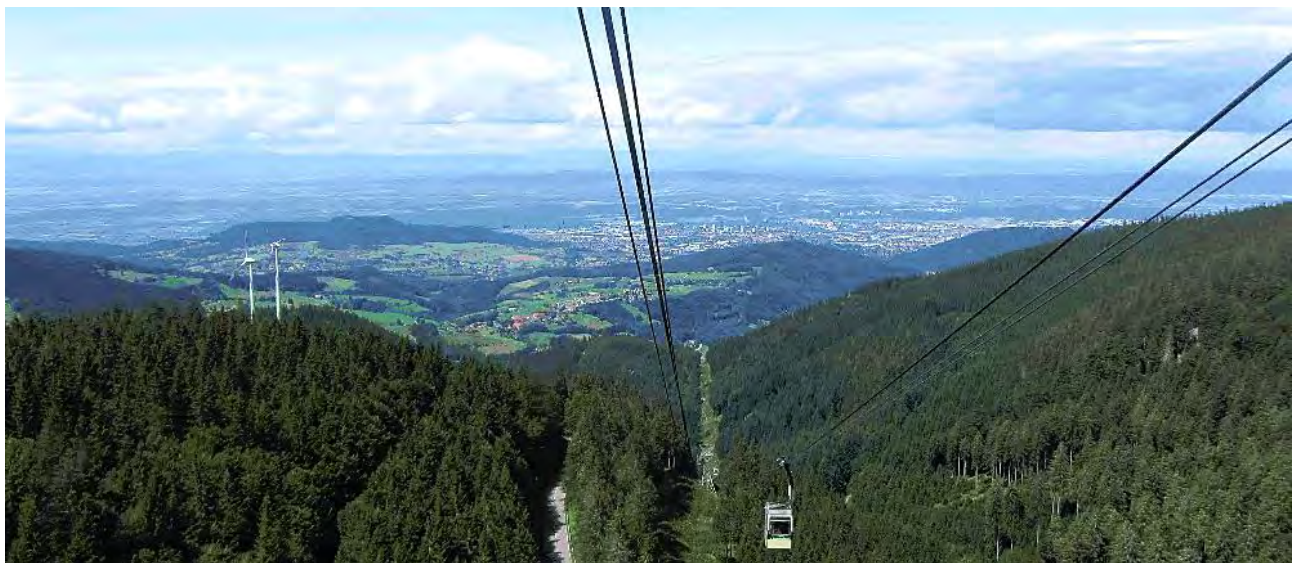
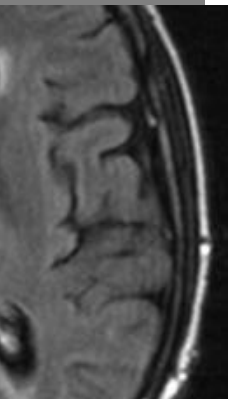
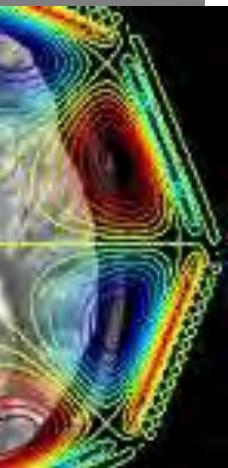


Konferenzband

16. Jahrestagung
Deutschen Sektion der
ISMIRM e.V.

19./20. 09.2013
Freiburg im Breisgau

ISSN: 1863-6365



Herzlich Willkommen

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie ganz herzlich zur 16. Tagung der Deutschen Sektion der ISMRM in Freiburg willkommen heißen!

Unsere Veranstaltung richtet sich an alle jungen Wissenschaftler, die im Bereich der biomedizinischen Magnetresonanztomographie arbeiten. Auch dieses Jahr möchten wir wieder Mediziner und Physikern die Gelegenheit geben, ihre Forschungsarbeiten vorzustellen, Probleme zu diskutieren und neue Kontakte zu knüpfen. Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie mit einer lebhaften Diskussion nicht nur in Ihrem eigenen Spezialgebiet dazu beitragen, dass die Veranstaltung ein Erfolg wird.

Neben Reisestipendien werden auch dieses Jahr wieder Preise für das beste Poster und den besten Vortrag vergeben. Alle Teilnehmer der Veranstaltung bilden die Preis-Jury – bitte unterstützen Sie uns hierbei, indem Sie die Stimmzettel rechtzeitig abgeben, so dass wir noch am Ende der Tagung die Gewinner bekanntgeben können. Alle Mitglieder unseres Vereins möchten wir außerdem aufrufen, an der Mitgliederversammlung am Freitag teilzunehmen.

An dieser Stelle möchten wir uns auch ganz herzlich bei allen Sponsoren bedanken, ohne deren großzügige Unterstützung diese Veranstaltung, die Abendveranstaltung und ein Teil der Preisgelder **nicht möglich gewesen wären. Wir freuen uns auch, dass sich einige Firmen in der Sitzung „Meet the Company“ als potenzielle Arbeitgeber präsentieren** – bitte machen Sie von diesem Angebot regen Gebrauch.

Wir hoffen, dass Sie neben dem wissenschaftlichen Programm der Jahrestagung auch die Freiburger Altstadt genießen können – aber Vorsicht: einer badischen Sage zufolge wird jeder, der unabsichtlich in ein Bächle tritt, im späteren Verlauf seines Lebens eine Freiburgerin oder einen Freiburger heiraten!

Wir freuen uns auf eine anregende und informative Jahrestagung,

Michael Bock



Jürgen Hennig



Sponsoren

Für die großzügige Unterstützung möchten wir uns herzlich bei unseren Sponsoren bedanken



Konferenzgebäude und Parkmöglichkeiten



Der Zugang zur Breisacher Str. aus nordwestlicher Richtung (über die Berliner Allee) wird voraussichtlich gesperrt sein. Zufahrt über die Eschholzstr. aus südlicher Richtung.

Donnerstag 19.09.2013

Registrierung, Anbringung der Poster

12:30

Begrüßung

Prof. Harald H. Quick, Präsident der Deutschen Sektion der ISMRM

Prof. Michael Bock, Universitätsklinikum Freiburg
Prof. Jürgen Hennig, Universitätsklinikum Freiburg

Plenarvortrag

Prof. Frank Rühli, Universität Zürich

Paläoradiologie: Antike Mumien im modernen MR.

13:15 G1-G5

Finalisten des Gorter-Preises

- G1: **Alexander Brunner**, Heidelberg S.13
Projektionsbasierte 3D-Echtzeit-Darstellung von Blutgefäßen in der interventionellen Magnetresonanztomographie.
- G2: **Andreas Deistung**, Jena S.19
Susceptibility Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping at 3 Tesla and Beyond: New Approaches and Applications.
- G3: **Daniel Giese**, Köln S.24
Beschleunigung und Kalibrierung von Phasenkontrast-MRT.
- G4: **Neele Hübner**, Freiburg S.29
Characterization of Brain Functional and Structural Connectivity Changes in a Mouse Model of Demyelination.
- G5: **Moritz Zaiß**, Heidelberg S.35
Exchange-Dependent Relaxation in the Rotating Frame for Slow and Intermediate Exchange – Modeling Off-Resonant Spin-Lock and Chemical Exchange Saturation Transfer.

Wissenschaftliches Programm

15:20 Meet the Company

16:00 P1-P12 Posterpräsentation und Pause im Posterraum

17:00 V1-V6 Neue Anwendungen in der präklinischen MRT

- V1: **Thomas Ernst**, Hamburg S.40
Präklinische MRCP bei 7.0 T: Gallengangsdarstellung in einem Mausmodell der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC).
- V2: **Philipp Bovenkamp**, Münster S.42
4D-Phasenkontrast-MR zur Messung von Flussgeschwindigkeiten in der Maus.
- V3: **Katharina Göbel**, Freiburg S.44
MR Microscopy of Organotypic Hippocampal Slice Cultures: A First Look at the Anatomy.
- V4: **Felix Kurz**, Heidelberg S.46
Spin-Echo-Relaxationszeit für magnetisch markierte Zellen und Eisenoxid-Agglomerationen.
- V5: **Moritz Braig**, Freiburg S.48
Detection of activated platelets in reperfused myocardium through micro particles of iron oxide with MRI in mice after temporary ligation of the LAD.
- V6: **Saeedeh Amirmohseni**, Münster S.50
Charakterisierung eines Schlaganfall-Schmerz-Modells durch MRS und fMRT.

18:30 Ende des Wissenschaftlichen Programms

19:15 Historix-Altstadtführung (Anmeldung erforderlich)

20:30 Abendveranstaltung im Martin's Bräu

Freitag 20.09.2013

- 8:30** **Plenarvortrag**
Dr. Maja Cassidy, Delft University of Technology
In vivo MRI with hyperpolarized silicon particles.
- 9:15** **V7-V11** **Neue Verfahren und Techniken in der MR-Bildgebung**
- V7: **Marius Menza**, Freiburg
*Biventrikuläre Bewegungsanalyse des Herzens
mittels
Tissue Phase Mapping.* S.52
- V8: **Tim Klasen**, Münster
In Vivo Myelinwasser Quantifizierung. S.54
- V9: **Deniz Ulucay**, Bonn
*Darstellung elastischer Eigenschaften des Gehirns
mit MR-Rheologie.* S.56
- V10: **Christian Lückerath**, Frankfurt
*In Vivo MR Spectroscopy shows reduced inhibitory
GABA of the thalamus in juvenile myoclonus
epilepsy associated with selective neuronal
impairment.* S.58
- V11: **Marco Vicari**, Freiburg
*Effect of Physiological Weight-Bearing and
Hyperlordosis Posture on Spinal Canal and
Neuroforamina Morphology in Patients with
Degenerative Spondylolisthesis - an MRI Study.* S.63
- 10:45** **Pause im Posterraum**

11:15 V12-V16 Hardware- und Sequenzentwicklungen

- V12: **Fabian Kording**, Hamburg
*Evaluation of an MR Compatible Doppler
Ultrasound Device as a New Trigger Method in
Cardiac MRI: A Quantitative Comparison.* S.65
- V13: **Maryna Babayeva**, Lausanne
*Modellbasierte Bewegungsquantifizierung durch
Mehrkanal-FID-Navigatoren.* S.67
- V14: **Martin Eschelbach**, Tübingen
NMR Field Probes for MRI at 9.4 T. S.69
- V15: **Hans Weber**, Freiburg
MR-Bildgebung in gekrümmten Schichten. S.71
- V16: **Andreas Wetscherek**, Heidelberg
*Diffusion MRI: Flow Compensated IVIM Imaging to
Probe the Microvasculature.* S.76

12:30 **Mittagspause**

13:00 **Mitgliederversammlung**

13:30 V17-V20 X-Kern-Bildgebung und andere Nicht-¹H-Methoden

- V17: **Markus Plaumann**, Magdeburg
Hyperpolarisation langkettiger Alkene mittels PHIP. S.81
- V18: **Nadia Benkhedah**, Heidelberg
Biexponentiell gewichtete Natrium-MRT. S.83
- V19: **Veronika Völker**, Frankfurt
*Untersuchung zum pH-Wert bei rezidivierenden
Hirntumoren unter antiangiogener Therapie.* S.87

Wissenschaftliches Programm

V20: **Matthias Malzacher**, Mannheim
A double resonant ($^{23}\text{Na}/^1\text{H}$) RF resonator system for human abdominal MRI at 3T. S.89

V21-V24 Rekonstruktion und Analyse

V21: **Rebecca Ramb**, Freiburg
Rauschanalyse in k -Raum basierter paralleler Bildgebung: Von räumlichen zu zeitlich-räumlichen GRAPPA-Kernen. S.91

V22: **Vladimir Golkov**, Garching
Reconstruction, Regularization, and Quality in Diffusion MRI Using the Example of Accelerated Diffusion Spectrum Imaging. S.93

V23: **Stefan Kroboth**, Graz
Fast Regularized Reconstruction for PatLoc MR Imaging using Total Generalized Variation and GPUs. S.95

V24: **Maddalena Strumia**, Freiburg
Automated Brain White Matter Lesion Detection in Multiple Sclerosis. S.100

15:40

**Preisverleihungen: Gorter-Preis
Bestes Poster
Bester Vortrag**

Posters

- P01: **Sebastian Bär**, Freiburg
Phase Encoding Gradient Induced Diffusion Effects on the SSFP Steady-State Signal S.102
- P02: **Kevin Tschiesche**, Jena
Validierung eines Pedalergometers für standardisierte 31P-MR spektroskopische Untersuchungen belastungs-induzierter Änderungen im Energiestoffwechsel der Wadenmuskulatur S.104
- P03: **Sebastian Hupfeld**, Magdeburg
Wirbelstromkompensation der Shim-Spulen zweiter Ordnung bei 7 Tesla S.106
- P04: **Denis Kokorin**, Freiburg
Lokalisierte Mehrschichtenanregung mit parallelem Senden für EPI-Anwendungen in vivo S.108
- P05: **Li Huang**, Jena
Conductivity Imaging Using An Ultra-short Echo Time Sequence S.110
- P06: **Thierry Fredrich**, Freiburg
Faserdichten Unterschätzung in Global Tracking S.112
- P07: **Jonas Bürk**, Freiburg
On the Effective Role of an Extremity-Dedicated MR Scanner in the Diagnostics of Trauma Patients S.114
- P08: **Nicolas Huch**, Magdeburg
Schichtselektiver Shim mit Gradienten erster und zweiter Ordnung bei 7 Tesla S.116
- P09: **Esmeralda Ruiz Pujadas**, Freiburg
Semi-automated Segmentation for 2D Cardiac MR Images Using Level Set and Analytical Issues of the Method S.118
- P10: **Thomas Lickert**, Freiburg
¹³C-hyperpolarization by Transferring Parahydrogen Spin Order on a 7 T MRI-System S.120
- P11: **Tetiana Dadakova**, Freiburg
Influence of Image Noise on MR Thermometry: A Simulation S.122
- P12: **Jens Groebner**, Freiburg
Katheter mit Aktiven Empfangsspulen: Simulationen und Ergebnisse Eines 1.5 T-Prototypen S.125

Abendveranstaltung

Historix-Stadtführung



Treffpunkt: Do. 19.09. „Am Predigertor“, Ecke Unterlinden / Rotteckring (gegenüber vom Colombipark, siehe Karte auf der nächsten Seite).

Beginn: 19.15 Uhr (Ende: 20.30)

Thema: Bürger, Galgen, Alte Häuser.

Preis: 9 €.

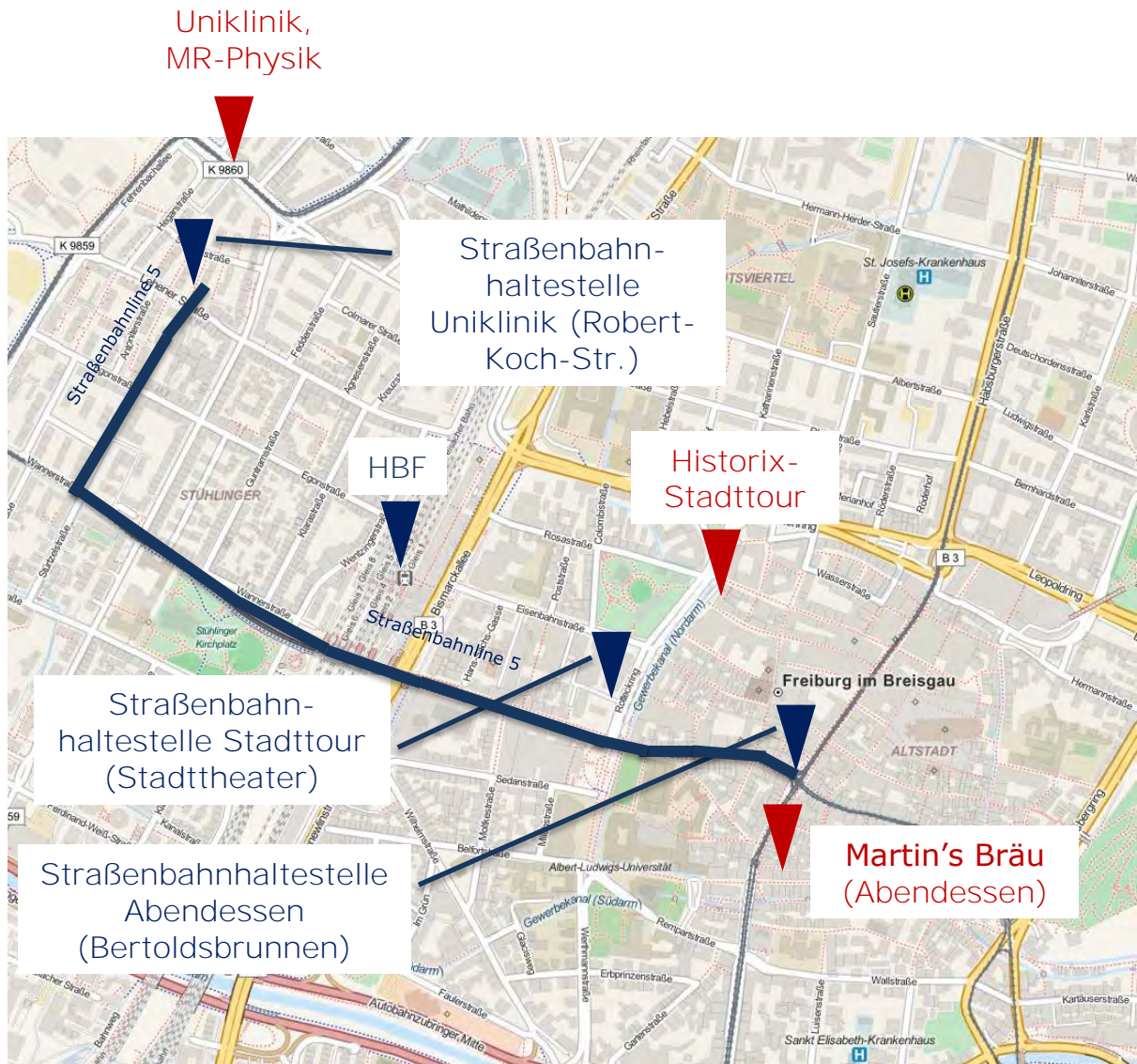
Abendessen



Veranstaltungsort: Martin's Bräu, Kaiser-Joseph-Str. 237, siehe Karte auf der nächsten Seite.

Beginn: 20.30 Uhr nach Historix-Stadttour.

Abendveranstaltung ↔ Uniklinik



©OpenStreetMap contributions. Tiles courtesy of MapQuest.

Organisationsteam

Michael Bock

Martin Büchert

Tetiana Dadakova

Jens Gröbner

Jürgen Hennig

Jan Hövener

Denis Kokorin

Thomas Lickert

Ute Ludwig

Ara Yeramian

Projektionsbasierte 3D-Echtzeit-Darstellung von Blutgefäßen in der interventionellen Magnetresonanztomographie

Alexander Brunner,^{1*}

¹ Interventionelle Verfahren, Medizinische Physik in der Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland.

* Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg.

Abstract: This work presents two novel projection-based methods to enable 3D-real-time-imaging during intravascular interventions. For time efficient acquisitions of 2D-MR-projections, a double echo (DE) readout was combined with a different rotation of the phase encoding direction into a DE-FLASH-projection sequence.

On the first method, four MR-projections of a vessel phantom were acquired within 720 ms and used for a full 3D-reconstruction (multi-plane reconstruction). Deviations from a high resolution reference 3D-dataset of the vessel phantom were found to be small (1.0 ± 0.5 mm in 3D-skeleton lines, 0.7 ± 0.4 mm in radii).

The second method employs two DE-FLASH-projections for a stereoscopic reconstruction and 3D-display in real-time. During phantom- and in vivo-experiments, blood vessel structures were displayed with 3D-depth-perception at image update rates of 2.3-2.7 Hz (SNR: 3-30, resolution: 1.5×1.3 mm²).

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wurden zwei projektionsbasierte Methoden entwickelt, um bei intravaskulären Interventionen eine 3D-Echtzeit-Darstellung von Blutgefäßen zu erreichen. Zur zeiteffizienten 2D-MR-Projektionsaufnahme wurde eine Doppelecho (DE)-Auslese mit einer unterschiedlichen Rotation der Phasenkodierrichtung zu einer DE-FLASH-Projektionssequenz kombiniert.

Bei der ersten Methode wurden vier DE-FLASH-Projektionen eines Gefäßphantoms in 720 ms aufgenommen und zur vollständigen 3D-Rekonstruktion (Multiplanar-Rekonstruktion) verwendet. Dabei wurden geringe Abweichungen zu einem hochaufgelösten 3D-Referenzdatensatz gefunden (Skelettlinienabweichung: $1,0 \pm 0,7$ mm, Radienabweichung: $0,7 \pm 0,4$ mm).

Die zweite Methode benutzt zwei DE-FLASH-Projektionen zur stereoskopischen Rekonstruktion und 3D-Darstellung in Echtzeit. In Phantom- und in vivo-Experimenten konnten Blutgefäßstrukturen mit 3D-Tiefenwahrnehmung bei Bildwiederholungsraten von 2,3-2,7 Hz visualisiert werden (SNR: 3,8-10, Auflösung: $1,6 \times 1,3$ mm²).

Motivation

In der interventionellen Radiologie wird die konventionelle Röntgendurchleuchtung zur intraoperativen Kontrolle immer noch als Standard verwendet, während in der Diagnostik hauptsächlich die CT, der Ultraschall (US) und die MRT zum Einsatz kommen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, auch in der interventionellen Therapie eine Umstellung auf die MRT zu bewirken, um zunächst eine dreidimensionale Darstellung der Zielregion im Vergleich zu zweidimensionalen Projektionsaufnahmen bei der Röntgendurchleuchtung zu ermöglichen, und darüber hinaus die Strahlenbelastung für den Interventionalisten und den Patienten zu eliminieren (1). Insbesondere bei etablierten Verfahren wie der Uterusembolisation, bei der es notwendig ist, die 3D-Position des interventionellen Instruments über eine längere Zeitdauer zu beobachten, ist die Dosisbelastung nicht zu vernachlässigen.

Die hohen Anforderungen an die zeitliche und räumliche Auflösung bei intravaskulären Interventionen lassen sich bisher nur mit der Röntgenprojektionstechnik realisieren. So sind beispielsweise bei abdominalen Interventionen zur Minimierung von Bewegungsartefakten Bildwiederholungsraten von >1 Hz bei einer räumlichen Auflösung im Millimeterbereich und einem adäquaten Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) notwendig. In der klinischen Routine hat die Anwendung paralleler Bildgebungstechniken (2-4) bereits zu einer erheblichen Reduktion in der Aufnahmezeit geführt. Diese bis zu sechsfache Beschleunigung ist jedoch nicht ausreichend, um einen 3D-Datensatz mit den geforderten Parametern zu akquirieren.

In dieser Arbeit kommen deshalb deutlich schnellere 2D-Projektionstechniken zum Einsatz, die zusätzlich durch die parallele Bildgebung in der Aufnahme beschleunigt werden. Ein zentrales Problem bei Projektionsaufnahmen ist die ausreichende Unterdrückung des Hintergrundsignals. Um dies zu lösen, wird auf T1-verkürzende MR-Kontrastmittel (5) in Kombination mit schnellen Gradientenchosen (FLASH) zurückgegriffen.

Im Fall der Parallelprojektion wird standardmäßig die gefilterte Rückprojektion benutzt (6). Allerdings werden sehr viele Projektionen benötigt, um Schnittbilder hoher Qualität zu erzielen. Bei C-Arm-Systemen stehen für ein bewegtes Objekt oftmals zwei Projektion gleichzeitig zur Verfügung, daher existieren viele Ansätze für eine Biplanar-Rekonstruktion (7, 8). Diese sind für intravaskuläre Intervention auf Grund der Uneindeutigkeit in der 3D-Struktur jedoch ungeeignet. Die Aufnahme weniger weiterer Projektionen kann hier Abhilfe schaffen. Ein interessanter Ansatz der 3D-Rekonstruktion basiert auf der kontinuierlichen Aufnahme eines Patienten mit einem sich drehenden C-Arm (9) und wird in der vorliegenden Arbeit auf die MR-Bildgebung übertragen.

Neben der 3D-Rekonstruktion eines Blutgefäßes aus wenigen MR-Projektionen, wird hier ein weiterer Ansatz verfolgt, um mit Hilfe der MRT 3D-Information in Echtzeit zu liefern. Dieser besteht in der schnellen stereoskopischen Aufnahme der anatomischen Zielregion durch lediglich zwei leicht gegeneinander gedrehte MR-Projektionen (Stereowinkel zwischen 8-16°). Wird das so aufgenommene MR-Stereobildpaar dem linken und dem rechten Auge separat präsentiert, so ist das menschliche Gehirn in der Lage, daraus Tiefeninformation abzuleiten (10, 11). Die MR-Stereoskopie bietet zwar keine vollständige 3D-Information, ist jedoch bei vielen intravaskulären Interventionen, etwa beim Positionieren eines Katheters, einsetzbar, um die Sicherheit des Eingriffs zu erhöhen. In dieser Arbeit wird die MR-Stereoskopie zur 3D-Darstellung von Blutgefäßstrukturen angewendet, welche sich auf Grund ihrer Geometrie und des binären Kontrastes besonders dafür eignen. Entscheidende Vorteile bei stereoskopischen Verfahren liegen in der erheblich kürzeren Aufnahmezeit (12) und der geringen Nachbearbeitung der Rohdaten zur stereoskopischen Anzeige. Dies wird durch die Abschirmung eines kommerziell erhältlichen polarisationsbasierten 3D-Monitors gegenüber der Resonanzfrequenz des verwendeten MR-Systems realisiert, um eine Benutzung in der Nähe des Magneten zu erlauben.

Material und Methoden

Alle Experimente wurden an einem klinischen 1,5T Ganzkörper-MR-System (Magnetom Symphony, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen) durchgeführt. Eine 6-Kanal-Rückenspule und eine 2-Kanal-Oberflächen-spule wurden zum Signalempfang eingesetzt.

DE-FLASH-Projektionssequenz: In dieser Arbeit wurde erstmals eine DE-Auslese mit dem sog. *view angle tilting* (12, 13) kombiniert, um zwei Projektionen (dicke Anregungsschichten) aus unterschiedlichen Richtungen innerhalb eines TR-Intervalls aufzunehmen (14). Durch eine Modifikation der Momente des Schichtrefokussierungsgradienten $M_0(G_{SR})$, des Phasenkodiergradienten $M_0(G_P)$ und des Phasenkodier-Refokussiergradienten $M_0(G_{RP})$ sowie die Einführung eines neuen Gradienten $M_0(G_{STEREO}^s)$ konnte erreicht werden, dass die Phasenkodierrichtung vor und zwischen den Frequenzkodiergradienten um einen bestimmten Winkel $-\theta_{STEREO}/2$ bzw. $+\theta_{STEREO}/2$ gedreht wurde. Das grundlegende Sequenzdesign der DE-FLASH-Projektionssequenz ist in Abb. 1 dargestellt.

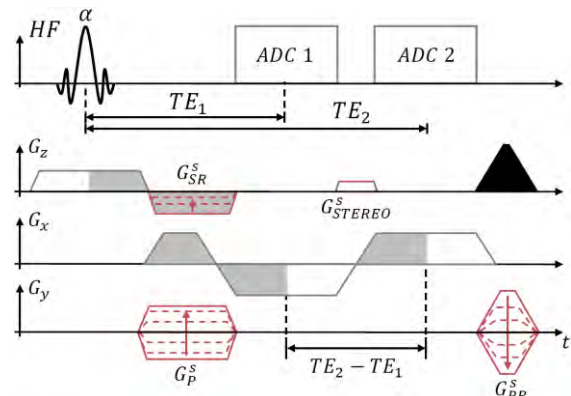


Abb. 1: Sequenzdiagramm der DE-FLASH-Projektionssequenz. Nach der Hochfrequenz-(HF)-Anregung einer dicken Bildgebungsschicht werden die Phasenkodiergradienten G_P so geschaltet, dass vor dem ersten Echo die Phasenkodierrichtung um die Frequenzkodierrichtung um einem Winkel von $-\theta_{STEREO}/2$ gedreht wird. Nach der ersten Datenaufnahme wird die Phasenkodierrichtung um $+\theta_{STEREO}$ gedreht. $M_0(G_{SR}^s)$, $M_0(G_{P}^s)$, und $M_0(G_{PR}^s)$ bezeichnen die neuen Gradientenmomente (rot), die sich aus den entsprechenden Gradienten der konventionellen DE-FLASH-Sequenz ohne *view angle tilting* über trigonometrische Funktionen berechnen lassen. Zusätzlich ist die Einführung eines weiteren Gradienten G_{STEREO}^s notwendig, um die Magnetisierung zu rephasieren.

Multiplanar-Rekonstruktion: Die mit der DE-FLASH-Projektionssequenz aufgenommenen Projektionen des Bifurkationsphantoms wurden zuerst durch Schwellwertbildung binarisiert. Die Skelettlinien wurden anschließend durch einen binären Ausdünnungsfilter aus den Projektionen extrahiert während die Durchmesser jeden Skelettpunktes durch eine Danielsson Distanztransformation (15) bestimmt wurden. Im zweiten Schritt (Biplanar-Rekonstruktion) wurde aus jedem Projektionspaar, die entsprechenden Skelettpunkte basierend auf der Epipolargeometrie (16) einander zugewiesen. Für jeden zugewiesenen Punkt wurde die 3D-Position sowie der

Durchmesser berechnet. Das uneindeutige Resultat dieser Biplanar-Rekonstruktionen wurde durch Rückprojektion auf die entsprechenden binäre Projektionen verifiziert. Traf dabei die Rückprojektion eines 3D-Punkts in alle Richtungen nicht alle binäre Masken, so wurde dieser verworfen. Schließlich wurden die verbleibenden 3D-Punkte mit Hilfe des Algorithmus von Kruskal (17) miteinander zu einem 3D-Blutgefäßbaum verbunden. Die 3D-Rekonstruktion aus vier gleichwinkligen Projektionen (2 Schichten mit jeweils einer DE-Auslese) wurde an einen mit Kontrastmittel (Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlin) gefülltem Bifurkationsphantom getestet und mit einem hochaufgelösten 3D-FLASH-Datensatzes ($0.2 \times 0.2 \times 0.4 \text{ mm}^3$) bzgl. mittlerer Skelettlinienabweichung d_s , mittlerer Radienabweichung d_R , Abstand des Bifurkationspunktes d_B , Hausdorffdistanz d_H (18) und Dice-Koeffizient d_C (19) quantitativ verglichen. Die Projektionsaufnahme erfolgte mit: $TR/TE_1/TE_2 = 5.5/1.6/3.7 \text{ ms}$, $\alpha = 30^\circ$, Matrix: 204×256 , FOV: $210 \times 210 \text{ mm}^2$, Schichtdicke: 70 mm , BW: 610 Hz/px , $\theta_{\text{STEREO}} = 22.5^\circ$, PPF: $5/8$, GRAPPA-Faktor 2 mit 35 Referenzlinien, $2/3$ line sharing und 75% asymmetrische Echoaufnahme.

MR-Stereoskopie: Hier wurde ein Ansatz von Moseley zur MR-Stereoskopie (10), welcher für Echtzeit-Anwendungen geeignet ist, weiterentwickelt und erstmals auf die stereoskopische Aufnahme und Darstellung von Blutgefäßen für intravaskuläre Interventionen angewandt. Zur Aufnahme der Stereobildpaare wurde die vorgestellte DE-FLASH-Projektionssequenz verwendet. Das Hintergrundsignal wurde durch Dephasierung entlang der Schichtselektionsrichtung unterdrückt (20). Die stereoskopische Darstellung erfolgte mit einem auf zirkularer Polarisierung basierendem 3D-LCD-Monitor (ZM-M215W, Zalman, Garden Grove, CA, USA). Das 3D-LCD-Display zirkular-polarisiert ungerade Bildzeilen rechts herum und gerade links herum. Die Trennung der Bildkanäle erfolgte mit einer Polarisationsbrille. Zur stereoskopischen Bildrekonstruktion wurden die ungeraden Zeilen des Bildes für das rechte Auge und die geraden Bildzeilen für das linke Auge zu einem Stereobild innerhalb der Aufnahmezeit eines DE-FLASH-Projektionspaars kombiniert (line-by-line). Für die Durchführung einer MR-geführten Intervention, ist es absolut notwendig, dass der Monitor in der Nähe der Magnetbohrung eingesetzt werden kann, da der Interventionalist für einen adäquaten Sichtkontakt direkt vor dem Monitor stehen muss. Der verwendete 3D-LCD-Monitor ist in seiner ursprünglichen Form nicht MR-

kompatibel wurde deshalb gegenüber der Larmoffrequenz des MR-Systems abgeschirmt. Nach der Konstruktion wurde mit einem Spektrum-Analysator (1093.4495.03, Rohde & Schwarz, München) das Emissionsspektrum im Bereich von 0,1–300MHz des Monitors gemessen, um zu testen inwieweit der Betrieb die Bildgebung beeinflusst.

Die Evaluation bzgl. des SNRs der MR-Stereoskopie-Methode erfolgte im Tierversuch unter Kontrastmittelinjektion (sediertes und beatmetes Hausschwein, kontinuierliche Projektionsaufnahme mit: $TR/TE_1/TE_2 = 4.2/1.3/2.6 \text{ ms}$; $\alpha = 20^\circ$, FOV = $263 \times 350 \text{ mm}^2$, Matrix = 154×256 , Schichtdicke = 40 mm , BW = 815 Hz/px , $\theta_{\text{STEREO}} = 10^\circ$, PPF = $6/8$, 75% asymmetrische Echoaufnahme, $2/3$ line sharing) und bei einem Trackingexperiment eines passiven Katheters in einem Aorten-Flussphantom (kontinuierliche Projektionsaufnahme mit: $TR/TE_1/TE_2 = 5.0/1.4/2.6 \text{ ms}$, $\alpha = 30^\circ$, FOV = $320 \times 320 \text{ mm}^2$, Matrix = 204×256 , Schichtdicke = 40 mm , BW = 1030 Hz/px , $\theta_{\text{STEREO}} = 12^\circ$, PPF = $6/8$, GRAPPA-Faktor 2 mit 35 Referenzlinien, $2/3$ line sharing und 75% asymmetrische Echoaufnahme). Die Tiefenwahrnehmung wurde während des Phantomexperiments durch 9 Freiwillige getestet.

Ergebnisse

Multiplanar-Rekonstruktion: Das Ergebnis des Phantomexperiments ist in Abb. 2 gezeigt.

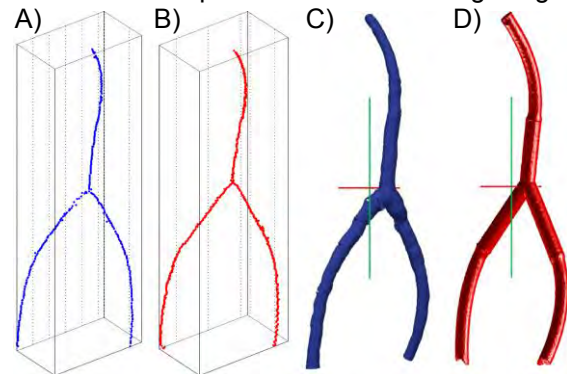


Abb. 2: Visueller Vergleich der 3D-Skelette A) und B) sowie der Volumenrepräsentationen C) und D) des Bifurkationsphantoms rekonstruiert mittels der 3D-Multiplanar-Rekonstruktion (blau) und des hochaufgelösten 3D-FLASH-Datensatzes (rot).

Die Aufnahmezeit der vier MR-Projektionen betrug 726 ms und die 3D-Rekonstruktion konnte für diesen Datensatz in 2.18 ms realisiert werden. Die quantitative Analyse ergab: $d_s = 1.0 \pm 0.5 \text{ mm}$, $d_R = 0.7 \pm 0.4 \text{ mm}$, $d_B = 2.2 \text{ mm}$, $d_H = 3.9 \text{ mm}$ und $d_C = 0.72$.

MR-Stereoskopie: Das mittlere SNR beim in vivo-Experiments betrug 10 (nach Subtraktion von Vorkontrastaufnahmen) bei einer Bildwiederholungsrate von 2.3 Hz . Das

ausgewählte Stereobildpaar ist in Abb. 3 abgebildet.

Stereobildpaare des Kathetertrackingexperiments sind in Abb. 4 gezeigt. Hier konnte eine Bildwiederholungsrate von 2.7Hz bei einer Auflösung von $1.6 \times 1.3 \text{ mm}^2$ erreicht werden. Das SNR der Stereobilder, welche die Kontrastmittelinjektion zeigen, betrug $4,8/3,8$ für die linke/rechte Ansicht.

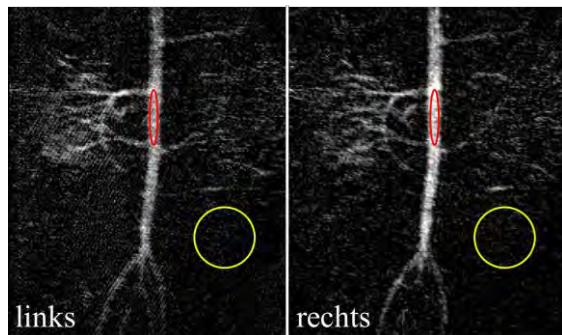


Abb. 3: Stereobildpaar der Hauptanreicherung des Kontrastmittels in der Aorta des Versuchstiers. ROIs für die SNR-Berechnung: Signal = rot, Rauschen = gelb.

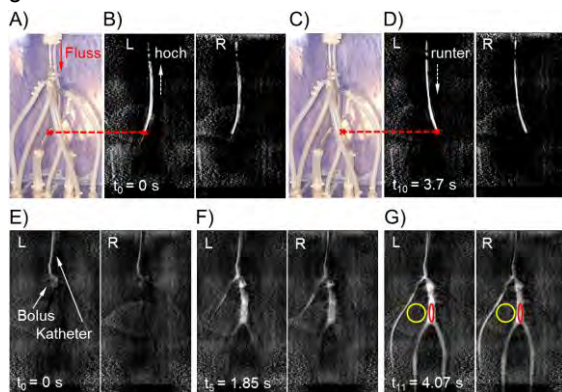


Abb. 4: A) und C) Foto des Aorten-Flussphantoms. B) und D) ausgewählte Stereobildpaare während der schnellen hoch- und runter-Bewegung des Kontrastmittel-gefüllten Katheters. E) - G) Ausgewählte Stereobilder der Kontrastmittelinjektion, die das Gefäßphantom mit Tiefeninformation abbilden. ROIs für die SNR-Berechnung: Signal = rot, Rauschen = gelb.

Die Spektrumanalyse zeigte, dass der sich an der Magnetbohrung in Betrieb befindliche abgeschirmte 3D-Monitor dasselbe Frequenzspektrum aufweist wie die Kontrollmessung ohne Monitor (Daten nicht gezeigt).

Alle 9 Freiwilligen konnten beim Betrachten eines Stereobilds einer Kontrastmittel-hauptanreicherung (nicht gezeigt) mit Polarisationsbrille die richtige 3D-Orientierung der Gefäßstrukturen benennen.

Discussion

Multiplanar-Rekonstruktion: Für intravasculäre Interventionen, beispielsweise zum

Positionieren eines Katheters, ist die räumliche und zeitliche Auflösung ausreichend, vorausgesetzt die Bildrekonstruktion kann in der gleichen Zeit realisiert werden. Die 3D-Rekonstruktion des Bifurkationsphantoms aus den vier gleichwinkligen MR-Projektionen wurde allerdings in 2,2s (CPU mit 3 GHz Taktfrequenz, 8GB RAM) berechnet. Für einen Einsatz bei intravasculären Interventionen dauert die 3D-Rekonstruktion noch zu lange und ist eine Größenordnung über der Aufnahmezeit der MR-Projektionen. Der Algorithmus kann hinsichtlich der Rekonstruktionszeit durch eine Parallelisierung des Codes noch weiter verbessert werden.

Die quantitative Analyse zeigte nur leichte Abweichungen zwischen den beiden 3D-Skeletten (im Mittel 1,0mm) und den zugehörigen Radien (im Mittel 0,7mm), die im Bereich der Auflösung der MR-Projektionen liegen ($0,8 \times 1,0 \text{ mm}^2$). Im ungünstigsten Fall betrug die Abweichung zwischen den 3D-Skeletten 4mm (Hausdorff-Distanz), das sich durch die nicht perfekten Verschlüsse des Bifurkationsphantoms erklären lässt, die sehr feine Strukturen am unteren Ende produzierten (vgl. Abb. 2D). Diese wurden bei der Schwellwertbildung der MR-Projektionen ausgeschlossen. Der Abstand zwischen den Bifurkationspunkten (2,2mm) muss durch eine Optimierung der Skelettierung weiter verbessert werden. Die implementierte multiplanare Verifikation (9) konnte die Biplanar-Rekonstruktion durch lediglich zwei weitere MR-Projektionen komplettieren und führte zu einer hohen Korrelation der 3D-Rekonstruktion zum hochauflösten FLASH-3D-Datensatz - quantifiziert durch einen Dice-Koeffizienten von 0,72.

MR-Stereoskopie: Die MR-Stereoskopie bietet einen großen Zeitvorteil gegenüber der konventionellen 3D-MR-Bildgebung, da die Aufnahme zweier 2D-MR-Bilder eine Größenordnung schneller ausgeführt werden kann als die zeitintensive Aufnahme eines 3D-Datensatzes (in 5-10 min). Im Gegensatz zur Aufnahme zweier zueinander verdrehter Bildgebungsschichten (11) besteht durch das *view angle tilting* eine hohe Korrelation zwischen der linken und rechten Ansicht und die beiden Ansichten werden mit Hilfe der DE-Technik nahezu gleichzeitig (≤ 2 ms Zeitdifferenz) akquiriert. Bei der stereoskopischen Rekonstruktion bleibt der native Kontrast der MR-Stereobildpaare erhalten. Die gewonnene Tiefeninformation von Blutgefäßen ist für intravasculäre Interventionen wichtig, um den Eingriff sicherer durchführen zu können

Bewegungsartefakte durch die mechanische Beatmung des Versuchstiers wurden wegen

der hohen Bildwiederholungsraten von 2,3Hz nicht beobachtet. Das SNR und die Bildwiederholungsrate sind für intravaskuläre Interventionen im Abdomen unter freier Atmung des Patienten ausreichend. Bei Interventionen in der Nähe des Herzens sind Bildwiederholungsraten von ≥ 10 Hz notwendig, die hier nicht erreicht werden konnten. Allerdings ist die gewonnene Information über die Blutgefäße dreidimensional, was mit diesen Bildwiederholungsraten in der vorliegenden Arbeit erstmals in Echtzeit erreicht wurde.

Beim Kathetertracking wurden die mit der DE-FLASH-Projektionssequenz aufgenommenen Stereobildpaare in Echtzeit auf einem MR-kompatiblen 3D-Monitor dargestellt. Der 3D-Monitor konnte direkt an der Magnetbohrung in Betrieb genommen werden, ohne die Bildgebung merkbar zu stören. Die Injektion des Kontrastmittels sowie die Bewegung des Kontrastmittel-gefüllten Katheters konnte mit einer hohen Bildwiederholungsrate (2,7Hz) verfolgt werden.

Für einen binären Kontrast ist ein SNR von 3,8 ausreichend, um die Ausbreitung des Kontrastmittelbolus mit hoher Genauigkeit nachverfolgen zu können.

Die unterschiedliche T_2 -Gewichtung zwischen linker und rechter Ansicht durch die DE-Auslese könnte möglicherweise die Tiefenwahrnehmung beeinflussen; das menschliche Gehirn erwartet von beiden (gesunden) Augen bis auf die Parallaxe identische Bilder (11). Die Analyse der Tiefenwahrnehmung durch 9 Freiwillige ergab jedoch, dass dieser Effekt klein sein muss, da die Gefäßstrukturen in allen Fällen mit Tiefenwahrnehmung empfunden werden konnte. Die Ergebnisse sind konsistent zu den Arbeiten von Julesz (21), die zeigen, dass die Tiefenwahrnehmung beim Menschen sehr robust ist.

Schlussfolgerung

Die entwickelten MR-Bildgebungsmethoden (DE-FLASH-Projektionssequenz, Multiplanar-Rekonstruktion, MR-Stereoskopie) und Hardwarekomponenten (MR-kompatibler 3D-Monitor) bedeuten einen wichtigen Schritt in der Ablösung der Röntgendurchleuchtung durch die MRT bei intravaskulären Interventionen (22 - 24). Es ist nun möglich, MRT-geführte Interventionen an abdominalen Blutgefäßen deutlich schneller und sicherer durchzuführen, da die gesamte Gefäßstruktur sehr schnell dreidimensional abgebildet werden kann. Weitere klinische Studien müssen zeigen, inwieweit die Methoden an individuelle Organregionen angepasst werden müssen.

References

1. Vano, E., et al. Patient dose in interventional radiology: a european survey. *Radiation protection dosimetry* 2008;129(1-3):39-45.
2. Griswold, M., et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (grappa). *Magn Reson Med* 2002;47(6):1202-1210.
3. Pruessmann, et al. Sense: sensitivity encoding for fast mri. *Magn Reson Med* 1999;42(5):952-962.
4. Schoenberg, S. *Parallel imaging in clinical MR applications*. Springer Verlag. 2007
5. Reiser, M. and Semmler, W. *Magnetresonanztomographie*. Springer; 1992
6. Feldkamp, L., Davis, L., and Kress, J. (1984). Practical cone-beam algorithm. *JOSA A* 1984;1(6):612-619.
7. Canero, C., et al. 3d curve reconstruction by biplane snakes. *Proceedings 15th International Conference on Pattern Recognition* 2000;4:563-566. IEEE.
8. Chen, S. and Carroll, J. Dynamic reconstruction of 3d coronary arterial trees based on a sequence of biplane angiograms. In *Proceedings of SPIE* 1997;3034:358.
9. Blondel, C., Malandain, G., Vaillant, R., and Ayache, N. (2006). Reconstruction of coronary arteries from a single rotational x-ray projection sequence. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2006;25(5):653-663.
10. Moseley, M. E., et al. Stereoscopic mr imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1989, 13(1):167-73.
11. Lang, F. *Basiswissen Physiologie*. Springer Medizinverlag. 2007
12. Guttman, M. A. and McVeigh, E. R. Techniques for fast stereoscopic mri. *Magn Reson Med* 2001;46(2):317-23.
13. Cho, Z., Kim, D., and Kim, Y.. Total inhomogeneity correction including chemical shifts and susceptibility by view angle tilting. *Med Phys* 1988;15:7.
14. Brunner, A., et al. (2011). Double echo stereoscopy for real-time magnetic resonance angiography. In *Proc. of the 28th Annual Meeting of ESMRMB* 2011;24:93.
15. Danielsson, P. Euclidean distance mapping. *Computer Graphics and image processing* 1980;14(3):227-248.
16. Hartley, R., Zisserman, A., and Ebrary, I. *Multiple view geometry in computer vision*. Cambridge Univ Press. 2003
17. Kruskal, J. On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem. *Proc. of the American Math society* 1956;7(1):48-50.
18. Huttenlocher, D., et al. Comparing images using the hausdorff distance. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1993;15(9):850-863.
19. Dice, L. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 1945;26(3):297-302.
20. Unal, O., et al. A rapid 2d time-resolved variable-rate k-space sampling mr technique for passive catheter tracking during endovascular procedures. *Magn Reson Med* 2005;40(3):356-362.

21. Julesz, B. (1964). Binocular depth perception without familiarity cues. *Science* 1964;145:356-362.
22. Brunner, A., et al. Two eyes see more than one: double echo stereoscopic mra for rapid 3d visualization of vascular structures. *Magn Reson Mater Phy* 2012; 1-8.
23. Brunner, A., et al. 3d-angiograms from 4 mr-projections: A quantitative analysis. In *Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM 2012*;1464.
24. Brunner, A., et al. An MR-compatible 3D Monitor for Real-time Stereoscopic MRA. *Proc. of the 9th International IMRI Symposium*. 2012

Susceptibility Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping at 3 Tesla and Beyond: New Approaches and Applications

Andreas Deistung^{1,*}

¹ Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology I, Center of Radiology, Jena University Hospital – Friedrich Schiller University Jena

Abstract: This work explores the potential and possibilities of novel, gradient-echo based MRI-techniques, namely susceptibility weighted imaging (SWI) and quantitative susceptibility mapping (QSM), to image brain structures and brain vasculature with high spatial resolution at different static magnetic field strengths ranging from 3T to 9.4T by exploiting the intrinsic magnetic susceptibility of brain tissue both qualitatively and quantitatively. These techniques are applied to characterize anatomy in healthy subjects and pathological tissue variations in patients suffering from glioblastoma and a preclinical mouse model.

Zusammenfassung: Die vorliegende Arbeit untersucht das Potential und die Möglichkeiten von neuen, Gradientenecho-basierten magnetresonanztomographischen Methoden, um Hirnstrukturen und Hirngefäße mit hoher räumlicher Auflösung bei unterschiedlichen magnetischen Feldstärken von 3T bis 9.4T unter Ausnutzung der intrinsischen magnetischen Gewebesusczeptibilität qualitativ darzustellen und quantitativ zu charakterisieren. Die angewandten neuen Methoden sind die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) und die quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM). Diese Techniken werden zur Charakterisierung der Hirnanatomie in gesunden Probanden und pathologischer Gewebeeränderungen in Glioblastompatienten und einem präklinischen Mausmodell eingesetzt.

It is a fundamental principle of physics that matter which is exposed to an external magnetic field, B_0 , is magnetized. The strength of this magnetization is described by the physical quantity magnetic susceptibility. If the magnetization is smaller than the applied magnetic field strength, it is called diamagnetism and the magnetic susceptibility is negative. Typically, biological tissue is diamagnetic, whereas the strength of the diamagnetism depends on the biochemical composition of the tissue and may vary about a few parts-per-million (ppm).

Since the magnetic susceptibility describes the direct reaction of the tissue on the applied static magnetic field it can be considered as one of the fundamental physical properties in magnetic resonance imaging (MRI). It has gained much attention in MRI because magnetic susceptibility variations of only a few parts-per-million introduce severe MR image artifacts [1, 2]. On the other hand, it also represents the basis for functional MRI [3] and offers important image contrasts that are useful for detecting endogenous storage iron [4] and calcium deposits [5].

Approximately 15 years ago, susceptibility weighted imaging (SWI), a technique that employs 3D gradient-echo (GRE) acquisition with first-order flow compensation along all three spatial directions, has been introduced to qualitatively assess susceptibility variations [6]. Meanwhile, this technique has been established as a routine neuroimaging MR tool for assessing venous abnormalities, degenerative diseases, and tumors of the brain [7] and it is in use in many imaging centers worldwide. Given the increasing interest in clinical SWI and ultrahigh field MRI ($B_0 \geq 7T$), reliable acquisition parameters of gradient-echo data useful for venous imaging with SWI for MRI systems from 1.5T to 9.4T as well as timely efficient SWI data acquisition are important.

Consequently, acquisition of susceptibility weighted (SW) images for depicting the venous cerebral vasculature at ultrahigh and clinical available magnetic field strengths was optimized. To this end, numerical simulations of the complex-valued gradient-echo signal decays for both a voxel traversed by a venous vessel and a tissue voxel (i.e., white matter or gray matter only) have been carried out [8]. Based on the two signal decays the venous contrast on SW images has been obtained and investigated with respect to the blood volume fraction (λ), angle of the vessel to B_0 (θ), and the ratio of in-plane voxel size and slice thickness (voxel aspect ratio) for static magnetic fields ranging from 1.5T to 9.4T. It was found that with higher field strengths the echo time at which the contrast was maximized shifts to

shorter values and that the vessel contrast increases (Fig. 1A). Taking into account different blood volume fractions ($\lambda \in [5\%, 25\%]$) and vessel orientations ($\theta \in [25^\circ, 90^\circ]$) for imaging with a voxel aspect ratio of 3 optimal echo times, TE_{opt} , were determined for different magnetic field strengths. Plotting these optimal echo times as a function of magnetic field strength, revealed the expected A/B_0 relationship (Fig. 1B); emphasizing that adjustment of echo time becomes more important with higher field strengths due to the narrowing of the range of high venous contrast (Fig. 1A). Hence, with increasing magnetic field strengths venographic information may be obtained with shorter acquisition times and/or the higher signal may be invested to increase spatial resolution and, thus, the sensitivity toward smaller veins. For instance, compared to field strength clinically in use, at 9.4T images with substantially improved venous contrast throughout the whole brain were obtained which even delineated smallest medullary veins with diameters about 100 – 200 μm .

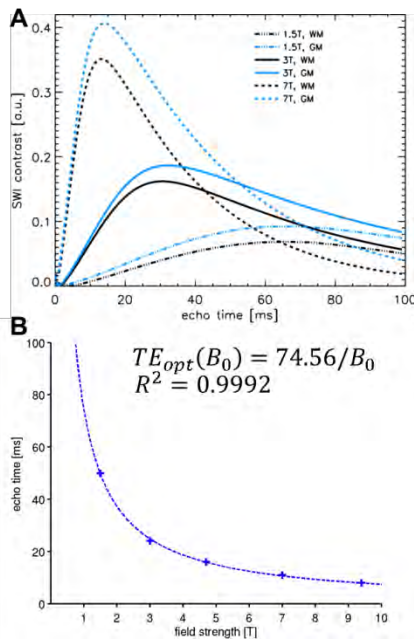


Fig. 1: Numerical simulations of the SWI contrast between a vessel containing voxel and white (WM) and gray matter (GM) for 1.5 T, 3 T and 7 T ($\theta = 90^\circ$, $\lambda = 15\%$, susceptibility difference between blood and surrounding tissue = 0.46 ppm, aspect ratio = 4) are presented in A. The highest SWI contrast is obtained with echo times of 12 ms – 14 ms at 7 T, 24ms – 32 ms at 3 T and 50 ms – 70 ms at 1.5 T. The dependence of the optimal echo time (TE_{opt}) for imaging veins with SWI on the magnetic field strength is plotted in B. The +-symbols in B are the optimal echo times obtained by numerical simulation at a specific field strength (aspect ratio = 3) and the blue dashed curve is the fit curve of the model A/B_0 to $TE_{opt}(B_0)$.

The numerical simulations of venous SWI contrast also revealed that echo times longer

than 24 ms are particularly suitable for venous imaging at lower magnetic field strengths ($B_0 \leq 3\text{T}$) (see Fig. 1A). Concomitant with these rather long echo times is a long period of data sampling inactivity prior to the gradient echo readout. Hence, in this work, this inactive period was exploited to simultaneously acquire data of the cerebral arterial and venous vasculature by combining the two established techniques of time-of-flight (ToF) MR angiography and SWI into a new dual echo MRI sequence (ToF-SWI sequence, Fig. 2) [9].

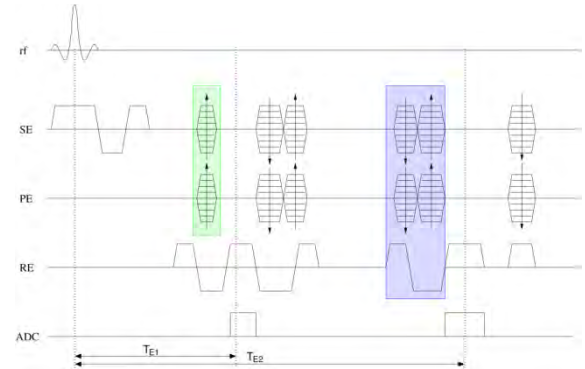


Fig. 2: ToF-SWI pulse sequence. Scheme of the ToF-SWI sequence showing the rf-pulse (rf), readout encoding gradients (RE), phase encoding gradients (PE) and slice encoding gradients (SE). After the first echo the zero-order and first-order moments of the gradients are compensated, a prerequisite for variable and independent adjustment of the parameters for the second flow compensated echo. The green and blue boxes highlight gradient activity that is adjustable by the user to select different strategies of flow compensation for the first and second echoes, respectively.

This ToF-SWI sequence is based on an rf-spoiled, 3D gradient echo sequence which was extended by a second echo. Additionally, the sequence was extended by applying established methods that improve arterial delineation, such as asymmetric echo readout of the first echo, multiple overlapping of thin slab acquisition (MOTSA) [10], a ramped flip angle [11], and additional venous saturation pulses to reduce venous contamination in the ToF echo. The gradient activity before the two echoes, indicated by the green and blue boxes in Fig. 2, are independently user-selectable. These gradient activity can be adjusted to achieve echo readout without flow compensation, with flow compensation in readout direction only, or 3D flow compensation to investigate the need of 3D first-order flow compensation for simultaneous imaging of cerebral arteries and veins. The examinations revealed that arteriograms obtained with partially compensated and fully flow compensated ToF echo presented overall the same arterial contrast, whereas certain arteries (e.g., middle cerebral arteries) with strong pulsatile flow produced more significant signal voids in the fully flow compensated ToF

data due to the longer echo time. Since such signal voids bear the risk to mimic a nonexistent arterial stenosis, usage of partial flow compensation of the ToF echo is suggested. In contrast, 3D flow compensation is required for the second echo because the period between spatial encoding (before the first echo) and readout of the SWI echo is relatively long that caused signal voids in arteries if flow compensation was not applied in all three spatial directions. Hence, the ToF-SWI sequence with a partially flow compensated first echo and a 3D flow compensated second echo enables timely optimized simultaneous acquisition of cerebral arterial and venous blood vessels with high spatial resolution without the need to administer a contrast agent (Fig. 3). One of the main advantages of this approach is that both vascular systems are intrinsically co-registered and do not require realignment. This opens the door for determining the topologic relationship between both arterial and venous vessels and pathologies.

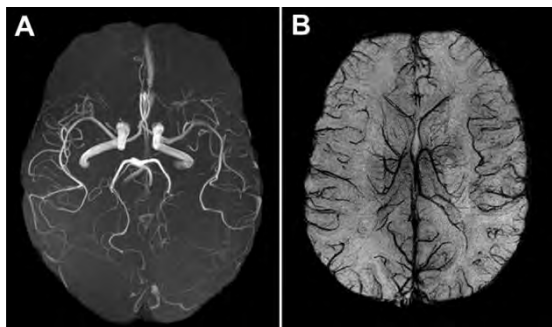


Fig. 3: ToF-SWI at 3T. Maximum intensity projection of the whole volume of the first echo and minimum intensity projection of susceptibility weighted images over 13.2mm are presented in transverse view in A and B, respectively.

Despite its clinical significance one limitation of SWI, however, is that the method is both non-quantitative and non-local by its very nature. In contrast to this, the recently introduced method of quantitative susceptibility mapping (QSM) overcomes the qualitative nature of SWI [12]. QSM solves the inverse problem of determining susceptibility from the local magnetic field derived from GRE phase images and yields quantitative maps of the magnetic susceptibility distribution of tissue providing a novel local and quantitative MRI contrast. Although QSM can be considered as the naturally occurring further development of SWI [13], several steps are required for integrating QSM into daily clinical routine. The first step involves studying both the structure and the pattern of anatomical structures seen on susceptibility maps in healthy subjects. Hence, the second part of the presented work investigates the potential of high-resolution quantitative susceptibility mapping *in vivo* to assess subtle varia-

tions in the tissue microstructure at the ultra-high field strength of 7T by comparing quantitative susceptibility maps with conventional gradient-echo imaging approaches (magnitude and phase imaging, mapping of the effective transverse relaxation rate (R_2^*)) [14]. The investigations revealed that high-resolution magnetic susceptibility maps of the human brain exhibited superb contrast that allowed the identification of substructures of the thalamus, midbrain and basal ganglia, as well as of the cerebral cortex. These were consistent with histology but not generally visible on magnitude, phase or R_2^* images. The susceptibility maps also enabled direct visualization of the size and location of common target structures for deep brain stimulation, including substantia nigra pars reticulata, ventral intermediate nucleus, subthalamic nucleus, and the substructure of the internal globus pallidus. Exemplarily, the different GRE-based image contrasts showing the basal ganglia are presented in Fig. 4.

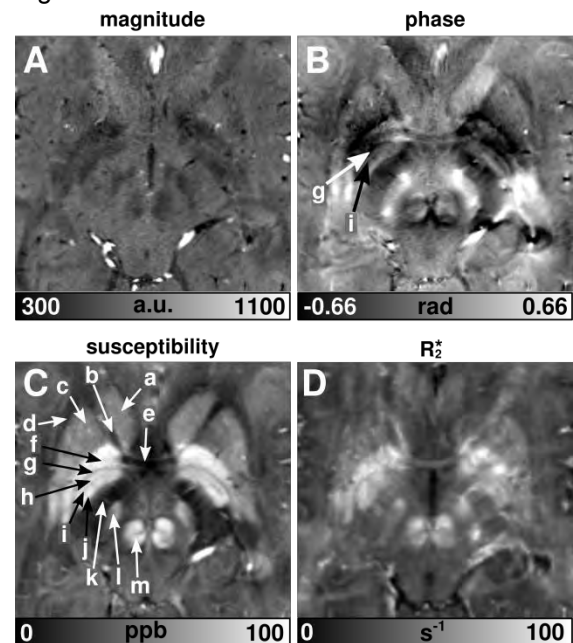


Fig. 4: Gradient-echo imaging of the basal ganglia. Transverse sections of magnitude, phase, susceptibility, and R_2^* images of a healthy volunteer are shown in (a) to (d), respectively. The susceptibility map clearly reveals: a – head of the caudate nucleus, b – anterior limb of internal capsule, c – putamen, d – external capsule, e – anterior commissure, f – external globus pallidus, g – lamina pallidi medialis, h – pallidum mediale externum (external segment of internal globus pallidus), i – lamina pallidi incompleta, j – pallidum mediale internum (internal segment of internal globus pallidus), k – posterior limb of internal capsule, l – subthalamic nucleus, and m – red nucleus.

To assess the biophysical source that mainly determines the anatomical contrast in GRE-based images, the values of magnetic susceptibility and R_2^* measured across a multitude of

volumes-of-interest, distributed over the brains of equal-aged subjects ($n=9$), in white and gray matter have been correlated. The linear regression analysis between magnetic susceptibility and R_2^* ($r=0.93$) supported the notion that both R_2^* and magnetic susceptibility provide linear measures for iron content in GM [14]. In contrast to the R_2^* relaxation rate, which increases with the concentration of both iron [15] and myelin [16], magnetic susceptibility shows a different dependence on the concentration of these substances, i.e., higher magnetic susceptibility values with increasing iron concentration [17] and lower magnetic susceptibility values with increased myelin [12]. Hence, increased amounts of diamagnetic myelin, such as in WM, significantly lessened the linear correlation between R_2^* and magnetic susceptibility ($r=0.79$). Consequently, image contrast on R_2^* and susceptibility maps appears complementary and qualitative analysis of these two contrasts yields relative information about the underlying variation of iron and myelin, respectively.

To gain insight into the iron and myelin composition of the cerebral cortex, the distribution of both magnetic susceptibility and R_2^* across the cortical GM were investigated for the first time. To this end, a non-heuristic surface-based analysis approach was applied by employing automatic cortical surface modeling of an additional T_1 -weighted data set [18] and a probabilistic atlas of Brodmann areas (PALS-B12 atlas) [19]. Both magnetic susceptibility and R_2^* values differed substantially across cortical GM depending on the anatomic regions (Fig. 5). Statistical analysis revealed a significant difference only between the hemispheres in BA3 (sensory cortex) and BA11 (orbitofrontal area) for the R_2^* values. Distributions of magnetic susceptibility resembled subdivision defined by the probabilistic Brodmann atlas with homogeneous regions of increased magnetic susceptibility in certain areas such as Brodmann area (BA) 3 (primary somatosensory cortex), BA4 (primary motor cortex), and BA42 (auditory association cortex). These regions exhibited increased R_2^* values that also coincided with the boundaries determined by the probabilistic Brodmann atlas. Other regions exhibited quite heterogeneous distributions of magnetic susceptibility and/or R_2^* such as in BA6 (premotor cortex) and BA40 (supramarginal gyrus). Cortical mapping of magnetic susceptibility and R_2^* values revealed noticeable increases in the primary sensorimotor and auditory cortices (see arrows in Fig. 5). This approach will certainly help to better understand the structural composition of the cerebral cortex *in vivo* and, thus, may lead to advances

in the relationship between structure and functional roles of cortical gray matter.

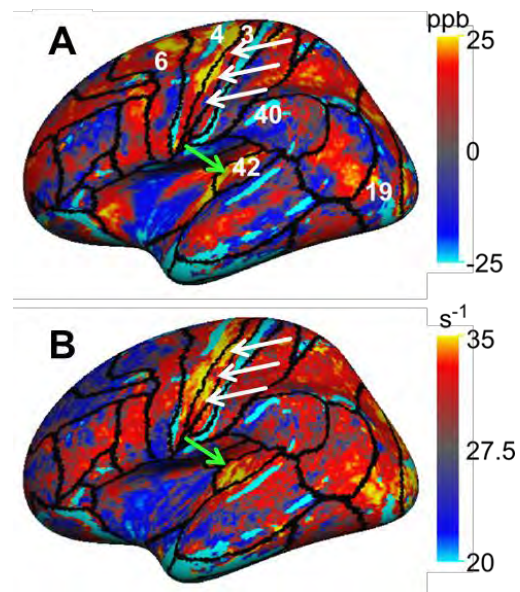


Fig. 5: Cortical Mapping. Average magnetic susceptibility differences, $\Delta\chi$, (with respect to frontal white matter) and average R_2^* values across 7 right-handed subjects overlaid onto the inflated white matter surface of the left hemisphere (lateral view) are presented in A and B, respectively. The black boundaries indicate the boundaries of the probabilistic Brodmann areas. Regions without reliable susceptibility differences and R_2^* values are colored cyan, i.e., indicated by $\Delta\chi < -25$ ppb and $R_2^* < 20$ s^{-1} . Increased $\Delta\chi$ and R_2^* values are visible in the vicinity of the central sulcus (white arrows) and in the auditory cortex (green arrow). The numbers denote the corresponding Brodmann area.

The third part of the presented work explores initial approaches to apply QSM to identify and characterize pathological variations of brain tissue. The preliminary investigations encompass imaging examinations of patients suffering from glioblastoma and preclinical experiments on a mouse model suited for assessing pathologies associated with cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease.

The results of these pilot studies are promising in that quantitative susceptibility mapping enables non-invasive differentiation between blood and calcium deposits by employing the fact that calcium deposits are more diamagnetic and blood deposits are more paramagnetic with respect to healthy brain tissue [20]. Utilizing this magnetic classification of lesions, 46 patients suffering from glioblastoma were investigated in a joint study with the Heidelberg University Hospital. Among the patients with newly diagnosed glioblastoma ($n=14$) all intratumoral susceptibility inclusions corresponded to regions with increased magnetic susceptibility, indicating blood deposits (Figs. 6A and 6B). This was supported by hematoxylin and eosin

(H&E) stains. No calcifications were observed in the newly diagnosed patients. Calcifications have only been observed in 3 of 32 patients treated with radio-chemotherapy (Figs. 6C and 6D). The reliable identification of calcifications with MRI-based methods is highly desirable since CT scans are usually not available for routine and follow-up examinations, whereas the presence of calcifications may be predictive for an oligodendroglial component [21] and may be associated with both response to therapy and improved outcome after therapy with bevacizumab [22].

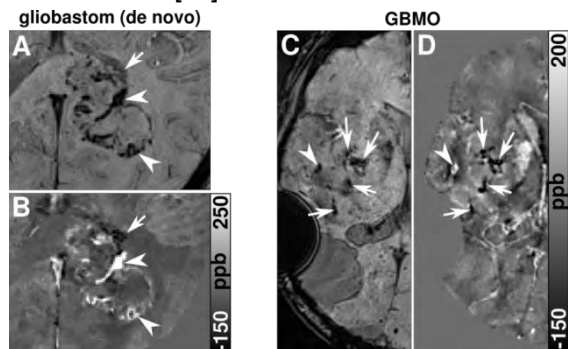


Fig. 6: Susceptibility weighted images (A, C) and susceptibility maps (B, D) of patients with a newly diagnosed glioblastoma (A, B) and a glioblastoma with an oligodendroglial component (GBMO) after radiochemotherapy (C, D). The arrow heads indicate intratumoral paramagnetic susceptibility inclusions. The arrows mark the diamagnetic choroidal plexus and diamagnetic intratumoral susceptibility inclusions produced by calcium deposits in newly diagnosed glioblastoma and a GBMO, respectively.

Investigations on the different GRE-based contrasts (magnitude, phase, SWI, QSM) of the transgenic arc-A β mouse, conducted with the ETH and University of Zurich, revealed cerebral microhemorrhages but no amyloid- β deposits. Although amyloid- β plaques in patients and transgenic mouse models of Alzheimer's disease have been reported to contain iron [23], amyloid- β plaques of the arcA β mouse did not stain positive with Prussian blue indicating absence of iron. Apart from the lesions caused by microhemorrhages the brain tissue displayed homogeneous in the magnitude images indicating that the transverse relaxation rates of A β plaques in arcA β mice are similar to the parenchyma.

In conclusion, applying gradient-echo MR imaging at ultrahigh field strengths with novel approaches to exploit the intrinsic magnetic susceptibility of tissue makes it possible to image and characterize healthy and pathological brain tissue in a unique way. Both SWI and QSM offer great potential for further clinical applications by not only revealing qualitative but additional quantitative information that may to serve as a biomarker for assessing brain diseases.

Acknowledgement

I would like to thank Prof. Jens Hauelsen, Prof. Jürgen R. Reichenbach, Prof. Robert Turner, Dr. Jan Klohs, Dr. Rolf Pohmann, Dr. Alexander Radbruch, Dr. Alexander Rauscher, Dr. Andreas Schäfer, Dr. Ferdinand Schweser, Dr. Jan Sedlacik, Dr. Jörg Stadler, and the German Research Foundation for support.

References

- Bellon EM, Haacke EM, Coleman PE, Sacco DC, Steiger DA, Gangarosa RE. MR artifacts: a review. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:1271–1281.
- Jezzard P, Clare S. Sources of distortion in functional MRI data. *Hum Brain Mapp* 1999;8:80–85.
- Ogawa S, Lee T, Kay A, Tank D. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9868–9872.
- Haacke EM, Cheng NYC, House MJ, Liu Q, Neelavalli J, Ogg RJ, Khan A, Ayaz M, Kirsch W, Obenaus A. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:1–25.
- Yamada N, Imakita S, Sakuma T, Takamiya M. Intracranial calcification on gradient-echo phase image: depiction of diamagnetic susceptibility. *Radiology* 1996;198:171–178.
- Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger D, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR-venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology* 1997;204:272–277.
- Haacke EM, Reichenbach JR, Xu Y. MRI Susceptibility Weighted Imaging: Basic Concepts and Clinical Applications. John Wiley & Sons; 2011.
- Deistung A, Rauscher A, Sedlacik J, Stadler J, Witoszynskij S, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging at ultra high magnetic field strengths: Theoretical considerations and experimental results. *Magn Reson Med* 2008;60:1155–1168.
- Deistung A, Dittich E, Sedlacik J, Rauscher A, Reichenbach JR. ToF-SWI: Simultaneous time of flight and fully flow compensated susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:1478–1484.
- Parker DL, Yuan C, Blatter DD. MR angiography by multiple thin slab 3D acquisition. *Magn Reson Med* 1991;17:434–451.
- Atkinson D, Brant-Zawadzki M, Gillan G, Purdy D, Laub G. Improved MR angiography: magnetization transfer suppression with variable flip angle excitation and increased resolution. *Radiology* 1994;190:890–894.
- Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using MRI signal phase: An approach to in vivo brain iron metabolism? *Neuroimage* 2011;54:2789–2807.
- Reichenbach JR. The future of susceptibility contrast for assessment of anatomy and function. *Neuroimage* 2012;62:1311–1315.
- Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, Reichenbach JR. Toward in vivo histology: A comparison of quantitative susceptibility mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage* 2013;65:299–314.
- Langkammer C, Krebs N, Goessler W, Scheurer E, Ebner F, Yen K, Fazekas F, Ropele S. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology* 2010;257:455–462.
- Lee J, Shmueli K, Kang BT, Yao B, Fukunaga M, van Gelderen P, Palumbo S, Bosetti F, Silva AC, Duyn JH. The contribution of myelin to magnetic susceptibility-weighted contrasts in high-field MRI of the brain. *Neuroimage* 2012;59:3967–3975.
- Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, Sommer K, Reishofer G, Yen K, Fazekas F, Ropele S, Reichenbach JR. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage* 2012;62:1593–1599.
- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuro-anatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–355.
- van Essen DC. A Population-Average, Landmark- and Surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage* 2005;28:635–662.
- Anderson HC. Calcification processes. *Pathol Annu* 1980;15:45–75.
- He J, Mokhtari K, Sanson M, Marie Y, Kujas M, Huguet S, Leuraud P, Capelle L, Delattre JY, Poirier J, Hoang-Xuan K. Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:863–871.
- Bähr O, Hattinen E, Rieger J, Steinbach JP. Bevacizumab-induced tumor calcifications as a surrogate marker of outcome in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol* 2011;13:1020–1029.
- Meadowcroft MD, Connor JR, Smith MB, Yang QX. MRI and histological analysis of beta-amyloid plaques in both human Alzheimer's disease and APP/PS1 transgenic mice. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:997–1007.

Beschleunigung und Kalibrierung von Phasenkontrast-MRT

Daniel Giese^{1,2}

Department of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London, UK
Institute for Biomedical Engineering, University and ETH Zürich, Switzerland
Currently: Institut und Poliklinik für radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum Köln
daniel.giese@uk-koeln.de

Abstract: Phase-contrast MRI in a clinical setting remains hampered by its intrinsic long scan times as well as its limited accuracy. The present work focuses on these two limitations by presenting a spatio-temporal constrained image reconstruction tailored to phase-contrast images and analysing the effects of uncompensated eddy-currents using a magnetic field monitoring device. The successful application of both techniques in-vivo demonstrates the clinical feasibility and robustness with great potential for future adaptation in a routine clinical setting.

Zusammenfassung: Flussmessungen mittels Phasenkontrast-MRT sind bisher in der klinischen Routine nur bedingt anwendbar. Dies liegt vor allem an der langen Scanzeit wie auch der limitierten Genauigkeit. In der vorliegenden Arbeit wurden Methoden entwickelt um diese Einschränkungen zu minimieren: ein Algorithmus zur Rekonstruktion von unterabgetasteten Phasenkontrastdaten wird vorgestellt. Des Weiteren wurde eine Magnetfeldkamera angewandt um Wirbelstromeffekte zu charakterisieren und dadurch zu korrigieren. Die Anwendung beider Methoden in-vivo und deren Robustheit bestätigt deren klinische Anwendbarkeit in der Routine.

Einleitung

Funktionelle MRT, darunter die Phasenkontrast-MRT versprechen zusätzlich zur morphologischen Bildgebung eine frühzeitige Erkennung und erfolgreiche Behandlungsplanung von kardiovaskulären Erkrankungen. Veränderungen in Blutflussparametern wie der Pulswellengeschwindigkeit oder der Druckgradienten sind von hohem Interesse. Vor allem in Patienten mit angeborenen Herzfehlern ist die quantitative und qualitative Auswertung von Flussparametern und Mustern interessant, um angemessene Interventionen zu planen.

Eine der Haupteinschränkungen der zeitaufgelösten Phasenkontrast-MRT besteht in einer langen Scanzeit. Für eine vollabgetastete, das gesamte Herz abdeckende, 3-dimensionale Flussmessung

mit einer isotropen räumlichen Auflösung von 3mm und einer zeitlichen Auflösung von 50ms wird eine Scanzeit von über einer Stunde benötigt (ohne Navigator-Effizienz).

Die mangelnde Genauigkeit der Technik stellt eine weitere Einschränkung dar. Untersuchungen ergaben, aufgrund von auftretenden Wirbelstromeffekte nach ein/aus Schalten der Magnetfeldgradienten, einen klinisch nicht zu vernachlässigenden Fehler[1].

Beide Limitierungen wurden im Verlauf dieser Arbeit untersucht und Methoden zu deren Lösung vorgeschlagen. Im Folgenden Abstract werden zwei Teilarbeiten der im Rahmen der Dissertation durchgeführten Projekte vorgestellt (die dazugehörigen Publikationen sind [2-4]):

- Ein Algorithmus zur Rekonstruktion von unterabgetasteten Phasenkontrastdaten wurde entwickelt [2]. Dieser wurde mit retrospektiv unterabgetasteten Daten validiert und in-vivo angewandt. Eine Analyse der verschiedenen Rekonstruktionsparametern wurde durchgeführt. In-vivo Ergebnisse in Probanden und Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnten die Anwendbarkeit von 8-fach unterabgetasteten Flussaufnahmen in der klinischen Routine zeigen [3].
- Mithilfe dynamischer Magnetfeldproben wurden Wirbelstromeffekte in Phasenkontrastakquisitionen gemessen, analysiert und korrigiert [4]. Hochfrequente Oszillationen in den Wirbelströmen lassen auf einen durch Vibrationen des Systems hervorgerufenen Effekt schließen. Mit einer zusätzlichen Kalibrationsmessung kann der Fehler auf einen Wert unterhalb der klinisch relevanten Grenze von 0.5% des verwendeten *Vencs* reduziert werden, ohne auf bildbasierte Nachverarbeitungsalgorithmen zurückgreifen zu müssen.

Methoden

k-t PCA mit Kompartimenten:

In den meisten *k-t* Rekonstruktionsalgorithmen (*k-t* SENSE/BLAST/GRAPPA) werden die unterabgetasteten Daten im zeitlichen Fourier-Raum entfaltet [5-7]. Im Gegensatz dazu werden in der *k-t* PCA Methode zeitliche Basisfunktionen aus den Daten selbst definiert [8]. Der Vorteil bei der Entfaltung besteht nicht nur in einer stärkeren Komprimierung (i.e. geringere Überlappung der gefalteten Replika), sondern auch darin, dass räumliche Kompartimente definiert werden können, die jeweils unterschiedliche Basisfunktionen aufspannen. Die zum jeweiligen Kompartiment zugeschnittenen Basisfunktionen führen daher zur verbesserten Konditionierung des Inversionsproblems (die mathematische Beschreibung ist in [2] nachzulesen). Vor allem für Phasenkontrastdaten ist dies vorteilhaft da Phasendaten zeitlich eindeutige Verläufe aufweisen: statisches Gewebe - null Phase, wenig/kein Signal - zufällige Phase, bewegtes Gewebe - konstante und/oder stetig verändernde Phase. Der Effekt ist in Abb. 1 dargestellt.

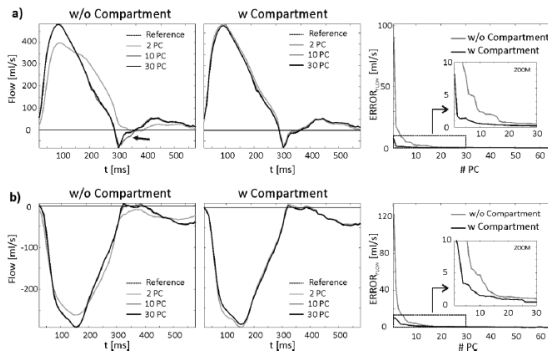


Abb. 1: Flusskurven der aufsteigenden (a) und absteigenden (b) Aorta, rekonstruiert mithilfe von 2, 10 oder 30 Basisfunktionen ohne (w/o) und mit (w) 3 Kompartimenten. Die rechten Plots zeigen die Flussquantifizierungsfehler mit und ohne Kompartimente als Funktion der benutzten Basisfunktionen.

Die Aufnahme- und Rekonstruktion einer unterabgetasteten 2D Phasenkontrastaufnahme mit der präsentierten Rekonstruktionsmethode (*k-t* PCA+) ist in Abb. 2 schematisch dargestellt: auf den Trainingsdaten (geringe räumliche, volle zeitliche Auflösung) werden 3 Kompartimente definiert und die jeweiligen Sets von zeitlichen Basisfunktionen berechnet (B_{AA0} , B_{DA0} , B_{Rest}). Zur Rekonstruktion der Kompartimente werden die jeweiligen Basisfunktionen benutzt.

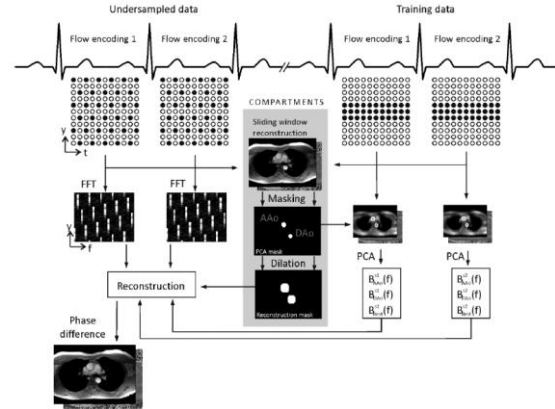


Abb. 2: Schema zur *k-t* PCA+ Aufnahme und Rekonstruktion bei unterabgetasteten 2D Phasenkontrastdaten.

Beschleunigte 3D Flussbildung

Eine klinische Studie (10 gesunde Probanden und 10 Patienten mit angeborenen Herzfehlern) wurde durchgeführt um *k-t* PCA bei 8-facher Unterabtastrate mit zeitaufgelösten 3D Flussdaten zu validieren. Dabei wurden 2D Flussdaten in verschiedenen Gefäßen als Referenz aufgenommen und Flussparameter mit den beschleunigten 3D Flussdatensätzen verglichen (eine detaillierte Beschreibung der Methoden und des Patientenkollektivs ist in [3] nachzulesen).

Magnetfeldmessungen in PC-MRI:

Um die Wirbelstromeffekte zu charakterisieren und zu korrigieren wurde eine Magnetfeldkamera benutzt (Abb. 3). Diese besteht aus 16 mikroskopischen Magnetfeldproben, angebracht auf einer Kugel (Durchmesser: 20cm). Das Auslesen der MR Signale dieser 16 örtlich verteilten Proben erlaubt es, nach einer Basistransformation, die Magnetfelddynamik räumlich zu entwickeln. Mithilfe der hohen zeitlichen Auflösung der Probenphasenverläufe kann somit auf die gemessenen Magnetfeldgradienten geschlossen werden und der *k*-Raum berechnet werden [9]. Eine detaillierte Beschreibung der in diesem Projekt entwickelte und angewandte Korrekturmethode für Phasenkontrastdaten ist in [4] nachzulesen. In-vivo Experimente wurden auf 2D Phasenkontrastdaten in der aufsteigenden Aorta und der Pulmonalis durchgeführt. Dabei wurde die vorgeschlagene Korrekturmethode mit einer bildbasierten Nachbearbeitungsmethode [10] verglichen. Als Referenzkorrekturmethode wurde die Phantom-Korrekturmethode [11] genommen (i.e. Wiederholung des Scans mit einem statischen Phantom und Subtraktion der Phasenkontrastdaten von den in-vivo Daten).

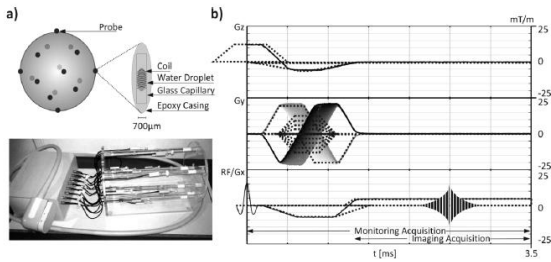


Abb. 3: Schema und Foto der Magnetfeldkamera sowie ein Sequenzdiagramm einer 2D Phasenkontrastaufnahme mit den nominellen (gestrichelt) wie auch mit den Proben gemessenen (voll) Gradienten (verschiedene Grauwerte entsprechen verschiedenen Phasen- und Flusskodierschritten).

Ergebnisse

k-t PCA mit Kompartimenten:

Simulationsergebnisse der Rekonstruktion sind in Abb. 4 gezeigt. Die vorgeschlagene Methode (*k-t* PCA+) wurde mit *k-t* PCA (ohne Kompartimente) wie auch mit *k-t* SENSE verglichen. Der Einfluss des Unterabtastfaktors (R) und der Anzahl Trainingsdatenprofile auf den Flussfehler ist dargestellt.

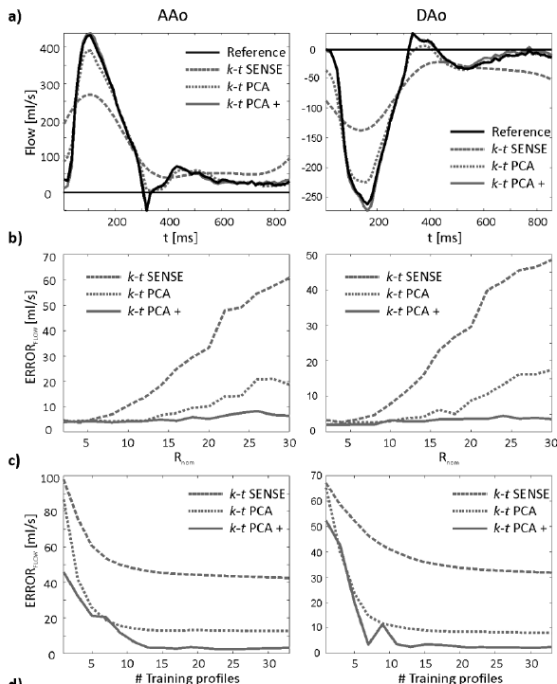


Abb. 4: Simulationsergebnisse für Flusskurven in der aufsteigenden (AAo) und absteigenden (DAo) Aorta. a) Flusskurven mit einem Beschleunigungsfaktor von 16 und 11 Trainingsprofilen. b)-c): Flussfehler als Funktion des Beschleunigungsfaktors und der Anzahl Trainingsprofilen. *Reference* entspricht dem vollabgetasteten Datensatz.

Prospektiv unterabgetasteten 2D Flussdaten sind in Abb. 5 dargestellt und mit einem vollabgetasteten Datensatz verglichen (*Free*

Breathing). Auch hier wird die Methode (*k-t* PCA+) mit *k-t* PCA und *k-t* SENSE verglichen.

Eine detailliertere Analyse und weitere Ergebnisse können aus [2] entnommen werden.

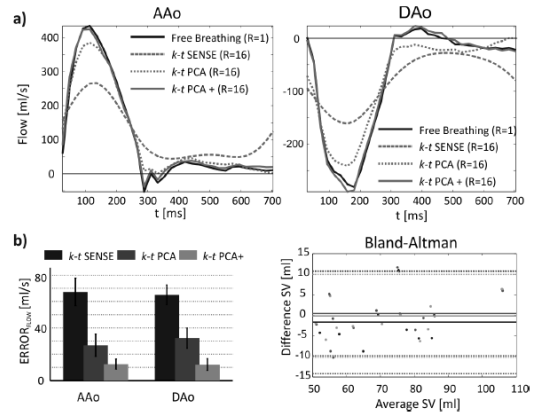


Abb. 5: a) Unterabgetastete Flussdaten, rekonstruiert mit *k-t* PCA+, *k-t* PCA und *k-t* SENSE verglichen mit einem vollabgetasteten Datensatz (*Free Breathing*). b) Kumulierte Flussfehler in allen sechs Probanden mit dem dazugehörigen Bland-Altman Plot des Schlagvolumens für die *k-t* PCA+ Methode.

Beschleunigte 3D Flussbildung:

Abb. 6 zeigt die Bland-Altman Analyse der quantifizierten Flussdaten in allen gemessenen Gefäßen der 10 Probanden und 10 Patienten.

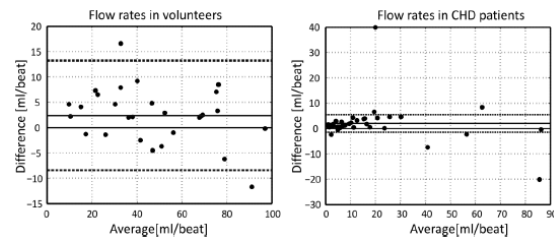


Abb. 6: Bland-Altman Plots der gemessenen Flusswerte aus den unterabgetasteten 3D Flussbildern, verglichen mit den 2D Flussdaten in 10 Probanden (links) und 10 Patienten (rechts).

Abb. 7 zeigt qualitative Flussmuster in 5 verschiedenen Patienten (genaue Beschreibung in [[3]). Patienten a) – f) sind 4 verschiedene pädiatrische Patienten in den 3 Stufen einer vollen (fenestrierten) Fontan-Operation. a) befindet sich im ersten Stadium (Norwood I – Intervention) wobei ein Shunt zwischen Arteria Subclavia und Pulmonalis gelegt wurde (Blalock-Taussig-Shunt). Stark zirkulierende Flussmuster sind zu sehen mit einem ungleichmäßig verteilten Fluss in die rechte und linke Pulmonalis. b)-c) zeigen zwei verschiedene Patienten im 2. Stadium der Fontan-Operation (Hemi-Fontan). Auch hier sind zirkulierende Flussmuster sowie

ungleichmäßige Verteilung des Flusses in die Pulmonalis zu erkennen. d) zeigt die aufsteigende Aorta von Patient c). e)-f) sind zwei Patienten nach der finalen Intervention (fenestrierte Fontan-Operation) mit zirkulierenden Flussmustern, ungleichmäßigen Verteilungen in die Pulmonalis sowie schnellem Fluss durch die Fenestrierung. g)-f) ist ein Patient mit einer Fallot'schen Tetralogie bei dem eine Erweiterung der Pulmonalis zu einer Insuffizienz der Pulmonalklappe in der Diastole zu erkennen ist.

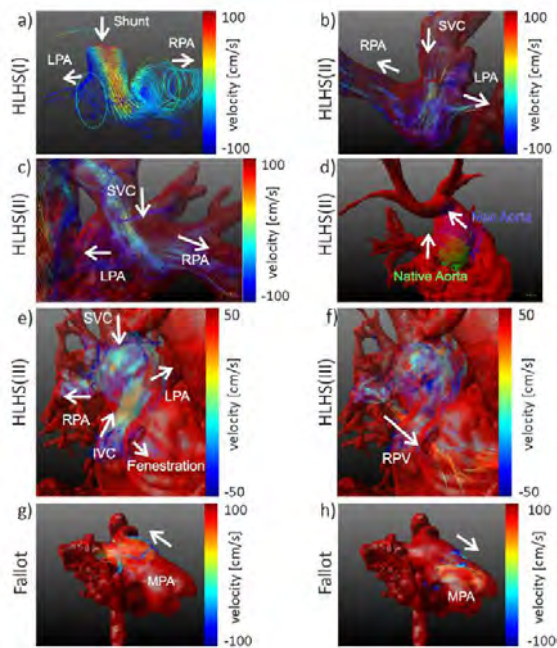


Abb. 7: Blutfluss-Darstellung mittels Particle Traces in 5 Patienten. HLHS: Hypoplastic Left Heart Syndrome. a) HLHS Patient nach der Implantation eines Blalock-Taussig Shunts. b)-d) HLHS Patienten nach der Hemi-Fontan Intervention. e)-f) HLHS Patienten nach der Fontan Intervention. g)-h) Patient mit einer Fallot'schen Tetralogie an zwei verschiedenen Zeitpunkten des Herzzyklus.

Magnetfeldmessungen in PC-MRI:

Abb. 8 und 9 zeigen Ergebnisse der Wirbelstrommessungen und deren Korrektur in Phasenkontrastdaten. Abb. 8 zeigt hochskalierte Phasenkontrastdaten (auf $\pm 2\%$ des Vencs) eines statischen Phantoms, aufgenommen mit verschiedenen Parametern (a-d) mit und ohne Korrektur. Horizontale (1) und vertikale (2) Profile durch das Phasenbild zeigen den Effekt vor und nach Korrektur. In Abb. 9 ist die Phasendifferenz aller Magnetfeldproben während eines TRs zu sehen. Der Zeitpunkt 0 bezieht sich auf den Zeitpunkt des RF-Pulses. Das Akquisitionsfenster der Sequenz findet zwischen 2ms und 3.5ms statt. Die Phasenkontrastbilder zeigen unkorrigierte und korrigierte Bilder bei verschiedenen Echozeiten

(TE1, TE2, TE3). Horizontale (1) und vertikale (2) Profile sind geplottet. Der obere rechte Plot zeigt das Frequenzspektrum der Oszillationen während des Akquisitionsfensters.

Abb. 10 zeigt eine Zusammenfassung der in-vivo Ergebnisse in allen 5 Probanden. Gezeigt sind Abweichungen im Schlagvolumen der Aorta und der Pulmonalis im Vergleich zu der Referenz-Korrekturmethode (wiederholte Phantom-Messung) für die unkorrigierten (*uncorrected*), die vorgeschlagen (*monitor corrected*) sowie eine bildbasierte (*static fit corrected*) Methode, gezeigt.

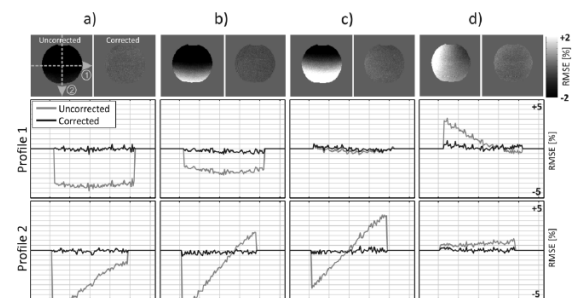


Abb. 8: Unkorrigierte und mithilfe von Magnetfeldproben korrigierte Phasenkontrastbilder für verschiedene Aufnahmeparameter und Geschwindigkeitskodierrichtungen (a-d) (Details in[4]).

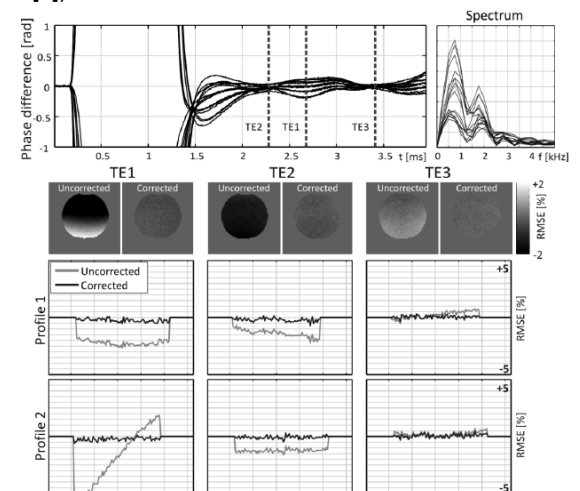


Abb. 9: Gemessene Oszillationen der Phasendifferenzen aller Proben zeigen ein Frequenzspektrum im Bereich von 1kHz. Unkorrigierte und korrigierte Phasenkontrastbilder mit verschiedenen Echozeiten verdeutlichen die Oszillierenden Wirbelstromeffekte.

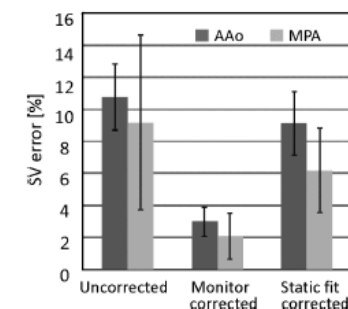


Abb.10: Zusammenfassung der in-vivo Ergebnisse: prozentuale Abweichungen des Schlagvolumens bei verschiedenen Korrekturen.

Diskussion

In dieser Arbeit wurden zwei der Haupteinschränkungen von MRT-Phasenkontrastmessungen untersucht: die lange Scanzeit sowie die limitierte Genauigkeit.

Um beschleunigte Aufnahmen zu erlauben wurde ein Rekonstruktionsalgorithmus entwickelt. Dieser ermöglicht eine Unterabtastrate von 8 mit vernachlässigbaren

Fehlern in der Flussquantifizierung. 3D Flussdaten in Probanden und Patienten konnten mit der neuen Technik innerhalb von 10-15 Minuten aufgenommen (inklusive Navigatoreffizienz), und somit die klinische Anwendung der Technik erleichtert werden.

Um Wirbelstromeffekte zu identifizieren und zu korrigieren, wurden Magnetfeldproben benutzt. Mithilfe einer Kalibrationsmessung konnten die Fehler auf unter 0.5% des Vencs reduziert werden. Des Weiteren wurden die Oszillationen des MR Systems als Hauptursache der Hintergrundphase identifiziert. Dies könnte die bisher erfolglosen Versuche erklären, Sequenzparameter zu finden, die zu minimalen Hintergrundphasen führen [12]. Auch ist in Zukunft mit dieser Methode eine einmalige, individuelle Kalibrierung des MRT Systems für die Minimierung von Wirbelstrom-induzierten Hintergrundphasen denkbar.

Referenzen

1. Gatehouse, P., et al., *Flow measurement by cardiovascular magnetic resonance: a multi-centre multi-vendor study of background phase offset errors that can compromise the accuracy of derived regurgitant or shunt flow measurements*. J Cardiovasc Magn Reson, 2010. **12**(1): p. 5.
2. Giese, D., T. Schaeffter, and S. Kozerke, *Highly undersampled phase-contrast flow measurements using compartment-based k-t principal component analysis*. Magnetic Resonance in Medicine, 2012. **69**(2): p. 434-443.
3. Giese, D., et al. *Highly Accelerated 4D MR Flow Measurements in Congenital Heart Disease*. in *Proc Intl Soc Mag Reson Med*. 2012. Melbourne, Australia.
4. Giese, D., et al., *Analysis and correction of background velocity offsets in phase contrast flow measurements using magnetic field monitoring*. Magnetic Resonance in Medicine, 2012. **67**(5): p. 1294-1302.
5. Tsao, J., P. Boesiger, and K. Pruessmann, *kt BLAST and kt SENSE: dynamic MRI with high frame rate exploiting spatiotemporal correlations*. Magn Reson Med, 2003. **50**(5): p. 1031-1042.
6. Huang, F., et al., *k-t GRAPPA: a k-space implementation for dynamic MRI with high reduction factor*. Magn Reson Med, 2005. **54**(5): p. 1172-84.
7. Jung, B., et al., *Parallel MRI with extended and averaged GRAPPA kernels (PEAK-GRAPPA): optimized spatiotemporal dynamic imaging*. J Magn Reson Imaging, 2008. **28**(5): p. 1226-32.
8. Pedersen, H., et al., *k-t PCA: temporally constrained k-t BLAST reconstruction using principal component analysis*. Magn Reson Med, 2009. **62**(3): p. 706-16.
9. Barmet, C., et al., *A transmit/receive system for magnetic field monitoring of in vivo MRI*. Magn Reson Med, 2009. **62**(1): p. 269-76.
10. Lankhaar, J.W., et al., *Correction of phase offset errors in main pulmonary artery flow quantification*. J Magn Reson Imaging, 2005. **22**(1): p. 73-9.
11. Chernobelsky, A., et al., *Baseline correction of phase contrast images improves quantification of blood flow in the great vessels*. J Cardiovasc Magn Reson, 2007. **9**(4): p. 681-5.
12. Rolf, M.P., et al., *Sequence optimization to reduce velocity offsets in cardiovascular magnetic resonance volume flow quantification-A multi-vendor study*. J Cardiovasc Magn Reson, 2011. **13**(1): p. 18.

Characterization of brain functional and structural connectivity changes in a mouse model of demyelination

Neele Saskia Hübner^{1,2,*}, Anna Mechling^{1,2}, Hsu-Lei Lee¹, Marco Reisert¹, Thomas Bienert¹, Jürgen Hennig¹, Dominik von Elverfeldt¹ and Laura-Adela Harsan¹

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

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

* Corresponding Author: neele.huebner@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Our study addresses for the first time the functional connectivity changes in the cuprizone mouse model of white matter pathology. With resting-state functional MRI, performed at high magnetic field (7T) and using the CryoProbe technology, we explore the mouse brain functional connectivity in normal and pathological conditions. Combined with Diffusion Tensor Imaging and T2 weighted investigations a complex picture about functional and structural network remodeling as well as morphological alterations is obtained for the demyelinated mouse brain.

Zusammenfassung: Mit dieser Arbeit wurden erstmalig die funktionellen Veränderungen der Hirnkonnektivität im Maus Modell für Erkrankungen der weißen Hirnsubstanz untersucht. Die Studie wurde an einem 7T Hochfeld-Gerät mit einer speziell an den Mauskopf angepasster Kryospule durchgeführt. Mittels der funktionellen MRT im Ruhezustand (resting-state) wurde die funktionelle Konnektivität im Maushirn im gesunden und erkrankten Zustand aufgenommen und verglichen. Durch zusätzliche Kombination mit Diffusions-Tensor-Bildgebung und fiber tracking Resultaten konnte ein vielseitiger Einblick in die Veränderungen der funktionellen und strukturellen Netzwerke im demyelinisierten Gehirn gewonnen werden.

Motivation

Brain functional connectivity (FC) impairments were recently detected using resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) in patients with Multiple Sclerosis (MS) (1). Rs-fMRI acquisitions detect intrinsic low frequency fluctuations of the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) signal in the brain and temporal correlation of these fluctuations is used as an indirect measure of simultaneous neuronal activity and therefore functional connectivity (2). Detailed examination and follow-up of brain connectivity alterations following demyelination could bring

insight about the underlying mechanisms of myelin disorders and could also have a predictive value for the evolution of the pathology. Exploring with rs-fMRI the functional network fluctuations in animal models of demyelination could therefore reveal important translational information about the disease course and the recovery possibilities. We combined this technology with the investigation of the structural brain connectivity via Diffusion Tensor Imaging (DTI) and fiber tracking, and so reconstructing the white matter tracts (3). Data presented here is obtained from the cuprizone mouse model of demyelination, which is a well established and extensively used model for white matter pathology, with a chronic state of the disease induced after twelve weeks of cuprizone treatment (4).

The main goal of our study was to follow up longitudinally the functional and structural connectivity features in cuprizone demyelinated mice. Whole mouse brain neuronal networks were probed in severe demyelinated and control animals, performing rs-fMRI and DTI at 7 Tesla and employing a mouse head adapted cryoprobe. For rs-fMRI data analysis, Independent Component Analysis (ICA) and ICASSO (5) were combined. Partial correlation analysis and graph theory (6) were used to look for pathologically induced FC alterations. Additionally, seed based analysis was performed at both functional and structural levels, using as seed regions the elementary functional clusters detected with ICA. Such a strategy allowed a comparative insight into functional and structural network remodeling in demyelinated mouse brain.

Materials and Methods

Animal setup: Demyelination was induced in 8-week old female C57BL/6 mice (n=8) during 0.2% cuprizone feeding for 12 weeks. Rs-fMRI and DTI was performed in demyelinated mice at the end of cuprizone treatment and in age-matched control mice (non treated). Duplicates for each group were kept in the same conditions of housing and treatment and were

used for brain histopathological examination. Histological analysis was performed to confirm demyelination pathology via combined myelin and oligodendocyte staining, using as markers myelin basic protein (MBP) and carbonic anhydrase II (CA II) respectively.

Data Acquisition: All acquisitions were performed with a 7 T small bore animal scanner (Biospec 70/20, Bruker, Germany) and a mouse head adapted cryocoil (MRI CryoProbe, Bruker, Germany). Animals were initially moderately anesthetized using a subcutaneous medetomidine injection of 0.3 mg per kg body weight in 100 μ l 0.9% NaCl-solution. After a 15 min delay, continuous s.c. medetomidine infusion of 0.6 mg per kg body weight in 200 μ l per hour was applied to the animals throughout the rs-fMRI sessions while continuously monitoring blood oxygen saturation and body temperature for maintaining constant levels. Rs-fMRI was performed using a single shot Gradient Echo EPI (TE/TR = 10 ms/1700 ms) sequence. The whole mouse brain (excluding the cerebellum) was covered using 12 slices with a slice thickness of 0.7 mm, a field of view of 192 x 12 mm² and an acquisition matrix of 128 x 80. The obtained image resolution was 0.15x0.15x0.7 mm³. 200 volumes were recorded in interlaced fashion for each run. For morphological T2-weighted and DTI acquisitions, anesthesia was changed to 1,5% isoflurane in 1 liter oxygen/h. T2-weighted images were acquired using a RARE sequence (TE/TR = 25 ms/6514 ms), 48 slices of 0.3 mm thickness, sampling in interlaced fashion, and 2 averages. An acquisition matrix of 256 x 196 and a field of view of 1.3 x 1 cm² led to a spatial resolution of 0.5x0.5x0.3 mm³. DTI data was acquired with a 4 shot DT-EPI (TE/TR = 27 ms/3750 ms) sequence, and using diffusion gradients applied along 30 non-collinear directions, a b_{factor} of 1000 s/mm², diffusion gradient's duration and separation of 4 ms (δ) 10 ms (Δ) respectively. 15 brain slices of 0.5 mm thickness were obtained with a field of view of 1.5 x 1.2 cm² and an acquisition matrix of 160 x 128, resulting in an image resolution of 93.75x93.75x 500 μ m³.

Data Analysis: For direct comparison of rs-fMRI, DTI and fiber tracking results, an initial processing step was implemented in MATLAB for spatial co-registration (using a previously generated mouse brain template) of the rs-fMRI data and the mouse brain parametric maps derived from DTI (fractional anisotropy (FA) maps; fiber density (FD) maps, radial and axial diffusivity maps). For evaluating the mouse brain functional connectivity, rs-fMRI data was further analyzed using the MATLAB Toolbox for statistical parametric mapping

(SPM8) and the MATLAB tool GIFT (Group ICA of fMRI Toolbox, v1.3i, Calhoun et al.). Several preprocessing steps were involved including motion correction and smoothing with a full width at half-maximum Gaussian kernel of 0.4x0.4x1 mm³. Group ICA was performed with the datasets of all animals, asking for 100 components and the algorithmic reliability and robustness was tested with ICASSO. Time courses of the obtained 100 ICA components were further used for partial correlation (PC) analysis, separately performed for the cuprizone treated and control mouse groups. This resulted into two PC matrices, averaged across the demyelinated and the control group, respectively. These graphs represented the ICA components (brain region) as nodes, and assigned the degree of correlation in their response profile (weight). From this, the normalized strength for each node was calculated. Graph theory including fine tuning (7) was further used for calculating the modularity (Q: as a measure of segregation of global mouse brain functional network) and the shortest path length (SPL: as a measure of functional integration). In order to identify the mouse brain functional hubs another parameter was introduced: the diversity, measuring the extent of the inter-modular connectivity of a node (independent component). Nodes with above mean normalized strength and above mean diversity were considered as hubs and were comparatively analyzed for controls and cuprizone treated animals. In parallel, seed analysis (8) was performed for checking the interhemispherical connectivity at both functional and structural levels. The selected seeds were left and right primary somatosensory cortices – barrel fields (S1BF), clearly delineated as independent components using 100 ICA. Post-processing of the DTI data and fiber tracking was performed as described previously (9) using the in house developed DTI&FiberTool software package. The diffusion tensor was calculated for each voxel and the three eigenvalues (λ_1 , λ_2 , λ_3) measured along the three eigenvectors (e_1 , e_2 , e_3) were derived. Different diffusion tensor parametric maps were generated, including fractional anisotropy (FA), axial (λ_1) and radial ($[\lambda_2+\lambda_3]/2$) diffusivities. A global fiber tracking algorithm was applied for mapping the whole mouse brain anatomical connectivity. From these axonal pathways, fiber density maps were generated and specific tracts were selected choosing as seeds the ICA derived component regions for S1BF right and left hemispheres.

Results and Discussion

Severe demyelination was induced after twelve weeks of cuprizone treatment visible via contrast loss in T2 weighted images of cuprizone treated mice (Fig.1B) when compared to controls (Fig.1A), along major white matter tracts such as corpus callosum and external capsule (Fig.1B - arrows). Myelin and oligodendrocyte loss (Fig.1D) was confirmed by immunofluorescence staining on histological brain sections via reduced MBP and CA-II expression in the external capsule of cuprizone treated mice (Fig.1D) compared with controls (Fig.1C).

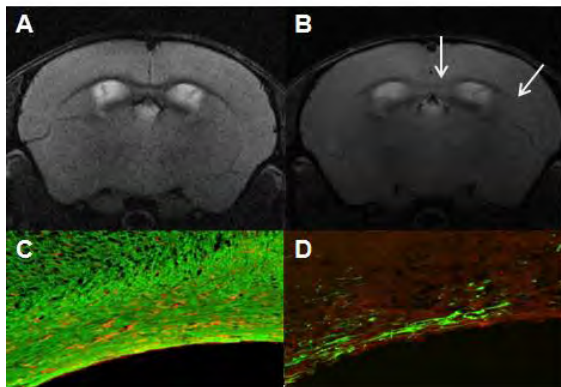


Fig.1: Demyelination of the corpus callosum during Cuprizone treatment visible in T2-weighted MRI images (B- arrows) and histological staining (C,D) for myelin (green) and oligodendrocytes (red) of the mouse brain. (A,C) control animals (B,D) Cuprizone treated animals

100 component group ICA revealed bilateral (bi-hemispherical) and unilateral patterns of resting state functional connectivity which could be assigned to anatomically well-defined brain regions, down to distinct, individually detected brain nuclei (Fig.2). A high stability and reproducibility of the resulting activation patterns were assessed using the ICASSO algorithm. The inter-component connective relationship was comparatively evaluated in demyelinated and control groups by using Partial Pearson correlation. Group specific (demyelinated vs control) weighted undirected matrices were generated, taking in account only positively correlated and statistically significant connections. The normalized

strength of positive connectivity was therefore obtained for each region (independent component). Higher normalized mean connectivity strength (0.2243) was obtained for the cuprizone group when compared to the control group (0.1986). Group-related variations in the connectivity strength between specific brain areas were also observed. Graph theory was further applied using the obtained ICA components as nodes and their connectivity strength as edges to generate the modular structure of demyelinated and control brain functional connectivity. Important differences were observed in the association of the independent components forming specific functional modules, suggesting a remodeling of brain functional connectivity following demyelination. Additionally, a higher number of modules were obtained in the brains of cuprizone treated mice, indicating a higher degree of functional segregation.

To get more specific information about the functional network changes, the diversity of each brain region (component) included in one particular module was calculated. This parameter provided information about their inter-modular connectivity. Components with above mean normalized strength and above mean diversity were considered as network hubs while having strong connections to other components and at the same time a high inter-modular connectivity and therefore being likely to dominate functional connectivity. Less hub regions were identified for the cuprizone treated animals and only one third of the hub regions were identical to the hub regions obtained for the control group. Specific hubs for cuprizone treated animals are shown in Figure 2 and might have developed as results of compensatory mechanisms. The regions included the unilateral left primary somatosensory cortex forelimb and hindlimb region (Fig.2A), unilateral left piriform cortex (Fig.2B), a region serving the olfaction; unilateral right inferior colliculus (Fig.2C) a region involved in auditory-somatosensory interaction; and the retrosplenial granular cortex for both - left (Fig.2D) and right (Fig.2E) hemispheres.

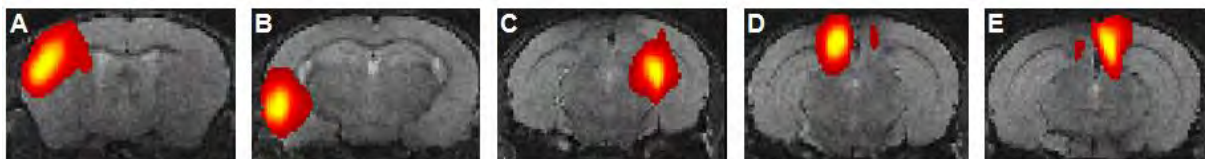


Fig. 2: Specific hub regions for cuprizone treated mice: (A) primary somatosensory cortex forelimb and hindlimb region (B) piriform cortex (C) inferior colliculus (D) retrosplenial granular cortex- unilateral left (E) retrosplenial granular cortex - unilateral right

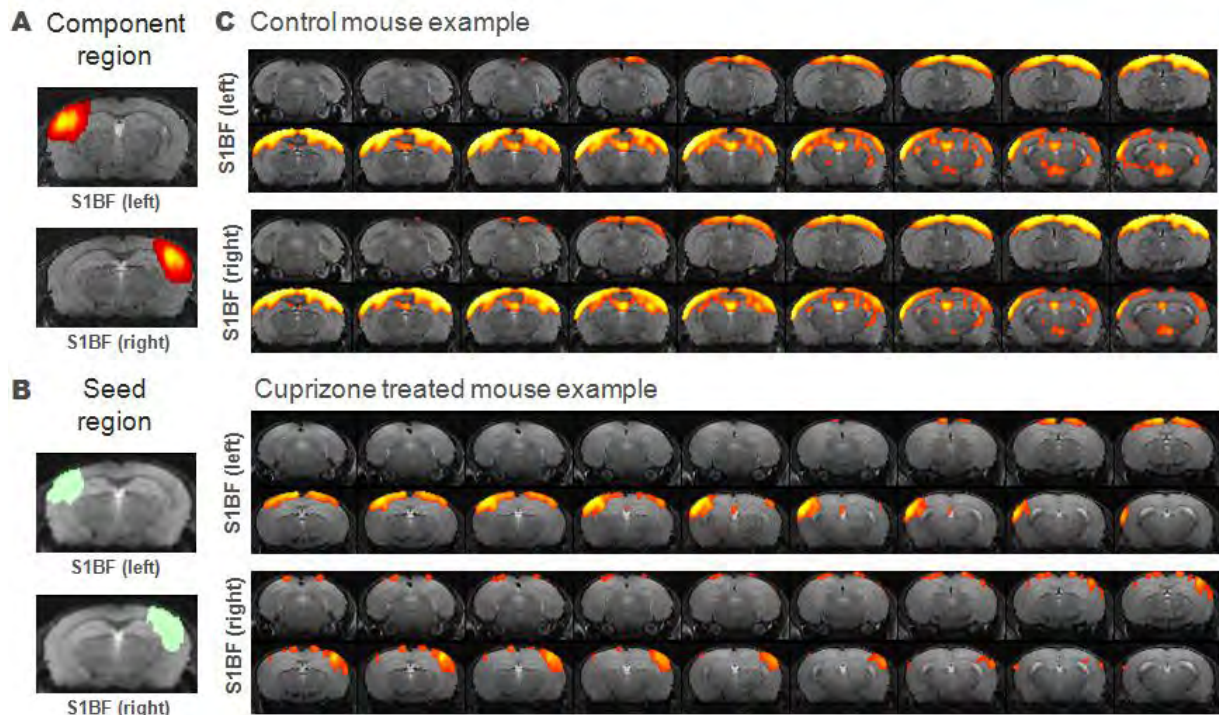


Fig. 3: Independent component analysis resulted in unilateral components for the region S1BF (A) which were chosen as region of interest - seeds (B) for seed correlation analysis (C). The seed correlation results obtained in a cuprizone treated and a control mouse is displayed for each selected seed. Reduced bilateral pattern of connectivity is observed in the cuprizone treated mouse brain, suggesting decreased inter-hemispherical functional connectivity subsequent to demyelination. Abbreviation: S1BF: primary somatosensory cortex, barrel field

Furthermore, based on the observation of severe demyelination along the corpus callosum in the cuprizone treated mice, the interhemispherical callosal functional connectivity was tested using seed correlation analysis. Left and right S1BF areas identified with 100 ICA (Fig 3A), were used as seed regions (Fig. 3B). With this procedure, the correlation between the mean time course of a seed region and the time courses of all other voxels in the brain were investigated, having as a result all the brain regions being simultaneously active with the seed brain region. Figure 3C, exemplifies the seed correlation results for a control and a demyelinated mouse, showing activation pattern of regions within bregma ~ -4.2 to ~ -1.6 according to the Paxinos mouse brain atlas (10) being at the same time active with the seed region. For the control mouse, not only the seed region showed activation but also cortical regions of the other hemisphere showed a similar time course of the BOLD signal. In contrary, a heavily reduced bilateral activation pattern is observed for the cuprizone treated mouse compared with the control mouse, suggesting reduced inter-hemispherical functional connectivity. It is however to mention that within group variability was also obtained and the displayed results were not consistent for all mice of one group. As previously mentioned, the somatosensory

cortices are brain areas interhemispherically connected via the corpus callosum (11), a region severely demyelinated during cuprizone treatment (see Fig.1). Myelin loss leads to imperfect axonal signal conduction because of an impaired potential of correct membrane depolarization and repolarization of demyelinated axons. Therefore, a reduced myelination of the fibers along the corpus callosum is likely to minimize interhemispheric communication, as suggested by seed correlation results exemplified in Fig. 3C. The observed within group variability for the cuprizone treated mice could have its origin in a different demyelination extent in each mouse and a subsequent different reorganization of the brain to compensate for the reduced propagation of action potentials along the less myelinated axons of e.g. the corpus callosum.

We were further interested if the observed functional connectivity modifications in the cuprizone treated mice might reflect structural connectivity alterations. Therefore, the same seed areas (S1BF left and right) were used for selecting – from the whole mouse brain fibers reconstructed with the global fiber tracking algorithm – only the fibers crossing these specific brain regions (Fig.4C). The structural connectivity results for the mice also exemplified in Fig. 3 are given in Fig. 4C. A trend of lower number of fibers emerging from the seeds and passing through the corpus

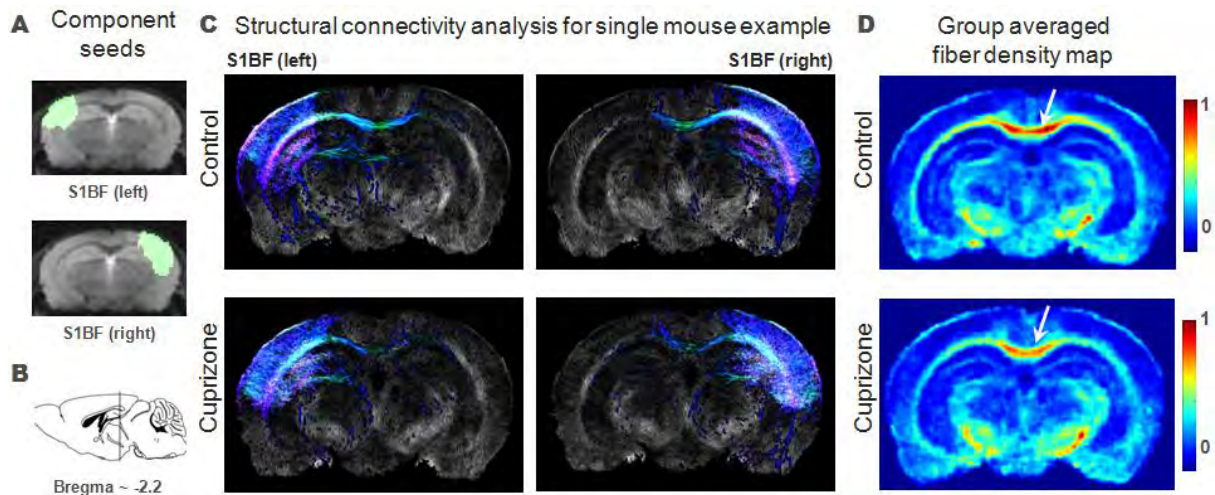


Fig.4: Exemplification of seed based structural connectivity results, derived from DTI and fiber tracking data. A global fiber tracking algorithm was applied for reconstructing the whole mouse brain fiber tracts. Independent component analysis derived seeds regions (A) representative for S1BF right and left hemispheres were used as fiber selection areas, and the fibers crossing these specific brain regions are mapped in panel C (for a control and a cuprizone treated animal). Results are displayed at bregma~ -2.2 (B) according to the Paxinos mouse brain atlas (10). Reduced number of fibers passing through the corpus callosum to the contralateral hemisphere in the cuprizone treated mouse (lower panel) is noticed. Group averaged fiber density maps (D) confirm this finding showing lower values along the corpus callosum in the cuprizone treated group (arrows). Abbreviation: S1BF: primary somatosensory cortex, barrel field

callosum to the contralateral hemisphere was observed for the cuprizone treated mouse (Fig.4C, lower panel). Group averaged fiber density maps (Fig.4D) confirmed these finding showing lower values along the corpus callosum in the cuprizone treated group. Taken together, these results suggest that regions with altered structural connectivity show subsequent modifications or remodeling of the functional connectivity (Fig.3). However, the causal link is still to be further investigated.

Conclusion

Our study, performed at high magnetic field (7T) and using the CryoProbe technology, demonstrates the potential of rs-fMRI in probing the mouse brain functional connectivity in normal and pathological conditions. Combined with DTI and T2 investigations, a complex picture about functional and structural network changes as well as morphological changes can be obtained. Here, we address for the first time the functional connectivity changes in the cuprizone mouse model of demyelination. We could show that additionally to the already known microstructural alterations at the myelin and axonal level (12), a large scale reorganization of functional connectivity network takes place. These pathology induced functional connectivity alterations include a different association of brain regions (components) to form functional modules, coexistent with a higher degree of functional segregation (increased number of modules), reduced inter-modular connectivity (less hubs) and important changes in the

location of the functional connectivity hubs (different brain areas defined as hub). Reduced interhemispheric functional connectivity is not specific for all cuprizone treated mice which might be related to differences in demyelination extent because of possible individual variations in the cuprizone intake. It would now be of interest to analyze the functional network in different demyelination states or maybe in another demyelination model e.g. the EAE mouse model of Multiple Sclerosis to better clarify how differences in demyelination extent influence functional connectivity. In addition, to better understand the underlying mechanism of the network reorganization, further work should now address the precise identification of compensatory responses.

References

1. Rocca MA et al., Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology*, 2010, 74(16):1252-9
2. Ogawa S et al., Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 1990, 14:68-78
3. Mori S and Zhang J, Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 2006, 51(5):527-39
4. Matsushima GK and Morell P, The neurotoxicant, cuprizone, as a model to study demyelination and remyelination in the central

- nervous system. *Brain Pathol.* 2001, 11(1):107-16
5. Himberg J et al., Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*, 2004, 22(3):1214-22
 6. Rubinov M and Sporns O, Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 2010, 52(3):1059-69
 7. Newman ME, Modularity and community structure in networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(23):8577-82
 8. Margulies DS et al., Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *MAGMA*, 2010, 23(5-6):289-307
 9. Harsan LA et al., In vivo diffusion tensor magnetic resonance imaging and fiber tracking of the mouse brain. *NMR Biomed*, 2010, 23(7):884-96
 10. Paxinos G and Franklin KBJ, *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, Second Edition, New York, Elsevier, 2001.
 11. Ragert P et al., Interhemispheric interactions between the human primary somatosensory cortices. *PLoS One*, 2011, 6(2):e16150
 12. Sun SW et al., Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med*, 2006, 55(2):302-8

Exchange-dependent relaxation in the rotating frame for slow and intermediate exchange – modeling off-resonant spin-lock and chemical exchange saturation transfer

Moritz Zaiss¹, Steffen Goerke¹, Junzhong Xu^{2,3}, Imad S. Khan⁴, Robert J. Singer⁴, John C. Gore^{2,3,5}, Daniel F. Gochberg^{2,3,6}, Peter Bachert¹

¹Department of Medical Physics in Radiology, DKFZ, Heidelberg, Germany

²Institute of Imaging Science, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

³Department of Radiology and Radiological Sciences, Vanderbilt University, Nashville, USA

⁴Department of Neurological Surgery, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

⁵Department of Biomedical Engineering, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

⁶Department of Physics and Astronomy, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

*Corresponding Author. m.zaiss@dkfz.de.

Abstract: By eigenspace analysis of the Bloch-McConnell equation we found a general signal equation for chemical exchange saturation transfer imaging experiments. The solution is easily extendable to the multi-pool situation in vivo including a broad semisolid MT pool. Investigation of the theory leads to an interesting and easy to employ result: effects in the Z-spectrum add up reciprocally! Therefore, difference image methods lead to a clean CEST contrast if images are first inverted and then subtracted. This allowed for clean in-vivo CEST evaluation in the case of acute stroke.

Zusammenfassung: Durch Eigenraum Analyse der Bloch-McConnell Gleichungen konnte eine allgemeine Signal-Gleichung für CEST-Bildgebung gefunden werden. Die Lösung ist einfach erweiterbar auf die multi-Pool Situation in-vivo inklusive des breiten semi-soliden-Magnetisierungstransfer Pool. Untersuchung der Theorie führt zu einem interessanten Ergebnis das einfach auszunutzen ist: Effekte im Z-Spektrum addieren sich reziprok! Somit führen Differenz - Methoden dann und nur dann zu einem unverfälschten CEST-Effekt wenn die Bilder zuerst invertiert und dann voneinander abgezogen werden. Dies ermöglichte unverfälschte CEST-Auswertung in-vivo im Fall von Schlaganfall.

Motivation

Chemical exchange observed by NMR saturation transfer (CEST) provides an MRI contrast which gives insight into biochemical properties of tissue. Observed by imaging after presaturation (Fig 1a) endogenous CEST agents as mobile amid or amine protons of proteins or were reported to allow a pH weighted imaging [1,2] but also indirect measurements of metabolite concentration of creatine [3], myo-inositol [4] or glutamate [5]. However, in-vivo CEST effects, which appear as dips in the so called Z-spectrum (Fig1b), are

overlaid by direct saturation effects, influence of the transverse relaxation rate, and concomitant effects as semi-solid macromolecular Magnetization Transfer and adjacent CEST effects. To interpret measured signals correctly it is very important to know how these effects interact with the CEST effect of interest, in particular it has to be shown that CEST, mediated by the water pool, is not dominantly T_2 or T_1 or MT weighted. By solving the underlying Bloch-McConnell equations in the eigenspace we were able to derive the first complete theory for CEST-MRI. It describes the interaction of direct water saturation and CEST. It is extendable to multi CEST pool systems. It incorporates the transverse relaxation of the exchanging pool which allows modeling of slow exchanging pools as amid proton transfer or NOE effects but also the semi-solid macromolecular pool. Therefore, it is able to describe all effects in the in-vivo Z-spectra simultaneously.

The power of the theory is that one can now interpret CEST signals. It turned out that common difference image methods are highly affected by T_1 and T_2 of water, but are also diluted by the concomitant semisolid MT. Here we present a new method, AREX, which uses the inverse metric of the Z-spectrum and leads to a clean CEST evaluation which is exchange dependent only and has no contributions of T_1, T_2 or MT.

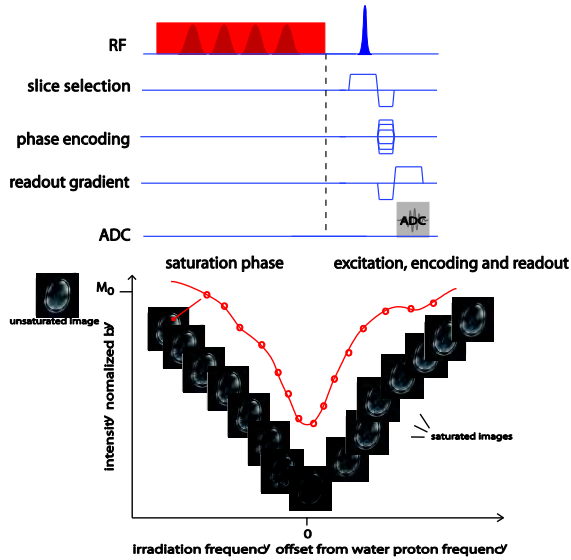


Fig. 1: (a) A Basic CEST sequence consisting of a presaturation block with amplitude $\omega_1 = B_1 / \gamma$, and frequency offset $\Delta\omega = \omega_a - \omega_{rf}$ and an imaging readout block. (b) Repetition of (a) for each offset yields pixel-wise Z-spectra which can be evaluated to obtain CEST effects near the water proton frequency at 0ppm).

Theory

The Bloch-McConnell equations can be elegantly solved by an eigenspace approach [6–10]. It was shown that for the case of off-resonant irradiation and $\omega_{\text{eff}} \gg 1/T_2$ and $t_{\text{sat}} \gg T_2$ the only significant contribution to the residual magnetization of the water pool arises from the magnetization along the eigenvector \vec{v}_1 which corresponds to the smallest eigenvalue in modulus. This eigenvector is collinear with the effective field $\vec{\omega}_{\text{eff}} = \vec{B}_{\text{eff}} / \gamma$ (**Error! Reference source not found.**), where $\vec{\omega}_{\text{eff}} = (\omega_1, 0, \Delta\omega)$, $\omega_1 = B_1 / \gamma$, and $\Delta\omega = \omega_a - \omega_{rf}$ is the offset frequency of the rf field from the Larmor frequency of pool a. The effective field and the the z_{eff} -axis is tilted by the angle $\theta = \tan^{-1}(\omega_1/\Delta\omega)$ off the z-axis away (**Error! Reference source not found.**).

The smallest eigenvalue in modulus, λ_1 , of the BM equations is identical with $-R_{1\rho}$, the negative longitudinal relaxation rate constant in the rotating frame [6,11]:

$$\lambda_1 = -R_{1\rho} \quad (1)$$

Since the eigenvalue is negative, the rate $R_{1\rho} > 0$. As a consequence the BM equations transform to a one-dimensional system which can be solved directly. The resulting solution for the Z-spectrum, or the Z-values at each

saturation offset $Z(\Delta\omega) = M_{\text{sat}}(\Delta\omega)/M_0$ is described by the monoexponential decay of the z-magnetization as a function of time with the rate $R_{1\rho}$ [11]

$$Z(\Delta\omega, t) = (\cos^2 \theta \cdot Z_i - Z^{\text{ss}}(\Delta\omega))e^{-R_{1\rho}(\Delta\omega)t} + Z^{\text{ss}}(\Delta\omega) \quad (2)$$

From the initial Z-magnetization $Z_i = |M_{\text{initial}}|/M_0$ towards steady-state given by

$$Z^{\text{ss}}(\Delta\omega) = \frac{\cos^2 \theta R_{1a}}{R_{1\rho}(\Delta\omega)} \quad (3)$$

The full solution for the Z-spectrum is therefore given by the longitudinal relaxation rate R_{1a} , the relaxation rate in the rotating frame $R_{1\rho}$, the cosine term which is given by $\cos^2 \theta = \frac{\Delta\omega^2}{\Delta\omega^2 + \omega_1^2}$, and thus by offset and irradiation amplitude.

$R_{1\rho}$ is the sum of the water relaxation rate in the rotating frame R_{eff} and R_{ex} , the exchange-dependent relaxation rate in the rotating frame [11].

$$R_{1\rho} = R_{\text{eff}} + R_{\text{ex}}^b + R_{\text{ex}}^c + \dots \quad (4)$$

R_{eff} , which is the $R_{1\rho}$ of water, can be approximated by [6,7],

$$R_{\text{eff}} = R_{1a} + (R_{2a} - R_{1a}) \frac{\omega_1^2}{\omega_1^2 + \Delta\omega^2} \quad (5)$$

Where R_{1a} is the longitudinal relaxation rate and R_{2a} the transversal relaxation rate of pool a. The formula for one R_{ex} is approximately given by a Lorentzian function [11]:

$$R_{\text{ex}}^b(\Delta\omega_b) = \frac{R_{\text{ex}}^{\text{lab}} \Gamma^2 / 4}{\Gamma^2 / 4 + \Delta\omega_b^2} \quad (6)$$

With maximum

$$R_{\text{ex,LS}}^{\text{lab}} = f_b k_b \frac{\omega_1^2}{\omega_1^2 + k_b (k_b + R_{2b})} \quad (7)$$

and width

$$\Gamma = 2 \sqrt{\frac{R_{2b} + k_b}{k_b} \omega_1^2 + (R_{2b} + k_b)^2} \quad (8)$$

Here f_b is the relative proton fraction with respect to water, k_b the exchange rate and R_{2b} the transverse relaxation of the exchanging pool. Investigation of equation (3) yields that direct difference methods with a reference value Z_{ref} where $R_{\text{ex}}=0$ yield still a strongly by R_{eff} affected signal

$$\text{MTR}_{\text{asym}} = Z_{\text{ref}}^{\text{ss}} - Z_{\text{lab}}^{\text{ss}} = \frac{R_{\text{ex}} \cdot R_{\text{la}} P_z \cos \theta}{R_{\text{eff}} (R_{\text{eff}} + R_{\text{ex}})} \quad (9)$$

Whereas the inverse difference, called MTR_{Rex} , yields approximately R_{ex} in units of R_{la}

$$\text{MTR}_{\text{Rex}} = \frac{1}{Z_{\text{lab}}^{\text{ss}}} - \frac{1}{Z_{\text{ref}}^{\text{ss}}} = \frac{R_{\text{ex}}}{R_{\text{la}} \cos^2 \theta} \quad (10)$$

A clean CEST metric called AREX can be obtained using a T_1 map by

$$\text{AREX} = \text{MTR}_{\text{Rex}} R_{\text{la}} \cos^2 \theta = R_{\text{ex}} \approx f_b k_b \quad (11)$$

which yields now the apparent R_{ex} which is approximately (if $\omega_1 \gg k_b$) the agent concentration times exchange rate and therefore purely exchange dependent.

Materials and Methods

Bloch-Simulation

To show the validity of our theory and the scope of our extended eigenvalue the analytic solution was compared to the full numerical solution of the Bloch-McConnell equations [12].

Phantom preparation

Eleven phantoms containing phosphorus-based sodium-potassium buffer at different pH values were measured. Creatine-monohydrate (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) of 55.5 mM concentration was added to each 50-ml tube. Assuming 4 mobile protons per molecule this lead to the relative proton fraction of $f_b=2\%$. Two tubes had different creatine concentrations $f_b=2/3 \%$ and $f_b=1/3 \%$. To vary the conditions for spillover and MT, 0.2% to 1% agar was added to a 55.5-mM creatine solution at pH = 6.38. Ph controls had different pH of 6.2, 6.3, and 6.6, respectively.

In vitro MRI experiments

Phantom imaging was performed on a 3-T whole-body MR scanner (Magnetom TIM-TRIO; Siemens, Erlangen, Germany). Z-spectra were obtained after saturation by a train of 80 Gaussian-shaped pulses with duration $t_p = 100$ ms of each pulse and interpulse delay $t_d = 100$ ms (DC = 50%) at $B_1 = \text{flip angle}/(\gamma t_p) = 0.2\text{--}2 \mu\text{T}$ followed by single-shot TSE imaging (FOV (220 mm)², matrix 192×192, in-plane resolution 1.1×1.1×4 mm³). After B_0 correction the MTRs according to equations were calculated pixel-by-pixel and

by ROI evaluation employing the opposite frequency as reference scan Z_{ref} .

Animal preparation

All animal-related procedures were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee at the Vanderbilt University. The middle cerebral artery occlusion model (MCAO) was adapted on Spontaneously Hypertensive male rats (Charles Rivers Laboratory) weighing between 275 and 300 g as previously described [13]. Specifically, rats were anesthetized with isoflurane (3% for induction and 2% during surgery) via a vaporizer with O_2 . A midline neck incision was made and the common, external and internal carotid arteries were identified on the right side and isolated from the surrounding structures. The proximal branches of the external carotid artery were ligated and an arteriotomy was made in the external carotid artery. A 0.37-mm diameter silicon-coated 4-0 nylon suture (Doccol Corporation, Redlands, CA) was introduced into the vessel and routed into the internal carotid artery. The suture was pushed into the internal carotid artery until a mild resistance was felt and the MCA was occluded (at a length of 18–20 mm) and the suture was left there. Body temperature was maintained with a heating pad during surgery. The wound was then closed and buprenorphine was administered for post-operative pain management.

In vivo MRI experiments

Animal imaging was performed 48 hours after surgery on a 9.4-T horizontal MRI scanner (Varian, Palo Alto, CA, USA). Bite bar and head bar were used to secure the animal during imaging to reduce respiration-induced motion artifact. The rectal temperature was kept at 37°C using a warming-air feedback system. A single-shot echo planar imaging (EPI) was used for the acquisition and a triple-reference imaging scheme [14] was used to reduce EPI artifacts. Measurement parameters were: matrix size = 64, echo time = 28 ms. Pulse train parameters were $t_p = 12.5$ ms, $B_1 = 0.84 \mu\text{T}$, DC = 50%, flip angle = 180°, $n = 200$.

Results & Discussion

Comparison of theory and numerical solution showed that our model is valid in a large range of parameter values (Fig 2).

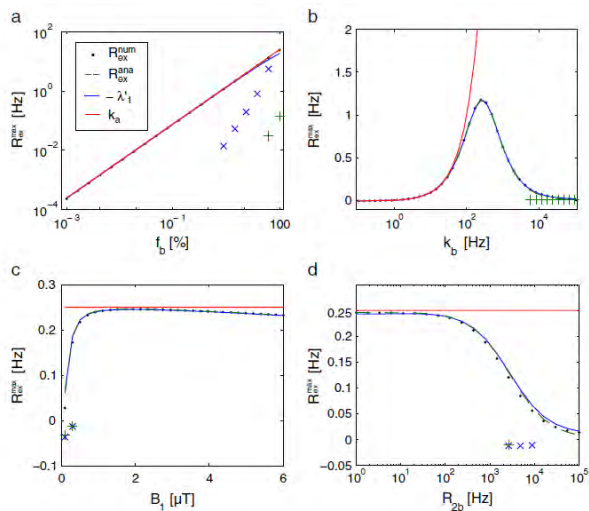


Fig. 2: The solution (eq.2) fits for concentrations up to 10% (a), exchange rates from 0.1 to 10^4 s^{-1} (b), different B_1 amplitudes (c) and transverse relaxation rates R_{2b} of the exchanging pool up to 10^5 s^{-1} ! Crosses mark the relative error.

Not only the three pool system of Iopamidol (Fig3a) or the three system of water, amide proton transfer and macromolecular MT (Fig3b) can be modeled but also the CEST effect of the Hyperpolarized-Xenon-Cryptophane system, a sensor based system called HyperCEST follows our prediction (Fig3c). A recent study shows that our approach can also be extended to saturation by pulse trains [15].

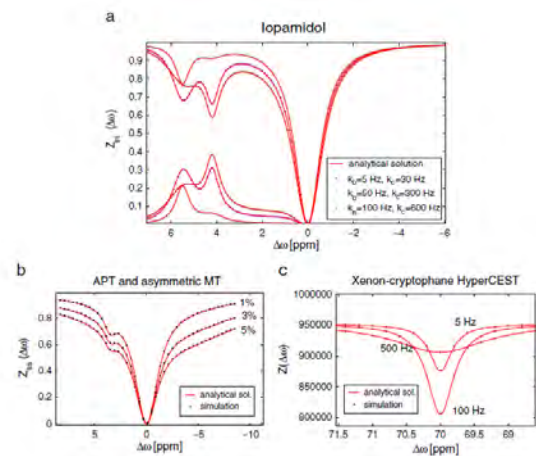


Fig. 3: Three applications of the proposed theory: (a) system of Iopamidol with two different amide protons; (b) system of amide proton transfer (APT) with an asymmetric macromolecular magnetization transfer (MT) pool (for concentration fractions $f_m = 1\%$, 3% and 5%); (c) system of exchanging hyperpolarized xenon dissolved or encapsulated in cryptophane cages, a biosensor method called HyperCEST.

The predicted inverse metric MTR_{ReX} shows to be a clean CEST evaluation which is independent of water relaxation and MT

changed by agar concentration (Fig 3ab), even for different B_1 field strengths (Fig 5).

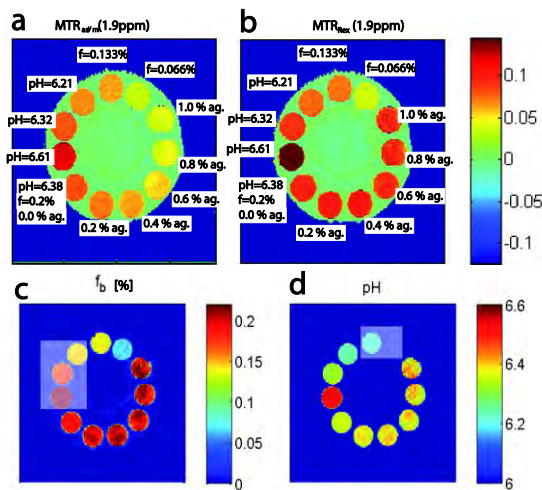


Fig. 4: CEST imaging of creatine phantoms. CEST effect increases with concentration (f_b) of creatine and pH as the amine exchange is base catalyzed. (a) The direct difference method MTR_{asyM} shows a strong dilution of the CEST effect with increasing agar concentration. This dilution can be completely corrected by the inverse difference MTR_{ReX} yielding homogeneous contrast in all solidified phantoms (b) without affecting the dependence of CEST effect on pH and f_b . Using an additional T_1 map the AREX metric yields concentration (c) or pH value (d) from the exchange rate as predicted by the theory.

That AREX yields really the apparent R_{ex} was validated by using $k_b(\text{pH})$ measured by spectroscopy and calculating f_b (Fig 3c). And by using the constant $f_b=0.2\%$ and calculating $\text{pH}(k_b)$ (Fig 3d).

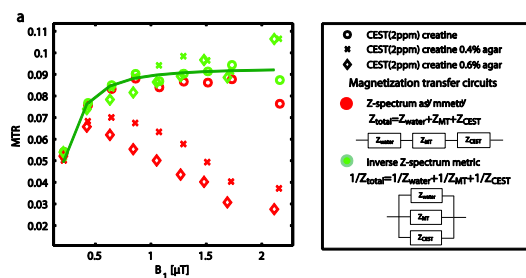


Fig. 5: MTRs from ROIs in 3 phantoms of Fig 4 as a function of B_1 . From Theory a plateau should be reached. This is the case for the inverse metric, but not the direct metric. Thus, magnetization transfer effects behave like resistors in a parallel circuit.

Validated in phantoms, the inverse metric was applied to APT-CEST imaging of acute stroke. Figure 6 shows that the reference image obtained by baseline estimation [16] and also T_1 shows contrast between stroke lesion (right side in image) and normal tissue (left in image) and thus APT effect (a) has to be

corrected. MTR_{Rex} (Fig.6b) and AREX(Fig. 6c) show increased contrast between pathological and normal tissue. ROI evaluation of AREX shows a significant difference between stroke lesion and normal tissue which is not the case for direct difference APT* (data not shown). Assuming the full saturation for the AREX signal and by using the published value $f_b(\text{APT}) = 1:867$ and the formula of Sun et al. [17] :

$$\text{pH} = 6.4 + \log_{10}\left(\frac{\text{AREX}}{f_b \cdot 5.57}\right) \quad (12)$$

an absolute pH map was calculated (Fig.6 f) which indicated a pH drop of 0.5 units within the stroke lesion. A similar drop of pH was also reported by Sun et al. [18]. The clean APT yields therefore a very interesting contrast for stroke imaging.

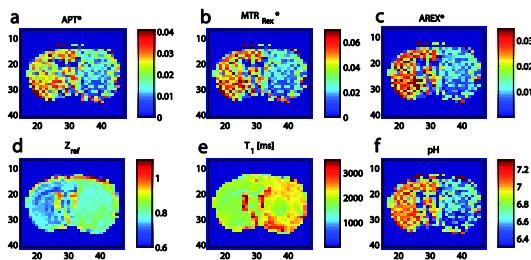


Fig. 6: Amide proton transfer (APT) contrast obtained by pulsed CEST-MRI of rat with acute stroke. APT contrast (a) is contaminated by T_1 and spillover effects (visible in the reference image (d)). After correction of spillover by the inverse metric MTR_{Rex} the contrast between lesion and normal tissue increases (b). The T_1 -corrected AREX evaluation yields a pure exchange-weighted contrast which shows even higher signal drop in the stroke lesion compared to normal tissue. (e) From AREX an absolute pH map can easily be obtained by eq. (11). For all CEST maps the average of Z-values at 4.2 and 3 ppm was employed as a reference. To achieve good visual comparison of the contrast each MTR map was windowed from zero to two times the average value of all non-zero pixels. CEST-EPI parameters were: matrix size = 64, echo time = 28 ms. Pulse train parameters were $t_p = 12.5$ ms, $B_1 = 0.84$ μT , $DC = 50\%$, flip angle = 180° , $n = 200$.

Conclusion

We showed that we can describe the multi-pool in-vivo situation by our theory. The prediction of the inverse metric could be proven by phantom experiments of solidified creatine solutions by agar. With an additional T_1 map we were able to create the clean AREX metric which depends on CEST effects only. This metric applied to stroke imaging allowed

for absolute pH imaging and also increased the contrast between pathologic and normal tissue. Only by proper interpretation of CEST effects the benefit of this contrast can be investigated. We think the presented theory is an important step towards clean CEST interpretation.

References

- [1] J. Zhou, J.-F. Payen, D. A. Wilson, R. J. Traystman, and P. C. M. van Zijl, *Nat Med* **9**, 1085 (2003).
- [2] P. Z. Sun and A. G. Sorensen, *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* **60**, 390 (2008).
- [3] F. Kogan, M. Haris, A. Singh, K. Cai, C. Debrosse, R. P. R. Nanga, H. Hariharan, and R. Reddy, *Magn Reson Med* (2013).
- [4] M. Haris, K. Cai, A. Singh, H. Hariharan, and R. Reddy, *Neuroimage* **54**, 2079 (2011).
- [5] K. Cai, M. Haris, A. Singh, F. Kogan, J. H. Greenberg, H. Hariharan, J. A. Detre, and R. Reddy, *Nature Medicine* **18**, 302 (2012).
- [6] O. Trott and A. G. Palmer, *Journal of Magnetic Resonance* **154**, 157 (2002).
- [7] O. Trott and A. G. Palmer 3rd, *J. Magn. Reson.* **170**, 104 (2004).
- [8] D. Abergel and A. G. Palmer, *ChemPhysChem* **5**, 787 (2004).
- [9] O. Trott, D. Abergel, and A. G. Palmer, *Molecular Physics* **101**, 753 (2003).
- [10] V. Z. Miloshev and A. G. Palmer III, *Journal of Magnetic Resonance* **177**, 221 (2005).
- [11] M. Zaiss and P. Bachert, *NMR in Biomedicine* **26**, 507 (2013).
- [12] D. E. Woessner, S. Zhang, M. E. Merritt, and A. D. Sherry, *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* **53**, 790 (2005).
- [13] K. Liu, S. Mori, H. K. Takahashi, Y. Tomono, H. Wake, T. Kanke, Y. Sato, N. Hiraga, N. Adachi, T. Yoshino, and M. Nishibori, *FASEB J.* **21**, 3904 (2007).
- [14] X. Hu and T. H. Le, *Magn Reson Med* **36**, 166 (1996).
- [15] V. Roeloffs, M. Zaiss, and P. Bachert, in *Proceedings of 21st Annual Meeting of ISMRM* (Salt Lake City, 2013), p. 2546.
- [16] T. Jin, P. Wang, X. Zong, and S.-G. Kim, *Magn Reson Med* **69**, 760 (2013).
- [17] P. Z. Sun, E. Wang, and J. S. Cheung, *NeuroImage* **60**, 1 (2012).
- [18] P. Z. Sun, Y. Murata, J. Lu, X. Wang, E. H. Lo, and A. G. Sorensen, *Magn. Reson. Med.* **59**, 1175 (2008).

Präklinische MRCP bei 7.0 T: Gallengangsdarstellung in einem Mausmodell der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC)

Ernst TM,^{1*} Schwinge D², Raabe N¹, Daubmann A³, Kaul MG¹, Adam G¹, Schramm C², Ittrich H¹

¹ Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Gruppe, Abteilung, Institut, Uni, Stadt, Land

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: As there is no therapy to fight the causes of PSC, research on animal models is indispensable. However, until today little effort was undertaken to visualize pathological biliopancreatic morphology of mice *in vivo*. In this study different types of MR sequences were successfully applied to assess biliopancreatic duct morphology in a mouse model of PSC. *In vivo* murine magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) can increase experimental efficiency in preclinical research on PSC.

Zusammenfassung: Da es keine Therapien gegen die Ursachen der PSC gibt, ist die Forschung mit Kleintiermodellen unabdingbar. Derzeit gibt es keine etablierte Methoden zur nichtinvasiven Bildgebung der Gallengänge im Mausmodell. In dieser Studie werden erfolgreich verschiedene MR Sequenzen zur Erfassung der Gallengangsmorphologie im Mdr2^{-/-}-Mausmodell für PSC angewendet. Die Anwendung von *in vivo* MR Cholangiopankreatikographie (MRCP) im Mausmodell kann die experimentelle Effizienz präklinischer Studien an PSC steigern.

Motivation

Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) ist eine chronische Erkrankung der Gallengänge, charakterisiert durch Cholestase sowie durch Entzündung und Fibrose der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Derzeit gibt es keine Therapie, die den Progress der Erkrankung verhindern kann, so dass als therapeutische Option letztlich nur die Lebertransplantation verbleibt (1).

Für die Erforschung neuer Behandlungsmethoden und therapeutischer Strategien gegen PSC ist die Verwendung von Maus-Modellen unerlässlich. Mdr2(Abcb4)^{-/-} Mäuse sind ein etabliertes Modell für PSC, in dem pathologische Gallengangsveränderungen bereits mit Hilfe von Gallengangsplastination visualisiert wurden (2).

Es gibt derzeit kein etabliertes, nicht-invasives Verfahren zur *in vivo* Bildgebung der

Gallengänge in einem Mausmodell (3). Frühere Versuche einer MR Cholangiographie an der Maus zeigten ungenügende Bildqualität bei 9.4 T Feldstärke (4).

Das Ziel dieser Studie ist es ein stark T2-gewichtetes zuverlässiges MRCP-Protokoll zu etablieren um die Gallengangs-Morphologie und pathologische Veränderungen in Mausmodell der PSC bei 7.0 T zu erfassen.

Materials and Methods

Sechs weiblichen Mdr2(Abcb4)^{-/-} Mäusen mit FVB-Hintergrund wurden repetitiv fünf Mal im Alter zwischen 10 und 19 Wochen untersucht. Drei Wild-Typ Kontrollen mit FVB-Hintergrund wurden einmalig im Alter von 15 Wochen untersucht. Alle Messungen wurden durchgeführt an einen dedizierten Kleintier-MRT bei 7.0 T (Bruker BioSpin, Deutschland). Die MRCP-Akquise am Mausmodell wurde durchgeführt mit drei verschiedenen dreidimensionalen Turbo Spin Echo (TSE) Sequenzen mit 90°-Backflip-Puls (RESTORE). Es wurden verglichen: (I) Eine Sequenz ohne Gating (TR/TE 300/67 ms, Voxel 297×297×300 µm³, ETL 8, TA 5:08 min) sowie zwei Sequenzen mit Atemgating über (II) eine Atemphase (TR/TE ≈2000/205 ms, Voxel 105×104×300 µm³, ETL 83, TA ≈6 min) und (III) zwei Atemphasen (TR/TE ≈4000/205 ms, Voxel 105×104×300 µm³, ETL 66, TA ≈15 min).

Die Kriterien Bild-Gesamteindruck, Artefaktlastigkeit und Erkennbarkeit von intra- und extrahepatischen Gallenwegen sowie des Pankreasganges wurden von drei unabhängigen Auswertern auf einer 5-Punkte Skala von „0: nicht auswertbar“ bis „4: ausgezeichnet“ bewertet. Das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis wurde für den Hauptgallengang bestimmt. Pathologische Gallengangsveränderungen wurden gesondert erfasst und protokolliert.

Die statistische Analyse der Ergebnisse wurde mit Hilfe eines Random-Coefficient-Modells mit Messwiederholung durchgeführt (Mixed Model).

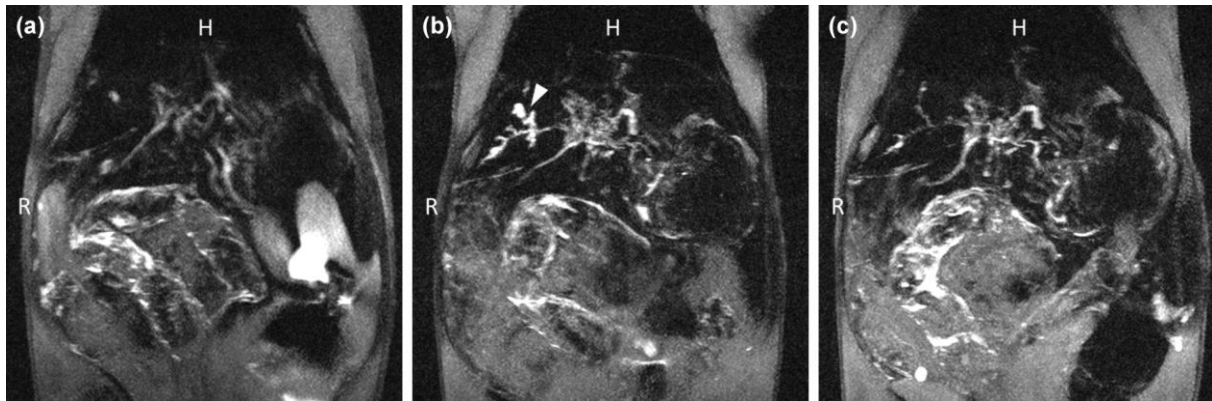


Figure 1: Visualisierung der dynamischen Veränderung einer fokalen Gallengangs-Pathologie. Die MRCP-Bilder zeigen eine Maximum-Intensity-Projection (MIP) von jeweils 16 Schichten einer Maus im Alter von 14 **(a)**, 16 **(b)** und 19 Wochen **(c)**, aufgenommen mit einer 3D-RESTORE Sequenz mit Atemgating. Im rechten lateralen Leberlappen ist in Woche 16 **(b)** akute segmentale Cholestase deutlich erkennbar, die in Woche 19 **(c)** teilweise zurückgegangen ist.

Results

Die Bildqualität wurde als „diagnostisch“ bewertet in 86% der Fälle für die Akquise ohne Atemgating und in 100% für die Akquise mit Atemgating. Die Sichtbarkeit des Pankreasganges zeigte die stärkste Abhängigkeit von den gewählten Sequenzparametern. Die beste Sichtbarkeit und das höchste CNR wurde mit Atemgating über zwei Atemphasen erreicht (III), die geringste Störung durch Artefakte mit Atemgating über eine Atemphase (II). Die intrahepatischen Gallengänge waren mit allen vorgeschlagenen Sequenzen gut sichtbar in der Testgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Gallengangserweiterungen und Stenosen wurden erkannt und intraindividuell verfolgt. Das PSC-Modell zeigte dabei während der Beobachtungsperiode sowohl Progression als auch Regressionen der pathologischen Gallengangsveränderungen.

Discussion

Unter Verwendung von 3D-RESTORE Sequenzen und einem modernen dedizierten Kleintier-MRT mit 7.0 T Feldstärke wurden erfolgreich und reproduzierbar *in vivo* MRCPs am Mausmodell akquiriert. Die Daten passen gut zu der im Mdr2^{-/-}-Modell bereits mit Hilfe von Gallengangsplastinationen beschriebenen pathologischen Morphologie (2). Die Beobachtung von zügiger Progression und Regression lokaler Gallengangsveränderungen verdeutlicht die Anwendbarkeit und Leitungsfähigkeit der vorgeschlagenen Technik.

Conclusion

Die Verwendung von 3D-RESTORE Sequenzen mit Atemgating ermöglicht die verlässliche Bildgebung des biliopankreatischen Traktes einer lebenden Maus. Die nicht-invasive Natur dieser Untersuchung erlaubt intraindividuelle Mehrfachuntersuchungen und damit die Durchführung longitudinaler Studien an Mausmodellen entzündlicher Gallengangserkrankungen.

References

1. Cullen SN, Chapman RW. The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Seminars in liver disease* 2006;26(1):52-61.
2. Fickert P, Zollner G, Fuchsichler A, Stumptner C, Weiglein AH, Lammert F, Marschall HU, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangioles. *Gastroenterology* 2002;123(4):1238-1251.
3. Pollheimer MJ, Trauner M, Fickert P. Will we ever model PSC? - "it's hard to be a PSC model!". *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2011;35(12):792-804.
4. Kosaka M, Owatari N, Seo Y, Kawakubo H, Harada S, Katsumata T, Ida H, Lehmann V. In vivo NMR micro-imaging of kidney and liver of mouse at 9.4 T. *The Japanese journal of physiology* 2000;50(4):463-467.

4D-Phasenkontrast-MR zur Messung von Flussgeschwindigkeiten in der Maus

Philipp Bovenkamp,^{1*} Richard Holtmeier,² Jörg Stypmann,² Cornelius Faber¹ und Verena Hoerr¹

¹ AG Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

² Department für Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

* philipp.bovenkamp@uni-muenster.de

Abstract: 4D Phase Contrast-MRI (PC-MRI) acquires datasets which are time-resolved velocity encoded in all three spatial directions. This allows for acquisition of velocity data of the complete mouse heart in one single measurement. In addition flow profiles can be visualized to gain further information about the vascular system. Here, we have implemented 4D Phase Contrast-MRI on a 9.4 T small animal scanner and compared vascular flow measurements in mice with those obtained by high frequency Doppler-ultrasound (US) imaging.

Zusammenfassung: 4D-Phasenkontrast-MR liefert zeitlich aufgelöste, in allen drei Raumrichtungen geschwindigkeitskodierte Datensätze. Dies erlaubt die Akquisition der gesamten Flussinformation in einer einzigen Messung. Darüber hinaus können aus den Daten weitere Informationen über das vaskuläre System gewonnen werden, beispielsweise durch die Rekonstruktion von Flussprofilen. In dieser Studie präsentieren wir eine derartige 4D-Phasenkontrastmethode zur Flussgeschwindigkeitsmessung in der Maus bei 9,4 T und vergleichen sie mit etablierten Doppler-Ultraschalluntersuchungen.

Motivation

Neben Doppler-Ultraschalluntersuchungen sind Time of Flight- und Phasenkontrast-MR etablierte Methoden zur Flussbestimmung in klinischen Studien am Menschen (1). Im Kleintier sind zeitaufgelöste dreidimensionale Phasenkontrastuntersuchungen jedoch aufgrund von hohen Anforderungen an die räumliche und zeitliche Auflösung nicht etabliert, obwohl sie die Möglichkeit bieten unterschiedliche Mausmodelle hinsichtlich ihrer vaskulären Eigenschaften zu charakterisieren. In dieser Studie zeigen wir die Möglichkeiten und Grenzen der 4D PC-MRI im Vergleich zu etablierter Doppler-Ultraschalluntersuchung in der Maus.

Materialien und Methoden

Mausmodell: Die Messungen wurden an insgesamt 11 gesunden dreizehn Wochen

beziehungsweise acht Monate alten C57BL/6-Mäusen durchgeführt. Abgesehen von Isofluran-Narkosemittel wurden weder Medikamente noch Kontrastmittel verwendet.

MRT: Eine zeitaufgelöste, EKG- und atemungsgetriggerte 3D-Flash-Sequenz mit bipolaren Gradienten zur Flusskodierung (TE/TR = 2,2 ms/6,88 ms; räumliche Auflösung: 59,0 x 280,0 x 667,0 μm^3 ; zeitliche Auflösung: 6,88 ms; Scanzeit: 50-70 min) wurde an einem Bruker BioSpec 94/20 USR implementiert. Dazu wurden ein flusskompensierter Scan zur räumlichen Darstellung sowie vier Scans mit einem Hadamard-Kodierungsschema zur Flusskodierung verwendet. Als Messgröße für den Vergleich mit etablierten US-Methoden dient die über die Messzeit gemittelte Maximalgeschwindigkeit innerhalb der Gefäße.

Echsonographie: Eine etablierte Hochfrequenz-Doppler-Ultraschallmethode wurde bei 32 MHz an einem Visualsonics Vevo 2100 durchgeführt. Die Maximalgeschwindigkeit wurde gemessen und über 16 – 35 Herzzyklen gemittelt.

Ergebnisse

Die 4D-Phasenkontrast-MR-Methode wurde an einem Flussphantom für den Bereich von physiologischen Flussraten (10 – 160 cm/s) validiert. Dabei zeigte sich gegenüber idealisierten laminaren Strömungsprofilen eine systematische Unsicherheit von 5,3%.

In der Maus wurden die Flussgeschwindigkeiten für die aufsteigende Aorta (AAo), die Pulmonalarterie (Pulm. Art.) und die Karotiden (Carotid Art.) gemessen. Die Werte (Tab. 1) zeigen dabei im Wesentlichen eine gute Übereinstimmung mit den Ultraschallwerten und Literatur (2,3).

Im Fall der Ultraschallmethoden ist bekannt, dass die gemessene Geschwindigkeit eine starke Abhängigkeit vom Einfallswinkel des Ultraschallsignals besitzt (4). Einige Gefäße, wie beispielsweise die Karotiden, sind mit Ultraschall deshalb nur schwer und nur unter hohen Einfallswinkeln zugänglich, weshalb

diese größere Abweichungen zur PC-MR-Messung zeigten.

Tab. 1 Flussgeschwindigkeiten unterschiedlicher Gefäße [cm/s].

	PC MRI	Ultraschall
AAo	119,56 ± 10,45	114,02 ± 17,90
Pulm. Art.	54,18 ± 13,66	65,04 ± 8,63
Carotid Art.	21,32 ± 7,07	57,09 ± 8,35

Abgesehen von der reinen Messung der Geschwindigkeitswerte, die typischerweise als farblich kodierte Geschwindigkeitskarten dargestellt werden (Abb. 1), ermöglicht die 4D-Phasenkontrast-MR-Methode eine vielfältige Datenanalyse. So können beispielsweise Flussprofile (Abb. 2) oder zeitliche Verläufe dargestellt werden.

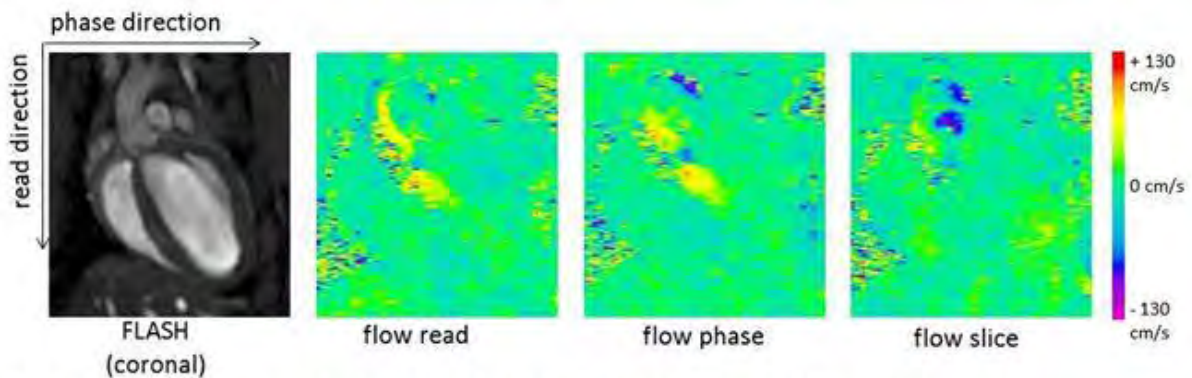


Abb. 1 Ausschnitt aus der Geschwindigkeitskarte für ein Mäuseherz.

Diskussion und Zusammenfassung

Die vorgestellte Kleintierstudie zeigt die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der nicht-invasiven *in vivo* Flussgeschwindigkeitsmessung mittels 4D PC-MR. Die Methode eignet sich insbesondere für tief innerhalb des Körpers gelegene oder ansonsten schwer zugängliche Gefäße und liefert sowohl anatomische als auch funktionelle Information. Davon abgesehen wird die 4D-Phasenkontrast-MR-Methode jedoch limitiert durch lange Scanzeiten, wodurch insbesondere die Darstellung von

sehr feinen Gefäßen erschwert wird.

Referenzen

1. Rebergen S A, van der Wall E E, Doornbos J, de Roos A. Magnetic resonance measurement of velocity and flow. *Am Heart J.* 1993;**126**:1439-56.
2. Hartley C J, Michael L H, Entman M L. Non-invasive measurement of ascending aortic blood velocity in mice. *Am J Physiol Heart Physiol* 1995;**268**:H499-H505.
3. Parzy E, Miraux S, Franconi J-M, Thiaudière E. *In vivo* quantification of blood flow velocity in mouse carotid and pulmonary arteries by ECG-triggered 3D time-resolved magnetic resonance angiography. *NMR Biomed* 2009;**22**:532-537.
4. Akamatsu S, Kondo Y, Dohi S. Velocity measurements with a new ultrasonic Doppler method independent of angle of incidence. *J Anesth* 1996;**10**:133-139.

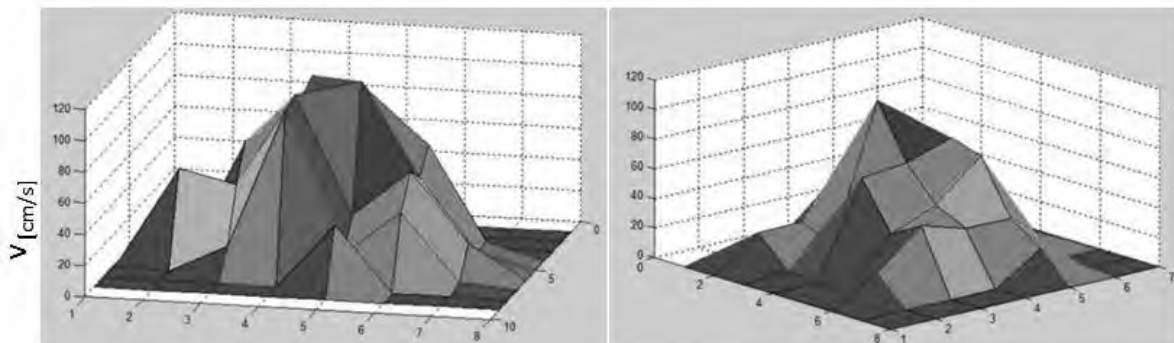


Abb. 2 Flussprofile der aufsteigenden Aorta der Maus mit 4D-Phasenkontrast-MR. Darstellung zweier Time Frames, 20 und 30 ms nach Detektion der R-Welle des EKG.

MR Microscopy of Organotypic Hippocampal Slice Cultures: A First Look at the Anatomy

K. Göbel^{1*}, R. Kamberger², J. Gerlach³, O.G. Gruschke², J. Leupold¹, P. LeVan¹, D. von Elverfeldt¹, J.G. Korvink², C. Haas³, J. Hennig¹

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

² IMTEK, Laboratory of Simulation, University of Freiburg, Germany.

³ Experimental Epilepsy Research, Department of Neurosurgery, University Medical Center Freiburg, Germany.

* Katharina Göbel - University Medical Center Freiburg - Breisacher Str. 60 a - 79106 Freiburg im Breisgau – Germany - katharina.goebel@uniklinik-freiburg.de.

Abstract: Organotypic hippocampal slice cultures are a well-established neuronal culture system largely reflecting the *in vivo* state. They are commonly used to study morphological, molecular and electrophysiological aspects of neuronal networks. The current method of choice for highly-resolved morphological characterization of tissue remains histology, which is destructive. MR microscopy opens up new possibilities by continuous monitoring all the way down to the cellular level.

Zusammenfassung: Organotypische Gewebeschnittkulturen des Hippocampus von Mäusen besitzen die Vorteile einer neuronalen Zellkultur bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der physiologischen Zellarchitektur bzw. des physiologischen Verschaltungsmusters. Sie werden regelmäßig zur Untersuchung morphologischer, molekularer und elektrophysiologischer Vorgänge in neuronalen Netzwerken verwendet. Die derzeit vorherrschende Methode für hochaufgelöste, morphologische Charakterisierung von Gewebeproben ist nach wie vor die Histologie. Mit Hilfe der MR Mikroskopie sollen Vorgänge stetig kontrolliert und bis auf zelluläre Ebene dargestellt werden.

Motivation

Organotypic hippocampal slice cultures (OHSC) combine the advantages of cell culturing with a neuronal network tightly reflecting the *in vivo* state. Therefore, they are a perfectly suitable system to study cellular changes associated with epileptogenesis^{1,2}. Our aim is to investigate these changes by the use of high spatial resolution MR microscopy, which allows continuous monitoring near to and at the cellular level^{3,4,5}. Novel screening methods with high spatial resolution will be imperative to detect new reliable epilepsy biomarkers and identify potential stimulation targets.

Materials and Methods

First imaging trials were performed on a 9.4 T Bruker BioSpec small animal scanner (bore size = 20 cm, max. gradient amplitude = 676 mT/m) using a custom-made phased-array microcoil⁶ (figure 1) in receive mode, with a linearly polarized ¹H coil (inner diameter = 7 cm) in transmit mode. A 7 T Bruker BioSpec small animal scanner using a mouse head two-element quadrature cryogenic coil was used as well. This coil is He-cooled to 26 K in order to improve the signal-to-noise ratio by a factor of about three.

Multi-slice gradient echo sequences were applied with: TR = 300 ms, TE = 7.9 ms, flip angle = 50°, resolution 20×20×200 μm³ obtained in 46min 43sec (figure 2 A); and TR = 300 ms, TE = 7.7 ms, flip angle = 50°, resolution 16×18×150 μm³ obtained in 2h 8min (B). The neuronal structure was subsequently compared to images from optical microscopy of histologically stained cryosections (C and D).

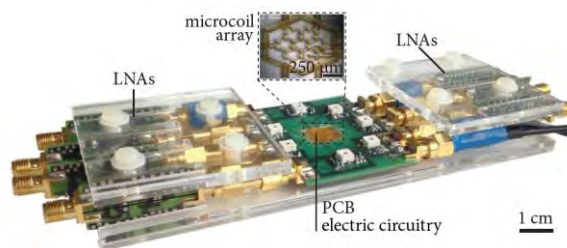


Figure 1: Phased-array microcoil device illustrating the coil geometry with its seven overlapping coil elements.

Results/Discussion

Our technology is used to perform MR microscopy of fixed OHSC with a custom built phased-array of microcoils (figure 2 A) and a mousehead two-element quadrature cryogenic coil (B).

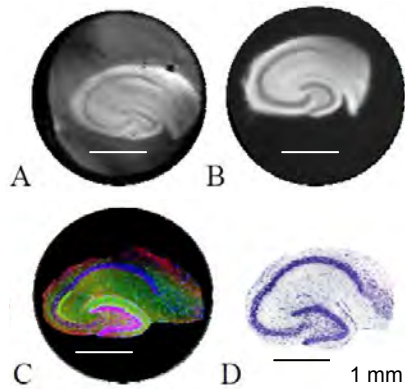


Figure 2: Visualization of neuronal structures in a fixed OHSC using MR microscopy in comparison to optical microscopy of histologically stained cryosections. **A** MR Image (9.4 Tesla + custom-made phased-array microcoil) of a fixed OHSC; **B** MR Image (7 Tesla + mouse head two-element quadrature cryogenic coil) of a fixed OHSC; **C** Immuno-histochemical staining and **D** Nissl-stained cryosection of 20 µm thick OHSC.

A comparison of MR images with histological stainings (C, D) illustrates that the performance of the phased-array already reaches a resolution enabling the identification of hippocampal substructures with feature sizes of below 70 µm. The laminar structure of hippocampal subfields/thin neuronal layers are clearly visible. This *in vitro* system serves as a basis for the performance of a broad spectrum of measurements, such as MR spectroscopy and fiber tracking, providing deeper insights into the dynamic processes of epileptogenesis. A fundamental understanding of these processes is a necessity to overcome the technological challenges associated with *in vivo* studies as well as an early diagnosis and the specific treatment of epilepsy.

Conclusion

The results presented here demonstrate the potential of MR microscopy to delineate neuronal structure in the mouse hippocampus. This methodological approach is therefore suitable for the characterization and early detection of structural changes in the brain slice. Future relaxation measurements of T_1 and T_2 of fixed hippocampal samples will soon

allow first trials in diffusion measurements. After setting up reliable protocols, we aim to examine *in vitro* slice cultures through MR microscopy.

Acknowledgements

This work was supported by the BrainLinks-BrainTools Cluster of Excellence, University of Freiburg.

References

1. Tinnes S, Ringwald J, Haas CA. TIMP-1 inhibits the proteolytic processing of Reelin in experimental epilepsy. *FASEB J.* 2013;27:2545-52.
2. Chai X, Münzner G, Zhao S, Tinnes S, Kowalski J, Häussler U, Young C, Haas CA, Frotscher. Epilepsy-Induced Motility of Differentiated Neurons, *Cerebral Cortex* 2013;Epub ahead of print.
3. Harsan L, Paul D, Schnell S, Kreher B, Hennig J, Staiger J, von Elverfeldt D. In vivo Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging and Fiber Tracking of the mouse brain. *NMR in Biomedicine* 2010;23(7):884-896.
4. Baxan N, Kahlert U, Maciaczyk J, Nikkhah G, Hennig J, von Elverfeldt D. Microcoil-based MR phase imaging and manganese enhanced microscopy of glial tumor neurospheres with direct optical correlation. *Magn Reson Med.* 2012 Jul;68(1):86-97.
5. Flint JJ, Hansen B, Portnoy S, Lee CH, King MA, Fey M, Vincent F, Stanisz GJ, Vestergaard-Poulsen P, Blackband SJ. Magnetic resonance microscopy of human and porcine neurons and cellular processes, *NeuroImage* 2012;60:1404-1411.
6. Gruschke OG, Baxan N, Clad L, Kratt K, von Elverfeldt D, Peter A, Hennig J, Badilita V, Wallrabe U, Korvink JG. Lab on a chip phased-array MR multi-platform analysis system. *Lab Chip* 2011;12:495-502.

Spin-Echo-Relaxationszeit für magnetisch markierte Zellen und Eisenoxid-Agglomerationen

F. T. Kurz,^{1*} S. Heiland,¹ M. Bendszus,¹ H.-P. Schlemmer² und C.H. Ziener²

¹ Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland.

² Deutsches Krebsforschungszentrum, E010 Radiologie, Heidelberg, Deutschland.

*Kontakt zum kommunizierenden Autor: felix.kurz@med.uni-heidelberg.de.

Abstract: Starting from a model that describes the complex arrangement of cells or iron deposits, a simple relation between spin-echo-relaxation time and relevant microscopic parameters was obtained. Results of the model are in good agreement with experimentally acquired data for the spin-echo-relaxation time. It is possible to determine relaxation times independently of the diffusion regime but in dependence on diffusion coefficients and magnetic properties of magnetically labeled cells or iron deposits.

Zusammenfassung: Ausgehend von einem Modell, welches eine komplexe Anordnung von Zellen oder Eisenablagerungen beschreibt, wurde ein einfacher Zusammenhang zwischen der Spin-Echo-Relaxationszeit und den relevanten Mikrostrukturparametern gefunden. Die Ergebnisse des Modells stimmen sehr gut mit Messwerten für die Spin-Echo-Relaxationszeit überein. Unabhängig vom Diffusionsregime kann in Abhängigkeit vom Diffusionskoeffizienten und den magnetischen Eigenschaften magnetisch markierter Zellen oder Eisenablagerungen auf die Relaxationsraten geschlossen werden.

Motivation

Die MR-Bildgebung von Makrophagen gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen [1]. Durch Phagozytose magnetischer Partikel wird ein Suszeptibilitätskontrast zum umgebenden Gewebe erzeugt. Analoge Situationen bestehen beispielsweise bei der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen, bei denen Eisenablagerungen in verschiedenen Hirnbereichen zu einem lokal inhomogenen Suszeptibilitätsgradienten führen [2]. Diese Suszeptibilitätsdifferenz zwischen den relevanten Strukturen (magnetisch markierte Zellen oder Eisenablagerungen) führt zu einer beschleunigten Dephasierung und beeinflusst damit das messbare Signal in charakteristischer Weise.

Ähnlich verhält es sich in der funktionellen Bildgebung bzw. in der suszeptibilitäts-

gewichteten Bildgebung, wo aufgrund des BOLD-Effektes [3] eine Suszeptibilitätsdifferenz zwischen blutgefüllten Gefäßen und umgebendem Interstitium erzeugt wird. Dieser Suszeptibilitätskontrast beeinflusst die transversalen Relaxationszeiten T_2 und T_2^* und kann somit zur Quantifizierung der Mikrostruktur benutzt werden. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der sphärischen Inhomogenitäten (wie beispielsweise markierte Zellen oder Eisenablagerungen) und den gemessenen Relaxationszeiten herzustellen.

Material und Methoden

Um die komplexe geometrische Anordnung von Zellen oder Eisenablagerungen zu beschreiben, wird das aus der Physiologie bekannte Kroghsche Kapillarmodell [4] adaptiert und auf den dreidimensionalen Fall im Sinne eines Kroghschen Zellmodells erweitert. Dies ist schematisch in Abb. 1 illustriert.

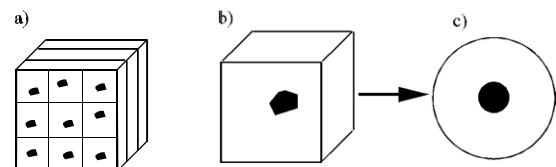


Abb. 1: Regelmäßige Anordnung von Kontrastmittelteilchen (a) und schrittweise Reduktion auf eine Einheitszelle (b), die letztlich als Dephasierungskugel (c) betrachtet wird.

Letztlich beschränkt man sich auf die Betrachtung eines einzelnen kugelförmigen Objektes mit dem Radius R , das von einer Dephasierungskugel mit dem Radius R_D umgeben wird. Die Konzentration der Zellen bzw. der Eisenablagerungen wird als

$$\eta = \frac{R^3}{R_D^3} \quad (1)$$

bezeichnet und entspricht dem Volumenverhältnis.

Um magnetisch markierte Zellen wird im äußeren Magnetfeld des MR-Tomographen ein dreidimensionales Dipolfeld

$$\omega(r) = \delta\omega \cdot R^3 \frac{3\cos^2(\theta) - 1}{r^3} \quad (2)$$

erzeugt, wobei $\delta\omega$ die Stärke des Suszeptibilitätseinflusses bestimmt.

Neben dem Suszeptibilitätseffekt spielt die Diffusion der signalgebenden Wassermoleküle um die relevanten Strukturen eine entscheidende Rolle, die insbesondere bei kleinen Abmessungen relevant wird [5]. Die Kombination aus Suszeptibilitätseffekten und Diffusionseffekten wird durch die sogenannte Bloch-Torrey-Gleichung beschrieben:

$$\frac{\partial}{\partial t} m(\vec{r}, t) = \mathbf{D}\Delta + i\omega(\vec{r}) m(\vec{r}, t) \quad (3)$$

Eine analytische Lösung ist bisher nur für den Fall eines linearen Gradienten und für die Dephasierung im zweidimensionalen Dipolfeld um Gefäße bekannt [6].

Durch Anwendung gewisser Näherungsverfahren (Strong-collision-Näherung und Mean-relaxation-time-Näherung) konnte ein einfacher Zusammenhang zwischen den transversalen Relaxationsraten gefunden werden:

$$T_2^* = T_2 + \tau \quad (3)$$

wobei τ die sogenannte Korrelationszeit ist:

$$\tau = \frac{R^2}{D} \quad (4)$$

Ergebnisse

Durch Adaption der in [5] benutzten Verfahren lässt sich für die Spin-Echo-Relaxationszeit folgender Ausdruck finden:

$$R_2 = \frac{1}{\tau} \left[1 - \frac{G(\eta\tau\delta\omega) - \eta G(\tau\delta\omega)}{1 - \eta} \right] \quad (5)$$

mit der Funktion

$$G(x) = \frac{2}{3} \left[1 - 2ix - \frac{1}{3} \left[1 - \frac{i}{x} \right] \right] \text{ArcCoth} \left(\frac{1}{3} \left[1 - \frac{i}{x} \right] \right) + \frac{1}{3}$$

Gleichung (5) liefert den Zusammenhang zwischen der messbaren Relaxationsrate und den Mikrostrukturparametern.

Zur Verifizierung der Ergebnisse werden Messdaten von Yung [7] und Weisskoff et al. [8] benutzt, die die Abhängigkeit der Spin-Echo-Relaxationsrate vom Radius sphärisch magnetischer Objekte analysierten. In Abb. 2 werden die Messwerte mit den analytischen Ergebnissen nach Gl. (5) verglichen.

Diskussion

Wie erwartet ergeben sich sowohl für kleine als auch große Radien niedrige Relaxationsraten (siehe Abb. 2), während im mittleren Radienbereich die Relaxationsrate ein Maximum annimmt. Das Verhalten der Relaxationsrate für große Radien zeigt deutliche Unterschiede zwischen der Spin-Echo-Relaxationszeit und der Gradienten-

Echo-Relaxationszeit, die ihr Maximum bei großen Radien erreicht (siehe Abb. 2 in [7]).

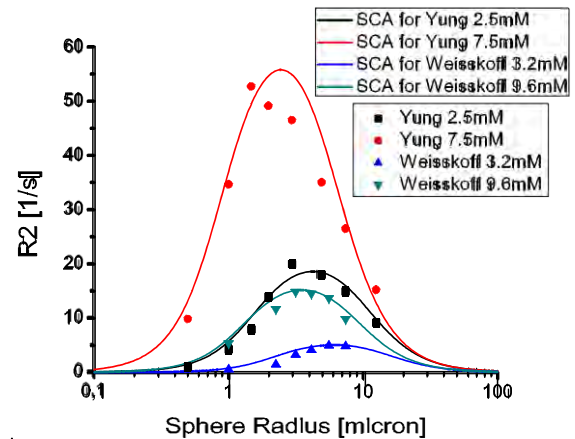


Abb. 2: Abhängigkeit der R_2 -Relaxationsrate vom Kugelradius. Die nach Gl. (5) berechneten Relaxationsraten werden mit den Messwerten von Yung [7] und Weisskoff et al. [8] verglichen.

Zusammenfassung

Ausgehend von einem einfachen Modellsystem für magnetisch markierte Zellen oder Eisenablagerungen wurde ein Zusammenhang zwischen der Relaxationszeit, dem Diffusionskoeffizienten und dem Radius der sich agglomerierenden magnetischen Partikel gefunden.

Referenzen

- [1] Klug G. et al. Murine atherosclerotic plaque imaging with the USPIO Ferumoxtran-10. *Frontiers in Bioscience* 2009;14:2546-2552.
- [2] Jensen J.H. et al. Magnetic field correlation as a measure of iron-generated magnetic field inhomogeneities in the brain. *Magn Reson Med* 2009;61: 481-485.
- [3] Ogawa S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(24):9868-72.
- [4] Krogh A. The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. *J. Physiol. (London)* 1919;52:457-474.
- [5] Ziener C.H. et al. Transverse Relaxation of Cells Labeled with Magnetic Nanoparticles. *Magn Reson Med* 2005; 54:702-706.
- [6] Ziener C.H. et al. Spin dephasing in a magnetic dipole field. *Physical Review E* 2012;85: 051908.
- [7] Yung K.T. Empirical models of transverse relaxation for spherical magnetic perturbers. *Magn Reson Imaging* 2003;21:451-63.
- [8] Weisskoff R.M. et al. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med* 1994;31:601-10.

Detection of activated platelets in reperfused myocardium through micro particles of iron oxide with MRI in mice after temporary ligation of the LAD

Moritz Braig^{1*}, Alexander Maier³, Marius Menza², Karlheinz Peter⁴, Irene Neudorfer³, Annette Merkle¹, Constantin von zur Mühlen³, Dominik von Elverfeldt¹

¹ AMIR, Medizinphysik, Radiologie, Universitätsklinikum, Freiburg, Deutschland.

² Cardiovascular, Medizinphysik, Radiologie, Universitätsklinikum, Freiburg, Deutschland.

³ Molekulare Bildgebung und Proteomics, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum, Freiburg, Deutschland

⁴ Baker IDI Heart & Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Abstract: Activated Platelets aggregate in regions of myocardial infarction. A contrast Agent consisting of Micro Particles of Iron Oxide (MPIO) conjugated to a single chain antibody binds to those platelets and hence makes it possible to detect activated platelets in reperfused myocardium using MRI in mice via signal attenuation. Histology confirmed our findings.

Zusammenfassung: Ein spezielles Kontrastmittel (LIBS-MPIO), das unter anderem aus Mikro-Eisen-Partikeln besteht, bindet gezielt an aktivierte Thrombozyten, die im Infarktgebiet nach Reperfusion aggregieren. Auf Grund der Signalauslöschung durch die Eisenpartikel kann auf die Präsenz von aktivierten Thrombozyten im Infarktgebiet geschlossen werden. Dies konnte histologisch bestätigt werden.

Motivation

Myocardial infarction derives from lack of blood supply due to occlusion of a coronary artery of the heart muscle, which is commonly known as heart infarct. Usually this is treated through reperfusion of the affected tissue through several means. However, this reperfusion progress plays a vital role in treatment outcome and therefore great interest exists in visualizing this process. Preclinical in vivo MRI can be used in this context for the detection of new contrast agents that visualize parts of the reperfusion process. Our study uses a contrast agent consisting of Micro Particles of iron oxide (MPIO) conjugated to a single chain antibody directed against ligand-induced binding sites (LIBS) on activated glycoprotein IIb/IIIa receptors (=LIBS-MPIO) to detect activated platelets in reperfused myocardium.



1 Illustration of the composition of the used contrast Agent (LIBS-MPIO)

Quelle: von und zur Mühlen

Materials and Methods

Ischemia-reperfusion injury was induced in 9-11 week old **C57BL/6N** mice by a 50 minute temporary ligation of the left anterior descending coronary artery (LAD). All animals were measured with the heart positioned in the iso-center using a cryocoil within a 7Tesla Bruker Biospec 70/20USR. After scouting, three slices in a pseudo short axis view were acquired using an ECG-triggered FLASH Protocol (four averages) with a slice thickness of 0.6 mm and a field of view of 2.5 cm x 2.5 cm (Matrix 256x192), resulting in an in plane resolution of 0.098 mm x 0.098 mm, with a factor of 1.34 of zero filling in phase direction (TE/TR:2.8 ms/34 ms, Flip Angle= 50°) following an intravenous contrast agent injection LIBS-MPIO or control MPIO into a tail vein. The time course of the contrast agent was followed in at least five scans over a minimum of 45 minutes. Afterwards an injection of a gadolinium based contrast agent (MultiHance™ 0.4 ml/kg) and continuous measurements for further 45 minutes with the same protocol were performed. Infarct size and accumulation of LIBS-MPIO was then validated with Histology. Image data is processed using Matlab (The MathWorks, Inc., Natick). Endo and Epicardium of the left ventricle are manually segmented and fragmented in each slice and signal intensities are compared to the septum.

Additionally **P2Y₁₂ -/-** Knockout mice were measured with the same procedure and protocol and a control group. The P2Y₁₂ Protein is found on the surface of blood platelets with its receptor being known to be involved in platelet aggregation.

Results

1) C57BL/6N mice:

Evidence of LIBS-MPIO was visible through signal attenuation in MRI, in parts of the myocardium of the left ventricle in the LIBS MPIO group, whereas the control group showed no signal loss within the left myocardium. Both groups showed signal

enhancement in infarcted regions after MultiHance™ injection with correlation to area of signal attenuation in the LIBS-MPIO group, obtained post LIBS-MPIO contrast agent injection. Histology confirmed accumulation of LIBS-MPIO and significantly shows higher numbers of findings of MPIOs in the LIBS-MPIO group. However the LIBS-MPIO group and the control group show similar findings of Microthrombi. (Figure: 3)

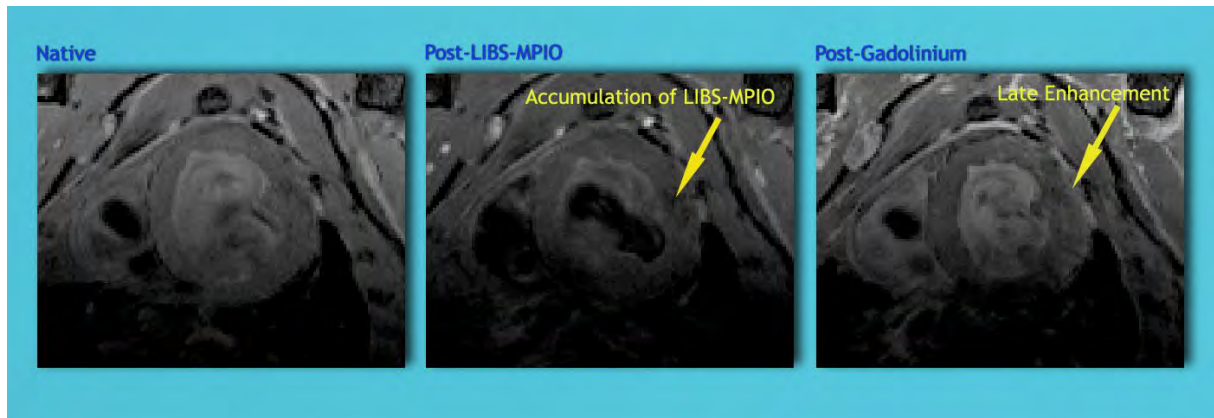
2) P2Y₁₂ -/- Knockout mice

Histology shows very little findings of MPIOs bound to platelets in the regions of interest in the LIBS-MPIO group. In the control group

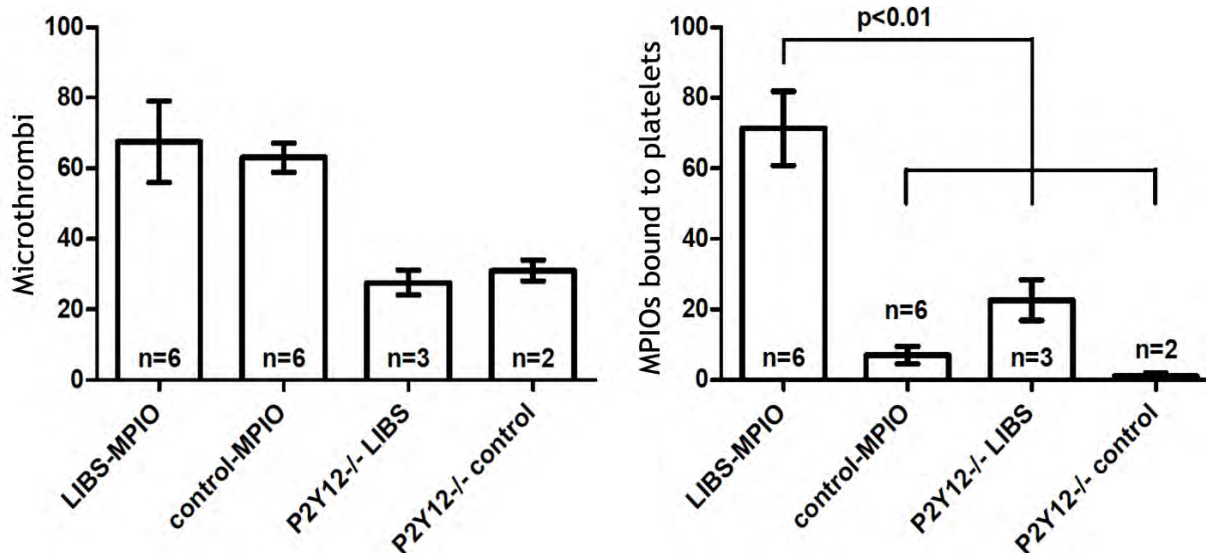
even less of these aggregations could be found. (Figure: 3)

Discussion

Activated Platelets could be detected in vivo with MRI in the expected regions of infarction via the bound MPIOs through signal attenuation. Late Gadolinium enhancement confirmed infarct regions in the C57BL/6N and in the P2Y₁₂ -/- Knockout mice and their control groups. In the Knockout mice we detected less MPIOs bound to platelets in Histology, both in the LIBS-MPIO group and the control group which was expected as the P2Y₁₂ protein is involved in platelet aggregation.



2 Short-axis view of the mouse heart, native scan (left), Post-LIBS-MPIO showing signal attenuation (middle), Post-Gadolinium showing signal enhancement (right)



3 Histology showing the number of Microthrombi (left) and the number of Micro Particles of Iron Oxide (MPIOs) bound to platelets (right), that were found in the C57BL/6N mice and the P2Y12 -/- Knockout mice and their control groups.

Charakterisierung eines Schlaganfall-Schmerz-Modells durch MRS und fMRT

Saeedeh Amirmohseni,¹ Cornelius Faber^{1*} und Lydia Wachsmuth¹

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

* faberc@uni-muenster.de.

Abstract: In this work we have utilized MRS and fMRI in order to evaluate the brain state in a new rat model of central neuropathic pain. Increased levels of GABA at the ipsilateral thalamus indicate its involvement in pain processing. A decrease of pain threshold detected by fMRI indicate occurrence of hyperalgesia in stroke animals.

Zusammenfassung: In dieser Studie wurden Hirnmetaboliten mit MRS und das Auftreten von Hyperalgesie mit fMRT in einem neuen Ratten-Modell des zentralen neuropathischen Schmerzes nach Schlaganfall untersucht. Mit MRS konnten erhöhte GABA Werte im ipsilateralen Thalamus nachgewiesen werden. Die fMRT Messungen zeigten eine geringere Schmerz-Schwelle bei Schlaganfalltieren.

Motivation

Der zentrale neuropathische Schmerz tritt bei Schlaganfallpatienten insbesondere nach Läsionen im Bereich des Thalamus auf, allerdings ist das Schmerzsyndrom immer noch unterdiagnostiziert. Schmerz verändert den biochemischen und funktionellen Status des Gehirns. Magnetresonanztomographie (MRS) ermöglicht die nichtinvasive Bestimmung der Metaboliten in Gegenwart von Schmerz, inklusive der erregenden und hemmenden Neurotransmitter wie Glyzin (Gly), Glutamat (Glu) und γ -Aminobuttersäure (GABA). Mit funktioneller Magnetischer Resonanz Tomographie (fMRT) können Hirnregionen, mit erhöhter neuronaler Aktivität während einer Stimulation dargestellt werden. BOLD fMRT an Tieren wurde bereits mit verschiedenen schmerzhaften Stimulationen, elektrisch, mechanisch, thermisch oder chemisch, durchgeführt (1). In dieser Studie haben wir in einem neuen Ratten-Modell des zentralen neuropathischen Schmerzes, nach Induktion eines Infarktes durch Injektion von Kollagenase (2) in die Spinothalamischen Bahnen, Hirnmetaboliten im Thalamus mittels MRS und das Auftreten von Hyperalgesie mittels fMRT unter elektrischer Stimulation untersucht.

Materials and Methods

Die Messungen erfolgten mit einem Bruker BioSpec 94/20 Kleintier MR-System (9,4 Tesla), mit der Bruker-Phased-Array Rattenhirn Spule. Spontan atmende Tiere wurden mit 1.5-2% Isofluran in einer 7:3 Luft:O₂ Mischung anästhetisiert. Die Narkose wurde während der Aufnahme der anatomischer Bilder und der MRS-Daten auf Medetomidin (Bolus: 0,04 mg/kg; Dauerinfusion: =0,05 mg/kg/h) umgestellt. Die fMRT Untersuchungen wurden mindestens 30 Minuten nach Isoflurangabe durchgeführt.

6 Sprague-Dawley Ratten mit Hirninfarkt im Bereich des linken Lemniscus medialis (ml) (364±31gr) und 6 Sham-operierte Tiere (360±35gr) wurden am vierzehnten post-operativen Tag untersucht. Als weitere Kontrolle wurden 6 native (338±42gr) Ratten untersucht.

Spektren wurden mit STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) mit TR/TM/TE=2160/10/3 ms im rechten und linken Thalamus aufgenommen (Voxelvolumen 33-42 mm³).

fMRT Daten wurden mit einer Single-Shot GE EPI mit TR/TE= 1000/18 ms und 600 Averages aufgenommen (12-14 Schichten, Schichtdicke 1.2 mm, FOV 2.8*2.8-3*3, Matrix: 80*80). Es wurde in einem Blockdesign mit 10 s Stimulation- und 20 s Ruhephase verwendet.

Für die elektrische Stimulation (schmerzhaft - 5mA, 1 ms, 9 Hz und sensorisch - 1 mA, 1 ms, 9 Hz) wurden Nadelelektroden subkutan zwischen den zweiten und vierten Digtus des linken Hinterfußes gesetzt.

MRS Daten wurden mit LCModel analysiert. Ein Cramer-Rao Lower Bounds (CRLB) Cut-off von 20% wurde für die Akzeptanz der Metabolitenkonzentration gewählt. fMRT Daten wurden mit SPM8 analysiert.

Results

Mit MRS konnte ein signifikant höherer GABA Level im linken, ipsilateralen Thalamus der Schlaganfalltiere nachgewiesen werden (Fig. 1).

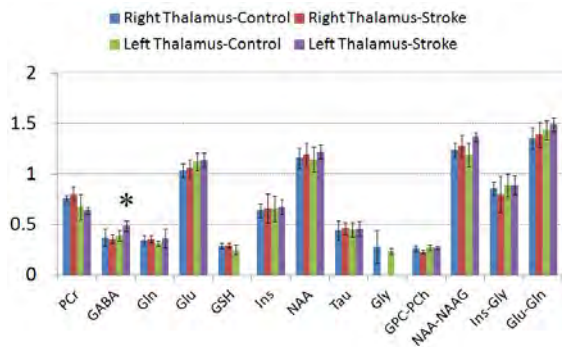


Fig. 1: Metaboliten im rechten und linken Thalamus in Schlaganfall-Tieren und nativen Kontrollen. (* $p < 0,05$)

Sensorische Stimulation in nativen Tieren hatte die Aktivierung im kontralateralen somatosensorischen Kortex zur Folge. Schmerzhaftige Stimulation verursachte eine Aktivierung im ipsilateralen cerebellaren nucleus und die bilaterale Aktivierung in verschiedenen Bereichen des Gehirns, wie RSGc (Retrospleniale Granular Cortex c region), medial dorsal Thalamus, Pi (Pineal gland), DCIC (Dorsal Cortex inferior Colliculus), BIC (Brachium of the inferior colliculus), DLG (dorso lateral geniculate), RSD, Pas (Parasubiculum), und Cerebellum. Im Vergleich zu Kontrolltieren waren in den Schlaganfall Tieren und den Sham Tieren bei 5 mA mehr und größere Aktivierungs-Cluster mit höheren z-scores (Schlaganfall: 10 ± 4 ; Sham: 9 ± 4 ; Kontroll: 6 ± 2) zu beobachten. Bei Schlaganfall und Sham Tieren wurde unter anderem auch Aktivierung im Cingulate Kortex und Thalamus detektiert.

Bemerkenswert ist der Unterschied im Aktivierungsmuster bei 1 mA. Hier gab es in den Schlaganfall und den Sham Tieren im Vergleich zu den nativen Kontrolltieren weitere Aktivierungsareale. Zusätzliche Cluster wurden im ipsilateralen cerebellaren nucleus, RSGc, Pi (Pineal gland) und Cerebellum beobachtet.

Fig. 2. zeigt beispielhaft die BOLD maps für sensorische Stimulation in den 3 Gruppen.

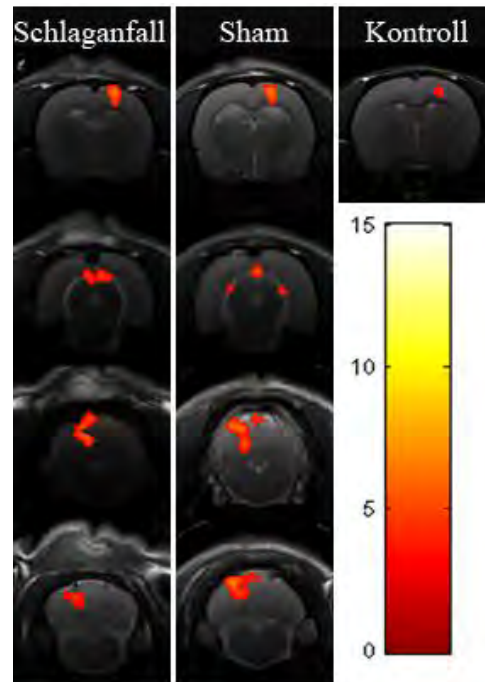


Fig. 2: Vergleich der Aktivierungen bei 1mA in den verschiedenen Gruppen (Farbbalken: z-score)

Discussion and Conclusion

In dem untersuchten Schmerz-Modell treten biochemische und funktionelle Änderungen im Thalamus auf. Die fMRT Daten deuten auf neuropathischen Schmerz hin: eine sensorische Stimulation (1 mA) wirkt bei den Schlaganfall Tieren wie eine schmerzhafte Stimulation. Das Auftreten der Hyperalgesie bei Sham-Tieren muss in weiteren Studien näher untersucht werden.

References

1. Thompson SJ, Bushnell MC. Rodent Functional and Anatomical Imaging of Pain. *Neurosci Lett.* 2012; 520:131-139.
2. Wasserman JK, Koeberle PD. Development and characterisation of a hemorrhagic rat model of central post-stroke pain. *Neuroscience.* 2009; 161 (1): 173-183.

Biventrikuläre Bewegungsanalyse des Herzens mittels Tissue Phase Mapping

Marius Menza^{1*}, Bernd Jung¹, Adriana Komancsek¹ und Daniela Föll²

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

²Kardiologie und Angiologie I, Universitäts-Herzzentrum Freiburg, Germany

*marius.menza@uniklinik-freiburg.de

Abstract: The relevance of myocardial heart function analysis increases in modern cardiac diagnostics. This work presents a biventricular analysis of 20 healthy volunteers using Tissue Phase Mapping and reveals a synchronous heart function as assessed by different parameters.

Zusammenfassung: Die Analyse der myokardialen Herzfunktion rückt immer mehr in den Fokus der modernen kardiologischen Diagnostik. Diese Arbeit präsentiert eine biventrikuläre Herzgeschwindigkeitsanalyse von 20 gesunden Probanden mittels Tissue Phase Mapping und zeigt anhand verschiedener Parameter das synchrone Zusammenspiel zwischen rechtem und linkem Ventrikel.

Motivation

Die zeitliche Abfolge der komplexen myokardialen Bewegung rückt immer mehr ins Zentrum des kardiologischen Interesses. Grundlage für diese Analysen sind neue Methoden basierend auf Echokardiographie oder MRT zur räumlich und zeitlich hoch aufgelösten Erfassung der regionalen Myokardgeschwindigkeiten oder von „Strain“ (Verformung des Gewebes). Systolische sowie diastolische Myokardgeschwindigkeiten korrelieren gut mit invasiv gemessener myokardialer Kontraktilität und Relaxation (1).

Die exakte zeitliche Abfolge der verschiedenen Geschwindigkeitskomponenten im gesunden Herzmuskel, die sogenannte Synchronizität, ist eine Grundlage der adäquaten myokardialen Funktion. Sie stellt einen wichtigen Biomarker zur Prognose und Therapiesteuerung bei Patienten mit Herzerkrankungen dar.

Nachteil der Echokardiographie (TDI, Tissue Doppler Imaging) ist, dass nur bestimmte Geschwindigkeitskomponenten und Herzareale erfasst werden können. Mit Phasenkontrast-MRT hingegen können alle Geschwindigkeitskomponenten in beliebigen Herzarealen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung aufgenommen werden (Tissue Phase Mapping, TPM).

Mit paralleler Bildgebung lässt sich eine einzelne Schicht mit hoher zeitlicher Auflösung innerhalb eines Atemhaltezyklus aufnehmen (2). Die entsprechende räumliche Auflösung ist dabei limitiert auf ca. 2 mm, welche für den dünnwandigen rechten Ventrikel (RV) aber nicht genügt. Daher kann unter Verwendung eines sogenannten Navigators die Akquisition unter freier Atmung erfolgen und somit auch die Limitation einer hohen räumlichen Auflösung umgehen.

Ziel dieser Arbeit war es die Aufnahme der TPM-Daten im Hinblick auf das gesamte Herz, d.h. auch den dünnwandigen RV, anzupassen sowie eine komplette Analyse der regionalen Herzwandbewegung des RV mittels TPM und eine biventrikuläre Auswertung verschiedener Bewegungs- und Synchronizitätsparameter zu implementieren.

Materials and Methods

An einem Tim Trio 3T (Siemens, Erlangen, Deutschland) wurden 3 Kurzsachsenschichten (Basis, Mitte, Apex) bei 20 gesunden Probanden (Alter: 27 ± 3 , 10 Männer, 10 Frauen) aufgenommen.

Hierbei wurde eine flusskodierte Phasenkontrast-Gradientenecho-Sequenz (zeitliche Auflösung: 21,3 ms, örtliche Auflösung: $1,0 \times 1,0 \times 6,0 \text{ mm}^3$, $v_{\text{enc}} [\text{in-plane}] = 15 \text{ cm/s}$, $v_{\text{enc}} [\text{through-plane}] = 25 \text{ cm/s}$) mit Blutflussabsättigung (Black-Blood-Saturation), prospektiver EKG-Triggerung und Atemnavigator sowie PEAK-Grappa mit einem Beschleunigungsfaktor $R=5$ verwendet.

Zur Datenanalyse wurde ein selbstgeschriebenes Softwarepaket basierend auf Matlab (Mathworks, Natick, USA) verwendet. Dieses beinhaltet eine Eddy-Current-Korrektur, semi-manuelle Segmentierung des RV und LV sowie Umrechnung der gemessenen in-plane Geschwindigkeiten (v_x, v_y, v_z) in ein Schwerpunktssystem mit Geschwindigkeiten senkrecht („radial“) v_r und tangential v_{phi} zur Herzwand. Im Rahmen der automatisierten Auswertung wurden außerdem die systolischen und diastolischen Maximalgeschwindigkeiten und die zugehörigen Zeitpunkte (Time To Peak, TTP)

als Parameter der Synchronizität des Bewegungsablaufs aus den Geschwindigkeits-Zeit-Verläufe extrahiert. Für die segmentale Auswertung des LV wurde das 16-Segment-Modell der American Heart Association (AHA) und für den RV ein selbstdefiniertes 10-Segment-Modell verwendet.

Results

Bei allen gesunden Probanden konnte ein synchroner Bewegungsablauf innerhalb des RV und LV sowie interventrikulär beobachtet werden (Fig. 1 & 2).

Längsaxiale und radiale systolische (nicht gezeigt) diastolische (Fig. 3) Peak-Geschwindigkeiten nahmen von der Basis zu Apex sowohl im RV als auch im LV ab. Innerhalb der einzelnen Schichten ergaben sich die höchsten Spitzengeschwindigkeiten in der freien rechtsventrikulären Herzwand und verringerte Peak-Geschwindigkeiten in Segmenten, an denen RV und LV verbunden sind. Die zugehörigen diastolischen TTP bestätigten die Synchronizität der Herzwandbewegung von RV und LV in allen Segmenten.

Discussion & Conclusion

Unter Verwendung von TPM ist es gelungen, eine biventrikuläre segmentale Quantifizierung der komplexen myokardialen Herzwandfunktion mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung zu implementieren.

Des Weiteren konnte eine synchrone Abfolge der Herzfunktion des LV und RV für gesunde Probanden gezeigt werden.

Bislang findet sich in der Literatur keine umfassende komplette rechts- bzw.

biventrikuläre Analyse der Herzwandfunktion inklusive Parameter der inter- und intraventrikulären Synchronizität.

TPM bietet die Möglichkeit einer umfassenden Bestimmung der Herzwandbewegung und könnte zur Verbesserung der Diagnose von Herzkrankheiten beitragen. Hierzu sind weitere umfassendere Studien mit einer größeren Anzahl an Probanden und Patienten sowie ein Vergleich mit anderen bildgebenden Methoden (z.B. TDI oder Speckle Tracking Echokardiographie) notwendig.

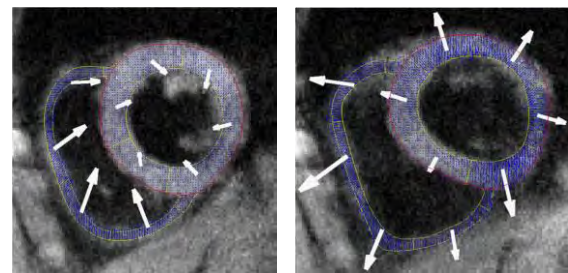


Fig. 1: Vektor-Darstellung der in-plane Geschwindigkeiten einer basalen Schicht eines gesunden Probanden in Systole (links) und Diastole (rechts)

References

1. Oki et al. Clinical Application of Pulsed Doppler Tissue Imaging for Assessing Abnormal Left Ventricular Relaxation. Am. J. Cardiol. 1997;79:921–928
2. Bauer S et al. K-t GRAPPA accelerated phase contrast MRI: Improved assessment of blood flow and 3-directional myocardial motion during breath-hold. J. Magn. Reson. Imaging 2013:n/a–n/a.

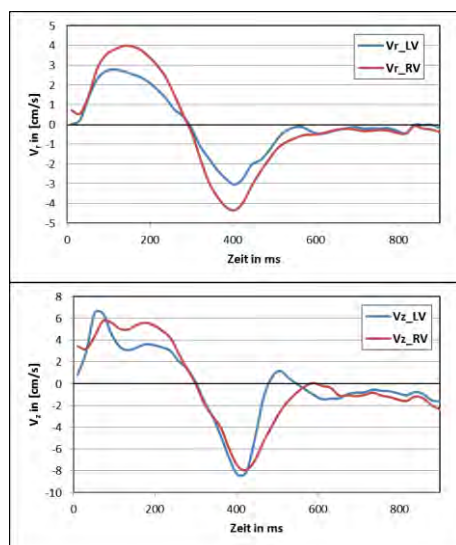


Fig. 2: Vergleich der globalen radialen (oben) und längsaxialen (unten) Geschwindigkeitszeitverläufe von RV und LV gemittelt über alle Probanden

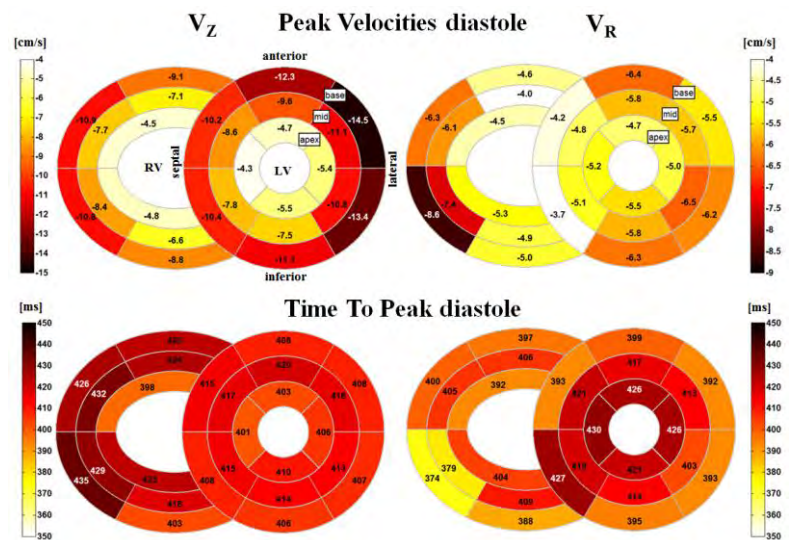


Fig. 3: Bullseye-Plots der segmentalen diastolischen Längsaxialen (links) und radialen (rechts) Spitzengeschwindigkeiten (oben) und die zugehörigen Time-To-Peak (unten)

In Vivo Myelinwasser Quantifizierung

T. Klasen,^{1*} F. Schmid,¹ L. Wachsmuth¹ und C. Faber¹

¹ Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland.

* Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A16, 48149 Münster, tim.klasen@uni-muenster.de

Abstract: Loss of myelin in neurons is characteristic in many neuropathological disorders. Myelin-bound water can indirectly be assessed by T_2 relaxation mapping. With a T2w-UTE sequence, we could improve both resolution of short echo times and fitting reliability for T_2 -mapping. Two-hour *in vivo* measurements of naïve C57BL/6 mice using 14 echo times (with $TE_{\min} < 1\text{ms}$), yielded excellent image quality. The T_2 decay was fitted multiexponentially for each voxel and revealed T_2 regimes as expected in Grey and White Matter.

Zusammenfassung: Die Demyelinisierung der weißen Substanz (WM) ist ein charakteristisches Merkmal vieler neuropathologischer Erkrankungen. Indirekt kann über T_2 -Quantifizierung auf den Anteil von myelingegebenem Wasser geschlossen werden. Mit einer T2w-UTE Sequenz ist es möglich kurze Echozeiten mit beliebiger Schrittweite auszuwählen, wodurch kurze T_2 -Komponenten zuverlässiger bestimmt werden können. Zwei-stündige *in vivo* Messungen an nativen C57BL/6 Mäusen wurden mit 14 Echozeiten (mit $TE_{\min} < 1\text{ms}$) durchgeführt. Ein voxelweiser, multiexponentieller Fit ergab T_2 Spektren mit erwarteten T_2 Anteilen in grauer und weißer Substanz.

Motivation

Bei neuropathologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose, kommt es im Gehirn und Rückenmark zu Entzündungsprozessen, zu einer Schädigung der Isolierschicht der Nervenfasern, dem Myelin, und zum Verlust von Axonen. Während Demyelinisierung und Entzündung teilweise reversibel sind, ist der Verlust von Axonen nicht umkehrbar. Für eine frühzeitige Diagnose und um die Schwere und den Verlauf neuropathologischer Erkrankungen beurteilen zu können, sind möglichst nicht-invasive Methoden erforderlich.

Ein direktes Messverfahren zur Bestimmung des Myelingehts ist mittels MR-Bildgebung nicht möglich, da Myelin wegen seiner kurzen Relaxationszeit nicht sichtbar ist. Auch können einzelne Axone durch die begrenzte räumliche Auflösung nicht dargestellt werden. Ein indirektes Messverfahren zur Bestimmung des

Myelingehts ist die T_2 -Relaxometrie. Dabei wird ausgenutzt, dass myelin-assoziiertes Wasser (Myelinwasserfraktion (MWF)) im Nervengewebe kürzere T_2 -Zeiten aufweist als Intra-/Extrazellulärflüssigkeit (OWF) (1)(2). Für gewöhnliche Multispinecho Sequenzen ist die minimale Echozeit begrenzt. Nur wenige Echos können daher zur T_2 -Bestimmung des myelingegebenen Wassers genutzt werden. In dieser Arbeit wird eine modifizierte T_2 -präparierte Ultrashort Echotime (UTE) Sequenz (3) genutzt, um die schnell relaxierende MWF zuverlässig abzubilden. Mit dieser Methode sind Echozeiten von unter 0,5 ms möglich.

Material und Methoden

Die MR-Messungen wurden an einem Bruker BioSpec-94/20 mit einem 0,7 T/m Gradientensystem und einem CryoProbeTM durchgeführt. Für das T_2 -Mapping wurde eine modifizierte UTE-Sequenz verwendet, die aus einer Spinecho-Präparation mit variablen TE und einer schnellen, radialen UTE-Akquisition besteht (Fig. 1).

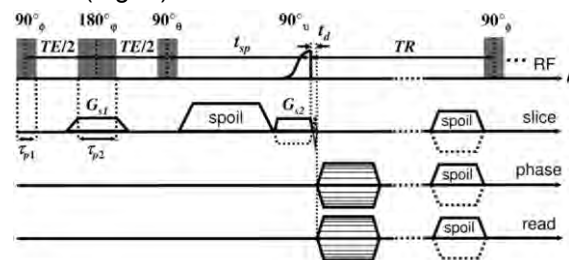


Fig. 1: Pulssequenz der T2w-UTE Sequenz (3) bestehend aus schichtselektiver Spinecho-Präparation und UTE-Akquisition.

Die *in vivo* Messungen wurden an nativen C57BL/6 Mäusen ($n = 5$) mit einem TR von 1500 ms und 14 Echozeiten (mit $TE_{\min} = 0,7$ ms) durchgeführt, wobei in den ersten 25 ms neun Echos akquiriert wurden. Der T_2 Signalabfall wurde multiexponentiell für jedes Voxel gefittet. Um einen möglichen T_1 Unterschied zwischen MWF und OWF auszuschließen, wurden *ex vivo* Messungen an einem formalinfixiertem, in 1% Agargel eingebetteten Rattenrückenmark durchgeführt (TE: 0,47 ms – 300 ms; TR: 50 – 7500 ms).

Ergebnisse

Das Rückenmark von Ratten und Mäusen kann mit einer isotropen Auflösung von bis zu 78 μm in der Ebene (Schichtdicke: 1mm) mit hoher Bildqualität abgebildet werden (Fig. 2).

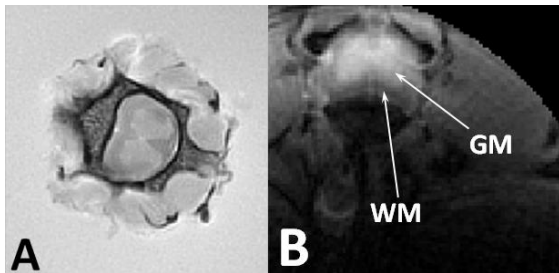


Fig. 2: (A) Rückenmark: Ratte (ex vivo), TR 7500 ms; TE 5,5 ms; in-plane Res. 100 μm
(B) Rückenmark: Maus (in vivo), TR 1500 ms; TE 8,7 ms; in-plane Res. 78 μm

Ex vivo: In der Weißen Substanz (WM) wurden im T_2 -Spektrum zwei Komponenten identifiziert. Eine kurze T_2 -Komponente (1 – 10 ms) mit einer breiten Verteilung (MWF) und eine lange T_2 -Komponente (um 60 ms) mit einem schmalen Peak (OWF). In der grauen Substanz (GM) wurde nur eine Komponente detektiert (Fig. 3).

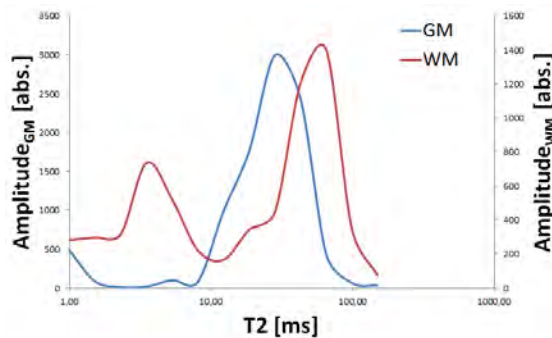


Fig. 3: *In vivo* T_2 Spektren nach Mittelung des voxelweisen, multiexponentiellen Fits von Grauer (GM) und Weißer Substanz (WM).

Der Multiexponentielle Fit ergab keine Unterschiede zwischen MWF/OWF bei der Messung mit unterschiedlichen Repetitionszeiten. Ein T_1 Fit für die voneinander separierten Komponenten (MWF/OWF) liefert T_1 Zeiten, die im gleichen Bereich liegen und hat somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse (Fig. 4).

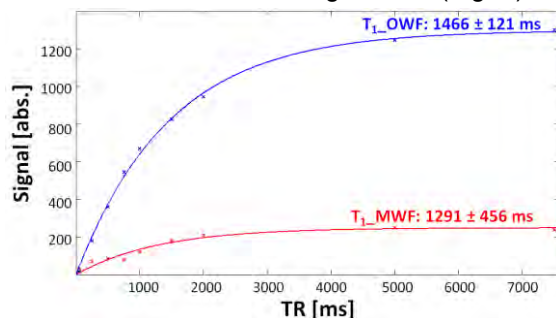


Fig. 4: T_1 Fit der separierten Komponenten in der Weißen Substanz

Die *in vivo* Messungen wurden mit einer Gesamtmesszeit von unter 120 Minuten pro Tier durchgeführt. Bei fünf verschiedenen Tieren konnten ähnliche Ergebnisse für MWF und OWF im Rückenmark erzielt werden (Fig. 5).

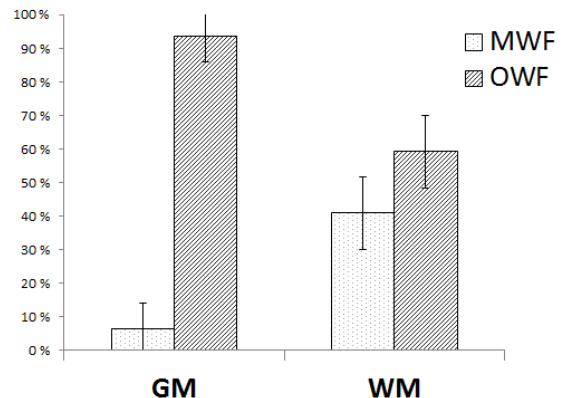


Fig. 5: Gesamtanteil von myelingegebenem Wasser und Extra-/ Intrazellulärlüssigkeit in Grauer und Weißer Substanz. (Mittelwert aus n=5)

Diskussion

Die T2w UTE-Sequenz bietet die Möglichkeit T_2 -Signalabfälle *in vivo* mit $TE_{\min} < 0,7$ ms aufzuzeichnen. Dabei kann die Schrittweite aufgrund der T_2 -Präparation und der Akquisition einzelner Bilder frei gewählt werden, wodurch genügend Datenpunkte für eine zuverlässige Analyse der schnell relaxierenden MWF abgetastet werden können. Die Messung solcher kurzer T_2 -Komponenten könnte entscheidend sein, um die Progression neuropathologischer Erkrankungen besser zu beurteilen, denn unsere Daten deuten auf ein T_2 von 2 – 5 ms für die Myelinwasserfraktion.

Ausblick

Die T2w UTE-Sequenz soll nun für *in vivo* Messungen verschiedener neuropathologischer Modelle (z.B. Devic-/Shiverer Maus, Cuprizone Modell) verwendet werden.

Literatur

1. Laule C, Vavasour I, Kolind S, Li DB, Traboulsee T, Moore GRW, MacKay A. Magnetic resonance imaging of myelin. *Neurotherapeutics* 2007;4:460–484.
2. Klasen T, Wachsmuth L, Schmid F, Kirsch S, Faber C. Myelin Water Quantification by T2 Weighted UTE. In: *Proceedings ESMRMB. Lisbon; (2012):87.*
3. Kirsch S, Schad LR. Single-slice mapping of ultrashort T2. *J. Magn. Reson.* 2011;210:133–136.

Darstellung elastischer Eigenschaften des Gehirns mit MR-Rheologie

Deniz Ulucay^{1*}, Sebastian Theilenberg¹, Anna-Lisa Kofahl¹, Judith Wild¹, Jakob Bindl¹, Alexandra Vohlen¹, Elisabeth Neuhaus¹, Maximilian Oehm¹, Julius Knöppel¹, Jürgen Finsterbusch², Carsten Urbach¹ und Karl Maier¹

¹ Helmholtz-Institut für Strahlen- und Kernphysik, Universität Bonn, Bonn, Deutschland.

² Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland.

* ulucay@hiskp.uni-bonn.de

Abstract: The knowledge of spatial resolved viscoelastic parameters of the human brain may help in medical diagnostics and deeper understanding of the brain function. Inspired by material science we perform creep experiments inside an MRI head coil to investigate mechanical properties in vivo. First results show the feasibility of this novel method.

Zusammenfassung: Die Kenntnis orts aufgelöster viskoelastischer Eigenschaften des menschlichen Gehirns kann hilfreich für die medizinische Diagnostik sein und zu einem besseren Verständnis der funktionellen Vorgänge des Gehirns führen. Inspiriert von der Materialwissenschaft wurde der Kriechversuch auf eine in vivo Messung innerhalb einer MR Kopfspule übertragen, um mechanische Parameter zu untersuchen. Erste Ergebnisse lassen das Potential der neuen Methode erkennen.

Motivation

Die Untersuchung mechanischer Eigenschaften ist in Form der manuellen Abtastung eines der ältesten Diagnoseverfahren der Medizin. Es wurde gezeigt, dass auch Neuropathologien die viskoelastischen Eigenschaften des Gehirns integral ändern können (1-2). Die Kenntnis räumlich aufgelöster, mechanischer Eigenschaften kann somit wertvolle Informationen für die Diagnose und das Verständnis dieser Krankheiten und anderer Prozesse im Gehirn zur Verfügung stellen.

Wir stellen eine Methode vor, mit der mechanische Eigenschaften in vivo und räumlich aufgelöst untersucht werden können und präsentieren erste Ergebnisse, welche das Potential der Methode erkennen lassen.

Methode

Das menschliche Gehirn wird neben dem harten Schädel von 2 weichen und einer harten Hirnhaut umgeben. Zwischen den beiden weichen Hirnhäuten gibt es einen Spalt

in dem die Gehirnflüssigkeit zirkuliert und die Funktion einer viskoelastischen Polsterung übernimmt.

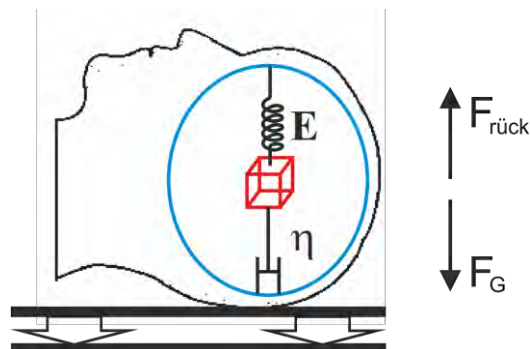


Fig.1: Das Gehirn ist innerhalb des Schädels viskoelastisch gelagert. In Ruhe befinden sich Gravitationskraft und Rückstellkraft des Gewebes in einem Gleichgewicht. Wird die Wirkung der Gravitationskraft durch einen freien Fall ausgesetzt, relaxiert das gesamte System abhängig von elastischen (E) und viskosen (η) Eigenschaften in einen neuen Gleichgewichtszustand.

Befindet sich der Kopf in Ruhe besteht ein Gleichgewicht zwischen wirkender Gravitationskraft und einer entgegenwirkenden Rückstellkraft des Gewebes. Die Wirkung der Gravitationskraft kann durch einen kurzen, freien Fall ausgesetzt werden, wodurch das Gewebe, in Abhängigkeit der viskoelastischen Kopplung, in einen neuen Gleichgewichtszustand relaxiert. Durch Aufzeichnung und Analyse der Relativbewegung zwischen unterschiedlichem Gehirngewebe und dem Schädel kann eine Charakterisierung der mechanischen Parameter erfolgen.

Messungen und Ergebnisse

Im Experiment wird der Kopf des Probanden mit Hilfe einer beweglichen Kunststoffschale innerhalb einer MR-Kopfspule (Siemens Avanto 1,5 T; 12ch head matrix coil) pneumatisch um ca. 1 mm angehoben. Synchron zu einer bewegungssensitiven single-shot EPI Sequenz kann ein freier Fall ausgeführt werden. Der Fallzeitpunkt kann mit einer Genauigkeit von unter 1 ms frei gewählt

und variiert werden. Die Bewegung wird durch zwei zusätzliche Gradienten kodiert (3) und in Phasenbildern dargestellt.

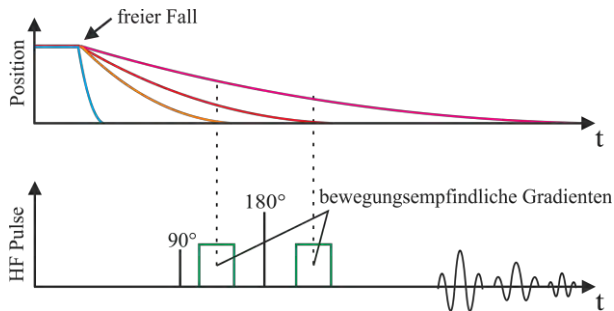


Fig.2: Mit einem freien Fall kommt es zu Relativbewegungen zwischen Geweben unterschiedlicher viskoelastischer Kopplung (orange, rot, pink) und dem Schädel (blau). Eine synchron geschaltete Bildsequenz kodiert diese Bewegung mittels bewegungsempfindlicher Gradienten und stellt diese in Phasenbildern dar.

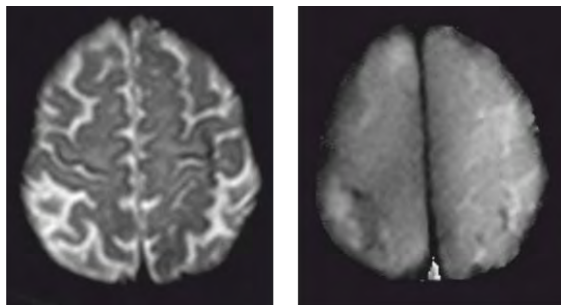


Fig.3: Amplituden- und Phasenbild der selben transversalen Schicht. Im Phasenbild (rechts) ist die Bewegung zwischen zwei Gradienten mit einem zeitlichen Abstand von 66 ms dargestellt. Unterschiedliche viskoelastische Kopplung führt zu verschiedenen Bewegungen. Strukturen aus dem Amplitudenbild sind auch auf dem Phasenbild zu erkennen.

Eine Messung liefert so gleichzeitig 2 Bilder: ein herkömmliches Amplitudenbild und ein Phasenbild, welches Informationen über die mechanischen Eigenschaften enthält (Fig. 3).

Neben einer klaren Trennung der Hirnhälften sind auf dem Phasenbild auch diverse andere Strukturen erkennbar, welche eindeutig verschiedenen Gehirnwindungen zuzuordnen sind.

Diskussion

Die MR-Rheologie ermöglicht eine räumlich aufgelöste Untersuchung viskoelastischer Eigenschaften des menschlichen Gehirns in vivo. Die Methode ist schmerzfrei, medizinisch unbedenklich und kommt ohne Kontrastmittel aus. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend und lassen bereits das Potential der Methode erkennen.

Referenzen

1. Murphy MC *et al.* Decreased brain stiffness in Alzheimer's disease determined by magnetic resonance elastography. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011;34:494–498.
2. Wuerfel J *et al.* MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2010;49(3):2520–2525.
3. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurement: spin echoes in presence of time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965;42:288-292.

IN VIVO MR SPECTROSCOPY SHOWS REDUCED INHIBITORY GABA OF THE THALAMUS IN JUVENILE MYOCLONUS EPILEPSY ASSOCIATED WITH SELECTIVE NEURONAL IMPAIREMENT

Christian Lückerath^{1*}, Stefanie Pellikan¹, Dimitri Vronskiy¹, Susanne Knake², Matthias Kieslich³, Ulrich Pilatus¹, Elke Hattingen¹

¹ Department of Neuroradiology, Goethe University Frankfurt, 60528 Frankfurt, Germany

² Centrum of Epilepsy Hessen, Philipps-Universität Marburg, 35043 Marburg.

³ Department of Paediatric Neurology, Goethe University Frankfurt, 60528 Frankfurt, Germany

* Christian Lückerath; Institute of Neuroradiology, Goethe University Frankfurt, Schleusenweg 2-16, 60528 Frankfurt, Germany.

Abstract: In juvenile myoclonic epilepsy (JME) dysfunction of thalamocortical circuits is considered to trigger myoclonic seizures and frontal lobe dysfunction is a common pathology. Here we present data on metabolite concentrations in brain structures relevant for JME (thalamus, frontal lobe, motor cortex) focusing on changes of GABA, glutamate, glutamine and NAA. In addition to short-TE MR spectroscopy a specific MR spectroscopic GABA editing sequences was employed. The study was designed to obtain information of drug effects, hemispheric and tissue differences, too.

Zusammenfassung: Bei der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie (JME) werden Störungen der thalamokortikalen Regelkreise als Auslöser für myoklonische Anfälle vermutet. Weiterhin bestehen häufig Defizite in Tests der Frontalhirnfunktion. In dieser Arbeit wurden mittels Short-TE MR-Spektroskopie sowie einer Sequenz zur Messung von GABA die Metabolitenkonzentrationen aus Bereichen, die relevant für das Verstehen der Pathophysiologie bei JME sind (Thalamus, Frontallappen, Motorkortex) gemessen. Der Schwerpunkt lag dabei auf Veränderungen von GABA, Glutamat, Glutamin und NAA. Weiterhin wurde der Einfluss von Medikamenten untersucht sowie hemisphärische als auch Gewebeunterschiede festgestellt.

Motivation

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is characterized by awaking myoclonus, often associated with tonic-clonic seizures and absences (1) and subtle frontal lobe pathology (2, 3). Dysfunction of thalamocortical circuits is considered to trigger myoclonic seizures in JME (2). The thalamus amplifies and synchronizes thalamocortical rhythms which involve pyramidal cells of the motor cortex (4). This thalamocortical network is reciprocally

connected by excitatory glutamatergic and inhibitory GABAergic projections. Congenital alterations of GABAergic neurotransmission play a key role in JME (5-7) and it has been shown in vivo that GABA concentrations are decreased in the occipital brain of JME-Patients (8). In addition, some antiepileptic drugs have been shown to influence cerebral GABA concentrations (9-11).

Since ¹H MR spectroscopy (MRS) can detect the concentration of several neuronal metabolites including the above mentioned neurotransmitters, we performed a prospective study using MRS to measure metabolite concentrations in thalamocortical and frontal regions of JME patients and healthy subjects

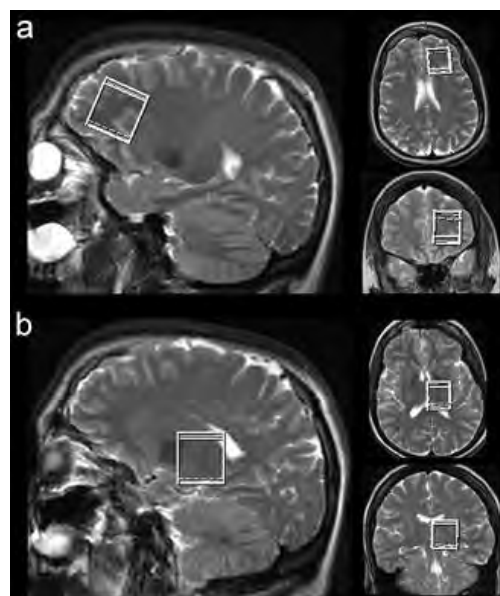


Fig. 1: SVS of the frontal area and the thalamus

Materials and Methods

Thalamus, frontal lobe and motor cortex were studied in 15 JME patients and 15 age-

matched controls. All spectroscopic measurements were performed at 3 Tesla. The entire protocol, which was designed to obtain ^1H and ^{31}P MRS data from brain areas with potential pathological relevance for JME, is splitted into two sessions.

1. Single voxel spectroscopy (SVS) to measure ^1H MRS detectable metabolite concentrations in the thalamus, the frontal lobe and the motor cortex of the dominant hemisphere.

2. A separate study combining ^{31}P and ^1H MR spectroscopic imaging (MRSI) on JME patients. In this part the slices were oriented to measure brain metabolites in the grey and white matter of both hemispheres covering the thalamus and the motor cortex.

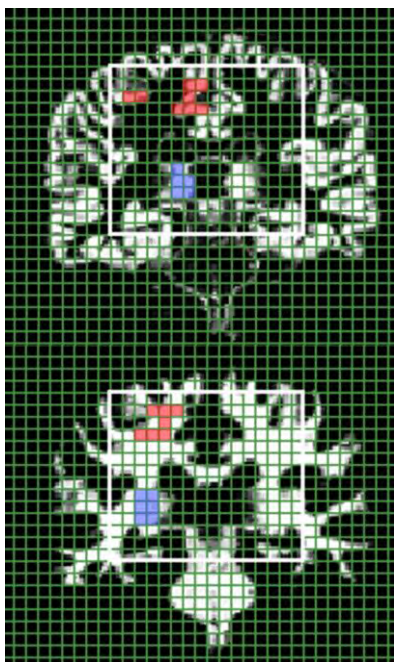


Fig. 2: Segmented images for GM (upper panel) and WM (lower panel) from the coronal ^1H MRSI, selection of the volume of interest

The SVS was performed on a dedicated 3T head-scanner (Siemens Allegra, Siemens AG, Erlangen, Germany) while MRSI was performed on a 3-T whole-body system (Magnetom Trio, Siemens AG, Erlangen, Germany) using a double-tuned $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ volume head coil (Rapid Biomedical, Würzburg, Germany).

The SVS measurements consisted of a short TE (30 ms) PRESS sequence to measure the main ^1H MRS detectable metabolites (NAA, creatine, choline and myoinositol, glutamine and glutamate) and a MEGA-PRESS sequence at a TE of 70 ms dedicated to the detection of GABA by using a selective excitation at 1.9 ppm (12,13).

To allow gray-white matter segmentation, the protocol included a sagittal-oriented magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence (14).

The non-edited ^1H MRSI spectra were analyzed with the software tool LCModel (15, <http://s-provencher.com>). The GABA-edited data were analyzed with the tool jMRUI (16)

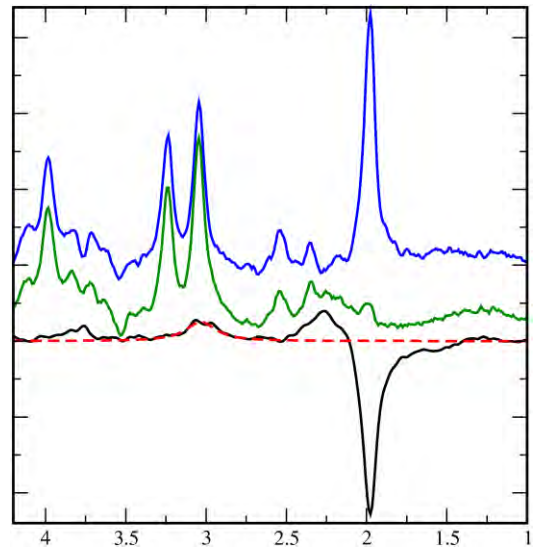


Fig.3: Data analysis for GABA editing: MEGA-PRESS spectrum at TE of 70 ms. Blue signal: editing pulse at 4.1 ppm. green signal: editing pulse at 1.9 ppm. Black signal: difference between blue and green signal. The dotted red line marks the result of the fitting procedure showing the GABA signal at 3 ppm.

Statistical analysis was performed with STATISTICA (version 7.1; StatSoft, Tulsa, OK, USA). For all tests, $p < 0.05$ was considered to be significant.

Concentration differences for GABA and NAA between patients and control subjects were tested with ANOVA. Different target regions were considered as repetitive measurements. Contrast analysis in ANOVA was performed for each metabolite and target region.

Previous data revealed that antiepileptic drugs have an effect on brain metabolites in ^1H MRS. It has been shown that valproate reduces measurable concentrations of myoinositol and glutamine in patients with epilepsy (9, 17). Therefore, we divided the patients into two groups, pooling patients with valproate treatment and patients with no valproate.

Results

Concentrations of the metabolites GABA, NAA, glutamate and glutamine as obtained from SVS are shown in Fig.4.

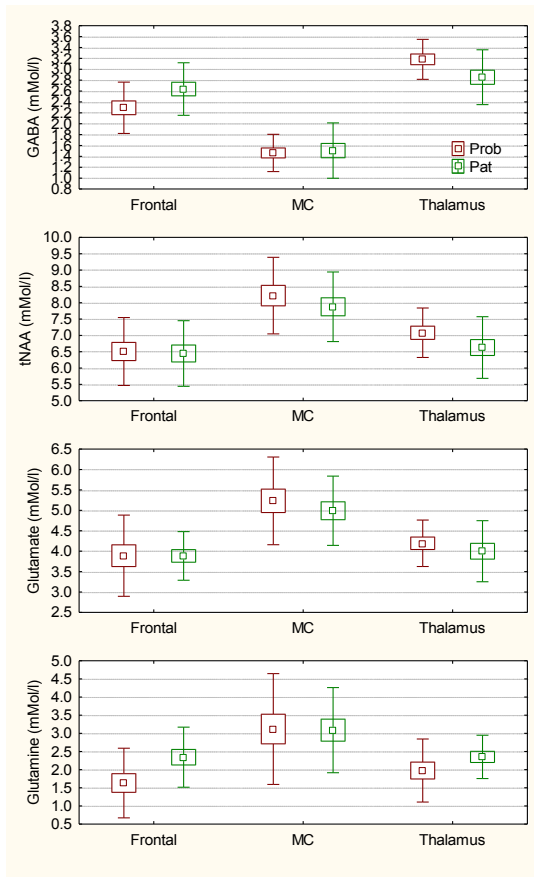


Fig. 4: Metabolite concentrations for healthy subjects and JME-patients in the 3 selected brain areas.

We found significant differences between patients and controls for specific brain areas and metabolites:

- Increased GABA concentrations in the frontal region ($p=0.046$) and decreased GABA in the thalamus ($p=0.033$)
- Decrease in NAA concentrations in the thalamus ($p=0.024$)
- Increase of glutamine concentration in the frontal area ($p=0.031$)

Patients were dichotomized into a group treated with valproate and a group without valproate. Contrast analysis showed significantly increased glutamine in the thalamus, but in all regions there was a consistent trend of an increase in glutamine and a decrease in myoinositol when comparing valproate treatment to other drugs.

While the SVS data tested only for metabolite concentration changes in the target region of the dominant hemisphere, the MRSI data also provide information for the non-dominant target region and allows for a

discrimination between gray and white matter. However, concentration of GABA and glutamine were not obtained with these data and the frontal region was not covered by the coronal slice. Results for NAA in gray matter are shown in Fig.5.

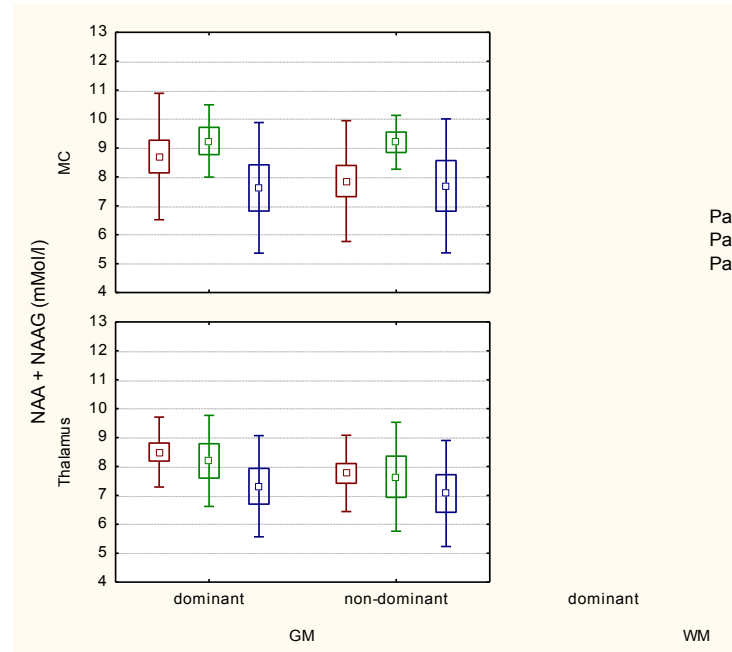


Fig.5: NAA concentrations in thalamic gray matter for healthy subjects (purple), patients receiving other drugs but no valproate (green) and patients receiving valproate (blue).

comparing patients to controls revealed significantly decreased NAA concentrations for the same tissue, confirming the SVS data. Both changes were also visible in the non-dominant hemisphere, but they did not reach significance.

It should be noticed that contrast analysis in ANOVA also revealed increase myoinositol as well as decreased creatine and choline in the thalamic gray matter of the dominant hemisphere.

Dichotomizing into the two groups with different medication shows the most prominent decrease of myoinositol and NAA in the thalamic gray matter of patients treated with valproate.

Discussion

Our results from two independent examinations consistently showed significant changes in metabolite concentrations for the dominant thalamus in JME patients, most

probably in the gray matter, as indicated by the MRSI data.

As already mentioned in the literature, the applied medication also had a significant impact on metabolite concentrations (9-11, 18).

The primary findings from the SVS data were reduced concentrations of neuronal metabolites GABA and NAA in the thalamus, whereas GABA and its precursor molecule glutamine were increased in the frontal lobe. **Petroff et al. found GABA decrease in the occipital brain region of JME patients, but they did not make an attempt to localize GABA concentration changes in different brain areas (8).** Our results strongly implicate that the impaired GABA transmission in the thalamus is the pivotal factor in the pathogenesis of JME.

Although medication as well as GM/WM metabolite differences may affect the measured concentrations, there is sound evidence that the GABA and NAA concentration changes in the thalamus are related to JME.

1. Decreased GABA in the thalamus is observed without discrimination between the different medications. According to previously published data, valproate should not change the GABA concentrations while other medications cause an increase in GABA (9-11). Our results hint to this hypothesis, showing the lowest GABA concentrations in the presence of valproate.

It's rather possible, that less decreased GABA in the presence of other drugs reflects the metabolic activity of these drugs (10, 11, 18).

2. NAA decrease in the thalamus of JME patients has been reported previously (17, 19, 20). Our data confirm these findings for the patient group with valproate. Since it has been shown that valproate does not affect NAA concentrations in JME patients and healthy subjects, decreased NAA is probably related to JME (20).

Increased frontal GABA concentrations may be assigned to the treatment with antiepileptic drugs since significance is only reached when comparing healthy subjects to the pooled patient data. However, the analysis of dichotomized patient data suggests that increased GABA in the presence of valproate is related to the disease (valproate is not affecting GABA concentrations, see above) while the other medications induce a further increase in GABA. Unfortunately this hypothesis lacks sound support, due to the limited statistical power of the sample size but obviously JME patients under medication

exhibit an increased GABA in the frontal cortex.

Changes in myoinositol and glutamine observed in this study are at least in part caused by valproate and reflect the metabolic activity of this drug (9). However, frontal glutamine increase was also found in patients without valproate treatment. Glutamine is the precursor of both, GABA and glutamate. The increase of glutamine and GABA may indicate a frontal up-regulation of the glutamate/GABA-glutamine cycle in JME patients. The increased frontal GABA level may also influence frontal lobe function in JME. JME patients show behavioral disturbances and neuropsychological impairments which has been associated with frontal lobe dysfunction (2, 3).

The MRSI data stress the importance of measuring the dominant hemisphere since thalamic concentration changes are most prominent here. Language specialization of the dominant thalamus and functional demand according to the handedness may enhance metabolic changes in the thalamus (21). Differences between the dominant and non-dominant thalamus were reported for the NAA concentration in healthy subjects (21) and could be confirmed in this study. The higher NAA concentration in the dominant thalamus of healthy subjects may reflect augmented demand for neurotransmitter buffering.

Conclusion

We found a significant decrease of GABA and NAA in the thalamus of the dominant hemisphere in JME patients which is not explained by drug effects: Reduced inhibitory GABA neurotransmission in this key region for seizure triggering may be a potential cause of JME. Further decreased thalamic GABA transmission and neuronal damage may be mutually linked. The elevated GABA and glutamine in the frontal lobe hint to an up-regulated glutamate/GABA-glutamine system which may be part of frontal dysfunction in JME patients. Regional and hemispheric differences in healthy subjects and patients as well as influence of antiepileptic drugs have to be taken into account for interpreting metabolite changes in JME patients.

References

1. Canevini MP, Mai R, Di Marco C, Bertin C, Minotti L, Pontrelli V, et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure* 1991;1,291-8

2. O'Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ, et al. Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain* 2012;135:3635-44..
3. Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, et al. Visual working memory in primary generalized epilepsy: an 18FDG-PET study. *Neurology* 1996;47:1203-1212.
4. Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:15236-40.
5. Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nature* 2002;31:184-89.
6. Velíšek L, Shang E, Velíšková J, et al. GABAergic neuron deficit as an idiopathic generalized epilepsy mechanism: the role of BRD2 haploinsufficiency in juvenile myoclonic epilepsy. *PLoS One* 2011;6(8):e23656.
7. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature Genetics* 2003;33:527-32.
8. Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Homocarnosine and seizure control in juvenile myoclonic epilepsy and complex partial seizures. *Neurology*. 2001 Mar 27;56(6):709-15.
9. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Mattson RH. Effects of Valproate and other antiepileptic drugs on brain glutamate, glutamine, and GABA in patients with refractory complex partial seizures. *Seizure* 1999;8:120-7.
10. Kuzniecky R, Ho S, Pan J, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology* 2002;58:368-72.
11. Doelken MT, Hammen T, Bogner W, et al. Alterations of intracerebral γ -aminobutyric acid (GABA) levels by titration with levetiracetam in patients with focal epilepsies. *Epilepsia* 2010;51:1477-82.
12. Mescher M, Merkle H, Kirsch J, Garwood M, Gruetter R. Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed* 1998;11:266-72.
13. Bogner W, Gruber S, Doelken M, et al. In vivo quantification of intracerebral GABA by single-voxel (1)H-MRS-How reproducible are the results? *Eur J Radiol*. 2010;73:526-31
14. . Hattingen E, Magerkurth J, Pilatus U, Mozer A, Seifried C, Steinmetz H, Zanella F, Hilker R. Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates mitochondrial dysfunction in early and advanced Parkinson's disease. *Brain* 2009;132(Pt 12):3285-97
15. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson* 1997;129:35-43.
16. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672-9.
17. Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G. MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:290-6.
18. Pollack MH, Jensen JE, Simon NM, Kaufman RE, Renshaw PF. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:739-43.
19. Haki C, Gümüştas OG, Bora I, Gümüştas AU, Parlak M. Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2007;16:287-95.
20. Lin K, Carrete H Jr, Lin J, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1191-200.
21. Nagae-Poetscher LM, Bonekamp D, Barker PB, Brant LJ, Kaufmann WE, Horská A. Asymmetry and gender effect in functionally lateralized cortical regions: a proton MRS imaging study. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:27-33.

Effect of Physiological Weight-Bearing and Hyperlordosis Posture on Spinal Canal and Neuroforamina Morphology in Patients with Degenerative Spondylolisthesis - an MRI Study

M. Vicari^{1,2,*}, K. Izadpanah³ and M. Weigel²

¹ Esaote S.p.A., Genoa, Italy

² Dept. of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

³ Dept. of Orthopaedics and Trauma Surgery, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

* E-mail: marco.vicari@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Spine Diagnostics benefits from MRI since it provides excellent tissue contrast for pathology grading and treatment planning. However, lying examination can spoil the MRI diagnostics strength since only the physiological weight-bearing posture allows a full assessment of spine pathologies. In this study we provide a quantitative evaluation of spinal canal size and neuroforaminal diameters. Imaging was performed by means of a MRI scanner endowed with a rotatable patient bed allowing true standing examination.

Zusammenfassung: Die MRT Wirbelsäulendiagnostik profitiert von einem exzellenten Gewebekontrast, der die Einstufung der Pathologie und die Therapieplanung ermöglicht. Allerdings beeinträchtigen Untersuchungen im Liegen die diagnostische Aussagekraft, da nur Untersuchungen unter physiologischer Körperlast eine volle Auswertung der Pathologien der Wirbelsäule erlaubt. In dieser Studie erstellen wir eine quantitative Bewertung der Spinalkanalweite und des neuroforaminalen Durchmessers. Die Untersuchung wurde mit einem MRT Scanner durchgeführt, der mit einem drehbaren Patientisch ausgestattet ist, so dass eine Beurteilung unter Körperlast ermöglicht wird.

Motivation

The diagnostics of degenerative spondylolisthesis is challenging since the severity of the pathology can fully be assessed only under physiological weight-bearing. Conventional MR and CT scanner allow only lying examinations, while traditional X-Ray does not provide sufficient information about the section of the spinal canal and the neuroforaminas. The target of the present study was to evaluate the effects of weight-bearing along with hyperlordosis posture in physiological standing MRI (1,2) on both spinal canal and neuroforamina anatomy.

Materials and Methods

MR imaging was performed using a 0.25T open-bore, permanent magnet MRI scanner (G-Scan, Esaote, Genoa, Italy) endowed with a rotatable examination bed allowing for true-standing MRI (3). Gradients support ± 20 mT/m with a slew rate of 25 mT/m/ms. A phased array dedicated RF coil was used for all the examinations.



Fig. 1: Patient positioning for the lumbar spine examination under physiological weight-bearing. The magnet can rotate together with the patient bed from 0 up to 90 degrees.

Twenty-five Patients were recruited before a surgery treatment to stabilize a degenerative spondylodesis at the level of L4/L5 or L5/S1. Surgery was planned on the basis of a previous probatory corset treatment and a facet joints infiltration, independently performed.

For all the patients MRI was performed in three different conditions: lying and standing with and without hyperlordosis posture. Measurement protocol include:

2D sagittal FSE T2 (TR = 3350 ms, TE = 120 ms, FOV = 310*310 mm², M = 224*208, TH = 4 mm, TA = 5'28");

3D sagittal HYCE (balanced steady state sequence, TR = 10 ms, TE = 5 ms, FOV = 290*290*100 mm³, M = 232*206*28, TA = 5'29").

Quantitative evaluations of the spinal canal volume and the neuroforaminal section were obtained by means of a radiological image processing system (Orthocad ®)

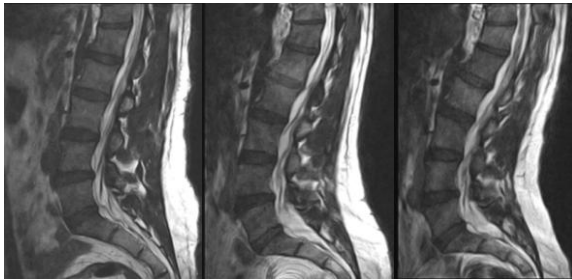


Fig. 2: 3D HYCE imaging in three different conditions. From left to right: supine, standing and standing in hyperlordosis posture, the latter obtained by positioning a thick pillow behind the low back of the patient.

Results

Fifteen Patients had a listhesis in segment L5/S1 and ten in segment L4/L5. Corresponding mean values for the spinal canal volume and neuroforaminal diameters are shown in Table 1 and 2

L5/S1 Segment	Lying	Standing	Standing - Hyperlordosis
Spinal canal volume (mm ³)	9769	10646	9414
Left Foramen Diameter (mm)	8.8	7.2	6.1
Right Foramen Diameter (mm)	8.4	7.3	6.6

Tab. 1: Quantitative evaluations ($p < 0.05$) for the spinal canal volume and the neuroforaminal diameters at the L5/S1 segment in the three different postures shown in Fig. 1.

L4/L5 Segment	Lying	Standing	Standing - Hyperlordosis
Spinal canal volume (mm ³)	9141	8429	8548
Left Foramen Diameter (mm)	7.5	6.6	6.7
Right Foramen Diameter (mm)	7.4	6.8	6.7

Tab. 2: Quantitative evaluations ($p < 0.05$) for the spinal canal volume and the neuroforaminal diameters at the L4/L5 segment in the three different postures shown in Fig. 1.

Both the L5/S1 and L4/L5 segments showed significant difference for the spinal canal volume and the left and right foramen diameters between the lying and the standing position. The

hyperlordosis posture introduced further modifications that were relevant only at the L5/S1 segment.

Discussion

Lying and standing MRI was successfully performed in all the recruited patients. Thanks to the image quality of the tailored protocol it was possible to obtain quantitative estimations of the changes in the morphology of the spinal canal and neuroforaminas under physiological weight-bearing. Further efforts in optimizing the sequence protocol and the corresponding post-processing by means of data undersampling and reconstruction are going to be introduced for a second stage of the study, aimed at increasing the spatial resolution with equal or even shorter acquisition times.

Conclusion

In case of degenerative spondylolisthesis, standing MRI together with hyperlordosis posture can lead to relevant modifications of the neuroforaminal section, thus providing better assessment and objectivation of the pathology. The compromise in terms of SNR and CNR in comparison with higher field scanners is fully justified by the additional diagnostic information provided by true-standing MRI.

References

1. Mauch F, Jung C, Huth J, Bauer G. Changes in the lumbar spine of athletes from supine to the true-standing position in magnetic resonance imaging. *Spine* 2010; 35:1002–1007.
2. Gilbert JW, Martin JC, Wheeler GR, Storey BB, Mick GE, Richardson GB, Herder SL, Gyarteng-Dakwa K. Lumbar stenosis rates in symptomatic patients using weight-bearing and recumbent magnetic resonance imaging. *J Manipulative Physiol Ther.* 2011;34:557-61.
3. Trequattrini A, Besio S, Pittaluga S, Punzo V, and Satragno L. A Novel 0.25 T Dedicated MRI Apparatus. *IEEE Trans On Appl Supercon.* 2006;16:1505–1508.

Evaluation of an MR compatible Doppler ultrasound device as a new trigger method in cardiac MRI: a quantitative comparison

Fabian Kording¹, Jin Yamamura¹, Chressen Much¹, Gerhard Adam¹, Bjoern Schoennagel¹, Friedrich Ueberle², Ulrike Wedegärtner¹,

¹Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hamburg-Eppendorf, Germany

²Faculty of Life Sciences, University of Applied Sciences, Hamburg, Germany.

Abstract: The aim was to investigate the feasibility to perform cardiac magnetic resonance imaging (CMR) using a MR-compatible Doppler-ultrasound (US) device as a new method to trigger the human heart cycle and to further validate the US device for fetal CMR. MRI images were compared between ECG, pulse oximetry and Doppler-ultrasound triggered examinations in terms of image quality by an objective measure of acutance.

Introduction

Recently, a new method for fetal CMR has been outlined by Yamamura et al. (1) using a MR-compatible US device in an animal model. The commonly used ECG is not applicable for fetal CMR and may carry different risks of interference with the MR system (2) for adult CMR which can lead to "misgated" acquisitions (3). In the presented study an optimized US peak detection algorithm was developed and evaluated as an alternative gating method in adult CMR. Conventional ECG and pulse oximetry triggered images were compared to US triggered images in terms of motion blurring by an objective measure of acutance.

Methods

Doppler US and ECG

The ultrasound transducer (HP 15245A) of a cardiocotogram (CTG) (HP 8040A, Hewlett Packard, Palo Alto, USA) was employed for cardiac triggering and a 4-lead ECG for routine triggering. Doppler US signals from a modified CTG were transferred to LabView (National Instruments) with a data acquisition card. US triggered signals were then processed using two different algorithms based on an autocorrelation method (A1) in combination with a wavelet peak detection algorithm (A2). For comparison US, ECG and the generated US trigger were acquired simultaneously outside the MR room for 2 min. using Biopac (BIOPAC Systems, Inc.)

modules (Fig1). The physiologic time delay was assessed using a peak detection algorithm and the occurrence of peaks in ECG and US signals were compared.

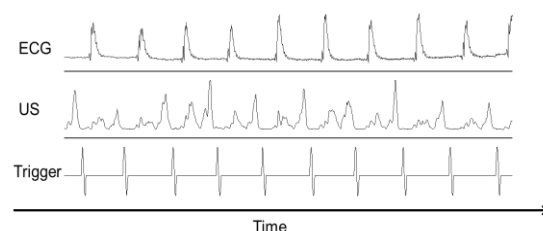


Fig. 1: Shown are simultaneous acquired ECG, Doppler US, and the generated trigger signal

MR Imaging

MR imaging was performed on 5 healthy subjects on a 1.5 T MR scanner (Philips Medical Systems, Best, Netherlands). All magnetic components of the ultrasound transducer were replaced by materials of low magnetic permeability and shielded against electromagnetic interferences. The determined US trigger signal was then transferred to the ECG trigger unit of the MRI scanner. ECG, pulse oximetry and US triggered CINE SSFP MRI sequences (TR 34.91 ms; TE 1.34 ms; Flip-angle 55°; slice thickness 3 mm, matrix=192×192 (reconstructed 384×384), SENSE: R=2) of the heart were achieved in short axis view consecutively.

Analysis

For a quantitative assessment of image quality impaired by motion blurring, the acutance between left myocardium and ventricular blood was measured by calculating the slope of the gradient between normalized myocardial and ventricular signal intensities (Fig 2). The slope of the gradient was defined as $S_G = \max(dS(x)/dx)$, where $S(x)$ is the edge spread function of myocardial and ventricular signal intensities. For analysis, the left myocardium was

segmented into 36 radial sections and the acutance S_G was measured for each slice and along each 1D time series projection over a whole R-R interval (y-t plot).

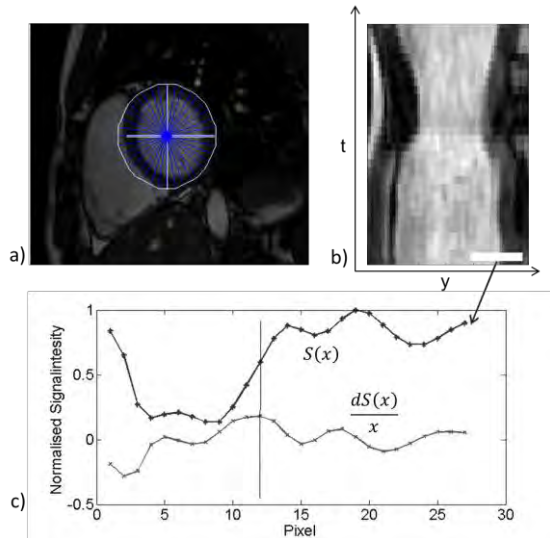


Fig. 2: a) Segmented myocardium into 36 segments. b) 1D time series projection of one exemplary segment. c) Edge spread function of myocardial and ventricular signal intensities and its derivative used to obtain S_G .

Results

US signals showed no interference with the MR environment and correlated well to measured ECG values ($P=0.99$) with a time delay to the R wave of 377 ± 48 ms. US trigger signals were correctly determined and correlated strongly with ECG ($P=0.98$) and US signals ($P=0.98$). The edges in the short axis view and in the y-t plot were successfully determined by calculating the slope of the gradient as shown in Fig. 3.

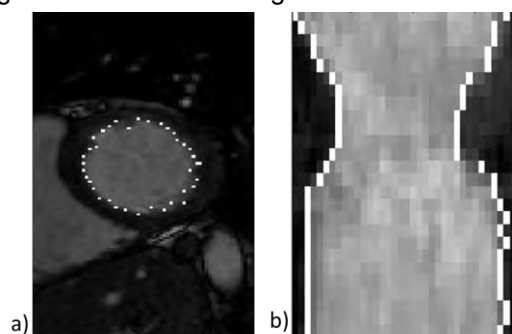


Fig. 3: a) Short axis view of the left myocardium and b) the y-t time series projection of one whole R-R interval. Detected gradients are marked in white.

The results of measured S_G values are shown in Fig. 4. Evaluation of the acutance in slices and along the 1D projection revealed no differences between ECG (0.261 ± 0.01 ; 0.266 ± 0.02) and US triggered images using the improved algorithm A2 (0.266 ± 0.02 ; 0.265 ± 0.02). The slope of the gradient for acquisitions

triggered with US using autocorrelation (A1) (0.207 ± 0.01 ; 0.236 ± 0.01) or pulse oximetry (0.193 ± 0.01 ; 0.214 ± 0.01) were significantly decreased compared to ECG or US using A2.

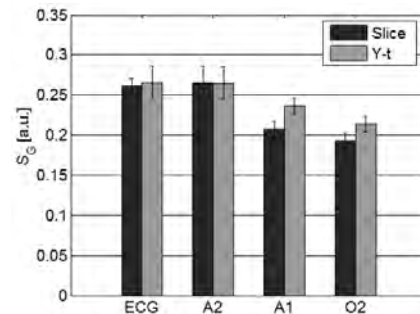


Fig. 4: Results of S_G measurement for each gating method.

Discussion

Using the acutance between myocardium and ventricular blood to measure the effect on motion blurring on cardiac gated acquisitions showed no differences between ECG and US triggered images using A2. Motion blurring due to imprecise trigger detection leads to smaller gradients and hence reduced image quality using A1 and pulse oximetry.

Conclusion

The MR compatible Doppler-ultrasound device is a new trigger method for cardiac MRI with no differences in image quality to the gold standard ECG. Doppler US might be an alternative to ECG gating and applicable for human fetal CMR with no safety concerns.

References

1. Yamamura J, Kopp I, Frisch M, Fischer R, Valett K, Hecher K, Adam G, Wedegärtner U. Cardiac MRI of the fetal heart using a novel triggering method: Initial results in an animal model. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012;35(5):1071-1076.
2. Shellock FG, Crues JV. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care. *Radiology* 2004;232(3):635-652.
3. Frauenrath T, Hezel F, Renz W, de Geyer d'Orth T, Dieringer M, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Schulz-Menger J, Niendorf T. Acoustic cardiac triggering: a practical solution for synchronization and gating of cardiovascular magnetic resonance at 7 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12(1):67.

Modellbasierte Bewegungsquantifizierung durch Mehrkanal-FID-Navigatoren

Maryna Babayeva^{*1,2}, Tobias Kober^{2,3}, Michael Herbst⁴, Jürgen Hennig⁴, Matthias Seeger⁵, Rolf Gruetter^{3,6}, Maxim Zaitsev⁴, Gunnar Krueger^{2,3}

1 CIBM-AIT, École Polytechnique Fédérale de Lausanne und Universität Lausanne, Lausanne, Schweiz

2 Advanced Clinical Imaging Technology, Siemens Healthcare IM BM PI, Lausanne, Schweiz

3 CIBM-AIT, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Schweiz

4 Radiologische Abteilung, Universitätsklinikum, Freiburg, Deutschland

5 LAPMAL, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Schweiz

6 Radiologische Abteilung, Universität Lausanne und Genf, Schweiz

*maryna.babayeva@epfl.ch.

Abstract: This work investigates the ability of free induction decay (FID) navigators to provide information on rigid head motion. FID navigators were acquired in parallel to optical tracking data, which served as a reference. Three subjects were scanned while performing complex head movements. Subsequently, a linear model was trained with a subset of FID and optical tracking data and validated against the remainder. It is shown that FID signal changes can quantify all six motion parameters in such a setting with sub-millimeter and sub-degree accuracy.

Zusammenfassung: Diese Arbeit untersucht die Möglichkeit rigide Kopfbewegungen mit Hilfe von FID- (Free Induction Decay) Navigatoren zu bestimmen. Drei Testpersonen wurden gescannt, während sie komplexe Kopfbewegungen durchführten. Parallel zur Erfassung der FID-Daten wurde die Bewegung mit einem optischen Trackingverfahren gemessen. Unter der Annahme einer linearen Abhängigkeit zwischen FID-Signaländerungen und der Kopfbewegung wurde ein Modell mit einem Teil jeder Messung trainiert und gegen den Rest validiert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Quantifizierung aller sechs Bewegungsparameter mit einer Genauigkeit unter 1 mm und 1° in solch einem Setting möglich ist.

Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein wichtiges Bildgebungsverfahren in der Medizin. Die Scanzeit kann je nach Methode stark variieren und bis zu mehreren Minuten betragen. Somit ist diese Technologie anfällig für bewegungsbedingte Artefakte. Patientenbewegung während des Scans kann sogenanntes „ghosting“ oder „blurring“ verursachen und die bildbasierte Diagnose erschweren, in manchen Fällen gar unmöglich machen. Um das Potential der FID-Signale zur Bewegungsbeschreibung zu untersuchen, nutzen wir die heutzutage klinisch etablierte Mehrkanal-spulentechnologie in Kombination mit der FID-

Navigator-Methode für die Bewegungsquantifizierung.

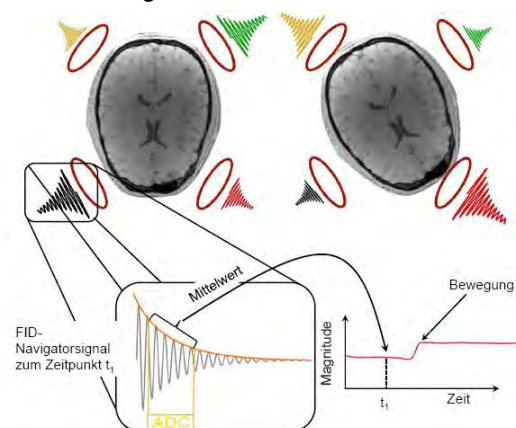


Abb. 1: Unterschiedliche FID-Signaländerungen in einzelnen Spulenelementen verursacht durch Kopfbewegung.

Ein FID-Signal ist die einfachste Form eines MR-Signals und es wurde bereits erfolgreich angewendet um Bewegungen zu detektieren¹. Kopfbewegungen können durch rigide Bewegungsparameter beschrieben werden. Diese Bewegungsinformation spiegelt sich in den Signaländerungen eines FID-Navigators in unterschiedlichen, räumlich verteilten Spulenelementen wider (Abb. 1). Um zu zeigen, dass sich die Bewegungsparameter aus diesen Signaländerungen quantitativ ableiten lassen, kann ein optisches Trackingsystem² als Referenz für ein FID-Signalmodell verwendet werden.

Material und Methoden

Zur Erfassung der FID-Daten wurde eine nicht-selektive 3D Gradienten-Echo-Sequenz (TR/TE/ α /TA=25ms/3.0ms/12°/6min) angepasst, sodass während jedes elften TRs das FID-Signal mit allen Spulenelementen gemessen wird. Drei Probanden wurden bei 3T (Magnetom Trio a Tim System, Siemens Healthcare, Deutschland) unter Verwendung einer 32-Kanalkopfspule gescannt. Die Testpersonen wurden angeleitet, mit ihrem Kopf vier unterschiedliche Bewegungsmuster

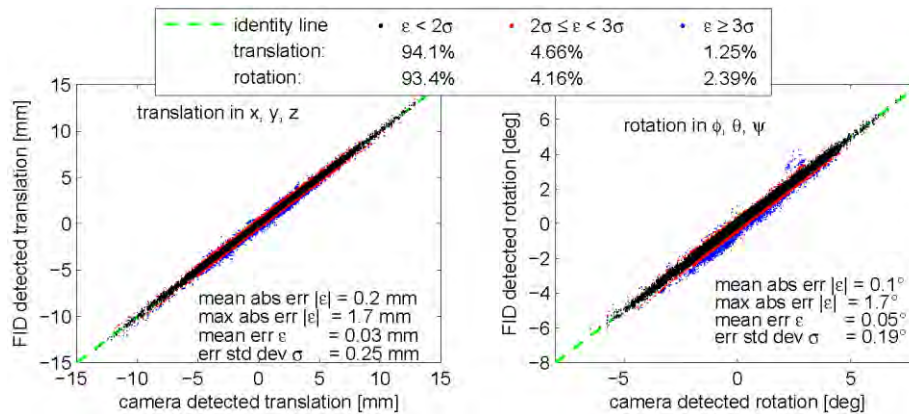


Abb. 2: FID-basierte Vorhersage der Bewegungsparameter in Gegenüberstellung zur kameradetektierten Bewegung für Translation und Rotation für alle 6 Scans der 3 Probanden (2 Scans/Proband). Das Fehlermaß ist durch unterschiedliche Farben entsprechend des Vielfachen seiner Standardabweichung markiert. Die Ursprungsgerade ist in grün dargestellt³.

auszuführen: Kopfnicken, Translation entlang der z-Achse des Scanners, Kopfschütteln und Beschreiben einer Acht mit der Nasenspitze. Die Bewegung fand in Blöcken von jeweils 20 Sekunden statt, getrennt durch zehnssekündige Pausen ohne Bewegung. Diese Bewegungsserien wurden dreimal pro Scan wiederholt, wodurch sich die Gesamtscanzeit auf etwa sechs Minuten belief. Der Scanner war gleichzeitig mit einem optischen Trackingsystem² zur Bestimmung der genauen Bewegungstrajektorie ausgestattet. Dieses System besteht aus einer Kamera, welche direkt über dem Kopf des Probanden befestigt wird und einem Marker. Der Marker wurde zur besseren Kopplung mit dem Schädel auf einem individuell angepassten Mundstück fixiert.

Unter der Annahme, dass die FID-Signaländerungen der einzelnen Spulenelemente im linearen Zusammenhang mit der Kopfbewegung stehen, wurde eine Regression der komplexen FID-Daten (Magnitude und Phase der 32 Kanäle ergeben 64 Dimensionen) und der Kameradaten durchgeführt. Eine dreifache Kreuzvalidierung der Ergebnisse wurde angewendet, indem 1/3 der Daten (~2 Minuten der Daten) zur Ermittlung der Regressionsparameter herangezogen wurde, um die restlichen 2/3 der Daten vorherzusagen. Die Regression sowie die Validierung wurde jeweils innerhalb eines einzelnen sechsminütigen Scans durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Das Kamerasystem erfasste in den Experimenten Kopfbewegungen von bis zu 15 mm Translation und 7° Rotation. Die Kreuzvalidierung zeigte, dass das Modell basierend auf den FID-Navigatoren die kameragemessene Bewegung mit einer mittleren Abweichung von 0.2 mm und 0.1° vorhersagen kann (Abb. 2). Den höheren Restfehler von max. 1.7 mm/° führen wir auf unterschiedliche

Ursachen zurück: (a) Limitationen des linearen Modells, (b) zusätzliche Zeitabhängigkeit der FID-Signale wie z.B. durch das langsame Frequenzdriften verursachte Phasen- und Magnitudenverschiebungen, (c) physiologisch bedingte Signalfuktuationen, sowie (d) Verschiebungen des optischen Markers unabhängig von Kopfbewegungen (z.B. Schluckbewegungen der Probanden).

Schlußfolgerung

Diese Arbeit demonstriert, dass genügend Bewegungsinformation in den FID-Navigatorsignalen aus Mehrkanalkopfspulen vorhanden ist um rigide Bewegungen mit einer Genauigkeit zu quantifizieren, die für viele klinische MR-Applikationen ausreichend wäre. Um die Parameter des kopfspezifischen Signalmodells innerhalb einer praktischen Anwendung zu ermitteln, bedarf es jedoch eines - idealerweise kameraunabhängigen - Kalibrierungsmechanismus. Nichtsdestotrotz böte diese Methode eine attraktive Alternative zu bereits vorhandenen Bewegungskorrekturverfahren, durch die Möglichkeit die FID-Signale in sehr kurzer Zeit in fast beliebigen Sequenzen aufzunehmen.

Referenzen

1. Kober, T. et al. Head motion detection using FID navigators. *Magnetic resonance in medicine* **66**, 135–43 (2011).
2. Maclaren, J. et al. Measurement and Correction of Microscopic Head Motion during Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *PLOS ONE* **7**, e48088 (2012).
3. Babayeva, M. et al. Can Multi-Channel FID Navigators Quantify Head Motion? *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* **55**, 21:306 (2013).

Diese Arbeit wurde durch das CIBM, UNIL, UNIGE, HUG, CHUV, EPFL und die Leenaards und Jeantet Foundation unterstützt.

NMR Field Probes for MRI at 9.4 T

Martin Eschelbach^{1,3} and Klaus Scheffler^{1,2*}

¹ High-Field MR Center, Max Planck Institute for Biological Cybernetics, Tuebingen, Germany.

² Department of Biomedical Magnetic Resonance, University Clinic, University of Tuebingen, Germany.

³ Faculty of Science, University of Tuebingen, Germany.

* Correspondence to: Klaus Scheffler, Max Planck Institut für biol. Kyb., Spemannstr. 41, 72076 Tübingen, Germany. E-Mail: klaus.scheffler@tuebingen.mpg.de

Abstract: One main issue in MRI are inhomogeneities in the magnetic field, temporal drifts or imperfections in the gradients. Magnetic field probes can be used for measuring (and eventually compensating for) these effects. Here, we present a susceptibility matched transmit/receive NMR field probe that is built based on the work of Barmet et al. (1). Its characteristics are then examined in order to explore possible future applications.

Zusammenfassung: Ein großes Problem der MRT sind Inhomogenitäten des Magnetfeldes, sowie zeitliche Drifts und Gradientenfehler. Magnetfeldsensoren können dazu verwendet werden um diese Effekte zu messen (und schließlich zu korrigieren). Hier präsentieren wir einen NMR Sende/Empfangs-Magnetfeldsensor basierend auf dem Konzept von Barmet et al. (1). Seine Eigenschaften werden untersucht und darauf basierend die Tauglichkeit für mögliche zukünftige Anwendungsgebiete.

Motivation

The trend in MRI goes to ever higher field strengths for human MR scanners in order to improve resolution and SNR. But those high field strengths come with certain challenges attached, such as field inhomogeneities and high demands on the used hardware. One way to tackle those challenges is trying to improve the accuracy of the hardware, but this strategy has its limits, both, in manufacture and on the financial side. Another approach would be to accept imperfections in a given hardware setup and trying to gather information on the effects of these imperfections on the magnetic field. This approach is used in the presented work.

NMR magnetometers (based on the work of Barmet et al. (1)) are built in order to measure the spatiotemporal evolution of the magnetic field at a certain point inside the scanner's bore during measurements. The thus acquired data could now be used for a number of different applications: For (real-time) image reconstruction, to measure gradients and entire sequences, to measure field drifts, to monitor the over-

all field homogeneity and for (prospective) motion correction.

So why not just use ordinary (commercially) available magnetometers? The challenges with those magnetometers arise from the high demands of MRI. Those demands are mainly a high temporal resolution (~100 kHz) and a high sensitivity in the nT range, which cannot be met with for example SQUIDs (temporal resolution < 1 Hz) or a Hall probe (sensitivity in the mT range) (2). So in this work the underlying principle of MRI itself is used to create magnetometers which naturally fulfill these requirements.



Fig. 1: Field probe, encapsulated with epoxy, susceptibility matched to the copper wire of the solenoid.

Materials and Methods

The field probes consist of a 1.5 cm Pyrex capillary tube with an outer diameter of 1 mm and an inner diameter of 0.8 mm which is filled with distilled water acting as the NMR active sample. The tube is sealed with UV-active glue on both ends. A six turn solenoid is wound around the center of the tube. It consists of enameled copper wire with 200 μm in diameter. The both ends of the solenoid are connected to a tuning/matching board with a 2 cm piece of shielded wire of the same type.

The tuning matching board houses two fixed and two variable capacitors for tuning the set-up to the proton resonance frequency (399.72

MHz) and matching the transmission line to an impedance of 50 Ω .

To prevent the copper solenoid from creating field inhomogeneities inside the sample due to a susceptibility mismatch, the probe is encapsulated in a susceptibility matched epoxy casing. The casing consists of a two component epoxy and the rare earth salt Dysprosium(III) nitrate hydrate which is highly paramagnetic. A concentration of 0.55 mg per 1 g of epoxy was used according to the guidelines in (3).

The measurements were carried out at a 9.4 T Siemens Magnetom MRI scanner. The field probes were connected to a T/R-switch which was then connected to the scanner for reception and to an external amplifier for transmission.

Results

The field probes were able to produce FIDs of 100 ms and yielded a quite linear phase. The ability to accurately measure gradients is demonstrated in Figure 2, where several measured spiral k-space trajectories are shown.

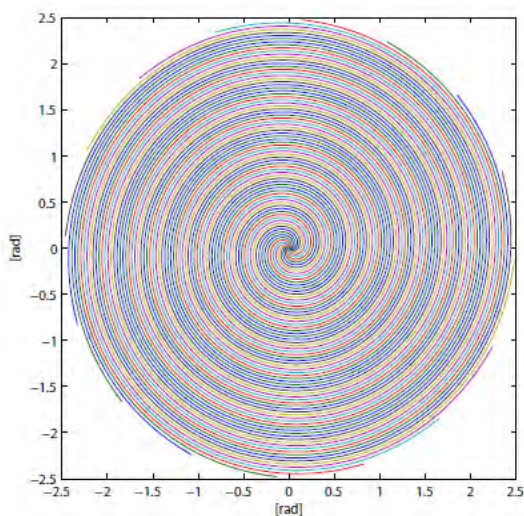


Fig. 2: Measured k-space trajectories.

The accuracy of magnetic field strength measurements was determined to be in the range of 10-50 nT by linear regression of the FID's phase.

For determining the accuracy of a position measurement, a triangle gradient with a strength of 8.5 mT/m was used – just below the limit of dephasing over the sample. To determine the position of the probe inside the

bore relative to the isocenter one can simply use the Larmor equation

$$\gamma \int_0^t B(\vec{r}, \tau) d\tau = \phi(\vec{r}, t)$$

replacing the integral with the area under the triangle. Thus, the position could be measured with a spatial accuracy of $\pm 2.27 \mu\text{m}$.

Discussion

With the shown features of the field probes the proposed applications seem tangible. The measured k-space trajectories can be used for image reconstruction or to improve sequences. The accuracy of the field measurement seems appropriate for this task.

The position measurements proved that, with the given gradient for localization, it is possible to determine the probe's position down to an accuracy which is in the same range as the resolution of modern MRI scanners and could thus be used for developing a motion correction system.

Conclusion

The field probe has proven to be capable of measuring gradients and static magnetic fields. Future focus will lie on changing the NMR active nucleus for concurrent patient measurements as well as on the development of a field probe based motion correction system.

References

1. Barmet C, De Zanche N, Wilm BJ, Pruessmann KP. A transmit/receive system for magnetic field monitoring of in vivo MRI. *Magn Reson Med* 2009;62:269–276.
2. Lenz J. Magnetic sensors and their applications. *Sensors Journal, IEEE*, 2006;6(3):631-649.
3. Barmet C, De Zanche N, Pruessmann KP. Magnetic Field Probe and Method for Manufacturing the Same, US Patent No. 8093899 B2, 2012.

MR-Bildgebung in gekrümmten Schichten

Hans Weber,* Daniel Gallichan, Martin Haas, Gerrit Schultz, Jürgen Hennig, und Maxim Zaitsev

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

* Breisacher Str. 60a, 79106 Freiburg - hans.weber@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Adapting the slice shape to the structure under investigation would be beneficial for many MRI applications. In this work we introduce a method (ExLoc) for excitation and geometrically matched local encoding of curved slices, based on spatial encoding magnetic fields with adapted geometry. The ExLoc method is demonstrated and evaluated in both phantom and in-vivo experiments.

Zusammenfassung: Eine Anpassung der Schichtform an die zu untersuchende Struktur wäre für viele Anwendungen in der MR-Bildgebung vorteilhaft. In dieser Arbeit stellen wir ein Verfahren (ExLoc) zur Selektion und geometrisch angepassten Ortskodierung von gekrümmten Schichten auf Basis nichtlineare magnetischer Kodierfelder vor. Die Demonstration und Evaluation des ExLoc-Verfahrens erfolgt anhand von Phantom- und in-vivo Experimenten.

Einleitung

Die konventionelle Magnetresonanzbildgebung (MR-Bildgebung) ist als Folge der Linearität der magnetischen Kodierfelder („Spatial Encoding Magnetic fields“ - SEMs) auf die Selektion und Kodierung von flachen Schichten beschränkt. Für Strukturen mit einer gekrümmten, dreidimensionalen Morphologie, wie zum Beispiel die Wirbelsäule oder der Cortex, ist diese Geometrie jedoch nachteilig, das es mit ihr nicht möglich ist, alle wichtigen Details gleichzeitig in einer Ebene darzustellen. Eine Anpassung der Schichtform an die zu untersuchende Struktur würde daher zeitaufwendige 3D Aufnahmen und komplexe Umrechnungen vermeiden. Auch für ausgedehntere Strukturen würde dies eine effizientere Abdeckung des relevanten Volumens mit weniger Schichten und somit eine Messzeitverkürzung ermöglichen. In der funktionellen MR-Bildgebung verspricht eine Anpassung der Schichtform nicht nur eine Messung der Gehirnaktivität mit erhöhter Auflösung, sondern auch die Möglichkeit einer synchronisierten Datenaufnahme voneinander getrennter Aktivierungsorte.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Erforschung und Entwicklung von neuen Kodierungsmethoden auf Basis nichtlinearer SEMs. Ziel der in drei Teile gegliederten Arbeit ist die in-vivo MR-Bildgebung in gekrümmten Schichten mit maximaler Flexibilität bei der Wahl der Schichtform. Im ersten Teil präsentieren wir das ExLoc-Verfahren („Excitation and geometrically matched local encoding of curved slices“) zur Selektion und Ortskodierung von gekrümmten Schichten unter Verwendung von SEMs mit einer an das zu untersuchende Objekt angepassten Geometrie. Im Vergleich zur Selektion mit komplexen,

mehrdimensionalen Hochfrequenz-Pulsen (HF-Pulsen) [1], erlaubt das Verfahren die Verwendung von konventionellen, kurzen 1D-HF-Pulsen. Ferner gewährleistet das Verfahren eine Ortskodierung entlang der gekrümmten Schicht zur Vermeidung von Verzerrungen und Mehrdeutigkeiten. Allerdings resultiert die Verwendung von nichtlinearen SEMs zur Schichtselektion und Ortskodierung generell in einer Variation der Schichtdicke und Ortsauflösung, welche die Diagnostik erschweren kann. Im zweiten Teil der Arbeit zeigen wir die Kombination des ExLoc-Verfahrens mit mehrdimensionalen HF-Pulsen zur lokalen Anpassung der Schichtdicke. Im Vergleich zur konventionellen mehrdimensionalen Anregung mit linearen SEMs erlaubt dieser Ansatz die Verwendung von deutlich kürzeren Pulsen. Im dritten Teil stellen wir das lokale FOV-Verfahren vor, welches eine Homogenisierung der Auflösung und eine weitere Beschleunigung der Datenaufnahme erzielt.

I Selektion und Ortskodierung von gekrümmten Schichten

Theorie

Das ExLoc Verfahren basiert auf der Erzeugung eines Satzes von drei SEMs mit räumlich angepasster Geometrie, wobei jedes SEM B_j x einem der drei logischen Kodierfelder (Read, Phase, Slice) zugeordnet wird. Die Anpassung der Geometrie erfolgt jeweils durch geeignete Superposition von linearen und nichtlinearen SEM-Komponenten. Das Schichtselektions-SEM B_S wird hierbei so gewählt, dass in Kombination mit den Frequenzeigenschaften eines 1D-HF-Pulses die gewünschte Schicht angeregt wird (Abb. 1a). Die zur Ortskodierung eingesetzten SEMs B_R und B_P werden so generiert, dass ihre lokalen Gradienten innerhalb des gesamten Schichtvolumens möglichst orthogonal zu den lokalen Gradienten von B_S gemäß $\max\{G_R(x) \times G_P(x) \cdot G_S(x)\}$ mit $G_j x = \nabla B_j x$ stehen. Dies gewährleistet eine Projektion der angeregten Spindichte senkrecht zur

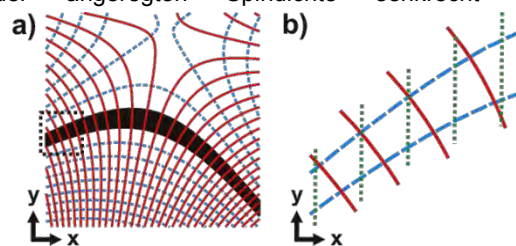


Abb. 1: Isokonturlinien eines ExLoc-Schichtselektions-SEM (blau), des zugehörigen Ortskodierungs-SEM (rot) und der Querschnitt der angeregten Schicht (a). Das zweite Ortskodierungs-SEM variiert senkrecht zur Bildebene. Im Vergleich zur Ortskodierung mit einem linearen SEM (gepunktete Linie) werden lokal rechtwinklige Voxel erzielt (b).

gekrümmten Schicht (Abb. 1a). Im Vergleich zu einer Kodierung mit linearen SEMs (Abb. 1b), wird so eine lokal rechtwinklige Voxelform erzielt, welche Verzerrungen und Mehrdeutigkeiten vermeidet.

Das aufgenommene k-Raum Signal $s(\mathbf{k})$ wird durch die allgemeine Signalgleichung [2] beschrieben:

$$s(\mathbf{k}) = \int_V \rho(\mathbf{x}) e^{-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{x}} d\mathbf{x}$$

Der Phasenterm setzt sich zusammen aus der k-Raumposition $\mathbf{k} = (k_R, k_P)$ und der Kodierfunktion $\Psi(\mathbf{x})$ mit Komponenten $\psi_j(\mathbf{x})$ gemäß $B_j(\mathbf{x}) = I_j \psi_j(\mathbf{x})$, wobei I_j den effektiven Spulenstrom bezeichnet. Bedingt durch die Krümmung der Schicht erfordert die Signalgleichung eine Analyse in 3D, welche jedoch durch Anwendung der Variablentransformation $\mathbf{a} := \Psi(\mathbf{x})$ mit $\mathbf{a} = (a_R, a_P, a_S)$ auf zwei Dimensionen reduziert werden kann [3]:

$$s(k_R, k_P) = \int_U \rho(a_R, a_P) d(a_R, a_P) e^{-i k_R a_R + k_P a_P} da_R da_P$$

wobei $\rho(a_R, a_P) := \rho(a_R, a_P, a_S) da_S$ mit $\rho = \rho \circ \Psi^{-1}$, sowie $U := \Psi(V)$ und d die Inverse der Jakobideterminante von Ψ bezeichnet. Folglich liefert die inverse Fouriertransformation des Signals eine verzerrte und intensitätsmodulierte Darstellung ($\rho(a_R, a_P) d(a_R, a_P)$) der Spindichte im sogenannten Kodierraum, \mathbf{a} . Die finale Darstellung im Ortsraum, \mathbf{x} wird durch Anwendung einer Intensitätskorrektur (durch Division mit $d(a_R, a_P)$) und einer Verzerrungskorrektur (durch Anwendung der inversen Transformation $\mathbf{x} = \Psi^{-1}(\mathbf{a})$) erzielt [2].

Methoden

Alle ExLoc Messungen wurden auf einem 3T MAGNETOM Trio Tim System (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer zusätzlichen PatLoc-Gradientenspule [4] durchgeführt. Die zur Verfügung stehenden SEM-Komponenten (Abb. 2) erlaubten die Erzeugung von SEMs für die Selektion und Ortskodierung von Schichten mit einer gekrümmten Dimension in der xy-Ebene. Für die Ortskodierung entlang der geraden Dimension wurde das lineare z-SEM verwendet. Die Evaluation des Verfahrens erfolgte anhand eines Spezialphantoms, welches eine Platte mit definierter Krümmung und äquidistanten Bohrungen enthielt. Für die Anpassung der Schichtform an das Phantom wurden simulierte Schichtquerschnitte einer Übersichtsaufnahme überlagert. Die Datenaufnahme erfolgte mit Standardsequenzen (Spinecho (SE), Gradientenecho (GRE), Echo-Planar-Imaging (EPI)). Zum Vergleich wurde die Ortskodierung der gekrümmten Schicht ebenfalls mit rein linearen SEMs wiederholt. Die Bildrekonstruktion aus den

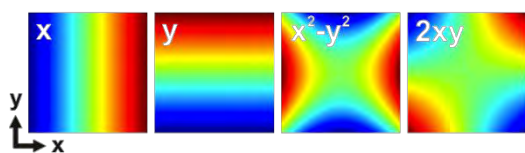


Abb. 2: Die zur Verfügung stehenden SEM-Komponenten für die Erzeugung von SEMs mit einer räumlichen Variation in der xy-Ebene.

Rohdaten erfolgte in MATLAB (The MathWorks, Natick, USA). Für die Transformation vom Kodier- in den Objektraum wurde das entsprechende Gleichungssystem für jeden Voxel entlang der gekrümmten Dimension gelöst [3]. Die finale Darstellung der Bilder erfolgte im sogenannten schichtintrinsic Koordinatensystem mit Koordinaten (u, v, w) . Dieses Koordinatensystem bildet unmittelbar die gekrümmte Schicht ab, wenn sie eben ausgerollt dargestellt wird.

Ergebnisse und Diskussion

Der aufgenommene Querschnitt der selektierten Schicht in Abb. 3a zeigt, dass die Schichtform an die gekrümmte Platte angepasst werden konnte. Die Pfeile markieren die Position und Orientierung der Bohrungen. Die ExLoc Ortskodierung entlang der Schicht (SE; Matrix: 436×436 ; $FOV_{u/v}$: 160/207 mm; Schichtdicke_{min/max}: 5,0/12,9 mm; TR/TE: 100/18 ms) resultiert in einer geometrisch korrekten Darstellung (Abb. 3b), ersichtlich an den gleichmäßigen Abständen der Bohrungen (siehe rote Markierungen). Wie die Vergrößerung zeigt, weißen die Bohrungen unabhängig von ihrer Position scharfe Kanten auf. Dies demonstriert die Projektion der Spindichte senkrecht zur gekrümmten Schicht. Konventionelle, lineare Ortskodierung der Schicht resultiert hingegen in einer verzerrten Darstellung, ersichtlich an dem variierenden Abstand der Bohrungen (Abb. 3c). Ferner variiert die Schärfe der Bohrränder in Abhängigkeit von der Schichtorientierung, da die Projektion der Spindichte nicht mehr ausschließlich senkrecht zur Schicht, sondern auf die zx-Ebene erfolgt; vergleichbar mit den simulierten

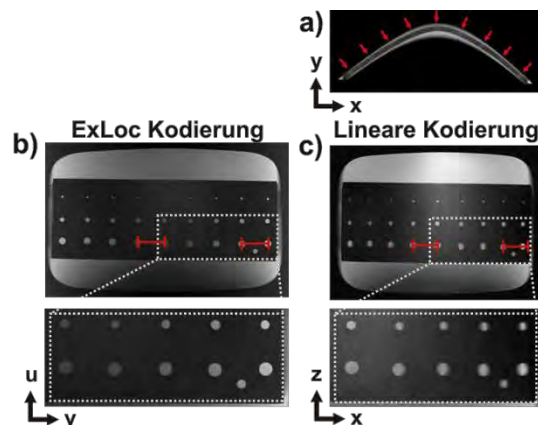


Abb. 3: Querschnitt der selektierten Schicht (a), sowie ExLoc (b) und lineare Ortskodierung (c) der gekrümmten Schicht.

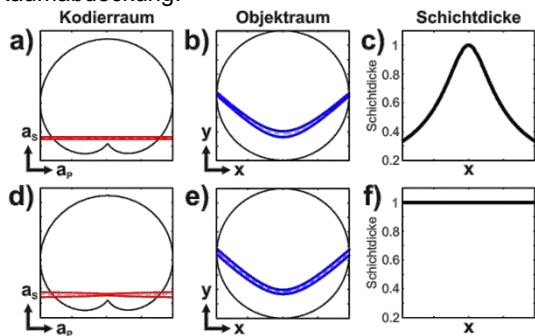
Voxelformen in Abb. 1b.

Das ExLoc-Verfahren erlaubt die Selektion und Ortskodierung von Schichten mit flexibler Form. Neben anatomischen Aufnahmen (siehe Teil II), ist ebenso die Kombination mit schnellen Bildgebungsmethoden wie EPI zur Messung der Gehirnaktivität möglich [5]. Mehrschichtbildgebung mit gekrümmten Schichten kann durch individuelle Anpassung der HF-Pulsbandbreite für jede Schicht erzielt werden [3], die Aufnahme von Schichten mit zwei gekrümmten Ortsdimensionen ist ebenfalls möglich [6].

II Lokale Anpassung der Schichtdicke

Theorie

Die Betrachtung der Schichtform im Kodierraum erlaubt eine Analyse der Anregungseigenschaften bei nichtlinearen SEMs: Die gekrümmte ExLoc Schicht mit variierender Dicke (= ExLoc-Basisschicht, Abb. 4b & c) entspricht im Kodierraum einer flachen Schicht mit konstanter Dicke (Abb. 4a). Da das Anregungsmuster lediglich entlang der Schichtdimension a_s aufgelöst werden muss, ist eine Anregung mit einem konventionellen 1D-HF-Puls möglich. Eine Schicht mit vorteilhafterer, konstanter Dicke im Ortsraum (Abb. 4e & f) entspricht ebenfalls einer flachen Schicht im Kodierraum, jedoch mit variierender Dicke (Abb. 4d). Das Anregungsmusters muss nun zusätzlich entlang der Phasendimension a_p aufgelöst werden. Jedoch erfordert die langsame Variation der Dicke nur eine geringe Abdeckung entlang der zugehörigen Sendek-Raumdimension. Die Anregung einer solchen Schicht kann daher mit einem verhältnismäßig kurzen mehrdimensionalen HF-Puls realisiert werden. Der lineare Zusammenhang zwischen dem Kodierraum und dem Sendek-Raum erlaubt zudem eine direkte Abschätzung der notwendigen Sendek-Raumabdeckung.



Methoden

Demonstration und Evaluation der lokalen Anpassung der Schichtdicken erfolgte anhand von aufgenommenen Schichtquerschnitten und deren Vergleich mit der gewünschten Schichtform. Die Berechnung der HF-Pulse erfolgte wie in [7] für eine EPI-artigen Sendetrajektorie. Die Sendek-Raumabdeckung (= Anzahl an Linien N_{Linien} und Punkten per Linie N_{Punkte}) ergab sich aus der erforderlichen Auflösung zur Beschreibung des Anregungsmusters im Kodierraum, welche über ein Modell basierend auf der Krümmung der Schichtoberfläche und der Schichtdicke ermittelt wurde [8]. In einem homogenen Phantom wurde ebenfalls die Anregung der gekrümmten Schicht unter Verwendung rein linearer SEMs getestet. In diesem Fall ist das Anregungsmuster im Kodierraum gleich der Schichtform im Objektraum. Zum besseren Vergleich wurde der HF-Puls für eine Sendetrajektorie mit gleicher Gesamtzahl an

Punkten berechnet. Die in-vivo Anwendung des ExLoc Verfahrens ohne (= ExLoc-Basisschicht) und mit lokaler Anpassung der Schichtdicke erfolgte nach Zustimmung des Probanden und unter Einhaltung durch die lokale Ethikkommission vorgegebener Sicherheitsstandards [3].

Ergebnisse & Diskussion

Abbildung 5a zeigt den Querschnitt der angeregten Schicht mit konstanter Dicke. Die tatsächliche Schichtform stimmt mit der gewünschten sehr gut überein. Die Trajektorie mit $N_{Linien} = 3$ erlaubt eine ausreichende Abdeckung des relevanten Sendek-Raums (Abb. 5b) bei einer akzeptablen Pulslänge ($T_{Pulse} = 4,8$ ms). Die rein

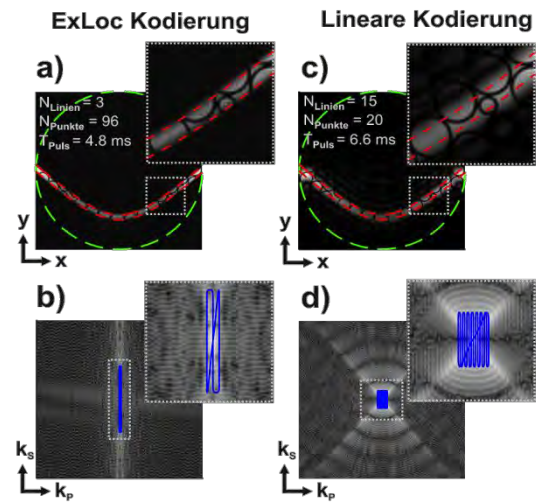


Abb. 5: Vergleich der Schichtdickenanpassung im Phantom (oben) und Analyse der Sendek-Räume (unten) für ExLoc (a & b) und lineare Kodierung (c & d).

lineare Kodierung erfordert eine deutlich größere Sendek-Raum Abdeckung entlang der Phasendimension k_p (Abb. 5d) aufgrund des komplexeren Anregungsmusters. Eine Einhaltung der gewünschten Schichtdicke mit einer vergleichbar langen Trajektorie ist nicht möglich. Hierfür wäre ein deutlich längerer HF-Puls für eine höhere Anregungsauflösung erforderlich (Abb. 5c).

Auch in-vivo kann eine konstante Schichtdicke mit einem verhältnismäßig kurzem HF-Puls erzielt werden, wie der überlagerte Schichtquerschnitt (Abb. 6c) zeigt. Im Vergleich zur ExLoc-Basisschicht (Abb. 6a & b; GRE; Matrix: 256×256 ; $FOV_{u/v}$: 209/232 mm; Schichtdicke_{min/max}: 2,2/6,5 mm; TR/TE: 300/8 ms; FA: 10°) ist die durch die lokale Anpassung (Abb. 6d; Schichtdicke: 4,6 mm) die Schichtdicke zur Mitte hin reduziert. Dies resultiert in geringeren partiellen Volumeneffekten, ersichtlich an einer schärferen Darstellung. Die Verwendung mehrdimensionaler HF-Pulse erlaubt ebenfalls moderate, lokale Änderungen der Schichtkrümmung für eine noch bessere Anpassung der Schichtform an die zu untersuchende Struktur. [8].

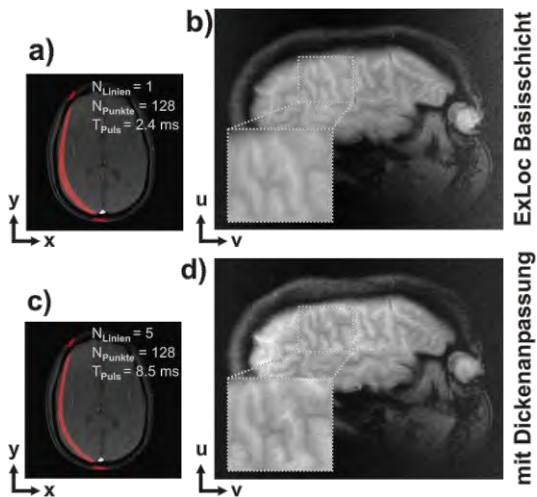


Abb. 6: In-vivo Anwendung der ExLoc-Bildgebung ohne (a & b) und mit Anpassung der Schichtdicke (c & d).

III Lokale Anpassung der Ortsauflösung

Theorie

Die Ortskodierung mit nichtlinearen SEMs resultiert ebenfalls in einer räumlichen Variation der Auflösung. Diese kann durch das lokale FOV-Verfahren [9] reduziert werden, welches in Abb. 7 anhand eines 1D Beispiels erläutert wird. Ziel des Verfahrens ist es, das Objekt mit räumlich konstanter Feinstruktur (Abb. 7a) ortsunabhängig aufzulösen. Maßgebend für die erforderliche k-Raumabdeckung ist die Feinstruktur des Objektes im Kodierraum (Abb. 7b). Bedingt durch die Verzerrung des Objektes variiert diese räumlich im Kodierraum, wobei die Variation durch die lokale Frequenz $K_n(a)$ (Abb. 7c) beschrieben wird und abhängig von der Geometrie des SEMs ist. Für ein konventionelles, lineares SEM wäre die Frequenz konstant und eine k-Raum Abtastung bis zu dieser Frequenz würde eine Auflösung des Objektes innerhalb des gesamten FOV erlauben. Mit dem nichtlinearen SEM hingegen kann das Objekt durch Abtastung bis k_l (gestrichelte Linie) nur bis zu Position a_l mit $k_l = K_n(a_l)$ aufgelöst werden. Für eine Auflösung innerhalb des gesamten FOV muss die k-Raumabdeckung daher erweitert werden. Die zusätzlich aufgenommenen Punkte tragen jedoch nur zur Auflösung des Objektes im Bereich des „lokalen FOVs“ bei, wie die entsprechende Fläche unter der Kurve $K_n(a)$ in Abb. 7c zeigt. Dieser Zusammenhang zwischen k-Raumabdeckung und Auflösungsbereich ist eine besondere Eigenschaft der Ortskodierung mit nichtlinearen SEMs.

Wie in der konventionellen Bildgebung, entspricht eine Unterabtastung des k-Raums einer Verkleinerung des Aufnahme-FOV und führt zu einer Wiederholung des Objektes (Einfaltung). Werden jedoch nur die zusätzlichen k-Raumfrequenzen mit $k > k_l$ unterabtastet (hellere Füllung in Abb. 7d), dann betrifft die Wiederholung ausschließlich die im Bereich des lokalen FOV lokalisierten Anteile des Objektes. Folglich führt hier eine Unterabtastung zu keinen Einfaltungen im Aufnahme-FOV, so lange dieses das lokale FOV enthält (d. h. die Replik in Abb. 7d überlappt nicht mit dem Original). Das Objekt innerhalb des lokalen FOV kann daher aus einer Kombination der

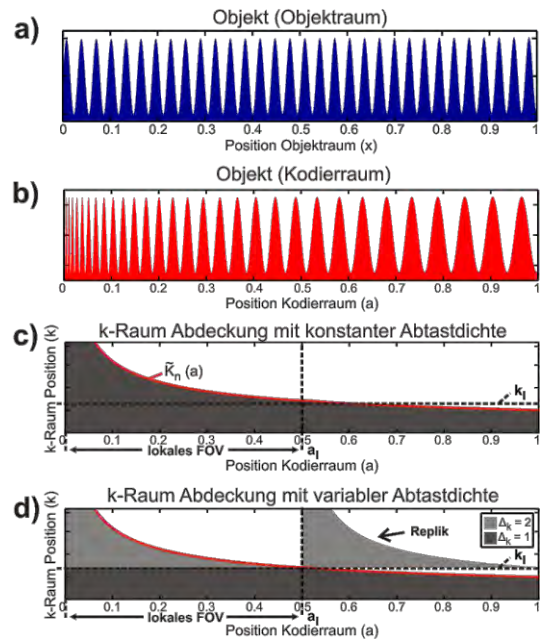


Abb. 7: Zusammenhang zwischen k-Raum Abtastung und Objektauflösung für ein quadratisches SEM.

unterabtasteten k-Raumfrequenzen für $k > k_l$ und der voll abgetasteten k-Raumfrequenzen für $k \leq k_l$ rekonstruiert werden, das Objekt im äußeren Bereich ausschließlich aus den Frequenzen für $k \leq k_l$. Durch iterative Anwendung dieses Verfahrens kann die Abtastdichte weiter reduziert werden. Innerhalb eines jeden Iterationsschritts wird das lokale FOV in ein neues lokales FOV und einen äußeren Bereich aufgeteilt. Das Gesamt-FOV setzt sich schließlich aus den einzelnen Sub-FOVs zusammen.

Methoden

Die Demonstration und Evaluation des lokalen FOV-Verfahrens erfolgte ebenfalls an einem Phantom mit einer gekrümmten Platte. Alle k-Raumdaten wurden aus einem voll abgetasteten Datensatz extrahiert. Die Unterabtastung entlang der Phasenkodierrichtung erfolgte wie in Abb. 6d mit einer schrittweise halbierten Abtastdichte. Die Grenze k_l für den innersten, voll abgetasteten k-Raubereich wurden manuell durch Anpassung der Auflösung im äußersten Sub-FOV gewählt. Darauf aufbauend wurden die Grenzen zwischen den weiteren Bereichen aus dem relativen Verlauf der Frequenz $K_n(a)$ - ermittelt aus der SEM-Geometrie - berechnet. Die rekonstruierten Sub-FOVs wurden im Kodierraum zusammengesetzt und das Gesamt-FOV anschließend in den Objektraum transformiert. Die Berechnung eines Referenzbildes erfolgte aus einem voll abgetasteten k-Raum mit gleicher Anzahl an Zeilen. Das lokale FOV-Verfahren wurde ebenfalls auf die Daten der in-vivo Aufnahme mit konstanter Schichtdicke angewendet.

Ergebnisse & Diskussion

Das Referenzbild aus den Phantomdaten (SE; Matrix: 512×512 ; FOV_{uv}: 210/248 mm; Schichtdicke_{min/max}: 5,7/17,2 mm; TR/TE: 1000/20 ms) ist in Abb. 8a gezeigt. Die Variation der Ortsauflösung entlang der gekrümmten Dimension v resultiert in der Mitte in einer gegenüber dem Rand

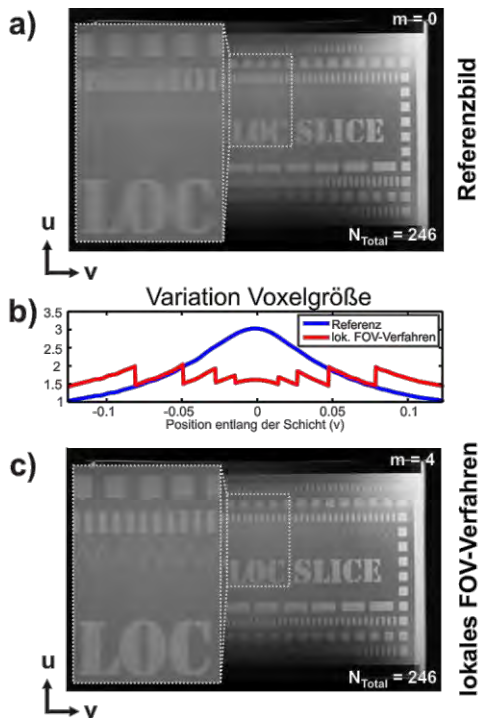


Abb. 8: Natürliche Variation der Ortsauflösung entlang der gekrümmten Dimension v (a & b) und nach Anwendung des lokalen FOV-Verfahrens (b & c).

dreifach höheren Voxelgröße (Abb. 8b). Durch Anwendung des lokalen FOV-Verfahrens mit $m = 4$ Iterationsschritten (Abb. 8c) kann eine deutlich homogenere Auflösung erzielt werden. Wie zu erwarten, ist die natürliche Auflösungsvariation noch vorhanden, jedoch wurde Ihre Magnitude in jedem Sub-FOV angepasst. Die Tatsache, dass Einfaltungen lediglich für die feinste Struktur zu beobachten sind zeigt, dass die absolute Objektfrequenz $K_n(a)$ ausreichend abgeschätzt wurde. Die Ausdehnung des Abtastmusters mit $N_{\text{Total}} = 246$ Kodierzeilen entspricht der eines voll abgetasteten k -Raums mit 464 Zeilen, d. h. gegenüber einer globalen Auflösungserhöhung

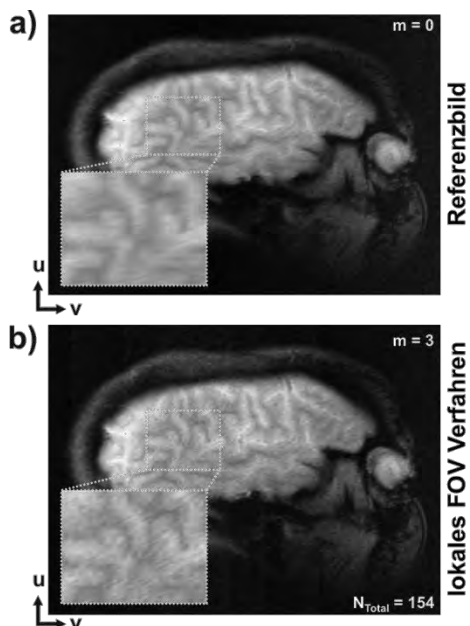


Abb. 9: ExLoc Schicht mit konstanter Dicke ohne (a) und mit Anwendung des lokalen FOV-Verfahrens (b).

wäre die Aufnahmedauer fast halbiert. Wie der Vergleich der in-vivo Aufnahmen (Abb. 9) zeigt, ist eine lokale Anpassung der Ortsauflösung auch bei verhältnismäßig niedriger Grundauflösung ($N_{\text{Total}} = 154$) noch möglich.

Ausblick

Das ExLoc-Verfahren befreit die MR-Bildgebung von ihrer Beschränkung auf flache Schichten und bildet die Grundlage für eine MR-Bildgebung mit einer an die Struktur des zu untersuchenden Objektes angepassten Schichtform. Die zukünftige Verwendung von Gradienten-Matrixspulen [10, 11] zur Erzeugung hochflexibler SEMs verspricht hierbei maximale Flexibilität bei der Wahl der Schichtform. Die Anwendung des ExLoc-Verfahrens ist am vielversprechendsten für dynamische Untersuchungen von gekrümmten Strukturen, wo zeitliche Beschränkungen die Größe des Volumens einschränken, welches mit flachen Schichten beschrieben werden kann, wie zum Beispiel bestimmte Teil des Cortex in der funktionellen MR-Bildgebung oder die Flussmessung in gekrümmten Gefäßen.

Danksagung

Diese Arbeit wurde unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (Projekt „INUMAC“, #13N9208), den Europäischen Forschungsrat (Projekt „RANGEmri“, #282345) und ein Doktorandenstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes.

Literatur

1. Bömert P, Schäffer T. Curved Slice Imaging. *Magn Reson Med* 1996;36:932–939.
2. Schultz G et al.. Reconstruction of MRI Data Encoded with Arbitrarily Shaped, Curvilinear, Nonbijective Magnetic Fields. *Magn Reson Med* 2010;64:1390–1403.
3. Weber H et al.. Excitation and geometrically matched local encoding of curved slices. *Magn Reson Med* 2013;69:1317–1325.
4. Welz AM et al.. Development of a non-shielded PatLoc gradient insert for human head imaging. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2009:3073.
5. Weber H et al.. Curved Slice Functional Imaging. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2012:2052.
6. Weber H et al.. 3D Curved Slice Imaging. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2013:2384.
7. Haas M et al.. PexLoc-Parallel excitation using local encoding magnetic fields with nonlinear and nonbijective spatial profiles. *Magn Reson Med* 2012; DOI: 10.1002/mrm.24559.
8. Weber H et al.. Local Shape Adaptation for Curved Slice Selection. *Magn Reson Med* 2013 [In Press].
9. Weber H et al.. Local field of view imaging for alias-free undersampling with nonlinear spatial encoding magnetic fields. *Magn Reson Med* 2013; DOI: 10.1002/mrm.24754.
10. Juchem C et al.. Magnetic field modeling with a set of individual localized coils. *J Magn Reson* 2010;204:281–289.
11. Jia F et al.. Matrix Gradient System: Concept and Performance Evaluation. In: *Proc Int Soc Magn Reson Med* 2013:666.

Diffusion MRI: Flow Compensated IVIM Imaging to Probe the Microvasculature

A. Wetscherek^{1,2*}, B. Stieltjes³, W. Semmler¹, C. Prieto^{2,4}, C. Tejos^{2,5} and F. B. Laun^{1,3}

¹ Medical Physics in Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

² Biomedical Imaging Center, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³ Quantitative Imaging-Based Disease Characterization, DKFZ, Heidelberg, Germany.

⁴ Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College London, London, United Kingdom.

⁵ Department of Electrical Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*a.wetscherek@dkfz.de

Abstract: Flow compensated and bipolar diffusion gradient profiles were employed to characterize the incoherent blood motion. From the dependence of the diffusion signal on both gradient profile and diffusion time, the characteristic timescale of the blood motion was estimated to $\tau = 184 \pm 64$ ms in pancreas and $\tau = 156 \pm 22$ ms in liver. A denoising algorithm based on the Karhunen-Loève transform facilitated a reduction of the acquisition time by 67% to less than 4 min, effectively reducing the impact of pulsation and noise on the IVIM parameter maps.

Zusammenfassung: Zur Untersuchung der inkohärenten Blutbewegung wurden flusskompensierte und bipolare Diffusionsgradienten eingesetzt. Die Abhängigkeit des diffusionsgewichteten Signals, sowohl vom Gradientenschema, als auch von der Diffusionszeit, ermöglichte die Bestimmung der charakteristischen Zeitskala der inkohärenten Blutbewegung zu $\tau = 184 \pm 64$ ms in der Bauchspeicheldrüse und zu $\tau = 156 \pm 22$ ms in der Leber. Eine auf der Hauptachsentransformation basierende Methode zur Rauschunterdrückung reduzierte den Einfluss von Pulsation und Rauschen auf die IVIM Parameterkarten, so dass die Aufnahmezeit um 67% auf weniger als 4 min reduziert werden konnte.

Motivation

Le Bihan *et al.* introduced the intravoxel incoherent motion (IVIM) model to explain the observed deviations from an exponential decay for the diffusion weighted signal in case of additional perfusion. Its derived parameters have shown valuable for disease characterization (e.g. (1-3)). Regarding available literature, three findings in particular inspired the work at hand:

1. Recent publications almost exclusively assume the pseudo-diffusion limit, a border case of the IVIM model in which the diffusion signal can be described by a biexponential.

2. IVIM parameters were found to be dependent on imaging parameters, in particular TE, due to the different relaxation times in blood and tissue (4).
3. One of the parameters, namely the pseudo-diffusion coefficient D^* , is known to exhibit poor reproducibility, which is topic of current investigation (5,6).

The aim of the herein presented work (7) was to develop a method to characterize the incoherent blood motion, answering the yet to resolve question regarding the validity of the biexponential model for describing the signal attenuation in strongly perfused organs. Ideally the developed method should allow not only for a reliable determination of D^* , but also of the microscopic parameters in the IVIM model, which are the characteristic timescale τ and the velocity v of the incoherent blood motion.

Materials and Methods

Diffusion MRI

A pulse sequence for diffusion MRI contains diffusion sensitizing gradients, which imprint an additional phase ϕ onto the magnetization of a moving isochromat. In the notation of gradient moments, it is according to (8) given by

$$\phi(t) = \gamma \vec{m}_0(t) \cdot \vec{x}_0 + \vec{m}_1(t) \cdot \vec{v}_0 + \dots,$$

where $\vec{m}_n(t) = \int_0^t \frac{t'^n}{n!} \vec{g}(t') dt'$. Initial location and velocity of the spin packet are denoted by \vec{x}_0 , respectively \vec{v}_0 .

The caused dephasing of the magnetization and the resulting reduction of the signal magnitude can, in case of free diffusion, be described by a simple exponential decay moderated by $b = \gamma^2 \int_0^T \vec{m}_0^2(t) dt$ (T is the total duration of the diffusion gradients) and the diffusion coefficient D : $S(b) = S(0)e^{-bD}$.

It is thus possible to apply different diffusion weighting schemes, which cause the same

attenuation for free diffusion, but different attenuation, if particle diffusion is hindered or altered, e.g. by flow. A diffusion gradient profile fulfilling $\vec{m}_1(T) = 0$ causes no dephasing for movement with constant velocity and is thus called *flow compensated*.

Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) model

To account for the observed deviations from a monoexponential signal attenuation in case of perfusion, Le Bihan suggested a two-compartment model (9,10), where the perfusion fraction f corresponds to the contribution of the blood signal to the unweighted image. The signal attenuation F of the blood fraction is a complicated function of the gradient profile and the particular nature of the blood motion.

$$S(b) = S(0) \left[1 - f e^{-bD} + f \cdot F(b, T, \tau, v) \right]$$

The IVIM model makes the following assumptions:

- blood flow directions inside a voxel are isotropically distributed (*incoherent*).
- blood travels with characteristic velocity v and randomly changes its direction after the characteristic time τ .

For two limiting cases, F can be stated explicitly (10):

$$\tau \gg T : F = \text{sinc}(\gamma v |\vec{m}_1(T)|) \text{ (straight flow)}$$

$\tau \ll T : F = e^{-bD^*}$ (pseudo-diffusion), where the pseudo-diffusion coefficient D^* is related to the microscopic parameters by $D^* = \frac{\tau v^2}{6}$.

Between those limits the attenuation of the blood signal can only be calculated, if the phase distribution $\rho(\phi)$ caused by the incoherent motion is known: $F = \left| \int \rho(\phi) e^{i\phi} d\phi \right|$. In general, the phase distribution is different for each combination of (b, T, τ, v) and gradient profile. One of the cornerstones enabling the herein described method was the realization that the phase ϕ accumulated by a spin packet along its path scales as

$$\phi(b, T, v, \tau) = v \sqrt{bT} \mathcal{G}\left(\frac{T}{\tau}\right),$$

where the normalized phase $\vartheta(N)$ was introduced and $N = T / \tau$ denotes the average number of directional changes during the diffusion experiment. Once the distribution of normalized phases $\rho_h(\vartheta, N)$ is known for a ratio N and gradient profile (denoted by the index h), it enables calculation of F for any set of parameters. The distributions $\rho_h(\vartheta, N)$ can be generated by Monte-Carlo simulations. For the flow

compensated and monopolar gradient scheme (see Fig. 2), they are depicted in Fig. 1:

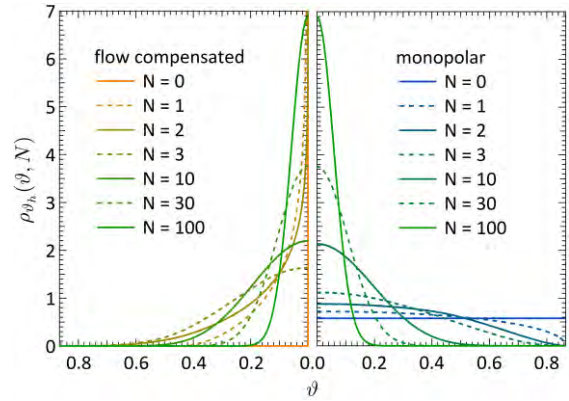


Fig. 1: Normalized phase distributions for flow compensated (left) and monopolar gradient scheme (right). While in the pseudo-diffusion limit ($N \rightarrow \infty$) both converge towards a Gaussian, phase distributions differ substantially approaching the straight flow limit ($N=0$).

Pulse Sequence:

A self-written diffusion EPI sequence was used, in which the imaging gradients were flow compensated. The diffusion gradients were placed symmetrically around the refocusing pulse to reduce influences from concomitant fields (11). The main experimental data was acquired in expirational breath hold (TE=120 ms, TR=2.1s, BW=2000 Hz/px, matrix 100x78, resolution 3.5 mm, 7 slices with 5 mm thickness, GRAPPA 2, Siemens Magnetom Avanto 1.5T). During each breath hold (37s) 3 unweighted images and 12 diffusion weighted images (6 diffusion directions, 2 different b-values) were acquired at b-values in range 10-500 s/mm² for monopolar and flow compensated gradient schemes. Diffusion times T of 40, 70 and 100 ms were employed.

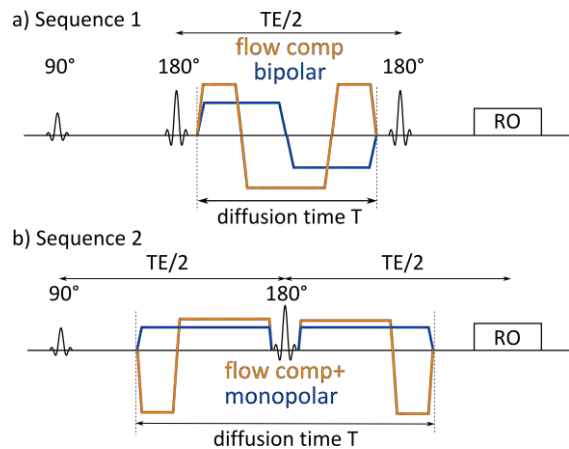


Fig. 2: Diffusion sequences and gradient profiles used in this work. The timing of sequence 1 (top) allows only for $T < TE/2$ and is susceptible to signal voids from concomitant fields (11). Those obstacles are no longer present in the final symmetric design of sequence 2 (b).

Results

Initial experiments using oscillating gradients (data not shown) drove the development of a sequence with flow compensation of the imaging gradients, since it was found that the first gradient moment of those strongly impacted the low b -value IVIM signal.

With the first version of the flow compensated sequence (Fig. 2a), a large difference in signal attenuation between flow compensated and bipolar diffusion gradient profile, similar to the data shown in Fig. 3 was found and reported (12). This sequence scheme, however, had several limitations. First, signal voids occurred for the flow compensated profile, when large diffusion gradient amplitudes were applied. Their cause was identified as concomitant fields (11). Second, the sequence timing only allowed one to measure at diffusion times $T < TE/2$. In range 30-60 ms, no dependence on the diffusion time was perceivable for the flow compensated signal at low b -values (12).

Both limitations have been overcome by the second flow compensated sequence design (Fig. 2b), the symmetry of which inherently suppressed concomitant fields effects and allowed to probe diffusion times up to 100 ms for $TE=120$ ms. The experimental results for a region of interest (ROI) in the liver are shown in Fig. 3. The different signal attenuation curves for monopolar and flow compensated profiles could be explained with the help of the generalized IVIM model. The lines in Fig. 3 correspond to the model attenuation curves for the parameter set shown inside the figure. It was found that the assumption of a parabolic distribution of blood velocities (as for a laminar flow profile) suppresses the oscillations in the

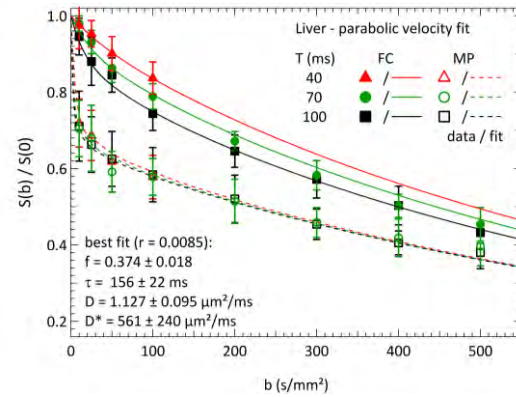


Fig. 3: Experimental liver ROI data for flow compensated (FC) and monopolar (MP) diffusion gradients. MP curves show a stronger signal decay than FC curves, while the latter show a dependence on T . The FC IVIM model can explain the experimental data and model parameters can be obtained.

monopolar signal, which are still present in (13) and have been reported in phantom experiments (14,15), but not *in vivo*. In addition those oscillations corrupt the fitting process by the formation of local minima, such that their suppression is a precondition for creating parameter maps.

Fig. 4a) shows the maps of the IVIM parameters (D , f , τ , D^*) obtained by a pixel-wise fit of the flow compensated IVIM model after the diffusion data was averaged over directions. In addition the average b_0 image (left), the velocity calculated from τ and D^* and the fit residual r (right) are displayed.

An undersampled data set (Fig. 4b) was created by using only 2 of the 6 acquired diffusion directions, to investigate a possible reduction in acquisition time. In the parameter maps created from this data set, the effect of pulsation and noise on the microscopic parameters τ and D^* is, however, enhanced.

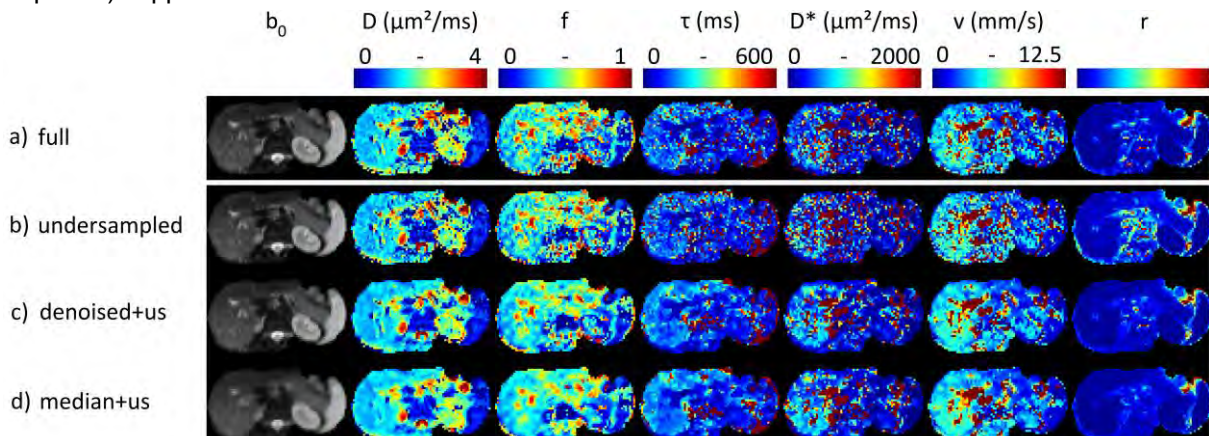


Fig. 4: Abdominal IVIM parameter maps. a) τ , D^* are overestimated in case of pulsation and noise (red dots), which worsens if only 1/3 of the directions is acquired (as in b). The applied denoising algorithm reduces pseudo-random signal contributions such that the obtained parameter maps c) show less noise than those in a), despite being based on only 1/3 of the data. Similar denoising performance can be achieved using a simple 3x3 median filter as in d), but at the cost of spatial resolution (which can be inferred from the b_0 maps on the left).

Therefore, a denoising algorithm based on the Karhunen-Loève transform (KLT) was implemented (16), which allowed for a reduction of the noise in the parameter maps (Fig. 4c), while preserving spatial resolution, when compared to a 3x3 median filter (Fig. 4d).

Discussion

Pulse Sequence:

The use of flow compensated diffusion gradients was first suggested by Maki *et al.* (17) aiming to increase the sensitivity to microcirculatory flow, which is maximized by the use of the bipolar gradient scheme of maximum available duration (18). Our data does however not show a large impact of the diffusion time on the monopolar signal attenuation, since already for very small b-values most of the blood signal has decayed. Their results from the rat brain, where the perfusion fraction f is very small can thus not directly be translated to strongly perfused organs such as liver and pancreas.

Since we found the characteristic timescale to be larger than the typical duration of the diffusion experiment, the dependence of the flow compensated signal on the diffusion time is much more pronounced than in case of a repetitive scheme of shorter effective diffusion time, as used by Callaghan *et al.*, who investigated the timescale of the *meandering* flow through packet spheres (19).

A flow compensated diffusion sequence has recently been adopted by Cho *et al.* to characterize a phantom for incoherent flow (20). They however used a twice refocused bipolar scheme along with an only once refocused flow compensated scheme, which might lead to relaxation time effects when applied in vivo.

Our main experimental findings (Fig. 3) show a very steep signal decay at small b-values for uncompensated diffusion gradients. To avoid signal losses in the “unweighted” (b_0) image and to draw reliable conclusions on the incoherent motion, flow compensation of the imaging gradients appears to be an essential precondition, despite the fact that it hasn't been mentioned by any of the above cited publications. To exclude relaxation time effects (4), it is necessary to have the ability to control the diffusion time independently, which is often not possible in pulse sequences provided by the system manufacturers.

IVIM model:

After Luciani *et al.* reported a decrease in D^* in cirrhotic liver, the parameters of the biexponential IVIM model have been successfully used to distinguish healthy tissue from pancreatic cancer (2) and pancreatitis from pancreatic

carcinoma (3). A recent study by Andreou *et al.* however reported poor measurement reproducibility of f and D^* in normal liver and metastases (5). Suggestions to circumvent those difficulties range from the use of a fixed value for D^* (21) to the use of a bootstrapping algorithm to improve the quality of IVIM parameter maps (6).

Our findings (12), that the signal attenuation curves are different for flow compensated and monopolar gradients (Fig. 3), are important in this context, since they indicate that the pseudo-diffusion limit is typically not reached in IVIM experiments, putting the use of the biexponential model into question. On the other hand, the dependence of the flow compensated signal attenuation curves on the diffusion time (13), which is also visible in Fig. 3, indicates, that the straight flow limit also cannot describe the IVIM signal in liver and pancreas appropriately.

The herein presented method of using normalized phase distributions to access the parameter range between those limits enables a new class of IVIM experiments, since it allows to take gradient profile and diffusion time into account. Our findings indicate that signal attenuation of the perfusion compartment cannot be solely described by D^* , but also depends on the timescale τ of the incoherent motion. While this implies, that a larger number of diffusion weightings needs to be probed, which leads to an increase in acquisition time, our method also holds the promise to enable a measurement of the characteristic timescale, which is a parameter directly related to physiology.

Conclusion

The herein presented findings strongly encourage the use of flow compensated diffusion gradients to probe the intravoxel incoherent motion, and hence the underlying microvasculature, in strongly perfused organs such as liver and pancreas. Our results would suggest, that the first gradient moment of the imaging gradients has a large impact on the signal at low b-values and that D^* thus cannot be reproducibly determined, especially not on different MRI systems, without flow compensation of the imaging gradients.

The measured signal attenuation curves can be well described by a generalized version of the IVIM model, which employs normalized phase distributions. To the extent of our knowledge the presented method is the first to enable creation of maps of the microscopic IVIM parameters, which are the characteristic timescale τ and velocity v of the incoherent blood motion. The method hence also allows measurement of the associated D^* , which in

contrast to the one obtained by a biexponential fit is directly related to physiological parameters.

Dependent on the specific application, the creation of parameter maps might be very susceptible to pseudo-random contributions from pulsation or noise, which can at least partially be overcome by employing a denoising algorithm such as the one used herein.

References

1. Luciani A *et. al.* Liver Cirrhosis: Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging-Pilot Study. *Radiology* 2008;249(3):891-899.
2. Lemke A *et. al.* Differentiation of Pancreas Carcinoma From Healthy Pancreatic Tissue Using Multiple b-Values Comparison of Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion Derived Parameters. *Invest Radiol* 2009;44(12):769-775.
3. Klauss M *et. al.* Intravoxel Incoherent Motion MRI for the Differentiation Between Mass Forming Chronic Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma. *Invest Radiol* 2011;46(1):57-63.
4. Lemke A *et. al.* An In Vivo Verification of the Intravoxel Incoherent Motion Effect in Diffusion-Weighted Imaging of the Abdomen. *Magnet Reson Med* 2010;64(6):1580-1585.
5. Andreou A *et. al.* Measurement reproducibility of perfusion fraction and pseudodiffusion coefficient derived by intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging in normal liver and metastases. *European radiology* 2013;23(2):428-434.
6. Freiman M *et. al.* Reliable estimation of incoherent motion parametric maps from diffusion-weighted MRI using fusion bootstrap moves. *Medical image analysis* 2013;17(3):325-336.
7. Wetscherek A. Magnetic Resonance Diffusion Weighted Imaging: Flow Compensated Intravoxel Incoherent Motion Imaging as a Tool to Probe Microvasculature: PhD Thesis, Uni Heidelberg; 2013.
8. Bernstein MA *et. al.* 9.2 Flow Encoding Gradients. *Handbook of MRI Pulse Sequences*: Academic Press; 2004.
9. Le Bihan D *et. al.* MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions - Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders. *Radiology* 1986;161(2):401-407.
10. Le Bihan D *et. al.* Separation of Diffusion and Perfusion in Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging. *Radiology* 1988;168(2):497-505.
11. Bernstein MA *et. al.* Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. *Magnet Reson Med* 1998;39(2):300-308.
12. Wetscherek A *et. al.* Investigation of the Theoretical Background of the IVIM Model using Flow Compensated DWI. In: 19th Annual ISMRM Scientific Meeting and Exhibition 2011. p 2991.
13. Wetscherek A *et. al.* Flow Compensated IVIM as a Tool to Probe Microvasculature. In: 20th Annual ISMRM Scientific Meeting and Exhibition 2012. p 2012.
14. Seymour JD, Callaghan PT. "Flow-diffraction" structural characterization and measurement of hydrodynamic dispersion in porous media by PGSE NMR. *J Magn Reson Ser A* 1996;122(1):90-93.
15. Cho GY *et. al.* Characterization of the TE Dependence of IVIM Biomarkers in a Flow Phantom and In Vivo. In: 20th Annual ISMRM Meeting and Exhibition 2012. p 3977.
16. Wetscherek A *et. al.* Compressed Sensing for Flow-Compensated Intravoxel Incoherent Motion Modeling. In: 21st Annual ISMRM Scientific Meeting and exhibition 2013. p 3111.
17. Maki JH *et. al.* The Use of Gradient Flow Compensation to Separate Diffusion and Microcirculatory Flow in MRI. *Magnet Reson Med* 1991;17(1):95-107.
18. Maki JH *et. al.* Maximization of Contrast-to-Noise Ratio to Distinguish Diffusion and Microcirculatory Flow. *JMRI* 1991;1(1):39-46.
19. Callaghan PT, Codd SL. Flow coherence in a bead pack observed using frequency domain modulated gradient nuclear magnetic resonance. *Phys Fluids* 2001;13(2):421-427.
20. Cho GY *et. al.* A versatile flow phantom for intravoxel incoherent motion MRI. *Magnet Reson Med* 2012;67(6):1710-1720.
21. Lemke A *et. al.* Towards an Optimal Distribution of B-Values for IVIM Imaging. In: 18th Annual ISMRM Scientific Meeting and Exhibition 2010.

Hyperpolarisation langkettiger Alkene mittels PHIP

M. Plaumann¹, T. Trantschel¹, D. Lego², C. Köhn¹, G. Sauer³, T. Gutmann³, J. Bargon⁴, G. Buntkowsky³, J. Bernarding¹, U. Bommerich²

¹ Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, OvGU-Magdeburg, Magdeburg, Deutschland.

² Speziallabor Nicht-Invasive Bildgebung, Leibniz Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland.

³ Eduard-Zintl Institut für Phys. und Anorg. Chemie, TU Darmstadt, Darmstadt, Deutschland.

⁴ Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland.

* markus.plaumann@med.ovgu.de.

Abstract: A comparison of the para-hydrogen induced polarization of long-chain hydrocarbons and their perfluorinated derivatives are of highly interest for MRI because of their chemical inertness. Here we describe the polarization distribution on all nuclei (¹H, ¹³C and ¹⁹F) in the molecular chains by using the example of 1-octene and the corresponding perfluorinated derivative (perfluoro-n-hexyl)ethene. It could be shown that the end standing CF₃ group is suited for ¹⁹F-MRI.

Zusammenfassung: Ein Vergleich der Polarisation langkettiger Kohlenwasserstoffe und entsprechender perfluorierter Derivate, welche aufgrund ihrer chemischen Inertheit von großem Interesse für die MR-Bildgebung sind, zeigt bemerkenswerte Ergebnisse. Hier wird am Beispiel von 1-Okten und dem entsprechenden perfluorierten Derivat (Perfluorhexylethen) wird die Polarisationsverteilung auf allen Kernen (¹H, ¹³C und ¹⁹F) innerhalb der Molekülkette beschrieben. Hierbei zeigt sich, dass sich die endständige CF₃-Gruppe des fluorierten Derivates, für die ¹⁹F-MR-Bildgebung eignet. max. 80 Wörter.

Motivation

Die Erforschung und Entwicklung neuer potentieller MR-Kontrastmittel zählt zu den Zielen der Hyperpolarisationsforschung. Techniken, wie z.B. Dynamic Nuclear Polarization (DNP)(1) und Parahydrogen Induced Polarization (PHIP)(2) eröffnen prinzipiell zahlreichen Substraten den Zugang zu diesem Forschungsfeld. All diese Verfahren führen zu Signalerhöhungen von bis zu 10⁴.(3) Zu den für die MR-Bildgebung interessanten Verbindungen gehört u.a. das lineare Perfluorooctylbromid (Perflubron, C₈F₁₅Br). Es kann sowohl als Blutersatzstoff, als auch als ¹⁹F-MR-Kontrastmittel eingesetzt werden.(4,5)

Eine identische Kettenlänge besitzen Perfluorhexylethin und -ethen bzw. deren nicht fluorierte Derivate 1-Okten und 1-Okten. Hyperpolarisierte Produkte aller vier Substrate

lassen sich mittels PHIP erstellen (vgl. erste Hydrierung in Abbildung 1).

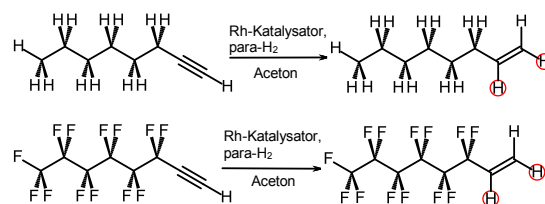


Fig. 1: Reaktionsschemata der Hydrierungen von 1-Okten (oben) und (Perfluorhexyl)ethin (unten).

Studien zur Hyperpolarisierbarkeit der fluorierten Substrate konnten bereits in unserer Gruppe für ¹H und ¹⁹F nachgewiesen werden.(6) Hierbei zeigten sich für ¹⁹F erstaunliche Ergebnisse. Für die endständige CF₃-Gruppe bei $\delta = -82,0$ ppm, wurde eine vergleichbar große Signalverstärkung (SE=15) wie für die den Protonen benachbarte CF₂-Gruppe (SE = 11, $\delta = -114,4$ ppm) ermittelt. Dagegen konnten für zwei im mittleren Teil der Kette liegende CF₂-Gruppen, keine nennenswerten Erhöhungen gemessen werden. Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgten entsprechende Untersuchungen zur Polarisationsverteilung bezüglich ¹³C. Darüber hinaus wurden ¹H- und ¹³C-Hyperpolarisationsstudien an 1-Okten durchgeführt.

Material und Methoden

Die PHIP-Reaktion erfolgte mit 50% angereichertem para-Wasserstoff und einem Druck von 6,2 bar. Die Anreicherung des para-Wasserstoffs wurde durch Umwandlung thermischen Wasserstoffs über Aktivkohle bei 77 K durchgeführt.(7) Für die jeweiligen Experimente wurden 0,2 ml des Eduktes, 1-Okten (Aldrich) bzw. Perfluorhexylethin (ABCR) in einem 10 mm NMR-Röhrchen mit 1,8 ml Aceton-d₆ (deutero GmbH) gemischt und mit einer katalytischen Menge (0,014mmol) [Rh^I(1,4-bis(diphenylphosphino)-butan)(1,5-cyclooctadien)]BF₄ (STREM Chemicals Inc.) versetzt. Die Proben wurden vor der Hydrierung sorgfältig entgast. Nach einer Hydrierzeit von 10 s im Erdmagnetfeld (ALTADENA-Bedingungen) wurde die Probe in

ein 7 T-NMR Spektrometer (Bruker WB-300 ultrashield) überführt. Für die Aufnahme der ^1H -NMR Spektren wurde ein 45° -Puls ($P1 = 14,5 \mu\text{s}$, $PL1 = 14,997 \text{ W}$) eingesetzt. Im Fall der ^{13}C - und ^{19}F -NMR Messungen wurden 90° -Pulse (^{13}C : $P1 = 15,0 \mu\text{s}$, $PL1 = 66,681 \text{ W}$ und ^{19}F : $P1 = 32,5 \mu\text{s}$, $PL1 = 17 \text{ W}$) verwendet.

Ergebnisse

Die erfolgreiche Hyperpolarisation des Perfluorhexylethens konnte nun ebenfalls für ^{13}C nachgewiesen werden. Es hat sich gezeigt, dass erwartungsgemäß die Signale der an der Bindung des Wasserstoffs beteiligten Kohlenstoffatome (CH_2 , $\delta = 126,6 \text{ ppm}$ mit $^1J = 157,7 \text{ Hz}$ und CH , $\delta = 124,6 \text{ ppm}$ mit $^1J = 174,3 \text{ Hz}$) am stärksten erhöht sind (Abbildung 2).

Auch hier weisen die Signale der CF_3 -Gruppe ($\delta = 117,2 \text{ ppm}$, $^1J = 288,1 \text{ Hz}$) eine hohe Verstärkung aufweisen.

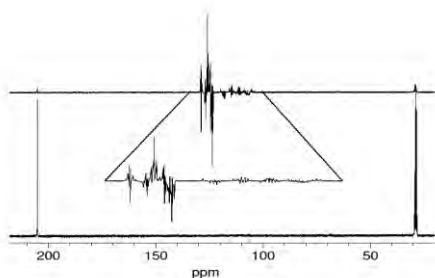


Fig. 2: ^{13}C -NMR Spektren des Perfluorhexyl-ethens nach der Hydrierung mit para-Wasserstoff (oben) und thermisch (unten). Im thermischen Spektrum sind lediglich die Acetonsignale sichtbar.

Ein Vergleich mit den NMR-Messdaten des hyperpolarisierten 1-Octen zeigt sowohl auf ^1H , als auch auf ^{13}C deutlich geringere Signalverstärkungen. Jedoch lässt sich auch hier zeigen, dass die Polarisation über die gesamte Kette auf die endständige CH_3 -Gruppe ($\delta(^1\text{H}) = 0,9 \text{ ppm}$ und $\delta(^{13}\text{C}) = 12,0 \text{ ppm}$) übertragen wird (Abbildung 3). Der Übertrag selbst ist jedoch weitaus geringer im Vergleich zum perfluorierten Derivat.

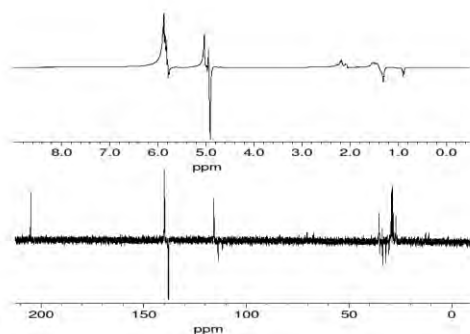


Fig. 3: Hyperpolarisiertes ^1H - (oben) und ^{13}C -NMR Spektrum (unten) des 1-Octens.

Diskussion

Die Konformation der beiden untersuchten Moleküle, welche im Fall des Perfluorhexylethens, im Gegensatz zu 1-Okten, aufgrund der Fluoratome gestreckt ist, beeinflusst die Reaktionskinetik was zu einer höheren Umsatzrate führen kann. Dennoch zeigen beide Substrate eine Übertragung der Polarisation auf die endständige $-\text{CF}_3/\text{CH}_3$ -Gruppe, welches besonders für die ^{19}F -MR-Bildgebung ausgenutzt werden kann.(6)

Zusammenfassung

Die Übertragung der Polarisation über größere Struktureinheiten hinweg zeigt neue Einblicke in diese Thematik und eröffnet neue Anwendungsbereiche.

Referenzen

1. Krummenacker JG, Denysenkov VP, Prisner TF. Liquid State DNP on Metabolites at 260 GHz EPR/400 MHz NMR Frequency. *Appl. Magn. Reson.* 2012;43(1-2):139–146.
2. Bowers C.R., Weitekamp D.P. Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance. *Phys. Rev. Lett.* 1986;57(21):2645–2648.
3. Münnemann K, Kölzer M, Blakey I, Whittaker AK, Thurecht KJ. Hyperbranched polymers for molecular imaging: designing polymers for parahydrogen induced polarisation (PHIP). *Chem. Comm.* 2012;48(10):1583.
4. Giraudeau C, Flament J, Marty B et al. A new paradigm for high-sensitivity ^{19}F magnetic resonance imaging of perfluorooctyl-bromide. *Magn. Reson. Med.* 2010;63(4):1119–1124.
5. Mason RP, Antich PP, Babcock EE, Gerberich JL, Nunnally RL. Perfluorocarbon imaging in vivo: A ^{19}F MRI study in tumor-bearing mice. *Magnetic Resonance Imaging.* 1989;7(5):475–485.
6. Plaumann M, Bommerich U, Trantzschel T, Lego D, Dillenberger S, Sauer G, Bargon J, Buntkowsky G, Bernarding J. Parahydrogen-Induced Polarization Transfer to ^{19}F in Perfluorocarbons for ^{19}F NMR and MRI. *Chem. Eur. J.* 2013;19(20):6334–6339.
7. Bonhoeffer K, Harteck P. Weitere Versuche mit Parawasserstoff. *Naturwissenschaften.* 1929;17(18/19):321–322.

Biexponentiell gewichtete Natrium-MRT

Nadia Benkhedah*

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

* Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, n.benkhedah@dkfz.de, +49-(0)6221-42-3050

Abstract: The goal of this work was to develop an imaging method for providing a weighting towards intracellular sodium. The triple-quantum filtered sodium MRI allows this weighting, but exhibits a very low SNR and reaches SAR limits at high magnetic field strengths ($B_0 \geq 7$ T) which leads to long TR times. These problems were improved by the development of biexponential weighted sequences with three and two RF pulses. In vivo images of a human head were acquired with a resolution of $\Delta x^3 = (5 \text{ mm})^3$ at $B_0 = 7$ T with an SNR value of 33 in $t_A = 10$ min.

Zusammenfassung: Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Bildgebungsmethode, die eine Gewichtung zu intrazellulärem Natrium erlaubt. Die tripelquantengefilterte Natriumbildgebung lässt eine solche Gewichtung zwar zu, bietet jedoch ein sehr schlechtes SNR und führt bei hohen Feldstärken ($B_0 \geq 7$ T) zu hohen SAR-Werten und damit auch zu langen TR -Zeiten. Diese Problematiken wurden im Rahmen dieser Arbeit durch die Entwicklung von biexponentiell gewichteten Sequenzen mit drei bzw. zwei HF-Pulsen verbessert. Mit der Zweipulssequenz wurde es möglich 3D-Datensätze von In-vivo-Messungen am Gehirn von gesunden Probanden mit einer Auflösung von $\Delta x^3 = (5 \text{ mm})^3$ bei $B_0 = 7$ T mit einem SNR-Wert von 33 in $t_A = 10$ min aufzunehmen.

Motivation

Das MR-Signal eines tripelquantengefilterten (TQF) ^{23}Na -Bildes stammt hauptsächlich von Natriumionen aus dem Intrazellulärraum [1]. Pathologische Veränderungen im Gewebe, die mit geringen Veränderungen des zellulären Natriumkonzentrationsgradienten zusammenhängen können deshalb mit TQF detektiert werden [2]. Da das SNR jedoch niedrig ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit zunächst die biexponentiell gewichtete ^{23}Na -MRT eingeführt [3]. Diese Technik erzeugt einen zur TQF-Bildgebung ähnlichen Kontrast. Jedoch muss die Repetitionszeit (TR) aufgrund von SAR-Limitationen bei hohen Feldstärken ($B_0 \geq 7$ T) auf relativ hohe Werte ($TR \geq 150$ ms) eingestellt werden, was auch die Aufnahmezeit

unverhältnismäßig lang werden lässt. Zur Lösung dieses Problems wurde im Rahmen dieser Arbeit auch eine Sequenz entwickelt, welche nur zwei statt der normalerweise drei notwendigen $\pi/2$ -Pulse für die Generierung eines biexponentiell gewichteten Kontrasts benötigt. Das dadurch niedrigere SAR erlaubt die Reduzierung von TR , verkürzt damit die Messzeit und resultiert in höherer SNR-Effizienz.

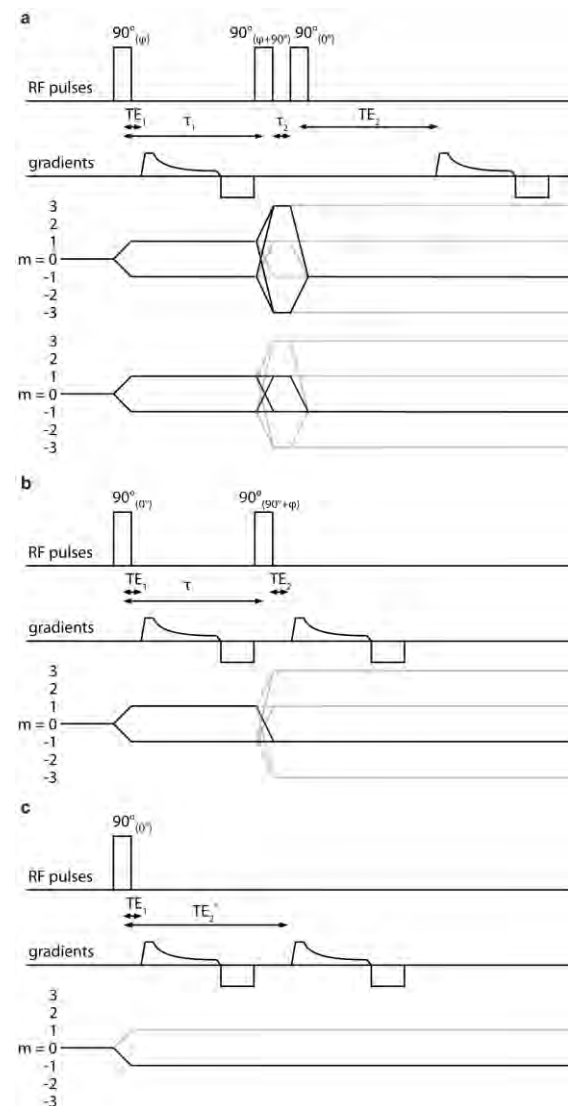


Abb. 1: Sequenzdiagramme der verwendeten Sequenzen mit einer dichteangepassten radialen 3D-Auslese. (a) Sequenz zur Aufnahme eines TQF-Bildes und eines biexponentiell gewichteten Bildes mit drei HF-Pulsen. (b) Sequenz mit zwei HF-Pulsen zur

Erzeugung eines biexponentiell gewichteten Bildes. (c) Doppelsequenz zur Erzeugung eines Differenzbildes mit biexponentieller Wichtung.

Material und Methoden

Die Sequenzen wurden an einem 7-T-Ganzkörper-MR-System (Magnetom 7 T, Siemens, Erlangen, Deutschland) angewendet. Für die Messungen wurde eine doppelresonante *birdcage*-Spule (Rapid Biomed GmbH, Rimpfing, Deutschland) verwendet. Die Sequenzdiagramme sind in Abbildung 1 dargestellt, ein Spindlichtgewichtetes und ein einquanten-gefiltertes bzw. ein TQF-Bild werden während der Anwendung der beiden dichteangepassten, radialen 3D-Auslesegradienten [4] aufgenommen. Um die T_2^* -Relaxation der Zerebrospinalflüssigkeit zwischen den Auslesen zu berücksichtigen werden die Bilder gewichtet und subtrahiert:

$$SD - \frac{1}{n \sum_i |p_{SQF}^{(i)}|} \frac{e^{-TE_1/T_2^*}}{e^{-\tau_1/T_2^*} e^{-\tau_2/T_2^*} e^{-TE_2/T_2^*}} SQF$$

für die Dreipulssequenz bzw.

$$SD - \frac{e^{-TE_1/T_2^*}}{e^{-\tau/T_2^*} e^{-TE_2/T_2^*}} SQF$$

für die Doppelsequenz- und die Zweipulssequenz.

Tripel- und möglicherweise auch Doppelquantenkohärenzen können durch den zweiten HF-Puls angeregt werden und tragen damit nicht zum detektierbaren Signal im zweiten Bild der Zweipulssequenz bei. Dadurch ist das zweite Bild, das nach dem zweiten HF-Puls aufgenommen wird, automatisch auf Einquantenkohärenzen gefiltert. Ein zweistufiger Phasenzyklus wird benutzt um Signalbeiträge von longitudinaler Magnetisierung zu unterdrücken ($\varphi_1 = 0^\circ$; $\varphi_2 = \pm \pi/2$). In In-vivo-Experimenten werden die biexponentiell gewichteten Sequenzen mit zwei (2P) bzw. drei HF-Pulsen (3P) mit der TQF- und der Doppelsequenz (DE) verglichen.

Resultate und Diskussion

Die Zweipulssequenz erzeugt einen zur Dreipulssequenz ähnlichen Kontrast (Abbildungen 2 und 3). Alle verwendeten Methoden erlauben eine biexponentielle Gewichtung des Natriumsignals mit einer guten Unterdrückung des Signals von der Zerebrospinalflüssigkeit (Abbildungen 3-5). Auch in Phantommessungen (Daten nicht gezeigt) wird mit allen Sequenzen das Signal der freien Natriumionen in purer Kochsalzlösung (0,9 %) unterdrückt.

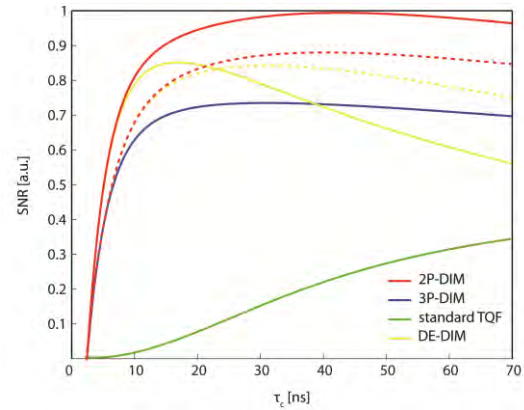


Abb. 2: Berechnete Abhängigkeit des SNR von der Korrelationszeit des Objekts. Die grüne Kurve stellt das SNR-Verhalten der TQF-Sequenz dar, wohingegen die blaue, die gelbe und die rote Kurve jeweils das SNR-Verhalten der Differenzmethoden mit drei HF-Pulsen, mit der Doppelsequenz und mit zwei HF-Pulsen wiedergeben. Die gestrichelten Kurven zeigen das SNR-Verhalten für $TE_2 = 0,55$ ms, die durchgezogenen Linien gelten für $TE_2 = \tau = 11$ ms. Das höchste SNR wird mit der Zweipulssequenz erreicht. Die TQF-Sequenz und die Doppelsequenz ($TE_2 = 11$ ms, durchgezogene, gelbe Kurve) zeigen die stärkste Korrelationszeitabhängigkeit.

Abbildung 2 zeigt das SNR-Verhalten für unterschiedliche Korrelationszeiten. Um das Signal in zukünftigen Anwendungen mit einer Konzentration in Verbindung bringen zu können, muss die Korrelationszeitabhängigkeit gering sein, da diese im Allgemeinen nicht exakt bekannt ist. Hier zeigt sich ein Vorteil des biexponentiell gewichteten Kontrasts der neu entwickelten Differenzbildsequenzen. Die TQF- und die Doppelsequenz zeigen größere Schwankungen über einen Bereich von Korrelationszeiten, während das SNR der neu entwickelten Sequenzen nach Erreichen eines Maximalwerts etwa konstant bleibt.

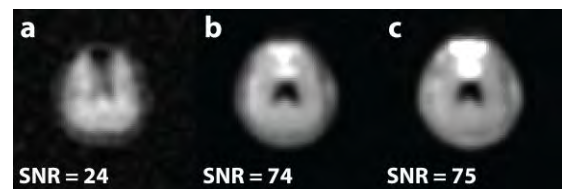


Abb. 3: Ausgewählte In-vivo-Bilder eines 3D-Datensatzes eines gesunden Probanden, aufgenommen mit (a) der konventionellen TQF-Sequenz, (b) der biexponentiell gewichteten Dreipulssequenz und (c) der biexponentiell gewichteten Zweipulssequenz. Die gemessenen SNR-Werte sind zusätzlich im Bild angegeben. Sequenzparameter: $TE_1 = 0,55$ ms, $TE_2 = 11$ (a) bzw. $0,55$ ms (b-c), $TR = 158$ ms, $\tau_1 = 11$ ms, $\Delta x^3 = (7,5 \text{ mm})^3$.

Projektionen = 2000, $t_A = 31:36$ min, $\tau_2 = 50 \mu\text{s}$ (nur **a**), jeweils 6 Mittelungen.

TQF- und die beiden entwickelten Differenzbildmethoden werden in Abbildung 3 miteinander verglichen. Dabei wurde das TQF-Bild aus dem selben Datensatz wie das Bild der Dreipulssequenz rekonstruiert. Das Signal von den Augen (hier nicht gezeigt) und der Ventrikel ist reduziert. Das SNR der Differenzbilder ist um etwa einen Faktor drei gegenüber des TQF-Bildes verbessert. Das Bild der Dreipulssequenz zeigt weniger Anfälligkeit für Inhomogenitätsartefakte im Vergleich zur Sequenz mit nur zwei HF-Pulsen (Abbildung 3b und 3c). In der Dreipulssequenz wird ein Teil des Signals im Laufe der Sequenz auf den Auslesezeitpunkt refokussiert und B_0 -Inhomogenitäten sind deshalb teilweise ausgeglichen. Dies lässt sich für die Zweipulssequenz realisieren indem auch hier $TE_2 = \tau$ gewählt wird.

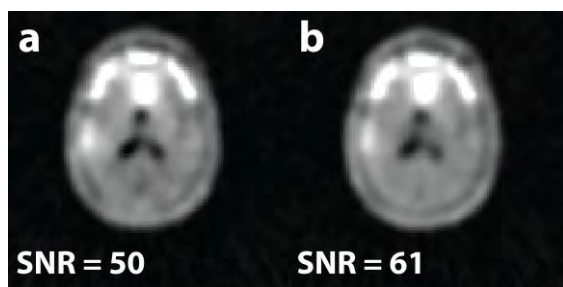


Abb. 4: Ausgewählte In-vivo-Bilder eines 3D-Datensatzes eines gesunden Probanden, aufgenommen mit der biexponentiell gewichteten Zweipulssequenz. Hierbei wurde TR unterschiedlich gewählt (**a**: $TR = 160$ ms, **b**: $TR = 107$ ms) Die gemessenen SNR-Werte sind zusätzlich im Bild angegeben. Sequenzparameter: $TE_1 = 0,55$ ms, $TE_2 = 0,55$ ms, $TR = 160$ (**a**) bzw. 107 ms (**b**), $\tau = 11$ ms, $\Delta x^3 = (5,5 \text{ mm})^3$, Projektionen = 2000, $t_A = 21:20$ min, 4 (**a**) bzw. 6 (**b**) Mittelungen.

In Abbildung 4 sind ausgewählte Schichten einer Kopfuntersuchung eines gesunden Probanden gezeigt, die mit der Zweipulssequenz aufgenommen wurden. Dabei wurde in Abbildung 4a das TR auf einen Wert gesetzt, der notwendig wäre die TQF- oder die Dreipulssequenz bei 7 T anzuwenden ohne die SAR-Grenzwerte zu überschreiten. In Abbildung 4b wurde TR so weit reduziert, bis die SAR-Limitationen der Zweipulssequenz erreicht wurden ($TR = 107$ ms). Beide Untersuchungen wurden in der selben Messzeit durchgeführt. Dies wurde erreicht indem für Teilabbildung a vier und in Teilabbildung b sechs Mittelungen durchgeführt wurden. Wie erwartet wurde für

den zweiten Fall ein SNR-Gewinn von $\sqrt{3/2}$ erreicht.

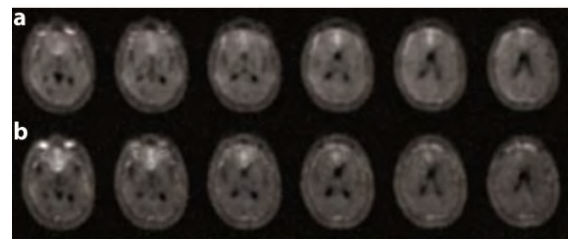


Abb. 5: Ausgewählte In-vivo-Bilder eines 3D-Datensatzes eines gesunden Probanden, aufgenommen mit der Doppelecho- (**b**) und der Zweipulssequenz (**a**). Die gemessenen SNR-Werte sind 33 (**a**) und 26 (**b**). Sequenzparameter: $TE_1 = 0,55$ ms, $TE_2 = 11$ ms, $TR = 150$ ms, $\tau = 11$ ms, $\Delta x^3 = (5 \text{ mm})^3$, Projektionen = 2000, $t_A = 10:00$ min, jeweils 2 Mittelungen.

Abbildung 5 zeigt einen Vergleich zwischen den Differenzbildern der Doppelecho- und der Zweipulssequenz an den Daten einer Kopfuntersuchung eines gesunden Probanden. Alle Sequenzparameter wurden für beide Sequenzen gleich gewählt. Die Bilder konnten in einer Messzeit von nur $t_A = 10$ min aufgenommen werden. Die Zweipulssequenz erreicht im Hirnparenchym ein höheres SNR (SNR: 26 für Doppelecho-, 33 für Zweipulssequenz).

Für beide Techniken äußert sich die B_0 -Inhomogenität als Signalerhöhung, wobei die Artefakte in der Doppelechosequenz stärker ausfallen. Diese Artefakte sind für die Diagnostik unvorteilhaft, da Pathologien der Natriumhomöostase voraussichtlich auch als Signalerhöhungen in den Bildern sichtbar werden. In den selben Bereichen ist im TQF-Bild eine Signalauslöschung zu beobachten, was es auch hier unmöglich macht diese Bereiche zu untersuchen. Der Fokus zukünftiger Entwicklungen wird in der Korrektur der Inhomogenitätsartefakte liegen, da diese die verbleibende Hürde für die Anwendung in der klinischen Routine darstellen.

Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden neue Methoden vorgestellt, die eine biexponentielle Wichtung des Natriumsignals erlaubt. Die erzeugten Bilder weisen ein im Vergleich zu TQF-Bildern um bis zu dreifach höheres SNR auf. Die Messzeit kann für die Doppelecho- und die Zweipulssequenz verkürzt werden indem die Anzahl der Mittelungen und TR reduziert werden können, was zu einer besseren SNR-Effizienz führt. Dabei erreicht die Zweipulssequenz die höchsten SNR-Werte für alle verwendeten Sequenzen. Außerdem ist

die SAR bei der Zweipulssequenz um $2/3$ reduziert, was die Anwendung bei hohen Magnetfeldstärken in akzeptablen Messzeiten möglich macht.

References

1. Seshan et al., Magn Reson Med (1997) 38: 821-827.
2. Boada et al., Proc. of the 26th ann. int. conf. of the IEEE EMBS (2004): 5238-5241.
3. Benkhedah et al., Magn Reson Med (2012) doi: 10.1002/mrm.24516.
4. Nagel et al., Magn Reson Med (2009) 62: 1565-1573.

Untersuchung zum pH-Wert bei rezidivierenden Hirntumoren unter antiangiogener Therapie

Veronika Völker^{1*}, Elke Hatting¹, Oliver Bähr², Johannes Rieger², Stella Basel¹, Joachim Steinbach² und Ulrich Pilatus¹

¹ Institut für Neuroradiologie, Universitäts Klinikum Frankfurt, Goethe Universität, Frankfurt am Main
Deutschland

² Dr. Senckenbergisches Institut für Neuroonkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe
Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract:

³¹P MR-spectroscopic imaging reveals increased intracellular pH values in recurrent glioblastomas. Antiangiogenic treatment causes a normalisation of the pH value, which is reverted upon new tumor progression during the treatment.

Zusammenfassung:

³¹P MR-spektroskopische Bildgebung zeigt erhöhte intrazelluläre pH-Werte in rezidivierenden Glioblastomen. Eine antiangiogene Behandlung bewirkt eine Normalisierung des pH-Wertes. Erneute Tumorprogression während der Behandlung führt wiederum zum Anstieg des pH.

Motivation

Glioblastome sind die häufigsten und aggressivsten Hirntumore mit einer schlechten Prognose. Für rezidivierende Glioblastome gibt es wenige Therapieoptionen. Die mediane Überlebenszeit liegt zwischen 3 und 6 Monaten. Eine dieser Optionen basiert auf der angiogenen Eigenschaft von Glioblastomen. Sie produzieren viele endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF). Die Wirkung dieser Faktoren kann durch Bevacizumab, einen humanisierten monoklonalen IgG-Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-A, unterdrückt werden. Verschiedene Studien zeigen hohe Ansprechraten und eine verlängerte progressionsfreie Zeit [1]. Das Ansprechen einer Therapie wird derzeit über Kontrastmittelanreicherung in MR-Aufnahmen kontrolliert. Unter Bevacizumab zeigt sich eine schnelle Abnahme von Kontrastmittelanreicherung nach Therapiestart. Diese kann allerdings allein durch eine Reduktion der Gefäßpermeabilität bestimmt sein und nicht durch eine tatsächliche Tumorreduktion. Das Phänomen nennt man Pseudoresponse. Eine weitere Methode für Therapiekontrolle wäre die Magnet Resonanz Spektroskopie (MRS)

[2]. Neben der Bestimmung von Metabolitkonzentration, kann mittels der ³¹P-MRS auch der intrazelluläre pH-Wert gemessen werden. In Tumorzellen beobachtet man eine erhöhte anaerobe Glykolyserate [3] die üblicherweise mit geänderten pH-Werten einhergeht. In dieser Studie wurde untersucht, ob ein geänderter pH-Wert im Tumor als Indikator für die Effizienz einer antiangiogenen Therapie genutzt werden kann.

Methode

Wir untersuchten 32 Patienten mit rezidivierenden Glioblastomen in einer prospektiven nicht-invasiven Beobachtungsstudie. Davon waren 10 weibliche Patienten und 22 männliche mit einem Durchschnittsalter (bei erster Bevacizumabgabe) von 54 Jahren. Die erste Untersuchung erfolgte direkt vor Beginn der Behandlung, gefolgt von weiteren Untersuchungen im Verlauf (etwa alle 8 Wochen) bis mittels der RANO-Kriterien (spezielle radiologische Verlaufskontrollkriterien für Glioblastome unter der Berücksichtigung klinischer Daten) erneute Progression festgestellt wurde.

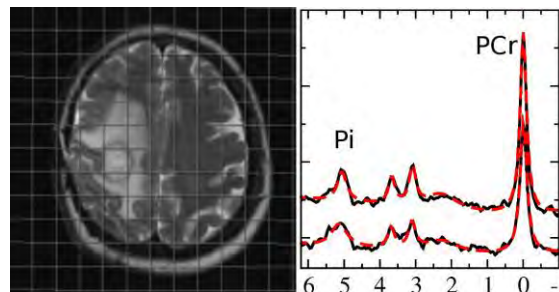


Abb. 1: jMRUI-Fit des Bereichs von 6 bis 1 ppm des Spektrums von Tumorgewebe. Das Signal bei 4.8 ppm gehört zum anorganischen Phosphat. Es wurde mittels einer Lorentzlinie gefittet, deren Position den intrazellulären pH-Wert des Gewebes charakterisiert.

Das MRS Protokoll bestand aus einer ³¹P und einer ¹H MR-spektroskopischen Bildgebung.

Die Schichtführung wurde auf T2-gewichteten MRI-Daten geplant. Die 31P MRSI wurde als 3D CSI mit einem FOV von 240x240x200 mm³ und einer 8x8x8 Matrix unter Verwendung eines elliptisch gewichteten Anregungsschemas ausgeführt. (10 Aufnahmen im Zentrum des k-Raums, TR 2000 ms, 60° Pulse, 2,3 ms Verzögerung zwischen Anregung und Aufnahme des FID.) Die 31P MRSI-Untersuchung dauerte 11 min.

Es wurden jeweils Bereiche aus dem Tumor und aus der kontralateralen Hemisphäre (soweit möglich) ausgewählt. Die Daten wurden mittels jMRUI (http://www.mrui.uab.es/mrui/mrui_Overview.shtml) ausgewertet, wobei das Signal des anorganischen Phosphats durch eine einzige Lorentz-Linie angefitzt wurde (Abb. 1). Der pH-Wert wurde aus dem Abstand dieser Linie zur Position des Phosphokreatins bestimmt [4].

Ergebnis

Vor dem Therapiestart zeigen alle Patienten einen alkalischeren pH-Wert in der Tumorregion verglichen mit der Kontrollmessung. Während der Therapie sinkt der pH auf normale Werte. Der pH-Wert der Kontrolle verändert sich nicht signifikant unter Therapie. Zum Progressionszeitpunkt steigt der pH in der Tumorregion wieder an. Auch in der Kontrollmessung ist ein Anstieg des pH-Wertes zu erkennen. (Abb. 2).

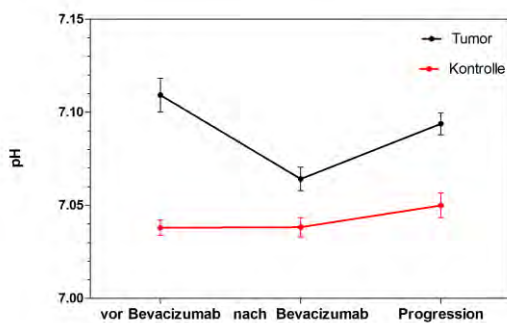


Abb. 2: Änderungen des pH-Wertes des Tumors (schwarz) verglichen mit der Kontrolle (rot). Erster und zweiter Zeitpunkt lagen etwa 8 Wochen auseinander. Der dritte Messpunkt wurde zum Zeitpunkt der Progression aufgenommen.

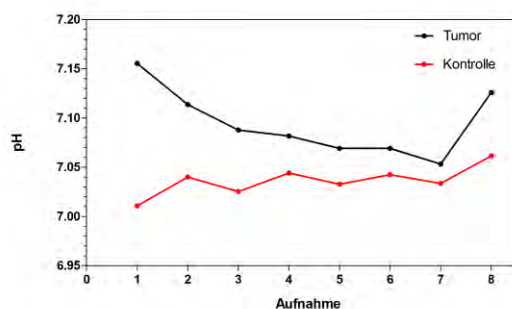


Abb. 3: Änderung des pH-Wertes des Tumors (schwarz) verglichen mit der Kontrolle (rot). 1. Aufnahme vor Bevacizumabgabe, 2.-7. Aufnahmen während Bevacizumabtherapie. Die 8. Aufnahme wurde zum Zeitpunkt der Progression aufgenommen.

Den zeitlichen Verlauf des pH-Wertes während der antiangiogenen Therapie zeigt beispielhaft Abb. 3, in der die Einzelmessungen eines Patienten, bei dem die Progression erst nach 110 Wochen erfolgte, aufgetragen sind.

Diskussion

Der pH-Wert im Tumor ist erhöht. Da 70% des Volumens intrazellulär ist, weist dies auf einen erhöhten intrazellulären pH hin. Ein erhöhter pH stimuliert die Enzyme der Glycolyse. Die damit verbunden vermehrte Protonenproduktion wird durch eine erhöhte Aktivität des Na⁺/H⁺ Kotransporters ausgeglichen und den extrazellulären pH erniedrigt [5]. Offensichtlich normalisiert sich diese Aktivität in Gegenwart der Therapie. Eine damit verbundene Verringerung der Malignität könnte die verlängerte progressionsfreie Zeit erklären. Bei erneuter Progression steigt auch der pH-Wert der Kontrolle an, was auf eine Tumordinfiltration in die gesunde Hemisphäre hinweist.

Fazit

Die nicht-invasive Messung des pH-Wertes im Tumorgewebe kann genutzt werden um die Effizienz einer antiangiogenen Behandlung zu beobachten.

Literatur

1. Vredenburgh JJ, Bevacizumab plus Irinotecan in recurrent Glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 30: 4722-4729
2. Hattingen E, Phospholipid metabolites in recurrent glioblastoma: in vivo markers detect different tumor phenotypes before and under antiangiogenic therapy. *PLoS One*. 2013;8(3):e56439
3. Warburg O, On the Origin of Cancer Cells; *Science* 1956; 123: 309-14
4. Petroff, O. A., Cerebral intracellular pH by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1985; 35:781-788.
5. Mclean LA, Malignant gliomas display altered pH regulation by NHE 1 compared with nontransformed astrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 278: C767-C688

A double resonant ($^{23}\text{Na} / ^1\text{H}$) RF resonator system for human abdominal MRI at 3T.

Malzacher, M.¹, Kalayciyan, R.^{1*}, Konstandin, S.¹, Haneder, S.² und Schad, L.¹

¹ Computer Assisted Clinical Medicine, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany.

² Clinical Radiology and Nuclear Medicine, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Germany

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: A double resonant $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ resonator system at 3T was developed to perform ^{23}Na MRI of the human abdomen and reference ^1H MRI without changing the coil setup. ^{23}Na MRI was realized using a dual RF resonator system composed of an 8-channel receive-only phased-array and a ^{23}Na whole-body resonator. For ^1H MRI a ^1H transmit-receive coil was implemented. Finally, $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ human abdominal MRI was performed with a large FoV and ^{23}Na ToRo system in a clinically acceptable time of 15 minutes.

Zusammenfassung: Es wurde ein doppelresonantes $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ Resonatorsystem bei 3T entwickelt um ^{23}Na -MR Bilder und ^1H Referenz MR Bilder des menschlichen Abdomens zu erstellen ohne den Spulenaufbau zu ändern. ^{23}Na -MRT wurde mit einem dualen Resonatorsystem realisiert, welches aus einem 8-kanaligen Empfangs Phased-Array und einem ^{23}Na -Ganzkörperresonator zusammengesetzt war. ^1H -MRT wurde durch eine ^1H Sende-Empfangsspule implementiert. Zuletzt wurden $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ MR Bilder des Abdomen mit einem großen FoV und einem ^{23}Na ToRo-System in einer klinisch akzeptablen Messzeit von 15 Minuten akquiriert.

Motivation

^{23}Na MRI is a non-invasive and non-ionizing imaging modality, which can provide information about the physiological and biochemical state of diseased tissue.

Possible clinical applications could be the monitoring of changes of proteoglycan in the intervertebral discs (1) or as a diagnostic monitoring technique after radiotherapy and chemotherapy.

However, the approximately 10000 times lower SNR of ^{23}Na -MRI compared to ^1H -MRI requires optimized RF resonators to increase the SNR.

In order to cover the whole human abdomen by ^{23}Na MRI and to acquire ^1H reference MR images without changing the coil setup, a dual $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ RF resonator system was developed,

which consisted of a ^{23}Na transmit-only receive-only (ToRo) system (2) and a ^1H transmit-receive (TxRx) coil.

Materials and Methods

The ^{23}Na ToRo system was composed of a ^{23}Na whole-body resonator (3) for transmit mode and the newly developed 8-channel ^{23}Na receive-only (Rx) array.

The 8-channel ^{23}Na Rx array was comprised of a pair of 4 loops placed in 1.8 cm distance to each other. The loops were square shaped ($16 \times 12 \text{ cm}^2$) and overlapped to 1.5 cm for passive decoupling (4). Each element was actively decoupled by a PIN diode controlled trap circuit and connected to a low noise preamplifier. The ^{23}Na Rx array was passively decoupled from the ^1H coil by passive ^1H traps in each ^{23}Na element.

The ^1H TxRx coil was placed on top of the ^{23}Na elements with 1.5 mm insulator in between. The ^1H coil was connected to the ^1H TxRx switch via a capacitive matching and tuning network.

The ^{23}Na array's in plane dimensions resulted in 45 cm in transversal and 37 cm in sagittal direction. The ^1H coil's dimension resulted respectively in $(41 \times 33) \text{ cm}^2$. All coil elements consisted of flat copper conductors (6 mm width, 0.1 mm height) glued on a 2 mm thick PVC former which was bent to a half shell.

The final $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ coil and the placement in the scanner are shown in Figure 1.



Figure 1: On the left the surface coil, on the right the coil setup inside the scanner is shown.

Human MRI was performed on a 26 year old healthy male volunteer. For ^{23}Na MRI a 3D density adapted radial imaging sequence (5) was used, with TR = 49 ms, TE = 0.54 ms, $\alpha =$

60°, 60 Hz/pixel bandwidth, 6 mm isotropic resolution, an acquisition time of 10:37 min and zero filling by factor 2. The localizer sequence used for the ^1H images was a gradient echo sequence (TR = 7.8 ms, TE = 3.36 ms) with an in plane resolution of (1.2 x 1) mm². Additional phantom MRI was performed using the 3D radial sequence for ^{23}Na MRI as described above and a VIBE sequence (TR=10ms, TE=2ms, Res= 2.2x1.6 mm²) for ^1H MRI.

Results

The MR images of the ^1H phantom MRI are shown in Figure 2 on top, the ^{23}Na SNR maps underneath. The ^1H as well as the ^{23}Na images show no impact of the other coils and coverage of a large FoV.

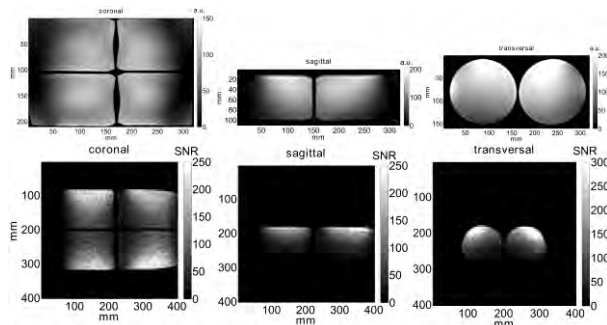


Figure 2: Phantom ^1H MR images on top, ^{23}Na SNR maps underneath

Two selected slices of the human $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ MRI are displayed in Figures 3 and 4. One sagittal slice is displayed in Figure 3. Over a large FoV the intervertebral discs can be seen. The regions of high signal in the lower part next to the intervertebral discs can be assigned to the colon. The penetration depth can be verified by detecting also the spinal cord.

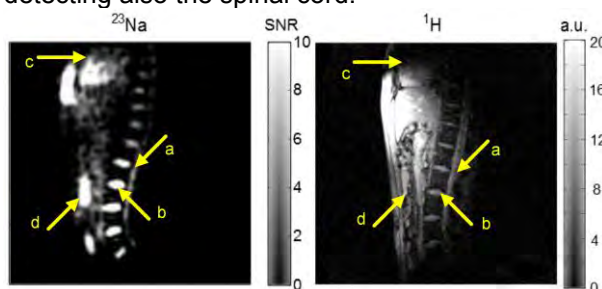


Figure 3: The arrows indicate the spinal cord (a), the intervertebral discs (b), the heart (c) and the colon (d).

One coronal slice is displayed in Figure 4. The ^1H image provides many details to be referenced to the ^{23}Na SNR map. Moreover, the large volume coverage of the ToRo system allows the investigation of the ^{23}Na signal in the heart.

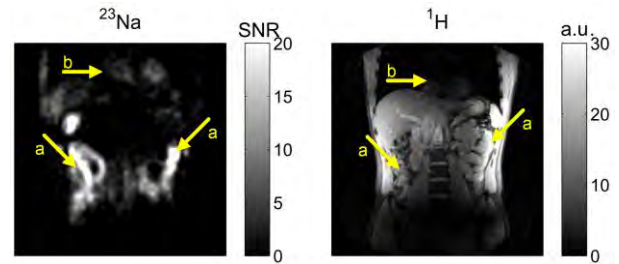


Figure 4: The arrows indicate the spinal colon (a) and the heart (b).

Conclusion and Outlook

$^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ MRI in the human abdomen could be performed in a clinically acceptable time of approximately 15 minutes. ^1H reference MR images could be acquired without changing the coil setup. The provided FoV of the ^{23}Na phased-array in combination with the ^{23}Na whole-body resonator made it possible to visualize multiple organs, such as the spine, the colon, the heart and the kidneys, in one scan of TA = 10:37 minutes.

Further improvements could be the implementation of a ^1H transceiver array and the integration of the parallel imaging technique for the clinical routine.

Despite the low *in vivo* ^{23}Na concentration in the human abdomen, the newly developed ToRo system allows highly sensitive monitoring of minimal ^{23}Na MR signal changes in tissue. Therefore, the presented system could be an essential tool for the investigation of gastrointestinal tumors, especially in combination with the provided ^1H MR images.

References

1. Wang et al., (2010). Validation of sodium magnetic resonance imaging of sodium magnetic resonance imaging of intervertebral disc. *Spine*, 35:505-510.
2. Barberi et al., (2000). A transmit-only/receive-only (TORO) RF system for high-field MRI/MRS applications. *Magn Reson Med*, 43:284-289
3. Wetterling et al., (2012). Whole body sodium MRI at 3T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer. *Phys Med Biol*, 57(14):4555-4567.
4. Roemer et al., (1990). The NMR phased array. *Magn Reson Med*, 16:192-225.
5. Nagel et al., (2009). Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med*, 62:1565-1573.

Rauschanalyse in k-Raum basierter paralleler Bildgebung: Von räumlichen zu zeitlich-räumlichen GRAPPA-Kernen.

Ramb R.,^{1*} Binter C.,² Schultz G.,¹ Zaitsev M.,¹ Kozerke S.,^{2,3} und Jung B.¹

¹ Medizin Physik, Abteilung für Radiologie, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg.

² Institut für Biomedizinische Ingenieurwissenschaften, Universität und ETH Zürich, Zürich, Schweiz.

³ Imaging Sciences and Biomedical Engineering, King's College, London, United Kingdom.

*rebecca.ramb@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Parallel imaging methods allow for a significant scan time reduction by undersampled k-space acquisition. The reconstruction of the omitted k-space data, however, leads to non-uniform noise enhancement in the resulting image. Here, an analytical tool to determine the non-uniform noise enhancement in time-resolved GRAPPA-kernel based reconstruction methods is presented, which extends the g-factor formulation for not time-resolved GRAPPA by the dimension of temporal frequencies. The pixel-by-pixel based distribution of noise is determined directly from the reconstruction weights.

Zusammenfassung: Parallele Bildgebungsmethoden ermöglichen eine Reduktion der Messzeit durch Unterabtastung des k-Raums. Die anschließende Rekonstruktion der ausgelassenen Datenpunkte führt jedoch dazu, dass Rauschen ungleichmäßig im resultierenden Bild auftritt. In dieser Arbeit wird ein analytisches Modell zur pixelweisen Berechnung der Rauschverstärkung in zeitaufgelösten auf k-Raum basierten (GRAPPA, generalized autocalibrating partially parallel acquisitions [1]) Rekonstruktionsmethoden präsentiert. Das vorgestellte Verfahren bildet eine Erweiterung der bekannten, nicht-zeitaufgelösten, g-Faktor-Formulierung für standardmäßiges GRAPPA und ermöglicht die Berechnung von pixelweisen g-Faktoren über die Dimensionen der zeitlichen Frequenzen. Die Berechnung erfolgt direkt anhand der Rekonstruktions-Gewichtungsfaktoren.

Motivation

Die Abnahme des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) bei unterabgetasteten Aufnahmeschemata verglichen mit vollabgetasteten Aufnahmen wird allgemein durch das Quadrat des Reduktionsfaktors und einem zusätzlichen Faktor, dem Geometrie (g)-Faktor beschrieben [2]:

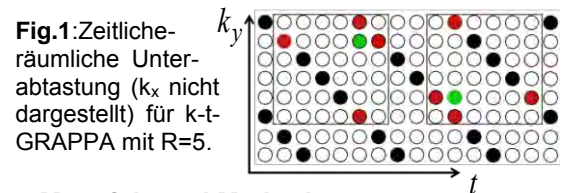
$$SNR_{red} = \frac{SNR_{full}}{g \cdot \sqrt{R}}.$$

Für nicht zeitaufgelöste Rekonstruktion existieren analytische Methoden, mittels derer die nicht gleichmäßig auftretende Rauscherhöhung in jedem Pixel einzeln berechnet werden kann, zum Beispiel für „sensitivity encoding for fast MRI“ (SENSE) [2] und GRAPPA [3].

Auch für serielle Aufnahmen, in denen eine Dynamik erfasst wird, lässt sich durch parallele Bildgebung eine Reduktion der Messzeit erreichen.

Hierbei zeigt sich das Verschieben des Unterabtastmusters über die Zeit (siehe Fig.1), gemeinsam mit zeitaufgelösten Rekonstruktionen, in denen nicht nur örtliche Abhängigkeiten, sondern auch zeitliche Korrelationen genutzt werden, als so SNR-robust, dass noch höhere Reduktionsfaktoren erreicht werden können.

Ziel dieser Arbeit ist eine Erweiterung der bekannten g-Faktoren auf die Dimension zeitlicher Frequenzen für zeitaufgelöste Unterabtast- und Rekonstruktionsmethoden (k-t-GRAPPA [4]), da auch hier die Rauschverteilung nicht gleichmäßig auftritt.



Materials and Methods

In der Rekonstruktion mittels GRAPPA - und erweitert auf die Zeitdimension in k-t-GRAPPA - werden fehlende Datenpunkte durch Faltung des unterabgetasteten Signals jeder einzelnen Spule mit zuvor kalibrierten Gewichten rekonstruiert. Dies geschieht im k- bzw. im k-t-Raum.

Nach den Regeln des Faltungstheorem lässt sich die Faltung durch eine Multiplikation im Ortsraum für GRAPPA und im x-f-Raum für k-t-GRAPPA ausführen. In Formeln schreibt sich die Rekonstruktion dann insgesamt als:

$$S_{\alpha} = \sum_{\beta=1}^{N_{coils}} S_{\beta}^{red} * \omega_{\alpha\beta} \Leftrightarrow I_{\alpha} = \sum_{\beta=1}^{N_{coils}} \Omega_{\alpha\beta} \cdot I_{\beta}^{red},$$

wobei das Signal einer Spule mit S_{α} , das transformierte Bild mit I_{α} , die Gewichte mit ω im k-Raum bzw. k-t-Raum und Ω im Ortsraum bzw. x-f-Raum bezeichnet wird.

Die transformierten Gewichte beschreiben den Transfer von unterabgetasteten zu vollständig rekonstruierten Daten und werden daher zur Bestimmung des spulenkombinierten g-Faktors wie folgt genutzt:

$$g = \frac{\sqrt{|(n^T \cdot \Omega) \cdot \Sigma \cdot (n^T \cdot \Omega)^H|}}{\sqrt{|(n^T \cdot 1) \cdot \Sigma \cdot (n^T \cdot 1)^H|}},$$

wobei Σ die Rauschkovarianzmatrix der Spulen und \mathbf{n} die Spulenkombinationskoeffizienten ist. Für GRAPPA bildet dies eine pixelweise Definition, für k-t-GRAPPA eine pixel- und frequenzweise (zeitlichen Frequenzen) Definition. Um eine totale Rauschkarte für k-t-GRAPPA zu erhalten, werden die Karten der zeitlichen Frequenzen kombiniert:

$$\mathbf{g}_{tot} = \frac{1}{N_f} \sum_f \mathbf{g}_f \cdot \sqrt{R}.$$

Die Gewichte im Ortsraum bzw. im x-f-Raum erhält man durch Bildung des Faltungskerns, anschließender Spiegelung in jeder Dimension und Anpassung der Matrixgrößen durch Zero-Padding.

Die g-Faktoren-Analyse erfolgte sowohl für GRAPPA als auch für k-t-GRAPPA anhand eines zeitaufgelösten In Vivo Kurzachsenscans (SIEMENS 3T, 32-Kanal-Spule, TruFisp, 25 Zeitpunkte) mit nachträglicher Unterabtastung von R=3 und R=5 mit 24 Autokalibrationszeilen.

Results

In Fig.2 sind Rekonstruktion mittels GRAPPA und k-t-GRAPPA direkt nebeneinander abgebildet. Die zur GRAPPA-Rekonstruktion gehörende g-Faktor-Karte, sowie die für die zeitaufgelösten k-t-GRAPPA-Rekonstruktion totalen g-Faktor-Karten, jeweils für R=3 und R=5, sind in Fig.3 dargestellt. Um das Rauschverhalten über die zeitlichen Frequenzen hinweg für k-t-GRAPPA zu verdeutlichen, sind in Fig.4 die g-Faktoren eines einzelnen Pixels über das Frequenzspektrum dargestellt, ebenfalls für R=3 und R=5.

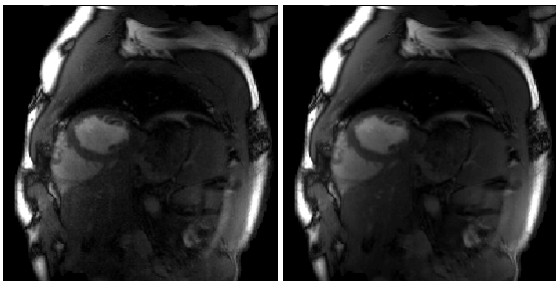


Fig. 2: Eine Rekonstruktion einer Datenserie eine zeitaufgelösten Unterabtastung mit R=3. Links: Rekonstruktion mit GRAPPA. Rechts: Rekonstruktion mittels k-t-GRAPPA.

Discussion

Der direkte Vergleich der nicht zeitaufgelösten und der zeitaufgelösten Rekonstruktionsmethoden GRAPPA und k-t-GRAPPA zeigt, dass einerseits visuell in der Rekonstruktion bei k-t-GRAPPA weniger Rauschen auftritt (siehe Fig.2) und dies aber auch analytisch mittels der vorgestellten Methode durch geringere g-Faktoren (siehe Fig.3) bestätigt wird.

Für höhere Beschleunigungen steigen die g-Faktoren für k-t-GRAPPA im Bereich bewegter Flächen an, dennoch sind diese geringer als bei nicht zeitaufgelöster Rekonstruktion. Die Ergebnisse über das Spektrum der zeitlichen Frequenzen (siehe Fig.4) zeigen jedoch auch einen weiteren Effekt bei k-t-GRAPPA, nämlich das Auftreten zeitlicher Frequenz-Tiefpassfilterung.

Der Gewinn an SNR bei zeitaufgelösten Rekonstruktionsmethoden geht daher auch einher mit dem Auftreten zeitlicher Filterung.

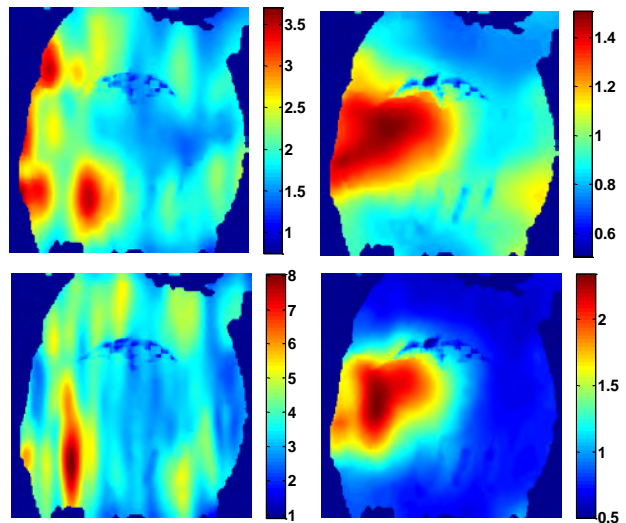


Fig. 3: Links: Die g-Faktor Karten für GRAPPA mit R=3 (oben) und R=5 (unten). Rechts: Die totalen g-Faktor Karten für k-t-GRAPPA für R=3 und R=5.

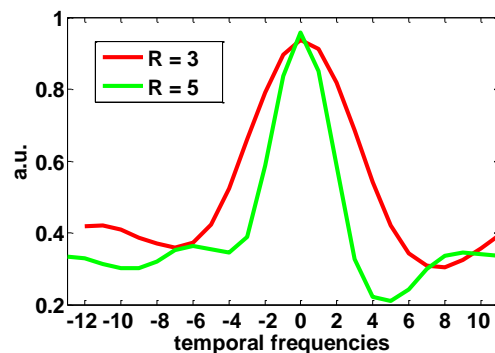


Fig. 4: G-Faktoren eines Pixels im Myocardium über die zeitlichen Frequenzen für k-t-GRAPPA.

Conclusion

Durch die Erweiterung der g-Faktor-Analyse für zeitaufgelöste k-Raum basierte Rekonstruktionen mit zeitlich-räumlichen GRAPPA-Kernen ist ein direkter – insbesondere analytischer – Vergleich zwischen zeitaufgelösten und nicht zeitaufgelösten Methoden möglich. Die Ergebnisse bestätigen eine bessere SNR-Performance für k-t-GRAPPA als für GRAPPA, allerdings auf Kosten zeitlicher Filterung.

References

1. Griswold, M., et al. (2002), Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). MRM 47: 1202–1210.
2. Pruessmann, K., et al. (1999), SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. MRM 42: 952–962.
3. Breuer, F., et al. (2009), General formulation for quantitative G-factor calculation in GRAPPA reconstructions. MRM 62: 739–746.
4. Huang, F., et al. (2005), k-t GRAPPA: A k-space implementation for dynamic MRI with high reduction factor. MRM 54: 1172–1184.

Reconstruction, Regularization, and Quality in Diffusion MRI Using the Example of Accelerated Diffusion Spectrum Imaging

Vladimir Golkov,^{1,2*} Marion I. Menzel¹, Tim Sprenger,^{1,3} Anne Menini,^{1,4} Daniel Cremers² und Jonathan I. Sperl¹

¹ Diagnostics & Biomedical Technologies – Europe, GE Global Research, Garching bei München.

² Lehrstuhl für Bildverarbeitung und Mustererkennung, Fakultät für Informatik, TU München.

³ Zentralinstitut für Medizintechnik, TU München.

⁴ IADI, Université Lorraine, Nancy, Frankreich.

* Correspondence to: Vladimir Golkov, Diagnostics & Biomedical Technologies – Europe, GE Global Research, Freisinger Landstrasse 50, 85748 Garching bei München, Deutschland. E-Mail: Vladimir.Golkov@gmail.com

Abstract: Regularizations in diffusion MR image reconstruction are reviewed, and their effects on images and parameter maps are demonstrated.

Zusammenfassung: Ein Überblick von Regularisierungen in der Diffusions-MRT-Bildrekonstruktion sowie deren Einfluss auf Bilder und Parameterkarten werden präsentiert.

Motivation

Signal-to-noise ratio (SNR) is a major challenge in diffusion MRI. For the purpose of SNR improvement, prior knowledge can be incorporated into the reconstruction or postprocessing of diffusion-weighted images (DWIs).

Image reconstruction in diffusion MRI is usually performed in an optimization framework, where the sum of a data term and a regularization term is minimized:

$$\sum \alpha_q^2 \|E \quad \| \quad R(\rho \quad),$$

where ρ^q are the Q vectorized (written as column vectors) reconstructed DWIs, E is the vectorized measured (k-space) data for each DWI, E the encoding operator (e.g. Fourier transform), α_q image contrast weights, and $R(\quad)$ the regularization term.

The data term penalizes inconsistency of the reconstructed image with the measured data, and is balanced by the regularization term, which incorporates prior knowledge to improve SNR.

Besides the standard Fourier relationship of k-space and image space (x-space), the data term can be modified to capture following acquisition settings or goals:

- coil sensitivity weightings (1)
- k-space trajectories / undersampling (1)
- anisotropic voxel sizes (2)
- chirp modulation (3) and other advanced pulse sequences
- q-space undersampling (4) and q-space trajectories (5)
- direct estimation of diffusion model parameters (6)
- low-rank approximation for denoising (7)
- maximum a posteriori non-Gaussian noise models (7)

State-of-the-art regularizations include:

- transform-domain sparsity of the DWIs (compressed sensing, CS)
- joint sparsity of all DWIs (distributed compressed sensing, DCS) (8)
- transform-domain sparsity of q-space data (q-space compressed sensing, q-CS) (4)
- image priors (e.g. frequencies for super-resolution reconstruction, SRR (2); image support and phase, cf. (9))
- finite-difference constraints based on common sparse edges for all DWIs (line-process-value based joint reconstruction, JR) (7,10–12)
- self-similarity (non-local statistics) (13)

Finally, diffusion model parameters are estimated from the reconstructed DWIs using e.g. least squares (LS), maximum likelihood estimation (MLE), conditional LS (CLS) (14), direct LS (DLS) (15), or direct fitting (8).

For an overview, see Fig. 1.

In the present work, we investigate the effects of low-rank approximation, JR and q-CS on resulting DWIs and on estimated diffusion and kurtosis tensors (16).

Materials and Methods

As a low-rank constraint, truncated singular value decomposition (TSVD) of the $M \times Q$ matrix of reconstructed image magnitude values ($M = \#$ voxels, $Q = \#$ DWIs) was performed, keeping only L components whose linear combinations best represent the images, and discarding trailing (mostly

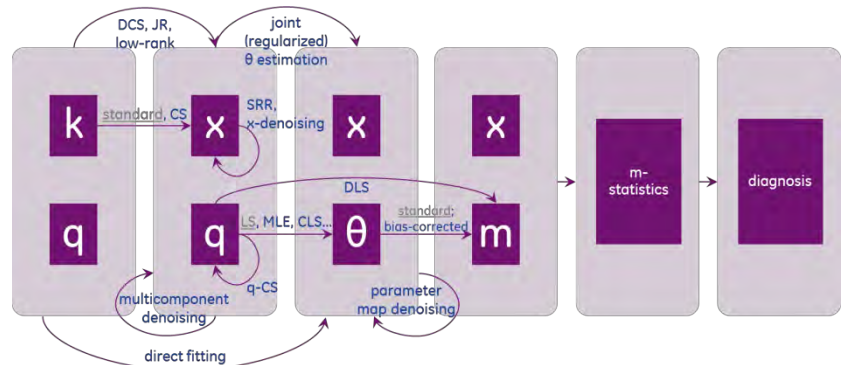


Fig. 1: Usage of complementary spaces in the diffusion MRI pipeline. For example, CS reconstructs x-space data from k-space data for each q-coordinate independently, whereas DCS uses all q-coordinates jointly, i.e. going from k,q-space into x,q-space. Abbreviations: Fourier space (k), diffusion space (q), image space (x), model parameters (θ), derived measures such as fractional anisotropy (m).

noisy) components. For comparison, JR with corrections for intensity inhomogeneity and noise non-stationarity (12) was performed. Furthermore, q-CS was applied to the results of standard reconstruction (SR), of TSVD and of JR.

The results of these methods were used for diffusion and kurtosis tensor (16) estimation using weighted linear least squares (17) up to $b_{\text{fit}}=5500\text{mm/s}^2$.

A healthy volunteer scan was performed using a 3T GE MR750 clinical MR scanner (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) equipped with a 32-channel head coil (single spin echo, TE=124.3ms, TR=1600ms, 96×96, slice=2.5mm, voxel size 2.5×2.5×2.5, ASSET factor 2, four repetitions) using diffusion spectrum imaging (18) 11×11×11 q-space cube, $b_{\text{max}}=8000\text{mm/s}^2$.

Data of one scan repetition was undersampled in q-space with factor R=4 (Q=129) using a Gaussian pattern (4) before applying the compared methods.

Ground truth was obtained by averaging three other standard SENSE-reconstructed repetitions (magnitude) and using fully sampled (R=1) q-space data for tensor estimation.

Results

TSVD visually outperformed SR (in terms of noise level) and JR (in terms of feature preservation), cf. Fig. 2. TSVD outperformed SR and JR also in terms of root-mean-squared error (RMSE).

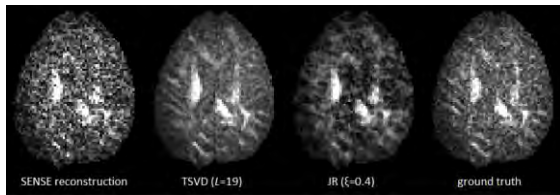


Fig. 2: One of Q=129 DWIs after standard SENSE reconstruction, truncated singular value decomposition, and joint SENSE reconstruction, compared to ground truth (i.e. to average of three other standard-reconstructed repetitions).

TSVD fractional anisotropy (FA) maps are closest to ground truth. However, TSVD yielded more kurtosis outliers than SR. JR yielded the most stable tensor estimates, however at the expense of resolution. CS improved RMSE and kurtosis stability, see Fig. 3. The most stable estimates were obtained by JR+CS.

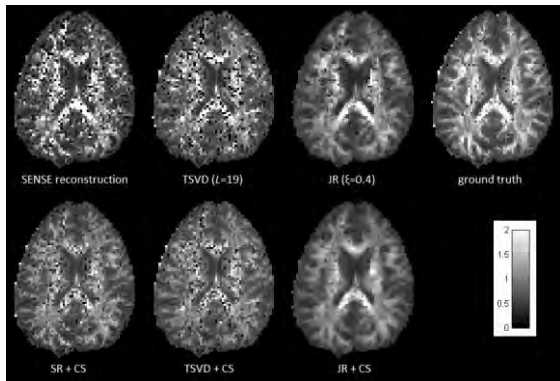


Fig. 3: Radial kurtosis maps for standard SENSE reconstruction, TSVD, JR, without q-CS (top row) and in

combination with q-CS (bottom row), and for ground truth (top right).

Discussion

Diffusion model fitting has an intrinsic denoising effect by reducing Q=129 data points to a 22-parameter model in each voxel. Therefore, improving RMSE of the DWIs does not necessarily improve tensor stability, especially in the case of low-rank approximation, since model fitting operates similarly to low-rank approximation.

The advantages and disadvantages of the compared methods are summarized below:

	advantage	disadvantage
TSVD	strongly improved RMSE	slightly reduced tensor stability
JR	improved RMSE and tensor stability	reduced resolution
q-CS	improved RMSE and tensor stability	slightly modified kurtosis scale

Conclusion

Since the compared denoising methods have shown advantages and disadvantages, the choice of the method is an important decision and depends on the used quality assessment, which in turn depends on the final goals, such as e.g. histogram analyses used for diagnosis. State-of-the-art quality assessments include visual inspection of DWIs or of parameter maps, deviation from ground truth, basic statistical analyses, simulated data, tractography assessment, and resolution metrics – all being motivated by slightly different goals and emphasizing different effects of denoising.

Grant Support: Deutsche Telekom Stiftung

References

- Pruessmann KP, Weiger M, Börner P, Boesiger P. Advances in sensitivity encoding with arbitrary k-space trajectories. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001;46:638–51.
- Poot DHJ, Jeurissen B, Bastiaens Y, Veraart J, Van Hecke W, Parizel PM, Sijbers J. Super-resolution for multislice diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;69:103–13. doi: 10.1002/mrm.24233.
- Puy G, Marques JP, Gruetter R, Thiran J-P, Van De Ville D, Vandergheynst P, Wiaux Y. Spread spectrum magnetic resonance imaging. *IEEE transactions on medical imaging* 2012;31:586–98. doi: 10.1109/TMI.2011.2173698.
- Menzel M, Tan ET, Khare K, Sperl JI, King KF, Tao X, Hardy CJ, Marinelli L. Accelerated diffusion spectrum imaging in the human brain using compressed sensing. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;66:1226–33. doi: 10.1002/mrm.23064.
- Yutzy SR, Pathak SK, Jarbo K, Schneider W, Boada FE. q-Space Trajectories for Faster q-Space Sampling. In: *Proc. ISMRM*. Vol. 15. ; 2012. p. 1885.
- Welsh CL, Dibella EVR, Adluru G, Hsu EW. Model-based reconstruction of undersampled diffusion tensor k-space data. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;000:1–12. doi: 10.1002/mrm.24486.
- Lam F, Babacan SD, Haldar JP, Weiner MW, Schuff N, Liang Z-P. Denoising diffusion-weighted magnitude MR images using rank and edge constraints. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;000:1–13. doi: 10.1002/mrm.24728.
- Zhu Y, Wu Y, Wu EX, Ying L, Liang D. Direct Diffusion Tensor Estimation Using Joint Sparsity Constraint Without Image Reconstruction. *Proc. ISMRM* 2012;20:4466.
- Haldar JP. Constrained imaging: denoising and sparse sampling. PhD Thesis, University of Illinois; 2011.
- Haldar JP, Wedeen VJ, Nezamzadeh M, Dai G, Weiner MW, Schuff N, Liang Z-P. Improved diffusion imaging through SNR-enhancing joint reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;69:277–89. doi: 10.1002/mrm.24229.
- Sperl JI, Tan ET, Menzel M, King KF, Hardy CJ, Marinelli L. Combination of Joint Image Reconstruction and q-Space Compressed Sensing in Accelerated Diffusion Spectrum Imaging. In: *Proc. ESMRMB*. ; 2012. p. 265.
- Golkov V, Sprenger T, Menzel M, Cremers D, Sperl JI. Line-Process-Based Joint SENSE Reconstruction of Diffusion Images with Intensity Inhomogeneity Correction and Noise Non-Stationarity Correction. In: *Proc. ESMRMB*. ; 2013. p. submitted.
- Manjón J V, Thacker N a, Lull J J, Garcia-Marti G, Martí-Bonmati L, Robles M. Multicomponent MR Image Denoising. *International journal of biomedical imaging* 2009;2009:756897. doi: 10.1155/2009/756897.
- Veraart J, Rajan J, Peeters RR, Leemans A, Sunaert S, Sijbers J. Comprehensive framework for accurate diffusion MRI parameter estimation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;000. doi: 10.1002/mrm.24529.
- Henriques RN, Correia MM. Towards Optimization of Diffusion Kurtosis Imaging to Study Brain Changes with Age. *Proc. ESMRMB* 2012:553.
- Jensen JH, Helpert J a. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR in biomedicine* 2010;23:698–710. doi: 10.1002/nbm.1518.
- Veraart J, Poot DHJ, Van Hecke W, Blockx I, Van der Linden A, Verhoye M, Sijbers J, Der Linden A. More accurate estimation of diffusion tensor parameters using diffusion kurtosis imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;65:138–145. doi: 10.1002/mrm.22603.
- Wedeen VJ, Hagmann P, Tseng W-YY, Reese TG, Weisskoff RM. Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2005;54:1377–1386. doi: 10.1002/mrm.20642.

Fast Regularized Reconstruction for PatLoc MR Imaging using Total Generalized Variation and GPUs

Stefan Kroboth,^{1*} Florian Knoll² and Kristian Bredies³

¹ Institute of Medical Engineering, Graz University of Technology, Graz, Austria.

² Center for Biomedical Imaging, New York University School of Medicine, New York, USA.

³ Institute for Mathematics and Scientific Computing, University of Graz, Graz, Austria.

* stefan.kroboth@gmail.com

Abstract: In this work, different iterative reconstruction methods for PatLoc imaging, which uses nonlinear gradient fields in conjunction with the linear fields for image encoding, are implemented on GPUs to decrease the reconstruction time. The regularization techniques Total Generalized Variation (TGV) and Total Generalized Variation – Conjugate Gradient (TGV-CG) are implemented as well to improve the image quality. It is shown that GPU based code drastically accelerates the reconstruction process while TGV and TGV-CG significantly improve the image quality.

Zusammenfassung: Diese Arbeit befasst sich mit der Implementierung von GPU-beschleunigten iterativen Rekonstruktionsmethoden für die PatLoc Bildgebung, welche zusätzlich zu den linearen nichtlinearen Gradientenfelder verwendet. Zur Verbesserung der Bildqualität wurden weiters die Regularisierungsmethoden Total Generalized Variation (TGV) und Total Generalized Variation – Conjugate Gradient (TGV-CG) implementiert. Es konnte gezeigt werden dass GPU Code die Rekonstruktionsdauer stark verringert. TGV und TGV-CG verbessern die Bildqualität und reduzieren Artefakte.

Motivation

To relax the constraint of having linear gradient fields, PatLoc imaging (1) has been introduced recently. In PatLoc imaging, two nonlinear, nonbijective gradient fields in the form of hyperbolic paraboloids (2) are used in conjunction with the conventional linear gradients.

Due to the nonlinearity of the fields, image resolution becomes a local property with low resolution in areas of low gradients like the saddle points of the fields and high resolution towards the border of the image. The nonbijectiveness of the fields leads to ambiguities in the encoding which are resolved using coil sensitivities similar to SENSE (3).

All these properties have to be considered in the reconstruction, rendering reconstruction

techniques used in conventional MR imaging with linear gradients, like the inverse discrete Fourier transform (IDFT), useless because conventional Fourier encoding does not apply anymore.

A lot of thought has been put into reconstruction techniques for PatLoc imaging (4). All these techniques suffer from high computational load causing long reconstruction times. Fortunately these techniques are well suited for parallelization using the power of graphics cards.

This work focuses on the implementation of fast (regularized) reconstruction algorithms with use of graphics cards (GPUs). Two operators derived from the signal equation for PatLoc imaging are investigated. These operators are used in (regularized) reconstruction techniques, namely the conjugate gradient (CG) method and Total Generalized Variation (TGV) (5,6). Further, a new approach for numerically solving the optimization problem defined by the TGV model is introduced in this work: Total Generalized Variation – Conjugate Gradient (TGV-CG).

Materials and Methods

Introduction

Schultz et al. (7) have shown that, when neglecting relaxation effects, the signal s from RF receive channel α can be generalized to include encoding fields beyond simple linear gradients:

$$(\mathbf{k}) = \int m(\mathbf{x}) c_{\alpha}(\mathbf{x}) e^{-i\psi(\mathbf{x})} \quad (1)$$

where α represents the coil index, $m(\mathbf{x})$ is the magnetization at position \mathbf{x} and $\psi(\mathbf{x})$ is a multidimensional function representing all the gradient encoding fields. \mathbf{k} is the sampling trajectory, describing the net gradient moment of each field. For more details on PatLoc imaging, the reader is referred to (2,4,7).

Trajectories

In this work, a Cartesian sampling pattern using two nonlinear PatLoc fields is used.

Further, datasets were acquired with the multi-dimensional North-West EPI (NW-EPI) trajectory. NW-EPI is a multidimensional trajectory designed to improve the resolution in a selected region of the image (e.g. top-left) (8). The trajectory which is used in image reconstruction is estimated using a dynamic field camera (9).

Forward Operators

Since it is not possible to use the FFT, the reconstruction is interpreted as an inverse problem which is solved by iterative inversion of the forward operator. The forward operator can be seen as a discretization of the signal equation for PatLoc imaging (Eq. 1), which can be implemented in several ways, as shown in the following sections.

Encoding Matrix

Eq. 1 is discretized and written in matrix form as $s = Em$ with E being the discrete forward operator

$$s_{(\alpha \kappa), \rho} = \sum_{x_\rho} E_{(\alpha \kappa), \rho}(x_\rho) e^{k(t_x)\psi(x_\rho)} m(x_\rho) \quad (2)$$

where s is the vector of data samples, m is the vector of magnetization values which represents the image of the object and E is the encoding matrix, incorporating both the phase terms resulting from the k vector and the field information $\psi(x_\rho)$ and the RF coil sensitivity values represented by $c_\alpha(x_\rho)$.

Nonuniform Fast Fourier Transform (NUFFT)

Since DFT and FFT require the points in the frequency domain as well as the image domain to lie on a grid with equidistant spacing – a requirement that is not met in PatLoc imaging – it is necessary to use the NUFFT (10), more specifically the Type-3 NUFFT which transforms from a nonequidistant grid to another nonequidistant grid. The use of this operator in PatLoc Imaging has been investigated in detail in (7), where this operator is named PatLoc NUFFT 1+2. This approach is limited to two fields.

For this work, the NUFFT Toolbox by Fessler et. al. (10) was ported to Python and all time-consuming parts were ported to GPU code with use of PyCUDA.

Inversion of the Encoding Matrix

Because of the computationally challenging task of inverting E in Eq. 2, the conjugate gradient method on the equation

(3)

is used instead of inverting E directly. This also has the benefit of a “built-in” regularization which prevents overamplification of noise as long as the number of iterations is chosen carefully (7).

The CG method requires the application of E and E^T to vectors in each iteration. These steps consume the most time in the reconstruction due to the size of the matrices. These matrices are usually so big that it is not possible to fit them into the memory. For example, a measurement consisting of 256^2 k-space data from eight coils, which is to be reconstructed onto a 512^2 image grid, would require 1TB to keep E in memory – far too much for current hardware. Therefore it is generally not possible to precompute E or E^T and it is necessary to compute at least parts of the matrices on the fly in each iteration, which further increases the reconstruction time. The implementation heavily exploits the different kinds of memory available on the GPU to keep expensive memory access as low as possible.

Total Generalized Variation (TGV)

TGV is an extension to the well-known Total Variation (TV) (11). In contrast to TV, TGV not just allows edges in the reconstructed image, but also allows smooth transitions, therefore does not introduce staircasing artifacts which are common in TV. TGV was first introduced by Bredies et. al. in (5) and has recently been successfully applied to MR image reconstruction of undersampled data by Knoll et. al. in (6). It also proved to lead to significant improvements in PatLoc imaging for undersampled data in (12).

The optimization problem arising when using TGV is a convex-concave saddle point problem and is usually solved iteratively with the primal-dual ascent-descent method with primal extragradient (Chambolles algorithm) introduced in (13). This algorithm has also been implemented as GPU code for improved performance.

Total Generalized Variation – Conjugate Gradient (TGV-CG)

When used in conjunction with the encoding matrix approach, Chambolles algorithm proved to converge very slowly, which is due to the high condition number of the problem. A modification of the algorithm, named TGV-CG overcomes this problem by introducing an additional CG method in each TGV iteration. In addition to the primal-dual (PD) iterations, the inner CG-iterations have to be considered as well for the performance analysis. This method has been successfully applied to PatLoc data in (9). The regularization parameter α was determined based on visual inspection of the reconstruction results.

Software and Hardware

The data was acquired using the PatLoc hardware (4). The reconstruction algorithms were implemented using Python 2.6, Scientific Tools for Python (SciPy), Numerical Python

(NumPy) and PyCUDA. The hardware used for reconstruction consisted of an Intel Core2Duo 6600 (2.4GHz, Dual Core) with 8GB of RAM and a NVIDIA GeForce GTX480 (1536MB of RAM, 480 Cores, 384bit Memory Interface).

Performance Analysis

For the evaluation of the performance, the execution time of the GPU code based on the encoding matrix was compared to a MATLAB implementation provided by the Department of Radiology, Medical Physics of the University Hospital Freiburg, Germany. The code based on the NUFFT Operator was also compared to a MATLAB implementation according to (12). The time was measured per iteration, which is sufficient because the GPU based implementations converge at the same speed as the corresponding CPU based implementations.

Results

Image quality has been assessed with several in-vivo and phantom datasets. Due to space limitations, only in-vivo images acquired with a Cartesian sampling pattern using the two nonlinear fields for image encoding are shown (Figs. 1 and 2). In case of the encoding matrix based reconstructions, no reconstructions using TGV are shown due to the slow convergence, rendering it a purely academic case. The results of the reconstruction of NW-EPI data are displayed in Fig. 3. Plots depicting the speedup can be seen in Fig. 4. The needed iterations for each method are shown in Tab. 1.

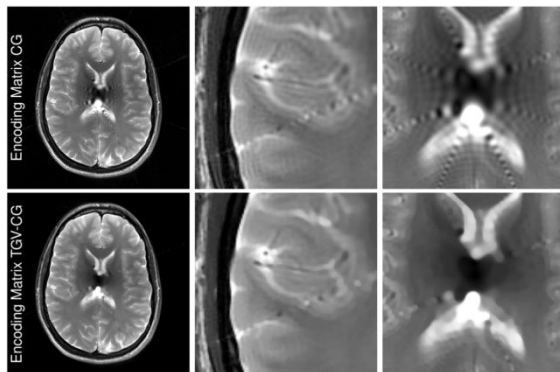


Fig. 1: Reconstruction of in-vivo human data acquired with a Cartesian trajectory and a Turbo Spin Echo (TSE) sequence. The top row shows the image reconstructed with a conventional CG method (50 iterations) and the encoding matrix operator as well as two detailed views. The second row shows the results for the TGV-CG regularized reconstruction. The regularization parameter has been set to $\alpha = 10^{-1}$. TGV-CG required 200 iterations.

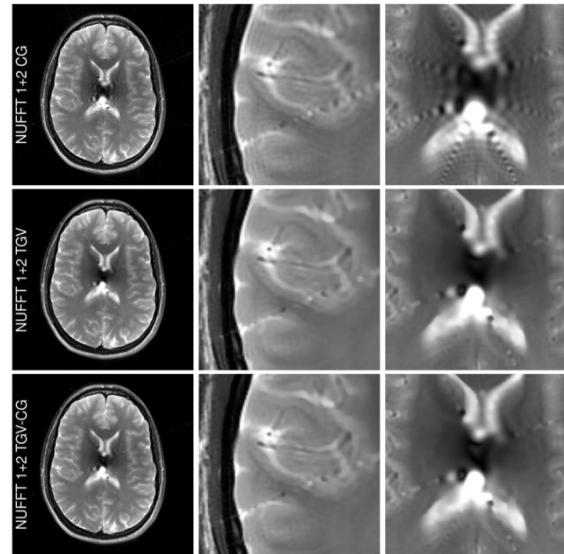


Fig. 2: Reconstruction of in-vivo human data acquired with a Cartesian trajectory and a Turbo Spin Echo (TSE) sequence. The top row shows the image reconstructed with a conventional CG method (50 iterations) and the PatLoc NUFFT 1+2 operator as well as two detailed views. The rows two and three show the results for TGV and TGV-CG regularized reconstruction, respectively. The regularization parameter has been set to $\alpha = 4 \cdot 10^{-10}$ in both cases. TGV required 2000 iterations, whereas TGV-CG required 200 iterations.

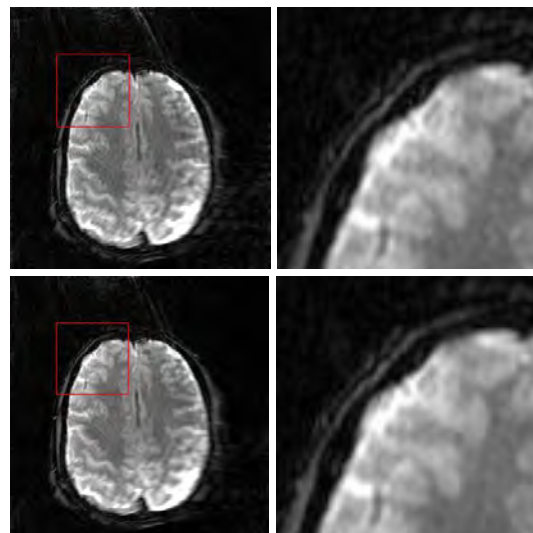


Fig. 3: Images acquired with the North-West (NW) EPI sequence reconstructed with CG (top row) and TGV-CG ($\alpha = 10^{-3}$, bottom row). The right column shows the zoom of the region of interest.

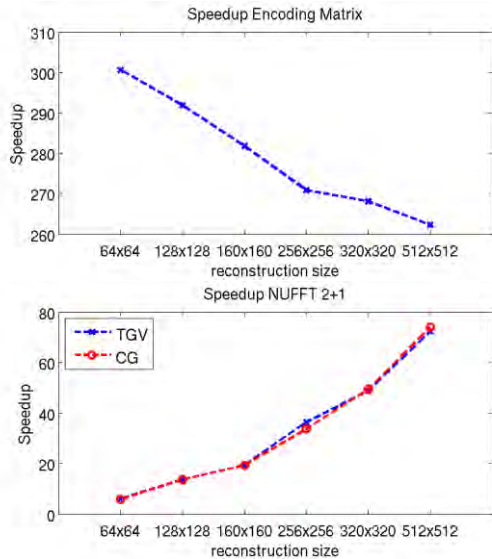


Fig. 4: Speedup of the GPU-accelerated implementation compared to a sequential MATLAB implementation for different reconstruction sizes on a per-iteration basis. The used dataset consisted of a 256^2 k-space grid acquired with eight coils.

Operator	CG		TGV		TGV-CG	
	PD	CG	PD	CG	PD	CG
Encoding Matrix	≈ 50	≫ 60000	≈ 200	≈ 1600		
PatLoc NUFFT 1+2	≈ 50	≈ 2000	≈ 200	≈ 4000		

Tab. 1: Iterations needed for each forward operator and reconstruction method. Since TGV-CG requires a time-consuming CG step in each PD iteration, these iterations have to be considered as well for comparison.

Discussion

Image Quality

In all the images shown in the Results section, TGV and TGV-CG led to significantly better image quality compared to the images reconstructed with a conjugate gradient method. In the case of the Cartesian sampling pattern (Figs. 1 and 2), the reconstruction exhibits strong streaking artifacts originating from the center of the image which is in PatLoc imaging the area of lowest resolution. Nevertheless, TGV and TGV-CG are capable of reducing the effects of the center on the rest of the image. Some of the streaks are even removed completely, while others remain still visible, possibly due to the miscalibration. Another positive effect besides the obvious noise removal is the suppression of Gibbs ringing, while still keeping all the small structures, which can be observed in the first zoom in each of the figures. As expected, the differences in image quality between the reconstructions using the PatLoc NUFFT 1+2 operator and the encoding matrix are minimal.

Fig. 3 shows the result of the single-shot NW-EPI data. It can be seen that the NW-EPI sequence exhibits strong artifacts within the object as well as outside. The area of highest resolution is indicated by the red rectangle. TGV reduces the Gibbs ringing and noise, leading to sharper images.

Performance

The comparison is limited to one representative dataset which consisted of a 256^2 k-space grid acquired with eight coils. As depicted in Fig. 4, the speedup of the GPU implementation was compared to the given MATLAB implementations for different reconstruction grids. A comparison of the different reconstruction methods was not necessary, as the most time-consuming parts are the application of the forward operator and its adjoint which are the same for all methods.

As shown in Fig. 4 (top) the speedup is between $260\times$ and $270\times$ compared to the MATLAB implementation. The negative trend can be explained by the fact that, due to the size of the encoding matrix and the CUDA related limitations, the implementation has to be made more sequential the bigger the reconstruction size is. Still, the speedup is high enough to make this method practical in the research context as this corresponds to about 27 seconds for one iteration compared to approximately 2 hours on the CPU for a reconstruction size of 512^2 .

The bottom plot of Fig. 6 shows a more positive trend for the PatLoc NUFFT 1+2 operator. However, the speedup is much lower than for the encoding matrix which is due to the fact that the implementation mostly consists of FFTs and sparse matrix vector multiplications. For these parts very fast implementations on the CPU exist whereas the available GPU libraries (CUFFT) still have room for improvement and are under heavy development. Nevertheless, for bigger reconstruction sizes the GPU implementation shows its potential, such that a speedup of $75\times$ can be expected. For a reconstruction grid of 512^2 this corresponds to a reconstruction time of 0.27 seconds on the GPU for one iteration in contrast to 20 seconds on the CPU.

Convergence

Because of the similar reconstruction times for different reconstruction methods when compared on a per iteration basis, the convergence properties of the methods are the dominating factor in terms of overall speed. Tab. 1 gives an overview of the number of iterations needed for each reconstruction method applied with one of the discussed forward operators. As can be seen from this table, CG is the fastest method because 50

iterations usually suffice. The number of iterations also indicates when TGV-CG should be favored over TGV. For instance, in the case of the encoding matrix operator, TGV does not converge in reasonable time. In case of TGV-CG, the inner CG iterations have to be considered as these involve the time-consuming application of the operators. When using the PatLoc NUFFT 1+2 operator, TGV is about twice as fast as TGV-CG. The actual number of iterations of the inner CG depends on different factors which influence the convergence of the inner CG.

Conclusion

This work has shown that a significant speedup can be achieved with use of a GPU based implementation compared to a sequential algorithm. This even renders methods based on the brute-force inversion of the encoding matrix practical in a research and clinical context. However, in a clinical setting, reconstruction techniques using regularization such as TGV or TGV-CG, which require significantly more iterations than CG, profit from faster discretization methods of the signal equation like the PatLoc NUFFT 1+2 operator.

The regularization techniques TGV and TGV-CG exhibit significantly better image quality compared to reconstructions acquired with use of CG at the expense of longer reconstruction times.

References

- Hennig J, Welz AM, Schultz G, Korvink J, Liu Z, Speck O, Zaitsev M. Parallel imaging in non-bijective, curvilinear magnetic field gradients: a concept study. *Magma New York N* 2008;21:5–14. doi: 10.1007/s10334-008-0105-7.
- Gallichan D, Cocosco CA, Dewdney A, Schultz G, Welz A, Hennig J, Zaitsev M. Simultaneously driven linear and nonlinear spatial encoding fields in MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 2011;65:702–714. doi: 10.1002/mrm.22672.
- Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 1999;42:952–962.
- Schultz G. *Magnetic Resonance Imaging With Nonlinear Gradient Fields Signal Encoding and Image Reconstruction*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH; 2013.
- Bredies K, Kunisch K, Pock T. Total Generalized Variation. *Siam J. Imaging Sci.* 2010;3:492–526. doi: 10.1137/090769521.
- Knoll F, Bredies K, Pock T, Stollberger R. Second order total generalized variation (TGV) for MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 2011;65:480–491. doi: 10.1002/mrm.22595.
- Schultz G, Ullmann P, Lehr H, Welz AM, Hennig J, Zaitsev M. Reconstruction of MRI data encoded with arbitrarily shaped, curvilinear, nonbijective magnetic fields. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 2010;64:1390–1403. doi: 10.1002/mrm.22393.
- Layton KJ, Gallichan D, Testud F, Cocosco CA, Welz AM, Barmet C, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Single shot trajectory design for region-specific imaging using linear and nonlinear magnetic encoding fields. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 2012. doi: 10.1002/mrm.24494.
- Kroboth S, Testud F, Layton KJ, et al. Image Reconstruction of Single-Shot North West EPI Data acquired with PatLoc Gradients using Magnetic Field Monitoring and Total Generalized Variation - Conjugate Gradient. In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 21:3827. ; 2013.
- Fessler JA, Sutton BP. Nonuniform fast Fourier transforms using min-max interpolation. *Ieee Trans. Signal Process.* 2003;51:560–574. doi: 10.1109/TSP.2002.807005.
- Rudin LI, Osher S, Fatemi E. Nonlinear total variation based noise removal algorithms. *Phys* 1992;60:259–268. doi: 10.1016/0167-2789(92)90242-F.
- Knoll F, Schultz G, Bredies K, Gallichan D, Zaitsev M, Hennig J, Stollberger R. Reconstruction of undersampled radial PatLoc imaging using total generalized variation. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 2013;70:40–52. doi: 10.1002/mrm.24426.
- Chambolle A, Pock T. A First-Order Primal-Dual Algorithm for Convex Problems with Applications to Imaging. *J. Math. Imaging Vis.* 2011;40:120–145. doi: 10.1007/s10851-010-0251-1.

Automated Brain White Matter Lesion Detection in Multiple Sclerosis

Maddalena Strumia^{1,2,3*}, Constantin Anastasopoulos⁵, Karl Egger⁴, Irina Mader⁴ und Stathis Hadjidemetriou²

¹ German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

² Dep. of Medical Physics, University Medical Centre Freiburg, Germany.

³ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Germany.

⁴ Dep. of Neuroradiology, University Medical Centre Freiburg, Germany.

⁵ Dep. of Neuropediatric, University Medical Centre Freiburg, Germany.

* maddalena.strumia@uniklinik-freiburg.de.

Abstract: Multiple sclerosis lesions in cerebral white matter can be identified in T₁-weighted and FLAIR MR images as regions of hypo/hyper-intense signal. The goal of this work is to identify the lesions automatically and quantify their load. A lesion identification algorithm is implemented and is based on image priors as well as priors from a database of controls. Data of 9 MS patients and 32 controls are analysed, and the lesions are detected with a high accuracy.

Zusammenfassung: MS Läsionen in der weißen Hirnsubstanz können in T₁-gewichteten und FLAIR MR Bildern als Regionen mit hypo/hyper-intenser Signalintensität identifiziert werden. Ziel dieser Arbeit ist die automatische Identifizierung von Läsionen, um ein quantitatives Maß der Läsionslast bereitzustellen. Ein Algorithmus zur Identifikation von Läsionen wurde implementiert, der a-priori-Wissen über die Bildgebung und eine Datenbasis von Probandensätzen verwendet. Es wurden 9 MS-Patienten und 32 Probanden ausgewertet, und Läsionen konnten mit einer hohen Genauigkeit identifiziert werden.

Motivation

Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system and its main hallmarks are demyelination plaques, inflammation, axonal damage, and edema [1]. MS pathology shows typical abnormalities in the MR signal of the White Matter (WM), which is routinely used for disease diagnosis. Accordingly, lesion identification and volumetry are crucial processes in quantifying the burden of the disease. In the clinical routine the lesions are manually annotated. This process is time consuming, leads to subjective variability, and lacks in reproducibility.

To address these issues this work presents an automated method for WM lesion detection. The data from healthy controls has been used

as a prior reference for the normal appearing WM tissue, while image based priors for normal and pathological tissue are used to address the limitation resulting from intra-subject variability.

Image Acquisition and Restoration

In this study 9 images from chronic MS patients and $C=32$ controls have been included. The images were acquired with a 3T Siemens Trio MRI system. The acquisition protocol consisted of a 3D T₁-w (MPRAGE) and FLAIR sequences.

The first processing step is an intra-subject rigid registration, where the T₁-w images is the reference, performed with ITK [3]. The intensity inhomogeneity resulting from the use of the head coils has been removed jointly for the T₁-w and FLAIR images with the intensity co-occurrence method [2]. Subsequently, all T₁-w images of subjects are registered as moving images to the T₁-w MNI [4] as reference. Finally, intensity standardisation has been performed between all patient and control images by matching five significant percentiles in their cumulative histograms.

Method

The spatial and intensity normalisation enable us to consider the control images as reference for normal appearing tissue.

The image representation is patch-based, where each voxel is considered with a spherical surrounding of radius r ($p(x)$). The T₁-w image of a patient data is projected voxel-wise to the healthy T₁-w images of the control database to obtain C coefficients. This is computed considering the patches centred at the same spatial location for all the images in the control set and estimating the similarity coefficient (w) between a patch from a patient dataset ($p_i(x)$) and a patch from the control datasets ($p_j(x)$):

$$w_{ij}(x) = G(p_i(x) - p_j(x), \sigma)$$

where G is the Gaussian Parzen Window with variance σ . The relatively different appearance of the normal and pathologic tissues between T_1 -w and FLAIR can be used for their detection. Specifically, lesions are relatively more apparent in FLAIR. The estimated coefficients are applied to the same subject FLAIR control images to obtain a reconstruction of the patient FLAIR from the control data. In the following we refer to the reconstructed image as the Synthetic FLAIR, $SynFL$, defined as:

$$SynFL_i(x) = \sum_{j=1}^C w_{ij}(x) FLAIR_j(x)$$

$\forall x \in D$, where D is the image domain and i is a patient.

The $SynFL$ is a reconstruction of a patient FLAIR image from the healthy control database, exclusively the image does not contain any lesions. The voxel-wise difference (R) between the original FLAIR and the $SynFL$ is computed as:

$$R(x) = FLAIR(x) - SynFL(x)$$

$\forall x \in D$. In the residual image R the lesions are appearing with a high absolute value.

To further improve the lesion detection, image prior are employed from the T_1 -w image. The first image prior uses a semi-automated segmentation of the ventricles. The second prior considers the segmentation of the CSF from which the ventricles are excluded. Subsequently, the largest connected component of the remainder gives the cortical CSF, which is dilated to obtain an approximation of the cortical Grey Matter ($ApproxGM$) tissue. The valid region in $ApproxGM$ is excluded from consideration in R . The remaining region in R is processed to give the lesion map.

Results

In this study we analysed 9 MS patient datasets, and in the following the results of a typical patient are shown in Figs. 1, 2, 3.

In order to detect the White Matter (WM) lesions, the first step is to generate the $SynFL$. In Fig. 1 are an example of an axial slice of the original FLAIR, of the $SynFL$, and of R .



Fig. 1: An axial slice of a MS patient data. On the left the original FLAIR image, in the middle the $SynFL$, and on the right the R .

In the $SynFL$ no lesions are present, while in R the spatial location corresponding to the lesions are more prominent, and thus can be used for their detection. The application of the image priors described above, enables the removal of a significant number of false positives considering R exclusively.

A schematic representation of the image priors is shown in Fig. 2(b)-(c). Both regions resulting from the image priors are excluded from R .

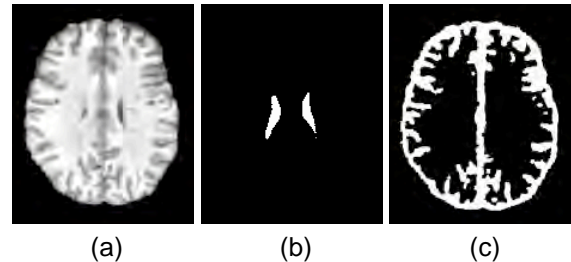


Fig. 2: An axial slice of the T_1 -w, the semi-automated segmentation of the ventricles and on the right the $ApproxGM$.

The result of the MS lesion detection is shown in the right of Fig. 3. On the left the manual annotation performed by an expert physician is shown. We can see that most of the lesions are detected, while some false positives are still present between the grey and the white matter tissue.

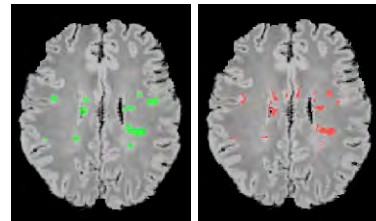


Fig. 3: An axial slice of a FLAIR image of a MS patient. On the left the manual segmentation (green) while on the right the detected lesions (red) with the proposed method (seen in colour).

Discussion and Conclusion

A method for WM lesion detection in MS has been presented. It is based on priors from a database of normal controls and on image priors. The results show high accuracy for the detection. However, some false positives are present at the cortical GM and the adjacent cortical WM.

References

1. Weinschenker B. et al, The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*, 1989.
2. Hadjidemetriou S. et al, Joint restoration of bi-contrast MRI data for spatial intensity non-uniformities. *IPMI*, Springer 2011.
3. Ibanez L. et al, *The ITK Software Guide*. 2005.
4. Evans A. et al 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *MIC*, 1993.

Phase encoding gradient induced diffusion effects on the SSFP Steady-State Signal

Sébastien Bär^{1*}, Matthias Weigel¹ und Jochen Leupold¹

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

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: In research fields like MR-microscopy, sub-millimeter image resolution is required and consequently very high gradient amplitudes of several hundred mT/m and with high b-values are needed. Two standard rapid imaging sequences (bSSFP and unbalanced SSFP) were simulated and compared. Diffusion effects specific to the phase encoding gradients leading to modulation of the steady state signal were observed for bSSFP.

Zusammenfassung: In Forschungsfeldern wie der MR-Mikroskopie wird Sub-Millimeter-Auflösung erforderlich und somit werden sehr hohe Gradientenamplituden von mehreren hundert mT/m und hohen b-Werten benötigt. Die Signalverläufe von zwei häufig benutzten Gradientenechosesequenzen (bSSFP und unbalanced SSFP) wurden simuliert und verglichen. Eine starke Modulation des Steady-State Signals der bSSFP-Sequenz für hohe b-Werte der Phasenkodiergradienten wurde dabei beobachtet.

Motivation

Diffusion effects of the phase encoding gradient on both unbalanced and balanced SSFP signal amplitude were simulated and compared. Gradient amplitudes of several hundreds of mT/m leading to high b-values of the gradient are common in high-power gradient systems. Particularly, small animal scanners are equipped with such gradient systems and high gradient amplitudes are required for sub-millimeter image resolution. In this contribution, we show through simulations that the impact on the signal when using phase encoding gradients with such high b-values is important. Severe k-space modulations, depending on the b-value can consequently be observed.

Materials and Methods

Both sequences (bSSFP and unbalanced SSFP) were simulated in Matlab based on the extended phase graph (EPG) with diffusion method [1]. Common simulation parameters for both sequences were: 1000 dummy scans

without any imaging gradients followed by 1024 pulses with imaging gradients on, TR=5ms, TE=2.5ms, flip angle $\alpha=30^\circ$, $T_1=2.8$ s, $T_2=480$ ms, diffusion constant $D=2 \cdot 10^{-3}$ mm²/s. The phase encoding gradient has a duration of 1.5ms and its amplitude varied from +G to -G for $G = [0, 67.6, 202.8, 405.6]$ mT/m. Intergradient duration was 2ms. A linear phase encoding view order was chosen for the simulations. The slice selection gradients as well as the read out gradients were not varied: $T_{RO} = T_{SiSel} = 0.7$ ms, $G_{RO} = G_{SiSel} = 20.28$ mT/m. This corresponds to a resolution of 0.827 mm in read out direction. The intergradient duration for the slice selection gradient was 2.9ms. For the unbalanced SSFP sequence, a spoiler gradient ($G_{Spoil} = 202.8$ mT/m, $T_{Spoil} = 2$ ms) was simulated and the duration between the read out gradient and the spoiler gradient was 0.9ms (figure.1).

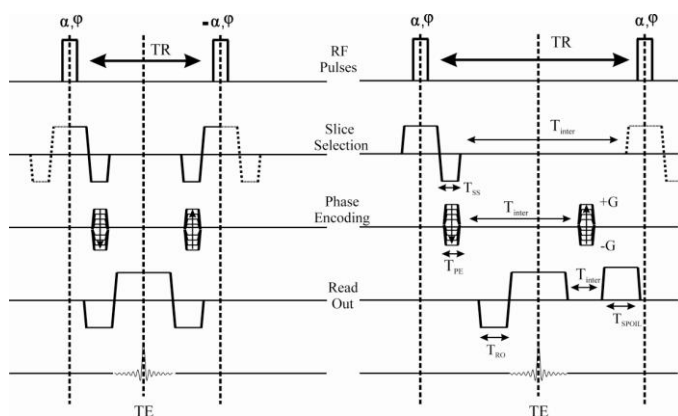


Fig. 1: bSSFP sequence (left) and unbalanced SSFP sequence (right) used for the simulations

Results

The diffusion effects due to phase encoding gradients for both sequences were compared (figure 2). To do so, all imaging gradients were active, whereas the slice selection, the read out gradients and the spoiler gradient for the unbalanced SSFP were kept constant and the phase encoding gradient maximal amplitude was varied (figure 2).

The bSSFP sequence shows with increasing b-values of the phase encoding gradients a severe signal loss. This is due to the fact that the readout and slice selection gradients are balanced and depends on the phase encoding intergradient duration.

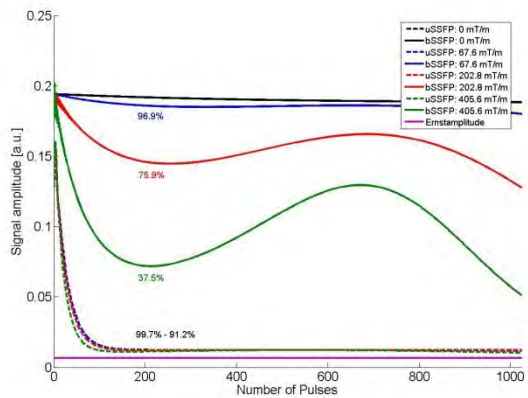


Fig. 2: Simulations of a bSSFP sequence (full line) and an unbalanced SSFP sequence (dashed line) for linear phase encoding view order amplitudes: [0, 67.6, 202.8, 405.6] mT/m while the other imaging gradients (slice selection, read out) are on.

Especially for strong gradients (405.6mT/m), used for sub-millimeter resolution imaging at small animal MR scanners, a signal loss of up to over 50% can be observed.

For the unbalanced SSFP sequence, due to the non-balanced Read Out and Slice Selection gradients and even more to the strong spoiler gradient, the diffusion effects specific to the phase encoding gradients cannot be observed.

Discussion & Conclusion

Sequences in sub-millimeter resolution in phase encoding direction using strong gradients are needed e.g. for MR-microscopy. We showed that in this regime, when using a balanced SSFP sequence, diffusion effects due to phase encoding gradients can lead to severe modulation of the k-space and hence potentially image artifacts.

References

[1]Weigel et al., JMR 205(2):276-285(2010)

Validierung eines Pedalergometers für standardisierte ^{31}P -MR spektroskopische Untersuchungen belastungsinduzierter Änderungen im Energiestoffwechsel der Wadenmuskulatur

K. Tschiesche¹, M. Rothamel^{1,2}, A. Gussew¹, P. Hiepe¹, R. Rzanny¹, J.R. Reichenbach¹

^{1*} Medizinische Physik, IDIR-1, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Fachhochschule Jena, Fachbereich Medizintechnik und Biotechnologie, Jena, Deutschland

* kevin.tschiesche@med.uni-jena.de

Abstract: This study describes the validation of a self-built pedal ergometer to perform dynamic load tests with simultaneous ^{31}P -MRS in the calf muscle. The results of an *in vivo* study demonstrate excellent standardisation of the exercise as well as a high reproducibility of the metabolic parameters.

Zusammenfassung: Diese Arbeit beschreibt die Validierung eines Pedalergometers zur Durchführung dynamischer Belastungsuntersuchungen mit simultaner ^{31}P -MRS im Wadenmuskel. In einer *in vivo* Studie konnte eine gute Standardisierung der Übung sowie eine hohe Reproduzierbarkeit metabolischer Parametern gezeigt werden.

Motivation

^{31}P -MRS Messungen bei Muskelbelastungen ermöglichen die nicht-invasive quantitative Erfassung dynamischer Stoffwechselfparameter (Phosphorkreatin, anorganisches Phosphat und pH-Wert) und bieten somit die Möglichkeit der direkten Erfassung physiologischer Prozesse bei der Muskelermüdung und -erholung. [1]. Hierzu bedarf es eines an den Muskel angepassten MR-kompatiblen Ergometers und einer standardisierten Übungsdurchführung. Durch individuelle Anpassung und interaktive Belastungskontrolle kann die Reliabilität der Untersuchung weiter verbessert werden. Ziel der Studie war es, anhand der Reproduzierbarkeit metabolischer Parameteränderungen die Standardisierung der Übungsdurchführung bei abgestufter Belastung der Wadenmuskulatur zu validieren.

Material und Methoden

Das verwendete Ergometer besteht aus einem, an einer Holzplatte fixierten Kunststoffpedal mit einer maximalen Auslenkung von 35° um das Sprunggelenk (Abb. 1). Die der Plantarflexion entgegenwirkende Kraft wird von einem Druckluftzylinder ausgeübt. Das Ergometer, welches in die Personenliege des MR-Scanners eingebaut wird, enthält eine

Halterung zur Befixierung und zur flexiblen Positionierung einer MR-Oberflächenspule. Der dynamische Verlauf der Amplitude und die auf das Pedal applizierte Fußkraft werden mittels integrierter Sensoren gemessen und in einer, in MATLAB implementierten, graphischen Oberfläche in Echtzeit dargestellt. Dieses GUI wurde dem Probanden zur interaktiven Kontrolle mittels einer MR kompatiblen Projektionsbrille präsentiert (*visuelles Feedback*).

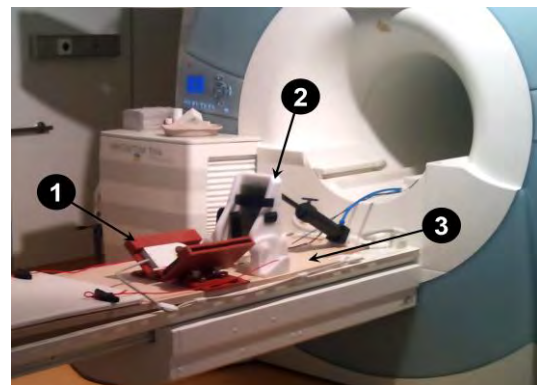


Abbildung 1 MR-kompatibles Ergometer bestehend aus (1) Rahmen zur Lagerung des untersuchten Beines und ^{31}P -Ringspule, (2) Fußpedal mit Winkel- und Kraftsensor und (3) Grundplatte.

Die standardisierte Übungsdurchführung wurde mit Hilfe der dynamischen ^{31}P -MRS im linken Wadenmuskel eines männlichen Probanden (21 J.) an sechs unterschiedlichen Tagen untersucht. Dabei wurden jeweils drei Untersuchungen bei 15% bzw. bei 25% der Maximalkraft (F_{MVC}) durchgeführt. Während der Belastung (3 min) wurde das Pedal mit einer Trittfrequenz von $f_{\text{Pedal}} = 1 \text{ Hz}$ um 35° ausgelenkt. Die Untersuchungen erfolgten in einem 3 T MR-Tomographen (MAGNETOM Tim Trio, Siemens) mit einer unter der Wade befestigten $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ Ringspule ($\approx 8 \text{ cm}$, Rapid Biomedical GmbH). Die MRS wurde mit einer FID-Sequenz ohne Ortslokalisierung durchgeführt ($\text{TR} = 5 \text{ s}$), wobei insgesamt 70 Spektren vor, 36 Spektren während und 194 Spektren nach der Belastung akquiriert wurden. Die Auswertung der Spektren erfolgte

durch die Quantifizierung der Intensitäten von PCr und Pi, welche auf die mittlere PCr Intensität vor der Belastung normiert wurden. Der pH Wert ergab sich aus der Pi-Verschiebung (Henderson-Hasselbach-Gleichung, [2]). Zur Quantifizierung des Grades der belastungsinduzierten PCr- und Pi-Änderung wurden die Zeitkonstanten des PCr-Abfalls und des Pi-Anstieges durch Anpassung einer Mono-Exponentialfunktion bestimmt.

Ergebnisse

Die vom Probanden erbrachte Übungsleistung betrug $33,83 \pm 6,4$ W (MW \pm Spannweite) bei $F_{MVC} = 15\%$ und $f_{pedal} = 0,92 \pm 0,03$ Hz, sowie $44,08 \pm 1,99$ W bei $F_{MVC} = 25\%$ und $f_{pedal} = 0,95 \pm 0,02$ Hz. Die Änderungen der metabolischen Parameter sind in Tab. 1 zusammengefasst. Abb. 2 zeigt eine repräsentative, dynamische Serie von 300 Einzelspektren. In den in Abb. 3 dargestellten Phosphorspektren zeichnen sich klare Unterschiede zwischen den Belastungsstufen ab. Insbesondere gehen die PCr- und Pi-Intensitäten bei 25% F_{MVC} in eine Plateauphase mit geringen Änderungen über, während bei 15% F_{MVC} keine Sättigung eintritt. Dies spiegelt sich auch quantitativ in der reduzierten Zeitkonstante der PCr-Abnahme bei 25% F_{MVC} wider. Der mittlere Rückgang des pH-Wertes betrug $\Delta pH = 0,16$ bei 15% F_{MVC} bzw. $\Delta pH = 0,37$ bei 25% F_{MVC} (Tab. 1).

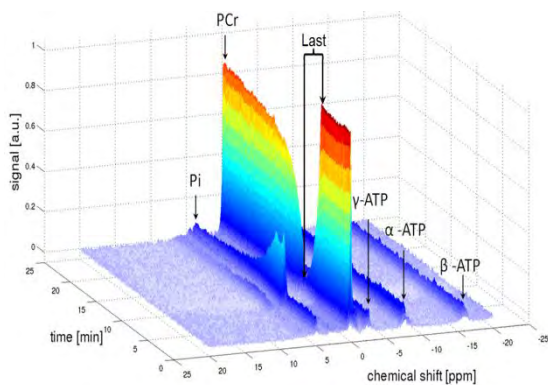


Abbildung 2 Repräsentative Serie von 300 Einzelspektren, welche vor, während und nach der Belastung in der Wadenmuskulatur akquiriert wurden

Tabelle 1 Belastungsparameter (Mittelwert \pm Spannweite)

	15% F_{MVC}	25% F_{MVC}
Leistung [W]	$33,83 \pm 6,4$	$44,08 \pm 2,0$
Trittfreq. [Hz]	$0,92 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,02$
pH-Wert Ruhe	$6,93 \pm 0,04$	$6,92 \pm 0,07$
pH-Wert Last	$6,77 \pm 0,05$	$6,55 \pm 0,08$
$T_{PCr\text{-Abfall}}$ [s]	$56,2 \pm 11,5$	$23,5 \pm 2,0$
$T_{Pi\text{-Anstieg}}$ [s]	$43,6 \pm 12,4$	$25,0 \pm 7,0$

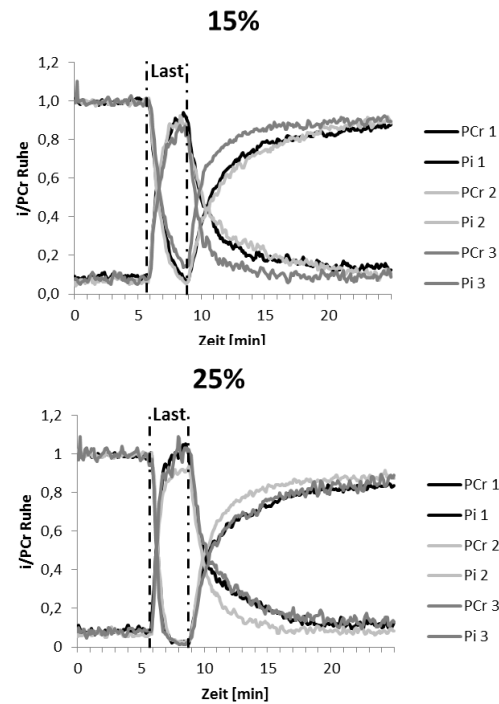


Abbildung 3 Zeitlicher Verlauf der PCr und Pi Konzentrationen für 15 % und 25 % F_{MVC}

Diskussion

Das vorgestellte Ergometer ermöglicht in Verbindung mit einem visuellen Feedback und einer vorgegebenen Trittfrequenz eine gute Standardisierung der Belastungen, was sich wiederum in einer hohen intraindividuellen Reproduzierbarkeit der metabolischen Parameterverläufe widerspiegelt. Durch eine individuell an die Maximalkraft angepasste Belastung konnten signifikante Unterschiede physiologischer Stoffwechselvorgänge induziert werden. Ein größerer Widerstand bedingt einen höheren Grad an Belastung für den Probanden, was sich in einem stärkeren und schnelleren PCr-Abfall und Pi-Anstieg, sowie Rückgang des pH-Wertes äußert. Aufgrund der hier nicht berücksichtigten Variation ischämischer Effekte durch Fixationsgurte konnten allerdings keine reproduzierbare PCr Erholungsverläufe nach der Belastung gemessen werden. Zur Verbesserung der Standardisierung könnte das visuelle Feedback mit einem periodischen akustischen Signal gekoppelt werden. Weiterführende Untersuchungen zu diesem Thema sind geplant.

References

- [1] Rzanny, R. et. al. (2006). Biomed Tech, 51(5-6), 305-13.
 [2] Heerschap, A. et. al (1999). Proc Nutr Soc.; 58(4):861-870.

Diese Arbeit wurde unterstützt durch ein Stipendium der Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gaststätten (BGN) für K. Tschiesche (Projekt-Nr. 1.1.7.11)

Wirbelstromkompensation der Shim-Spulen zweiter Ordnung bei 7 Tesla

Sebastian Hupfeld¹ und Oliver Speck^{1*}

¹ Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz, Institut für Experimentelle Physik, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Deutschland.

* Leipziger Str. 44, 39120, Magdeburg, H65-393.

Abstract: In the context of implementing *Dynamic Shimming* at 7 Tesla, given 2nd order shim coils have to be switched dynamically. Here, eddy currents occur in the unshielded shim coils and in surrounding materials. The induced eddy currents have been characterized and compensated by applying a pre-amplifier. Residual eddy currents have been quantified and proposals to cancel them out have been given.

Zusammenfassung: Im Rahmen des Projekts *Dynamic Shimming* bei 7 Tesla sind Shimspulen bis zur zweiten Ordnung dynamisch anzusteuern. Hierbei treten starke Wirbelströme in den ungeschirmten Shimspulen während der Messung auf. Die induzierten Wirbelströme bei schneller Beschaltung wurden charakterisiert und durch Anwendung einer Vorverstärkung kompensiert. Verbleibende Wirbelströme wurden bestimmt, weitere Vorschläge zur Kompensation wurden gegeben.

Motivation

Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht nicht-invasive Bildgebung. Techniken wie funktionelle Bildgebung (fMRT) oder Echtzeit-MRT benötigen jedoch ein sehr homogenes Magnetfeld. Dies ist besonders zu größeren Magnetfeldstärken hin der Fall.

Die Homogenisierung des Magnetfeldes wird u.a. durch Shimspulen ermöglicht. Vor Beginn der eigentlichen Messungen werden dazu B_0 -Karten des zu messenden Volumens (*Volume of Interest*, VOI) angefertigt und mit Grundlage der berechneten Magnetfeldverteilung konstante Spulenströme über die ganze Messung hinweg geschaltet (*Shimming*).

Im *Dynamic Shimming*-Projekt ist die Zielsetzung eine andere: Für jede einzelne Schicht, die gemessen wird, wird das Magnetfeld lokal homogenisiert (1,2). Sogar auf sich temporär ändernde Feldverteilungen, hervorgerufen bspw. durch Atmung, soll dynamisch reagiert werden. Man verspricht sich von diesen Vorkehrungen ein lokal homogeneres Magnetfeld und somit weniger Verzerrungen sowie Signalausfälle im VOI.

Allerdings sind Shimspulen und deren Verstärker nicht darauf ausgelegt, schnell Ströme zu ändern, was bei schichtselektivem Shimming allerdings zwingend notwendig ist. Sie erzeugen Wirbelströme mit Zeitkonstanten bis zu einer Sekunde, was in der gleichen Größenordnung wie die Messdauer einer Schicht liegt. Da bis zur Schichtanregung erst auf ein Abklingen der Wirbelströme gewartet werden muss, würde eine Messung mit *Dynamic Shimming*, aber ohne Wirbelstromkompensation (*Eddy Current Compensation*, ECC) typischerweise vielfach länger dauern, was den Zeitvorteil beschleunigter Sequenzen zunichte macht.

Die optimalen Parameter für die ECC sollen im Rahmen dieser Arbeit gefunden werden.

Grundlagen und Methoden

Durch schnelles Ändern der Stromstärke (bspw. Ein- und Ausschalten eines Gradienten) ändert sich ebenso der magnetische Fluss in der Umgebung der Leiterschleife. Die Umgebung einer Spule im Tomographen besteht typischerweise aus dem supraleitenden Magnet mit einer massiven leitfähigen Superisolation, zahlreichen anderen Gradienten- und RF-Spulen sowie dem Probanden. Durch den sich ändernden Fluss durch diese leitfähigen Komponenten kommt es zur Spannungsinduktion, in leitfähigen Strukturen zu einem Strom und dadurch einem Magnetfeld, das das ursprüngliche Feld am Aufbau hemmt.

Das System lässt sich modellieren (3), wobei $s(t)$ die gewünschte, $g(t)$ die realisierte Gradientenamplitude sind:

$$\begin{aligned} g(t) &= s(t) \otimes H(t) \otimes F(t), \\ \Leftrightarrow \tilde{g}(t) &= \tilde{s}(\omega) \cdot \tilde{H}(\omega) \cdot \tilde{F}(\omega), \end{aligned}$$

$H(t)$ ist hierbei die Impulsantwort des unkompensierten Systems, $F(t)$ die Impulsantwort des Vorverstärkers. Die Größen mit Tilde sind die entsprechenden Fourier-Transformierten. Die simple, nachvollziehbare Bedingung $g(t) = s(t)$ führt auf

$$F(\omega) = \frac{1}{H(\omega)}.$$

$H(t)$ lässt sich durch Applikation eines δ -Peaks, oder, was technisch leichter umzusetzen ist, mittels einer θ -Distribution (Stufenfunktion) und anschließendem Vermessen der Antwort bestimmen. Eine vollständige Charakterisierung ist gegeben, wenn die Amplituden und Zeitkonstanten der exponentiell abfallenden Wirbelströme bestimmt werden.

Zur Charakterisierung des Systems wurden zwei Sequenzen geschrieben: Eine dient der Charakterisierung der Felder, die von statischen Strömen durch die Shimspulen erzeugt werden, die andere dient der Aufnahme der Wirbelstromcharakteristik mittels rapidem An- und Ausschalten der Spulenströme. Mittels aufgenommener B_0 -Feldkarten zu verschiedenen Zeitpunkten nach Abschalten einer Shimspule sowie Referenzkarten der stationären B_0 -Felder lassen sich durch Verwendung von MATLAB R2008a Amplituden und Zeitkonstanten der Wirbelströme quantisieren.

Gearbeitet wurde an einem 7T-Tomographen von Siemens Healthcare, Erlangen, mit zugeschaltetem Tx-Array. Zusätzliche *Measurement and Physiologic Control Units* (MPCUs), die u.a. für die Gradientensteuerung zuständig sind, wurden an die Vorverstärker für die Shimspulen angeschlossen. Das Gradientensystem verfügt über Shimspulen bis zur dritten Ordnung, wobei allerdings nur die zweite Ordnung an die Shimverstärker (Resonance Research Inc.) angeschlossen sind. Die kürzestmögliche Zeit zwischen dem Abschalten der Shimspulen und Aufnahme der ersten Phasenkarte beträgt 6,28ms, Shimströme wurden bis zu einer Dauer von 1200ms charakterisiert.

Ergebnisse

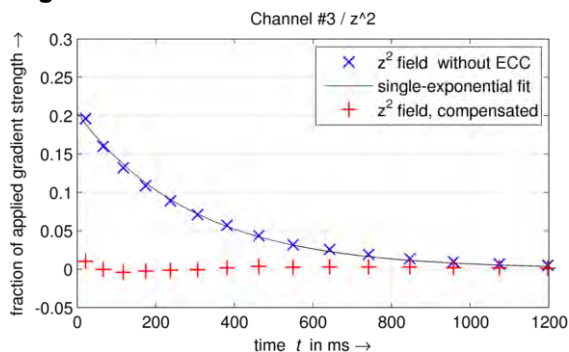


Fig. 1: Amplitude der Eigenkomponente der Z2-Shimspule vor (blau) und nach (rot) erfolgter Wirbelstromkompensation in Abhängigkeit von der Zeit nach abrupter Schaltung des Gradienten.

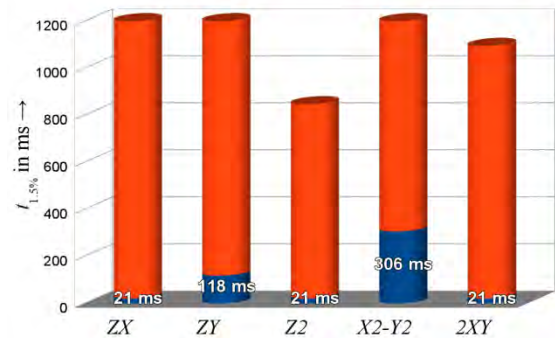


Fig. 2: Schaltzeiten vor (rot) und nach (blau) erfolgter Wirbelstromkompensation für die verschiedenen Shimspulen zweiter Ordnung (nachdem die Amplitude auf 1,5 % des Maximums abgefallen ist).

Diskussion

In **Fig. 1** erkennt man, dass nach erfolgter ECC ein Überschwingen erfolgt. Dieses ließe sich mittels multiexponentieller Kompensation korrigieren.

Die Schaltzeiten, bis die Wirbelströme auf 1,5% der ursprünglich applizierten Amplitude abfielen, konnten durch Aktivierung der Vorverstärker mit den ermittelten Amplituden und Zeitkonstanten der Wirbelströme auf Bruchteile verringert werden (siehe **Fig. 2**)

Schlussfolgerungen

Es braucht weitere Messungen mit längerer Auslesezeit und größerer Auflösung, um die Wirbelströme genauer zu charakterisieren. Die Verschaltung der Shimspulen muss so gestaltet werden, dass alle Cross-Komponenten kompensiert werden können. Hierzu ist der Anschluss aller Shimspulen an eine einzige MPCU oder ein zusätzliches Bussystem notwendig. Multiexponentielle Kompensation mit mehreren Zeitkonstanten muss implementiert werden, um ein Überschwingen weiter stark abzuschwächen.

Literatur

1. Blamire AM, Rothman DL, Nicon T. Dynamic shim updating: A new approach towards optimized whole brain shimming. *Magn Reson Med* 1996;36:159-165.
2. Sengupta S, Welch BE, Zhao Y, Foxall D, Starewicz P, Anderson A, Avison M, Gore J. Dynamic B0 shimming at 7 Tesla. *Magn Reson Med* 2011;29:483-496.
3. Van Vaals JJ, Bergman AH. Optimization of eddy-current compensation. *Journ of Magn Reson* 1990;90:52-70.

Lokalisierte Mehrschichtanregung mit parallelem Senden für EPI-Anwendungen in vivo

Denis Kokorin¹, Martin Haas¹, Maxim Zaitsev¹ und Jürgen Hennig¹

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

* denis.kokorin@uniklinik-freiburg.de

Abstract: In this work application of 2D excitation pulses combined with parallel transmission are investigated for EPI-applications with a FOV reduced in the phase encoding direction.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wurden 2D Anregungspulse in Kombination mit dem parallelen Senden für die EPI-Anwendungen mit einem in der Phasenkodierrichtung verringertem Blickfeld verwendet. Dafür wurde eine spezielle Methode für die diffusionsgewichtete EPI-Bildgebung von parallelen und in der Phasenkodierrichtung begrenzten Schichten entwickelt und für die lokalisierte Bildgebung von Gehirn und Abdomen getestet. Für Experimente mit dem parallelen Senden im Abdomen wurden 2 2D Pulse mit sich in der Phasenkodierrichtung unterscheidender Auflösung verglichen.

Einleitung

Die Echo-Planar-Bildgebung (EPI) bietet bedeutende Vorteile im Vergleich zur konventionellen MRT, inklusive einer reduzierten Scanzeit und einer Fähigkeit für die Bildgebung von sich schnell verändernden physiologischen Prozessen [1]. Dennoch kann die hohe Empfindlichkeit für B₀-Inhomogenitäten zu geometrischen Verzerrungen in den rekonstruierten Bildern führen, was bislang die verbreitete Anwendung von EPI in der klinischen und präklinischen Routine verhindert hat. Die vor kurzem vorgestellte Methode des parallelen Sendens ermöglicht eine maßgebliche Verkürzung der multidimensionalen HF-Pulsformen und macht auf diese Weise das Konzept der Bildgebung in einem eingeschränkten Volumen (Inner Volume Imaging, IVI), in dem nur die speziell umrissenen Bereiche von Interesse (region of interest, ROI) angeregt werden, anwendbar für realistische MRT-Protokolle [2-4]. Die räumlich selektive Anregung (Spatially selective excitation, SSE) erlaubt eine Verringerung des Blickfelds (field of view, FOV) in der Phasenkodierrichtung (PE), wodurch der Echozug verkürzt werden kann. Durch eine verkürzte Auslese können geometrische Verzerrungen und andere EPI-Artefakte reduziert werden. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Anwendung von 2D-selektiven Pulsen in Kombination mit in der PE-Richtung reduziertem Blickfeld für die mehrschicht-diffusionsgewichtete Bildgebung zu testen.

Methoden

Die Experimente wurden auf 2 verschiedenen MRT-Systemen (Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt: 1) 1.5T MRT-System mit einem einzelnen Sendekanal; 2) 3T MRT-System mit der 8-Kanal Sendeerweiterung TxArray. Für die Bildgebung vom Gehirn wurde die Sendeerweiterung mit der 8-Kanal Körperspule kombiniert und für die Bildgebung des Abdomens wurde eine spezielle 8-Kanal Spule (Rapid Biomed GmbH) für parallele Anregung verwendet.

Zur Vermeidung der Unterdrückung der Magnetisierung in SSE-Sequenzen mit vielfachen Wiederholungen wurde ein spezieller IVI-Bildgebungsalgorithmus auf den beiden Systemen implementiert, in dem ein Paket von dünnen parallelen und in der Phasenkodierrichtung begrenzten Schichten angeregt und später mit dem EPI-Readout aufgenommen wurde [5].

Die 2D Pulse wurden anhand eines Kleinwinkelalgorithmus mittels des Verfahrens der konjugierten Gradienten berechnet. EPI-Trajektorien mit den Matrixgrößen von 16 (PE) x 128 (RO) und 8 (PE) x 128 (RO) wurden zum Vergleich der Auflösung der 2D Pulse getestet [5]. Axiale relative Einzelschicht-B₁-Sensitivitäten der Sendeelemente wurden wie in [6] aufgenommen und für die Berechnung der 2D RF-Formen verwendet.

Ergebnisse

Die resultierenden ADC-Karten der ROI im Hirnstamm, die mit der 8-Kanal Körperspule auf dem 3T System angeregt wurden, sind auf der Abbildung 1 zu sehen. Da die im ungünstigsten Fall erzeugte SAR-Verteilung angenommen werden musste, wurden nur 2D Pulse mit Matrixgröße 16 (PE) x 128 (RO) getestet und die Pulsdauer betrug 26.3 msec. Wie man sieht, war es möglich das Blickfeld um einen Faktor bis zu 2.7 in der Phasenkodierrichtung zu verringern und dadurch die minimale Echozeit bis zu 71 msec zu verkürzen. Eine bessere Anregung der eingeschränkten Schichten hätte durch einen besseren B₀ Shim erreicht werden können.

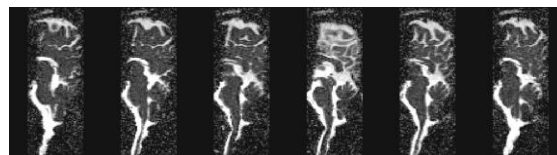


Fig. 1: Die resultierenden ADC-Karten vom Hirnstamm und Medulla oblongata, die auf dem 3T System mit der TxArray Erweiterung fürs parallele Senden aufgenommen wurden. Die Sequenz-Parameter waren: Schichtdicke = 3 mm, FOV = 7.5 cm (PE) x 20 cm (RO), Matrix = 48 (PE) x

128 (RO), TE = 71 msec, TR = 10 sec, Bandbreite = 1300 Hz/Pixel.

Aufgrund technischer Schwierigkeiten mit dem Triggern von parallelen Sendekanälen auf das Atmen wurde die diffusionsgewichtete Bildgebung des Abdomens auf dem normalen 1.5T System mit einem einzelnen Sendekanal durchgeführt. Die resultierenden ADC-Karten der ROI in Leber und Niere sind in der Abbildung 2 präsentiert. Die Pulsdauer betrug 23.8 msec.

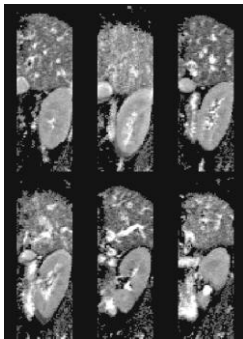


Fig. 2: Die ADC-Karten in Leber und Niere, die auf dem normalen 1.5T System mit einem Sendekanal aufgenommen wurden. Die Sequenz-Parameter waren: Schichtdicke = 6 mm, FOV = 8.5 cm (PE) x 25 cm (RO), Matrix = 44 (PE) x 128 (RO), TR = 2 sec, Bandbreite = 1302 Hz/Pixel.

Für die 8-Kanal RAPID-Sendespule war es möglich die SAR-Verteilung zu berechnen und dadurch wurden höhere Grenzwerte für die maximale RF Leistung für in vivo Experimente als für die Körperspule ermöglicht. Auf Grund dessen war es möglich die Anzahl der Zeilen der Sendetrajektorie zu halbieren, ohne die Grenzwerte für die RF Leistung zu überschreiten. Die SE-EPI-Bilder von einer einzelnen in der Phasenkodierrichtung begrenzten Schicht, die auf

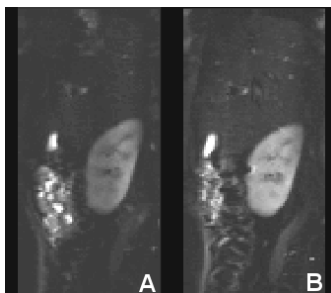


Fig. 3: Die SE-EPI-Bilder in Leber und Niere, die auf dem 3T System mit der Sendeerweiterung TxArray fürs parallele Senden aufgenommen wurden. A. Mit einem aus 16 Zeilen in der PE-Richtung bestehenden Puls angeregtes Band, TE = 80 msec; B. Mit einem aus 8 Zeilen in der PE-Richtung bestehenden Puls angeregtes Band, TE = 66 msec. Die Sequenz-Parameter waren: Schichtdicke = 6 mm, FOV = 12.8 cm (PE) x 25.5 mm (RO), Matrix = 64 (PE) x 128 (RO), TR = 1 sec, Bandbreite = 1565 Hz/Pixel.

dem 3T System mit der RAPID-Spule mit 8-Zeilen und 16-Zeilen Pulsen angeregt wurde, sind in der Abbildung 3 gezeigt. Die Dauer des Pulses mit 16 Zeilen betrug 23.8 msec und die Dauer des Pulses mit 8 Zeilen - 12 msec. Eine bessere Unterdrückung von Fett kann durch bessere RF und B0 Shims erreicht werden.

Ausblick

Die parallele Anregung in Kombination mit dem Inner Volume Imaging wurde experimentell in vivo demonstriert. Die Anwendung der Mehrschichtanregung für EPI-Anwendungen mit reduziertem Blickfeld wird weiter untersucht, sobald eine spezielle Methode fürs B0 Shimming im Abdomen mit dem parallelen Senden entwickelt wird.

Literatur

1. P. Mansfield, J. Phys C 10: L5-L58, 1977.
2. U. Katscher et al., MRM 49, 144 (2003).
3. P. Ullmann et al., MRM 54, 994 (2005)
4. J.T. Schneider et al., Proc. ISMRM 2009, p. 2087.
5. D. Kokorin et al., #1879, Proc. ISMRM 2012
6. H.-P. Fautz et al., Proc ISMRM 2008, p1247

Conductivity Imaging Using An Ultra-short Echo Time Sequence

Li Huang¹, Ferdinand Schweser^{1*}, Karl-Heinz Herrmann¹, Martin Krämer¹, Andreas Deistung¹, Jürgen Rainer Reichenbach¹

¹ Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology I, Jena University Hospital – Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany.

* Email: mail@ferdinand-schweser.de

Abstract: The purpose of this paper is to investigate tissue conductivity as a source of signal inhomogeneity in images of ultra-short echo time (UTE) sequences. Based on that, we propose MR-based conductivity imaging using UTE sequences. Compared to literature approaches to perform electrical properties tomography (EPT)¹⁻³, our approach may have several benefits, such as reduced acquisition time (TA) and high resolution.

Motivation

MR-based EPT¹ is a non-invasive technique for mapping electrical tissue properties (conductivity and permittivity). Since the electrical properties reflect the biophysical tissue composition, they could be potential candidates for novel diagnostic parameters in oncology and cardiology¹. As part of EPT, conductivity imaging is mainly based on the B_1^+ phase², which can be acquired, by using a gradient recalled echo (GRE) sequence³. Recent studies showed that conductivity imaging using GRE sequences provided acceptable resolution and measurement time³. UTE sequences, as one kind of special GRE sequences, might be more valuable for conductivity imaging: they have very short TA due to ultra-short echo time (TE). Recent studies indicated that both B_0 and B_1 variations affect the UTE phase⁴. In tendons the B_0 variation plays a major contributing role to the UTE phase⁴, whereas, in other body regions, the degree of both effects might change and B_1 variations may be dominant. In this case the B_1 -related UTE phase may be used for conductivity imaging. In this contribution we investigated the B_1 contributions to the UTE phase with a dedicated phantom that mimicked the physiological salt concentration in the brain. In addition, we demonstrated the possibility of in-vivo conductivity imaging in the human brain.

Materials and Methods

Phantom and Volunteer: A phantom was created by placing three cylindrical tubes (diameter: 5 cm, wall thickness: 0.1 mm) filled with NaCl solutions (made from tap water;

concentrations: 1.5%, 3.0%, 4.5%) in a glass bowl (diameter: 24 cm) with tap water (Fig. 1),



Fig. 1: Left: Photo of the phantom from top. Right: Photo from side. The interlocking plastic bricks stabilize the phantom against vibrations in the scanner.

thus providing four different conductivity values in the physiological range and similar susceptibility values, in other words, negligible B_0 effect. In addition, the volunteer experiment was conducted with a healthy 24-year-old male.

Data Acquisition and Pre-processing: UTE data were acquired on a 3T whole-body MRI scanner (Tim Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) using a single-channel T_x/R_x birdcage coil ($^3\text{P}/^1\text{H}$ head coil, Rapid Biomedical) and a radial 3D “spikey ball” center-out acquisition. Sequence details for the phantom study: TE 100 μs , TR 3.8 ms, RF pulse duration 10 μs , FA 12°, isotropic voxel size 0.94 mm, 29110 spokes, TA 2.0 min; for the in-vivo study: TE 100 μs , TR 5 ms, RF pulse duration 20 μs , FA 7°, isotropic voxel size 0.66 mm, 70428 spokes, 2 averages, TA 11.7 min. Phase images were reconstructed by gradient delay compensated 3D gridding with iterative grid weights estimation⁵ and subsequent Fourier transform. Phase images were subsequently unwrapped with a spatial-domain best-path algorithm⁶ and divided by two utilizing the transceiver phase assumption².

Data Processing and Analysis: Conductivity was computed from the UTE phase φ according to Katscher et al.²: $\sigma = \nabla^2\varphi/\omega\mu_0$, where ω is the Larmor frequency, μ_0 the permeability constant in vacuum. For the phantom study, a parabolic fitting algorithm⁷ was applied to the phase for conductivity mapping. The kernel size, as the most

important parameter for the local parabolic fitting algorithm, was analyzed with respect to its influence on noise in the reconstructed conductivities. Optimal kernel size was chosen by setting a manual threshold to the standard deviation (STD). Mean and STD of conductivities were analyzed in manually determined ROIs in the tubes and surrounding water, and correlated with the known NaCl concentrations. For the in-vivo study, conductivity was calculated by direct Laplacian-calculus⁸. The resulting conductivity images were smoothed by a Gaussian filter with an STD of 3.3 mm to reduce noise. Mean and STD of conductivity was assessed in the center of the ventricles and the temporal white matter, respectively.

Results

Phantom Study: Phase inhomogeneity was observed in tubes and surrounding water (Fig. 2, top left). The optimal fitting kernel size was found to be 15 voxels (Fig. 2, top right, arrow). The reconstructed conductivity map demonstrated homogeneous contrast in the surrounding water and increased values in tubes, though with some inhomogeneity (Fig. 2, bottom left). Quantitative analysis revealed a linear relationship (conductivity [S/m] = 0.932 × concentration [%] – 0.093; R = 0.996, p = 0.004) between conductivity and NaCl concentration (Fig. 2, bottom right).

In-vivo Study: Unwrapped phase images (Fig. 3, top) showed typical B₁ phase variations with a minimum in the center and increased values at the edges of the head. The reconstructed conductivity images (Fig. 3, bottom) clearly delineated several anatomic structures. Average conductivity was 1.81 ± 0.65 S/m in the ventricles and 0.48 ± 0.14 S/m in white matter, which are in line with literature values of 2.0 S/m and 0.6 S/m, respectively⁹.

Discussion

Phantom Study: The linear relationship between conductivity and concentration (Fig. 2, bottom right) and the reasonable qualitative appearance of the conductivity map (Fig. 2, bottom left) represents clear evidence of conductivity as a substantial source of contrast in UTE phase (Fig. 2, top left). Inhomogeneity in the conductivity map may be explained by vibrations of the liquids during measurement.

In-vivo Study: B₀ effects could not explain the observed UTE phase in the brain (Fig. 3, top), since: CSF is invisible in B₀ maps¹⁰; susceptibility variations cannot produce a large scale phase minimum in center of brain¹¹. The visibility of anatomic structure in the conductivity maps indicates the possibility of

in-vivo conductivity imaging of human brain by using UTE phase.

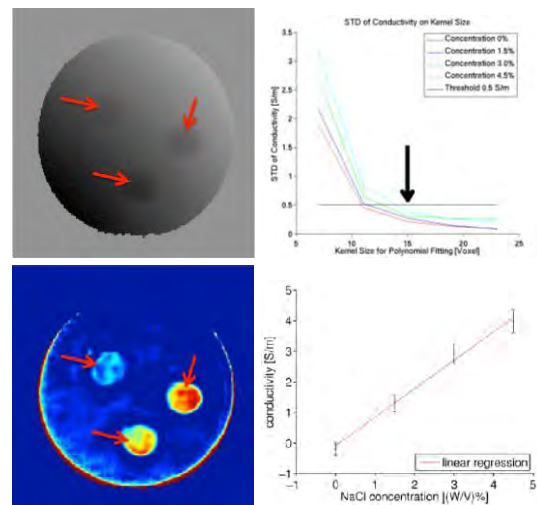


Fig. 2: Top Left: Coronal slice of UTE phantom unwrapped phase. Red arrows pointing to tubes indicate phase inhomogeneity. **Top Right:** Optimization of the fitting kernel size. Threshold STD was set to 0.5 S/m (black line), as 1/10 of the maximal range of the reconstructed conductivity (5 S/m, see bottom row). **Bottom Left:** Reconstructed conductivity map. Color coding range: 0 (blue) – 5 (red) S/m. **Bottom Right:** Plot and fitting of conductivity as a function of concentration.

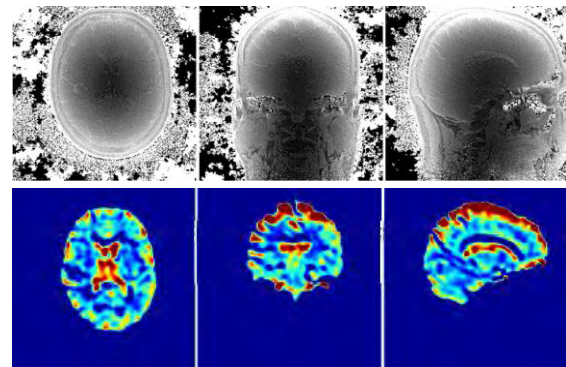


Fig. 3: Top: Unwrapped in-vivo UTE phase. Gray scale coding range: 1.1 (black) – 2.5 (white) rad. **Bottom:** Corresponding conductivity maps.

Conclusion

Substantial contributions of B₁ to the UTE phase was observed, indicating the feasibility of conductivity imaging based on UTE phase. This may, in the future, enable high resolution conductivity imaging.

References

- [1] Katscher et al. (2009) *IEEE Trans Med Imaging* 28:1365.
- [2] Katscher et al. (2013) *Comput Math Methods Med* 2013:546562.
- [3] Kim et al. (2013) *Magn Reson Med* (epub, DOI: 10.1002/mrm.24759).
- [4] Carl et al. (2012) *Magn Reson Med* 67:991.
- [5] Zwart et al. (2012) *Magn Reson Med* 67:701.
- [6] Abdul-Rahman et al. (2007) *Appl Opt* 46:6623.
- [7] Katscher et al. (2012) *ISMRM* #3482.
- [8] Voigt et al. (2011) *Magn Reson Med* 66:456.
- [9] Gabriel et al. (1996) *Phys Med Biol* 41:2271.
- [10] Duyn et al. (2007) *Proc Natl Acad Sci USA* 104:11796.
- [11] Li et al. (2001) *J Magn Reson* 148:442.

Faserdichten Unterschätzung in Global Tracking

Thierry Fredrich¹, Marco Reisert¹, Valerij Kiselev¹

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

*thierry.fredrich@uniklinik-freiburg.de

Abstract: At the Fiber Cup in 2009, Global Tracking demonstrated that its superior to nine other tracking algorithms (1). The current implementation provides a feature to calculate fiber density maps based on the obtained tractogram. We studied this contrast on the phantom used in the Fiber Cup and revealed the reason for an artifact coming with this contrast in Global Tracking.

Zusammenfassung:

Der Fiber Cup 2009 zeigte, dass der „Global Tracking“-Algorithmus besser funktioniert als neun andere Rekonstruktionsalgorithmen (1). Die aktuelle Implementierung verfügt über die Eigenschaft die Faserdichten als Bilder wiederzugeben. Dabei werden die Bilder auf Basis der Faserrekonstruktionen berechnet. Wir haben diesen Bildkontrast an dem Phantom, welches während dem Fiber Cup zum Einsatz kam, untersucht. Es zeigte sich ein Artefakt, dessen Gründe in unserer Arbeit verstanden wurden.

Motivation

Die Menge an gesunden Fasern im Gehirn quantitativ und reproduzierbar zu bestimmen ist von unschätzbarem Wert für die Neurowissenschaften. Eine Korrelation dieses Biomarkers mit Befunden führt zu frühzeitigen Diagnosen wie dies z.B. für die Alzheimer Krankheit bereits gezeigt wurde (2).

Fiber Tracking bietet die Möglichkeit, die Nervenfasern im Gehirn aus hochaufgelösten winkelabhängigen diffusionsgewichteten Magnetresonanzdaten zu rekonstruieren. Üblicherweise werden bei dieser Rekonstruktion jedoch weit mehr Fasern erzeugt als das menschliche Auge verfolgen kann. Dies macht es unabdingbar standardisierte und automatische Auswerteverfahren zu verwenden.

Speziell beim „Global Tracking“ werden die Fasern durch eine Art Polymerisation von einzelnen Linienelementen erzeugt. Im Sinne der statistischen Physik können diese Elemente als Teilchen bezeichnet werden. Das Verbinden von zwei elementaren Teilchen bewirkt die Polymerisation und die Rekonstruktion entspricht dabei dem äußerst komplexen Vorgang, des Findens eines Gleichgewichtszustandes in einem sehr hochdimensionalen Konfigurationsraum.

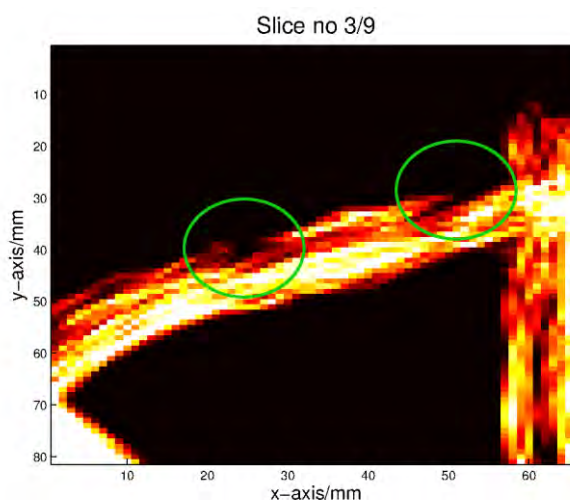
Um „Global Tracking“ zu optimieren und auch zu automatisieren ist ein besseres Verständnis des stochastischen Prozesses notwendig.

Mit der Berechnung der Faserdichte wird eine skalare Größe erzeugt welche als Bildkontrast und Werkzeug zur Untersuchung von „Global Tracking“ verwendet werden kann. Dieses Verfahren wurde erstmals von Calamante et al.(3) vorgeschlagen und bietet außerdem die Möglichkeit die durch Fiber Tracking gewonnen Information in die gewöhnliche Auswertepipeline einzubinden.

Durchführung

Wir verwenden zunächst den Global Tracking Algorithmus um aus den Datensätzen des Fiber Cup Phantoms eine Rekonstruktion zu bestimmen (4). Aus der Rekonstruktion wird die Faserdichte bestimmt. Hierbei werden lediglich die verbundenen Teilchen berücksichtigt.

Um jedoch das statistische Verhalten des gesamten Systems besser zu verstehen, wurde in unserer Arbeit erstmals die Verteilung aller Teilchen berücksichtigt. Dazu wurden 1mm hohe Schichten, die der Auflösung der Faserdichte entsprechen, betrachtet. Für jede Schicht wurde die Projektion der



Teilchendichte in die x- y Ebene bestimmt.

Abb. 1: Ausgewählte Schicht der Faserdichte. Projiziert von einer Faserrekonstruktion erhalten durch den

„Global Tracking“ Algorithmus. Die Auflösung beträgt 1/3 Voxel.

Ergebnisse

Für das Fiber Cup Phantom ist bekannt, dass die Faserdichte homogen ist. Wir finden allerdings Stellen verschwindender Faserdichte am Rand des Simulationsvolumens (siehe Abb. 1). Der Vergleich von losen und verbundenen Teilchen zeigt, dass an den Stellen niedriger Faserdichte eine hohe Dichte von losen Teilchen herrscht (siehe Abb. 2).

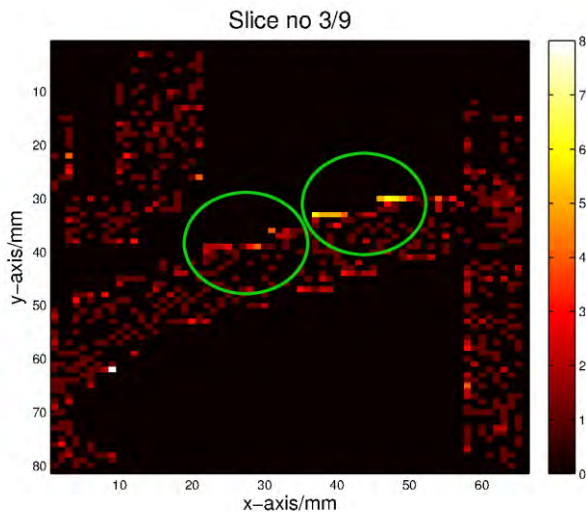
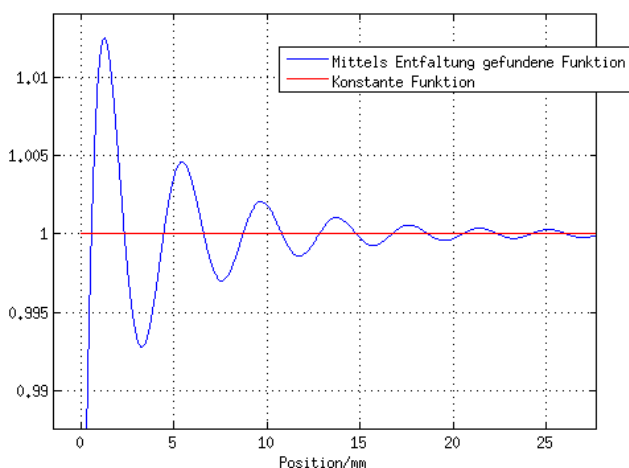


Abb. 2: Differenz zwischen losen und verbundenen Teilchen. In den gelblichen



Bereichen gibt es mehr lose als verbundene Teilchen. Ein Pixel im Plot entspricht 1mm².

Abb. 3: Durch Entfaltung der konstanten Funktion mit einem Gauß-artigen Kern wird die Lösung der Gleichung

$$1 = \text{Gauß} \otimes x, x > 0$$

gesucht. Die blaue Kurve im Bild zeigt das bestmögliche Ergebnis. Die Abweichung von

der konstanten Funktion ist am Rand besonders ausgeprägt.

Diskussion

Der Grund für die erhöhte Teilchendichte in der Peripherie des Simulationsvolumens liegt in der Entfaltung mit einem Gauß-artigem Faltungskern. Dies führt zu „Ringing“ Verhalten an den Grenzen. In Abbildung 3 ist eine eindimensionale Veranschaulichung des Problems zu sehen. Die Veränderte Teilchendichte stört die Optimierung und äußert sich in verschiedenen Randeffekten.

Verstanden ist, dass die vielen Teilchen am Rand ihre nächsten Nachbarn durch repulsive Wechselwirkung verdrängen. Wieso es aber in der „Grenzschicht“ zu weniger Verbindungen kommt, muss noch besser verstanden werden. Der Grund könnte in querstehende Linienelemente liegen. Diese werden vom Algorithmus erzeugt um die höhere Dichte in der Grenzregion zu kompensieren.

Schlussfolgerung

Das Projizieren der Fasern in das Simulationsvolumen ist ein erster Schritt die komplexen Ergebnisse von Global Tracking in einer standardisierten Weise in die MR-Bilderverarbeitung zu integrieren.

Im Global Tracking Algorithmus führen Randeffekte zu einer reduzierten Faserdichte im Übergang zwischen weißer und grauer Substanz. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob das gefundene Artefakt in der Auswertung identifiziert und von echten Krankheitsbildern unterschieden werden kann.

Quellen

1. Fillard P, Descoteaux M, Goh A, et al. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *Neuroimage* 2011;56:220–234. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.032.
2. Stebbins GT, Murphy CM. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav. Neurol.* 2009;21:39–49. doi: 10.3233/BEN-2009-0234.
3. Calamante F, Tournier J-D, Jackson GD, Connelly A. Track-density imaging (TDI): Super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage* 2010;53:1233–1243. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.024.
4. Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, Weigel M, Schnell S, Kiselev V. Global fiber reconstruction becomes practical. *NeuroImage* 2011;54:955–962. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.016.

On the Effective Role of an Extremity-Dedicated MR Scanner in the Diagnostics of Trauma Patients

J. Bürk¹, P. Dovi Akue¹, M. Benndorf¹, P. Lenz¹, P. Niemeyer², M. Vicari^{3,4} und M. Langer¹

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

² Dept. of Orthopaedics and Trauma Surgery, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

³ Esaote S.p.A., Genoa, Italy

⁴ Dept. of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

* E-mail: marco.vicari@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Since 2012 an extremity-dedicated 0.31 T MR scanner has been operating in the Radiology Department of our University Medical Center, in conjunction to high-field scanners, for the diagnostics of different orthopaedic, emergency- and hand-surgery issues. This compact MR scanner has shown a very good diagnostic reliability in the musculoskeletal imaging of acute trauma patients, with outcomes comparable to those of high-field MRI. Its big advantages are the immediate availability in the clinical routine and the reduced costs for purchasing and maintenance.

Zusammenfassung: Seit 2012 steht Radiologischer Abteilung unseres Universitätsklinikums ein 0.31 T MR Extremitätenscanner zur Verfügung, als Ergänzung zu unseren Hochfeldgeräten, bei verschiedenen Fragestellungen in der Orthopädie sowie der Unfall- und Handchirurgie. Das Kleingerät MRT hat sich für die Gelenkuntersuchung von akuten Traumatopatienten mit sehr guter Diagnostischer Genauigkeit etabliert, vergleichbar mit Mittel- und Hochfeldtomographen. Der große Vorteil ist die sofortige Verfügbarkeit von Untersuchungsterminen aufgrund niedrigerer Anschaffungs- und Unterhaltungskosten.

Motivation

The advantages of small-sized, low-field MR scanners, dedicated to the imaging of extremities, are the reduced costs for purchasing and maintenance, together with an easy installation in relatively small sites (1). Moreover, children and claustrophobic patients benefit from the small size of such scanners (2), since only the body part under investigation must be inserted into the magnet, as shown in Fig. 1. In addition lower-field imaging is less affected by susceptibility artifacts (3).

On the other hand, the clinical protocols of low-field scanners need to be carefully optimized in order to try to get round the

reduced SNR and CNR in comparison with 1.5 T or even higher-field imaging (4).



Fig. 1: Typical examination setup for the lower extremities: only the body part to be investigated is positioned inside the magnet.

Materials and Methods

From January 2012 till March 2013 62 acute trauma patients were recruited. All patients were examined by a 0.31 T extremity-dedicated MR scanner (O-Scan, Esaote, Genoa, Italy) and successively underwent arthroscopy. The gradient amplitude is ± 20 mT/m with a slew rate of 50 mT/m/ms. The system is endowed with three dedicated dual phased array RF receiving coils (hand, knee, ankle/elbow). Thanks to the reduced costs for purchasing and maintenance, this scanner plays an „on-demand“ role in the clinical routine of our department, providing immediate MR examinations of the extremities.

Fig. 2 shows a typical example of knee diagnostic imaging in sagittal orientation. The sequences are:

- X-BONE T1 (TR = 940 ms, TE = 11 und 22 ms, Flip Angle = 90°, FOV = 180*180 mm², M = 256*192, TH = 3,5 mm, TA = 5'48"),

- FSE T2 (TR = 4920 ms, TE = 100 ms, FA FOV = 180*180 mm², M = 240*220, TH = 3 mm, TA = 4'25").

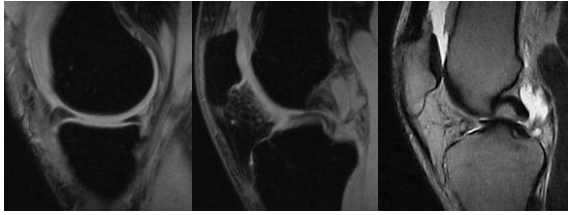


Fig. 2: Bucket-handle tear of the internal meniscus with a double rupture of the posterior cruciate ligament, coming along with articular effusion. From left to right: two water images of the X-BONE sequence and a FSE T2).

Results

By means of knee arthroscopy 24 tears of the internal meniscus (IM) were diagnosed, including 8 bucket-handle tear (IM-BH), 15 tears of the external meniscus (EM), including 5 bucket-handle tear (EM-BH) and 31 ruptures of the anterior cruciate ligament (ACL). On the average, arthroscopy was performed 35.8 days after MRI, with a standard deviation of 28.7 days and a total range from 0 to 108 days. MRI was retrospectively and independently analyzed by two long-term experienced readers.

In comparison with arthroscopy the sensitivity and specificity of MRI were as shown in the following table. The evaluation of the two readers did not show statistically relevant differences.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)
IM	95.8	97.4
IM-BH	100	100
EM	93.3	100
EM-BH	80	100

Tab. 1: Sensitivity and specificity of MRI in comparison with the findings of arthroscopy (gold standard).

Moreover all the ACL ruptures were detected by both readers.

Discussion

Low-field MR imaging has well-known limitations in terms of SNR and CNR (4).

This notwithstanding, several clinical studies have proved that low-field, extremity-dedicated MR scanners provide a clinical reliability and efficacy comparable to that of middle- and high-field scanners in the diagnostics of meniscus ruptures and cruciate ligament lesions (5).

In our study several kinds of meniscus and cruciate ligament lesions were readily identified with a very good sensitivity and specificity, thus confirming and extending what already reported.

Conclusion

The „on-demand“ scanner availability allows immediate extremity MRI examinations avoiding long waiting lists and assuring a prompt assignment of the required therapy.

In our study both knee ligament lesions and fractures of all the investigated joints could be reliably diagnosed. The FOV was always large enough for the diagnostic imaging of meniscus tears and ligament ruptures.

It follows that the extremity-dedicated 0.31 T MRI scanner has proved to be reliable in the investigations of joints, with outcomes comparable to those of middle- and high-field scanners.

Further advantages are the reduced costs for purchasing and maintenance.

References

1. Hayshi N, Watanabe Y, Masumoto T, et al. Utilization of low-field MR scanners. *Magn Reson Med Sci* 2004;3:27–38.
2. Ghazinoor S, Crues JV 3rd, Crowley C. Low-field musculoskeletal MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Feb;25(2):234-4
3. Matsuura H, Inoue T, Ogasawara K, Sasaki M, Konno H, Kuzu Y, Nishimoto H, Ogawa A. Quantitative analysis of magnetic resonance imaging susceptibility artifacts caused by neurosurgical biomaterials: comparison of 0.5, 1.5, and 3.0 Tesla magnetic fields. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005 Aug;45(8):395-8; discussion 398-9.
4. Maubon A, Ferru J, Berger V, et al. Effect of field strength on MR images: comparison of the same subject at 0.5, 1.0, and 1.5 T. *Radiographics* 1999;19:1057–1067.
5. Franklin P, Lemon R, Barden H. Accuracy of imaging the menisci on an in-office, dedicated, magnetic resonance imaging extremity system. *Am J Sports Med* 1997;25:382–388.

Schichtselektiver Shim mit Gradienten erster und zweiter Ordnung bei 7 Tesla

Nicolas Huch^{1*} und Oliver Speck¹

¹ Abteilung Biomedizinische Magnetresonanz, Institut für Experimentelle Physik, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Deutschland

* Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg, H65-385; nicolas.huch@st.ovgu.de

Abstract: B_0 -field inhomogeneity, especially at high and ultra-high field strengths, cause serious image artifacts that are commonly counter-acted with passive and active shimming. A supplement to these methods is slice-selective dynamic shim. It was implemented at Siemens Magnetom 7 T and the achieved field homogeneity has been compared with global shimming techniques.

Therefore 1st and 2nd-order field distributions of the shim coils were analyzed, optimized shimming parameters were calculated and a sequence for dynamic parameter adjustment was developed.

Zusammenfassung: Die Inhomogenität des B_0 -Feldes stellt gerade bei hohen Feldstärken eine zunehmende Problematik dar, der zumeist mit passivem wie aktivem Shim entgegen gewirkt wird. Eine Ergänzung dieser Verfahren stellt der schichtselektive dynamische Shim dar, welcher am Magnetom 7 T von Siemens implementiert, und dessen erzielte Feldhomogenität mit der von globalen Shimverfahren verglichen wurde.

Hierfür wurden die Feldverteilungen der Shimspulen erster und zweiter Ordnung charakterisiert, optimale Shim-Parameter berechnet und eine Sequenz zur dynamischen Schaltung der Parameter entwickelt.

Motivation

Inhomogenitäten des B_0 -Feldes stellen gerade bei hohen Feldstärken eine zunehmende Problematik dar (1), der zumeist mit passivem wie aktivem Shim entgegen gewirkt wird.

Der aktive Shim greift hierfür auf einen Satz von Gradienten zurück, von denen jeder ein longitudinal gerichtetes Feld erzeugt, dessen Magnitude entsprechend einer Kugelflächenfunktion verteilt ist. Diese Funktionen bilden in ihrer Gänze ein vollständig orthogonales Funktionensystem, sodass durch deren Linearkombination jede beliebige Verteilung nachgebildet werden kann.

Eine Möglichkeit zur Verbesserung des Shims besteht daher im Hinzufügen weiterer Gradienten, was das Kompensieren lokaler

Variationen im B_0 -Feld zunehmend begünstigt. Dies ist jedoch technisch aufwendig und immer an den Ausbau des Scanners geknüpft.

Ziel des dynamischen Shims ist es, ebenfalls die lokale Inhomogenität besser auszugleichen, jedoch dadurch, dass mittels der gegebenen Gradienten lediglich Teilbereiche des VOI vom Shim berücksichtigt werden, nämlich jene, die zum jeweiligen Zeitpunkt angeregt werden, oder von denen Signal ausgesendet wird. Die zwangsläufig immer eingeschränkte Fähigkeit des aktiven Spulensatzes zur Kompensation vorhandener Inhomogenität wird somit verbessert, da die Zahl der zu berücksichtigenden Stützstellen sinkt – dies ist der Effekt, aus dem die Vorteile des dynamischen Shims geschöpft werden. Nachteile entstehen aus der nun notwendigen Anpassung der Shim-Parameter während des Messvorgangs und einer damit potentiell längeren Messdauer, die aus der Abklingzeit der Wirbelströme beim Schalten der Gradienten resultiert (1), sowie dem Einbringen von Diskontinuitäten entlang der Segmentgrenzen in das B_0 -Feld.

Begünstigt wird der dynamische Shim durch die Segmentierung in Teilgebiete, die sich durch geringere lokale Inhomogenität, verglichen zum Gesamtvolumen auszeichnen und möglichst zusammenhängend und konvex sind. Zahlreiche Sequenzen erfüllen diese Bedingung durch die separate Anregung einzelner Schichten bereits hinreichend.

Am Beispiel der FLASH-Sequenz wurde daher ein schichtselektiver dynamischer Shim implementiert.

Materialien und Methoden

Die Implementierung wurde an einem Magnetom 7 T von Siemens vorgenommen. Dieser ist mit einem TX Array ausgestattet und kann dynamisch auf einen Gradientensatz mit Feldverteilungen erster und zweiter Ordnung zugreifen.

Die Charakterisierung der Gradientenfeldverteilungen erfolgte mittels Messungen an einem mit PDMS (Polydimethylsiloxan) gefüllten Kugelphantom (\varnothing 240 mm). Hierfür wurde eine auf Basis des „Siemens 3D Shims“

aufgenommene Referenzmessung, mit jeweils einer Folgemessung pro Gradient verglichen, bei der der zugehörige Shim-Parameter um einen bekannten Versatz verstellt war. Aus den Differenz-Karten wurden die Feldverteilungen auf Basis von Polynomen bis zur dritten Ordnung interpoliert, wie auch extrapoliert.

Für die Berechnung der Shim-Parameter wurde die Methode der kleinsten Fehler-Quadrate genutzt:

$$\min X(a_1, \dots, a_n)$$

$$X = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (\Delta B(\vec{r}_i) - B(\vec{r}_i, a_1, \dots, a_n))^2 \quad [1]$$

Mit dieser werden die Koeffizienten $a_1 \dots a_n$ der aus den Feldern der Gradienten zusammengesetzten Linearkombination [2] ermittelt, die eine bestmögliche Anpassung an die Feldinhomogenität ΔB garantiert, sodass die negative Schaltung von [2] die Inhomogenität optimal kompensiert.

$$B(\vec{r}, a_1, \dots, a_n) = \sum_{j=1}^n a_j \cdot B_j(\vec{r}) \quad [2]$$

Die Shim-Parameter entsprechen damit den negativen Koeffizienten $\text{neg}(a_1 \dots a_n)$ der Linearkombination [2], welche die Varianz X , wie sie in [1] definiert ist, minimieren. Dies ist dann gegeben, wenn das lineare Gleichungssystem [3] erfüllt ist:

$$\sum_{i=1}^N \Delta B(\vec{r}_i) \cdot \begin{pmatrix} B_1(\vec{r}_i) \\ \vdots \\ B_n(\vec{r}_i) \end{pmatrix} = \vec{M} \cdot \begin{pmatrix} a_1 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix} \quad [3]$$

$$\vec{M} = \sum_{i=1}^N \begin{bmatrix} B_1(\vec{r}_i) \cdot B_1(\vec{r}_i) & \dots & B_n(\vec{r}_i) \cdot B_1(\vec{r}_i) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ B_1(\vec{r}_i) \cdot B_n(\vec{r}_i) & \dots & B_n(\vec{r}_i) \cdot B_n(\vec{r}_i) \end{bmatrix}$$

Auf Basis dieses Verfahrens wurde für jede Schicht des Messvolumens ein Satz von Shim-Parametern $\{a_1, \dots, a_8\}$ ermittelt, dessen Stützstellen $\{\Delta B_1, \dots, \Delta B_n\}$ aus den Messwerten der zu kompensierenden Feldinhomogenität, und derer in den direkt benachbarten Schichten, gewählt ist.

Resultate

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden mit einer FLASH-Sequenz unter Verwendung eines mit PDMS gefüllten Kugelphantoms ($\varnothing 240$ mm), einer 2-Kanal-Kopfspule und den Shim-Verfahren „Siemens 3D Shim“ (I), „3D Shim (Meas. Baset)“ (II) und „Slicewise Shim (Meas. Baset)“ (III) erzielt. VOI und Adjustment Volume wurden würfelförmig mit Kantenlängen von 256 mm bzw. 128 mm gewählt und waren zum Phantom zentriert. Alle Shim-Parameter wurden lediglich aus Stützstellen des Adjustment Volumens

berechnet. (I) und (II) nutzten hierfür das gesamte Volumen, (III) den schichtselektiven Ansatz. Während (I) idealisierte Kugelflächenfunktionen als Gradientenfeldverteilungen zugrunde legte, basierten (II) und (III) hingegen auf den eingemessenen.

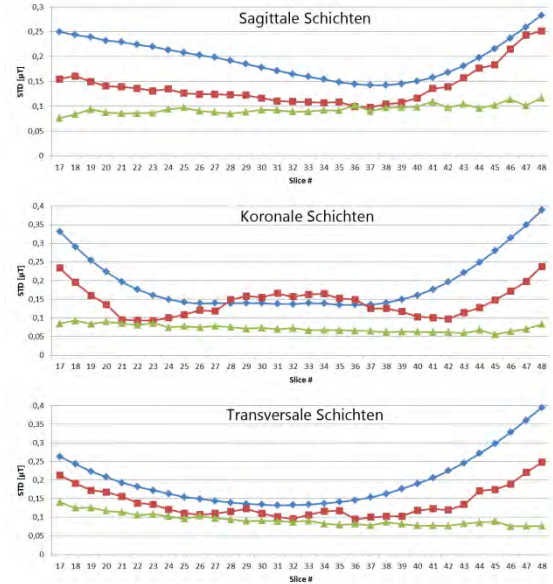


Abb. 1: Standardabweichung der B_0 -Feldstärke innerhalb einzelner Schichten mit den Shimverf. (I), (II) und (III); siehe Abs. Resultate

Diskussion

Aus **Abb. 1** ist zu entnehmen, dass die Verwendung des schichtselektiven Shims die Feldhomogenität einzelner Schichten stets verbessert hat, was sich durch einen Rückgang der Standardabweichung um bis zu 80%, im Vergleich zu den globalen Shims zeigt; je nach Ausrichtung und Lage der Schichten. Zudem ist ersichtlich, dass bereits die Verwendung der eingemessenen Gradientenfeldkarten zu deutlichen Verbesserungen der Homogenität führt. Die Einführung von Diskontinuitäten zeigt sich nachteilig bei der Betrachtung der globalen Homogenität, so stieg im Fall der koronalen Schichtmessung die Standardabweichung um ca. 50%. Eine Untersuchung des Einflusses vom Segmentierungsgrad auf die Güte des schichtselektiven Shims erscheint sinnvoll, im Hinblick auf weitere Messungen.

Zusammenfassung

Der schichtselektive Shim bewirkt eine durchgängig verbesserte schichtbezogene Homogenität des B_0 -Feldes, kann jedoch global zu verstärkter Inhomogenität führen.

Literatur

- Sengupta et al.: Dynamic B0 shimming at 7 Tesla. *Magn Res Imag* 2011;29:483-496.

Semi-automated Segmentation for 2D Cardiac MR Images Using Level Set and Analytical Issues of the Method

Esmeralda Ruiz Pujadas*¹ Marco Reisert¹ und Li Bai²

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

² Computer Science, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom

* Breisacher Str. 60a, 79104 Freiburg, esmeralda.ruiz@uniklinik-freiburg.de

Abstract: We present a new segmentation method for 2D cardiac MR images using level sets. We use two energy functionals for the endocardium and the epicardium combining both edge information and region based information as well as an elliptical shape constraint. A thickness term is also added to the epicardial energy functional to estimate the thickness of the myocardium. Experimental results are presented to demonstrate the advantages of the method, as well as critical analysis of the method.

Motivation

We develop a semi-automated detection of the full myocardium to quantify regional myocardial wall motion (Tissue Phase Mapping, TPM) to provide valuable information in the evaluation of global and regional systolic and diastolic function in cardiac pathologic processes [1]. Conventional cardiac Cine imaging based on a bSSFP sequence provides excellent contrast between myocardium (low signal) and blood pool (high signal) allowing a robust segmentation of myocardial contours. However, TPM aims to measure myocardial velocities and therefore needs to suppress the blood signal to avoid blood flow related artifacts, therefore providing a different contrast. Further, the contrast between myocardium and blood pool (i.e. the quality of blood signal suppression) depends on the blood exchange in the image slice and thus can be poor in more apical slices. The Level Set method was chosen to segment the myocardial contours due to its flexibility to incorporate constraints and the facility to track changes in topology. Some example results, representing both correct and incorrect segmentations, are shown and analysed.

Methods

The images are cropped to get the region of interest and the noise is reduced using an inter-scale orthonormal wavelet thresholding that relies on the Stein's Unbiased Risk Estimate (SURE); a

priori estimation of the mean squared error that depends on the noisy image itself [2]. After the pre-processing, the myocardium is located with two initial contours using the circular Hough transform which detects the center point and the radii of the epicardium and the endocardium. These contours are then used to initialize the level set method, a numerical segmentation method based on an evolving surface in a higher dimensional space represented as a signed distance function. The evolution of the surface is based on energy function minimization. Our implementation is similar to those described in [3] and [6] which use two energy functionals for the endocardium and the epicardium combining both edge information and region based information in addition to an elliptical shape constraint. The energy functionals are designed as follows: **a) Region-based term:** the image is partitioned into three regions: the blood pool, the myocardium and the background given initially by Hough transform. The regions evolve according to the probability density function between two consecutive regions. In our implementation, we assume that the distributions are Gaussians with unknown means and variances estimated jointly with the contour [4]. **b) Edge-Based term:** this uses the term described in [5]: the edge indicator function and the distance regularization term with the double-well potential to avoid the problems of level set reinitialization. Only the endocardium uses this term to prevent the epicardium from being attracted to wrong edges. **c) Elliptical shape constraint:** the convex hull of the evolving contour is calculated in each iteration. An ellipse is then fitted to the resulting points and a distance map from the contour to the estimated ellipse is obtained. The sign of the distance map relative to the estimated ellipse is used as a shape energy force [3]. **d) Smooth term:** this is to penalize the length of the contour as explained in [6]. **e) Thickness term:** this term is only used for the epicardium. It estimates the thickness based on the distance to the endocardium weighted by the strength of the edges [3]. The narrow band method is also implemented.

Results

We tested the method on 4 data sets of 30 frames each. The results were accurate. The method was able to deal with the papillary muscles and the borders in contact with other

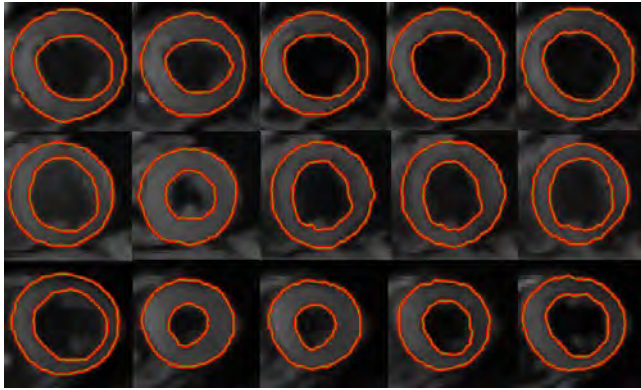


Figure 1: Segmentation of cardiac data

organs that have similar intensities successfully as shown in Figure 1.

We also tested the method on some poor quality images to find the limitations of the method, as so far limitations of the level set segmentation method are seldom reported. We found that the method was still robust in those cases except when images were extremely noisy and inhomogeneous.

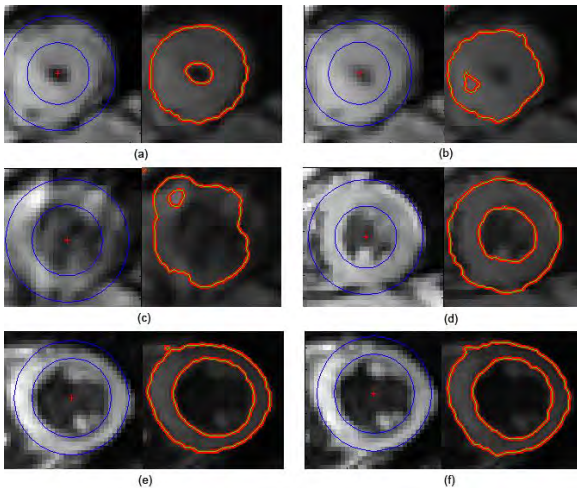


Figure 2: Issues of the method

In Figure 2, we show some examples that summarize the issues we have encountered. Figure 2.a shows a more apical slice with partial blood signal suppression resulting in an improper initialization of the epicardium but fortunately there is enough contrast between the blood pool and the myocardium so the method is able to minimize the function and segment the endocardium. The rest of the cases in Figure 2

are very noisy but the method can still give fair results except for the Figure 2.b and 2.c where there is a poor contrast between the myocardium and blood pool as well as a high inhomogeneity causing the method to fail.

Conclusion

In conclusion, our results are very promising as we have shown in Figure 1, though there are some issues associated to the quality of the images (inhomogeneity, noise etc). The proposed method can also give fair segmentations even when the image is noisy and has poor contrast, as shown in Figure 2. Our future work will involve the use of multiple elliptical priors and further optimizing the segmentation method by including further information that is contained in the (phase contrast) data such as the phase difference images describing the three-directional myocardial velocities.

References

1. Jung B et al. Eur J Cardiothorac Surg 2006, 1:S150-7.
2. F. Luisier et al. IEEE Trans. Image Process 2007,16:593-606.
3. Chao Li et al. ISBI 2009, 25-28.
4. Li Wang et al. Signal Processing 2009, 89(12):2435-2447.
5. Chunming Li et al. IEEE Trans. Image Process 2010, 19(12):3243-54.
6. C. Pluempitwiriwajew et al, IEEE Trans. Medical Imaging 2005, 24(5):593-603.

¹³C-hyperpolarization by transferring parahydrogen spin order on a 7 T MRI-system

Thomas Lickert,¹ Niels Schwaderlapp¹, Sébastien Bär¹, Jochen Leupold¹ Jürgen Hennig¹, Jan Korvink², Dominik von Elverfeldt¹, und Jan-Bernd Hövener^{1*}

¹Hyperpolarization, Advanced Molecular Imaging Research, Medical Physics, Clinic of Radiology, University Medical Center, Freiburg, Germany. ²Institute for Microsystem Technology (IMTEK), Lab for Microsystem Simulation, *jan-bernd.hoeverner@uniklinik-freiburg.de.

Abstract: An experimental setup for hydrogenative parahydrogen hyperpolarization using a 7 T MRI system is presented. By means of PH-INEPT, a maximum ¹³C-polarization of 2.16 % was detected for 1-¹³C,2,3,3-d₃-²H₃ hydroxyethyl propionate in aqueous solution, which corresponds to a signal enhancement of 3607. In 23 experiments on 4 days, a mean polarization of 0.65 ± 0.38 % was observed. By means of I-PHINEPT+, long-lived longitudinal hyperpolarization was generated. After a storage period of 20 s, the remaining polarization was quantified to 0.41 %.

Zusammenfassung:

Diese Arbeit beschreibt einen experimentellen Aufbau für die Hyperpolarisation von ¹³C-Kernspins mittels Parawasserstoff und einem 7 T MRI-System. Mittels der PH-INEPT+ Pulssequenz wurden 2.16 % aller ¹³C-Spins von 1-¹³C,2,3,3-d₃-¹H₂ Hydroxyethylpropionat polarisiert, welches einer Signalverstärkung von 3607 entspricht. Im Mittel wurde in 23 Experimenten an vier Tagen ein Polarisationsgrad von 0.65 % gemessen, was einer Signalverstärkung von 1056 entspricht. Durch Umwandlung in longitudinale Magnetisierung wurde die Lebensdauer der Hyperpolarisierung deutlich erhöht, so dass nach 20 s eine Polarisierung von 0.41 % verblieb.

Motivation

Magnetic resonance (MR) is a powerful tool but suffers from inherent insensitivity, which originates from a very low thermal-equilibrium polarization at room temperature. Even for the strongest stable nucleus, hydrogen (¹H), only three spins in a million contribute to the MR signal at one Tesla. The goal of hyperpolarization (HP) methods is to increase the spin polarization and thus the MR signal significantly. Several methods are currently investigated, including brute force, (chemically-induced) dynamic nuclear polarization and optical methods. In this contribution, we exploit the pure spin state of parahydrogen (pH₂), which was discovered as a means for HP in 1986 (Fig. 1) [1]. In 1996, a sequence to transfer pH₂ spin order to heteronuclei at high field was described (PH-INEPT) [3]. However, it was not until 2004 and by means of other low-field methods [6] that ¹³C polarization > 1 % was generated and brought to biomedical application [2]. Compared to the low-field methods, thus far, only relatively low hyperpolarization was reported for PH-INEPT, if any at all. Consequently,

the use of PH-INEPT for biomedical application remains challenging. In contrast to low-field methods, however, hyperpolarization by PH-INEPT offers certain advantages, which include that no dedicated low-field polarizer nor sample transfer for detection are required. On the contrary, PH-INEPT allows to take full advantage of the well-developed and available high-field MR equipment.

In this contribution, we present our approach for ¹³C-hyperpolarization using pH₂ on a high-field MRI system. For the first time, a maximum ¹³C polarization > 2 % was achieved.

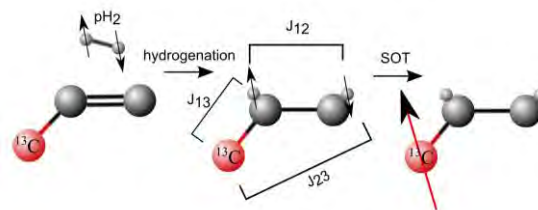


Fig. 1: Simplified three-spin model of hyperpolarization using pH₂ and spin-order transfer. Left: pH₂ is added to an unsaturated molecule; Center: the spin order of pH₂ is available in a J-coupling network of the molecule; Right: strong ¹³C polarization is obtained by means of a pulse sequence transferring the spin order of pH₂ to ¹³C.

Materials and Methods

A two-stage cryogenic cooler was used to produce pH₂ enriched hydrogen > 95 % [5]. All MR measurements were performed using a dual tune, ¹H-¹³C volume-coil on a 7 T small-bore MRI system, where the PH-INEPT+ pulse sequence was implemented (Rapid Biomedical and 7/20, Bruker, Germany). PH-INEPT+ consists of three effective and four refocusing pulses, as well as two spin evolution intervals, $t_1 = 69.84$ ms and $t_2 = 38.69$ ms (Fig. 2) [4]. Note that the spin evolution intervals were optimized numerically and are depending on the J-couplings of the specific molecule. The hydrogenation catalyst was formed in aqueous solution by combining a bisphosphine ligand and rhodium moiety as described elsewhere to yield a concentration of 2,3 mmol/l. As precursor, 2-hydroxyethyl-1-¹³C,2,3,3-d₃-hydroxy-ethyl acrylate (HEA) was added at typically 3.3 mmol/l, which forms hydroxyethyl-propionate (HEP) after hydrogenation. For hyperpolarization, 2 ml of the solution was filled into a reaction chamber made from polysulfone and placed in the MR system. After common adjustments of B_0 and B_1 , the hyperpolarization was initiated by injecting pH₂ through the solution and appli-

cation of PH-INEPT+. The hydrogenation and spin-order transfer (SOT) sequence was executed using a custom-made software and digital-analog converter, which controlled electromagnetic valves for pH₂ injection and a trigger for the pulse sequence. Before the SOT sequence was triggered, the pH₂ supply valve was opened and closed for 2 s each, resulting in a hydrogenation time of 4 s. Hyperpolarization was quantified with respect to the sum of 10 acquisitions of 8.4 mmol 1-¹³C HEA in thermal equilibrium at room temperature by integration of the unprocessed magnitude spectra.

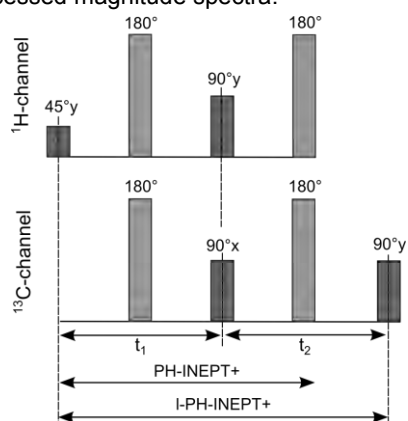


Fig. 2: Scheme of PH-INEPT+ and I-PH-INEPT+ pulse sequences. For I-PH-INEPT+, a 90° pulse is added, generating long-lived longitudinal magnetization.

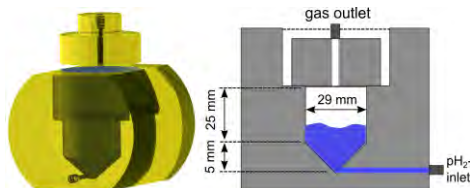


Fig. 3: Rendered CAD-drawing and schematic view of the reaction chamber with pH₂-injection inlet at the bottom and gas outlet on top.

Results

A maximum ¹³C hyperpolarization (P) of 2.16 % was obtained for 52 μmol HEP in 2 ml solution, corresponding to a signal enhancement (η) of 3607.

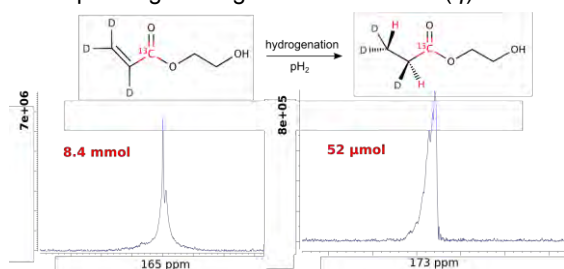


Fig. 4: Hyperpolarization by PH-INEPT+: ¹³C-MR spectra of 8.4 mmol thermally polarized HEP (left, 10 acquisitions) and 52 μM HEP hyperpolarized to 2.16 % (right, 1 acquisition). This corresponds to a signal enhancement of 3607.

On four different days, 23 HP-experiments were performed to evaluate the reproducibility. The individual and overall mean and standard deviation was calculated (Fig. 4). Overall, a polarization of $P_{\text{MEAN}} = (0.65 \pm 0.38) \%$ was obtained, correspond-

ing to $\eta_{\text{MEAN}} = (1056 \pm 630)$. As the transversal magnetization generated by PH-INEPT+ is very short lived, a 90°y pulse was added to PH-INEPT+ to generate longer lived longitudinal magnetization (I-PH-INEPT+). Using this sequence, a polarization of 0.41 % was detected 20 s after hyperpolarization (Fig. 6), thus increasing the time available dramatically e.g. for injection of bio-distribution.

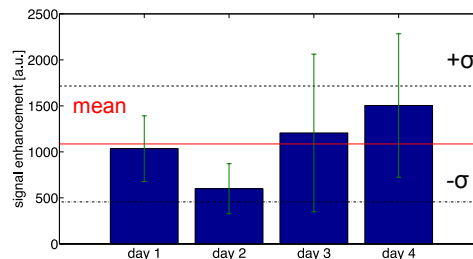


Fig. 5: Inter-day variation of signal enhancement η . The blue bars represent the intra-day mean values and standard deviations; the overall means and deviations are indicated by red and by dashed lines, respectively.

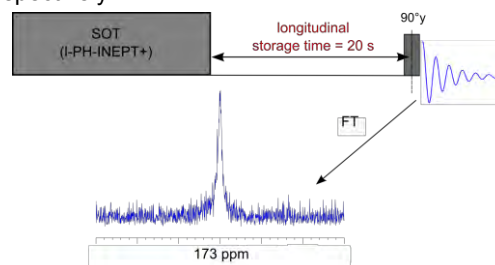


Fig. 6: Schematic view of I-PH-INEPT+ sequence with storage time and read out pulse (top) and ¹³C spectrum (bottom), acquired after 20 s storage, yielding a signal enhancement of 675.

Discussion

The polarization yield achieved is still below the theoretically predicted maximum of 0.25 Sx [3]. Several parameters may be responsible, e.g. hydrogenation fraction or precision of SOT. A relatively low reproducibility yields the optimization by variation of individual parameters rather challenging. Improvements of the experimental setup towards a fully automatic experiment is promising for higher reproducibility and higher polarization yield.

Conclusion

The presented setup provides for a ¹³C polarization > 1 %, which is unprecedented for PH-INEPT. Using a pre-clinical 7 T MRI-system, this approach is much less hardware and cost intensive as low-field methods. It provides for fast hyperpolarization and avoids sample transfer altogether. Although further work is required to improve yield and reproducibility, it is a very promising approach to further increase the power of parahydrogen hyperpolarization towards in-vivo application.

References

1. Bowers, Weitekamp. Phys. Rev. Lett., 57(21):2645–2648, 1986.
2. Hövener, Chekmenev, Bhattacharya, Magn. Reson. Mater. Biol. Phys. Med. 22 (2009) 123–134.
3. Haake, Natterer, Bargon. J. Am. Chem. Soc., 118(36):8688–8691, 1996.
4. Bär, Lange, Hövener. J. Magn. Reson., 225:25–35, 2012. PMID: 23103392.
5. Hövener, Bär, von Elverfeldt, NMR in Biomedicine 26(2):p.124 to p.131, 2013.
6. Goldman, Johannesson, Karlsson. Comptes Rendus Chimie, 9(34):357–363, 2006

Influence of image noise on MR thermometry: A simulation

Tetiana Dadakova¹, Michael Bock¹

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

*tetiana.dadakova@uniklinik-freiburg.de

Abstract: In this work the precision of two MR thermometry calculation methods were investigated. The MR signal was simulated with noise and used to calculate temperatures by the PRF method and the T1 method. Results show that PRF method is very robust and yields a result of $(50.00 \pm 0.01)^\circ\text{C}$ at an input temperature of 50.0°C and an SNR of 90, whereas the T1 method gave a result of $(50.1 \pm 1.8)^\circ\text{C}$. At lower SNR, the PRF-based calculation stayed more robust than T1, and the PRF method was more precise at smaller temperature changes.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wurde die Präzision zweier verschiedener MR-Thermometriemethoden analysiert und verglichen. Das MR-Signal wurde inklusive Rauschen simuliert, und es wurden Temperaturen sowohl mit der PRF- als auch mit der T1-Methode berechnet. Ergebnisse zeigen, dass die PRF-Methode robuster als die T1-Methode ist. Bei einer vorgegebenen Temperatur von 50°C und einem SNR von 90 ergibt die PRF-Methode $(50.00 \pm 0.01)^\circ\text{C}$, und die T1-Methode $(50.1 \pm 1.8)^\circ\text{C}$. Die PRF-Methode bleibt auch bei verringertem SNR die robustere und ist bei geringeren Temperaturveränderungen die präzisere Methode.

Motivation

MR thermometry is an important tool for monitoring efficiency and safety of different thermal treatment methods. Two MR parameters are typically used for temperature calculations: proton resonance frequency shift (PRF) and longitudinal relaxation time change (T1) [1]. The aim of this work is to combine these two methods to allow for a more precise temperature monitoring in both water and fat based tissues.

Noise in MR images affects the precision of temperature calculations. In this work the influence of MR noise on temperature calculations using both methods was evaluated in simulations.

Materials and Methods

The simulations were performed with the software package Matlab R2012a. First, the complex signal without noise was calculated using the signal equation for spoiled gradient echo sequence (FLASH):

$$S = M_0 \cdot \sin\alpha \cdot \frac{(1 - e^{-TR/T1})}{(1 - \cos\alpha \cdot e^{-TR/T1})} \cdot e^{-TE/T2^*} \cdot e^{i\Delta\varphi},$$

Here, M_0 is the initial magnetization, α is the flip angle, TR is the repetition time, TE is the echo time, $T1$ is longitudinal relaxation time, $T2^*$ is the apparent transverse relaxation time, and $\Delta\varphi$ is the temperature-dependent phase difference.

Then, complex noise was added, and the temperature was calculated from the noisy signal using two different methods.

Complex noise was simulated with Gaussian distribution of both real and imaginary parts. The distribution of absolute values of the noise had therefore a Rician distribution, and the angle had a homogeneous distribution, as described in [2].

Temperature calculations

After the noise was added, the temperature was calculated using two methods:

- PRF

$$T_{PRF} = \frac{\Delta\varphi}{\gamma \cdot \alpha_{therm} \cdot B_0 \cdot TE}$$

- T1

$$T_{T1} = \frac{T1 - T1_{ref}}{m} + T1_{ref}$$

$$m = \left[\frac{-TR}{\ln\left(\frac{S - M_0 \sin\alpha e^{-TE/T2^*}}{S \cos\alpha - M_0 \sin\alpha e^{-TE/T2^*}}\right)} - T1_{ref} \right] \cdot \frac{1}{T - T_{ref}}$$

where T_{PRF} is a temperature calculated using PRF method, T_{T1} is the temperature calculated using the T1 method, γ is the gyromagnetic ratio, α_{therm} is the PRF thermal coefficient, B_0 is the static magnetic field, and $T1_{ref}$ is the longitudinal relaxation time at reference temperature T_{ref} .

SNR was calculated by dividing absolute of signal without noise by absolute of noise.

The following parameters were used for the simulation: $T = 50^\circ\text{C}$, $T_{ref} = 20^\circ\text{C}$, $T1_{ref} = 685$ ms, $T2^* = 50$ ms, $m = 13$ ms/ $^\circ\text{C}$, $\gamma = 2.675 \cdot 10^8$

rad/(s·T), $\alpha_{\text{therm}} = 0.01 \cdot 10^6 \text{ 1/}^\circ\text{C}$, $B_0 = 1.5 \text{ T}$, $TE = 20\text{ms}$, $M_0 = 1$, $TR = 330 \text{ ms}$, $\alpha = 10^\circ$.

For each of the following steps, the calculations were repeated for 100000 times. After this the mean and standard deviation of temperature was computed.

First, the temperature using both methods was calculated and mean and standard deviation were obtained. Then, the same was done for temperatures from 20°C to 50°C with a step of 1°C . The calculated temperatures were plotted as a function of input temperatures, including the error bars. The temperatures for different SNR values were calculated and plotted as a function of SNR, including the error bars. Thermal coefficient $m = \frac{dT_1}{dT}$ was calculated for input coefficients m from $1 \text{ ms/}^\circ\text{C}$ to $30 \text{ ms/}^\circ\text{C}$ with step of $1 \text{ ms/}^\circ\text{C}$.

Results

Temperature simulation

The resulting temperature calculated with PRF method was very close to input temperature and was equal to $(50.0 \pm 0.1)^\circ\text{C}$. The temperature calculated with T1 method was equal to $(50.1 \pm 1.8)^\circ\text{C}$.

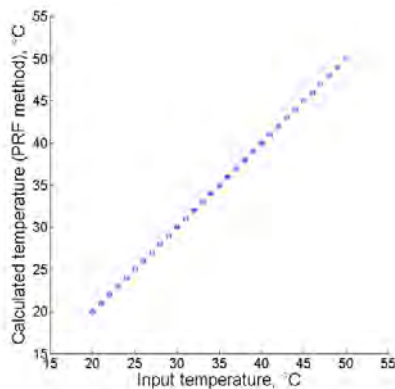


Fig. 1: Temperature calculated with the PRF method as a function of input temperature.

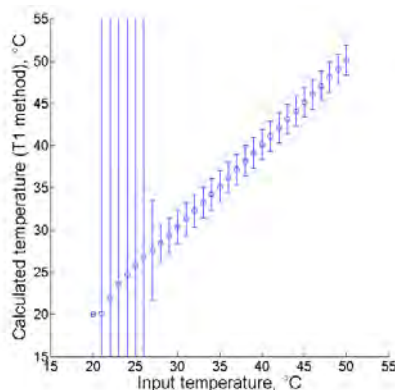


Fig. 2 Temperature calculated using T1 method as a function of input temperature.

The results of simulations using a range of input temperatures are shown in Fig.1 for PRF method and Fig.2 for T1 method. The error is

smaller for the PRF method (below 1°C) than for T1 based method (below 2°C). T1 based method shows significant errors of more than 5°C for small temperature differences (below 7°C) for this parameter set.

In Figs. 3-4 the results of temperature calculations are presented as a function of SNR (note the logarithmic scaling). The PRF method (Fig. 3) is less sensitive to the SNR and shows smaller errors below 1°C even at an SNR of 18, whereas the T1 method achieves a precision of 1°C for $\text{SNR} \geq 178$.

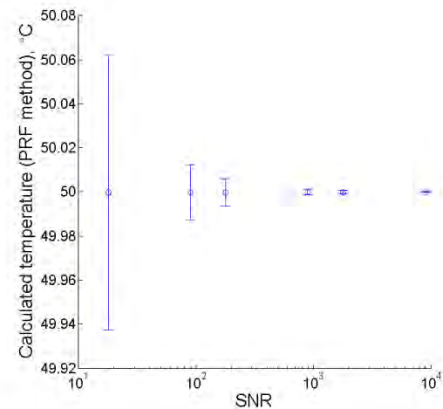


Fig. 3: Temperature calculated with the PRF method as a function of SNR.

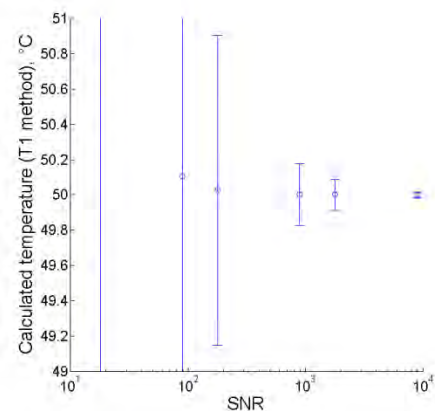


Fig. 4: Temperature calculated using the T1 method as a function of SNR.

Fig.5 shows the calculated thermal coefficients m as a function of input thermal coefficients. The thermal coefficient m has an error of $0.8 \text{ ms/}^\circ\text{C}$, which is constant for a wide range of input m .

Discussion and Conclusion

At the SNR levels that are typically achieved in clinical MR imaging and for the temperature differences above 7°C both methods show a precision of better than 1°C for the PRF method and 2°C for the T1 method. PRF is more robust at small temperature changes (as

low as 1°C) and for small SNR (down to 18), which makes it the method of choice for the water-based tissues.

For the chosen parameter sets the T1 method was very sensitive to small temperature changes (error of more than 5°C for temperature changes above 7°C). As the error of thermal coefficient m does not increase for small temperature changes, the small signal variations during small temperature changes may be the reason for the errors.

In conclusion, the use of gradient echo data to calculate temperatures from both the magnitude and the phase data requires a careful optimization of the sequence parameters. In the future, the optimal choice of parameters as well as new combination strategies will be studied to make full use of the temperature information contained in the MR signal.

Acknowledgements

This work was partially supported by the grant from the Eurostars Project E! 6620 (PROFUS).

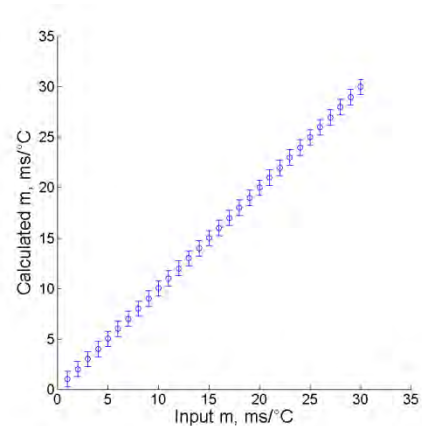


Fig. 5: Calculated thermal coefficient m as a function of input m .

References

1. Rieke V, Butts Pauly K. *MR Thermometry*. J Magn Reson Imaging 2008; 27:376-390.
2. Gudbjartsson H. and Patz S. *The Rician Distribution of Noisy MRI Data*. Magn Reson Med 1995; 34(6): 910-914.

Katheter mit aktiven Empfangsspulen: Simulationen und Ergebnisse eines 1.5 T-Prototypen.

Jens Groebner¹, John M. Pavlina¹, Tetiana Dadakova¹, Michael Bock^{1*}

¹ Experimentelle Radiologie, Radiologische Klinik – Medizin Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

* michael.bock@uniklinik-freiburg.de, Breisacher Str. 60a, 79106 Freiburg

Abstract: In this study an active general purpose MR catheter is presented. To ensure general purpose ability tuning and matching circuits were simulated from 0.25 T up to 3 T. For initial testing a prototype circuit was built for 1.5 T. With the catheter as receive coil an SNR of 100 could be achieved in a T_2 weighted sequence.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wurde ein universaler aktiver MR-Katheter entwickelt. Anpassnetzwerke wurden hierbei für eine große Bandbreite an verfügbaren Feldstärken simuliert (0.25 T – 3 T). Um die Simulation zu validieren, wurde für 1.5 T ein Prototypschaltkreis konstruiert. Mit dem MR-Katheter als Empfangsspule konnte bei einer T_2 gewichteten Sequenz ein SNR 100 erzielt werden.

Motivation

Zur Darstellung von Kathetern, zur Verfolgung von Kontrastmitteln im Gefäßsystem oder für die intravaskuläre MR-Bildgebung werden passive und aktive Katheter genutzt [1]. Aktive Katheter verwenden kleine Empfangsspulen, um die Position des Katheters durch MR-Messungen bestimmen zu können. Für spezielle Anwendungen wurden beispielsweise auffaltbare Katheter [2] oder Ballonkatheter mit expandierbaren Nitinolspulen entwickelt [3].

Ziel dieser Arbeit war es, einen aktiven Katheter mit Mikrospule für ein breites Spektrum an medizinisch verfügbaren Feldstärken bis 3 Tesla einsetzbar zu machen.



Abb. 1: 5.6 French Katheter ($\ell=80$ cm) mit Mikrospule (Pfeil) und SMA-Stecker zur Verbindung mit dem Anpassnetzwerk.

Material und Methoden

Als Vorlage für den universellen aktiven MR-Katheter wurde ein doppelumiger Ballonkatheter (Cook, Bloomington USA) mit einer Mikrospule ($\varnothing=2$ mm, $\ell=2$ mm, 10 Windungen) verwendet (Abb. 1) Nach Entfernen des Ballons wurde ein Mikrokoaxialkabel (AWG 42) durch das Lumen, durch welches der Ballon gefüllt wurde, hindurchgeschoben und an die Spule angeschlossen. Die Spule wurde dann wasserdicht versiegelt. Nach Anbringen eines SMA-Steckers am Benutzerende wurde die Impedanz des Katheters mit einem Netzwerkanalysator vermessen.

Um die Impedanz des Katheters an die des MR-Systems (50Ω) anzupassen, wurden Simulationen am Smith-Chart (Smith 3.10, Fritz Dellsperger, Bern University of Applied Sciences) durchgeführt.

Um die Simulationen zu verifizieren, wurde ein Anpassnetzwerk für 1.5 Tesla konstruiert, mit dem der Katheter an das Flex-Interface des MR-Systems (1.5 T TIM Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) angeschlossen werden konnte. MR-Bilder einer Orange wurden mit dem Katheter als Empfangsspule akquiriert (s. Abb 2.)

Ergebnisse

Die Impedanz des Katheters bei verschiedenen Feldstärken betrug:

- $0.25T: Z_{Katheter} = 8.04 + j27.5 \Omega$
- $0.5T: Z_{Katheter} = 16 + j67.2 \Omega$
- $1.5T: Z_{Katheter} = 4.9 - j29.3 \Omega$
- $3T: Z_{Katheter} = 143.6 + j121.9 \Omega$

Um das Anpassnetzwerk für das 1.5 Tesla MR-System ausschließlich aus Kapazitäten (höhere Güte als Induktivitäten) aufbauen zu können, wurde eine $\lambda/4$ -Leitung dem Katheter vorgeschaltet. Durch die $\lambda/4$ -Leitung wird die Impedanz im Smithdiagramm punktgespiegelt zum Ursprung mit 50Ω , und es ergibt sich eine Impedanz von: $Z_{Katheter} = 13.8 + j82.9 \Omega$. Die Ergebnisse der Anpassung auf 50Ω bei 1.5 Tesla sind in Abb. 3 gezeigt.

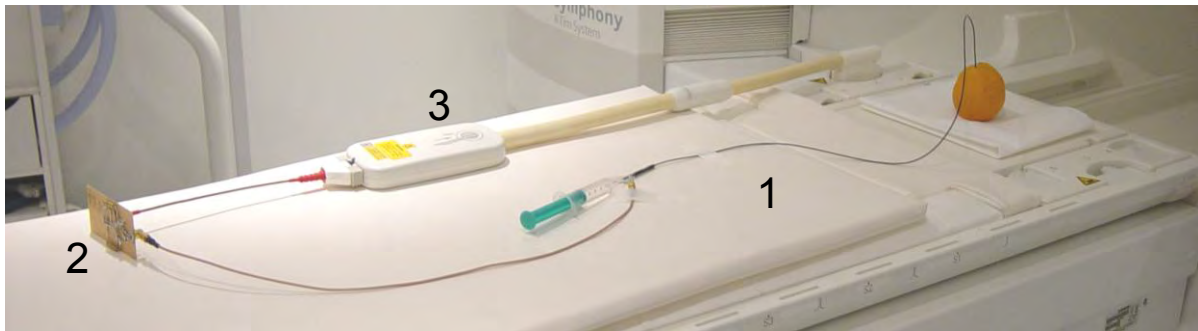


Abb. 2: Versuchsaufbau des MR-Experiments. Der Katheter (1) ist mit einer 0.9% NaCl-Lösung gefüllt. Das Anpassnetzwerk (2) ist mit dem Flex-Interface (3) verbunden.

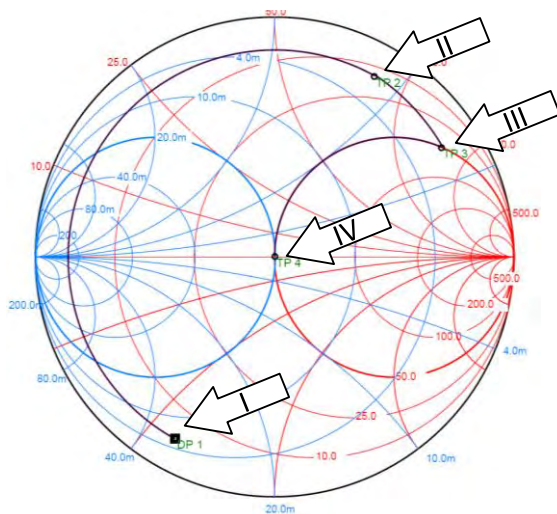


Abb. 3: Anpassnetzwerk des Katheters für 1.5T. I. Ausgangslage im Smithdiagramm ($Z_{\text{Katheter}} = 4.9 - j29.3 \Omega$). II. $\lambda/4$ -Leitung. III.-IV. Tuning und Matching auf 50Ω . $C_{\text{Match}} = 16.4\text{pF}$, $C_{\text{Tune}} = 14.5\text{pF}$

Der Prototyp des simulierten Anpassnetzwerks wurde auf einer Lochrasterplatine realisiert, mit einem Detuning-Schaltkreis versehen und an das Flex-Interface des MR-Systems angeschlossen. Die Ergebnisse des Experiments sind in Abb. 4 gezeigt.

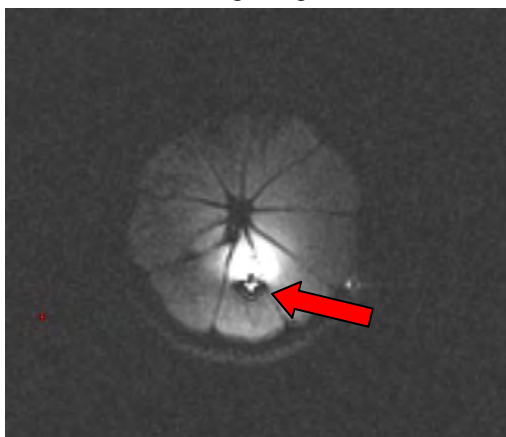


Abb. 4: Querschnitt einer Orange. T2-gewichtete Sequenz: TE = 110ms, TR = 4000ms. Matrix: 256×256 , FoV: 180×180 , SL = 4mm, SNR = 100. Katheterposition (Pfeil). Schichtverlauf quer zur Katheterrichtung.

Diskussion

Der Katheter konnte mithilfe der Simulation mit dem Smith-Diagramm auf jede in der Medizin übliche Feldstärke, und damit Anregungsfrequenz, angepasst werden.

Die $\lambda/4$ -Leitung vereinfacht die Konstruktion des Anpassnetzwerks. Sie muss allerdings gegebenenfalls durch Mantelwellensperren erweitert werden, um lokalen Erhitzungen oder Verbrennungen durch parasitäre Mantelwellen vorzubeugen.

Ausblick

Durch die universelle Anwendbarkeit des Katheters kann sowohl lokale Bildgebung durchgeführt werden. Eine Anwendung für Katheterverfolgung über Trackingsequenzen oder Kontrastmittelstudien sind ebenfalls denkbar.

Referenzen

1. Martin AJ, Plewes DB, Henkelmann RM. MR imaging of blood vessels with an intravascular coil. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:421–429.
2. Homagk A-K, Umathum R, Korn M, Weber-A-M, Hallscheidt P, Semmler W, Bock M. An Expandable Catheter Loop Coil for Intravascular MRI in Larger Blood Vessels. *Magn Reson Med* 2010;63:517-523
3. Quick HH, Ladd ME, Zimmermann-Paul GG, Erhart P, Hofmann E, von Schulthess GK, Debatin JF. Single-loop coil concepts for intravascular magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1999;41:751–758.

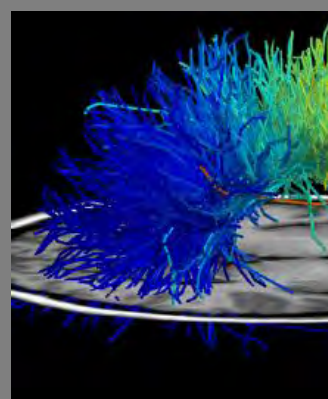
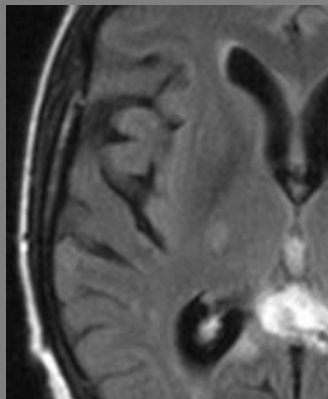
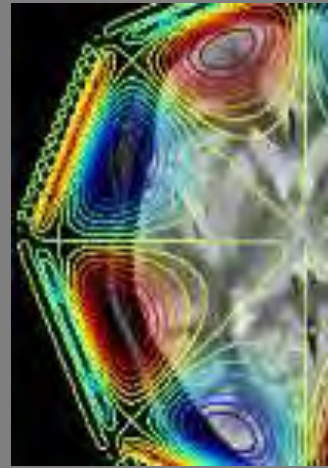
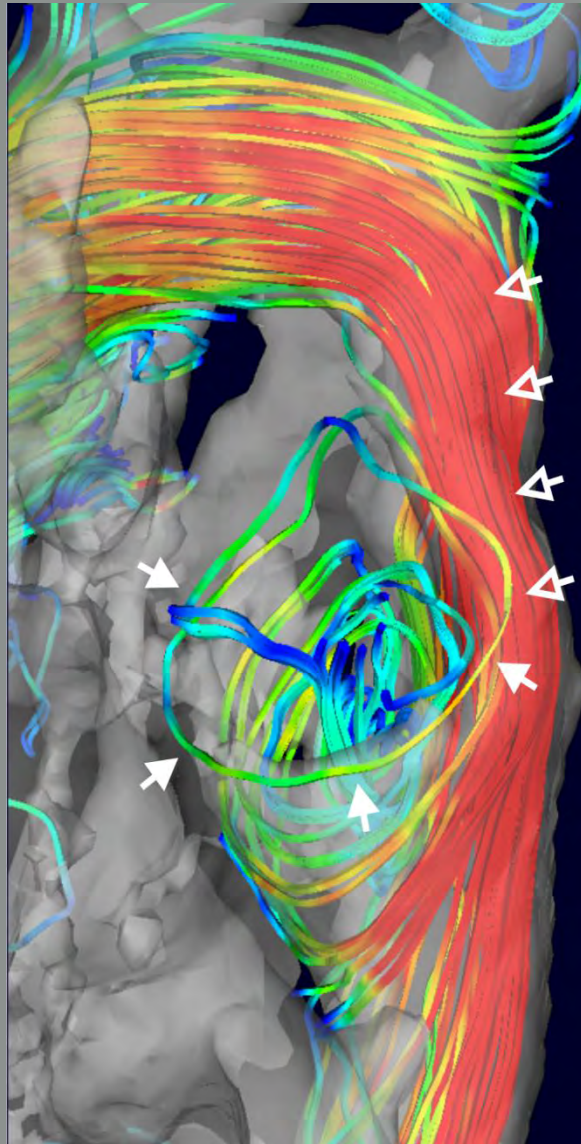
Erstautoren

Amirmohseni, Saeedeh^v
Babayeva, Maryna^v
Bär, Sébastien^p
Benkhedah, Nadia^v
Bovenkamp, Philipp^v
Braig, Moritz^v
Brunner, Alexander^{v,g}
Dadakova, Tetjana^p
Deistung, Andreas^{v,g}
Ernst, Thomas^v
Eschelbach, Martin^v
Friedrich, Thierry^v
Giese, Daniel^{v,g}
Göbel, Katharina^v
Golkov, Vladimir^v
Gröbner, Jens^p
Huang, Li^p
Hübner, Neele^{v,g}
Huch, Nicolas^p
Hupfeld, Sebastian^p
Klasen, Tim^v
Kokorin, Denis^p
Kording, Fabian^v
Kroboth, Stefan^v
Kurz, Felix^v
Lickert, Thomas^p
Lückerath, Christian^v
Malzacher, Matthias^v
Menza, Marius^v
Plaumann, Markus^v
Ramb, Rebecca^v
Ruiz, Esmeralda^p
Sturmia, Maddalena^v
Tschiesche, Kevin^p
Ulucay, Deniz^v
Vicari, Marco^p
Völker, Veronika^v
Weber, Hans^v
Wetscherek, Andreas^v
Zaiß, Moritz^{v,g}

p: Poster.

v: Vortrag.

g: Gortler-Preis Finalist.



Dieser Konferenzband ist online verfügbar unter www.ismrm.de,
und in archivierter Form bei der Deutschen Nationalbibliothek
unter ISSN: 1863-6365