Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in Porcine Skeletal Muscles

S. Hindel¹, A. Söhner¹, M. Maaß², L. Lüdemann¹

¹Universitätsklinik Essen, Klinik für Strahlentherapie, Essen, Deutschland

²Evangelisches Krankenhaus Wesel, Chirurgie, Wesel, Deutschland

Abstract:

Deutsch:

Wir untersuchten die Genauigkeit der Messung des interstitiellen Volumenanteils v_e in gering durchblutetem Gewebe mit dynamisch kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie (DCE-MRT). Das Tofts-Modell und das Zwei-Kompartiment-Exchange-Modell (2CXM) wurden auf Daten angewendet, die mit einer 3D-Gradienten-Echosequenz und k-Raum-Sharing generiert wurden, um v_e in Muskelgewebe von zwölf Schweinen zu bestimmen. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen den histologischen und den DCE-MRT-Ergebnissen. Bei Verwendung des Tofts-Modells ergab sich jedoch eine starke Abhängigkeit von der Akquisitionsdauer (AD).

Englisch:

We assessed the accuracy of interstitial volume fraction v_e measurements in low-perfused tissue performed using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). The Tofts model and the two-compartment exchange model (2CXM) were applied to data generated with a 3D gradient echo sequence with k-space-sharing to determine v_e in muscle tissue of twelve pigs. There was a good agreement between histological and DCE-MRI results but also a strong dependence on the acquisition duration (AD) with the Tofts model.

Purpose: To estimate the accuracy of the interstitial volume fraction measurement in low perfused tissue determined with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI).

Material and Methods: The v_e values were determined in the medial thigh muscles of twelve female pigs using a 3D gradient echo sequence with k-space-sharing and with a gadolinium-based contrast agent (gadoterate meglumine).¹ The calculation of relaxation-change-time curves was carried out by the method of Li et al.² Determination was performed using three pharmacokinetic models,^{3,4} the simple (TM) and the extended Tofts model (ETM) and the two-compartment exchange model. We investigated the effect of varying acquisition durations (ADs) on the model parameter estimates of the three models and compared the v_e values with the results of histologic examinations of muscle specimens of the medial thigh muscle.

Result: Histology (illustrated in Fig. 1) yielded a median (25%-75% quartile) v_e of 4.8(3.7-6.2)%. DCE-MRI measurement (illustrated together with curve fits in Fig. 2) yielded similar interstitial tissue volume fractions depending on the model and AD. The lowest v_e determined by DCE-MRI was 5.1(3.3-6.0)% and 5.2(3.3-6.1)% for the TM and ETM at 6 min AD, respectively. The highest v_e was 7.7(4.4-8.9)% for the TM and 7.7(4.5-9.0)% for the ETM and 15 min AD. The variation of v_e with AD was much smaller when the 2CXM was used: $v_e=6.2$ (3.1-9.2)% for 6 min AD and $v_e=6.3$ (4.3-9.8)% for 15 min. Table 1 summarizes median values of v_e , interstitium-to-plasma constant k_{ep} , and volume transfer constant K^{trans} obtained with the three models and at the different ADs. The best fit was found for the 2CXM at 10 min AD ($v_e=6.6$ (3.7-8.2)%). With increasing AD, the values of K^{trans} decreased while v_e increased for both Tofts models. Figure 3 shows the behavior of k_{ep} against AD for the three models used in our experiments. For the Tofts models, k_{ep} decreased asymptotically with increasing AD and converged toward a value close to k_{ep} determined with the 2CXM. The interplay of increasing v_e values and declining values for K^{trans} led to a decrease in the interstitium-to-plasma rate constant, $k_{ep}=K^{trans}/v_e$.

Discussion: The 2CXM uses more fitting parameters and thus yields better fits. As a result, v_e is less dependent on AD; however, the uncertainty expressed by the 25%-75% quartile range is larger. The underfitting with the Tofts models results in an uncertainty in parameter determination, which has a major impact even for analysis of low-vascularized and low-perfused tissue, where the estimated v_e values depend on AD. Artzi et al. already reported dependence of k_{ep} (determined with the ETM) on AD in human glioblastoma.⁵ In a simulation study, Luyteart et al. found that, compared to the 2CXM, the ETM underestimated v_e for short ADs and increasingly overestimated it for increasing AD, and that, conversely, K^{trans} was overestimated for short ADs and increasingly underestimated for longer ADs using the ETM.⁶

Conclusion: Our results reveal good agreement between histologic estimates of interstitial volume and the estimates gained by DCE_MRI modeling. Due to its good fitting accuracy and independence of AD, the 2CXM appears to be suitable for use in clinical practice. In contrast to the 2CXM v_e , estimation of K^{trans} , and k_{ep} using both Tofts models significantly depend on AD. Thus, use of the Tofts models is more complex as AD must be taken into account when analyzing the fitting parameters.

Appendix 1

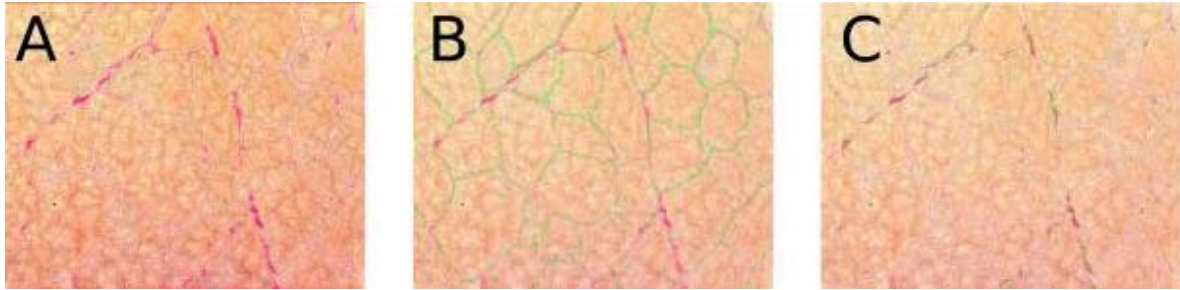


Fig. 1: Frozen section stained with modified van Gieson stain. The intercellular space between the yellowish muscle cells contains connective tissue, which stain magenta, and the white intercellular fluid space (A). The interstitial fluid space was labeled semiautomatically using a morphometry software for determination of its area (B). The connective tissue fibers, staining magenta, were labeled in the same way (C).

Appendix 2

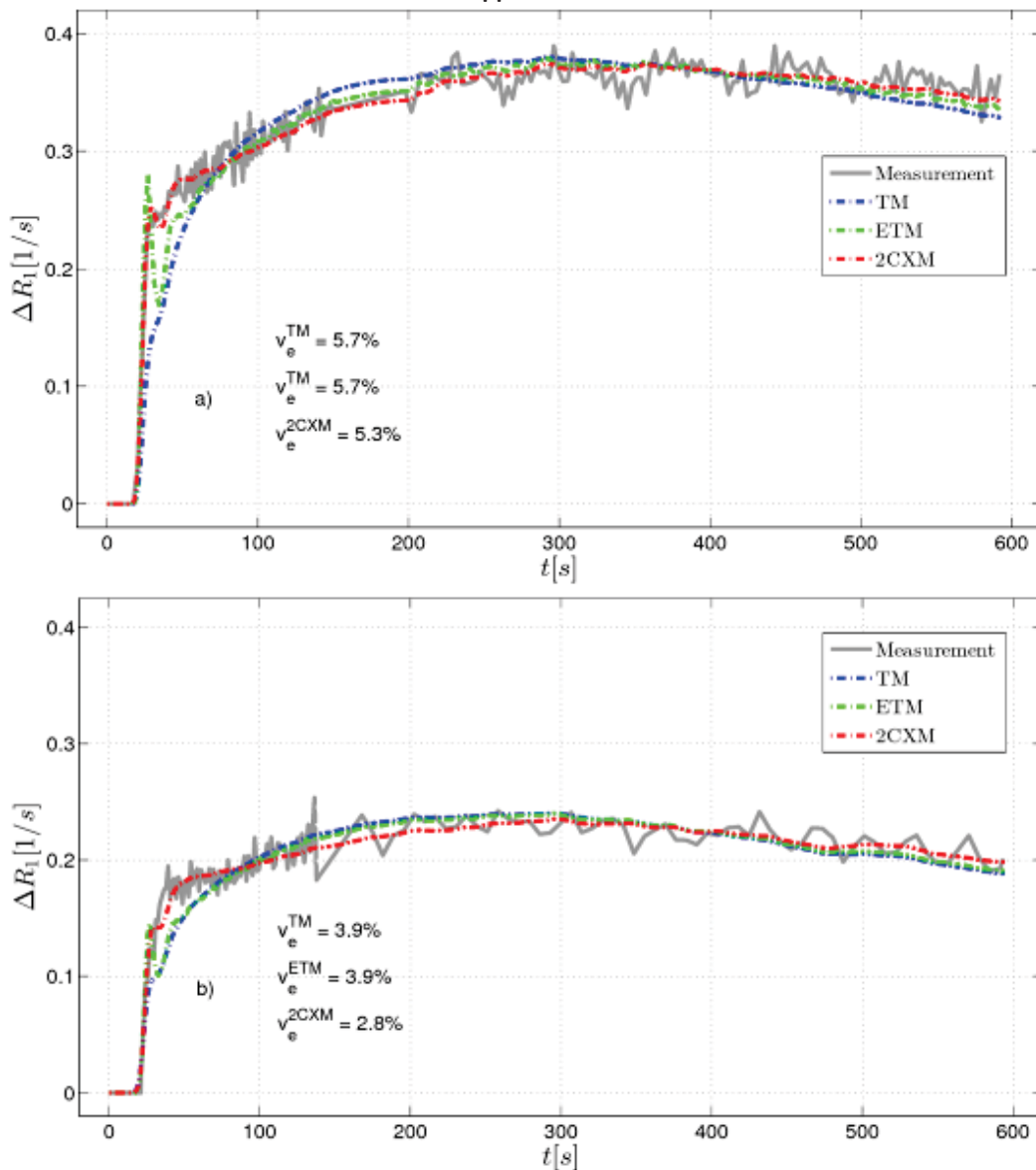


Fig. 2: Results of the curve fits of two exemplary experiments for an acquisition period of approx. 10 min, for the TM (blue), ETM (green) and 2CXM (red). The 2CXM yields a good fit for both the inflow region and the wash-out region and therefore is reasonably independent of AD. In contrast, the fit quality of both Tofts models in these two regions strongly depends on AD, resulting in a decrease of k_{ep} towards longer ADs.

Appendix 3

AD	Method	K^{trans} [1/min]	Median	
			v_e [%]	K_{ep} [%]
6 min	TM	0.015	5.1	0.29
	ETM	0.014	5.2	0.27
	2CXM	0.007	6.2	0.11
8 min	TM	0.014	5.9	0.23
	ETM	0.013	6.1	0.21
	2CXM	0.008	6.4	0.12
8 min	TM	0.013	6.6	0.19
	ETM	0.012	6.8	0.18
	2CXM	0.007	6.6	0.11
10 min	TM	0.011	7.7	0.15
	ETM	0.010	7.7	0.13
	2CXM	0.006	6.3	0.10

Tab. 1: Median values of v_e , K_{trans} , and k_{ep} . The results are presented for the three models and the different acquisition durations. Strikingly, K_{trans} and k_{ep} drop considerably with increasing AD for the Tofts models and v_e rises, whereas all quantities remain relatively constant for the 2CXM.

Appendix 4

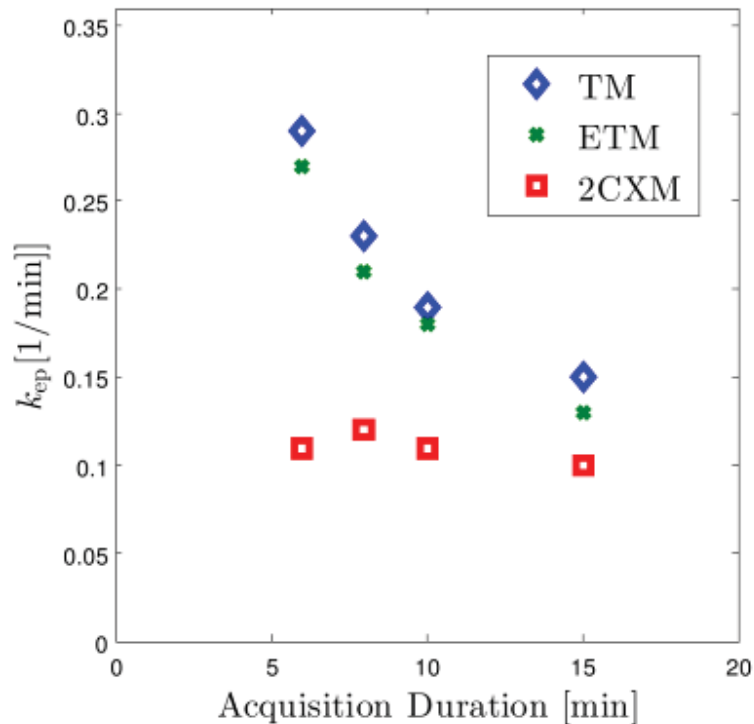


Fig. 3: The median interstitium-to-plasma rate constant k_{ep} obtained with the three different models is plotted against the duration of data acquisition. A convergent behavior of k_{ep} can be assumed for large ADs when employing the Tofts models. Thereby, the TM and ETM convergence values seem to be in the range of the 2CXM k_{ep} already determined for small ADs.

Literature

- [1] Sauerbrey A, Hindel S, Maaß M, et al. Establishment of a swine model for validation of perfusion measurement by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *BioMed research international*. 2014 Feb;2014:390506.
- [2] Li KL, Zhu XP, Waterton J, et al. Improved 3D quantitative mapping of blood volume and endothelial permeability in brain tumors. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2000;12(2):347–357.
- [3] Sourbron SP, Buckley DL. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in medicine and biology*. 2012 Jan;57(2):R1–33.
- [4] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusible tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 1999 Sep;10(3):223–232.
- [5] Artzi M, Libermann G, Nadav G, et al. The Effect of Dynamic Contrast Enhanced Acquisition Duration on Estimated Pharmacokinetic Parameters: Study of Simulated and Real Data. *Proc 23rd Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM, Toronto, Canada, May 2015)*.
- [6] Luytbaert R, Sourbron S, de Mey J. Validity of perfusion parameters obtained using the modified Tofts model: a simulation study. *Magnetic resonance in medicine*. 2011 May;65(5):1491–1497.

Session 9 – ISMRM-DS III: Anwendungen und Diffusion

Chairs: V. Hörr (Jena), T. Kuder (Heidelberg)

38 Einfluss der Diffusionszeit auf die mittels Diffusions-Kurtosis-Bildgebung gemessenen Parameter bei Patienten mit Prostatakarzinom

T. A. Kuder¹, F. B. Laun¹, D. Bonekamp², M. C. Röthke²

¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Radiologie, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die MR-Diffusionsbildgebung wird routinemäßig zur Tumorlokalisation bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt. Die Diffusions-Kurtosis-Bildgebung ermöglicht zusätzlich zur Messung des Diffusionskoeffizienten D_{app} die Ermittlung der Kurtosis K_{app} , einem Maß für die Abweichung von freier gaußscher Diffusion. Durch Variation der Diffusionszeit könnten Zusatzinformationen hinsichtlich des untersuchten Gewebes erhalten werden. In dieser Arbeit wurden D_{app} und K_{app} für drei Diffusionszeiten gemessen. Sowohl in Tumor- als auch in Kontrollregionen ergab sich eine Reduktion der K_{app} -Werte mit steigender Diffusionszeit, eine D_{app} -Reduktion vornehmlich in den Kontrollregionen.

Englisch:

Diffusion MRI is routinely used in prostate cancer diagnosis. Diffusion kurtosis imaging allows measuring the kurtosis K_{app} , related to deviations from free diffusion, additionally to the diffusion coefficient D_{app} . Varying the diffusion time may yield additional information about the investigated tissue. Here, D_{app} and K_{app} were measured at three diffusion times. A reduction of K_{app} was observed in tumor and normal control regions with increasing diffusion time, while a D_{app} reduction was mostly seen in control regions.

Fragestellungen: Aufgrund der Reduktion des Diffusionskoeffizienten ADC in Tumorgewebe wird die Magnetresonanz-Diffusionsbildgebung routinemäßig zur Tumorlokalisation eingesetzt, insbesondere beim Prostatakarzinom [1-3]. Von besonderem Interesse für die Therapieentscheidung ist jedoch die Bewertung der Tumoraggressivität von Prostatakarzinomen. Dies ist jedoch nur schwierig möglich mittels ADC-Messungen. Daher wäre es wünschenswert, weitere mit der Gewebestruktur verknüpfte Parameter aus MR-Diffusionsmessungen zu erhalten. Ein solcher mit in klinischen Studien zunehmend verwendeter Ansatz ist die Diffusions-Kurtosis-Bildgebung, welche den anscheinenden Diffusionskoeffizienten D_{app} und die Kurtosis K_{app} ermittelt [4-8]. K_{app} stellt ein Maß für die Abweichung von freier gaußscher Diffusion dar.

Potentiell könnten durch Messung von D_{app} und K_{app} in Abhängigkeit der Diffusionszeit T weitere Informationen über das untersuchte Gewebe gewonnen werden, da für verschiedene Werte von T die typischerweise von den diffundierenden Wassermolekülen abgetasteten Längenskalen variieren. Ziel dieser Arbeit war die Demonstration der Möglichkeit, D_{app} und K_{app} in Abhängigkeit von T bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom zu messen.

Material und Methoden: Aus einem Patientenkollektiv, bei welchem zusätzlich zu den für die klinische Diagnostik genutzten MR-Sequenzen Diffusions-Kurtosis-Messungen mit drei unterschiedlichen Diffusionszeiten ausgeführt wurden, wurden retrospektiv diejenigen Patienten ausgewählt, welche mittels bildgeführter transperinealer Biopsie histologisch gesicherte Prostatakarzinome aufwiesen, die durch den befundenden Radiologen auf den MR-Bildern zuvor als suspekte Areale identifiziert worden waren. Die 27 diese Kriterien erfüllenden Patienten wiesen Gleasons-Scores zwischen 6 und 9 auf. Die Diffusions-Kurtosis-Messungen umfassten Messungen mit drei Diffusionszeiten, nämlich mit einer Spinecho-EPI-Sequenz mit TE = 70 ms, sowie einer STEAM-EPI-Sequenz mit TE = 30 ms und den Mischungszeiten TM = 250 ms und TM = 500 ms (3T, Siemens Magnetom Trio). Weitere Sequenzparameter: FOV 329 × 164 mm², Matrix 100 × 50, Schichtdicke 3,3 mm, Bandbreite 2632 Hz/pixel, b-Werte 50, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 2000 s/mm², drei orthogonale Diffusionsrichtungen. Weitere Parameter bei der Spinecho-Sequenz: TR 2,7 s, 5 Mittelungen. Für STEAM-Präparation bei TM = 250 ms: TR 4,5 s, 4 Mittelungen; für TM = 500 ms: TR 5,7 s, 4 Mittelungen.

Zur Auswertung wurden Regions-of-Interest (ROIs) in den histologisch gesicherten Tumorarealen sowie im Bereich des Normalgewebes eingezeichnet. D_{app} und K_{app} wurden durch Anpassen der Gleichung

$$S(b) = \sqrt{\left[S_0 \exp(-bD_{app} + b^2 D_{app}^2 K_{app} / 6) \right]^2 + \eta^2}$$

an das b-Wert-abhängige Signal $S(b)$ mit dem Rauschniveau η der MR-Bilder ermittelt [4, 8].

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Ergebnisse: Abbildung 1 zeigt exemplarisch den Einfluss der verschiedenen Diffusionszeiten auf die Kurvenanpassung für ROI-gemittelte Signale bei einem Patienten. Insbesondere in der Kontrollregion sind Unterschiede in der Steigung bei kleinen b -Werten zu beobachten, woraus unterschiedliche D_{app} -Werte resultieren. In der Tumorregion ist nur eine unterschiedliche Krümmung der Kurven erkennbar; somit sind hier hauptsächlich Variationen von K_{app} zu erwarten.

In Abb. 2 sind voxelweise berechnete D_{app} - und K_{app} -Karten für einen Patienten dargestellt. In (a,b,c) ist eine leichte Abnahme der gemessenen Diffusionskoeffizienten D_{app} vor allem im Bereich größerer D_{app} -Werte zu beobachten. Eine deutliche Abnahme von K_{app} mit zunehmender Diffusionszeit ist sowohl im Tumor- als auch im Normalgewebe zu verzeichnen.

Die für ROIs in 27 Patienten gemittelten D_{app} - und K_{app} -Werte sind in Abb. 3 dargestellt. Für die Kontrollregionen ist eine Abnahme der gemittelten D_{app} -Werte von $1,93 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ auf $1,62 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ mit steigendem T zu konstatieren und eine Abnahme der K_{app} -Werte von $0,62$ auf $0,47$. In der Tumorregion hingegen erscheint D_{app} weitgehend konstant, während eine Abnahme des Mittelwerts von K_{app} von $1,05$ auf $0,77$ festgestellt wurde.

Schlussfolgerung: Es konnte gezeigt werden, dass die Messung der Diffusionszeitabhängigkeit der Parameter D_{app} und K_{app} in einem Patientenkollektiv mit Prostatakarzinom möglich ist. Auf diese Weise können verschiedene Längenskalen innerhalb des Gewebes abgetastet werden. Eine mögliche Erklärung für die stärkere Zeitabhängigkeit von D_{app} in den Kontrollregionen im Vergleich zu den Tumorbereichen könnte die geringere Packungsdichte der Diffusionshindernisse im Normalgewebe sein. Es ist somit anzunehmen, dass sich der Diffusionsprozess im Tumorbereich näher am Langzeitlimit befindet, resultierend in geringerer Zeitabhängigkeit. Andererseits wird jedoch sowohl im Tumor- als auch im Normalbereich eine deutliche T -Abhängigkeit von K_{app} festgestellt, so dass anzunehmen ist, dass K_{app} sensitiver auf die Änderung der typischen Diffusionsdistanz reagiert. Neben den Diffusionshindernissen könnten auch Gewebekompartimente mit unterschiedlichen Relaxationszeiten eine Zeitabhängigkeit der gemessenen Parameter bedingen, jedoch wäre hier aufgrund der langen Relaxationszeiten freier Flüssigkeit eher eine Zunahme von D_{app} im Normalgewebe mit steigendem T zu vermuten.

Ziel zukünftiger Untersuchungen wird die Analyse der Korrelation zeitabhängigen Diffusionsparameter mit dem Gleasons-Score sein.

Anhang 1

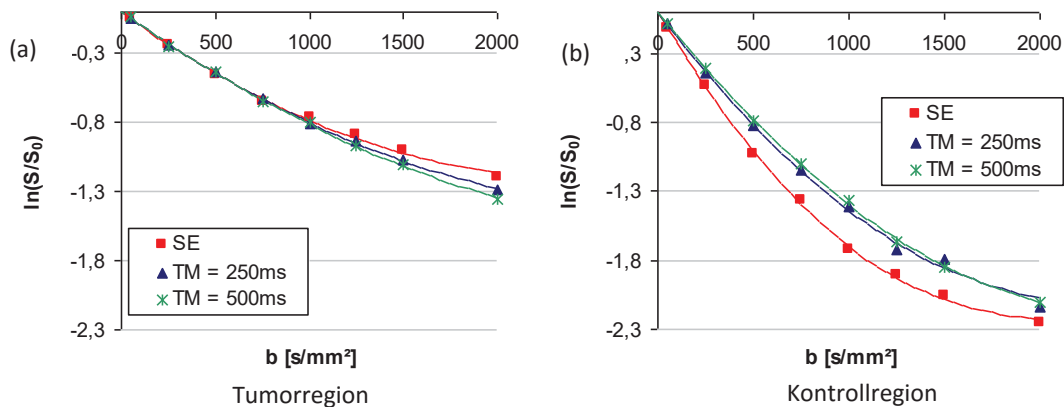


Abb. 1: Exemplarische Darstellung der Ermittlung von D_{app} und K_{app} in (a) einer Tumorregion und (b) einer Kontrollregion für einen Patienten mit Gleasons-Score 7 für die Spinecho-Sequenz (SE, $T_E = 70 \text{ ms}$) und die STEAM-Sequenz für die beiden verwendeten Mischungszeiten T_M . Punkte: Signalwerte; Linien: Fit-Funktionen.

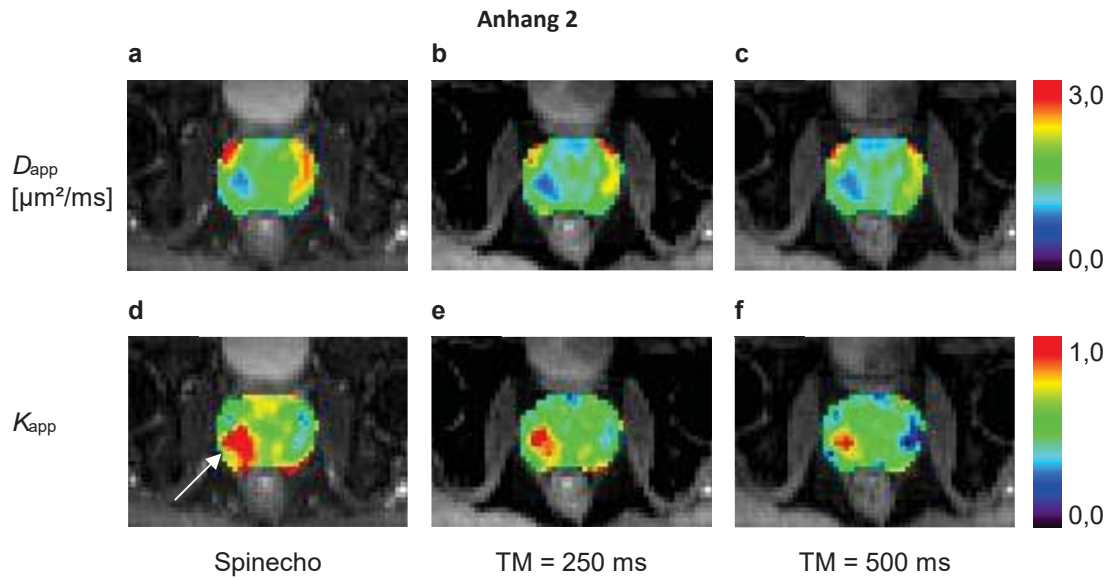


Abb. 2: (a,b,c) D_{app} - und (d,e,f) K_{app} -Karten für denselben Patienten wie in Abb. 1 für die drei verwendeten Diffusionszeiten. Besonders deutlich erkennbar ist die Abnahme von K_{app} mit zunehmender Diffusionszeit in (d,e,f). Die Tumorregion (Pfeile) ist durch niedrige D_{app} - und hohe K_{app} -Werte gekennzeichnet.

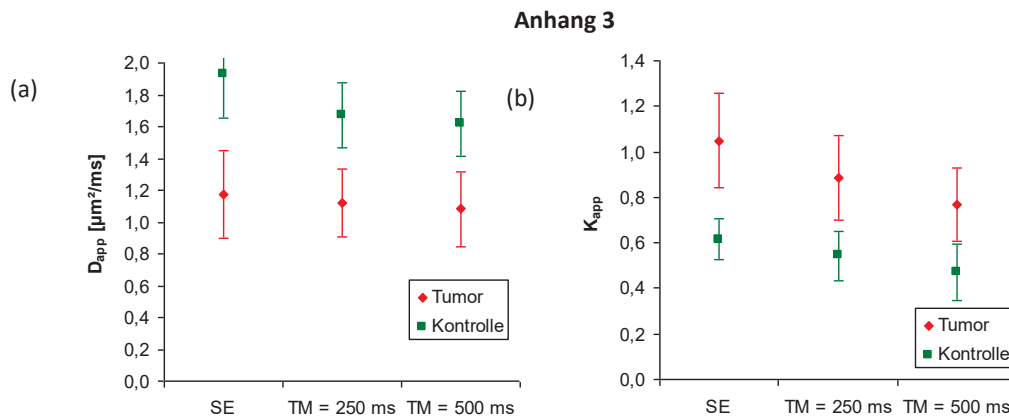


Abb. 3: Über 27 Patienten gemittelte Werte in Tumor- und Kontrollregionen: Gemessene D_{app} - und K_{app} -Werte für die Spinecho-Sequenz (SE, TE = 70 ms) und die STEAM-Sequenz für die beiden verwendeten Mischungszeiten TM. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung der 27 Messungen an.

Literatur

- [1] C. A. Woodfield *et al.*, AJR. Am. J. Roentgenol. **194**, W316 (2010).
- [2] C. K. Kim, B. K. Park, H. M. Lee, and G. Y. Kwon, Invest. Radiol. **42**, 842 (2007).
- [3] P. Gibbs *et al.*, Invest. Radiol. **44**, 572 (2009).
- [4] J. H. Jensen *et al.*, Magn. Reson. Med. **53**, 1432 (2005).
- [5] A. B. Rosenkrantz *et al.*, Radiology **264**, 126 (2012).
- [6] C. Tamura *et al.*, J. Magn. Reson. Imaging **40**, 723 (2014).
- [7] M. Quentin *et al.*, Magn. Reson. Imaging **32**, 880 (2014).
- [8] M. C. Roethke *et al.*, Invest. Radiol. **50**, 483 (2015).

39 Diffusion MRI for the Heart Using Stimulated Echo Imaging

D. Lohr¹, M. Terekhov¹, F. Hilbert², L. M. Schreiber¹

¹Comprehensive Heart Failure Center, Chair of Cellular and Molecular Imaging, Würzburg, Deutschland

²University of Würzburg, Department of Radiology, Würzburg, Deutschland

German:

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer stimulierten Echo (STE) Sequenz für kardiale Diffusionsbildgebung bei 3T, sowie die Ermittlung des Einflusses von Shim-Gradienten auf akquirierte Bilder. Eine B₀-Feld-Inhomogenität von 2-3 Hz/cm führt zu ADC-Werten mit einem systematischen Fehler von bis zu 10%. Bei Verwendung einer echoplanaren Sequenz können geometrische Verzerrungen als guter Indikator dienen, um zu bestimmen, ob ADC-Werte innerhalb eines akzeptablen systematischen Fehlers liegen.

English:

Purpose of this work was the development of a stimulated echo (STE) sequence for cardiac diffusion imaging at 3T and the investigation of the influence of shim gradients on acquired images. B₀ field inhomogeneity in a range of 2-3 Hz/cm produces ADC values with a systematic error of up to 10%. Geometric distortions can be used as an indicator to determine, if ADC values remain within an acceptable systematic error range when using an echo-planar imaging readout.

Introduction: One of the challenges of cardiac diffusion MRI is the short transverse relaxation time T₂ of the myocardium (~40 ms at 3 T), which limits the echo time (TE) that can be used for diffusion weighted imaging. This restriction becomes even more prominent at higher field strengths. By using stimulated echo imaging it is possible to extend the echo time, since signal decay during the mixing time depends on the considerably longer longitudinal relaxation time T₁. This allows splitting the sequence over two consecutive heartbeats and, thus prolonging the diffusion time to achieve higher diffusion weighting [1]. While measuring at higher field strengths increases T₁ and thereby potentially signal to noise ratio, B₀ field inhomogeneity is also increased. It was unclear how this drawback influences cardiac diffusion imaging. The purpose of this work was to develop a stimulated echo diffusion pulse sequence for cardiac imaging at 3T. A particular focus of interest was the investigation of the influence of shim gradients on the acquired images.

Material and Methods: Sequence development involved modification of spin echo to a STE diffusion preparation. Imaging readout is performed with an echo-planar technique. To minimize unwanted phase accumulation in the slice direction, the crusher gradients in the conventional stimulated echo preparation were replaced by pre- and rephasing gradients similar to the slice refocusing gradient of the excitation pulse [2] (Fig.1). Nominal b=0 s/mm² scans are performed for reference. An option for ECG-triggering of the 3rd RF pulse was implemented to ensure that diffusion encoding takes place in the same cardiac phase of two consecutive cardiac cycles *in vivo*.

Measurements of a cylindrical water phantom (0.9% sodium chloride) were performed on a 3T-scanner (PRISMA, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using a 15 channel knee coil. Imaging parameters were: 153 x 153 mm² FOV, 128 x 128 acquisition matrix, 12 averages, b=150, 750 s/mm², TE=103 ms, and TR=500+X ms, where TR for the STE sequence corresponds to 500 ms plus mixing time X. Mixing times of 500, 850 and 950 ms were applied to imitate variations of the heart rate in *in vivo* animal experiments (including stress). The phantom was placed in the bore with a 45 degree angle to the longitudinal (Z) and vertical (Y) axis to approximately simulate the anatomical position of the heart with respect to the scanners main axis. Slices were oriented transverse to the phantom axis. ADC calculation was done using scanner software.

To analyze the influence of unwanted background magnetic field gradients, the spatial distribution of the apparent diffusion coefficient (ADC) was measured while introducing artificial linear shim offsets along the z-axis using the interface for manual interactive control of scanner shim currents. ADC values measured with a spin echo diffusion sequence were used as a reference.

Calibration of the shim offset and measurement of induced field inhomogeneity were performed in a separate experiment. Two phase maps were acquired using a gradient echo sequence at TE=1,75 ms and TE=4,5 ms in order to determine B₀ maps for the different shim offsets used. Gradients were calculated by dividing the interquartile range of the B₀ value inside the phantom by its diameter (2,5cm).

Result: Influences of the shim offsets directly appear as geometric distortions in the acquired images (Fig.2). Offsets of -200 and 200 shim units (su), respectively, correspond to a field inhomogeneity of 3Hz/cm and 2 Hz/cm leading to a systematic ADC bias of 5 - 10% depending on the mixing time. An offset value of -400 su already generates a gradient of 11 Hz/cm. Fig.3 shows the changes of the measured ADC depending on the mixing time and shim offset selected. Increasing shim offsets (positive and negative) also increased the deviation from the reference value (dashed line). According to the Stejskal-Tanner equation

$$b = \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) * G^2 * \gamma^2 * \delta^2 \quad (1)$$

the b value is proportional to the square of the applied gradients. Extrapolation for the shortest mixing time (500ms) shows parabolic characteristics over a wide range of shim offsets. With increasing mixing time the profiles of the ADC become more irregular and asymmetric, however demonstrating a similar trend: systematically underestimated ADC values at long mixing times (and optimal shim) will turn to overestimated ADC values in the presence of shim offsets.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Conclusion: Mean variation of the field homogeneity for different phases of the cardiac cycle varies between 54 and 65 Hz at 3T [3]. The highest offsets introduced during diffusion measurements in this study exceed the susceptibilities that would be expected in the heart at 3T and most probably represent a worst case scenario for the 7T environment. B₀ field inhomogeneity in a range of 2-3 Hz/cm produces ADC values with an error of less than 10%. Larger B₀-offsets will lead to significant geometric distortions and systematic errors in the ADC. Therefore, for the developed sequence geometric distortions are a good indicator if ADC values remain within an acceptable systematic error range. The results of our preliminary measurements show that the correction of ADC bias for moderate shim imperfections can be done by linearly approximating the dependence of b value and mixing time using a B₀ map. The results obtained here may also be relevant for other organs measured with a STE sequence especially when going to ultra high fields.

Acknowledgments: Supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF, grants: 01EO1004, 01EO1504)

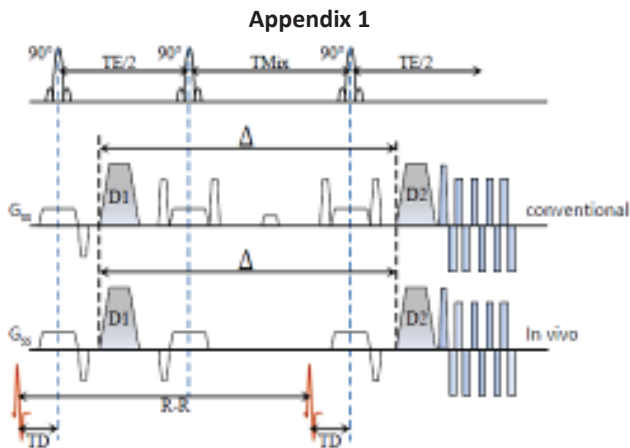


Fig.1: Conventional and in vivo approach to the stimulated echo imaging sequence with EPI readout

Appendix 2

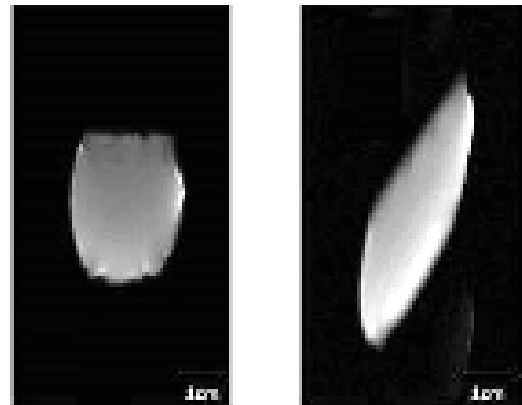


Fig.2: Geometric distortion for shim offsets of 0 su (left) and 300 su (right).

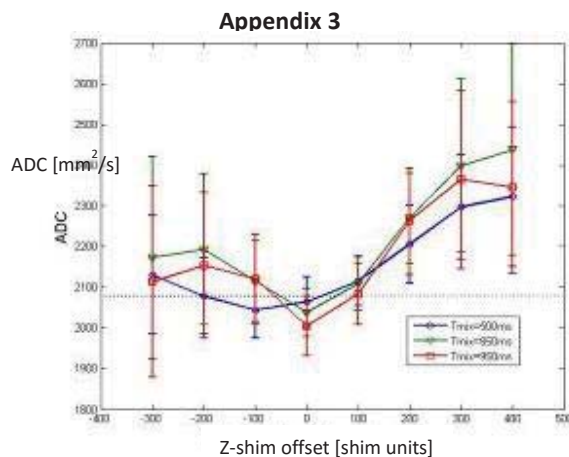


Fig.3: ADC values [mm²/s] measured with mixing times of 500, 850, 950 ms and artificial offsets of shim gradients along the z-axis. 1 [shim unit] corresponds to a center frequency offset of $\sim 0,43 \pm 0,15$ [Hz]. The dashed line indicates the reference ADC acquired with a spin echo diffusion sequence.

Literature

- [1] Edelman, R.R., et al., In vivo measurement of water diffusion in the human heart. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1994. 32(3): p. 423-428.
- [2] Paul Kinchesh, M.K., Karla L Miller, Sean Smart, Minimizing Diffusion Encoding of Slice Selection in Stimulated Echo Imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 2015. 23.
- [3] Miriam, R.K., et al., Cardiac phase-specific shimming (CPSS) for SSFP MR cine imaging at 3 T. *Physics in Medicine and Biology*, 2009. 54(20): p. N467.

40 Die quantitative Suszeptibilitätskartierung der weißen Hirnsubstanz in Abhängigkeit von der Nervenbahnorientierung zur Hauptmagnetfeldrichtung in der Magnetresonanztomographie

L. Mönch¹, J. Sedlacik²

¹Technische Universität Hamburg, Institut für Bildverarbeitungssysteme, Hamburg, Deutschland

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neuroradiologische Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland

Abstract: Current quantitative susceptibility mapping (QSM) algorithms show a dependency of the susceptibility values of myelinated fiber tracts with respect to the angle between the fiber and the main magnetic field. The strength of this anisotropic effect may be used as a biomarker, since less myelinated fibers, e.g. in case of neurodegenerative pathologies, may show a weaker anisotropy in QSM. However, these effects could not be found reliably for QSM in vivo in this study. The QSM values may be compromised by stronger effects, i.e. reconstruction artifacts, which could not be fully resolved within the limits of this study. However, a similar anisotropic effect of the effective transverse relaxation rate was found to be stable and reliable in vivo and may be a more promising parameter for a myelination biomarker.

Zusammenfassung: In aktuellen QSM Berechnungsmethoden wird eine Abhängigkeit der rekonstruierten Suszeptibilitätswerte von der Ausrichtung der Nervenbahnen innerhalb der weißen Hirnsubstanz relativ zum Hauptmagnetfeld beobachtet. Diese Abhängigkeit bietet sich zur Verwendung als Biomarker für die Demyelinisierung bei neurodegenerativen Erkrankungen an, da erwartet wird, dass weniger myelinisierte Fasern eine geringere Anisotropie der QSM Daten erzeugen. Diese Richtungsabhängigkeit konnte im Rahmen dieser Studie in den rekonstruierten Suszeptibilitätswerten aktueller QSM Berechnungsmethoden auf Grund von noch ungeklärten Überlagerungseffekten nicht in vivo nachgewiesen werden. Die Berechnung eines Biomarkers auf Grundlage der Richtungsabhängigkeit von R_2^* Daten erscheint allerdings vielversprechend.

Fragestellungen: Das Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) ist eine Postprocessing Technik in der Magnetresonanztomographie (MRT), die eine Abschätzung der Gewebesuszeptibilität auf Grundlage der Auswertung von Phasendaten aus Gradientenecho (GRE) Messungen liefert [1]. QSM ist eine aktuelle Weiterentwicklung des Susceptibility Weighted Imaging (SWI), welches im Gegensatz zum QSM eine rein qualitative Wichtung des Bildkontrastes mit der zugrunde liegenden Suszeptibilität ermöglicht.

Potentielle klinische Anwendungen des QSM liegen im Bereich der Quantifizierung von Eisen-, Kalzium- oder Gadoliniumablagerungen, der Volumenbestimmung von intrakraniellen Hämatomen sowie der Quantifizierung der Demyelinisierung bei neurodegenerativen Erkrankungen. Letztere beruht auf der Annahme, dass eine Abhängigkeit der rekonstruierten Suszeptibilitätswerte von der Ausrichtung der Myelinscheiden besteht, die bei geringerer Myelinisierung entsprechend geringer ausfällt. Diese Annahme beruht auf einer beobachteten Richtungsabhängigkeit der Phasendaten [2,3], aus denen die QSM-Werte berechnet werden.

In den physikalischen Modellen, die den aktuellen Berechnungsmethoden zugrunde liegen, wird die Richtungsabhängigkeit der rekonstruierten Suszeptibilität vernachlässigt [1]. Der Generalized Lorentzian Tensor Approach (GLTA) liefert ein Modell zur QSM Berechnung unter Berücksichtigung der Ausrichtung der Mikrostrukturen [4]. Eine Implementierung dieses Modells für die praktische Anwendung wurde bisher aufgrund der Komplexität der Berechnungsmethode nicht realisiert [3]. In dieser Arbeit werden die QSM-Werte von zwei allgemein verbreiteten QSM Berechnungsmethoden, der Threshold K-Space Division [5] (TKD) und der Morphology Enabled Dipole Inversion [6] (MEDI) hinsichtlich ihrer Sensitivität für die Faserausrichtung relativ zum Hauptmagnetfeld untersucht. Ziel der Arbeit ist es, die Abhängigkeit der QSM-Werte von der Ausrichtung der myelinisierten Nervenfaserbündel innerhalb der weißen Substanz zu erfassen und mit dem Winkel der Faserausrichtung zum Hauptmagnetfeld zu korrelieren. Davon ausgehend wird eingeschätzt ob eine generalisierte Richtungsabhängigkeit des QSM vorliegt und eine Nutzung der Methode zur Berechnung eines Biomarkers für den Grad der Myelinisierung möglich ist.

Material und Methoden: Die MRT Daten wurden mit einem 3 Tesla MRT Scanner (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) erhoben. Es wurden Testdaten von gesunden erwachsenen Probanden erhoben, sowie auf Daten einer am UKE laufenden klinischen Studie über neurodegenerative Erkrankungen bei Kleinkindern zurückgegriffen. Für die Validierung der Methoden werden weiterhin Messungen eines Probandens mit unterschiedlicher Ausrichtung des Kopfs relativ zum Hauptmagnetfeld des Scanners durchgeführt. Zur QSM Berechnung wird eine von Jan Sedlacik entwickelte MATLAB (R2014b, The Mathworks) Implementierung der TKD sowie die MEDI Toolbox [6] verwendet. Die QSM Berechnung ist in ein Postprocessing Framework eingebettet, in dem die Berechnung der QSM-Werte, die Berechnung der Faserausrichtung mithilfe des Diffusion Tensor Imagings (DTI) sowie die Registrierung der beiden Datensätze eingebunden ist. Das Framework ist in Form eines MATLAB Scripts realisiert, in das Funktionen der FMRIB Software Library [7,8,9,10] (FSL) eingebunden wurden.

Die durch das QSM rekonstruierte Suszeptibilität wird im Weiteren als scheinbare Suszeptibilität (χ_{app}) bezeichnet. χ_{app} wird aus den Phasendaten einer GRE Messung berechnet. Zur Bestimmung der Faserausrichtung werden zudem diffusionsgewichtete Messungen durchgeführt, aus denen mithilfe des DTI die fraktionale Anisotropie (FA) und der Winkel (ψ) des Haupteigenvektors des Diffusionstensors relativ zum Hauptmagnetfeld berechnet werden. Zum Vergleich der Methodik mit vorhergehenden Studien wird auch die effektive Relaxationsrate (R_2^*) aus den Magnitudendaten der GRE Messung berechnet.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Zur Auswahl der weißen Substanz innerhalb des Gehirns wird eine Maskierung aus den FA Daten erstellt ($FA > 0.5$). Die mit $FA > 0.5$ maskierten χ_{app} bzw. R_2^* Werte werden anschließend über den Winkel ψ aufgetragen. Die Richtungsabhängigkeit wird mit einer Kurve der Form

$$\chi_{app} = \chi_a * \sin(\psi)^2 + \chi_i$$

modelliert. χ_{app} setzt sich aus einem isotropen Anteil (χ_i) und einem anisotropen Anteil (χ_a) zusammen. Die Modellierungsfunktion ergibt sich aus dem GLTA [4], der die Anisotropie der zu Grunde liegenden Mikrostruktur auf das induzierte Magnetfeld und damit der daraus berechneten Suszeptibilität berücksichtigt. Die gleiche $\sin(\psi)^2$ Abhängigkeit findet sich auch bei der reversiblen Relaxationsrate (R_2') [11], was sich direkt auf die mit der GRE gemessenen effektiven transversalen Relaxationsrate (R_2^*) auswirkt.

$$R_2^* = R_{2,a}^* * \sin(\psi)^2 + R_{2,i}^*$$

Die Koeffizienten χ_a und $R_{2,a}^*$ werden durch eine Regressionsanalyse bestimmt und zur Quantifizierung der Stärke des richtungsabhängigen Effekts verwendet. Diese Korrelation wird unter der Annahme durchgeführt, dass sich die Gewebeszeptibilität in allen maskierten Strukturen der weißen Substanz gleich verhält. Um diese Annahme zu prüfen werden die intraindividuellen Messung mit unterschiedlicher Ausrichtung des Kopfes relativ zum Hauptmagnetfeld in ausgewählten Regionen verglichen.

Ergebnisse: Bei den hier vorgestellten Ergebnissen handelt es sich um die bisherigen Zwischenergebnisse einer laufenden Studie. Die finalen Ergebnisse werden im Juni 2016 im Rahmen einer Masterarbeit zusammengefasst.

Die Auswertung der Messungen mit unterschiedlicher Ausrichtung des Kopfes relativ zum Hauptmagnetfeld des Scanners (Abb.1) zeigt, dass die erwartete Richtungsabhängigkeit von χ_{app} in ausgewählten anatomischen Strukturen (Sehstrahlung) der weißen Substanz festgestellt werden kann. Im Bereich des Corpus Callosums und des Kortikospinaltrakts hingegen verhält sich der χ_{app} Verlauf genau entgegen dem angenommenen physikalischen Modell.

Der Vergleich der Probanden der Testgruppe und des Patienten zeigt einen Unterschied in der Richtungsabhängigkeit im R_2^* Plot (Abb.2). Die Amplitude der $\sin(\psi)^2$ Regression ist beim Patienten deutlich geringer ($R_{2,a}^* = 1,7$) als bei der Kontrollgruppe (mean = 3,1; std = 0,9). Im χ_{app} Plot (Abb.2) zeigt die Regression eine höhere Richtungsabhängigkeit beim Patienten ($\chi_a = 1,35$) als bei der Kontrollgruppe (mean = 0,37; std = 0,6).

Alle hier gezeigten Ergebnisse wurden mit der TKD Methode berechnet, die Ergebnisse der Berechnung mit der MEDI Methode sind qualitativ vergleichbar.

Schlussfolgerung: Die Korrelation der R_2^* Daten entspricht der Annahme, dass die Richtungsabhängigkeit primär von der Ausrichtung der Myelinschicht abhängig ist. Der $\sin(\psi)^2$ Verlauf ist sowohl im Vergleich ausgewählter anatomischer Strukturen mit verschiedener Ausrichtung des Kopfes als auch im Vergleich der gesamten weißen Substanz innerhalb einer Messung zu beobachten. Dieses Ergebnis ist mit den Werten von Denk [2] vergleichbar.

Im χ_{app} Plot zeigt der Patient mit verminderter Myelinisierung eine höhere Richtungsabhängigkeit als die Kontrollgruppe. Dies widerspricht der Annahme über die Richtungsabhängigkeit der Suszeptibilität innerhalb der weißen Substanz. Eine Erklärung für die Diskrepanz des physikalischen Modells und der experimentellen Daten ist, dass die Korrelation zwischen χ_{app} und Ausrichtung der Nervenfasern von Effekten überlagert wird, die um ein Vielfaches stärker sind als die zu untersuchende Richtungsabhängigkeit. Dies wird deutlich durch die Abweichung von der Modellierung und die hohe Standardabweichung von χ_{app} innerhalb des Corpus Callosums (Abb.1). Daher kann die Richtungsabhängigkeit der Suszeptibilität nicht allgemeingültig nachgewiesen werden. Die TKD und MEDI Softwaremodule zur QSM Berechnung werden zurzeit mit synthetisierten Daten getestet. Dadurch soll überprüft werden, ob die Überlagerung des Effektes auf der Sensibilität der QSM Berechnung für Artefakte in den Phasendaten, der Implementierung der QSM Berechnung oder auf der Annahme des physikalischen Modells beruht.

Auf der Grundlage der bisherigen Ergebnisse erscheint die Verwendung von R_2^* Daten zur Berechnung des Biomarkers vielversprechender als die Verwendung von χ_{app} aus der QSM Berechnung.

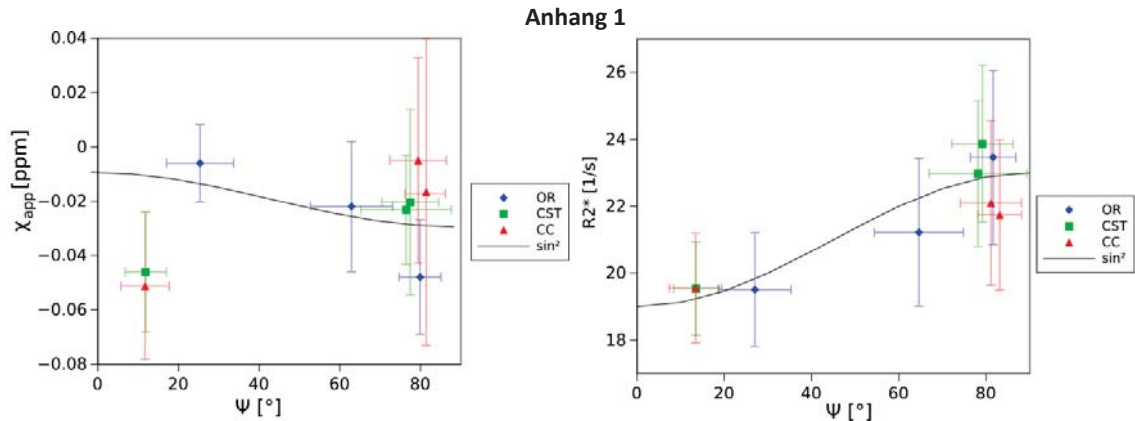


Abb.1: Die Richtungsabhängigkeit von χ_{app} und R_2^* bei verschiedener Ausrichtung des Kopfes relativ zum Hauptmagnetfeld. Aufgetragen sind die Mittelwerte innerhalb ausgewählter anatomischer Strukturen innerhalb der weißen Substanz: Sehstrahlung (OR), Kortikospinaltrakt (CST), Corpus Callosum (CC).

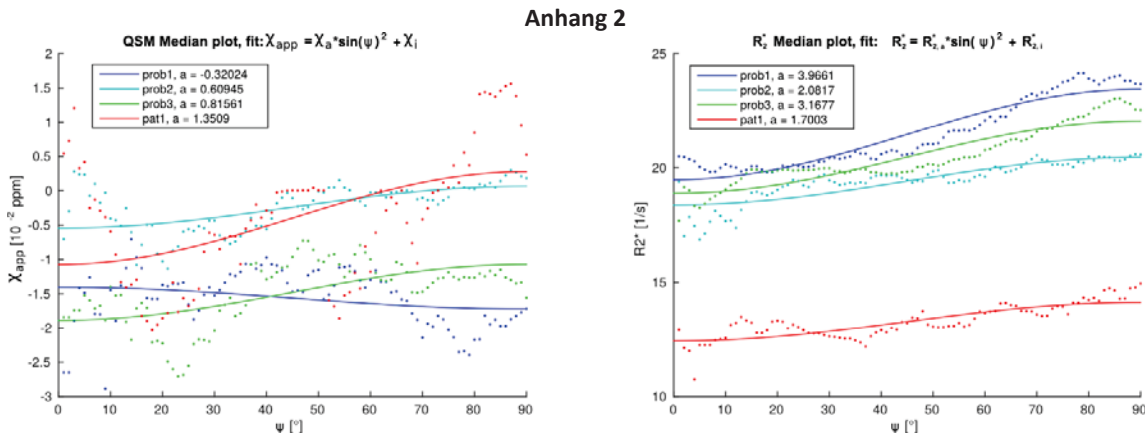


Abb.2: Die Richtungsabhängigkeit von χ_{app} und R_2^* bei den Probanden der Kontrollgruppe und einem Patienten (pat1) mit verminderter Myelinisierung

Literatur

- [1] Schweser, F.: Foundations of MRI phase imaging and processing for Quantitative Susceptibility Mapping (QSM), Z. Med. Phys. 26(2016) 6–34
- [2] Denk, C.: The influence of white matter fibre orientation on MR signal phase and decay, NMR Biomed, 24(3):246-52 (2011)
- [3] Lee, J.: Sensitivity of MRI resonance frequency to the orientation of brain tissue microstructure, PNAS (2010)
- [4] Yablonskiy, D.: Generalized Lorentzian Tensor Approach (GLTA) as a Biophysical Background for Quantitative Susceptibility Mapping, Magnetic Resonance in Medicine 73:757–764 (2015)
- [5] Wharton, S.: Susceptibility mapping in the human brain using threshold-based k-space division. Magn Reson Med 81(3):211-8 (2011)
- [6] Liu, J.: Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map, NeuroImage, 59(3):2560-8 (2012)
- [7] Smith, S.: Fast robust automated brain extraction, Human Brain Mapping, 17(3):143-155 (2002)
- [8] Jenkinson, M.: A global optimisation method for robust affine registration of brain images, Medical Image Analysis, 5(2):143-156 (2001)
- [9] Jenkinson, M.: Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. Neuroimage, 17(2):825-841 (2002)
- [10] Jesper, L.: An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging, NeuroImage, 125:1063-1078 (2016)
- [11] Yablonskiy, D.: Theory of NMR Signal Behavior in Magnetically Inhomogeneous Tissues: The Static Dephasing Regime, MRM 32:749-763 (1994)

41 Untersuchung der MR-Sicherheit von Tantal-Markern für die Bestrahlungsplanung in der Protonentherapie von Augentumoren: Eine 7.0T Studie

E. Oberacker¹, K. Paul¹, T. Huelnhagen¹, L. Winter¹, C. Oezerdem¹, A. Els¹, A. Pohlmann¹, L. Boehmert¹, S. Kox¹, M.- C. Ku¹, O. Stachs², A. Weber^{3,4}, J. Heufelder^{3,4}, T. Niendorf^{1,5}

¹Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz Gemeinschaft, Berlin Ultrahigh Field Facility, Berlin, Deutschland

²Universität Rostock, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Rostock, Deutschland

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Augenheilkunde, Berlin, Deutschland

⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, BerlinProtonen, Berlin, Deutschland

⁵Experimental and Clinical Research Center, a joint cooperation between the Charité Medical Faculty and the Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung: Diese Arbeit untersucht die MR-Sicherheit okularer Tantal-Marker, welche für die Planung der Protonenbestrahlung von Augentumoren verwendet werden. Die RF-Energiedeposition (SAR) und damit induzierte Erwärmung wurden untersucht, sowie die magnetische Anziehung des Implantates und Suszeptibilitätsartefakte. Eine geringe Erhöhung der Energieabsorption war für SAR_{0.01g} detektierbar, jedoch nicht für SAR_{1g}. Es wurde keine messbare magnetische Anziehung des Implantats beobachtet. MR Bildgebung bei 7.0T zeigte Suszeptibilitätsartefakte geringen Ausmaßes. Unsere Ergebnisse zeigen, dass okulare Tantal-Marker kein kategorisches Ausschlusskriterium für 7.0T MRT darstellen.

Abstract: This work examines the MR safety of ocular tantalum markers used in proton beam therapy of ocular tumors. RF power deposition (SAR) and induced heating were simulated. Image artifacts and magnetic attraction of the implant were assessed. Minor local increase of SAR was detectable for SAR_{0.01g} but not for SAR_{1g}. Magnetic attraction was not detectable. Imaging at 7.0T showed only small artifacts. Our studies indicate that intraocular tantalum markers do not constitute a *per se* contraindication for 7.0T MRI.

Einleitung: MRT findet zunehmend Verwendung in der ophthalmologischen Bildgebung [1-3] und ermöglicht hier die Unterstützung der Diagnose sowie der Protonenbestrahlung von Augentumoren [4]. Patienten, für die diese Art der Strahlentherapie vorgesehen ist, unterziehen sich einer Implantation metallischer Marker, die für die Tumorlokalisierung, die Bestrahlungsplanung sowie die Patientenpositionierung zu Beginn der Bestrahlung essentiell sind [4]. Offene Fragen bestehen, ob MRT bei Anwesenheit der Implantate in direkter Nähe der Implantate Wirkungen induziert, die die Sicherheit und Gesundheit des Patienten beeinträchtigen können. In dieser Studie untersuchen wir detailliert die Einflüsse der Ultrahochfeld-MRT bei 7.0T auf Temperatur- sowie Positionsänderungen der Implantate, die sich negativ auf die Diagnose oder die Patientenpositionierung auswirken können. Zusätzlich wurden potentielle Bildartefakte im Zusammenhang mit räumlichen Informationen zu den Implantaten sowie des Tumors untersucht.

Material und Methoden:

MR-Sicherheit – Messung des Auslenkungswinkels: Eine intern gefertigte Halterung mit Winkelskala und einem Krümmungsradius von ca. 25 cm wurde am Ort des stärksten Feldgradienten auf dem Patiententisch eines 7.0 T MR Scanners (Magnetom, Siemens, Erlangen, Deutschland) positioniert. Das Implantat wurde an einem medizinischen Garn (USP 9-0; Johnson&Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland) aufgehängt, das die Anforderung $m_{\text{Garn}} < 1\% \cdot m_{\text{Implantat}}$ erfüllt [5].

– **SAR-Mittelung:** Elektromagnetische Feld-Simulationen (Sim4Life, Zürich, Schweiz) wurden in einem homogenen Messphantom durchgeführt ($\sigma=0.94\text{S/m}$, $\epsilon=79$; Annäherung an die Sklera), wobei ein Schmetterlingsdipol für die HF Anregung bei 298MHz verwendet wurde [6]. Durch die geringe Größe des Implantats (Fig.1a), führt eine Mittelung der spezifischen Absorptionsrate (SAR) über 1g (Kantenlänge ($a = 9.8 \text{ mm}$)³ im homogenen Phantom) zu signifikantem Verschmieren der SAR-Spitzenwerte (rechte Spalte in Fig.1). Ein kleineres Mittelungsvolumen ist notwendig, um die Energiefoki an den Implantatenden akkurat zu beschreiben. Für die Bestimmung eines dazu geeigneten Mittelungsvolumens wurde die SAR-Verteilung für eine Reihe von Mittelungsvolumina (Fig.1e) mit der dazugehörigen RF-induzierten Temperaturverteilung verglichen (Fig.1d).

– **SAR-Auswertung:** SAR-Spitzenwerte wurden auf ihre Abhängigkeit von einer Reihe geometrischer Parameter untersucht: (i) die An- oder Abwesenheit der Löcher im Implantat bzw. Ihre Orientierung ϑ zum elektrischen Feld; (ii) die Distanz zwischen dem untersuchten Objekt und der RF-Antenne und (iii) die Orientierung des Messobjektes zum elektrischen Feld, wenn es parallel (γ_{\parallel}) oder rechtwinklig (γ_{\perp}) zu den Feldlinien rotiert wird.

– **RF-induzierte Erwärmung:** Erste Temperatursimulationen vergleichen die Erwärmung an der Oberfläche des Messphantoms mit der Erwärmung am distalen Ende des Messobjektes sowie im leeren Messphantom für eine Anregung mit $P_{\text{in}} = 1\text{W}$ über 60s.

MR-Kompatibilität: Die Schwere der Suszeptibilitätsartefakte wurde an einem ex-vivo Tumorage mit bestückt mit vier Tantal-Markern untersucht. T₁-gewichtete Gradienten-Echo (GRE) Bilder sowie T₂-gewichtete und diffusionsgewichtete RARE Bilder wurden bei 7.0 T mit einer speziellen RF-Augenspule [2] und bei 9.4 T (Biospec 94/20 USR, Bruker Biospin, Ettlingen, Deutschland) mit einem 35mm Quadratur-Volumenresonator aufgenommen.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Ergebnisse:

MR-Sicherheit – *Messung des Auslenkungswinkels*: Am Messort, der Position des stärksten B_0 -Gradienten, wurde keine Auslenkung aus der vertikalen Achse detektiert.

– *SAR-Mittelung (Abbildung 1)*: Um ein adäquates Mittelungsvolumen zu bestimmen, wurden zwei Kriterien gestellt: 1) Mittelgroße ($m_{\text{avg}} > 0.015\text{g}$ Gewebeequivalent) Mittelungsvolumina erzeugen einen dritten Hotspot, der zentriert über dem Messobjekt auftritt. Dieser entsteht, wenn das Mittelungsvolumen groß genug ist, um beide Hotspots am Messobjekt zu erfassen. Ein ausreichend kleines Volumen sollte diesen dritten Hotspot nicht generieren. 2) Die Verschmierung des Hotspots wird mittels FWHM in Profil II quantifiziert und sollte 15% nicht überschreiten. Diese Kriterien werden von $m_{\text{avg}} = 0.01\text{g}$ erfüllt.

– *SAR-Auswertung (Abbildung 2)*: (a) Die Orientierung ϑ der Löcher hat keinen Einfluss auf die induzierten SAR-Spitzenwerte. Eine Annäherung des Implantats durch eine Scheibe erlaubt daher eine Verallgemeinerung des Modells und wurde für die weiteren Simulationen verwendet. (b) Induzierte SAR-Werte zeigen einen exponentiellen Abfall ($R^2=1$) mit zunehmender Distanz zur Antenne. (c) Das gleiche Verhalten kann auch im leeren Phantom beobachtet werden ("Hintergrund-SAR", $R^2=1$) was (d) einen linearen Zusammenhang nahelegt ($R^2=1$). (e,f) Wird das Messobjekt aus den elektrischen Feldlinien herausgedreht (γ_{\perp}), folgt die Abnahme der $\text{SAR}_{0.01\text{g}}$ -Werte einer Kosinus-Funktion. (g) Rotation um die Feldlinien dagegen zeigt keinen Einfluss auf die induzierten SAR-Werte. Die Ergebnisse lassen sich zu einer Transferfunktion zusammenfassen, die eine *a priori* Abschätzung der induzierten SAR-Werte am Implantat $\text{SAR}_{(w)}$ ermöglicht, sofern die Hintergrundanregung der Antenne $\text{SAR}_{(w/o)}$ sowie die Orientierung des Implantats γ_{\perp} zu den elektrischen Feldlinien bekannt sind:

$$\text{SAR}_{0.01\text{g}(w)}(\gamma_{\perp}) = 1.54 \cdot (0.1 \cdot \cos(2\gamma_{\perp}) + 0.87) \cdot \text{SAR}_{0.01\text{g}(w/o)} + 0.3 \frac{\text{W}}{\text{kg}}$$

Dies ermöglicht eine individuelle Abschätzung der SAR-Erhöhung für jeden Patienten ohne zusätzliche, zeitintensive Simulationen.

– *RF-induzierte Erwärmung (Abbildung 2 h)*: Temperatursimulationen zeigen, dass bereits nach einer Anregung von 2s die stärkste Erwärmung von $\Delta T_{\text{max, Surface}} = 1.3\text{mK}$ an der Oberfläche des Messphantoms detektiert wird, während am Implantat lediglich eine Temperaturerhöhung von $\Delta T_{\text{Disk}} = 1.2\text{mK}$ auftritt. Am Implantat ist der Temperaturanstieg direkt zu Beginn der Anregung sehr stark. Nach 4s ist die zusätzliche Erwärmung konstant ($\delta T = 1.2\text{mK}$). Dies führt nach 60s zu einer Temperaturerhöhung von $\Delta T_{\text{Disk}} = 18\text{mK}$ am Implantat vs. $\Delta T_{\text{Empty}} = 16.8\text{mK}$ an der gleichen Stelle im leeren Phantom. Der größte Temperaturanstieg wird mit $\Delta T_{\text{max, Surface}} = 31.6\text{mK}$ an der Oberfläche gemessen.

MR Kompatibilität (Abbildung 3): Bei 7.0T wurden Suszeptibilitätsartefakte mit Abmessungen von weniger als 5mm in allen Orientierungen und GRE/RARE Sequenzen detektiert. Die Artefakte haben keinen störenden Einfluss auf die diagnostische oder die quantitative Auswertung der Daten. Die Messungen der Diffusionswerte (ADC) bei 7.0 T stimmen mit den 9.4 T Ergebnissen gut überein.

Schlussfolgerung: Geringfügige Erhöhung der Energieabsorption konnte bei $\text{SAR}_{0.01\text{g}(w)}$ detektiert werden jedoch nicht bei $\text{SAR}_{1\text{g}(w)}$. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die okularen Tantal-Marker, wie sie in der Klinik für die Planung der Protonenbestrahlung verwendet werden, kein *per se* Ausschlusskriterium für 7.0T MRT darstellen. Es gibt keine Veranlassung, Patienten mit diesen Implantaten kategorisch von MRT-Untersuchungen bei 7.0T auszuschließen. Die Bildgebung kann unter Vorbehalt erfolgen, sofern alle sicherheitsrelevanten Informationen (verwendete Hardware/Position der Implantate) vorliegen und evaluiert wurden. Dies ebnet den Weg zu hochauflöser MRT von Patienten mit okularen Tantal-Markern, die von MR-unterstützter Diagnose, Protonentherapie und Therapiekontrolle profitieren können.

Anhang 1

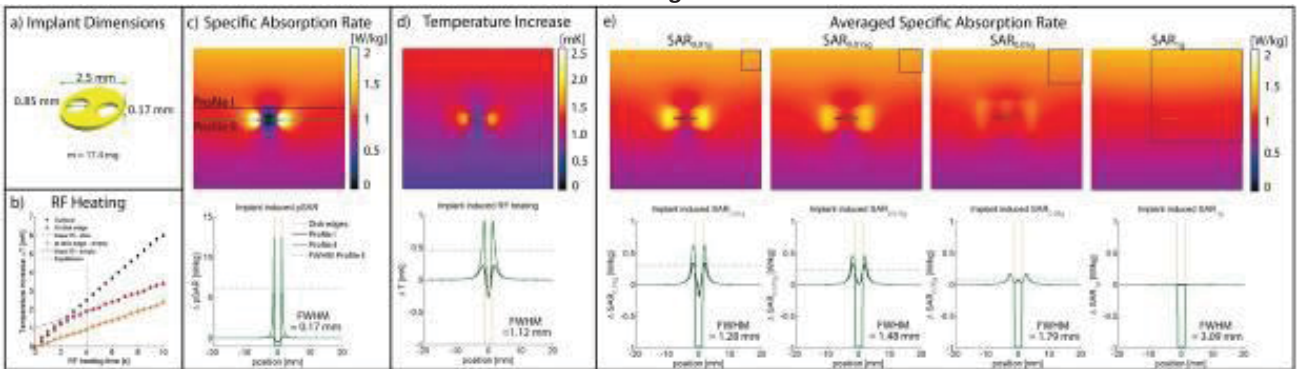


Abb. 1: a) Abmessungen des Implantats. b) RF-induzierter Temperaturverlauf an der Oberfläche des Messphantoms zentral unterhalb der Antenne (schwarz); am distalen Ende des Messobjektes (rot) und an der gleichen Position im leeren Phantom (gelb). Ein linearer Fit wurde auf die Daten des leeren Phantoms angewandt und eine Gerade gleicher Steigung wurde an die Daten des Implantats angelegt. Nach 4s folgt die Temperatur am Implantat der selben linearen Erhöhung, die auch im leeren Phantom gemessen wird. c) Oben: Voxel-SAR bei einer Auflösung von $(0.05\text{mm})^3$; Unten: ΔSAR -Profile (Messobjekt – Hintergrund) an der angegebenen Position. d) Temperaturerhöhung nach einer Anregung von 4s. Oben: Temperaturverteilung; Unten: $\Delta\text{Temperatur}$ (Messobjekt - Hintergrund). e) Gemittelte SAR für verschiedene Mittelungsmassen. Von links nach rechts: $m_{\text{avg}}=0.01\text{g}$, Kantenlänge im homogenen Phantom (blaue box) $a=2.11\text{mm}$; $m_{\text{avg}}=0.015\text{g}$, $a=2.43\text{mm}$; $m_{\text{avg}}=0.05\text{g}$, $a=2.9\text{mm}$; $m_{\text{avg}}=1\text{g}$, $a=9.8\text{mm}$. Oben: avg SAR Verteilung; Unten: ΔSAR Profile. Simulierte Eingangsleistung $P_{\text{in}}=1\text{W}$.

Anhang 2

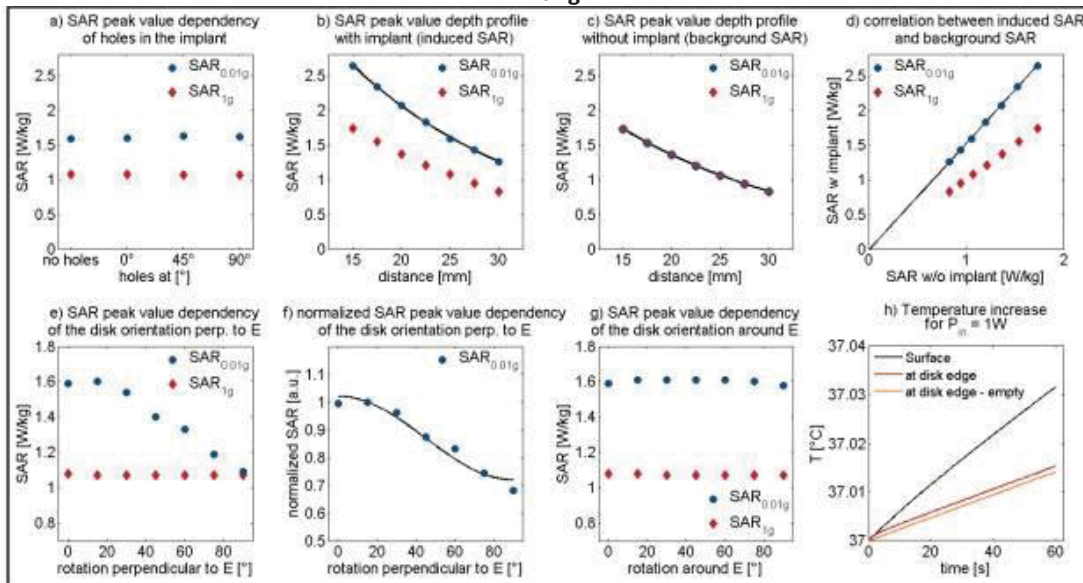


Abb. 2: (a-g) SAR-Spitzenwerte für $\text{SAR}_{0.01\text{g}}$ und $\text{SAR}_{1\text{g}}$. (a) Einfluss der Orientierung θ der Löcher in Bezug zum elektrischen Feld. Einfluss des Abstandes von der Antenne mit Messobjekt (b) und im leeren Phantom (c). (d) lineare Korrelation zwischen b) und c). (e,f) Rotation des Messobjektes aus den Feldlinien. (g) Rotation des Messobjektes um die Feldlinien. (h) Temperaturverlauf an der Oberfläche des Phantoms (schwarz), am distalen Ende des Messobjektes (rot) und an der gleichen Position im leeren Phantom (gelb) für $P_{\text{in}} = 1\text{W}$, $t = 60\text{s}$.

Anhang 3

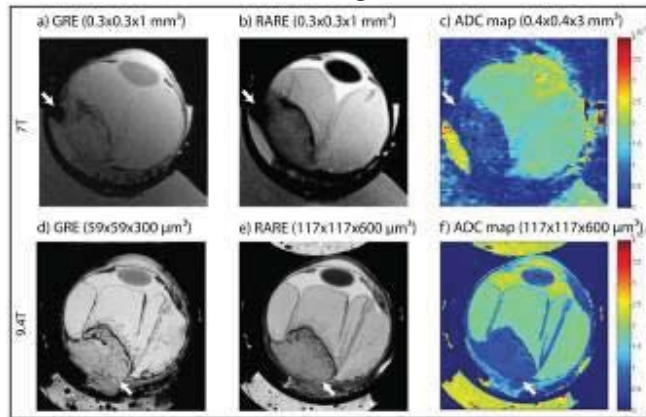


Abb. 3: Aufnahmen eines ex-vivo Auges mit Tumor und Tantal-Markern bei 7.0 T und 9.4 T. Alle anatomischen Aufnahmen zeigen die Abgrenzungen zwischen der intra-okularen Raumforderung, der fortgeschrittenen Netzhautablösung und dem kleinen verbleibenden Anteil des gesunden Glaskörpers. Die bei 7.0T ausgewählte Schicht (a,b) beinhaltet ein Artefakt, das durch einen Tantal-Marker verursacht wurde (Pfeil). Nachdem das Auge für die Bildgebung bei 9.4T in eine andere Halterung umgelagert wurde, konnte die gleiche Schichtposition nicht reproduziert werden. Die bei 9.4T abgebildete Schicht (d,e) zeigt den Ansatz des Sehnervs (Pfeil), der noch gut sichtbar vom Tumor getrennt ist. Dies wurde von histologischen Befunden bestätigt. Die Werte für den Diffusionskoeffizienten (ADC) gemessen bei 7.0 T (c) und 9.4 T (f) stimmen gut überein (7.0T vs. 9.4T: Subretinaler Raum= $(1.75 \pm 0.11) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $(1.84 \pm 0.05) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; Tumor = $(0.58 \pm 0.29) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $(0.57 \pm 0.13) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; Glaskörper= $(0.22 \pm 0.06) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $(0.22 \pm 0.05) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Referenzen

- [1] Paul, K., et al., *Diffusion-Sensitized Ophthalmic Magnetic Resonance Imaging Free of Geometric Distortion at 3.0 and 7.0 T: A Feasibility Study in Healthy Subjects and Patients With Intraocular Masses*. Investigative radiology, 2015. **50**(5): p. 309-321.
- [2] Graessl, A., et al., *Ophthalmic magnetic resonance imaging at 7 T using a 6-channel transceiver radiofrequency coil array in healthy subjects and patients with intraocular masses*. Investigative radiology, 2014. **49**(5): p. 260-270.
- [3] Beenakker, J.-W.M., et al., *Clinical evaluation of ultra-high-field MRI for three-dimensional visualisation of tumour size in uveal melanoma patients, with direct relevance to treatment planning*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2016: p. 1-7.
- [4] Höcht, S., et al., *Proton therapy of Uveal melanomas in Berlin*. Strahlentherapie und Onkologie, 2004. **180**(7): p. 419-424.
- [5] International, A., *Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment*, in F2052/15, A. International, Editor 2015: West Conshohocken, PA.
- [6] Winter, L., et al., *Design and Evaluation of a Hybrid Radiofrequency Applicator for Magnetic Resonance Imaging and RF Induced Hyperthermia: Electromagnetic Field Simulations up to 14.0 Tesla and Proof-of-Concept at 7.0 Tesla*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e61661.

42 Magnetresonanzbildgebung (MRI) und Spektroskopie (MRS) bei Sarkopenie zur Visualisierung der Muskelmorphologie und Quantifizierung von intramuskulärem Fett

A. Grimm^{1,2}, H. Meyer², M. Nittka², E. Raithel², M. Uder³, A. Friedberger¹, M. Teschler¹, W. Kemmler¹, K. Engelke¹, H. Quick^{1,4}

¹Institut für Medizinische Physik, Erlangen, Deutschland

²Siemens Healthcare GmbH, Product Definition & Innovation, Erlangen, Deutschland

³Universitätsklinikum Erlangen, Radiologisches Institut, Erlangen, Deutschland

⁴Universität Duisburg-Essen, Erwin L. Hahn Institut für MR-Bildgebung, Essen, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Sarkopenie beschreibt Muskelschwund sowie Muskeldegeneration durch Fettinfiltration von Muskelgewebe. Wir entwickelten ein MRI Protokoll (T1w TSE, PDw SPACE, PDw TSE Dixon, q-Dixon und HISTO) zur Quantifizierung dieser Degeneration und untersuchten damit zweimal 54 Patientinnen, welche an Ganzkörper-Elektromyostimulationstraining teilnahmen. Erste Ergebnisse zeigen, dass die Bilddaten zur Bestimmung von Muskelvolumen, Fettanteilen und Fettverteilung verwendet werden können. Eine Korrelation zwischen den quantitativen Sequenzen HISTO und q-Dixon und eine Beziehung zwischen Fettanteilen und Muskelkraft konnte gezeigt werden.

Englisch:

Sarcopenia describes muscle wasting and degeneration due to fatty infiltration. We developed an MRI protocol (T1w TSE, PDw SPACE, PDw TSE Dixon, q-Dixon, and HISTO) for quantifying this degradation and applied it twice to 54 patients performing whole-body-electromyostimulation training. Initial results show that image data can be used for determination of muscle volumes, fat fractions, and fat distribution. A correlation between the quantitative sequences HISTO and q-Dixon and a relation between fat fraction and strength could be shown.

Fragestellungen: Sarkopenie beschreibt den vor allem im höheren Alter auftretenden, zunehmenden Muskelabbau und die damit einhergehende Reduktion von Muskelmasse, -kraft und -leistung [1]. Im Zuge der Muskeldegeneration wird Muskelgewebe durch intramuskuläres Fett ersetzt und der Muskel zunehmend in seiner Funktion eingeschränkt. Ziel dieser Studie war die Quantifizierung von Muskelvolumen und intramuskulärem Fett bei Sarkopenie mittels eines zuvor speziell entwickelten MRT-Sequenzprotokolls und der Vergleich der mittels verschiedener Sequenzen erlangten quantitativen Ergebnisse.

Material und Methoden: 54 Frauen mit Sarkopenie (> 70 J, $77 \text{ J} \pm 4 \text{ J}$ ($\text{MV} \pm \text{SD}$)), randomisiert in eine Kontrollgruppe ($n_1 = 19$) und eine Muskeltrainingsgruppe ($n_2 = 35$), wurden im Abstand von 3 Monaten zweimal mit einem 3 Tesla System (MAGNETOM Skyra^{fit}, Siemens, Erlangen) untersucht. Zwischen beiden MRT-Untersuchungen wurde einmal wöchentlich Ganzkörper-Elektromyostimulation (EMS) (miha bodytec, Gersthofen) Training (20 min, 85 Hz, 350 ms, 6 s EMS - 4 s Pause) ausgeführt.

Die MRT-Bildakquisition erfolgte mittig am Oberschenkel des jeweils linken Beins, (18-Kanal BodyFlex Oberflächenspule) und beinhaltete die folgenden Sequenzen: T1w TSE, PDw SPACE, PDw TSE Dixon, q-Dixon und HISTO im M. semitendinosus.

Die Messzeit des gesamten Protokolls (inkl. Lokalisierung) betrug 16:17 min. Detaillierte Sequenzparameter sind in Tab. 1 aufgeführt. Zur korrekten Fettquantifizierung wurden mittels q-Dixon sechs Kontraste (Echos) aufgenommen [2, 3]. Einem T₁-Bias wurde mit einem geringen Kippwinkel von 4 Grad entgegen gewirkt und der T₂*-Zerfall als Freiheitsgrad bei der Parameterextraktion behandelt [4, 5]. Der Fett- und Wasseranteil wurde als parametrische Karten berechnet. Die spektroskopische Fettquantifizierung (HISTO) erfolgte mittel Extrapolation der Wasser- und Fettintegrale zu TE = 0 aus der exponentiellen Anpassung der Signalpeaks zu den sechs aufeinanderfolgenden TEs [6]. Das lange TR von 3000 ms wurde gewählt, um einen T₁-Bias zu vermeiden [4, 7]. Um die Ergebnisse der beiden Fettanteilmessungen q-Dixon und HISTO zu vergleichen, wurde das mittels HISTO spektroskopierte Volumen manuell in die q-Dixon Fettanteilkarte übertragen, der Fettanteil im Voxel berechnet und mit dem Fettanteil aus HISTO auf Korrelation geprüft.

Zusätzlich wurde für alle Patientinnen die maximale isokinetische Extensions- und Flexionskraft (0,6 m/s) mittel Beinpresse (Con-Trex LP physiomed, Schnaittach) zur Baseline- und Follow-up-Untersuchung gemessen.

Ergebnisse und Diskussion: Alle 54 Patientinnen wurden erfolgreich mit allen geplanten Sequenzen untersucht.

Abb. 1 bzw. Abb. 2 zeigen ausgewählte Ergebnisse der T1w TSE Sequenz bzw. der q-Dixon Sequenz beispielhaft für eine Patientin. Die unterschiedlichen Sequenzen sollen zur Quantifizierung verschiedener Parameter dienen: T1w TSE und PDw SPACE Sequenzen zeigen hohe Orts- und Kontrastauflösung und sind dadurch zur morphologischen Analyse und Bestimmung des Muskelvolumens geeignet. PDw SPACE hat den zusätzlichen Vorteil einer geringeren Schichtdicke. Die Übergänge zwischen Muskel und Fett sind in Dixon Opposed-Phase-Bildern (Abb. 2c) stets dunkel dargestellt, da in diesen Bereichen ähnliche Konzentrationen von Wasser und Fett vorliegen. Diese eignen sich daher zur Segmentierung individueller Muskeln [2]. q-Dixon Fett- und Wasseranteilkarten (Abb. 2a, b) geben zusätzlich Information zur Gewebezusammensetzung.

Abb. 3 zeigt eine q-Dixon Fettanteilkarte der Follow-up Untersuchung nach manueller Segmentierung und prozentualer Fettberechnung für die einzelnen Oberschenkelmuskeln (b) im Vergleich mit einem anatomischem Oberschenkelmuskulatur-Modell (a) [8]. Die so erhaltenen Fettanteile der einzelnen Muskeln können auf Korrelation mit der Beinkraft von Patienten getestet werden. Durch die Beinextension beanspruchte Muskeln sind M. vastus lateralis, M. rectus femoris, M. vastus intermedius und M. vastus medialis (Quadrizeps Femoris), während der Großteil der Flexionskraft (37%) vom M. semimembranosus getragen wird [9]. Die

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

maximale isokinetische Bein-Extension- bzw. -Flexionskraft zur Follow-up-Untersuchung der in *Abb. 1-3* gezeigten, 74-jährigen Patientin war 1180 N bzw. 266 N, während die durchschnittlichen Werte für alle Patientinnen bei $1261 \text{ N} \pm 393 \text{ N}$ bzw. $479 \text{ N} \pm 203 \text{ N}$ lagen. Dies könnte den hohen Fettanteil von 25,9% im M. semimembranosus der gezeigten Probandin zusammen mit der verglichen niedrigen Flexionskraft erklären, muss aber vor einer finalen Schlussfolgerung noch für das gesamte Patientenkollektiv geprüft werden. Hierfür ist im nächsten Schritt ein robuster, automatischer Segmentieralgorithmus zu entwickeln.

Generell gilt Spektroskopie als Goldstandard und speziell HISTO als akkurate, reproduzierbare Methode der Fettquantifizierung [6, 10]. Da es sich beim Muskel aber um ein flexibel verformbares und im Falle von Sarkopenie, inhomogenes Gewebe handelt, ist die Reproduzierbarkeit der Positionierung in Verlaufsmessungen gering. Anderes als bei Spektroskopie, ist die Bestimmung der Veränderung von Muskelparametern mit quantitativen bildgebenden Sequenzen (*Abb. 2*) reproduzierbar und repräsentativer, da hier der gesamte Muskel ausgewertet wird. Zur Validierung der Ergebnisse wurden die gemessenen Fettanteile von HISTO und q-Dixon einzelner Voxel (*Abb. 4a, c*) für alle Probandinnen mittels linearer Regressionsanalyse auf Korrelation geprüft. Die Ergebnisse sind in *Abb. 4c* dargestellt. Das hohe Bestimmtheitsmaß R^2 (Baseline: 0,8434; Follow-up: 0,8593) spricht für eine hohe Korrelation zwischen den mittels HISTO und q-Dixon gemessenen Fettanteilen. Allerdings zeigt sich auch ein Offset der Trendkurve und in HISTO Fettanteile, welche die durch q-Dixon gemessenen Werte durchschnittlich um einen Faktor größer drei (Baseline: $3,43 \pm 0,71$; Follow-up: $3,46 \pm 0,64$) übersteigen. Diese Differenz der tatsächlich gemessenen Fettanteile soll im nächsten Schritt durch gewebespezifische Optimierung der q-Dixon Echozeiten angegangen und behoben werden. Gelingt dies, so könnte q-Dixon als reproduzierbare, repräsentative und exakte Methode zur Quantifizierung von Muskelfett eingesetzt werden.

Schlussfolgerung: Die bisherigen Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass MRI zur Messung von quantitativen Parametern der Muskeldegeneration geeignet ist.

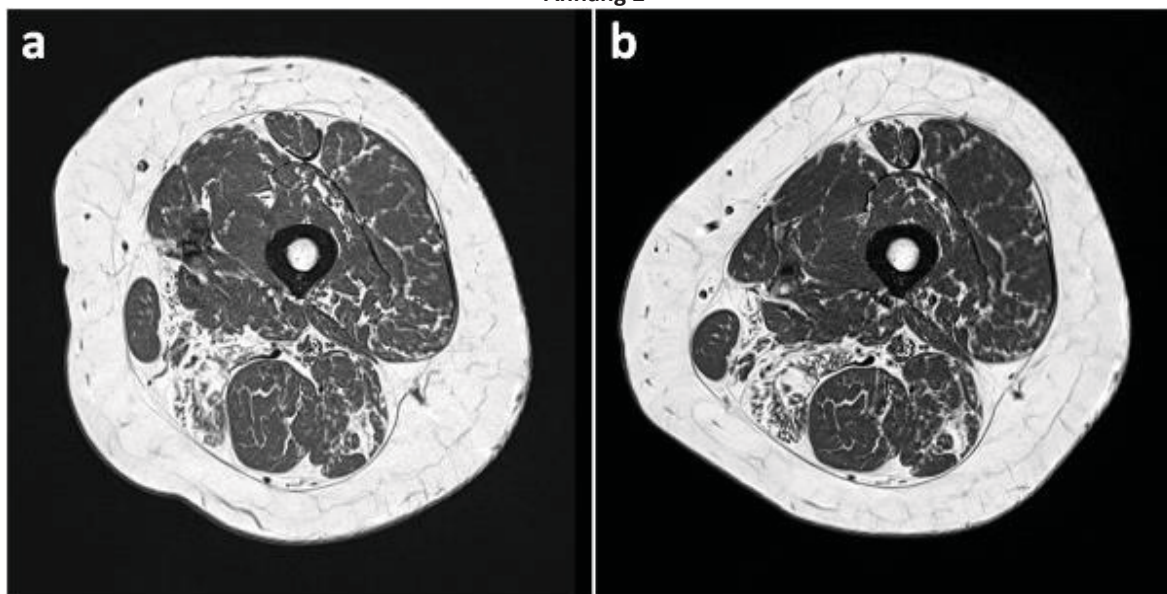
Das Projekt wurde von der Bayerischen Forschungsstiftung (FORMOSA AZ-1044-12) gefördert.

Anhang 1

Sequenz	Voxelgröße [mm ³]	Schichten	FoV [mm ²]	TR [ms]	TE [ms]	Mittelungen	PAT	Bandbreite [Hz/px]	Echozahl	TA [min]
T _{1w} TSE	0,5 x 0,5 x 3,0	34	250 x 250	844	14	1	2, GRAPPA	488	n.a.	2:54
PDw SPACE	0,7 x 0,7 x 0,7	144	250 x 250	1100	56	1.5	2, GRAPPA	534	n.a.	6:18
PDw TSE Dixon	0,5 x 0,5 x 3,0	34	250 x 250	3000	44	1	2, GRAPPA	514	2	4:23
q-Dixon	0,8 x 0,8 x 3,0	36	250 x 250	13,45	1,99; 3,83; ...; 11,19 ms	1	off	780	6	1:15
HISTO	10 x 10 x 10	n.a.	n.a.	3000	12; 24; 36; 48; 72 ms	4	n.a.	1200	5, STEAM	1:00

Tab. 1: Detaillierte Sequenzparameter des MR-Bildgebung und -Spektroskopie Oberschenkelmuskulatur-Protokoll bei Sarkopenie.

Anhang 2



19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Abb. 1: T₁w TSE Baseline (a) und dreimonatige Follow-up (b) Untersuchung einer Patientin (74 Jahre) der EMS-Trainingsgruppe. Die Sequenzen der entsprechenden Schicht zeigen eine exzellente Abgrenzung von Muskel und Fett bei hoher räumlicher Auflösung.

Anhang 3

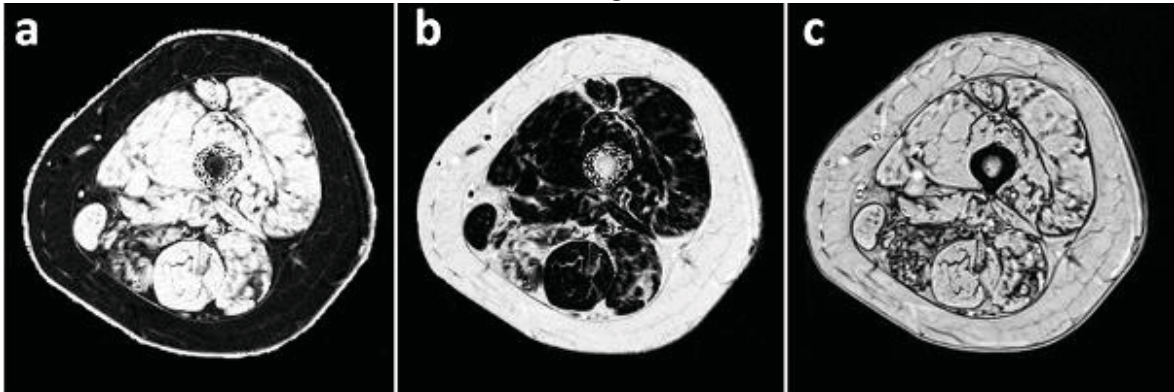


Abb. 2: q-Dixon einer Patientin zur Follow-up Untersuchung. Wasseranteil (a), Fettanteil (b) und Opposed-Phase-Bild (c).

Anhang 4

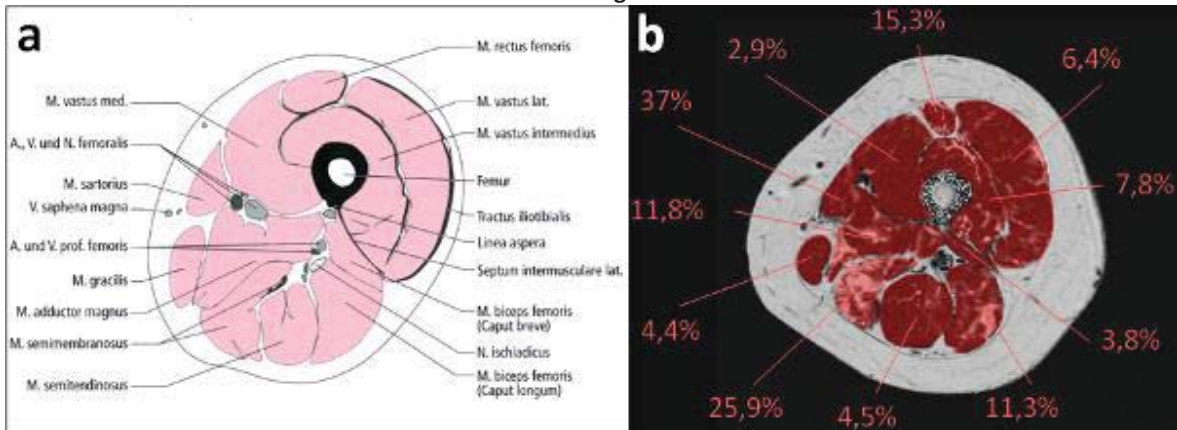


Abb. 3: Anatomisches Oberschenkelmuskulatur-Modell, Mitte Femur (a) [8] und q-Dixon Fettanteilskarte zur Follow-up Untersuchung nach manueller Segmentierung mit den Ergebnissen der prozentualen Fettberechnung für die einzelnen Muskel; exemplarisch gezeigt für eine Patientin (74 Jahre) (b).

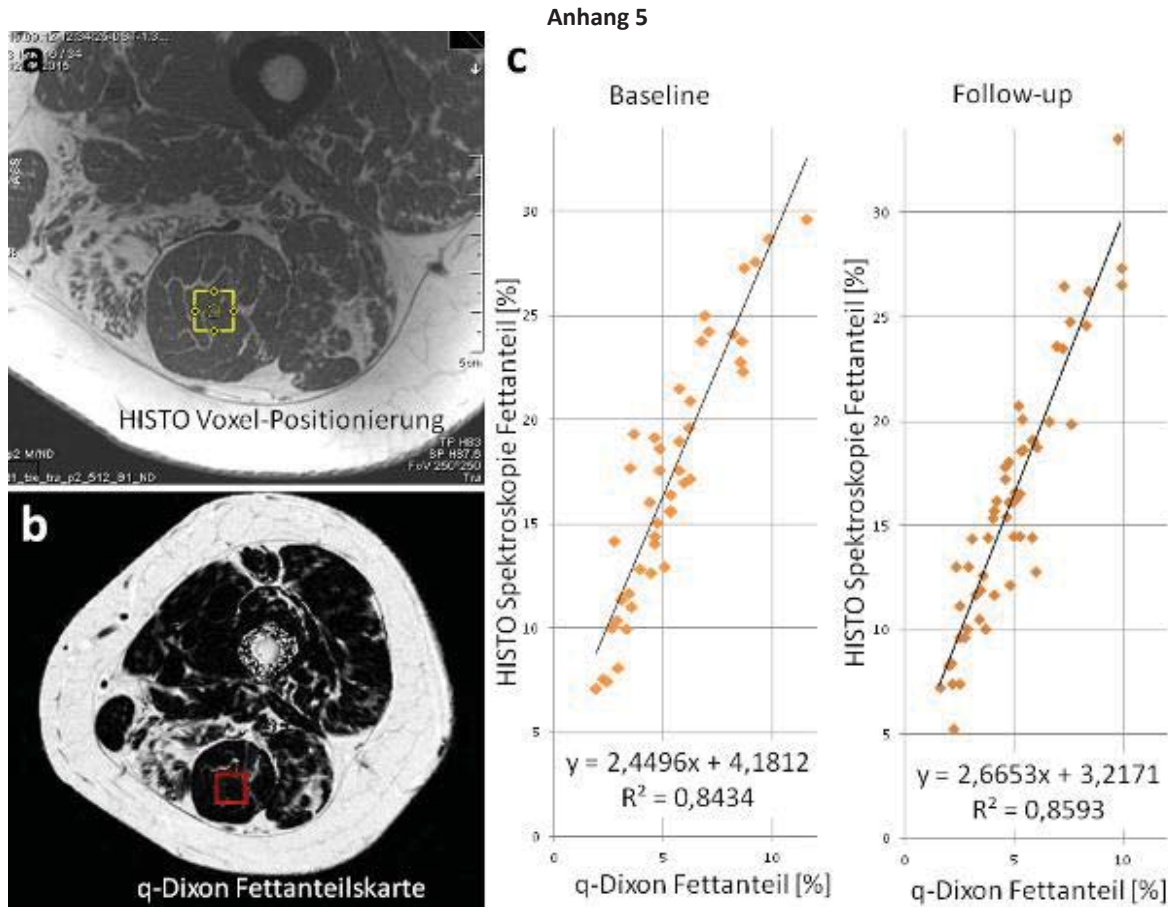


Abb. 4: Positionierung des HISTO Spektroskopie-Voxels (a) in die q-Dixon Fettanteilkarte (b) exemplarisch gezeigt für eine Patientin und lineare Regressionsanalysen für alle Patientinnen mit Bestimmtheitsmaß R^2 (c).

Literatur

- [1] Santilli V, Bernetti V, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. Clin Cases Miner Bone Metab. 2014;11(3):177-180.
- [2] Glover GH. Multipoint Dixon Technique for Water and Fat Proton and Susceptibility Imaging. J Magn Reson Imaging 1991;1(5):521-53.
- [3] Glover GH, Schneider E. Three-Point Dixon Technique for True Water / Fat Decomposition with B0 Inhomogeneity Correction. Magn Reson Med 1991;18(2): 371-383.
- [4] Bydder M, Yokoo T, Hamilton G, Middleton MS, Chavez AD, Schwimmer JB, Lavine JE, Sirlin CB. Relaxation Effects in the Quantification of Fat using Gradient Echo Imaging. Magn Reson Imaging 2008;26(3): 347-359.
- [5] Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA, Brodsky E, Brittain JH, Reeder SB. Multiecho Water-Fat Separation and Simultaneous $R2^*$ Estimation With Multifrequency Fat Spectrum Modeling. Magn Reson Med 2008;60(5):1122-1134.
- [6] Pineda N, Sharma P, Xu Q, Hu X, Vos M, Martin DR. High-Speed T2-Corrected Multiecho Acquisition at 1H MR Spectroscopy - A Rapid and Accurate Technique. Radiology 2009;252(2): 568-576.
- [7] Liu CY, McKenzie CA, Yu H, Brittain JH, Reeder SB. Fat Quantification With IDEAL Gradient Echo Imaging: Correction of Bias From T1 and Noise. Magn Reson Med 2007;58(2):354-364.
- [8] Heuck A, Steinborn MM, Rohen JW, Lütjen-Drecoll E. MRT-Atlas des muskuloskelettalen Systems. 2. ed. Stuttgart, New York, NY: Schattauer 2009. XI, 385 p.
- [9] Smidt GL. Biomechanical Analysis of Knee Flexion and Extension. J. Biomechanics 1973;6(1):79-92.
- [10] Kim H, Taksali S, Dufour S, Befroy D, Goodman TR, Petersen KF, Shulman GI, Caprio S, Constable RT. Comparative MR Study of Hepatic Fat Quantification Using Single-Voxel Proton Spectroscopy, Two-Point Dixon and Three-Point IDEAL. Magn Reson Med 2008;59(3):521-527.

Session 13 – ISMRM-DS IV: Hyperpolarisation und mehr

Chairs: C. Faber (Münster), M. Krämer (Jena)

59 Hyperpolarisierung von Kernspins direkt im MRT

A. Schmidt¹, S. Berner¹, C. Müller¹, T. Lickert², N. Schwaderlapp¹, A. Dost¹, P. Rovedo¹, S. Knecht¹, J. Hennig¹, D. von Elverfeldt¹, J.-B. Hövener^{1,3}

¹Universitätsklinikum Freiburg, Radiologische Klinik, Medizin Physik, Freiburg, Deutschland

²Fraunhofer Institut für Solare Energiesysteme (ISE), Freiburg, Deutschland

³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg, Deutschland

Deutsch:

Die Kernspin-Hyperpolarisierung (HP) kann unter anderem für die Produktion neuartiger, magnetisch markierter Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden, welche es erlauben, Stoffwechselfvorgänge *in vivo* mit erhöhter Empfindlichkeit zu verfolgen. Ein großer Nachteil ist bisweilen aber, dass diese Kontrastmittel aufwendig außerhalb des Tomographen hergestellt werden müssen, wodurch die Kosten erhöht werden und ein Teil der HP während des Transports verloren geht. Mit dem Ziel der Produktion injektionsbereiter Lösungen für die präklinische Bildgebung, wird in diesem Beitrag ein Aufbau vorgestellt, welcher HP direkt im Tomographen ermöglicht.

Englisch:

Nuclear hyperpolarization (HP) enables the production of novel, magnetically labeled contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI), which allow monitoring metabolic processes *in vivo* with a highly increased sensitivity. However, so far, their production is rather cumbersome and has to be performed outside of the MR system. Consequently, the cost is elevated and a portion of the polarization is lost during the transfer. Here, we present a high-field MR-polarizer that aims at producing contrast agents directly inside the bore of a preclinical MR system.

Fragestellungen/Hintergrund: MRT hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einem unersetzbaren Hilfsmittel in der medizinischen Diagnose entwickelt. Nahezu sämtliche Anwendungen beschränken sich aber bislang auf die Detektion von Protonen; der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass nur etwa 3 ppm/Tesla aller ¹H-Kerne zum Signal beitragen oder „sichtbar“ sind – für alle anderen MR-aktiven Kerne, wie z.B. ¹³C, ¹⁷O, ²³Na oder ³¹P, sind es noch weniger. Während Protonen durch ihr großes natürliches Vorkommen in Lebewesen (vor allem in H₂O) in der Summe dennoch genügend Signal erzeugen, kommt in der *in-vivo*-Anwendung erschwerend hinzu, dass die anderen Kerne deutlich seltener vorhanden sind. Die HP erlaubt es nun, eben diesen Nachteil in einen Vorteil umzukehren. Indem das Signal dieser X-Kerne um ein vielfaches verstärkt wird, kann die Funktion und Verteilung von HP-Kontrastmittel weitgehend ohne störendes Hintergrundsignal aufgenommen werden, ähnlich wie in der Positron-Emissions-Tomographie (PET).

Zur Herstellung solcher magnetisch markierter Kontrastmittel in wässriger Lösung sind derzeit vor allem zwei HP-Methoden in Gebrauch: zum einen *dissolution Dynamic Nuclear Polarization* (dDNP), (1) zum anderen die *Parahydrogen (pH₂) induced polarization* (PHIP), (2) – beide bergen eigene Stärken und Schwächen. Die PHIP hat den großen Vorteil, dass sie verhältnismäßig kostengünstig ist, relativ wenig Gerätschaft benötigt und daher deutlich einfacher und flexibler zum Einsatz kommen könnte, als etwa DNP. Allerdings ist PHIP im Bereich der *in-vivo*-Anwendung noch nicht so weit entwickelt wie dDNP und muss – speziell in Sachen Kontrastmittel, Reproduzierbarkeit, Polarisationsausbeute und Toxizität der HP-Lösung – fortentwickelt werden.

Der hier vorgestellte Aufbau bedient sich der PHIP; genauer der hydrierungs-basierten PASADENA (Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment) –Methode (2). Hierfür wurde 1996 eine MR-Pulssequenz (PH-INEPT, (3)) vorgestellt, mit der pH₂-Spinordnung im Hochfeld auf *Hetero*-Kerne wie ¹³C übertragen werden kann. Diese Spin-Order-Transfer-Sequenz (SOT) wurde später um einen ¹³C-Anregungspuls erweitert, da die so erzielte longitudinale Polarisierung eine erhöhte Lebensdauer aufweist und somit länger „gespeichert“ werden kann (I-PH-INEPT+, (4)).

Durch die X-Kern-HP direkt im Magnetfeld eines hochentwickelten, kommerziellen MR-Systems, werden die Vorpolarisierung im Niedrigfeld sowie der aufwendige Feld-Transfer der Probe weitestgehend vermieden.

Aufbauend auf vorausgegangenen Arbeiten (5,6), ist es das Ziel dieser Arbeit, die Polarisierung im Detektionsfeld des 7-Tesla-Tomographen mit ihrem hohen Potential für präklinische Forschung weiter zu erschließen.

Material und Methoden: pH₂-Anreicherung von über 95 % wurde wie zuvor beschrieben durchgeführt. (7)

Messaufbau: Alle MR-Messungen wurden mit einem präklinischen 7 T Kleintier-MRT (7/20, PV5.1, Bruker, Deutschland), zusammen mit einer dualresonanten ¹H-¹³C-Volumenspule (Rapid, Deutschland) durchgeführt.

Für die Hydrierungsreaktion wurde ein Reaktor aus Polysulfon maßgefertigt, der im inneren ein vertikales, zylinderförmiges Fassungsvermögen von 2 ml hatte. Dieser Reaktor wurde von unten mit einer verschließbaren Zuleitung versehen (Anschluss A1), über die wahlweise pH₂ oder N₂ injiziert werden konnten. Ein weiterer, höhergelegener Anschluss (A2) erlaubte es, den Druck vom Reaktor abzulassen.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Die Zu- und Ableitung wurden jeweils mit Magnetventilen (außerhalb des Tomographen) versehen, um das Öffnen und Schließen zu regeln: über Ventil 1 und A1 ließ sich $p\text{H}_2$ in den Reaktor geben und über Ventil 2 konnte der A2 geöffnet werden. Zusätzlich konnte über Ventil 3 und A1 Stickstoff in oder durch den Reaktor gespült werden, was aber bisher nur zur Reinigung der Schläuche und des Reaktors verwendet wurde.

Die zeitliche Steuerung der Ventile sowie die Auslösung der SOT wurde über die digitalen Ausgänge einer Adapterkarte umgesetzt (DAQ 6125, National Instruments, USA), welche mit einer individuell erstellten Software angesteuert wurde (MATLAB, The MathWorks, USA).

Probenvorbereitung: Der Katalysator für die Hydrierung wurde aus einem Biphosphin-Liganden (Sigma Aldrich) zusammen mit einem Rhodium-Komplex (Strem) in D_2O gebildet (8). Das Substrat für die Hydrierung war $1\text{-}^{13}\text{C}, 2, 3, 3\text{-d}_3\text{-hydroxy-ethyl acrylate}$ (HEA) (99 % ^{13}C -Anteil, Sigma Aldrich), welches in einer Konzentration von 6,65 mM in die Lösung gegeben wurde. Durch die spätere Hydrierung mit dem $p\text{H}_2$ wurde das Zielmolekül $1\text{-}^{13}\text{C}, 2, 3, 3\text{-d}_3\text{-}^1\text{H}_2$ Hydroxyethyl-propionat (HEP) geformt.

I-PH-INEPT+: Die PH-INEPT+ Sequenz besteht aus drei Anregungspulsen ($45^\circ\text{y-}^1\text{H}$, $90^\circ\text{y-}^1\text{H}$ und $90^\circ\text{x-}^{13}\text{C}$), sowie zwei Refokussierungspulsen (jeweils 180° auf ^1H und ^{13}C) und wurde auf dem 7 T MR System implementiert (Abb. 1). Dabei wird transversale Magnetisierung auf ^{13}C generiert, welche allerdings schnell mit $T_2 \approx s$ bzw. $T_2^* < T_2$ zerfällt. Durch das Hinzufügen eines weiteren $90^\circ\text{y-}^{13}\text{C}$ Pulses (I-PH-INEPT+) wird longitudinale ^{13}C -Magnetisierung erzeugt, die sehr viel langsamer mit $T_1 \approx 30 - 60$ s zerfällt und sich dadurch eher für den Einsatz als Kontrastmittel eignet (für HEP). Die zeitliche Abfolge der Anregungspulse wurde bereits zuvor numerisch und in Abhängigkeit von den H-H- und H-C-J-Kopplungen optimiert. (4) Für das von uns verwendete HEP wurden Spin-Zeitentwicklungsintervalle von $t_1 = 69,84$ ms und $t_2 = 38,69$ ms bestimmt (Abb. 1).

Hyperpolarisierung: Das MR System wurde für die Messung mit Hilfe des $^1\text{H-NMR}$ -Signals von 1 ml H_2O , das in den Reaktor gefüllt wurde, kalibriert. Dazu wurden die Standard-Routinen für die Basisfrequenz, Magnetfeldhomogenität und den $^1\text{H-Flipwinkel}$ genutzt (^1H Referenzpuls von 17,161 dB). Der $^{13}\text{C-Flipwinkel}$ war aus früheren Arbeiten bekannt und wurde manuell eingestellt (^{13}C -Referenzpuls von 8,195 dB). Die ^{13}C -Frequenz von HEP, welche bei ≈ 185 ppm erwartet wird, wurde mit Hilfe der ^{13}C -Resonanz der CO-Gruppe von Aceton (bei 210 ppm) eingestellt.

Für die HP wurde etwa 1 ml der HP-Lösung mit einer Pipette in den Reaktor gegeben, wobei darauf geachtet wurde, dass die Probe möglichst kurzen Kontakt mit Luft hatte. Daraufhin wurde der Reaktor in das Zentrum des MR-Systems eingebracht, und der automatisierte HP-Vorgang mit den folgenden Schritten gestartet:

1. Die Hydrierungsreaktion wurde durch die Injektion von $p\text{H}_2$ durch Ventil 1 für die Dauer $t_{p\text{H}_2}$ ausgelöst;
2. Es wurde für einen Intervall t_h gewartet, damit die Hydrierung weiter voranschreitet und sich die Flüssigkeit wieder setzt;
3. Die I-PH-INEPT+ Sequenz wurde ausgelöst, um $^1\text{H-para}$ -Ordnung in longitudinale ^{13}C -Polarisierung umzuwandeln;
4. Letztlich wurde, nach einer variablen Wartezeit t_w , das $^{13}\text{C-NMR}$ Signal nach einem weiteren 90° -Puls auf ^{13}C detektiert. Zukünftig könnte während t_w die Probe in ein Kleintier injiziert werden.

Hierbei wurde bemerkt, dass ein kleiner Teil der Lösung beim Hinzugeben von $p\text{H}_2$ aus dem Reaktor gedrückt worden war, so dass ungefähr 800 ml HP-Lösung im Reaktor geblieben sind.

Quantifizierung: Die absolute Polarisierung P_{HP} der hyperpolarisierten HEP-Probe wurde mit Hilfe eines separat aufgenommenen $^{13}\text{C-NMR}$ -Signals von 10 ml Aceton (natürliches Vorkommen von $^{13}\text{C} \approx 1.1$ %) mit der folgenden Formel quantifiziert:

$$P_{\text{HP}} = P_{\text{therm}} \cdot \frac{N_{\text{ref}}}{N_{\text{HP}}} \cdot \frac{F_{13\text{C-ref}}}{F_{13\text{C-HP}}} \cdot \frac{C_{\text{ref}}}{C_{\text{HP}}} \cdot \frac{V_{\text{ref}}}{V_{\text{HP}}} \cdot \frac{S_{\text{HP}}}{S_{\text{ref}}}$$

Dabei steht der Index 'HP' jeweils für die HP Probe und 'ref' jeweils für die Aceton-Referenz. N steht für die Anzahl der Mittelungen, $F_{13\text{C}}$ für den atomaren Anteil von ^{13}C (%), C für die Konzentration des Moleküls in der Probe (mol/ml), V für das jeweilige Volumen der Probe (ml) und S für das gemessene NMR-Signal. P_{HP} steht des Weiteren für die erzielte $^{13}\text{C-HP}$ der HEP-Probe und P_{therm} für die thermische ^{13}C -Polarisierung bei 7 T (≈ 6 ppm). Die NMR Signale wurden nach Apodisieren (10 Hz), Fourier-Transformation und automatischer Phasenkorrektur numerisch integriert (Topspin 2.0, Bruker, Deutschland).

Ergebnisse: Die HP des Zielmoleküls direkt im präklinischen 7 T-Tomographen war mit unserem Aufbau in allen vier bisherigen Versuchen erfolgreich. Dabei konnte eine maximale ^{13}C -Polarisierung von $P_{\text{HP}} \approx 0,24$ % von 5 μmol HEP erreicht werden, was gegenüber der thermischen ^{13}C -Polarisierung bei 7 Tesla (≈ 6 ppm) einem Verstärkungsfaktor von $\eta \approx 380$ entspricht (Abb. 2). Dieser Wert wurde mit einem $p\text{H}_2$ -Druck von 7 bar, bei einer $p\text{H}_2$ -Applikationszeit von $t_{p\text{H}_2} = 2$ s, gefolgt von einer Hydrierungszeit von $t_h = 6$ s erreicht. Im Anschluss wurde die I-PH-INEPT+ gestartet und das ^{13}C -Signal nach einer Wartezeit von $t_w = 1$ s detektiert.

Dieses Experiment wurde ein zweites Mal mit identischen Parametern durchgeführt, wobei $P_{\text{HP}} \approx 0,14$ % erreicht wurde. Außerdem wurde das Experiment zwei weitere Male mit einer längeren $p\text{H}_2$ -Applikationszeit von $t_{p\text{H}_2} = 3$ s, jedoch mit kürzeren Hydrierungszeiten von nur 2 s, bzw. 4 s durchgeführt. In beiden Fällen war die erzielte Polarisierung, mit $P_{\text{HP}} \approx 0,05$ % ($t_h = 2$ s), bzw. $P_{\text{HP}} \approx 0,08$ % ($t_h = 4$ s), deutlich geringer.

Schlussfolgerung: Während es gelang die ^{13}C -Spins von HEP mit einem Verstärkungsfaktor von $\eta \approx 380$ direkt im Tomographen auf $P_{\text{HP}} = 0,24\%$ zu polarisieren, wird für *in-vivo* Anwendungen eine HP von etwa 10 % benötigt (9). Die Polarisationsausbeute bedarf somit noch weiterer Verbesserung, liegt allerdings auch noch weit unter der mit PH-INEPT+ theoretisch möglichen ^{13}C -HP (4). Wir konnten in unseren Messungen erste Hinweise dafür finden, dass eine effizientere Hydrierung ein großes Potential birgt; hierzu sollte zunächst die Polarisierung in Abhängigkeit der Hydrierungszeit t_h bestimmt werden. Zudem kann wohl auch der Vorgang der Hydrierung selbst weiter optimiert werden, etwa indem die Temperatur der Probe und somit die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht wird oder indem der Katalysator mit Wasserstoff, noch vor der Zugabe des HEA, voraktiviert wird. Welchen Einfluss andere Versuchsparameter wie die Genauigkeit der SOT-Flipwinkel oder die Luft-Exposition der HP-Lösung haben, gilt es weiter zu untersuchen.

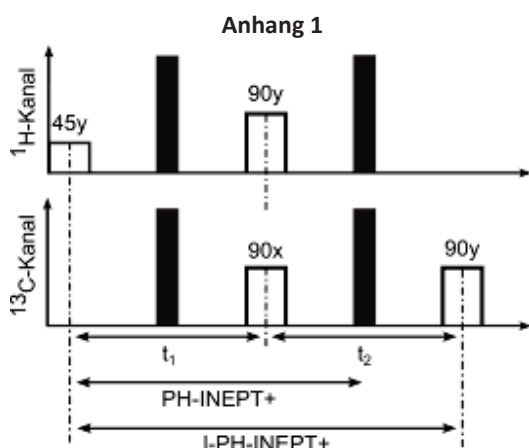


Abb. 1: Schematische Darstellung der (I)-PH-INEPT+ Pulssequenz für eine Übertragung der ^1H -para-Ordnung auf ^{13}C . Für die I-PH-INEPT+ wird zusätzlich zur PH-INEPT+ ein 90°y -Puls auf ^{13}C appliziert, um langlebigere longitudinale Polarisierung zu erzeugen. Die Detektion des HP-Signals erfolgt nach einem weiteren 90° -Puls nach einer Wartezeit t_w , während der die Lösung potentiell in ein Kleintier injiziert werden könnte.

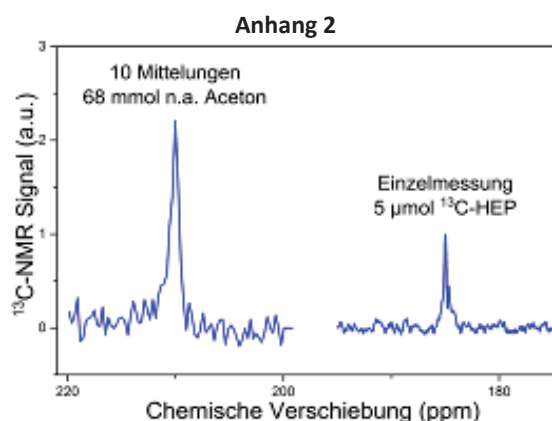


Abb. 2: ^{13}C -MR Spektren von 68 mmol Aceton (10 Mittelungen, CO-Gruppe, links) und 5 μmol hyperpolarisiertes HEP (Einzelmessung, ^{13}C -angereichert zu 99 %, rechts), aufgenommen bei 7 T. Während Aceton thermisch polarisiert ist ($P \approx 6 \cdot 10^{-6}$), wurde HEP mit Hilfe der I-PH-INEPT+ auf $P_{\text{HP}} = 0,24\%$ hyperpolarisiert. Das entspricht einer Signalverstärkung um einen Faktor von ≈ 380 .

Literaturangaben

- [1] Ardenkjær-Larsen JH, Fridlund B, Gram A, Hansson G, Hansson L, Lerche MH, Servin R, Thaning M, Golman K. Increase in signal-to-noise ratio of $> 10,000$ times in liquid-state NMR. Proc. Natl. Acad. Sci. 2003;100:10158–10163. doi: 10.1073/pnas.1733835100.
- [2] Bowers CR, Weitekamp DP. Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment. J. Am. Chem. Soc. 1987;109:5541–5542.
- [3] Haake M, Natterer J, Bargon J. Efficient NMR Pulse Sequences to Transfer the Parahydrogen-Induced Polarization to Hetero Nuclei. J Am Chem Soc 1996;118:88–91.
- [4] Bär S, Lange T, Leibfritz D, Hennig J, von Elverfeldt D, Hoenener J-B. On the spin order transfer from parahydrogen to another nucleus. J. Magn. Reson. 2012;225:25–35.
- [5] Lickert T. para-Hydrogen Induced ^{13}C Hyperpolarization on a pre-clinical MR-Tomograph using Spin-Order Transfer. Master Thesis, University of Freiburg; 2013.
- [6] Lickert T, Schwaderlapp N, Bär S, Leupold J, Hennig J, Korvink J, Elverfeldt D von, Hövener J-B. ^{13}C -hyperpolarization by transferring parahydrogen spin order on a 7 T MRI-system. In: 16. Jahrestagung der DS ISMRM. Freiburg, Germany; 2013.
- [7] Hoenener J-B, Bär S, Leupold J, Jenne K, Leibfritz D, Hennig J, Duckett SB, von Elverfeldt D. A continuous-flow, high-throughput, high-pressure parahydrogen converter for hyperpolarization in a clinical setting. NMR Biomed. 2013;26:124–131.
- [8] Hoenener J-B, Chekmenev EY, Harris KC, Perman WH, Robertson LW, Ross BD, Bhattacharya P. PASADENA hyperpolarization of ^{13}C biomolecules: equipment design and installation. Magn Reson Mater Phy 2009;22:111–121.
- [9] Ardenkjaer-Larsen JH, Leach AM, Clarke N, Urbahn J, Anderson D, Skloss TW. Dynamic nuclear polarization polarizer for sterile use intent. NMR Biomed. 2011;24:927–932. doi: 10.1002/nbm.1682.

60 RF Coils for Hyperpolarised ^{13}C studies: Towards Human Application

F. Resmer¹, M. Müller¹, M. Sauer¹, S. Quittek¹, C. Kögler¹, T. Lanz¹

¹Rapid Biomedical GmbH, R&D, Rimpfing, Deutschland

German:

^{13}C Magnetresonanz Bildgebung wurde bereits erfolgreich bei Untersuchungen an Tieren eingesetzt. Hier stellen wir eine Reihe von MR ^{13}C HF-Spulen vor, welche auch Untersuchungen am Menschen ermöglichen. Die Spulen wurden optimiert im Hinblick auf den Untersuchungsablauf, die Patientensicherheit und die MR-Leistungsfähigkeit.

English:

^{13}C metabolic imaging has been successfully applied to animal studies. We show a set of MR RF-coils that enable the use of ^{13}C MR techniques with human applications. The designs were optimized with respect to workflow, patient safety and MR performance.

Introduction: ^{13}C metabolic MR imaging is getting more and more exciting, especially since this method is beginning to be explored in human applications [1]. Here dedicated RF coils play an important role. Tx coils should pose high Tx efficiency for short RF pulses whereas an optimised SNR is needed on the Rx side. ^{13}C array technology is desirable for applying accelerated imaging to save precious ^{13}C magnetisation. An option for 1H overview imaging or shimming is also necessary. Furthermore, the transfer to human application sets high requirements in safety and workflow. In this work we present solutions for ^{13}C MR of prostate, abdomen, breast and head.

Material and Methods: For ^{13}C MR of the prostate and abdomen, our starting point was the ^{13}C coil package from GE, including the Clamshell [2] and the endo-rectal coil [3]. We were also able to include our experiences from a ^{13}C cardiac array which is used for pig imaging [4]. The geometry of the Clamshell resonator was not changed, but, specific PIN diode logic was used and so avoiding an additional switching device. The dual-tuned endo-rectal resonator geometry also remained as the original GE coil but its preamplifiers are now placed inside a box in only 20cm distance to the coil elements. The active resonator housing is sealed by biocompatible plastics with an additional mechanism for fixing a protective condom. Since this sealing cannot be opened by the user, a reference phantom of doped ^{13}C -Urea was included permanently into the coil.



Fig. 1: 16 channel abdominal array



Fig. 2: Breast array.

We have also produced two flexible ^{13}C abdomen arrays [5], one with 4 channels and one with 16 channels (8 posterior, 8 anterior). Fig.1 shows the 16 channel abdominal Rx array. A ^{13}C 8-channel breast array [6] was also designed and built (Fig. 2). Two coil elements are Transmit/Receive and six are Rx only. The coil works bilateral and a great effort has been made in optimizing the patient comfort. The coil incorporates dedicated cushions. All of these Rx coils are designed to work together with the Clamshell as Tx-coil. The ^{13}C coils carry safety mechanisms for operation of the ^1H body coil.

Result: The new Clamshell in Fig.3 shows a B1 field patterns and Tx efficiency ($0.63\mu\text{T}/\sqrt{\text{W}}$) in centre) comparable to the GE design. There is no detrimental effect due to the change in switching logic. However, flip angle calibration shows that the adjustable upper coil part works best only in one single position. "Closing" the Clamshell results in detuning and mismatch of the coil affecting the Tx efficiency and vertical B1 field symmetry. The revised endo-rectal coil is shown in Fig.3 and provides the same Rx sensitivity and penetration depth as the original GE coil. Phantom tests showed that the reference phantom provides sufficient signal for adjusting Tx pulses. Both abdominal arrays are being used for phantom experiments, the 16 channel array also in vivo on animals [7]. First results are promising. The breast array is currently successfully being evaluated on phantoms.

All of the coils carry CE label (but no FDA approval as medical device) which facilitates the IRB process.

Conclusion: A set of ^{13}C coils and coil arrays for hyperpolarized human applications have been shown. The designs were optimized with respect to workflow and performance. Tests on various arrays indicate that array technology provides advantages with ^{13}C applications. Further developments are to optimize the workflow of the Clamshell (shorter version with more flexibility to position on patient table, fixed size with removable top). The endo-rectal coil is to be designed with an exchangeable reference phantom and additional cushions for easier patient positioning and better patient comfort. An evaluation of the coil's workflow in human studies is planned next.



Fig. 3: Clamshell with endo-rectal coil.

Acknowledgement: We would like to thank Rolf Schulte, Fraser Robb, Jonathan Murray, Christopher Laustsen, Francesca Frija, Dan Vigneron and Mary McLean for data and fruitful discussions

Literature

- [1] S.J. Nelson et al., *Sci Transl Med.* 2013 Aug 14; 5(198):198ra108. PMID: 23946197;
- [2] J. Tropp et al., *J Magn Reson.* 2011; 208:171–177;
- [3] S.M. Noworolski et al., *J Magn Reson Imaging.* 2010 Sep; 32(3):654-62. PMID: 20815064;
- [4] T. Lanz et al., *ISMRM 2013, USA.* # 3947;
- [5] K. W. Lipsø et al., 5th International DNP Symposium, NL, 2015;
- [6] P. Yazdanbakhsh et al., Nr. 25, 4th International DNP Symposium, DK, 2013;
- [7] R. Schmidt et al., *Journal of Magnetic Resonance* 240 (2014) 8–15

61 Relaxationszeiten von H₂ und Lebensdauer von angereichertem Parawasserstoff in protonierten Lösungsmitteln

A. Schmidt¹, J. Wörner², P. Zierep², N. Pompe², H. Scherer³, S. Weber², J. Hennig¹, D. von Elverfeldt¹, J.-B. Hövener^{1,4}

¹Universitätsklinikum Freiburg, Radiologische Klinik, Medizin Physik, Freiburg, Deutschland

²Universität Freiburg, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Institut für Physikalische Chemie, Freiburg, Deutschland

³Universität Freiburg, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Freiburg, Deutschland

⁴Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Heidelberg, Deutschland

Deutsch:

Die kontinuierliche Hyperpolarisierung (cHYP) (1–3) von Kernspins mittels Parawasserstoff ($p\text{H}_2$) - induzierter Hyperpolarisierung (PHIP)(4–7) könnte die Anwendung der Magnetresonanz (MR) in Tomografie und Spektroskopie durch die Verstärkung des gemessenen Signals um mehrere Größenordnungen beträchtlich voranbringen. Trotz diesbezüglich vielversprechender Ergebnisse (1–3) ist bisweilen noch nicht bekannt, wie schnell $p\text{H}_2$, der Singulett-Quantenzustand des Di-Wasserstoffmoleküls, welcher verantwortlich für die Signalverstärkung ist, in Lösungsmitteln zerfällt, welche *in-vivo* tauglich sind. Die Messung dieser Größen ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Englisch:

Continuous hyperpolarization (cHYP) (1–3) of nuclear spins by means of Parahydrogen ($p\text{H}_2$) induced polarization (PHIP) (4–7) has the potential to improve the application of magnetic resonance (MR) by enhancing the acquired signal by several orders of magnitude. Despite of promising results, the *para-ortho* conversion rate of the dihydrogen molecule – the source of polarization – in solvents that are suitable for *in-vivo* application, are yet unknown. Here, we present the conversion rates and longitudinal relaxation times of H₂ in methanol and water.

Fragestellungen: Im thermischen Gleichgewicht (GG) bei Raumtemperatur (RT) setzt sich Wasserstoff zu etwa drei Teilen aus Orthowasserstoff ($o\text{H}_2$) und zu einem Teil aus $p\text{H}_2$ zusammen.

Durch vorübergehendes Kühlen des Gases auf ca. 20 K kann der *para*-Anteil – durch einen Katalysator stark beschleunigt – auf über 90 % gesteigert werden.

Ohne diesen Katalysator ist die *para*-zu-*ortho* (*p-o*) Rückumwandlung vergleichsweise langsam, so dass angereichertes $p\text{H}_2$ Gas wieder auf RT erwärmt werden kann, ohne dass die *para*-Anreicherung unmittelbar verloren ginge. Des Weiteren findet die *p-o*-Umwandlung bei RT, die Annäherung an das RT-GG, vergleichsweise langsam statt, da der *p-o*-Übergang verboten ist und dieser nur durch Wechselwirkungen mit dem Gefäß stattfindet. Die Umwandlung kann mit einer exponentiellen Zeitkonstante T_{p-o} beschrieben werden, welche unten genauer erläutert wird.

Während dieser Prozess ohne Katalysator, in einem geeigneten Gefäß und in reiner Gasphase, relativ langsam vonstattengeht (Tage, (9)), wurde bereits gezeigt, dass in Flüssigkeit gelöster $p\text{H}_2$ stark beschleunigt zerfällt (Stunden, (10)). Die Frage, wie schnell dieser Prozess in Flüssigkeiten abläuft, welche für cHYP im Hinblick auf *in-vivo* Anwendungen als Lösungsmittel zum Einsatz kommen könnten, ist bislang unbeantwortet und Gegenstand dieser Arbeit.

Material und Methoden:

Messprinzip: Während $o\text{H}_2$ einen effektiven Kernspin von $I = 1$ hat und somit ein MR Signal liefert, ist $p\text{H}_2$ mit $I = 0$ MR-inaktiv. Die *p-o*-Umwandlung kann somit anhand des zunehmenden *ortho*-H₂ MR Signals mit einem Kernspinresonanz-Spektrometer (NMR) beobachtet werden.

$p\text{H}_2$ -Anreicherung zu >95 % wurde wie zuvor beschriebenen durchgeführt (9); das gewonnene Gas wurde in den darauffolgenden zwei Tagen verwendet.

Probenvorbereitung: Die Proben wurden in einem NMR-Druckröhrchen (5mm Quick Pressure Valve Tube, Wilmad Labglass, USA) wie folgt vorbereitet: das Röhrchen wurde nahezu vollständig mit Methanol (MeOH), bzw. deionisiertem H₂O ($\sim (2,9 \pm 0,1)$ ml) und 10 % CH₃OD bzw. D₂O gefüllt. Nachdem die Feldhomogenität des NMR-Magneten mithilfe des Deuteriumsignals optimiert wurde, wurde $p\text{H}_2$ mit einem Druck von ≈ 7 bar appliziert und das Röhrchen verschlossen. Ein kleines H₂-Gasbläschen von etwa 0,04 ml ist dabei im Probenglas verblieben und wurde im Anschluss mehrfach im Röhrchen hoch- und heruntergeführt, um eine gleichmäßige Lösung von H₂ in der Flüssigkeit vor Beginn der Messungen zu erreichen. Die Probe wurde somit nicht aktiv entgast, sondern ausschließlich die sich darüber befindende Atmosphäre ersetzt. Im Fall von der T_1 -Messung von H₂ in Methanol wurde gleichermaßen verfahren, jedoch mit 100 % CD₃OD als Lösungsmittel und mit 3 bar H₂-Druck.

NMR-System: ¹H-NMR-Spektren wurden mit einem 600-MHz-NMR-Spektrometer (Avance III HD 600, Bruker, Deutschland) in Verbindung mit einem 5-mm-PABBO-BB/¹⁹F-¹H/D-Z-GRD-, bzw. einem 5-mm-PATXI-¹H/D-¹³C/¹⁵N-Z-GRD-Probenkopf aufgezeichnet. Die hohe Feldstärke war notwendig, um die H₂-Resonanz bei 4,5 ppm von der sehr viel prominenteren H₂O-Resonanz bei etwa 4,7 ppm zu trennen (Abb. 1). Die T_1 -Messung von H₂ in CD₃OD wurde in einem 200-MHz-NMR-Spektrometer (DPX200, Bruker, Deutschland), in Verbindung mit einem 5-mm-QNPP-Probenkopf (¹H/D, ¹⁹F, ³¹P/¹³C) durchgeführt.

Messung von T_{p-o} : Die $p\text{H}_2$ -Umwandlung wurde im Spektrometer in Zeitreihen von mindestens 23 Messungen über mindestens 94 Minuten bei 300 K und 7 bar beobachtet (jedes Spektrum mit 16 Mittelungen, einer Repetitionszeit 1 s und 30° Anregungspulsen). Im

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Fall von $p\text{H}_2$ in Methanol wurde nach automatischer Phasenkorrektur die Intensität der $o\text{H}_2$ -Resonanz gegenüber dem ^1H -Signal der Methylgruppe quantifiziert.

Für wässrige Lösungen war diese Auswertung nicht möglich, da sich die Signale von $o\text{H}_2$ und H_2O teilweise überlagerten. Stattdessen wurde das letzte Spektrum der Messserie (14 Stunden nach Messbeginn) von jedem einzelnen Spektrum abgezogen um das $o\text{H}_2$ Signal zu isolieren. Die verbleibenden Differenzspektren wurden dann manuell, alle um denselben Wert, phasenkorrigiert. Anschließend wurde jeweils über die $o\text{H}_2$ -Resonanz und unter Rücksichtnahme auf die Basislinie numerisch integriert.

Unter der Annahme, dass die *para-ortho*-Umwandlung einer exponentiellen Sättigungsfunktion $S = S_0 \cdot \left[1 - \exp\left(-\left(t - t_0\right) \cdot T_{P-O}^{-1}\right)\right]$ folgt, wurde diese Funktion an die resultierenden Daten angepasst um T_{P-O} zu ermitteln. Darin ist S_0 das ^1H -NMR-Signal von gelöstem $o\text{H}_2$ im RT-GG, t die Zeit nach Messbeginn, t_0 ein Zeitoffset der den $o\text{H}_2$ -Anteil zu Beginn der Messung repräsentiert, und T_{P-O} die ortho-para-Umwandlungskonstante. Für die Umrechnung auf den $o\text{H}_2$ -Anteil $f_{o\text{H}_2}$ (Abb. 2) wurde S_0 auf 75 % gesetzt, $f_{o\text{H}_2} = 75 \cdot \left[1 - \exp\left(-\left(t - t_0\right) \cdot T_{P-O}^{-1}\right)\right] \%$.

Ein etwaiger Messfehler aufgrund der eingeschlossenen H_2 -Gasphase wurde untersucht, indem die $p\text{H}_2$ -Umwandlungszeit für verschiedene Größen der Gasblase untersucht wurde: Die Blase wurde in sechs Schritten von 1,14 ml zu 0,04 ml verkleinert, während der Druck konstant bei 7 bar belassen wurde. Eine mögliche Diffusion des Wasserstoffs aus dem Druckröhrchen wurde mit einer Langzeitmessung des H_2 Signals über 5 h untersucht.

Messung von T_1 : Die longitudinale Relaxationszeiten T_1 von gelöstem Wasserstoff wurden bei 300 K und 7 bar (in H_2O), bzw. 300 K und 3 bar (in CD_3OD) mittels der *Inversion-Recovery*-Methode bestimmt (für CD_3OD : mit einem Relaxationsdelay von 8 s und 32 Recoverydelays mit je 4 Mittelungen von 0,1 s bis 6,3 s; für H_2O : mit einem Relaxationsdelay von 5 s und 13 Recoverydelays von 0,0 s bis 3 s).

Auswertungen wurden mit dem Programm „Topspin v3.2 und v1.3“ (Bruker, Deutschland) durchgeführt.

Ergebnisse:

Entweichen von H_2 : Über ≈ 5 h wurde kein messbares Entweichen von H_2 aus dem Probenröhrchen festgestellt.

T_1 Messungen: Die longitudinale Relaxationszeit von H_2 (im RT-GG) in CD_3OD wurde zu $T_1 = (2,1 \pm 0,1)$ s (4,7 T; 300 K; 3 bar) und in H_2O zu $T_1 = (2,0 \pm 0,1)$ s (14,1 T; 300 K; 7 Bar) bestimmt.

T_{P-O} Messung: Die Umwandlung von $p\text{H}_2$ ins RT-GG erfolgte entsprechend des erwarteten Verlaufs (Abb. 2). Die Umwandlungskonstante T_{P-O} von $p\text{H}_2$ in MeOH wurde zu (31 ± 2) min bei 7 bar bestimmt. In H_2O wurde eine Umwandlungskonstante von $T_{P-O} = (25 \pm 8)$ min ermittelt; der Wert ist allerdings fehlerbehaftet, da die H_2O -Resonanz den H_2 -Peak in dieser Messreihe zu stark überlagert hatte. Wir erwarten, dass diese Messung verbessert werden kann, da eine ausreichend-schmalere Linienbreite, welche die Trennung von H_2O und $o\text{H}_2$ erlaubt, während der T_1 -Messung bereits erreicht wurde (Abb. 1).

Einfluss der Gasblase: Beim schrittweise Verkleinern der H_2 -Gasblase wurde eine nahezu lineare Verkürzung von T_{P-O} festgestellt; folglich scheint (a) $p\text{H}_2$ in der Gasphase über dem Lösungsmittel langsamer zu relaxieren als im Lösungsmittel und (b) die Gasphase mit dem gelösten Wasserstoff auszutauschen. Die Umwandlungszeiten T_{P-O} in Proben mit Gasblasen von 0,26 ml bzw. 0,04 ml sind jedoch innerhalb des Messfehlers identisch, so dass Gasblasen dieser Größe die Messung von T_{P-O} nicht relevant verfälschen (Tab. 1).

Schlussfolgerung: Die vorgestellte Messmethode eignet sich um T_1 und die *p-o*-Umwandlungszeit T_{P-O} von gelöstem $p\text{H}_2$ in protonierten Lösungsmitteln zu messen. Verglichen mit den zuvor von Aroulanda *et al.* (10) veröffentlichten Werten von $p\text{H}_2$ in Methanol- d_4 , $T_{P-O} = (5,3 \pm 1)$ h (bei 293 K), konnten wir zum einen deutlich kleinere Messfehler erzielen. Zum anderen wurde eine merkliche Verkürzung der Umwandlungszeiten festgestellt. Ob dies durch die Protonierung, oder durch andere Parameter wie etwa der Menge von gelöstem O_2 verursacht wird, gilt es weiter zu untersuchen.

Mit $T_{P-O} \approx 30$ min ist die Lebensdauer von $p\text{H}_2$ in Methanol und H_2O ausreichend lang für eine Anreicherung von *para*-Spinordnung *in vivo*, wie etwa im Blutkreislauf von Lebewesen durch Inhalation. Die Applikation von H_2 *in vivo* ist Gegenstand aktueller Forschung und scheint eine vielversprechende therapeutische Wirkung als Fänger freier OH-Radikale zu haben (11,12).

Messungen des Zerfalls in Kochsalzlösung, Liqour und Blut werden weiteren Aufschluss über mögliche *in-vivo*-Anwendungen von cHYP geben.

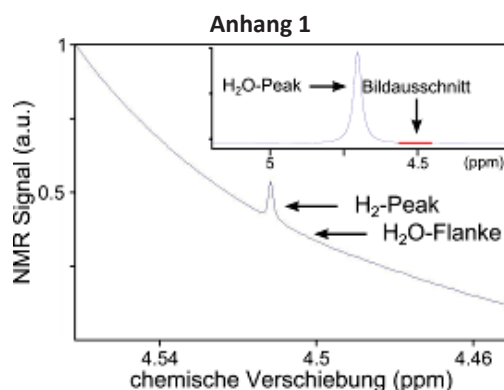


Abb. 1: Exemplarisches ^1H -NMR-Spektrum von H_2 gelöst in H_2O , gemessen bei 600 MHz.

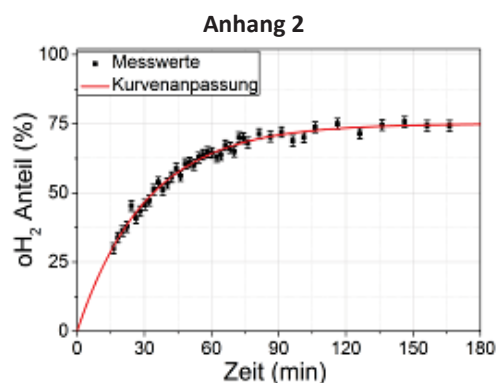


Abb. 2: Beobachteter zeitlicher Anstieg des Orthowasserstoff-Anteils von in Methanol gelöstem (Para-)Wasserstoff, gemessen mit NMR. Nach etwa 150 min befindet sich der Wasserstoff im thermischen Gleichgewicht bei Raumtemperatur (Probe: 2.6 ml MeOH, 260 μl CH_3OD , 0.04 ml H_2).

Anhang 3

V(Methanol) (ml)	V(H_2) (ml)	τ_{p-o} (min)	s_τ (min)
1,54	1,36	96	37
1,76	1,14	80	8
1,98	0,92	72	5
2,2	0,7	53	2
2,64	0,26	29	2
2,86	0,04	31	2

Tab. 1: Quantifizierte Umwandlungskonstanten von $p\text{H}_2$ gelöst in Methanol, mit unterschiedlich großen Gasblasen im Probenröhrchen. Dabei steht V für das befüllte Volumen des Röhrchens, τ_{p-o} für die Para-zu-Ortho-Umwandlungszeit mit dem Standardfehler s_τ aus der Kurvenanpassung.

Literatur

- [1] Hövener J-B, Schwaderlapp N, Lickert T, et al. A hyperpolarized equilibrium for magnetic resonance. Nat. Commun. [Internet] 2013;4. doi: 10.1038/ncomms3946.
- [2] Adams RW, Aguilar JA, Atkinson KD, Cowley MJ, Elliott PIP, Duckett SB, Green GGR, Khazal IG, López-Serrano J, Williamson DC. Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer. Science 2009;323:1708–1711. doi: 10.1126/science.1168877.
- [3] Knecht S, Pravidtsev AN, Hövener J-B, Yurkovskaya AV, Ivanov KL. Quantitative description of the SABRE process: rigorous consideration of spin dynamics and chemical exchange. RSC Adv. [Internet] 2016. doi: 10.1039/C5RA28059A.
- [4] Bowers CR, Weitekamp DP. Para-Hydrogen and Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment. J. Am. Chem. Soc. 1987;109:5541–5542.
- [5] Eisenschmid TC, Kirss RU, Deutsch PP, Hommeltoft SI, Eisenberg R, Bargon J, Lawler RG, Balch AL. parahydrogen induced polarization in hydrogenation reactions. J. Am. Chem. Soc. 1987;109:8089–8091.
- [6] eineri F, Boi T, Aime S. ParaHydrogen Induced Polarization of ^{13}C carboxylate resonance in acetate and pyruvate. Nat. Commun. 2015;6:5858. doi: 10.1038/ncomms6858.
- [7] hekmenev EY, Hövener J, Norton VA, Harris K, Batchelder LS, Bhattacharya P, Ross BD, Weitekamp DP. PASADENA Hyperpolarization of Succinic Acid for MRI and NMR Spectroscopy. J. Am. Chem. Soc. 2008;130:4212–4213. doi: 10.1021/ja7101218.
- [8] övener J-B, Knecht S, Schwaderlapp N, Hennig J, von Elverfeldt D. Continuous Re-hyperpolarization of Nuclear Spins Using Parahydrogen: Theory and Experiment. ChemPhysChem 2014;15:2451–2457. doi: 10.1002/cphc.201402177.
- [9] övener J-B, Bär S, Leupold J, Jenne K, Leibfritz D, Hennig J, Duckett SB, von Elverfeldt D. A continuous-flow, high-throughput, high-pressure parahydrogen converter for hyperpolarization in a clinical setting. NMR Biomed. 2013;26:124–131. doi: 10.1002/nbm.2827.
- [10] Aroulanda C, Starovoytova L, Canet D. Longitudinal Nuclear Spin Relaxation of Ortho- and Para-Hydrogen Dissolved in Organic Solvents. J Phys Chem A 2007;111:10615–10624.
- [11] Ghanizadeh A, Berk M. Molecular hydrogen: an overview of its neurobiological effects and therapeutic potential for bipolar disorder and schizophrenia. Med. Gas Res. 2013;3:11. doi: 10.1186/2045-9912-3-11.
- [12] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat. Med. 2007;13:688–694. doi: 10.1038/nm1577.

62 Verbesserte Datenqualität und Bedingungen für die robuste Separation und Analyse von IMCL und EMCL in 1H Kardialer MRS bei 3T

A. Fillmer^{1,2}, Andreas Hock^{2,3}, Donnie Cameron^{4,5}, Anke Henning^{2,6}

¹Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), Berlin, Deutschland

²Institute for Biomedical Engineering, University and ETH Zurich, Zurich, Switzerland

³Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Hospital of Psychiatry, University of Zurich, Zurich, Switzerland

⁴Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

⁵National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland, USA

⁶Max Planck Institute for Biological Cybernetics, Tübingen, Deutschland

Deutsch:

¹H kardiale MRS ist eine vielversprechende Methode zur nicht-invasiven Untersuchung des Lipidstoffwechsels im Herzen und dessen Änderungen bei Herzkrankheiten. Dazu ist die Separation und unabhängige Quantifizierung der Signale intramyozellulärer (IMCL) und extramyozellulärer Lipide (EMCL) notwendig. In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, wie mit der IVS-McPRESS-Methode hochqualitative Spektren im menschlichen Herzen aufgenommen werden können und es werden die Bedingungen für die zuverlässige Separation von IMCL und EMCL Signalen mit Hilfe eines Standard-Analyseprogramms untersucht.

Englisch:

¹H cardiac MRS is a promising tool to non-invasively investigate the cardiac lipid metabolism in the context of human heart disease. To this end the separation and independent quantification of signals from intramyocellular (IMCL) and extramyocellular lipids (EMCL) is required. This work demonstrates the feasibility of obtaining high quality spectra from the human heart using IVS McPRESS and investigates conditions for reliable separation of IMCL and EMCL signals using a standard analysis tool.

Fragestellungen: Die zunehmende Verbreitung von Diabetes und Adipositas in den letzten Jahrzehnten ist zu einem weltweiten Gesundheitsproblem geworden. Sowohl durch Diabetes (150%, siehe [1]), als auch durch Adipositas (104%, siehe [2]), wird das Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand signifikant erhöht. Die metabolischen Veränderungen, die die Entstehung von Herzkrankheit und Herzstillstand als Folge von Diabetes und Adipositas verursachen, sind jedoch bisher nur unzureichend verstanden. Eine der wahrscheinlichsten Ursachen ist ein gestörter Lipidstoffwechsel bei Patienten, da ein gesundes menschliches Herz ungefähr 70% seiner Energie durch die Oxidation von langkettigen Fettsäuren gewinnt [3]. Außerdem wurden Zusammenhänge zwischen erhöhten Fettkonzentrationen im Herzen und Typ 2 Diabetes Mellitus [4,5], Adipositas [6], sowie geminderter diastolischer Funktion [4, 7] und weiteren Krankheiten (z.B. [8, 9]) gefunden.

Eine vielversprechende Methode zur nicht-invasiven Untersuchung des kardialen Lipidstoffwechsels vor dem Hintergrund von Herzkrankheiten ist kardiale ¹H-Magnetresonanz-Spektroskopie (¹H CMRS) [10]. Von Untersuchungen in der Skelettmuskulatur ist jedoch bekannt, dass in Muskeln zwei verschiedene Lipidkompartimente existieren: Intramyozelluläre Lipide (IMCL) im Inneren der Muskelzellen und extramyozelluläre Lipide (EMCL) außerhalb der Muskelzellen [11]. Um aussagekräftige Schlüsse über den Lipidstoffwechsel aus CMRS Studien ziehen zu können, ist es daher unerlässlich, die Signale der zwei Lipidkomponenten voneinander zu trennen und unabhängig voneinander analysieren zu können. Das Erreichen einer ausreichend hohen spektralen Qualität für diesen Zweck ist allerdings technisch äußerst anspruchsvoll, da Bewegungen von Herzschlag und Atmung die Lokalisation erschweren, und Suszeptibilitätsartefakte die Messergebnisse beeinträchtigen. Des Weiteren ist die individuelle Quantifizierung der Lipidkomponenten eine Herausforderung, da verschiedene Signale sich im Frequenzbereich überlappen und das Signal-zu-Rausch Verhältnis bei CMRS Messungen aufgrund limitierter Messzeiten und kleiner Volumina üblicherweise begrenzt ist.

In der vorliegenden Arbeit wird demonstriert, dass eine Sättigung des Signals aus dem von chemischer Verschiebung betroffenen inneren Voxelbereiches (IVS) [12], kombiniert mit „metabolite cycling“ [13] und einer „point-resolved spectroscopy“- (PRESS) [14] Lokalisierung, kurz: IVS McPRESS, zusammen mit EKG-Triggerung und Navigator-Atmungsverfolgung eine robustere Lokalisation ermöglicht. Des Weiteren erlaubt die Anwendung ausgeklügelten, bildbasierten B0-Shimming Algorithmen [15] und die retrospektive Bewegungskorrektur durch Phasen- und Frequenzkorrektur [16] 1H-CMRS-Messungen hoher spektraler Qualität. Darüber hinaus werden in dieser Studie die Bedingungen untersucht, die erfüllt sein müssen, um die separate Analyse der verschiedenen Lipidkomponenten mit Hilfe des Standard Programms LCModel [17] zuverlässig zu ermöglichen.

Material und Methoden: Messungen wurden in 10 gesunden weiblichen Probanden (BMI: 021.1kg/m²) an einem 3T Achieva Ganzkörper-Scanner mit einer 32-Kanal Herz-Empfangsspule (Philips Healthcare, Best, NL) durchgeführt. Zur Positionierung des Spektroskopievoxels im intraventrikulären Septum (Abb. 1) wurden zunächst 2-Kammer- und Quasi-4-Kammer-Ansichten des Herzens mit Hilfe eines Navigators gesteuerten „balanced steady state free precession“ (bSSFP) Sequenz in verschiedenen Herzphasen aufgenommen. Lineare Shim-Einstellungen wurden mit Hilfe eines bild-basierten Shim Algorithmus [15] berechnet. Um Positionierungsungenauigkeiten zu reduzieren wurde die Signalakquisition aus Bereichen, in denen durch die chemische Verschiebung die zu untersuchenden Frequenzbereiche nur partiell angeregt worden wären, mit Sättigungspulsen im inneren des Volumens (IVS) [12] unterdrückt. Durch die Verwendung der „metabolite cycling“ (MC) [13] Technik, bei der in alternierenden Aufnahmen entweder der Frequenzbereich oberhalb des Wassers oder unterhalb des Wassers invertiert wird, kann auf die Verwendung von komplizierten

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Wasserunterdrückungstechniken verzichtet werden. Das nicht-unterdrückte Wassersignal kann dann als Referenz für Phasen- und Frequenzkorrekturen verwendet werden, bevor durch Subtraktion der unterschiedlich invertierten Spektren ein „normales“ Metabolitenspektrum ohne Wassersignal erzeugt wird [16].

Mit Hilfe des EKGs wurde der Startpunkt der IVS-McPRESS-Sequenz in das Ende der systolischen Herzphase gelegt. Es wurden folgende Parameter für die Messung gewählt: Voxel Größe = 9,2 mm × 6,1 mm × 18,7 mm; minimale Repetitionszeit TR = 3 Herzschläge; Echozeit TE = 32 ms; Akquisitionszeit $t_{\text{acq}} = 512$ ms; Anzahl Wiederholungen $n \geq 512$. Der Navigator zur Messung der Atembewegung wurde jeweils am Übergang von Leber und Zwerchfell zur Lunge positioniert. Die gemessenen Daten der einzelnen Kanäle wurden in MRecon (Gyrotools, Zürich, CH) durch eine per „singular value decomposition“ (SVD) bestimmte Spulenkombination zu einem Datensatz kombiniert. Die gemessenen Signale wurden dann mit Nullen bis zur doppelten Länge des Originalsignals aufgefüllt. Wirbelstromeffekte wurden korrigiert, bevor eine Phasen- und Frequenzkorrektur anhand des nicht unterdrückten Wassersignals durchgeführt wurde. Um Rauschverstärkung zu vermeiden wurden die aufgenommenen Signale in der Zeitdomäne mit einer Stufenfunktion multipliziert, die nach dem Abfallen des Signals, hier nach 100 ms, vom Wert Eins auf den Wert Null abfällt. Danach wurden die Spektren mit LCMoel [17] auf ihre Signalkomponenten untersucht. Unter Verwendung des Muskel-Basissets „muscle-5“ wurden die Basisfunktionen von IMCL (CH₃-Gruppen bei 0,9 ppm: IMCL09; CH₂-Gruppen bei 1,3 ppm: IMCL13; CH₂-Gruppen in der Nähe von Kohlenstoffdoppelbindungen bei 2,1 ppm: IMCL21), EMCL (CH₃-Gruppen bei 1,1 ppm: EMCL11; CH₂-Gruppen bei 1,5 ppm: EMCL15; CH₂-Gruppen in der Nähe von Kohlenstoffdoppelbindungen bei 2,3 ppm: EMCL23), Trimethyl-Ammonium-Komponenten (TMA) bei 3,2 ppm, Taurine (tau) bei ca. 3,4 ppm, sowie Kreatin (Kreatin-Resonanz der CH₃ Gruppe bei 3,0 ppm: Cr30; deren niedrig-frequenter Satellitenpeak bei ca. 2,8 ppm: Cr28; CH₂-Gruppen bei 3,9 ppm: Cr39) an die Spektren angepasst und aus den Ergebnissen die Metabolitkonzentrationen bezogen auf die Amplitude des totalen Kreatinsignals (tCr: Summe von Cr30 und des Satellitenpeaks Cr28) berechnet. Außerdem wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient von allen Metabolitkonzentrationen im Verhältnis zu tCr und dem Body Mass Index (BMI) der Probanden bestimmt.

Obwohl IMCL und EMCL grundsätzlich die gleiche chemische Zusammensetzung haben, erfahren die Signale aus den verschiedenen Kompartimenten eine unterschiedliche chemische Verschiebung [18] aufgrund von Suszeptibilitätseffekten. Während die Signalfrequenz vom IMCL konstant bleibt, ändert sich die chemische Verschiebung von EMCL in Abhängigkeit vom Winkel θ , den die Muskelfasern mit dem externen magnetischen Feld B_0 einnehmen. Unter der Annahme, dass EMCL tubuläre Strukturen einnimmt, wurden von Boesch et al. maximale Verschiebungen der EMCL Frequenz von 0,21 ppm zu höheren Frequenzen, bei paralleler Ausrichtung der Muskelfasern zum magnetischen Feld, und von 0,10 ppm zu tieferen Frequenzen bei senkrechter Ausrichtung zu B_0 berechnet. Daraus ergibt sich, dass der Unterschied der chemischen Verschiebung von EMCL zu IMCL, $\Delta\omega_{\text{EMCL}}$, in Abhängigkeit von θ proportional zu $0,31 \times \cos^2(\theta) - 0,1$ verlaufen sollte. Vorausgesetzt, das Messvoxel wird konsistent zur Faserrichtung positioniert, kann $\Delta\omega_{\text{EMCL}}$ auch in Abhängigkeit vom Winkel, α , den das Voxel mit B_0 bildet beschrieben werden: $\Delta\omega_{\text{EMCL}}(\alpha) = f_{\text{sc}} \times (0,31 \times \cos^2(\alpha - \alpha_0) - 0,1)$. f_{sc} ist ein Skalierungsfaktor und α_0 beschreibt den Unterschied zwischen α , dem Winkel zwischen Voxel-Achse und B_0 , und θ , dem Winkel zwischen Faserrichtung und B_0 . Die EMCL-Frequenzverschiebung $\Delta\omega_{\text{EMCL}}$ zwischen den am stärksten ausgeprägten Resonanzlinien EMCL15 und IMCL13 wurde aus den LCMoel-Resultaten extrahiert und ihre Abhängigkeit von α untersucht.

Ergebnisse: Der Mittelwert (\pm Standardabweichung) der Linienbreite des Wassersignals über alle Spektren, welches innerhalb der IVS-McPRESS-Sequenz gleichzeitig mit den Metabolitensignalen gemessen wurde, beträgt 18 Hz \pm 1 Hz vor der Phasen- und Frequenzkorrektur und wird durch die genannten Korrekturen auf 12 Hz \pm 1 Hz reduziert. Ein Beispielspektrum ist in Abb. 2 zusammen mit dem LCMoel-Fit und den Basisfunktionen dargestellt. Signifikante positive Korrelationen ($p < 0,05$) zwischen Metabolitkonzentration und BMI wurden trotz kleiner Probandenzahlen für IMCL13 ($r = 0,76$; $p = 0,03$) und IMCL21 ($r = 0,87$; $p = 0,002$) gefunden (Abb. 3).

Abb. 4 zeigt $\Delta\omega_{\text{EMCL}}$ aufgetragen über α , dem Winkel zwischen Voxel und B_0 , zusammen mit einem Fit der oben genannten Gleichung für $\Delta\omega_{\text{EMCL}}(\alpha)$. Es ist deutlich zu sehen, dass die gemessenen Werte für $\Delta\omega_{\text{EMCL}}$ sehr gut mit der theoretischen Winkelabhängigkeit übereinstimmen. Ausnahmen bilden nur die zwei Messpunkte mit dem größten bzw. kleinsten Winkel α . Durch visuelle Untersuchung der betreffenden Spektren, sowie Versuche an simulierten Spektren, wurde ersichtlich, dass der Frequenzverschiebungsparameter in LCMoel beschränkt ist. Daher konnte die Basisfunktion für EMCL15 in den betreffenden Spektren vermutlich nicht an seine eigentliche Position gefittet werden. Diese Vermutung wird dadurch untermauert, dass zum einen die berechnete Signalamplitude von EMCL15 in den betreffenden Spektren in der Größenordnung des Rauschlevels liegt, und zum anderen an der theoretisch berechneten Frequenzposition eine „Schulter“ in der IMCL Resonanzlinie sichtbar ist. Diese beiden Spektren wurden daher von allen weiteren Überlegungen mit Bezug zur Lipidquantifizierung ausgeschlossen. Dies betrifft auch die Untersuchung der Metabolitkonzentration in Abhängigkeit vom BMI. In den Abbildungen ist dies jeweils durch die offenen Datenpunkte angedeutet. Aus dem Fit ergibt sich, dass bei einem Winkel von $\alpha = 1,5$ rad die Muskelfasern ungefähr parallel zum Hauptmagnetfeld ausgerichtet sind ($\theta = 0$). Im Bereich von $-0,26$ rad $< \alpha < 0,56$ rad ($-23,5^\circ < \theta < 23,5^\circ$) sind die Signale der verschiedenen Lipidkomponenten gut voneinander zu trennen und individuell zu analysieren.

Schlussfolgerung: Es wird gezeigt, dass es mit der EKG-getriggerten IVS-McPRESS-Technik in Kombination mit bild-basiertem Bo-Shimming und retrospektiver Bewegungskorrektur möglich ist, ¹H kardiale MR-Spektren bei 3 Tesla mit akzeptabler Linienbreite und hoher Datenqualität aufzunehmen.

Es wurden signifikante positive Korrelationen zwischen der Konzentration von IMCL13 und IMCL21 mit dem BMI der Probanden gefunden. Des Weiteren wird gezeigt dass EMCL- und IMCL-Signale zuverlässig voneinander getrennt werden können, vorausgesetzt der Winkel θ zwischen der Muskelfaserrichtung und der Hauptmagnetfeldachse innerhalb des Messvoxels beträgt weniger als $\pm 23,5^\circ$.

Anhang 1

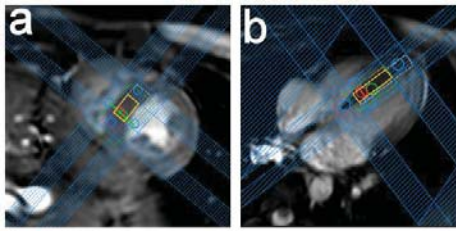


Abb. 1: Positionierung des Voxels im intraventrikularem Septum. Das effektive Voxel ist in Gelb dargestellt, die IVS Saturationsbänder in Blau.

Anhang 2

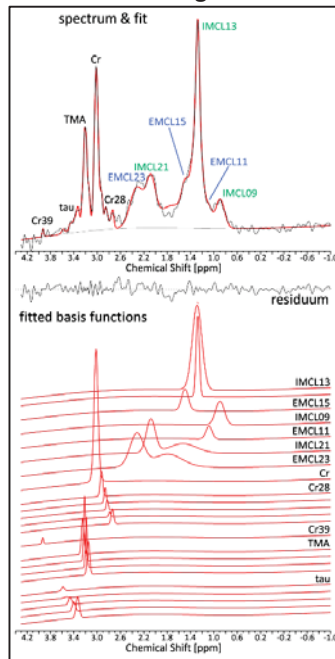


Abb. 2: ^1H -MR-Spektrum, gemessen im Herz eines Probanden (oben, dargestellt in Schwarz), zusammen mit dem LCMoDeL-Fit des Spektrums (rot). Im unteren Teil sind die einzelnen Basisfunktionen des LCMoDeL-Fits dargestellt. Für dieses Spektrum wurden 1024 Einzelmessungen gemittelt.

Anhang 3

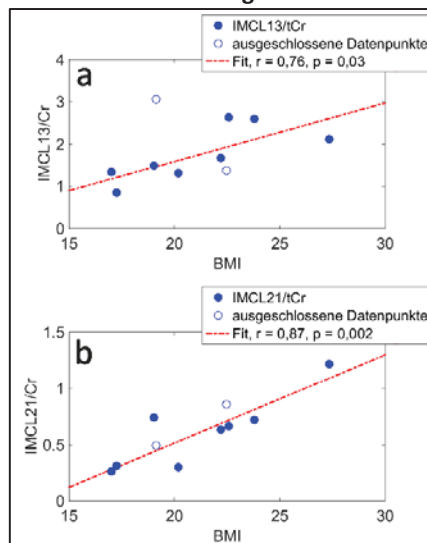


Abb. 3: IMCL13-Konzentration (a) und IMCL21-Konzentration (b), jeweils relativ zu $[\text{tCr}]$, als Funktion des BMI der Probanden. Die offenen Datenpunkte wurden von der Analyse ausgeschlossen. In Rot ist die berechnete Korrelationslinie gezeigt. Pearson Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerte sind in der jeweiligen Legende angegeben. Beide Korrelationen sind signifikant.

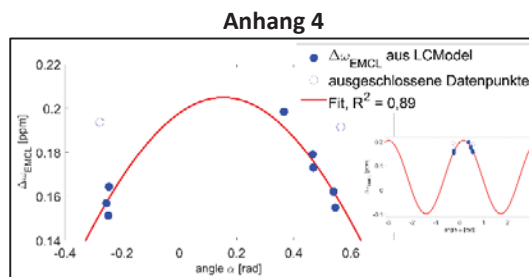


Abb. 4: Unterschied in der chemischen Verschiebung $\Delta\omega_{EMCL}$ aufgetragen über α , dem Winkel zwischen Voxel und B_0 . Die rote Kurve zeigt einen Fit der theoretischen Winkelabhängigkeit. Der Regressionskoeffizient ist $R^2 = 0,89$. Zwei Ausreißer, aufgenommen beim größten bzw. kleinsten Wert von α , sind als offene Datenpunkte dargestellt. Hier war der Unterschied in der chemischen Verschiebung zu klein, um von LCMoel richtig angepasst werden zu können. Die betreffenden Spektren wurden von der weiteren Analysen ausgeschlossen. Das kleine Bild auf der rechten Seite zeigt den Kurvenverlauf über den gesamten Bereich von $-\pi$ bis π .

Literatur

- [1] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The Incidence of Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-1884
- [2] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-313
- [3] van Ewijk PA, Schrauwen-Hinderling VB, Bekkers SCAM, Glatz JFC, Wildberger JE, Kooi ME. MRS: a noninvasive window into cardiac metabolism. *NMR in Biomed.* 2015; DOI: 10.1002/nbm.3320 (Epub ahead of print)
- [4] Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1793-1799
- [5] McGavock JM, Lingway I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, Levine BD, Raskin P, Victor RG, Szczepaniak LS. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116:1170-1175
- [6] Kankaanpää M, Lehto HR, Parkka JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P, Parkkola R, Iozzo P. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity: relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4689-4695
- [7] van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Diamant M, Hammer S, Schar M, Bax JJ, Smit JW, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. The ageing male heart: myocardial triglyceride content as independent predictor of diastolic function. *Eur Heart J* 2008; 29:1516-1522
- [8] Nakae I, Mitsunami K, Yoshino T, Omura T, Tsutamoto T, Matsumoto T, Morikawa S, Inubushi T, Horie M. Clinical features of myocardial triglyceride in different types of cardiomyopathy assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: comparison with myocardial creatine. *J Card Fail* 2010; 16:812-822
- [9] Graner M, Pentikainen MO, Nyman K, Siren R, Lundbom J, Hakkarainen A, Lauerma K, Lundbom N, Nieminen MS, Petzold M, Taskinen MR. Cardiac steatosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart* 2014; 100:1107-1112
- [10] Bottomley PA, Weiss RG. Non-invasive magnetic-resonance detection of creatine depletion in non-viable infarcted myocardium. *Lancet* 1998; 351(9104):714-718
- [11] Schick F, Eismann B, Jung WI, Bongers H, Bunse M, Lutz O. Comparison of Localized Proton NMR Signals of Skeletal Muscle and Fat Tissue in Vivo: Two Lipid Compartments in Muscle Tissue. *Magn Reson Med* 1993; 29(2):158-167
- [12] Edden RA, Schar M, Hillis AE, Barker PB. Optimized detection of lactate at high fields using inner volume saturation. *Magn Reson Med* 2006; 56(4):912-917
- [13] Dreher W, Leibfritz D. New method for the simultaneous detection of metabolites and water in localized in vivo 1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2005; 54(1):190-5
- [14] Bottomley PA. Spatial Localization in NMR Spectroscopy in Vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1987; 508:333-348.
- [15] Fillmer A, Kirchner T, Cameron D, Henning A. Constrained image-based B0 shimming accounting for "local minimum traps" in the optimization and field inhomogeneities outside the region of interest. *Magn Reson Med* 2015; 73(4):1370-1380.
- [16] Hock A, MacMillan EL, Fuchs A, Kreis R, Boesiger P, Kollias SS, et al. Non-water-suppressed proton MR spectroscopy improves spectral quality in the human spinal cord. *Magn Reson Med.* 2013; 69(5):1253-1260
- [17] Provencher SW. Estimation of Metabolite Concentrations from Localized in Vivo Proton NMR Spectra. *Magn Reson Med.* 1993; 30:672-697
- [18] Boesch C, Slotboom J, Hoppeler H, Kreis R. In Vivo Determination of Intra-Myocellular Lipids in Human Muscle by Means of Localized 1H-MR-Spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1997; 37:484-493

63 Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)-Bildgebung bei Glioblastopatienten an 7 Tesla MR-Tomographen

D. Paech¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Arbeitsgruppe Neuroonkologische Bildgebung, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)-Bildgebung stellt einen direkten Ansatz zur Visualisierung von Proteindichteverteilungen und -konformationen dar. Metabolitgebundene Protonen, die im chemischen Austausch mit den Protonen des freien Wassers stehen, werden durch Applikation elektromagnetischer Hoch-Frequenzpulse im MRT via Magnetisierungstransfer detektierbar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Nuclear-Overhauser-Enhancement (NOE)-CEST-Effekte bei Glioblastopatienten im Vergleich zu konventioneller MR-Bildgebung untersucht und mit regionalen Zelldichtewerten aus Tumorbiopsien korreliert. Ferner konnten NOE- und Amid-Protonen-Transfer (APT)-CEST-Effekte durch hochaufgeloste ZSpektrn und Lorentz-Fitmodelle separiert und regionenspezifisch quantifiziert werden.

English:

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) imaging provides a direct approach for the visualization of protein densities and folding states. Metabolite-bound protons that exchange with free water protons can be detected by the application of high-frequency electromagnetic radiation pulses via magnetization transfer in MRI. In this work Nuclear-Overhauser-Enhancement (NOE)-CEST-effects were investigated in glioblastoma patients and compared to standard MR-sequences. Furthermore, correlation analysis were performed with regional cell densities obtained from tumor biopsies. Ultimately, NOE- and amide-protontransfer (APT)-CEST-effects could be quantified through highly resolved Z-spectra and Lorentzian fitting models.

Fragestellungen: Ziel der Arbeit war die Realisierung von NOE- und APT-basierten CEST-Sequenzen in einem Glioblastopatientenkollektiv bei 7 Tesla. Zunächst sollte evaluiert werden, ob ein NOE-CESTbasierter Kontrast zusätzliche Informationen zu konventioneller MRT-Bildgebung generiert und ob die gemessenen Intensitätswerte eine Identifikation maligner hoch-proliferativer Tumoreareale erlauben. In einem zweiten Schritt sollte durch die Akquisition hochaufgeloster Z-Spektren eine simultane Quantifizierung von NOE- und APT-CEST-Effekten in tumoralen und nicht-tumoralen Regionen zum besseren Verständnis der Tumorpathophysiologie erfolgen.

Patienten und Methoden: Insgesamt wurden 25 neudiagnostizierte histologisch bestätigte Glioblastopatienten in die Studie eingeschlossen. Die CEST-Sequenzen wurden auf einem 7T-MRT (7T Magnetom; Siemens, Erlangen, Germany) unter Verwendung einer 24-Kanal-Kopfspule ohne Applikation von Kontrastmittel gemessen. Eine dreidimensionale (3D) NOE-gewichtete CEST Sequenz (Messdauer: 09:30 Min) wurde bei 12 Patienten durch Akquisition von 13 Frequenz-Offsets ($\Delta\omega = -4.0$ bis $+4.0$ ppm, $B_1 = 0,7 \mu\text{T}$) und subsequenter Asymmetrie-Analyse entsprechend Gleichung (1) erzielt. B₀-Inhomogenitäten wurden nach der Methode von Stancanella et al. [1] post-process korrigiert. Die NOE Magnetisierungs-Transfer-Rate (NOE-MTR_{asym}) wurde pixelweise bei $\Delta\omega = \pm 3.3$ ppm berechnet, da NOE-Effekte zwischen -2 und -5 ppm situiert sind. Die Methode ist zudem ausführlich in Paech et al. [2] beschrieben.

Gleichung (1): $\text{NOE_MTR}_{\text{asym}} = Z(\Delta\omega = -3.3 \text{ ppm}) - Z(\Delta\omega = +3.3 \text{ ppm})$

Der resultierende NOE-CEST-Kontrast wurde mit Kontrastmittel (KM)-verstärkten T1-gewichteten und T2-gewichteten 3T-Sequenzen hinsichtlich Tumordarstellung und -ausdehnung verglichen. Bei drei Patienten konnten jeweils 12 histologische Proben von MR-gesteuerten Tumor-Biopsien gewonnen werden. Lokale Zelldichten wurden mit den korrespondierenden NOE-CEST- und ADC (engl. apparent diffusion coefficient) -Intensitätswerten in Streudiagrammen abgebildet und Korrelationsanalysen unterzogen.

Eine zweidimensionale (2D) CEST-Sequenz zur simultanen Quantifizierung von APT- und NOE-Effekten wurde durch Aufnahme von 60 Frequenz-Offsets zwischen -5 ppm und +5 ppm bei 10 Glioblastopatienten realisiert. Um zusätzlich B₁-Inhomogenitäten zu korrigieren, wurde die Sequenz bei $B_1=0,6\mu\text{T}$ und $B_1=0,9\mu\text{T}$ gemessen (Messdauer jeweils 04:30 Min). Das Verfahren wurde explizit in Windschuh et al. [3] beschrieben. Das korrigierte hochaufgeloste Frequenz-Spektrum erlaubte die unterschiedlichen CEST-Pools durch multiple Lorentz-Funktionen L_i entsprechend Gleichung (2) zu fitten und dadurch simultan zu quantifizieren (Abb. 1).

Gleichung (2):

$$L_i(\Delta\omega) = \frac{\frac{\Gamma_i^2}{4}}{\left(\frac{\Gamma_i^2}{4} + \Delta\omega - \delta_i\right)^2}$$

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Die Frequenz-Offset-abhängigen Lorentzfunktionen $L_i(\Delta\omega)$ sind durch die poolspezifischen Variablen Amplitude A_i , Halbwertsbreite Γ_i (engl. FWHM = full with half maximum) sowie der Verschiebung zur Wasserresonanz δ_i charakterisiert. Die Berechnung der CEST-Effektstärken eines individuellen Pools i erfolgte nach der Lorentz-Differenzmethode [4].

Bei allen Patienten wurden koregistrierte KM-T1-gewichtete 3T-Messungen zur Identifikation gewebe-spezifischer ROIs (engl. *region of interest*) verwendet. Die ROIs wurden jeweils im KM-anreichernden Tumor (KM-T1), in der zentralen Nekrose, im peritumoralen Ödem und in der kontralateralen weißen Substanz (kl. WS) selektioniert. Die mittleren Intensitätswerte innerhalb der ROIs wurden bestimmt und mittels ANOVA (engl. *analysis of variance*) und post-hoc Holm-Sidak Tests auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht.

Ergebnisse: Die Auswertung von 12 Glioblastompatienten mit der 3D-NOE-Sequenz zeigte, dass NOE-CEST Tumorsubstrukturen visualisiert, die auf KM-T1- und T2-gewichteten Bildern nicht abgrenzbar sind (Abb. 2). Ferner waren bei allen Patienten innerhalb des KM-anreichernden Areals isolierte CEST Hoch-intensitätsregionen (HIR) abgrenzbar, die signifikant höhere Werte aufwiesen als die KM-T1 Region ($p < 0,001$). Das hyperintense Tumorareal zeigte auf NOE-CEST für alle Patienten keine scharfe Begrenzung zwischen zentraler Tumormasse und peritumoralem Ödem (Abb. 2c). Bei 9 von 12 Patienten war die NOE-hyperintense Region größer als das KM-anreichernde Areal und kleiner als das peritumorale Ödem; bei 3 Patienten entsprach die Ausdehnung auf NOE-CEST den Grenzen des peritumoralen Ödems.

Die histologische Analyse der Tumorbiopsien ergab stark positive Korrelationen zwischen der NOE-CEST-Signalintensität (NOE-MTR_{asym}) und der regionalen Zelldichte bei zwei von drei Patienten ($r_1=0,69$ und $r_2=0,87$, $p < 0,001$). Beim dritten Patienten ergaben die Berechnungen einen Trend zu positiver Korrelation, der nicht signifikant war ($r_3=0,13$, $p=0,697$) (Abb. 3A₁–C₁). Hinsichtlich der Korrelationsanalysen zwischen ADC und lokaler Zelldichte war kein eindeutiger Trend zu identifizieren. Bei den untersuchten Patienten resultierten jeweils ein signifikant positiver, ein signifikant negativer und ein nicht signifikanter Korrelationskoeffizient (Abb. 3A₂–C₂).

Gewebespezifische NOE- und APT-CEST-Effekte konnten durch Messung hochaufgelöster Z-Spektren für 10 Glioblastompatienten simultan und separat quantifiziert werden. Abbildung 4 zeigt exemplarisch in axialer Schichtführung den Tumor eines Glioblastompatienten, visualisiert durch NOE- (Abb. 4b) und APT-CEST-Bildgebung (4c). Die NOE-Effekte waren im KM-anreichernden Tumor (KM-T1) sowie in der zentralen Nekrose verglichen mit den Intensitätswerten der kontralateralen weißen Substanz (kl. WS) signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Das Amid-Signal hingegen war im KM-T1 hyperintensiven Areal signifikant erhöht gegenüber der kl. WS ($p < 0,001$) und der zentralen Nekrose ($p=0,002$). Ferner zeigte der APT-Kontrast innerhalb der KM-Anreicherung Subareale mit signifikant erhöhten Intensitätswerten (Abb. 4c). APT-Effekte erlaubten zudem eine signifikante Unterscheidung zwischen peritumoralem Ödem und KM-T1 Tumor ($p=0,006$) jedoch nicht zwischen peritumoralem Ödem und der kl. WS ($p=0,406$) sowie der Nekrose ($p=0,512$). NOE-Intensitätswerte waren innerhalb des peritumoralen Ödems signifikant niedriger als in der kl. WS ($p=0,039$) und signifikant höher als im KM-T1 Tumor ($p=0,023$). Die mittleren gewebespezifischen NOE- und APT-Effekte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

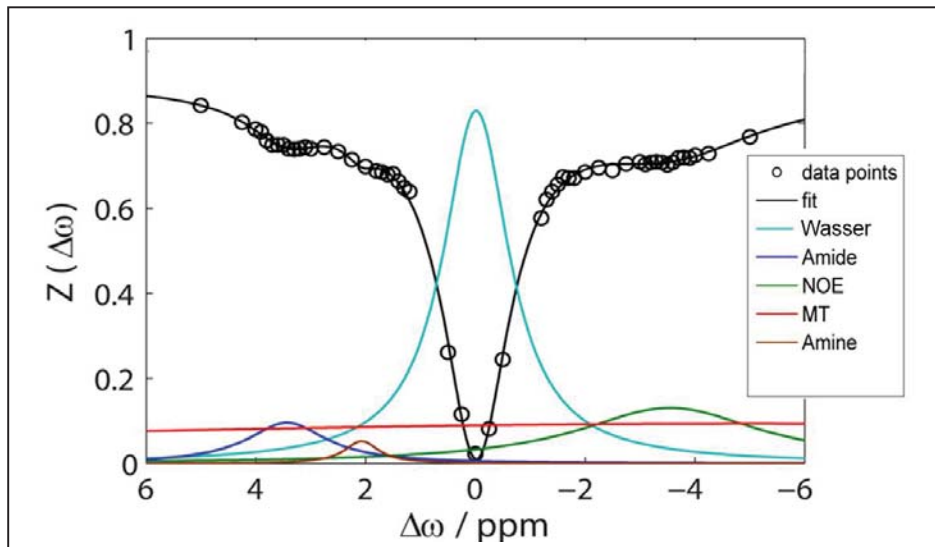
Schlussfolgerung: Die Studien der 3D-NOE-CEST-Sequenz zeigten, dass der untersuchte Kontrast Substrukturen im Tumor sowie innerhalb des peritumoralen Ödems visualisiert, die mit konventioneller MRT-Bildgebung nicht zu reproduzieren sind. Ferner stellten sich die Tumor-Ausdehnung einschließlich peritumoraler Hyperintensitäten auf NOE-CEST verschieden von den Tumorgrenzen auf KM-T1- und T2-gewichteten Bildern dar. Durch Analysen histologischer Präparate von stereotaktisch biopsierten Glioblastompatienten konnte nachgewiesen werden, dass der NOE-basierte CEST-Kontrast eine stärkere Korrelation mit lokaler Zelldichte als der ADC aufweist. In klinischen Folgestudien mit größeren Fallzahlen sollte untersucht werden ob NOE-CEST eine präzisere Darstellung von Zelldichteverteilungen als der ADC erlaubt.

Die Messung hochaufgelöster Z-Spektren mit subsequentem Fitten multipler Lorentz-Funktionen ermöglichte die simultane gewebespezifische Quantifizierung von NOE- und APT-CEST-Effekten. Dadurch konnte gezeigt werden, dass sich NOE- und APT-Effekte im Glioblastom-Tumorgewebe gegensätzlich verhalten. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit vorherigen CEST-Studien, die NOE- [2,4,5,8] und APT-Effekte [9] im Tumor charakterisierten. Der pathophysiologische Ursprung von CEST-Effekten sowie deren Abhängigkeit von biochemischen Milieuparametern werden gegenwärtig noch diskutiert. Zur eindeutigen Identifikation der dominanten Faktoren bedarf es weiterer *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen mit lokalen Korrelationen von Zellularitätsindikatoren und biochemischen Parametern wie Proteinkonzentrationen und dem pH-Wert.

Der potentiell größte klinische Nutzen der CEST-Sequenzen besteht neben der kontrastmittelfreien Tumor-Bildgebung insbesondere in der Visualisierung zusätzlicher Informationen auf Molekül- respektive Proteinebene. Der methodisch neuartige Ansatz könnte die Darstellung von regionaler Proteindichte oder –konformationszuständen [8], Zellularität [5] oder anderer lokaler Milieuparameter erlauben und dadurch neue Einblicke in die Tumorphatho- und allgemeine Physiologie gewähren. Da CEST-Bildgebung bei onkologischen Patienten Tumorsubstrukturen visualisiert, die mit konventioneller Bildgebung nicht reproduzierbar sind, stellt diese Technik einen vielversprechenden Ansatz zur Identifikation von Tumor-Malignitätszentren und Infiltrationsgrenzen dar, die bei der Therapieplanung und Folgeuntersuchungen von großem Nutzen wären.

Anhang 1

Abb.1: Hochaufgelöstes Z-Spektrum bei einem 63 jährigen männlichen Glioblastompatienten durch Akquisition von 60 Frequenzoffsets ($B_1 = 0,6 \mu T$) im Bereich von -5 ppm bis $+5 \text{ ppm}$. Alle Datenpunkte sowie der zugehörige Fit (schwarze Kurve) sind



abgebildet. Die farbigen Kurven entsprechen dem System aus multiplen Lorentz-Fitfunktionen ($n=5$) zur separaten Quantifizierung der frequenzspezifischen CEST-Effekte. Zwei Lorentz-Fitfunktionen entfallen auf die Bestimmung des Wasserpools (türkise Kurve) und des klassischen Magnetisierungstransfers (MT, rote Kurve), der in erster Näherung symmetrisch zur Wasserresonanz ist. Signifikante CEST-Effekte sind insbesondere beim NOE- (grüne Kurve) und APT-Pool (blaue Kurve) zu beobachten. Daneben lassen sich auch niedrige Amin-CEST-Effekte (braune Kurve) bei 2 ppm messen. Die bei der Sequenz gewählten Parameter intendieren die Maximierung von APT- und NOE-CEST-Effekten, gesteigerte Amin-CEST-Effekte hingegen wären bei höheren B_1 -Saturierungspulsen zu erwarten.

Anhang 2

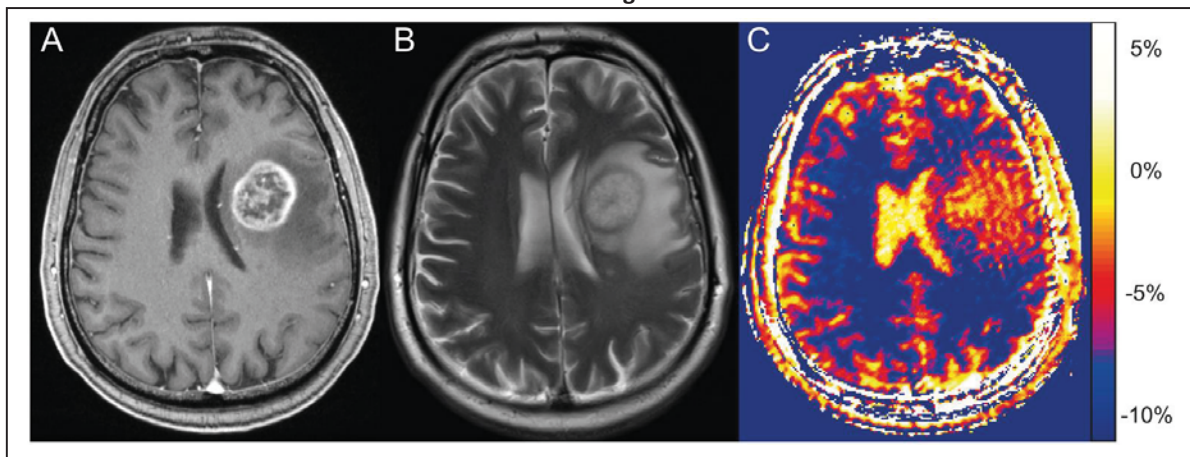


Abb.1: Links-frontaler Glioblastomtumor eines 59-jährigen Patienten. (a) KM-T1- und (b) T2-gewichtete Darstellung mit charakteristischem Ring-Enhancement, zentraler Nekrose und peritumoralem Ödem. (c) Die NOE-gewichtete CEST-Sequenz visualisiert Tumor-Substrukturen, die auf (a-b) nicht abgrenzbar sind. Die NOE-hyperintense Tumorausdehnung reicht über die Grenzen des KM-anreichernden Areals hinaus, bis in die Peripherie des peritumoralen Ödems. (Entsprechend der Publikation Paech et al. [2]).

Anhang 3

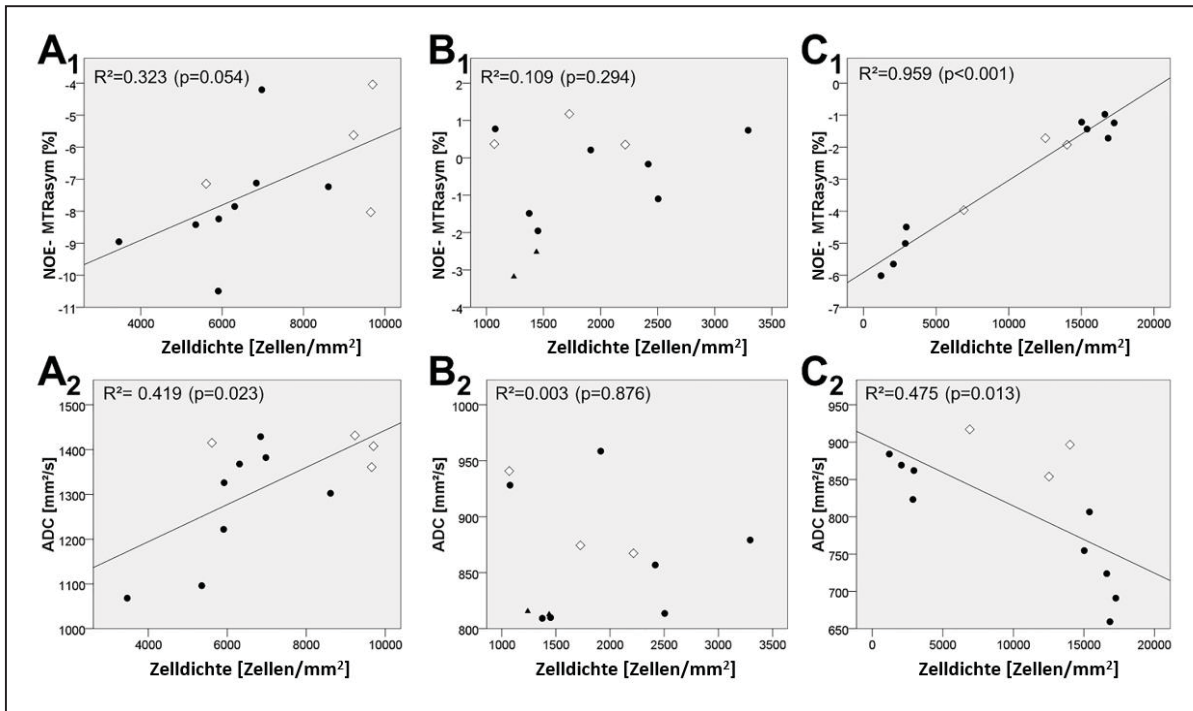


Abb.3: Zelldichte-Korrelationsuntersuchung von 36 Tumorbiopsien bei drei Glioblastompatienten (A-C). Die Streudiagramme A₁–C₁ zeigen die NOE-CEST-Intensitätswerte basierend auf MTR_{asym}, aufgetragen gegen die lokalen Zelldichten; die Graphen A₂–C₂ entsprechend für den ADC-Kontrast. Der NOE-CEST-Kontrast zeigt eine signifikant positive Korrelation mit lokaler Zelldichte bei Patient A und C, der Korrelationstrend für Patient B ist ebenfalls positiv jedoch nicht signifikant. Für den ADC-Kontrast sind die Ergebnisse der Zelldichte-Korrelation heterogen: Patient A signifikant positiv, Patient B nicht signifikant und Patient C negativ signifikant. (Entsprechend der Publikation Paech et al. [5]).

Anhang 4

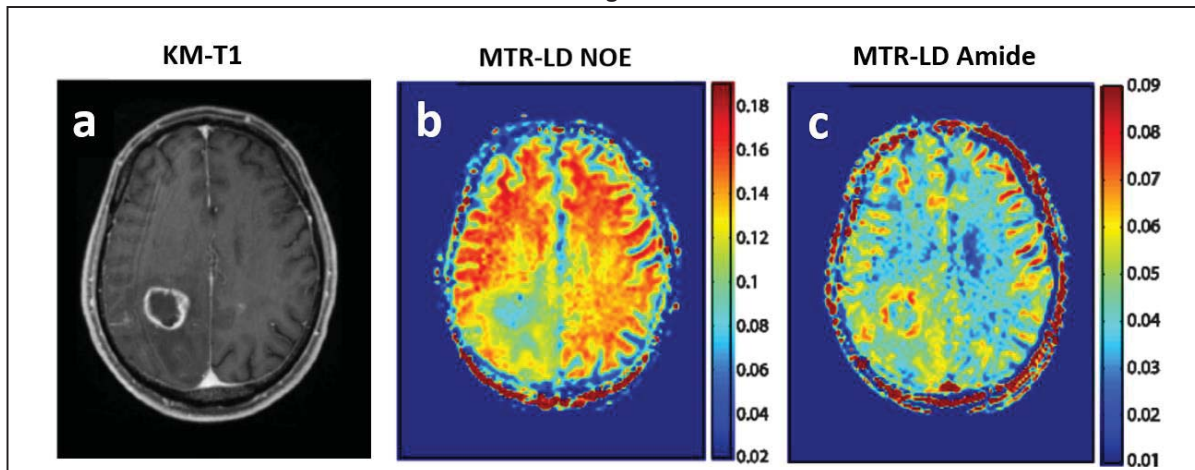


Abb.4: Simultane NOE- und APT-CEST Messung durch hochaufgelöste Z-Spektren und multiple Lorentz-Fitfunktionen. (a) KM-T1-gewichtetes Bild eines Glioblastomtumor bei einem 53-jährigen männlichen Patienten. (b) Koregistrierter NOE- und (c) APT-CEST-Kontrast. Der Vergleich mit dem KM-T1-Bild zeigt das Pool-typische Verhalten im Sinne einer NOE-Effektzunahme und einer APT-Effektzunahme im KM-anreichernden Tumorareal. Auf dem APT-Kontrast lassen sich innerhalb des Areals der KM-Anreicherung isolierte Hochintensitätsregionen abgrenzen. Die zentrale Nekrose stellt sich auf beiden Kontrasten hypointens dar. (Entsprechend Paech [6] und Zaiss et al. [7]).

Anhang 5

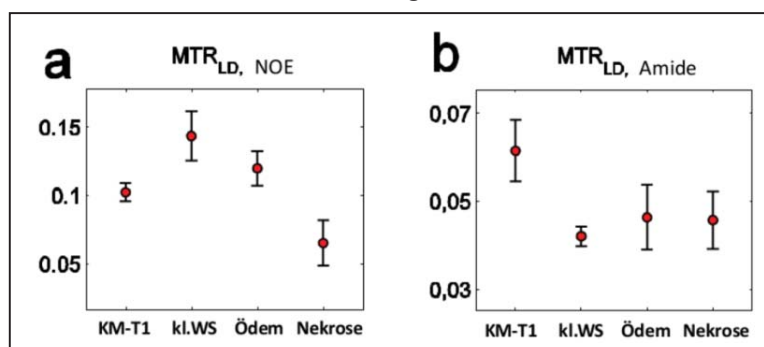


Abb.5: Gewebespezifische CEST-Effekt-Quantifizierung für den (a) NOE- und (b) APT-CEST-Pool ausgewertet bei 12 Glioblastompatienten. Im KM-anreichernden Tumoreareal (KM-T1) sind NOE-Effekte signifikant reduziert ($p < 0,001$) gegenüber der kontralateralen weißen Substanz (kl. WS); für APT-Effekte beobachtet man eine signifikant erhöhte Austauschrate ($p < 0,001$). Ferner erlaubt der NOE-Kontrast eine spezifische Differenzierung zwischen allen evaluierten Arealen. Der APT-CEST-Kontrast zeigt keine signifikant verschiedenen Signalintensitäten in den Arealen kl. WS, Ödem und Nekrose. (Entsprechend Paech [6] und Zaiss et al. [7]).

Anhang 6

	KM-T1 [%]	Kontralat. WS [%]	Peritumorales Ödem [%]	Nekrose [%]
MTR-LD NOE	10,23 ± 0,67	14,35 ± 1,82	11,98 ± 1,26	6,51 ± 1,66
MTR-LD APT	6,14 ± 0,70	4,21 ± 0,22	4,63 ± 0,73	4,23 ± 0,65

Tab. 1: Gewebespezifische CEST-Effekt-Quantifizierung (Magnetisierungstransfer-Ratio = MTR) für den NOE- und den APT-CEST-Pool via Lorentz-Differenzmethode (LD). Die Werte sind für $n=10$ Glioblastompatienten (\pm Standardabweichung) gemittelt und zusätzlich in Abb. 5 geplottet. (Entsprechend Paech [6]).

Literatur

- [1] Stancanella, J., et al.: Development and Validation of a Smoothing-Splines-Based Correction Method for Improving the Analysis of CEST-MR Images. *Contrast media & molecular imaging* 3.4 (2008)
- [2] Paech, D. et al.: Nuclear Overhauser Enhancement Mediated Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging at 7 Tesla in Glioblastoma Patients. *PLoS ONE* 9.8 (2014)
- [3] Windschuh et al.: Correction of B1-inhomogeneities for relaxation-compensated CEST imaging at 7 T. *NMR in Biomedicine* 28.5 (2015)
- [4] Jones, C.K. et al.: Nuclear Overhauser Enhancement (NOE) Imaging in the Human Brain at 7 T. *Neuroimage* 77 (2013)
- [5] Paech, D. et al.: Nuclear Overhauser Enhancement Imaging of Glioblastoma at 7 Tesla: Region Specific Correlation with Apparent Diffusion Coefficient and Histology. *PLoS ONE* 10.3 (2015)
- [6] Paech, D.: Chemical Exchange Saturation Transfer Bildgebung bei Glioblastom-Patienten an 7 Tesla Magnetresonanztomographen, *Diss., Univ. Heidelberg*, 2015
- [7] Zaiss, M. et al.: Relaxation-Compensated CEST-MRI of the Human Brain at 7T: Unbiased Insight into NOE and Amide Signal Changes in Human Glioblastoma. *Neuroimage* 112 (2015)
- [8] Zaiss, M. et al.: MR Imaging of Protein Folding in vitro Employing Nuclear-Overhauser-Mediated Saturation Transfer. *NMR in biomedicine* 26.12 (2013)
- [9] Wen, Z. et al.: MR Imaging of High-Grade Brain Tumors Using Endogenous Protein and Peptide-based Contrast. *Neuroimage* 51.2 (2010)

Session 14 – ISMRM-DS V: Methoden und mehr

Chairs: S. Boretius (Göttingen), J. Bauer (Münster)

64 4D MRT des Thorax und Abdomens basierend auf nicht-uniformer quasi-zufälliger 3D kartesischer Datenaufnahme

S. Weick¹, K. Hemberger¹, C. Meyer², F. A. Breuer³, A. Richter¹, B. Polat¹, O. A. Sauer¹, M. Flentje¹

¹University of Würzburg, Department of Radiation Oncology, Würzburg, Deutschland

²University of Würzburg, Department of Experimental Physics 5, Würzburg, Deutschland

³MRB Research Center for Magnetic-Resonance-Bavaria e.V., Würzburg, Deutschland

Deutsch:

Ziel dieser Arbeit ist die räumlich dreidimensionale hochaufgelöste Darstellung des Thorax und Abdomens in unterschiedlichen Atemphasen mittels kartesischer Magnetresonanzbildgebung (4D-MRT). Hierfür wurde eine nicht-uniforme kartesische Datenaufnahme basierend auf quasi-zufallszahlen implementiert, die eine effiziente Rekonstruktion mit Hilfe der parallelen Bildgebung erlaubt. Diese 4D Information soll in der Bestrahlungsplanung sich bewegender Strukturen verwendet werden.

Englisch:

The purpose of this work is the high resolution three dimensional imaging of the thorax and abdomen in different respiratory phases by Cartesian magnetic resonance imaging (4D-MRI). To this end, a quasi-random non-uniform Cartesian sampling scheme was implemented enabling for an efficient reconstruction of 4D data sets of the complete thorax and abdomen exploiting parallel imaging. The 4D information will be used for treatment planning of moving structures.

Fragestellungen: Die 4D-CT Bildgebung wird angewendet, um die Atembewegung zu erfassen und so Informationen zur Tumorbeweglichkeit mit in die Bestrahlungsplanung einbeziehen zu können [1]. Die Nachteile der 4D-CT sind dabei die Strahlenbelastung und ein niedriger Weichteilgewebe-Kontrast. Eine alternative Methode stellt hier die MRT dar. Für die Rekonstruktion von bewegungsaufgelösten 3D MRT Datensätzen kann die sogenannte retrospektive Selbst-Navigation genutzt werden [2,3]. Um dabei eine hinreichende Datenmenge in räumlicher und zeitlicher Richtung zu erhalten, müssen vollständig kodierte Datensätze mehrmals aufgenommen werden. Die hierzu benötigte Messzeit ist somit limitierender Faktor der 4D-MRT. Um eine effizientere Abdeckung des k-Raums bei Unterabtastung und somit eine Reduzierung der Unterabtastungs-Artefakte in reduzierter Messzeit zu erhalten, wurde in dieser Arbeit eine nicht-uniforme Datenaufnahme in Kombination mit einer quasi-zufälligen Verteilung der Phasen-Kodier-Gradienten verwendet. Die Ergebnisse einer Probandenstudie sollen hier gezeigt werden.

Material und Methoden: Die Datenaufnahme erfolgte mit einer 3D-kartesischen Gradienten-Echo-Sequenz während freier Atmung. Das sog. DC-Signal des k-Raum Zentrums wurde dabei für die Erfassung der Atembewegung verwendet, was eine retrospektive Rekonstruktion bewegungsaufgelöster 3D Datensätze (4D-MRT) ermöglicht [3]. Für die Abfolge der Phasen-Kodier-Gradienten wurden gleichmäßig verteilte quasi-Zufallszahlen (QZ) mit Hilfe der inversen kumulativen Normalverteilung in eine Normalverteilung (nicht-uniforme QZ Verteilung) transformiert [4,5].

Zur Verkürzung der Messzeit wurden Unterabtastung des k-Raums und eine elliptische Datenaufnahme verwendet. Die Datenrekonstruktion erfolgte *offline/retrospektiv* unter Verwendung von iterativem *Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition* (GRAPPA) [6].

Durch Einteilen der kontinuierlich aufgenommenen Daten in unterschiedliche Gating Fenster an Hand des DC-Signals wurden Datensätze verschiedener Atemzustände zwischen End-Expiration und End-Inspiration generiert (Abb.1). Durch die Verwendung der Ableitung des DC-Signals kann zusätzlich zwischen expirativen und inspirativen Atemphasen unterschieden werden, was die Darstellung des gesamten Atemzyklus erlaubt. Um eine hohe zeitliche Auflösung zu erhalten wurden 3D Datensätze 20 verschiedener Atemzustände mit folgenden Bildgebungsparametern rekonstruiert: FOV=400x400x185 mm³, TR/TE=4,0/1,2ms, Flipwinkel=10°, Matrixgröße=192x192, Partitionen=88, Wiederholungen=10. Damit ergibt sich eine isotrope räumliche Auflösung von 2.1mm und eine Messzeit von 11,6min. Die Messung wurde zum Vergleich jeweils mit der beschriebenen nicht-uniformen QZ sowie einer konventionellen linearen Datenaufnahme an sechs gesunden Probanden (Alter 29-70) an einem 1.5T System (MAGNTEOM Avanto, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Um die Möglichkeit einer Messzeitreduktion zu zeigen wurden zusätzlich jeweils 4D-MRT Datensätze mit lediglich 50% der aufgenommenen Daten (Messzeit = 5,8min.) rekonstruiert.

Ergebnisse: Abbildung 2 zeigt beispielhaft die Verteilung der k-Raum-Punkte nach dem Gating-Prozess für die lineare und nicht-uniforme Abtastung. Die Verwendung linear verteilter Phasen-Kodier-Schritte zeigt nur eine geringe Flexibilität des Unterabtastungs-Musters und eine heterogene Abdeckung. Die nicht-uniforme QZ Verteilung verteilt mehr Punkte in der Umgebung des Zentrums und reduziert die Abtastdichte des äußeren k-Raums und zeigt daher bei Unterabtastung eine effizientere Abdeckung. Abbildung 3 zeigt beispielhafte Rekonstruktionen eines Probanden in koronarer Ansicht bei linearer und nicht-uniformer Datenaufnahme im Vergleich, wobei in (a) alle Daten für die Rekonstruktion verwendet wurden und in (b) lediglich 50% (Messzeitreduktion von 50%). Die lineare

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Phasen-Kodierung führt zu deutlich sichtbaren Bewegungs- und Unterabtastungs-Artefakten (Pfeile in (a) und (b)), die bei der nicht-uniformen QZ Verteilung sogar bei einer Messzeitreduktion von 50% immer noch deutlich reduziert sind (siehe Vergleich erste und letzte Reihe in Abb. 3)

Schlussfolgerung: Die 4D-MRT mittels kartesischer Datenaufnahme in Kombination mit Selbst-Navigation und Verwendung einer nicht-uniformen QZ Verteilung der Phasen-Kodierung stellt eine effiziente Methodik für die 4D-MRT des gesamten Abdomens und Thorax dar. Unter Verwendung von iterativem GRAPPA wird eine nahezu Artefakt-freie sehr robuste Rekonstruktion sowohl räumlich als auch zeitlich hochaufgelöster Datensätze möglich. Dies erlaubt eine im Vergleich zur linearen Abtastung erhebliche Reduktion der Messzeit bei gleichzeitig besserer Unterdrückung von Bewegungs- und Unterabtastungs-Artefakten.

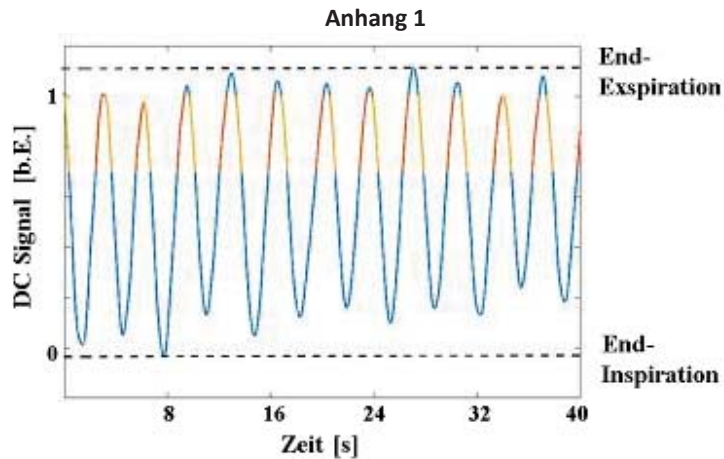


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf des DC-Signals während einer Messung. Die kontinuierlich akquirierten Daten werden mit Hilfe des DC-Signals in Bewegungszustände zwischen End-Expiration und End-Inspiration sortiert. Innerhalb eines Navigations-Fensters erfolgt die Unterscheidung zwischen Expiration (rot) und Inspiration (gelb) durch Verwendung der Ableitung des DC-Signals.

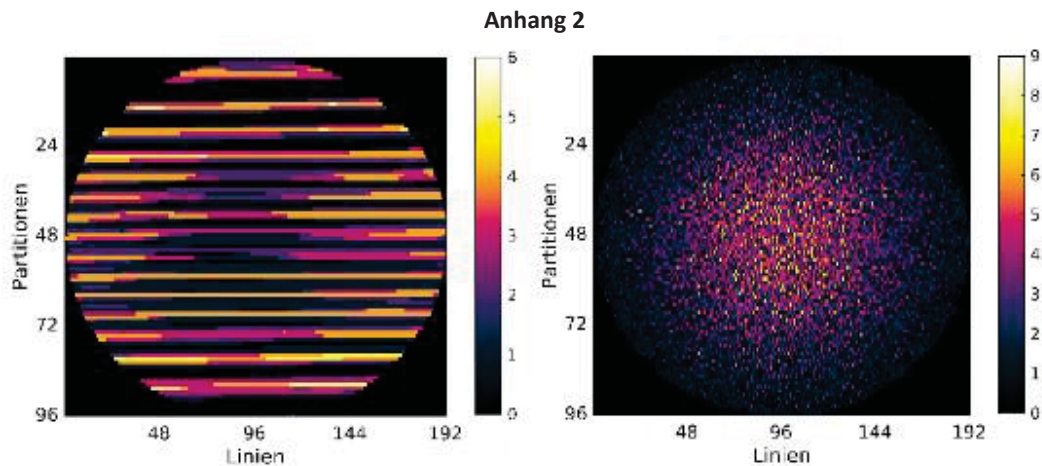


Abb. 2. K-Raum nach dem Navigations-Prozess bei Verwendung linearer (links) und nicht-uniformer QZ (rechts) Abtastung.

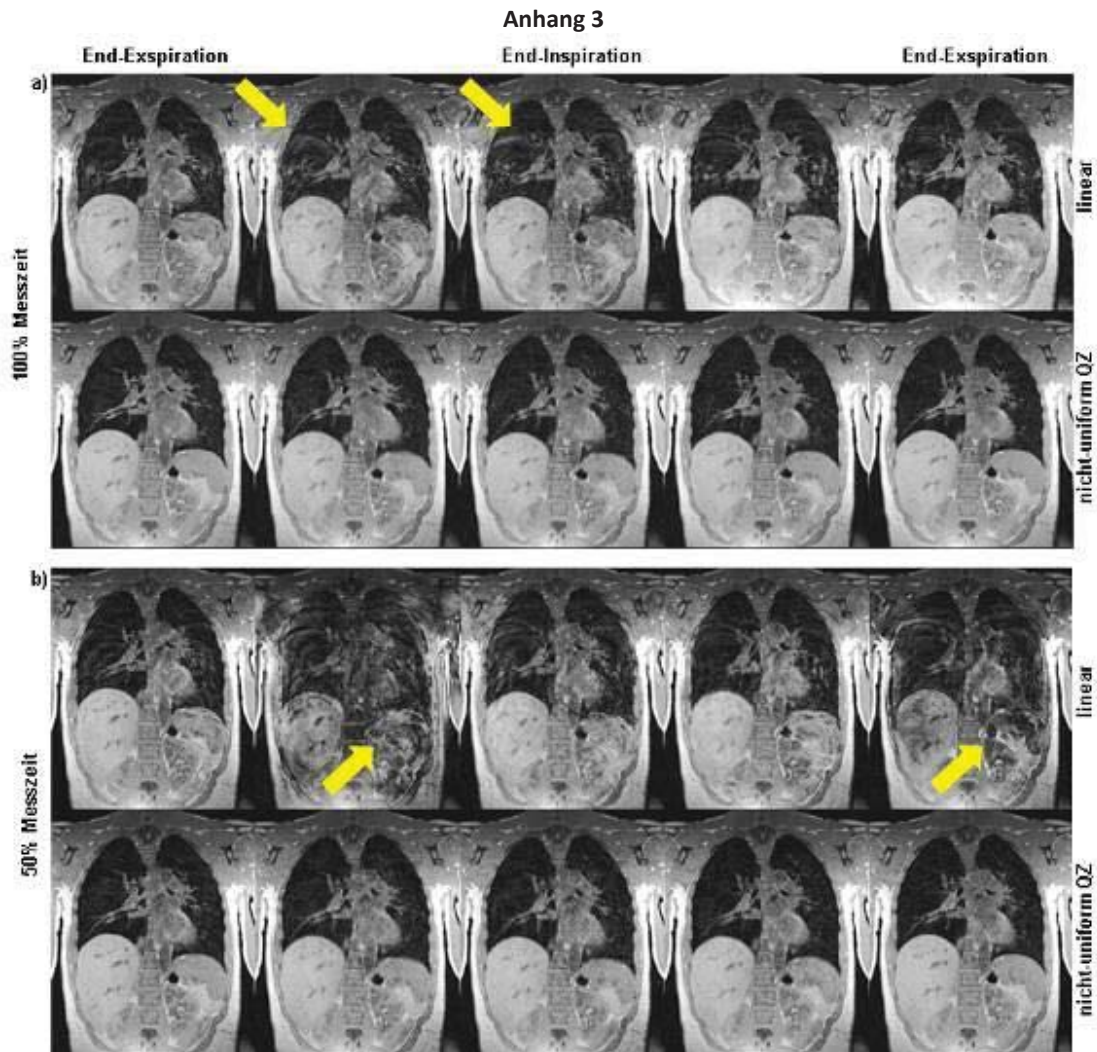


Abb.3: Beispielhafte Rekonstruktionen 5 verschiedener Atemphasen eines Probanden: Verwendung von 100% der aufgenommenen Daten (100% Messzeit) in (a) und lediglich 50% (Messzeitreduktion von 50%) in (b) für jeweils lineare und nicht-uniforme QZ Abtastung. Bei der linearer Abtastung zeigen sich starke Bewegungs- und Unterabtastungs-Artefakte (Pfeile), die bei der nicht-uniformen QZ Verteilung sogar bei einer Messzeitreduktion von 50% immer noch deutlich reduziert sind.

Literatur

- [1] Ford, E. et al: Respiration-correlated spiral CT: A method of measuring respiratory-induced anatomic motion for radiation treatment planning, Med Phys 30 (2003), S. 88-97
- [2] Larson, S. et al: Preliminary investigation of respiratory self-gating for free-breathing segmented cine MRI, Magn Reson Med 53 (2005), S. 159-168
- [3] Weick, S. et al: DC-gated high resolution three-dimensional lung imaging during free-breathing, J Magn Reson Imaging 37 (2013), S. 727-737
- [4] Weick, S. et al: Desynchronization of Cartesian k-space sampling and periodic motion for improved retrospectively self-gated 3D lung MRI using quasi-random numbers, Magn Reson Med 00 (2016), (early view)
- [5] Meyer, C. et al: Reducing acquisition time for DC-gated 3D lung imaging using a normal distributed sampling scheme, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 23 (2015), S. 6066
- [6] Blaimer, M, et al: Simplified Iterative GRAPPA for fast and robust parallel MRI with arbitrary trajectories, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 17 (2009) S. 2713

65 MRT in der Zahn-, Mund - und Kieferheilkunde

T. Flügge¹, U. Ludwig², J.- B. Hövener², A.- K. Eisenbeiß¹, K. Nelson¹

¹Uniklinik Freiburg, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Freiburg, Deutschland

²Uniklinik Freiburg, Klinik für Radiologie, Medizinphysik, Freiburg, Deutschland

Deutsch:

Für die Darstellung der dento-alveolären Anatomie wird eine neu entwickelte Intraoralspule vorgestellt. Mit der intraoralen, induktiv gekoppelten Spule wird die Dauer der MRT auf eine klinisch anwendbare Zeit reduziert und das Aufnahme Fenster auf einen hoch aufgelösten Bereich begrenzt.

In Bezug auf die Darstellung der intraoralen Hart- und Weichgewebsanatomie waren diese MRT-Aufnahmen mit der Digitalen Volumentomographie (DVT), dem derzeitigen Goldstandard in der dreidimensionalen Diagnostik, vergleichbar. Diese Entwicklung erweitert die Anwendbarkeit von MRT für die Diagnose einer Vielzahl von Indikationen in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde deutlich.

Englisch:

Magnetic Resonance Imaging of the dento-alveolar complex was performed with a newly developed intraoral coil. The inductively coupled coil allows the reduction of acquisition time with a small field of view (FOV) and unprecedented spatial resolution.

Regarding the hard and soft tissue display of oral and maxillofacial structures, the MRI was comparable with cone beam computed tomography, the current gold standard. The introduced protocol opens MRI to numerous indications with regard to oral and craniofacial medicine.

Fragestellungen: Die MRT wird in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde trotz der exzellenten Darstellung von Weichgeweben und Möglichkeit zur Darstellung von Gewebeständen nur in der Diagnostik von weichgewebigen Tumoren und von Kiefergelenkerkrankungen genutzt (Liedberg, Panmekiate et al. 1996, Cuccia, Caradonna et al. 2014, Mosier 2015). Experimentelle Ansätze zur Darstellung des dento-alveolären Komplexes (Tymofiyeva, Rottner et al. 2008, Idiyatullin, Corum et al. 2011, Idiyatullin, Corum et al. 2013) konnten bisher nicht oder nur mit Einschränkungen in die klinische Anwendung überführt werden. In der vorgestellten Arbeit wird die Darstellung des dento-alveolären Komplexes mit einem klinisch anwendbaren MRT Protokoll angestrebt.

Material und Methoden: Eine intraorale, induktiv gekoppelte Spule wurde entwickelt (Abbildung 1) und in vivo angewendet (Ludwig, Eisenbeiß et al. 2016). Innerhalb von 4:00 bis 6:00 Minuten wurden MRT-Bilder mit einem Aufnahme Fenster (FOV) von 34 bis 114 cm³ und einer Voxelgröße zwischen (250x250x500) µm³ und (350 µm)³ aufgenommen (3T Ganzkörper tomograph PRISMA, Siemens; 3D FLASH Sequenzen mit TR/TE = 11/4.2 ms, $\alpha = 15^\circ$, Bandbreite = 280 Hz/Px). In den MRT und DVT Bildern wurden anatomische Strukturen von unterschiedlichen Behandlern wiederholt gemessen. Die Übereinstimmung zwischen den Messungen wurde mittels Intraklassen-Korrelation (ICC) ausgewertet (Flügge, Ludwig et al. 2016).

Ergebnisse: Die intraoralen Aufnahmen zeigten alle Anteile des dento-alveolären Komplexes, der folgende Strukturen umfasst: Kortikalen und spongiösen Kieferknochen, Zahnwurzeln, Zahnerv und Zahnhalteapparat, Unterkiefer nerv und abgehende Nerväste (Abb. 2). Die Dimensionsgenauigkeit der MRT war mit der konventionellen Röntgendiagnostik vergleichbar (ICC 0,99).

Schlussfolgerung: Die dimensionsgenaue, hochauflösende Darstellung intraoraler Hart- und Weichgewebe war mit der MRT möglich. Die MRT steht mit der intraoralen Spule für die klinische Diagnostik zur Verfügung, der Untersuchungsablauf bedarf jedoch noch Optimierung für die Routine. Der Vorteil der MRT liegt in der Darstellung von Hart- und Weichgeweben ohne eine Strahlenbelastung des Patienten.



Abb. 1: Induktiv gekoppelte Spule, die zur intraoralen Signalverstärkung auf die Zähne aufgesetzt wird. Diese wird mit einer isolierenden Kunststoffummantelung isoliert und mit einem elastischen Silikonmaterial an die Zahnoberfläche angepasst.

Anhang 2

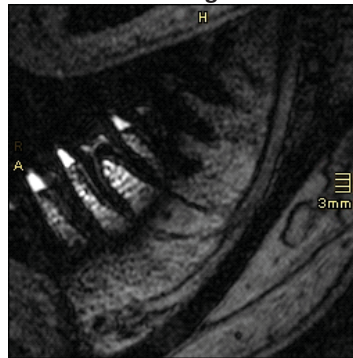


Abb. 2: MRT Bild des Unterkiefers mit der vorgestellten Spule in sagittaler Ansicht aufgenommen und mit der Darstellung der Strukturen des dento-alveolären Komplexes.

Referenzen

- [1] Cuccia, A. M., C. Caradonna, D. Bruschetta, G. Vaccarino and D. Milardi (2014). "Imaging of temporomandibular joint: approach by direct volume rendering." *J Clin Diagn Res* **8**(11): ZC105-109.
- [2] Flügge, T., U. Ludwig, J. Hövener, A. Eisenbeiss, R. Schmelzeisen, J. Hennig and K. Nelson (2016). "Magnetic resonance imaging of intraoral hard and soft tissues using an intraoral coil and FLASH sequences." *European Radiology*.
- [3] Idiyatullin, D., C. Corum, S. Moeller, H. S. Prasad, M. Garwood and D. R. Nixdorf (2011). "Dental magnetic resonance imaging: making the invisible visible." *J Endod* **37**(6): 745-752.
- [4] Idiyatullin, D., C. A. Corum, D. R. Nixdorf and M. Garwood (2013). "Intraoral approach for imaging teeth using the transverse B field components of an occlusally oriented loop coil." *Magn Reson Med*.
- [5] Liedberg, J., S. Panmekiate, A. Petersson and M. Rohlin (1996). "Evidence-based evaluation of three imaging methods for the temporomandibular disc." *Dentomaxillofac Radiol* **25**(5): 234-241.
- [6] Ludwig, U., A. K. Eisenbeiss, C. Scheifele, K. Nelson, M. Bock, J. Hennig, D. von Elverfeldt, O. Herdt, T. Flugge and J. B. Hövener (2016). "Dental MRI using wireless intraoral coils." *Sci Rep* **6**: 23301.
- [7] Mosier, K. M. (2015). "Magnetic resonance imaging of the maxilla and mandible: signal characteristics and features in the differential diagnosis of common lesions." *Top Magn Reson Imaging* **24**(1): 23-37.
- [8] Tymofiyeva, O., K. Rottner, D. Gareis, J. Boldt, F. Schmid, M. Lopez, E. J. Richter and P. Jakob (2008). "In vivo MRI-based dental impression using an intraoral RF receiver coil." *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering* **33**(4): 244-251.

66 Diskrepanz zwischen nominaler und tatsächlicher Schichtdicke in der Magnetresonanztomographie

J. Emmerich¹, F. B. Laun¹, P. Bachert¹, S. Straub¹, L. Müller¹, A. Pfaffenberger², M. Bach¹

¹DKFZ Heidelberg, Medizinische Physik in der Radiologie (E020), Heidelberg, Deutschland

²DKFZ Heidelberg, Medizinische Physik in der Strahlentherapie (E040), Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die Anforderungen an die Bildqualität von Magnetresonanztomographen steigen bei Nutzung von MR-Bildern für strahlentherapeutische Maßnahmen. Ein wichtiges Qualitätsmerkmal ist die Korrektheit der Schichtdicke, wobei eine sinnvolle Definition derselben abhängig vom tatsächlichen, sequenzabhängigen Schichtprofil ist. In dieser Arbeit wurden Schichtdicken- und -profile sequenzabhängig (FLASH, TRUFI, SE) mit einem Schichtdicken-Phantom in Abhängigkeit vom Anregungswinkel und der T_1 -Relaxationszeit des Messobjektes untersucht. Dabei traten teils erhebliche Abweichungen von den erwarteten Schichtdicken und -profilen auf und eine Abhängigkeit von der T_1 -Relaxationszeit der Probe wurde beobachtet.

Englisch:

The requirements on MR images rise for the use in radio therapy applications. An important quality feature is the accuracy of slice thickness. A useful definition of slice thickness depends on the actual sequence dependent slice profile. In this work, slice thicknesses and slice profiles of common MR sequences (FLASH, TRUFI, SE), and the dependence on the excitation angle and T_1 , were investigated. Significant deviations from the expected slice thicknesses and slice profiles and a dependence on T_1 relaxation time was observed.

Fragestellungen: Aufgrund des hervorragenden Weichteilkontrastes der Magnetresonanztomographie werden derzeit Möglichkeiten zur MR-geführten Strahlentherapie erforscht [1]. Dabei wird großes Augenmerk auf die korrekte Registrierung der MR-Bilder und auf die korrekte Definition des Tumolvolumens gelegt. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei die Abbildungstreue der MR-Bilder in der Schichtebene und senkrecht zu ihr. Gemäß den Qualitätssicherungs-Standards des *American College of Radiology* ist die Korrektheit der Schichtdicke ein zu überwachender Parameter [2, 3]. Hierbei bleibt jedoch unberücksichtigt, dass diese vom tatsächlichen Schichtprofil abhängt, welches wiederum von der Sequenz, von Sequenzparametern und Geweberelaxationszeiten abhängt. Ziel dieser Arbeit war deshalb die Messung des Einflusses dieser Parameter auf die Schichtdicke und das Schichtprofil.

Material und Methoden: Die Messungen wurden an einem 1,5 Tesla MRT (MAGNETOM Symphony fit, Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Zur Bestimmung der Schichtdicke sowie des Schichtprofils wurde ein Plexiglas-Phantom (Feinmechanikwerkstatt des DKFZ, Abb. 1) genutzt, das ähnlich dem Schichtdickeninserts des ACR-Phantoms funktioniert [4]. Hierbei wird über eine relativ zur Schichtorientierung um den Winkel β gekippte Plexiglasplatte mit der Stärke d benutzt. Die Platten erscheinen im MR-Bild um den Faktor $\tan^{-1} \beta$ gestreckt. Hieraus lässt sich das Schichtprofil und die Schichtbreite ablesen, welche um denselben Faktor gestreckt sind. Im Fall großer Schichtdicken und einer dünnen Phantomplatte bedarf es in erster Näherung keiner Korrektur, andernfalls muss zunächst eine Entfaltung durchgeführt werden. In den hier gezeigten Fällen beträgt diese Korrektur lediglich 1-2%, weswegen auf die fehleranfällige Entfaltung verzichtet wurde. Alle Experimente wurden mit einer nominalen Schichtdicke von $D=5,0$ mm, einer Plattendicke von $d=2,0$ mm und einem Phantomwinkel von $\beta=14^\circ$ durchgeführt.



Abb. 1: Schematische Darstellung des Schichtdickenphantoms.

Es wurden drei Produktsequenzen verwendet, eine FLASH-Sequenz (Fast Low-Angle Shot), eine TRUFI-Sequenz (Fast Imaging with Steady Precession) und eine SE-Sequenz (Spinecho). Für FLASH- und TRUFI-Sequenz wurden Anregungswinkel zwischen 5° und 90° gewählt, für die SE-Sequenz war der Anregungswinkel 90° . Die Relaxationszeit T_1 des die Platte umgebenden Wassers wurde mit Kontrastmittel auf etwa 1000 ms gesenkt, was einem typischen Wert von Geweben entspricht [5]. Zum Vergleich wurde eine Messung mit reinem Wasser durchgeführt (T_1 etwa 4000 ms). Zur Bestimmung der Schichtdicke wurde ein Gauß-Profil mittels eines Least-Squares-Fits an das Schichtprofil gefittet. Alle angegebenen Fehler sind als 68%-Konfidenzintervall zu verstehen.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Ergebnisse: Abbildung 2 zeigt die gemessenen Schichtprofile (blaue Punkte) und die gefitteten Schichtprofile (rote Linien). Bei Spinecho- und TRUFI-Sequenz und bei einem Anregungswinkel von 15° bei der FLASH-Sequenz ist das Schichtprofil annähernd Gaußförmig. Bei der FLASH-Sequenz verändert sich das Schichtprofil für Anregungswinkel, die größer als der jeweilige Ernstwinkel sind (31° bei $T_1=1$ s und 16° bei $T_1=4$ s). Die angeregte Schicht weist dann eine starke Überhöhung an den Flanken auf, welches durch die FLASH-Gleichung erklärbar ist [6].

Abbildung 3 und Tabelle 1 zeigen die gemessenen Schichtdicken. Eine starke Abhängigkeit vom Anregungswinkel ist erkennbar. Bei der FLASH-Sequenz ist die tatsächliche Schichtdicke im Vergleich zur nominalen Schichtdicke um bis zu 114% größer. Bei geringerem T_1 nimmt die Schichtdicke ab. Die Abweichung des Schichtprofils von der Gauß-Form führt zu einer starken Vergrößerung des Fehlerintervalls bei größeren Anregungswinkeln. Bei der TRUFI-Sequenz tritt ebenfalls eine starke Verbreiterung der Schicht auf. Die geringe Abhängigkeit des Schichtprofils vom Anregungswinkel führt zu gleichbleibend kleinen Standardabweichungen beim Gauß-Fit. Im Gegensatz zur FLASH-Sequenz nimmt die Schichtdicke bei der TRUFI-Sequenz mit geringerem T_1 zu. Des Weiteren ist ein negativer Trend in Abhängigkeit vom Anregungswinkel zu beobachten. Die Schichtdicke bei der SE-Sequenz zeigt eine leichte Abhängigkeit von T_1 , wobei ein kleineres T_1 eine kleinere Schichtdicke zur Folge hat. Im Vergleich zu den beiden anderen Sequenzen ist die Schichtdicke mit $(4,61 \pm 0,06)$ mm und $(5,34 \pm 0,05)$ mm deutlich näher an der Vorgabe von 5,00 mm.

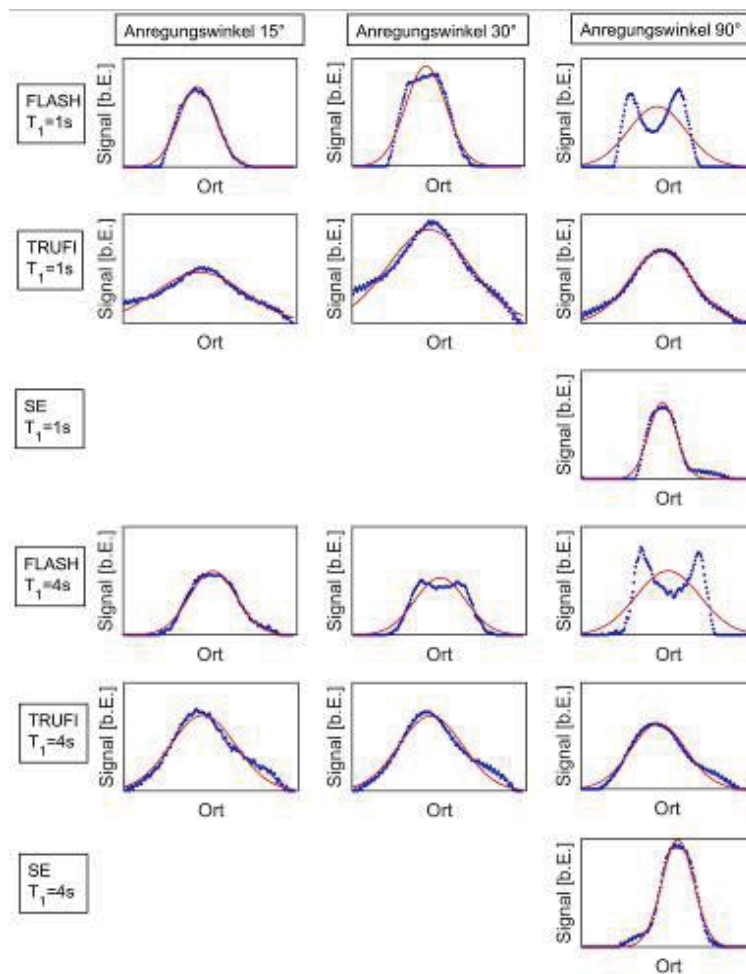


Abb. 2: Schichtprofile in Abhängigkeit von Anregungswinkel und Relaxationszeit T_1 . Die Abszisse reicht von $-52,7$ mm bis $52,7$ mm. Die hier bestimmte Schichtbreite muss anschließend um den Faktor $\tan^{-1} \beta$ korrigiert werden.

Schlussfolgerung: Die gemessene Sequenz- und Relaxationszeitenabhängigkeit der Schichtdicke und deren Verbreiterung bei der FLASH- und der TRUFI-Sequenz stellen besonders dann ein Problem dar, wenn aus den MR-Daten räumlich kritische Behandlungsparameter abgeleitet werden sollen, wie es beispielsweise bei der MR-gestützten Bestrahlungsplanung oder der MR-Volumetrie der Fall ist. Es ist anzunehmen, dass die Überhöhung des Schichtprofils an den Rändern der Schicht bei der FLASH-Sequenz im klinischen Alltag keine große Relevanz hat, da meist nur kleine Anregungswinkel benutzt werden, für die dieser Effekt nicht auftritt. Die Gründe für die konsequent zu breiten Schichten sind vermutlich bei der Definition der Schichtdicke für Einzelanregungen zu suchen. Weitere und breiter angelegte Versuchsreihen sind nötig, um das beobachtete Verhalten für diesen Fall zu untersuchen. Diese Arbeit wurde von der DFG finanziell unterstützt (LA 2804/1-3).

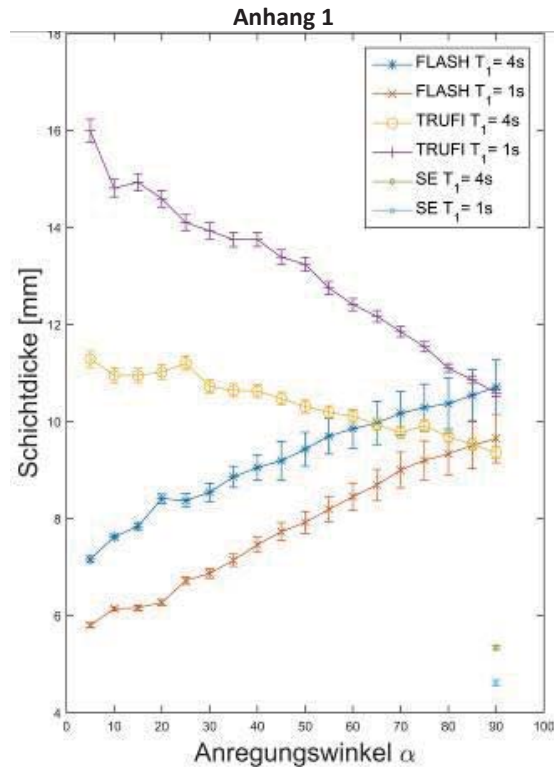


Abb. 3: Schichtdicke in Abhängigkeit vom Anregungswinkel für FLASH-, TRUFI- und SE-Sequenz.

Anhang 2

		Anregungswinkel		
		15°	30°	90°
Schichtdicke [mm]	FLASH, $T_1=1s$	6,16±0,05	6,87±0,10	9,65±0,50
	TRUFI, $T_1=1s$	14,93±0,18	13,93±0,17	10,59±0,07
	SE, $T_1=1s$			4,61±0,06
	FLASH, $T_1=4s$	7,84±0,07	8,54±0,09	10,71±0,51
	TRUFI, $T_1=4s$	10,95±0,15	10,72±0,15	9,36±0,11
	SE, $T_1=4s$			5,34±0,05

Tab. 1: Fitergebnisse zu Abb. 2. Ergebnis der gefitteten Schichtbreiten (FWHM) mit einem Least-Squares-Fit und einem Gauß-Profil.

Literatur

[1] Bostel, T., Nicolay, N. H., Grossmann, J. G., Mohr, A., Delorme, S., Echner, G., Sterzing, F. (2014). Radiation Oncology (London, England), 9, 12.

[2] Wlad T. and NessAiver, Moriel S. and Orton, Colin G., Medical Physics, 35, 3419-3421 (2008)

[3] Toni M. Ihalainen, Nadja T. Lönnroth, Juha I. Peltonen, Jouni K. Uusi-Simola, Marjut H. Timonen, Linda J. Kuusela, Sauli E. Savolainen, Outi E. Sipilä. Acta Oncologica, Vol. 50, Iss. 6, 2011

[4] American College of Radiology. (2004). Magnetic resonance imaging (MRI) quality control manual: 2004. Reston, VA: American College of Radiology.

[5] Bottomley, Paul A.; Foster, Thomas H.; Argersinger, Raymond E.; Pfeifer, Leah M., Medical Physics, Volume 11, Issue 4, July 1984, pp.425-448

[6] Bille, J., & Schlegel, W. (Hrsg.). (o. J.). Medizinische Physik. Berlin ; Heidelberg [u.a.]: Springer.

67 Attenuation Correction in Integrated PET/MR Hybrid Imaging

D. H. Paulus¹¹Institute of Medical Physics, University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland*Deutsch:*

Die PET/MR-Hybridbildgebung ist ein wichtiger Bestandteil der diagnostischen Bildgebung geworden und es ist eine stetige Zunahme an klinischen Indikationen zu beobachten. Eine wichtige potentielle Anwendung ist deren Einführung in die Strahlentherapieplanung. Ziel dieser Arbeiten war die Abschwächungskorrektur von Hardwarekomponenten in der PET/MR-Bildgebung zu verbessern und diese Informationen zur Entwicklung von Radiotherapie-Komponenten für die Ganzkörper-PET/MR-Bildgebung zu verwenden. Ein weiteres Ziel war die Einführung einer neuen MR-basierten Abschwächungskorrektur, die neben verschiedenen Weichgeweben auch Knochenanteile berücksichtigt, um die PET/MR-Abschwächungskorrektur des menschlichen Gewebes zu verbessern.

Englisch:

Hybrid PET/MR imaging has become an important diagnostic imaging modality and an increasing number of clinical indications is observable. A significant potential application is its integration into radiotherapy planning. The goal of this work was firstly to improve hardware component attenuation correction in PET/MR imaging and use this information to develop RT components for whole-body PET/MR imaging. The second aim was the introduction of a new MR-based attenuation correction method, which additionally to different soft tissues considers bones to improve the PET/MR AC of human tissue.

Motivation: Multi-modality imaging systems have become very important in clinical diagnostics synergistically combining the advantages of different imaging modalities [1]. The combination of positron emission tomography (PET) and magnetic resonance (MR) imaging offers an enormous diagnostic potential due to the superior soft tissue contrast and the numerous functional imaging parameters obtained by MR imaging [2]. A major physical and technical challenge in PET/MR hybrid imaging is attenuation correction (AC) of all PET data required to achieve high quality and artifact-free PET images. Correct and reproducible PET quantification in specific organs, tumors or metastases relies on accurate PET AC and scatter correction and is a precondition to enable for instance early tumor detection or exact therapy monitoring over the time course of a specific therapy. Other than in PET/CT hybrid imaging, where the images can directly be converted from the CT-based Hounsfield units (HU) to linear attenuation coefficients (LAC) [3] the proton density or T1 and T2 relaxation times of a tissue as obtained by MR imaging do not have a direct relation to the photon attenuation. Thus, other methods have to generally be applied to perform AC for human tissues as well as for hardware components in PET/MR hybrid imaging. This is independent of the PET/MR system design as well as of the manufacturer and different methods have been suggested for AC of human tissue.

The most common and routinely used method in clinical PET/MR imaging is the segmentation approach [4], where MR images of the body are segmented into different tissue classes, e.g. air, lung, fat, and soft tissue and designated discrete LACs are assigned to each tissue class, a. A drawback of this method is the lack of bone MR signal and, thus, bone is not specifically included into the routine MR-based AC. Bone here is substituted by the LAC of soft tissue. Not adequately considering high attenuating bone might, thus, lead to systematic quantification errors when measuring PET standard uptake values (SUVs) as evaluated by different groups [4-6]. Several methods have been suggested and evaluated to include bone information into PET AC. Pseudo-CTs can be generated using ultrashort echo time (UTE) sequences [7-9] or external information can be used such as an atlas [6,10]. However, the focus of UTE imaging and atlas-based AC methods is mostly on brain imaging.

A significant potential application of PET/MR imaging is its integration into radiotherapy (RT) planning. So far, routine RT planning is performed with CT imaging and target region definition is additionally performed by adding local MR [11,12] and/or PET/CT imaging information [13,14]. With the integration of PET/MR hybrid imaging into radiotherapy treatment planning, combined and sequential multimodality imaging consisting of PET/CT and MR might be replaced. However, appropriate RT equipment for patient positioning on the PET/MR system is required that is MR- as well as PET-compatible. While carbon fiber-based tabletops used for CT or PET imaging are not MR compatible, MR tabletops mostly consist of high attenuating glass fibers, which dramatically reduce the PET signal and might produce PET image artifacts. Furthermore, local radiofrequency (RF) coils have to be used for high quality MR imaging without touching and deforming the surface of the patient. Thus, coil holders (CH) are usually used in MR-based RT planning that have to be optimized towards photon attenuation if used in PET/MR imaging.

In the first part of this thesis a systematic evaluation and optimization of CT-based hardware component AC of a flexible RF receiving coil has been performed by varying different CT parameters and HU to LAC conversion parameters. Furthermore, the effect of spatial misregistration of the CT-based μ -map to the actual position of the flexible RF coil has been evaluated [15].

In the second part of this thesis, prototype RT positioning components for PET/MR hybrid imaging are developed and evaluated towards PET/MR compatibility as well as PET image quality and PET quantification [16,17]. The RT setup includes a flat RT table overlay and two RF coil holders for head imaging [16], which each place a flexible RF receiving coil at a predefined position. The flexible RF coils are identical to the RF coil evaluated in the first part of this thesis [15]. The RT concept for PET/MR hybrid imaging is then extended to whole-body imaging and evaluated for PET/MR compatibility as well as PET quantification [17]. The flat RT table overlay has been further developed and two RF body bridges have been designed that each position a flexible RF receiving coil above the patient allowing for dedicated PET/MR body imaging. Furthermore, a systematic and modular μ -map concept is introduced that considers all RT components in AC depending on their position and orientation [17].

In the last part of thesis a new model-based AC approach for PET/MR hybrid imaging is introduced and evaluated which considers major bones in MR-based AC. The new method is compared to the routine Dixon-based AC and CT-based AC method [18].

Material and Methods: The first part of the thesis includes the evaluation of different parameters that can be changed, when generating a CT-based μ -map of a hardware component. Measurements were performed with a flexible 6-channel RF receiving body coil that is usually placed on the patients to cover the body from the head to the feet for MR signal detection. PET measurements were performed with a PET standard phantom (NEMA) with a diameter of 30 cm and a volume of 10 liters including six small glass spheres. The phantom was filled with water and ^{18}F (104.9 MBq; lesion to background ratio 9:1) and put on a styrofoam block. The setup was placed directly inside the field-of-view (FOV) of a PET/MR hybrid system (Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany), a 3.0 T whole-body hybrid PET/MR system and scanned with (Fig. 1A) and without (Fig. 1B) the RF coil fixed on top of the phantom. Since MR-based AC just corrects for water, the MR-based μ -map of the phantom was replaced by a CT-based μ -map [19]. To provide the correct geometry of the RF coil, an additional CT scan of the phantom setup with the RF coil was performed. After segmentation of the RF coil, it was used as the PET/MR hardware μ -map.



Fig. 1: PET/MR setup. (a) Styrofoam block with the NEMA phantom and the body matrix RF coil was placed in the PET FOV without the patient table. (b) NEMA phantom only used as PET reference scan. (c) Setup of the 511 keV PET transmission scan on an ECAT Exact HR+ PET-only scanner. The flexible RF coil was placed flat on a Styrofoam block.

Since the CT to LAC at 511 keV scaling is not optimized for such hardware devices, several μ -maps were generated: ‘no AC’ (RF coil is not considered in AC), ‘standard’ (standard conversion as it is performed on a PET/CT system), and ‘extended scale’ (extended CT scale was active). Extended CT scale expands the range from $-10,240$ HU to $30,710$ HU in steps of 10 HU instead of 1 HU. Without this procedure, all pixels with values higher than $3,071$ HU would have been cropped to this value. Since the bilinear conversion is not optimized for plastic and electronics, the components of a RF coil, but for human tissues the standard bilinear conversion given by following function [20]:

$$\text{HU} \leq \text{BP}: \mu(511 \text{ keV}) = a_1 (\text{HU} + 1000)$$

$$\text{HU} > \text{BP}: \mu(511 \text{ keV}) = a_2 (\text{HU} + 1000) + b_2,$$

with BP being the break point of the bilinear conversion and HU the Hounsfield unit of the CT scan, has been adapted. Therefore, a 511 keV transmission scan was performed on a standalone-PET system (Fig. 1C). HUs of the CT scan and LACs of the 511 keV transmission scan have then been compared by drawing regions of interest (ROIs). To simulate a misregistration of the μ -map compared to the actual position of the RF coil, AC was also performed with following shifted μ -maps: z-direction (10, 20, 30, 50 mm), y-direction (5, 10, 20, 30 mm up and down). PET images were reconstructed using the standard iterative PET 3D-OSEM reconstruction (3 iterations, 21 subsets, 4.0 mm Gaussian filter).

In the second part of the thesis, prototype RT devices (Qfix Systems, Avondale, PA, US) have been developed that allow for whole-body imaging on a hybrid PET/MR system (Biograph mMR, Siemens AG, Erlangen, Germany) for integration of PET/MR into RT treatment planning. Following RT components have been developed: (1) a flat RT table overlay [16], equipped with a Varian Exact® style indexing system and small bore wholes at the head part for fixing a thermoplastic facemask. It is placed on top of the spine array RF coil of the hybrid PET/MR system (Fig. 2a). (2) Two RF coil holders that each fixes one flexible RF coil into a C-shape to use it for head imaging as shown in Fig. 2b [16]. The flexible RF coils that are used here are the same as the RF coils that have been evaluated towards optimized AC in the first part of the thesis. (3) Two RF body bridges each fixing the same flexible RF coil at any predefined z-position by using the indexing system [17] (Fig. 2c,d). The RF body bridges are adjustable in two different heights allowing for individual positioning of the RF coils depending on the patient’s size.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS



Fig. 2: RT setup for the hybrid PET/MR system demonstrating the ability to image from head ((a) and (b)), over the torso (c) down to the feet (d). The combination of two body RF coils allows for PET/MR imaging of larger body regions that need coverage by two bed positions.

Positioning accuracy of the head coil holders and the body bridges has been evaluated using ^{68}Ge rod-sources attached to the surface of the body matrix RF coil. The set has been mounted and unmounted 5 times and PET acquisitions have been performed in between. PET image quality and quantity was evaluated using a homogenous PET phantom and a patient study of 5 subjects has been included. For the phantom as well as the patient study, a scan without the RT components has been used as a standard of reference. For accurate attenuation correction, an automatic program has been introduced called “ μ -map generator” that assembles an individual 3D CT-based RT component μ -map of any RT patient setup depending on presence and position of each RT component as illustrated in Figure 3. This also includes the otherwise flexible RF coils that are fixed in either the RT head setup or the RF body bridges. The algorithm, hereby, uses pre-generated 3D μ -map templates of each RT component based on CT [20].

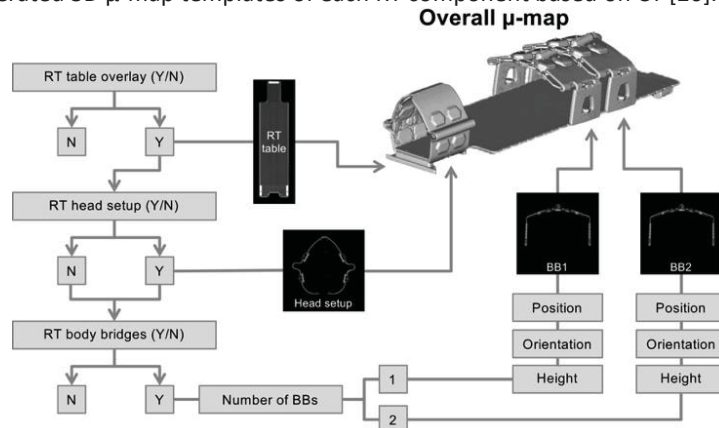


Fig. 3: Schematic drawing of the μ -map generation for AC of the RT treatment components. BB stands for body bridge. The individual CT-based AC templates of each RT component are combined to an overall hardware component μ -map according to their respective position and orientation.

In the third part of the thesis a new method for MR-based AC of the patient is introduced that includes bone information. The proposed method (Model) generates a μ -map based on a regular 4-compartment segmentation from a Dixon VIBE contrast, while bone information is added by using a model-based prototype bone segmentation algorithm (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). The offline-constructed model (Fig. 4) includes a set of pre-aligned MR image and bone mask pairs for each major body bone. At run-time, the MR image of the template is registered with the subject MR image at each major body bone individually. The bone density information is added to the original μ -map (Dixon) at all voxels of densities higher than soft tissue after the segmentation process. In order to minimize physiological and inter-scanner quantification biases, CT-based μ -maps (CT) based on the PET/CT data set were generated for the PET/MR emission data by non-rigid registration for each patient individually and used as standard of reference. This allowed for an intraindividual comparison of three AC methods Model, Dixon, and CT in each patient data set. For PET evaluation, data of 20 oncology patients (mean age: 54.8 ± 16.8 y, mean dose: 542 ± 18 MBq, mean weight 65.5 ± 15.4 kg) who underwent a clinically indicated PET/CT examination with a subsequent whole-body PET/MR acquisition (Biograph mCT and Biograph mMR, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany) were used. All patients provided informed consent and no additional radiotracer was injected. PET/MR data was reconstructed iteratively (3D OP-OSEM, 3 iterations and 21 subsets) with the basic whole-body protocol. PET images were evaluated with MIMfusion 6.3 (MIM Software Inc., Cleveland, OH) and VOIs were drawn on normal tissue (aorta/blood, liver, spleen, psoas muscle left/right, femoral head left/right, iliac bones left/right, T3, and subcutaneous fat) using superimposed MR radial VIBE images and mean SUVs were calculated. Furthermore, VOIs of soft tissue and bone lesions were drawn using a 50% max contour of the PET SUV. All mean SUVs were compared to CT-based AC PET as a reference.

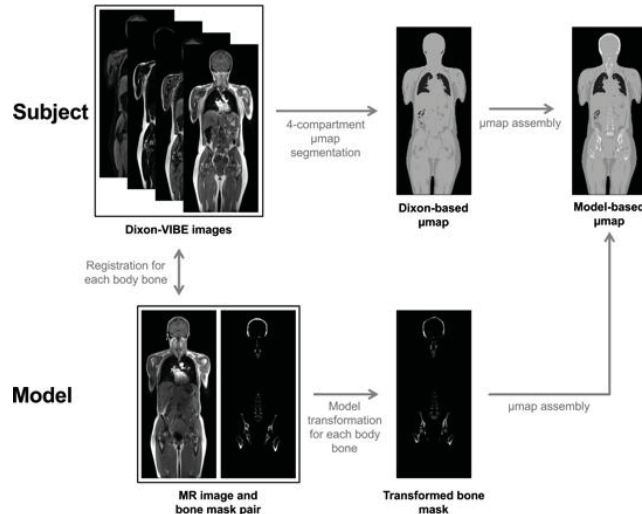


Fig. 4: Schematic drawing of model-based algorithm for considering bone in whole-body PET/MR AC. The model consists of set of MR image and bone mask pairs that are registered to subject's Dixon-VIBE images for each body bone individually. Transformation is applied to bone segmentation for each body bone and added to 4-compartment segmentation-based μ -map at all voxels of densities higher than soft tissue.

Results: The results of the first part of the thesis show that none of the μ -maps (without misplacement) lead to image artifacts when using the 3D-OSEM reconstruction. The measured LACs at 511 keV of the ROIs of the RF coil are plotted against the corresponding HUs (Fig. 5), together with the standard bilinear conversion [20] (solid line) used in PET/CT serving as reference. Below 0 HU the slope of the bilinear conversion fits exactly and was thus not changed ($a_1 = 9.6 \times 10^{-5}$). The linear regression of the equation given in the methods section with data points above 0 HU results in following parameters:

$$a_2 = 5.75 \cdot 10^{-6} (\pm 4.4 \cdot 10^{-7})$$

$$b_2 = 9.2 \cdot 10^{-2} (\pm 2.1 \cdot 10^{-3})$$

The slope is drawn as a dashed line in Fig. 5. The calculated BP is at 30.8 HU, the intersection point of the first and the second slope. The evaluation of the PET NEMA scans shows that the without AC of the flexible RF coil the PET signal is reduced by $-5.6\% \pm 6.6\%$ overall and $-11.0\% \pm 7.0\%$ in the top part of the NEMA phantom. With regular AC as performed in PET/CT imaging the PET signal is overestimated by $1.4\% \pm 5.1\%$ (overall) and $3.1\% \pm 5.3\%$ (top part). With extended CT scale the overestimation is even higher. Best results were achieved with the adapted scaling, $0.1\% \pm 4.8\%$ overall and -0.5 ± 5.0 in the top part. It was also evaluated that a shift of less than 5 mm between the actual position of the RF coil and the μ -map position is acceptable for the flexible RF coil.

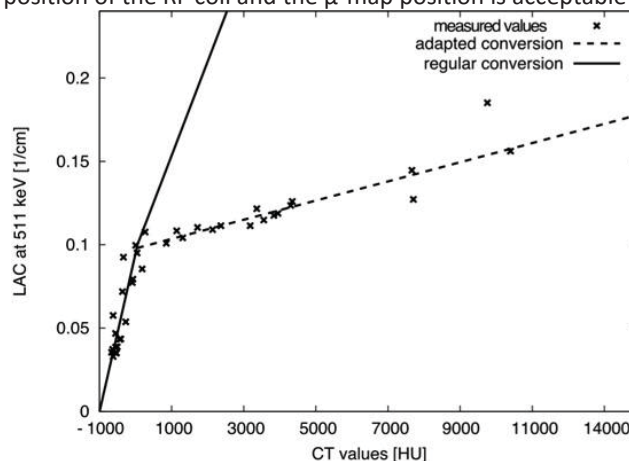


Fig. 5: Bilinear conversion of CT-based HU to LAC. The two solid lines represent the bilinear conversion from Carney et al [20] as reference. The dashed lines connect data points (HUs from CT scan and LAC at 511 keV from PET transmission scan) as measured in this study. Note that the second part of the curve (dashed line) provides lower LAC values for higher attenuating components when compared to Carney et al [20].

The second part shows that all introduced RT components are MR compatible. No MR signal was detected and the MR shim was not disturbed. Position accuracy of the head setup and the body bridges using ^{68}Ge rod-sources was within 1 mm in all three dimensions, when mounted accurately. As evaluated in the previous part, this is an acceptable range for the flexible RF coil. PET phantom measurements result in 4% – 6% photon attenuation by the RT overlay and around 15% signal loss by the head setup, the two coil

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

holders including the flexible RF coils. When considering the RT devices in PET AC using the μ -map generator, the difference bias is reduced to around 1% for the RT overlay and to around 2% for the head setup. PET attenuation in the phantom due to one body bridge (with the flexible RF coil attached) was calculated to be $-15.5 \pm 2.8\%$ in the top part close to the body bridge. In the center of the phantom, the deviation was calculated to be $-7.3 \pm 2.3\%$. When the body bridge is considered in AC using the μ -map generator, the error is reduced to $-3.7 \pm 1.5\%$ in the top part and $0.1 \pm 1.7\%$ in the center. PET, MR, and superimposed PET/MR images of all 5 patients with the RT setup are shown in Figure 6. Out of all 5 patients, only the abdominal patients (2–4) showed active lesions that were quantitatively evaluated towards SUV_{mean} and SUV_{max} as shown in Table 2.

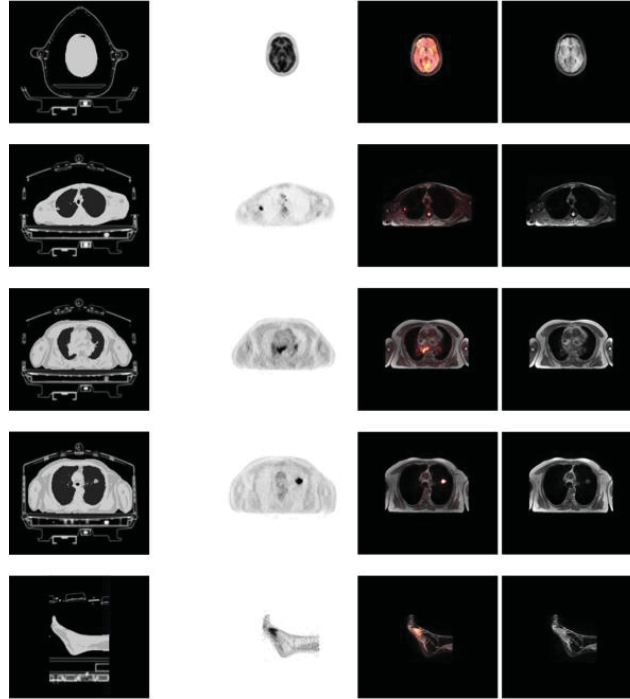


Fig. 6: Evaluation of RT equipment and associated hardware component attenuation in a patient setting. Images on the left provide the full μ -maps for attenuation correction including the MR-based μ -map of the patient tissue and the CT-based hardware component μ -map of the RT devices and the PET/MR system patient table. The next columns show PET, PET/MR and MR images of patients 1–5 that were acquired using the RT equipment. From top to bottom: head acquisition (patient 1), active body lesions of patients 2–4, and feet acquisition (patient 5), revealing multifocal tracer uptake.

	SUV_{max}	SUV_{max} (difference)	SUV_{mean}	SUV_{mean} (difference)
Patient 2				
Reference	9.32	—	6.31	—
NoAC	8.47	–9.13%	5.67	–10.04%
AC	9.18	–1.52%	6.15	–2.38%
Patient 3				
Reference	14.62	—	9.00	—
NoAC	12.71	–13.08%	7.89	–12.34%
AC	13.63	–6.73%	8.45	–5.67%
Patient 4				
Reference	34.41	—	23.60	—
NoAC	30.55	–11.21%	21.80	–7.64%
AC	33.26	–3.33%	23.82	0.93%

Tab. 1: SUV_{max} and SUV_{mean} of the active lesions of patient 2–4 for the reference scan, NoAC, and AC. Additionally, the percentage difference of NoAC and AC to the reference scan is listed.

The third part of the thesis shows the importance of adding bone to the 4-compartment Dixon-based μ -map. Mean SUV deviations of normal tissue for Dixon (red) and Model (green) in percent compared to the CT μ -map are plotted in Figure 7. The mean is calculated across all 20 subjects and the standard deviation is included. For cold background VOIs like aorta, liver, psoas muscles, and spleen, SUVs of Dixon and Model are almost equivalent (max. deviation 1.2%) and are close to the CT AC (less than 6% deviation). However, bony tissues like iliac bones and femoral heads were underestimated with Dixon by $-46.5\% \pm 9.3\%$ (femoral) and $-20.0\% \pm 5.5\%$ (iliac). With the new Model AC this underestimation is reduced to $-4.9\% \pm 7.7\%$ (femoral) and $-2.8\% \pm 4.6\%$ (iliac). In bone lesions, the average underestimation was $-7.4\% \pm 5.3\%$ and $-2.9\% \pm 5.8\%$ for Dixon and Model, respectively. For soft-tissue lesions, the biases were $5.1\% \pm 5.1\%$ for Dixon and $5.2\% \pm 5.2\%$ for Model. The new AC method seems to have only little impact on normal soft tissue and soft tissue lesions. This was expected, since former studies based on PET/CT data segmentation showed that adding bone to the μ -map predominately affects areas with bone and regions close to bone [18]. In contrast to former PET/MR AC studies, PET data of

each patient in this study is based on only one emission raw data set (PET/MR), which focuses the quantitative comparison to the differences of the attenuation maps.

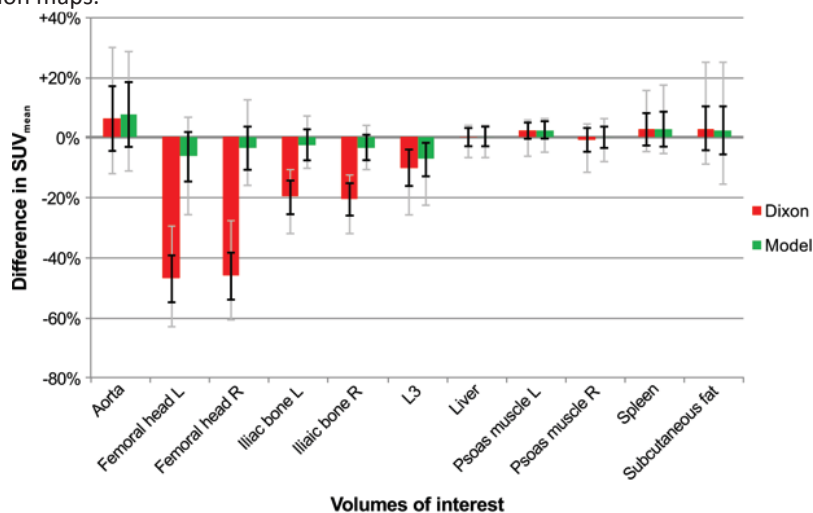


Fig. 7: Percentage difference in PET SUV_{mean} of normal tissue averaged across all subjects for Dixon (red) and Model (green) compared with CT AC. Vertical bars indicate mean \pm SD (black) and total range (gray).

Conclusion: The improved AC for hardware components was used to perform an appropriate AC of all newly introduced RT components by means of a μ -map concept. The shown developments provide the basis for an integration of PET/MR hybrid imaging into RT planning.

The described new model-based AC method for human tissue, which combines the Dixon-based AC with bone information, seems promising for a larger clinical application in PET/MR hybrid imaging.

Literature

- [1] Quick HH, Gall CC von, Zeilinger M, Wiesmüller M, Braun H, Ziegler S, Kuwert T, Uder M, Dörfler A, Kalender WA, Lell M. Integrated Whole-Body PET/MR Hybrid Imaging: Clinical Experience. *Invest Radiol*. 2013;48:280–289.
- [2] Quick HH. Integrated PET/MR. *J Magn Reson Imaging*. 2014;39:243–258.
- [3] Beyer TT, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med*. 2000;41:1369–1379.
- [4] Martinez-Moller A, Souvatzoglou M, Delso G, Bundschuh RA, Chéfd'hotel C, Ziegler SI, Navab N, Schwaiger M, Nekolla SG. Tissue Classification as a Potential Approach for Attenuation Correction in Whole-Body PET/MRI: Evaluation with PET/CT Data. *J Nucl Med*. 2009;50:520–526.
- [5] Schulz V, Torres-Espallardo I, Renisch S, Hu Z, Ojha N, Börnert P, Perkuhn M, Niendorf T, Schäfer WM, Brockmann H, Krohn T, Buhl A, Günther RW, Mottaghy FM, Krombach GA. Automatic, three-segment, MR-based attenuation correction for whole-body PET/MR data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:138–152.
- [6] Hofmann M, Bezrukov I, Mantlik F, Aschoff P, Steinke F, Beyer T, Pichler BJ, Schölkopf B. MRI-based attenuation correction for whole-body PET/MRI: quantitative evaluation of segmentation- and atlas-based methods. *J Nucl Med*. 2011;52:1392–1399.
- [7] Catana C, van der Kouwe A, Benner T, Michel CJ, Hamm M, Fenchel M, Fischl B, Rosen B, Schmand M, Sorensen AG. Toward implementing an MRI-based PET attenuation-correction method for neurologic studies on the MR-PET brain prototype. *J Nucl Med*. 2010;51:1431–1438.
- [8] Keereman V, Fierens Y, Broux T, De Deene Y, Lonneux M, Vandenberghe S. MRI-based attenuation correction for PET/MRI using ultrashort echo time sequences. *J Nucl Med*. 2010;51:812–818.
- [9] Johansson A, Karlsson M, Nyholm T. CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time. *Med Phys*. 2011;38:2708–2714.
- [10] Hofmann M, Steinke F, Scheel V, Charpiat G, Farquhar J, Aschoff P, Brady M, Schölkopf B, Pichler BJ. MRI-Based Attenuation Correction for PET/MRI: A Novel Approach Combining Pattern Recognition and Atlas Registration. *J Nucl Med*. 2008;49:1875–1883.
- [11] Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, Padhani A, Tanner SF, Leach MO. Magnetic resonance imaging (MRI): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology*. 1997;42:1–15.
- [12] Debois M, Oyen R, Maes F, Verswijvel G, Gatti G, Bosmans H, Feron M, Bellon E, Kutcher G, Van Poppel H, Vanuytsel L. The contribution of magnetic resonance imaging to the three-dimensional treatment planning of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:857–865.
- [13] Ciernik FI, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lütolf UM, Steinert HC, Von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:853–863.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

- [14] Ford EC, Herman J, Yorke E, Wahl RL. 18F-FDG PET/CT for image-guided and intensity- modulated radiotherapy. *J Nucl Med.* 2009;50:1655–1665.
- [15] Paulus DH, Tellmann L, Quick HH. Towards improved hardware component attenuation correction in PET/MR hybrid imaging. *Phys Med Biol.* 2013;58:8021–8040.
- [16] Paulus DH, Thorwath D, Schmidt H, Quick HH. Towards integration of PET/MR hybrid imaging into radiation therapy treatment planning. *Med Phys.* 2014;41:072505.
- [17] Paulus DH, Oehmigen M, Grüneisen J, Umutlu L, Quick HH. Whole-body hybrid imaging concept for the integration of PET/MR into radiation therapy treatment planning. *Phys Med Biol.* 2016;61:3504–3520.
- [18] Paulus DH, Quick HH, Geppert C, Fenchel M, Zhan Y, Hermosillo G, Faul D, Boada F, Friedman KP, Koesters T. Whole-Body PET/MR Imaging: Quantitative Evaluation of a Novel Model-Based MR Attenuation Correction Method Including Bone. *J Nucl Med.* 2015;56:1061–1066.
- [19] Ziegler S, Jakoby BW, Braun H, Paulus DH, Quick HH. NEMA image quality phantom measurements and attenuation correction in integrated PET/MR hybrid imaging. *EJNMMI Physics.* 2015:1–14.
- [20] Carney JP, Townsend DW, Rappoport V, Bendriem B. Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging. *Med Phys.* 2006;33:976–983.

68 Automatische Quantifizierung verzerrungskorrigierter Diffusions-Tensor-Bilddaten der inneren Nierenstrukturen anhand automatisch segmentierter nativer MR-Bilder

S. Will¹, P. Martirosian¹, G. Steidle¹, F. Schick¹

¹Sektion für Experimentelle Radiologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die Klassifizierung anatomischer Nierenstrukturen in diffusionsgewichteten echo-planaren Bildern ist aufgrund ihrer geometrischen Verzerrungen schwierig durchzuführen. Die vorgestellte Technik zeigt eine exakte und automatische Segmentierung der gesunden Nieren und ihrer inneren Strukturen Cortex, Medulla und Pelvis, gewonnen aus hochauflösenden nativen MR-Datensätzen. Außerdem bietet Sie eine zuverlässige Quantifizierung der mittleren Diffusivität (MD) und der fraktionellen Anisotropie (FA) in verzerrungskorrigierten Bildern. Mittels Fusionierung der automatisch generierten Schichtsegmente mit den funktionellen Karten kann das gesamte Areal in die Quantifizierung mit eingeschlossen werden.

Englisch:

Classification of anatomical renal structures in diffusion-weighted echo-planar images (EPI) is difficult to perform due to geometrical distortions. The presented technique demonstrates the feasibility of an accurate automatic segmentation of healthy kidneys and their internal structures cortex, medulla and pelvis, extracted from non-contrast-enhanced high resolution MR images. Furthermore, it provides a reliable quantification of mean diffusivity and fractional anisotropy in distortion corrected images. By fusion of automatic segmented masks and functional data the entire areas are determined for an accurate quantification.

Fragestellungen: Zur Früherkennung und Überwachung von generalisierten Nierenerkrankungen wie Glomerulonephritis [1] spielt die Klassifizierung anatomischer Nierenstrukturen eine große Rolle. Ein hilfreiches Tool zur besseren Abschätzung der morphologischen und funktionellen Eigenschaften ist hierbei die Segmentierung der Binnenstrukturen Nierenrinde, Nierenmark und Nierenbecken. Es ist bekannt, dass sich das Nierenrindenvolumen bei chronisch erkrankten Nieren häufig im Laufe der Zeit verringert. Daher könnte eine exakte Messung des kortikalen Volumens und die zusätzliche Bestimmung der funktionellen Eigenschaften ein nützlicher Biomarker zur Nachsorgeuntersuchung von chronischen Nierenerkrankungen oder Transplantatnieren [2] sein.

Die Segmentierung der Niere kann durch unterschiedliche bildgebende Verfahren wie Ultraschall, CT oder MRT durchgeführt werden. MRT und CT sind durch ihre dreidimensionalen und hochauflösenden Eigenschaften zur Darstellung der Niere im Gegensatz zum Ultraschall besser geeignet, wobei die Strahlenbelastung im CT nicht außer Acht gelassen werden darf. Die Verwendung von Kontrastmitteln zur Segmentierung der Niere in MRT Datensätzen ist jedoch ein deutlicher Nachteil für Patienten mit Niereninsuffizienz. Aus diesem Grund sind automatische Segmentierungsalgorithmen auf Basis kontrastmittelfreier MRT Messungen vorzuziehen.

Eine geeignete Methode zur Untersuchung und Analysierung von interstitiellen Erkrankungen bildet die funktionelle Bildgebung. Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) und die Diffusions-Tensor- Bildgebung (DTI) dienen der erfolgreichen Charakterisierung von Gewebe und der Detektion von Läsionen [3-6]. In der Diffusionsbildgebung werden meist schnelle echo-planare (EPI) Aufnahme-sequenzen eingesetzt. Der große Nachteil von EPI-Sequenzen ist die Verzerrung der dargestellten Organe auf Grund statischer Feldinhomogenitäten, die durch Suszeptibilitätsänderungen im Gewebe verursacht werden. Hinzu kommen die geringe Auflösung der Bilder und Bewegungsartefakte im Abdomen.

Ziel dieser Arbeit ist es, auf Basis anatomischer Segmentierungsareale eine genaue Quantifizierung verzerrungskorrigierter DTI-Aufnahmen der Niere und deren internen Strukturen durchzuführen. Die automatisch generierten Nierenareale, basierend auf nativen hochauflösenden anatomischen Bilddaten [7], werden mit den entzerrten DTI-Bilddaten zur Bestimmung der mittleren Diffusivität (MD) und der fraktionellen Anisotropie (FA) fusioniert.

Material und Methoden:

Datenakquisition: Die in vivo Messungen wurden an einem 3T Ganzkörper-MR-Scanner (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) an gesunden Probanden ohne bekannte Vorerkrankungen durchgeführt. Diese methodische Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und nach einer schriftlichen Einverständniserklärung aller Probanden realisiert.

Eine T2-gewichtete Half-Fourier-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo (HASTE) Sequenz und eine T1-gewichtete Gradientenecho (GRE) Sequenz wurden hinsichtlich einer exakten Differenzierung sowohl der gesamten Niere von den umgebenden Organen als auch der Unterstrukturen Nierenrinde, -mark und -becken zueinander optimiert. Die Gesamtnierendetektion umfasste sechzehn Schichten, aufgenommen unter Atemanhalten.

Zur Erhebung der DTI-Daten wurde eine diffusionsgewichtete Single-Shot-Spin-Echo-Echoplanar- Bildgebungssequenz (DW-SE-EPI) verwendet. Die Aufnahme der Niere erfolgte in koronarer Schnittebene parallel der Nierenlängsachse, getriggert durch einen Atemgurt, um die Aufnahme in nahezu gleicher Atemlage zu gewährleisten. Die EPI-Daten wurden mit zwei verschiedenen Phasenkodierrichtungen (Kopf-Fuß, K>>F und Fuß-Kopf, F>>K) aufgenommen, was zu entgegengesetzten Verzerrungen führt.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Datennachverarbeitung: Mögliche Positionsänderungen der Niere, aufgrund unterschiedlich aufgenommener Datensätze, wurden mit Hilfe eines optimierten rigiden Registrierungs-Algorithmus kompensiert. Ebenfalls wurden die DTI-Bilder auf das erste b0-Bild registriert, um kleinere Verschiebungen während der Atemtriggerung zu minimieren.

Der Segmentierungsalgorithmus basiert auf zwei Schritten; Die gesamte Niere wird von den umliegenden Organen segmentiert, basierend auf den T2-gewichteten Datensatz. Die Differenzierung der einzelnen Unterstrukturen Nierenrinde, -mark und -becken wurde in Kombination von T1- und T2- gewichteter Bilder unter Berücksichtigung der Feldinhomogenität entwickelt. Die Evaluation des Segmentierungsalgorithmus wird in Will et al. [7] vorgestellt.

Für die Verzerrungskorrektur wurden die EPI-Daten mit entgegengerichteter Phasenkodierrichtungen aufgenommen. Aus diesen Bildpaaren wird das induzierte off-Resonanzfeld unter Verwendung des Programmes FSL topup [8] abgeschätzt [3]. Auf Grundlage der Off-Resonanzfeldkarte wurde aus zwei verzerrten Bilddatensätzen ein korrigierter Datensatz. Die mittlere Diffusivität (MD) und die fraktionelle Anisotropie (FA) wurden mit Hilfe einer Routine in Matlab berechnet. Der Mittelwert und die Standardabweichung für die einzelnen Regionen Nierenrinde, -mark und -becken wurden durch die Fusionierung der automatisch generierten Masken und der MD- und FA-Karten berechnet. Ein Überblick über den gesamten Prozessablauf ist in Abbildung 1 grafisch dargestellt.

Zur Beurteilung der Verzerrungskorrektur wurde eine manuelle Segmentierung der gesamten Niere in zwei zentralen Schichten (allen Schichten) auf Basis der MD-Karten in jedem Probandendatensatz durchgeführt. Anschließend wird der Volumenfehler (ve), der Überlappungsfehler (oe), die Volumenüberlappung (vo , auch als Jaccard-Koeffizient bekannt) und der Dice´ Koeffizient ($dice$) für das manuell bestimmte Volumen (VM) und das automatisch generierte Volumen (VA) bestimmt [7].

Ergebnisse: Das automatisch generierte mittlere Gesamtvolumen beider Nieren über alle Probanden beträgt $386,6 \pm 77,0 \text{ cm}^3$. Die mittleren Volumina von Cortex, Medulla und Pelvis betragen $248,3 \pm 44,0 \text{ cm}^3$, $104,2 \pm 20,4 \text{ cm}^3$ und $34,6 \pm 16,0 \text{ cm}^3$.

Die Ergebnisse zur Beurteilung der Verzerrungskorrektur zeigen eine gute Übereinstimmung mit den anatomischen Bilddatensätzen. Der mittlere Volumenfehler ve für alle Probanden über zehn zentrale Schichten (über alle Schichten) beträgt $2,92 \pm 1,55\%$ ($4,77 \pm 3,41\%$) und zeigt somit eine hohe Übereinstimmung zwischen manueller Segmentierung der mittleren Diffusivität und automatischer Segmentierung in den anatomischen Bilddatensätzen. Ebenfalls zeigen der Überlappungsfehler oe mit $13,31 \pm 2,89\%$ ($19,72 \pm 3,67\%$), die Volumenüberlappung vo mit $87,62 \pm 2,50\%$ ($82,32 \pm 2,85\%$) und der $dice$ Koeffizient mit $93,38 \pm 1,43\%$ ($90,28 \pm 1,71\%$) eine erfolgreiche Durchführung der Verzerrungskorrektur.

Die automatisch generierten Masken werden mit den funktionellen MD- und FA-Bildern (siehe Abbildung 2) überlagert. Mittelwert und Standardabweichung der FA-/MD-Werte, von Cortex, Medulla und Pelvis sind in Tabelle 1 für alle Schichten und zehn zentrale Schichten dargestellt.

Schlussfolgerung: Die hier vorgestellte Methode bietet eine zuverlässige Quantifizierung der mittleren Diffusivität und fraktionellen Anisotropie der gesunden Niere in verzerrungskorrigierten DTI-Bilder. Es konnte gezeigt werden, dass MD/FA-Werte der Nierenrinde, -mark und des -beckens genau ermittelt werden können anhand der Fusion automatisch generierter Volumensegmente, basierend auf hochauflösten anatomischen MR-Datensätzen, und DTI-Daten.

Die erfolgreiche Verzerrungskorrektur wurde anhand der Übereinstimmung von funktionellen Karten und der Anatomie welche in guter Übereinstimmung mit Literaturwerten (7,9) steht. Die Verzerrungskorrektur echoplanarer Aufnahmen wurde soweit uns bekannt ist bisher nur am Gehirn durchgeführt, wobei Bewegungsartefakte verursacht durch Atmung nicht mit einbezogen werden musste. Ebenfalls wurde mit dieser Studie eine automatische Auswertung von allen Nierenkompartimenten, einschließlich des Nierenbeckens, unter Verwendung von nativen MRT- Bildern vorgenommen. Dies ist besonders für Nierenerkrankten Patienten von großem Vorteil. Manuelle Auswertungen hingegen sind zeitaufwändig und subjektiv beeinflussbar, da unscharfe Ränder in den EPI Daten eine eindeutige Identifizierung erschweren.

Der Algorithmus verwendet im Moment ausschließlich Datensätze von gesunden Probanden. Eine Anwendung auf den Patienten könnte sich bei einer schwachen Differenzierung von Cortex und Medulla erschweren. Der Algorithmus wird zurzeit bei Patienten mit bekannten Vorerkrankungen eingesetzt werden. Ein weiterer Vorteil dieses Algorithmus ist eine schichtweise Quantifizierung, wodurch mit Hilfe einer erweiterten Segmentierung auch lokale Nierenerkrankungen, wie Zysten oder teilweiser Nekrose, erfasst werden können.

Die Fusion von hochauflösenden anatomisch segmentierten Masken mit verzerrungskorrigierten diffusionsgewichteten Bildern zeigt für MD Werte von Nierenrinde und -mark ($2.60 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$) eine gute Übereinstimmung mit den Literaturwerten ($2.55-2.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) [12]. Die FA-Werte werden in der Literatur im Bereich von 0.40-0.41 für Medulla und 0.19-0.23 für Cortex gezeigt. Die ermittelten Werte aus der vorgestellten Studie (Medulla: 0.275 ± 0.038 , Cortex: 0.206 ± 0.017) sind im medullären Bereich vergleichsweise verringert. Dies könnte darauf zurück zu führen sein, dass in der Literatur meist zur Auswertung sogenannte „region of interest“, eingezeichnet in den helleren Bereichen der DTI-Parameterkarten, oder schwellwertbasierte Verfahren zur Trennung der Rinde und Mark verwendet werden. Die vorliegende Methode stellt sicher, dass der gesamte Bereich der Niere - sowohl in Cortex als auch in Medulla - berücksichtigt wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Kombination der automatischen Segmentierung in hochauflösten anatomischen MR-Bilder mit verzerrungskorrigierten DTI Datensätze eine genaue Methode zur Messung der mittleren Diffusivität und fraktionellen Anisotropie der gesamten Niere, Nierenrinde, -mark und des Nierenbeckens in gesunden Probanden darstellt. Der automatische Segmentierungsprozess bietet gegenüber der manuellen Auswertung eine sichere und wiederholbare Auswertemethode der Niere ohne Verwendung von Kontrastmittel. Das vorgestellte Verfahren, einschließlich der Registrierung, Segmentierung und

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Verzerrungskorrektur, ist effizient, zuverlässig und reproduzierbar. Die vorgestellte Technik zeigt somit eine exakte und automatische Volumetrisierung der Nieren und ihrer inneren Strukturen mit Überlagerung funktioneller Informationen. Daraus ergibt sich, dass gerade die Kombination beider Verfahren ein enormes Potential für die morphologische und funktionelle Charakterisierung und Verlaufskontrolle von generalisierten Nierenerkrankungen bietet.

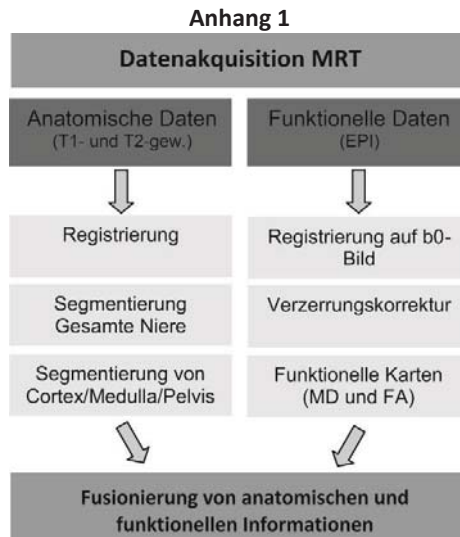


Abb. 1: Prozessablauf der automatischen Segmentierung und der Verzerrungskorrektur zur Erhaltung von anatomischer und funktioneller Informationen der gesamten Niere und der inneren Strukturen Cortex, Medulla und Pelvis.

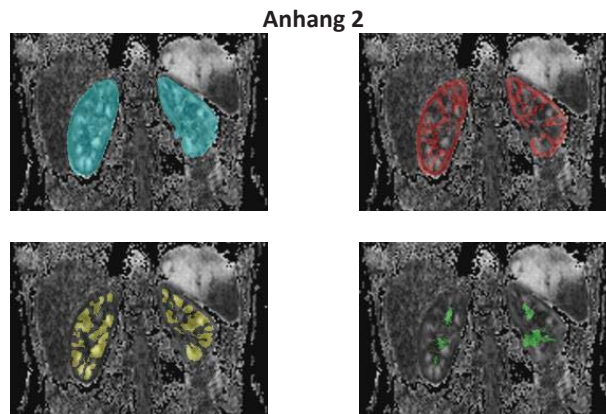


Abb. 2: Fusionierung der automatisch generierten Segmentierungsmasken gesamte Niere (hellblau), Cortex (rot), Medulla (gelb) und Pelvis (grün) mit funktionellem FA-Bild.

Anhang 3

	alle Schichten	zentrale Schichten
FA _{Cortex}	0,209 ± 0,020	0,206 ± 0,017
FA _{Medulla}	0,265 ± 0,034	0,275 ± 0,038
FA _{Pelvis}	0,197 ± 0,013	0,196 ± 0,010
MD _{Cortex}	2,710 ± 0,153	2,602 ± 0,079
MD _{Medulla}	2,646 ± 0,117	2,660 ± 0,119
MD _{Pelvis}	3,580 ± 0,746	3,590 ± 0,739

Tab. 1: Mittlere FA- und MD-Werte [$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$] mit Standardabweichung für die Nierenareale Cortex, Medulla und Pelvis in allen Schichten und in zehn zentralen Schichten.

Literatur

- [1] Jones RA, Easley K, Little SB, Scherz H, Kirsch AJ, Grattan-Smith JD. Dynamic contrast-enhanced MR urography in the evaluation of pediatric hydronephrosis: Part 1, functional assessment. *AJR American journal of roentgenology* 2005;185(6):1598-1607.
- [2] Karstoft K, Lodrup AB, Dissing TH, Sorensen TS, Nyengaard JR, Pedersen M. Different strategies for MRI measurements of renal cortical volume. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2007;26(6):1564-1571.
- [3] Andersson JL, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage* 2003;20(2):870-888.
- [4] Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magnetic resonance in medicine* 1995;34(1):65-73.
- [5] Morgan PS, Bowtell RW, McIntyre DJ, Worthington BS. Correction of spatial distortion in EPI due to inhomogeneous static magnetic fields using the reversed gradient method. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2004;19(4):499-507.
- [6] Studholme C, Constable RT, Duncan JS. Accurate alignment of functional EPI data to anatomical MRI using a physics-based distortion model. *IEEE transactions on medical imaging* 2000;19(11):1115-1127.
- [7] Will S, Martirosian P, Wurslin C, Schick F. Automated segmentation and volumetric analysis of renal cortex, medulla, and pelvis based on non-contrast-enhanced T1- and T2-weighted MR images. *Magma* 2014;27(5):445-454.
- [8] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
- [9] Gloger O, Tonies KD, Liebscher V, Kugelmann B, Laqua R, Volzke H. Prior shape level set segmentation on multistep generated probability maps of MR datasets for fully automatic kidney parenchyma volumetry. *IEEE transactions on medical imaging* 2012;31(2):312-325.
- [10] Gadeberg P, Gundersen HJ, Tagehoj F. How accurate are measurements on MRI? A study on multiple sclerosis using reliable 3D stereological methods. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 1999;10(1):72-79.
- [11] Gonzalez Ballester MA, Zisserman AP, Brady M. Estimation of the partial volume effect in MRI. *Medical image analysis* 2002;6(4):389-405.
- [12] Notohamiprodjo M, Dietrich O, Horger W, Horng A, Helck AD, Herrmann KA, Reiser MF, Glaser C. Diffusion tensor imaging (DTI) of the kidney at 3 tesla-feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 Tesla. *Investigative radiology* 2010;45(5):245-254.

69 Zigzag-Aligned-Projections in Echo-Planar-Imaging

P. Liebig¹

¹Tübingen, Deutschland

Deutsch:

Es wird eine neue Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenz mit dem Betrag des Readout (RO)-Gradienten als Phasenkodierer vorgestellt. Im Vergleich zu EPI mit konstantem Phasenkodierer kann kartesische parallele Bildgebung angewandt werden, wobei die Vorteile von EPI mit konstantem Phasenkodierer gegenüber blipped-EPI, geringere Lautstärke und eine effizientere Nutzung des Gradienten-Systems zwecks kontinuierlicher Datenaufnahme, erhalten bleiben. Dies ist bei Standard blipped-EPI nicht möglich, da während der Blips die Aufnahme gestoppt werden muss.

English:

A new Echo-Planar-Imaging (EPI) sequence which uses a Phase-encoding (PE) gradient that is the modulus of the applied Readout (RO) gradient is presented. Compared to EPI with constant PE, it allows the use of Cartesian Parallel Imaging and thereby maintains the advantages of constant PE- EPI, lower acoustic noise and a more efficient use of the gradient system due to continuous data sampling, over standard blipped-EPI. For blipped-EPI the acquisition has to be stopped during the blips.

Fragestellungen: Die Geschwindigkeit der Aufnahme ist in der funktionellen Magnetresonanzbildgebung (fMRI) und der diffusionsgewichteten Magnetresonanzbildgebung (dMRI) von außerordentlicher Bedeutung. Folglich wird zumeist Echo-Planar-Imaging (EPI) [1] für fMRI und dMRI verwendet. Jedoch bringt EPI einige Nachteile, wie beispielsweise das Verschmieren des Bildes, Verzerrungen und eine hohe Lautstärke, mit sich. Speziell die hohe Lautstärke hat negative Auswirkungen auf das Messergebnis in fMRI und das Wohlbefinden des Patienten [2,3]. Es gibt bereits mehrere Überlegungen um die Lautstärke während der Untersuchung zu reduzieren. Dazu gehören Hardware Veränderungen [4-6], Veränderungen an den Gradientenformen [7-11], sowie spezielle Aufnahmetechniken [12-14] und Ohrstöpsel [15]. Es wurde bereits gezeigt, dass die Lautstärke reduziert werden kann indem der trapezförmige Readout (RO) Gradient durch einen sinusförmigen RO Gradienten ersetzt wird. Dadurch ist es möglich die Frequenz des RO Gradienten von akustischen Resonanzen der Gradientenspule weg zu legen. Hierbei wurde eine Reduktion von bis zu 11dB gemessen [10]. Bedeutsam ist auch, dass nicht nur der RO sondern auch der blipped-Phasenkodierer einen signifikanten Beitrag zur Lautstärke leistet [11].

Die leiseste EPI Sequenz, mit einer Lautstärkereduktion von bis zu 20dB [10], wurde 1977 von Mansfield [1] eingeführt. Sie nutzt einen konstanten Phasenkodierer mit einem sinusförmigen oder trapezförmigen RO Gradienten. Ein weiterer Vorteil der Mansfield EPI Sequenz ist die kontinuierlichen Datenaufnahme. Bei der EPI Sequenz mit konstantem Phasenkodierer ist kartesische parallele Bildgebung nur möglich, wenn ein trapezförmiger RO Gradient verwendet wird sowie gleichzeitig nicht kontinuierlich Daten aufgenommen werden. Dies ist bei blipped-EPI ähnlich, da auch hier bei kontinuierlicher Datenaufnahme keine kartesische parallele Bildgebung eingesetzt werden kann.

Das Ziel der Masterarbeit war es eine neue EPI-Sequenz inklusive Rekonstruktion zu entwickeln, welche die Lärmentwicklung der EPI Sequenz mit konstantem Phasenkodierer hat und kontinuierliche Datenaufnahme in Kombination mit sinusförmigen oder trapezförmigen RO Gradienten erlaubt. Dazu sollen gleichzeitig kartesische parallele Bildgebungsmethoden eingesetzt werden können.

Material und Methoden:

Akquisition: EPI mit sinusförmigen RO Gradienten und blipped Phasenkodierer zeigt eine kartesische Trajektorie (siehe Abb. 1), wobei in RO-Richtung aufgrund des sinusförmigen RO Gradienten die Punkte nicht äquidistant zueinander sind. Dies trifft auch für alle anderen Sequenztypen in dieser Zusammenfassung zu. Wird anstatt des blipped Phasenkodierers ein konstanter Phasenkodierer mit sinusförmigen RO kombiniert, entspricht die Trajektorie einem Zick-Zack mit s-förmigen Abweichungen. In Phasenkodier-Richtung ist die Trajektorie somit nicht mehr kartesisch.

In der hier vorgestellten Zigzag-Aligned-Projections (ZAP)-EPI wird als Phasenkodierer der Betrag des RO Gradienten mit entsprechend herunter skaliert Amplitude genommen. Dies kann prinzipiell sowohl auf einem trapezförmigen RO Gradienten als auch auf einem sinusförmigen angewandt werden. Im Folgenden wird nur der Fall des sinusförmigen RO Gradienten aufgrund der geringeren Lautstärke besprochen. Die Trajektorie ist ein perfekter Zick-Zack ohne die s-förmigen Abweichungen, die bei EPI mit konstantem Phasenkodierer auftreten (siehe Abb. 1). Dadurch ist es möglich kartesische parallele Bildgebungsmethoden wie Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA) [16] anzuwenden.

Rekonstruktion: Um Daten, die mit ZAP-EPI aufgenommen wurden, zu rekonstruieren, werden einige der Standard Rekonstruktionsmethoden für blipped- EPI verwendet: Phasenkorrektur für ungerade und gerade Echos, Zeitumkehr der geraden Echos sowie eine 1D-sinc-interpolation entlang der Trajektorie aufgrund des sinusförmigen RO Gradienten und somit der nicht äquidistanten Punkte in RO Richtung [17]. Diese Schritte wurden online innerhalb der Image Calculation Environment des Herstellers (ICE, Siemens Healthcare) durchgeführt. Die folgenden Schritte wurden offline in MATLAB (The Mathworks, Natick, MA, USA) implementiert.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Es ist nicht möglich daraufhin wie bei blipped-EPI eine direkte zweidimensionale Fast-Fourier- Transformation (2D-FFT) auf die Daten anzuwenden, da der k-Raum teilweise über- und unterabgetastet ist (siehe Abb. 2). Dies würde zu starken Faltungsartefakten in Phasenkodier- Richtung führen [17].

Es kann jedoch interlaced Fourier Transformation (iFT) benutzt werden, welche einen spaltenabhängigen Shift der geraden oder ungeraden Daten einführt, um eine FFT zu ermöglichen. Diese Methode wurde ursprünglich 1987 von Sekihara für die EPI mit konstantem Phasenkodierer konzipiert. Sie kann nur auf nicht beschleunigte Datensätze angewandt werden [18].

Eine andere Möglichkeit ist GRAPPA zu verwenden. Für GRAPPA wird ein kleiner zentraler k-Raum Bereich – genannt Auto-Calibration-Signal (ACS) – nicht-beschleunigt aufgenommen um die Spulengewichtungsfaktoren zu bestimmen. Diese können benutzt werden um die fehlenden Daten in einer beschleunigten Aufnahme zu rekonstruieren.

Zur Anwendung auf ZAP-EPI wird im ersten Schritt die nicht mehr benötigte Phasenkorrektur für gerade und ungerade Echos weggelassen. Folglich kann auch der extra Scan weggelassen werden. Im zweiten Schritt wird der aufgenommene k-Raum nach geraden und ungeraden Echos separiert. Daraus resultieren zwei k-Räume, die zweifach unterabgetastet sind. Jedoch zeigen diese beiden k- Räume eine kartesische Trajektorie. Dadurch lässt sich im dritten Schritt in den separierten k-Räumen kartesisches GRAPPA einsetzen (siehe Abb. 2). Zuletzt wird auf beide k-Räume eine 2D-FFT angewandt und diese beiden resultierenden Bilder werden addiert.

Für zweifach beschleunigte Datensätze ist ein ähnliches Vorgehen möglich. Die Daten werden wieder nach geraden und ungeraden Echos separiert, wodurch man zwei 4-fach unterabgetastete k-Räume erhält. Hier wird wiederum GRAPPA mit einem Reduktionsfaktor von 4 verwendet und letztendlich eine 2D-FFT auf die resultierenden k-Räume. Die Bilder von geraden und ungeraden Echos werden wiederum addiert. Deshalb ist es nötig Daten mit einem GRAPPA-Reduktionsfaktor von dem zweifachen Beschleunigungsfaktor in der Aufnahme zu rekonstruieren.

Die ACS Linien für GRAPPA werden mittels extra Aufnahmen aufgenommen. Dazu wird die Trajektorie im k-Raum in Phasenkodier-Richtung versetzt und die verschiedenen Aufnahmen werden zu einem ACS Datensatz für gerade oder ungerade Echos zusammengefügt. Letztendlich sind für nicht beschleunigte Aufnahmen keine extra Scans notwendig, wobei für eine zweifach beschleunigte Aufnahme zwei extra Scans notwendig sind. Um die g-Faktor-Verluste zu veranschaulichen wurde das Signal to Noise Ratio (SNR) laut der NEMA Methode 1 vermessen [19].

Messung: Alle Messungen wurden an einem 3T MAGNETOM Skyra Ganzkörper MR Gerät durchgeführt (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen). Ein gesunder Proband wurde mittels einer 20-Kanal Kopfspule untersucht wobei nur die 16 Kopfelemente angeschaltet waren.

Bildakquisition: Die wichtigsten Protokollparameter für die nicht-beschleunigte Aufnahme sind: FOV 190x190 mm, Matrix 110x110, Echospacing: 0.98 ms, Schichtdicke: 3 mm, Repetitionszeit (TR) 4000 ms, Echozeit (TE) 125 ms und eine RO Bandbreite von 1196 Hz/Px für blipped-EPI und 1095 Hz/Px für ZAP-EPI.

Für die zweifach beschleunigte Aufnahme ergibt sich ein TE von 72 ms.

Lärmessung: Basis ist das Protokoll für die nichtbeschleunigte Aufnahme der Bilder (siehe oben). Dazu wurden folgende Änderungen durchgeführt: 60 Schichten, TR 10670 ms, Beschleunigungsfaktor: 3. Des Weiteren wurde hierbei ein Free-Field ½“ Typ 4189 Mikrophon von Brüel&Kjaer mit einer Toleranz von

0,2 dB eingesetzt. Es wurden vier Sequenztypen miteinander verglichen: EPI mit blipped Phasenkodierer in Kombination mit trapezförmigen oder sinusförmigen RO Gradienten, EPI mit sinusförmigen RO Gradienten in Kombination mit einem konstanten Phasenkodierer und zuletzt ZAP- EPI mit sinusförmigen RO und damit sinusförmigen Phasenkodierer.

Die Lautstärke innerhalb des Scanners hängt stark vom System, der Umgebung, der Position des Mikrophons sowie speziell von der Frequenz des Readoutgradienten (Echospacing) und dem Beschleunigungsfaktor ab [11]. Demnach wurde die Positionsabhängigkeit eliminiert indem immer an der gleichen Stelle gemessen wurde. Die Lautstärke des Scanners hängt einerseits von den eingespielten Gradientenformen und andererseits von der Übertragungsfunktion ab. Hierbei wird an

manchen Frequenzen der RO Gradient und an anderen der Phasenkodierer besonders betont. Dabei wurde die Position des Mikrophons (2,5 cm links vom Isocenter) so gewählt, dass der Effekt des Phasenkodierers auf die Gesamtlautstärke im mittleren Bereich war. Weiterhin wurde die Abhängigkeit der Lautstärke vom Beschleunigungsfaktor und zuletzt von der Frequenz des RO Gradienten untersucht. Alle 4 Sequenzen hatten das exakt gleiche Timing. Die Messung wurde zweimal wiederholt. Daraufhin wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der aufgenommenen Daten grafisch dargestellt.

Ergebnisse:

Bilder: In der mit iFT rekonstruierten Aufnahme sind noch restliche hochfrequente Faltungsartefakte und bei genauerem Betrachten auch leichte Zipper-ähnliche Artefakte mit wechselnder Intensität im oberen Bereich zu beobachten.

Die mit GRAPPA rekonstruierten nicht beschleunigten Bilder zeigen keinerlei Artefakte aber verringertes SNR. Dies ist bei der nicht beschleunigten Aufnahme im Vergleich zur blipped-EPI Aufnahme um 10% verringert, bei der Beschleunigten um 51%. Weiterhin sind bei der beschleunigten Aufnahme Faltungsartefakte im mittleren Bildbereich zu sehen (siehe Abb. 3).

Lärmessung: Die Lärmessungen zeigen eine Reduktion der Lautstärke, wobei ZAP-EPI immer auf dem Niveau von der EPI Sequenz mit konstantem Phasenkodierer liegt. Dazu sind diese beiden Sequenzen für alle Testfälle die leisesten (siehe Abb. 4). Die absoluten Werte sollten mit Vorsicht behandelt werden, da sowohl die Unterschiede zwischen den Sequenzen als auch die Beträge stark vom System, der Umgebung und von der Position des Mikrofons abhängen. Der Trend, dass blipped-EPI mit trapezförmigen RO Gradienten am lautesten gefolgt von blipped-EPI mit sinusförmigen Gradienten ist und ZAP-EPI und EPI mit konstantem Phasenkodierer am leisesten sind, lässt sich trotzdem sicher bestätigen.

Weiterhin zeigt sich auch, dass mit höherem Beschleunigungsfaktor die Lautstärkereduzierung von

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

ZAP-EPI, verglichen mit sinusförmiger blipped-EPI, zunimmt (siehe Abb. 4).

Schlussfolgerung: Es wurde ein neues Aufnahmeverfahren vorgestellt, das mit bestehenden Verfahren hinsichtlich Bildqualität und Lärmentwicklung verglichen wurde. ZAP-EPI nutzt als Phasenkodierer den Betrag des RO Gradienten. Dies führt zu einer perfekten Zick-Zack-Trajektorie. Der RO Gradient kann hierbei entweder trapezförmig oder sinusförmig sein, wobei hier nur ein sinusförmiger verwendet wurde.

Die Rekonstruktion der Daten befindet sich noch in der Entwicklung. Die iFT zeigt hochfrequente Restartefakte, obwohl es laut dem Generalized Sampling Theorems [20] durchaus möglich sein sollte einen Zick-Zack faltungsfrei zu rekonstruieren. Die Rekonstruktion mittels GRAPPA funktioniert für nicht beschleunigte Aufnahmen sehr gut und zeigt dadurch, dass prinzipiell GRAPPA auf ZAP-EPI anwendbar ist. Der Nachteil dieser Methode ist, dass ein Bild mit dem zweifachen Reduktionsfaktor des Beschleunigungsfaktors rekonstruiert werden muss. Dies führt bei zweifach beschleunigten Aufnahmen zu Faltungsartefakten und großem SNR Verlust im Bild.

Um dies zu beheben, wäre eine Möglichkeit iFT mit GRAPPA zu kombinieren, um somit den Reduktionsfaktor gleich dem Beschleunigungsfaktor zu setzen. Andererseits könnte Grappa Operator Gridding (GROG) [21] auf die Zick-Zack-Trajektorie, sogar mit mehreren ACS-Linien, angewandt werden, um den Zick-Zack auf ein kartesisches Gitter zu bringen und dann GRAPPA anzuwenden [22]. Es kann kein anderes nicht-iteratives Gridding Verfahren eingesetzt werden, da diese von einem k-Raum ausgehen, der überall mindestens mit dem von Nyquist geforderten Abstand abgetastet ist. Dies ist für eine Zick-Zack-Trajektorie nicht der Fall (siehe Abb. 2).

Weiterhin erwarten wir eine höhere Effizienz von ZAP-EPI verglichen mit blipped-EPI, da man kontinuierlich Daten aufnehmen kann. Dies ist mit blipped-EPI nicht möglich, da die Trajektorie an den Rändern im k-Raum nicht mehr kartesisch wäre. Die erhöhte Effizienz kann dazu genutzt werden den RO zu kürzen oder die Bandbreite/Amplitude des RO Gradienten zu erniedrigen.

Zusammenfassend wurde ein neuer Ansatz zur Phasenkodierung in EPI vorgestellt, der mit der EPI Sequenz mit konstantem Phasenkodierer in Bezug auf Lärmentwicklung und höherer Effizienz vergleichbar ist. Es wurde gleichzeitig gezeigt, dass kartesisches GRAPPA auf diesen neuen Ansatz zur Phasenkodierung anwendbar ist, was mit der konstanten Phasenkodierung nicht möglich ist.

Zukünftig wollen wir die Rekonstruktion verbessern (siehe oben) und ZAP-EPI mit multishot-EPI Sequenzen kombinieren. Für multishot-EPI erwarten wir, dass die Vorteile von ZAP-EPI gegenüber blipped-EPI noch ausgeprägter sind, da die relative Zeit der Blips im Vergleich zur gesamten Dauer des RO zunimmt.

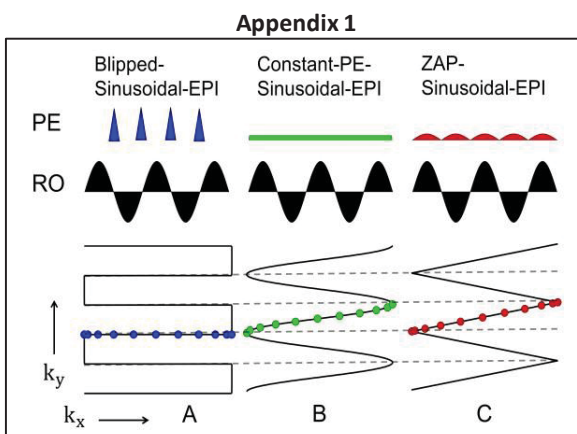


Abb. 1: Drei verschieden Phasenkodierer mit in der obersten Reihe den Gradientenformen für blipped (blau), konstanter Phasenkodierer (grün), ZAP (rot) und mit den resultierenden Trajektorien in der zweiten Reihe

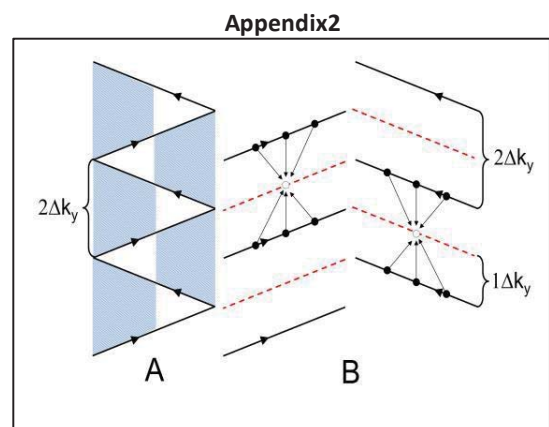


Abb. 2: A: Zick-Zack-Trajektorie mit unterabgetasteten Bereichen in gestrichelt Blau; B: Rekonstruktion mittels GRAPPA in den nach geraden und ungeraden separierten k-Räumen. Rekonstruierte Zeilen sind in gestrichelt rot gezeichnet

Appendix 3

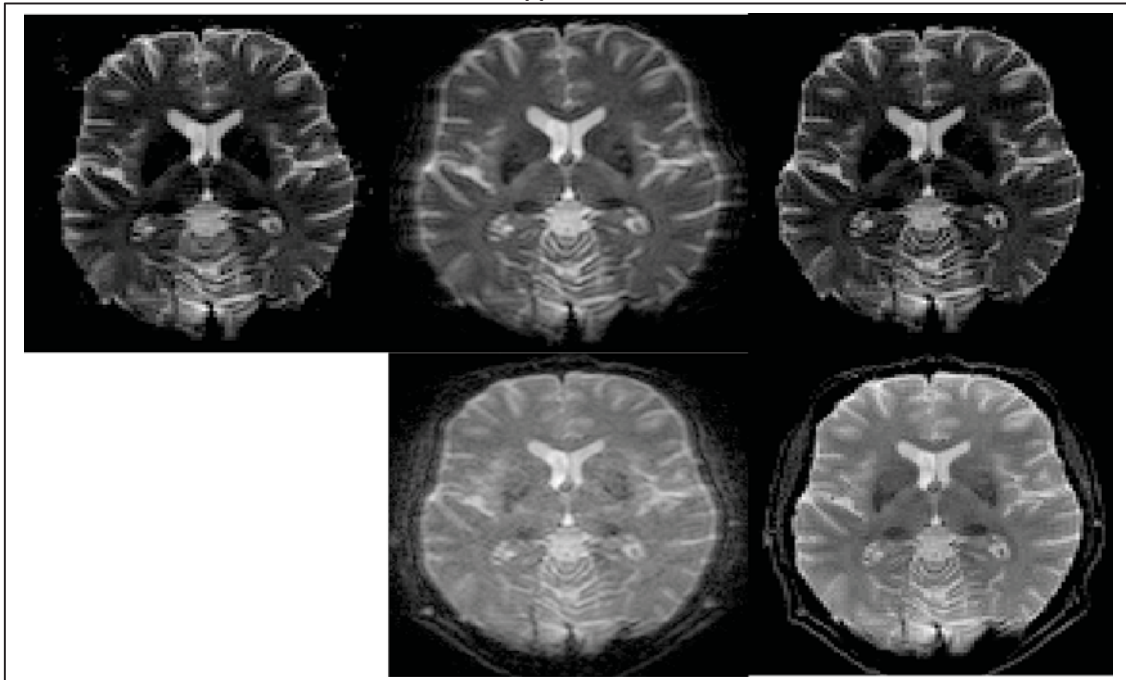
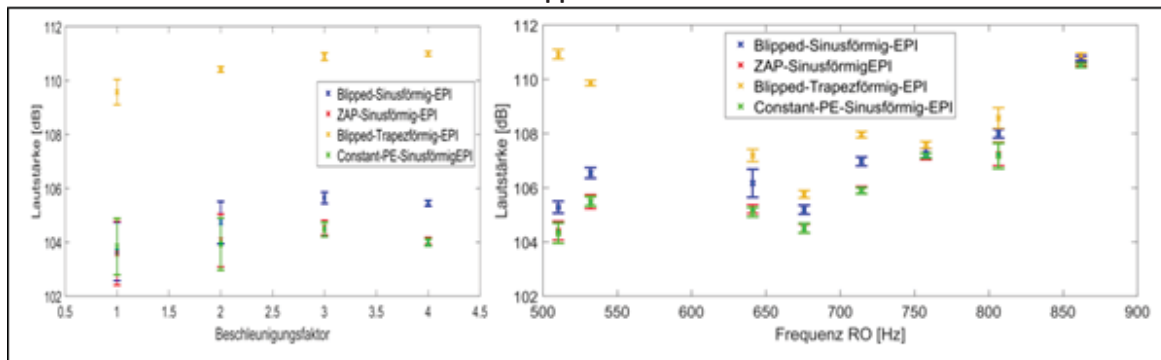


Abb. 3: Obere Reihe von links nach rechts: nicht-beschleunigte Daten rekonstruiert mit iFT, GRAPPA aus eine Aufnahme mit ZAP-EPI und blipped-EPI mit der Standard Rekonstruktion zum Vergleich; Untere Reihe von links nach rechts: beschleunigte Daten rekonstruiert mit GRAPPA aus einer Aufnahme mit ZAP-EPI und blipped-EPI zum Vergleich

Appendix 4



bb. 4: Links: Abhängigkeit der Lautstärke vom Beschleunigungsfaktor; Rechts: Abhängigkeit der Lautstärke von der RO und Phasenkodier-Frequenz

Literatur

- [1] Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 1977. 10(3): p. L55.
- [2] Bandettini PA, Jesmanowicz A, Van Kylen J, Birn RM, Hyde JS. Functional MRI of brain activation induced by scanner acoustic noise. *Magn Reson Med*, 1998. 39(3): p. 410-6.
- [3] Cho ZH, Chung SC, Lim DW, Wong EK. Effects of the acoustic noise of the gradient systems on fMRI: a study on auditory, motor, and visual cortices. *Magn Reson Med*, 1998. 39(2): p. 331-5.
- [4] Katsunuma A, Takamori H, Sakakura Y, Hamamura Y, Ogo Y, Katayama R. Quiet MRI with novel acoustic noise reduction. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 2001. 13(3): p. 139-144.
- [5] Mansfield P, Haywood B. Principles of active acoustic control in gradient coil design. *Magma*, 2000. 10(2): p. 147-51.
- [6] Cho ZH, Chung ST, Chung JY, Park SH, Kim JS, Moon CH, Hong IK, A new silent magnetic resonance imaging using a rotating DC gradient. *Magn Reson Med*, 1998. 39(2): p. 317-21.
- [7] Hennel F, Girard F, Loenneker T, "Silent" MRI with soft gradient pulses. *Magn Reson Med*, 1999. 42(1): p. 6-10.
- [8] Tomasi DG, Ernst T. Echo planar imaging at 4 Tesla with minimum acoustic noise. *J Magn Reson Imaging*, 2003. 18(1): p. 128-30.
- [9] Oesterle C, Hennel F, Hennig J, Quiet imaging with interleaved spiral read-out. *Magn Reson Imaging*, 2001. 19(10): p. 1333-7.
- [10] Schmitter S, Diesch E, Amann M, Kroll A, Moayer M, Schad LR. Silent echo-planar imaging for auditory FMRI. *Magma*, 2008. 21(5): p. 317-25.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

- [11] Zapp J, Schmitter S, Schad LR, Sinusoidal echo-planar imaging with parallel acquisition technique for reduced acoustic noise in auditory fMRI. *J Magn Reson Imaging*, 2012. 36(3): p. 581-8.
- [12] Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW. "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum Brain Mapp*, 1999. 7(3): p. 213-23.
- [13] Scheffler K, Bilecen D, Schmid N, Tschopp K, Seelig J, Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 1998. 8(2): p. 156-63.
- [14] Amaro E Jr, Williams SC, Shergill SS, Fu, CH, MacSweeney M, Picchioni MM, Brammer MJ, McGuire PK, Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging*, 2002. 16(5): p. 497-510.
- [15] Ravicz ME, Melcher JR. Isolating the auditory system from acoustic noise during functional magnetic resonance imaging: examination of noise conduction through the ear canal, head, and body. *J Acoust Soc Am*, 2001. 109(1): p. 216-31.
- [16] Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*, 2002. 47(6): p. 1202-10.
- [17] Bruder H, Fischer H, Reinfelder H.-E, Schmitt F. Image Reconstruction for Echo-Planar- Imaging with Nonequidistant k-space Sampling. *Magn Reson Med*, 1992. 23(2): p. 311-323
- [18] Sekihara K, Kohno H, New reconstruction technique for echo-planar imaging to allow combined use of odd and even numbered echoes. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1987. 5(5): p. 485-491.
- [19] Murphy B, Carson P, Ellis J, Zhang Y, Hyde R, Chenervert T, Signal-to-noise measures for magnetic resonance imagers. *Magn Reson Imaging*, 1993, 11(3): p. 425-428.
- [20] Papoulis A, Generalized sampling expansion. *Circuits and Systems, IEEE Transactions on*, 1977. 24(11): p. 652-654.
- [21] Seiberlich N, Breuer F, Blaimer M, Barkauskas K, Jakob P, Griswold M, Non-Cartesian Data Reconstruction using Grappa Operator Gridding (GROG). *Magn Reson Med*, 2007, 58(6): p. 1257-1268.
- [22] Seiberlich N, Breuer F, Heidemann R, Blaimer M, Griswold M, Jakob P, Reconstruction of undersampled non-Cartesian data sets using pseudo-Cartesian GRAPPA in conjunction with GROG. *Magn Reson Med*, 2008, 59(5): p.1127-1137.

70 Modellierung und Validierung ionischer Regulationsprozesse in Nervenzellen mittels X-Kern-Magnetresonanztomographie

A. Neubauer¹

¹ Mannheim, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die Anwendung der MRT auf Ionen wie Natrium bietet hervorragende Möglichkeiten um zelluläre Vorgänge nicht-invasiv und *in vivo* zu untersuchen. Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit der spektroskopischen Analyse von Mehrquantenübergängen in biologischem Gewebe. Weiter wird ein Magnetresonanztomographie kompatibler Bioreaktor mit einer dreidimensionalen Zellkultur (3D-KITChip) dazu verwendet, um Pathologien zu simulieren. Dadurch wird eine präzise Zuordnung der Messdaten zu grundlegenden physiologischen Prozessen ermöglicht sowie die Lücke zwischen biologischer Grundlagenforschung und MRT-Experimenten geschlossen. Zukünftige Therapieansätze werden durch dieses Vorgehen erheblich verbessert.

English:

Applying MRI to Ions such as sodium provides unique qualifications for studying cellular processes non-invasively *in vivo*. The following work is dedicated to spectroscopically analyze multi quantum transitions in biological tissue. Furthermore, a MRI compatible bioreactor with a three dimensional cell culture (3D-KITChip) is used to simulate pathologies. Thus, a precise assignment of data to underlying physiological processes is possible and basic biological research will be directly translated to MRI applications. Future clinical treatments will tremendously profit from this work.

Fragestellungen: Können aus MRT-Aufnahmen auch Informationen gewonnen werden, die über die bloße Darstellung der Morphologie hinausgehen? Diese Frage beschäftigt seit der Veröffentlichung von Damadian [1], mit der die Gewebeabhängigkeit der Protonenrelaxationszeiten nachgewiesen wurde, ein breites Spektrum von Wissenschaftlern. Auf der Suche nach verlässlichen *Biomarkern* werden zunehmend neue Messtechniken entwickelt. Die X-Kern-MRT, welche die in biologischem Gewebe vorkommenden Atomkerne mit einem Kernspin $> 1/2$ ausnutzt, gewinnt dabei immer mehr an Bedeutung. Die folgende Arbeit geht der Frage der grundsätzlichen Nachweisbarkeit ionischer Regulationsprozesse mittels X-Kern-MRT nach. Dazu werden Mehrquantenübergänge untersucht, die ausschließlich bei einem Kernspin $> 1/2$ vorkommen und höchst sensitiv gegenüber Bewegungs-einschränkungen durch ihre Umgebung sind.

Da die Interpretation von *in-vivo*-Daten aufgrund vieler unkontrollierbarer physiologischer Parameter sehr komplex ist, wird in dieser Arbeit die Frage nach einem geeigneten Modellsystem für Experimente mit biologischen Proben besonders intensiv behandelt. Ein solches System kann die Lücke zwischen dem reinen Phantomexperiment und der *in-vivo*-Anwendung schließen, ermöglicht eine genauere Datenanalyse und ist zudem in der Lage die Anzahl an Tierversuchen zu reduzieren.

Kerne wie Natrium (^{23}Na), Chlor (^{35}Cl) und Kalium (^{39}K) sind im lebenden Organismus in höchstem Maße in grundlegende physiologische Prozesse involviert. So ist vor allem das intra-/extrazelluläre Verhältnis von ^{23}Na , ^{35}Cl und ^{39}K ausschlaggebend um das Ruhemembranpotential von ca. -70 mV aufrechtzuerhalten. Dieses Potential stellt keineswegs einen Gleichgewichtszustand dar und muss künstlich aufrechterhalten werden. Die Zellen erreichen dies durch aktives Pumpen der Ionen entgegen ihres elektrischen, sowie Konzentrationsgradienten vom Intra- in den Extrazellulärraum und umgekehrt. Im Wesentlichen wird dieser Pumpprozess von der Na-/K-ATPase, einem durch die Zellmembran verlaufendem Protein, realisiert. Bei jedem einzelnen Pumpprozess werden zwei Kaliumionen in und drei Natriumionen aus der Zelle transportiert [2]. Während pathologischer Prozesse, wie z.B. dem Schlaganfall, steht für diesen Pumpprozess sofort weniger Energie zur Verfügung was zu einer verminderten Leistung der Na-/K-ATPase und einer Änderung des Membranpotentials führt [3]. Dies geschieht bereits lange bevor der Zelltod eintritt.

Durch die beschriebene Rolle in der Physiologie stellt die Kernspinresonanz der genannten Kerne ein äußerst vielversprechendes Werkzeug dar, um auf zellulärer Ebene pathologische Verläufe wie sie etwa beim Schlaganfall oder in verschiedenen Krebsarten auftreten zu studieren.

Um dies zu beantworten ist es sinnvoll die quantenmechanischen Eigenschaften von Spin-3/2-Kernen voll auszunutzen. Im Gegensatz zum Proton, welches in einem externen Magnetfeld zwei quantenmechanische Energieniveaus ausbildet, besitzen diese Kerne vier Energieniveaus zwischen denen verschiedene Übergänge stattfinden können. Übergänge zwischen zwei benachbarten Niveaus, dies ist bei Protonen immer der Fall, werden als Singlequanten- (SQ-), zwischen einem und dem übernächsten Niveau als Doppelquanten- (DQ-) und zwischen den äußersten Niveaus als Tripelquanten- (TQ-) Übergänge bezeichnet. Als interessantester Prozess gilt der TQ-Übergang, da dieser sich nur dann ausbildet, wenn die Bewegungsfreiheit der einzelnen Kerne eingeschränkt ist. Dies ist insbesondere der Fall, wenn die Atomkerne mit Proteinen (etwa während Pumpprozessen) interagieren [4].

Um die verschiedenen Übergänge zur MRT-Signalerzeugung auszunutzen bedarf es dedizierter MRT-Sequenzen, die im Normalfall unter der Verwendung von Phantomen entwickelt werden. Verschiedene Grade von Bewegungsfreiheit werden meist durch wässrige Ionenlösungen mit verschiedenen hohen

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Anteilen eines Geliermittels (z.B. Agarose) simuliert. Der nächste Schritt ist meist die *in-vivo*-Anwendung dieser Messsequenzen. Pathologische Verläufe wie sie beim Schlaganfall vorliegen sind jedoch von enorm komplexer Natur. Aus diesem Grund bereitet die Verbindung einer Änderung des aufgenommenen MRT-Signals mit einem spezifischen physiologischen Prozess erhebliche Probleme und daher ist es oft unmöglich präzise Aussagen über den Verlauf der Pathologie in einfachen Agarosephantomen aber auch im Tierexperiment zu treffen.

Um eine zuverlässigere Interpretation des aufgezeichneten Signals zu gewährleisten ist es zwingend nötig, neue Pfade in der Methodenentwicklung zu beschreiten. Eine Anregung hierzu bieten biologische Grundlagenexperimente. Diese werden, aufgrund der besseren Kontrollierbarkeit physiologischer Parameter wie pH-Wert, Ionenkonzentrationen oder Umgebungstemperatur, mit Hilfe von Zellkulturen durchgeführt. Ein Beispiel hierfür ist die Untersuchung von Kalziumströmen mittels Fluoreszenz-imaging [5].

Die Kombination der, im Vergleich zu Tierversuchen, präziseren Aussagekraft von Zellkulturexperimenten mit dem nicht-invasiven Charakter der X-Kern-MRT ist genau der Baustein, der zu einer verlässlichen Interpretation von Mehrquanten- (MQ-) Übergängen nötig ist. Dass eine solche Kombination prinzipiell möglich ist, wurde eindrucksvoll von Gottwald et al. gezeigt [6]. In der erwähnten Arbeit von Gottwald et al. wurden die Perfusions Eigenschaften eines MRT-kompatiblen Bioreaktors, welcher eine dreidimensionale Zellkultur auf einem Chip (3D-KITChip) beinhaltet, mittels kontrastmittelgestützter MRT untersucht. Es konnte eine von der Perfusionsgeschwindigkeit nahezu unabhängige Perfusionsdynamik, die zu einer vollständigen Flutung mit und Auswaschung des Kontrastmittels aus dem Reaktor führt, nachgewiesen werden.

Die Zielsetzung dieser Arbeit gliedert sich in zwei Aspekte: Zum einen wird die Anwendung einer tripelquantengefilterte Messsequenz mit zeitproportionalem Phaseninkrement (Triple Quantum filtered Time Proportional Phase Increment, TQTPPI), die es ermöglicht MQ-Übergänge spektroskopisch zu trennen, an Spin-3/2-Kerne demonstriert. Eine quantitative Auswertung der gewonnenen Daten bildet die Grundlage für den zweiten Teil der Arbeit; die Kombination der TQTPPI-Sequenz mit dem vorgestellten Bioreaktor-Setup. Hierzu wird unter Verwendung von Ouabain eine teilweise Blockade der Na-/K-ATPase herbeigeführt, was wiederum die Pathologie des Schlaganfalls simulieren soll. Das Hauptaugenmerk liegt hier in der Verknüpfung der Reaktion der Zellkultur mit dem beobachteten MRT-Signal.

Material und Methoden: 9,4 T Kleintier-MRT sowie verwendete Send- und Empfangsspulen: Bei einer Feldstärke von 9,4 T wurden die Untersuchungen auf einem Kleintier-MRT der Firma Bruker (Biospec 94/20 USR, Bruker, Ettlingen, Deutschland) durchgeführt. Die Resonanzfrequenz von ^1H beträgt bei dieser Feldstärke 400,3 MHz und die von ^{23}Na 105,9 MHz. Der Magnet besitzt eine Länge von 1,6 m mit einer Bohrung von 210 mm Durchmesser und verfügt über ein automatisches Positionierungssystem. Für das Shimming des Hauptmagnetfelds wurde eine kommerziell erhältliche, doppelt-resonante $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ Volumenspule der Firma Bruker (Ettlingen, Deutschland) im ^1H -Modus verwendet. Zur Durchführung der Bioreaktorexperimente wurde eine ^{23}Na -Single-Loop-Oberflächenspule, die mittels zweier Kondensatoren auf die Resonanzfrequenz von 105,9 MHz und den benötigten Widerstand von 50 Ω eingestellt werden kann, angefertigt.

MRT-Kompatibles Bioreaktor-Setup: Jeder verwendete Chip wurde jeweils mit 6×10^3 Zellen der Linie Hep G2 (ATCC, HB-8065 Manassas, VA, USA) in einem Tropfen von 150 μl Zellkulturmedium (Minimal Essential Media, MEM, Gibco) angeimpft und anschließend über die Dauer von zwei Stunden inkubiert. Nach dieser Inkubationsperiode wurde der Chip mit 4% Paraformaldehyd fixiert und in das Reaktorgehäuse eingebracht (vgl. [6]). Die Perfusion des Systems mit einer Flussrate von 400 $\mu\text{l}/\text{min}$ wurde durch eine Peristaltikpumpe gewährleistet. Eine Gasmischanlage wurde mit einem Mediumreservoir (100 ml Laborflasche) verbunden, was ein Gasverhältnis von 75/20/5 von $\text{N}_2/\text{O}_2/\text{CO}_2$ sicherstellte. Um die Kerntemperatur des Reaktors auf 37 $^\circ\text{C}$ zu halten wurden sowohl das Mediumreservoir als auch die Tierliege, auf der der Reaktor angebracht war, von einem Wasserbad mit Umlaufpumpe beheizt.

MRT-Sequenzen: Flipwinkelkalibrierung: Es wurde, bei maximaler Sendeleistung, die Länge des rechteckförmigen Anregungspulses einer Singlepulse-Sequenz schrittweise um 10 μs erhöht. Nach einer Phasenkorrektur wurden die Realteile der erhaltenen Spektren aufgetragen und das Spektrum mit maximaler Amplitude bestimmt. Die korrespondierende Pulslänge ist in diesem Fall der ideale 90° -Anregungspuls bei maximaler Sendeleistung. TQTPPI-Sequenz: Alle TQTPPI-Messungen wurden mit den kürzest möglichen Anregungspulsen durchgeführt, ein Sequenzschema befindet sich in Anhang 1, Abb.1. Als Startwert für die Phase Φ des ersten Pulses wurde 90° gewählt. Der ausgeführte Phasenzyklus beinhaltete das Inkrementieren von Φ und τ_{Evo} um jeweils 45° bzw. 100 μs . Um Beiträge von DQ-Übergängen zu unterdrücken wurde jeder Schritt im Phasenzyklus zweimal ausgeführt, wobei die Phase Φ' des zweiten Pulses abwechselnd auf 90° und 270° eingestellt wurde. Sequenzdurchläufe

mit gleicher Phase Φ , gleicher Evolutionszeit τ_{Evo} und unterschiedlichen Werten für Φ' wurden anschließend aufaddiert. Um das TQTPPI-Signal zu erhalten wurden die erhaltenen Realteile der Spektren entlang τ_{Evo} am Ort der Resonanzfrequenz ausgewertet. Die Anwendung einer zusätzlichen Fouriertransformation erzeugt dann die TQTPPI-Spektren (exemplarisch in Anhang 2, Abb.2 anhand eines zylindrischen 25 ml Phantoms mit 154 mM NaCl und 7,5% Agarose zu sehen). Die Aufnahmezeit eines TQTPPI-Spektrums des Bioreaktors betrug 2'45". Mit insgesamt 42 Repetitionen betrug die Messzeit während eines Perfusionsprotokolls 115'48".

Perfusionsprotokoll: Um die Blockade der Na-/K-ATPase einzuleiten wurde eine 20 mM Lösung aus Ouabain (Ouabain octahydrate, Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland) und Zellkulturmedium in einer separaten 100 ml Laborflasche angefertigt. Diese wurde neben dem Mediumreservoir platziert, an das Perfusionsystem angeschlossen und ebenfalls beheizt. Ein Umschalten von Medium auf die Ouabain-Lösung konnte mit einem Drei-Wege-Hahn realisiert werden. Das Perfusionsprotokoll mit Ouabain ist schematisch in Anhang 3, Abb.3 dargestellt. Es beginnt mit der Einspeisung des 20 mM Ouabain-Bolus in das Perfusionsystem. Eine Perfusion von 15' führte bei der Flussrate von 400 $\mu\text{l}/\text{min}$ zu einem Bolus von 6 ml. Nach der Gabe des Bolus folgte, für die Dauer von 35', die Perfusion mit normalem Medium. Nach insgesamt 50' wurde die Perfusion für 30' unterbrochen. Das Protokoll endete mit der Auswaschphase von

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

35' bei einer Flussrate von 400 $\mu\text{l}/\text{min}$. Eine Kontrollmessung wurde analog zur Ouabain-Messung, jedoch unter Verzicht auf Ouabain, vorgenommen.

Ergebnisse:

Messung ohne Zellen/mit Ouabain: Um die Auswirkungen des Ouabain-Bolus, sowie des Perfusionsprotokolls auf das TQTPPI-Signal zu untersuchen wurde zunächst eine Messung mit dem Ouabain-Protokoll und einem leeren Chip (ohne angeimpfter Zellkultur) durchgeführt. Ein zu Beginn der Messung aufgenommenes TQTPPI-Spektrum von dem Reaktor ist in Anhang 4, Abb.4 zu sehen. Auf der X-Achse sind, aufsteigend von rechts nach links, die Orte der jeweiligen Resonanzen (SQ, DQ und TQ) markiert. Das Spektrum wurde anhand der SQ-Resonanz normiert. Bei doppelter SQ-Frequenz erkennt man eine nicht unterdrückte, im Vergleich zu der SQ-Resonanz kleine, DQ-Resonanz. Bei der TQ-Frequenz kann keine Resonanzlinie beobachtet werden. Aufgrund der Größenverhältnisse der einzelnen Resonanzlinien war es nötig eine region of interest (ROI) zu definieren, die für die folgenden Auswertungen verwendet wurde. Diese ist in Anhang 4, Abb.4 rot hervorgehoben.

Das Innenvolumen des Reaktors beträgt ca. 2,5 ml und wird von dem verwendeten Bolus mehr als zweimal ausgefüllt. Während der Perfusionspause befindet sich der 6 ml Bolus genau in der Mitte des Reaktorvolumens. In Anhang 5, Abb.5 ist die verstrichene Zeit des Perfusionsprotokolls während der Perfusionspause entlang der Y-Achse aufgetragen. Die Ausschnitte, gemäß der definierten ROI, der korrespondierenden Spektren, welche zuvor wieder auf die SQ-Resonanz normiert wurden, sind ebenfalls übereinander in Y-Richtung dargestellt. Während der Perfusionspause von 63' bis 80' sowie nach Wiederherstellen der Perfusion (82' und 85') ist keine Änderung am Ort der TQ-Frequenz (roter Kasten in Anhang 5 Abb.5) erkennbar.

Messung mit Zellen/mit Ouabain: Die Auswertung der Messung mit angeimpftem Chip und Ouabain-Protokoll ist in Anhang 6, Abb.6 zu sehen. Die Spektren sind analog zur Messung ohne Zellkultur aufgetragen, wobei der Ort der zu erwartenden TQ-Resonanz wieder rot hervorgehoben ist. Bei 63' waren bereits 13' der Perfusionspause verstrichen, ohne dass sich eine nennenswerte Änderung im Spektrum zeigte. Ab 66' lässt sich eine sich ausgebildete TQ-Resonanz erkennen, die im Verlauf der Messung stetig zunimmt. Bei Wiedereinsetzen der Perfusion ist diese Resonanz nach 82' noch immer vorhanden. Nach 85', die einem Wiederherstellen nach 5' Perfusion entspricht, verringert sich der TQ-Beitrag und erreicht in etwa das Niveau, welches bei 63' zu beobachten war.

Messung mit Zellen/ohne Ouabain: Eine Zusätzliche Messung mit angeimpftem Chip und ohne Ouabain zeigte kein solches Verhalten. Hier blieb der TQ-Anteil, analog zu der Messung ohne Zellkultur und mit Ouabain, unverändert.

Schlussfolgerung: Die aufgenommenen Messdaten zeigen, wie wichtig eine spektroskopische Trennung der einzelnen Resonanzen gemäß ihrer Übergangsart ist. Würde eine solche Trennung nicht vorliegen, so würden die Resonanzlinien der einzelnen Übergänge überlagern und kleine Änderungen, wie sie in dieser Arbeit nachgewiesen wurden, wären verdeckt. Ein weiteres Beispiel für den Vorteil der spektroskopischen Trennung der einzelnen Übergänge ist bei der DQ-Unterdrückung mit Verwendung der Oberflächenspule zu sehen. Zwar funktioniert die Unterdrückung ungewollter DQ-Resonanzen bei der Verwendung einer Volumenspule (vgl. Anhang 2, Abb.2), bei der hier verwendeten Oberflächenspule ist die Unterdrückung des DQ-Anteils nicht möglich. Der Grund dafür liegt in der Homogenität des Anregungsprofils der einzelnen Spulen. Diese ist bei der Volumenspule hoch genug im eine DQ-Unterdrückung zu ermöglichen, bei der Oberflächenspule ist das Anregungsprofil für eine effektive Unterdrückung des DQ-Anteils zu inhomogen. Eine Verbesserung besteht hier in der Anwendung von kombinierten Sende- und Empfangssystemen, welche zur Anregung das homogene

Sende- und Empfangsprofil einer Volumenspule, und zur Signaldetektion die Sensitivität einer Oberflächenspule benutzen.

Durch die Anwendung der TQTPPI-Sequenz gelang es, Signale von TQ-Übergängen im Bioreaktor zu detektieren. Die sehr gute Sensitivität dieser Methode wird klar, wenn die Größenverhältnisse im Reaktor berücksichtigt werden. Im günstigsten Fall beträgt das Volumen der Zellkultur ca. 2,5% des gesamten Reaktorinnenvolumens (vgl. [6]).

Da die Anwendung von Ouabain Ionenströme an der Zellmembran und somit auch die extra- und intrazellulären Konzentrationsverhältnisse beeinflusst (vgl. [2]), kann davon ausgegangen werden, dass die Änderung des TQ-Beitrags mit einer verringerten Pumpaktivität zusammenhängt. Ein Zusammenhang dieses Effekts alleine mit dem Perfusionsprotokoll kann aufgrund der Kontrollexperimente mit Zellen/ohne Ouabain und ohne Zellen/mit Ouabain ausgeschlossen werden. Der Effekt konnte ausschließlich bei der Anwendung des Ouabains auf die Zellkultur nachgewiesen werden.

Anders als bei einer *in-vivo*-Messung verfügt die Zellkultur im Bioreaktor über keine extrazellulären Proteine, welche ebenfalls mit den ^{23}Na -Ionen interagieren und TQ-Beiträge erzeugen könnten. Bei längerer Kultur synthetisieren die Zellen ihre eigene extrazelluläre Matrix. Ob diese das Messergebnis beeinflusst muss in zukünftigen Versuchen geklärt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Ziel, ionische Regulationsprozesse mittels X-Kern-MRT zu detektieren, erreicht wurde. Weitere Schritte können die Anwendung dieses Systems auf Pathologien wie Krebs, Ionenkanalstörungen sowie der Vergleich mit *in-vivo*-Daten sein.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Anhang 1

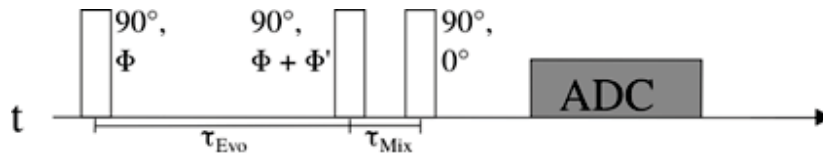


Abb. 1: Sequenzschema der TQTPPI-Sequenz. Sie besteht aus drei aufeinanderfolgenden 90° -Anregungspulsen mit den Pulsphasen Φ , Φ' und 0° . Zwischen dem ersten und zweiten Puls befindet sich das Evolutionsintervall τ_{Evo} , das Mischintervall τ_{Mix} , welches stets minimal gehalten wurde, ist zwischen dem zweiten und dritten Puls zu finden. Der Startwert von Φ wurde mit 90° festgesetzt. Nach jedem zweiten Durchlauf der Sequenz wurde Φ um 45° und τ_{Evo} um $100 \mu s$ erhöht, wobei Φ' abwechselnd die Werte 90° und 270° zugewiesen wurden. Die Datenaufnahme ist mit ADC (analog to digital converter) gekennzeichnet.

Anhang 2

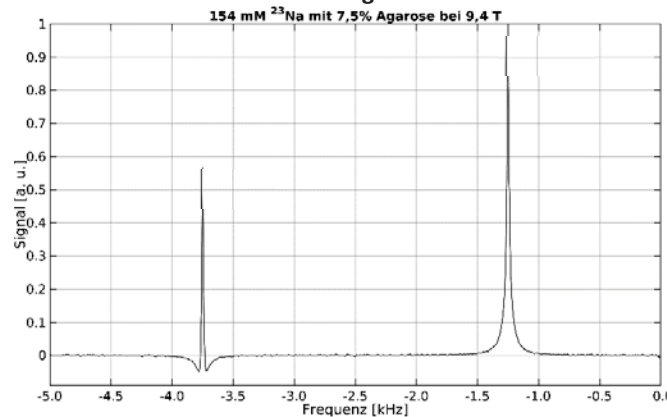


Abb. 2: Gewonnenes ^{23}Na -TQTPPI-Spektrum eines zylindrischen 25 ml Phantoms mit 154 mM NaCl und 7,5% Agarose bei 9,4 T. Die Frequenzachse verläuft von rechts nach links. Der SQ-Peak ist stärker ausgeprägt als der, bei dreifacher SQ-Frequenz zu findende, TQ-Peak. Ebenfalls kann die charakteristische Form des TQ-Peaks, bestehend aus zwei Lorentzlinien mit unterschiedlichem Vorzeichen, erkannt werden.

Anhang 3



Abb. 3: Perfusionsprotokoll mit Ouabain

Anhang 4

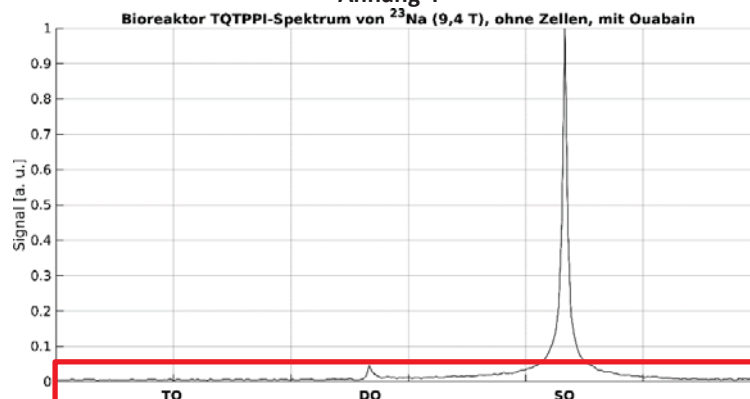


Abb. 4: Aufgenommenes TQTPPI-Spektrum des Bioreaktors ohne Zellen am Anfang des Ouabain Protokolls. Das Spektrum wurde anhand der SQ-Resonanz normiert. Die Frequenzachse, mit den Markierungen der einzelnen Resonanzfrequenzen, läuft von rechts nach links. Bei zweifacher Frequenz der SQ-Resonanz ist eine DQ-Resonanz erkennbar. Eine TQ-Resonanz beim dreifachen Wert der SQ-Resonanz lässt sich nicht erkennen. Die region of interest (ROI) für die weiteren Auswertungen ist rot hervorgehoben.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

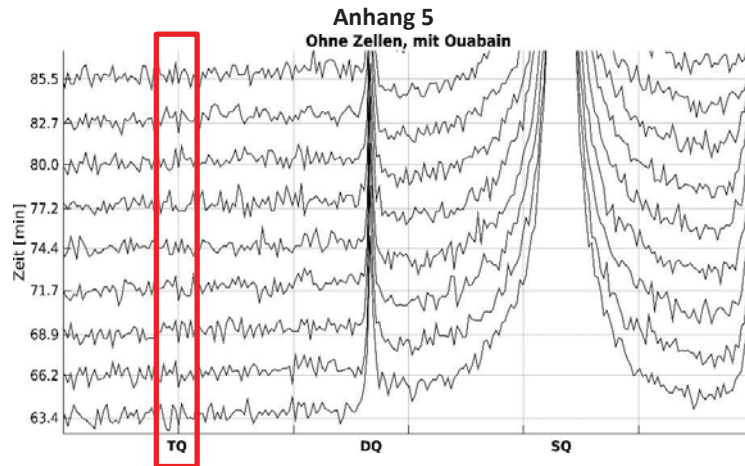


Abb. 5: Vergrößerter Ausschnitt der ROI in Abb.4 derselben Messung. Die Frequenzachse ist analog zu Abb.4 beschriftet. Entlang der Y-Achse ist die Zeit in Minuten während des Perfusionsprotokolls aufgetragen. Spektren zu den einzelnen Zeitpunkten während des Protokolls sind ebenfalls entlang der Y-Achse aufgetragen. Der gewählte Zeitraum entspricht dem der Perfusionspause (63' bis 80') und kurz nach Wiederherstellen der Perfusion (82' und 85'). Während des gesamten Zeitraums kann keine Änderung am Ort der TQ-Frequenz (rot markiert) beobachtet werden.

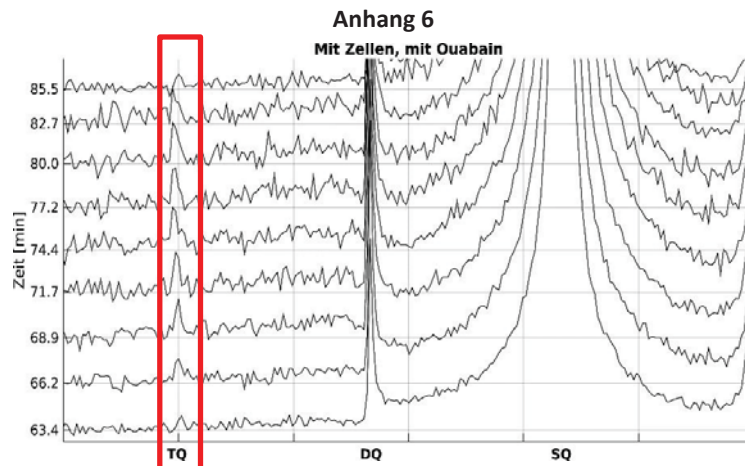


Abb. 6: Vergrößerter Ausschnitt der ROI in Abb.4 der Messung mit Zellen/mit Ouabain. Die Achsenbeschriftungen sind analog zu Abb. 5. Die erwartete Position der TQ-Resonanz ist rot markiert. Während der Perfusions-pause, bei 63' ist ein möglicher TQ-Beitrag kaum erkennbar. Im Laufe der Messung steigt dieser jedoch bis 80' an und fällt nach Wiederherstellen der Perfusion bei 82' und 85' annähernd auf den Wert bei 63' ab.

Literatur

- [1] Damadian, R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. Mar. 1971, Bd. 171, 3976, S. 1151-1153.
- [2] Nakao, M et al. [Na] and [K] Dependence of the Na/K Pump Current-Voltage Relationship in Guinea Pig Ventricular Myocytes. *J. Gen. Physiol.* Sep. 1989, Bd. 94, 3, S. 539-565.
- [3] Sims, NR et al. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010, Bd. 1802, S. 80-91.
- [4] Rooney, WD et al. A Comprehensive Approach to the Analysis and Interpretation of the Resonances of Spins 3/2 from Living Systems. *NMR Biomed.* 1991, Bd. 4, S. 209-226.
- [5] Williams, DA et al. Calcium gradients in single smooth muscle cells revealed by the digital imaging microscope using Fura2. *Nature*. Dec. 1985, Bd. 318, S. 558-561.
- [6] Gottwald, E et al. Characterization of a chip-based bioreactor for three-dimensional cell cultivation via Magnetic Resonance Imaging. *Z. Med. Phys.* May 2013, Bd. 23, 2, S. 102-110.

Posterbegehung der ISMRM-DS

P 1 Kernspintomografische *in vivo* Bildgebung disseminierter Tumorzellen im aviären embryonalen Xenograftmodell

F. Meyersieck¹, C. Vokuhl², S. Strube¹, S. Habig¹, M. Schrappe¹, S. Boretius³, D. M. Schewe¹

¹Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, ALL-BFM Studiengruppe, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Kiel, Deutschland

²Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kinder-Tumorregister, Sektion für Kinderpathologie, Kiel, Deutschland

³Deutsches Primatenzentrum, Abteilung Funktionelle Bildgebung, Sektion Neurowissenschaften, Göttingen, Deutschland

Fragestellungen: Tumorwachstum und Tumorzell dissemination sind dynamische Prozesse. Die vorliegende Studie präsentiert ein *in vivo* Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Tumorzellen im aviären embryonalen Xenograftmodell (*Gallus gallus*).

Material und Methoden: *Green fluorescent protein* exprimierende T-HEp3-Zellen (Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom) wurden mit Eisenoxid-Nanopartikeln (Merck Estapor[®]), einem kernspintomografischen Kontrastmittel, markiert. Die Evaluation der zellulären Partikelaufnahme und Zellviabilität erfolgte mittels Berliner-Blau-Färbung und Fluoreszenzmikroskopie. Die partikelmarkierten Tumorzellen wurden auf der Chorioallantoismembran, einem arteriovenösen Plexus des aviären Embryos, ausgesät. Sieben Tage nach Inokulation erfolgten *in vivo* Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie, die mit *post mortem* Analysen verglichen wurden. Die MRT-Untersuchungen erfolgten bei einer Feldstärke von 7 T (ClinScan[™], Bruker Biospin, Deutschland) und umfassten T2-gewichtete Aufnahmen (2D BLADE, 2D TR/TE=2830/28 ms, räumliche Auflösung 195 x 195 μm^2 , Schichtdicke 500 μm) sowie T2*-gewichtete Aufnahmen (3D-Gradient echo, räumliche Auflösung 400 μm^3 , TR=150 ms, Kippwinkel 8°) aufgenommen bei 12 unterschiedlichen Echozeiten (2,5, 4,84, 7,15, 9,46, 11,77, 14,08, 16,39, 18,70, 21,01, 23,32, 25,63, 27,94 ms) zur Berechnung von T2*-Relaxationskarten. Bewegungsartefakte wurden durch kurzzeitige Kühlung der Eier für 15 Minuten unterbunden.

Ergebnisse: Durch Titration der Eisenoxidpartikel konnte eine effiziente Tumorzellmarkierung ohne Einfluss auf Zellviabilität und -proliferation erreicht werden (Abbildung 1). Markierte Tumorzellen konnten in Reaktionsgefäßen mit hoher Sensitivität detektiert werden (Abbildung 2). *In ovo* induzierten die partikelmarkierten Tumorzellen ein Tumorwachstum (Abbildung 3) und eine Tumorzell dissemination. Ein kernspintomografischer *in vivo* Nachweis von disseminierten Tumorzellen gelang im Knochenmark der aviären Embryos (reduzierte T2*-Relaxationszeit, Abbildung 4). In der *post mortem* Analyse zeigten sich Tumorzellen in Knochenmark, Leber und Lunge.

Zusammenfassung: Unsere Daten zeigen, dass die dynamischen Prozesse Tumorwachstum und Tumorzell dissemination in das Knochenmark mittels *in ovo* MRT-Bildgebung visualisiert werden können. Die vorliegende Studie bildet damit eine Grundlage für weitere Untersuchungen zur *in vivo* Bildgebung von primären Tumoren und disseminierten Tumorzellen im aviären embryonalen Modell.

Anhang 1

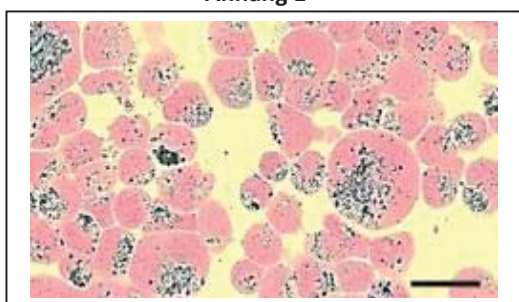


Abb. 1: Mikroskopische Aufnahme von Merck Estapor[®]-Partikeln. Berliner-Blau-Färbung, Länge des Maßstabalkens: 50 μm . Partikelmarkierte Zellen (Kontrolle), Länge des Maßstabalkens: 0,5 cm.

Anhang 2

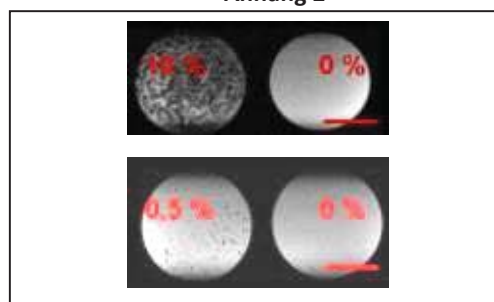


Abb. 2: T2*-gewichtete Aufnahme von partikelmarkierten T-HEp3-Zellen mit T-HEp3-Zellen in Agarose. Links: 10 % bzw. 0,5 % partikelmarkierte Zellen, rechts: 0 %

Anhang 3

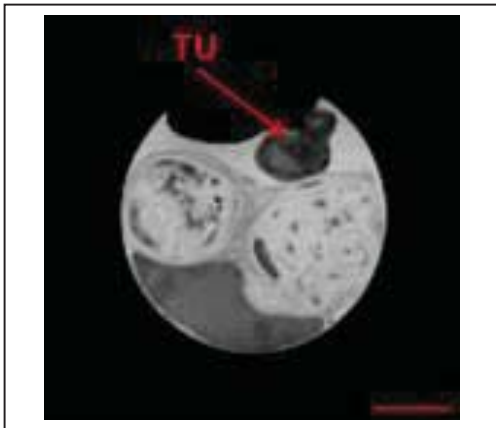


Abb. 3: T2-gewichtete Aufnahme eines Tumors auf der Chorioallantoismembran des aviären Embryos. Inokulation mit partikelmarkierten Zellen, TU: Tumor, Länge es Maßstabbalkens: 1 cm. Zellen, Berechnung des P-Wertes mit dem "Mann Whitney U-Test", zweiseitig.

Anhang 4

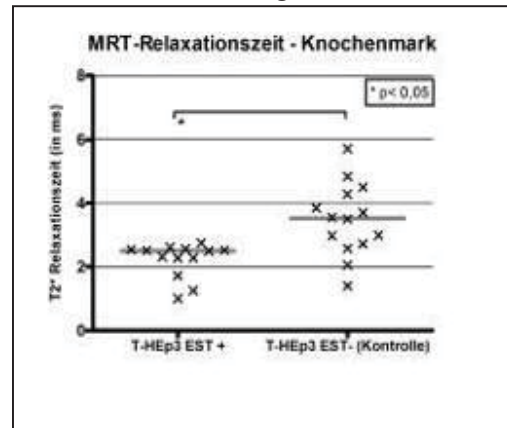


Abb. 4: Vergleich der in vivo gemessenen T2*-Relaxationszeit im Knochenmark. T-HEp3 EST+: Inokulation mit partikelmarkierten Zellen, T-HEp3 EST-: Inokulation mit nicht markierten

P 2 Quantification of Blood Volume Fraction by Using Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Porcine Skeletal Muscle

S. Hindel¹, A. Söhner¹, M. Maaß², L. Lüdemann¹

¹Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

²Evangelisches Krankenhaus Wesel, Wesel, Deutschland

Abstract:

Deutsch:

Wir schätzten den Blutvolumenanteil in niedrig durchblutetem Gewebe unter Verwendung dynamisch kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie (DCE-MRT). Der Blutvolumenanteil v_b wurde im Hinterlaufmuskel von Schweinen gemessen (Gewicht ca. 60 kg). DCE-MRT-Messungen wurden unter Verwendung einer 3D-Gradienten-Echo-Sequenz mit k-Raum-Sharing durchgeführt. Verwendet wurde sowohl ein schnell extravasierendes (Gadoterate Meglumine) als auch ein intravasikuläres Kontrastmittel (Gadofosveset Trisodium). Es zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen den histologischen Befunden und den Ergebnissen sowohl des Zwei-Kompartiment-Austauschmodells als auch der Intravasikulär-Kontrastmittel-MRT-Methoden.

English:

We estimated the blood volume fraction v_b in low perfused tissue using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). We measured v_b in hind leg muscle of pigs (approx. 60 kg). MRI was performed using a 3D gradient echo sequence with k-space-sharing and a fast extravasating (gadoterate meglumine) and an intravascular (gadofosveset trisodium) contrast agent (CA). Comparison with histology revealed good agreement between histology and the results obtained with the 2-compartment exchange model as well as with the intravascular CA methods.

Purpose: To determine the fractional blood volume in skeletal muscle tissue with histological and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) methods.

Material and Methods: We compare histological results with results of various DCE-MRI methods. We determined v_b in the medial thigh tissue of twelve female pigs using a 3D gradient echo sequence with k-space-sharing. Two contrast agents were used: a rapidly extravasating, low-molecular-weight contrast agent (LMCA, gadoterate meglumine) and an albumin-binding, slowly extravasating blood pool contrast agent (BPCA, gadofosveset trisodium).¹ For analysis of the LMCA data, the extended Tofts model (ETM) and the 2-compartmental exchange Model (2CXM) were used.^{2,3} For analysis of the BPCA data, we first used a bolus convolution method, thereby also taking into account the bolus dispersion.⁵ Secondly, we applied an equilibrium MRI method (Eq-MRI) by calculating the ratio of the amount of blood in the tissue curve at steady state (averaged over 20 sec starting 40 sec after bolus arrival) to the height of the same area of the arterial input function (AIF). The AIF was measured in full blood voxels in the abdominal aorta.

Result: The model fits with the best quality were obtained at an acquisition time of 10 min. The results are summarized in table 1 (Fig.1). Histological measurements (exemplary section shown in Fig.2) yielded median values (25%-75% quartile) of $v_b=1.0$ (0.8-1.2)% compared with 2.2 (1.5-2.8)% for BPCA bolus deconvolution, 2.5 (1.9-3.6)% for BPCA Eq-MRI, 2.0 (1.3-3.1)% for LMCA-2CXM, and 0.3 (0.2-0.3)% LMCA-ETM. Figure 3 lists the correlations between the different MR techniques. The closest match was found between the two BPCA methods ($r = 0.93$). Moreover, relatively high correlations were found between LMCA-2CXM and BPCA bolus deconvolution (BPCA Eq-MRI) with $r = 0.87$ (0.84). Low correlation was found for v_b results between the ETM and the 2CXM ($r = 0.47$). The correlation between the results of ETM and the BPCA methods was not significant. Fig. 4 presents two examples of curve fits for the ETM and the 2CXM including the fit results for the individual compartments. The 2CXM resulted in a far better curve fit and was accompanied by distinct bolus broadening of the vascular compartment curve.

Discussion: The difference of approx. 1% between histological determination of v_b and that of the MRI methods might be attributable to a collapse of blood vessels in the tissue biopsies. For the MRI methods, variations in v_b estimation might arise from the uncertainty of systemic and microvascular hematocrit. Based on published data,⁶ we assumed a systemic hematocrit of 0.4 and a microvascular of 0.2 for our animals. In contrast to the LMCA models, the bolus method corrects for bolus dispersion, which should yield a higher specific blood volume. The ETM underestimates v_b values, resulting in approximately only one third (compared to histologic estimates) to one tenth (Eq-MRI) of the blood volumes estimated with the other methods. The reason for the high accuracy of blood volume determination with the 2CXM might be that this model accounts for widening of the bolus in the blood compartment, which leads to an increase in the area under the curve for the vascular compartment.

Conclusion: Even in low-perfused and low-vascularized muscle tissue, there is fairly good agreement between the v_b estimates obtained with the different MR techniques. The only notable exception is that the ETM markedly underestimates blood volume. Based on its very good fit quality, the 2CXM is a promising alternative to the Tofts models also in routine clinical practice.

Appendix 1

Blood Volume Fraction

Method	Median [%]	Q1 [%]	Q3 [%]	IQR [%]	Mean [%]	StDev [%]
Histology	1.0	0.8	1.2	0.4	1.1	0.4
Bolus	2.2	1.5	2.8	1.3	2.1	0.8
Eq.-MR	2.5	1.9	3.6	1.7	2.7	1.0
2CXM	2.0	1.3	3.1	1.9	2.4	1.5
ETM	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2

Tab. 1. Median and mean values with first and third quartiles, interquartile range (IQR), and standard deviation of the relative blood volume fraction in the skeletal muscle obtained with the different methods investigated here

Appendix 2

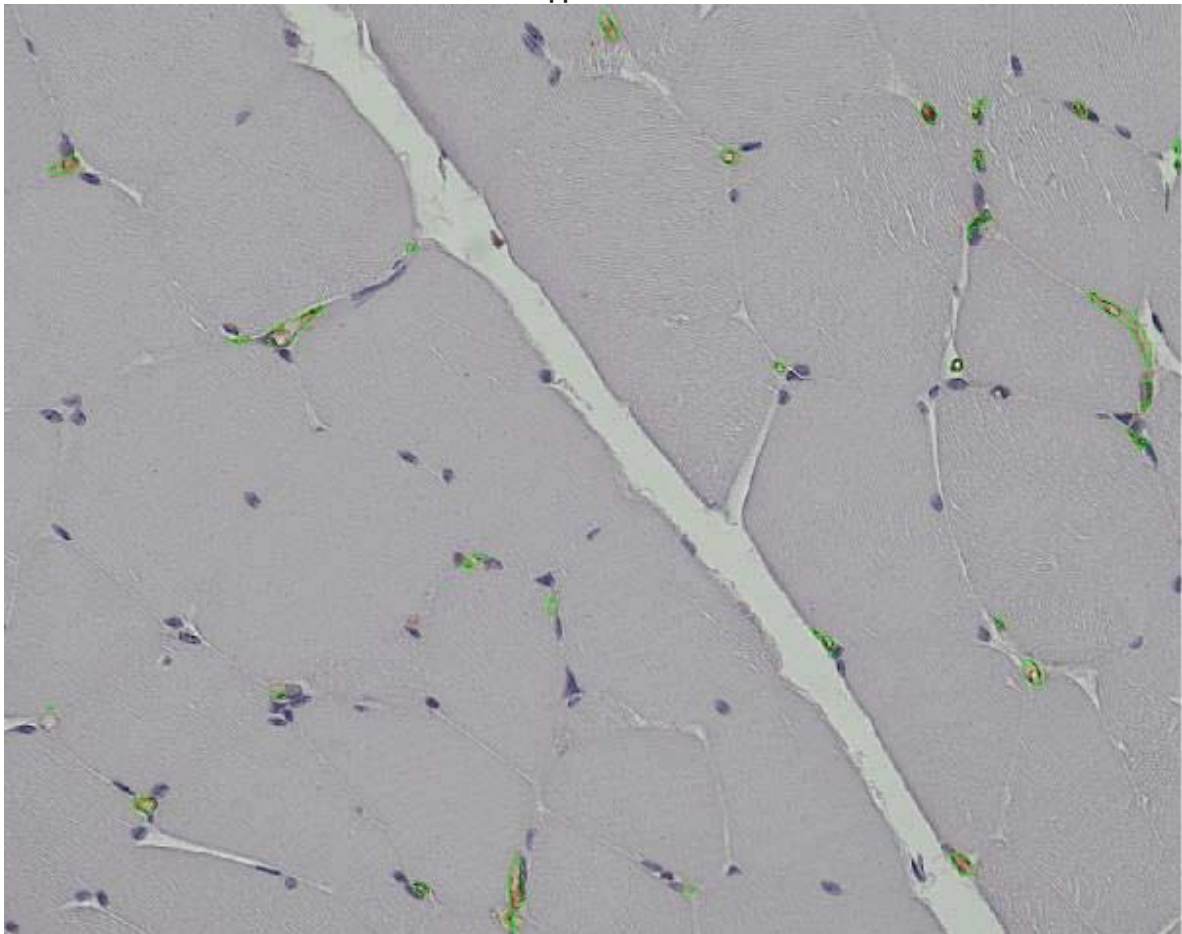


Fig. 1. Histological preparation in the medial thigh muscle with isolectin staining of the vessels. The brown staining of the endothelium enabled the determination of the vascular area. The percentage of histologically detected vascular area of the total muscle area was compared to the blood volumes determined by the MRI measurements.

Appendix 3

Correlation Coefficient

Method	ETM	2CXM	Eq.-MR
Eq.-MR	0.28	0.84	-
Bolus	0.28	0.87	0.93
ETM	-	0.47	-

Tab. 2. Pearson correlation coefficients for the $v(b)$ estimates obtained with the various MRI methods in thigh muscle of 12 pigs.

Appendix 4

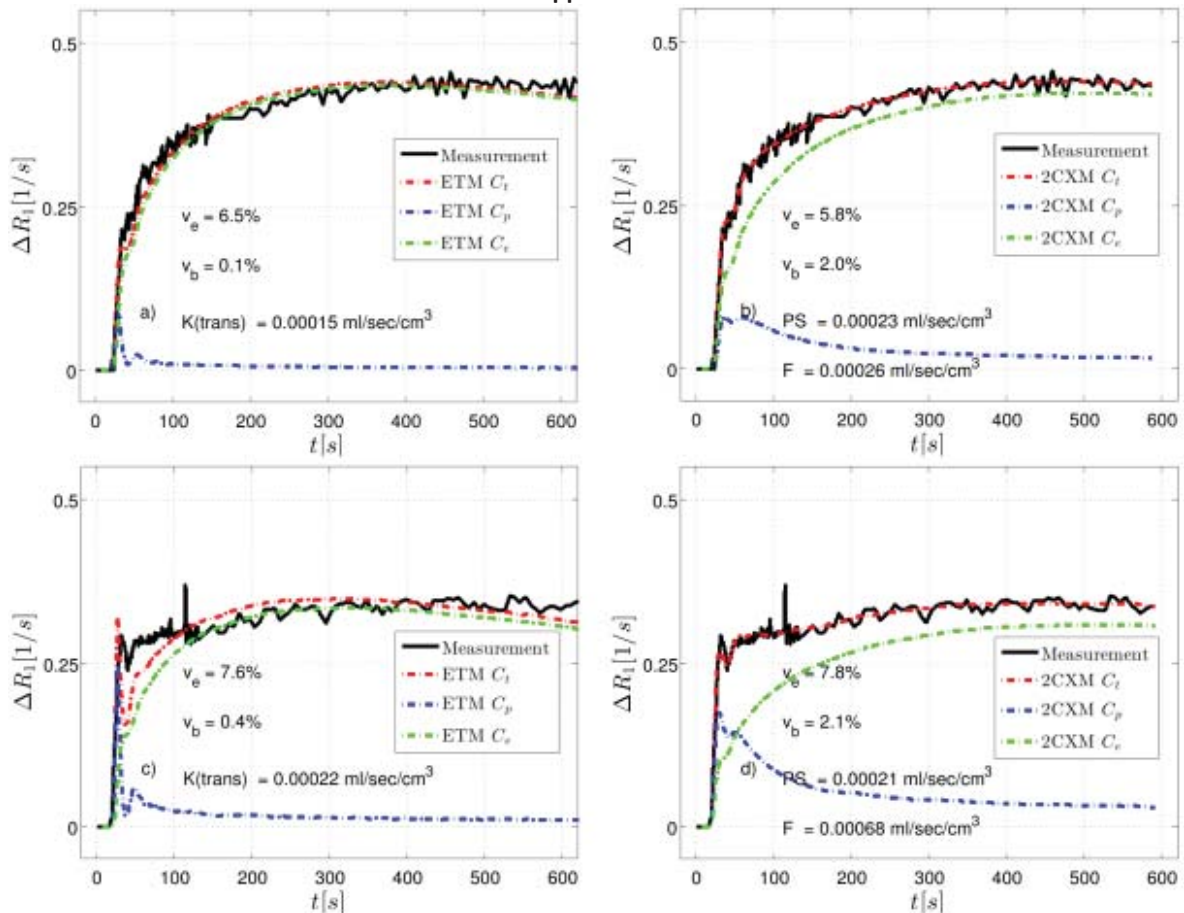


Fig. 2. Results of model fits with the ETM (a, c) and the 2CXM (b, d) for lower (a, b) and higher vascularization (c, d). Because it accounts for bolus widening in the vascular space, the 2CXM allows much more accurate determination of blood volume than the ETM.

Literature

- [1] Sauerbrey A, Hindel S, Maaß M, et al. Establishment of a swine model for validation of perfusion measurement by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *BioMed research international*. 2014 Feb; 2014:390506.
- [2] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. 1999 Sep;10(3):223-232.
- [3] Sourbron SP, Buckley DL. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in medicine and biology*. 2012 Jan;57(2):R1-33.
- [4] Østergaard L, Weisskoff R M, Chesler D A, et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magnetic resonance in medicine*. 1999 Nov; 36(5):715-725.
- [5] Calamante F, Willats L, Gadian D G, et al. Bolus delay and dispersion in perfusion MRI: implications for tissue predictor models in stroke. *Magnetic resonance in medicine*. 2006 May; 55(5):1180-1185.
- [6] Kixmüller M, Labordiagnostische Referenzbereiche bei unterschiedlichen Schweinerassen sowie histopathologische und immunhistochemische Untersuchung von Gehirnen älterer Sauen und Eber auf transmissible spongiforme Enzephalopathie im Rahmen der TSE-Studie. Promotionsschrift; Ludwig-Maximilians-Universität München; 2004.

P 3 Abnormalities of grey matter volume in Social Anxiety Disorder: an independent replication

M. R. Stefanescu¹, S. Boehme¹, T. Straube², U. Lueken¹

¹University Hospital Würzburg, Psychiatry, Psychosomatics, and Psychotherapy, Würzburg, Deutschland

²University Hospital Münster, Medical Psychology and Systems Neuroscience, Münster, Deutschland

Social Anxiety Disorder (SAD) is a common and debilitating anxiety disorder, affecting more than 10 million people in Europe. Although evidence is accumulating on gray matter volume changes in fronto-limbic regions, independent replications are largely lacking. This study investigates the gray matter volume (GMV) abnormalities in two samples of SAD patients and healthy comparison (HC) subjects. Controls were matched to age and gender within sites with equal numbers of patients/controls per center (Jena: n = 23 SAD and n = 23 HC; Münster: n = 33 SAD and n = 33 HC). Voxel-based morphometry (VBM) analysis indicated differences in GMV between SAD and HC in regions associated with affective processing and defensive reactivity: a volume decrease was detected in the Jena SAD group in the left inferior and middle temporal, as well as right and left opercular part of the inferior frontal gyrus. In the Münster replication sample, also a decrease of GMV was detected in SAD, predominantly located in left superior and extended to middle temporal, left insula, right cuneus, left superior frontal gyrus, left middle occipital gyrus, and left cerebellum (CrusI). GMV abnormalities were confirmed by these results as volume reductions in SAD patients from two independent sites, overlapping in temporal and insular regions. These are known key players in fear circuitry and object processing brain regions and have been associated with brain functional and structural abnormalities in SAD.

P 4 Impact of Different Breathing Analysis Techniques on Respiratory Related Blood Flow Rates Assessed by Real-time MRI

H. Körperich¹, M. Wattenberg^{1,2}, K. T. Laser³, A. Abdul-Samad¹, P. Barth¹, J. Gieseke⁴, W. Burchert¹

¹Herz- und Diabeteszentrum NRW, Institut für Radiologie, Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung, Bad Oeynhausen, Deutschland

²Universität zu Lübeck, Institut für Robotik und Kognitive Systeme, Lübeck, Deutschland

³Herz- und Diabeteszentrum NRW, Kinderherzzentrum und Zentrum für angeborene Herzfehler, Bad Oeynhausen, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Abstract:

Deutsch:

Die Atmung einer Person kann mit unterschiedlichen Registrierungstechniken aufgezeichnet werden. Oft ist ein zeitlicher Versatz erkennbar, der sich direkt auf die atmungsabhängigen Blutflüsse auswirkt und in Folge eine klinische Entscheidung beeinflussen kann. In der vorliegenden Studie wird die Atemkurve einerseits mit dem Standardverfahren (abdominell platziertes Luftkissen) und andererseits mit einer neu entwickelten Software zur Registrierung der subkutanen Fettsignalverschiebung der Brustwand aufgezeichnet um den Einfluss auf atmungsabhängige Blutflüsse zu untersuchen.

English:

A temporal shift between breathing curves tracked by different registration techniques in the same examination session may lead to a not negligible impact on respiratory-related blood flow rates. In this study, breathing curves generated by standard air-cushion belt device and a new software algorithm for tracking of the thoracic displacement of the subcutaneously fatty tissue signal during breathing was compared. The goal is to characterise the impact of these methods on respiratory-related flow rates.

Introduction: Blood flow in great thoracic vessels is amongst other factors strongly dependent on the patient's breathing due to intrathoracic pressures changes. Respiratory-dependent stroke volumes (SVs) can be assessed by real-time MRI using an abdominal air-cushion belt for recording the breathing curve [1]. Up to now the impact of spatial dislocation between the air-cushion belt signal and measuring position on respiratory-related flow information remains unclear. We aimed to compare this standard recording procedure (SP) with an in place monitoring version tracking the spatial shifting of the subcutaneously fatty tissue signal during breathing applying a new software algorithm (BATTT).

Material and Methods: Quantitative real-time MRI was done in the ascending aorta (AAo) and inferior vena cava (IVC) using a flow-sensitive EPI sequence on a 3T MR-system. Data were acquired during a 13 s interval under normal and forced breathing conditions to obtain respiratory-related flow information. Flow data were coincided (a) with simultaneously registered SP data as obtained by the scanner's wireless physiology unit and (b) with BATTT. The patient's respiration curve was split into four intervals: expiration, end-expiration, inspiration and end-inspiration enabling generation of respiratory-dependent SVs (Fig. 1&2). Data were available from 8 healthy controls (mean age±SD = 13.6±4.0 yrs; data sets N_{AAo}=16; N_{IVC}=13) and 12 Fontan patients (18.1±6.3 yrs; N_{AAo}=23; N_{IVC}=15). The temporal delay ΔT between the two different respiration curves was determined as well as differences between the respiratory-dependent cardiac indices (CI's) were calculated. P-values < 0.05 were considered as statistically significant.

Result: On average, the SP breathing curve appeared 243±215 ms earlier in controls (Fontans: 104±243 ms) compared to the BATTT breathing curve. Related to this temporal delay a statistically significant reduction in end-expiratory CI_{AAo} (SP vs. BATTT: 3.08±0.68 [L/min/m²] vs. 2.99±0.63 [L/min/m²]; p=0.004) and end-inspiratory CI_{IVC} (2.91±1.03 [L/min/m²] vs. 2.31±0.94 [L/min/m²]; p=0.018) was found applying BATTT in Fontan patients whereas a significant CI_{IVC} increase was detected in end-expiration (1.25±0.78 [L/min/m²] vs. 1.99±0.76 [L/min/m²]; p=0.019). In controls, significance was reached only during expiration (4.03±0.76 [L/min/m²] vs. 4.16±0.71 [L/min/m²]; p=0.007).

Conclusion: In dependence of the applied technique for tracking of the subject's respiration curve a temporal delay between the SP and BATTT method was detected resulting partly in significant differences in respiratory-dependent blood flow rates which may influence the process of clinical decision making.

Appendix 1

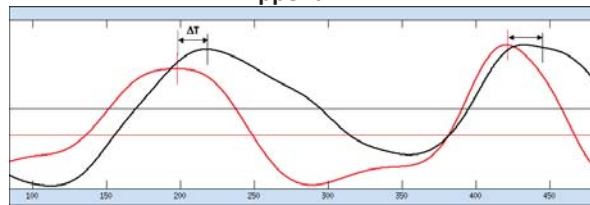


Fig. 1: Breathing curves (red) air cushion belt; (black) BATT

Appendix 2

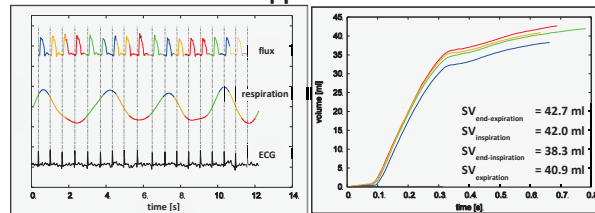


Fig. 2: Generation of respiration-dependent aortic SV curves. Sub-division of the breathing curve into four respiratory phases (green= inspiration; blue=end-inspiration; yellow=expiration; red=end-expiration).

Literature

- [1] Korperich H, Barth P, Gieseke J, Muller K, Burchert W, Esdorn H, et al. Impact of respiration on stroke volumes in paediatric controls and in patients after Fontan procedure assessed by MR real-time phase-velocity mapping. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(2):198-209.

P 5 In vivo cerebral MR-elastography with low-frequency excitationF. Dittmann¹, S. Hirsch², J. Guo¹, J. Braun², I. Sack¹¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Radiologie, Berlin, Deutschland²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Informatik, Berlin, Deutschland**Abstract:***German:*

Mit der Magnetresonanzelastographie (MRE) lassen sich in vivo viskoelastische Gewebeeigenschaften des Hirns durch die Detektion von induzierten Schwerwellen bestimmen. Schwerwellen niedriger Anregungsfrequenzen propagieren fast ungedämpft durch weiches Körpergewebe und erlauben die bequeme indirekte mechanische Anregung des Kopfes. Deshalb wird hier die Niederfrequenz-MRE des Gehirns auf Grundlage eines indirekten, druckluftbetriebenen Aktors eingeführt. Wiederholte MRE-Untersuchungen an gesunden Freiwilligen an verschiedenen Tagen zeigen die gute Reproduzierbarkeit. Insgesamt ist die Niederfrequenz-MRE eine schnelle, Patienten schonende, neue Methode zur orts aufgelösten Bestimmung mechanischer Eigenschaften des Gehirns.

English:

Magnetic resonance elastography (MRE) is capable of measuring viscoelastic properties of in vivo brain by detecting induced shear waves. Shear waves at low drive frequencies are nearly unaffected by attenuation, allowing for a less onerous indirect stimulation of the head. Therefore, we introduce brain-MRE based on remote pressurized-air actuation in the low-frequency regime. Repeated MRE-examinations on healthy volunteers on different days demonstrate that cerebral low-frequency MRE provides a patient-friendly, fast and reproducible novel source of spatially resolved mechanical information.

Introduction: Magnetic resonance elastography (MRE) is capable of generating image contrast based on the viscoelastic properties of tissue by inducing and detecting time harmonic shear waves in the body [1]. Recent work in MRE of the brain suggested the exploitation of low vibration frequencies since shear waves in the regime of 20 Hz are nearly unaffected by attenuation [2]. Furthermore, it was stated that low drive frequencies are less onerous to patients and volunteers than high frequencies, in particular when combined with remote wave excitation as proposed in [3]. Based on these reports, we introduce a low-frequency protocol for brain-MRE including a remote compressed-air actuator which is placed beneath the shoulders and we test the reproducibility of this protocol. In this work, we introduce low-frequency MRE of the brain based on remote excitation of intracranial shear waves by a pressurized-air actuator. Furthermore, the reproducibility of this method is analyzed as well as the inter-subject variation and the day-to-day variation of the brain shear modulus in the low frequency regime.

Material and Methods: A MRE setup was developed utilizing a single shot spin-echo EPI sequence based on retrospective wave phase correction as detailed in [2] which ensures an uninterrupted shear wave propagation through the tissue with minimized image acquisition time. Intracranial shear waves were excited by a remote actuator placed under the shoulders of the volunteers and operated by 17.85, 20.00 and 22.73 Hz drive frequencies (56, 50 and 54 ms cycle time). The rubber membrane of the actuator (11 cm diameter) was vibrated by air pressure pulses supplied with compressed air of approximately 0.25 bar from a medical air pipeline and controlled by a high-speed electromagnetic valve [4]. Imaging parameters: 1.5T Siemens Sonata MR scanner, 15 coronal slices, 2 mm isotropic voxel size, 8 wave dynamics, 3 wave field components, rectangular 1st momentum nulled motion encoding gradient with 25 mT/m amplitude [38.4 ms duration], TR/TE=2500/92 ms, FoV=192×160 mm², matrix size: 96×80, total measurement time including three frequencies: 3:06 min

To analyze the reproducibility of the method, six healthy volunteers were scanned on three days within one week. On each of the three days, nine MRE-repetitions were acquired in three sessions (in total 27 repetitions per subject). After the first and the second three repetitions of each day, the subject left and reentered the scanner, and actuator and subject were repositioned.

In addition to the MRE scans, a magnetized prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence (TR/TE=2110/4.4ms, TI=1100 ms, flip angle 15°, 1 mm isotropic voxel size) was acquired before each session. MRE data were analyzed by multifrequency dual elasto-visco (MDEV) inversion as described in [2] yielding a 3D parameter map corresponding to the magnitude $|G^*|$ of the complex shear modulus.

Result: Despite long scan times due to multiple repetitions, no discomfort was reported by any subject. As visualized by the three curl-components of the wave field at 20 Hz in Fig. 2 (bottom), high shear wave amplitudes were achieved throughout the whole brain. The $|G^*|$ -maps good agreement to the anatomy. Figure 3 shows $|G^*|$ -values averaged within the cerebrum for the 27 scans of each subject. The variances along the repetitions are displayed in Table 1. The variance within one session (group averaged coefficient of variation $CV_{\text{median}}=0.8\%$) was smaller than the variance within one day (group averaged $CV_{\text{median}}=1.8\%$) and smaller than the total variance accounting for 27 measurements (2.5%). We note inter-subject differences raising the question to what extent brain $|G^*|$ -reflects intrinsic structural differences between individual brains.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Conclusion: Low frequency MRE vibrations were felt less intense than intrinsic scanner vibrations. Furthermore, the remote actuator does not require any space within the narrow geometry of head coils resulting in a flexible setup. Our method shows good test-retest reproducibility. Higher variances between days as compared to intra-day scans indicate the influence of day-to-day changes of brain viscoelasticity. Since low-frequency MRE is potentially higher sensitive to fluid-solid interactions in poroelastic media, vascular effects may play a role here. This may contribute to the observed inter-subject differences and should be further investigated. A further source of variability is the delineation of regions which was done by atlas-based image registration in our study. This approach does not handle boundary effects near tissue interfaces [5].

In summary, cerebral low frequency MRE provides a novel source of mechanical information of brain tissue which is attainable in a fast and reproducible way with less onerous head stimulations as required by conventional MRE. The measured elastograms reveal individual and day-to-day variations of brain viscoelasticity requiring further investigations.

Appendix 1

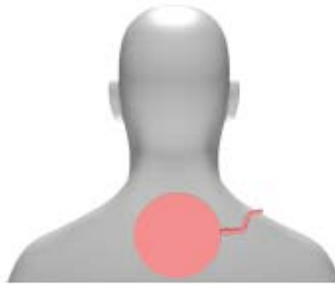


Fig. 1: Placement of passive pneumatic actuator below the shoulders

Appendix 2

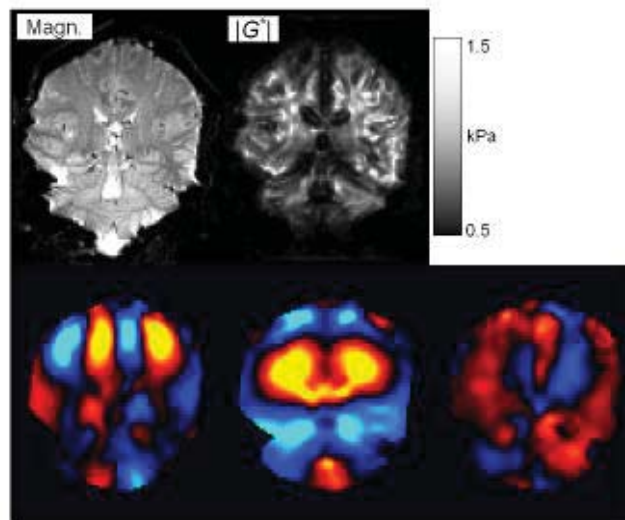


Fig. 2: Coronal magnitude image (top left), $|G^*|$ -maps (top center) and three components of curl wave field at 20 Hz (bottom row) of one volunteer

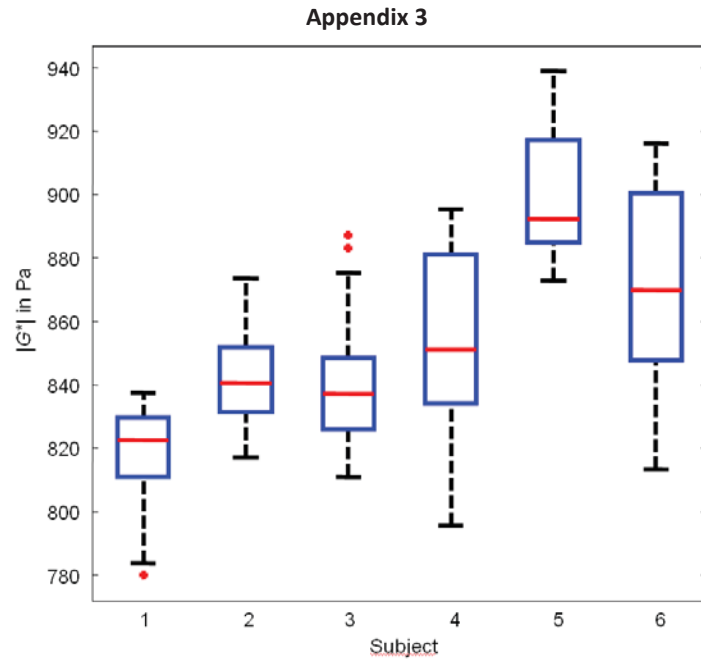


Fig. 3: Boxplots of mean $|G^*|$ -values within the cerebrum over the 27 repetitions for each of the six subjects

Appendix 4

Subject	Overall (27 repetitions): $ G^* $ Mean \pm STD in Pa	Overall (27 repetitions): CV in %	Day-wise (9 repetitions): CV _{median} [CV _{max}] in %	Session-wise (3 repetitions): CV _{median} [CV _{max}] in %
1	818 \pm 15	1.9	1.7 [2.4]	0.7 [1.4]
2	842 \pm 14	1.7	1.5 [1.9]	0.9 [2.0]
3	839 \pm 19	2.3	1.8 [3.6]	0.5 [1.2]
4	853 \pm 28	3.3	1.9 [2.8]	1.1 [2.5]
5	900 \pm 20	2.3	2.0 [2.5]	0.9 [2.6]
6	871 \pm 31	3.6	2.2 [2.6]	0.8 [1.5]
Group Mean \pm STD / av. intra-subject CVs	854 \pm 26	2.5	1.8 [3.0]	0.8 [2.0]

Tab. 1: Mean and standard deviation (STD) of $|G^*|$ and coefficient of variation for all repetitions, day-wise and session-wise for each of the six subjects

Literature

- [1] Muthupillai R, Ehman RL. Magnetic resonance elastography. Nat. Med. 1996;2:601–603.
- [2] Dittmann F, Hirsch S, Tzschätzsch H, Guo J, Braun J, Sack I. In vivo wideband multifrequency MR elastography of the human brain and liver. Magn. Reson. Med. 2015; doi: 10.1002/mrm.26006.
- [3] Fehlner A, Papazoglou S, McGarry MD, Paulsen KD, Guo J, Streitberger K-J, Hirsch S, Braun J, Sack I. Cerebral multifrequency MR elastography by remote excitation of intracranial shear waves. NMR Biomed. 2015;28:1426–1432.
- [4] Braun J, Hirsch S, Heinze T, Sack I. Feasibility of a new actuator type for magnetic resonance elastography based on transient air pressure impulses. In: Proc 23rd Annual Meeting ISMRM. ; 2015.
- [5] Murphy MC, Huston J, Jack CR, Glaser KJ, Senjem ML, Chen J, Manduca A, Felmlee JP, Ehman RL. Measuring the characteristic topography of brain stiffness with magnetic resonance elastography. PLoS One 2013; 8:e81668.

P 6 Untersuchung der Annahme langer Mischungszeiten in doppelt diffusionsgewichteter MRT zur Messung mikroskopischer Anisotropie

L. Müller¹, A. Wetscherek², F. B. Laun¹, T. A. Kuder¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

²The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Joint Department of Physics, London, Vereinigtes Königreich

Deutsch:

Mithilfe der doppelt diffusionsgewichteten Magnetresonanztomografie kann die mikroskopische fraktionelle Anisotropie (μ FA) gemessen werden. Dies geschieht unter der Annahme, dass die Mischungszeit zwischen den beiden Wichtungen lang ist. Um diese Annahme zu untersuchen, wurde der Korrelationstensor Q der beiden Diffusionswichtungen bei der μ FA-Messung von sechs Probanden bestimmt. Q ist ungleich Null, was zeigt, dass das Langzeitlimit der Mischungszeit nicht erreicht wurde, obwohl realistische μ FA-Werte gemessen wurden. Besonders in Bereichen mit hoher μ FA weicht Q stark von Null ab.

Englisch:

For measuring the microscopic fractional anisotropy (μ FA) with double diffusion encoding magnetic resonance imaging, a long mixing time (time between the encodings) is assumed. This assumption is tested by determining the correlation tensor Q of the two diffusion encodings of μ FA measurements in six healthy volunteers. Since the trace of Q differs from zero, the long mixing time limit has not been reached, although realistic μ FA have been measured. Especially areas with high μ FA show larger deviations of Q from zero.

Fragestellungen: Die Verwendung von mehreren Diffusionswichtungen erlaubt es, zusätzliche Informationen über die Mikrostruktur des untersuchten Gewebes zu erhalten [1, 2]. Für die Bestimmung der mikroskopischen fraktionellen Anisotropie (μ FA) werden zwei Diffusionswichtungen benötigt, deren Richtungen variiert werden [3]. Eine Annahme hierbei ist, dass die Zeit zwischen den beiden Diffusionswichtungen, die Mischungszeit t_m , so lang ist, dass keine Korrelation mehr zwischen den beiden besteht. Diese Annahme wurde hier experimentell untersucht. Dazu wurde der Korrelationstensor [4] der beiden Diffusionswichtungen bestimmt, der bei langem t_m gegen Null geht.

Material und Methoden: Die Messungen wurden an einem 3 Tesla-MRT (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen) mit 80 mT/m maximaler Gradientenamplitude durchgeführt. Bei sechs gesunden Probanden wurden für die diffusionsgewichteten Aufnahmen des Kopfes 72 Richtungskombinationen [3], d.h. 12 parallele und 60 orthogonale Diffusionswichtungen, sowie ein ungewichtetes Bild aufgenommen. Die μ FA wurde über die Gleichungen 1 und 2 in [5] bestimmt. Für die diffusionsgewichteten Messungen wurde eine wirbelstromkompensierte Sequenz mit einer Diffusionszeit $\Delta = 19,5$ ms, einer Mischungszeit $t_m = 29,5$ ms und einem b-Wert von $0,5 \text{ ms}/\mu\text{m}^2$ ($q = 0,233 \mu\text{m}^{-1}$) verwendet [5]. Weitere Parameter waren eine Echozeit von 104 ms, Repetitionszeit = 4 s, Gesichtsfeld $300 \times 270 \text{ mm}^2$, Voxelgröße innerhalb der Schicht $3 \times 3 \text{ mm}^2$, Schichtdicke 3 mm und 20 Schichten. Um die verbleibende Korrelation zwischen den beiden Diffusionswichtungen zu bestimmen, wurde zusätzlich der Korrelationstensor \underline{Q} über die Gleichung 5 in [4]

$$S(\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2) = S_0 \exp\left(-\frac{1}{2} \mathbf{q}_1^T \underline{D} \mathbf{q}_1 \Delta - \frac{1}{2} \mathbf{q}_2^T \underline{D} \mathbf{q}_2 \Delta + \mathbf{q}_1^T \underline{Q} \mathbf{q}_2\right)$$

bestimmt. Hierbei ist \mathbf{q}_i der q -Vektor der i -ten Diffusionswichtung, S_0 das ungewichtete Signal, \underline{D} der Diffusionstensor und Δ die Diffusionszeit. Basierend auf diesen Daten wurden weiße und graue Substanz unterschieden: Pixel mit einer mittleren gemessenen Diffusionskonstanten (apparent diffusion coefficient - ADC) zwischen $0,35$ und $1,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und einer fraktionellen Anisotropie (FA) zwischen $0,35$ und 1 wurden als weiße Substanz klassifiziert und solche mit einem ADC zwischen $0,5$ und $1,3 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und einer FA von $0,02$ bis $0,15$ als graue Substanz [5].

Ergebnisse: In Abb. 1 sind Karten der μ FA (Abb. 1a) und von $Q = \text{Spur}(\underline{Q})$ (Abb. 1b) in einer repräsentativen Schicht eines Probanden gezeigt. In Regionen mit höherer μ FA ist Q auch größer. Dieser Zusammenhang ist auch in Abb. 2 in Form von Streudiagrammen für weiße (Abb. 2a) und graue (Abb. 2b) Substanz gezeigt. Ähnliche Ergebnisse ergeben sich für die anderen Probanden und werden deshalb hier nicht gezeigt.

Schlussfolgerung: Der Korrelationstensor sollte für lange t_m verschwinden, was für die Herleitung der μ FA angenommen wird. Da hier ein von Null verschiedenes Q gemessen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass diese Annahme bei der gewählten Mischungszeit nicht vollständig zutrifft und die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren sind. Der genaue Zusammenhang zwischen verbliebenem Q und μ FA muss in weiteren Arbeiten erforscht werden.

Dieses Projekt wurde von der DFG gefördert (KU 3362/1-1).

Anhang 1

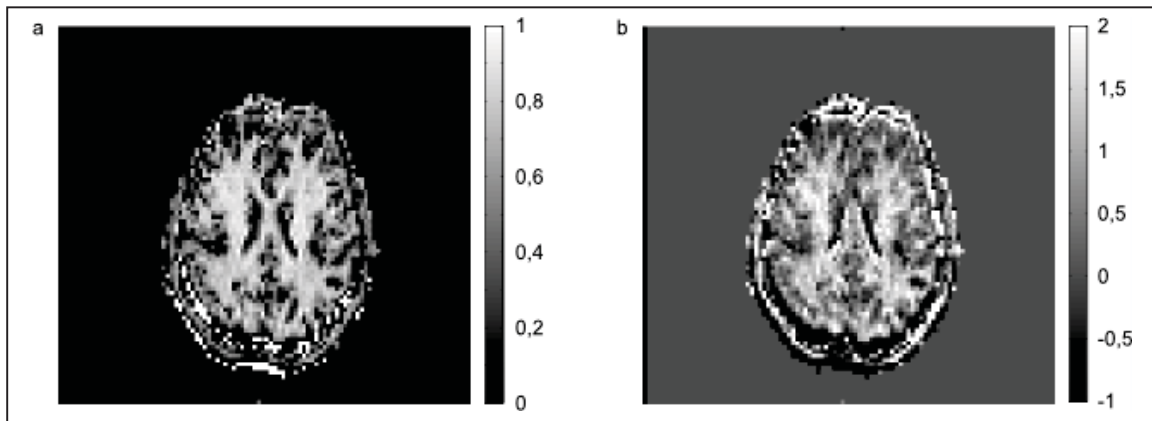


Abb. 1: Repräsentative Schicht eines Probanden a) μFA und b) $Q = \text{Spur}(\underline{Q})$. Beide Parameter zeigen ähnliche Strukturen.

Anhang 2

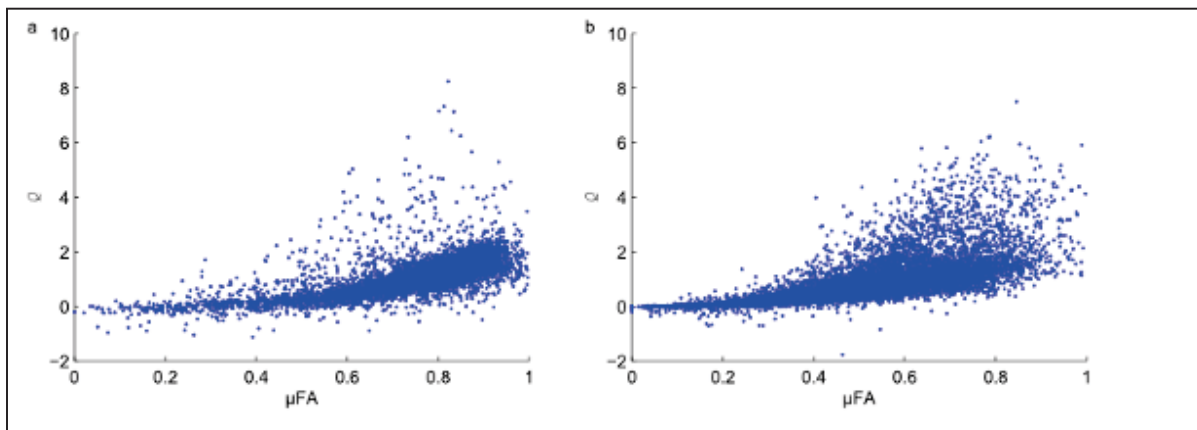


Abb. 2: Streudiagramme von Q gegen μFA für weiße (a) und graue (b) Substanz eines Probanden. Es besteht ein Zusammenhang, der in zukünftigen Arbeiten näher untersucht werden muss.

Literatur

- [1] Mitra PP. Phys Rev B Condens Matter, 51 (1995), S. 15074-15078.
- [2] Lawrenz M, Finsterbusch J. Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine, 69 (2013), S. 1072-1082.
- [3] Jespersen SN, Lundell H, Sonderby CK, Dyrby TB. NMR in biomedicine, 26 (2013), S. 1647-1662.
- [4] Jespersen SN, Buhl N. Journal of magnetic resonance, 208 (2011), S. 34-43.
- [5] Mueller L, Wetscherek A, Kuder TA, Laun FB. Magnet Reson Med, (2015), S. n/a-n/a.

P 7 Automatic correction of relative frequency and phase for ¹H MEGA-PRESS spectraM. Cleve¹, M. Krämer¹, A. Gussew¹, J. Reichenbach¹¹Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital - Friedrich Schiller University Jena, Jena, Deutschland**Abstract:***German:*

Wir präsentieren eine automatische Anpassungsroutine für ¹H MEGA-PRESS Hirnspektren zur Minimierung von Subtraktionsartefakten, die unkorrigiert die reliable GABA Quantifizierung beeinträchtigen. Der Algorithmus optimiert iterativ Frequenz- und Phasendifferenzen zwischen den editierten und nicht-editierten ¹H MEGA-PRESS Spektren, indem die Summe über das Magnitudendifferenzspektrum minimiert wird.

English:

We present an automatic routine for alignment of ¹H MEGA-PRESS spectra acquired in the human brain to reduce subtraction artefacts which are known to compromise reliable GABA quantitation. The algorithm iteratively optimizes relative frequency and phase differences between the edited and non-edited ¹H MEGA-PRESS spectra by minimizing the sum of the magnitude of the difference spectra.

Introduction: Frequency and phase drifts and jitters are a common problem in the acquisition of *in vivo* MR spectroscopy (MRS) data, requiring careful correction to enable reliable metabolite quantitation¹⁻³. In particular, the J-difference editing technique ¹H MEGA-PRESS, that is commonly used to detect GABA in the brain⁴, is prone to misalignment of the non-edited (*ned*) and edited (*ed*) spectrum. To reduce possible subtraction artefacts, mainly resulting from the large resonances of creatine and choline, we introduce a simple and reliable method to align the *ned* and *ed* spectra for fast and user-independent processing of MEGA-PRESS brain spectra.

Material and Methods: ¹H MEGA-PRESS spectra (TR/TE: 1800/68 ms, NAS = 192, weak water suppression, manual shim) were acquired from the posterior cortex (V = 13.1 ml) of 25 volunteers (53.5 ± 6.4 years) by using a clinical whole-body 3 T MR scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen, Germany) and a vendor supplied 12-channel head matrix coil. For processing, all spectra of a single dataset were first frequency aligned using the magnitude of the weakly suppressed water resonance as reference. Afterwards, the water signal was extracted by applying a Savitzky-Golay smoothing filter⁵ to the complex FID and subsequently removed from each single scan. Next mean *ned* and *ed* spectra were calculated, followed by Lorentzian peak fitting to the choline and creatine resonances of the real part spectrum. The obtained phase from the fit was used for a first absolute phase correction of the mean *ned* and *ed* spectrum, respectively. For automatic correction of relative frequency *f* and phase Φ between the mean *ned* and *ed* spectra an iterative Nelder-Mead Simplex method⁶ was used to minimize the sum of the magnitude of the difference spectrum in the frequency domain:

$$sum_{diff}(f, \Phi) = \sum |ned - ed(f, \Phi)| \quad \text{and} \quad sum_{diff,opt} = \min(sum_{diff}(f, \Phi)).$$

For comparison, data processing was performed in three ways: (a) no relative *f* and Φ correction between *ned* and *ed* spectra, (b) manual relative *f* and Φ correction with visual assessment, and (c) the described automatic correction. To investigate the performance of method (c) the correlation coefficient was calculated between the mean difference spectrum obtained from method (b) and (a), and between methods (b) and (c) in the range between 2.5 and 4.4 ppm, respectively.

Result: The sum of the magnitude of the difference spectrum for a range of discrete frequency and phase shifts is shown in Fig. 1 to illustrate the 2D minimization problem. An example difference spectrum is shown in Fig. 2. The subtraction artefacts of creatine and choline can be clearly seen in the uncorrected difference spectrum. Automatically corrected data (method (c)) showed distinct improvement of spectra quality comparable to the manual correction (b), which can also be seen from the increased mean correlation coefficient over all datasets of $R_{cb} = 0.93 \pm 0.08$ by using method (c) compared to $R_{cb} = 0.54 \pm 0.32$ without relative *f* and Φ correction (method (a), see Fig. 3).

Conclusion: We have demonstrated a robust and fast method for spectral alignment of *ned* and *ed* MEGA-PRESS spectra, which is of great importance for reliable GABA quantitation. A main advantage of the presented routine is that the correction can be performed based on the whole spectrum without limiting the range of the input data. Our method is simple and easy to implement and the accurate frequency and phase alignment results in a difference spectrum with no or only small subtraction artifacts. This allows very fast processing without user-dependent intervention and a more accurate determination of the metabolite of interest.

Appendix 1

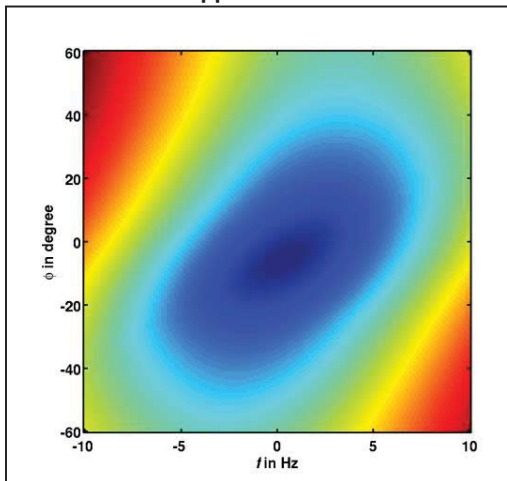


Fig. 1: Sum of the magnitude of the difference spectrum ($\text{sum}_{\text{diff}}(f, \Phi)$) for a discrete range of frequency and phase shifts.

Appendix 2

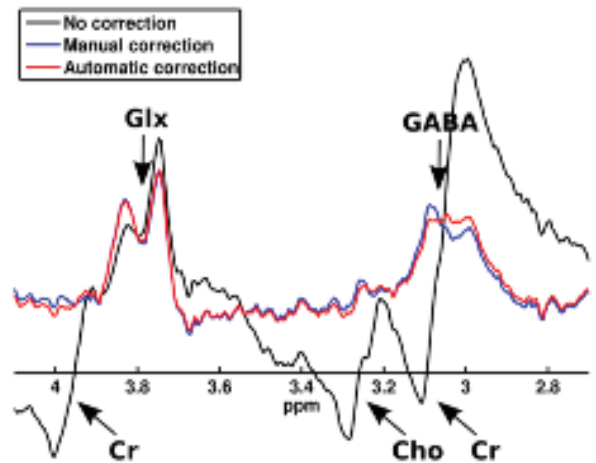


Fig. 2: Example mean difference spectrum showing large subtraction artefacts for the uncorrected dataset. Manual and automatic correction routine reveal good spectra quality.

Appendix 3

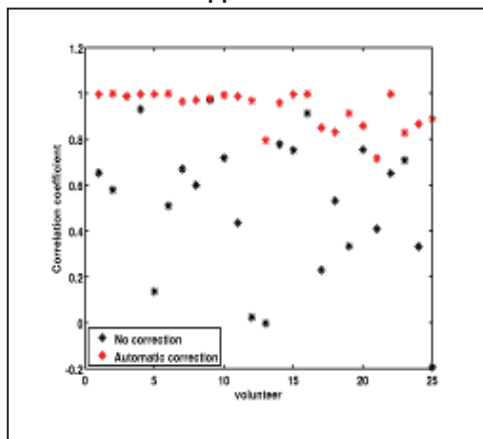


Fig. 3: Correlation coefficient between the mean difference spectrum obtained from method (b) and (a), and between methods (b) and (c) in the range between 2.5 and 4.4 ppm, respectively.

Literature

- [1] Waddell KW, et al. A practical guide to robust detection of GABA in human brain by J-difference spectroscopy at 3 T using a standard volume coil. *Magn Reson Imaging*. 2007;25:1032-1038.
- [2] Evans, et al. Subtraction artifacts and frequency (Mis-)alignment in J-difference GABA editing. *Magn Reson Imaging*. 2013;38(4):970-975.
- [3] Near J, et al. Frequency and phase drift correction of magnetic resonance spectroscopy data by spectral registration in the time domain. *Magn Reson Med*. 2015;73(1):44-50.
- [4] Mullins PG, et al. Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA. *Neuroimage*. 2014;86:43-52.
- [5] Savitzky A, et al. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Anal Chem*. 1964;36(8):1627-1639.
- [6] Lagarias JC, et al. Convergence properties of the Nelder-Mead Simplex method in low dimensions. *Siam J Optimiz*. 1998;9(1):112-147.

P 8 Reduction of edge and ringing artifacts for high resolution 3D RARE imaging at high magnetic field strengths

M. Krämer¹, K.-H. Herrmann¹, S. Schmidt², O. W. Witte², J. R. Reichenbach¹

¹Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital - Friedrich Schiller University Jena, Jena, Deutschland

²Hans Berger Department for Neurology, Jena University Hospital - Friedrich Schiller University Jena, Jena, Deutschland

Abstract:

German:

Aufgrund stark verkürzter T₂-Relaxationszeiten können an Hochfeld MRT-Systemen bei hochaufgelöster 3D RARE Bildgebung auch bei Anwendung niedriger Turbo Faktoren bereits starke T₂-Relaxationsartefakte auftreten. In diesem Beitrag kombinieren wir eine einfache Kalibrierungs- und Korrekturmethode zur Reduzierung von T₂-Relaxationsartefakten mit einer geschickten Filterung und Verarbeitung der Messdaten. Das Ziel des Beitrages ist es, möglichst artefaktfreie hochaufgelöste *in vivo* 3D RARE Bildgebung an präklinischen 9.4 T Hochfeld MRT-Systemen zu realisieren.

English:

Performing high resolution 3D RARE imaging on high field MR systems can be challenging due to significantly shortened T₂-relaxation times when compared to low field clinical field strengths. In this work we use a simple calibration measurement which can be used to estimate the average T₂-decay and apply a correction in k-space in order to reduce T₂ artifacts. In addition we also apply further filtering of the images to reduce other artifacts like e.g. Gibbs ringing. The goal of this work is to realize artifact free high resolution *in vivo* 3D RARE imaging on a pre clinical 9.4 T high field MR system.

Introduction: Because of significantly shortened T₂-relaxation times at high field strengths performing high resolution 3D RARE imaging¹ with even small turbo factors can be challenging. While smallest turbo factors below 4 require extensive measurement time not suitable for *in vivo* application turbo factors of up to 8 can already cause strong artifacts due to a T₂-relaxation induced step-wise k-space weighting. Additional artifacts which can be very similar to the former can be caused by Gibbs ringing due to finite matrix sizes. In this work, we use a simple calibration measurement² to estimate the T₂-decay over the turbo factor/RARE echo train and a simple operation to apply the correction. We also apply additional filters to the T₂-corrected images to further reduce image artifacts.

Material and Methods: All imaging experiments were performed using a standard Cartesian 3D RARE imaging sequence with 3D slab selective 90° pulse excitation followed by multiple 180° refocusing pulses with single echo data acquisition between the 180° pulses. For RARE imaging k-space was segmented into N-segments in phase encoding direction corresponding to the RARE turbo factor. To estimate the echo train T₂-decay occurring over the acquisition of the RARE shots a short calibration measurement was performed for each 3D encoding step with disabled phase encoding², i.e. acquiring the central readout line N-times. After performing a FFT in 3D slice direction a fit of the magnitude of the k-space center in each slice was performed using an exponential decay of $f(t) = A * \exp(-t/T_2)$. The inverse of the averaged fit results was then used to correct the actual imaging RARE shots. To further reduce remaining edge and ringing artifacts, e.g. caused by different T₂-components or Gibbs effects, the 3D k-space data was zero filled by a factor of 2 followed by application of a 3D Hanning filter in k-space. All imaging experiments were performed on a 9.4 T Bruker BioSpec USR 94/20 MR scanner on healthy mice (male, C57BL/6J, 6 months old) with a 2 channel quadrature cryoprobe using the following parameters: TR = 1000 ms, TE = 48.3 ms, Δ TE = 6.9 ms, RARE turbo factor = 14, Matrix = 180 x 180 x 180, FOV = 18 x 18 x 18 mm³.

Result: Data obtained from the calibration measurement (Fig. 1) showed a mean T₂ decay of 39.52 ms with a very good agreement to a mono exponential function (R²=0.987). Without any correction and applied filters images showed strong edge and ringing artifacts originating from both T₂-relaxation induced k-space steps and Gibbs effects (Fig. 2, first image). By application of the described T₂-decay compensation artifacts (Fig. 2, second image) were noticeably reduced, however, still remaining visible in the image. Without T₂-decay compensation but with zero filling and Hanning filtering of the data (Fig. 2, third image) artifacts were even further reduced. Finally, by applying both T₂-decay compensation and zero filling and Hanning filtering (Fig. 2, fourth image) the majority of edge and ringing artifacts were removed.

Conclusion: By combining T₂-decay compensation with zero filling and Hanning filtering we were able to highly reduce ringing artifacts in high resolution 3D RARE imaging. Applying only one of the corrections methods was, however, not sufficient to remove the majority of artefacts, suggesting that the images were dominated by both T₂-decay and Gibbs artefacts to a comparable extend. The used methods are very easy to implement since only minor modifications of the imaging sequence are required combined with a fast and simple post processing. The proposed calibration and correction scheme might be especially of interest when complex optimized three-dimensional fast-spin-echo MRI sequences³ like CUBE, SPACE or VISTA are not available, i.e. supplied by the vendor, as it is the typical case on pre clinical high field small animal imaging MR systems.

Appendix 1

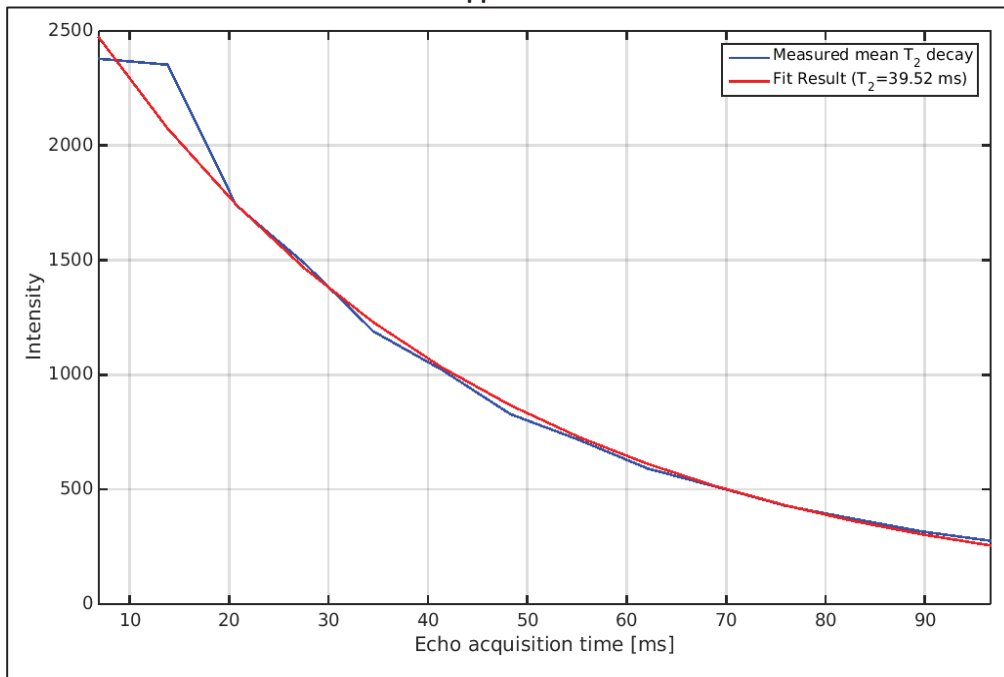


Fig. 1: Mean T_2 decay obtained from the T_2 calibration data (blue) and fit result (red) which was used for correction of the measured image data.

Appendix 2

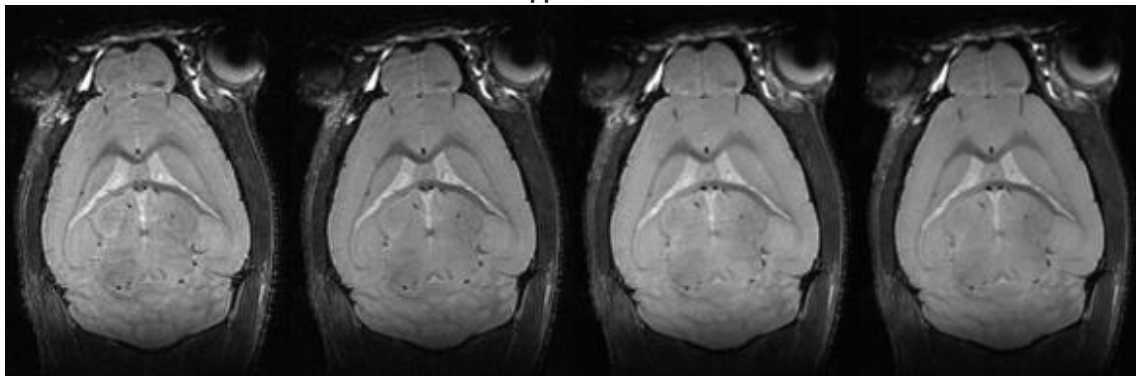


Fig. 2: From left to right: No correction, only T_2 compensation, No correction zero filled and Hanning filtered, T_2 compensation zero filled and Hanning filtered.

Literature

- [1] J Henning. RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR, Magn Reson Med, 3, 1986, 823-833
- [2] Zhou X. Reduction of ringing and blurring artifacts in fast spin-echo imaging, J Magn Reson Imag, 3, 1993, 803-807
- [3] JP Mugler III. Optimized Three-Dimensional Fast-Spin-Echo MRI, J Magn Reson Imag, 39, 2015, 745-767

P 9 Schnelle und robuste MR Inflow-Angiographie mit einer continuous moving slice (CMS) FLASH Sequenz

M. Okanovic¹, M. Blaimer², F. Breuer², P. Jakob¹

¹Universität Würzburg, Experimentelle Physik 5, Würzburg, Deutschland

²Fraunhofer IIS/MRB, Magnet-Resonanz und Röntgen Bildgebung, Würzburg, Deutschland

Deutsch:

Eine radiale FLASH Sequenz mit einem kurzen TR und einem hohen Flipwinkel ermöglicht eine hohe Signalintensität von einfließenden Spins (Blut) in die bildgebende Schicht während das stationäre Gewebe gesättigt wird. Durch die Kombination mit der continuous moving slice (CMS) Technik ist es möglich dreidimensionale Volumina in kurzer Zeit abzutasten und 3D Angiogramme des gesamten Kopfes zu berechnen.

Englisch:

A fast MR angiography technique is presented. A radial FLASH sequence with a low TR and a high flip angle yield to a high signal intensity of moving spins (e.g. blood) while the stationary tissue gets saturated. 3D angiograms can be calculated using a continuous moving slice (CMS) acquisition and a golden angle readout scheme. In-vivo images with full brain coverage are shown.

Fragestellungen: Für schnelle kontrastmittelfreie Inflow-Angiographie wurde in dieser Arbeit eine FLASH Sequenz um die continuous moving slice (CMS) Technik erweitert. Im Gegensatz zu anderen Techniken mit kontinuierlichem Tischvorschub und einem radialen Auslesemodul [1, 2], wird hier der Vorschub über die Frequenz des Anregungspulses eingestellt. Dadurch wird die Anregungsschicht durch das Messobjekt geschoben während der Tisch und somit das Messobjekt ruhen. Die CMS Technik ermöglicht den Vorschub und somit die Bildgebung in jeder beliebigen Schichtebene und somit die Aufnahme eines 3D-Volumens. In früheren Arbeiten mit einer bSSFP Sequenz und CMS wurde bereits gezeigt, dass die Auflösung in Vorschubrichtung verbessert werden kann [3]. Außerdem ermöglicht das radiale Auslesemodul der CMS hochaufgelöste Bildgebung am Abdomen bei freier Atmung [4]. Diese Vorteile wurden in dieser Arbeit für die schnelle 3D-MR-Angiographie des Gehirns ausgenutzt. Ähnlich wie bei der Time-Of-Flight (TOF) Technik wurde auch hier der Einstromeffekt der Spins für die Bildgebung genutzt. Ein kurzes TR und ein hoher Flipwinkel führen zur Sättigung des stationären Gewebes in der bildgebenden Schicht, während das einfließende Blut ungesättigt ist und somit ein hohes Signal liefert.

Material und Methoden: Die CMS-Trajektorie setzt sich zusammen aus einem radialen Auslesemodul in der k_x - k_y -Ebene. Die Anordnung der Projektionen in der Ebene folgt dabei dem (kleinen) Goldenen-Winkel-Schema, d.h. die Projektionen werden mit einem konstanten Winkelinkrement von ca. 17° im k -Raum angeordnet [5, 6]. Simultan dazu wird durch das Erhöhen der Anregungsfrequenz jede Projektion entlang der z -Achse im Ortsraum verschoben. Die CMS-FLASH wurde an einem Ganzkörper-MR-Tomographen der Feldstärke 3T implementiert und in-vivo-Experimente wurden an gesunden Probanden durchgeführt. Für die Signaldetektion wurde eine 16-Kanal-Kopfspule verwendet. Die Messungen wurden in der inferior-superior Richtung mit drei verschiedenen Vorschüben zwischen aufeinanderfolgenden Projektionen durchgeführt: $\Delta z = (0.01, 0.02 \text{ und } 0.03) \text{ mm}$. Der höhere Schichtvorschub ermöglicht eine schnellere Messung und ermöglicht so eine Messzeitreduktion. Weitere Messparameter waren: Schichtdicke = 3 mm, TR = 6.8 ms, $\alpha = 45^\circ$. Die Bilddaten wurden mit einem KWIC-Filter [7] rekonstruiert. Dabei kann jede beliebige Position entlang der Vorschubrichtung z ausgewählt werden und eine entsprechende Schicht rekonstruiert werden. Für die reformatierten Ansichten wurde zusätzliche eine lineare Interpolation in Vorschubrichtung durchgeführt.

Ergebnisse: Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der in-vivo-Messungen am Kopf eines gesunden Probanden als Maximum Intensity Projection (MIP) für drei verschiedene Schichtvorschübe, bzw. Vorschubgeschwindigkeiten. Dargestellt werden jeweils die transversale Ansicht, die der Vorschubrichtung der Anregungsschicht entspricht und die reformatierte koronare und sagittale Ansicht des Gehirnes. Bei diesen Experimenten werden sowohl arterielle als auch venöse Gefäße dargestellt. Grundsätzlich ist es aber möglich durch die Verwendung von Sättigungsschichten bei der CMS-FLASH-Messung arteriellen oder venösen Blutfluss hervorzuheben. Durch den höheren Schichtvorschub konnten die Messzeit reduziert werden und betrug für das komplette Volumen 81 s, 54 s und 40 s.

Schlussfolgerung: Die CMS-FLASH ermöglicht eine schnelle und robuste Inflow-Bildgebung der Blutgefäße des kompletten Gehirns. Die zusätzliche Information durch den Schichtvorschub entlang der z -Richtung ermöglicht es dreidimensionale Bilder von dem aufgenommenen Volumen zu berechnen. Durch den höheren Vorschub ist es möglich das gewünschte Volumen schneller abzutasten und dadurch die Messzeit zu reduzieren. In den gezeigten Ergebnissen führte der erhöhte Vorschub und somit die Beschleunigung zu keinen Informationsverlusten.

Danksagung: Die Autoren bedanken sich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG JA 827/8-1 für die finanzielle Unterstützung.

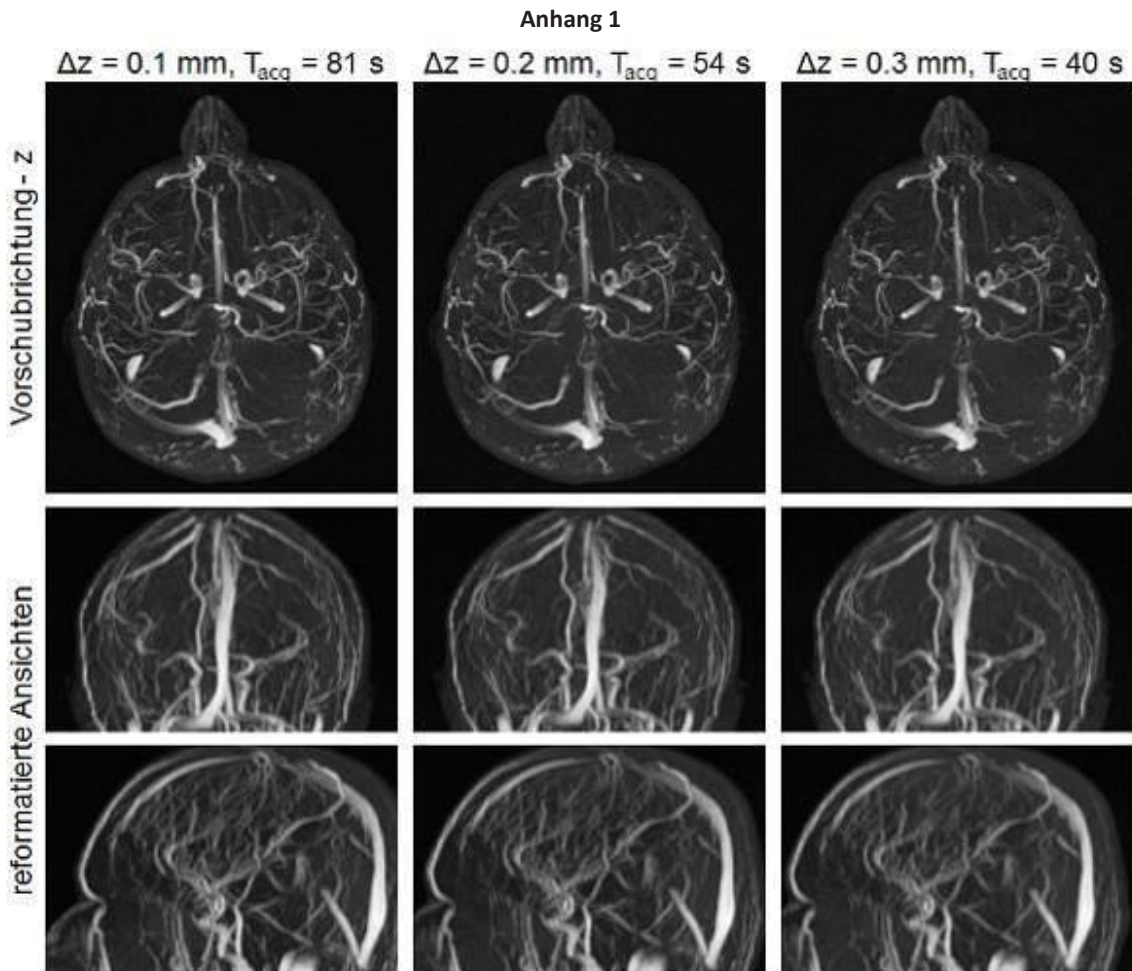


Abb .1: MIP-Angiogramme des Kopfes eines gesunden Probanden für drei verschiedene Schichtvorschübe. In der oberen Reihe sind transversale Ansichten des Kopfes dargestellt, während die untere Reihe die reformatierten – koronaren und sagittalen Ansichten des Kopfes darstellt. Der höhere Vorschub ermöglicht eine Messzeitreduzierung während die Bildqualität nahezu gleichbleibt.

Literatur

- [1] Rasche et al. Proc. 13th SMRM (1994) 3:787
- [2] Shankaranarayanan et al. MRM (2003) 50:1053-1060
- [3] Hoffmann et al. 19th ISMRM (2011); 4990
- [4] Okanovic et al. 22th ISMRM (2014); 3302
- [5] Winkelmann, et al. IEEE Trans Med Imaging. (2007); 26(1):68-76
- [6] Wundrak S et al., IEEE Trans Med Imaging. (2014); 34(6):1262-1269
- [7] Song et al. (2000) MRM 44:825-832

P 10 Frequenzmodulierte bSSFP zur phasensensitiven Trennung von Fett und Wasser

A. Slawig¹, V. Ratz¹, T. Wech¹, H. Neubauer¹, T. Bley¹, H. Köstler¹

¹Universität Würzburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Würzburg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die Phaseninformation des Signals aus bSSFP Messungen kann zur Trennung von Wasser und Fett in einem MR Bild genutzt werden. Um Fehlzuordnungen mehrerer Pixel zu vermeiden ist es nötig zusätzliche Messungen mit verschiedenen Frequenzen durchzuführen. Wir stellen eine frequenz-modulierte bssfp Sequenz vor, welche die zuverlässige Trennung von Fett und Wasser mit nur einer Messung erlaubt.

Englisch:

The phase information in signals acquired by bSSFP sequences can be used to separate water and fat in an MR image. To avoid a wrong assignment of pixels it is usually necessary to sample multiple acquisitions with different frequencies. We used a frequency-modulated approach to provide robust separation of water and fat in a single measurement.

Fragestellungen: Balanced steady state free precession (bSSFP) Sequenzen werden häufig in der MR Bildgebung eingesetzt, da sie in sehr kurzen Aufnahmezeiten ein hohes Signal und für viele Anwendungen einen hervorragenden Kontrast liefern [1].

Das gemessene Signal ist jedoch im Vergleich zu anderen Sequenzen deutlich stärker von der Off-Resonanz abhängig. Diese kann z.B. durch Inhomogenität im Magnetfeld oder die chemische Verschiebung verursacht werden. Verschiedene Off-Resonanzen beeinflussen Amplitude und Phase des Signals, wobei letzteres in einem phasensensitiven Ansatz zur Separation von Wasser und Fett ausgenutzt wird. Zusätzliche Verschiebungen des Signals durch Feldinhomogenität können zu Vertauschungen der Zuordnung von Wasser und Fett innerhalb eines Bildes führen. Diesem Problem kann durch mehrere Aufnahmen mit verschiedenen Off-Resonanzen entgegengewirkt werden [2,3].

In der vorgestellten Studie wurde eine frequenzmodulierte Sequenz [4] verwendet um eine robuste Trennung von Wasser und Fett in einer einzigen Aufnahme zu ermöglichen.

Material und Methoden: Die bSSFP Messungen an einem gesunden Probanden erfolgten an einem 1.5T MRT (Siemens MAGNETOM Aera). Es wurden zwei Aufnahmen mit verschiedenen Off-Resonanzfrequenzen, sowie eine frequenzmodulierte Aufnahme durchgeführt. Bei letzterer wurde die Frequenz jeder aufgenommenen Projektion linear verändert, sodass in der gesamten Messung das Off-Resonanzspektrum einmal durchlaufen wurde. Alle Aufnahmen erfolgten mit einer Stack-Of-Stars Trajektorie mit 128 Schichten und jeweils 208 Projektionen. Weitere Parameter waren: TE 4.6ms, TR 2.3ms, Flipwinkel 30°, Auflösung 1.1x1.1x1 mm³, Messzeit: 4min6s.

Die Rekonstruktion beinhaltet GROG [4], 3D Fouriertransformation sowie einen anschließenden block regional phase correction Algorithmus wie in Hargreaves et. al. beschrieben [2].

Basierend auf einem region growing Algorithmus, werden hierbei ausgehend von einem Startpunkt, kleine kontinuierliche Änderungen in der Phase des Signals korrigiert, während große Phasensprünge, wie sie an Gewebegrenzen auftreten, erhalten bleiben. Dadurch wird eine Zuordnung zu Wasser oder Fett aufgrund der Phaseninformation ermöglicht.

Die Korrektur erfolgte in allen Spulen separat, wobei ein gemeinsamer Startpunkt verwendet wurde. Die Spulen wurden anschließend kombiniert, um sowohl ein Fett- als auch ein Wasserbild zu erzeugen.

Ergebnisse: In der Standard bSSFP-Messung zeigen sich starke Off-Resonanz Artefakte, woraus eine fehlerhafte Klassifikation in Wasser und Fett resultierte. Die Kombination zweier Messungen mit verschiedenen Frequenzen glättete das Amplituden- und Phasenverhalten, wodurch eine bessere Einteilung möglich war. Allerdings wurden hier kleinere Regionen noch falsch zugeordnet. Die frequenzmodulierte Messung liefert ein Bild ohne Banding-Artefakte und erlaubt somit eine robuste Einteilung in Fett- und Wasserpixel.

Schlussfolgerung: Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine frequenzmodulierte Messung deutlich unsensibler gegenüber Off-Resonanzen ist. Dies erlaubt die Darstellung des Bildes ohne Banding- Artefakte und eine robuste Einteilung in Wasser- und Fettsignal mit Hilfe des block regional phase correction Algorithmus.

Andere Techniken müssen für dieses Signalverhalten auf mehrere Messungen zurückgreifen, wodurch sich die Gesamtmesszeit deutlich erhöht. Dies macht die Messungen anfälliger für Bewegungsartefakte oder kann - besonders im Oberkörperbereich - lange Atemanhaltphasen benötigen. Die frequenzmodulierte Messung liefert ein zuverlässiges Ergebnis in nur einer Messung.

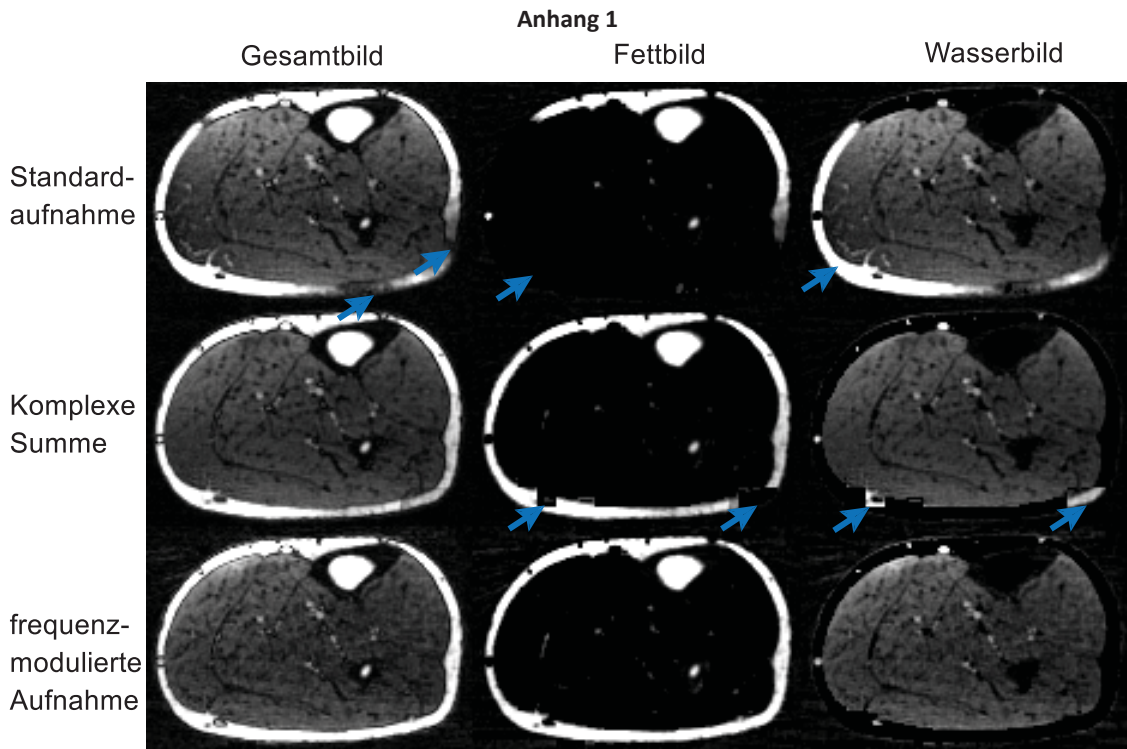


Abb. 4: transversal Schicht des Unterschenkels,

Oben: Die Standardaufnahme zeigt Banding-Artefakte (blaue Pfeile) und die daraus resultierende falsche Zuordnung einiger Pixel im Fett- und Wasserbild.

Mitte: Durch Bilden der komplexen Summe aus zwei Standardaufnahmen wird das Signalverhalten geglättet und es zeigen sich nur noch kleine Bereiche mit fehlerhafter Zuordnung. (blaue Pfeile).

Unten: Die frequenzmodulierte Aufnahme zeigt keine Banding-Artefakte und eine robuste Zuordnung aller Pixel zum Wasser- oder Fettbild.

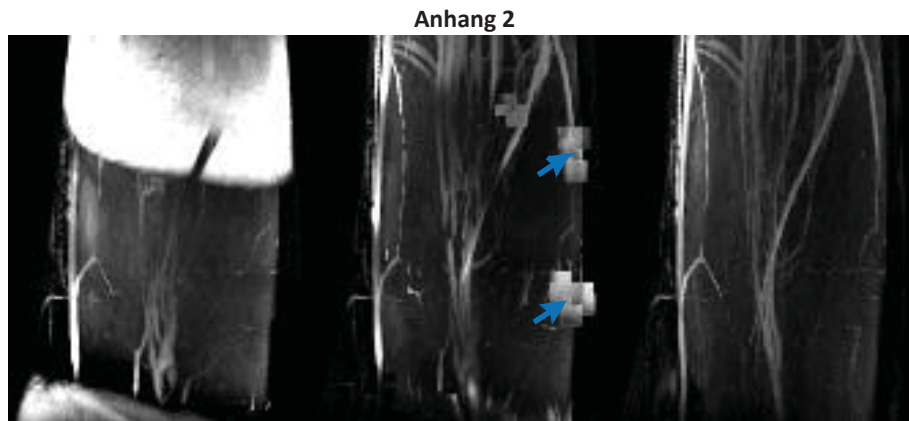


Abb. 5: Maximumsintensitätsprojektion des Wasserbilds in sagittaler Blickrichtung.

Links: In der Standardaufnahme dominiert in großen Bereichen das helle Fettsignal und es sind kaum andere Strukturen sichtbar.

Mitte: Durch Bilden der komplexen Summe aus zwei Standardaufnahmen können großflächige Fehler vermieden werden, allerdings zeigt sich in kleineren Bereichen immernoch ein sehr helles Signal aus Fettpixeln.

Rechts: In der frequenzmodulierten Aufnahme gibt es keine Überlagerung durch Signale aus dem Fett, sodass Muskelstruktur und vor allem Gefäße deutlich sichtbar sind.

Literatur

- [1] Chavhan et.al. RadioGraphics 2008, 28(4):1147-1160
- [2] Hargreaves et.al. MRI 2006, 24:113-122
- [3] Yilmaz et.al. JMRI 2015
- [4] Foxall, D.L. MRM 2002, 48(3):502-8
- [5] Seiberlich et.al. MRM 2007, 58(6):1257-1265

P 11 Quantitative Bestimmung der fettigen Degeneration des M. Supraspinatus nach Rotatorenmanschettenruptur: Vergleich von SPLASH-MRT, modellbasiertem T1-Mapping und Scherwellenultraschall

A. Weng¹, F. Gilbert², J. Tran-Gia^{1,3}, T. Wech¹, D. Klein¹, T. Bley¹, H. Köstler¹

¹Universität Würzburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Würzburg, Deutschland

²Universität Würzburg, Chirurgische Klinik II, Würzburg, Deutschland

³Universität Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Würzburg, Deutschland

Deutsch:

Die Beurteilung der fettigen Degeneration des M. supraspinatus erfolgt häufig anhand T1-gewichteter MRT-Bilder mittels der Goutallier-Klassifikation. Diese Klassifikation ist sehr untersucherabhängig und häufig ungenau. In dieser Arbeit werden Möglichkeiten zur quantitativen Beurteilung der fettigen Degeneration des M. supraspinatus vorgestellt.

Englisch:

Fatty degeneration of the supraspinatus muscle is commonly performed on T1-weighted MR-images utilizing the Goutallier-classification. This classification is observer dependent and may be inaccurate. Thus, in this work quantitative methods for the evaluation of the fatty degeneration of the supraspinatus muscle are presented.

Fragestellungen: Da die Klassifizierung der fettigen Degeneration des M. supraspinatus anhand von T1-gewichteten MRT-Bildern [1,2] äußerst subjektiv und in manchen Fällen ungenau ist [3,4], wurden verschiedene Methoden zur quantitativen Bestimmung des Wasser-Fett-Verhältnisses (WFV) untersucht und miteinander verglichen.

Material und Methoden: Der M. supraspinatus von 22 Patienten nach Rotatorenmanschettenruptur wurde mittels T1-gewichteter MRT, SPLASH-MRT [5,6], modellbasiertem T1-Mapping [7] und Scherwellenultraschall untersucht.

Im Rahmen der SPLASH-MRT wurden 21 Gradientenecho-Bilder mit einer Gesamtaufnahmezeit von 126s aufgenommen und anschließend das WFV im M. supraspinatus bestimmt.

T1-Karten wurden mit einer modellbasierten Technik (MAP) [7] mit einer Aufnahmezeit von 4s erstellt. Auf diesen T1-Karten wurde ebenfalls das WFV bestimmt.

Zusätzlich wurde die Elastizität des M. supraspinatus mittels Scherwellenultraschall bestimmt.

Ergebnisse: Die durch MAP erhaltenen Werte für das WFV korrelierten gut mit den mittels der SPLASH-Technik erhaltenen Werten (Pearson: $r = 0,82$) und ihre Mittelwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($19\% \pm 13\%$; $17\% \pm 14\%$; $p=0,22$). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwelle korrelierte weder mit den Werten der SPLASH-Technik (spearman's rho: 0,30) noch mit denen der modellbasierten Technik (spearman's rho: 0,19).

Schlussfolgerung: Die beiden vorgestellten MRT-Techniken zeigen eine sehr gute Übereinstimmung bei der Bestimmung der fettigen Degeneration des M. supraspinatus. Dagegen scheint die Aussagekraft des Scherwellenultraschalls im vorgestellten Kollektiv eher begrenzt. Aufgrund der sehr kurzen Datenaufnahmezeit des modellbasierten T1-Mappings im Vergleich zur SPLASH-Technik scheint diese Methode äußerst vielversprechend für zukünftige Anwendungen.

Literatur

- [1] Goutallier et al., Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot. 85, 668–76 (1999)
- [2] Fuchs et al., J. Shoulder Elbow Surg. 8, 599–605 (1999)
- [3] Lippe et al., Arthroscopy 28, 154–9 (2012)
- [4] Slabaugh et al., Am. J. Sports Med. 40, 1728–34 (2012)
- [5] Köstler et al., Rofo 174, 991–995 (2002)
- [6] Kenn et al., Eur Radiol. 14, 2331–2336 (2004)
- [7] Tran-Gia et al., Magn Reson Imag 32, 1021–1030 (2014)

P 12 Wassergehaltskartierung des menschlichen Gehirns – Vergleich quantitativer magnetresonanztomographischer Methoden

H. J. Zöllner^{1,2}, G. Oeltzschner^{3,4}, F. Wickrath², H.-J. Wittsack², A. Schnitzler¹

¹Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Düsseldorf, Deutschland

²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland

³The Johns Hopkins University School of Medicine, Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Baltimore, MD, Vereinigte Staaten von Amerika

⁴IF.M. Kirby Center for Functional Brain Imaging, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD, Vereinigte Staaten von Amerika

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die vorliegende Studie vergleicht anhand eines Probandenkollektivs drei verschiedene Methoden zur Wassergehaltskartierung des Gehirns im Hinblick auf ihre kurz- und langfristige Reproduzierbarkeit sowie ihre klinische Anwendbarkeit. Zusätzlich wurde die Variabilität innerhalb des Kollektivs und zwischen den Methoden für verschiedene Gewebeklassen des Gehirns (graue / weiße Substanz, Zerebrospinalflüssigkeit) untersucht. Zwischen den Methoden ergaben sich signifikante Unterschiede für die quantitativen Wassergehaltswerte innerhalb der Gewebeklassen, jedoch nicht für die Reproduzierbarkeit. Die Resultate können als Hilfestellung zur Wahl der geeigneten Methode künftiger Studien dienen.

English:

The present study compares three water mapping methods within the human brain. Short-term and long-term intra-subject reliability as well as clinical usability were investigated. The inter- and intra-subject variability within the different brain compartments (grey matter, white matter and cerebrospinal fluid) were evaluated. There were no significant differences observed in reproducibility. The evaluated water content values within the brain compartments showed significant differences between the different methods. The findings could serve as basis to select a suitable method future studies.

Fragestellungen: Die quantitative Bestimmung des Wassergehalts des Gewebes spielt innerhalb der neurologischen Forschung eine zunehmend wichtige Rolle. Zahlreiche Pathologien (Hirntumore (Lüdemann et al., 2009), Multiple Sklerose (Laule et al., 2004) oder hepatische Enzephalopathie (Neeb, Ermer, Stocker, & Shah, 2008)) sind mit einer Änderung des Wassergehalts im Gehirn assoziiert. Verschiedene Methoden zur quantitativen Wassergehaltskartierung mit Hilfe der MRT sind entwickelt worden (Tab. 1). Die hier verwendeten Methoden nach (Fatouros & Marmarou, 1999) (a), (Sabati & Maudsley, 2013) (b) und (Neeb et al., 2008) (c) unterscheiden sich erheblich im Hinblick auf Akquisitionszeiten, Nachverarbeitung und die Anforderungen an die Datenqualität. Die vorliegende Studie vergleicht anhand eines Probandenkollektivs die quantitativ ermittelten Wassergehaltswerte der drei Methoden. Die Resultate dieser Studie können als Hilfestellung bei der Wahl der geeigneten Methode für künftige Studien zum Wassergehalt des Gehirns dienen.

Material und Methoden: Bilddaten für alle drei Methoden wurden sequentiell in 10 gesunden Probanden (mittleres Alter \pm Standardabweichung: $24 \pm 3,6$ Jahre; 6M / 4F) aufgenommen. Eine Gruppe (n=5) wurde zur Untersuchung der kurzfristigen Reproduzierbarkeit nach 15 Minuten inklusive Verlassen des Scanners und Repositionierung des Probanden erneut untersucht. Die zweite Gruppe (n=5) wurde nach einer Woche wiederholt untersucht. Sämtliche Messungen wurden an einem klinischen 3-Tesla-MRT (Siemens MAGNETOM Trio A TIM System, Siemens Healthcare AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Das Messprotokoll beinhaltete alle für die drei Methoden (a), (b) und (c) notwendigen MR-Sequenzen (Tab. 2). Zunächst wurden sechs Inversion-Recovery-Scans mit variierenden Inversionszeiten für die Erstellung einer T1-Karte für die Methode (a) aufgenommen. Es folgten vier Gradientenecho-Sequenzen mit verschiedenen Flipwinkeln für die Methode (b). Die Messungen für Methode (c) umfassten eine Multigradientenecho-Sequenz zur Ermittlung der Protonendichte und eine Doppel-Gradientenecho-Sequenz zur Korrektur der T1-Sättigung. Um eine volle Relaxation zu ermöglichen, wurde vor den folgenden Echo-Planar-Imaging-Sequenzen (EPI, Flipwinkel 30° und 90°) jeweils eine Pause von 30s eingehalten. Diese dienen zur Bestimmung der B1-Inhomogenitäten. Nach einer weiteren Pause von 30s wurde ein EPI-Scan (Flipwinkel 30°) mit der Körperspule als Empfangspule durchgeführt, um eine Korrektur des Empfangsprofils der Kopfspule zu ermöglichen. Abschließend wurde ein hochaufgelöster anatomischer Scan (T1-gewichtete transversale 3D-MPRAGE) ausgeführt.

Zur Auswertung der akquirierten Daten wurde ein Skript in MATLAB (MathWorks Inc, Natick, MA, USA) entwickelt, welches Wassergehaltsatlanten für das Gesamtkollektiv und die Untergruppen (kurz- und langfristige Reproduzierbarkeit) sowie Gewebemasken erzeugt. Die Gewebemasken ermöglichten die Ermittlung der Maxima und der Varianz eines Gauß-Fits innerhalb der Gewebeklassen und umfassten zur Reduktion des Partialvolumeneffekts nur Pixel mit einer Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit von >99 % zur jeweiligen Gewebeklasse. Die Berechnung der Wasserkarten nach (a) erfolgte mittels Stroketool (Digital Image Solutions, Frechen, Deutschland). Mit SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, GB), wurden die anatomischen Aufnahmen segmentiert, die Wassergehaltskarten darauf ko-registriert sowie in den MNI-152-Standardraum normalisiert. Die erhaltenen Wassergehaltsatlanten wurden für alle Methoden und Gewebeklassen miteinander verglichen (ANOVA mit Posthoc-Tukey-Test $\alpha = 0.05$). Die Reproduzierbarkeit aller Methoden wurde anhand der Mittelwerte der initialen und der

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

wiederholten Messung jedes Probanden für die jeweilige Gewebeklasse mit gepaarten t-Tests verglichen ($\alpha = 0.05$). Sämtliche statistischen Tests wurden mit GraphPad 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla/CA, USA) durchgeführt.

Zusätzlich wurde eine Analyse mittels des Reproduzierbarkeitskoeffizienten (RPC; 95 % der Differenzen aus der initialen und der wiederholten Messung sollten absolut kleiner als zwei Standardabweichungen der Differenzen sein. Dieser Betrag wird als Reproduzierbarkeitskoeffizient bezeichnet) durchgeführt.

Ergebnisse: Die Gegenüberstellung ihrer Wassergehaltskarten zeigt deutliche Unterschiede zwischen den drei Methoden (Abb. 1a-c)). Der Atlas nach (a) (Abb. 1a) zeigt klar differenzierbare WM- und GM-Übergänge sowie kein relevantes Bild-Rauschen. Innerhalb der lateralen Ventrikel (LV) wird der Wassergehalt im Vergleich zum Idealwert (99-100%) unterschätzt, da der Zusammenhang zwischen T1-Relaxationszeit und dem Kehrwert des Wassergehalts für große Relaxationszeiten ($T1 > 2000$ ms) nicht mehr als linear angenommen werden kann. Partialvolumeneffekte können an den Ventrikelrändern aufgrund der geringen Bildauflösung zu einer weiteren Unterschätzung führen.

Der Atlas nach (b) (Abb. 1b) zeigt ein deutlich stärkeres Bild-Rauschen, wobei die Schwankungen innerhalb der Zerebrospinalflüssigkeit deutlich größer sind als innerhalb des Parenchyms. Jedoch zeigt der Atlas detaillierte Übergänge zwischen den verschiedenen Kompartimenten.

Der Atlas nach (c) (Abb. 1c) zeigt einen homogenen Wassergehaltsatlas, welcher deutlich geringere Schwankungen und Partialvolumeneffekte zeigt als die vorher beschriebenen Atlanten. Tabelle 3 zeigt, dass alle Methoden für die weiße Substanz stabile Wassergehaltswerte ermitteln, die im Rahmen der Messgenauigkeit mit Literaturwerten übereinstimmen. Die Mittelwerte der Methoden (a) und (c) unterscheiden sich leicht, aber signifikant ($p = 0,0043$).

Signifikante Differenzen zeigen sich für die Wassergehaltswerte der grauen Substanz nach Methode (a) zu den beiden anderen Methoden ((a) vs. (b): $p = 0,001$ & (a) vs. (c): $p < 0,0001$). Die Mittelwerte der Methoden (b) und (c) reproduzieren die Literaturwerte besser. Die Standardabweichung des Wassergehalts ist für die graue Substanz deutlich höher als für die weiße Substanz. Die hohe Variabilität könnte im Zusammenhang mit der unregelmäßigen Verteilung der kortikalen grauen Substanz und daraus resultierenden Partialvolumeneffekte stehen.

Innerhalb der Zerebrospinalflüssigkeit liefert lediglich Methode (c) Werte im Bereich der Literaturwerte.

Weder für die kurzfristige, noch für die langfristige Reproduzierbarkeit ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Methoden oder Gewebeklassen. Eine weitere Analyse mittels des Reproduzierbarkeitskoeffizienten zeigte für die Methode (a) die größte Reproduzierbarkeit (RPC kurzfristig: 1,3 %; langfristig: 0,5 %). Methoden (b) und (c) zeigten eine geringere Reproduzierbarkeit mit RPC von 4,4 % (kurzfristig) und 4,8 % (langfristig) (b) bzw. 2,3 % (kurzfristig) und 4,3 % (langfristig) (c). Die RPC sind jeweils als relativer Wassergehalt angegeben. Tabelle 1 zeigt deutliche Unterschiede zwischen den Akquisitionszeiten der Methoden, wobei Methode (b) die schnellste Ermittlung der Wassergehaltswerte erlaubt.

Die in Tabelle 1 gezeigten Zeiten für die Nachverarbeitung (AMD FX™-8350 Eight-Core @ 4.01 GHz; 12 GB RAM) dienen vor allem dem relativen Vergleich zwischen den Methoden. Hierbei ergab sich die Rangfolge (a), (b), (c).

Schlussfolgerung: Die Methode (a) zeichnet sich vor allem durch die, im Vergleich zu den anderen Methoden, größte Reproduzierbarkeit und den geringsten Aufwand in der Nachverarbeitung aus. Die Methode könnte anhand exakterer Kalibrierung oder Korrekturen für Inhomogenitäten weiter verbessert werden. Nachteilig ist die lange Messzeit. Die Wassergehaltskartierung nach (b) qualifiziert sich insbesondere durch die geringe Dauer der Akquisition und der Nachverarbeitung sowie die hohe Bildauflösung. Die Bestimmung des Wassergehaltes nach (c) besitzt eine hohe Qualität durch eine Vielzahl an Korrekturen, weshalb diese innerhalb der klinischen Routine Verwendung finden könnte. Sie liefert die geringsten Abweichungen zu gravimetrisch ermittelten Literaturwerten nach (Takagi, Shapiro, Marmarou, & Wisoff, 1981). Die Dauer der Akquisition ist im Bereich zwischen den beiden anderen Methoden angesiedelt. Nachteilig ist der große zeitliche Aufwand der Nachverarbeitung.

Anhang 1

Methode	Abkürzung	Akquisitionszeit [min:s]	Nachverarbeitung [min]
(Fatouros & Marmarou, 1999)	(a)	18:48	7
(Sabati & Maudsley, 2013)	(b)	7:48	12
(Neeb et al., 2008)	(c)	11:56	40

Tab. 1: Übersicht der Methoden – Akquisitions- und Nachverarbeitungszeiten (AMD FX™-8350 Eight-Core @ 4.01 GHz; 12 GB RAM).

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Anhang 2

Sequenz	TE/ms	TR/ms	T1/ms	FA/°	FoV/mm ² matrix	Schichtdicke/mm Lücke/mm Schichtanzahl	Spule	Methode
Inversion Recovery	99	10980	{75;150; 400;800; 1300;1900}	180	256x192 256x192	4 1 30	Kopf	Fatouros
FLASH (GE)	3,76	8,40	-	{4;15; 23;27}	256x192 256x192	1 0,2 160	Kopf	Sabati
FLASH (GE)	{4;9; 14;19; 24;29; 34;39}	2140	-	40	256x192 256x192	2 1 50	Kopf	Neeb
FLASH (GE)	{4, 9}	638	-	70	256x192 256x192	2 1 50	Kopf	Neeb
EPI	16	30000	-	{40,90}	256x192 64x48	2 1 50	Kopf	Neeb
EPI	16	30000	-	90	256x192 64x48	2 1 50	Körper	Neeb
MP-RAGE	4,6	1950	900	9	256x192 512x384	1 0 176	Kopf	anatomisch

Tab. 2: Übersicht Sequenzparameter – Sequenzparameter der verschiedenen Methoden zur Wassergehaltskartierung. Sequenzparameter in geschweiften Klammern werden variiert

Anhang 3

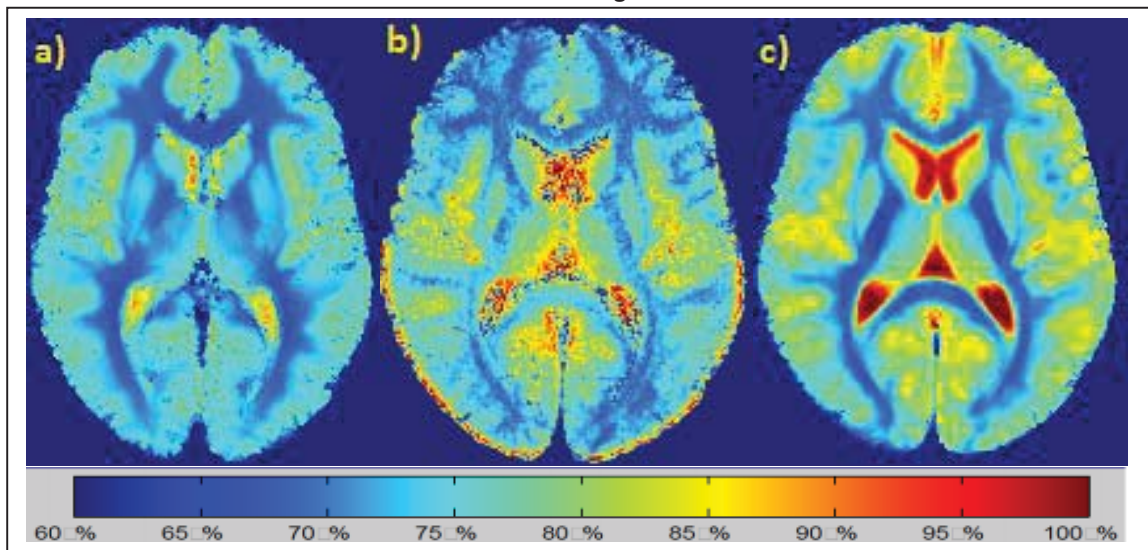


Abb. 1: Normalisierter Wassergehaltsatlas – Darstellung im Wertebereich von 60 % bis 100 %. Für Methode (a) definiert durch die lineare Regression von Literatur-Wassergehaltswerten und gemessenen T1-Werten, für Methoden (b) und (c) normiert über den Median der lateralen Ventrikel als 100 %-Referenz (repräsentative Schicht 85). Methode nach a) (Fatouros & Marmarou, 1999), b) (Sabati & Maudsley, 2013) und c) (Neeb et al., 2008)

Anhang 4

Methode	WM		GM		CSF	
	mean	SD	mean	SD	mean	SD
(Fatouros & Marmarou, 1999)	70,9	5,2	76,5	5,8	79,1	9,6
(Sabati & Maudsley, 2013)	70,7	5,6	78,8*	8,9	89,2	21,1
(Neeb et al., 2008)	69,8*	3,2	79,1**	7,7	92,9	9,4

Tab. 3: Statistik der Wassergehaltsatlanten – Statistische Auswertung der verschiedenen normalisierten Wassergehaltsatlanten des Probandenkollektivs. Relativer Wassergehalt bezogen auf Liquor = 100 %. Jeweils das Maximum und die Varianz des Gauß-Fits über die segmentierten Pixel. * signifikanter Unterschied zur Methode nach (Fatouros & Marmarou, 1999) ($p < 0,05$); ** hoch signifikanter Unterschied zur Methode nach (Fatouros & Marmarou, 1999) ($p < 0,001$)

Literatur

- [1] Fatouros, P. P., & Marmarou, A. (1999). Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *Journal of Neurosurgery*, *90*(1), 109–115. <http://doi.org/10.3171/jns.1999.90.1.0109>
- [2] Laule, C., Vavasour, I. M., Moore, G. R. W., Oger, J., Li, D. K. B., Paty, D. W., & MacKay, A. L. (2004). Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *251*(3), 284–293. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0306-6>
- [3] Lüdemann, L., Warmuth, C., Plotkin, M., Förschler, A., Gutberlet, M., Wust, P., & Amthauer, H. (2009). Brain tumor perfusion: Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging using T1, T2, and contrast, pulsed arterial spin labeling, and H215O positron emission tomography. *European Journal of Radiology*, *70*(3), 465–474. <http://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.02.012>
- [4] Neeb, H., Ermer, V., Stocker, T., & Shah, N. J. (2008). Fast quantitative mapping of absolute water content with full brain coverage. *NeuroImage*, *42*(3), 1094–1109. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.060>
- [5] Sabati, M., & Maudsley, A. A. (2013). Fast and high-resolution quantitative mapping of tissue water content with full brain coverage for clinically-driven studies. *Magnetic Resonance Imaging*, *31*(10), 1752–1759. <http://doi.org/10.1016/j.mri.2013.08.001>
- [6] Takagi, H., Shapiro, K., Marmarou, A., & Wisoff, H. (1981). Microgravimetric analysis of human brain tissue: correlation with computerized tomography scanning. *Journal of Neurosurgery*, *54*(6), 797–801. <http://doi.org/10.3171/jns.1981.54.6.0797>

P 13 Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3D UTE time-of-flight sequence

P. Winter¹, T. Kampf¹, F. Gutjahr¹, W. Bauer², P. Jakob¹, V. Herold¹

¹Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

²Universitätsklinik Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Würzburg, Deutschland

Abstract:

German:

Eine selbstnavigierte Methode für retrospektive Time-of-Flight (TOF) Angiographie Messungen im Mäuseherzen wird vorgestellt. Die präsentierte Technik nutzt eine radiale Trajektorie und einen Readout mit ultrakurzer Echo Zeit (UTE) sowie ein 3D Multi Slab Aufnahmeschema für eine volle Abdeckung des Herzens. Ein Navigator Signal wurde aus dem Signal des k-Raum Zentrums extrahiert und für eine retrospektive Synchronisation mit dem Herzschlag und zum Atem Gating verwendet. Für eine zeitaufgelöste Cine-Aufnahme des Gefäßbaums wurden 3D-Bilder zu verschiedenen Herzphasen rekonstruiert.

English:

A self-navigated method is proposed for retrospective time-of-flight (TOF) angiography measurements [1] in the mouse heart. The presented technique uses a radial trajectory with an ultra short echo time (UTE) read-out and a 3D multi slab acquisition scheme for full coverage of the heart. A self-navigation signal was extracted from the center k-space signal and used for cardiac synchronization and breath gating. 3D images at multiple cardiac phases were reconstructed for a time-resolved cine of the vascular tree.

Introduction: The assessment of the vessel morphology of the cardiovascular system is of great interest since it is a potential diagnostic tool for the early detection of cardiovascular diseases such as the coronary heart disease. However, the full coverage of the vascular tree with magnetic resonance is challenging due to the high spatial resolution needed and the necessity of a stable cardiac synchronization signal as well as breath gating in order to reduce motion artifacts. Further limitations arise by the signal dephasing caused by the blood flow and inhomogeneities of the B_0 field. In this work a UTE-based time-of-flight [1] sequence is proposed for high-resolution 3D Cine measurements of the cardiovascular tree. The UTE sequence reduces the influence of flow artifacts and B_0 inhomogeneities due to its short echo time [2] and was also used to achieve stable wireless cardiac synchronization and breath gating.

Material and Methods: All measurements were performed at a 7T small animal system with a 470 mT/m gradient system and a 35 mm birdcage coil for transmit and receive. Healthy C57/BL6 mice were anesthetized with an isoflurane inhalation (1.7 vol.% in oxygen). For data acquisition a custom-built multi slab 3D UTE sequence was used. The scan parameters were: TR/TE=3.0/0.57 ms, sampling bandwidth 200 kHz and a Hermite pulse for excitation (duration 0.2 ms, flip angle 30°). The spatial encoding was performed with a randomized 3D radial trajectory, which exhibited a sampling density adapted to the FOV [3] in order to improve the sampling efficiency. A set of 7 slabs with a thickness of 3 mm and an overlap of 1 mm, respectively, was acquired in order to achieve full 3D coverage of the mouse heart (see Fig. 1). The scan time of the complete measurement was 44 minutes. Cardiac and respiratory signals were afterwards extracted from the center k-space signal using matched filters [4] with different filter widths. Both signals were used for cardiac motion synchronization and breath gating. 3D cine images with an isotropic spatial resolution of 100 μm^3 were reconstructed at 20 different cardiac phases using a KWIC filter selection of the projections. All retrospective data analysis and reconstructions were performed with MATLAB (The Mathworks, Natick, USA) according to the workflow described in [5].

Result: Fig. 2a displays exemplary sections of the cardiac self-gating signal. In all 7 3D slabs strong modulations of center k-space signal due to the blood flow (see arrows) could be observed. The center k-space signal could also be used for the extraction of respiratory signals (see Fig. 2b). Both signals were utilized for the reconstruction of 3D images at different phases in the cardiac cycle. Fig. 3 shows maximum intensity projections (MIP) of the beating heart at 6 different cardiac phases that display the blood flow through the vascular tree around the heart.

Conclusion: This work demonstrates the feasibility of completely wireless TOF measurements in the mouse heart. The proposed technique provides high-resolution 3D images of the heart and the cardiovascular tree at different cardiac phases and is less sensitive to flow artifacts due to its short echo time.

Appendix 1

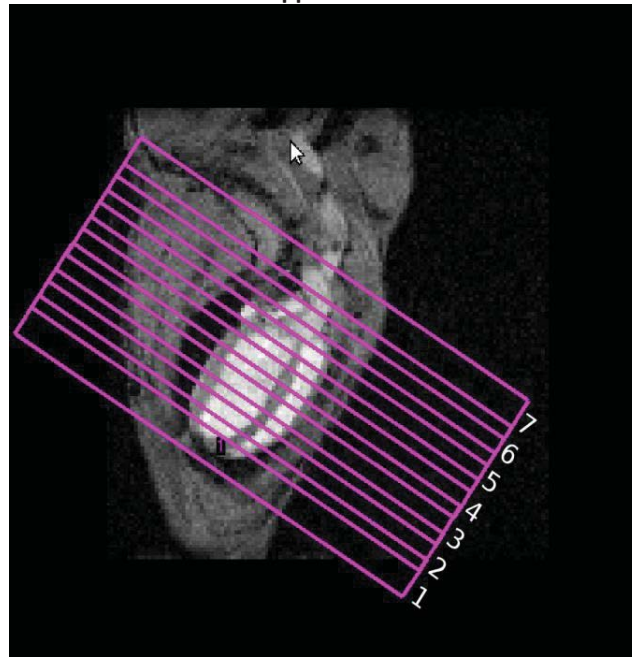


Fig.1: Positioning of the 7 overlapping 3D slabs in the mouse heart.

Appendix 2

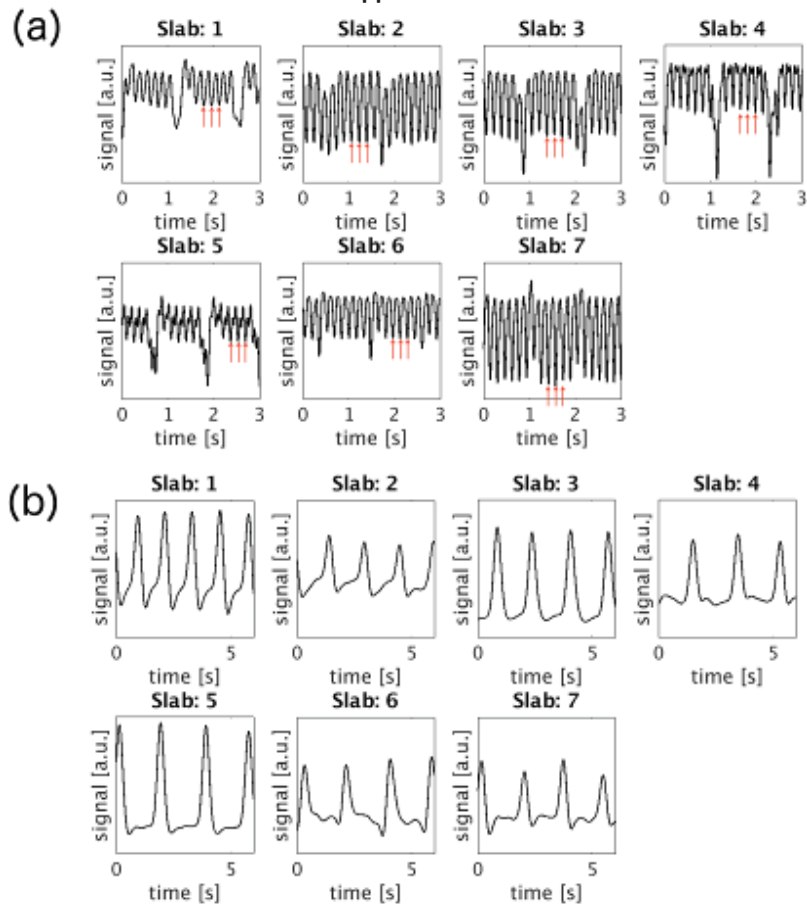


Fig. 2: (a) Exemplary sections of the cardiac signals obtained from the center k -space signal of the 7 3D slab measurements. In all slabs strong signal modulations due to the blood flow (arrows) are noticeable.
 (b) Respiratory signals obtained from the same data set.

Appendix 3

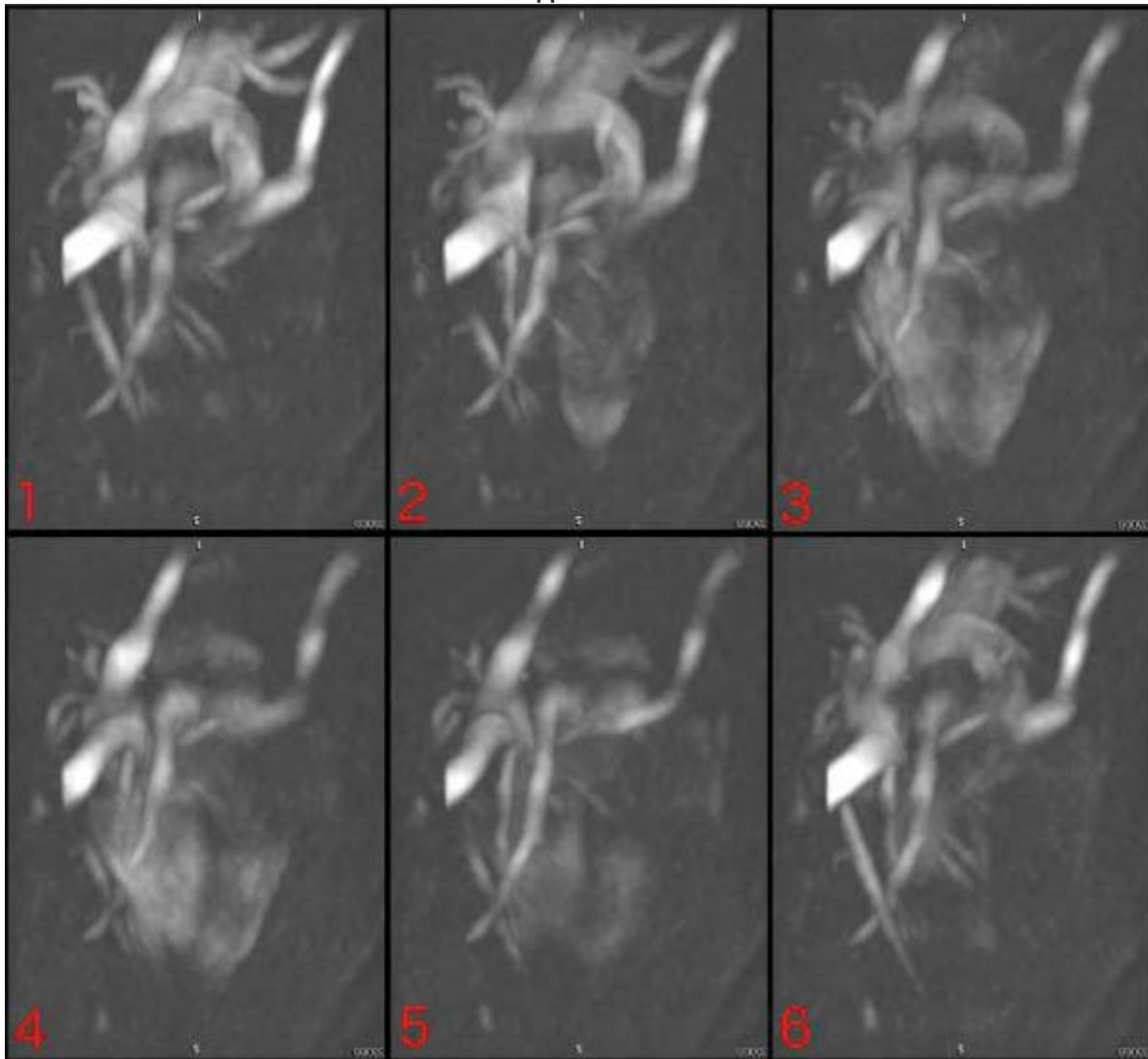


Fig. 3: Maximum Intensity Projections (MIP) of the mouse heart at different cardiac phases.

Literature

- [1] Dagirmanjian A et al.: High resolution, magnetization transfer saturation, variable flip angle, time-of-flight MRA in the detection of intracranial vascular stenoses, *J Comput Assist Tomogr*, 1995, 19:705-706.
- [2] Hoerr et al.: Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (UTE) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields, *J Cardiovasc Magn Resonance*, 2013, 15:59.
- [3] Larson et al.: Anisotropic Field-of-Views in Radial Imaging, *IEEE Trans Med Imag*, 27:47-57.
- [4] Turin, G.L.: An introduction to matched filters, *IRE Transactions on Information Theory*, 6: 311-329.
- [5] Winter et al.: Fast retrospectively triggered local pulse-wave-velocity measurements in mice with CMR-microscopy using a radial trajectory, *Jour Cardiovasc Magn Resonance*, 2013, 15:88.

P 14 Glutamaterge Neurotransmission bei Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung: eine 3T Magnetresonanztomographie-Studie

J. Bauer¹, S. Chrysanthou², P. Ohrmann², H. Kugel¹

¹Universitätsklinikum Münster, Institut für Klinische Radiologie, Münster, Deutschland

²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Münster, Deutschland

Deutsch:

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung äußert sich u. A. durch Defizite in der Emotionsregulation. Im Fokus bildgebender Studien steht das fronto-limbische System. Die in dieser MRS-Studie gefundenen Befunde lassen auf eine glutamaterge Dysfunktion in diesen Bereichen schließen. Zudem zeigt sich ein Zusammenhang von Glutamat+Glutamin mit der Borderlinesymptomatik.

Englisch:

Borderline personality disorder is indicated among others by deficits in emotion regulation. Imaging Studies focused on fronto-limbic network. In this MRS-study we could find evidence for glutamatergic dysfunction in this network. Additionally we could find an interrelation between glutamate+glutamin and borderline symptomatology.

Fragestellungen: Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist eine schwere psychische Erkrankung, die sich durch Defizite in der Emotionsregulation, Impulskontrolle und Affektregulation äußert. In bisherigen Bildgebungsstudien konnten sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen insbesondere im fronto-limbischen Netzwerk nachgewiesen werden (Krause-Utz et al, 2014). Jedoch haben bisher nur wenige Studien die Spektroskopie genutzt, um den Metabolitenstoffwechsel bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung zu untersuchen. Bisherige Erkenntnisse lassen auf eine glutamaterge Dysfunktion schließen (Atmaca et al, 2015; Hoerst et al, 2010b; Rüscher et al, 2010).

In der vorliegenden Studie werden mit der Magnetresonanztomographie zwei für die Emotionsverarbeitung relevante Hirnareale untersucht. Auf Grund der Vorbefunde erwarten wir im anterioren Cingulum (ACC) eine erhöhte Konzentration des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung, die in einem Zusammenhang mit der Borderlinesymptomatik steht. Für den Nucleus Accumbens (NAcc), welcher als subkortikale Struktur in den Basalganglien wesentlich im mesolimbischen System in Emotionsverarbeitungsprozesse eingebunden ist, erwarten wir eine ebenfalls eine glutamaterge Dysregulation.

Material und Methoden: In diese Studie wurden 27 Patientinnen (Durchschnittsalter 28,7 [\pm 8,9] Jahre), welche die Diagnosekriterien nach DSM-IV für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung erfüllten, und 29 gesunde Frauen (Durchschnittsalter 27,3 [\pm 8,7] Jahre) eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren Diagnosen einer schizophrenen Psychose, Bipolar I Störung, momentaner Drogen- bzw. Alkoholkonsum sowie eine derzeitige depressive Episode. Als klinischen Fragebögen wurden eingesetzt State-Trait Anxiety Inventory (Laux et al, 1981), Beck Depression Inventory (Beck et al, 1961), Barratt Impulsiveness Scale (German version; Barratt 1985), Borderline Symptom List (BSL; Bohus et al, 2007).

Die Einzel-Voxel ¹H-Spektroskopie-Messungen erfolgten an einem 3 Tesla Scanner (Philips Gyroscan Intera 3T) mit einer PRESS (Point Resolved Spectroscopy Sequence) Pulssequenz mit folgenden Parametern: TE 32 ms, TR 2000 ms, 2048 Datenpunkte, Bandbreite 2000 Hz, iterativer shim und Wasserunterdrückung. Die VOI (Volume Of Interest) mit jeweils 15 mm isotroper Kantenlänge (3,375 ml) wurden in zwei für Emotionsregulationsprozesse relevante Hirnstrukturen platziert: Bilateral im prägenualen ACC sowie im linken NAcc (siehe Abb1). Zusätzlich wurde ein hochauflösender T1 gewichteter 3D Datensatz akquiriert.

Die Analyse der spektroskopischen Daten erfolgte mit LCModel (Provencher, 1993) inklusive einer Wirbelstromkorrektur sowie einer Wasserskalierung an ein nicht-unterdrücktes Wassersignal der entsprechenden VOI. Um die Metabolitenkonzentrationen hinsichtlich des Anteils an CSF (Cerebrospinal fluid) in der VOI zu korrigieren, wurde der zuvor erhobene hochauflösende anatomische Datensatz auf Basis des VBM5-Algorithmus [VBM5, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>] segmentiert. In beiden untersuchten Regionen ergaben sich keine signifikanten Volumenanteile für graue Substanz, weiße Substanz und CSF zwischen Patienten und Kontrollen.

Für die weitere Analyse wurden nur Metabolitenkonzentrationen mit einer unteren Cramér-Rao-Grenze (CRLB) von kleiner 20% akzeptiert.

Ergebnisse: Im ACC zeigte sich eine signifikant höhere ($p = 0,015$) Konzentration des Neurotransmitters Glutamat (GLU) im Patientenkollektiv ($12,28 \pm 1,06$ IU) gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe ($11,45 \pm 1,29$ IU). Für weitere Metabolitenkonzentrationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Im NAcc wiesen die Patienten eine signifikant höhere ($p = 0,034$) Konzentration für N-Acetyl-Aspartat inklusive N-Acetyl-Aspartat-Glutamat (NAA + NAAG = tNAA) im Vergleich der gesunden Kontrollprobanden auf (Patienten $10,34 \pm 0,98$ IU; Kontrollen $9,74 \pm 0,84$ IU). Weitere Metabolitenvergleiche zeigten auch für den NAcc keine weiteren signifikanten Unterschiede.

Für die Borderlinesymptomatik (BSL) in der Patientengruppe zeigte sich ein positiver Zusammenhang mit Glutamat + Glutamin (GLX) im NAcc ($p = 0,022$; $r = 0,551$), jedoch eine negative Korrelation im ACC ($p = 0,006$; $r = -0,548$)

Schlussfolgerung: Eine erhöhte Konzentration des wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat im ACC bei Patientinnen mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung unterstützt die Hypothese einer präfrontalen glutamatergen Dysregulation und steht im Einklang mit den Daten von Hoerst et al (2010) und Rüscher et al (2010). Der ACC ist involviert in kognitive als auch affektive Netzwerke und ist somit assoziiert mit Symptomen der Borderline-Persönlichkeitsstörung wie Impulsivität, kognitive Verzerrung und affektive Instabilität. Interessanterweise berichteten auch Ende et al 2015 von einem positiven Zusammenhang zwischen Glutamat und Impulsivität im ACC bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung und einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung.

Zusammenhänge zwischen GLX und der Borderlinesymptomatik zeigten sich für beide Regionen, jedoch mit gegenläufigen Ergebnissen. Die GLX Konzentration –als Summe aus Glutamat und Glutamin– spiegelt den gesamten glutamatergen Stoffwechsel von der Ausschüttung als GLU in den synaptischen Spalt über die Aufnahme durch Astrozyten und Umwandlung zu GLN bis zur Diffusion zurück in das präsynaptische Neuron und Umwandlung zu GLU wieder. Die gegenläufigen Zusammenhänge könnten durch kompensatorische Wechselwirkungen zwischen kortikalen und subkortikalen Transmittersystemen erklärt werden.

Anhang 1

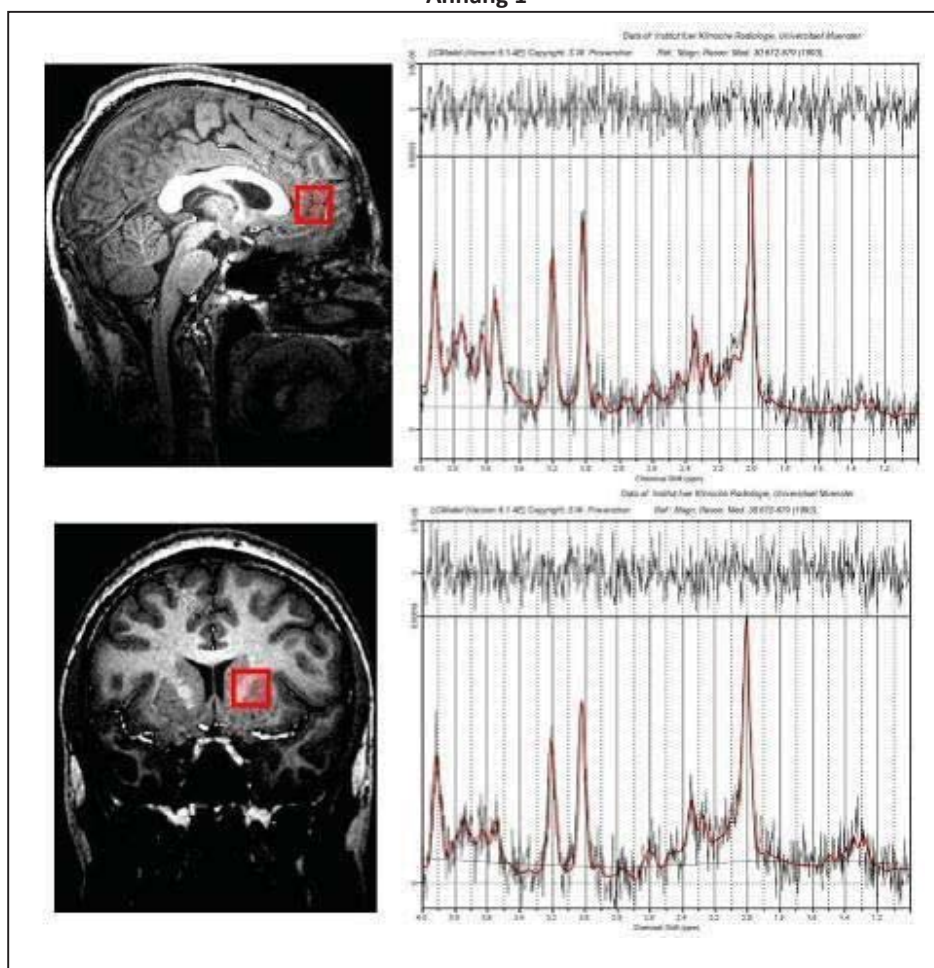


Abb. 1: Lokalisation der VOI im ACC (oben) und NAcc (unten) mit entsprechendem Spektrum

Literatur

- [1] Atmaca M, Karakoc T, Mermi O, Gurkan Gurok M, Yildirim H (2015). Neurochemical alterations associated with borderline personality disorder. *Int J Psychiatry Med.* 48(4):317-24.
- [2] Barratt S (1985). Impulsiveness subtraits: arousal and information processing. In: Spence JT, Hard CE, eds. *Motivation, Emotion, and Personality*. North Holland, the Netherlands: Elsevier Science; 137-146
- [3] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*; 4561-571
- [5] Bohus M, Limberger MF, Frank U, Chapman AL, Kuhler T, Stieglitz RD (2007). Psychometric properties of the Borderline Symptom List (BSL). *Psychopathology* 40 (2) 126- 132
- [6] Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, Bohus M, Sobanski E, Krause-Utz A, Schmahl C (2015). Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology* Epub Jun 4.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

- [7] Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M, Bohus M, Schmahl C, Ende G (2010a). Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Sep;67(9):946-54.
- [8] Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M, Bohus M, Schmahl C, Ende G (2010b). Metabolic alterations in the amygdala in borderline personality disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 67(5):399-405.
- [9] Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C (2014). The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Reports*; 16(3):438.
- [10] Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD (1981). *Das State-Trait-Angstinventar: Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim, Germany: Beltz.
- [11] Provencher SW (1993) Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 30 (6) 672- 679
- [12] Rüsç N, Boeker M, Büchert M, Glauche V, Bohrmann C, Ebert D, Lieb K, Hennig J, Tebartz Van Elst L(2010). Neurochemical alterations in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* 11(2 Pt 2):372-81

P 15 Implementierung von line scanning BOLD-fMRT an einem klinischen 3T - MRT

D. Spitzer¹, J. Bauer¹, C. Faber¹

¹Uniklinik Münster, Inst. f. Klinische Radiologie, Münster, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Mittels line scanning fMRT kann die BOLD Antwort in hoher zeitlicher Auflösung beobachtet werden. Anstelle einer vollständigen Schicht wird nur ein Streifen mittels Frequenzkodierung aufgenommen. Hier wurde line scanning fMRT an einem klinischen 3T Scanner implementiert und die aufgenommenen BOLD Antworten im okzipitalen Kortex mit denen von 2D EPI und FLASH Sequenzen bei einer Echozeit von 30 ms verglichen. In der vorliegenden Arbeit wurde die BOLD Antwort durch visuelle Stimulation in Form von emotionalen Gesichtern hervorgerufen.

English:

Using line scanning fMRI, the temporal evolution of the BOLD response can be acquired with high temporal resolution. Instead of acquiring a complete 2D slice, only one line is observed by frequency encoding. Here, line scanning fMRI was implemented on a clinical 3T scanner, and BOLD time courses were compared to BOLD responses in 2D EPI and FLASH sequences at TE of 30 ms. The recorded BOLD response in the occipital cortex was induced by visual stimulation with emotional faces.

Fragestellungen: In [1] wurde das Prinzip des BOLD fMRT line scannings an einem Kleintier-MRT beschrieben, welches die Aufnahme des BOLD Signals mit hoher zeitlicher und 1D räumlicher Auflösung ermöglicht. Die vorliegende Arbeit betrachtet die Möglichkeit dieses Verfahrens an einem klinischen Scanner zu implementieren und an gesunden Probanden anzuwenden.

Material und Methoden: Sämtliche Messungen wurden an einem klinischen 3 Tesla Gerät (Siemens MAGNETOM Prisma) mit einer 20-Kanal Kopfspule bei einer Echozeit von TE = 30 ms durchgeführt. Zum Vergleich wurden zusätzlich eine EPI- (TR_{total} = 2000 ms, 30 Schichten) und eine FLASH-Sequenz (TR = 40 ms, 1 Schicht, TR_{total} = 3500 ms/Schicht, FA = 22°, Matrix 64 x 64) angewandt, wie sie vom Hersteller zur Verfügung gestellt werden. Für das line scanning wurde eine modifizierte FLASH-Sequenz mit deaktivierter Phasenkodierung genutzt (TR = 100 ms, FA = 22°, 128 Frequenzkodierschritte, 10 mm Schichtdicke). Außerhalb der interessierenden „line“ wurde sämtliches Gewebe durch die Sättigermodule des Herstellers ausgeblendet.

Zur visuellen Stimulation wurde ein Paradigma, bestehend aus 10 s Stimulation (5 emotionale Gesichter/Block aus [2]) und 15 s Ruhephase (Blackscreen), genutzt. Die Gesamtdauer des Paradigmas betrug 8:20 min.

Die Daten der EPI- und FLASH-Sequenz wurden mit SPM8 ausgewertet. Das BOLD-Signal der aktivierten Region wurde ohne weitere Modellannahmen abgeleitet.

Die line scanning Daten wurden entlang der Frequenzkodierichtung Fourier-transformiert. Die Signalintensitäten des okzipitalen Kortex wurden innerhalb jeder „line“ summiert um ein BOLD-Signal abzuleiten.

Ergebnisse: Das Paradigma induzierte eine BOLD-Antwort von bis zu 4 – 5% im okzipitalen Kortex in den line scanning Experimenten. In den 2D FLASH-Messungen wurde nur seltenst eine BOLD-Antwort beobachtet, während mit der 2D EPI-Messungen lediglich ca. 2% Signaländerung beobachtet wurden. Sämtliche Stimulations/Ruhe-Zyklen des line scannings wurden gemittelt (vgl. Abb. 2). Zusätzlich konnte die EPI-Sequenz eine Aktivierung der Amygdala nachweisen, was mit der FLASH aufgrund der schlechteren Zeitauflösung nicht gelang. Die Zeitverläufe der BOLD-Antwort mit EPI und FLASH zeigen ein leicht verzögertes Maximum, 13 s nach Beginn der 10 sekündigen Stimulation.

Schlussfolgerung: Eine Sequenz für line scanning fMRT wurde erfolgreich auf einem klinischen Scanner implementiert und liefert nach visueller Stimulation verlässliche BOLD-Antworten bis ca. 5% Amplitude. Aktuell ist die zeitliche Auflösung auf 100 ms begrenzt, da die Sättigung des Gewebes außerhalb der „line“ eine gewisse Zeit benötigt. Aufgrund von B1-Inhomogenitäten konnten keine BOLD-Signale in tiefer gelegenen Regionen des Gehirns (z.B. Amygdala) nachgewiesen werden. Durch die fehlende Phasenkodierung gewinnt man Zeit, die in eine höhere Auflösung in Frequenzkodierichtung und/oder eine höhere Zeitauflösung als bei EPI-Scans investiert werden kann.

Anhang 1

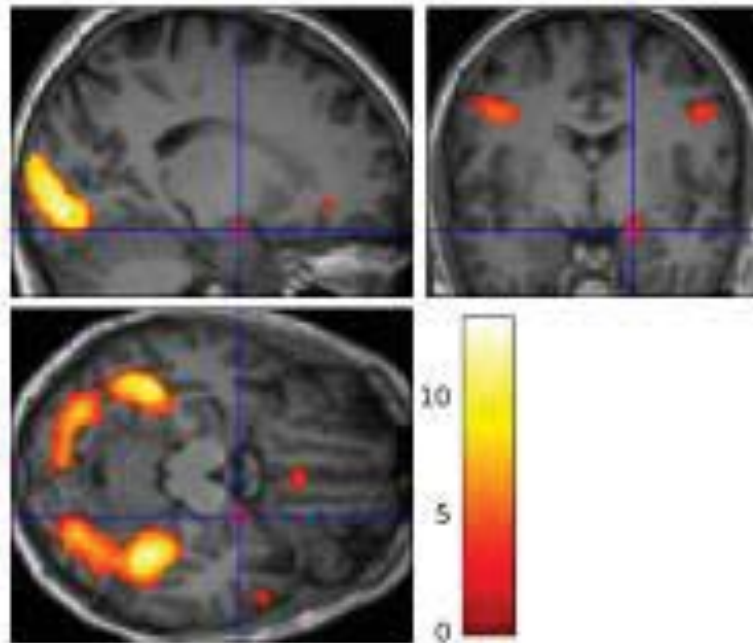


Abb. 1: Aktivierungskarte der EPI-Sequenz, Experiments ausgewertet mit SPM8.

Anhang 2

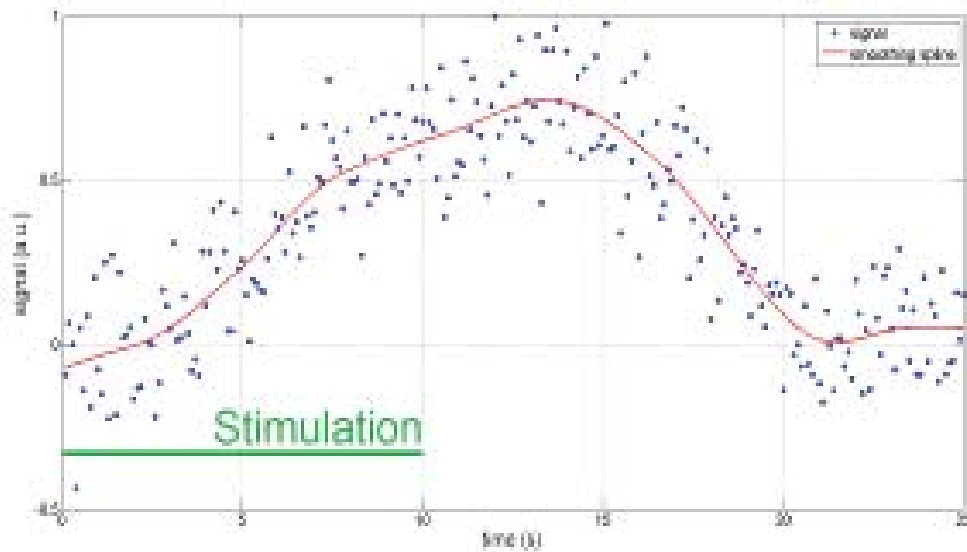


Abb. 2: Gemitteltes BOLD-Signal des line scanning aus insgesamt 20 Stimulationen von 4 Probanden im okzipitalen Kortex. Die Zeitauflösung beträgt 100 ms

Literatur

- [1] Yu X (2014), Nature Methods, 55-58
- [2] Ekman P, Friesen WV. *Pictures of Facial Affect*. Palo Alto: Consulting

P 16 Diffusions-gewichtete MRT der Niere: Optimierte Quantifizierung der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente durch die Padé-Approximation

A. Ljimini¹, R. S. Lanzman¹, H.-J. Wittsack¹

¹Uniklinik Düsseldorf, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Bei der Untersuchung des Diffusionsverhaltens in der menschlichen Niere ist die Berücksichtigung der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente für die optimale Signalquantifizierung relevant. In der vorliegenden Studie wurde ein neues Modell, das Padé Exponent Modell (PEM), zur Quantifizierung des Diffusionssignals und der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente in der menschlichen Niere untersucht und die Ergebnisse mit den gängigen Quantifizierungsmodellen, dem monoexponentiellen und dem statistischen Modell, verglichen. Das PEM zeigt dabei die höchste Genauigkeit bei der Quantifizierung des Diffusionssignals in der Niere von allen untersuchten Modellen.

English:

For the precise quantification of the diffusion signal in the human kidney it is important to consider the non-Gaussian diffusion properties. The purpose of our study was to prove the feasibility of renal diffusion signal and non-Gaussianity quantification by a new model, the Padé exponent model (PEM), and to compare this model with existing models, specifically the monoexponential and the statistical model. The PEM shows the best results in the quantification of the renal diffusion signal of all investigated models.

Fragestellungen: Das Gewebe der menschlichen Niere ist sehr heterogen. Die Annahme, dass die Wasserdiffusion im Nierengewebe einer gaußschen Verteilung ähnelt, wie es derzeit bei der Signalquantifizierung mittels monoexponentiellen Modells geschieht [1], stellt somit ein sehr ungenaues Abbild der tatsächlichen Gegebenheiten dar. Ein neues Modell, das Padé Exponent Modell (PEM) [2], zur Quantifizierung der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente in der menschlichen Niere wurde im Rahmen der Studie evaluiert.

Material und Methoden: Die Diffusionsmessungen wurden an 10 gesunden Probanden (mittleres Alter 32,4±8,9 Jahre) an einem 3T-Ganzkörper-MRT (Magnetom Trio, Siemens AG, Health Care Sector, Erlangen, Deutschland) in Rückenlage durchgeführt. Eine atemgetriggerte EPI-DWI-Sequenz (15 Schichten mit 6mm Schichtdicke; 16 b-Werte (0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750s/mm²); 3 Diffusionsrichtungen; Field of View (FOV): 400 x 375 mm; Matrix 192 x 192; TR/TE 3000/74 ms) wurde coronar akquiriert. Zur Evaluation des Diffusionssignals wurden anschließend Parameterbilder der Nieren mit zwei gängigen Modellen, dem monoexponentiellen Modell

$$S_b = S_0 \cdot \exp(-bADC_{mono})$$

und dem statistischen Modell [3]

$$S_b = S_0 \cdot \exp\left(-bADC_{stat} + \frac{1}{2}\sigma^2 b^2\right)$$

sowie mit dem neuen PEM

$$S_b = S_0 \cdot \exp\left(\frac{-bADC_{pade}}{1+\delta_1 b}\right)$$

berechnet. Anschließend erfolgte die Regressionsanalyse mittels R²-Test und Akaike-Informationskriterium[4], um ein Maß für die mathematische Anpassungsgüte für das DWI-Signal für jedes untersuchte Modell zu kalkulieren.

Ergebnisse: Das PEM zeigt die höchsten ADC Werte sowohl im Nierenmark als auch im Nierenkortex (ADC_{Padé} Mark 3,51±0,59, Kortex 3,98±0,45 x10⁻³ mm²/s) von allen untersuchten Modellen (ADC_{mono} Mark 2,22±0,26, Kortex 2,27±0,12 x10⁻³ mm²/s; ADC_{stat} Mark 3,16±0,44, Kortex 3,27±0,28 x10⁻³ mm²/s) (Abb. 1). Der mittlere Wert der nicht-Gaußschen Komponente δ_1 lag bei 16,4±5,3 für das Nierenmark und 17,6±7,4 für den Nierenkortex. Die Mark-Kortex-Differenzierbarkeit mittels PEM war dabei signifikant besser (p<0,01) als mit beiden anderen Modellen. Des Weiteren zeigt das PEM in allen durchgeführten statistischen Tests, die exakteste Anpassung des Signals an die tatsächlichen Messergebnisse sowohl für das Nierenmark als auch für den Nierenkortex (Abb. 2). Die Ergebnisse der Signalquantifizierung mittels PEM waren dabei signifikant besser (p<0,05).

Schlussfolgerung: Das PEM stellt ein vielversprechendes Modell zur Quantifizierung der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente bei den Diffusionsmessungen in der menschlichen Niere dar. Die mathematische Genauigkeit der Signalquantifizierung mittels PEM war signifikant besser und erlaubte von allen untersuchten Modellen die exakteste Mark-Kortex-Differenzierung. Die klinische Relevanz der nicht-Gaußschen Diffusionskomponente ist derzeit noch unklar und muss in weiteren Studien evaluiert werden.

Anhang 1

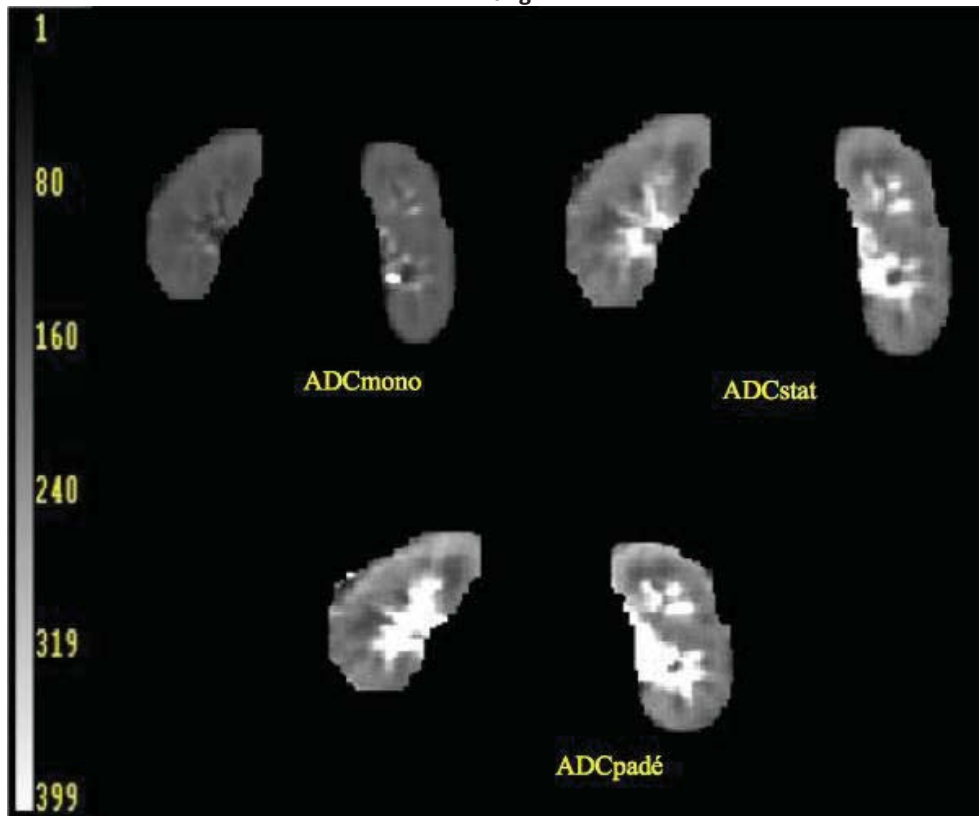


Abb. 1: Beispiel Parameterkarten aus der in vivo Messung für ADC_{mono} , ADC_{stat} und $ADC_{padé}$. $ADC_{padé}$ (in $10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$) weist die höchste Mark-Kortex-Differenzierbarkeit auf ($p < 0,01$).

Anhang 2

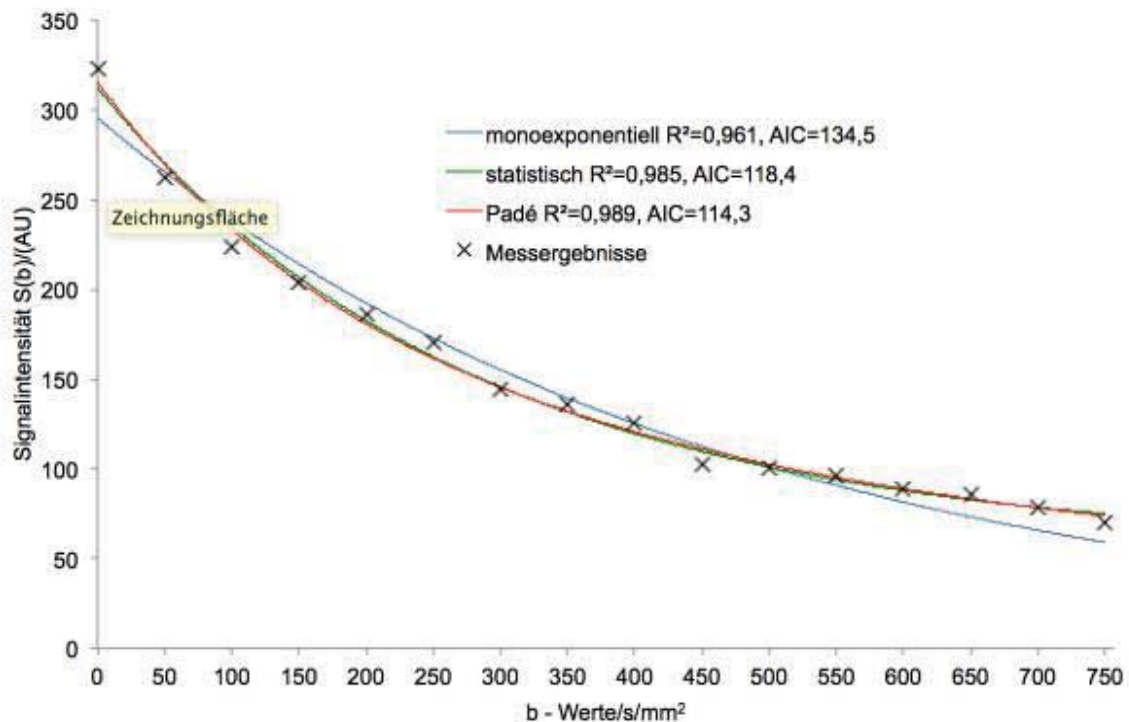


Abb. 2: Exemplarische Datenanpassung für den Nierenkortex. Je näher der R^2 -Wert bei 1 liegt, desto exakter ist die Anpassung. Je niedriger der AIC-Wert ist, desto exakter ist die Anpassung. Das PEM weist den höchsten R^2 - und den niedrigsten AIC-Wert von allen untersuchten Modellen auf.

Literatur

- [1] J. L. Zhang, E. E. Sigmund, H. Chandarana, H. Rusinek, Q. Chen, P.-H. Vivier, B. Taouli, and V. S. Lee, "Variability of Renal Apparent Diffusion Coefficients: Limitations of the Monoexponential Model for Diffusion Quantification¹," *Radiology*, vol. 254, no. 3, pp. 783–792, Mar. 2010.
- [2] A. Kristoffersen, "Optimized quantification of diffusional non-gaussianity in the human brain," *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 38, no. 6, pp. 1434–1444, Dec. 2013.
- [3] D.A. Yablonskiy, G.L. Bretthorst, and J.J.H. Ackerman, "Statistical Model for Diffusion Attenuated MR Signal," *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.*, vol. 50, no. 4, pp. 664–669, Oct. 2003.
- [4] H. Akaike, "Information Theory and an Extension of the Maximum Likelihood Principle," in *Breakthroughs in Statistics*, S. Kotz and N.L. Johnson, Eds. Springer New York, 1992, pp. 610–624.

P 17 Myokardiale First-Pass-Perfusionsmessung mit MS-CAIPIRINHA und radialen Trajektorien

T. Wech¹, M. Braun^{1,2}, D. Stäß^{1,3}, P. Speier⁴, H. Neubauer¹, W. Kullmann², T. Bley¹, H. Köstler¹

¹Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Würzburg, Deutschland

²Hochschule für angewandte Wissenschaften Würzburg-Schweinfurt, Institut für Medizintechnik, Schweinfurt, Deutschland

³University of Queensland, Centre for Advanced Imaging, Brisbane, Australien

⁴Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Es wurde eine Bildgebungstechnik zur Messung der myokardialen Gd-First-Pass-Perfusion mit erhöhter anatomischer Abdeckung entwickelt. Die Methode verwendet eine unterabgetastete radiale MS-CAIPIRINHA Akquisition sowie eine iterative Rekonstruktion unter Ausnutzung der Parallelen Bildgebung.

English:

An imaging technique was developed to measure the myocardial Gd-first-pass-perfusion with extended anatomical coverage. The method uses undersampled radial MS-CAIPIRINHA for data acquisition and an iterative reconstruction exploiting parallel imaging.

Fragestellungen: Die simultane Multi-Schicht-Technik MS-CAIPIRINHA [1] ist eine effektive Methode, um die anatomische Abdeckung in MR-Akquisitionen zu erhöhen. Das ist insbesondere für die zeitkritische Untersuchung der myokardialen Perfusion attraktiv, bei der kartesisches MS-CAIPIRINHA häufig mit einer „in-plane“ Beschleunigung auf Basis der Parallelen Bildgebung kombiniert wird [2]. Hohe Beschleunigungsfaktoren in der Schicht können allerdings zu hohen g-Faktoren führen, die wiederum eine Auswertung der Perfusionsbildgebung erschweren. Dahingegen verspricht MS-CAIPIRINHA in Verbindung mit radialen Trajektorien [3, 4] eine Verringerung des g-Faktors, da die Aliasing-Energie im Vergleich zur kartesischen Aufnahme deutlich inkohärenter überlagert ist.

Material und Methoden: In dieser Arbeit wurde eine sättigungspräparierte und EKG-getriggerte radiale MS-CAIPIRINHA Methode implementiert. Sämtliche Aufnahmen wurde mit Hilfe des in [5] vorgestellten und auf radiale Trajektorien angepassten TurboFLASH Sequenz Prototyps durchgeführt. Der verwendete Dual-Band-Puls besaß eine für aufeinanderfolgende Auslesevorgänge zwischen 0° und 180° alternierende Phase. Der in [3] beschriebene Conjugate-Gradient-SENSE Algorithmus wurde in MATLAB implementiert und zur Bildrekonstruktion verwendet.

Die Perfusionsmessung wurde an einem gesunden Probanden mit 3x2 Schichten pro RR-Interval getestet (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen; Dual-Schicht-Modus; Schichtabstand zwischen benachbarten Schichten 7,7mm; Schichtabstand zwischen simultan aufgenommenen Schichten: 23mm; Schichtdicke: 5mm; Auflösung: 2,5mm x 2,5mm; TE = 1.5ms, TR = 2.6ms, 52 radiale Projektionen pro Bilderpaar; Bildmatrix = 160 x160, 60 RR-Zyklen). Ein Bolus von 6ml Gadovist (Bayer Schering Pharma, Berlin) wurde dazu injiziert. Zusätzlich wurde eine g-Faktor Studie [6] an einem Phantom durchgeführt, um die kartesische und die radiale Trajektorie hinsichtlich der erzielten Bildqualität zu vergleichen (Dual-Schicht-Modus; Schichtabstand zwischen simultan aufgenommenen Schichten: 24mm; Schichtdicke: 8mm; Auflösung: 2mm x 2mm; TE = 1.4ms, TR = 3.1ms; 37 radiale Projektionen / Phasenkodierschritte pro Bilderpaar, Bildmatrix = 128 x 128).

Ergebnisse: Abb. 1 zeigt das Ergebnis der Perfusionsmessung exemplarisch für einen Zeitpunkt. Die inkohärenten Artefakte wurden durch die iterative Rekonstruktion beseitigt, so dass die Bilder in Anbetracht der hohen Beschleunigung eine gute Bildqualität aufweisen. In Abb. 2 ist ersichtlich, dass die radialen Aufnahmen ein höheres SNR als die kartesischen Vergleichsmessungen erzielten.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der g-Faktor Studie zeigten, dass radiales MS-CAIPIRINHA in Bezug auf das SNR der bisher meist angewendeten kartesischen Methode überlegen sein kann. Die vorgestellte Aufnahmetechnik ist somit vielversprechend für eine qualitativ hochwertige Messung der myokardialen Perfusion mit hervorragender anatomischer Abdeckung. Darüber hinaus ebnet sie den Weg für eine Kombination von MS-CAIPIRINHA mit modellbasierten quantitativen Perfusionsmessungen [7]. Im nächsten Schritt der Studie ist eine Validierung an Patienten mit Perfusionsdefekt vorgesehen.

Anhang 1

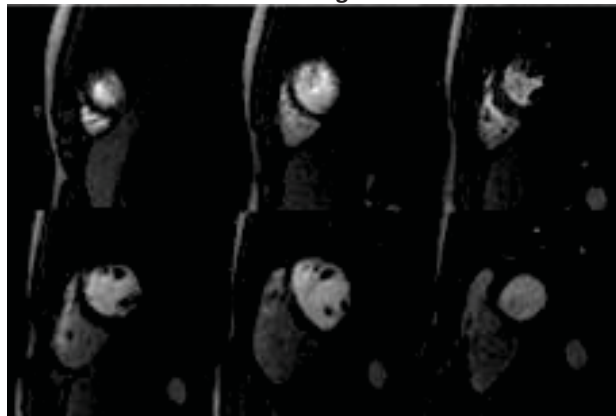


Abb. 1: 3x2 Kurzachsenschnitt-Bilder der radialen MS-CAIPIRINHA Aufnahme (gesunder Proband, männlich, 24 Jahre).

Anhang 2

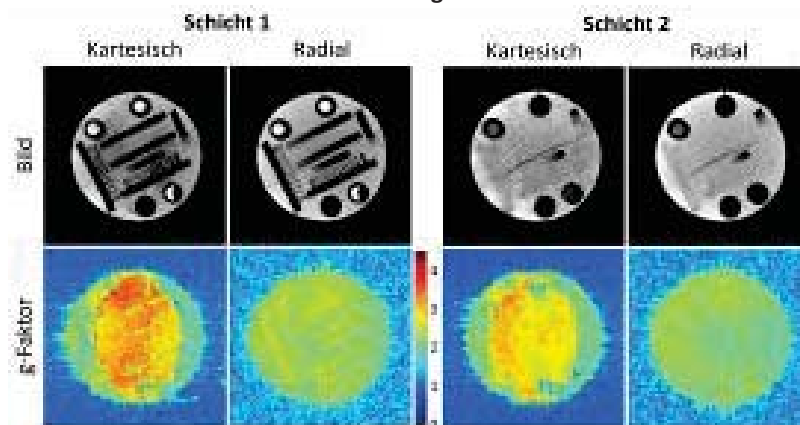


Abb. 2: Ergebnisse der g-Faktor Studie.

Literatur

- [1] Breuer et al., MRM 53:684-691 (2005)
- [2] Stäb et al., JMRI 39:1575-1587 (2014)
- [3] Yutzky et al., MRM 65:1630-1637 (2011)
- [4] Adluru et al., ISMRM 2015 #4488
- [5] Stäb et al., ISMRM 2015 #2686
- [6] Robson et al., MRM 60:895-907 (2008)
- [7] Tran-Gia et al., MRM, DOI: 10.1002/mrm.25921

P 18 Simulations of spin order transfer sequences and comparison with experimental data

S. Berner¹, S. Knecht¹, J. Hennig¹, D. von Elverfeldt¹, J.-B. Hövener¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Radiologische Klinik - Medizin Physik, Freiburg, Deutschland

Abstract:

English:

Despite its low thermal polarization, Magnetic Resonance (MR) is a powerful tool in clinical diagnostics. The hyperpolarization of spins by means of *para*-hydrogen and pulse sequences has demonstrated signal enhancement by several orders of magnitude⁹. Experimental data and theoretical calculations, however, exhibit some differences. Here, we present simulations that take into account experimental imperfections more than before. The simulated and experimentally observed polarization revealed the same trend as a function of the static magnetic field.

Deutsch:

Die Magnetresonanztomographie ist eine weit verbreitete Bildgebungsmethode, obwohl ihre Empfindlichkeit auf Grund der geringen thermischen Polarisierung der Kernspins sehr gering ist. Hyperpolarisierung mittels Parawasserstoff und Pulssequenzen erlaubt die Verstärkung des MR-Signals um mehrere Größenordnungen. Die simulierte Hyperpolarisationsausbeute stimmt jedoch nur teilweise mit den experimentellen Ergebnissen überein. In diesem Beitrag stellen wir ein neues Modell für die Simulation der Hyperpolarisierung vor, welches den experimentellen Ergebnissen, insbesondere der Abhängigkeit der Polarisierung von der Stärke des statischen Magnetfelds, deutlich näherkommt als zuvor.

Introduction: Magnetic Resonance (MR) is a powerful tool for clinical imaging (MRI) and for chemical analysis (NMR). It is at the same time, however, very insensitive because the thermal polarization of nuclear spins in a magnetic field at room temperature is very low, of the order of 10^{-6} per Tesla. In other words, no more than a few parts per million of all spins effectively contribute to the NMR signal in modern MR systems.

The hyperpolarization (HP) of nuclear spins is a promising approach to overcome the inherent insensitivity of MR by temporarily increasing the nuclear spin polarization. Several HP methods and techniques were developed in the last decades. Bowers *et al.*¹ and others²⁻⁶ suggested to transfer the spin order of *para*-hydrogen (*p*H₂), the singlet state of dihydrogen with total spin zero, into HP of a spin- $\frac{1}{2}$ nucleus. Previous simulations showed that a polarization $P \approx 1$ may be achieved by appropriate spin order transfer (SOT) sequences⁷. Experimentally, however, no more than $P = 0.1 - 0.2$ was observed at best.

The goal of this work was to extend the previous simulations of hydrogenative *p*H₂-HP. We hypothesize that the outcome would provide a more realistic description of the experimental results.

Material and Methods: The *p*H₂-HP of a ¹³C-nucleus induced by the application of Goldman's spin-order transfer (SOT) pulse sequence³ (App. 1) was simulated using an X-spin system in the density matrix formalism⁷. The coupling constants were chosen to match 1-¹³C-2,3-D₂-Succinate (SUC), and it was assumed that the hydrogens were initially in the *para*-state.

In previous studies⁷, the calculations were carried out assuming instantaneous and on-resonant electromagnetic pulses and disregarding the Zeeman terms in the spin Hamiltonian. In the *rotating frame* the temporal evolution of the spin system is determined only by the scalar interaction between the two hydrogen- and the carbon spin with total spin operators \vec{I}_1 , \vec{I}_2 and \vec{S} , respectively. The 8-dimensional Hamiltonian in the *rotating frame* reads

$$H_{rot} = 2\pi [J_{12}\vec{I}_1 \cdot \vec{I}_2 + J_{1S}S_z I_{1,z} + J_{2S}S_z I_{2,z}]$$

where the J-coupling values $J_{12} = 7.41$ Hz, $J_{1S} = 5.82$ Hz and $J_{2S} = -7.15$ Hz were taken from literature⁸.

In this work, we added the Zeeman terms in the spin Hamiltonian of the *laboratory frame*. Thus, the Hamiltonian is of the form

$$H_{lab} = \underbrace{-\omega_{H1}I_{1,z} - \omega_{H2}I_{2,z} - \omega_S S_z}_{\text{Zeeman interaction}} + \underbrace{2\pi [J_{12}\vec{I}_1 \cdot \vec{I}_2 + J_{1S}S_z I_{1,z} + J_{2S}S_z I_{2,z}]}_{\text{scalar coupling}}$$

Note that the Larmor frequencies of the two protons were assumed to be identical which is justified by the low chemical shift difference (ppm) at the low magnetic field used (mT). In contrast to simulations in the *rotating frame*, additional refocusing spin echo pulses during the free evolution intervals are required in the *laboratory frame* (App. 1). The optimal evolution intervals were taken from Bär *et al.*, $t_{1G} = 27.87$ ms, $t_{2G} = 36.84$ ms and $t_{3G} = 50.77$ ms.

The influence of non-resonant pulses on the polarization yield was determined in both frames of reference and compared to experimental data obtained in previous studies⁹. The durations of the pulses were set to 115 μ s and 230 μ s for a 180°-pulse on ¹H and ¹³C, respectively. To simulate the effect of a rectangular pulse shape of a finite duration t_p , a train of $r = 180$ instantaneous pulses, described by rotation operators, was applied to the spin system. The pulses of infinitesimal length were separated by a short free evolution time $t = t_p/r$.

The experimental data was acquired in a 4.7 T, small-bore MRI system (Bruker) after HP of SUC at 1.7 mT as described elsewhere⁹.

Result: Using optimal parameters for Goldman's sequence ($t_{1G} = 27.87\text{ ms}$, $t_{2G} = 36.84\text{ ms}$ and $t_{3G} = 50.77\text{ ms}$) the simulated ^{13}C -polarization was found to be $P = 0.99$ in the *rotating* and *laboratory frame* alike, assuming otherwise ideal conditions. When on-resonant, but finite ^1H and ^{13}C -pulses were used in the SOT, the polarization slightly decreased to $P_{rot} = 0.98$ and $P_{lab} = 0.96$.

The influence of non-resonant pulses on the HP yield for both frames of references is shown in App. 2. The trend of the HP that was observed experimentally as a function of B_0 is reproduced by the lab-frame simulations. Note that an overall scaling factor was used to match the level of simulated polarization to the one obtained by experiment. We attribute this overall-reduced HP to other factors, including incomplete hydrogenation, erroneous flip angles and relaxation, that are not taken into account here.

Conclusion: A closer agreement between simulated and experimentally observed HP was found if the simulations of the spin-order transfer sequence were carried out in the *laboratory frame* instead of the *rotating frame* and using finite pulses. The simulated HP coincided with the measured data within the margin of the error, if a scaling factor was applied unanimously to the simulated HP to reflect other sources of polarization loss, whose details are disregarded here.

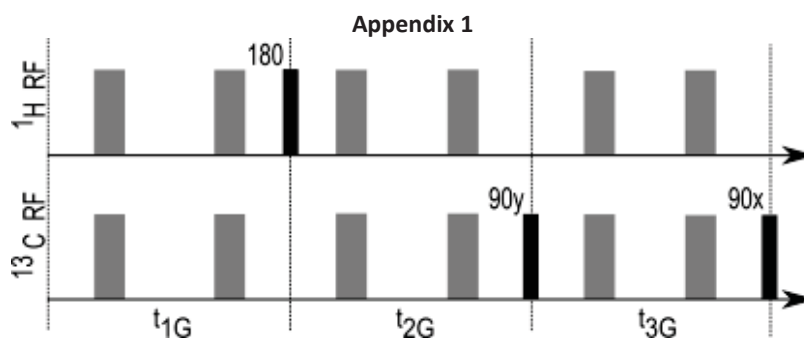


Fig. 1: Schematic view of Goldman's SOT sequence in its simplest form. The sequence consists of three free evolution intervals t_{1G} , t_{2G} and t_{3G} . Selective radio frequency pulses are shown as black bars, echo pulses are displayed as grey bars.

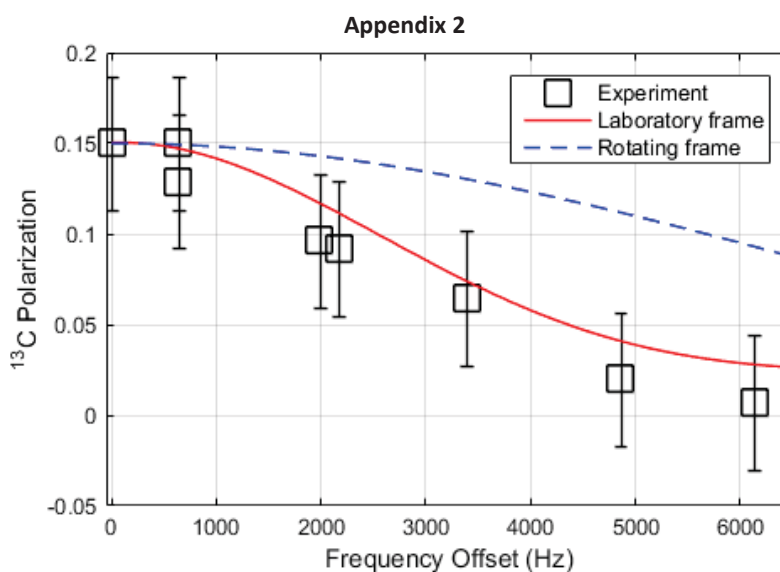


Fig. 2: Polarization yield as a function of the frequency offset between pulses and spins. The simulations were carried out in both the laboratory frame (red, solid line) and the rotating frame (blue, dashed line). The frequency offset was varied by setting the B_0 frequency in the simulations, and by altering the current of the resistive B_0 coil whose field was monitored using a Hall-sensor.

Literature

- [1] Bowers, C. R. & Weitekamp, D. P., Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109 (18), pp 5541–5542
- [2] Haake, M., Natterer, J. & Bargon, J. Efficient NMR Pulse Sequences to Transfer the Parahydrogen-Induced Polarization to Hetero Nuclei. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 8688–8691 (1996).
- [3] Goldman, M. & Johannesson, H. Conversion of a proton pair para order into C-13 polarization by rf irradiation, for use in MRI. *C. R. Physique* **6**, 575–581 (2005).
- [4] Cai, C., Coffey, A. M., Shchepin, R. V., Chekmenev, E. Y. & Waddell, K. W. Efficient Transformation of Parahydrogen Spin Order into Heteronuclear Magnetization. *J. Phys. Chem. B* **117**, 1219–1224 (2013).
- [5] Kadlecik, S., Emami, K., Ishii, M. & Rizi, R. Optimal transfer of spin-order between a singlet nuclear pair and a heteronucleus. *J. Magn. Reson.* **205**, 9–13 (2010).
- [6] Norton, V. A. Efficient generation of hyperpolarized molecules utilizing the scalar order of parahydrogen. (California Institute of Technology, 2010). at <http://resolver.caltech.edu/CaltechTHESIS:05212010-154212167>
- [7] Bär, S. *et al.* On the spin order transfer from parahydrogen to another nucleus. *J Mag Res* **225**, 25–35 (2012).
- [8] Chekmenev, E. Y., Hövener, J., Norton, V.A., Harris, K., Batchelder, L. S., Bhattacharya. P., Ross, B. D., Weitekamp, D.P, PASADENA Hyperpolarization of Succinic Acid for MRI and NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130 (13), pp 4212–4213
- [9] Hövener, J., Chekmenev, E. Y., Harris, K., Perman, W. H., Tran, T. T., Ross, B.D., Bhattacharya, P., Quality assurance of PASADENA hyperpolarization for ¹³C biomolecules. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, April 2009, Volume 22, Issue 2, pp 123-134

P 19 ³¹P-MR spectroscopic investigation of effects of post exercise cramps on high energy metabolism in human calf muscle

K. Moll¹, A. Gussew¹, J. Reichenbach¹

¹Medical Physics Group Institute of Diagnostic and Interventional Radiology Jena University Hospital - Friedrich Schiller University Jena, Jena, Deutschland

Abstract:

German:

Diese Arbeit beschreibt den Einfluss der Muskelspannung auf den Metabolismus nach einer intensiven lokalen Belastung des *m. triceps surae*. Zwei Probanden mussten das Pedal eines MR-kompatiblen Ergometers jeweils zweimal 3 Minuten lang auslenken. Bei einem Sprunggelenkwinkel von 35° in der Erholungsphase resultierte in einer deutliche Verminderung der Aufbaurrate von PCr und Erholung des pH Wertes. Dies zeigt die Notwendigkeit einer entsprechenden Lagerung von Muskeln im MRT nach isolierten Belastungen zur Gewährleistung der optimalen Durchblutung und Versorgung.

English:

This work describes the impact of muscle tension on the metabolism after an intense calf exercise. Two subjects performed two exercise sessions with a MR-compatible ergometer of each 3 minutes. An ankle angle of 35° during the post-load phase resulted in an obvious reduction of the PCr resynthesis and pH recovery. This shows the necessity of an appropriate position of the muscle within the MR scanner after an isolated load to ensure an optimal perfusion and energy supply.

Introduction: ³¹P MRS is an important tool to quantify metabolites in skeletal muscle *in vivo* and can yield information about cellular pH homeostasis dynamics by analyzing kinetics of pH, PCr and Pi during exercise and recovery¹. However, motion and exercises from the everyday life and the position of the extremities should be considered, since they can induce unexpected cramps during or after a high intense exercise, which may affect the kinetics of metabolic parameters. The aim of this study was to evaluate the effect of calf muscle cramps on the kinetics of high-energy metabolites and acidification after intense exercise of the human calf muscle.

Material and Methods: Dynamic ³¹P MR spectroscopic measurements were performed on a clinical whole body MR scanner (Siemens Healthcare, Magnetom Tim Trio) in a calf muscle (*m. gastrocnemius*) of two healthy volunteers (age: 23 and 22 years) before (series of 16 spectra), during (series of 22 spectra) and after (series of 122 spectra) the intense calf exercise in a MR compatible pedal ergometer². The load consisted of 3 min of unilateral plantar flexions of the right foot (0.6 bar counter pressure, 100 bpm frequency). Both subjects performed two identical bouts on two different days. In the first bout, the pedal was unlocked after the load to stretch the feet and enable a fully relaxed muscle recovery. In the second bout the feet was fixed at approximately 90° relative to the leg axis (neutral ankle position) after the exercise provoking a muscular cramp. MR spectra were acquired with a temporal resolution of 8.4 s in a slice aligned parallel to the gastrocnemius muscle (TR = 290 ms).

Result: Similar load intensities were achieved for both subjects and for both exercise bouts (mean forces per angulation: Subject 1: 239 N and 221 N; Subject 2: 197 N and 200 N). In all examinations, this load intensity was associated with a PCr decrease below 20% of its initial level as well as with an intense pH decrease below 6.4 (see Fig. 1). Compared to the measurements with relaxed calf, the cramp led in both subjects to a significant deceleration of post exercise PCr recovery (Subject 1: $\tau_{\text{PCr, relaxed}} = 80$ s vs. $\tau_{\text{PCr, cramp}} = 590$ s; Subject 2: $\tau_{\text{PCr, relaxed}} = 120$ s vs. $\tau_{\text{PCr, cramp}} = 1300$ s), which was also associated with an almost complete inhibition of pH recovery (see Fig. 1).

Conclusion: Our pilot study demonstrated the significant effects of post exercise muscle cramps on metabolic recovery kinetics. As indicated by a constantly low intercellular pH after the exercise, the cramp provoked a distinctly impaired efflux of H⁺ ions due to a heavy inhibition of perfusion. Furthermore, it was also associated with a lack of oxygen supply and thus with a reduced oxygen driven ATP synthesis, which is reflected in decelerated PCr synthesis. A higher fiber tension also depends on the flexibility of the tissue, which defines the intensity of a muscular cramp and the amount of the ischemia effect and may differ from one subject to the other. This makes any evaluation or even quantification of this kind of ischemia extreme difficult and thus has to be avoided under each circumstance during experiment implementation, e.g. by relaxing the muscle.

Appendix 1

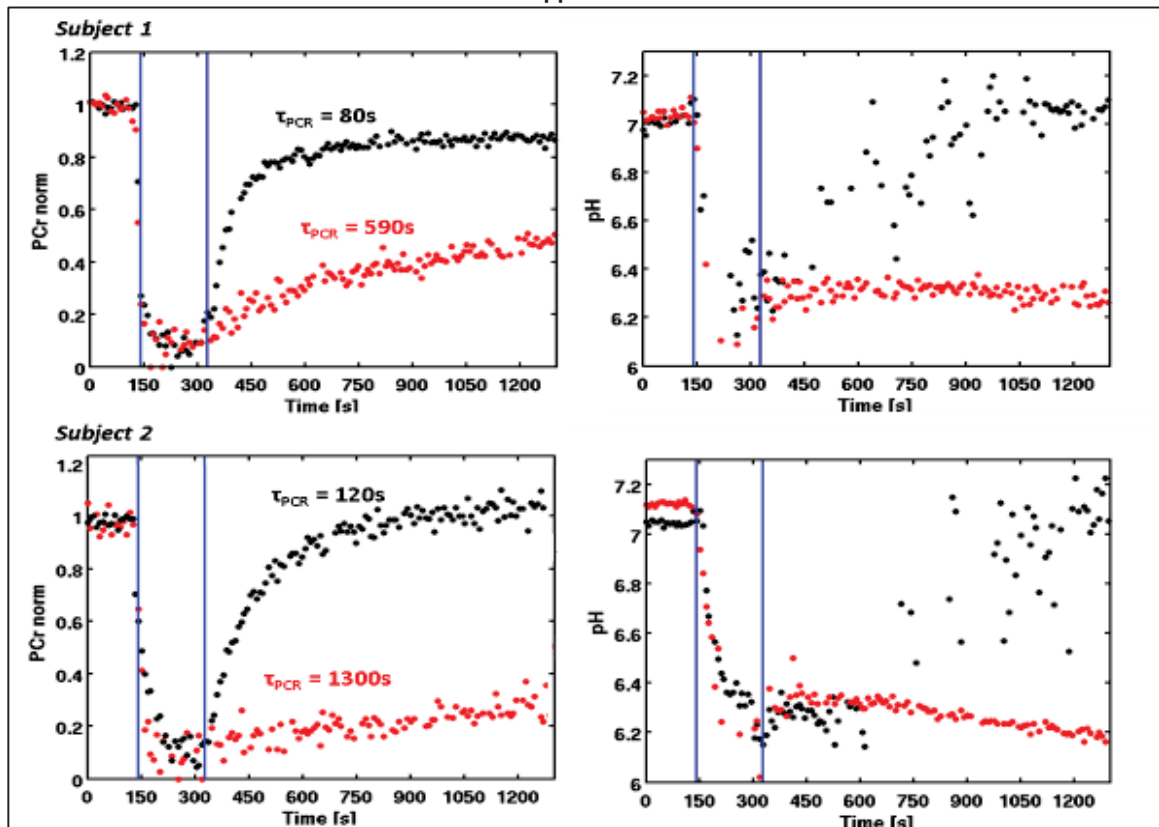


Fig. 1: Time courses of PCr and pH during rest, load (blue lines) and recovery. There are obvious differences between bout 1 (black) and 2 (red). PCr revealed a significantly higher time constant and pH keeps constantly low in the second bout.

Literature

- [1] Kemp G Muscle Studies by ^{31}P MRS. eMagRes 2015; 4(1): 525-34.
- [2] Tschiesche K et al. MR-compatible pedal ergometer for reproducible exercising of the human calf muscle. Med Eng Phys 2014; 36(7): 933-37.

P 20 Quantifizierung von zerebralem Blutfluss und -volumen mit dynamischer kontrastverstärkter MRT unter Berücksichtigung des transendothelialen Wasseraustauschs

C. Pirkl¹, B. Ertl-Wagner¹, O. Dietrich¹, K. Parodi², M. Ingrisch¹

¹Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Klinische Radiologie, München, Deutschland

²Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Experimentalphysik - Medizinische Physik, München, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Diese Arbeit untersucht den Einfluss des transendothelialen Wasseraustauschs auf die Quantifizierung von Blutfluss und Blutvolumen in Hirngewebe mit einer intakten Blut-Hirn-Schranke. In einer Simulationsstudie wird gezeigt, dass die Berücksichtigung des Wasseraustauschs im Signalmodell im Gegensatz zu häufig verwendeten einfachen Signalmodellen auch dann zu einer korrekten Abschätzung von Blutfluss und Blutvolumen führt, wenn die Messsequenz stark sensitiv auf limitierten Wasseraustausch ist.

English:

This study assesses the effect of transvascular water exchange on estimates of blood flow and blood volume in brain tissue with an intact blood-brain barrier. A simulation study shows that even for imaging sequences which are very sensitive to water exchange, blood flow and blood volume can be calculated correctly when an appropriate signal model which accounts for water exchange effects is used instead of a simple signal model, which is typically applied.

Fragestellungen: Es ist bekannt, dass Wasseraustauscheffekte im Gewebe insbesondere bei dynamischen kontrastverstärkten MR-Perfusionsmessungen (DCE-MRI) im Gehirn zu einer systematischen Unterschätzung der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe und damit des relativen Blutvolumens führen können^{1,2}, wenn ein einfaches Signalmodell verwendet wird.

In dieser Arbeit soll ein komplexes Signalmodell, das den transendothelialen Wasseraustausch berücksichtigt, mit der Modellierung der Kontrastmittelkinetik⁴ kombiniert werden.

Ziel dieser Arbeit ist es

1. den Einfluss des transendothelialen Wasseraustauschs auf die Quantifizierung von Blutfluss und Blutvolumen in gesundem Hirngewebe in einer Simulationsstudie zu untersuchen.
2. Zu untersuchen, ob mit diesem Modell auch bei Verwendung von wasseraustausch-sensitiven Pulssequenzen, Blutfluss und Blutvolumen korrekt quantifiziert werden können.

Material und Methoden:

Theorie: Unter Berücksichtigung des transendothelialen Wasseraustauschs im Two-site-one-exchange-Modell³ (2S1X) ist die Signalgleichung für eine T1-gewichtete Spoiled-Gradient-Echo-Sequenz für sehr kurze Echozeiten (TE=0) folgendermaßen gegeben:

$$S(t) = S_0 \left(\sum_{j=A,B} p_j \frac{1 - e^{-R_{1j}TR}}{1 - \cos(\alpha) e^{-R_{1j}TR}} \right) \sin(\alpha),$$

wobei die Relaxationskonstanten R_{1j} und die Gewichtungsfaktoren p_j Funktionen aus den longitudinalen Relaxationsraten im intra- und extravaskulären Raum $R_{1i/e}$, der transendothelialen Wasseraustauschraten $k_{ie/ei}$ und der relativen Volumina der Kompartimente $v_{i/e}$ sind (Abb. 1).

Für die Grenzfälle, sehr schneller ($k_{ie/ei} \rightarrow \infty$, *fast exchange limit* – FXL) oder verschwindender ($k_{ie/ei} \rightarrow 0$, *no exchange limit* – NXL) Wasseraustauschprozesse zwischen intra- und extravaskulären Raum, vereinfacht sich die Signalgleichung entsprechend:

$$S_{FXL}(t) = S_0 \left(\sum_{j=A,B} p_j \frac{1 - e^{-R_{1j}TR}}{1 - \cos(\alpha) e^{-R_{1j}TR}} \right) \sin(\alpha)$$

$$S_{NXL}(t) = v_i S_i(t) + v_e S_e(t).$$

Dabei gilt $R_{1FXL} = v_i R_{1i} + v_e R_{1e}$ und $S_{i/e}(t) = S_0 \frac{1 - e^{-R_{1i/e}TR}}{1 - \cos(\alpha) e^{-R_{1i/e}TR}} \sin(\alpha)$.

Unter der Annahme einer intakten Blut-Hirn-Schranke ergibt sich folgender Zusammenhang zwischen den Relaxationsraten und der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe

$$R_{1i} = R_{1i,0} + r_1 c(t)$$

$$R_{1e} = R_{1e,0}$$

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe $c(t)$ ist durch die Faltung der Gewebe-Antwort-Funktion (*Tissue-response function* – TRF) mit der arteriellen Inputfunktion $c_a(t)$ gegeben:

$$c(t) = \text{TRF}(t) * c_a(t),$$

wobei die TRF durch den Blutfluss F_p und das Blutvolumen v_p bestimmt ist.

Simulationsstudie: In einer Simulationsstudie wurden mit einer gemessenen arteriellen Inputfunktion, einem One-compartment-Modell⁴ und einem 2S1X-Signalmodell zunächst Signalverläufe für $F_p=40\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$, $v_p=5\%$, $\text{TR}=3.0\text{ms}$ und Flipwinkel im Bereich von 2 bis 26° generiert. Auf die so berechneten Kurven wurde normalverteiltes Rauschen mit einer Standardabweichung von 1% des Maximalwertes addiert.

Das kombinierte Signal- und Kontrastmittelkinetik-Modell sowie die FXL- und NXL-Modelle wurden als probabilistische Modelle formuliert, die Verteilungen der Fitparameter wurden mit Markov-Chain-Monte-Carlo und dem Metropolis-Hastings-Algorithmus abgeschätzt⁵.

Ergebnisse: Abbildung 2 zeigt simulierte Signalverläufe für intravasculäres Kontrastmittel für schnellen ($k_{ie/ei} \rightarrow \infty$), langsamen ($k_{ie}=1.0\text{s}^{-1}$) und verschwindenden ($k_{ie/ei} \rightarrow 0$) Wasseraustausch in einem 2S1X-Modell. Hier wurde der Flipwinkel ($\alpha=2^\circ$) so gewählt, dass die Sequenz sehr sensitiv auf den Einfluss des Wasseraustauschs ist, was sich in unterschiedlichen Peak-Amplituden äußert.

Abbildung 3 und Abbildung 4 demonstrieren, dass bei langsamem Wasseraustausch ($k_{ie}=1.0\text{s}^{-1}$) das komplexe Signalmodell bei allen Flipwinkeln, d.h. auch in einem Bereich, in dem das Signal stark sensitiv auf Wasseraustauscheffekte ist, eine korrekte Bestimmung von Blutfluss und Blutvolumen erlaubt. Einfache Signalmodelle (FXL und NXL) weichen hier stark von den wahren Werten ab. So führt die häufig getroffene FXL-Annahme hier zu einer Unterschätzung des Blutvolumens und vor allem des Blutflusses.

Schlussfolgerung: In der Praxis werden DCE-Sequenzen häufig optimiert, ohne den Einfluss von Wasseraustauscheffekten zu berücksichtigen. Mit der hier vorgestellten Methode zur Berücksichtigung von Wasseraustauscheffekten im Signalmodell können zerebraler Blutfluss und Blutvolumen auch dann genau und präzise quantifiziert werden, wenn die verwendete Messesequenz sensitiv auf den Einfluss von limitiertem Wasseraustausch ist.

In einem nächsten Schritt sollen die hier entwickelten Techniken zur Auswertung von gemessenen Daten verwendet werden, um den tatsächlichen transendothelialen Wasseraustausch im Gehirn zu quantifizieren.

Anhang 1

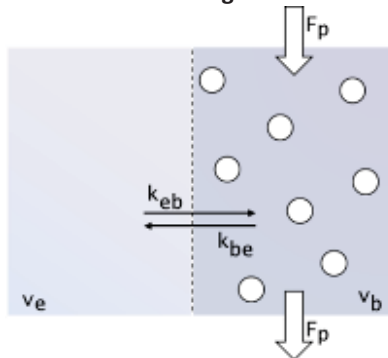


Abb. 1: Illustration des 2S1X-Modells mit intravasculärem Kontrastmittel

Anhang 2

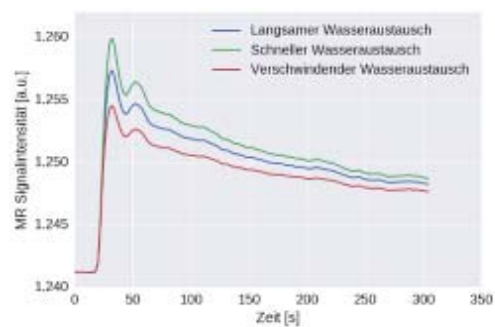


Abb. 2: Simulierte Signalverläufe für intravasculäres Kontrastmittel

Anhang 3

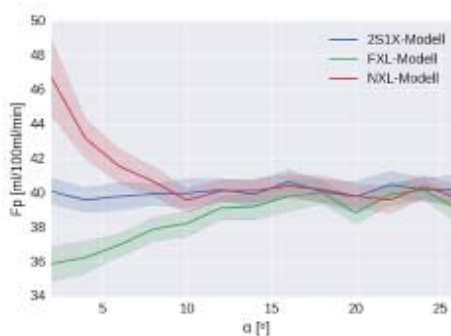


Abb. 3: Abschätzung des Blutflusses in Abhängigkeit vom Flipwinkel

Anhang 4

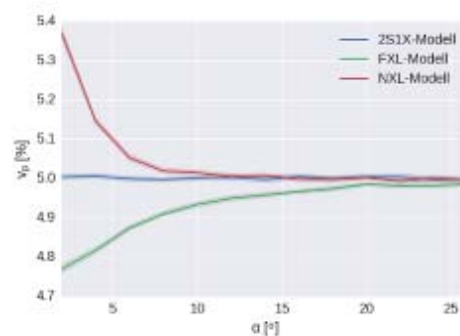


Abb. 4: Abschätzung des Blutvolumens in Abhängigkeit vom Flipwinkel

Literatur

- [1] Larsson, H. B., Rosenbaum, S. & Fritz-Hansen, T. Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart. *Magn. Reson. Med.* **46**, 272–281 (2001).
- [2] Paudyal, R., Poptani, H., Cai, K., Zhou, R. & Glickson, J. D. Impact of transvascular and cellular–interstitial water exchange on dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging estimates of blood to tissue transfer constant and blood plasma volume. *J. Magn. Reson. Imaging* **37**, 435–444 (2013).
- [3] Spencer, R. G. S. & Fishbein, K. W. Measurement of spin-lattice relaxation times and concentrations in systems with chemical exchange using the one-pulse sequence: breakdown of the Ernst model for partial saturation in nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **142**, 120–135 (2000).
- [4] Ingrisch, M. & Sourbron, S. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **40**, 281–300 (2013).
- [5] Patil, A., Huard, D. & Fonnesbeck, C. J. PyMC: Bayesian Stochastic Modelling in Python. *J. Stat. Softw.* **35**, 1–81 (2010).

P 21 Charakterisierung der CEST-Signale von Gelatine

J. Windschuh¹, J.- E. Meissner¹, P. Schuenke¹, M. Zaiss¹, M. Ladd¹, P. Bachert¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum, Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Gelatine besteht aus vernetzten Kollagenfasern, wie sie auch in menschlichem Gewebe vorkommen. In dieser Studie wurden die Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Eigenschaften von Gelatine untersucht und charakterisiert. Es existieren drei Austauscheffekte bei 1.9, 2.7 und 3.6 ppm, deren Austauschraten mittels Ω -plots bestimmt wurden. Außerdem existiert ein kleiner aliphatischer relayed Nuclear Overhauser Effect (rNOE) zwischen -2 und -5 ppm. Die Ergebnisse ermöglichen Gelatine als Modellsystem für CEST-Studien zu verwenden und könnten helfen Ergebnisse von CEST-Messungen in vivo besser zu interpretieren.

English:

Gelatin consists of connected collagen filaments, which are also apparent in human tissue. In this study we characterized the chemical exchange saturation transfer (CEST) properties of gelatin. The exchange rates of three exchange effects at 1.9, 2.7, and 3.6 ppm were calculated using Ω -plots. A small aliphatic relayed Nuclear Overhauser Effect (rNOE) exists between -2 and -5 ppm. The results allow using Gelatin as a model system for CEST-studies and may help to interpret results from CEST-measurement in vivo correctly.

Fragestellungen: Die physiologischen Ursachen des CEST-Kontrastes in vivo sind Gegenstand aktueller Forschung. Mögliche Erklärungen sind Änderungen von Metabolit oder Proteinkonzentration, des pH-Wertes^{1,2} oder des Protein-Faltungszustandes^{3,4}. Die Effekte der austauschenden Gruppen im Z-Spektrum von Gelatine ähneln denen des Z-Spektrum von grauer Hirnsubstanz in vivo⁵. Eine Charakterisierung dieser Effekte könnte einerseits zu einem besseren Verständnis der Situation in vivo beitragen andererseits stellt Gelatine ein einfaches und günstiges Modellsystem für CEST Experimente dar. Die Charakterisierung der CEST-Effekte von Gelatine war deshalb Ziel dieser Arbeit.

Material und Methoden: Mehrere Modelllösungen mit 5 g Gelatine (AppliChem, 128-192 Bloom) in 100ml 1/15 molarer Phosphate Buffered Saline-Lösung (PBS) bei verschiedenen pH-Werten (5.60, 6.20, 7.05, 7.7) wurden hergestellt. Außerdem wurde noch Modelllösungen bei pH=6.20 und 1 g, 10 g und 20 g Gelatine auf 100 ml PBS verwendet. Diese wurden mit einer 24-Kanal (24-Rx/1-Tx) Kopfspule (Novamedical) in einem 7T Ganzkörpertomographen (Siemens) bei Raumtemperatur $T = 21^\circ\text{C}$ untersucht. Die CEST Sequenz bestand aus einem Pulszug von 60 Gaußpulsen mit $t_p = 100\text{ms}$, $DC = 50\%$, $B_1 = 1.0 \mu\text{T}$, $1.3 \mu\text{T}$, $1.6 \mu\text{T}$, $2.0 \mu\text{T}$, $3.0 \mu\text{T}$ mit 134 Offsetfrequenzen $\Delta\omega = \pm 150, \pm 100, \pm 80, \pm 60, \pm 30, \pm 20, \pm 17.5, \pm 15, \pm 10, \pm 9, \pm 8, \pm 7, \pm 6, \pm 5.5$ ppm und in 0.1 ppm Schritten von -5 ppm bis +5 ppm, zwei zusätzliche Offsets bei -300 ppm dienten der Normierung. Zur Bildauslese wurde eine 2D Gradienten-Echo Sequenz (GRE) mit $TR=7.5$ ms, $TE = 3.64$ ms, Flipwinkel = 10° , Auflösung $1x1x7\text{mm}$ verwendet. Zusätzlich wurde eine WASABI-Sequenz⁶ zur Bestimmung der B_0 - und B_1 -Verteilung gemessen. T_1 wurde mittels einer adiabatischen T_1 -inversion Recovery Sequenz bestimmt. Aus den Z-Spektren wurden mit Hilfe eines 3-Pool-Lorentz Fits mit 2 Lorentzfunktionen für die direkte Wassersättigung und einem für den semisolid MT die „apparent exchange-dependent relaxation“ $AREX=(1/Z_{lab}-1/Z_{ref})/T_1$ berechnet⁷. Aus B_1 -korrigierten AREX Spektren⁸ wurden mit Hilfe der Ω -plot Methode für gepulste Sättigung⁹ die Austauschraten der CEST-Effekte bestimmt.

Ergebnisse: Die Z-Spektren der Gelatine weisen bei den verschiedenen pH-Werten insgesamt drei verschiedene CEST-Effekte durch austauschende Gruppen auf (siehe Abb. 1), von denen zwei bereits durch andere Forschungsgruppen beschrieben wurden^{10,11}. Diese Offsets können den Guanidiniumprotonen des Arginins (1.8-1.9 ppm), den Aminprotonen von Asparagin, Glutamin und Lysin (2.7-2.8 ppm) und den Amidprotonen der Hauptkette von Proteinen (3.5-3.6 ppm) zugeordnet werden^{4,12}. Für physiologische pH-Werte um pH=7 kann befinden sich die Effekte bei 1.9 ppm und 2.7 ppm im intermediären Bereich, der Effekt bei 3.6 ppm im langsamen Regime (siehe Tab. 1). Abbildung 2 zeigt exemplarisch die Ω -plots der drei Effekte bei pH = 7. Erst ab einer Gelatinekonzentration von 10g auf 100ml PBS konnte auch ein Effekt durch nicht-austauschende aliphatische Gruppen, ein aliphatischer relayed Nuclear Overhauser-Effect (rNOE) beobachtet werden. Dieser ist jedoch viel kleiner (<1%) als die Austauscheffekte (>10%).

Schlussfolgerung: Die großen relativen Fehler bei langsamen Austauschraten erklären sich dadurch, dass die Ω -plot Methode dort an die Grenzen ihrer Gültigkeit stößt. Vor allem bei kleinen Effekten, wie sie bei den niedrigen pH-Werten vorlagen, können außerdem weitere, hier nicht identifizierte CEST-Effekte die Bestimmung der Austauschraten erschweren. Die relativen Fehler der Austauschraten des Effekts bei 3.6 ppm für pH=5.6 und pH=6.2 waren größer als 1, deshalb wurden diese Werte nicht in die Tabelle aufgenommen. Der im Vergleich zu Proteinen⁴ starke CEST-Effekt bei 3.5-3.6 ppm bei pH=7.05 könnte darauf hinweisen, dass die Bestandteile der Gelatine, das Kollagen auch bei der CEST Bildgebung in vivo einen Beitrag zum Z-Spektrum liefert. Da Gelatine zu großen Anteilen aus Glycin, Prolin und Alanin besteht¹³, sollte untersucht werden, ob diese Aminosäuren einen CEST-Effekt verursachen. Die Unterdrückung des aliphatischen rNOEs könnte durch die langgezogene Struktur des Kollagens die Spin-Diffusion verhindern, ähnlich wie bei entfalteten Proteinen⁴. Möglicherweise ist das Kollagen allerdings auch zu unbeweglich, um einen rNOE auszubilden und die austauschenden Gruppen befinden sich an mobilen Resten der Kollagenfaser.

Anhang 1

Offset [ppm]	$k_{BA}(pH=5.60)$ [Hz]	$k_{BA}(pH=6.20)$ [Hz]	$k_{BA}(pH=7.05)$ [Hz]	$k_{BA}(pH=7.70)$ [Hz]
1.9	928 ± 913	780 ± 497	586 ± 207	1029 ± 58
2.7	587 ± 144	1146 ± 189	1061 ± 459	1491 ± 61
3.6	---	---	410 ± 274	407 ± 56

Tab. 1:
der CEST-Effekte

Austauschraten
von Gelatine

bestimmt durch Ω -plots

Anhang 2

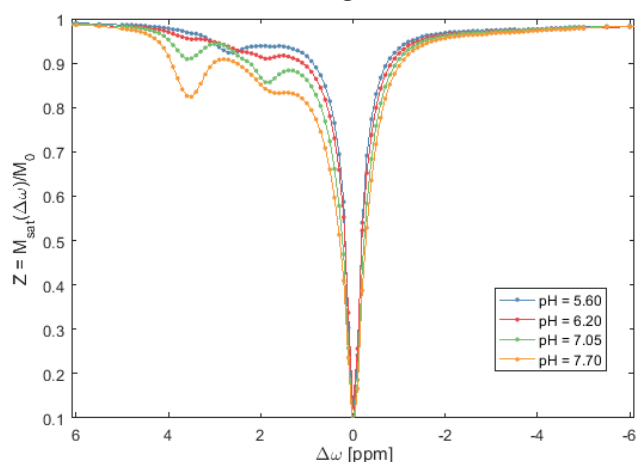


Abb. 1: Z-spektren von Gelatine (5g/100ml) bei verschiedenen pH-Werten in PBS, $B_1=1.0 \mu T$.

Anhang 3

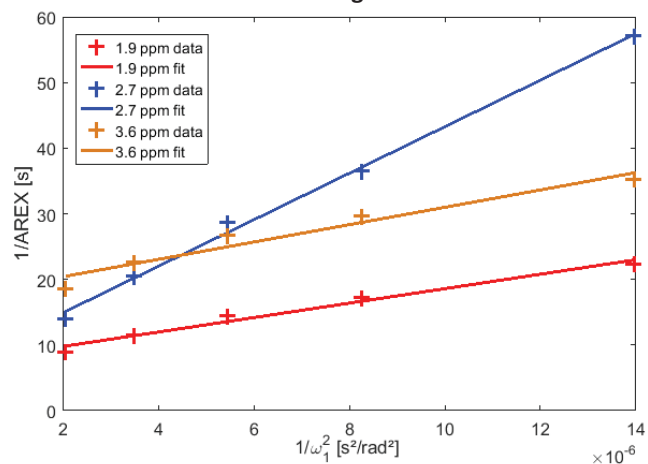


Abb. 2: Ω -plot von Gelatine (5g/100ml) in PBS bei pH = 7.05 für die CEST-Effekte bei 1.9, 2.7 und 3.6 ppm.

Literatur

- [1] Liu G et al. Nuts and bolts of chemical exchange saturation transfer MRI. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(7):810–828.
- [2] Zaiss M, Bachert P. Chemical exchange saturation transfer (CEST) and MR Z -spectroscopy *in vivo* : a review of theoretical approaches and methods. *Physics in Medicine and Biology*. 2013;58(22):R221–R269.
- [3] Zaiss M et al. MR imaging of protein folding *in vitro* employing Nuclear-Overhauser-mediated saturation transfer. *NMR in Biomedicine*. 2013;26(12):1815–1822.
- [4] Goerke S et al. Signature of protein unfolding in chemical exchange saturation transfer imaging. *NMR in Biomedicine*. 2015;28(7):906–913.
- [5] Zaiss M et al. Relaxation-compensated CEST-MRI of the human brain at 7T: Unbiased insight into NOE and amide signal changes in human glioblastoma. *Neuroimage*. 2015;112:180–188.
- [6] Schuenke P et al. Simultaneous mapping of water shift and B1 (WASABI)-Application to field-Inhomogeneity correction of CEST MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2016; 10.1002/mrm.26133.
- [7] Zaiss M et al. Inverse Z -spectrum analysis for spillover-, MT-, and T_1 -corrected steady-state pulsed CEST-MRI - application to pH-weighted MRI of acute stroke. *NMR in Biomedicine*. 2014;27(3):240–252.
- [8] Windschuh J et al. Correction of B 1-inhomogeneities for relaxation-compensated CEST imaging at 7 T. *NMR in Biomedicine*. 2015;28(5):529–537.
- [9] Meissner J-E et al. Quantitative pulsed CEST-MRI using Ω -plots. *NMR in Biomedicine*. 2015;28(10):1196–1208.
- [10] Lee J-S et al. Isolating chemical exchange saturation transfer contrast from magnetization transfer asymmetry under two-frequency rf irradiation. *Journal of Magnetic Resonance*. 2012;215:56–63.
- [11] Liang Y et al. Label-free imaging of gelatin-containing hydrogel scaffolds. *Biomaterials*. 2015;42:144–150.
- [12] Wuethrich K. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*. 1st editio. New York, USA: John Wiley & Sons; 1986.
- [13] Eastoe JE. The amino acid composition of mammalian collagen and gelatin. *The Biochemical journal*. 1955;61(4):589–600.

P 22 Quantitative Bestimmung des Luftanteils im Lungengewebe mittels MR-Messung

L. R. Buschle¹, F. T. Kurz^{1,2}, T. Kampf¹, H.- P. Schlemmer¹, C. H. Ziener¹

¹DKFZ Heidelberg, Radiologie, Heidelberg, Deutschland

²Universitätsklinikum, Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Der freie Induktionszerfall im menschlichen Lungengewebe ist eng mit dessen Mikrostruktur korreliert. Für kleine Luftanteile kann die mikroskopische Struktur der Alveolen durch das „Spherical-shell“-Modell beschrieben werden. Im klinisch relevanten Bereich für große Luftanteile stoßen die Annahmen des Modells jedoch an ihre Grenzen. Mittels Simulationen werden deshalb Parameter bestimmt, die auch für große Luftanteile den Vorhersagen des „Spherical-shell“-Modells folgen. Dadurch kann mit MR-Messungen der Luftanteil in der Lunge bestimmt werden, was neue Diagnosemöglichkeiten bei Lungenemphysemen und Lungenfibrose eröffnet.

English:

The free induction decay is closely related to the microstructure of lung tissue. For small air ratios, the microscopic structure of alveoli can be described by the spherical-shell-model. With a simulation of the line shape for larger air ratios we find parameters for which the spherical-shell-approximation can be extended to this regime. These parameters determine the local air ratios which can, thus, be determined through MR measurements. This procedure is highly relevant in the diagnosis of pulmonary emphysema or pulmonary fibrosis.

Fragestellungen: Das MR-Signal von peripherem Lungengewebe ist hauptsächlich von der räumlichen Anordnung der luftgefüllten Alveolen abhängig. Diese erzeugen aufgrund des Suszeptibilitätsunterschieds zwischen Luft und Gewebe lokale magnetische Feldinhomogenitäten, die zu einer schnellen Dephasierung der lokalen Magnetisierung führen. Durch die genaue Analyse dieses Dephasierungsmechanismus kann der freie Induktionszerfall und die Frequenzverteilung mit der mikroskopischen Struktur des Lungengewebes verknüpft werden. Die quantitative Messung dieser mikroskopischen Parameter eröffnet neue diagnostische Möglichkeiten bei emphysematösen und fibrotischen Veränderungen des Lungengewebes.

Material und Methoden: Es werden kugelförmige Alveolen mit dem Radius R betrachtet. Durch den Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi$ zwischen Luft und Gewebe wird um jede Alveole eine lokale Feldinhomogenität der Form

$$\omega(\vec{r}) = \delta\omega R^3 \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{r^3} \quad (1)$$

erzeugt, wobei r den Abstand zum Alveolarmittelpunkt und θ den Winkel zum Magnetfeld B_0 bezeichnet. Dabei ist die Stärke dieses Dipolfelds als $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi / 3$ gegeben. Die lokale Larmorfrequenz ergibt sich als Superposition der Feldinhomogenitäten aller N Alveolen. Damit erhält man die Frequenzverteilung $p(\omega)$ als:

$$p(\omega) = \frac{1}{V} \int_V dV \delta\left(\omega - \sum_{i=1}^N \omega_i(\vec{r})\right). \quad (2)$$

Falls die Alveolen weit voneinander entfernt sind, ist die Überlappung der lokalen Feldinhomogenitäten klein und das Lungengewebe kann durch das einfache „Spherical-shell“-Modell approximiert werden (siehe Abb. 1 und [1]).

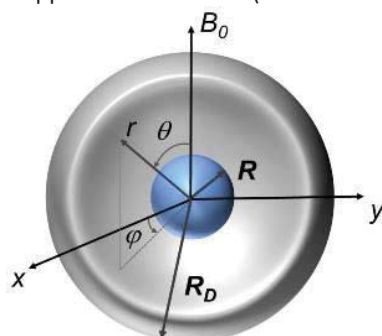


Abb. 1: Das „Spherical-shell“-Modell. Die Alveole wird durch eine Kugel mit Radius R genähert, das umgebende Gewebe durch eine konzentrische Kugelschale mit Radius R_D beschrieben. Der Suszeptibilitätsunterschied zwischen Luft in den Alveolen und Gewebe erzeugt ein lokales Dipolmoment entsprechend Gl. (1).

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Dabei wird das umgebende Gewebe durch eine konzentrische Dephasierungs-Kugelschale mit Radius R_D um die Alveole approximiert, sodass der Luftanteil

$$\eta = \frac{R^3}{R_D^3} \quad (3)$$

erhalten bleibt. In diesem Modell lässt sich das Spektrum $p(\omega)$ analytisch nach Gl. (2) berechnen [2]:

$$p(\omega) = \frac{\eta}{3\sqrt{3}[1-\eta]} \frac{\delta\omega}{\omega^2} \begin{cases} \left[2 - \frac{\omega}{\delta\omega}\right] \sqrt{1 + \frac{\omega}{\delta\omega}} & \text{für } \frac{\omega}{\delta\omega} \in [-1, -\eta] \cup [2\eta, 2] \\ \left[2 - \frac{\omega}{\delta\omega}\right] \sqrt{1 + \frac{\omega}{\delta\omega}} - \left[2 - \frac{\omega}{\eta\delta\omega}\right] \sqrt{1 + \frac{\omega}{\eta\delta\omega}} & \text{für } \frac{\omega}{\delta\omega} \in [-\eta, +2\eta] \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (4)$$

Die Breite des Spektrums, definiert durch $\langle \omega^2 \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega \omega^2 p(\omega)$, erhält man damit als:

$$\langle \omega^2 \rangle = \frac{4}{5} \eta \delta\omega^2. \quad (5)$$

Ebenso kann durch eine monoexponentielle Näherung des freien Induktionszerfalls die Relaxationsrate $R_2^* = \frac{2\pi}{3\sqrt{3}} \eta \delta\omega$ bestimmt werden [3].

Bei einem großen Luftanteil η nimmt der mittlere Abstand der Alveolen ab und die lokalen Feldinhomogenitäten überlappen sich. Dadurch treten Abweichungen vom „Spherical-shell“-Modell auf, das diese Überlappungen nicht berücksichtigt. Da im menschlichen Lungengewebe der Luftanteil η typischerweise groß ist, werden deshalb mittels Simulationen Parameter bestimmt, die auch bei großem Luftanteil η gut durch das „Spherical-shell“-Modell beschrieben werden können.

Ergebnisse: Zur Simulation des Lungengewebes werden kugelförmige Alveolen in einem kubischen Voxel randomisiert bzw. in einem kubischen Gitter verteilt (siehe Abb. 2). Für verschiedene Volumenverhältnisse η wird an einer Million Positionen die Larmorfrequenz berechnet und mittels Gl. (2) die Spektren $p(\omega)$ erstellt.

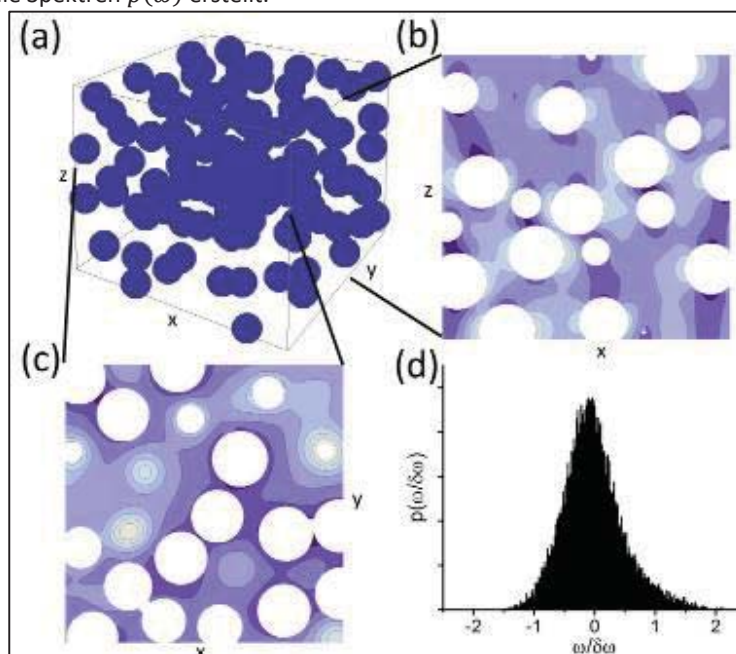


Abb. 2: (a) Simulation von Lungengewebe durch zufällig verteilte, kugelförmige Alveolen. Die lokal erzeugten Feldinhomogenitäten weisen in der (b) $x - z$ –Ebene die markante Dipolstruktur auf und sind in der (c) $x - y$ –Ebene rotationssymmetrisch. (d) Über die Larmorfrequenzen wird mittels der Histogramm-Methode die Frequenzverteilung $p(\omega)$ bestimmt. Die Farbabstufung verläuft von $-1,5\delta\omega$ für helle Farben bis $+2\delta\omega$ für dunkle Farben in $0,5\delta\omega$ Schritten.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Es zeigt sich, dass die Breite des Spektrums $\langle \omega^2 \rangle$ auch für große Volumenverhältnisse gut mit den Vorhersagen des „Spherical-shell“-Modells übereinstimmt (siehe Gl. (5) und Abb. 3). Hingegen ist die Relaxationsrate R_2^* mit zunehmendem Volumenanteil η deutlich kleiner als vom „Spherical-shell“-Modell erwartet. Auch die erwartete Linienform des „Spherical-shell“-Modells weicht für große Luftanteile η von den Simulationsergebnissen ab (siehe Abb. 4): Die Position der Peaks der simulierten Frequenzverteilung und der „Spherical-shell“-Frequenzverteilung weichen mit zunehmendem Luftanteil η immer stärker voneinander ab. Ebenso wird auch die Abweichung der Frequenzverteilungen für große Frequenzen mit zunehmendem Luftanteil η immer größer.

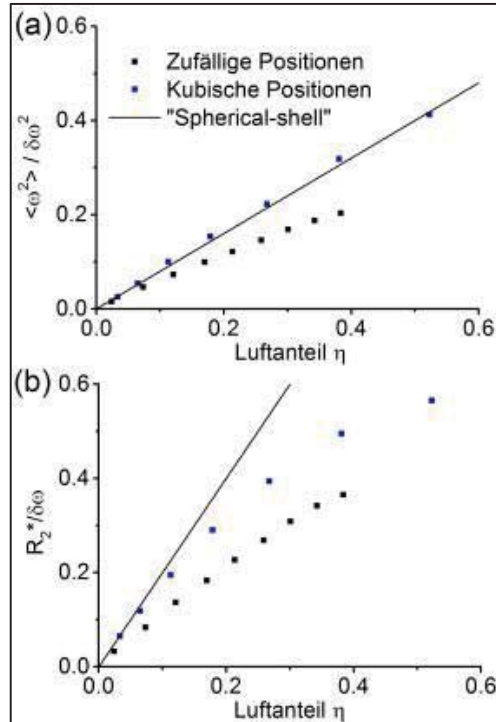


Abb. 3: Vergleich der Simulation mit dem „Spherical-shell“-Modell. (a) Die errechnete Breite des Spektrums $\langle \omega^2 \rangle$ im „Spherical-shell“-Modell stimmt auch bei großen Luftanteilen η gut mit den Simulationen überein. (b) Die simulierten Werte der Zerfallskonstante R_2^* sind hingegen bei großen Luftanteilen η deutlich kleiner als die des „Spherical-shell“-Modells.

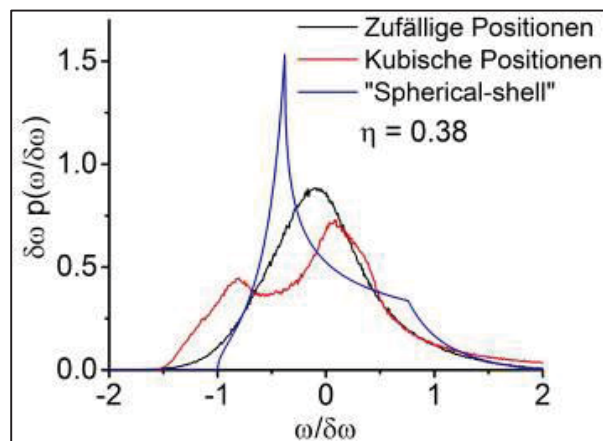


Abb. 4: Vergleich der simulierten Frequenzverteilungen mit der „Spherical-shell“-Frequenzverteilung gegeben in Gl. (4). Die Abweichung der beiden Frequenzverteilungen nimmt mit zunehmendem Luftanteil η zu.

Da sich die Breite des Spektrums als robuster Parameter erweist, wurde diese bei *in vivo* Messungen im menschlichen Lungengewebe bestimmt. Dazu wurde in mehreren $(15\text{mm})^3$ Voxeln mit einer PRESS- Sequenz der freie Induktionszerfall in Expiration und Inspiration an einem gesunden Probanden gemessen. Die Breite des Spektrums $p(\omega)$ lässt sich aus dem Kurzzeitverhalten des freien Induktionszerfalls bestimmen:

$$\frac{M(t)}{M_0} = \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega e^{i\omega t} p(\omega) \approx 1 - \frac{\langle \omega^2 \rangle t^2}{2} \quad (6)$$

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Mittels Gl. (5) lässt sich damit der Luftanteil η berechnen. Wie erwartet vergrößert sich der Luftanteil $\eta = 0,63 \pm 0,13$ in Inspiration gegenüber dem Luftanteil $\eta = 0,43 \pm 0,06$ in Expiration, siehe Abb. 5.

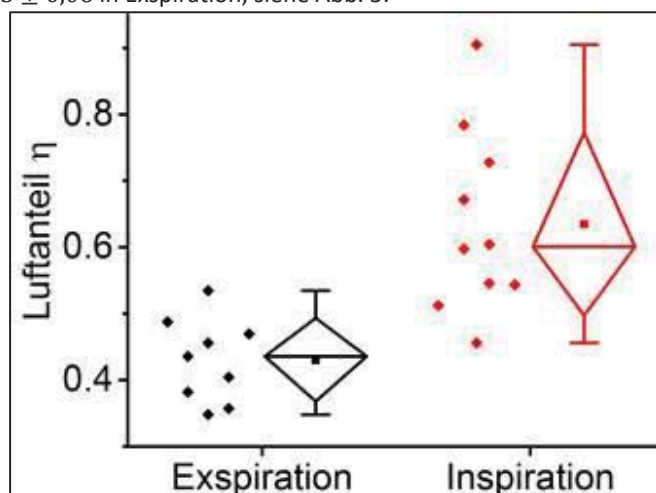


Abb. 5: Vergleich der gemessenen Luftanteile η in Expiration und Inspiration in mehreren $(15\text{mm})^3$ großen Voxel. In Expiration beträgt der Luftanteil $\eta = 0,43 \pm 0,06$, in Inspiration wurde der Luftanteil zu $\eta = 0,63 \pm 0,13$ bestimmt. Die großen Ungenauigkeiten der Messung in Inspiration ergeben sich vor allem durch makroskopische Feldinhomogenitäten.

Schlussfolgerung: Die Vorhersagen des „Spherical-shell“-Modell stimmt für kleine Luftanteile η mit Simulationen. Im klinisch relevanten Bereich von großen Luftanteilen η gelten die Vorhersagen des „Spherical-shell“-Modells jedoch nicht mehr zwangsläufig. Durch Simulationen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Breite des Frequenzspektrums auch bei großen Luftanteilen η dem Zusammenhang des „Spherical-shell“-Modells folgt. Dementsprechend wurde mit einer PRESS-Messung die Breite der Frequenzverteilung untersucht. Wie erwartet vergrößert sich der Luftanteil in Inspiration gegenüber dem Luftanteil in Expiration. Die Messungenauigkeiten in Inspiration sind aufgrund von makroskopischen Feldinhomogenitäten sehr groß: Unter dem Einfluss von makroskopischen Feldinhomogenitäten wird die Frequenzverteilung $p(\omega)$ mit einer Rechtecksfunktion mit Breite Δ gefaltet. Die gemessene Breite der Frequenzverteilung ergibt sich somit als:

$$\langle \omega_{tot}^2 \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega \omega^2 \frac{1}{\Delta} \int_{-\frac{\Delta}{2}}^{+\frac{\Delta}{2}} d\omega' p(\omega - \omega') = \langle \omega^2 \rangle + \frac{\Delta^2}{12} \quad (7)$$

Die makroskopischen Feldinhomogenitäten werden somit direkt zu den mikroskopischen Feldinhomogenitäten addiert. Durch genauere Analyse der simulierten Frequenzspektren können eventuell weitere robuste Parameter bestimmt werden, sodass der Beitrag der makroskopischen Feldinhomogenitäten korrigiert werden kann. Entsprechend Gl. (6) hat insbesondere die Zeitauflösung der MR Messung einen wesentlichen Einfluss auf die Genauigkeit der Messung von $\langle \omega^2 \rangle$. Demnach kann durch verbessertes Sequenzdesign, wie zum Beispiel in [4] gezeigt, die Genauigkeit der Messung von $\langle \omega^2 \rangle$ verbessert werden. Dadurch würde sich auch die Messungenauigkeit des Luftanteils η verringern und die hier dargestellte Vorgehensweise wäre somit eine klinisch sehr relevante Methode für die Diagnose des Lungenemphysems oder Lungenfibrose.

Literatur

- [1] A. G. Cutillo. Application of magnetic resonance to the study of lung. Futura Publishing Company, Inc., Armonk, NY, 1996.
- [2] Y. C. Cheng, E. M. Haacke, Y. J. Yu. MRI, 19:1017–1023, 2001.
- [3] J. H. Jensen and R. Chandra. MRM, 43:226–236, 2000.
- [4] F. Carinci, C. Meyer, F. A. Breuer, P. M. Jakob, JMRI, DOI: 10.1002/jmri.25192, 2016.

P 23 Assessment of interrelations between DMN resting state functional connectivity and brain GABA concentrations by using functional MRI and ¹H-MEGA-PRESS MRS with and without suppression of macromolecules

A. Gussew¹, G. Wagner², J. Near³, M. Cleve¹, J. Reichenbach¹

¹Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland

²Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Jena, Deutschland

³McGill University, Douglas Mental Health University Institute and Department of Psychiatry, Montreal, Kanada

Deutsch:

Multimodale Messungen der funktionellen DMN Konnektivität und GABA im posterioren cingulären Kortex wurden bei gesunden Kontrollen durchgeführt. GABA Pegeln wurden mit der ¹H-MEGA-PRESS-Sequenz mit und ohne Makromolekülunterdrückung gemessen und hinsichtlich der Detektierbarkeit der Assoziationen zwischen GABA und der funktionellen DMN Konnektivität verglichen. Für beide Modalitäten wurden vergleichbare signifikante negative Korrelationen ($p < -0.7$, $p \leq 0.005$) zwischen GABA und Konnektivitätsstärken bestimmt, was eine finale Aussage hinsichtlich der Verbesserung der Assoziationsquantifizierung durch Verwendung der Makromolekülkontaminationen erschwert.

English:

This work describes measurements of DMN resting state functional connectivity and posterior cingulate cortex GABA levels in healthy subjects. GABA was measured with a ¹H-MEGA-PRESS-MRS with and without macromolecule suppression and compared with respect to the detectability of interrelations between GABA levels and DMN connectivities. Strong significant negative correlations ($p < -0.7$, $p \leq 0.005$) were obtained for both MM suppressed and MM non-suppressed GABA levels, which complicates conclusions regarding the impact of MM suppression on detection of interrelations between neurochemical and functional parameters.

Purpose: MEGA-PRESS ¹H-MRS measurements of inhibitory neurotransmitter GABA [1] and their combination with functional MRI allow investigating neurochemical modulations of task-evoked brain responses or functional connectivity in the resting brain [2]. However, by applying a standard MEGA-PRESS sequence with alternating editing pulses at 1.9 ppm (edited spectra, ed) and 7.5 ppm (non-edited spectra, ned), the GABA intensities at 3 ppm in the difference spectrum (ed-ned) are overlapped with co-edited macromolecular resonances (MM), which vary depending on physiologic factors or disease state and complicate analyses of inhomogeneous data samples. Suppression of MMs can be achieved by alternating editing pulses at 1.9 ppm and 1.5 ppm providing similar MM modulation in ed and in ned spectra [3]. At the same time, as GABA is only altered in ed spectra, it remains un-affected in difference spectra. In this study, resting state functional MRI was combined with MEGA-PRESS spectroscopy in the posterior cingulate cortex (PCC), a core region of the so-called Default Mode Network (DMN) of healthy subjects to compare the interrelations between functional connectivities in DMN and local GABA levels obtained with and without MM suppression.

Material and Methods: Eleven healthy females (25 ± 3 years) were measured on a whole-body 3 T MR scanner (Magnetom PRISMA, VD13, 64ch. head-matrix coil) with a protocol including a resting state fMRI scan (2D-GRE-EPI, TE/TR = 30/2600 ms, in plane resolution: 2.5 mm², whole-brain coverage with 45 transverse 2.5 mm thick slices (gap: 25%), 240 volumes, TA: 10.5 min) and two ¹H-MEGA-PRESS-MRS scans (TE/TR = 80/2100 ms, dwell time: 0.42 ms, duration of Gaussian editing pulses: 23.4 ms; 128 averages, TA: 9 min) in PCC (see cyan box in Fig. 1). Whereas the first scan was performed with a standard editing MEGA-PRESS scheme to determine the MM contaminated GABA intensities (GABA+, Fig. 2a), the second scan applied an editing scheme with alternating frequency selective pulses at 1.5 and 1.9 ppm enabling quantitation of 'pure' GABA intensities (Fig. 2a). GABA, GABA+ as well as sum intensities of glutamate and glutamine (Glx) were quantified in corresponding difference spectra with jMRUI package [4] and normalised with corresponding creatine intensities (GABA+/Cr, GABA/Cr and Glx/Cr ratios) to obtain inter-individual comparable measures. Functional resting state data were pre-processed with SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni/>) and FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>) software packages (motion and time-slice correction, spatial smoothing, within-subject registration, temporal trend removal and band-pass filtering, removal of several sources of variation). DMN functional connectivities were determined as z-transformed Pearson correlation coefficients, which were calculated by correlating the regional BOLD contrast time courses in a seed region placed in the PCC (sphere with 5 mm radius, coordinates: [-2 -56 -20] mm) against corresponding time courses in all other voxels. Finally, the individual mean connectivities of PCC to another DMN compartment, the ventromedial prefrontal cortex (VMPFC), were calculated for each subject by averaging the z-scores within a ROI in VMPFC (see blue area in Fig. 1) and correlated with corresponding GABA+/Cr, GABA/Cr and Glx/Cr ratios.

Results: Group analysis of resting state fMRI data revealed significant connectivity between the PCC and other DMN core regions (VMPFC and medial temporal cortex). Compared to GABA+/Cr ratios (blue asterisks, Fig. 2b), MM suppression was associated with approximately two-fold lower GABA/Cr ratios (red asterisks, Fig. 2b). Mean PCC-VMPFC connectivity z-scores were significantly negatively correlated with GABA/Cr and GABA+/Cr ratios (Fig. 3a) but not with corresponding Glx/tCr ratios. In addition, PCC-VMPFC

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

z-scores were positively interrelated with Glx/GABA and Glx/GABA+ ratios, which are often used to assess the excitation/inhibition balance (Fig. 3b).

Conclusion: Our pilot study verifies the expected interrelation between GABA levels in PCC and PCC-VMPFC functional connectivity, which was previously explained as a relationship between inhibitory tone and functional connectivity within the DMN network [5,6]. At the same time, the lack of significant correlation between local Glx/Cr ratios and connectivity measures may be ascribed to the ambiguity of glutamate in its double role as an excitatory neurotransmitter and an intermediate product in oxidative metabolism [7]. Therefore, the observed positive correlation between Glx/GABA ratios and functional connectivity remains speculative since it is rather attributable to the negative association between GABA and connectivity measures than to a real association between local excitatory tone or excitation/inhibition balance and functional state. Similar negative associations between PCC-VMPFC connectivities and GABA+/Cr as well as PCC-VMPFC connectivities and GABA/Cr suggest reliability of MM suppressed GABA measurements for investigations of neurochemical and functional interrelations. However, it also complicates assessment of the impact of MM correction on the accuracy of these investigations and has to be proved by, e.g., additional measurements of an older subject group with altered MM concentrations.

Appendix 1

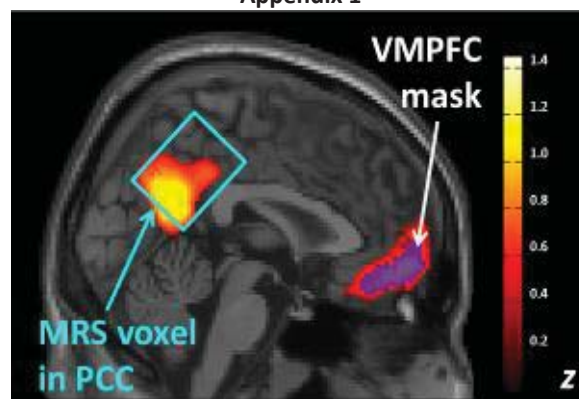


Fig. 1: Overlay of the 25 ml MEGA-PRESS voxel in PCC on a sagittal T_1 -weighted brain slice and distribution of z-scores corresponding to the strengths of resting state functional connectivity between the DMN brain regions PCC and VMPFC. The z-values within the blue RoI (VMPFC mask) were averaged in each volunteer to obtain individual mean connectivity strengths between PCC and VMPFC.

Appendix 2

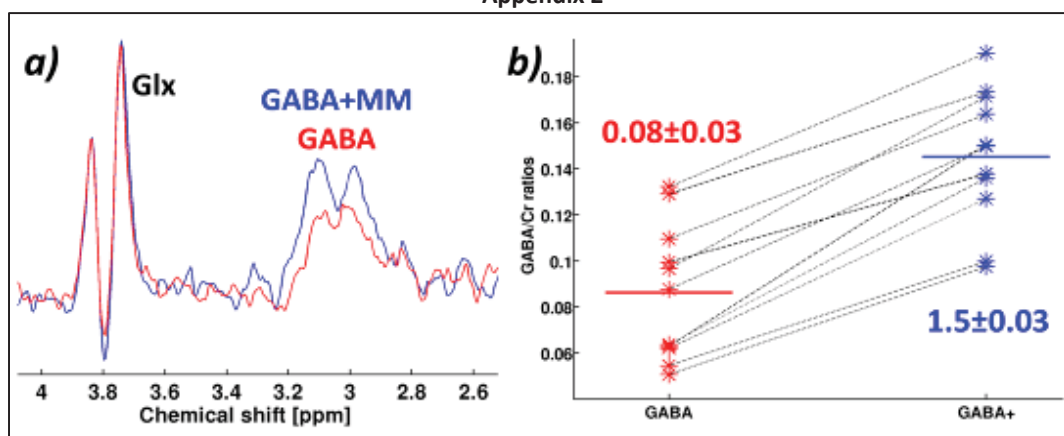


Fig. 2: (a) Representative MEGA-PRESS difference spectra measured in the PCC with (red graph) and without MM suppression (blue graph). (b) Distributions of GABA/Cr (red asterisks) and GABA+/Cr ratios (blue asterisks). The red and blue horizontal lines indicate the corresponding group mean value.

Appendix 3

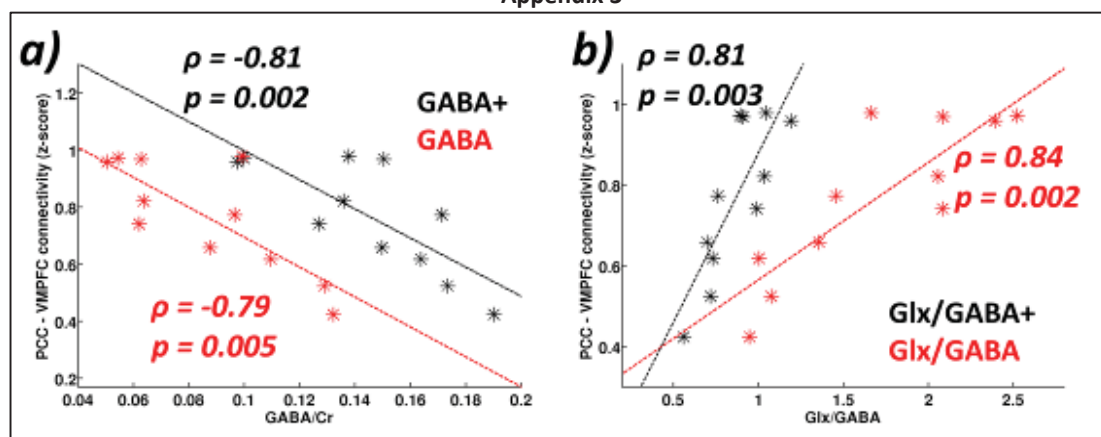


Fig. 3: Correlations (ρ – Pearson correlation coefficient; p – corresponding significance level) between PCC-VMPFC connectivity strengths (represented as mean z scores in the VMPFC ROI) and GABA/Cr (a) and Glx/GABA ratios (b). Red and black asterisks represent the values obtained with and without MM suppression, respectively, whereas the dashed lines illustrate the corresponding line of regression.

Literatur

- [1] Mescher M et al., Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed.* 1998, 11: 266-272.
- [2] Duncan NW et al., Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans—a review of multimodal imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014, 47: 36-52.
- [3] Henry PG et al., Brain GABA Editing Without Macromolecule Contamination. *Magn. Res. Med.* 2001, 45: 517-520.
- [4] Stefan D et al., Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Meas. Sci. Technol.* 2009, 20(10), 104035.
- [5] Kapogiannis D et al., Posteromedial cortex glutamate and GABA predict intrinsic functional connectivity of the default mode network. *NIMG 2013*, 64: 112.119.
- [6] Stagg CJ et al., Local GABA concentration is related to network-level resting functional connectivity. *Elife.* 2014, 25: 3.
- [7] Mangia S et al., Metabolic and hemodynamic events after changes in neuronal activity: current hypotheses, theoretical predictions and in vivo NMR experimental findings. *Journ. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009, 29: 441-463

P 24 Low field *in situ* Sabre imager using a Bruker gradient coil in a custom setup

P. Rovedo¹, A. V. Dost¹, F. Huethe¹, J. Hennig¹, J. B. Hoeverner¹

¹Universitaetsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Imaging of small structures is important in many fields and especially in medical and biomedical applications. We aim to provide a low field imager that can easily be installed at Bruker imaging systems and provides the possibility to perform hyperpolarized *in situ* SABRE experiments at 5 - 6 mT. The system created is controlled by Paravision and Topspin on a Bruker machine. We report the current status of the setup and elaborate on the capabilities and the target we aim for.

Introduction: MRI is an important imaging modality in modern day medicine and other sciences. It is limited though, by its low sensitivity. Hyperpolarization (HP) methods aim to increase the sensitivity by creating non-thermal polarization.^{1,2} Signal Amplification By Reversible Exchange (SABRE)³ is one of these HP methods. Its advantage over other techniques is that the HP signal is restored after radiofrequency excitation. Magnetic fields of 5 – 6 mT are optimal for SABRE often resulting in different fields for polarization and readout.⁴ We want to apply the SABRE method *in situ* to avoid field switching or field transfer and propose an imaging system working directly at 5 mT.

Material and Methods: A Bruker gradient Coil (BGA 12 SL, Bruker, USA) was installed outside the main scanner room using 25 m long, large surface (600 mm²) cables. The scanner center frequency was reduced to a frequency close to its lowest value, 10 MHz and a frequency mixer was built by our workshop to convert in- and output signals between this frequency and ¹H Larmor frequency at 5 mT. A copper solenoid coil placed around the gradient coil was used to create the static magnetic field of around 5 mT. A copper saddle coil was used for excitation and a second copper solenoid coil was employed for signal readout. The excitation pulse was tapped before being amplified by the Bruker system, mixed down, then amplified by an audio amplifier (Onkyo, Japan) and then fed to the excitation coil. Signals received by the readout coil were mixed up and fed back to the scanner (Fig 1). Standard Bruker sequences in Paravision were used to acquire the data shown. The duration of the 90° excitation pulse was 750 ms at the maximum power (750 W nominal).

Result: The system was successfully installed at a BioSpec 70/20 at the University Medical Center Freiburg. Signal of a 100:1 water-Vasovist mixture was observed using a singlepulse sequence (Fig. 2). The linewidth was shimmed to approximately 30 Hz. Proton spin-spin relaxation time $T_2 = 48$ ms was measured (Fig. 3) using a spin echo sequence varying the echo time between 20 ms and 100 ms. This rather short T_2 accounts for the water line's broadness very well which suggests that the homogeneity of the field is sufficiently good for future experiments.

Conclusion: The first results obtained with the setup show that the idea of a low field *in situ* imager using established components is feasible. Using such a device, continuous hyperpolarization can be applied in different modalities without the need for field transfer or switching. This will increase the speed of the sequences applied and at the same time large signal over time scales of the order of minutes or even hours. The proposed system can be set up quickly at any site with a Bruker imager already installed. The SNR still needs to be improved though. The intensity of the water signal in the ¹H spectrum is comparably low but it has to be kept in mind that the setup is currently still missing a preamplifier. In addition to that, the signal is guided through more than 10 meters of cable significantly reducing the output amplitude. Next, the system's gradients will be commissioned and it will be established to what extent high field sequences can be used at 5 mT. We anticipate to ultimately gain sub-millimeter resolution to monitor biological processes, for example, in cell cultures.

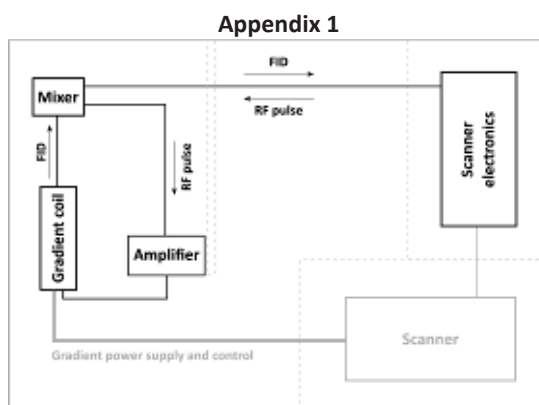


Fig. 1: Layout of setup and wiring of the low field gradient inside the laboratory. Scanner electronics and mixer are connected via long cables that dampen the low amplitude signals and require an additional preamplifier.

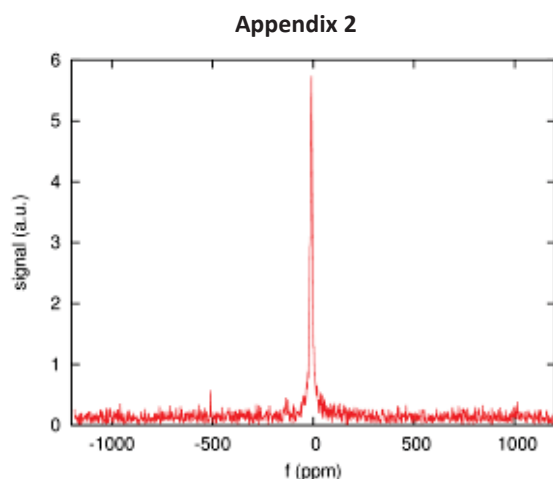


Fig. 2: ^1H NMR spectrum of a Vasovist-water sample after applying automatic first order shimming. The spectrum was acquired in 1000 averages using a 90° excitation pulse. FWHM is approximately 30 Hz.

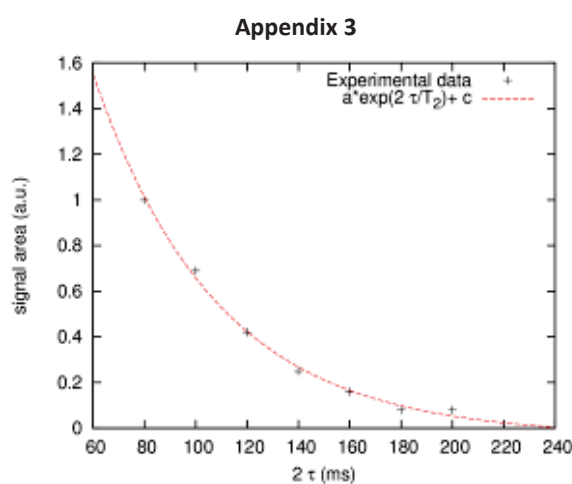


Fig. 3: The ^1H spin echo decay of a Vasovist-water mixture monitored over 100 ms. A T_2 of 48 ms was found by fitting monoexponential decay to the data.

Literature

- [1] Golman, K.; Axelsson, O.; Jóhannesson, H.; Månsson, S.; Olofsson, C.; Petersson, J. s. *Magn. Reson. Med.* **2001**, *46* (1), 1–5.
- [2] Comment, A.; Brandt, B. van den; Uffmann, K.; Kurdzesau, F.; Jannin, S.; Konter, J. A.; Hautle, P.; Wenckebach, W. T.; Gruetter, R.; Klink, J. J. van der. *Appl. Magn. Reson.* **2008**, *34* (3-4), 313–319.
- [3] Adams, R. W.; Aguilar, J. A.; Atkinson, K. D.; Cowley, M. J.; Elliott, P. I. P.; Duckett, S. B.; Green, G. G. R.; Khazal, I. G.; López-Serrano, J.; Williamson, D. C. *Science* **2009**, *323* (5922), 1708–1711.
- [4] Kiryutin, A. S.; Pravdivtsev, A. N.; Ivanov, K. L.; Grishin, Y. A.; Vieth, H.-M.; Yurkovskaya, A. V. *J. Magn. Reson.* **2016**, *263*, 79–91.

P 25 Die Verbesserung der Quantifizierung von Laktat in MR Spektren von Hirntumoren durch Modifizierung der Auswertung mit Hilfe von LCMoDel

S. Männlin¹, R. Schäfer¹, R. Kolb¹, B. Bender¹, U. Klose¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Ziel dieser Studie war die Verbesserung der Quantifizierung von Laktat in Hirntumoren mittels MR-Spektroskopie. 20 Tumorspektren des Gehirns wurden mit Hilfe einer modifizierten LCMoDel Auswertung analysiert. Mehrere durch LCMoDel simulierte Lipide wurden dabei durch ein einzelnes neu eingeführtes Lipid ersetzt um eine verbesserte Trennung der Lipidsignale vom Laktatsignal zu erreichen. Die Cramér-Rao Werte und die Konzentrationen von Laktat und anderen Metaboliten wurden erhoben. Die modifizierte Auswertungsmethode führte zu verbesserten Cramér-Rao Werten und erhöhten Konzentrationen von Laktat.

English:

Purpose of this study was to improve the quantification of lactate in brain tumors by MR-Spectroscopy. Therefore 20 spectra of brain tumor were analyzed by applying a modified LCMoDel analysis. Several lipids simulated by LCMoDel were replaced by a single newly included lipid to enable a better separation from the lactate signal. Cramér-Rao bounds and total concentration of lactate and other metabolites were evaluated. The modified analysis led to an improvement of the measured Cramér-Rao bounds and concentrations of lactate.

Fragestellungen: Die Charakterisierung von Tumorgewebe und peritumorösen Arealen im Gehirn mittels Magnetresonanztomographie beruht auf einem veränderten Stoffwechsel in Hirntumoren und Hirnmetastasen und einem daraus resultierenden modifizierten metabolischen Profil im Vergleich zu gesundem Hirngewebe.¹ Dieses tumoröse metabolische Profil umfasst u.a. die vermehrte Akkumulation einiger Metaboliten wie z.B. Laktat.² Laktat reichert sich in Tumoren vor allem als Marker von anaerobem Stoffwechsel an und dient so in der neuroradiologischen Magnetresonanztomographie als wichtiger Biomarker von Tumorgewebe. Aufgrund von Degenerationsprozessen³ kommt es in Tumorebenen außerdem zu einer Anreicherung von Lipiden, die ebenfalls mittels MRS messbar sind.^{4,5} Starke Lipidsignale bei 1,3ppm überlagern so oft das Laktatdoublet bei 1,31ppm⁶ und erschweren die genaue Quantifizierung von Laktat in Hirntumoren und Hirnmetastasen. Eine klare Trennung des Laktatsignals von den Lipidsignalen bei ca. 1,3ppm würde die Relevanz der Magnetresonanztomographie in der neuroradiologischen Diagnostik von Hirntumoren erhöhen und Laktat als Biomarker würde an Bedeutung gewinnen. Deshalb zeigen wir im Folgenden eine neue, modifizierte Auswertungsmethode, die auf der Software LCMoDel basiert, mit dem Ziel das Laktatdoublet bei 1,31ppm von den Lipidsignalen bei 1,3ppm in Hirntumoren besser als bisher möglich zu trennen.

Material und Methoden: Die Daten von 43 Patienten mit hirneigenem Tumor oder Hirnmetastase wurden retrospektiv mit Hilfe der Auswertungssoftware LCMoDel ausgewertet. Sämtliche Spektren wurden mit Hilfe eines Ganzkörper MR-Scanners (Trio oder Skyra, Siemens, Erlangen) bei 3T und der Echozeit TE=135ms unter Verwendung einer standardmäßig verwendeten 20-Kanal-Kopfspule gemessen. Die Daten wurden als zweidimensionale Matrix mit 16 x 16 Voxel (in einem Fall 32 x 32) erhoben. Die inneren 64 Voxel dieser Matrix wurden für die Auswertung mittels LCMoDel verwendet. Für die weitere Auswertung wurden aus den 43 Patienten fünf Patienten mit einem möglichen Laktatsignal bei 1,31ppm und Lipidsignalen bei ca. 1,3ppm ausgewählt. Weitere Lipid- und Makromolekülsignale waren aufgrund ihrer T2-Zeit in Verbindung mit der verwendeten Echozeit TE=135ms nicht sichtbar. Für jeden der fünf Patienten wurden vier im Quadrat angeordnete Voxel innerhalb des Tumorgewebes mit LCMoDel ausgewertet. Für die Auswertung mit LCMoDel wurden drei verschiedene Auswertungssettings verwendet. Das erste Setting stellt die Standardauswertung mit LCMoDel dar (*Setting A*). Es wird ein Basisdatensatz der 17 Metaboliten verwendet. Im Gegensatz zu Setting A wird für das zweite Setting ein Basisdatensatz, der 34 Metaboliten enthält, die mit VeSPA simuliert wurden, verwendet (*Setting B*). Dies führt zu einer verbesserten Anpassung der Spektren durch LCMoDel und damit zu einer geraderen Baseline.⁷ Bei dem dritten Setting, dessen Basisdatensatz ebenfalls 34 Metaboliten enthält, sind alle durch LCMoDel in der Auswertung simulierten Lipidsignale und Makromolekülsignale aus der Auswertung ausgeschlossen. Diese Signale liegen hauptsächlich bei 2,0ppm, 1,3ppm und 0,9ppm. Stattdessen wurde stellvertretend ein einzelnes Lipidsignal bei 1,29ppm eingeführt um die in den Tumorspektren gemessenen Lipidsignale mit LCMoDel ausreichend anzupassen (*Setting C*). Laktat, Cholin (GPC+PCr), Kreatin (Cr+PCr), NAA+NAAG sowie die Lipidsignale bei 1,3ppm wurden in dieser Studie eruiert. Zudem wurden die Cramér-Rao Werte dieser Metaboliten erhoben, um eine Aussage über die Qualität der Anpassung durch LCMoDel zu treffen. Lag der Cramér-Rao Wert einer der 4 Metaboliten über 29 %SD wurde dieses Voxel aus der Auswertung ausgeschlossen.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Ergebnisse: Tab.1 zeigt die, mit Hilfe der LCModel Auswertung erhaltenen, mittleren Cramér-Rao Werte für die Metaboliten Laktat, Cholin (GPC+PCh), N-Acetyl-Aspartat (NAA+NAAG) und Kreatin (Cr+PCr). Dazu wurden die Werte sämtlicher Voxel gemittelt. Zwei der 20 ausgewerteten Voxel wurden dabei aus der Auswertung ausgeschlossen da in beiden Fällen bei der Auswertung mit Setting A der Cramér-Rao Wert des totalen Cholins größer 29 %SD betrug. Die modifizierte Auswertung mit Setting C führte zu einer Verkleinerung des Cramér-Rao Werts von 12 %SD auf 8,8 %SD, während die Cramér-Rao Werte von Cholin und Kreatin nicht beeinflusst wurden. Der Cramér-Rao Wert von totalem N-Acetyl-Aspartat verbesserte sich ebenfalls leicht von 4,4 %SD auf 3,8 %SD. Dies ist auf einen Ausschluss des Lipidpeaks bei 2,0ppm aus der Auswertung in LCModel zurückzuführen. Tab.2 zeigt parallel dazu die mittleren Konzentrationen dieser Metaboliten, die nach gleichem Vorgehen wie die Cramér-Rao Werte aus Tab.1 ermittelt wurden. Die modifizierte Auswertung führte zu einer Erhöhung der erhaltenen mittleren Laktatkonzentration von 313 auf 358 Einheiten. Analog zu den Cramér-Rao Werten änderte sich die Konzentration von Cholin und Kreatin kaum, die Konzentration von totalem N-Acetyl-Aspartat stieg leicht von 157 auf 173. Fig. 1 zeigt am Beispiel einer Hirnmetastase eines Blasenkarzinoms die Anwendung der modifizierten Auswertung Setting C im Vergleich zur Standardauswertung mit Basisdatensätzen mit 17 bzw. 34 Metaboliten. Aufgrund einer verbesserten spektralen Anpassung wird mit Setting C eine deutlich höhere Laktatkonzentration in dem ausgewerteten Voxel gemessen als mit den Settings A und B.

Schlussfolgerung: Die Auswertung von Tumorspektren unter Verwendung von Setting C führt zu einem verkleinerten Cramér-Rao Wert und einer erhöhten Konzentration von Laktat. Folglich demonstriert diese Studie eine verbesserte Möglichkeit der Laktatquantifizierung in Hirntumoren mittels MR-Spektroskopie. Dies gründet auf einer erfolgreichen Trennung und Quantifizierung des Laktatdoublets bei 1,31ppm und der Lipidsignale bei 1,3ppm.

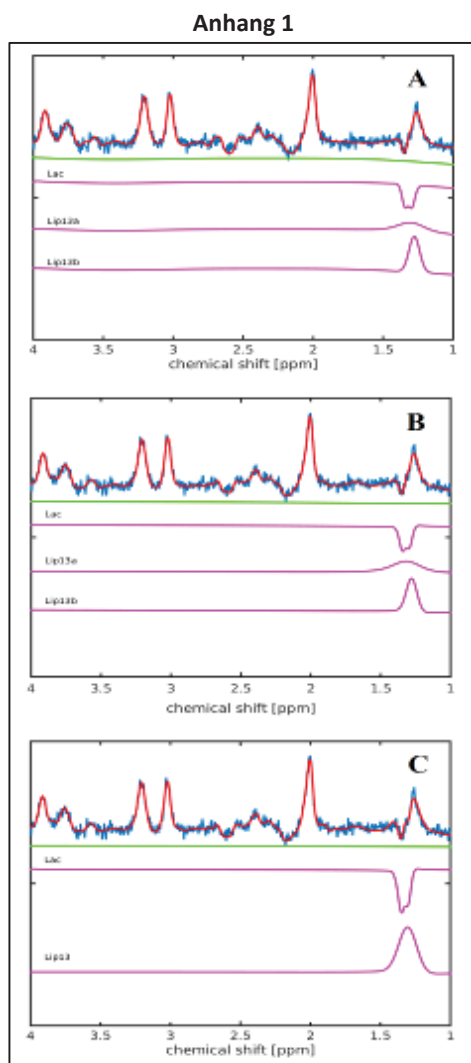


Abb. 1: Auswertung eines Spektrums einer Hirnmetastase eines Blasenkarzinoms mit LCModel unter Verwendung der Settings A,B und C. Gemessenes Spektrum blau, LCModel Anpassung rot, Basislinie grün, LCModel Anpassung an die Lipidsignale und das Laktatsignal pink.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Anhang 2

	Laktat [%SD]	GPC+PCh [%SD]	NAA+NAAG [%SD]	Cr+PCr [%SD]
Setting A	12 ± 5,2	4 ± 0,8	4,4 ± 2,6	5,4 ± 2,5
Setting B	11,8 ± 5,2	3,7 ± 1,1	6,6 ± 4,6	5,2 ± 2,4
Setting C	8,8 ± 2,0	3,7 ± 1,1	3,8 ± 1,8	5,5 ± 2,5

Tab. 1: mittlere Cramér-Rao Werte von Laktat, Cholin, Kreatin und N-Acetyl -Aspartat (n=18). Auswertung mit Hilfe von LCModel unter Verwendung der Settings A,B und C.

Anhang 3

	Laktat	GPC+PCh	NAA+NAAG	Cr+PCr
Setting A	313	38	157	106
Setting B	319	38	151	105
Setting C	358	38	173	104

Tab. 2: mittlere Konzentrationen von Laktat, Cholin, Kreatin und N-Acetyl -Aspartat (n=18 Auswertung mit Hilfe von LCModel unter Verwendung der Settings A,B und C.

Literatur

- [1] Howe FA et al. Magn Reson Med. 49(2):223-32 (2003)
- [2] Kinoshita Y et al. NMR Biomed. 10(1):2-12
- [3] Cha S. et al. AJNR Am J Neuroradiol. 27(3):475-87 (2006)
- [4] Kuesel AC et al. Anticancer Res. 16(3B):1485-9 (1996)
- [5] Seeger U et al. Magn Reson 49(1):19-28 (2003)
- [6] Kaminogo M et al. Neuroradiology 43(5):353-63 (2001)
- [7] Gröger et al. PLoS One 9(1):e84081 (2014)

P 26 Kalibration von Relaxationszeiten in Modelllösungen für die Magnetresonanztomographie bei 3 und 7 Tesla

S. Mueller¹, J. Windschuh¹, P. Schuenke¹, M. Ladd¹, P. Bachert¹

¹Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland

Deutsch:

Ziel der Arbeit war die Kalibration von Modelllösungen für die Magnetresonanztomographie (MRI) zur gezielten Einstellung von gewebeähnlichen Relaxationszeiten T_1 im Bereich von 300 ms bis 2500 ms und T_2 im Bereich von 50 ms bis 200 ms und mit einstellbarem pH-Wert zwischen 5 und 8 bei Zimmertemperatur (25 °C) und Körpertemperatur (37 °C). Untersucht wurde der Einfluss von Pufferkonzentration, Temperatur, pH-Wert, Feldstärke und der Konzentration unterschiedlicher *Relaxate*.

English:

The aim of this work was to produce model solutions for magnetic resonance imaging (MRI) for selective adjustment of tissue equivalent relaxation times T_1 in a range of 400 to 2000 ms and T_2 from 50 to 150 ms and adjustable pH value between 5 and 8 at room temperature (25 °C) and body temperature. Therefore the influence of pH value, buffer concentration, temperature, field strength and relaxation agents were analyzed.

Fragestellung: Wohldefinierte Modelllösungen können in der MRI eingesetzt werden, um die Parameter der zur Bildgebung genutzten Sequenzen zu optimieren oder den Einfluss der Relaxationszeit auf andere Größen zu untersuchen. Dazu ist es wichtig die Relaxationszeiten präzise kalibrieren zu können. Für metabolische Untersuchungen ist es zudem wichtig, dass der pH-Wert einstellbar ist.

Material und Methoden: Die Messungen erfolgten an Ganzkörpertomographen (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit $B_0 = 3$ T (biograph mMR, Tim Head/Neck Coil, 16 Kanal) und $B_0 = 7$ T (Magnetom, Nova Medical Head Coil, 24Kanal) am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Zur Bestimmung von T_2 wurde eine 2D Multi-Spin echo Sequenz ($T_R = 3000$ ms, $T_E = 15$ ms, Auflösung 128x128x5 mm) verwendet; zur Bestimmung von T_1 eine 2D Gradienten Echo Sequenz mit einer Vorsättigung durch adiabatischen Inversionspuls. Die Modelllösungen wurden in 10 ml Plastikröhrchen gefüllt, welche im weiteren Verlauf als „Phantome“ bezeichnet werden. Es wurden jeweils bis zu 15 dieser Phantome auf zwei Halter aufgeteilt und in eine wassergefüllte Thermobox gegeben. Dies erlaubt Messungen bei annähernd konstanter Temperatur. Zunächst wurde die Verträglichkeit der einzelnen Stoffe untereinander überprüft. Als mögliche Puffer wurden Phosphate Buffered Saline (PBS), TRIS-Puffer und Citrat-Puffer untersucht. Für die Einstellung der Relaxationszeiten wurden $MnCl_2$, $CuSO_4$, $NiSO_4$, Agar und Gadotersäure (in Form von: dotarem®, Guerbet, 95943 Roissy CdG Cedex, Frankreich) untersucht. Zusätzlich wurde die Verträglichkeit mit potentiellen Stoffen für *Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)* Messungen überprüft. Bei der Herstellung der Agar Phantome wurde nach dem Kochen die verdampfte Menge an warmem Wasser wieder zugegeben, sobald eine Temperatur von 50 °C erreicht war. Agar-Phantome wurden mit Natriumazid versetzt, um die Haltbarkeit zu erhöhen. Anschließend wurde der Einfluss der einzelnen Stoffe auf die Relaxationszeiten (T_1 und T_2) bestimmt. Zuletzt wurde der Einfluss unterschiedlicher Kombinationen von Stoffen quantifiziert. Ein entsprechendes Modell zur Berechnung der benötigten Konzentrationen wurde erstellt. Das Modell wurde abschließend überprüft.

Ergebnisse: Die Kombination der Relaxate mit den Puffern erzeugte häufig eine Fällungsreaktion. TRIS-Puffer zeigt eine hohe Verträglichkeit, ist allerdings nur im pH-Bereich von 7,5 bis 9 verwendbar. Citrat-Puffer zeigte unter anderem mit $MnCl_2$ eine Fällungsreaktion. Außerdem hat der Puffer eine vergleichsweise geringe Haltbarkeit und besitzt für unterschiedliche pH-Werte unterschiedliche Stoffkonzentrationen. PBS zeigt außer mit Agar und Gadotersäure mit allen anderen genannten Relaxaten eine Fällungsreaktion. Der Puffer ist aber lange haltbar, weit verbreitet und deckt einen passenden pH-Bereich (5 bis 8) ab. Letztlich wurden daher Agar, Gadotersäure und PBS verwendet und genauer untersucht.

Der pH-Wert und die Pufferkonzentration zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Relaxationszeiten. Die Abhängigkeiten der Relaxationszeiten von der Agar- und Gadotersäurekonzentration können jeweils mit linearen Modellen beschrieben werden. Die Einflüsse der beiden Stoffe sind zudem im Rahmen der Messunsicherheiten additiv (Abb. 6). Um dies zu verifizieren wurden 15 Phantome mit drei verschiedenen Agarkonzentrationen untersucht. Die Phantome besitzen fünf verschiedene Gadotersäurekonzentrationen für jede Agarkonzentration. Die Steigungen der Geraden sind im Rahmen der Messunsicherheit sowohl für T_1 (Abbildung 1, rechts) als auch für T_2 (Abbildung 1, links) jeweils identisch. Für T_2 sind die Geraden sichtbar gegeneinander verschoben. Dies liegt daran, dass Agar im Wesentlichen T_2 beeinflusst. Die Kombination von Agar und Gadotersäure erlaubt es also die Relaxationszeiten T_1 und T_2 im Bereich gewebeäquivalenter Werte unabhängig voneinander einzustellen. Die Abhängigkeit der Relaxationsraten $r_1=1/T_1$ und $r_2=1/T_2$ von den Agar- (c_A) und Gadotersäurekonzentration (c_{Gd}) wird daher wie folgt beschrieben:

$$r_1 = u \cdot c_{Gd} + v \cdot c_A + w$$

$$r_2 = x \cdot c_{Gd} + y \cdot c_A + z$$

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Damit gilt:

$$c_A = \frac{x \cdot (r_1 - w) + u \cdot (z - r_2)}{v \cdot x - u \cdot y} \quad c_{Gd} = \frac{r_2 - y \cdot c_A - z}{x}$$

Die Koeffizienten dieses Modells (u, v, w, x, y, z) wurden jeweils für Temperaturen von 25 °C und 37 °C bei $B_0 = 3$ T (Tab. 1) und $B_0 = 7$ T (Tab. 2) bestimmt. Die Unsicherheiten der Koeffizienten ergeben sich aus den Abweichungen der gemessenen Zeiten innerhalb der Phantome.

In Abbildung 2 sind die gemessenen Relaxationszeiten von drei, nach dem Modell angefertigten Proben dargestellt. Die dabei vorgegebenen Werte sind grün dargestellt. Die entsprechenden Unsicherheiten ergeben sich aus dem Modell, nachdem die benötigten Konzentrationen berechnet wurden. Auf der linken Seite von Abbildung 2 ist T_1 auf der rechten T_2 dargestellt. Die experimentellen Werte stimmen mit den berechneten im Rahmen der Fehler überein.

Zusammenfassung: Mit dem erstellten Modell lassen sich die benötigten Agar- und Gadoteräure-Konzentrationen zur Herstellung von Modelllösungen mit unabhängig voneinander einstellbaren Relaxationszeiten T_1 und T_2 berechnen (

Anhang 3

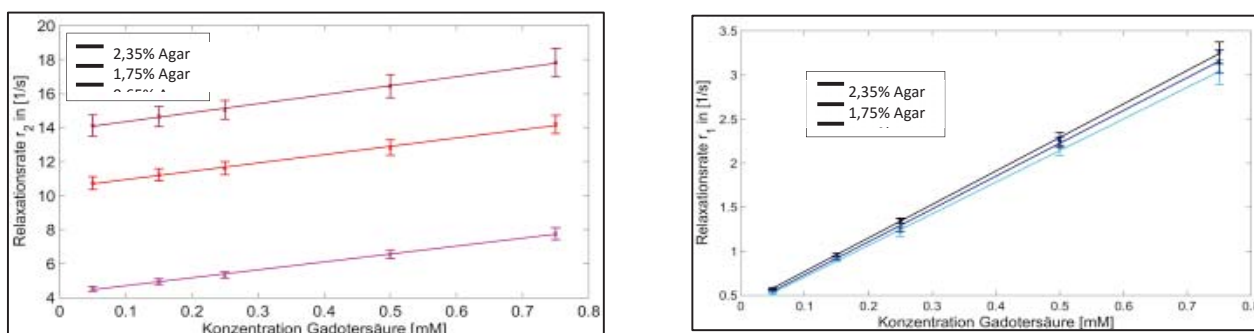


Abb. 6: Kalibration für $T = 25$ °C, $B_0 = 3$ T

Anhang 4

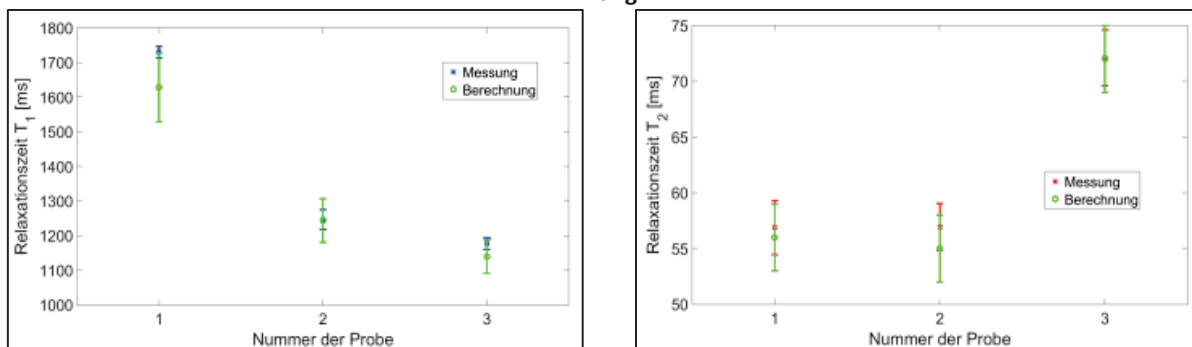


Abb. 7). Es können Relaxationszeiten im Bereich von $T_1 = 400 - 2000$ ms und $T_2 = 50 - 150$ ms, bei gleichzeitig einstellbarem pH-Wert im Bereich von 5 bis 8 für die Verwendung bei $B_0 = 3$ T oder $B_0 = 7$ T und $T = 25$ °C bzw. $T = 37$ °C eingestellt werden. Verwendung finden die Stoffe Agar, Gadoteräure und Phosphate-buffered saline (PBS), da diese sowohl gut kombinierbar sind, als auch eine unabhängige Einstellung von T_1 und T_2 erlauben.

Anhang 1

	u [(s·mM) ⁻¹]	v [(s · %(w/v)) ⁻¹]	w [1/s]	x [(s·mM) ⁻¹]	y [(s · %(w/v)) ⁻¹]	z [1/s]
$T = 25$ °C	3,7090 ± 0,0884	0,0247 ± 0,0088	0,3252 ± 0,0151	4,9503 ± 0,2587	5,6329 ± 0,2121	0,5912 ± 0,2252
$T = 37$ °C	2,8621 ± 0,0204	0,0242 ± 0,0077	0,2491 ± 0,0123	3,5850 ± 0,2596	6,4220 ± 0,2094	0,6452 ± 0,1972

Tab. 1: Koeffizienten zur Berechnung der Gadoteräure- und Agarkonzentration für $B_0 = 3$ T

Anhang 2

	u [(s·mM) ⁻¹]	v [(s · %(w/v)) ⁻¹]	w [1/s]	x [(s·mM) ⁻¹]	y [(s · %(w/v)) ⁻¹]	z [1/s]
$T = 25$ °C	3,3631 ± 0,1528	0,0187 ± 0,0105	0,3145 ± 0,0166	4,6453 ± 0,2433	5,5499 ± 0,2608	0,7015 ± 0,2367
$T = 37$ °C	2,7549 ± 0,0349	0,0181 ± 0,0067	0,2298 ± 0,0098	3,8104 ± 0,3859	5,7144 ± 0,3137	0,7548 ± 0,3002

Tab. 2: Koeffizienten zur Berechnung der Gadoteräure- und Agarkonzentration für $B_0 = 7$ T

Anhang 3

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

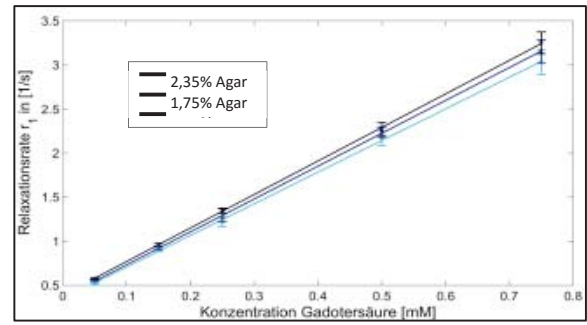
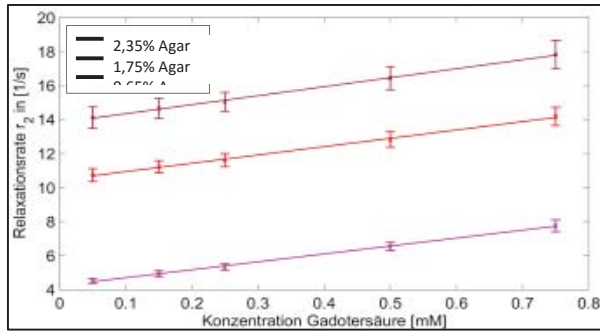


Abb. 6: Kalibration für $T = 25\text{ }^\circ\text{C}$, $B_0 = 3\text{ T}$

Anhang 4

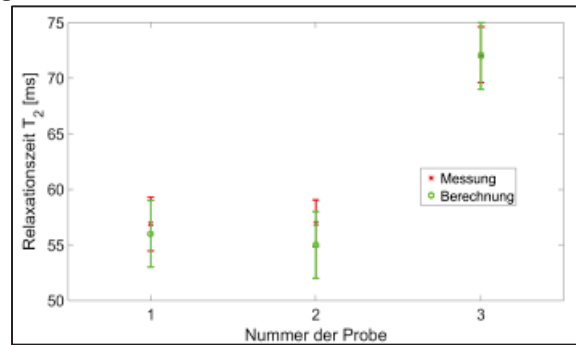
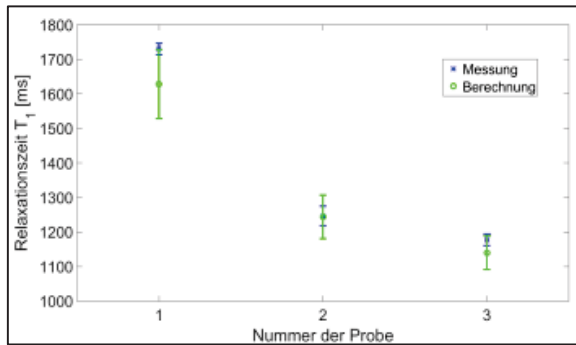


Abb. 7: Verifikation des erarbeiteten Modells

P 27 Relaxationseigenschaften in Abhängigkeit verschiedener KapillargeometrienM. Rückl¹, S. Straub², F. T. Kurz^{3,4}, C. H. Ziener⁴, T. Kampf⁵¹Humboldt-Universität zu Berlin, Physik, Berlin, Deutschland²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Medizinische Physik in der Radiologie, Heidelberg, Deutschland³Universitätsklinikum Heidelberg, Neuroradiologie, Heidelberg, Deutschland⁴Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Radiologie, Heidelberg, Deutschland⁵Universität Würzburg, Experimentelle Physik 5, Würzburg, Deutschland*Deutsch:*

Die Anordnung von Kapillaren im Gewebe wird oft mit pathophysiologischen Eigenschaften in Verbindung gebracht. Obwohl die Kapillaranordnung nicht direkt im Magnetresonanztomographen gemessen werden kann, hat sie Einfluss auf den freien Signalzerfall. Für verschiedene Kapillarmodelle (Kroghmodell, hexagonales Gitter, Plasmamodell) wird das jeweilige Offresonanzfeld berechnet und Diffusion durch Random Walk Simulationen berücksichtigt. Simulationsergebnisse zeigen, dass im physiologisch relevanten Parameterbereich das Relaxationsverhalten weit kritischer von der Stärke des Offresonanzfeldes abhängt als von der Anordnung der Kapillaren.

English:

The arrangement of the blood supplying capillaries is often associated with pathophysiological properties. Although direct magnetic resonance imaging is often not possible, the capillary arrangement influences the free induction decay. Starting from Kroghs capillary model, free induction decay is analyzed for increasingly complex capillary arrangements calculating the offresonance fields and incorporating diffusion using random walk simulations. Simulations showed that for physiologically relevant parameters, relaxation properties depend stronger on the strength of the offresonance field than on the arrangement of capillaries.

Fragestellungen: Der Einfluss von Feldinhomogenitäten und Diffusion auf den Dephasingprozess wird modelliert um Auswirkungen räumlicher Änderungen in der Anordnung von Kapillaren simulieren zu können. Mit diesen Simulationen soll geprüft werden, ob und wieviel Einfluss Änderungen der Kapillargeometrie (z.B. Kapillardichte (CD), lokales Blutvolumen (RBV)) auf den Magnetisierungsverlauf eines kompletten Voxels haben.

Material und Methoden: Das einfachste Kapillarmodell ist das Krogh-Modell [1], welches parallele zylindrische Einheitszellen annimmt mit einer einzigen coaxial gelegenen blutgefüllten zylindrischen Kapillare. In einem externen Magnetfeld erzeugt jede Kapillare ein lokales Offresonanzfeld [2]:

$$\omega(\mathbf{r}) = \delta\omega_0 R_c^2 \frac{\cos(2\phi)}{r^2}. \quad (1)$$

Die Frequenzverteilung lässt sich nach [3, 4] für das Krogh-Modell analytisch berechnen. Für Multikapillarenansätze wurde das Offresonanzfeld auf einem hexagonalen Gitter und für realistischere Kapillarverteilungen auf einem Kapillargitter berechnet (Abb. 1 a linke Seite), welches nach [5] durch ein 2D-Einkomponentenplasma-Modell erzeugt wurde. In diesem Plasmamodell wird der Grad der Irregularitäten (im Vergleich zum hexagonalen Gitter) durch einen einzigen Parameter Γ bestimmt, wobei größere Γ einer größeren Ordnung entsprechen. Γ liegt im gesunden Muskelgewebe bei ca. 4, im pathologisch veränderten bei ca. 2-3 [5]. Dabei wurde der Diffusionsprozess durch viele zufällige Random-Walk-Trajektorien modelliert (Abb. 1 a rechte Seite). Die Randbehandlung in den Random Walk Simulationen erfolgte an Kapillaroberflächen reflektiv und am äußeren Rand der Einheitszelle im Krogh Modell ebenfalls reflektiv und für Multikapillarenansätze periodisch (Abb. 1 b). Die Randbedingungen wurden in der Simulation über einen rekursiven Suchbaum realisiert (Abb. 1 c, d).

Für Γ zwischen 2 und 800 wurden jeweils 10 Plasmakonfigurationen mit je 200 Kapillaren erzeugt und über diese gemittelt. Während der Mittlung über die Trajektorien (Abb. 1 a) wurde zusätzlich zur Magnetisierung auch die Standardabweichung $\Delta M(t)$ berechnet. Im Fall des Krogh-Modells wurde die numerische Simulation mit der analytischen Lösung verglichen.

Ergebnisse: Vergleicht man die analytische Lösung für den Fall des Krogh-Modells mit der numerischen Lösung aus den Simulationen, ergibt sich eine Differenz, die die Größenordnung des statistischen Fehlers der Simulation hat (Abb. 2). Abbildung 3 zeigt die Frequenzverteilung für das hexagonale Gitter in Abhängigkeit von Offresonanzfeld und Diffusionskonstante. In Abbildung 4 sieht man, dass die Frequenzverteilung im Fall des Plasmamodells für kleines Γ , wie es im Kapillarbett vorkommt, fast ausschließlich von der Stärke des Offresonanzfeldes abhängt. Für größere Γ ($\Gamma > 140$) ist eine stärkere Abhängigkeit der Frequenzverteilung erkennbar. Die Frequenzverteilung für das hexagonale Gitter (Abb. 3) ist in diesem Bereich auch noch im Fall des Plasmamodells (Abb. 4) erkennbar.

Schlussfolgerung: Das Relaxationsverhalten hängt für Γ im physiologischen Bereich weit kritischer von der Stärke des Offresonanzfeldes ab als von der Ordnung der Kapillaren. Rückschlüsse auf die Kapillaranordnung lassen sich je genauer machen, desto genauer man die Parameter, die in die Berechnung einfließen, bestimmen kann (z.B. Hämatokritgehalt und Oxygenierungsgrad

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

des Blutes). Der Einfluss dieser weiteren Parameter sowie die Möglichkeit den Einfluss dieser Parameter gesondert zu betrachten muss in zukünftigen Arbeiten genauer untersucht werden.

Anhang 1

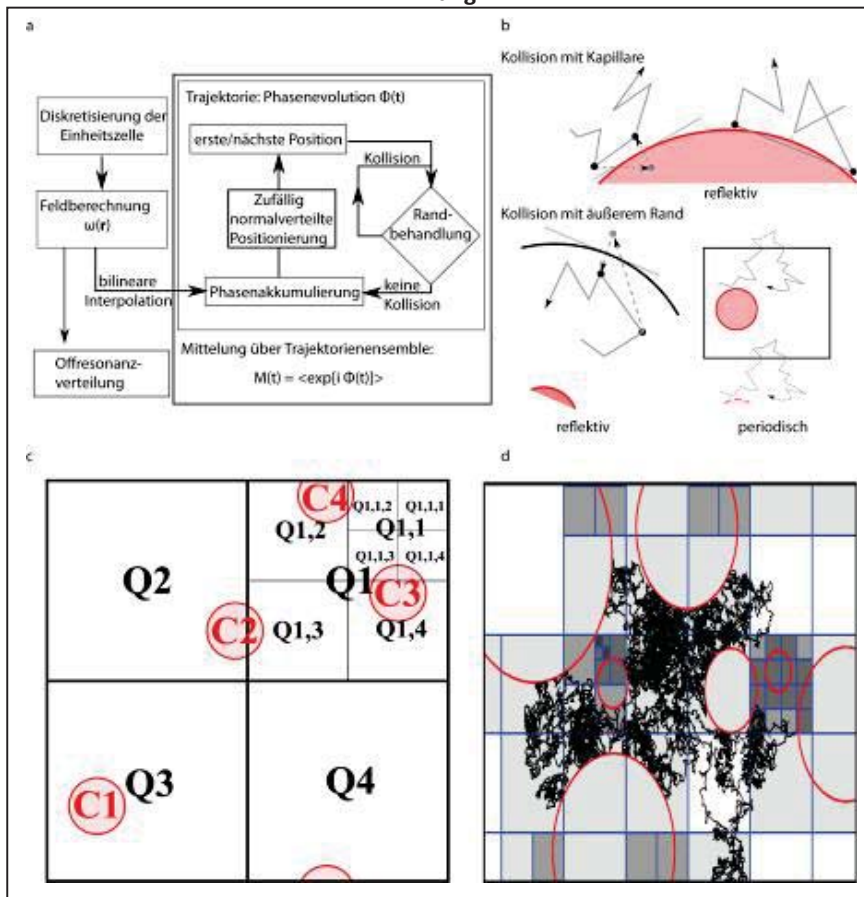


Abb. 1: Übersicht über den Simulationsalgorithmus. **a** Flussdiagramm des numerischen Simulationsalgorithmus. **b** Randbehandlung **c** Struktur der rekursiven Kollisionsdetektion in der Random Walk Simulation: Die Einheitszelle wird solange unterteilt bis jede Subzelle nur eine Kapillare enthält. **d** Beispieltrajektorie.

Anhang 2

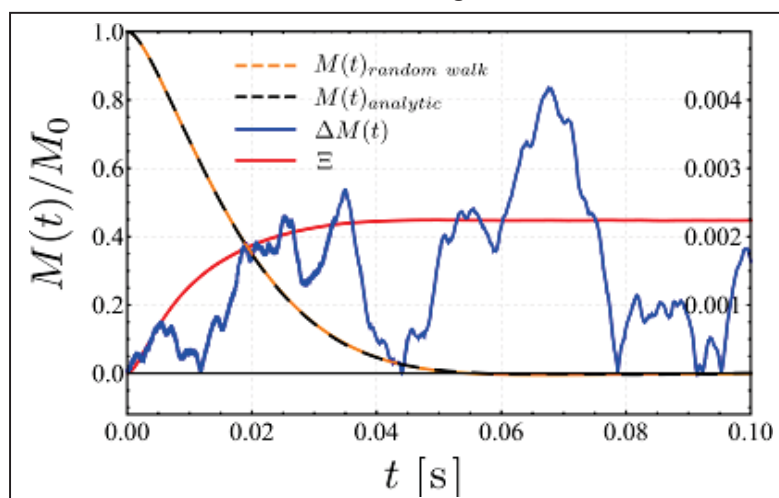


Abb. 2: Vergleich von analytischer Lösung ($M(t)_{analytic}$, schwarze, gestrichelte Kurve) und Simulationsdaten ($M(t)_{random walk}$, gelbe, gestrichelte Kurve) für das Krogh Modell (linke Skala). Die Differenz (rote Kurve) ist in der Größenordnung des statistischen Fehlers der Simulation $\Delta M(t)$ (blaue Kurve, rechte Skala).

Anhang 3



Abb. 3: Die Frequenzverteilung $\rho(\omega)$ des hexagonalen Gitters unter Variation der Diffusionskonstanten.

Anhang 4

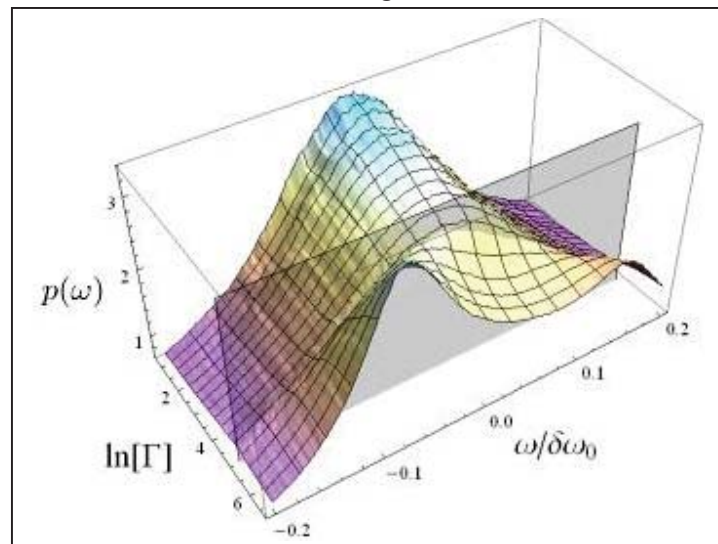


Abb. 4: Mit abnehmendem Γ laufen die zwei Peaks der Frequenzverteilung in einen einzelnen lorentz-förmigen Peak zusammen. Die graue Ebene liegt bei $\Gamma = 140$, wo das Plasma kristallisiert.

Literatur

- [1] A Krogh. J. Physiol. (Lond.), 52(6):409–415, May1919.
- [2] JR Reichenbach and EM Haacke. NMR Biomed, 14(7-8):453–467, 2001.
- [3] CH Ziener, T Kampf, G Reents, HP Schlemmer, WR Bauer. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 85(5-1):051908, May 2012.
- [4] CH Ziener, WR Bauer, PM Jakob. Frequency distribution and signal formation around a vessel. MAGMA, 18(4):225–230, Sep 2005.
- [5] R Karch, M Neumann, F Neumann, R Ullrich, J Neumüller, and W Schreiner. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, 369(2):599–611, 2006.

P 28 Anwendung der dynamischen MR-Kontrastmittelbildung zur Bestimmung der Nierenfunktion in gesunden Hunden

M. Lüpke¹, J. Mehl¹, A. C. Brenner¹, P. Wefstaedt², H. Seifert¹

¹Tierärztliche Hochschule Hannover, Allgemeine Radiologie und Medizinische Physik, Hannover, Deutschland

²Tierärztliche Hochschule Hannover, Klinik für Kleintiere, Hannover, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Die Nierenfunktion von Hunden wurde mit Hilfe einer dynamischen MR-Kontrastmittelbildung untersucht. Dazu wurden Konzentrations-Zeit-Diagramme für die interessierenden Gewebe (Niere, Nierenmark, Nierenrinde) aus einer MR-Bildserie berechnet. Mit Hilfe dieser Diagramme lassen sich Seitenvergleiche der Nierenfunktion eines Patienten durchführen. Außerdem wurde aus den zeitabhängigen Konzentrationsverläufen mit Hilfe des Rutland-Patlak-Plot-Verfahrens die Glomeruläre Filtrationsrate für die einzelnen Nieren berechnet. Die Ergebnisse der funktionalen Nierenuntersuchung sind klinisch interessant, allerdings ist die Auswertung mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden.

English:

Renal function of dogs was investigated using a dynamic MR contrast enhanced MRI. Concentration-time plots for the tissue of interest (kidney, adrenal medulla, adrenal cortex) were calculated from an MR image series. These diagrams can be used for side comparisons of the renal function of a patient. The glomerular filtration rate for each kidney was calculated from the time-dependent concentration profiles using the Rutland-Patlak plot method. The described procedures are clinically interesting, but time consuming.

Fragestellungen: Das Ziel der Studie war es, die Nierenfunktion von Hunden mit Hilfe einer dynamischen Kontrastmittelbildung zu untersuchen. Dazu wurde nach Bolusgabe des Kontrastmittels die zeitabhängige Konzentration des Kontrastmittels in den beiden Nieren eines Tiers getrennt ausgewertet. Die zeitlichen Konzentrationsverläufe des Kontrastmittels wurden für einen Vergleich der Funktion beider Nieren herangezogen und mit Hilfe des Rutland-Patlak-Plot-Verfahrens die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) für jede Niere berechnet. Die Fragen waren, ob das Verfahren für Hunde anwendbar ist, ob es sich für den klinischen Einsatz eignet und ob die so berechneten GFR mit anderen Verfahren übereinstimmt.

Material und Methoden: Für die Untersuchungen wurden acht gesunde Beagle verwendet (Tierversuchs-Genehmigung TV-Nr. 33.9-42502-04-08/1600). Während der MR-Untersuchungen befanden sich die Hunde in Narkose. Die Untersuchungen wurden mit einem Philips Achieva 3 Tesla-Scanner durchgeführt. Es wurde eine T1-gewichtete Bolus-Track-Sequenz (T1-FFE) mit einem Zeitabstand von 0,58 s zwischen den Bildern verwendet. Die Voxelgröße betrug 1,74 x 1,74 x 45 mm³ bei coronaler Schichtführung.

Das Kontrastmittel (Dotarem, 0.5 mmol/ml Querbet 95943 Roissy CdG Cedex, Frankreich) wurde manuell als Bolus injiziert. Die Dosis betrug 0,1 mmol/kg. Um die gemessenen Signalintensitäten in den MR-Bildern in Konzentrationen umrechnen zu können, wurde eine Verdünnungsreihe angelegt und mit derselben Sequenz aufgenommen.

Die Konzentrationsverläufe wurden bestimmt, indem in den MR-Bildern regions of interest (ROI) über die Blutgefäße (Aorta), Niere, Nierenrinde, Nierenmark sowie über Korrekturbereiche manuell gesetzt wurden (Abb. 1). Die durch die Atembewegungen auftretenden Artefakte in den Konzentrations-Zeit-Diagrammen wurden mit einem Savitzky-Golay-Filter (15 Bilder) geglättet [1]. Aus den Konzentrations-Zeit-Verläufen wurde die GFR auf Grundlage eines 2-Kompartimentmodells berechnet. Dazu wurde die Rutland-Patlak-Plot (RPP) Methode verwendet [2]. Dabei wurde sowohl die zeitliche Verschiebung der Anflutung des Kontrastmittels zwischen Aorta und Niere als auch die vaskuläre und parenchymale Phase [3] bei der Anwendung des RPP berücksichtigt.

Vor den MR-Untersuchungen wurde die GFR anhand der Kreatinin-Clearance berechnet, um die Nierenfunktion der Hunde zu dokumentieren.

Ergebnisse: Durch den verwendeten Savitzky-Golay-Filter ließen sich die Konzentrations-Zeit-Kurven so gut glätten, dass die Atemartefakte vernachlässigbar waren. Die Atemtriggerung während der MR-Untersuchung war daher nicht notwendig. Die Konzentrations-Zeit-Diagrammen (Abb. 3) ließen eine seitenvergleichende Nierenfunktionsanalyse für die Hunde zu. Durch Anwendung der RPP Methode ließen sich die GFR für linke und rechte Niere jedes Hundes getrennt berechnen. Die GFR-Werte waren stark von der Position und Form der ROIs und des Auswertintervalls im RPP abhängig. Die so bestimmten GFR-Werte wichen deutlich von den mittels Kreatinin-Clearance gemessenen GFR-Werten ab.

Schlussfolgerung: Die dynamische Kontrastmittelbildung ist klinisch gut durchführbar, jedoch tritt bei Tieren das Problem auf, dass MR-Untersuchungen nur in Narkose durchgeführt werden können. Da die Narkose die Nierenfunktion beeinflusst, ist ein Vergleich der GFR-Werte zwischen dem narkotisierten und nicht narkotisierten Patienten schwierig. Da die Konzentrations-Zeit-Diagramme eine seitenvergleichende Analyse der Nierenfunktion zulassen, ergeben sich wichtige Informationen bzgl. der Nierengesundheit des Patienten. Dies gilt auch für die berechneten GFR, allerdings sind diese sehr stark von den Randbedingungen der Auswertung abhängig, so dass sie sich nur schlecht mit GFR vergleichen lassen, die mit anderen Methoden bestimmt wurden. Im jetzigen Stadium ist die Auswertung noch sehr zeitaufwändig, so dass eine routinemäßige Anwendung nicht möglich ist.

Anhang 1

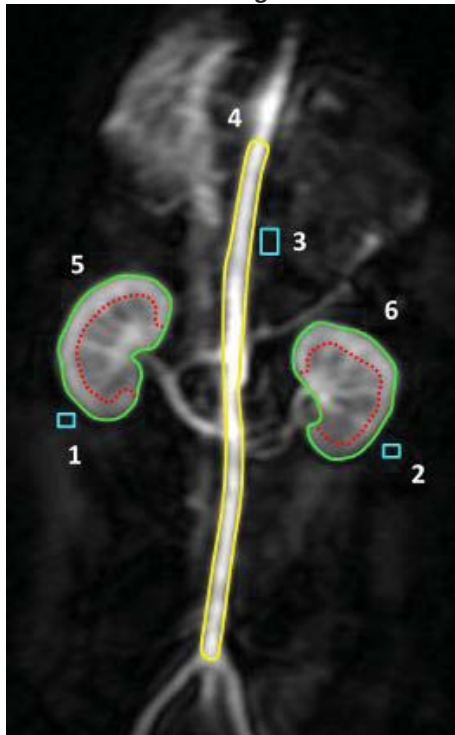


Abb.1: Zur Auswertung verwendete Bereiche (ROI): 1, 2 und 3 Korrekturbereiche (cyan), 4 Aorta (gelb), 5 linke Niere, 6 rechte Niere (grün, rote gestrichelte Linie markiert Grenze zwischen Nierenrinde und Nierenmark)

Anhang 2

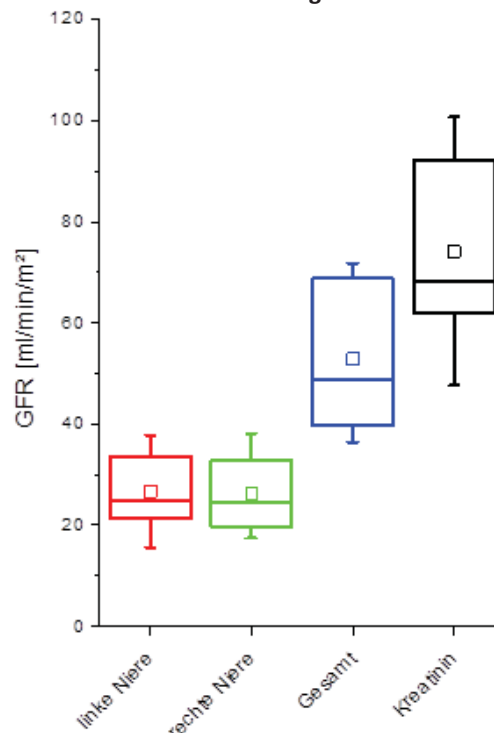


Abb. 2: Mittels RPP berechnete GFR der acht Hunde für linke und rechte Niere sowie Gesamt-GFR. Zum Vergleich die aus der Kreatinin-Clearance berechnete GFR.

Anhang 3

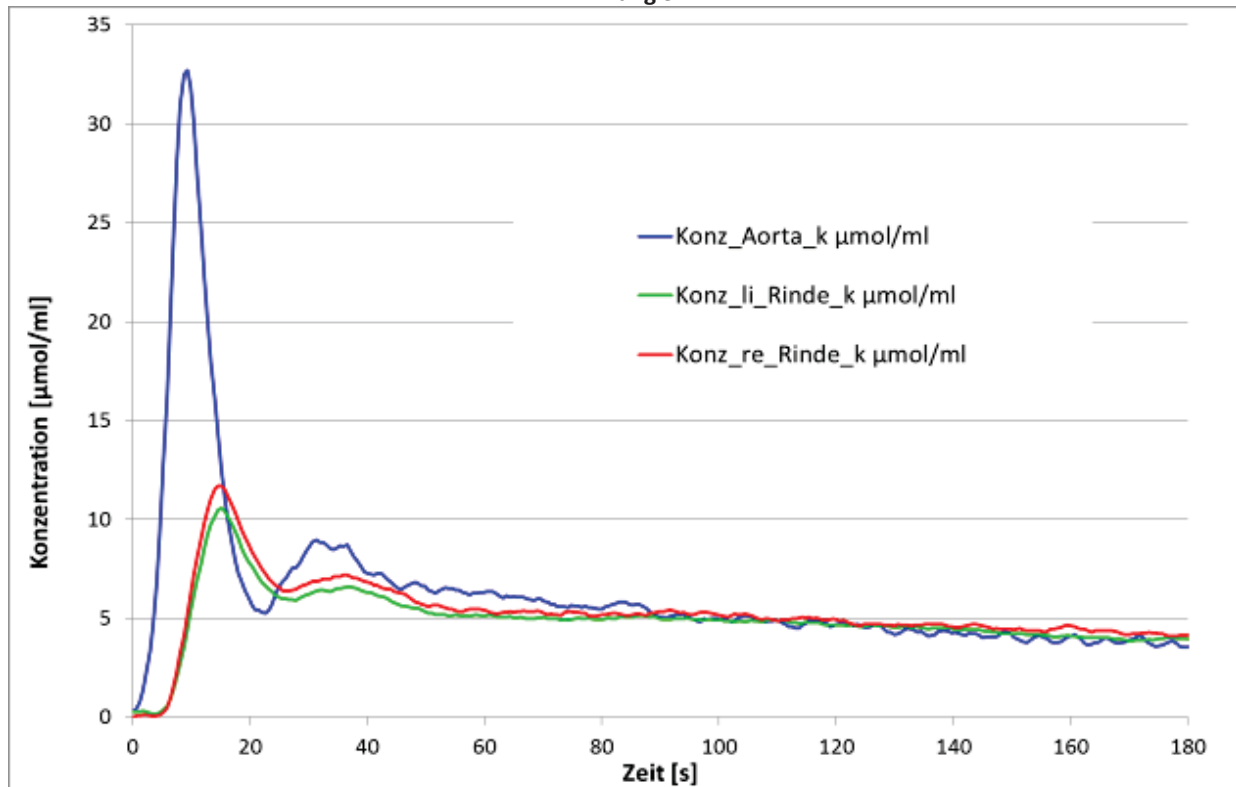


Abb. 3: Konzentrations-Zeit-Diagramm für die Aorta sowie linke und rechte Niere eines Hundes, korrigiert bzgl. der Nachbargewebe.

Literatur

- [1] Savitzky, A. und Golay, M. J. E.: Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. Anal. Chem. 36 (1964), 1627-1639
- [2] Hackstein, N., Heckrodt, J. und Rau, W. S.: Measurement of single-kidney glomerular filtration rate using a contrast-enhanced dynamic gradient-echo sequence and the Rutland-Patlak plot technique. J. Magn. Reson. Imaging 18 (2003), 714-725
- [3] Teh, H., Ang, E., Wong, W., Tan, S., Tan, A., Chng, S., Lin, M., Goh, J., 2003. MR renography using a dynamic gradient-echo sequence and low-dose gadopentetate dimeglumine as an alternative to radionuclide renography. American Journal of Roentgenology 181, 441-450.

P 29 Dual-Tuned $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ head Coil for PET/MR Hybrid imaging

M. Oehmigen¹, M. E. Lindemann¹, M. Sauer², T. Lanz², H. Quick¹

¹University Hospital Essen, High Field and Hybrid MR Imaging, Essen, Deutschland

²Rapid Biomedical GmbH, R&D, Rimplar, Deutschland

Abstract:

German:

Die Kombination von Magnetresonanztomographie MRT und Positronen-Emissions-Tomographie PET erlaubt die Überlagerung von anatomischen mit funktionellen Daten. Auch ^{13}C MRT liefert solche funktionellen Informationen. Hier werden die Ergebnisse einer $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ Kopfspule im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit am MRT und am PET dargestellt.

English:

The combination of MRI and PET allows the superposition of anatomical and functional information. ^{13}C MRI is also used to acquire functional data. Here we show the results of a $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ head coil with respect to its MR and PET performance.

Introduction: X nucleus MR is a valuable supplement of simultaneous PET/MR regarding functional information via MR. Dual tuned applications require dual tuned MR coils, including a Tx coil for X nuclei. Since the PET-modality is suffering from attenuation of complex RF coil structures, simple but efficient RF coil structures are preferred. We present first results with a dual tuned birdcage head coil which is a highly efficient Tx/Rx coil with low PET-attenuation properties and was tested with appropriate PET-attenuation correction (AC) [1-3].

Material and Methods: A dual tuned quadrature driven $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ head birdcage (Fig.1) for Tx/Rx operation was built for a 3T Siemens Biograph mMR. For minimising PET-attenuation, the distance between the end-rings was enlarged by 5cm to 26cm. RF shielding and filtering allow ^1H decoupled spectroscopy. MR performance and PET-attenuation were tested on phantoms (PET: cylindrical shaped phantom, volume 9.5l, 120MBq ^{18}F -radiotracer in water, 30min acquisition time). PET-data was decay and time corrected. An AC μ -map of the coil was generated (converting CT Hounsfield units (140keV) to PET LAC with higher annihilation photon energy (511keV) by a bilinear function [2]), and applied (software e7-tools). PET/MR hybrid imaging using the 1H MR-option and ^{18}F -FDG as PET-radiotracer and determination in vivo of the PET-attenuation difference was performed on six patients (Fig.3).

Result: Due to lengthening of the PET/MR birdcage compared to an MR-only birdcage, Tx sensitivity and SNR dropped by approximately 10%. ^1H -decoupled spectra showed no perturbation. In phantom measurements, an overall global attenuation of true PET-events by 8.7% was determined. Attenuation was homogeneously distributed across the phantom with higher attenuation along the head rest (Fig.2a). Applying the CT-based μ -map of the coil successfully reduces the mean attenuation bias of 10% to below 1% across the phantom volume (Fig.2b). These quantitative results were confirmed in the patient PET/MR measurements (Fig.3). Differences in Bq/ml of $13.5\% \pm 4.3\%$ were found for PET-images without and with head coil in place. These differences were reduced to $1.6\% \pm 1.1\%$ when AC of the coil was applied; indicating accurate AC.

Conclusion: A dual tuned $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ head birdcage was evaluated towards its potential use in PET/MR hybrid imaging. Due to its open and symmetric design the birdcage attenuates the PET-signal rather homogeneous. With rigid geometry and a fixed position on the patient table it qualifies for CT-based template AC which was successfully applied. The head coil is ready for multi-nucleus hybrid imaging in further patient studies.

Appendix 1



Fig. 1: $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ head birdcage for the 3T Siemens Biograph mMR. Shown is the phantom setup for determining the PET attenuation of the coil. For this, two measurements were performed, once with RF coil (shown) and once without RF head coil (not shown) placed around the active water phantom. Thus, difference maps can be acquired to determine the spatial distribution of PET-signal attenuation.

Appendix 2

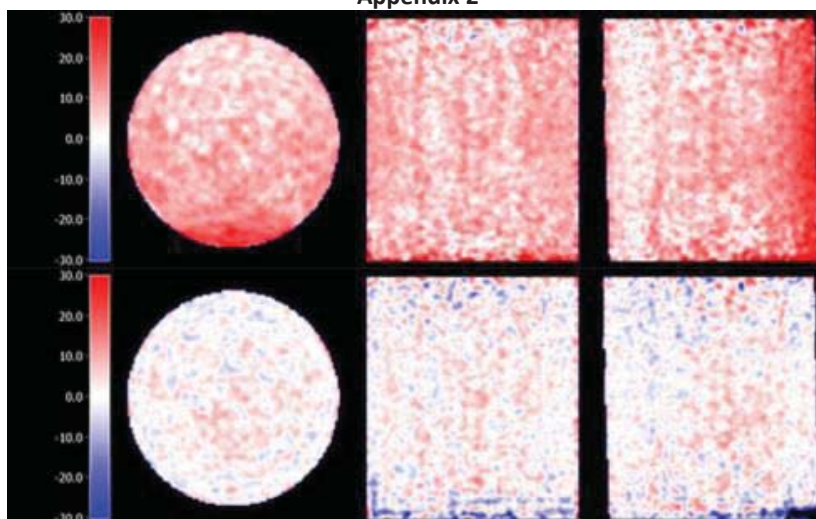


Fig. 2: Relative difference map comparing two phantom measurements with/without RF coil in place. (a) Local attenuation in the phantom is up to 25%. (b) Applying CT-based AC of the coil homogeneously reduces attenuation. Mean attenuation is 10% before and below 1% after applying AC, respectively.

Appendix 3

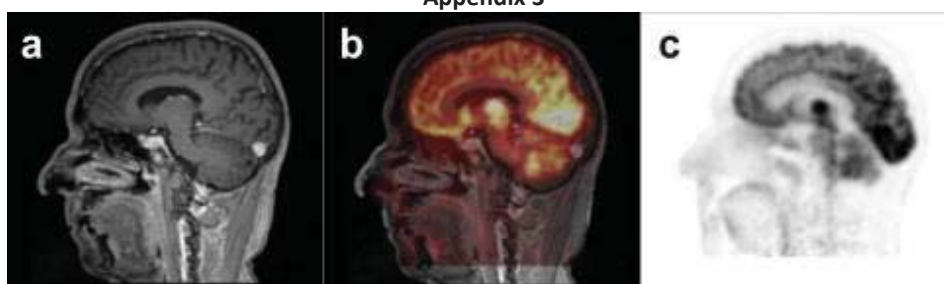


Fig. 3: Example for PET/MR hybrid imaging in a patient. (a) Sagittal view of ^1H MR images (T2 TIRM dark fluid). (b) Hybrid images with anatomical ^1H MR and functional ^{18}F -FDG PET-images. (c) Attenuation corrected PET-only images. The total number of patients investigated was six (4 male, 2 female; 68 years \pm 6 years; 168 cm \pm 16 cm, 71 kg \pm 11 kg; 285 MBq \pm 50 MBq; 3 h 16 min post injection \pm 46 min).

Literature

- [1] Paulus et al. Med.Phys. 2012; 39: 4306-4315;
- [2] Carney et al. Med.Phys. 2006; 33: 976-983;
- [3] Paulus et al. Phys.Med.Biol. 2013; 58: 8021-8040.

P 30 Intravoxel Incoherent Motion MRI using an Artificial 3-Dimensional Capillary Network

M. Schneider¹, T. Gaaß^{1,2}, O. Dietrich¹, M. Ingrisch¹, B. Kneidl³, M. Reiser¹, J. Dinkel^{1,2}

¹Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, Institute for Clinical Radiology, Munich, Deutschland

²German Center for Lung Research, Comprehensive Pneumology Center, Munich, Deutschland

³Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, Department of Internal Medicine III, Munich, Deutschland

German:

In der vorgestellten Arbeit wurde ein 3-dimensionales Netzwerk, bestehend aus Mikrokanälen, als Phantom zur Evaluierung von *intravoxel incoherent motion* (IVIM) Messungen demonstriert. Sowohl Aufnahmen mit einem Lichtmikroskop als auch diffusionsgewichtete MRT zeigten eine hohe Ähnlichkeit des Phantoms mit Kapillarbetten in Gewebe auf. Es wurden hochsignifikante, lineare Korrelationen zwischen dem angelegten Fluss durch das Phantom und der mittels IVIM gemessenen Parameter Pseudo-Diffusionskoeffizient D^* und Pseudo-Fluss PF festgestellt und in einer Reproduzierbarkeitsmessung bestätigt.

English:

Within this project, the applicability of a constructed 3-dimensional microchannel network as a phantom for the assessment of intravoxel incoherent motion (IVIM) measurements was demonstrated. Microscopy images demonstrated the resemblance to capillary beds in tissue, which was consolidated with extensive diffusion-weighted MRI measurements. Highly significant linear correlation of the pseudo-diffusion coefficient D^* and the pseudo-flow PF with the administered flow rate was detected and confirmed in a reproducibility experiment.

Introduction: The purpose of this project was to demonstrate the applicability of a 3-dimensional microchannel system constructed from sacrificial sugar fibers as a capillary phantom for intravoxel incoherent motion (IVIM) measurements [1]. We investigated the flow dependency and reproducibility of IVIM parameters by applying controlled water flow at varying rates.

Material and Methods: A 3-dimensional capillary network with diameters of a few microns was formed using sacrificial melt-spun sugar fibers embedded into synthetic resin [2]. The structure of the network was evaluated on the basis of optical microscopy and diffusion-tensor imaging (DTI). Controlled water flow through the phantom was induced via a syringe pump at varying flow rates (0–2 ml/min), while IVIM measurements were performed on a 3 T whole-body MRI system. Subsequent analysis yielded values for the slow diffusion D , pseudo-diffusion D^* , perfusion fraction f and the pseudo flow $PF=D^* \times f$ [3].

Results: Optical microscopy (Figure 1) demonstrated an interconnecting, isotropic capillary system within the phantom, exhibiting key features known from in vivo capillary beds. Restricted self-diffusion within the microchannels yielded a diffusion coefficient of $1.44 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Both D^* and PF showed a highly significant, linear flow-dependency (D^* : $r=0.992$, $p<0.001$; PF: $r=0.996$, $p<0.001$) with values ranging from $D^*=4.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ to $37.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, whereas the perfusion fraction f showed negligible susceptibility to the value of the set flow rate with a mean value of 0.12 (Figure 2). Bland-Altman analysis for two consecutive measurements confirmed reproducible results (mean deviation of 3.8%) for all parameters.

Conclusion: The capillary geometry within the phantom matched the known in vivo scale. All parameters exhibited flow-dependency known from IVIM studies and theory. Consequently, we demonstrated the applicability of the constructed 3-dimensional microchannel network as a reproducible, realistic capillary model for MR IVIM measurements.

Appendix 1

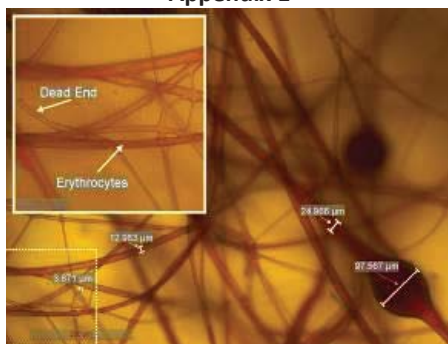


Fig. 1: Optical microscopy during blood perfusion showing microchannel diameters of 3 to 25 μm and dilations up to 100 μm ; the magnified clipping presents a detailed view on single erythrocytes, as well as a dead end microchannel.

Appendix 2

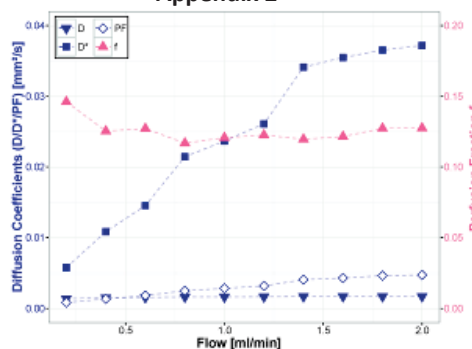


Fig. 2: Fitted IVIM parameter values for each flow-respective measurement. Both the pseudo-diffusion coefficient D^* as well as the pseudo flow PF show strong linear relationships with the applied flow rate.

Literature

- [1] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*. 1988;168(2):497–505.
- [2] Bellan LM, Singh SP, Henderson PW, et al. Fabrication of an artificial 3-dimensional vascular network using sacrificial sugar structures. *Soft Matter*. 2009;5(7):1354.
- [3] Bihan DL, Turner R. The capillary network: a link between ivim and classical perfusion. *Magn. Reson. Med*. 1992;27(1):171–178.

P 31 A 3-dimensional microvascular phantom for perfusion imaging

T. Gaaß^{1,2}, M. Schneider¹, M. Ingrisch¹, O. Dietrich¹, M. Reiser¹, J. Dinkel^{1,2}

¹Ludwig-Maximilians-University Hospital Munich, Institute for clinical Radiology, Munich, Deutschland

²German Center for Lung Research, Comprehensive Pneumology Center, Munich, Deutschland

Deutsch:

Wir demonstrieren die Anwendung eines Kapillarphantoms zur Simulation und Validierung quantitativer, kontrastmittel-gestützter (DCE) MRT. Basis der konstruierten, 3-dimensionalen Gefäßstruktur sind in Harz eingegossene und wieder ausgelöste Zuckerwattefäden, die in Struktur und Größe humanen Kapillarbetten sehr ähnlich sind. Perfusionsmessungen zeigen reproduzierbare Ergebnisse, unabhängig vom benutzten MR-Scanner mit realistischen arteriellen Input- und Gewebe-Antwort-Funktionen. Als Kalibrierungsgrundlage könnte der Einsatz dieses oder ähnlicher Phantome zukünftig die Durchführbarkeit multizentrischer, quantitativer DCE-Studien erleichtern.

English:

We demonstrate the application of a capillary phantom for the simulation and validation of quantitative dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI. The constructed, 3-dimensional network is based on resin-embedded, melt-spun, sacrificial sugar fibers, very closely mimicking human capillary beds. Perfusion measurements yield reproducible results, independent from the used hardware with realistic arterial-input and tissue-response functions. Used as a calibration tool, the application of this or similar phantoms might facilitate the comparability of multi-center, quantitative DCE studies in the future.

Introduction:

Currently, only few three-dimensional phantoms are available for the accurate simulation of perfusion on a capillary level. Approaches such as stacking of 2D structures formed by lithographic methods¹ or 3D printing² either lack accuracy in at least one dimension or are too coarse for the simulation on a micrometer level. Within this work, we demonstrate the potential of a microvascular phantom constructed using resin-embedded, melt-spun, sacrificial sugar structures³ as a simulation tool for dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI).

Material and Methods:

Phantom construction:

The employed phantom was previously introduced by Bellan et al.³ A 3-dimensional capillary network was formed using melt-spun sugar fibers embedded into synthetic resin. Sugar fibers were produced with a modified cotton candy machine (Candyland, Klarstein, Berlin, Germany), which was optimized in terms of rotational speed and heating temperature to adjust the diameter of the sugar filaments. Subsequently, the fiber balls were placed in a PET mold (5×3×2 cm³), covered with a two-component resin (E45GB, Breddermann Kunstharze, Schapen, Germany) and provided with an inlet and an outlet. After curing, the phantom was placed in a bath of water and ethanol for several days to dissolve the sugar fiber network embedded in the resin.

DCE Imaging: Controlled water flow through the phantom was induced via a standard MR contrast agent injector (Medrad, Bayer AG, Leverkusen, Germany). A bolus of 1 ml water-gadopentetate-dimeglumine solution (Magnevist[®], Bayer Vital, Leverkusen, Germany) of 0.5 % concentration followed by demineralized water was injected at different flow rates (0.01 – 0.1 ml/s). Two flow-dependent DCE MRI measurement series were performed on a 3T whole-body MRI (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using a wrist coil and a dynamically acquired TWIST sequence with the following parameters: TR/TE=3.35/1.3 ms, #slices=26, slice thickness=1.4 mm, FA=20°, matrix=64×64, FoV=90×90 mm², temporal resolution=4.2 s. Another series of measurements was conducted on a 1.5T whole-body MRI (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using a small surface coil and a TWIST sequence with the following parameters: TR/TE=3.35/1.3 ms, #slices=26, slice thickness=1.4 mm, FA=20°, matrix=128×128, FoV=180×180 mm², temporal resolution=4.2 s.

Postprocessing: Signal enhancement curves in the phantom were averaged over all pixels and 'arterial' input functions were measured in the supplying tube. Estimation of (relative) plasma flow (F), volume fraction (v) and mean transit time (MTT) was performed using a one-compartment model⁴ fit.

Result: Appendix 1 displays a microscopic image of the capillary phantom at a 10-fold magnification showing the complex interconnected microchannel network. Spot tests yield capillary diameters of approximately 5–22 μm , which is within the range of human capillaries⁵. Appendix 2 depicts graphs of the flow-dependent resulting parameters plasma flow, mean transit time and the volume fraction for all conducted measurements. While the volume fraction remains mostly independent from the set injection flow rate, F and MTT demonstrate a distinct proportional and inverse proportional dependency to the applied injection flow for all measurements. No major inter- or intra-scanner variations were detected in the tracer-kinetic values.

Conclusion: The presented work demonstrates the applicability of the constructed device as a realistic MR-compatible phantom for microvascular perfusion simulation. Time-dependent signal curves realistically represented *in vivo* characteristics and led to reproducible pharmacokinetic quantities.

Future work will concentrate on standardizing the manufacturing process to further facilitate reproducibility of perfusion parameters. This phantom can potentially serve as a quality insurance device for quantitative dynamic contrast-enhanced MRI in the future. It may even be used as a standard of reference for tracer-kinetic quantification techniques, with the limitation that the phantom currently can only provide a single, 'vascular' compartment.

Appendix 1

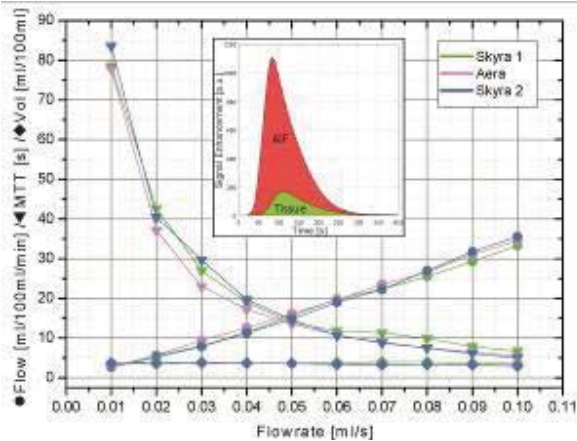


Fig. 1: Light-microscopy image

Appendix 2

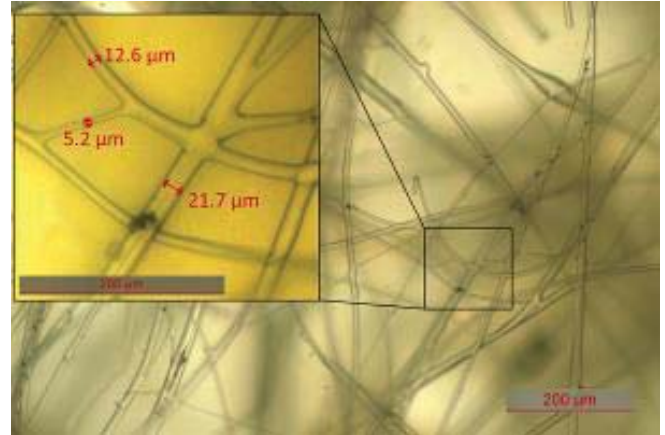


Fig. 2: Resulting perfusion parameters $F/MTT/v$ vs. set injection flow rate

Literature

- [1] Luo Y, Zare RN, Perforated membrane method for fabricating three-dimensional polydimethylsiloxane microfluidic devices, *Lab on a Chip*, 2008 (8), 1688–1694
- [2] Therriault D, S. R. White SR, Lewis JA, Chaotic mixing in three-dimensional microvascular networks fabricated by direct-white assembly, *Nat. Mater.*, 2003 (2), 265–271
- [3] Bellan LM, Singh SP, Henderson PW, et al., Fabrication of an artificial 3-dimensional vascular network using sacrificial sugar structures, *Soft Mater*, 2009 (5), 1354-1357
- [4] Ingrisich M, Sourbron S, Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer, *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2013; 40:281-300
- [5] Potter RF, Groom AC. Capillary diameter and geometry in cardiac and skeletal muscle studied by means of corrosion casts. *Microvasc. Res.* 1983;25(1):68–84

P 32 Poröse Nanopartikel auf Basis metallorganischer Gerüstverbindungen und klinisch zugelassener Kontrastmittel als potentielle Theranostika

K. Böll¹, A. Zimpel², D. Luca², M. Ingrisch¹, S. Wuttke², M. Peller¹

¹Klinikum der Universität München, Institut für klinische Radiologie, München, Deutschland

²LMU Munich, Department of Chemistry and Center for NanoScience (CeNS), München, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Diese Arbeit untersucht die Beladung poröser Nanopartikel basierend auf metallorganischen Gerüstverbindungen (engl. metal-organic frameworks, kurz MOFs) mit klinisch zugelassenen MRT Kontrastmitteln. Mit den Kontrastmitteln Gadotersäure, Gadopentetat-Dimeglumin, Gadobenat-Dimeglumin, und Dinatriumgadoxetat war eine hohe Beladung der MOFs möglich.

Das ist ein erster Schritt zu einem Theranostikum, welches nicht nur dem Transport von Medikamenten dient, sondern auch eine Möglichkeit für die nichtinvasive Verfolgung der Biodistribution am lebenden Organismus bietet.

English:

The aim of this work was the loading of porous metal-organic frameworks (MOFs) with clinically approved MRI contrast agents. The results reveal that high loading was successful with the contrast agents gadoteric acid, gadopentetate dimeglumine, gadobenate dimeglumine and gadoxetic acid disodium. This is a first step towards a MOF-based theranostic that is capable of delivering drugs and noninvasively tracing the biodistribution of the drug within a living organism.

Fragestellungen: Theranostika sind Nanopartikel, die zugleich Therapeutika und Kontrastmittel transportieren. Ziel dabei ist die Verteilung der Therapeutika im Körper zu verfolgen, um diese gegebenenfalls optimieren zu können. Eine zentrale Aufgabe ist dabei eine möglichst hohe Beladung, um einen sensitiven Nachweis zu erreichen.

Die hier verwendeten metallorganischen Gerüstverbindungen sind eine relativ neue Klasse an Materialien, die für solche Zwecke besonders geeignet scheinen. Sie bestehen aus Metallionen oder -clustern, die mit organischen Linkermolekülen verbunden sind und zeichnen sich durch eine besonders hohe Porosität aus. Damit ist eine höhere Beladung möglich als bei anderen Trägermaterialien wie z.B. mesoporösen Silica [1].

Abhängig von den verwendeten Metallionen und Linkern ergeben sich verschiedene Eigenschaften für die MOFs. Beispielsweise hängt die Toxizität stark vom verwendeten Metallion ab, wobei z.B. MOFs die auf Eisenionen basieren eine niedrige Toxizität aufweisen, da sie bereits im Körper vorhanden sind [2].

Ziel dieser Arbeit ist zunächst zu untersuchen, ob solche Eisen-basierten MOFs auch mit klinisch zugelassenen MRT-Kontrastmitteln beladen werden können.

Material und Methoden: In dieser Arbeit wurde das Verhalten von MIL-100(Fe) (MIL=Material des Instituts Lavoisier; hier basierend auf Eisenionen) in Verbindung mit den 6 klinisch zugelassenen Kontrastmitteln Gadotersäure (A), Gadobutrol (B), Gadopentetat-Dimeglumin (C), Gadobenat-Dimeglumin (D), Gadodiamid (E) und Dinatriumgadoxetat (F) untersucht. Für die Messungen wurde ein klinischer 1,5T Magnetresonanztomograph (Siemens Medical Solutions) mit einer Kopfspule verwendet. Zur Messung der T1-Zeiten wurde eine saturation-recovery Sequenz mit recovery-Zeiten zwischen 130 und 5000ms verwendet (TE/TR 1.71ms/300-5150ms, Matrix 128*128, FOV 126mm*126mm, Schichtdicke 6mm). Eine Multiechosequenz mit TE=15-240ms und TR=3000ms (Matrix 256*256, FOV 126mm*126mm, Schichtdicke 6mm) wurde zur Messung der T2-Zeiten verwendet.

In einem ersten Versuch wurden für jedes Kontrastmittel zwei gleiche Proben (1,25mM in Wasser) hergestellt. Eine Probe blieb unverändert als Referenz. Der zweiten Probe wurde dagegen unmittelbar vor der MRT Messung 1mg MIL-100(Fe) hinzugegeben und zusammen mit der Referenzprobe über einen Zeitraum von 2,5 Stunden wiederholt die T1- und die T2-Zeit bei Zimmertemperatur bestimmt.

Für einen weiteren Versuch wurden pro Kontrastmittel 3 gleiche Proben, ebenfalls ausgehend von einer 1,25mM Lösung des Kontrastmittels, hergestellt. Eine Probe diente erneut als Referenz. Zu den anderen wurden jeweils 1mg MIL-100(Fe) hinzugegeben. Nach einer bzw. nach 24 Stunden Inkubationszeit wurden die MOFs abzentrifugiert. Anschließend wurde die T1- und die T2-Zeit des Überstands bei Zimmertemperatur bestimmt. Annahme war dabei, dass bei erfolgreicher Beladung der MOFs eine entsprechende Reduktion der Kontrastmittelmenge im Überstand vorliegen muss.

Zusätzlich wurde das Verhältnis von Gadolinium zu Eisen in den abzentrifugierten MOFs mittels optischer Emissionsspektrometrie bei dem die Anregung über ein induktiv gekoppeltes Plasma erfolgte (ICP-OES) bestimmt und die im MRT gemessenen Lösungen mit Thiocyanat auf Eisenionen geprüft. Die Quantifizierung erfolgte mithilfe von UV/Vis-Messungen von Proben mit bekannten Eisenionenkonzentrationen.

Die MRT-Messungen wurden mit eigener Software, entwickelt in Python, ausgewertet. Die entsprechenden Signalgleichungen wurden an die mittleren Signalintensitätswerte in jeder Probe mit einem Levenberg-Marquardt Algorithmus gefittet, um die T1- und T2-Zeiten zu bestimmen.

Ergebnisse: Bei dem ersten Versuch war, über den Zeitraum der Aufnahme betrachtet, kein eindeutiger Verlauf der T1-Zeiten der mit MOFs beladenen Proben zu beobachten.

Da die Eisenionen des MOFs selbst das MRT-Signal beeinflussen und so nicht sicher zwischen Beladungseffekten durch Kontrastmittel oder z.B. einer Aggregation der MOFs unterschieden werden konnte, wurden im zweiten Versuch alle Proben nach Abzentrifugieren der MOFs im MRT gemessen. Im zweiten Versuch hing die Interaktion zwischen den MOFs und den Kontrastmitteln stark vom Kontrastmittel und der Beladungsdauer ab. Die Ergebnisse der T1- und T2-Messungen sind in Abb. 1 und Abb. 2 zu sehen. Die Lösungen mit Gadobutrol und Gadodiamid zeigen dabei ein ähnliches Verhalten, was sich auch im Verhältnis von Gadolinium zu Eisen in der ICP-OES-Messung widerspiegelt, siehe Abb. 3. Durch diese Messung wird deutlich, dass nur wenig Kontrastmittel von den MOFs aufgenommen wurde. Die anderen 4 Kontrastmittel wurden stärker von den MOFs aufgenommen was sich auch im Anstieg der T2-Zeit bei den Proben, die für eine Stunde mit MOFs interagierten, widerspiegelt.

Der Eisengehalt, der im MRT gemessenen Proben, ist in Abb. 4 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass im Falle von Gadobutrol und Gadodiamid deutlich mehr Eisen in der Lösung war als bei den anderen Proben, was auf einen stärkeren Zerfall der MOFs hinweist.

Weiterhin bleibt noch die Ursache für die geringere T1-Zeit bei 24 Stunden Inkubation, im Vergleich zu nur einer Stunde für die Proben mit Gadotersäure, Gadopentetat-Dimeglumin und Dinatriumgadoxetat zu klären.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich das Material MIL-100(Fe) dazu eignet, einige der hier verwendeten Kontrastmittel aufzunehmen. Das Verhalten ist jedoch nicht für alle Kontrastmittel gleich. Gadobenat-Dimeglumin (D) scheint am besten zur Beladung von MOFs geeignet zu sein. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Ursachen dafür aufzuzeigen und die Beladung zu optimieren.

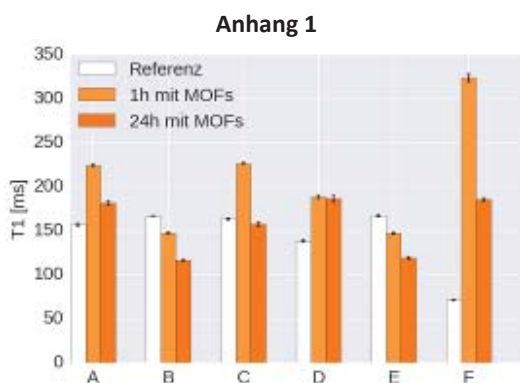


Abb. 1: T1 Messung. 5 separate T1 Messungen wurden für jede Probe durchgeführt und gemittelt.

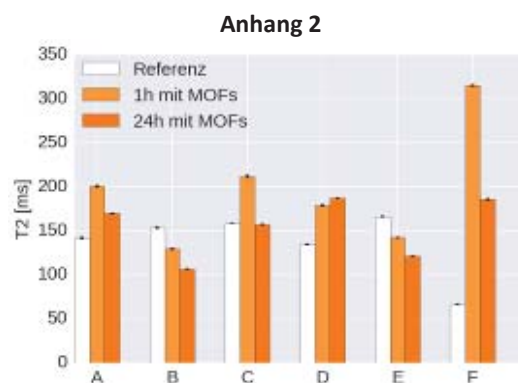


Abb. 2: T2 Messung. 5 separate T2 Messungen wurden für jede Probe durchgeführt und gemittelt.

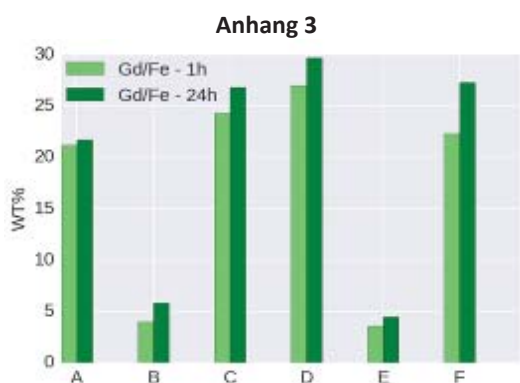


Abb. 3: Das Verhältnis von Gadolinium zu Eisen in den abzentrifugierten MOFs.

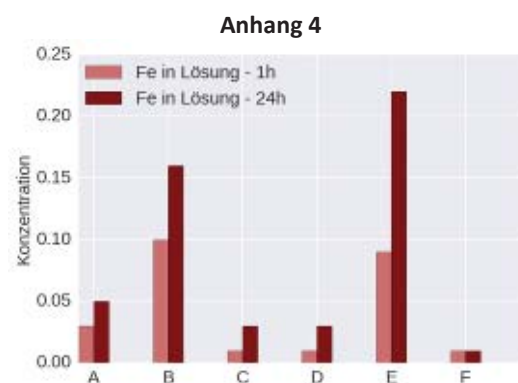


Abb.4: Die Konzentration der Eisenionen in den Lösungen.

Literatur

- [1] Farrusseng, D.: Metal-Organic Frameworks: Application from Catalysts to Gas Storage, Wiley, 2011 – ISBN 978-3-527-63586-3
- [2] Giménez-Marqués, M. et al.: Nanostructured metal-organic frameworks and their bio-related applications, Coordination Chemistry Reviews 307 (2015), S. 342-360

P 33 3D Lung Ventilation ¹H Imaging using a *Self-Navigated Sequence* or alternatively a *Pseudo 3D Approach* in Comparison with 2D Lung Fourier Decomposition

A. Voskrebenev^{1,2}, M. Gutberlet^{1,2}, F. Wacker^{1,2}, J. Vogel-Claussen^{1,2}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Hannover, Deutschland

²Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Hannover, Deutschland

Abstract:

German:

Die Fourier Dekomposition (FD), eine 2D MRT Methode zur Darstellung der Lungenventilation und Perfusion, hat bereits vielversprechende Ergebnisse bei Vergleichsstudien erzielt. Allerdings wurde in mehreren Studien eine mäßige Reproduzierbarkeit der Ventilationsbestimmung mit FD festgestellt. Soll die komplette Lunge abgebildet werden, sind die Ergebnisse für verschiedene Schichten aufgrund variierender Atemtiefen und ungenügender Erfassung der komplexen Atembewegung unter Umständen inkonsistent. Als Lösungsansatz werden zwei auf der FD beruhende Methoden zur Berechnung der 3D Ventilationsverteilung vorgestellt und mit der 2D FD verglichen.

English:

Fourier Decomposition (FD), a 2D MRI technique to assess lung ventilation and perfusion, shows promising results in comparison to established methods. Nevertheless, ventilation results show only moderate reproducibility. Since the results for different slice positions are not consistent due to respiratory variability, accurate assessment of ventilation with FD over the whole lung is difficult. Moreover, the 2D acquisition of FD reflects 3D motion of the lung insufficiently. Two methods for 3D ventilation mapping are demonstrated and compared with 2D FD.

Introduction: Fourier Decomposition (FD) is a proton 2D MRI technique to assess regional ventilation and perfusion of the lung without the necessity for breath-hold and contrast agent [1]. Although FD was successfully validated with established imaging methods in different patient cohorts [2,3,4], especially for ventilation a reduced reproducibility was reported [5,6]. Furthermore, lung diseases, showing a heterogeneous distribution of the pathologic pattern (e.g. bronchiolitis obliterans syndrome), raise the importance of an acquisition strategy covering the whole lung [6]. Although it is possible to scan multiple 2D slices covering the whole lung, it is not apparent how to combine the individual slice results to one consistent lung data set. One reason for this problem is the high variability of the respiration during and between slice acquisitions. Following the idea of Masuda and Haneishi that an additional sagittal scan can be used as a navigator for the coronal scans [7], the feasibility of a pseudo 3D fractional ventilation mapping (p3D-FV) of the whole lung is assessed.

Regardless of the slice combination, a 2D acquisition will always be limited in the correct depiction of a 3D movement. Using self-navigated MRI sequences allow the reconstruction of 3D images in different respiratory states without the requirement for breath-holds [8,9]. Similar to lung density changes between expiration and inspiration measured on chest CT [10], these 3D MR images of different respiratory phases can be used to quantify ventilation. The purpose of this study is to demonstrate the feasibility of two methods for 3D ventilation mapping and a comparison with 2D FD.

Material and Methods: Eight healthy volunteers were enrolled in this study. The protocol contained coronal FD scans without a slice gap covering the whole lung, an additional sagittal scan of the right lung and a 3D volume scan of the whole lung. All acquisitions were performed on 1.5T scanner during free breathing. For FD, 200 images were acquired for each slice using a spoiled gradient echo sequence (FOV=50x50cm², matrix size=196x196, slice thickness=15mm, TE=0.94ms, TR=3ms, flip angle=5° and GRAPPA=2) over a period of 65s at a temporal resolution of 322ms. After image registration (ANTS) [11], image analysis [1] and FV quantification [12] was conducted.

For p3D-FVM, the intersection of each coronal slice with the sagittal slice was determined (see App.1). Then, the coronal/sagittal intersection profiles as a function of time were obtained. Using these profiles, the edge of the diaphragm was automatically detected and converted into physical coordinates. This resulted in time series of diaphragm coordinates for each coronal slice (TS-DC) as well as the corresponding sagittal time series (TS-DS). A low-pass filter was applied to all TS-DC and TS-DS to smoothen the diaphragm detection results. Sorting the TS-DS from end-inspiration to end-expiration and finding the best equivalent TS-DC, the 2D data set was sorted according to the respiratory position to generate a dynamic pseudo 3D data set ranging from end-inspiration to end-expiration (see App. 2). The end-expiratory 3D image I_{exp} was registered towards end-inspiration I_{insp} and p3D-FVM was calculated voxel-by-voxel according to: $FV = (I_{exp} - I_{insp}) / I_{exp}$.

For FV3D calculation, 3496 spokes were acquired using a stack-of-stars gradient echo sequence with a golden angle increment (FOV=50x50 cm², matrix size=196x196x36, slice thickness=5 mm, TE=0.92 ms, TR=3 ms and flip angle=5°) over a period of 6.3 min. The DC signal was used for sorting the spokes into six uniform datasets according to the respiratory phase [8]. For SNR increase and easier comparison with the 2D acquisition, the 3D images were reformatted to a slice thickness of 15mm. The image at end-expiration (I_{exp}) was registered to an image at end-inspiration (I_{insp}). FV was calculated in analogy to p3D-FVM.

Excluding the larger vessels, mean FV values were calculated for FD, p3D-FV and for 3D-FVM as a function of slice position. Additionally, whole lung mean values were calculated for each volunteer and correlated for the three methods.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Result: App. 3 shows one exemplary FV result calculated by FD, p3D-FV and by 3D-FV for the same subject, ranging from anterior to posterior slices. All three methods display high vessel/parenchyma sharpness and a good qualitative agreement. The comparison for all subjects showed, that the quality of p3D-FVM maps was not robust. All subjects had slices with an obvious reduction of vessel/parenchyma sharpness and lower SNR in comparison to FD. The 3D-FV maps showed regions with artificially low FV values in some slices. This finding was observed in five subjects. Only two volunteers had one slice with low quality FD FV.

The quantitative comparison of FV as a function of slice position (see App. 4) shows a higher inter-subject variability of FV values and less smooth FV curves for p3D-FVM and FD in comparison to 3D-FV. Especially for volunteer 3, who apparently performed deep breathing, a consistent increase of FV from anterior to posterior direction was found with all three methods. The correlation of all subject mean values resulted in high coefficient of determination for FD-FV and p3D-FV ($R^2 = 75\%$), FD-FV and 3D-FV ($R^2 = 85\%$) and p3D-FV and 3D-FV ($R^2 = 84\%$).

Conclusion: Firstly, this study demonstrates the feasibility of p3D-FV calculation using pseudo 3D data sets calculated from multiple dynamic 2D free breathing acquisitions and secondly, the feasibility of true 3D FV mapping using a stack of stars golden angle acquisition strategy.

The results show that FD is the superior method in reproducing a high image quality but exhibits the expected problems with consistent quantification. Contrary, 3D-FV shows very similar FV curves as a function of slice location. Nevertheless, in 3D-FV artifacts occur, which are probably due to under-sampling and low signal-to-noise ratio. In this regard it should be noted that the 3D acquisition was performed in 6 Minutes, whereas the 2D acquisition required at least 10 Minutes. Compressed sensing and parallel imaging techniques should help improving image quality of 3D-FV and retain the shortened acquisition time.

While FD-FV is optimized to calculate ventilation from the most probable respiratory depth for each slice, p3D-FV uses the respiratory depth with highest probability in all slices. Therefore, the image quality of p3D-FV is highly dependent on the amount of "shared respiratory depth" in all slices. Hence, it might be advised to use at least a deep breathing command during sagittal acquisition, which will ensure that navigation information is available for all slices.

A gravitational dependence of ventilation as reported in the literature [13] was only visible for volunteer 3 (≈ 0.02 FV/cm). A shallow breathing as performed by the other volunteers might impede the detection of this effect.

Overall, the results suggest that 3D-FV will be an attractive alternative to FD for ventilation mapping after implementation of advanced reconstruction techniques. The p3D-FVM approach did not show an apparent advantage, but improvements in the post-processing and adapted acquisition could result in a valuable complementary analysis at the cost of one additional scan.

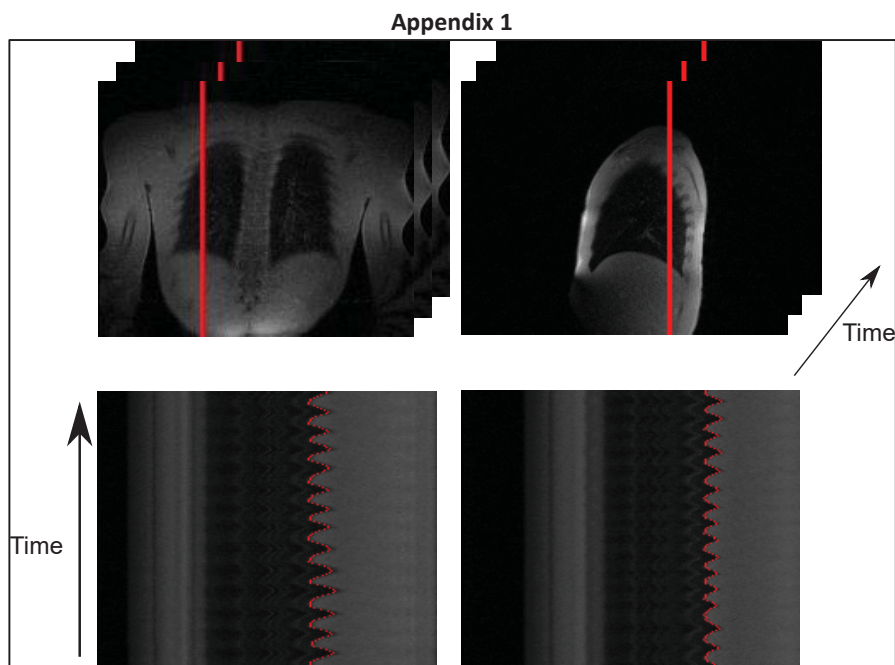


Fig. 1: Demonstration of how to combine multiple 2D coronal acquisitions to one dynamic pseudo 3D data set covering a full respiratory cycle using an additional sagittal acquisition: First of all the intersection of the respective coronal slice with the sagittal acquisition needs to be determined (upper row, red line). Then, the profile (1D image space at intersection + time dimension) can be used to track the diaphragm in physical space. This is repeated for all coronal acquisitions. By sorting the images according to their diaphragm position, a full 3D breathing cycle can be reconstructed.

Appendix 2

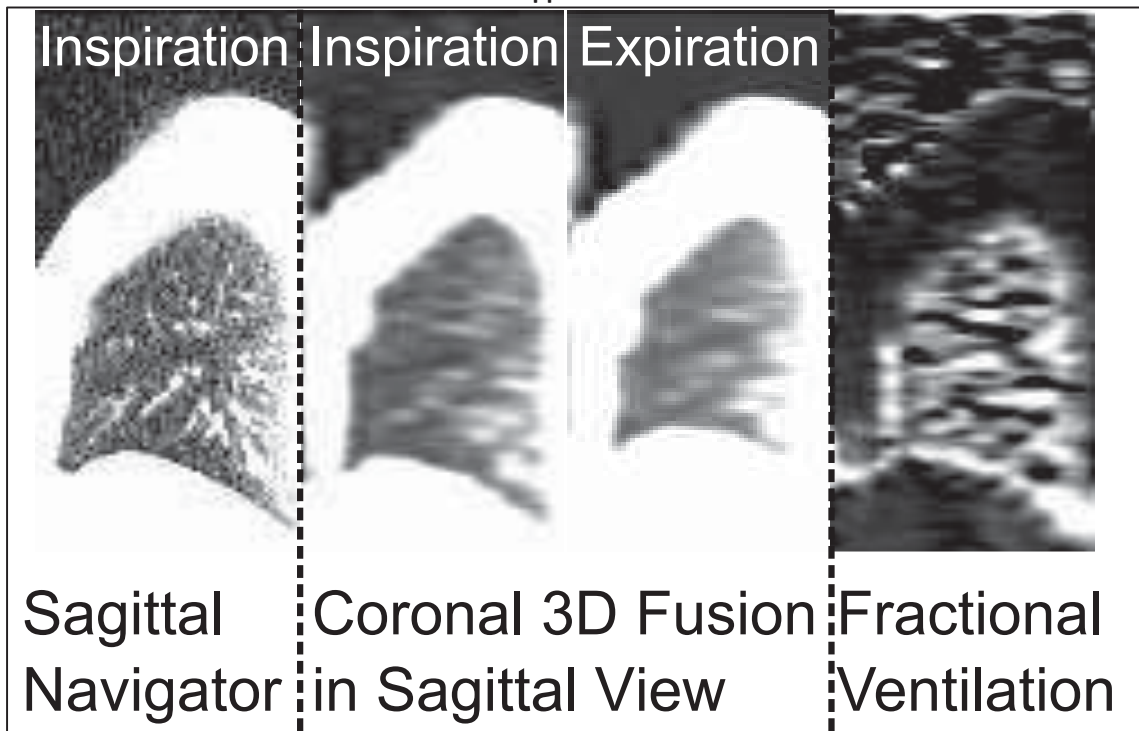


Fig. 2: Exemplary results of the method described in App.1. The first image shows one image of the sagittal navigator time series. The second and third images show a sagittal view in inspiration and expiration after reformation of the pseudo 3D data set combined by 2D coronal slices. Please note the similarity to the sagittal navigator image. The fourth image shows a fractional ventilation (FV) map calculated from the second and third image.

Appendix 3

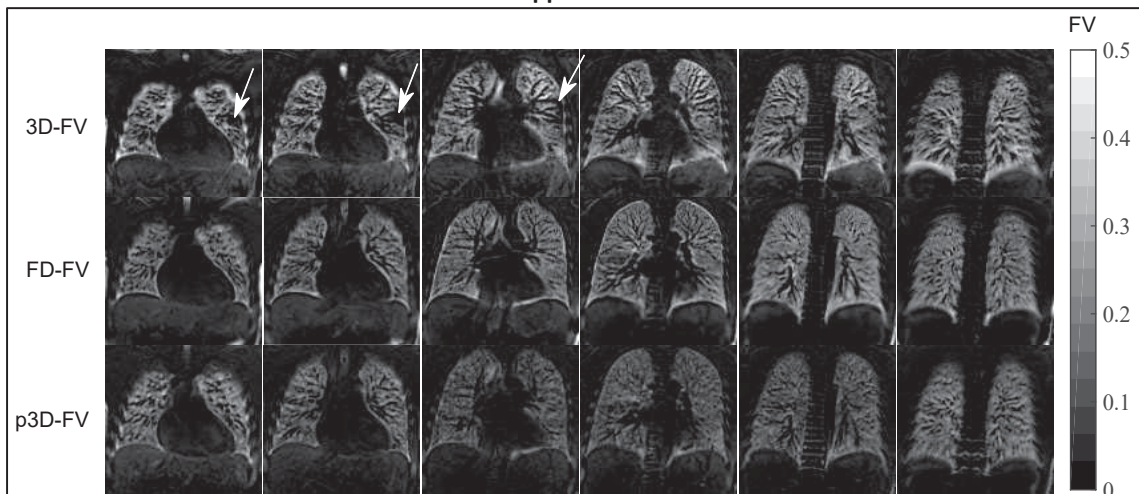


Fig. 3: Coronal maps of FV (anterior-posterior) for one subject using the 3D data (3D-FV), 2D data (FD-FV) and the pseudo 3D data (p3D-FV). Note the areas of low FV inside the lung parenchyma for the 3D-FV results (white arrows).

Appendix 4

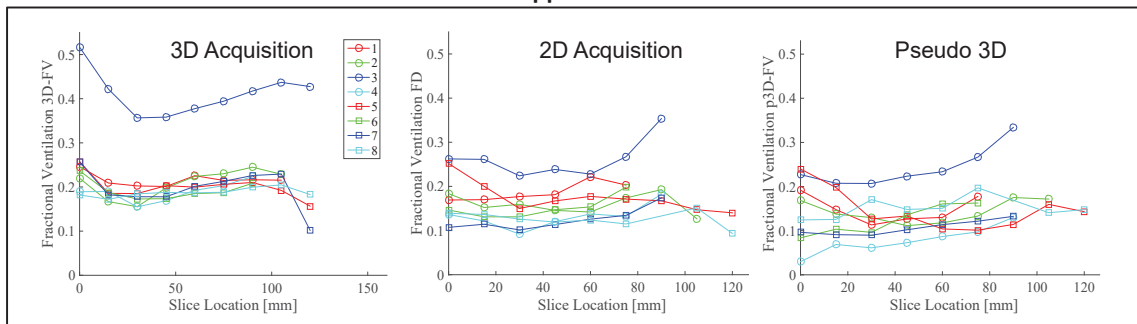


Fig. 4: The FV results for all subjects as a function of slice location (anterior to posterior) for the three methods. Note the comparably smooth transitions of 3D-FV between the slices and low variability between the volunteers. Volunteer 3 shows the highest FV values for all three methods.

Literature

- [1] G. Bauman, M. Puderbach, M. Deimling, V. Jellus, C. Ched'hotel, J. Dinkel, C. Hintze, H. U. Kauczor, L. R. Schad: Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. *Magnetic resonance in medicine* 62 (2009), S. 656-664
- [2] G. Bauman, M. Puderbach, T. Heimann, A. Kopp-Schneider, E. Fritzsche, M. A. Mall, M. Eichinger, Validation of Fourier decomposition MRI with dynamic contrast-enhanced MRI using visual and automated scoring of pulmonary perfusion in young cystic fibrosis patients. *Eur J Radiol* 82 (2013), S. 2371-2377
- [3] G. Bauman, A. Scholz, J. Rivoire, M. Terekhov, J. Friedrich, A. de Oliveira, W. Semmler, L. M. Schreiber, M. Puderbach, Lung ventilation- and perfusion-weighted Fourier decomposition magnetic resonance imaging: in vivo validation with hyperpolarized ^3He and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic resonance in medicine* 69 (2013), S. 229-237
- [4] G. Sommer, G. Bauman, M. Koenigkam-Santos, C. Draenkow, C. P. Heussel, H. U. Kauczor, H. P. Schlemmer, M. Puderbach, Non-contrast-enhanced preoperative assessment of lung perfusion in patients with non-small-cell lung cancer using Fourier decomposition magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 82 (2013), S. 879-887
- [5] M. Lederlin, G. Bauman, M. Eichinger, J. Dinkel, M. Brault, J. Biederer, M. Puderbach, Functional MRI using Fourier decomposition of lung signal: reproducibility of ventilation- and perfusion-weighted imaging in healthy volunteers. *Eur J Radiol* 82 (2013), S. 1015-1022
- [6] A. Voskresbenzev, M. Gutberlet, L. Becker, F. Wacker, J. Vogel-Claussen, Reproducibility of fractional ventilation derived by Fourier decomposition after adjusting for tidal volume with and without an MRI compatible spirometer. *Magnetic resonance in medicine* (2015), DOI 10.1002/mrm.26047
- [7] Y. Masuda, H. Haneishi, 4D MR imaging of respiratory organ motion using an intersection profile method. *Medical Imaging* 7625 (2010), S. 76250Z
- [8] R. Grimm, K. T. Block, J. Hutter, C. Forman, C. Hintze, B. Kiefer, J. Hornegger, Self-gating Reconstructions of Motion and Perfusion for Free-breathing T1-weighted DCE-MRI of the Thorax Using 3D Stack-of-stars GRE Imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 20 (2012), S. 598
- [9] L. Feng, R. Grimm, K. T. Block, H. Chandarana, S. Kim, J. Xu, L. Axel, D. K. Sodickson, R. Otazo, Golden-angle radial sparse parallel MRI: combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. *Magnetic resonance in medicine* 72 (2014), S. 707-717
- [10] E. Y. Kim, J. B. Seo, H. J. Lee, N. Kim, E. Lee, S. M. Lee, S. Y. Oh, H. J. Hwang, Y. M. Oh, S. D. Lee, Detailed analysis of the density change on chest CT of COPD using non-rigid registration of inspiration/expiration CT scans. *European radiology* 25 (2015), S. 541-549
- [11] B. B. Avants, N. J. Tustison, G. Song, P. A. Cook, A. Klein, J. C. Gee, A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage* 54 (2011), S. 2033-2044
- [12] M. Zapke, H.-G. Topf, M. Zenker, R. Kuth, M. Deimling, P. Kreisler, M. Rauh, C. Ched'hotel, B. Geiger, T. Rupperecht, Magnetic resonance lung function - a breakthrough for lung imaging and functional assessment? A phantom study and clinical trial. *Respir Res* 7 (2006), S. 106
- [13] R. C. Sá, M. V. Cronin, A. Cortney Henderson, S. Holverda, R. J. Theilmann, T. J. Arai, D. J. Dubowitz, S. R. Hopkins, R. B. Buxton, G. Kim Prisk, Vertical distribution of specific ventilation in normal supine humans measured by oxygen-enhanced proton MRI. *J Appl Physiol* 109 (2010), S. 1950-1959

P 34 Funktionelle Konnektivität in zwei verschiedenen Subtypen der spezifischen Phobie: Ein Vergleich zwischen Dentalphobie und Schlangenphobie

R. Endres¹, M. Stefanescu¹, U. Lüken¹

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie Würzburg, Experimentelle und klinische Psychotherapieforschung, Würzburg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Spezifische Phobien sind nicht nur eine der häufigsten psychischen Erkrankungen, sondern dienen auch als Modellerkrankung zur Erforschung neuraler Korrelate von Angststörungen. Spezifische Phobien vom Tier-Typus wie die Ophidiophobie (Schlangenphobie) sind durch eine sympathogene Defensivreaktion sowie Aktivitätssteigerungen limbischer und paralimbischer Regionen wie der Amygdala, der Insula oder des anterioren cingulären Cortex gekennzeichnet. In der Zahnbehandlungsphobie als Vertreter des Blut-Spritzen-Verletzungs-Typus hingegen dominieren orbitofrontale Aktivierungsmuster und oft fehlt eine autonome Defensivreaktion. Die funktionelle Integration der beteiligten Hirnregionen in der Pathogenese spezifischer Phobien ist jedoch noch weitestgehend ungeklärt.

Englisch:

Specific phobia as one of the most prevalent psychiatric disorders is used as a model disorder to explore the neurocircuitry of anxiety disorders. Snake phobia representing the animal subtype is characterized by increased activation of limbic and paralimbic regions (e.g. amygdala, insula and anterior cingulate cortex) and sympathetically-mediated defensive reactions. Contrary, in dental phobia representing the blood-injection-injury subtype superordinate orbitofrontal activations dominate and defensive reactivity is often missing. However, the functional interplay of these brain regions in the pathogenesis of specific phobia remains unknown.

Fragestellungen: Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage, ob sich die Aktivitätsunterschiede in Schlangenphobikern, Dentalphobikern sowie einer Kontrollgruppe auch in entsprechend unterschiedlicher funktioneller Konnektivität der beteiligten Hirnregionen widerspiegeln.

Material und Methoden: Für die aktuelle Untersuchung wird eine funktionelle Magnetresonanztomographie-Studie, die unterschiedliche Aktivitätsmuster in 13 Schlangenphobikern, 13 Dentalphobikern und 13 Kontrollprobanden untersuchte (Lueken et al. 2014), mittels der Matlab-basierten CONN-Toolbox auf Unterschiede in funktioneller Konnektivität untersucht. Funktionelle Konnektivität misst die temporäre synchrone Aktivitätsänderung räumlich abgegrenzter Hirnareale und ermöglicht damit die Darstellung neuraler Interaktion.

Ergebnisse: Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine positive funktionelle Konnektivität unter Symptomprovokation in Schlangenphobikern in Vergleich zu der Kontrollgruppe zwischen der Insula und dem anterioren cingulären Cortex ($p = 0,002$ False Discovery Rate (FDR)-korrigiert) und deuten im Gegensatz dazu auf eine negative funktionelle Konnektivität dieser Hirnregionen in Dentalphobikern in Vergleich zu gesunden Probanden ($p = 0,052$ FDR-korrigiert).

Schlussfolgerung: Die erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der Insula, die mit der Steuerung viszeraler Funktionen assoziiert ist, und dem anterioren cingulären Kortex mit furcht-inhibitorischen Funktionen in Schlangenphobikern könnte eine insuffiziente Furchtinhibition mit resultierenden überschießenden autonomen Defensivreaktionen in Phobien vom Tier-Typus repräsentieren. Dentalphobiker wiesen eine jedoch – selbst im Vergleich zur Kontrollgruppe – negative Konnektivität dieser Regionen auf, was auf die unterschiedliche Verarbeitung angsterregender Reize durch vor allem präfrontale Areale und entsprechender Arousalreduktion zurückzuführen sein könnte, die möglicherweise auch zu einer überregulierten vagalen Reaktion mit resultierender Ohnmacht als einem häufig beobachtbaren Phänomen im Blut-Spritzen-Verletzungstypus assoziiert sein könnte. Die differentiellen Konnektivitätsmuster stärken die Annahme unterschiedlicher Defensivmechanismen in den zwei Subtypen der spezifischen Phobie. Um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu ziehen, müssten jedoch noch Konnektivitätsmuster unter Ruhebedingungen (sog. Resting state) der verschiedenen Gruppen erforscht werden. Zusammen könnten diese Ergebnisse auf eine differenzielle neuronale Integration in den verschiedenen Subtypen spezifischer Phobien hindeuten.

Literatur

- [1] Stinson, FS., Dawson, DA., Chou, P., Smith, S., Goldstein, RB., Ruan, WR., Grant, BF.: The epidemiology of DSM-IV specific phobia in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, 2007. *Psychological Medicine*, 37:1047-1059
- [2] Lueken, U., Hilbert, K., Stolyar, V., Maslowski, NI., Beesdo-Baum, K., Wittchen, HU.: Neural substrates of defensive reactivity in two subtypes of specific phobia, (2014) *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 9:1668–1675
- [3] Lueken, U., Kruschwitz, D., Muehlhan, M., Siegert, J., Hoyer, J., Wittchen, HU.: How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia, 2011. *Neuroimage* 56, 363–372
- [4] Hilbert, K., Evens, R., Maslowski, NI., Wittchen, HU., Lueken, U.: Fear Processing in Dental Phobia during Crossmodal Symptom Provocation: An fMRI Study, 2014. *BioMed Research International* <http://dx.doi.org/10.1155/2014/196353>
- [5] Matlab (the MathWorks, Natick, MA, USA)
- [6] CONN functional connectivity toolbox (Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, 2012; <http://www.nitrc.org/projects/conn>)
- [7] Friston, KJ.: 2011. *Brain Connectivity* 1: 13-36. doi:10.1089/brain.2011.0008

P 35 MR-Sicherheit: Mit dem optischen Encoder zu einem automatisierten Prüfstand zur Ermittlung des Drehmomentes nach ASTM F 2213 Standard

K. Schuller¹, D. Süß¹, M. Stich¹, R. Ringler¹

¹Ostbayerische Technische Hochschule (OTH) Amberg-Weiden, Weiden, Deutschland

Deutsch:

Starke Magnetfelder im MRT, können verschiedene Effekte an Medizinprodukten bewirken. Unter anderem kann es zur Induktion eines Drehmoments auf das Medizinprodukt kommen. Demzufolge soll überprüft werden, ob mithilfe eines Drehencoders eine Drehbewegung analog zum ASTM F 2213 [1] Standard erfasst werden kann. Der verwendete Drehencoder überzeugt durch seine hohe Auflösung, die eine möglichst genaue Drehbewegungserfassung ermöglicht, sowie durch dessen MR-Kompatibilität.

Englisch:

Strong magnetic fields from a MRI cause different effects on a medical device like magnetically induced torque on the device or implant. Accordingly, it should be investigated, whether by the help of a rotary encoder, a rotary movement may be acquired analogously to the ASTM standard. The used rotary encoder is specified with a high angular resolution, which enables detailed rotating motion detection, and its MR compatibility.

Fragestellungen: Der ASTM F 2213 [1] Standard sieht eine manuelle Messung der absoluten Winkelauslenkung des magnetisch induzierten Drehmoments vor. Dabei wird ein Medizinprodukt auf einem Teller, der über zwei Federn gelagert ist, platziert. Durch das Magnetfeld kann ein Drehmoment im Medizinprodukt induziert werden, welches sich als Winkelauslenkung am Teller äußert. Die absolute Winkelauslenkung wird nach der Einschwingphase erfasst. Während der Einschwingphase kommt es zu Schwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden. Dies ist zeitaufwendig und mit wiederkehrenden Arbeitsabläufen innerhalb des Magnetfeldes verbunden. Eine Automatisierung dieser Messmethode verspricht kürzere Messzeiten sowie geringere Expositionszeiten für das Messpersonal. Ziel unserer Arbeit ist es zu überprüfen, ob es möglich ist mit einem optischen Drehencoder, einer speziellen Hard- und Software die absolute Winkelauslenkung durch eine kontinuierliche Drehbewegungserfassung zu ermitteln. Im Weiteren kann mit Hilfe des erweiterten Messaufbaus nach dem ASTM Standard das Drehmoment berechnet werden, wobei sichergestellt sein muss, dass die Messergebnisse durch das Magnetfeld nicht beeinflusst werden.

Material und Methoden: Mithilfe eines Motors und einer einstellbaren Scheibe wird am Encoder eine definierte Schwingung (ca. 2,5 bis 17 Hz) ähnlich einer Dampflokomotive erzeugt (Abb. 1). Mit Hilfe der Scheibe werden verschiedene Radien (ca. 2 bis 14cm) eingestellt, die zu unterschiedlichen Winkelauslenkungen bzw. Amplituden (ca. 13 bis 95°) im Encodersignal führen. Das Ausgangssignal des Encoders (Scheibe: HEDG-9000-H13 von Avago Technologies; Elektronik (Quadraturencoder): AEAT-9000-1GSH1 (Basic Options) von Avago Technologies) wird in die Messkarte (Messkarte: NI USB-6361 von National Instruments) eingespeist und über ein LabView-Programm zu einer Winkelauslenkung ausgewertet. Der Messaufbau wurde mit den gleichen Einstellungen von Amplitude und Schwingungsfrequenz im Magnetfeld eines MRT getestet.

Über ein MATLAB-Programm werden sämtliche Extrema (entspricht den Umkehrpunkten der Schwingung) des Encodersignals berechnet. Zur Auswertung werden anschließend die Anzahl der Messpunkte erfasst, die zwischen zwei Extrema aufgezeichnet wurden (Abb. 2). Dies zeigt, in wie viele Samples eine halbe Schwingungsperiode (Rechts- oder Linksdrehung) eingeteilt wurde. Berechnet werden bei jeweils 100 Schwingungen der arithmetische Mittelwert für die Anzahl der Encoderschritte für Rechts- bzw. Linksdrehung mit der dazugehörigen Standardabweichung bei definierter Amplitude, Frequenz sowie Magnetfeldeinstellung.

Ergebnisse: Erwartungsgemäß nahm die Anzahl der Messpunkte je Drehrichtung innerhalb einer Periode entsprechend der Radiuseinstellung an der Scheibe bei konstanter Frequenz zu bzw. ab. Auch bei Variation der Frequenz und konstanter Winkelauslenkung zeigte sich die entsprechende Zu- bzw. Abnahme der Messpunktanzahl zwischen zwei Extrema. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Encoder trotz Magnetfeldeinfluss zuverlässig die Drehbewegung bei den verschiedenen Amplituden und Frequenzen erfasst.

Eine zuverlässige Drehbewegungsregistrierung kann bis zu einer maximalen Frequenz von ca. 17 Hz nachgewiesen werden. Höhere Frequenzen konnten aufgrund von Vibrationen des Messaufbaus nicht realisiert werden.

Bei steigender Frequenz nimmt die Standardabweichung, die Schwankungsbreite des Mittelwertes einer Messreihe, bei allen Amplitudeneinstellungen ab. Eine Messreihe umfasst hierbei eine kontinuierliche Pendelbewegung über mehrere Perioden bei konstanten Einstellparametern.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Schlussfolgerung: Der ASTM Standard kann mit dieser Untersuchung verifiziert werden. Da bei der Drehmomentuntersuchung an Medizinprodukten im Magnetfeld eines MRTs keine Frequenzen über 17 Hz zu erwarten sind, kann die Erfassung der Winkelauslenkung durch eine automatisierte und kontinuierliche Drehbewegungserfassung mithilfe des Encoders realisiert werden. Starke Vibrationen, die bei Frequenzen höher 17 Hz auftraten, führen jedoch zu Fehlern bei der Drehbewegungserfassung. Dies hat zur Folge, dass der Teller, auf dem das Medizinprodukt gemäß dem Messaufbau nach ASTM Standard befestigt ist, möglichst keine Vibrationen zulassen darf, da aufgrund dessen keine zuverlässige Drehmomenterfassung möglich ist. Der mechanische Aufbau bedarf einer Überarbeitung, um die Präzision der Winkelauslenkung und damit die Sampleanzahl je Drehrichtung bei der Signalerfassung über den Encoder zu stabilisieren.

Anhang 1



Abb. 1: Messaufbau zur Simulation einer Pendelbewegung am Drehencoder ausgehend von einer kontinuierlichen Drehbewegung am Motor (Frequenzeinstellung) mit optional einstellbarer Winkelauslenkung (Amplitudeneinstellung) an der Scheibe

Anhang 2

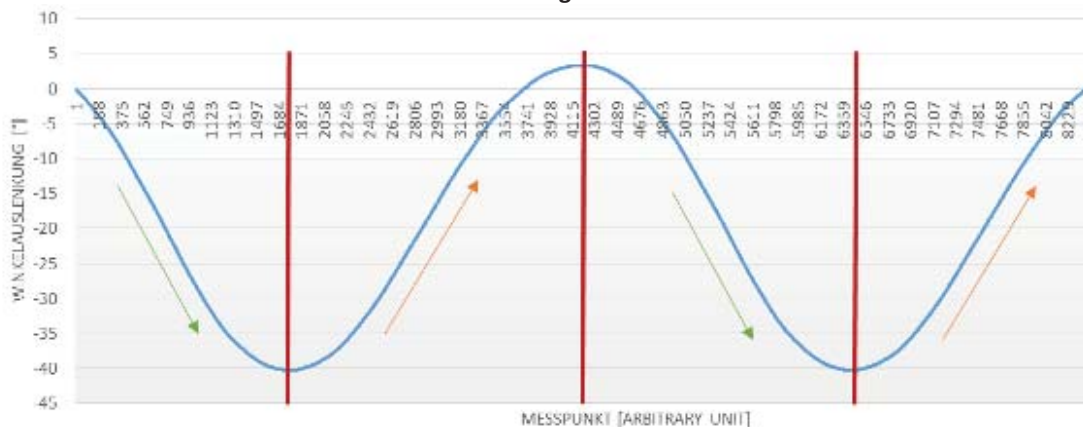


Abb. 2: Drehbewegungserfassung einer Pendelbewegung (Frequenz: 2,5 Hz; Amplitude: 44°) über eine Encoder – Aufteilung der Drehbewegung über die Extrema (rote Linien) der Kurve in Hin- (orange) und Rückbewegung (grün)

Literatur

- [1] ASTM F 2213 – 06 (Reapproved 2011): Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment.

P 36 Temperature effects in continuous-flow Overhauser DNP MRI

M. Terekhov¹, V. Denisenkov², R. Maeder³, S. Fischer³, S. Zangos³, T. Vogl³, T. Prisner², L. Schreiber¹

¹University Hospital Würzburg, Chair of Cellular and Molecular Imaging, Comprehensive Heart Failure Center, Würzburg, Deutschland

²Goethe University, Frankfurt-am-Main, Institute of Physical and Theoretical Chemistry, Frankfurt-am-Main, Deutschland

³University Hospital Frankfurt, Frankfurt-am-Main, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Frankfurt-am-Main, Deutschland

Abstract: The first in-bore liquid-state “Overhauser DNP” (ODNP) at 1.5 T presented in [1][2] was upgraded to use a factor \approx 5 higher MW-power and a factor \approx 3 longer resonator providing up to 1.2ml/min flow rate of polarized liquid. The aim of the work was to characterize numerically the temperature effects produced by increased microwave power on the hyperpolarized magnetization imaging in the context of both DNP-enhancement variation and temperature kinetic of T_1 -relaxation in continuous flow regime

Motivation: The Overhauser Dynamic Nuclear Polarization (ODNP) hyperpolarization technique allows for achieving a considerable enhancement of the MR-imaging sensitivity using microwave (MW) irradiation of electron spins in radicals, coupled to the nuclear spins. The first in-bore liquid-state “Overhauser DNP” (ODNP) at 1.5 T was presented in [1][2]. With placing the polarizer core inside standard clinical MRI magnet bore and delivery of hyperpolarized (HP-) agent in continuous flow the increase of the signal-to-noise ratio (SNR) in MR-images by a factor of 10 to 30 was achieved in pilot studies. The efficiency of the polarization process depends on multiple strongly coupled parameters: solvent diffusion coefficient, radical concentration, sample flow-rate, T_1 -time and temperature. Recently the DNP setup was upgraded to use a factor \approx 3 longer resonator and a factor \approx 5 larger MW-power source. The effect of the substrate heating in the cavity and temperature effects manifested in imaging through both build-up and relaxation was observed and quantified for the first time in [2]. With larger cavity and MW-power, the manifestation and its influence of substrate heating on the imaging strategy becomes more crucial. In general, a high temperature of the substrate leads both to an increase of the absolute DNP-enhancement factor, and a decrease of losses due to longer T_1 time. The aim of the work was to study and characterize numerically the temperature effects produced by the essentially increased microwave power and resonator cavity volume on the hyperpolarized magnetization imaging in a context of both DNP-enhancement variation and temperature kinetic of T_1 -relaxation in continuous flow regime.

Material and Method: The water solution of TEMPOL with concentration 20 to 36 mmol is delivered to the resonator cavity using a perfusion pump (max flow rate up to 1.2 ml/min). Phantoms made from capillary (ID=0.15mm) as 2D and 3D spirals was used for imaging experiments. The usage of glass fiber was found to be optimal for the thermal stability of the phantom during measurements. All measurements were performed on a 1.5T Siemens Magnetom Aera system (Siemens, Erlangen) using 8 elements surface array coil (Noras). The dynamic 2D GRE (TE/TR=2.54/19ms, FA=40 $^\circ$, pixel size 0.4mm) with TA=1.1s per image was used to demonstrate the response of the polarization build-up and relaxation kinetic on the sample temperature variations in real time. A 3D GRE VIBE (TE/TR/FA=1.1/50/ms/20 $^\circ$, 128x64x26 matrix and 0.4x0.4x0.6mm pixel) sequence was used for measuring the signal profile along a 3D-spiral shaped capillary phantom. The center of k-space is reached 1.1sec after start of the measurement. The establishment of the temperature equilibrium within the capillary was measured using a semiconductor in-house designed temperature sensor setup. For the evaluation of the magnetization evolution and relaxation kinetic the numerical model and approach described in [2] and modified accordingly for the VIBE k-space sampling scheme was used.

Results and Discussion: Figure 1 demonstrates the variation of imaged signal of the DNP-polarized solution in capillary during ramping of the microwave power from 60% (6.5W) to 100% (11W) level. The essential increase of enhancement (measured as signal intensity at phantom inlet) is observed at the peak values of mw-power due to linear relation between DNP enhancement and solution temperature. The same is observed for the T_1 -time as manifested by the length of visible capillary part with enhanced signal. Figure 1c shows the temporal evolution of the T_1 relaxation time demonstrating, in general, the same trend of the signal increasing due to the hyperpolarized substance heating, although the curve is somewhat smoothed and time-shifted by about 1.5-2 sec relative to microwave switching. This characterizes both thermal capacity “hysteresis” of the system and spreading of the heat wave along the capillary.

Figure 2 shows the maximal intensity projections and volume rendered 3D image of spiral phantom (right) acquired at different MW-power levels. Using vertical 3D profile (marked with arrow) for signal quantification allows for minimal variation of the intensity due to the convolution with the array coil sensitivity profile. Both signal enhancement and visible length of sample with enhanced signal grow with MW-power level demonstrating essential heating of the solution in the cavity during polarization. The T_1 values estimated from signal-distance profile in phantom at varied microwave power levels (Fig 2b,c) demonstrate linear correlation with enhancement factors (in turn in proportion to the sample temperature). This in good agreement both with theoretical prediction and independent measurements with temperature probe. The distribution of sample temperature along the capillary for different microwave power and flow rates can be estimated basing on the numerical model of DNP-enhanced magnetization evolution (Fig 2c).

Conclusion: The significance of the temperature effects for the performance of the MR-imaging with continuous flow Overhauser DNP was demonstrated. The imaging methodology and numerical simulation approach was developed to quantify the kinetic of the hyperpolarized magnetization transportation from the resonator cavity taking into account the complex factors governing both polarization build-up and losses. This MR-imaging performance characterization framework will be further extended and used for optimization of both ^1H and potential ^{13}C imaging application of the Overhauser DNP with small animals in order to create the conditions for generating most informative MR-images with the maximal signal-to-noise with minimal possible time period.

Acknowledgements: Supported by the German Ministry of Education and Research (BMBF, grants: 01EO1004, 01EO1504)

Appendix 1

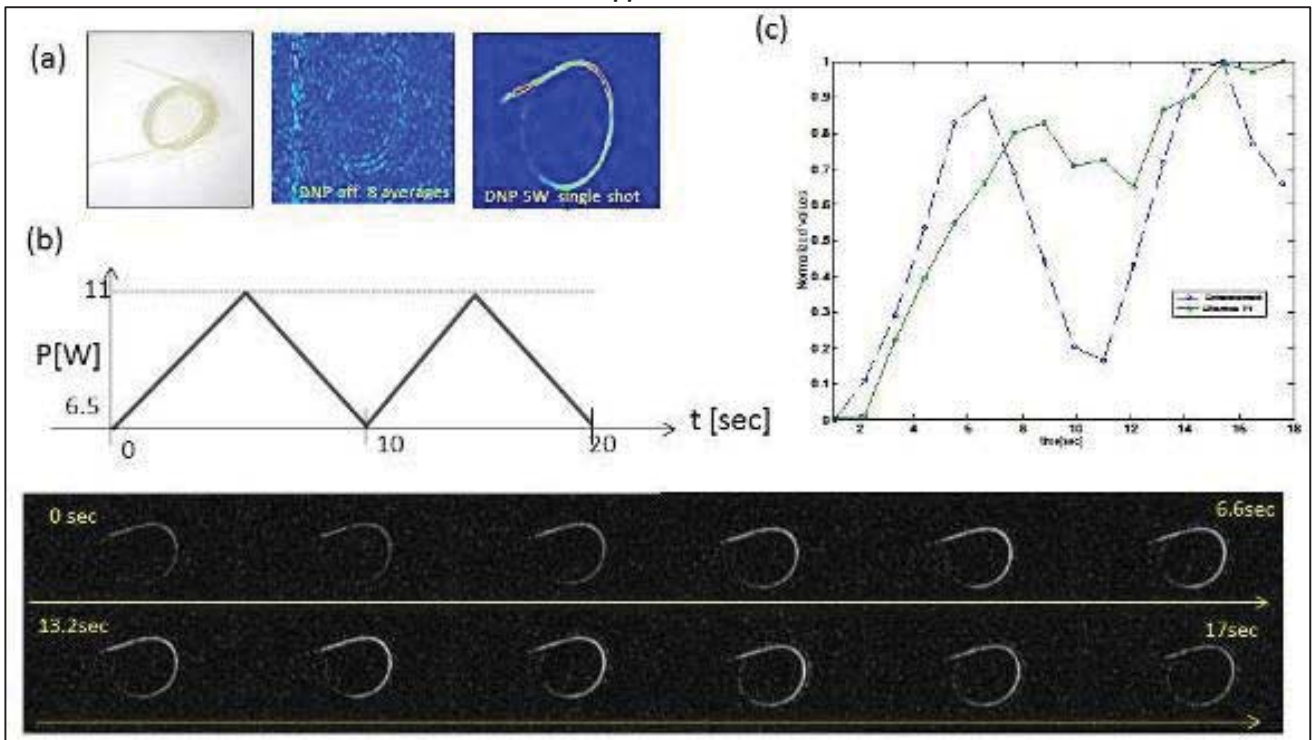


Fig. 1: Relation in the signal-to-noise ratio (SNR) between thermally polarized (middle) and DNP-enhanced (right) images MR images for the in 2D spiral 0.15mm ID capillary (left). (b,c) The Response of the visualized DNP-enhanced signal to the ramped variation of the mw-power (top). Both enhancement factor and T_1 dependence are normalized to [0..1] range for illustration. With higher power both signal intensity and visual length of capillary increases due to linear relation of DNP-enhancement and T_1 -time with the temperature. The response of T_1 (Fig c) to the power level is more sophisticated than enhancement because of temperature hysteresis and heat transfer in the capillary with flowing liquid

Appendix 2

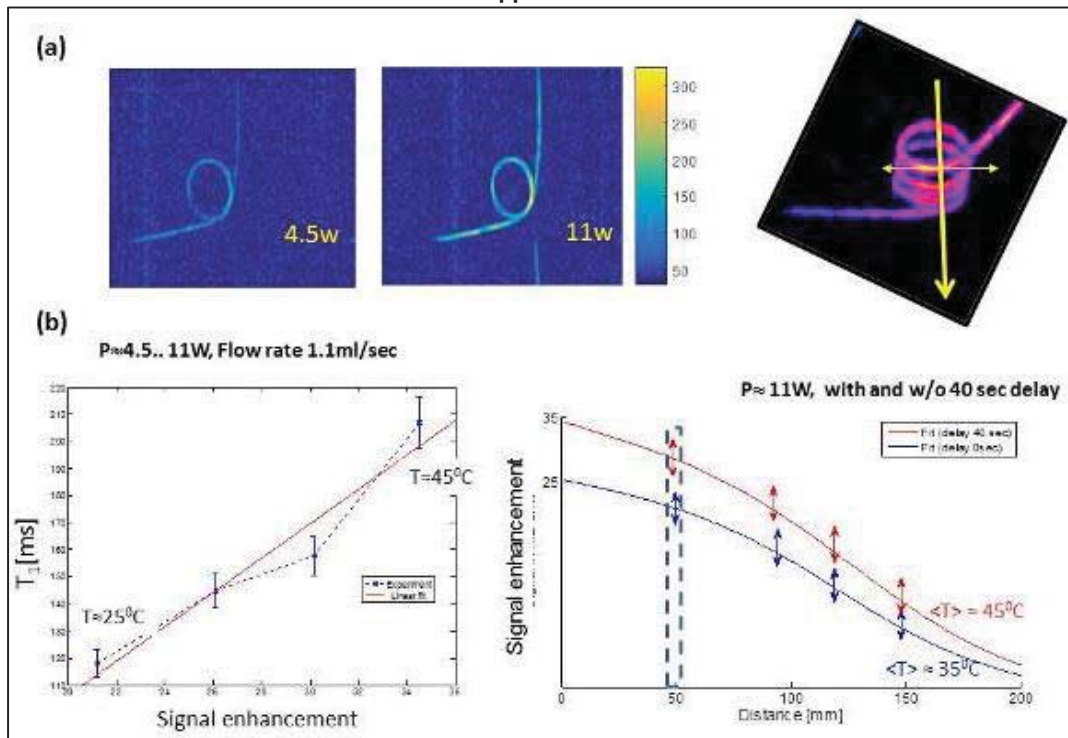


Fig. 2: a) The 3D-spiral phantom images obtained with 3D GRE VIBE (parameters are in text) showing variation of the DNP signal enhancement at different MW-power level. The profile used for the signal-distance dependence quantification is shown by arrow. Using vertical 3D profile for signal quantification allows for minimal variation of the intensity on the long distance (>200mm) due to the modulation by the array coil sensitivity profile.

b) The relation between DNP enhancement and T_1 time evaluated from signal-distance profile. The linear relation between DNP-enhancement and evaluated T_1 time confirms that both are linearly dependent on the temperature of the sample. The delayed establishing of the temperature equilibrium can be observed by signal variation with and without delay allowed between starting DNP process and imaging acquisition. The T_1 changing along the capillary can be recovered by numerical simulation using magnetization evolution model (example is shown on the right panel).

References

- [1] Krummenacker JG, Denysenkov VP, Terekhov M, Schreiber LM, Prisner TF. DNP in MRI: an in-bore approach at 1.5 T. *J Magn Reson.* 2012, 215:94-99
- [2] Terekhov M, Krummenacker J, Denysenkov V, Gerz K, Prisner T, Schreiber LM. Inversion-recovery preparation for improving the visualization of continuous flow Overhauser DNP hyperpolarized water. *Magn Reson Med* 2016 Mar;75(3):985-96

P 37 Continuous-flow in-bore DNP polarizer for small animal *in-vivo* MRI applications in 1.5T clinical scanner

V. Denisenkov¹, M. Terekhov², R. Maeder³, S. Fischer³, S. Zangos³, T. Vogl³, T. Prisner¹

¹Goethe University, Frankfurt-am-Main, Institute of Physical and Theoretical Chemistry, Frankfurt-am-Main, Deutschland

²University Hospital Würzburg, Chair of Cellular and Molecular Imaging, Comprehensive Heart Failure Center, Würzburg, Deutschland

³University Hospital Frankfurt, Frankfurt-am-Main, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Frankfurt-am-Main, Deutschland

Abstract: Dynamic Nuclear Polarization (DNP) is a technique to achieve hyperpolarization by microwave irradiation of electron spins in radicals, coupled to the nuclear spins. We report on new results from a modified in-bore 1.5 Tesla DNP MRI polarizer [1,2] equipped with a new multimode resonator and a more powerful 42 GHz source resulting in a flow rate about 1.2 mL/min of aqueous TEMPOL solution which is a 4-fold increase in comparison to the previously reported in-bore polarizer.

Motivation: The Overhauser DNP technique allows achieving significant enhancements of signals for liquid-state NMR spectroscopy at 1.5 T [1]. This phenomenon was exploited also in MRI for small animals to improve image contrast by using a continuous flow out-of-bore polarizer [2]. Here we report on new results from a modified in-bore 1.5 Tesla DNP MRI polarizer equipped with a new multimode resonator and a more powerful 42 GHz source resulting in a flow rate about 1 mL/min of aqueous TEMPOL solution which is a 4-fold increase in comparison to the previously reported in-bore polarizer [3,4]. The new polarizer setup is equipped also with a fluid flow diverter that can help to choose necessary timing of perfusion into the animal. Besides, temperature monitor and a chiller for polarized substrate have been implemented to keep temperature of the hyperpolarized substrate compatible with in-vivo physiological conditions. In this work we characterized the new setup performance for the MR-imaging of continuous flow DNP-polarized using 2D and 3D scan protocols.

Material and Methods: The water solution of TEMPOL with concentration 20 to 36mmol was used is delivered to the resonator cavity of polarizer using a perfusion pump. To characterize the polarization efficiency and effect of relevant parameters the 2D and 3D coated glass capillary (ID=0.15mm) phantom was used.

All measurements were performed using 1.5T scanner Siemens Magnetom Aera (Siemens, Erlangen). The 8 elements surface array coil (Noras) was used for signal detection. The 2D (single slice) and 3D GRE sequences were used to image plain and volume phantoms respectively. The parameters of 2D GRE were TE/TR=2.54/19ms, FA=400, pixel size 0.4mm. The 3D GRE VIBE (TE=1.1ms) with was used (1) to probe the capabilities of the setup for delivery of polarized sample on maximal distance from the cavity (2) to test the efficiency of the 3D sequences for hyperpolarized objects for the future in-vivo application. With TR=10..50ms and elliptical matrix 128x64x26 the time of reaching the center of k-space was 1.1-2.4 sec providing efficient sampling for visualization of the rapidly moving liquid within time frame of 10 to 40 seconds respectively.

Results and Discussion: The typical relation of signal-to-noise between DNP enhanced and thermally polarized images of the capillary phantoms is shown on (Fig 2 demonstrates the efficiency of the upgraded DNP-setup both for the 3D imaging with continuous flow polarization and sample delivery. With the flow rate of 1100ul/min the DNP-enhanced signal provides SNR gain of at least factor 20 with respect to reference on the distance up to 200mm from cavity. The maximal signal gain and the visualized length of capillary (>350mm) were obtained after establishing approximate thermal equilibrium on the full length of capillary provided by 40 sec of 11W mw-irradiation prior image acquisition (Fig 2a right).

Conclusion: The upgrade of the in-bore Overhauser DNP setup allows for dramatic increase of the polarizer efficiency. The synergy of the direct effect from the increased cavity volume and the indirect from possibility of using higher microwave power and, thus, temperature effects drastically improves the flexibility of manipulation with production, delivery and imaging of the polarized solution in real time. Thus, the significant step towards the using of the in-bore DNP continuous flow technique for in-vivo studies of small animal is performed.

Appendix 1

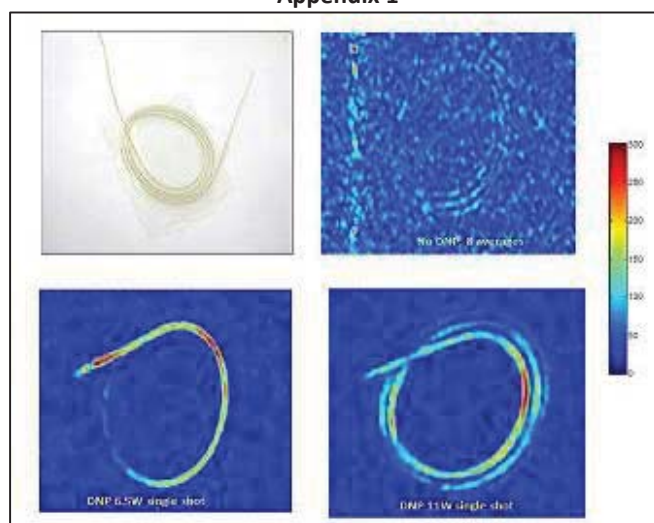


Fig. 3: Typical relation in contrast of thermally polarized and DNP-enhanced images of 0.15mm ID capillary formed in 2D spiral (left upper corner). Depending on the imaging and polarization parameters, the SNR gain by factor 10 to 30 is achievable. Both signal intensity and visualized volume increases dramatically when sample is heated by a full available microwave power (11W) of amplifier.

Appendix 2

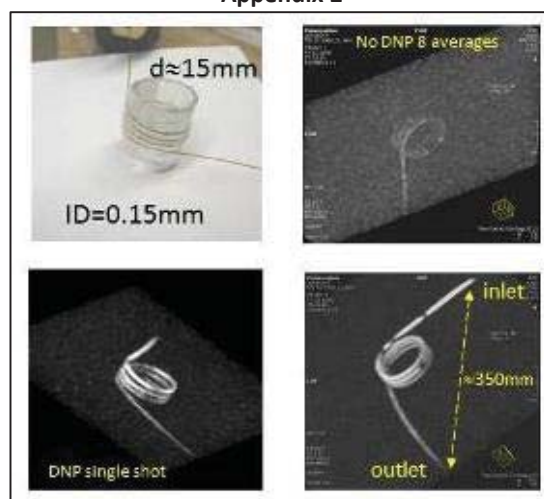


Fig. 4: Left : 3D capillary phantom formed to test the efficiency of 3D imaging sequences for visualization continuous-flow DNP-enhanced signal. Middle: Reference (8 averages) and single shot DNP image of the capillary acquired using 3D GRE VIBE sequence with centric re-ordered elliptical k-space sampling provide the optimal imaging quality and performance of rapidly flowing hyperpolarized liquid (sequence parameters see in text). Right: The maximal signal enhancement and minimal losses of polarization was achieved when 11W mw-power is applied for at least 40 sec to heat the whole system (capillary in cavity and phantom) to the thermal equilibrium point.

Aknowledgemets: The work was financially supported by DFG

Literature

- [1] Dwek R.A., Hill H. D. W., Kenworthy J. G., Natusch D. F. S., Richards R. E., (1967) Dynamic polarization of protons and fluorine nuclei in solutions of free radicals, Mol. Phys. 13, 27-36.
- [2] Lingwood, M. D., Siaw, T. A., Sailasuta, N., Abulseoud, O. A., Chan, H. R., Ross, B. D., Bhattacharya, P., Han, S., (2012) Hyperpolarized water as an MR imaging contrast agent: feasibility of in vivo imaging in a rat model, Radiology, 265, 418–425.
- [3] Krummenacker J., Denysenkov V., Terekhov M., Schreiber L., Prisner T.F., (2012) DNP in MRI: An in-bore approach at 1,5 T, J. Magn. Reson., 215, 94-99.
- [4] Terekhov M, Krummenacker J, Denysenkov V, Gerz K, Prisner T, Schreiber L.M. (2014) Inversion-recovery preparation for improving the visualization of continuous flow Overhauser DNP hyperpolarized water. Magn. Reson. Med., 75, 985-996.

P 38 Mouse head coil with free access for other modalities for a small animal 9.4T MR scanner: first performance tests

J. Minne^{1,2}, J. Reichenbach¹, K.-H. Herrmann¹

¹Universitätsklinikum Jena, IDIR, AG Medizinische Physik, Jena, Deutschland

²Ernst-Abbe-Hochschule Jena, FB Medizintechnik, Jena, Deutschland

Abstract:

German:

Eine nach eigenen Geometrievorgaben im Auftrag hergestellte Maus-Kopfspule wurde speziell für fMRT-Experimente an Mäusen entwickelt bei denen zeitgleich zur fMRT-Messung ein freier Zugang zum Kopf benötigt wird (z.B. EEG oder optische Methoden). Die SNR-Performance der neuen Spule wurde mit der Standard-4ch-Mauskopfspule des Scanner Herstellers verglichen. Die neue Kopfspule besitzt im Vergleich zur 4ch-Kopfspule in oberflächennahen Hirnschichten ein schlechteres SNR (67%), ist ihr in tieferen Hirnschichten hingegen überlegen (125%). Suszeptibilitätsartefakte durch die Spule wurden mit einer T2*-EPI-Sequenz evaluiert und waren vernachlässigbar.

English:

A mouse-head-coil was built according to our special geometrical dimensions. The specific aim of the design was a loop-coil for fMRT-experiments on mice which require additional simultaneous access to the head (i.e. EEG or optical method). The SNR-performance of the loop-coil was compared to a standard-4ch-mouse-head-coil from the scanner-manufacturer. The loop-coil has an inferior SNR for superficial layers (67%), however, in deeper layers of the brain the SNR-performance is superior (125%) to the manufacturer-coil. Susceptibility-artifacts were evaluated with a T2*-EPI-sequence and were negligible.

Introduction: During functional MRI (fMRI) of rodents it can be desirable to measure simultaneous electroencephalogram (EEG) or stimulation evoked potential (SEP) to access the different time scales of the modalities. Commercial head-coils are typically designed as sealed, closed boxes which are in direct contact with the mouse during fMRI. There is no space where the electrodes could be placed at the mouse head. Therefore we designed an open loop-coil tightly fitting around the mouse's head. The coil was custom built by Doty Scientific (Columbia, USA). An adapted mounting block (Fig. 1) was designed and 3d printed to place the coil into direct contact around the mouse head.

The aim of this study was to compare the signal to noise ratio (SNR) of this special head-coil with that of a standard commercial head-coil. Additionally Echo-Planar-Imaging (EPI) was carried out to evaluate possible susceptibility artifacts introduced by the coil.

Material and Methods:

Head-Coil: The experiments were performed on a Bruker BioSpec small animal MR system (Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Germany) operating at 400 MHz (9.4 Tesla). The new loop-coil (Fig. 1) was built 20mm long, 16mm wide and a left-right curvature of radius 19mm to fit it perfectly to an adult c57BL/6J mouse. This coil is operated as actively detunable receive only coil in conjunction with a volume transmit coil. In contrast to the Bruker mouse head 4ch-array coil, the single element loop-coil provides a tune & match capability to optimize SNR-performance. To allow tune and match using the standard Paravision procedure, the volume coil was connected to the high power txrx connector while the loop-coil was connected via the adapter box to the low power txrx connector, which provides the tune/match signal to the coil. For imaging the loop-coil will be detuned during the transmit pulses.

SNR-performance: To assess the SNR-performance of the coils a T2-weighted multi-slice multi-echo imaging sequence with following parameters was used: TR = 1672 ms, TE1/TE2 = 12/60 ms, NEX = 2, FOV = 20.0 x 20.0 mm², matrix size = 256 x 256, number of slice = 15 and slice thickness = 0.30 mm. TE1 contains the first two spinecho acquisitions, the TE2 image accumulated echo 3-10. The SNR was computed for four different regions of interest (ROIs) and additionally for two areas of the brain (A: lateral, B: cortex center) (Fig. 3). For all cases the same slice and ROI position within the slice were chosen. A homogeneous background region of each image was chosen to quantify the noise (Fig. 3).

Susceptibility artifacts: To evaluate the susceptibility artifacts a T2*-EPI sequence was performed with the following parameters: TR = 1500, TE = 16ms, repetitions = 10, FOV = 18.0 x 15.0 mm², matrix size = 128 x 96, number of slice = 13 and slice thickness = 0.50 mm. Prior to the measurement a B0 map was acquired and map-shim was applied.

Result:

Comparison of the SNR-performance: For both head-coils the SNR shows a dependence on the distance from the coil (Tab. 1). If the distance increases, the SNR of both coils decreases. Comparing both coils with each other in more detail the standard 4ch coil has a superior SNR at the cranial cortex. However, with increasing distance from the cranial head surface the new loop-coil performs increasingly better compared to the Bruker coil. The SNR for two additionally ROIs were also compared: ROI "circle 4", positioned lateral on the head is approximately at the height of the copper-loop of the new coil. Here, close to the loop's wire, the SNR-performance is equivalent to the Bruker coil (Tab. 2). In contrast, closer to the center and still close to the head surface (ROI "circle 3"), the new coil provides significantly less SNR compared to the commercial coil.

Susceptibility artifacts: The EPI images of both head-coils suffered from the typical distortions and signal voids due to air enclosures in the mouse head. Even very close to the solder and copper wires no additional B0 distortions could be detected and there were no significant differences between the two coils.

Discussion and conclusions: The standard 4ch coil has very small coil elements (10mm x 10mm) arranged in a 2x2 pattern. Close to these loop-coils the SNR is very high, the coil therefore performs particularly well in the central cortical regions. However, due to the small loop elements, the performance decreases fast with increasing distance to the coil. While the new single element loop-coil cannot match the SNR of the 4ch coil in cortical regions, the signal loss with increasing distance from the cortical surface is less severe compared to the 4ch coil. In fact, due to the larger coil element and due to the fact that the loop is bent around the head, the SNR-performance in deep brain areas, like the Hypocampus, even surpassed that of the 4ch coil. Additionally the open loop design provides unhindered access to most of the cortical surface (Fig 2), e.g. to place EEG electrodes for simultaneous measurements during fMRI. While many processes targeted by fMRI happen in the cortex, the deep brain region Hypocampus acts as nexus or interconnect for a variety of processes and is also of high interest in fMRI studies. The EPI test images did not reveal any susceptibility problems caused by either of the coils.

In conclusion the new loop-coil is a valuable alternative for fMRI, especially for simultaneous EEG or SEP with otherwise similar overall behavior compared to the 4ch-coil.

Appendix 1



Fig. 1: New coil on top of the 3d printed scaffold inserted into the standard Bruker mouse bed base and tip.

Appendix 2



Fig. 2: Placement of the new coil on the mouse head. The copper wire surrounds the head, providing free access to roughly 18mm x 14mm area of the cortex

Appendix 3

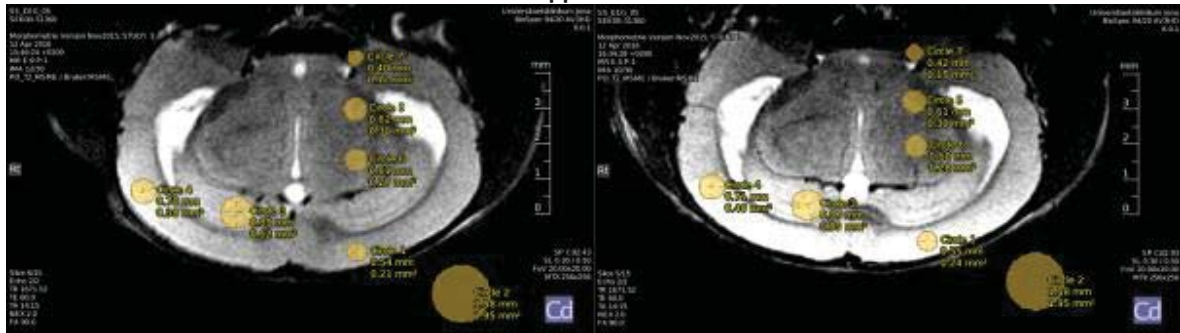


Fig. 3: Position of the ROI's for SNR evaluation. Left for the new loop coil, right for the Bruker 4ch mouse head coil.

Appendix 4

	Depth of layer [mm]	1.12	4.05	5.71	7.27
SNR	Loop-coil	27.93	18.91	19.59	14.09
	4ch-coil	41.38	21.85	18.50	11.27

Tab. 1: The SNR depending on the distance from the cortical surface.

Appendix 5

ROI	SNR	
	Loop-coil	4ch-coil
"circle 4"	46.99	45.10
"circle 3"	35.08	50.36

Tab. 2: The SNR of laterally placed ROIs.

P 39 Correlation of Cardiac Biomarkers with Turbulent Kinetic Energy Assessed by Multipoint 4D Flow MRI in Patients with Aortic Stenosis

A. Gotschy^{1,2}, C. Binter¹, R. Manka^{1,2}, S. Kozerke¹

¹University and ETH Zurich, Institute for Biomedical Engineering, Zurich, Schweiz

²University Hospital Zurich, Department of Cardiology, Zurich, Schweiz

Deutsch:

Die Aortenstenose (AS) ist die häufigste Erkrankung der Herzklappen. Diese Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen kardialen Biomarkern und der Turbulent Kinetic Energy (TKE) bei Patienten mit AS. Es konnte gezeigt werden, dass TKE signifikant mit NT-proBNP korreliert. Da NT-proBNP einen hohen Vorhersagewert für das symptomfreie Überleben bei Patienten mit AS hat, deutet die Korrelation mit TKE darauf hin, dass TKE möglicherweise prognostisch relevante Informationen über die hämodynamische Belastung von Patienten mit AS beinhaltet.

Englisch:

Aortic stenosis (AS) is the most prevalent valvular heart disease. This work investigates correlation between cardiac biomarkers and Turbulent Kinetic Energy (TKE) in the assessment of AS. TKE was found to be significantly correlated with NT-proBNP. As NT-proBNP is known independently predict symptom-free survival in AS patients, its correlation with TKE implies that TKE may provide information on the hemodynamic burden of AS beyond echocardiographic evaluation.

Fragestellungen: Die Aortenstenose (AS) ist die häufigste Erkrankung der Herzklappen und hat, falls unbehandelt, eine hohe Mortalität bei symptomatischen Patienten [1]. Die aktuellen Guidelines sehen als echokardiographische Diagnosekriterien den Mean Pressure Gradient (MPG) und die Klappenöffnungsfläche (AVA) vor [2], die jedoch Effekte wie den „pressure recovery“ nach der Klappe nicht berücksichtigen und kaum mit kardialen Biomarkern korrelieren [3]. 4D Flow MRI ermöglicht es, durch die Bestimmung der Turbulent Kinetic Energy (TKE), den Energieverlust auf Grund der AS abzuschätzen. Es konnte bereits gezeigt werden, dass TKE mit dem effektiven Druckverlust durch die AS korreliert [4]. In der vorgestellten Arbeit, wurde der Zusammenhang zwischen TKE und prognostisch relevanten kardialen Biomarkern bei Patienten mit AS untersucht.

Material und Methoden: 42 Patienten mit Aortenstenose (68±15 Jahre, 17 weiblich) wurden prospektiv eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer erhielten eine 4D Flow MRI Untersuchung sowie eine transthorakale Echokardiographie. Die MRI Daten wurden auf einem klinischen 3T Tomographen aufgenommen. Für die 4D Flow Untersuchung kam eine Bayesian MultiPoint Phasen-Kontrast Sequenz mit [5] mit 8-facher k-t PCA [6] Beschleunigung und drei Geschwindigkeits-Kodierschritten pro Raumrichtung zum Einsatz. Prospektive EKG-Triggerung sowie ein navigatorgesteuertes Atemgating ermöglichten die Aufnahme unter freier Atmung mit einer räumlichen Auflösung von 2.5x2.5x2.5mm³. Die TKE Werte wurden pro Voxel berechnet und über die aufsteigende Aorta und den Aortenbogen integriert (Fig1). Zur Auswertung wurde das maximale systolische TKE (TKE_{peak}) sowie das gesamte systolische und auf das Schlagvolumen normierte TKE (normTKE_{sys}) herangezogen. Für alle Patienten wurde NT-proBNP bestimmt und auf den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwert normiert, im Falle einer Niereninsuffizienz wurde hierfür korrigiert [7]. Das hs-TroponinT wurde zusätzlich bei 35 Patienten bestimmt.

Ergebnisse: Nach echokardiographischen Kriterien hatten 23 Patienten eine schwere (MPG≥40 mmHg) und 19 Patienten eine leicht- bis mittelgradige AS. Erhöhte NT-proBNP Werte lagen bei 19 Patienten vor und 11 Patienten hatten zusätzlich ein pathologisches hs-TroponinT. Sowohl TKE_{peak} (r=0.34, 95%CI 0.05-0.59, p<0.05) als auch normTKE_{sys} (r=0.37, 95%CI 0.07-0.61, p<0.02) zeigten eine signifikante Korrelation mit dem indextierten NT-proBNP, während der MPG (r=0.25, 95%CI -0.05-0.52, p=0.10) nicht signifikant mit NT-proBNP korrelierte. Hs-TroponinT war weder mit TKE_{peak} (r=-0.11, p=0.52) oder normTKE_{sys} (r=-0.15, p=0.40) noch mit dem MPG (r=0.11, p=0.55) korreliert.

Schlussfolgerung: TKE korreliert im Gegensatz zum echokardiographisch bestimmten MPG signifikant mit NT-proBNP, während hs-TroponinT mit keinem der Imaging Parameter korreliert. Da NT-proBNP einen hohen Vorhersagewert für das symptomfreie Überleben bei Patienten mit AS hat, deutet die Korrelation mit TKE darauf hin, dass TKE möglicherweise prognostisch relevante Informationen über die hämodynamische Belastung von Patienten mit AS beinhaltet.

Anhang 1

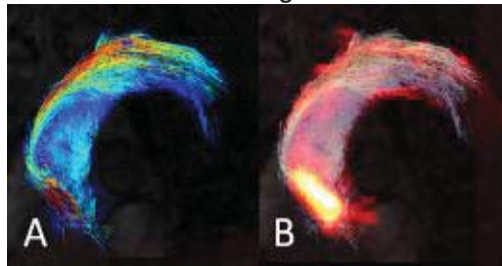


Abb. 1: Pathlines (A) und TKE Karte (B) eines Patienten mit schwerer AS.

Literatur

- [1] Iung et al. Eur Heart J. 2003;24:1231–1243.
- [2] Vahanian et al. Eur Heart J. 2012;33:2451–2496
- [3] Ben-Dor et al. Am J Cardiol. 2013;112:574-579
- [4] Dyverfeldt et al. JACC CV Imag., 2013. 6(1): p. 64-71.
- [5] Binter et al. MRM. 2013;69:1337–1345
- [6] Pedersen et al. MRM. 2009;62:706–716
- [7] Luchner et al. Clin Chem Lab Med. 2010;48:121-128

P 40 A systematic comparison of lung ventilation between Fourier Decomposition and Jacobian Determinant method

F. Klimes¹, A. Voskresbenzev¹, M. Gutberlet¹, F. Wacker¹, J. Vogel-Claussen¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

German:

Für die Bewertung der Lungenventilation wurden vor kurzem die Fourier Dekomposition und eine Methode basierend auf der Bildregistrierung (Jacobi Determinante) entwickelt. Ein systematischer Vergleich dieser Methoden (motiviert durch die mögliche Blutvolumenabhängigkeit der FD Ventilation) hinsichtlich der apikalen-basalen und der ventral-dorsalen Abhängigkeit war das Ziel dieser Untersuchung. Die Jacobi Determinante lieferte signifikant niedrigere Ventilation in der dorsalen Lungenregion und wies einen starken apikalen-basalen Gradienten auf. Diese Ergebnisse motivieren die Verwendung von 3D Methoden und die kritische Bewertung der Registrierungeffizienz.

English:

For evaluation of lung ventilation Fourier Decomposition and registration-based (Jacobian determinants) method were introduced lately. A systematic comparison (motivated by probable dependency of ventilation on blood volume change) of these techniques in the apical-basal and the ventral-dorsal directions was conducted. Significantly lower values of fractional ventilation in dorsal lung regions were found using the Jacobian method. Moreover, a strong apical-basal gradient appeared with this method. These outcomes propose development of 3D-Ventilation methods and assessment of the performance of registration algorithms.

Introduction: Sufficiently time resolved MRI acquisition (3 images per s) of the lung during free breathing can be used to derive lung ventilation and perfusion without the need for breath hold, contrast agent or ionizing radiation [1, 2, 3]. This method, known as Fourier Decomposition (*FD*), requires the separation of pulsatile blood signal effects from lung density changes by means of Fourier analysis and an appropriate registration of the acquired images to one fixed respiratory state. Interestingly, the registration process itself allows ventilation quantification as it includes information about the voxel deformations [4, 5], denoted as Jacobian Determinant (*JD*). Furthermore, Patz et al. doubt that Fourier analysis is enough to separate ventilation and perfusion effects [6]. They argue that during respiration the blood volume will contribute to the proton density change and lead to an altered ventilation measurement. Since this change occurs with the ventilation frequency, a Fourier based filter cannot remove this effect. Therefore, they promote to use the registration for more accurate ventilation quantification instead of *FD*.

A previous comparison for both methods showed no significant differences for one slice position [5]. But considering the blood distribution gradient in the ventral-dorsal direction, a more systematic comparison is necessary. Therefore, this volunteer study compares *FD* and *JD* for the dorsal, middle and ventral parts of lungs. Moreover, the visual comparison of both methods (see *App.1*) motivated a further comparison in the apical-basal direction.

Material and Methods: Twelve healthy volunteers underwent an examination on a 1.5 T scanner (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). One of the volunteers was not included in the analysis due to irregular breathing during examination. For acquisition, a 2D FLASH sequence with following parameters was used: Slice thickness = 15 mm, TR = 3 ms, TE = 0.67 ms, pixel bandwidth = 1502 Hz, FA = 8°, Matrix size = 128 x 96. 200 images of each coronal (middle, ventral, dorsal) slice were acquired. To maximize the blood volume influence according to Patz et al. the volunteers were asked to perform deep breathing during the acquisition.

Non-rigid registration was applied by means of Advanced Normalization Tools (ANTS) [7]. Firstly, the expiration and inspiration images were averaged, so that one image from each respiratory state was used for registration towards the intermediate respiratory image. The *FD* fractional ventilation (*FV*) was then calculated as follows [1]:

$$FV_{FD} = \frac{Sig_{EXP} - Sig_{INSP}}{Sig_{EXP}}, \quad (1)$$

where Sig_{EXP} is a mean expiration image registered towards middle-breathing stage image and Sig_{INSP} is a mean inspiration image registered to a middle-breathing stage image. The registration process also includes information about expansion or shrinkage of each voxel in form of Jacobian determinants (Jac_{EXP} , respectively Jac_{INSP}).

To compute the *FV* by means of *JD* following formula was used [5]:

$$FV_{JD} = \frac{Jac_{EXP} - Jac_{INSP}}{Jac_{EXP}}, \quad (2)$$

where Jac_{EXP} stands for Jacobian determinant of expiration image and Jac_{INSP} stands for Jacobian determinant of inspiration image. One exemplary result of these two lung ventilation measurement methods is shown in *App.1*.

A lung parenchyma region of interest (*ROI*) was segmented on a middle-breathing stage image prior to *FV* evaluation. Using the *ROI* mean, *FV* values for each slice were obtained for each subject. For each slice position, mean global fractional ventilation FV_{FD} and

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

FV_{JD} were compared with paired t-tests and Bland-Altman plots. Furthermore, to evaluate the variance of ventilation in apical-basal direction, the distribution of fractional ventilation values was calculated using the moving average method. Additionally, a paired t-test was performed. Bonferroni correction was applied for all t-tests ($\alpha=0.05$). The relative increase/decrease of fractional ventilation for both methods in apical-basal direction was calculated as follows:

$$\Delta = \frac{FV_B - FV_A}{FV_B} * 100, \quad (3)$$

where FV_B and FV_A are mean values of FV in basal and apical parts of the lung.

Result: The FV_{FD} ventilation map (App.1a) does not include large and small vessels (low FV values), which is an indication for a correct ventilation/perfusion separation. On the other hand, the FV_{JD} ventilation map (App.1b) provides more blurred appearance, which was already observed by Kjorstad et al. [5].

Significant differences of FV_{FD} and FV_{JD} were found in dorsal parts of lungs (see App.3 / Tab.1). The Bland-Altman plot shows that in dorsal parts the FV_{JD} values are systematically lower (App. 2a), whereas for ventral and middle slice position no significant differences were detected.

An apical-basal gradient effect (see App.4) was seen only in FV_{JD} ventilation maps in middle and dorsal coronal slice position predominantly. Significant differences between FV_{JD} in apical and basal parts of the lung were found in all slice positions (App.5 / Tab.2). Nonetheless, the quantification of the ventilation gradient shows (parameter Δ in App.5 / Tab.2) that the most significant changes are in middle (increase by 55%) and dorsal (increase by 157%) slice positions for FV_{JD} .

Conclusion: A systematic comparison of FD and JD was carried out for three slice locations for eleven volunteers.

The significantly reduced FV_{JD} compared to FV_{FD} in dorsal regions of lungs is in accordance to the argumentation of Patz et al. since the dorsal parts of the lung contain relatively more blood volume in the supine position, which may influence the FV_{JD} calculation [6]. However, the good agreement between FV_{FD} and FV_{JD} in ventral and middle slice position are in agreement with Kjorstad et al. likely due to a relatively lesser influence of blood volume in these regions [5].

Furthermore, a strong apical-basal gradient was found in the FV_{JD} ventilation maps only. This is a physiologic distribution in normal lungs as previously described Marucci et al. [8]. Moreover a decrease of FV_{JD} after the first increase can be seen in App. 4c. Considering the lung anatomy the presence of the decrease in these areas can be expected (fissures between the lung lobes).

Consequently, a comparison with 3D acquisition and other non-rigid registration tools would be beneficial. The results suggest further investigation regarding the influence of blood on FD and the accuracy of registration algorithms.

Appendix 1

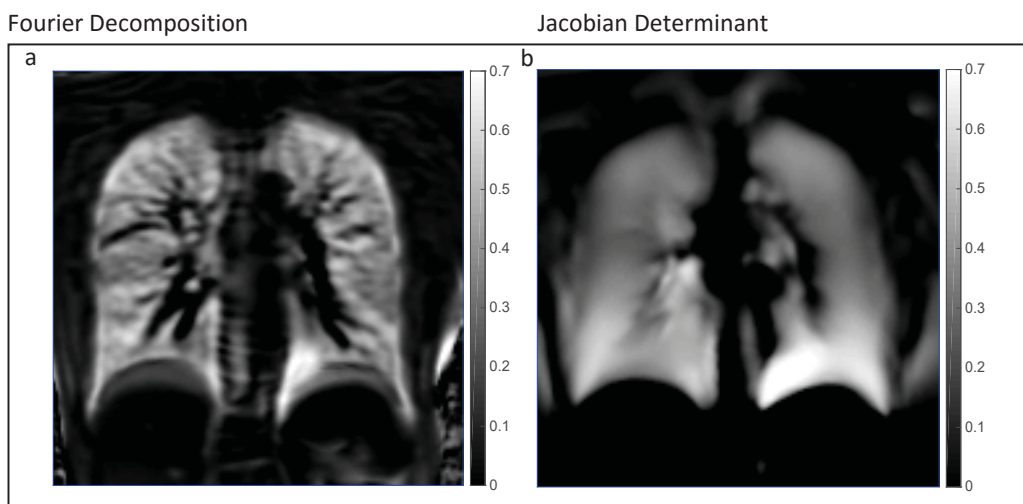


Fig. 1: Illustration of coronal ventilation maps FV_{FD} (a) and FV_{JD} (b) derived by Fourier Decomposition and by calculation of the Jacobian Determinant for a middle slice in a single healthy volunteer.

Appendix 2

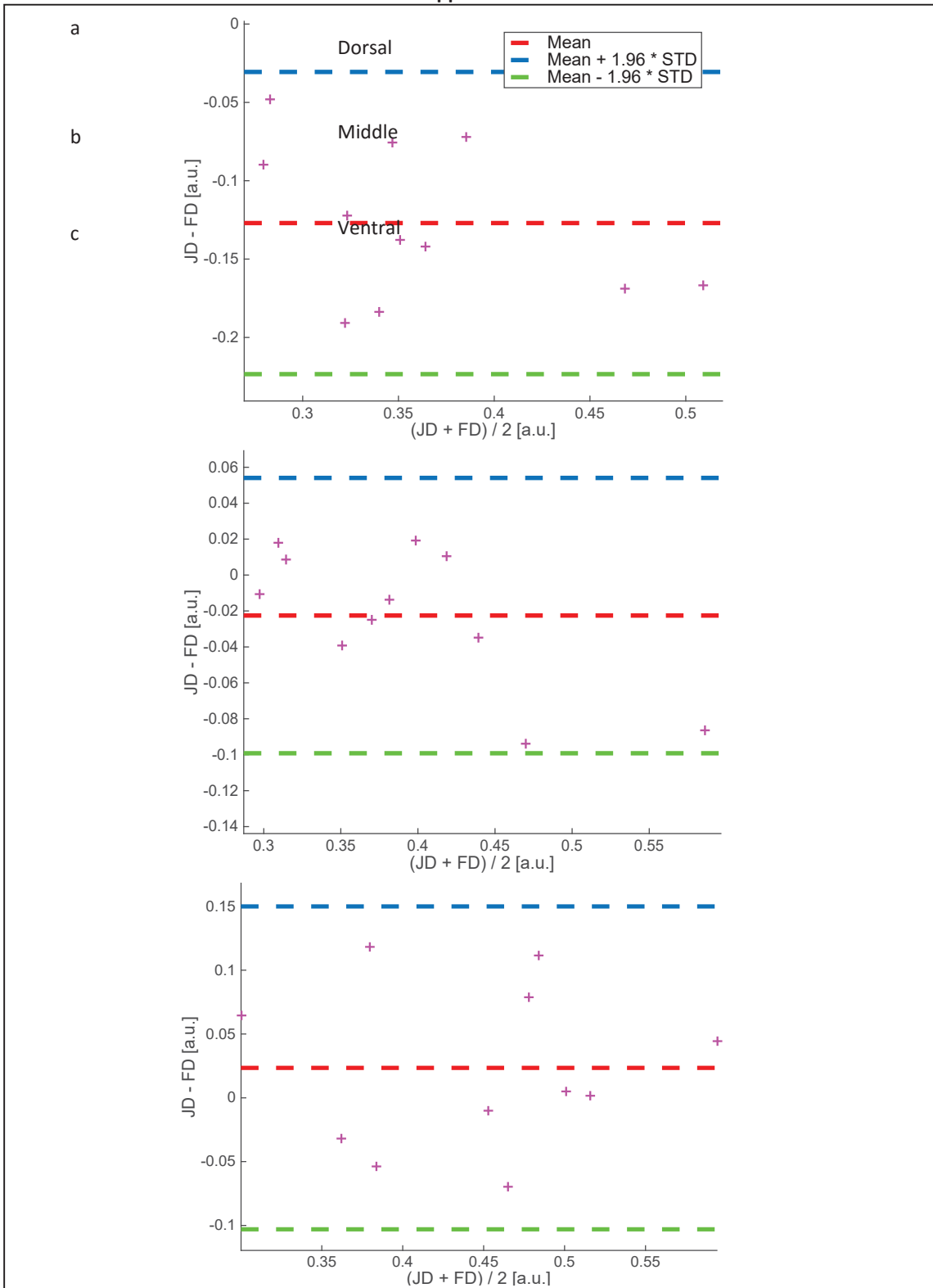


Fig. 2: Bland-Altman plots comparing mean FV values derived by JD and FD. From top to bottom: dorsal position, middle position and ventral position.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Appendix 3

Slice position	p-value [-]	R ² [-]
Dorsal	<10 ⁻⁸ *	0.667
Middle	0.534	0.896
Ventral	0.483	0.545

Tab. 1: Results of paired t-test and linear correlation coefficients for three slice positions between FV_{FD} and FV_{JD} techniques. Significant results are marked with *.

Appendix 4

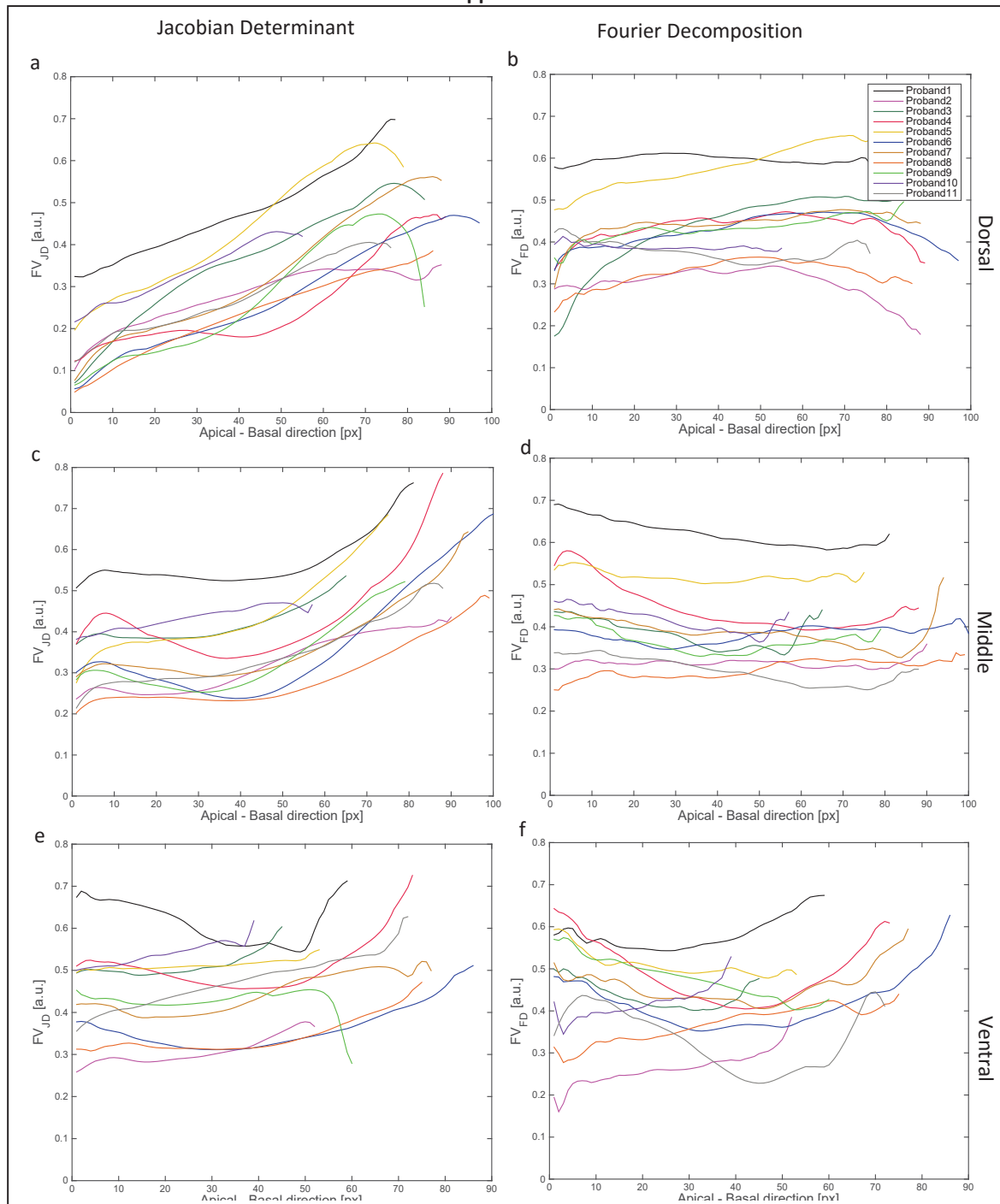


Fig. 4: Distribution of mean fractional ventilation values of FV_{JD} (left column) and FV_{FD} (right column) in dorsal (1st row), middle (2nd row) and ventral (3rd row) position.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Appendix 5

Slice position	FV _{JD}			FV _{FD}		
	p-value [-]	Δ[%]	R ² [-]	p-value [-]	Δ[%]	R ² [-]
Dorsal	<10 ⁻¹² *	157.134	0.449	0.108	13.964	0.605
Middle	<10 ⁻¹¹ *	55.437	0.552	0.168	-9.994	0.808
Ventral	0.012 *	18.467	0.534	1	-0.501	0.608

Tab. 2: P-values, mean percentage changes of fractional ventilation and linear correlation coefficients (R²) comparing the apical and basal fractional ventilation of JD and FD for each slice position. Significant results are marked with *.

Literature

- [1] Zapke, M.: Magnetic resonance lung function—a breakthrough for lung imaging and functional assessment? A phantom study and clinical trial. *Respiratory Research*. DOI: 10.1186/1465-9921-7-106. ISSN 14659921.
- [2] Bauman, G.: Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of Fourier decomposition in proton MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2009, DOI: 10.1002/mrm.22031. ISSN 07403194.
- [3] Voskrebenezv, A.: Reproducibility of fractional ventilation derived by Fourier decomposition after adjusting for tidal volume with and without an MRI compatible spirometer. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2015. DOI: 10.1002/mrm.26047. ISSN 07403194.
- [4] Chow, K.: Measurement of Regional and Global Lung Ventilation Using Non-Rigid Image Registration. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2009.
- [5] Kjørstad, Å.: Quantitative lung ventilation using Fourier decomposition MRI; comparison and initial study. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 2014. DOI: 10.1007/s10334-014-0432-9. ISSN 0968-5243.
- [6] Patz, S.: Ventilation Dependent Blood Volume in Fourier Decomposition 1H Lung Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2011.
- [7] Avants, B. B.: A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, 2011. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.025. ISSN 10538119.
- [8] Marcucci C.: Distribution of pulmonary ventilation using Xe-enhanced computed tomography in prone and supine dogs. *Journal of Applied Physiology* Feb 2001.

P 41 Diagnostischer Stellenwert der UTE-Sequenz bei MRT-Untersuchungen des Thorax von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu zwei T1-gewichteten Sequenzen unter Atemhaltetechnik und zum Goldstandard CT

D. M. Renz¹, H.- J. Mentzel¹, J. Böttcher², M. Krämer³, M. Waginger¹, A. Pfeil⁴, U. Teichgräber⁵, J. Reichenbach³, K.-H. Herrmann³

¹Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/ Sektion Kinderradiologie, Jena, Deutschland

²SRH Wald-Klinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera, Deutschland

³Universitätsklinikum Jena, Medical Physics Group, Jena, Deutschland

⁴Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Deutschland

⁵Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland

Einleitung: Im Gegensatz zu T2-gewichteten Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen ist aktuell die Akquise von T1-gewichteten Sequenzen unter Verwendung eines Atemnavigators technisch nicht möglich, so dass diese Sequenzen in der Regel routinemäßig bei Atemstillstand durchgeführt werden. Die UTE („ultrashort time echo“-) Sequenz ist eine neuartige T1-gewichtete, dreidimensionale (3D) MRT-Sequenz, welche sich durch eine schnelle Abfolge von Radiofrequenzpulsen und eine radiale Auslese der Rohdaten des k-Raums auszeichnet. Die radiale Auslese bietet zum einen den Vorteil besonders robust gegenüber Bewegungsartefakten zu sein, und zum anderen wird durch die sehr kurzen effektiven Echozeiten ($TE < 100 \mu s$) ein hohes Signal im Lungengewebe erreicht. Die technischen Voraussetzungen führen dazu, dass die UTE-Sequenz unter kontinuierlicher Atmung der Patienten akquiriert werden kann.

Material und Methoden: In diese prospektive Studie wurden 13 Kinder und Jugendliche (Alter 2 bis 17 Jahre; Mittelwert 8,7+/-6,2 Jahre; 10 Jungen, 3 Mädchen) mit einem Malignom eingeschlossen. Diese 13 Patienten erhielten insgesamt 20 Computertomografien des Thorax und MRT-Untersuchungen des Thorax (1,5 T). Ziel dieser Studie war, der Vergleich zwischen dem Goldstandard CT und 3 T1-gewichteten Sequenzen nach intravenöser Kontrastmittelapplikation: der 2D FLASH (Fast low angle shot; Atemhaltetechnik), der 3D VIBE (Volume interpolated breath-hold examination; Atemhaltetechnik) und der UTE-Sequenz (akquiriert unter kontinuierlicher Atmung der Patienten).

Ergebnisse: Es wurden 25 Rundherde mit einem maximalen Durchmesser von 10 mm (Spannweite 2-10 mm; Mittelwert 5,3+/-1,9 mm) in den 20 CT-Untersuchungen erkannt. Dabei detektierte die UTE-Sequenz signifikant mehr pulmonale Rundherde (80,0%) im Vergleich zur FLASH-Sequenz (60,0%) und VIBE-Sequenz (64,0%), vor allem Rundherde bis 5 mm Größe wurden in der UTE-Sequenz zu einem höheren Prozentsatz dargestellt. Auch andere pulmonale Pathologien (z.B. Bronchiektasien, Infiltrate) wurden besser in der UTE-Sequenz abgebildet.

Diskussion: Die UTE-Sequenz zeichnet sich im Vergleich zu T1-gewichteten Sequenzen, die in Atemhaltetechnik akquiriert werden, durch eine bessere Diagnostik pulmonaler Pathologien – darunter kleine Rundherde bis 10 mm – bei Kindern und Jugendlichen aus. Die suffiziente Durchführung einer für die Standard-T1-Sequenzen erforderlichen Atempause stellt bei Kindern (auch während der Narkose in Kooperation mit der Anästhesiebegleitung) eine Herausforderung dar, was zu Limitationen in der diagnostischen Aussagekraft der Sequenzen unter Atemhaltetechnik führen kann. Den wesentlichen Benefit der UTE-Sequenz stellt die einfache und robuste Durchführung während kontinuierlicher Atmung der Patienten dar, was zwar eine längere Akquisitionszeit, jedoch eine höhere diagnostische Aussagekraft zur Folge hat.

P 42 A Measurement for the Extracellular Extravascular Volume Fraction

F. Gutjahr¹, T. Kampf¹, W. Bauer², P. M. Jakob¹

¹Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

²Universitätsklinikum, Würzburg, Deutschland

German:

Das late Gadolinium Enhancement wird zur Darstellung myokardialer Verletzungen verwendet. Für diffusere Erkrankungen wie z.B. diffuse Fibrose wird die Bestimmung des extrazellulären Volumens verwendet, da dieses mit der Fibrose korreliert. Der übliche Ansatz zur ECV Bestimmung ist die Verwendung von T1 Messungen vor und nach Gabe eines extravasierenden Kontrastmittels. Das mit diesem Ansatz bestimmte ECV ist eine Kombination aus dem extravasalen extrazellulären und dem intravasalen Raum. Durch eine Messung des intravasalen Volumens kann diese Kombination getrennt werden und die nötige Hämatokrit Korrektur sowohl für den extrazellulären als auch den intravasalen Raum angewendet werden.

English:

Late Gadolinium Enhancement is a widely used tool for the visualisation of myocardial injuries. For other pathologies such as diffuse fibrosis, the extra cellular volume fraction is used as a proxy. In the standard approach to ECV quantification, T1-measurements are used with contrast agent penetrating the extracellular but not the intracellular volume. Using this approach, the resulting ECV is a combination of the extravascular-extracellular and the intravascular volume. We demonstrate a measurement separating these volumes.

Introduction: T1 based measurement of the extracellular volume (ECV) fraction has been increasingly popular in the last years as it can serve as a marker for diffuse fibrosis [1]. The resulting ECV is a combination of the extravascular-extracellular and the intravascular volume. This poses two challenges. An increased ECV could in truth be caused by an increased intravascular volume (or regional blood volume RBV). The RBV can be influenced by vasodilators such as isoflurane which is commonly used as anesthetics in these experiments. Furthermore, the attained ECV must be corrected by the hematocrit fraction in the blood as the volume of the hematocrit is inaccessible to the extracellular contrast agent. In the standard approach to this correction, it is assumed that the correction only applies to the ventricular blood [2]. As the attained ECV does contain the intravasal volume, the correction should also take into account the hematocrit in the intravasal volume. In order to apply this correction, the intravasal volume has to be determined as well.

Material and Methods: All measurements are carried out on a 7T small animal system using a 72mm Transmit Birdcage (both Bruker, Ettlingen Germany) and a 4 channel rat heart array (Rapid BioMed, Rimpark Germany) as receive coil. A retrospectively triggered T1 Measurement using a model based reconstruction technique is used for T1 quantification [3]. A global inversion pulse (hyperbolic sec, 8ms) followed 2500 readout pulses (sinc, 0.4ms) with an echo and repetition time of 2ms/4ms is played out. Groups of 16 inversions are used to create T1 Maps with an overlap of 8 inversions each, resulting in one T1 map every 160s.

After measurement of the baseline, an intravasal contrast agent (BioPal, Worcester USA) was administered in 2-4 doses resulting in a blood T1 reduction of 600-800ms. Afterwards, GdDTPA was administered and the washout was measured.

Fitting $\Delta 1/T_{1\text{tissue}}$ over $\Delta 1/T_{1\text{blood}}$ yields the regional blood volume fraction [4] for the first part of the measurement and the extra cellular volume fraction for the second part of the measurement.

Result: In App. 1, an exemplary map of the regional blood volume fraction and the extracellular blood volume fraction are shown. The revised hematocrit correction, shown in this work, leads to a ~10% change in the resulting ECV values that has previously been neglected.

Conclusion: A combined method measuring regional blood volume and extracellular volume has been demonstrated. This allows to correct the ECV for the hematocrit contained in the blood volume and extract the extra cellular extra vascular volume.

Appendix 1

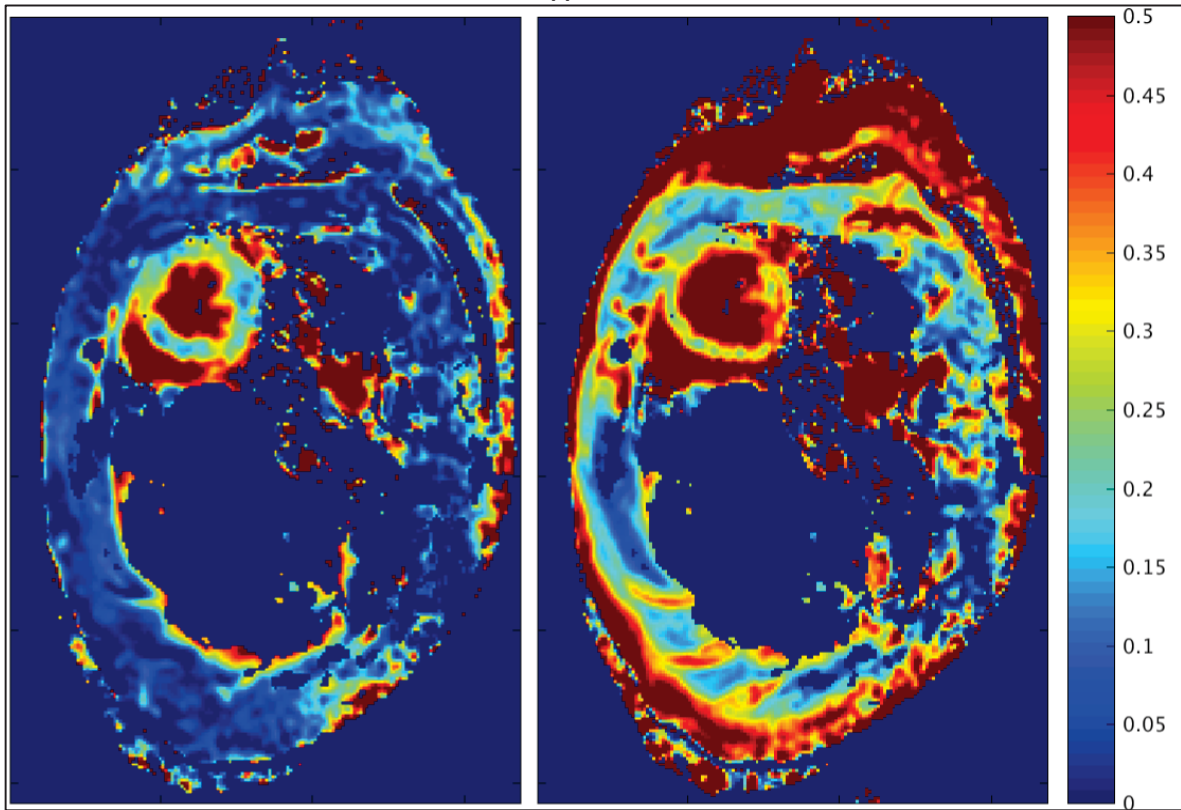


Fig. 1: Left: Regional Blood Volume Fraction, Right: Extracellular Volume Fraction.

Literature

- [1] James C. Moon, et al. T1 Mapping for Diffuse Myocardial Fibrosis: A Key Biomarker in Cardiac Disease?*, Journal of the American College of Cardiology, Volume 62, Issue 14, 1 October 2013, Pages 1288-1289
- [2] Broberg CS, et al. Quantification of diffuse myocardial fibrosis and its association with myocardial dysfunction in congenital heart disease. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3: 727–34.
- [3] Gutjahr FT, et al. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered T1 -based ASL method using model-based reconstruction. Magn Reson Med. 2014.
- [4] Kahler E, et al. Quantitative regional blood volume studies in rat myocardium in vivo. Magn Reson Med. 1998 Oct;40(4):517-25.

P 43 Selbstnavigierte Kardiale 3D Spirale MRT Sequenz

R. Bastkowski¹, K. Weiss^{1,2}, D. Maintz¹, D. Giese¹

¹Uniklinik Köln, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Köln, Deutschland

²Philips GmbH, Unternehmensbereich Healthcare, Hamburg, Deutschland

Zusammenfassung:

Deutsch:

Eine selbstnavigierte 3D Spirale MRT Sequenz wird vorgestellt, welche zu keiner Messzeitverlängerung führt, sondern das natürlich entstehende Signal während der Fettunterdrückung nutzt. Diese Sequenz erlaubt es aus der kardialen MRT-Aufnahme die Bewegung des Herzens (Herzschlag + Atmung) zu extrahieren und somit auf eine Synchronisation der Messung mit dem EKG wie auch der Atmung zu verzichten.

English:

We present a self-navigated 3D Spiral MRI sequence which uses the naturally occurring signal during a water-selective excitation pulse leading to no scan time prolongation. This sequence allows the extraction of cardiac and respiratory motion from cardiac MRI data and can therewith be acquired without the need of ECG and breathing motion synchronisation.

Fragestellungen: Bei der kardialen MRT-Bildgebung muss die Bewegung des schlagenden Herzens berücksichtigt werden. Die Synchronisation der Messung mit dem Herzschlag wird normalerweise mittels der Aufnahme eines EKGs erreicht. Bei vielen Patienten (Arrhythmien, Vorhofflimmern, Adipositas) kann eine kardiale MRT aufgrund eines unbrauchbaren EKG Signals nicht durchgeführt werden. Die Spirale Bildgebung hat im Vergleich zur kartesischen k-Raum Abtastung eine optimalere Abdeckung, ist robuster gegen Atembewegungsartefakte und hat ein höheres Signal zu Rausch Verhalten. In dieser Arbeit wurde eine Self-Navigation-Methode für 3D Spiralen [1] entwickelt, welche es erlaubt ohne externe EKG Elektroden Daten aufzunehmen und retrospektiv in eine beliebige Anzahl Herzphasen zu ordnen. Dabei wird das während der Fett-Unterdrückung entstehende Signal aufgenommen [2] was zu keiner Messzeitverlängerung führt. Erste in-vivo Messungen belegen die Machbarkeit dieser neuartigen Methode in der kardialen Spiralen MRT-Bildgebung.

Material und Methoden: Die spirale MRT-Bildgebung ist auf eine Fettsättigung angewiesen. Diese kann mit einem Wasser-selektiven Frequenz- und Ortsselektiven Binomialpuls erreicht werden. Das Signal zwischen beiden Pulsen wurde als Selbstnavigationssignal (SelfNav) benutzt (Abb. 1). Es wurde ein kardialer in-vivo Datensatz welcher das gesamte Herz in einer Schrägsagittalen Richtung abdeckte an einem 3T System (Philips Ingenia, Best, Niederlande) und einer 25-Element Thorax-Spule aufgenommen. Folgenden Scanparameter wurden benutzt: 3D Spirale („Stack of Spirals“), TE/TR: 4.2/1.4ms, Field of View: 200x200x50mm³, Auflösung: 2.8x2.8x5mm³. Es wurden 5 aufeinanderfolgende Dynamiken aufgenommen was zu einer Messzeit von 5:54 Minuten führte. Um einen Referenzdatensatz zu rekonstruieren, wurde die Aufnahme mit dem EKG Signal des Probanden synchronisiert. Für die Rekonstruktion des selbstnavigierten Datensatzes wurde dieses EKG Signal nicht benutzt. Stattdessen wurden aus dem Frequenzgefilterten SelfNav Signal die EKG Zyklen detektiert. Frequenzanteile zwischen 0.6 und 1.5 Hz werden für das EKG Signal verwendet. Die zur jeweiligen Herzphase gehörenden Spiral-Auslesesignale wurden in 15 kardiale Herzphasen geordnet (sog. rebinning) und rekonstruiert. Mehrfach zugeordnete Herzphasen bzw. Dynamiken werden gemittelt. Des Weiteren wurde die Atembewegung (≤ 0.4 Hz) aus dem Signal extrahiert, in dieser Arbeit jedoch nicht benutzt.

Ergebnisse: Abb. 2 zeigt das aus dem SelfNav Signal extrahierte EKG Signal und die automatische Detektion der EKG Zyklen. Außerdem wird das Signal gezeigt, welches aufgrund der Atembewegung des Herzens detektiert wurde. In Abb. 3 wird als Vergleich eine Schicht der siebten Herzphase aus dem EKG-getriggerten sowie aus dem selbstnavigierten Datensatz gezeigt. Die Verfahren erzielen übereinstimmende Ergebnisse.

Schlussfolgerung: MRT-Untersuchungen mit Spiraler k-Raum Abtastung können mittels der Aufnahme des während des Fettunterdrückungspulses entstehenden Signals, selbstnavigiert werden. Dies erlaubt es, sowohl Atmungs- wie auch die Herzschlagbewegung zu extrahieren und als Selbstnavigationssignal zu nutzen. Vor allem bei schlechter EKG Ableitung können somit trotzdem zeitaufgelöste Kardiale MRT-Bilder generiert werden.

Anhang 1

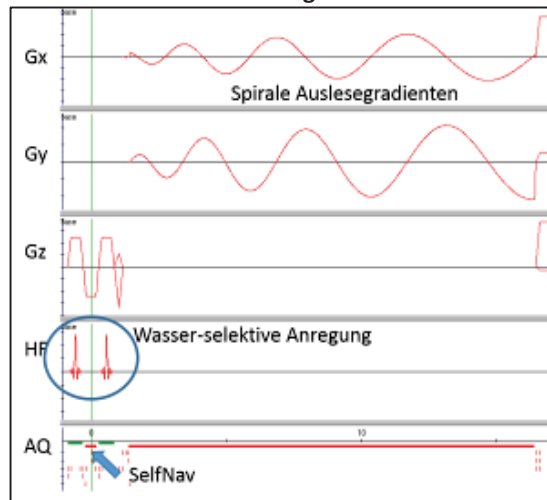


Abb. 1: Sequenzdiagramm der selbstnavigierten Spiralen Aufnahme.

Anhang 2

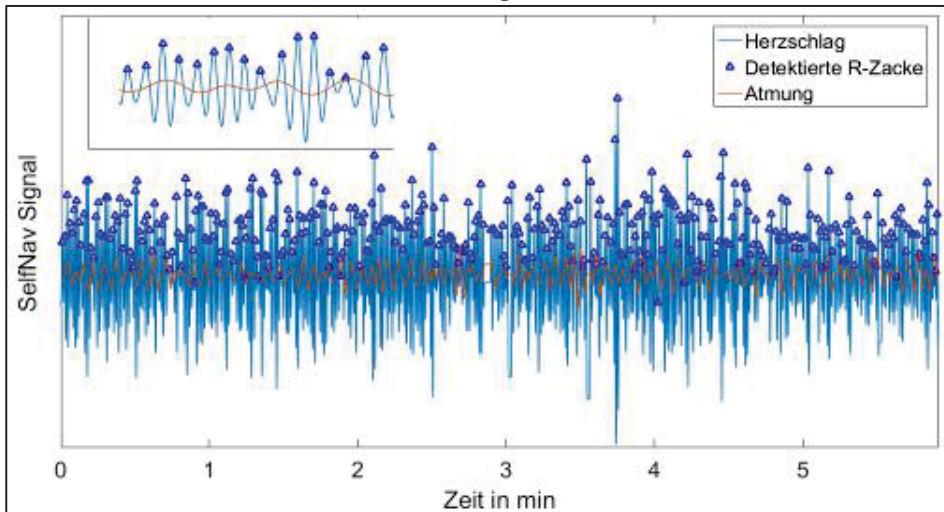


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf der separierten SelfNav Signale für Atembewegung (rot) und Herzschlag (blau). Der Subplot zeigt detailliert die ersten 15 sec.

Anhang 3

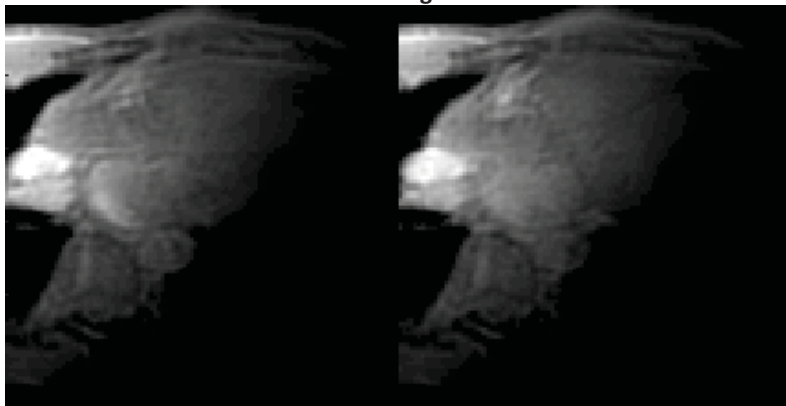


Abb. 3: Rekonstruierte siebte Herzchase (von 15) der EKG-getriggerten (links) und selbstnavigierten (rechts) Aufnahme des selben Datensatzes.

Literatur

- [1] Boernert, P.: Improvements in spiral MR imaging MAGMA 9 (1999)
- [2] Ingle, R.: Self-gated fat-suppressed cardiac cine MRI. MRM 73 (2015)

P 44 Genetic damage investigations after repeated exposures to 7T Magnetic Resonance Imaging

M. Fatahi¹, A. Reddig², Vijayalaxmi³, B. Friebe⁴, D. Roggenbuck^{5,6}, D. Reinhold², O. Speck^{1,7,8,9}

¹Department of Biomedical Magnetic Resonance, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

²Institute of Molecular and Clinical Immunology, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

³Department of Radiology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, USA

⁴Department of Radiology and Nuclear Medicine, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

⁵Medipan GmbH, Dahlewitz/Berlin, Deutschland

⁶Faculty of Natural Sciences, Brandenburg University of Technology Cottbus-Senftenberg, Senftenberg, Deutschland

⁷Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Deutschland

⁸Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Deutschland

⁹German Center for Neurodegenerative Disease, Site Magdeburg, Deutschland

Abstract: In this study the genotoxic potential of Magnetic Resonance Imaging (MRI) was assessed, evaluating deoxyribonucleic acid (DNA) double-strand breaks (DSBs) and micronuclei (MN) in peripheral blood mononuclear (PBMCs) cells obtained from individuals repeatedly exposed to 7T MRI.

Introduction: Some studies indicated excess genetic damage in the form of DNA single-/double-strand breaks and MN (2-6) while others did not report such effects (7-10). In this study we examine the extent of genetic damage (if any) among healthy individuals working with UHF MRI scanners as well as those participating in research investigations, who are repeatedly exposed to high field strengths, which can be >2-fold greater than those regularly used in clinics.

Material and Methods: Informed consent was obtained from 22 non-smoking, non-alcoholic healthy male who had never undergone radio-/chemo-therapy, scintigraphy, and had not undergone X-ray examination one year prior blood withdrawal. Half of them were repeatedly exposed to 7T and 3T MRI while working or frequently participating as 7T and 3T research subjects (Rep). The other 11 subjects were never exposed to 7T MRI and served as controls (Ctl 1-11).

DSBs were assessed in cells at 1, 20 and 72 hours while the incidence of MN was determined in mitogen-stimulated lymphocytes cultured for 72 hours.

Result: The mean base-level of γ H2AX foci/cell between Rep and Ctl cells were not significantly different and additional *in vitro* exposure to 7T MRI had no significant impact on γ H2AX foci at 1, 20 and 72 hours after exposure (Figure 1A-C) (11). In contrast, exposure to 0.2 Gy γ -radiation resulted in ~20-fold significant increase in γ H2AX foci in both Rep (2.01 ± 0.1) and Ctl (1.92 ± 0.16) cells at 1 h after irradiation. The spontaneous incidence of MN/2000 BN cells, without additional 7T MRI, were not significantly different between Rep and Ctl cells. Additional *in vitro* 7T MRI exposure did not result in significant changes in MN frequencies in Rep and Ctl cells. In contrast, exposure to 0.2 Gy γ -radiation resulted in a similar and significant increase in MN in Rep and Ctl cells.

Conclusion: Within the last years, different *in vitro* and *in vivo* studies assess the impact of MRI on DNA integrity in human lymphocytes with contradictory results. The results indicated that repeated 7T MRI exposure was not able to induce excess genetic damage. Such exposure can be considered safe.

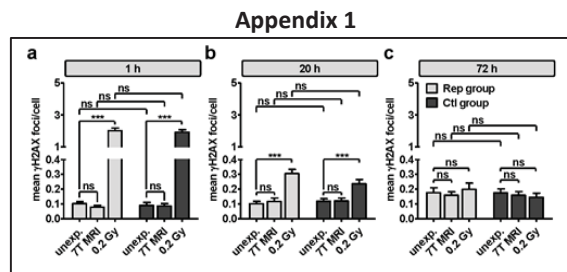


Fig. 1: Isolated PBMCs of 11 healthy individuals repeatedly exposed to UHF MRI at 7T (Rep; light bars) and 11 unexposed control subjects (Ctl; dark bars) were either left unexposed, exposed *in vitro* for 1 h to 7T MR or were irradiated with 0.2 Gy γ -radiation. Mean number of γ H2AX foci/cell was determined (a) 1 h, (b) 20 h and (c) 72 h after exposure (***: $P \leq 0.001$; ns: $P > 0.05$) (11).

Literatur

- [1] Vijayalaxmi, Fatahi M, Speck O. Magnetic resonance imaging (MRI): A review of genetic damage investigations. *Mutat Res* 2015;764:51-63.
- [2] Simi S, Ballardini M, Casella M, et al. Is the genotoxic effect of magnetic resonance negligible? Low persistence of MN frequency in lymphocytes of individuals after cardiac scan. *Mutat Res* 2008;645: 39-43.

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Autorenindex

A		
Abdul-Samad, A.	116	
Anselm, T.	48	
B		
Bach, M.	86	
Bachert, P.	15, 38, 41, 86, 157, 171	
Barth, P.	116	
Bastkowski, R.	214	
Bauer, C.	41	
Bauer, J.	81, 139, 142	
Bauer, W.	136, 212	
Bender, B.	168	
Berner, S.	64, 149	
Bickelhaupt, S.	38	
Biederer, J.	190	
Binter, C.	204	
Blaimer, M.	127	
Bley, T.	129, 131, 147	
Bock, M.	34, 85	
Boehme, S.	115	
Boehmert, L.	56	
Böll, K.	186	
Bonekamp, D.	38, 48	
Boretius, S.	81, 110	
Borowiak, R.	34	
Böttcher, J.	211	
Braun, J.	118	
Braun, M.	147	
Brenner, A. C.	177	
Breuer, F. A.	81, 127	
Burchert, W.	116	
Busch, J.	18	
Buschle, L.	25, 159	
C		
Cameron, D.	72	
Chrysanthou, S.	139	
Cleve, M.	123, 163	
D		
Demberg, K.	15	
Denisenkov, V.	196, 199	
Dietrich, O.	154, 182, 184	
Dinkel, J.	182, 184, 190	
Dittmann, F.	118	
Dost, A. V.	64, 166	
E		
Eisenbeiß, A.-K.	84	
Els, A.	56	
Emmerich, J.	86	
Endres, R.	192	
Engelke, K.	60	
Ertl-Wagner, B.	154	
F		
Fatahi, M.	216	
Faber, C.	64, 142	
Fillmer, A.	72	
Fischer, S.	196, 199	
Flentje, M.	81	
Flügge, T.	84	
Frahm, J.	22	
Friebe, B.	216	
Friedberger, A.	60	
G		
Gaaß, T.	182, 184	
Giese, D.	214	
Gieseke, J.	116	
Gilbert, F.	131	
Gotschy, A.	204	
Grimm, A.	60	
Guo, J.	118	
Gussew, A.	123, 152, 163	
Gutberlet, M.	188, 190, 206	
Gutjahr, F.	136, 212	
H		
Habig, S.	110	
Hemberger, K.	81	
Hennig, J.	64, 69, 149, 166	
Henning, A.	72	
Herold, V.	136	
Herrmann, K.-H.	125, 201, 211	
Heufelder, J.	56	
Hilbert, F.	51	
Hindel, S.	44, 112	
Hirsch, S.	118	
Hock, A.	72	
Hörr, V.	48	
Hövener, J.-B.	64, 69, 84, 149, 166	
Huelnhagen, T.	56	
Huethel, F.	166	
I		
Ingrisch, M.	15, 154, 182, 184, 186	
J		
Jakob, P. M.	28, 127, 136, 212	
Joseph, A. A.	22	
K		
Kampf, T.	136, 159, 174, 212	
Kemmler, W.	60	
Klein, D.	131	
Klimes, F.	206	
Klose, U.	168	
Knecht, S.	64, 149	
Kneidl, B.	182	
Koehler, C.	38	
Kögler, C.	67	
Kolb, R.	168	
Körperich, H.	116	
Korzowski, A.	38, 41	
Köstler, H.	129, 131, 147	
Kox, S.	56	
Kozerke, S.	18, 21, 204	
Krafft, A. J.	34	
Krajewski, M.	18, 21	
Krämer, M.	64, 123, 125, 211	
Ku, M.-C.	56	
Kuder, T. A.	15, 48, 121	
Kugel, H.	139	
Kullmann, W.	147	
Kurz, F. T.	159, 174	
Kurzhunov, D.	34	
L		
Ladd, M.	38, 41, 157, 171	
Lanz, T.	67, 180	
Lanzman, R. S.	144	
Laser, K. T.	116	
Laun, F. B.	15, 34, 48, 86, 121	
Lickert, T.	64	
Liebig, P.	100	
Lindemann, M. E.	180	
Ljimini, A.	144	
Lohr, D.	51	
Luca, D.	186	
Lüdemann, L.	44, 112	
Ludwig, U.	84	
Lueken, U.	115	
Lüken, U.	192	
Lüpke, M.	177	
M		
Maaß, M.	44, 112	
Maeder, R.	196, 199	
Maintz, D.	214	
Manka, R.	204	
Männlin, S.	168	
Martirosian, P.	96	
Mehl, J.	177	
Meissner, J.-E.	29, 41, 157	
Mentzel, H.-J.	211	
Merboldt, K. D.	22	
Messroghli, D.	18	
Meyer, C.	81	
Meyer, H.	60	
Meyersieck, F.	110	
Minne, J.	201	
Moll, K.	152	
Mönch, L.	53	
Moussavi, A.	34	
Mueller, S.	171	
Müller, C.	64	
Müller, L.	86, 121	
Müller, M.	67	
Mundiyanapurath, S.	38	
N		
Near, J.	163	
Nelson, K.	84	
Neubauer, A.	105	
Neubauer, H.	129, 147	

19. Jahrestagung der ISMRM-DS

Niendorf, T.	56	Schmidt, S.	125	W	
Nittka, M.	60	Schneider, M.	182, 184	Wacker, F.	188, 206
O		Schnitzler, A.	132	Waginger, M.	211
O h-Ici, D.	18	Schrappe, M.	110	Wagner, G.	163
Oberacker, E.	56	Schreiber, L. M.	51, 196	Wattenberg, M.	116
Oehmigen, M.	180	Schuenke, P.	38, 157, 171	Weber, A.	56
Oeltzschner, G.	132	Schuller, K.	194	Weber, S.	69
Oezerdem, C.	56	Schwaderlapp, N.	64	Wech, T.	129, 131, 147
Ohrmann, P.	139	Sedlacik, J.	53	Wefstaedt, P.	177
Okanovic, M.	127	Seifert, H.	177	Weick, S.	81
P		Sigfridsson, A.	18	Weiss, K.	18, 21, 214
Paech, D.	38, 76	Slawig, A.	129	Weng, A.	131
Parodi, K.	154	Söhner, A.	44, 112	Wenger-Alakmeh, K. J.	43
Paul, K.	56	Speck, O.	216	Wespi, P.	18, 21
Paulus, D. H.	89	Speier, P.	147	Wetscherek, A.	121
Peller, M.	186	Spitzer, D.	142	Wickrath, F.	132
Pfaffenberger, A.	86	Stäb, D.	147	Will, S.	96
Pfeil, A.	211	Stachs, O.	56	Windschuh, J.	15, 38, 157, 171
Pilatus, U.	43	Stefanescu, M. R.	115, 192	Winter, L.	56
Pirkel, C.	154	Steidle, G.	96	Winter, P.	136
Pohlmann, A.	56	Stich, M.	194	Wissmann, L.	18, 21
Polat, B.	81	Straub, S.	86, 174	Witte, O. W.	125
Pompe, N.	69	Straube, T.	115	Wittsack, H.-J.	132, 144
Prisner, T.	196, 199	Strube, S.	110	Wörner, J.	69
Q		Süß, D.	194	Wuttke, S.	186
Quick, H.	60, 180	T		Z	
Quittek, S.	67	Tan, Z.	22	Zaiss, M.	38, 41, 157
R		Teichgräber, U.	211	Zangos, S.	196, 199
Radbruch, A.	38	Terekhov, M.	51, 196, 199	Ziener, C. H.	159, 174
Raithel, E.	60	Teschler, M.	60	Zimpel, A.	186
Ratz, V.	129	Tran-Gia, J.	131	Zöllner, H. J.	132
Reddig, A.	216	U			
Reichenbach, J. R.	123, 125 152, 163, 201, 211	Uder, M.	60		
Reinhold, D.	216	Umatham, R.	15		
Reiser, M.	182, 184	Untenberger M.	22		
Reisert, M.	34	V			
Renz, D. M.	211	Vijayalaxami,	216		
Resmer, F.	67	Vogel-Claussen, J.	188, 206		
Richter, A.	81	Vogl, T.	196, 199		
Ringler, R.	194	Vokuhl, C.	110		
Röthke, M. C.	48	von Elverfeldt, D.	64, 69, 149		
Roggenbuck, D.	216	Voskrebenezv, A.	188, 206		
Roeloffs, V.	22				
Rovedo, P.	64, 166				
Rückl, M.	174				
S					
Sack, I.	118				
Sauer, M.	67, 180				
Sauer, O. A.	81				
Schäfer, R.	168				
Scherer, H.	69				
Schewe, D. M.	110				
Schick, F.	96				
Schlemmer, H.-P.	38, 159				
Schmidt, A.	15, 64, 69				

