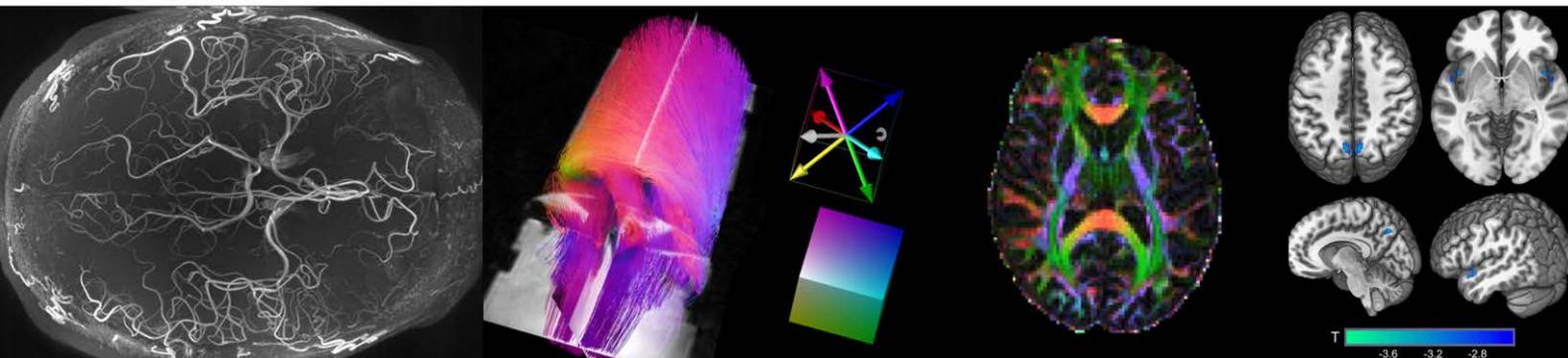
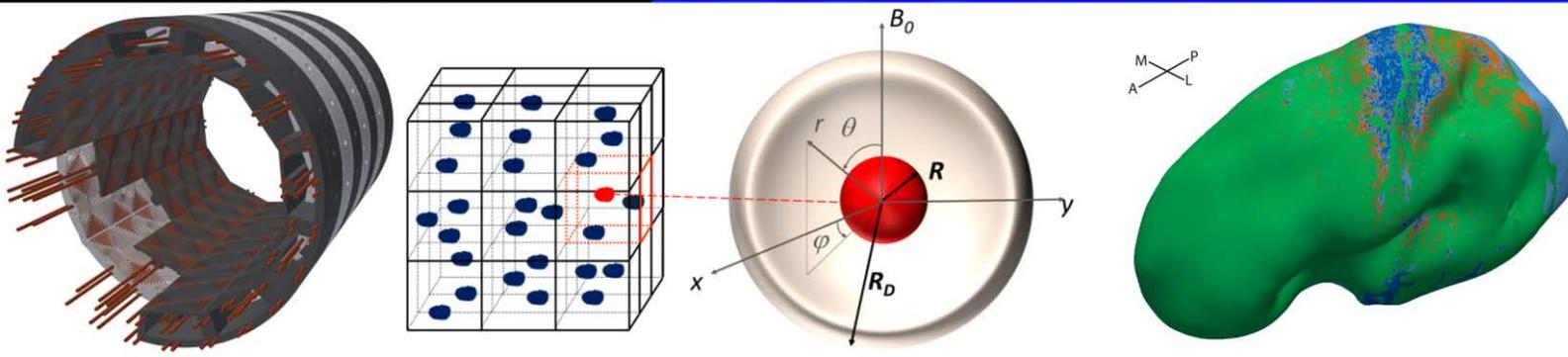
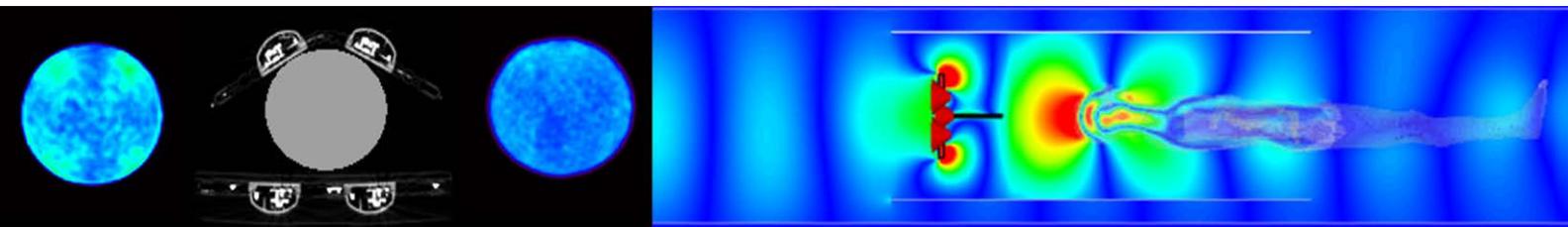


KONFERENZBAND

18. Jahrestagung der
Deutschen Sektion der
ISMIRM e.V.

19./20. November 2015
Münster





Herzlich Willkommen

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

herzlich willkommen zur 18. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM am 19. und 20. November 2015 im Erbdrostenhof mitten im Herzen von Münster. Im Namen des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster begrüßen wir Sie zu zwei spannenden Tagen in der Stadt des Westfälischen Friedens.

Dank Ihrer zahlreichen hochkarätigen Beiträge konnten wir ein erstklassiges Tagungsprogramm zu verschiedensten Themen der Magnetresonanz zusammenstellen, in dem auch Beiträge von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ganz am Anfang ihrer Karriere zahlreich vertreten sind. Aus den eingereichten Abstracts haben wir Sitzungen zusammengestellt zu den Themen: fMRT - Klinisch und Präklinisch, MRT-Methoden und Technik, Herz / Lunge / Fluss, Klinische MRT sowie X-Kerne und Hyperpolarisation.

Nach dem ersten Highlight, dem Eröffnungsvortrag durch Prof. Frahm aus Göttingen folgt direkt eine geführte Posterbegehung, um das gegenseitige Kennenlernen zu fördern und die wissenschaftliche Diskussion in Gang zu bringen. Mit den Vorträgen zur Vergabe des Gorter-Preises gibt es anschließend einen Höhepunkt der Tagung. Nach einer weiteren Sitzung mit Vorträgen folgt "Meet the Company", die Gelegenheit für DoktorandInnen einige Firmen als potentielle Arbeitgeber kennenzulernen. Eine Führung durch Münster und ein gemeinsames westfälisches Abendessen runden den ersten Tag ab und geben Möglichkeit zu weiterer Diskussion in entspannter Atmosphäre. Der zweite Tag beginnt mit einem weiteren Highlight, dem Plenarvortrag von Prof. Xin Yu aus Tübingen. Nach einem intensiven Tag mit vier weiteren wissenschaftlichen Sitzungen wird die Tagung mit der Verleihung der Poster-, Vortrags- und Gorterpreise beendet.

Wir freuen uns sehr darauf, diese zwei Tage des intensiven wissenschaftlichen Austauschs mit Ihnen zu verbringen und hoffen, allen Teilnehmern viele inspirierende Momente, neue Ideen und interessante Kontakte zu ermöglichen.



Prof. Cornelius Faber



Dr. Harald Kugel



Ingrid Fielding

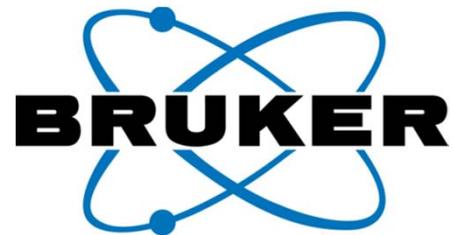


Tim Klasen



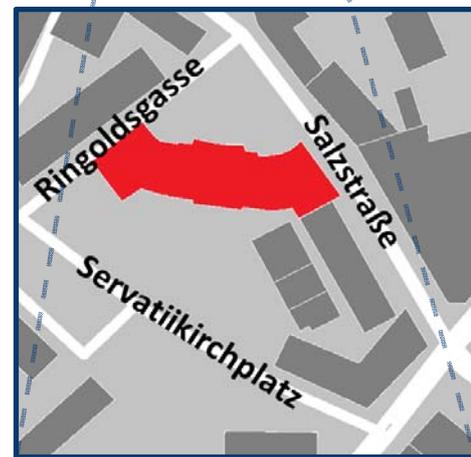
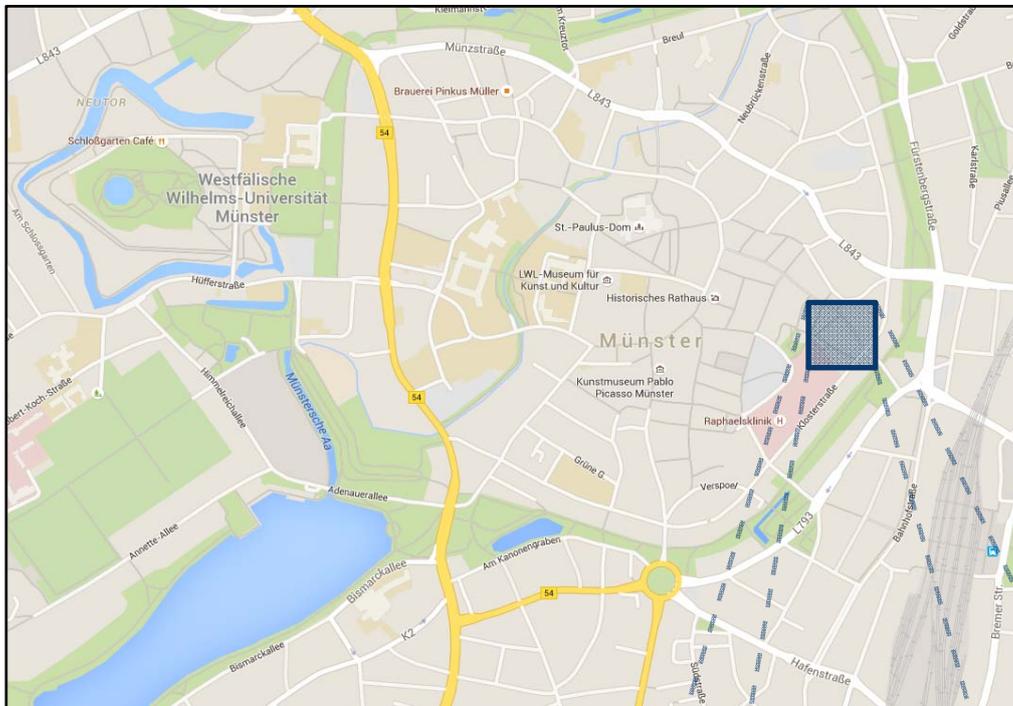
Sponsoren

Ohne die großzügige Unterstützung von Sponsoren wäre eine solche Tagung nicht zu realisieren. Daher bedanken wir uns recht herzlich bei:





Tagungsort



Die Veranstaltung findet im Erbdrostenhof (*Salzstraße 38, 48143 Münster*) mitten im Herzen von Münster statt. Erbaut wurde dieses Gebäude im Barockstil (1753 – 1757) von dem Architekten Johann Conrad Schlaun.



Sehenswertes in Münster



Der Aaseepark ist eine Natur-, Erholungs-, Freizeit- und Sportanlage im Herzen der Stadt. Er wurde als "Deutschlands schönster Park" des Jahres 2008 ausgezeichnet.

Das Schloss ist Hauptgebäude der Westfälischen Wilhelms-Universität, eine der größten und traditionsreichsten Hochschulen Deutschlands und zugleich eine der ersten Adressen für Forschung und Studium.



Die Bettentürme sind Erkennungszeichen des Zentralklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität. Insgesamt umfasst das Universitätsklinikum Münster mehr als 30 Kliniken und Polikliniken. Sie behandeln jährlich mehr als 400 000 Patienten aus ganz Deutschland und dem Ausland.

Ein Picasso aus 13783 Steinen ist aus der Vogelperspektive auf dem Picassoplatz an der Königsstraße auszumachen. Gleich nebenan befindet sich das Kunstmuseum Pablo Picasso. Es beheimatet unter anderem eine weltweit einmalige Sammlung von 800 Picasso-Lithografien, Malerbücher von Picasso, Matisse und Miró sowie Werke von Braque und Chagall.



Das Rathaus am Prinzipalmarkt mit seinem einzigartigen gotischen Giebel wurde in der Mitte des 14. Jahrhunderts erbaut. Nach der Zerstörung im Zweiten Weltkrieg wurde das Bogenhaus originalgetreu wiederaufgebaut. Als Rathaus des Westfälischen Friedens steht es seit 2015 in der Liste der Europäischen Kulturerbestätten. Links das Stadtweinhaus mit Renaissance-Fassade von 1615/16.



Wissenschaftliches Programm

Donnerstag, 19. November 2015

Eröffnung der Jahrestagung

- 11:00 Uhr *Registrierung & Anbringen der Poster*
- 12:15 Uhr **Begrüßung**
Prof. Dr. Cornelius Faber, Wissenschaftliche Leitung
- Grußworte**
Prof. Dr. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz, Dekan der Medizinischen Fakultät der WWU Münster
Prof. Dr. Harald Quick, Präsident der Deutschen Sektion der ISMRM e.V.
- 12:30 Uhr **Plenarvortrag**
Prof. Dr. Jens Frahm, Göttingen
MRT in Echtzeit - Technische Fortschritte und neue Anwendungen

Posterpräsentationen im Foyer (P1 – P15)

- 13:15 Uhr **Präsentation der wissenschaftlichen Poster**
Die Posterpräsentation findet im Foyer (Erdgeschoss) des Erbdrostenhofs statt
- 13:45 Uhr **Diskussionspause**

Finalrunde Gorter-Preis

- 14:00 Uhr **G1** **Rahel Heule, Basel**
Triple Echo Steady-State (TESS) Relaxationszeiten-Messungen
- 14:25 Uhr **G2** **Christian Mirkes, Tübingen**
Natrium MRT bei 9,4 Tesla



Wissenschaftliches Programm

Finalrunde Gorter-Preis

- 14:50 Uhr **G3** **Matthias Schnurr**, Berlin
Hochsensitive NMR von Xenon-Komplexen in Biomembran-Modellsystemen: rationales Design einer neuen Kontrastmittelklasse
- 15:15 Uhr **G4** **Katharina Schregel**, Göttingen
Magnetresonanz-Elastographie im Tiermodell der Multiplen Sklerose
- 15:40 Uhr **G5** **Sebastian Weingärtner**, Heidelberg
Entwicklung quantitativer Methoden für die Gewebecharakterisierung des Herzmuskels mittels Magnetresonanztomographie bei 1.5 Tesla
- 16:05 Uhr **Diskussionspause**

fMRT: Klinisch & Präklinisch (V1 – V5)

- 16:30 Uhr **V1** **Christian Bürger**, Münster
Abnormal subcortical hypoactivation elicited by positive stimuli in unipolar but not in bipolar depression
- 16:42 Uhr **V2** **Mahboobeh Dehghan Nayyeri**, Münster
Verbales Arbeitsgedächtnis und Effekt eines taktilen Distraktors auf die selektive Aufmerksamkeit
- 16:54 Uhr **V3** **Isabel Wank**, Erlangen
Repetitive Noxious Stimulation induces Changes in Cognitive-Associative Brain Structures in Mice
- 17:06 Uhr **V4** **Saeedeh Amirmohseni**, Münster
Hyperalgesie-bedingte funktionelle und neurochemische Antworten im Rattenhirn
- 17:18 Uhr **V5** **Hendrik Backhaus**, Mainz
Interrelation of spontaneous cortical up states and cortical BOLD activity



Wissenschaftliches Programm

Meet the Company

17:30 Uhr

„Meet the Company“ Session

Bruker Biospin

GE Healthcare

MR:comp/MRI-Tec

Noras MRI products

Philips Healthcare

Rapid Biomedical

Martin Ilg

Timo Schirmer

Gina Stateczny

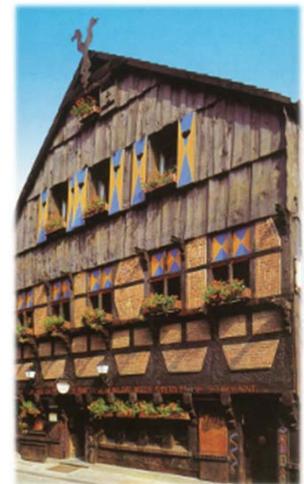
Daniel Gareis

Carsten Liess

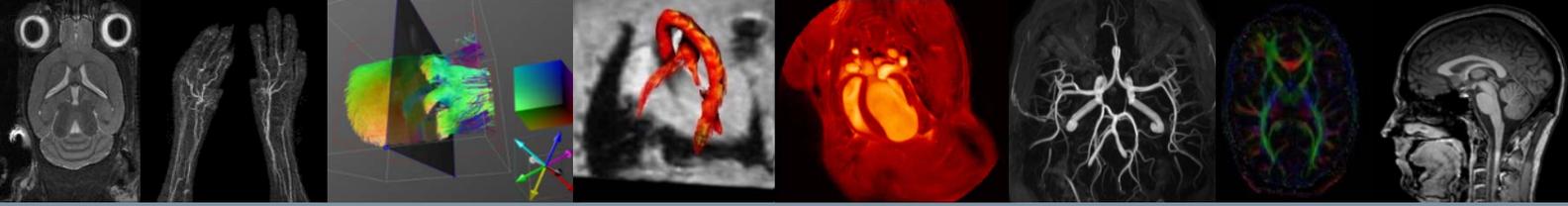
Alexander Weisser

18:30 Uhr

Abendveranstaltung



Hoffen wir auf nicht typisch Münsteraner Regenwetter und genießen eine Altstadtführung mit Korn und Pumpernickel. Treffpunkt ist um 18:30 Uhr am Haupteingang des Erbdrostenhofs. Nach einem 90 minütigen „jovelen“ Rundgang durch Münsters Innenstadt (links) kehren wir zu einem westfälischen Abendessen im urigen „Drübelken“ (rechts) ein.



Wissenschaftliches Programm

Freitag, 20. November 2015

08:30 Uhr

Plenarvortrag

Prof. Xin Yu, Tübingen

Probe light inside the rat brain for single-vessel fMRI with optic fibers

MRT-Methoden & Technik (V6 – V11)

09:15 Uhr

V6

Florian Büther, Münster

Influence of MR headsets on PET quantification in combined PET-MRT scans

09:27 Uhr

V7

Juliane Dinse, Leipzig

Architektur-Model zur Beschreibung von Zellen und Fasern im Kortex charakterisiert spezifische Areale in 7 Tesla MRT-Daten

09:39 Uhr

V8

Sebastian Hupfeld, Magdeburg

Schichtweise Optimierung des Shims bis zur zweiten Ordnung am 7-Tesla-Magnetresonanztomographen

09:51 Uhr

V9

Denis Kokorin, Freiburg

Lokalisierte parallele Anregung für DWI in vivo

10:03 Uhr

V10

Stefan Kroboth, Freiburg

Kanal-Clustering für eine Matrix-Gradientenspule mit einer limitierten Anzahl an Gradientenverstärkern

10:15 Uhr

V11

Christian Thiel, Duisburg

Entwurf und Analyse von Zeroth-Order resonanten Antennen mit neuartiger Speisetechnik für die Ultra-Hochfeld Magnetresonanztomografie

10:30 Uhr

Diskussionspause



Wissenschaftliches Programm

Herz / Lunge / Fluss (V12 – V17)

- 11:00 Uhr **V12** **Lukas Buschle**, Heidelberg
Freier Induktionszerfall und Linienform im dreidimensionalen magnetischen Dipolfeld
- 11:12 Uhr **V13** **Moritz Braig**, Freiburg
Improved Tissue Phase Mapping in Preclinical MRI
- 11:24 Uhr **V14** **Philipp Bovenkamp**, Münster
Stromlinienanalyse zur Quantifizierung von Blutflussverwirbelungen mittels 4D-Phasenkontrast-MR
- 11:36 Uhr **V15** **Arijit Hazra**, Göttingen
Numerical simulation of flow effects for real-time MRI
- 11:48 Uhr **V16** **Felix Kurz**, Heidelberg
Mikrostrukturanalyse von Hydrogelschaum durch NMR R_2 Dispersion
- 12:00 Uhr **V17** **Aaron Niebergall**, Kiel
Perfusionsmessung mittels dynamischer R_2^ -Schätzung*

Unterbrechung des wissenschaftlichen Programms

- 12:15 Uhr **Mittagspause**
- 13:00 Uhr **Mitgliederversammlung**

Klinische MRT (V18 – V21)

- 13:30 Uhr **V18** **Alexandra Grimm**, Erlangen
Entwicklung und Evaluation eines MRT-Sequenzprotokolls zur Quantifizierung der Muskeldegeneration bei Sarkopenie
- 13:42 Uhr **V19** **Hendrik Mattern**, Magdeburg
Ultra-high resolution Time of Flight angiography at 7T with prospective motion correction under SAR constraints



Wissenschaftliches Programm

Klinische MRT (V18 – V21)

- 13:54 Uhr **V20** **Katharina Paul**, Berlin
Verzerrungsfreie diffusionsgewichtete MRT des Auges bei 3.0 T und 7.0 T: Methodenimplementierung, Validierung im Phantom und in gesunden Probanden sowie klinische Pilotstudie in Patienten mit intraokularen Raumforderungen
- 14:06 Uhr **V21** **Manuela Rösler**, Heidelberg
In-vivo ³⁹K MR-Spektroskopie und –Bildgebung am Menschen bei 7 Tesla

X-Kerne & Hyperpolarisation (V22 – V25)

- 14:18 Uhr **V22** **Stephan Berner**, Freiburg
How experimental imperfections affect the spin-order transfer from pH₂ to X-nuclei
- 14:30 Uhr **V23** **Dmitry Kurzhunov**, Freiburg
Investigation of ¹H-constraints for ¹⁷O MRI for CMRO₂ quantification in human brain at 3 Tesla
- 14:42 Uhr **V24** **Markus Plaumann**, Magdeburg
LED basierte ¹⁹F-MR-Signalverstärkung bei 7T
- 14:54 Uhr **V25** **Andreas Schmidt**, Freiburg
Twisted laser beams – a new tool for nuclear hyperpolarization?
- 15:06 Uhr **Diskussionspause**

Abschluss der Jahrestagung

- 15:20 Uhr **Preisverleihungen**
Gorter-Preis
Vortrags-Preis
Poster-Preis



Poster

Wissenschaftliche Poster (P1 – P15)

- P1** **Franziska Albers**, Münster
Line scanning BOLD-fMRT mit 50 ms-Zeitauflösung mit elektrischer und optogenetischer Stimulation
- P2** **Jens Bode**, Münster
Prädiktive Modelle bei Panikstörung und Agoraphobie (PD/AG) anhand funktioneller MRT (Interozeption): Abhängigkeit von der klinischen Definition des Therapieansprechens
- P3** **Lukas Buschle**, Heidelberg
Diffusion und Dephasierung auf der Alveolar-Oberfläche
- P4** **Katharina Dohm**, Münster
Die Verarbeitung von Belohnungsstimuli bei unipolarer Depression und bipolarer Störung: eine fMRT-Studie
- P5** **Lynn Frohwein**, Münster
PET Attenuation Correction for Flexible MRI Surface Coils in PET/MRI Using the Microsoft Kinect
- P6** **Marco Hermesdorf**, Münster
Verminderte interhemisphärische funktionelle Konnektivität bei Patienten mit Depression
- P7** **Mirco Heß**, Münster
Respiratory Motion Model Based on Orthogonal MRI Slices
- P8** **Dmitry Kurzhunov**, Freiburg
An Analytical ^{17}O MRI Head Tumor Phantom for Optimization of CMRO_2 Quantification Protocols



Poster

Wissenschaftliche Poster (P1 – P15)

- P9** **Ronny Redlich, Münster**
Die Vorhersage der Wirksamkeit von EKT-Behandlungen mittels Bildgebung
- P10** **Katharina Schleicher, Freiburg**
Numerical Simulations of Image Artifacts of a Passive MR-safe Guidewire
- P11** **Daniel Spitzer, Münster**
Self-gated, non-cartesian cardiac MRI with histogram analysis for respiratory motion
- P12** **Jan-Gerd Tenberge, Münster**
Lightness correction for colour-coded FA maps
- P13** **Friedrich Wagner, Heidelberg**
Polyvinylpyrrolidone (PVP) Lösungen für isotrope Diffusions-MRT-Phantome
- P14** **Dario Zaremba, Münster**
Kompensatorische Effekte auf die Verarbeitung emotionaler Gesichter bei Personen mit erhöhtem Risiko für Depression – eine fMRT-Studie

Finalisten Gorter-Preis (G1 – G5)

Triple Echo Steady-State (TESS) Relaxationszeiten-Messungen

(Englischer Originaltitel der Dissertation: *Rapid magnetic resonance tissue relaxometry in the steady state*)

Rahel Heule^{1*}

¹ Abteilung Radiologische Physik, Departement für Radiologie, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz.

* Rahel Heule, Dr. phil., Abteilung Radiologische Physik, Departement für Radiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, 4031 Basel, Schweiz. E-Mail: rahel.heule@unibas.ch.

Abstract: Rapid imaging using SSFP sequences is a promising tool for relaxometry in the clinical setting. The acquisition speed of contemporary SSFP-based relaxometry methods comes in general at the cost of reduced accuracy. In this work, new robust SSFP techniques are developed for fast and highly accurate relaxometry. In particular, a completely new combined T_1 and T_2 quantification method termed TESS (*Triple Echo Steady State*) is derived which shows no interacting T_2 or T_1 bias in the calculated T_1 and T_2 values, respectively. In addition, TESS T_2 quantification is intrinsically B_1 -insensitive.

Zusammenfassung: Schnelle SSFP-Sequenzen sind ein vielversprechendes Werkzeug für Relaxationszeiten-Messungen mit klinischer Anwendung. Die existierenden konventionellen SSFP-Methoden zur T_1 - und T_2 -Bestimmung sind zwar schnell, liefern aber ungenaue Resultate. Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung neuer robuster SSFP-Methoden für die schnelle und genaue Bestimmung von T_1 und T_2 . Insbesondere wird eine vollständig neue kombinierte T_1 - und T_2 -Quantifizierungstechnik mit dem Akronym TESS (*Triple Echo Steady State*) entwickelt. Die mit TESS berechneten T_1 - und T_2 -Werte zeigen keine wechselseitige Sensitivität auf T_2 bzw. T_1 . Zudem ist die TESS T_2 -Quantifizierung intrinsisch insensitive auf B_1 -Variationen.

Motivation

Die Quantifizierung der gewebespezifischen longitudinalen (T_1) und transversalen (T_2) Relaxationszeiten gewinnt an klinischer Bedeutung, da diese Parameter sensitiver auf pathologische Gewebeeränderungen – besonders in frühem Krankheitsstadium – sind als herkömmliche T_1 - oder T_2 -gewichtete MR-Bilder. Die aktuellen Goldstandard-Verfahren zur genauen Bestimmung der Relaxationszeiten basieren auf *Inversion Recovery* (IR)-Techniken (T_1) sowie auf Spinecho (SE)-Techniken (T_2) und erfordern lange Messzeiten, die eine Anwendung in der Klinik unmöglich machen.

Die schnellen Gradientenecho (GRE)-basierten *Steady-State Free Precession*

(SSFP)-Sequenzen haben das Potenzial zur Erzeugung hochaufgelöster T_1 - und T_2 -Maps mit hohem SNR in klinisch akzeptabler Messzeit und es wurde jüngst eine Vielzahl entsprechender SSFP-Techniken vorgeschlagen. Diese Methoden sind im Allgemeinen sensitiv auf Inhomogenitäten in den B_0 - und B_1 -Feldern und haben den Nachteil, dass die Berechnung der Relaxationszeiten auf MR-Bildern beruht, die einen gemischten T_1 - und T_2 -Kontrast aufweisen, wodurch die T_1 - und T_2 -Quantifizierung einer wechselseitigen Sensitivität unterliegt.

Im Zuge dieser Dissertation wurden neue SSFP Relaxationszeiten-Messmethoden entwickelt, die sich durch Robustheit sowie kurze, klinisch relevante Messzeiten auszeichnen und den durch die T_2 -Sensitivität bzw. die T_1 -Sensitivität verursachten systematischen Fehler in der T_1 - bzw. T_2 -Berechnung herkömmlicher Methoden reduzieren oder gänzlich eliminieren. Die Dissertation ist in drei Teile gegliedert. Der Fokus wird hier auf den dritten Teil und der darin entwickelten simultanen T_1 - und T_2 -Quantifizierungsmethode mit dem Akronym TESS gelegt. Der Vollständigkeit halber sind die ersten beiden Teile im Folgenden kurz skizziert.

Der **erste Teil** der Dissertation beschäftigt sich mit der T_1 -Quantifizierung von Gehirngewebe basierend auf der *Variable Flip Angle* (VFA)-Methode. Die konventionelle VFA T_1 -Berechnung berücksichtigt nicht, dass die GRE-Signalamplituden aufgrund von unvollständigem *Spoiling* der transversalen Magnetisierung eine T_2 -Abhängigkeit aufweisen (1). Basierend auf der analytischen Lösung des *RF-spoiled* GRE-Signals (2) und einer globalen T_2 -Schätzung wird eine neue VFA T_1 -Berechnung vorgeschlagen, die eine deutliche Verringerung der T_2 -Sensitivität bewirkt (3).

Im **zweiten Teil** der Dissertation wird ein neuer Ansatz für die T_2 -Quantifizierung mit der *Double Echo Steady-State* (DESS)-Sequenz entwickelt. Die DESS-Bildgebung ist eine beliebte Technik für die morphologische Darstellung des Knorpels. Zusätzlich können aus den beiden simultan aufgenommenen Kontrasten quantitative T_2 -Maps generiert werden. Die konventionelle DESS T_2 -Quantifizierung ver-

nachlässigt den T_1 -Einfluss und liefert für die geringen Flipwinkel morphologischer DESS-Messungen ungenaue T_2 -Werte (4). Mit einer globalen T_1 -Schätzung kann dieser systematische Fehler erheblich reduziert werden (5).

Die im ersten und zweiten Teil entwickelten Methoden führen zu einer erheblichen Verringerung der T_2 -Sensitivität in der VFA T_1 -Quantifizierung bzw. der T_1 -Sensitivität in der DESS T_2 -Quantifizierung, können die T_2 - bzw. T_1 -Einflüsse aber nicht gänzlich eliminieren. Im **dritten Teil** der Dissertation wird eine neue kombinierte T_1 - und T_2 -Quantifizierungsmethode präsentiert, die mit einer iterativen Berechnung die wechselseitigen T_2 - und T_1 -Abhängigkeiten komplett eliminiert (6,7). Zu diesem Zweck wird eine *Triple Echo Steady-State* (TESS)-Sequenz implementiert, mit der in einer einzigen Messung simultan drei SSFP-Kontraste generiert und aus diesen T_1 sowie T_2 berechnet werden können. Die TESS-basierte T_1 - und T_2 -Berechnung ist robust, selbst wenn das B_0 -Feld Inhomogenitäten aufweist, da TESS zur Klasse der *nonbalanced* SSFP-Sequenzen gehört. Zudem zeichnet sich die TESS T_2 -Quantifizierung durch eine außergewöhnliche Insensitivität auf B_1 -Variationen aus.

Im Folgenden wird die TESS-basierte Relaxationszeiten-Messmethode detaillierter vorgestellt. Zunächst wird TESS als 3D-Sequenz für die quantitative Bildgebung von Knorpel und Muskel im Kniegelenk evaluiert (**Teil A**). In einem weiteren Schritt wird TESS als 2D-Sequenz mit reduzierter Bewegungssensitivität für die T_2 -Quantifizierung von Gehirngewebe modifiziert und am Hoch- (3 Tesla) bis Ultrahochfeld (7 und 9.4 Tesla) getestet (**Teil B**).

Methoden

Teil A. Die TESS-basierte T_1 - und T_2 -Quantifizierung macht sich die unterschiedlichen Abhängigkeiten der SSFP-Signalmoden von den Relaxationszeiten zu Nutze, ähnlich wie die DESS-Methode zur T_2 -Quantifizierung (4,5). Im Gegensatz zu DESS werden mit der TESS-Sequenz nicht nur zwei, sondern drei SSFP-Moden in einer Messung akquiriert: die SSFP-free induction decay (SSFP-FID) Mode geringster Ordnung (F_0), die SSFP-Echo Mode geringster Ordnung (F_{-1}) und zusätzlich eine SSFP-FID Mode höherer Ordnung (F_1) (vgl. Abb. 1 und Ref. (6)).

Analytische Formeln für die SSFP-Signalamplituden können in Ref. (8) nachgeschlagen werden. Die SSFP-Moden zeigen Abhängigkeiten von den gewebespezifischen Parametern T_1 und T_2 sowie von den Protokollparametern Repetitionszeit TR, Echozeit TE und Flipwinkel α :

$$F_{1,0,-1} = F_{1,0,-1}(T_1, T_2, TR, TE_{1,0,-1}, \alpha) \quad [1]$$

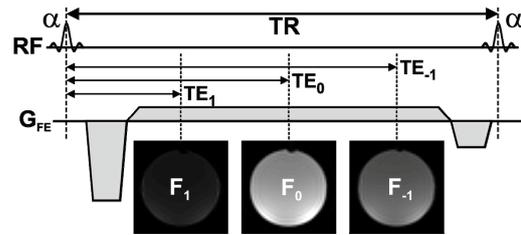


Abbildung 1: *Triple Echo Steady-State (TESS)*-Sequenz. Die SSFP-FID Mode geringster Ordnung (F_0) wird links von einer SSFP-FID Mode höherer Ordnung (F_1) und rechts von einer SSFP-Echo Mode geringster Ordnung (F_{-1}) flankiert.

Um T_1 and T_2 aus den drei SSFP-Signalen zu berechnen, werden für gegebene Protokollparameter TR, $TE_{1,0,-1}$ und α die beiden folgenden Signalverhältnisse benutzt (6):

$$s_{T_2}(T_1) := F_1 \cdot F_0^{-1}, \quad s_{T_1}(T_2) := F_{-1} \cdot (F_0 - F_1)^{-1} \quad [2]$$

Basierend auf diesen Signalverhältnissen erfolgt die T_1 - und T_2 -Berechnung in einem iterativen Verfahren: Zunächst wird der Algorithmus mit einer globalen Schätzung für T_1 initialisiert. Danach wird mit einem numerischen *Golden Section Search* eine erste Schätzung für T_2 aus dem Signalverhältnis s_{T_1} berechnet. Der so erhaltene T_2 -Wert wird dann als Schätzung benutzt, um einen verbesserten T_1 -Wert aus dem Signalverhältnis s_{T_2} zu bestimmen – wiederum basierend auf einem *Golden Section Search*. Dieses Prozedere wird so lange wiederholt, bis der Algorithmus mit der gewünschten Genauigkeit konvergiert. Typischerweise werden weniger als 10 Iterationen benötigt, um T_1 und T_2 mit einer Genauigkeit von 0.1 ms zu bestimmen (6).

TESS wird als 3D-Sequenz *in vitro* und *in vivo* für die Quantifizierung von T_1 und T_2 evaluiert. *In vitro* wird TESS bei 1.5 Tesla an Wasser-Phantomen, die unterschiedliche Konzentrationen an Mangan(II)-chlorid enthalten, getestet. *In vivo* werden 3 Tesla TESS-Messungen in Kombination mit wasserselektiven Anregungspulsen in axialer und sagittaler Orientierung am Kniegelenk von gesunden Probanden durchgeführt. Monte-Carlo Simulationen zeigen, dass für die 3D TESS T_1 - und T_2 -Quantifizierung des Knorpels ein Flipwinkel von 15° optimal ist (6). Weitere Protokollparameter der *in vivo* TESS-Scans sind: Matrix = $256 \times 232 \times 18$, TR = 20.6 ms, $TE_1 / TE_0 / TE_{-1}$ = 6.6 ms / 11.0 ms / 15.4 ms, 7 Mittelungen, totale Messzeit = 4 min 24 s. Aus der akquirierten Matrix werden 12 Schichten mit einer Dicke von 3 mm und einer *in-plane* Auflösung von $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$ rekonstruiert. Als Referenz werden T_1 und T_2 sowohl *in vitro* als auch *in vivo* mit den Goldstandard IR- bzw. Einzelecho SE-Techniken quantifiziert.

Teil B. Die T_1 - und T_2 -Quantifizierung basierend auf 3D TESS-Messungen wie in Teil A vorgestellt wird für 2D Anwendungen modifi-

ziert. Mit schnellen 2D TESS-Scans kann die inhärente Bewegungssensitivität dieser *nonbalanced* SSFP-Sequenz im Vergleich zu 3D Messungen erheblich reduziert werden, sodass TESS auch auf nicht-rigide anatomische Regionen wie das Gehirn angewandt werden kann (7). Die TESS-Sequenz wie in Abbildung 1 dargestellt wird abgeändert, sodass die drei SSFP-Kontraste (F_1 , F_0 und F_{-1}) nicht alle innerhalb eines TR akquiriert werden, sondern einzeln in drei aufeinander folgenden TRs mit jeweils gleichem TE (vgl. Ref. (7)). Dieses Vorgehen gewährleistet ein kürzeres TR und dadurch eine geringere Sensitivität auf Suszeptibilitätseffekte – ein Vorteil insbesondere für Messungen am Ultrahochfeld.

Die TESS T_1 - und T_2 -Quantifizierung erfolgt analog zu Teil A. Da die TESS-Sequenz im 2D Modus verwendet wird, muss das vom Anregungspuls erzeugte Schichtprofil in die Berechnung miteinbezogen werden. Für die schichtselektive Anregung werden einfache SINC-Pulse mit einem *time-bandwidth product* (TBW) von 2 und einstellbarer Zeitdauer T_{RF} verwendet. Monte-Carlo Simulationen zeigen, dass 2D TESS optimale Quantifizierungsergebnisse bei einem Flipwinkel von $\sim 25^\circ$ liefert (7). In der Näherung für kleine Flipwinkel ist das Schichtprofil äquivalent zum Flipwinkelprofil $\alpha(\Delta\omega)$ ($\Delta\omega$: Offset der Larmor-Frequenz) und lässt sich aus der inversen Fouriertransformation der Einhüllenden des Anregungspulses $B_1(t)$ berechnen:

$$\alpha(\Delta\omega) \approx \gamma \left| \int_{t=0}^{T_{RF}} B_1(t) \exp(i\Delta\omega t) dt \right| \quad [3]$$

In der TESS T_1 - und T_2 -Berechnung aus Teil A müssen die Signalmoden $F_{1,0,-1}$ durch die Summe über das Schichtprofil $\alpha(\Delta\omega)$ (abgetastet an N diskreten Punkten α_i) ersetzt werden:

$$\hat{F}_{1,0,-1} := \sum_{i=1}^N F_{1,0,-1}(\alpha_i) \quad [4]$$

Die TESS T_2 -Berechnung ist intrinsisch insensitive auf B_1 -Inhomogenitäten (6,7). Diese Eigenschaft wird hier für Ultrahochfeld-Messungen ausgenutzt und das simultan mitbestimmte, jedoch B_1 -sensitive T_1 nicht evaluiert. Die 2D TESS T_2 -Quantifizierung wird in Einzelschicht-Messungen bei 3 Tesla *in vitro* an Phantomen unterschiedlicher $MnCl_2$ -Konzentrationen und *in vivo* für die Quantifizierung von Gehirngewebe gesunder Probanden getestet. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* werden bei 3 Tesla zusätzlich T_2 -Messungen mit der Goldstandardmethode (Einzelecho SE) durchgeführt. Die Robustheit der TESS T_2 -Messung auch bei Vorliegen stark inhomogener B_1 -Felder wird am Ultrahochfeld (7 und 9.4 Tesla) unter Beweis gestellt. Proto-

kollparameter der *in vivo*-Messungen bei 3 / 7 / 9.4 Tesla sind: *In-plane* Auflösung (mm^2) = $0.9 \times 0.9 / 0.5 \times 0.5 / 0.5 \times 0.5$, Matrix = $256 \times 208 / 448 \times 350 / 448 \times 350$, Schichtdicke = 3 mm, TR (ms) = $12.66 / 7.08 / 7.88$, TE (ms) = $6.35 / 3.67 / 4.07$, Flipwinkel ($^\circ$) = $25^\circ / 24^\circ / 24^\circ$, 8 Mittelungen, GRAPPA (Beschleunigungsfaktor: 2), totale Messzeit (s) = $36.6 / 32.6 / 36.2$.

Alle in Teil A und Teil B durchgeführten Probanden-Messungen wurden von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Results

Teil A. Durch die iterative Art der T_1 - und T_2 -Quantifizierung weisen die mit TESS berechneten T_1 - und T_2 -Werte keine wechselseitige T_2 - bzw. T_1 -Sensitivität auf. Die globale T_1 -Schätzung wird nur als Initialisierung des Berechnungsalgorithmus benötigt und hat keinen Einfluss auf die quantitativen Ergebnisse (vgl. Ref. (6)). Während die TESS T_1 -Berechnung die erwartete Sensitivität auf B_1 -Inhomogenitäten zeigt, erweist sich die TESS T_2 -Berechnung als intrinsisch insensitive auf Variationen im B_1 -Feld, wie in Abbildung 2 exemplarisch für eine *in vitro*-Messung illustriert ist. Sowohl T_1 als auch T_2 stimmen für die *Regions of Interest* (ROIs) im Zentrum des Phantoms (orangefarbene Kreise in Abb. 2) sehr gut mit den Goldstandard-Referenzmessungen überein (vgl. Ref. (6)). Innerhalb der ROIs entspricht der nominelle Flipwinkel etwa dem wahren – wie mit einer B_1 -Mapping-Sequenz (9) überprüft wurde.

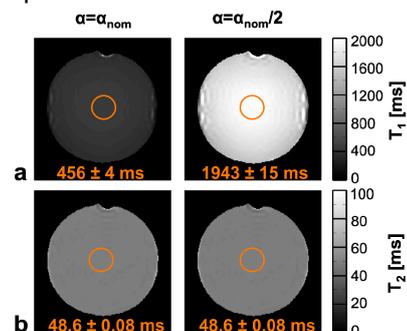


Abbildung 2: Die B_1 -Sensitivität der TESS T_1 - (a) und T_2 - (b) Berechnung wird hier exemplarisch bei 1.5 Tesla für die Messung eines Phantoms (0.25 mM $MnCl_2$ in H_2O) untersucht. Während T_1 stark überschätzt wird, wenn statt des nominellen Flipwinkels (α_{nom}) nur die Hälfte ($\alpha_{nom}/2$) für die Berechnung verwendet wird (a, rechte Spalte), bleibt das T_2 davon unberührt (b, rechte Spalte). Die TESS-Werte bei α_{nom} (a und b, linke Spalte) stimmen für die ROIs im Zentrum des Phantoms (orangefarbene Kreise) sehr gut mit den T_1 - und T_2 -Referenzwerten von 456 ms bzw. 48.5 ms überein, die mit IR- bzw. Einzelecho SE gemessen wurden (hier nicht illustriert).

Die *in vivo* TESS-Messungen im Kniegelenk in sagittaler (Abb. 3) und axialer (Abb. 4) Ori-

entierung bestätigen die *in vitro*-Ergebnisse. Die ausgeprägte Robustheit der TESS T_2 -Quantifizierung bei B_1 -Feldinhomogenitäten ist deutlich ersichtlich in den aus den sagittalen Knie-Messungen berechneten TESS T_2 -Maps. Über das vollständige *Field-of-View* (FoV) sind im Muskel kaum Variationen in den T_2 -Werten zu erkennen (vgl. Abb. 3b). Im Gegensatz dazu weisen die TESS T_1 -Maps eine deutlich sichtbare Variation in den T_1 -Werten des Muskels über das FoV auf, die von Inhomogenitäten im B_1 -Feld herrührt (vgl. Abb. 3a). Die in einer axialen Schicht für ROIs im Knorpel, Muskel und in drei mitgemessenen Kontrollphantomen erhaltenen TESS T_2 -Werte stimmen gut mit der Einzelecho SE-Referenzmessung überein (vgl. Tabelle in Abb. 4).

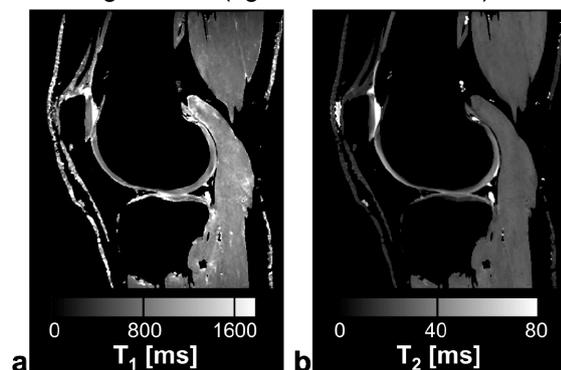


Abbildung 3: Repräsentative TESS T_1 - (a) und T_2 - (b) Maps berechnet aus einer sagittalen 3D Knie-Messung bei 3 Tesla. Die Inhomogenitäten im TESS T_1 -Map widerspiegeln die Sensitivität auf B_1 . Das TESS T_2 -Map zeigt eine eindruckliche Homogenität in den T_2 -Werten des Muskels über das gesamte FoV dank der intrinsischen B_1 -Insensitivität.

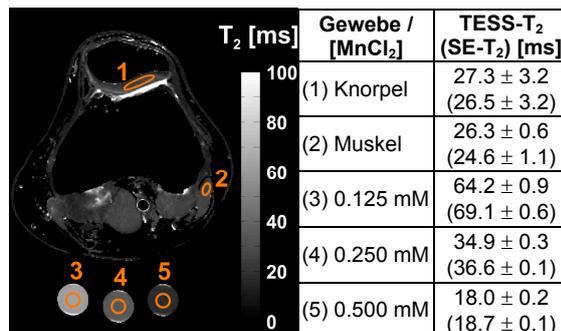


Abbildung 4: T_2 -Map einer axialen 3D TESS-Messung im Kniegelenk bei 3 Tesla (links). Die mit TESS und Einzelecho SE berechneten T_2 -Werte der nummerierten ROIs sind in der Tabelle rechts zusammengefasst.

Teil B. Die *in vitro*-Evaluierung bei 3 Tesla zeigt eine sehr gute Übereinstimmung der 2D TESS T_2 -Quantifizierung mit der Einzelecho SE-Referenzmethode. Für die vier gemessenen Phantome mit $MnCl_2$ -Konzentrationen von 0.05 mM, 0.125 mM, 0.25 mM bzw. 0.5 mM in H_2O ergeben sich folgende T_2 -Werte für TESS und SE (in Klammern): 173.4 ± 2.2 ms (173.6 ± 0.7 ms), 72.4 ± 0.7 ms (71.7 ± 0.2 ms), 33.0

± 0.2 ms (32.7 ± 0.1 ms) und 18.3 ± 0.1 ms (18.2 ± 0.1 ms).

Um die Robustheit der 2D TESS T_2 -Berechnung bei inhomogenen B_1 -Feldern zu demonstrieren, wird für die durchgeführten Kopfmessungen die Referenzamplitude des Anregungspulses am MR-Scanner verstellt und so Abweichungen zwischen nominellem und wahren Flipwinkel simuliert. Bei der 1.5-fachen Referenzamplitude liefert TESS für die ausgewerteten ROIs in weißer und grauer Gehirnschicht T_2 -Werte, die nur bis maximal 8 % von den Werten bei der nominellen Referenzamplitude abweichen (vgl. Abb. 5). Die ebenfalls bei 1.5-facher Referenzamplitude durchgeführten Einzelecho SE-Messungen ergeben T_2 -Werte, die sich bis zu 13 % von den nominellen Werten unterscheiden (vgl. Tabelle in Abb. 5). Die TESS T_2 -Quantifizierung beweist somit eine leicht erhöhte Robustheit bei B_1 -Variationen im Vergleich zur Referenzmethode. Im Allgemeinen stimmen die mit TESS berechneten T_2 -Werte für die ROIs in weißer und grauer Gehirnschicht gut mit den SE-Resultaten überein, wie aus der Tabelle in Abbildung 5 deutlich wird.

Zudem erweist sich 2D TESS als verlässliche T_2 -Messmethode für Gehirngewebe am Ultrahochfeld. Die bei 7 und 9.4 Tesla berechneten T_2 -Maps (Abb. 6) zeigen keine wahrnehmbaren durch B_1 -Inhomogenitäten verursachten Artefakte oder Kontrastveränderungen, obwohl das B_1 -Feld am Ultrahochfeld stark inhomogen ist. ROIs in der weißen Substanz des Frontallappens ergeben mittlere T_2 -Werte von 23 ± 2 ms / 28 ± 2 ms bei 7 Tesla (linke / rechte Schicht in Abb. 6a) sowie 20 ± 2 ms / 25 ± 2 ms bei 9.4 Tesla (linke / rechte Schicht in Abb. 6b).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die in dieser Arbeit vorgestellte TESS-Methode zur simultanen Messung von T_1 und T_2 zeichnet sich im Vergleich zu den IR- und SE-basierten Goldstandardmethoden durch Schnelligkeit und überdies durch eine außergewöhnlich robuste sowie genaue T_2 -Quantifizierung aus. Während die T_1 -Berechnung mit IR mehrere Messungen mit unterschiedlichen Inversionszeiten und die T_2 -Berechnung mit SE mehrere Messungen mit unterschiedlichen Echozeiten erfordern, können mit TESS in einer einzigen Messung drei verschiedene SSFP-Kontraste generiert (vgl. Abb. 1) und daraus sowohl T_1 als auch T_2 berechnet werden. Wie hier für Knie-Messungen demonstriert wurde, erlaubt TESS die Aufnahme von hochaufgelösten 3D Datensätzen mit einer Scanzeit von nur etwa vier Minuten und ist somit für klinische Anwendungen geeignet. Eine Beschleunigung der Goldstandardtech-

niken resultiert hingegen in systematischen Fehlern, so beispielsweise durch die Beiträge stimulierter Echos in der Multiecho SE T_2 -Quantifizierung, die zu einer erheblichen Überschätzung des T_2 führen können (6). Erste Resultate einer klinischen Knie-Studie zeigen, dass mit 3D TESS T_2 -Messungen gesundes Knorpelgewebe von Läsionen unterschieden werden kann (10).

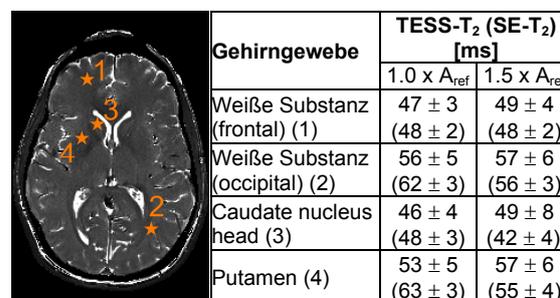
Die Geschwindigkeit herkömmlicher SSFP-Methoden kommt häufig auf Kosten der Genauigkeit, da der Einfluss von T_2 in der T_1 -Quantifizierung bzw. der Einfluss von T_1 in der T_2 -Quantifizierung vernachlässigt wird. Mit TESS können diese wechselseitigen Einflüsse durch die iterative Art der T_1 - und T_2 -Berechnung vollständig eliminiert werden. Wie in dieser Arbeit aufgezeigt wurde, ist die TESS T_2 -Berechnung intrinsisch insensitive auf B_1 -Inhomogenitäten. Als Folge zeigen die TESS T_2 -Maps eine vergleichbare Genauigkeit und Robustheit wie die Einzelecho SE Referenzmethode bei viel kürzerer Messzeit (vgl. Tabellen 1 und 2). TESS- T_1 hat ebenfalls das Potenzial, genaue Ergebnisse zu liefern, benötigt dazu aber eine B_1 -Messung.

Aufgrund der Robustheit selbst bei starken B_1 -Inhomogenitäten und der geringen erforderlichen Flipwinkeln ist die TESS T_2 -Quantifizierung speziell geeignet für Messungen am Ultrahochfeld. Wegen SAR-Problemen können SE-basierte Techniken am Ultrahochfeld nur eingeschränkt genutzt werden. 2D TESS Messungen einzelner Schichten des Kopfes bei 7 und 9.4 Tesla haben das Potenzial der Methode demonstriert, am Ultrahochfeld artefaktfreie T_2 -Maps ohne B_1 -Beeinträchtigungen zu liefern (vgl. Abb. 6). Die 2D TESS-Sequenz kann anhand von Multiband-Techniken für die simultane Aufnahme mehrerer Schichten mit Scanzeiten von nur 10 Sekunden pro Schicht modifiziert werden (11). Die klinische Relevanz der TESS-Methode am Ultrahochfeld wird von einer ersten Patientenstudie bei 7 Tesla untermauert, in der mit 3D TESS T_2 -Messungen gesunde und beschädigte Nervenstrukturen im Handgelenk voneinander unterschieden werden konnten (12).

Referenzen

1. Deoni SC, Rutt BK, Peters TM. Magn Reson Med 2003;49(3):515-526.
2. Ganter C. Magn Reson Med 2006;55(1):98-107.
3. Heule R, Ganter C, Bieri O. Magn Reson Med 2015;doi: 10.1002/mrm.25668.
4. Welsch GH, Scheffler K, Mamisch TC, Hughes T, Millington S, Deimling M, Trattning S. Magn Reson Med 2009;62(2):544-549.

5. Heule R, Ganter C, Bieri O. Magn Reson Med 2014;71(3):1137-1143.
6. Heule R, Ganter C, Bieri O. Magn Reson Med 2014;71(1):230-237.
7. Heule R, Bär P, Mirkes C, Scheffler K, Trattning S, Bieri O. NMR Biomed 2014;27(9):1037-1045.
8. Hänicke W, Vogel HU. Magn Reson Med 2003;49(4):771-775.
9. Ganter C, Settles M, Dregely I, Santini F, Scheffler K, Bieri O. Magn Reson Med 2013;doi: 10.1002/mrm.24598.
10. Juras V, Bohndorf K, Heule R, Kronnerwetter C, Szomolanyi P, Hager B, Bieri O, Zbyn S, Trattning S. Eur Radiol 2015;doi: 10.1007/s00330-015-3979-6.
11. Pusterla O, Santini F, Heule R, Bieri O. In Proceedings of the 23rd Annual Meeting of ISMRM, Toronto, ON, Canada, 2015. p. 441.
12. Riegler G, Drlicek G, Kronnerwetter C, Heule R, Bieri O, Hager B, Bär P, Trattning S. In Proceedings of the 23rd Annual Meeting of ISMRM, Toronto, ON, Canada, 2015. p. 4226.



Gehirngewebe	TESS- T_2 (SE- T_2) [ms]	
	$1.0 \times A_{ref}$	$1.5 \times A_{ref}$
Weiße Substanz (frontal) (1)	47 ± 3 (48 ± 2)	49 ± 4 (48 ± 2)
Weiße Substanz (occipital) (2)	56 ± 5 (62 ± 3)	57 ± 6 (56 ± 3)
Caudate nucleus head (3)	46 ± 4 (48 ± 3)	49 ± 8 (42 ± 4)
Putamen (4)	53 ± 5 (63 ± 3)	57 ± 6 (55 ± 4)

Abbildung 5: *In vivo*-Vergleich von 2D TESS mit Einzelecho SE für die T_2 -Quantifizierung von Gehirngewebe bei 3 Tesla. Beide Methoden werden bei der nominellen sowie der 1.5-fachen Referenzamplitude des Anregungspulses (A_{ref}) gemessen. Die T_2 -Werte in der Tabelle rechts entsprechen den nummerierten ROIs (links) in weißer Gehirnschubstanz (frontal und occipital) und in grauer Gehirnschubstanz (Caudate nucleus head und Putamen).

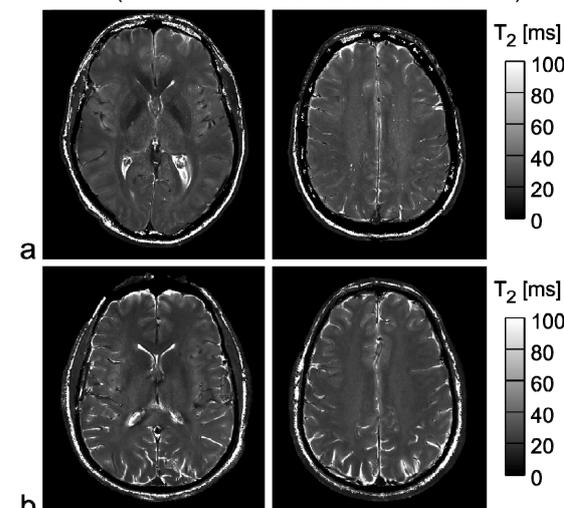


Abbildung 6: Ultrahochfeld 2D TESS T_2 -Quantifizierung für zwei axiale Schichtpositionen bei (a) 7 Tesla und (b) 9.4 Tesla.

Natrium MRT bei 9,4 Tesla

Christian Mirkes,^{1,2*} G. Shajan,² Jens Hoffmann,² Jonas Bause,² Kai Buckenmaier,² und Klaus Scheffler^{1,2}

¹ Biomedizinische Magnetresonanz, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland.

² Hochfeld-Magnetresonanz Zentrum, MPI für biologische Kybernetik, Tübingen, Deutschland.

* Kontakt zum kommunizierenden Autor: Dipl.-Phys. C. Mirkes, Hochfeld-Magnetresonanz Zentrum, MPI für biologische Kybernetik, Spemannstr. 41, 72076 Tübingen, Deutschland.

E-Mail: christian.mirkes@tuebingen.mpg.de

Abstract: Sodium imaging is challenging due to its inherently low signal-to-noise ratio. However, the sensitivity can be increased considerably if data acquisition is performed at ultrahigh field with optimized MR coils and sequences. In this work, two novel coil setups for multi-nuclear sodium/proton imaging at 9.4 Tesla as well as some in vivo applications are presented.

Zusammenfassung: Die Natriumbildgebung wird durch das inhärent kleine Signal-Rausch-Verhältnis erschwert. Allerdings kann die Sensitivität deutlich erhöht werden indem die Messungen bei Ultrahochfeld mit optimierten MR Spulen und Sequenzen durchgeführt werden. In dieser Arbeit werden zwei neuartige Spulenkonzeppte sowie einige in vivo Anwendungen bei 9,4 Tesla vorgestellt.

Motivation

Natrium spielt eine grundlegende Rolle bei vielen zellulären und metabolischen Prozessen im menschlichen Körper (1). In gesunden Zellen sorgt die Natrium-Kalium-ATPase dafür, dass ein konstanter Konzentrationsgradient zwischen dem intra- und extrazellulären Raum aufrechterhalten wird. Eine Störung dieses Nichtgleichgewichtes kann auf eine pathologische Veränderung hindeuten (2,3). Da das einzige stabile Isotop (²³Na) einen von Null verschiedenen Spin ($s=3/2$) besitzt, können Natriumkerne ebenfalls zur Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie verwendet werden (4,5). Verglichen mit der hohen Sensitivität der Protonenbildgebung ist das zu erreichende Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) jedoch klein. Dies liegt zum einen an den deutlich geringeren in vivo Natriumkonzentrationen (30-150 mM) und zum anderen an den physikalischen Eigenschaften des Kerns. In dieser Arbeit, soll gezeigt werden, dass Natriumbildgebung bei 9,4 Tesla in Kombination mit optimierter Hard- und Software einen deutlichen Vorteil gegenüber geringeren Feldstärken darstellt.

Methoden

Ultrahochfeld (UHF) Tomographen besitzen in den meisten Fällen keine Ganzkörperspule, die für die Protonenbildgebung genutzt werden kann. Jedoch wird auch bei einer X-Kern-Messung das Protonensignal benötigt um eine effiziente anatomische Lokalisierung oder B₀-Kartierung zu ermöglichen. Es wurde bereits gezeigt, dass doppelresonante Birdcage-Spulen (7) dieses Problem lösen können, jedoch nicht ohne eine unausweichliche Einbuße bei der Sende- und Empfangseffizienz hinnehmen zu müssen. Des Weiteren ist die erreichbare Ausleuchtung und Homogenität von Birdcage-Spulen bei 400 MHz sehr begrenzt und für die meisten Anwendungen unzureichend.

In Anbetracht der oben genannten Herausforderungen an das Spulendesign, wurde im ersten Teil dieser Arbeit (8) eine mono-resonante Birdcage-Spule (106 MHz) (Abb. 1a) mit einer sog. Protonen-Patch-Antenne (400 MHz) (Abb. 1b) kombiniert (9). Die Antenne wurde hierfür hinter der 16-sprossigen Hochpass-Birdcage-Spule platziert. Für die Patch-Antenne stellte die Magnetröhre, genauer gesagt die Abschirmung des Gradientensystems, einen Hohlleiter dar, in welchem die Antenne eine fortschreitende Welle erzeugte (Abb. 2).

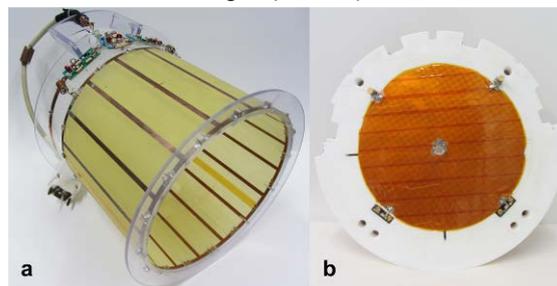


Abb. 1: a. Mono-resonante Natrium Birdcage-Spule. b. Zweikanalige Protonen-Patch-Antenne.

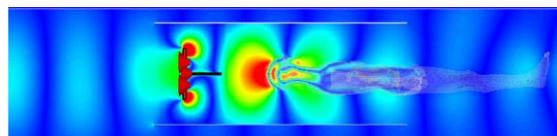


Abb. 2: Simulation (CST, Darmstadt, Deutschland) der fortschreitenden Welle, welche von der Patch-Antenne in der Magnetröhre erzeugt wird.

Natriumbilder mit einer nominellen Auflösung von $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$ wurden mit einer UTE- (ultra-short echo time) Sequenz aufgenommen. Die k-Raumtrajektorie bestand aus einem Stapel aus Spiralen (Abb. 3) (10). Weitere Aufnahmeparameter waren: Aufnahmezeit 20 ms, Rechteckpulsdauer $500 \mu\text{s}$, Flipwinkel 90° , Messzeit 30 min. Zusätzlich wurden B_0 und B_1 Karten (11) aufgenommen um Verwischungen der Bilder aufgrund von B_0 -Variationen zu reduzieren sowie Abweichungen vom nominellen Flipwinkel zu korrigieren.



Abb. 3: Benutze k-Raumtrajektorien für die Aufnahme Natrium-gewichteter Bilder.

Für die Quantifizierung der Natriumkonzentrationen wurde ein Kissen konstruiert, welches Agargele (Sigma-Aldrich) mit unterschiedlichen Natriumkonzentrationen enthielt und unter den Kopf der Probanden gelegt werden konnte (Abb. 4).

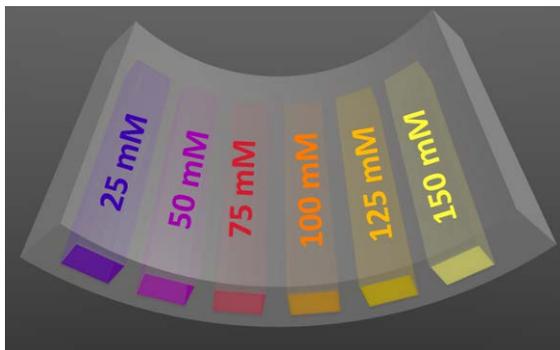


Abb. 4: Modell des Silikon-Kautschuk-Kissens, welches zur Quantifizierung der in vivo Natriumkonzentrationen benutzt wurde. Die Kammern beinhalten zwei-prozentige Agargele mit jeweils unterschiedlichen NaCl Konzentrationen.

Im zweiten Teil der Arbeit (12) wurde versucht die Sensitivität des Spulenaufbaus für das Natriumsignal noch weiter zu erhöhen. In der Vergangenheit wurde bereits für die Bildgebung mit Protonen gezeigt (13,14), dass sich durch die Verwendung von Mehrkanalempfangsanordnungen das SNR deutlich erhöhen lässt. Da ein gleicher Sensitivitätsvorteil auch für andere Kerne zu erwarten ist, wurde eine 27-Kanal-Natriumempfangsspule auf einem 3D-gedruckten Helm angebracht um letzteren im Inneren der Birdcage-Spule zu fixieren. Leider verhinderten die zahlreichen Kabel und die Empfangselektronik des Helmes eine effiziente Anregung der Protonen mit der Patch-Antenne,

so dass eine weitere Anpassung des Spulendesigns notwendig wurde.

Der endgültige Aufbau bestand aus drei in Schichten angeordneten Spulen. Die innerste Schicht bildete die 27-Kanal-Natriumempfangsspule (Abb. 5a). Eine 4-Kanal-Natrium-Sende/Empfangsspule stellte die mittlere Schicht dar (Abb. 5b). Die äußerste Schicht bildete eine vierkanalige Protonendipolantennenanordnung (15) (Abb. 5b).

Ein Nachteil von Mehrkanalempfangsspulen ist deren ungleichmäßige Empfangsensitivität (16). Bei geringeren Feldstärken wird normalerweise die Ganzkörperspule genutzt um ein homogenes Referenzbild aufzunehmen und die Signalmodulationen im Nachhinein zu korrigieren. In dem oben beschriebenen Aufbau lieferte die 4-Kanal-Sende/Empfangsspule dieses mehr oder weniger homogene Referenzbild für die Natriumbildgebung.

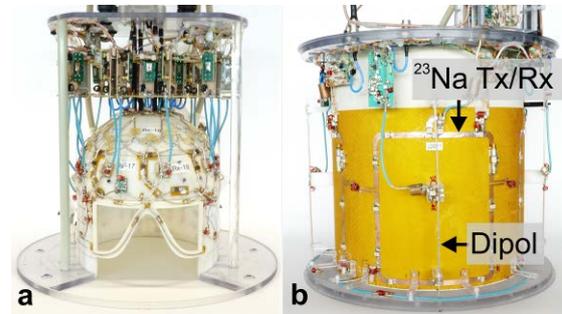


Abb. 5: a. 27-Kanal-Natriumempfangshelm mit Empfangselektronik. b. Vierkanalige ^{23}Na -Sende/Empfangsspule und vierkanalige ^1H -Dipolantennenanordnung.

Dieser neue Spulenaufbau wurde mit der Birdcage-Spule bezüglich Sendeeffizienz verglichen. Um die Bildqualität beurteilen zu können, wurden bSSFP-(balanced Steady State Free Precession) Bilder von einem gesunden Probanden aufgenommen. Die Aufnahmeparameter waren wie folgt: Auflösung $1.5 \times 1.5 \times 4 \text{ mm}^3$, TE 4 ms, TR 13 ms, Messzeit 13 min.

Im letzten Teil der Arbeit wurde die hohe Sensitivität der Spule genutzt um Tripel-Quantengefilterte Bilder aufzunehmen, welche dafür bekannt sind nur ein sehr geringes SNR aufzuweisen (17,18). In der Tat ist die Signalstärke von Tripelquanten (TQ)-Kohärenzen etwa 10 Mal niedriger als die von Single-quanten (SQ)-Kohärenzen. Die Möglichkeit hauptsächlich den intrazellulären Natriumanteil zu messen ist jedoch insbesondere in der klinischen Diagnostik von Interesse.

Da für die TQ-Präparation mindestens drei 90° Pulse benötigt werden, bereitet diese Art der Bildgebung große Probleme bei UHF aufgrund der stark erhöhten spezifischen Absorptionsraten (SAR). Um die benötigte Sendeleistung zu

reduzieren und somit die Effizienz der Messung zu erhöhen, wurde eine Modulation der Flipwinkel, welche die TQ-Kohärenzen erzeugen, vorgeschlagen. Diese bestand darin, die Flipwinkel entlang der Partitionsrichtung zu reduzieren und den maximalen Flipwinkel nur für die zentralen Partitionen zu nutzen, welche für den Bildkontrast am wichtigsten sind (Abb. 6).

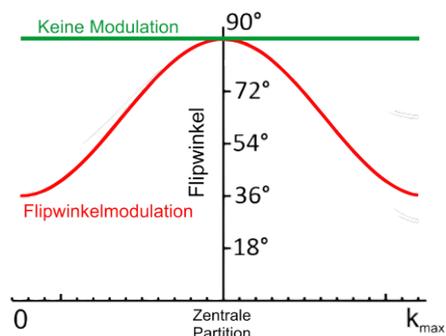


Abb. 6: Modulation der Flipwinkel für die TQ-Präparation entsprechend eines Hann-Filters entlang der Partitionsrichtung.

Da nach dem ersten Puls der TQ-Präparation nur SQ-Kohärenzen vorhanden sind, wurde ein Stapel aus Spiralen genutzt um in der ansonsten ungenutzten Zeit Natrium-gewichtete Bilder (Auflösung = $2 \times 2 \times 5 \text{ mm}^3$) aufzunehmen (19). Die TQ-Kohärenzen wurden mit einem Stapel aus Doppelspiralen aufgenommen (Auflösung = $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$) (Abb. 7). Ein 2×6 Phasenzklus wurde benutzt um eine nachträgliche B_0 -Korrektur durchführen zu können (20,21). Die Flipwinkel für die Präparation wurden am Rand des k-Raums bis auf 45° reduziert. Die Repetitionszeit betrug 200 ms und die Gesamtmesszeit 21 min.

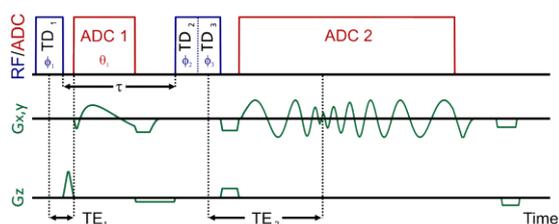


Abb. 7: Sequenzdiagramm der SQ/TQ-Sequenz.

Resultate

Birdcage-Spule und ^{23}Na Quantifizierung

Abb. 8 zeigt T_2^* -gewichtete Gradientenechobilder eines gesunden Probanden, welche mit der Patch-Antenne aufgenommen wurden. Die sagittale Schicht veranschaulicht die große longitudinale Abdeckung, welche mit der Antenne erreicht werden konnte. Es sind nur einige wenige Auslöschungen, verursacht durch destruktive Interferenz, auszumachen.

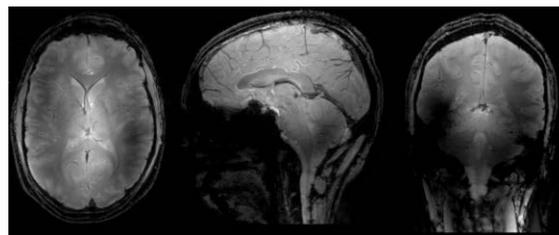


Abb. 8: T_2^* -gewichtete Gradientenechobilder aufgenommen mit der Patch-Antenne. (TE = 7 ms, TR = 250 ms, Auflösung = $1.0 \times 1.0 \times 2.5 \text{ mm}^3$)

Die B_0 -Korrektur (22) ermöglichte es Verwischungen des Signals in den Natriumbildern zu minimieren, so dass selbst Details wie zum Beispiel die Augenlinsen wieder deutlich zu erkennen sind (Abb. 9).

Nachdem alle Korrekturen für B_0 und B_1 Inhomogenitäten durchgeführt worden waren, wurden die Natriumbilder mit Hilfe des Referenzkissens in Natriumkonzentrationskarten umgerechnet. Abb. 10 zeigt Karten der Natriumgewebekonzentration im Gehirn eines gesunden Probanden. Die höchsten Werte wurden im Glaskörper des Auges und im Liquor cerebrospinalis gefunden (130-140 mM). Die Natriumkonzentrationen im Gehirn betragen circa 31 mM (weiße Masse), bzw. 35 mM (graue Masse).

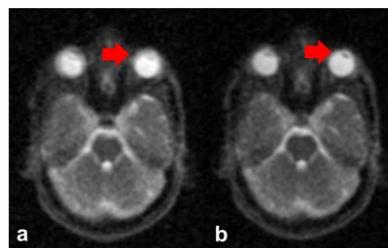


Abb. 9: Natriumbild vor (a) und nach (b) B_0 -Korrektur. Der rote Pfeil markiert eine Bildregion in der die Bildqualität durch die Korrektur deutlich erhöht werden konnte.

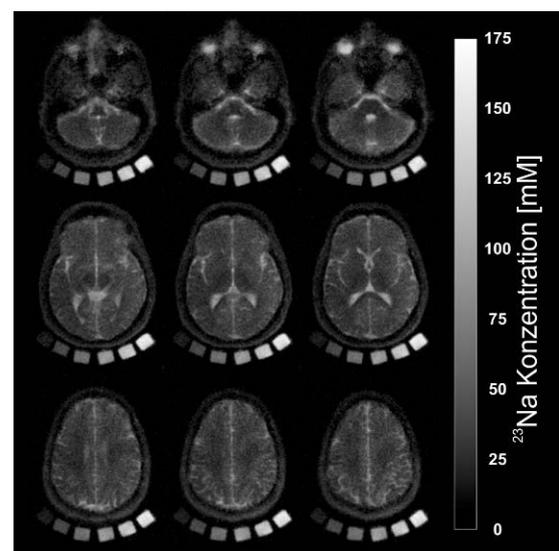


Abb. 10: Natriumgewebekonzentrationen im Gehirn eines gesunden Probanden.

Mehrkanalempfangsspule

Durch die Verwendung einer 4-Kanalsende- spule und das Hinzufügen eines Empfangshelmes reduzierte sich die Sendeeffizienz des Spulenaufbaus um etwa 17% verglichen mit der Birdcage-Spule (Abb. 11a./b.). Die Empfangseffizienz erhöhte sich jedoch um ein Vielfaches, insbesondere im äußeren Bereich. Nur im Zentrum der Spule musste ein unwesentlicher Sensitivitätsverlust verzeichnet werden (Abb. 11c./d.).

Die Intensitätskorrektur (16) ermöglichte es Signalvariationen zu beseitigen, welche durch das inhomogene Sensitivitätsprofil des Empfangshelmes hervorgerufen wurden. Die dazu benötigten Referenzbilder von der 4-Kanal-Sende/Empfangsspule und dem 27-Kanal-empfangshelm sind in Abb. 12a/b zu sehen. In Abb. 12c sind hochaufgelöste bSSFP-Bilder, welche mit Hilfe der Summe-der-Quadrate-Rekonstruktion berechnet wurden, dargestellt. Die hohen Intensitätswerte in der Nähe der Empfangsspulen konnten durch die Intensitätskorrektur gemindert werden (Abb. 12d).

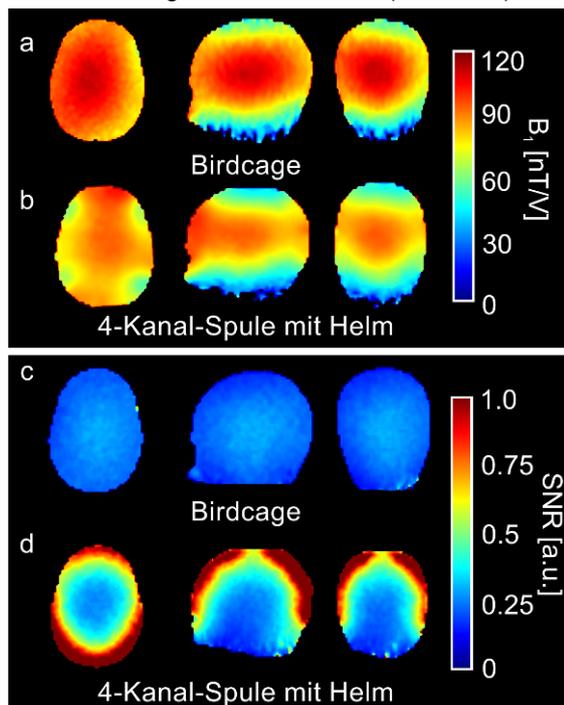


Abb. 11: Vergleich der Sende- (a./b.) und Empfangseffizienz (c./d.) der Birdcage-Spule und der Multikanal-spule in einem homogenen Phantom.

Tripel-Quanten Kohärenzen

Abb. 13a/b zeigen SQ- und TQ-Bilder eines gesunden Probanden. Durch die Modulation der Flipwinkel konnte die spezifische Absorptionsrate reduziert und somit die Repetitionszeit gekürzt werden. Dies erlaubte eine um 20% effizientere Aufnahme der Bilder bezüglich SNR verglichen mit der Standardmethode. Wegen der geringen Auflösung der TQ-Bilder

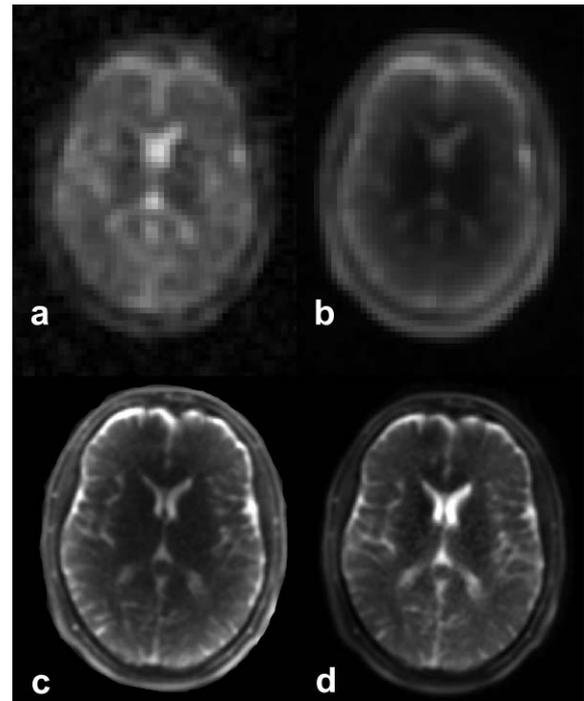


Abb. 12: Referenzbild (Auflösung $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$, Messdauer: 1 min) aufgenommen mit (a) der 4-Kanal Sende/Empfangsspule und (b) mit dem 27-Kanal-Empfangshelm. Die Intensitätsvariationen in den bSSFP-Bildern welche mit Hilfe der Summe-der-Quadrate-Rekonstruktion berechnet wurden (c), können durch Anwenden der Intensitätskorrektur (d) gemindert werden.

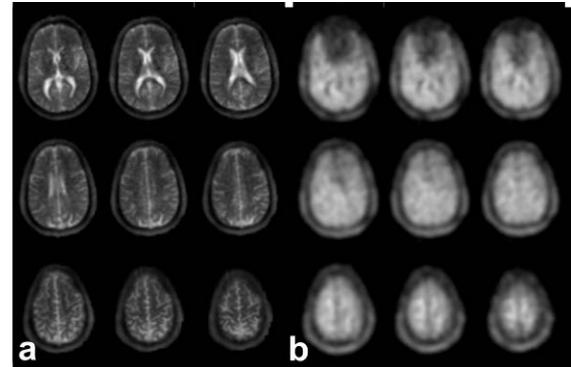


Abb. 13: SQ- (a) und TQ-Bilder (b) eines gesunden Probanden.

sind die erwarteten Signalausfälle in den Ventrikeln weniger ausgeprägt. Des Weiteren führten starke B_0 -Variationen über den Nasennebenhöhlen zu Auslöschungen im TQ-Signal. Diese konnten auch durch die B_0 -Korrektur nicht wiederhergestellt werden. Nichtsdestotrotz konnte bei 9,4 T eine deutlich höhere räumliche Auflösung für die TQ-Bilder erreicht werden als bei niedrigeren Feldstärken.

Diskussion und Fazit

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass es möglich ist eine Spulenkonfiguration für 9,4 T zu designen, welche sowohl die Natrium- als auch die Protonenfrequenz unterstützt. Weil die Optimierung der X-Kern-Spule

immer Vorrang hat, müssen bei der Gestaltung der Protonenspule Abstriche gemacht werden. Jedoch ist dies in den meisten Fällen unerheblich, da ausreichend Signal zur Verfügung steht und keine hohe Effizienz der Spule für die typischen Anwendungen, wie B_0 -Shimming und Lokalisierungsmessungen, vonnöten ist.

Selbst mit einer einfachen Birdcage-Spule und einer optimierten Sequenz war es möglich quantitative Natriumbilder mit einer vorher unerreichten Sensitivität (SNR pro Zeiteinheit) aufzunehmen. Durch die Verwendung der oben beschriebenen Mehrkanalspule kann die Effizienz noch weiter gesteigert werden.

Obwohl 9,4 Tesla einen großen Vorteil bezüglich SNR bietet, ergeben sich auch neue Herausforderung. Die Inhomogenitäten des B_0 - und B_1 -Feldes können bei UHF nicht mehr vernachlässigt werden und bedürfen angemessener Korrekturverfahren. Des Weiteren erschweren hohe spezifische Absorptionsraten die Anwendung von einigen Bildgebungsverfahren wie z.B. der TQ-Filterung.

Nichtsdestotrotz können bei 9.4 Tesla in akzeptabler Messdauer Natriumbilder mit ausreichender Auflösung für klinische Anwendungen aufgenommen werden. In dieser Arbeit wurden ausschließlich gesunde Probanden gemessen. Jedoch ermutigen die erzielten Ergebnisse dazu die erarbeiteten Methoden zukünftig in Patienten zu erproben um deren Nutzen für die Diagnose und Verlaufsüberwachung von Krankheiten zu bestimmen.

Referenzen

- Pohl HR, Wheeler JS, Murray HE. "Chapter 2. Sodium and Potassium in Health and Disease". In: *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*. Springer 2013. pp. 29–47.; 2013.
- Inglese M, Madelin G, Oesingmann N, Babb JS, Wu W, Stoeckel B, Herbert J, Johnson G. Brain tissue sodium concentration in multiple sclerosis: a sodium imaging study at 3 tesla. *Brain* 2010;133:847–57.
- Ouwerkerk R, Bleich K, Gillen J. Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with ^{23}Na MR imaging. *Radiology* 2003;23:529–537.
- Ra JB, Hilal SK, Cho ZH. A method for in vivo MR imaging of the short T2 component of sodium-23. *Magn. Reson. Med.* 1986;3:296–302.
- Boada FE, Gillen JS, Noll DC, Shen GX, Thulborn KR. Data acquisition and postprocessing strategies for fast quantitative sodium imaging. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 1997;8:544–550.
- T HH, Todd BP, Fieno DS, Fitzgerald SW, Judd RM. Theoretical Basis for Sodium and Potassium MRI of the
- Shen GX, Boada FE, Thulborn KR. Dual-frequency, dual-quadrature, birdcage RF coil design with identical B_1 pattern for sodium and proton imaging of the human brain at 1.5 T. *Magn. Reson. Med.* 1997;38:717–725.
- Mirkes CC, Hoffmann J, Shajan G, Pohmann R, Scheffler K. High-resolution quantitative sodium imaging at 9.4 Tesla. *Magn. Reson. Imaging* 2015;73:342–351.
- Hoffmann J, Shajan G, Budde J, Scheffler K, Pohmann R. Human brain imaging at 9.4 T using a tunable patch antenna for transmission. *Magn. Reson. Med.* 2013;69:1494–1500.
- Qian Y, Zhao T, Zheng H, Weimer J, Boada FE. High-resolution sodium imaging of human brain at 7 T. *Magn. Reson. Med.* 2011;000:1–7.
- Stollberger R, Wach P, McKinnon G, Justich E, Ebner F. RF-field mapping in vivo. In: *Proceedings of the 7th Annual Meeting of ISMRM, San Francisco, California, USA, 1988*. Abstract 106.
- Shajan G, Mirkes C, Buckenmaier K, Hoffmann J, Pohmann R, Scheffler K. Three-layered radio frequency coil arrangement for sodium MRI of the human brain at 9.4 Tesla. *Magn. Reson. Med.* 2015 doi: 10.1002/mrm.25666.
- Roemer PB, Edelstein W a, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn. Reson. Med.* 1990;16:192–225.
- Wiggins GC, Triantafyllou C, Potthast a., Reykowski a., Nittka M, Wald LL. 32-Channel 3 tesla receive-only phased-array head coil with soccer-ball element geometry. *Magn. Reson. Med.* 2006;56:216–223.
- Wiggins G, Zhang B, Lattanzi R, Chen G, Sodickson D. The electric dipole array: an attempt to match the ideal current pattern for central SNR at 7 Tesla. In: *In Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM, Melbourne, Australia, 2012*. Abstract 541.
- Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn. Reson. Med.* 1999;42:952–62.
- Dizon JM, Tauskela JS, Wise D, Burkhoff D, Cannon PJ, Katz J. Evaluation of Triple-Quantum-Filtered ^{23}Na NMR in Monitoring of Intracellular Na Content in the Perfused Rat Heart: Comparison of Intra- and Extracellular Transverse Relaxation and Rpectral Amplitudes. *Magn. Reson. Med.* 1996;35:336–345.
- Hancu I, Boada FE, Shen GX. Three-dimensional triple-quantum-filtered ^{23}Na imaging of in vivo human brain. *Magn. Reson. Med.* 1999;42:1146–54.
- Fiege DP, Romanzetti S, Mirkes CC, Brenner D, Shah NJ. Simultaneous single-quantum and triple-quantum-filtered MRI of ^{23}Na (SISTINA). *Magn. Reson. Imaging* 2013;69:1691–6.
- Fleysher L, Oesingmann N, Inglese M. B_0 inhomogeneity-insensitive triple-quantum-filtered sodium imaging using a 12-step phase-cycling scheme. *NMR Biomed.* 2010;23:1191–8.
- Matthies C, Nagel AM, Schad LR, Bachert P. Reduction of $B(0)$ inhomogeneity effects in triple-quantum-filtered sodium imaging. *J. Magn. Reson.* 2010;202:239–44.
- Chen W, Sica CT, Meyer CH. Fast conjugate phase image reconstruction based on a Chebyshev approximation to correct for B_0 field inhomogeneity and concomitant gradients. *Magn. Reson. Med.* 2008;60:1104–11.

Hochsensitive NMR von Xenon-Komplexen in Biomembran-Modellsystemen: rationales Design einer neuen Kontrastmittelklasse

Matthias Schnurr

Biosensorimaging, Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Berlin, Deutschland

Abstract: Sensitivity, the everlasting challenge of MRI, can be overcome by the xenon Hyper-CEST approach. In this project, this highly sensitive method is first used to investigate favorable biomembrane conditions (in particular with respect to membrane fluidity) to optimize saturation transfer of exchangeable xenon in hydrophobic environments. This fosters i) advanced understanding of the Hyper-CEST effect in biological environment and ii) the design of a biocompatible liposomal carrier system as a very sensitive, selective contrast agent for cellular labelling. The insights are crucial steps for Hyper-CEST towards the first in vivo applications.

Zusammenfassung: Geringe Sensitivität, die große Limitation der MRT, kann mittels Xenon Hyper-CEST überwunden werden. In diesem Projekt wird die hohe Sensitivität von Hyper-CEST zum ersten Mal dazu benutzt, Biomembraneigenschaften (insbesondere deren Fluidität) zu untersuchen, um den Sättigungstransfer von Xenon in hydrophoben Umgebungen zu optimieren. Dies ermöglicht i) die korrekte Interpretation des Hyper-CEST-Effekts in biologischen Material und ii) das Designen eines biokompatiblen liposomalen Trägersystems, das als selektives Kontrastmittel zur Zellmarkierung dient. Die Erkenntnisse sind unabdingbare Schritte für Hyper-CEST hin zu den ersten Hyper-CEST-Anwendungen in vivo.

Krankheiten frühzeitig und ausreichend spezifisch zu erkennen ist von großer Bedeutung, um in deren Verlauf rechtzeitig einzugreifen und Therapieerfolge zu kontrollieren. Dazu bedarf es idealerweise einer Technik zur Detektion von Biomarkern, die in etwa nanomolarer Konzentration vorliegen. Dies ist mit konventioneller MR-Bildgebung aufgrund der geringen Spin-Polarisation der Wasserprotonen und der damit verbundenen geringen Sensitivität nicht möglich.

Xenon-Atome (^{129}Xe) stellen sehr sensitive und spezifische Sonden für NMR-Anwendungen dar. Eine deutlich erhöhte Xe-Spin-Polarisation kann durch deren Hyperpolarisation erreicht werden. Dies führt zu einer ca. $10^4 - 10^5$ -fachen Signalverstärkung im Vergleich zur thermischen Xe-Spin-Polarisation und ermög-

licht Studien über die Wechselwirkung des Edelgases mit anderen Molekülen in Lösung bei geringer Xe-Spin-Dichte. Reversible Bindungsprozesse der Xe-Atome an Makromoleküle und der damit verbundene chemische Austausch erlaubt eine weitere Signalverstärkung um ca. 10^3 . Dies geschieht durch gezielte Depolarisation der kurzzeitig gebundenen Xe-Atome und ist als Hyper-CEST-Methode bekannt(1). Sie beruht auf dem gleichen Prinzip wie ein klassisches Sättigungstransferexperiment mittels chemisch austauschenden Protonen (engl. chemical exchange saturation transfer, abgekürzt CEST), nutzt aber zusätzlich den Nichtgleichgewichtszustand der Hyperpolarisation aus.

Die für Hyper-CEST benötigten Xe-bindenden Makromoleküle können chemisch so modifiziert werden, dass sie an krankheitsspezifische Biomarker binden. Dabei sind sie in nanomolarer Konzentration detektierbar. Das hierfür am häufigsten verwendete Makromolekül ist Cryptophan-A (CrA). CrA ist sehr hydrophob und interagiert dadurch bevorzugt mit lipophilen Umgebungen. Dies führt zu unspezifischer Einlagerung von CrA in die Zellmembran, die die gezielte Wechselwirkung mit Biomarkern dominieren kann (2). Hieraus ergab sich lange die Annahme, dass nur mit Hilfe aufwendiger chemischer Modifikationen von CrA eine unerwünschte unspezifische Wechselwirkung minimiert werden kann.

In diesem Projekt wird gezeigt, dass die Lipophilie der CrA-Moleküle jedoch von Vorteil ist und ein systematisches Verständnis des Hyper-CEST-Signalaufbaus erlaubt. Dies ist zunächst notwendig, um zukünftige Hyper-CEST-MR-Studien mit Zellen oder in vivo korrekt zu interpretieren. Darüber hinaus erlaubt dieser Ansatz aber auch, ein liposomales Trägersystem zur Markierung von Zellen im nanomolaren Bereich biokompatibel, spezifisch und effektiv zu entwickeln. Ein systematisches Verständnis des Hyper-CEST-Signalaufbaus in Biomembranen ist daher von doppelter Bedeutung. Hiermit können in Zukunft aufwendige chemische Modifikationen am Makromolekül CrA als Kontrastmittel umgangen werden.

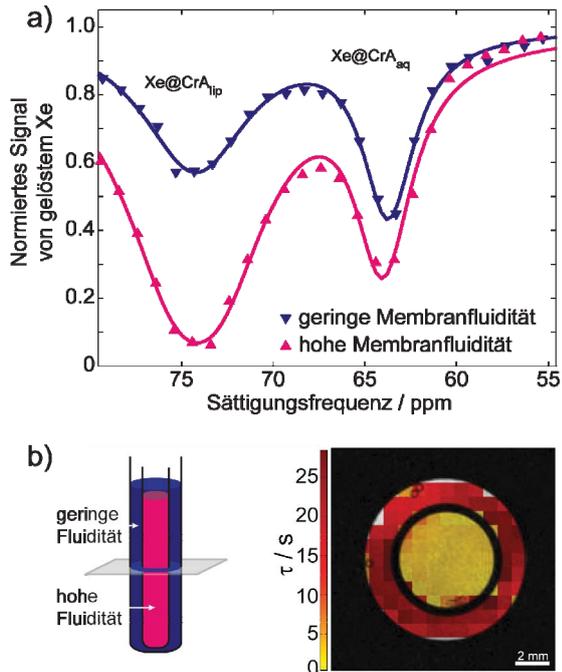


Abb. 1: a) Hyper-CEST-Spektren von zwei unterschiedlichen Biomembran-Modellsystemen mit hoher (POPC) und niedriger (DPPC) Fluidität. Die linke Xe-Resonanz wird durch CrA-Moleküle, die in der jeweiligen Biomembran eingebettet sind, erzeugt. Die Tiefe der Resonanz hängt stark von der Fluidität der Biomembran ab – je höher die Fluidität, desto tiefer ist die Resonanz aufgrund des effektiveren Hyper-CEST-Signalaufbaus. (b) MRT-Kontrastgenerierung mittels der Hyper-CEST-Depolarisierungszeit τ basierend auf der Biomembranfluidität. Das innere Kompartiment weist eine 7-fach geringere Depolarisierungszeit auf, verglichen mit dem äußeren Kompartiment. Der Unterschied ist auf den Unterschied der Biomembranfluidität zurückzuführen. Dies könnte in Zukunft zum Beispiel erlauben, einen Tumor anhand seiner veränderten Membraneigenschaften gegenüber gesundem, den Tumor umgebendes, Gewebe zu detektieren.

Als nicht-polares Atom, lagert sich auch Xe vorzugsweise in Lipidumgebungen ein. Der Unterschied der chemischen Verschiebung zwischen Lipid-assoziiertem und gelöstem Xe beträgt allerdings nur 2 – 3 ppm, was in Kombination mit einem schnellen Austausch zwischen den beiden Umgebungen nur sehr schwer auflösbar ist und gezielte Studien zu Eigenschaften von Biomembranen mittels unkomplexiertem Xe erschwert. Befindet sich jedoch das Makromolekül CrA ebenfalls in beiden Umgebungen, können Xe Atome temporär darin gebunden werden, was aufgrund von Abschirmungseffekten durch CrA zu einem Signalunterschied von ca. 10 ppm zwischen den Signalen der Lipid- und der Wasser-Phase führt.

Abbildung 1a) zeigt Hyper-CEST-Spektren von zwei Biomembran-Modellsystemen mit unterschiedlicher Fluidität und verdeutlicht die chemische Verschiebungsdifferenz von 10 ppm,

hervorgerufen durch die Einlagerung der CrA-Makromoleküle in die Lipidumgebung. In einem Hyper-CEST-Spektrum werden NMR Resonanzen praktisch invertiert und mit zusätzlichem ca. 10^3 -fachem Signalgewinn abgebildet. Die Verstärkung wird durch den Xe-Austausch hervorgerufen, wobei die Kinetik von den Parametern der Mikro-Umgebung abhängt. Dadurch erlaubt die Hyper-CEST-Methodik, Biomembransysteme aufgrund ihrer Fluidität zu unterscheiden. In dem gezeigten Fall erzeugt die niedrige Fluidität von Biomembran-Modellsystemen mit gesättigten Fettsäuren (DPPC) eine schwächere Hyper-CEST-Resonanz im Vergleich zu Systemen hoher Fluidität, wie sie in Biomembranen mit ungesättigten Fettsäuren (POPC) zu finden ist (3,4).

Neben der unterschiedlichen Intensität der Hyper-CEST-Resonanzen erlauben Unterschiede in der Membranfluidität, einen neuartigen Kontrast in den MRT-Daten zu generieren (Abbildung 1b). Dies basiert auf der Analyse der Resonanzen bei 74 ppm mittels deren Depolarisierungszeiten (vergleichbar mit Fluoreszenzlebensdauern in optischen Experimenten). Die Depolarisierungszeiten sind über eine inverse Laplace-Transformation erhältlich, nachdem ein Datensatz mit inkrementeller Sättigung der Resonanz bei 74 ppm aufgenommen wurde. Bildbereiche mit niedrigen Depolarisierungszeiten repräsentieren hohe Fluidität der Biomembransysteme, hohe Depolarisierungszeiten dagegen niedrige Fluidität. Ein weiterer Vorteil der Analyse der Depolarisierungszeiten gegenüber der direkten Analyse des Hyper-CEST-Effekts einer bestimmten Resonanzfrequenz ist, dass Resonanzen mit derselben spektralen Frequenz anhand charakteristischer Depolarisierungszeiten unterschieden werden. Eine Analyse der T_1 -Relaxationszeiten würde hier keine Aufschlüsse liefern, da der Einfluss der Membranfluidität auf diese zu gering ausfällt.

Die Abhängigkeit der Depolarisierungszeit der Hyper-CEST-Resonanzen von der Fluidität kann auch dazu genutzt werden, um andere Parameter der Membran-Steifigkeit, wie etwa den Cholesteringehalt von Biomembran-Modellsystemen quantitativ zu bestimmen. In Systemen, die eine hohe Fluidität besitzen, bewirkt Cholesterin eine Festigung und damit verbunden eine Verringerung der Fluidität. Abbildung 2 zeigt die in dieser Arbeit erstmals gemessene lineare Abhängigkeit der Depolarisierungszeit vom Cholesteringehalt innerhalb des biologisch relevanten Bereichs, der bis zu 50 mol-% betragen kann. Diese Abhängigkeit könnte in Zukunft dazu benutzt werden, um zum Beispiel den Cholesteringehalt in Gewebe nicht-invasiv zu bestimmen (5).

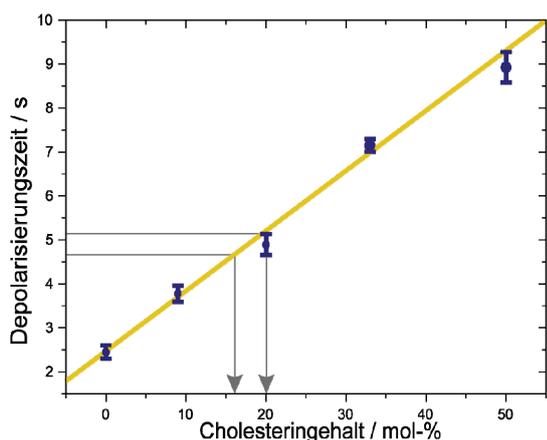


Abb 2: Abhängigkeit der Xe-Depolarisierungszeit vom Cholesteringehalt in Biomembran-Modellsystemen aus POPC. Die Reproduzierbarkeit der Methode ist durch drei unabhängige Messungen veranschaulicht, die zu relativ kleinen Fehlerbalken führt. Dies erlaubt die Bestimmung des Cholesteringehalts mit einer Genauigkeit von bis zu 5 mol-%.

Aufbauend auf dem Verständnis der Abhängigkeit des Hyper-CEST-Effekts von den Membran-Eigenschaften erlaubt die Einbettung von CrA in liposomale Trägersysteme (welche zum Teil schon in der Klinik angewendet werden) das rationale Design einer neuen Kontrastmittelklasse. Solche Trägersysteme können zur selektiven Zellmarkierung genutzt werden, um Kontrastmittel oder auch Wirkstoffe gezielt an einen bestimmten Ort im Gewebe zu transportieren. Sie bestehen aus einer POPC-Biomembran, für die ein schneller Hyper-CEST-Aufbau identifiziert wurde und in die unterschiedlichen Einheiten zur spezifischen Zellmarkierung verankert werden können. Als solche Einheiten dienen beispielsweise Antikörper oder auch Peptide. In diesem Projekt wurden Arginin-reiche, negativ geladene Peptide synthetisiert und in diese Biomembran mit hoher Fluidität verankert. Damit lassen sich spezifisch Hirn-Endothelzellen ansteuern und durch die Inkorporation von CrA in die Trägersysteme Hyper-CEST-Messungen durchführen(6). Neben dem Vorteil, aufwendige chemische Modifizierungen an CrA geschickt zu umgehen, schirmt das liposomale Trägersystem die zytotoxische Wirkung von nacktem CrA gegenüber Zellen effektiv ab. Darüber hinaus erzeugt das Trägersystem eine lokal erhöhte CrA Konzentration, was zu einem sehr effizienten Hyper-CEST-Effekt führt. Dies wird durch weitere vorteilhafte Eigenschaften wie den beschleunigten Xe-Austausch in Lipidumgebung verstärkt.

Abbildung 3 zeigt die Spezifität der liposomalen Trägersysteme in der Hyper-CEST-MRT

für humane Hirn-Endothelzellen gegenüber humanen Endothelzellen der Aorta, die als Kontrolle dienen. Das innere Kompartiment des Phantoms, das die Hirn-Endothelzellen beinhaltet, weist mit ca. 70 % einen deutlich erhöhten Hyper-CEST-Effekt auf, als das äußere Kompartiment, das die Kontroll-Zellen enthält (Hyper-CEST-Effekt ca. 20 %). Das MR-Bild wurde durch eine RARE-Sequenz mit einer in-plane-Auflösung von 0.4 mm² (Schichtdicke: 20 mm) erzeugt. Im inneren Kompartiment betrug die liposomale Trägersystemkonzentration nur 1 nM, welche mittels komplementären Fluoreszenzmessungen bestimmt wurde. Diese Konzentration zur zellspezifischen Unterscheidung ist ca. 10⁴-fach geringer als die konventioneller Gd-Kontrastmittel und illustriert das herausragende Potential, unterschiedliche Krankheitsbilder in deren Frühentwicklung aufspüren zu können. Weiterhin ist eine geringe Kontrastmittelkonzentration auch entscheidend, um eventuelle Immunantworten so gering wie möglich zu halten.

Die erlangten Ergebnisse zeigen, dass Hyper-CEST angewendet werden kann, um dynamische Aspekte der Biomembranen zu untersuchen, die im Weiteren gezielt für die Entwicklung von Kontrastmitteln genutzt werden können. Weiterhin werden die Ergebnisse entscheidend sein, um Hyper-CEST-Daten von biologischen Systemen korrekt zu interpretieren, da zum Beispiel die Biomembrandynamik relevante Kontrastmittelparameter wie die Konzentrationsbestimmung beeinflussen kann.

Insbesondere durch die Entwicklung des liposomalen Trägersystems bringt dieses Projekt die Hyper-CEST-Methodik einen Schritt näher zur in vivo Anwendung. Ein großer Vorteil der Hyper-CEST-Methode verbunden mit den liposomalen Trägersystemen gegenüber anderen Hyperpolarisationsmethoden in der Diagnostik ist, dass die Verabreichung des Kontrastmittels unabhängig von der Xenonanlieferung ist, was die Studien räumlich und zeitlich flexibler gestaltet. Die Funktionalisierung des Trägersystems bietet die Möglichkeit zu einem Plattform-ähnlichen Design, was eine vielseitige Verwendung erlaubt.(7) Die Hyper-CEST-MRT hat damit das Potential, als komplementäre diagnostische Bildgebungsmethode zu fungieren und damit die Diagnose und Therapie von verschiedenen Krankheiten zu erleichtern und zum Verständnis über deren Entwicklung beizutragen.

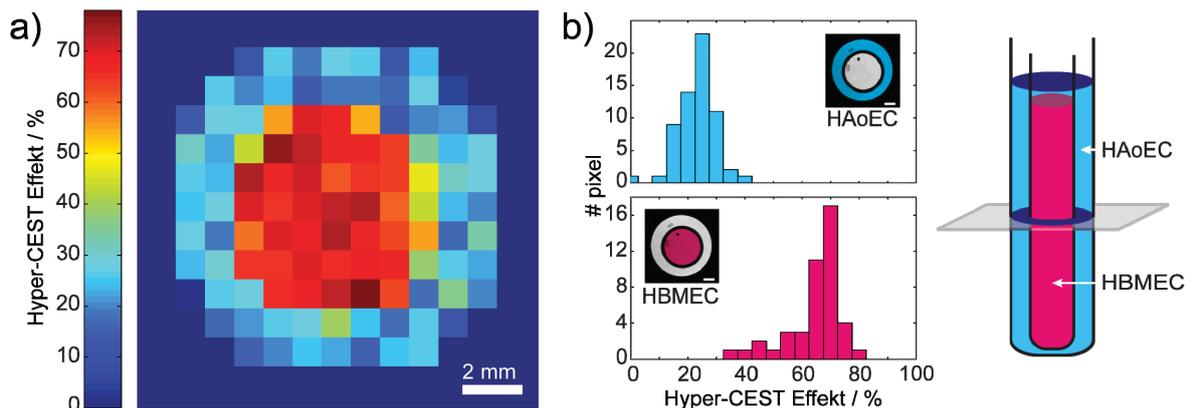


Abb 3: a) Hyper-CEST-MRT von human Hirndothelzellen (HBMEC) im inneren Kompartiment und humanen Endothelzellen der Aorta (HAoEC) im äußeren Kompartiment, beide inkubiert mit 13 nM des synthetisierten liposomalen Trägersystems. b) Histogramm der Pixel im äußeren (oben) und inneren Kompartiments in Abhängigkeit vom Hyper-CEST-Effekt.

References

1. Schröder L, Lowery TJ, Hilty C, Wemmer DE, Pines A. Molecular Imaging Using a Targeted Magnetic Resonance Hyperpolarized Biosensor. *Science* 2006;314(5798):446-449.
2. Boutin C, Stopin A, Lenda F, Brotin T, Dutasta J-P, Jamin N, Sanson A, Boulard Y, Leteurtre F, Huber G, Bogaert-Buchmann A, Tassali N, Desvaux H, Carrière M, Berthault P. Cell uptake of a biosensor detected by hyperpolarized ^{129}Xe NMR: The transferrin case. *Biorg Med Chem* 2011;19(13):4135-4143.
3. Schnurr M, Witte C, Schröder L. Functionalized ^{129}Xe as a potential biosensor for membrane fluidity. *PCCP* 2013;15(34):14178-14181.
4. Sloniec J, Schnurr M, Witte C, Resch-Genger U, Schröder L, Hennig A. Biomembrane Interactions of Functionalized Cryptophane-A: Combined Fluorescence and ^{129}Xe NMR Studies of a Bimodal Contrast Agent. *Chemistry – A European Journal* 2013;19(9):3110-3118.
5. Schnurr M, Witte C, Schröder L. Depolarization Laplace Transform Analysis of Exchangeable Hyperpolarized ^{129}Xe for Detecting Ordering Phases and Cholesterol Content of Biomembrane Models. *Biophys J* 2014;106(6):1301-1308.
6. Schnurr M, Sydow K, Rose HM, Dathe M, Schröder L. Brain Endothelial Cell Targeting Via a Peptide-Functionalized Liposomal Carrier for Xenon Hyper-CEST MRI. *Advanced Healthcare Materials* 2015;4(1):40-45.
7. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery* 2005;4(2):145-160.

Magnetresonanz-Elastographie im Tiermodell der Multiplen Sklerose

Katharina Schregel,^{1,2,*} Ralph Sinkus³, Dirk Petersen² und Jens Würfel^{1,4,5}

¹ Institut für Neuroradiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland.

² Institut für Neuroradiologie, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland.

³ Imaging Sciences Biomedical Engineering Division, King's College London, London, Großbritannien.

⁴ MIAC AG, Basel, Schweiz.

⁵ NeuroCure, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

*katharina.schregel@med.uni-goettingen.de

Abstract: Magnetic Resonance Elastography is a novel tool to quantify biomechanical tissue properties in vivo. In this study, we evaluated the viscoelasticity of the brain parenchyma in an animal model of multiple sclerosis and correlated the results to extensive histopathological analyses. We showed that viscoelasticity changes with demyelination and reorganisation of the extracellular matrix. They are independent from other inflammatory changes. Hence, Magnetic Resonance Elastography seems to be a valuable tool to diagnose and monitor patients with Multiple Sclerosis.

Zusammenfassung: Magnetresonanz-Elastographie ist ein innovatives Bildgebungsverfahren, mit dem die objektive Quantifizierung biomechanischer Eigenschaften in vivo gelingt. In dieser Studie wurde die zerebrale Viskoelastizität in einem Tiermodell der Multiplen Sklerose untersucht und mit ausführlichen histologischen Analysen verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die viskoelastischen Gewebeeigenschaften durch Demyelinisierung in Verbindung mit Reorganisation der Extrazellulärmatrix beeinflusst werden, aber weitgehend unabhängig von anderen entzündlichen Veränderungen sind. Somit liefert die Magnetresonanz-Elastographie sensitive Parameter für Diagnose, Verlaufsbeurteilung und Therapieüberwachung von Patienten mit Multipler Sklerose.

Einleitung

Seit den Anfängen der Medizin nutzen Ärzte die manuelle Palpation, um Krankheiten auf einfache Art und Weise zu detektieren. Viele Erkrankungen führen zu einer Veränderung der Gewebestruktur, die sich auf die biomechanischen Eigenschaften auswirken. Daher können Ärzte pathologische Gewebeveränderungen häufig ertasten. Die Palpation des Gehirns blieb allerdings lange Zeit Neurochirurgen und Neuropathologen vorbehalten, weil die Kalotte das Hirngewebe vor

der tastenden Hand des Mediziners abschirmt. Seit kurzem wurde mit der Magnetresonanz-Elastographie (MRE) jedoch eine Methode zur „virtuellen Palpation“ des Hirngewebes entwickelt, die die Beurteilung der mechanischen Eigenschaften des Hirn-parenchyms nicht-invasiv in vivo ermöglicht. Bei der MRE werden mechanische Scherwellen in das zu untersuchende Organ eingekoppelt. Ihre Ausbreitung und die damit einhergehende Verlagerung von Gewebebestandteilen können im MRT dargestellt werden, so dass objektive Rückschlüsse auf die biomechanischen Gewebeeigenschaften möglich sind.

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige neuroinflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die zu einer Demyelinisierung und zu axonalen sowie neuronalen Schäden an Gehirn und Rückenmark führt [1]. Es ist anzunehmen, dass diese Veränderungen Einfluss auf die zerebrale Biomechanik nehmen und sich daher mittels MRE quantifizieren lassen. Erste MRE-Untersuchungen von MS-Patienten ergaben Hinweise, dass z.B. De- und Remyelinisierung mit Hilfe der MRE abgebildet werden können [2].

Unklar blieb jedoch, welche zellulären oder molekularen Mechanismen den beobachteten Veränderungen zugrunde liegen. Daher untersuchten wir die zerebrale Biomechanik MR-elastographisch in einem Mausmodell der MS. Ziel war es, einen MRE-Parameter zu identifizieren, der spezifisch für Krankheitsprozesse im Rahmen der MS ist und so Diagnostik und Therapieüberwachung verbessern könnte.

Material und Methoden

In dem von uns verwendeten Tiermodell wird durch das Füttern des Kupfer-Chelators Cuprizone eine reversible Demyelinisierung verursacht, die ähnlich auch in der MS vorkommt. Zwei Gruppen von jeweils zehn C57BL/6-Mäusen erhielten der Nahrung

zugemischtes Cuprizone. Bei der ersten Gruppe wurde diese Diät zur Erzeugung einer chronischen Demyelinisierung über zwölf Wochen beibehalten, während das Cuprizone in einer anderen Gruppe nach neun Wochen abgesetzt wurde, um eine Remyelinisierung zu ermöglichen. Beide Gruppen wurden mit gesunden Kontrolltieren gleichen Alters und Geschlechts verglichen. In dreiwöchigen Abständen führten wir in einem 7T Kleintier-MRT sowohl MRE- als auch herkömmliche MRT-Messungen in T2-Wichtung durch (Abb.1).

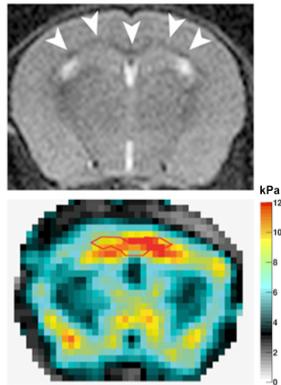


Abb.1: T2w-Bild (oben) und entsprechende Visko-elasticitätskarte (unten) desselben Versuchstiers. Markierung des Corpus callosums mit Pfeilspitzen bzw. roter Umrandung [3] (modifiziert nach Fig. 1).

Die MRE-Daten wurden nach bekannten Algorithmen rekonstruiert [4] und die Parameter Viskoelastizität $|G^*|$ sowie der Phasenwinkel γ berechnet. Nach jedem Untersuchungszeitpunkt wurden die Gehirne von zwei bis drei Tieren jeder Gruppe entnommen und umfangreich histologisch analysiert. Hier sind Demyelinisierungsgrad, Extrazellulärmatrix, Infiltration und Aktivierung von Immunzellen sowie die Intaktheit von Axonen und Neuronen mittels konventioneller Färbungen und immunhistochemischer bzw. immunfluoreszenter Methoden untersucht worden.

Ergebnisse

In Kontrolltieren nahm die relative T2w-Signal-Intensität mit zunehmendem Alter ab, während es zu einer Zunahme der Viskoelastizität $|G^*|$ kam. Der Phasenwinkel γ blieb über den Untersuchungszeitraum unverändert (Abb.2). Ebenso blieben der Myelinisierungsgrad und die Struktur der Extrazellulärmatrix konstant. Es kam weder zu immunologischen Veränderungen noch traten Schäden an Axonen oder Neuronen auf.

Im Gegensatz dazu führte das Füttern von Cuprizone zu einer konstanten Zunahme der relativen T2w-Signal-Intensität. Die Visko-

elastizität $|G^*|$ zeigte einen zweiphasigen Verlauf. Zunächst stiegen die Werte analog zu denen der Kontrolltiere an, wenn auch in einem geringeren Ausmaß. Dann kam es allerdings zu einem signifikanten Abfall. Die Werte des Phasenwinkels γ fielen reziprok zur relativen T2w-Signal-Intensität kontinuierlich ab (Abb.2).

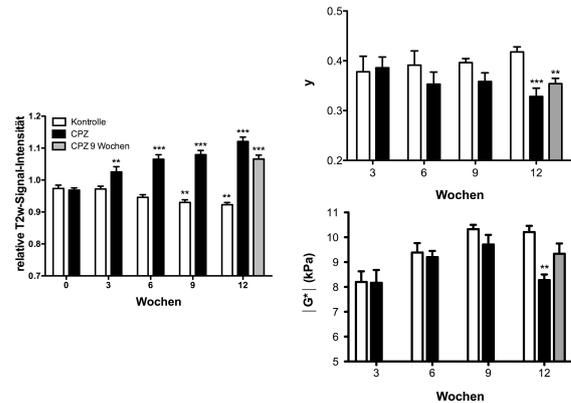


Abb. 2: Graphische Darstellung der MRT- und MRE Parameter in Kontrollen (weiß), in Cuprizone behandelten Tieren (schwarz) und der Gruppe, welche die Cuprizone-Diät nach neun Wochen unterbrach (grau) [3] (modifiziert nach Fig. 2).

Unter Cuprizone-Behandlung kam es zu einer deutlichen stetig voranschreitenden Demyelinisierung, welche nach zwölf Wochen nahezu komplett war. Daneben konnte ein progredienter Umbau der Extrazellulärmatrix mit zunehmender Zerstörung ihrer Struktur beobachtet werden. In Cuprizone-behandelten Tieren konnte zusätzlich eine geringe Infiltration von T-Zellen nachgewiesen werden, welche nach drei Wochen am ausgeprägtesten war. Zusätzlich nahm die Anzahl aktivierter Makrophagen und Mikroglia sowie Astroglieose signifikant zu, jeweils mit maximaler Ausprägung nach neun Wochen. Die Cuprizone-Diät führte zwar zu einer Störung des axonalen Transportes, ein relevanter neuronaler Schaden wurde jedoch nicht erzeugt.

Sämtliche der in den mit Cuprizone behandelten Versuchstieren beobachteten Vorgänge waren nach Absetzen des Neurotoxins und Umstellung auf herkömmliche Nahrung zumindest teilweise rückläufig.

Diskussion

Die Abnahme der relativen T2w-Signal-Intensität bei gleichzeitiger Zunahme der Viskoelastizität $|G^*|$ in Kontrolltieren kann als Hinweis auf nach der Geburt ablaufende Reifungsvorgänge des Gehirns gewertet

werden, die vor allem Reorganisationsprozesse der Extrazellulärmatrix umfassen.

Die durch Cuprizone hervorgerufenen Veränderungen der MRT- und MRE-Parameter korrelieren mit dem Myelinisierungsgrad und den Veränderungen der Extrazellulärmatrix. Sowohl die relative T2w-Signal-Intensität als auch der Phasenwinkel γ zeigen den gleichen Zeitverlauf wie Demyelinisierung und Degradierung der Extrazellulärmatrix. Die relative T2w-Signal-Intensität ändert sich jedoch auch in den Kontrolltieren, in denen die Extrazellulärmatrix im Rahmen der physiologischen Reifung reorganisiert wird. Daher scheint der Phasenwinkel γ ein spezifischerer Parameter für den Myelinisierungsgrad zu sein.

Dagegen wird die Viskoelastizität $|G^*|$ von zwei unterschiedlichen Mechanismen beeinflusst. Einerseits führen Reifungsvorgänge zu einem Anstieg. Andererseits bedingt eine extra-axonale Reorganisation, die durch Demyelinisierung und Zerstörung der strukturellen Integrität der Extrazellulärmatrix verursacht wird, eine signifikante Reduktion der Werte von $|G^*|$.

Die unter Cuprizone-Diät aufgetretenen entzündlichen Veränderungen sowie die transiente Störung des axonalen Transports haben keinen Einfluss auf die MRT- und MRE-Parameter. Zelluläre Infiltration und Aktivierung von Immunzellen erreichen ihren Höhepunkt, bevor sich die Biomechanik signifikant wandelt. Auch die Beeinflussung der Axone weist eine andere Kinetik auf.

Zusammenfassend konnten in diesem Tiermodell zum ersten Mal strukturelle und molekulare Mechanismen identifiziert werden, die der zerebralen Biomechanik zugrunde liegen.

Ausblick

MRE bietet damit neue sensitive Parameter für die MS-Diagnostik und Verlaufsbeobachtung, die helfen können, eine häufig bestehende Diskrepanz zwischen klinischem und radiologischem Erscheinungsbild zu verringern.

Literatur

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-1517.
2. Wuerfel J, Paul F, et al. MR-elastography reveals degradation of tissue integrity in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2010; 49:2520-2525.
3. Schregel, K, Tysiak née Wuerfel E et al. Demyelination reduces brain parenchymal stiffness quantified in vivo by magnetic resonance elastography. *PNAS* 2012; 109: 6650-6655.
4. Green MA, Bilston LE, Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography. *NMR in biomedicine*, 2008; 21:755-764.

Entwicklung quantitativer Methoden für die Gewebecharakterisierung des Herzmuskels mittels Magnetresonanztomographie bei 1.5 Tesla

Sebastian Weingärtner,^{1,2,*}

¹ Computerunterstützte Klinische Medizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

² Cardiac MR Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA

*sebastian.weingaertner@medma.uni-heidelberg.de

Abstract: Myocardial T_1 mapping is an emerging technique that shows promise as a non-invasive biomarker for diffuse fibrosis and various cardiomyopathies. However, while increasing evidence of clinical utility is provided, technical possibilities remain limited. In this work novel imaging techniques were introduced to enable more accurate and precise T_1 mapping, volumetric coverage and free-breathing measurements, to foster the integration of T_1 mapping in clinical routine.

Zusammenfassung: T_1 -Messungen am Herzen stellen einen vielversprechenden Biomarker für diffuse Fibrose und eine Vielzahl weiterer Herzerkrankungen dar. Obwohl zunehmend Daten den klinischen Nutzen der Methode belegen, bleiben die technischen Möglichkeiten limitiert. In dieser Arbeit wurden neuartige Bildgebungsmethoden eingeführt, welche die Messgenauigkeit erhöhen, die Variabilität verringern und volumetrische Abdeckung bei freier Atmung erlauben, um die Integration in die klinische Routine zu ermöglichen.

Motivation

Die Bestimmung der Gewebevitalität des Myokards mittels kardiovaskulärer Magnetresonanzbildgebung (CMR) stellt eines der wichtigsten Anwendungsgebiete der CMR dar. Keine andere Bildgebungsmethode kann vergleichbare Information zur Herzmuskelcharakterisierung liefern. Die Late Gadolinium Enhancement (LGE) Bildgebung etablierte sich als Gold-Standard zur Gewebevitalitätsbestimmung, beispielsweise bei akutem Herzinfarkt oder bei hypertropher Kardiomyopathie (1). Allerdings gerät die qualitative Auswertung der LGE-Bilder an ihre Grenzen wenn es um die Beurteilung der Randgebiete des Infarkts („gray zone“) geht, oder strukturelle Veränderungen vorliegen, die sich großflächig über das Myokard erstrecken. Dies ist beispielsweise bei der diffusen Fibrose der Fall, welche ein häufiges Symptom in sehr vielen fortgeschrittenen Herzkrankheiten

darstellt (2) und bislang nur invasiv festgestellt werden kann.

Neue Hard- und Softwareentwicklungen ermöglichten vor wenigen Jahren erstmalig die robuste, quantitative Bestimmung der Relaxationszeiten am Herzen in klinisch akzeptablen Messzeiten (3). Großes Forschungsinteresse entwickelte sich an der klinischen Evaluierung, mit sehr vielversprechenden initialen Ergebnissen (4). Der Schlüssel zur quantitativen Diagnose liegt dabei in der Reproduzierbarkeit des Biomarkers mit möglichst geringer interindividueller Variabilität, um eine eindeutige Abgrenzung von pathologischen Werten zu ermöglichen. Herz- und Atembewegung erschweren allerdings die Bildaufnahme erheblich, sodass nur wenige Methoden die Quantifizierung mit der nötigen Robustheit leisten können. Beschränkungen bezüglich volumetrischer Aufnahmen, der Messgenauigkeit und der Reproduzierbarkeit sind die Folge.

Die vorliegende Arbeit beschreibt grundlegende Methodenentwicklungen zur T_1 -Messung mit dem Ziel eine robuste und umfangreiche Charakterisierung des Myokards zu erreichen. In der ersten Hälfte werden Arbeiten zur Quantifizierung der T_1 -Zeit nach Kontrastmittelgabe beschrieben, welche die Variabilität verringern und volumetrische Abdeckung bei freier Atmung ermöglichen. In der zweiten Hälfte werden Methoden zur Bestimmung der nativen T_1 -Zeit erläutert, wobei der Fokus auf deren Quantifizierung mit möglichst geringem systematischem Fehler, also guter Messgenauigkeit liegt.

SAPPHIRE: Saturation Pulse Prepared Heart-rate independent Inversion-REcovery

Im ersten Teil der Arbeit wird eine neuartige Signalpräparation in die CMR eingeführt (5). Wie in Abbildung 1 dargestellt, wird bei der SAPPHIRE Technik die Magnetisierung zu Beginn des Herzschlags mittels eines Sättigungspulses, der mit der R-Zacke des

Elektrokardiogramms synchronisiert ist, dephasiert.

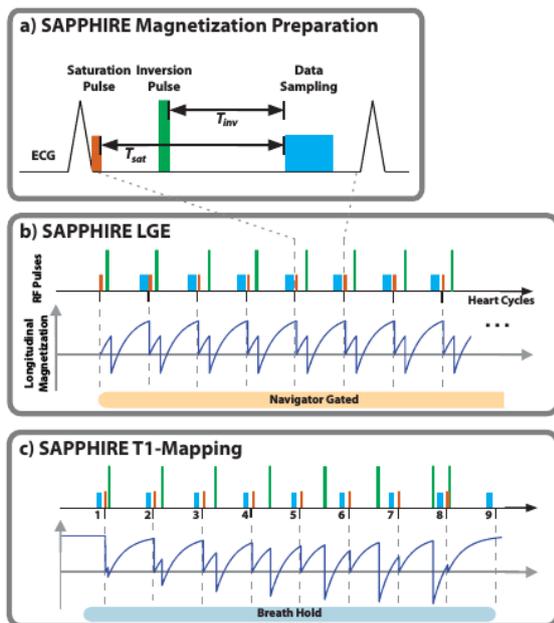


Abbildung 1: Sequenzdiagramm der SAPHIRE Magnetisierungspräparation (a) mit Anwendung in der LGE Bildgebung (b) und der T_1 -Quantifizierung (c).

Dies eliminiert die Abhängigkeit des MR-Signals von vorhergehenden Herzschlägen. Dem Sättigungspuls folgt ein Inversionspuls, um die T_1 -Gewichtung und die dynamische Signalspannweite zu verstärken. Die SAPHIRE Messsequenzen wurden mittels Multikompartiment-Sättigungspulsen und adiabatischen Inversionspulsen auf einem 1.5 T Gerät implementiert. Im ersten Schritt wurde eine LGE-Bildgebungssequenz mit SAPHIRE Signalpräparation entwickelt, um Bildgebungsartefakte, die von Unregelmäßigkeiten im Herzrhythmus und den damit verbundenen Signalschwankungen verursacht werden, zu beseitigen. Dieser Effekt der Herzratenvariabilität wurde in Phantommessungen und Simulationen untersucht. Signalschwankungen von bis zu 40% des voll relaxierten Signals wurden mit der konventionellen LGE-Bildgebungssequenz während unregelmäßigen Herzschlägen beobachtet. SAPHIRE LGE konnte diese Signalschwankungen erfolgreich eliminieren. Diese Robustheit gegenüber Unregelmäßigkeiten in der Herzfrequenz geht mit einer Verringerung des CNRs (Contrast-to-noise ratio), um 20% - 30% gegenüber der konventionellen Methode einher. Erste in vivo Tests an einem Patienten mit Vorhofflimmern zeigten eine zuverlässige Unterdrückung des gesunden Myokards und eine klare Abgrenzung des Narbengewebes mit der SAPHIRE LGE-Technik. Die konventionelle Methode hingegen litt unter Bildgebungsartefakten und Signalschwankungen im

gesunden Myokard, welche die Abgrenzung des Narbengewebes erschwerten.

Die SAPHIRE Signalpräparation wurde außerdem auf die räumlich aufgelöste Quantifizierung der T_1 -Zeit nach Kontrastmittelinjektion angewandt. Eine Messsequenz zur Aufnahme von neun 2D Snapshot-Bildern mit unterschiedlicher Signalpräparation wurde in neun aufeinander folgenden Herzschlägen, bei angehaltenem Atem aufgenommen. Das erste Bild wurde ohne Signalpräparation aufgenommen. Die folgenden acht Bilder wurden mit den SAPHIRE Pulsen präpariert, wobei der Abstand zwischen dem Sättigungspuls und der Bildgebung konstant blieb und die Position des Inversionspulses variiert wurde. Ein Signalmodell für die longitudinale Magnetisierungskomponente mit SAPHIRE Signalpräparation wurde von den Bloch-Gleichungen hergeleitet und zur unabhängigen Quantifizierung der T_1 -Zeit in jedem Voxel benutzt. Die schnelle Bildgebung in der diastolischen Ruhephase wurde durch bSSFP Bildgebungspulse und parallele Bildgebung ermöglicht. SAPHIRE T_1 -Mapping wurde in Phantommessungen und in vivo mit der Modified Look-Locker Inversion-recovery (MOLLI) (3), der am weitesten verbreiteten Methode zur Quantifizierung von T_1 -Zeiten am Herzen, verglichen. SAPHIRE zeigte gute Übereinstimmung mit den Referenz- T_1 -Zeiten in den Phantommessungen. Im Gegensatz zu den MOLLI T_1 -Zeiten waren die SAPHIRE T_1 -Zeiten unabhängig von der simulierten Herzfrequenz. Außerdem konnte die Präzision der T_1 -Zeitmessung erhöht werden, d.h. die Variabilität der gemessenen T_1 -Zeit im homogenen Phantom war 40% niedriger als mit MOLLI. Die Methode wurde an elf Probanden und neun Patienten erprobt und erwies visuell verbesserte T_1 -Karten im Vergleich zu MOLLI. Die Variation der in vivo T_1 -Zeiten im homogenen Blutsignal innerhalb des linken Ventrikels wurde bei den gesunden Probanden, welche eine hohe Kontrastmitteldosis erhielten, um 86% verringert und in der Patientengruppe mit einer geringeren Kontrastmitteldosis um 44%.

Insgesamt zeigt der hybride SAPHIRE Ansatz einerseits höhere dynamische Signalspannweite als rein sättigungs-basierte T_1 -Messung und andererseits keine Notwendigkeit für Ruhepause wie bei MOLLI.

Volumetrische T_1 -Messung bei freier Atmung

Der zweite Teil der Arbeit beschreibt eine neuartige Pulssequenz zur 3D Quantifizierung

von T_1 -Zeiten, nach Kontrastmittelinjektion bei freier Atmung (6). Die vorgeschlagene Methode basiert auf der abwechselnden Aufnahme von Bildgebungsdaten nach Inversionspulsen mit variabler Verzögerung. Die wiederholte Anwendung der Inversionspulse erzeugt einen T_1 gewichteten Gleichgewichtskontrast in den Bildern. Das Signalmodell zu diesem Kontrast, welches aus Blochsimulationen gewonnen wurde, ermöglicht die T_1 -Zeit aus den Signalintensitäten zu bestimmen. Die vorgeschlagene Methode kann dabei bei freier Atmung angewandt werden. Die Aufnahme des k-Raum-Zentrums wird, basierend auf dem Navigatorsignal der Atembewegung, im Gleichgewichtszustand solange wiederholt, bis alle k-Raum Linien aufgenommen wurden. Die k-Raum Peripherie wurde basierend auf dem Navigatorsignal retrospektiv unterabgetastet und mittels Compressed-Sensing (7) rekonstruiert. Die Genauigkeit der T_1 -Zeitmessungen konnte im Phantom bestätigt werden.

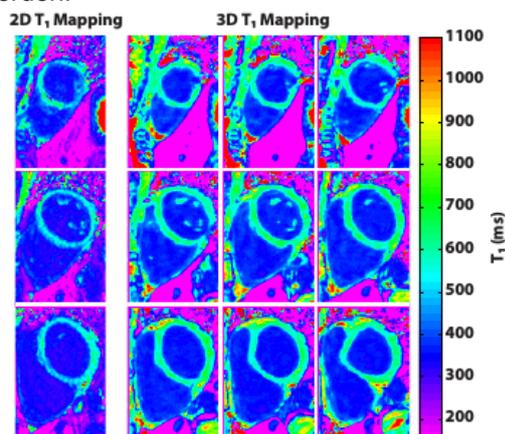


Abbildung 2: Beispiel T_1 -Karten aufgenommen mit der standard 2D Methode, MOLLI, (links) und der vorgeschlagenen 3D Methode (rechts).

Die in vivo T_1 -Karten von zwölf gesunden Probanden lieferten vergleichbare T_1 -Zeiten im Myokard wie 2D Messmethoden, während die Präzision erhöht werden konnte, wie an dem Beispiel in Abbildung 2 zu sehen ist: Die 3D Methode wies eine in vivo Variabilität von nur 8.5 ± 4.1 ms auf, im Vergleich zu 28 ± 11 ms mit der 2D Methode. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der 3D Ansatz bei freier Atmung die Bewegung zwischen den einzelnen Stützpunktbildern um 37 % im Vergleich zu 2D Aufnahmen mit angehaltenem Atem verringert, da die vorgeschlagene Methode gegenüber unvollständigem Atemanhalten ist. Da außerdem keine Ruhepausen zwischen den Schichten nötig sind, konnte die Gesamtmesszeit zur Abdeckung des linken Ventrikel von 9:45 Minuten auf 4:00 Minuten gesenkt werden. Zuletzt konnte die Durchführbarkeit von hoch-aufgelösten T_1 -Karten mit der vorgeschlagenen Methode bei

einer Auflösung von $1.7 \times 1.7 \times 4$ mm³ nachgewiesen werden, was einer etwa fünffach höheren Auflösung als bei 2D Messungen entspricht.

Insgesamt ermöglicht die vorgeschlagene Methode die quantitative Messung der T_1 -Zeit im gesamten linken Ventrikel, mit guter Vergleichbarkeit über verschiedene Schichten, ohne die Notwendigkeit des Atemanhaltens.

Kombinierte LGE-Bildgebung and T_1 -Quantifizierung

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde eine Methode zur integrierten Aufnahme eines LGE-Bildes mit räumlich überlagerten T_1 -Karten nach Kontrastmittelinjektion entwickelt (8). Zu diesem Zweck werden abwechselnd Daten von mehreren 3D k-Raum Matrizen mit SAPHIRE Signalpräparation aufgenommen. Die Datenakquisition unterteilt sich in zwei abwechselnde Zyklen (Abbildung 3A): In jedem geradzahligen Herzschlag wurden Daten für das 3D SAPHIRE LGE-Bild aufgenommen, in jedem ungeradzahligen Herzschlag wurden Daten für eines von drei 3D Hilfsbildern für die T_1 -Quantifizierung aufgenommen. Ein gemeinsam ausgewertetes Navigatorsignal minimiert die Atembewegung zwischen den beiden Akquisitionszyklen.

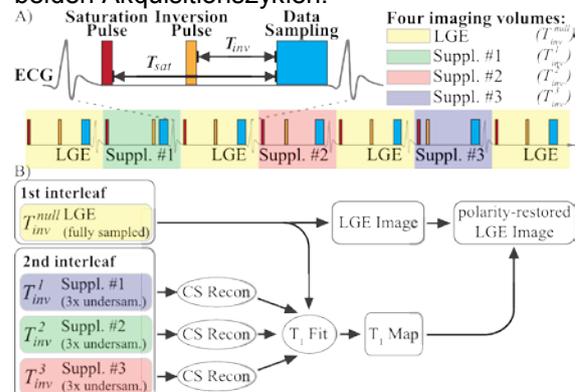


Abbildung 3: Gemeinsame Aufnahme (A) und integrierte Rekonstruktion (B) von PS-LGE-Bildern und T_1 -Karten.

Dieses Sequenzdesign erlaubt die adaptive Unterabtastung der drei Hilfsbilder und die volle Abtastung des LGE-Bildes. Dies trägt der Tatsache Rechnung, dass die Bildqualität des LGE-Bildes von höherer klinischer Relevanz ist als eines von vier Stützpunktbildern in der T_1 -Quantifizierung. Wie in Abbildung 3B gezeigt werden die T_1 -Karten basierend auf Compressed-Sensing-Rekonstruktionen der Hilfsbilder und des LGE-Bildes erstellt (7). Informationen aus der T_1 -Karte konnten genutzt werden um die Phasenpolarität im LGE-Bildern zurück zu gewinnen (PS-LGE). Die vorgeschlagene Methode zeigte gute Übereinstimmung mit den Referenz- T_1 -Zeiten in Phantommessungen, unabhängig von der Inversionszeit zur Signalunterdrückung im

LGE-Bild. Anschließend wurden mit dieser Methode T_1 -Karten und PS-LGE-Bilder von elf gesunden Probanden aufgenommen und mit MOLLI verglichen. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den T_1 -Zeiten der beiden Methoden wurde festgestellt, wobei die Präzision der vorgeschlagenen Methode signifikant höher war als mit MOLLI (in vivo Variabilität: 12 ± 7 ms vs. 25 ± 8 ms). Vollständige Signalunterdrückung des gesunden Myokards konnte bei allen untersuchten Personen erzielt werden. Außerdem wurde, wie in Abbildung 4 gezeigt, die Sequenz an einem Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und damit verbundenem Narbengewebe am linken Ventrikel evaluiert. Auch hier erzielte die Methode T_1 -Karten von hoher Qualität und PS-LGE-Bilder mit gutem Kontrast des Narbengewebes gegenüber dem gesunden Myokard mit unterdrücktem Signal.

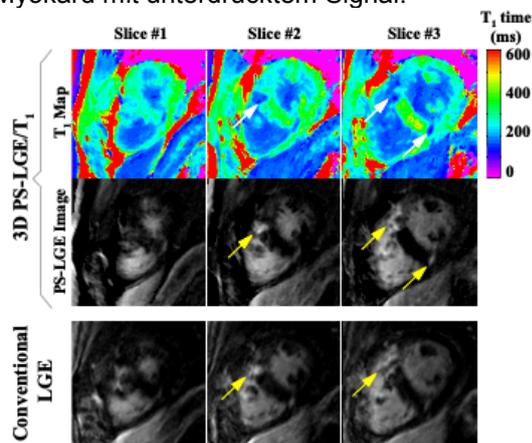


Abbildung 4: Integriert aufgenommene T_1 -Karten und PS-LGE-Bilder im Vergleich zu konventioneller LGE-Bildgebung in einem Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie.

Insgesamt ermöglicht die integrierte Messung von PS-LGE-Bildern und T_1 -Karten eine gemeinsame Auswertung von fokalem und diffusem Narbengewebe mit gutem Kontrast und vollständiger Unterdrückung des gesunden Myokardgewebes.

Reproduzierbarkeit der nativen T_1 -Messung

In der zweiten Hälfte der Arbeit wurden die Möglichkeiten der quantitativen T_1 -Messung am Herzmuskel ohne Kontrastmittelgabe untersucht. Dies stellt besondere Anforderungen an die Messmethoden, da die langen T_1 -Zeiten des nativen Herzmuskels Einfluss auf die Konditionierung des Optimierungsproblems haben und lange Ruhezeiten zur Magnetisierungsrelaxation erfordern.

Deshalb wurde eine Vergleichsstudie der gängigsten Methoden zur T_1 -Quantifizierung am nativen Herzmuskel durchgeführt: MOLLI, ShMOLLI, SAPHIRE und SASHA (9). Untersucht wurde dabei die Bestimmung der

nativen T_1 -Zeit, sowie die räumlich aufgelöste Quantifizierung des Extrazellulärvolumens (ECV), welches aus kombinierten Messungen mit und ohne Kontrastmittel gewonnen werden kann. Die Genauigkeit, Präzision und Reproduzierbarkeit der vier Methoden wurde in Phantomstudien und in vivo Studien bestimmt. Sieben gesunde Probanden wurden an jeweils zwei separaten Tagen gemessen, um die intraindividuellen Messschwankungen zu bestimmen. Die Phantomstudie zeigte verringerte Genauigkeit der Messungen mit MOLLI (44 ms) und ShMOLLI (62 ms) im Vergleich zu SAPHIRE (12 ms) und SASHA (13 ms). Die lokalen Variationen der T_1 Zeit waren allerdings geringer wenn die MOLLI (4.0 ms) oder die ShMOLLI (5.6 ms) Methoden benutzt wurden, anstelle von SAPHIRE (6.8 ms) und SASHA (8.7 ms).

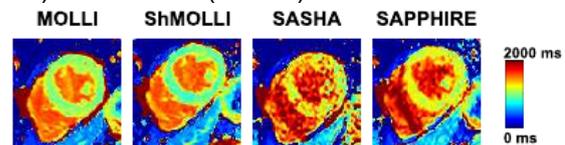


Abbildung 5: T_1 -Karten mit und ohne Kontrastmittel aufgenommen in einem gesunden Probanden mit MOLLI, ShMOLLI, SAPHIRE und SASHA.

Die in vivo Studie bestätigte diese Trends (Abbildung 5): MOLLI und ShMOLLI unterschätzen die native T_1 -Zeit um 12-22% im Vergleich zu SAPHIRE und SASHA. Die in vivo Präzision ist dabei höher bei den rein inversionsbasierten Sequenzen (MOLLI: 4.0ms, ShMOLLI: 5.6ms, SAPHIRE: 6.8 ms, SASHA: 8.7 ms). Für die in vivo Reproduzierbarkeit und die intraindividuelle Variabilität wurden allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden.

Zusammenfassend liefern die saturierungs-basierten Methoden SAPHIRE und SASHA genauere T_1 Messungen am nativen Herzen, MOLLI und ShMOLLI weisen dafür erhöhte in vivo Präzision auf.

Nicht-kartesische T_1 Messung

Der fünfte Teil der vorliegenden Arbeit behandelt die Möglichkeit nicht-kartesische Bildgebung für die Quantifizierung der T_1 -Zeit am Myokard zu nutzen. Dabei ist die Schwierigkeit, dass bei nicht-kartesischen Messungen, z.B. bei radialer Bildgebung, kein klarer Kontrastzeitpunkt definiert werden kann, da das k-Raum Zentrum wiederholt aufgenommen wird. Ein einfaches Drei-Parameter-Modell wurde mathematisch hergeleitet, basierend auf der Analyse der Übergangsmagnetisierung einer bSSFP Sequenz. Außerdem konnte das Problem von Schlierenbildung durch das Fett-Signal in der quantitativen Radialmessung durch eine Trennung des variablen Kontrasts des Wasser-

Signals von einem konstanten Fett-Kontrast gelöst werden, indem ein spektral selektiver Fett-Sättigungspuls nach der nichtselektiven Signalpräparation benutzt wurde. Phantommessungen zur T_1 -Quantifizierung mit verschiedenen Signalpräparationen zeigten keinen Genauigkeitsunterschied verglichen mit kartesischen Methoden. In vivo T_1 -Karten wurden aus unterabgetasteten Radialdaten mit SAPHIRE Signalpräparation gewonnen und mit kartesischer Messung mit paralleler Bildgebung verglichen. Kein statistisch signifikanter Unterschied der T_1 -Zeiten wurde festgestellt.

Dies ermöglicht die Vorteile der nicht-kartesischen Bildgebung, z.B. eine inhärente Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten oder die Möglichkeit hohe Unterabtastung ohne parallele Bildgebung, in quantitativen Messungen zu nutzen.

STONE: Slice-interleaved T_1

Im letzten Teil wurde eine Methode vorgestellt, welche die effiziente und zeitgleiche Aufnahme von T_1 -Karten von mehreren 2D Schichtbildern (10) ermöglicht. Die Sequenz basiert auf der nicht-selektiven Inversion aller Schichten. Anschließend werden die Bildaufnahmen der Schichten abwechselnd, während der notwendigen Ruhepausen in den benachbarten Schichten, durchgeführt. Die vorgeschlagene Methode kann bei freier Atmung angewandt werden, wobei ein Navigatorsignal verwendet wurde um die Schichtposition der Atembewegung nachzuführen. Mittels Bildregistrierung wurde die verbleibende Bewegung innerhalb der Schicht minimiert. Zwei Methoden zur Berechnung der T_1 -Zeiten wurden vorgeschlagen: Eine Zwei-Parametermodell-Anpassung (2P), welche erhöhte Präzision bietet und eine Drei-Parametermodell-Anpassung (3P) für exakte T_1 -Messung. Die Genauigkeit und Präzision wurde mit Hilfe von numerischen Simulationen und Phantommessungen im Vergleich zu MOLLI untersucht. STONE 2P zeigte 51% (Simulationen) bzw. 71% (Phantom) geringere Abweichungen von der Referenz T_1 -Zeit bei gleichbleibender Präzision im Vergleich zu MOLLI. STONE 3P wies 99% (Simulationen) bzw. 98% (Phantom) verbesserte Genauigkeit auf Kosten von 65% bzw. 75% erhöhter Variabilität auf. In vivo T_1 Karten wurden von acht gesunden Probanden und zehn Patienten aufgenommen und bestätigten diese Ergebnisse (Abbildung 6): STONE 2P und 3P zeigten beide signifikant längere T_1 -Zeiten als MOLLI, welche bekanntlich die Referenzzeiten unterschätzt.

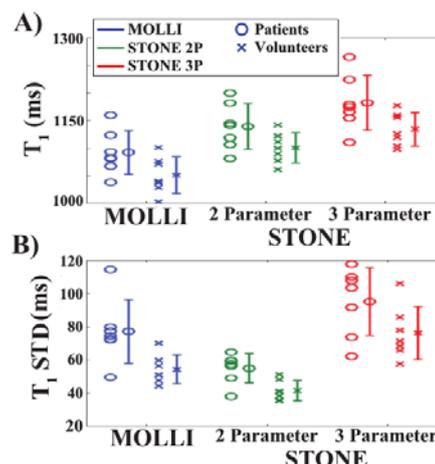


Abbildung 6: In vivo T_1 -Zeiten (A) und T_1 -Variabilitäten (B) in gesunden Probanden und Patient gemessen mit MOLLI, STONE zwei- und drei-Parameter T_1 -Messungen. Insgesamt ermöglichte STONE eine robuste T_1 Messung am nativen Herzen mit großer räumlicher Abdeckung und bei freier Atmung. Abhängig von der gewählten Rekonstruktion verbesserte die vorgeschlagene Methode entweder die Präzision oder die Genauigkeit im Vergleich zu etablierten Messmethoden.

Zusammenfassung

In jüngster Zeit liefern eine Vielzahl klinischer Studien zunehmend Nachweise für den klinischen Nutzen der quantitativen Bildgebung in zahlreichen Kardiomyopathien (11). So bietet die T_1 -Bestimmung am Herzen zum Beispiel erstmalig die Möglichkeit für einen nicht-invasiven Biomarker in Morbus Anderson-Fabry oder kardialer Amyloidose (12). Nichtsdestotrotz unterliegen T_1 -Messungen am Herzen noch starken Variabilitäten und stellen eine hohe Patientenbelastung dar. Die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden zur robusten, beschleunigten Messung bei freiem Atem und zur exakten Quantifizierung ohne systematische Fehler tragen dazu bei, die Patientenlast zu verringern und die Reproduzierbarkeit zu erhöhen, um den Weg der quantitativen Diagnose basierend auf T_1 -Zeiten in die klinische Routine zu ebnet.

Referenzen

1. Kim RJ, et al. N Engl J Med 2000; 343(20):1445-53
2. Schaper J, et al. Basic Res Cardiol 1992; 87(1):303-9
3. Messroghli DR, et al. Magn Reson Med 2004;52(1):141-46
4. Messroghli DR, et al. Magn Reson Med 2007;58(1):34-40
5. Weingärtner S, et al. Magn Reson Med 2014; 71(3):1024-34
6. Weingärtner S, et al. Magn Reson Med 2015; 73(1):214-222
7. Akçakaya M, et al. Magn Reson Med 2011;66(3):756-67
8. Weingärtner S, et al. Magn Reson Med 2014; doi:10.1002/mrm.25495
9. Radiology S, et al. Radiology, 2014; 272(3):683-9
10. Weingärtner S, et al. Magn Reson Med 2015; 74(1):115-24
11. Jellis, CL, et al. Cardiovasc Diagn Ther 2014; 4(2):126-37
12. Higgins DM, et al. Curr Cardiovasc Imag Rep 2014; 7:925

Vorträge

(V1 – V24)

Bürger *et. al.*, Abnormal subcortical hypoactivation elicited by positive stimuli in unipolar but not in bipolar depression.

Abnormal subcortical hypoactivation elicited by positive stimuli in unipolar but not in bipolar depression

Christian Bürger^{1*}, Ronny Redlich¹, Dominik Grotegerd¹, Katharina Dohm¹, Dario Zaremba¹, Nils Opel¹, Judith Alferink¹, Jens Bölte¹, und Udo Dannlowski¹

¹ Translational Psychiatry, UKM, Münster, Germany.

² Psycholinguistics and Cognitive Neuroscience, WWU, Münster, Germany.

* christian.buerger@ukmuenster.de

Abstract: Differential patterns of neural activity in subcortical regions elicited by emotional faces were examined in 36 unipolar, 36 bipolar patients and 36 healthy controls. Unipolar patients showed abnormally reduced activation in the amygdala, anterior cingulate gyrus and the insula when confronted with happy faces. Bipolar patients did not differ from controls. Overall, subcortical hypoactivation in subcortical regions towards mood-incongruent positive stimuli appears to be a state-dependent biomarker for unipolar but not bipolar depression. (max. 80 words).

Zusammenfassung: Neuronale Aktivierungsmuster subkortikaler Regionen auf emotionale Gesichter wurden in 36 unipolaren, 36 bipolaren depressiven Patienten und 36 gesunden Kontrollen untersucht. Unipolare Patienten zeigten auf fröhliche Gesichter eine reduzierte Aktivierung in der Amygdala, dem anterioren cingulären Gyrus und der Insula. Bipolare Patienten unterschieden sich nicht von gesunden Kontrollen. Eine subkortikale Hypoaktivierung auf stimmungsinkongruente positive Stimuli scheint ein zustandsabhängiger Biomarker für unipolare, nicht aber bipolare Depression zu sein.

Motivation

Theoretical models of emotion processing and neurobiological pathophysiologic processes underlying affective disorders (1, 2) typically assume shared as well as disorder-specific functional biomarkers of major depression disorder (MDD) and bipolar depression (BD). In MDD studies usually find a mood-congruent emotion processing bias in subcortical regions, notably the amygdala, i.e. a hypoactivation elicited by positive stimuli and a hyperactivation in response to negative stimuli (3). In contrast, models hypothesize a general hyperactivation for both positive and negative stimuli in BD. However a meta-analysis showed, that findings of functional subcortical activation elicited by emotional material in BD are rather heterogeneous with inconsistent activation patterns (4). Albeit,

there are quite a few studies comparing MDD or BD with healthy controls, findings directly comparing MDD and BD and contrasting each group with healthy controls are sparse. Therefore, this study aims to directly compare MDD, BD as well as healthy controls in subcortical activation patterns in response to emotional faces during an fMRI Scan.

Materials and Methods

36 depressed inpatients with MDD, 36 depressed inpatients with BD as well as 36 matched healthy controls took part in a robust paradigm for eliciting subcortical, especially amygdala, activation using emotional faces (5). The paradigm consisted of four blocks of emotional faces and five blocks of a sensorimotor control task. Trials consisted of trios of emotional faces (happy, angry, fearful, neutral, NimStim-database) or shapes (circles or ellipses). In each trio a reference image was presented on in the top with the same picture (target) and a face of a different person with the same emotional expression (distractor) in the bottom. Participants were asked to do a basic matching task of faces and shapes. Each block consisted of 12 Trials, emotional faces were block wise balanced for gender and emotional expression. Faces were presented for 2 seconds with a jittered inter-stimulus-interval (ISI) of 1-5 (mean = 3) seconds, shapes were presented 2 seconds with a fixed ISI of 1 second.

fMRI T₂* weighted scans were acquired at a 3 T scanner (Gyrosan Intera 3T, Philips Medical Systems, Best, NL), using a single shot echoplanar sequence with parameters selected to minimize distortion in the central region of interest, while retaining adequate signal to noise ratio (S/N) and T₂* sensitivity. Volumes consisting of 34 slices were acquired (matrix 64 x 64, resolution 3.6 x 3.6 x 3.6 mm; TR = 2.1 s, TE = 30 ms, FA = 90°). The slices were tilted 25° from the AC/PC line, in order to minimize drop-out artifacts in the orbitofrontal and mediotemporal region.

Functional data was realigned and unwarped, normalized with a resolution of 2 x 2

Bürger *et al.*, Abnormal subcortical hypoactivation elicited by positive stimuli in unipolar but not in bipolar depression.

x 2 mm on an EPI-template and spatially smoothed with a Gaussian kernel of 6 mm (FWHM). 1st Level-Analysis was conducted as an event-related analysis modelling the onsets of emotional faces presentation using a canonical hemodynamic response function to obtain emotion contrasts for analysis. Only participants with ≤ 2 mm or 2° movements were included in the following 2nd Level-Analysis.

In the 2nd Level-Analysis three regions of interest (ROI) have a priori been defined as prototypical structures for emotion processing: the amygdala, the anterior cingulate gyrus (ACG) and the insula. Significance thresholds for multiple testing for each ROI were obtained using AlphaSim as implemented in the REST-Toolbox ($p_{\text{voxel}} = .05$, $r_{\text{mm}} = 3$ mm, FWHM = 9 mm, $k = 5.000$ iterations). This yielded cluster thresholds of 41 voxel for the amygdala, 197 voxel for the ACG and 150 voxel for the insula to obtain a cluster level alpha error rate of 5%.

Results

Patients with BD compared with MDD patients showed elevated activity when confronted with happy faces in the ACG ($t(70) = 3.22$, $p_{\text{uncorrected}} = .001$, $k = 372$ voxel, $x = 4$, $y = 50$, $z = 24$) and in the right insula ($t(70) = 2.97$, $p_{\text{uncorrected}} = .002$, $k = 287$ voxel, $x = 40$, $y = -4$, $z = -6$). For negative faces a trend towards higher activation in BD compared with MDD in the right ACG ($t(70) = 3.10$, $p_{\text{uncorrected}} = .001$, $k = 184$ voxel, $x = 8$, $y = 40$, $z = 24$) did not pass the threshold for multiple testing ($k = 197$ voxel for the ACG).

Compared with healthy controls MDD patients showed reduced cortical activity in the left amygdala ($t(70) = 2.87$, $p_{\text{uncorrected}} = .003$, $k = 41$ voxel, $x = -24$, $y = -8$, $z = -14$), in the ACG ($t(70) = 3.38$, $p_{\text{uncorrected}} = .001$, $k = 451$ voxel, $x = 16$, $y = 42$, $z = 14$) and the left insula ($t(70) = 2.80$, $p_{\text{uncorrected}} = .003$, $k = 189$ voxel, $x = -32$, $y = -2$, $z = 12$).

In contrast, individuals with BD did not significantly differ from healthy controls in any comparison.

Controlling for medication effects (MED-Index, chlorpromazine equivalent dose) did not alter the prior mentioned findings.

Discussion

Taken together differences in activation patterns in subcortical regions involved in

emotion processing between MDD and BD are not driven by an abnormal hyperactivation of BD patients but rather by an abnormal hypoactivation of MDD individuals elicited by happy faces. Hypoactivation towards positive stimuli in MDD can be linked to the clinical symptoms of depressive mood and anhedonia. In BD a rather normal activation towards happy faces might be state dependent i.e. a hyperactivation in euthymic state might be reduced by the present depressive syndrome. Further studies need to be conducted to address state-dependent activation patterns especially in BD.

Conclusion

Abnormal subcortical hypoactivation towards positive stimuli appears to be a state-dependent biomarker of depressed MDD patients, but not in depressed patients with BD.

References

1. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry*. 2003;54:504-514.
2. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry*. 2003;54:515-528.
3. Stuhrmann A, Suslow T, Dannlowski U. Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biol. Mood Anxiety Disord*. 2011;1:1-10.
4. Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, Wessa M. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J. Affect. Disord*. 2011;132:344-355.
5. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwangzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Domschke K, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Lindner C, Postert C, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Suslow T, Kugel H. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*. 2012;71:286-93.

Verbales Arbeitsgedächtnis und Effekt eines taktilen Distraktors auf die selektive Aufmerksamkeit

M. Dehghan Nayyeri,^{1,2*} M. Burgmer², B. Pfliederer¹

¹ AG Cognition and Gender, Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland.

² Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland.

* mahi.dehghan@uni-muenster.de.

Abstract: Working memory and selective attention show neuronal functional overlap and the central executive component of working memory plays a role in selective attention to relevant input and ignores possible distractors at the same time (1). Our fMRI study showed that in healthy volunteers, the behavioral and neuronal function of working memory was not affected by a tactile distractor.

Zusammenfassung: Arbeitsgedächtnis und selektive Aufmerksamkeit zeigen überlappende neuronale Funktionen und die zentral exekutive Komponente des Arbeitsgedächtnisses spielt eine Rolle bei der selektiven Aufmerksamkeit für relevante Informationen bei gleichzeitigem Ignorieren von möglichen Ablenkungen (1). Unsere fMRT-Studie zeigte, dass bei gesunden Probanden das Arbeitsgedächtnis weder auf Verhaltens- noch auf neuronaler Ebene durch einen taktilen Reiz beeinträchtigt wurde.

Motivation

Bei Arbeitsgedächtnisaufgaben spielen vor allem die Aufmerksamkeit, Aktualisierung und Manipulation von Informationen eine Rolle. Hierbei zeigen die Studien ein spezifisches zerebrales Aktivierungsmuster in dem fronto-parietalen Netzwerk (2). Die peripheren sensorischen Mechanismen für taktile Informationsverarbeitung sind auch bekannt. Die bewusste Wahrnehmung erfolgt durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen Sinnesystemen und fronto-parietalen Arealen (3, 4). Es ist allerdings ungeklärt, wie sich taktile Ablenkreize auf das Bearbeiten einer n-back Aufgabe bei gesunden Probanden geschlechtsabhängig auswirken. Um diesen Aspekt genauer zu untersuchen, haben wir eine fMRT-Studie mit einem taktilen Distraktor (Druck) bei einem n-back-Paradigma durchgeführt. Diese Pilotstudie diente dazu, ein Paradigma für Untersuchungen an Fibromyalgie-Patienten im Zuge meiner Dissertation zu etablieren und zu evaluieren.

Es wurden folgende Hypothesen untersucht:

- Neuronale Verarbeitung von n-back-Stimuli und taktile Reize wird durch

Aufmerksamkeitsprozesse und unterschiedliche Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis moduliert.

- Geschlechtsunterschiede sind in der Verarbeitung der Arbeitsgedächtnis-Aufgaben mit taktilen Distraktor nachzuweisen.

Material und Methoden

An der fMRT-Untersuchung nahmen 24 gesunde Probanden (w=m= 12; Alter: $M_m=22.3$, $M_w=23.7$ J.) teil. Alle Probanden waren deutsche Muttersprachler sowie Rechtshänder. Ausschlusskriterien waren neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen/ Auffälligkeiten.

Als Untersuchungsparadigma wurde ein Block-Design mit der Kombination aus einer verbalen n-back-Aufgabe (0-back und 2-back) (2) und einem experimentellen Druckreiz auf den linken Daumnagel gewählt (24 Blöcke: 6x4 Bedingungen). Nach jedem Block wurde das sensorische Erleben auf einer visuellen Skala eingeschätzt.

Die fMRT-Daten wurden mit einer Single-Shot GE-EPI-Sequenz aufgenommen. Hierbei wurden die BOLD-Aktivierungsunterschiede des Gesamthirns sowie die Intensität der Aktivität einzelner Zielregionen (medial frontaler Gyrus- MFG (BA 9) und inferiorer parietaler Lobe- IPL (BA 40)) des Arbeitsgedächtnisses (5) in einer ROI-Analyse analysiert und verglichen. Neben der Auswertung der bildgebenden Daten mit SPM8 wurden auch die Reaktionszeiten und die Fehlerraten ausgewertet (SPSS 22).

Ergebnisse

Verhaltensdaten & fMRT (Random effect):

Aktivierungsmuster der n-back-Aufgabe sowie des taktilen Druckreizes entsprechen früheren Studien (2-5). Reaktionszeiten und Fehlerraten waren weder vom Druck noch Geschlecht abhängig ($p > 0.05$), jedoch signifikant vom Schwierigkeitsgrad der n-back Aufgabe (2-back > 0-back). Die 2-back-Aufgabe resultierte ebenfalls in einer signifikant höheren BOLD-

Aktivität ($p < 0.05$, FWE, 20 Voxel) vor allem im parietalen Kortex (BA 7/ IPL: BA 40) und frontalen Kortex (MFG: BA 9/ 46, BA 45/BA 47, BA 10). In einer Pilotanalyse mit einer cluster size Korrektur ($p = 0.005$, 51 Voxel) fand sich eine signifikante Interaktion zwischen Geschlecht x Druck x n-back.

ROI-Analyse

Die Interaktion kann dadurch erklärt werden, dass Frauen stärker als Männer in Abhängigkeit von Schwierigkeitsgrad und Druck vor allem frontale und parietale Hirnareale aktivieren. Dies wird durch eine ROI-Analyse des MFG (BA 9) (**Abb. 1**) und IPL (BA 40) (**Abb. 2**) illustriert. Beim MFG (**Abb. 1**) gibt es weder Lateralisierungs- noch Druckeffekte, jedoch einen Haupteffekt von n-back ($p < 0.0001$, $F = 67.944$, $df = 1.000$) und eine Interaktion von n-back x Lateralisierung x Geschlecht ($p = 0.009$, $F = 8.169$, $df = 1.000$)

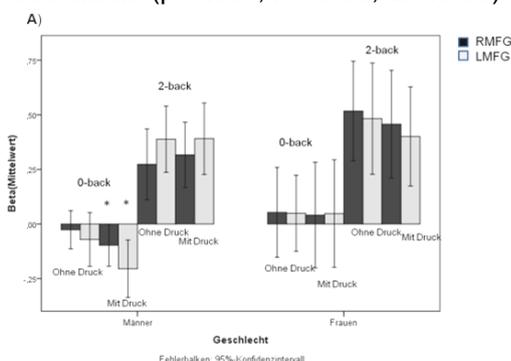
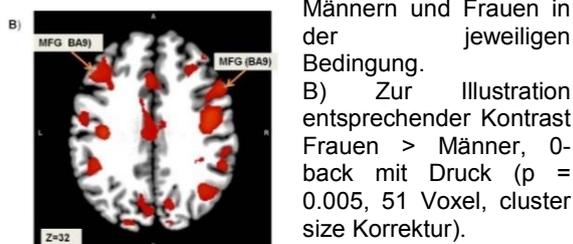
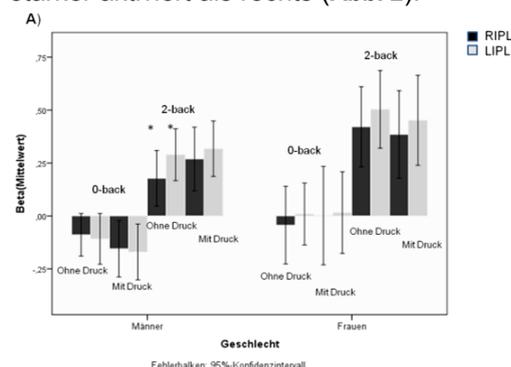


Abb. 1: A) Geschlechtsabhängiger Vergleich der Intensitäten des linken und rechten MFG (BA 9) bei den Bedingungen 0-back und 2-back mit und ohne Druck. *Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Bedingung.

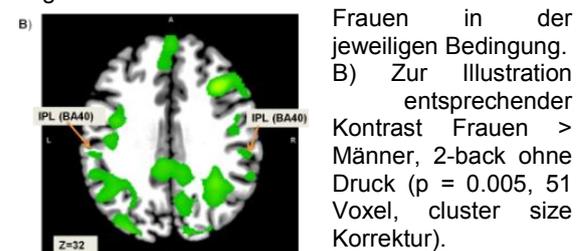


Beim IPL zeigt sich kein Druckeffekt, allerdings ein Haupteffekt von n-back ($p < 0.0001$, $F = 88.510$, $df = 1.000$) und der Lateralisierung ($p < 0.0001$, $F = 88.510$, $df = 1.000$). Links wird stärker aktiviert als rechts (**Abb. 2**).



18. Jahrestag. dtsh. Sekt. Int. Ges. Magn. Reson. Med. 2015, Münster

Abb. 2: A) Geschlechtsabhängiger Vergleich der Intensitäten des linken und rechten IPL (BA 9) bei den 0-back und 2-back mit und ohne Druck. *Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der jeweiligen Bedingung.



Diskussion

Die Analyse der whole brain BOLD, wie auch die der ROI Aktivitäten zeigen keinen Druck-Effekt auf die n-back-Aufgabe. Allerdings finden sich geschlechtsabhängig signifikante Unterschiede bei den Bedingungen 0-back mit Druck beidseits im MFG, sowie 2-back ohne Druck beidseits im IPL. Frauen scheinen bei der Verarbeitung von n-back-Aufgaben diese Areale mehr zu beanspruchen. Die Leistungsparameter weisen dagegen keine geschlechts- oder druckabhängigen signifikanten Unterschiede auf. Dies deutet darauf hin, dass die ganze Aufmerksamkeit für die n-back-Aufgabe selektiv benötigt wird, während der taktile Druckreiz auf neuronaler und Verhaltensebene ignoriert wird.

Zusammenfassung

Das fMRT-Paradigma wurde an gesunden Kontrollen etabliert und kann somit für weitere vergleichende Untersuchungen an Fibromyalgie-Patienten verwendet werden.

Referenzen

- De Fockert JW. Beyond perceptual load and dilution: A review of the role of working memory in selective attention. *Frontiers in Psychology* 2013;4.
- Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25(1):46-59.
- Spence C. Multisensory attention and tactile information-processing. *Behav Brain Res* 2002;135(1-2):57-64.
- Porro CA, Lui F, Facchin P, Maieron M, Baraldi P. Percept-related activity in the human somatosensory system: Functional magnetic resonance imaging studies. *Magn Reson Imaging* 2004;22(10):1539-48.
- Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affective Behav Neurosci* 2012;12(2):241-68.

Repetitive Noxious Stimulation induces Changes in Cognitive-Associative Brain Structures in Mice

I. Wank,^{1*} S. Kreitz,¹ und A. Hess¹

¹ Small Animal Imaging, Department of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, Institute for Pharmacology, University of Erlangen-Nuremberg, 91054 Erlangen, Germany

* Communicating Author.

Abstract: Chronic pain is known to effectively modulate behavior of patients to avoid pain attacks. By means of fMRI, we surveyed dynamic changes in functional connectivity of especially cognitive-associative and evaluative brain structures in mice after seven sessions of repetitive noxious heat stimulation of the hind paw. With no evidence of peripheral hyperalgesia, we assume that these findings mirror the profound changes that central sensitization impresses on the brain, leading to alterations of pain processing in the lateral and medial pain system.

Zusammenfassung: Chronischer Schmerz ist ein potenter Verhaltensmodulator. Mittels fMRT wurden dynamische Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen einzelnen Gehirnstrukturen von Wildtypmäusen nach repetitiver noxischer Hitzestimulation der Hinterpfote untersucht. Erste zerebrale Veränderungen an vorwiegend kognitiv-assoziativen und evaluativen Gehirnstrukturen ließen sich bereits nach nur vier Stimulationen zeigen. Da sich keine Anzeichen einer peripheren Hyperalgesie finden ließen, spiegeln die gefundenen Veränderungen den Einfluss der zentralen Sensitivierung auf die laterale und mediale Schmerzverarbeitung und -evaluation des Gehirns wieder.

Motivation

Chronic pain influences patients practically in everything from social connections to job performance and mental wellbeing. With about 30% of the population being afflicted, new insights into the pathological processes during the progress of pain chronification and pain memory formation are urgently needed.

By means of fMRI we studied the remodeling of mouse brain functional connectivity during the initial phase of pain chronification.

Materials and Methods

The influence of repetitive partially noxious heat stimulation on brain functional connectivity was imaged using BOLD fMRI (4.7T Bruker Biospec, 200mT gradient system,

quadrature head coil, GE EPI sequence [TE_{eff} 25.035ms; TR 2000ms; FOV 15x15mm; matrix 64x64; slice thickness 0.5mm; 22 slices axial], scan duration 50min).

The stimulation site was the dorsal side of the right hind paw, and the chosen temperatures were 45°C -repeated 12 times- for the controls (n = 8) and three sets of consecutive non-noxious (40°C and 45°C) and noxious (50°C and 55°C) temperatures, for the experimental group (n = 22) and each stimulus lasted 20 seconds.

The experiment took 14 days in total, with fMRI measurements every other day, to gain a total set of seven measurements per animal. As a negative control to rule out effects of mere peripheral sensitization, a Hargreaves Plantar Test was performed the day after each fMRI measurement.

Novel graph-theoretical approaches based on the temporal correlation were used to gain insight into the dynamical processes at the initiation of central sensitization (1-3).

Results

No significant changes in paw withdrawal latency could be shown for either the controls or the chronification group. Therefore, effects of pure peripheral sensitization due to the repetitive thermal stimulation could be excluded.

The classical BOLD parameters, such as the activated volume and the signal amplitude showed a significant decrease around the fourth measurement. These changes were transient and global and could therefore be found in most brain structures. This indicates a major 'turning point' which is so profound that we assumed that the repetitive noxious stimulation affects the whole flow of information inside the brain, not just affects the tasks of a few substructures.

To verify this hypothesis, we applied graph-theoretical analyses to evaluate changes in functional connectivity (*Blondel Communities*)

Wank *et al.*, Repetitive Noxious Stimulation induces Changes in Cognitive-Associative Brain Structures in Mice.

between all single structures of the mouse brain.

Significant changes could be shown for many structures of the so-called 'pain matrix' (4).

Particularly interesting results were a strong association between the prefrontal area, Zona incerta, the Globus pallidus and the thalamic nuclei, as well as highly dynamic changes in thalamic and hippocampal connectivity.

The structures of the sensory and motor cortices showed highly dynamic behavior at least partially due to lateralization effects.

The most striking results were the influence of repetitive noxious stimulation on the emotional-affective component of pain processing. These effects were demonstrated by profound changes within the association cortices: we found a dissociation of cingulate, limbic and frontal association cortex as well as the septum from the sensory and motor cortices, and an association towards structures of the reward system, such as the Nucleus accumbens and the olfactory tubercle.

Taken together, our results indicate broad effects of repetitive noxious events on both the lateral and medial pain processing system.

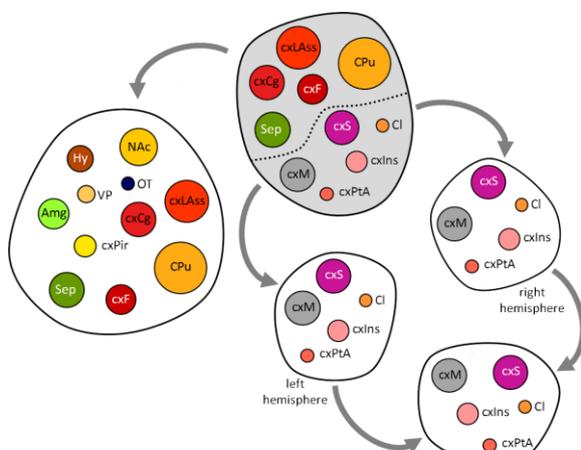


Fig. 1: Changes of *Blondel Communities* over the time course of seven noxious events.

Discussion/Conclusion

Analysis of fMRI-based changes of functional connectivity between brain structures supports the widespread effects of lasting chronic pain: influence on sensory as well as emotional and evaluative systems could be shown. Probably, these extensive effects are based on alterations of modulation of the posterior and mediodorsal thalamus via Zona incerta and

Globus pallidus, which are effected in the experimental group, but not in the controls.

This impacts the lateral as well as the medial pain pathways, and therefore leads to the shown dynamic changes of functional connectivity within thalamus and hippocampus as well as the sensory, motor and association cortices.

In summary, recurring noxious stimulation leads to alterations of the subjective evaluation of sensory information and changes in the limbic-emotional evaluation of situations under participation of the reward system. Our results therefore indicate, that pain chronification might start in the brain before peripheral or behavioral aspects can be detected.

References

1. Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in cognitive sciences* 2004;8(9):418-425.
2. Neely GG, Hess A, Costigan M, Keene AC, Goulas S, Langeslag M, Griffin RS, Belfer I, Dai F, Smith SB, Diatchenko L, Gupta V, Xia CP, Amann S, Kreitz S, Heindl-Erdmann C, Wolz S, Ly CV, Arora S, Sarangi R, Dan D, Novatchkova M, Rosenzweig M, Gibson DG, Truong D, Schramek D, Zoranovic T, Cronin SJ, Angjeli B, Brune K, Dietzl G, Maixner W, Meixner A, Thomas W, Pospisilik JA, Alenius M, Kress M, Subramaniam S, Garrity PA, Bellen HJ, Woolf CJ, Penninger JM. A genome-wide *Drosophila* screen for heat nociception identifies *alpha2delta3* as an evolutionarily conserved pain gene. *Cell* 2010;143(4):628-638.
3. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G. Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011;108(9):3731-3736.
4. Jones A. The pain matrix and neuropathic pain. *Brain : a journal of neurology* 1998;121 (Pt 5):783-784.

Hyperalgesie-bedingte funktionelle und neurochemische Antworten im Rattenhirn

Saeedeh Amirmohseni,¹ Daniel Segelcke,² Esther Pogatzki-Zahn² und Cornelius Faber¹

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

² AG Schmerz Forschung, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland.

Abstract: To characterize the MR representations of mechanical hyperalgesia after incision and inflammation, we aimed to investigate whole brain functional activities during innocuous and noxious mechanical or electrical stimulation (IMS/NMS; IES/NES), as well as metabolite levels in the thalamus of rats at rest and during electrical stimulation. Significant differences were present upon NMS (not NES) between incision and inflammation models. MR spectra from the thalamus showed higher concentrations of GABA in both pain models at rest and during stimulation.

Zusammenfassung: Für die MR-Darstellung von mechanischer Hyperalgesie nach Inzision und Entzündung, wurde das Gehirn hinsichtlich der funktionale Aktivität während einer unterschwelligen und überschweligen mechanischen oder elektrischen Stimulation (IMS/NMS; IES/NMS) sowie die Metabolitenkonzentration im Thalamus von Ratten ohne und während einer überschweligen elektrischen Stimulation untersucht. Signifikante Unterschiede waren in BOLD-Zeitverläufen auf NMS (aber nicht NES) zwischen Inzisions- und Entzündungsmodellen vorhanden. MR-Spektren aus dem Thalamus zeigten höhere Konzentrationen von GABA in beiden Schmerzmodellen in Ruhe, sowie während der Stimulation.

Motivation

Um mögliche Änderungen der Hirnaktivität während Hyperalgesie zu untersuchen, werden in Bildgebungs-Studien von Schmerzmodellen häufig elektrische oder thermale Reize verwendet, während in Verhaltensstudien die mechanische Stimulation regulär eingesetzt wird. Die methodischen Unterschiede der Stimulation ergeben nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit. In dieser Studie wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und MR Spektroskopie (MRS) mit unterschiedlichen Reizen verwendet, um das räumliche und metabolische Muster der Hirnaktivität in Gegenwart von mechanischer

Hyperalgesie in Inzisions- und Inflammations-Modellen zu untersuchen.

Material und Methoden

Diese Studie bestand aus drei Hauptteilen: 1) fMRT unter elektrischer Stimulation (ES), 2) fMRT unter mechanischer Stimulation (MS), und 3) MRS im Thalamus in Ruhe und während einer ES. Für jeden Teil der Studie wurden drei Gruppen aus 5-7 Tieren (Inzision, Entzündung und Sham) untersucht. Trauma (plantare Inzision oder Injektion von CFA) wurde 24 h vor der Messung in der rechten Hinterpfote unter Isoflurananästhesie induziert.

Die ES für das fMRT wurde (2 ms, 9 Hz) in 2 Stärken von 1 mA (IES) und 5 mA (NES) eingesetzt. Die MS wurde mit der mechanischen Kraft eines von Frey Filaments (100 g) (Governò et al. (2007)) erzeugt. Der aufgebrachte mechanische Stimulus auf die plantare Fläche der rechten Hinterpfote wurde durch einen variablen Luftdruck gesteuert, um damit zwei verschiedene Kräfte von 50 g (IMS) und 95 g (NMS) (1 Hz, 0,5 s) zu erzeugen.

Zwei Spektren wurden vom linken Thalamus mit STEAM (TR/TM/TE=2160/10/3 ms) ohne Stimulation (rMRS), bzw. während elektrischer Stimulation der Hinterpfote (fMRS) aufgenommen.

Um mögliche Abweichungen in BOLD-Antworten von der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion zu erfassen, wurden fMRT-Daten mit einer Design-Matrix aus elf Regressoren (jeweils ein separater Regressor für jede Sekunde des Reizes und einer für die 20 s Ruhe) analysiert.

Die MRS Daten wurden mit LCModel und einem CRLB Cut-off von 25% analysiert.

Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, die zerebrale Verarbeitung mechanischer Hyperalgesie nach Inzision als auch nach Inflammation in der Ratte durch BOLD fMRT und MRS Untersuchungen zu charakterisieren.

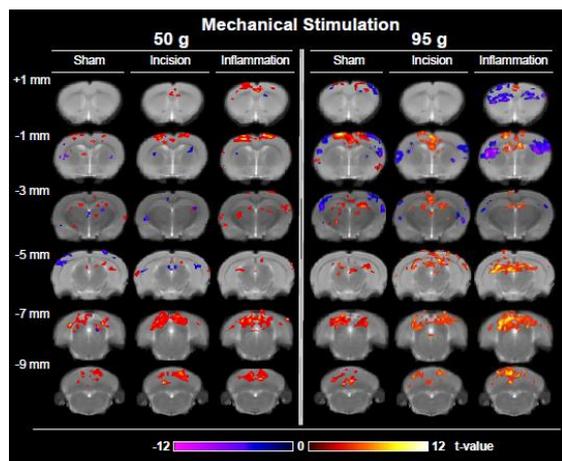


Fig. 1: Mittlere BOLD fMRI Aktivierungskarten (uncor. P-Wert $<0,005$) nach IMS und NMS der ipsilateralen (rechts) Hinterpfote in allen Experimental-Gruppen

In der Regel zeigte die überschwellige MS in den Schmerzmodellen, wie auch in den Sham Tieren die gleichen Aktivierungsmuster innerhalb der "Schmerzmatrix" (Fig. 1), Cingulate Cortex (Cg), primärer sensorischer Cortex (S1), retrosplenialer granularer Cortex (RSGc), Thalamus (Tha), Hypothalamus (HTh), Hippocampus (HC), periaqueductales Grau (PAG), und Brachium colliculi inferius (BIC). Negative Aktivierungen wurden auch im Striatum (St) detektiert. Außerdem, erzeugte die MS eine unerwartete bilaterale Aktivierung im S1 in allen Gruppen. Während die unterschwellige MS in Sham-Tieren nur die sensorischen Regionen aktivierte, konnten in Schmerzmodellen zusätzlich Aktivierungen in schmerzrelevanten Strukturen (Tha, Cg, HC, PAG) gefunden werden. Diese Regionen sind für die mechanische Hyperalgesie nach der Inzision und Entzündung besonders relevant, weil sie wahrscheinlich dazu führen, dass unterschwellige Reize zu einem Schmerz Erlebnis führen. Die BOLD Zeitprofile (Fig. 2) wurden statistisch durch Verwendung eines linearen gemischten Modells analysiert, um die Effekte der Stimulations-zeit/modus/stärke und der Gruppe zu berechnen. Inzisions- und Entzündungs-Modelle unterscheiden sich im

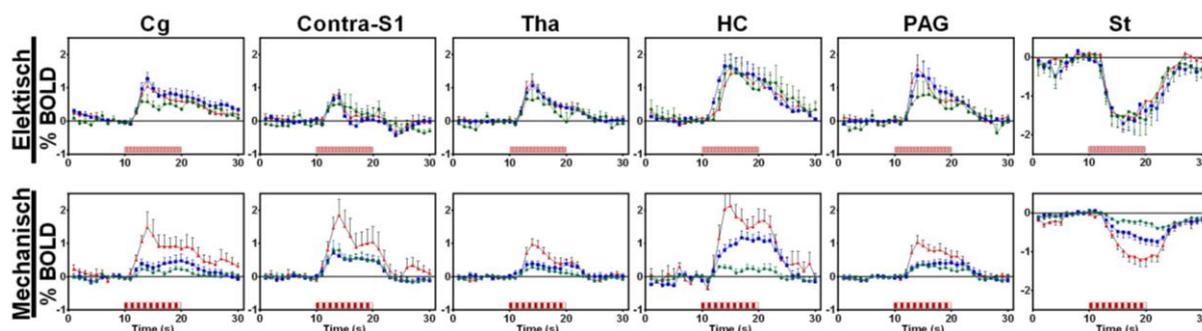


Fig. 1: BOLD-Signal Zeitverläufe (Mittelwert \pm SEM; 20 Stimulationen, $n = 6$) bei elektrischer (5 mA, 9 Hz) und mechanischer (95 g, 1 Hz) Stimulation des rechten Hinterpfote in verschiedenen Regionen für Sham (grün), Inzisions (blau) und Entzündungs (rot) Ratten. Rote Balken zeigen die Stimulationsdauer (10 s).

BOLD-Zeitprofil in den Regionen Cg, RSC, HC, PAG und St nach NMS.

In der MRS wurde signifikanten Unterschiede nur bei der GABA-Konzentration zwischen den drei Experimental-Gruppen festgestellt. In Ruhe offenbart rMRS im Vergleich zu der Sham-Gruppe signifikant höhere GABA-Konzentrationen in der Inzisions-Gruppe und ein Trend zu einer gesteigerten Konzentrationen in der Entzündungs-Gruppe (Fig. 3). Dieser Trend wurde auch während der elektrischen Stimulation (fMRS) detektiert. Wichtig ist, dass es Unterschiede zwischen den Schmerzmodellen und der Sham-Gruppe in fMRT und MRS gibt: die veränderten BOLD Zeitprofile, mehr aktivierte Areale auf den Aktivierungskarten, und eine höhere GABA Konzentrationen im Thalamus.

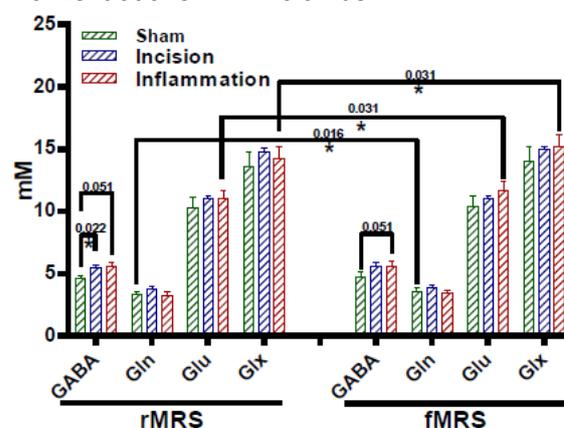


Fig. 3: Die Konzentrationen der Haupt-Neurotransmitter aus rMRS und fMRS Spektren im Thalamus. (Mittelwert \pm SEM; $n = 6$), * $p < 0,05$.

Zusammenfassung

Unsere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer unterschwelligen mechanischen Stimulation in Modellen für den Inzisions- und Entzündungsschmerz mittels der BOLD fMRT und fMRS detektiert werden kann. Die Anwendung der mechanischen Stimulation in fMRT Studien kann das supraspinale Korrelat der mechanischen Hyperalgesie bei Schmerzmodellen liefern.

Interrelation of spontaneous cortical *up states* and cortical BOLD activity

Hendrik Backhaus^{1*}, Miriam Schwalm¹, Florian Schmid², Lydia Wachsmuth², Andrea Kronfeld¹, Cornelius Faber², Albrecht Stroh¹

¹ Johannes Gutenberg-University Mainz, Institute of Microscopic Anatomy and Neurobiology, Germany

² University of Münster, Department of Clinical Radiology, Germany

*Hendrik.Backhaus@web.de

Abstract

We analyzed simultaneously acquired optic-fiber based Ca^{2+} recordings and fMRI BOLD activity in the state of slow oscillations in rat brain. Using cortical *up states* as events in an event-related analysis we found a spatio-temporal correlation between spontaneous slow oscillations and BOLD. Now, we explored the quantitative relationship between number of *up states* included in the analysis and detected BOLD activity. We found, that including more than 200 *up states* leads to a reliable detection of a cortical BOLD signal.

Motivation

The brain state of slow oscillations is characterized by transitions between a rather hyperpolarized state, in which neurons normally do not reach action potential threshold, and a depolarized state which is characterized by bursts of spontaneous neuronal activity (Steriade *et al.*, 1993). These *up states* may serve as signaling units within the thalamocortical network and have been suggested to be involved in memory consolidation (Desthèze *et al.*, 2007).

Here, we used optic-fiber based intracellular Ca^{2+} recordings in rat somatosensory cortex to monitor *up state* associated Ca^{2+} waves alongside BOLD fMRI. This optical detection method affords a spatially confined readout of population neuronal firing. Notably, due to the optical approach, it can be used within the MRI without disturbing the magnetic field (Rudin *et al.*, 2012). Using this method, we previously found a spatio-temporally defined correlation between slow oscillations and BOLD fMRI where the entire cortex showed significant activation locked to the *up state* events detected in the Ca^{2+} signal. In this approach, *up state* associated Ca^{2+} waves events were first detected by an amplitude- and duration-based algorithm and consecutively used as events in an *event-related* fMRI analysis. Therefore time series of 1800 s containing around 300 *up state* events were used. Now, we asked how many *up states* are needed for a reliable detection of cortical activation with this approach by gradually reducing the number of *up state* events included in this analysis.

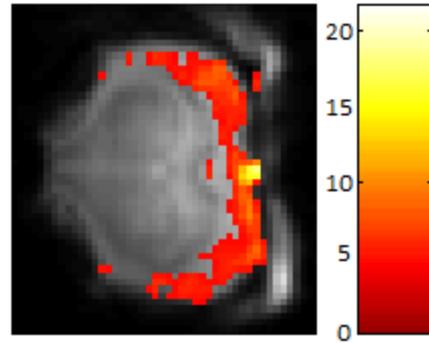


Figure 1: BOLD activation map using 325 *up states* (100% in an event-related analysis (animal # 2)).

Materials and Methods

fMRI Procedures

MRI was performed on a 9.4 T small animal imaging system with a 0.7 T/m gradient system (Biospec 94/20, Bruker Biospin GmbH, Ettlingen, Germany). After implantation of the optical fiber, anesthetized animals (1.3% isoflurane) were placed on a heated MRI cradle and the fiber was guided through a lead-through in the custom-made RF surface coil placed on the animal's head. Anatomical images were acquired with a T_2 weighted 2D RARE sequence. For BOLD fMRI measurements, T_2^* -weighted images were acquired with a single-shot gradient echo EPI sequence (TR = 1 s; TE = 18 ms; 350 x 325 x 1200 μm voxel size; 1.2 mm slice thickness, 6-16 slices). fMRI measurement duration was set to 1800 s.

fMRI analysis

fMRI data was analyzed with SPM12 (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, UK London). The initial 5 scans were discarded from each imaging series to remove signal variations at the beginning of data acquisition. Remaining images were motion corrected and spatially filtered with a Gaussian Kernel of 0.5 mm. The canonical hemodynamic response function implemented in SPM was used to model the BOLD response. For an event-related analysis onset times and durations of the optical recorded slow Ca^{2+} waves (*up states*) were used as events. Statistical significance level for activation maps was set to $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons (FWE). Resulting t-score maps were superimposed on the mean EPI images and cluster size in the cortex \pm standard error of the mean (SEM) was reported.

Reduction of included up states

The number of up state events included in the event-related analysis was gradually reduced in 10% steps, from 100% to 10%, excluding up states drawn in an equally distributed manner over the measurement time. A cubic ROI was placed over the entire cortex and resulting activation maps were compared to the maps using 100% up states (animal #1: 288; animal #2: 325) in terms of cluster sizes and T-values. Relative and absolute differences of cluster sizes and T-values were obtained.

Results

Our results show a considerable loss of BOLD activity by gradually reducing the number of up states included in the event-related analysis (cp. with Figure 1). While cluster sizes decreased continuously using > 200 up states, below 200 up states a reduction of more than half of the previously observed cluster size was detected. Below 130 included up states BOLD activation became spurious. Table 1 demonstrates the resulting cluster sizes in the cortex related to the number of up states considered in the analysis. Figure 3 shows activation maps including 90, 70, 40 and 10 percent of detected up states.

T-values show a linear decrease upon reducing the number of included up states (see Figure 2).

Number of up states		Cluster size cortical activation	
#1	#2	#1	#2
288	325	857	1106
258	293	874	954
230	260	809	717
201	228	331	522
172	195	171	153
144	163	200	435
115	130	15	62
86	98	8	22
57	65	4	4
28	33	0	1

Table 1: left column: up states included in event-related analysis; right column: resulting cluster size of cortical activation.

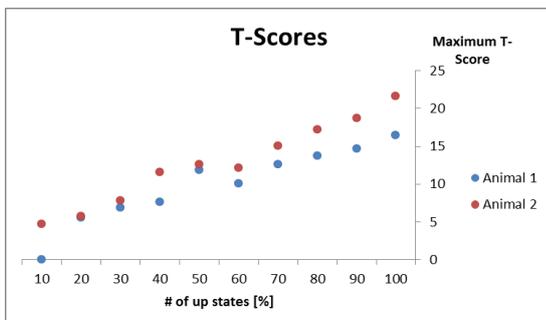


Figure 2: Correlation between T-values and percentage of up states considered in event-related fMRI analysis.

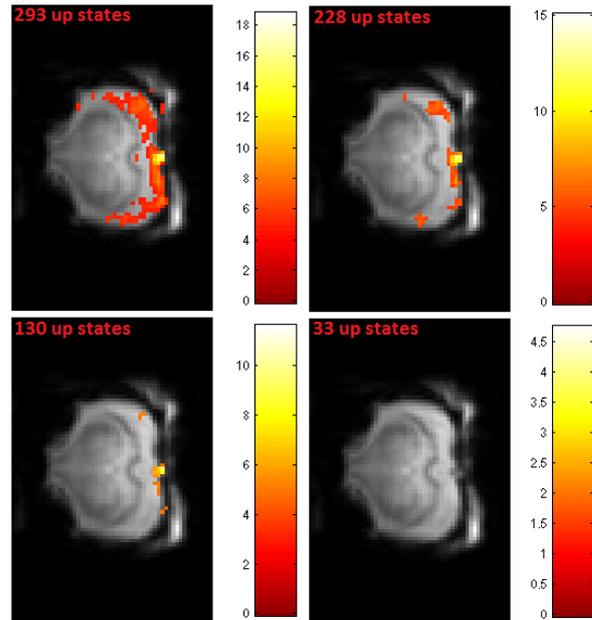


Figure 3: Resulting activation maps using 293 (90%, upper left), 228 (70%, upper right), 130 (40%, bottom left) and 33 (10%, bottom right) of detected up states (animal #2).

Discussion

We show the interrelation of the number of cortical slow wave events (up states), detected by intracellular Ca²⁺ recordings and associated cortical BOLD activity. Using the optically recorded up states as events in an event-related analysis, in our 1800 s fMRI measurements, a total number of at least 130 up states is needed for detecting a cortical BOLD response. To enhance the quality of activation maps, more than 200 up states should be considered this type of analysis.

Conclusion

Using optically detected up states for an event-related analysis of the simultaneously acquired BOLD response, we found that at least 200 events are required for a reliable detection of cortical BOLD activity.

References

Destexhe, A., Hughes, S. W., Rudolph, M. & Crunelli, V. (2007). Are corticothalamic UP states fragments of wakefulness? Trends Neurosci. 30(7): 334–342.

Schulz, K., Sydekum, E., Krueppel, R., Engelbrecht, C.J., Schlegel, F., Schröter, A., Rudin, M. & Helmchen, F. (2012). Simultaneous BOLD fMRI and fiber-optic calcium recording in rat neocortex. Nat. Neurosci. 9(6), 597-602.

Steriade, M., McCormick, D. A. & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262, 679-85.

Stroh, A., Adelsberger, H., Groh, A., Rühlmann, C., Fischer, S., Schierloh, A., Deisseroth, K., & Konnerth, A. (2013). Making Waves: initiation and propagation of corticothalamic Ca²⁺ waves in vivo. Neuron 77(6), 1136-1150.

Influence of MR headsets on PET quantification in combined PET-MRT scans

Florian Büther,^{1*} Alexis Vrachimis,¹ Lars Stegger.¹

¹ Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

* butherf@uni-muenster.de

Abstract: Attenuation correction (AC) of PET data in combined PET-MRT imaging is complex. While MR headsets are useful for patient communication they are not considered in PET AC. In this study we investigated the influence of MR headsets on PET image quantification in both phantom and patient scans. We found significant decreases of apparent activity levels between the earpieces of approximately 12% especially in the cerebellar region if headset attenuation is not corrected for. Nevertheless, grave image artefacts were not seen.

Zusammenfassung: Schwächungskorrektur von PET-Daten in der PET-MRT-Bildgebung ist nicht trivial. Kopfhörer für die Patientenkommunikation werden bei der Schwächungskorrektur nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde der Einfluss eines Kopfhörers auf die PET-Quantifizierung sowohl in Phantom- als auch in Patientenaufnahmen untersucht. Wir fanden eine signifikante Verminderung der Aktivitätswerte im Bereich zwischen den Ohrschalen von ungefähr 12% insbesondere im Bereich des Kleinhirns, falls die zusätzliche Schwächung nicht korrigiert wird. Ernste Bildartefakte wurden aber nicht registriert.

Motivation

Combining magnetic resonance tomography (MRT) and positron emission tomography (PET) into a single hybrid scanning system is expected to give new insights into many aspects of human physiology and pathophysiology. Currently available PET-MRT systems, however, still offer less than perfect attenuation correction methods of PET data.

In this respect, additional MR hardware elements present in the PET field-of-view are of special interest [1]. While some of these (e.g. some body coils) are accounted for in PET attenuation correction (AC), others are not, and are therefore not recommended for use in PET-MRT measurements. One of these elements is the MR headset (Fig. 1), useful for patient communication. In this study, we investigated the influence of this device on

PET quantification in both phantom and patient scans.

Materials and Methods

The headset that was provided with the Siemens Biograph mMR PET-MRT scanner was investigated in this study. While approved for MR scans, it is not accounted for in PET AC, and is therefore not approved for PET scans.

To estimate the headset's influence on PET attenuation, the headset was mounted on a regular PET cylinder phantom and scanned on a Siemens Biograph mCT PET-CT scanner. The x-ray density of the headset material was estimated from the acquired CT data. A PET scan of the phantom (30 min) was acquired with the headset as depicted in Fig. 1. The influence of additional attenuation was visualised by comparing PET images reconstructed with AC based on the CT data with and without headset (TOF-OP-OSEM, 3i21s), the latter simulating the situation in the PET-MRT system.

Additionally, a patient who underwent a clinical [¹⁸F]FDG PET-CT scan was scanned in the PET-MRT scanner (one bed position over the head with and without headset, 5 min each, OP-OSEM, 3i21s). Afterwards, a regional analysis of tracer uptake in the brain was performed for both images, therefore indicating changes introduced by the headset.



Fig. 1: MR-compatible headset used in this study, mounted on a PET cylinder phantom inside the Siemens mCT PET-CT scanner.

Results

X-ray density of the headset material was found to be approximately 350 – 500 HU @ 120 kVp (Fig. 2A), corresponding to linear absorption values μ of $\approx 0.12 \text{ cm}^{-1}$ @ 511 keV. PET gamma radiation would therefore decrease in intensity by more than 40% when traversing both earpieces, assuming a thickness of 2 cm per earpiece.

The corresponding PET images show a noticeable decrease in image values in the area between the earpieces of the headset (Fig. 2B). Comparison to PET images acquired either without headset or with accurate headset AC (Fig. 2C) demonstrated a decrease in these region of approximately 12% on average. Regions farther away of the headset are much less affected, quickly reaching image values almost identical to the case without headset or with accurate headset AC.

Analysis of the two PET datasets acquired with and without the headsets demonstrated a similar decrease in uptake values in the order of 10 – 12%, especially in the cerebellum and the temporal lobes (Fig. 3) which are regions located in between the earpieces of the headset during the scan. Other regions only showed minor differences of below 5%, e.g. the frontal lobes. Major image artefacts were not seen when the headset was present.

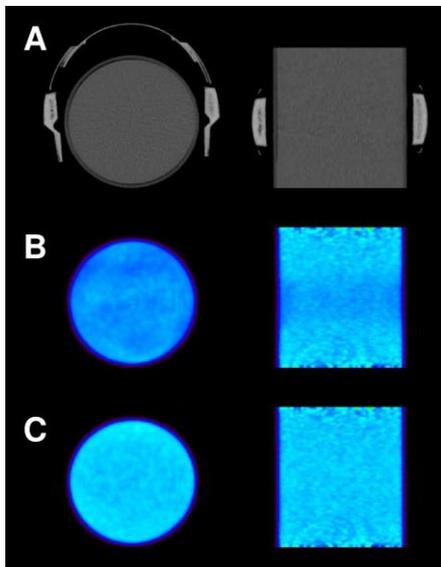


Fig. 2: PET-CT scans of the phantom in transverse (left) and coronal view (right). A: CT with headset. B: PET with headset, but without accurate AC. C: PET with headset and accurate AC.

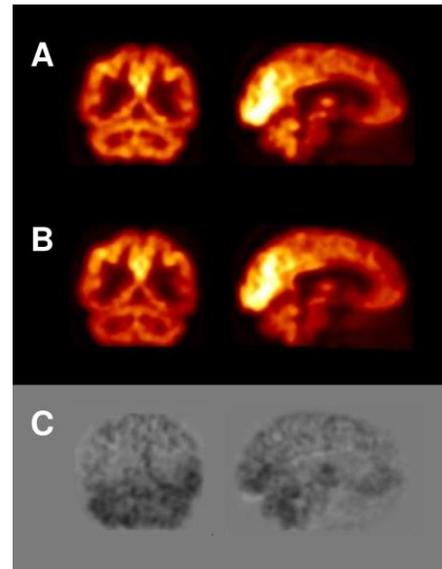


Fig. 3: [^{18}F]FDG PET-MRT scans of a patient's brain in coronal (left) and sagittal view (right). A: PET without headset. B: PET with headset. C: Difference of A and B; darker areas demonstrate apparent uptake decrease in B caused by headset attenuation.

Discussion

Our results confirm that MR-compatible headsets during PET-MRT scans have a significant influence on PET tracer quantification. However, the magnitude of this effect is rather limited and seems to be confined to specific locations like the cerebellum and the temporal lobes. Furthermore, pronounced image artefacts were not seen in the patient scan. Therefore, when quantification of brain uptake is not necessarily needed, headsets may be used without clinically relevant loss of information. However, it should be avoided for quantitative studies. Alternatively, dedicated correction methods have to be developed.

We expect these results to be comparable to other patient scans with different PET tracers, but further studies are required to substantiate this claim.

Conclusion

MR-compatible headsets significantly decrease PET image values, especially of regions located directly between the earpieces, thus limiting quantitative accuracy.

References

1. Delso G, Martinez-Möller A, Bundschuh RA, Ladebeck R, Candidus Y, Faul D, Ziegler SI. Evaluation of the attenuation properties of MR equipment for its use in whole-body PET/MR scanner. *Phys Med Biol.* 2010;55:4361–74.

Architektur-Model zur Beschreibung von Zellen und Fasern im Kortex charakterisiert spezifische Areale in 7 Tesla MRT-Daten

Dinse, J.^{1,2,*}; Härtwich, N.¹; Waehnert, M.¹; Tardif, C.L.¹; Schäfer, A.¹; Geyer., S.¹; Preim, B.²; Turner, B.¹; Bazin, P.-L.¹

¹ Department of Neurophysics, Max Planck Institute for Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany

² Faculty of Computer Science, Otto von Guericke University Magdeburg, Germany

*Kommunizierende Autorin: dinse@cbs.mpg.de

Abstract: In this work, we demonstrate that an architecture-based model describing lamina-dependent intracortical features reveals area-specific signatures in 7T MRI data. The signatures are useful for future automated parcellation schemes. The model used has a higher discriminative power compared to existing methods. Analyses on postmortem tissue confirmed an agreement of intracortical features between empirical and modelled data. Further experiments allow conclusions on the imaging resolution needed in future parcellation tasks.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass areal-spezifische Signaturen in der sensomotorischen Region mittels Strukturmodellen erzeugt werden können, die schichtabhängige Merkmale im Kortex beschreiben. Die Signaturen können als Ansatz für automatische Parzellierungsmethoden genutzt werden. Das entwickelte Modell besitzt eine höhere Unterscheidbarkeit zwischen den Arealen gegenüber existierenden Methoden. Analysen auf postmortalem Gewebe weisen einen direkten Link zwischen Modell und intrakortikal gemessenen Eigenschaften auf. Weitere experimentelle Simulationen erlauben Schlussfolgerungen zur tatsächlich notwendigen Auflösung, um weitere Areale parzellieren zu können.

Motivation

Das menschliche Gehirn ist das komplexeste Organ. Es besteht aus weißer und grauer Substanz, wobei letzteres Kortex genannt wird. Der Kortex beschreibt die äußere Hülle des Gehirns und verarbeitet alle wichtigen Informationen. Er besteht aus Millionen von kleinen neuronalen Zellen, die sich in Vielfalt, Form und Größe über die kortikale Tiefe hinweg verändern. Diese Veränderungen erzeugen ein 6-lagiges Muster. Jede Zelle hat einen Axon, d.h. einen myelinisierten

Faserstrang, der Impulse mittels Synapsen zu anderen Zellen in *anderen Bereichen* des Gehirns leitet. Jeder Axon besitzt zudem myelinisierte Kollaterale, die eine Verbindung *im Kortex* zu Zellen in benachbarten Regionen herstellen. Diese Kollaterale unterscheiden sich ebenfalls in Kaliber und Dichte im Kortex, sodass auch hier ein geschichtetes Muster – ähnlich dem der Zellen – entsteht. Zellen wie auch Fasern können als eigenständige Architekturen der Hirnoberfläche aufgefasst werden. Sie werden deshalb auch Zyto- und Myeloarchitektur genannt [1-3]. Die strukturell erzeugten Muster beschreiben eine Parzellierung der Hirnoberfläche in sogenannte Areale, die die funktionellen Eigenschaften der jeweiligen Regionen hinsichtlich der Informationsverarbeitung widerspiegelt.

Gegenstand heutiger Kartierungsstudien ist es, die Zusammenhänge zwischen der strukturellen Parzellierung und der jeweiligen Funktion der Areale im Gehirn zu analysieren. Eine funktionale Beschreibung von verschiedenen Regionen im Kortex ist mittels Magnetresonanztomographie (MRT) schon länger möglich [4]. Eine strukturelle Unterscheidung von Arealen im Kortex ist auf Grund von limitierten Messmethoden nur unzureichend möglich [5]. Während durch histologische Untersuchungen an postmortalem Hirngewebe die Zytoarchitektur bekannt und in der Neuro-Community akzeptiert ist [6], sind grundlegende Erkenntnisse in der Myeloarchitektur nur fragmentiert, nicht-hinreichend oder widersprüchlich vorhanden [7]. Jedoch zeigt die Zell-Axon-Relation, dass Zyto- und Myeloarchitektur ein Abbild der gleichen Mikrostruktur im Kortex sind. Daher ist eine Relation zwischen den Architekturen sehr wahrscheinlich [7].

Obwohl Wissen über die Zytoarchitektur bekannt ist, kann man einzelne Zellen im lebenden Gehirn mittels Hochfeld-MRT, in diesem Fall 7 Tesla (T) MRT, nicht messen.

Dinse *et. al.*, Architektur-Modell zur Beschreibung von Zellen und Fasern im Kortex charakterisiert spezifische Areale in 7 Tesla MRT-Daten.

Die 7T-MRT ermöglicht es aber, Myelin im Kortex quantitativ zu erfassen. Außerdem können durch die höheren Feldstärken intrakortikale Schichtungen durch Submillimeter-Auflösung sichtbar gemacht werden [8-11,19].

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Zusammenführung von a-priori Wissen von der Struktur im Gehirn mit dem bisherigen Stand der Technik in der 7T-MRT-Bildgebung, um grundlegende neue Erkenntnisse über die strukturelle Einteilung der Gehirnoberfläche zu ermitteln. Im Kern geht es um die Entwicklung eines Strukturmodells, welches areal-spezifische a-priori Informationen zur Zellkonfiguration in quantitative Relationen von Myelin umwandelt [11]. Die Myelinrepräsentation wurde in Abhängigkeit der jeweiligen Schichten im Kortex in MRT-relevante Parameter transformiert, hier: die T1-Relaxationszeit.

Die Zielfragen in dieser Arbeit sind daher:

- **Kann ein generiertes Strukturmodell die mit MRT gemessenen strukturellen Merkmale widerspiegeln?**
- **Erlaubt ein architektur-basiertes Modell, angewendet auf heutige 7T-MRT-Daten, eine automatische Parzellierung der menschlichen Hirnoberfläche?**
- **Gemessen an solchen Modellen, welche Auflösung wird zukünftig nötig sein, um eine robuste Unterscheidung von verschiedenen Arealen anhand der Struktur in MRT-Daten zu erlauben?**

Material und Methoden

Für die Untersuchung der Hauptfragen wurden quantitative T1-Karten von 22 Probanden an einem 7 Tesla MRT-Gerät aufgenommen. Die MRT-Daten haben eine Auflösung von $(0.5 \text{ mm})^3$. Zusätzlich wurde ein postmortales Gewebestück mit $(0.25 \text{ mm})^3$ aufgenommen und mit klassischen Färbetechniken auf Myelin gefärbt. Die histologischen Schnitte haben eine Auflösung von $(0.0025 \text{ mm})^2$.

Der Fokus der Arbeit liegt auf den Arealen der primären motor- und somatosensorischen Region. Die Areale liegen in enger Nachbarschaft zueinander, wodurch sie eine korrespondierende Untersuchung auf postmortalem Gewebe erlauben. Für die Validierung wurden die jeweiligen Regionen manuell in allen Daten definiert.

Modellierung von Schichten und Profilen im Kortex als Grundvoraussetzung:

Um spezifische Schichtmuster innerhalb eines Areals in Abhängigkeit der jeweiligen Schichttiefe im Kortex untersuchen zu können,

müssen die individuellen Kortex-Schichten in den MRT-Daten modelliert werden. Es ist bekannt, dass die Schichten in den jeweiligen Senken und Wölbungen aufgrund der komplexen Faltung der Gehirnoberfläche Biegungeffekte aufweisen, d.h. die Schichten mehr nach außen bzw. innen drücken [12]. Um dieses Verhalten zu berücksichtigen, wurde ein neues volumen-basiertes Modell eingesetzt [13,14]. Unter Zuhilfenahme von sogenannten Profilen, d.h. Trajektorien, die senkrecht zur Hirnoberfläche verlaufen und die Schichten schneiden, können MRT-Daten nicht nur im Kortex abgetastet und untersucht, sondern auch für darauf aufbauende Parzellierungsansätze genutzt werden.

Modellansatz

1993 hat Bernhard Hellwig einen Ansatz präsentiert, der Myelinkonzentrationen in verschiedenen Arealen simuliert [15]. Die Ergebnisse waren visuell histologischen Hirnschnitten sehr ähnlich. Der hier gewählte Ansatz baut auf das von Hellwig beschriebene Konzept auf. Das Modell wurde zusätzlich angepasst und optimiert, um eine erste Anwendung auf reale Hirndaten zu ermöglichen. Der Ansatz ist in zwei Schritte untergliedert: der Modellierung von Myelin im Kortex und der Normalisierung dieser Myelinrepräsentation in MRT-relevante Parameter (Abb. 1).

Modellierung von Myelin in kortikalen Schichten:

Um eine areal-spezifische Repräsentation von Myelin zu erzeugen, hat sich Hellwig zweier fundamentaler Annahmen bedient: 1) je größer die Zellen im Kortex, desto breiter ist der Durchmesser des Axons. Breitere Axone bedeuten mehr Myelin [16]. Diese Relation ist mit einer Sigmoid-Funktion beschrieben (Abb. 1 b). 2) Die axonalen Kollaterale treten zumeist zwischen 200-300 μm unter den Zellen auf und folgen einer bestimmten Verteilung [17] (Abb. 1d).

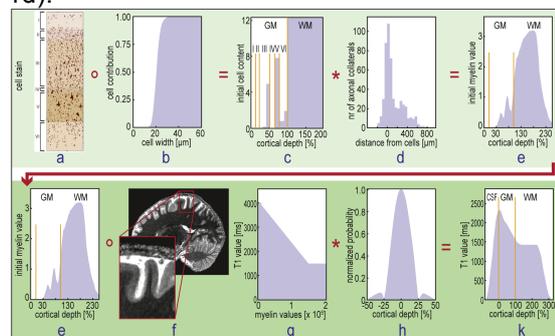


Abbildung 1: Zweistufiger Modellansatz, welcher Myelin-Profile (oben) und MRT-angepasste Profile (unten) erstellt.

Dinse *et. al.*, Architektur-Modell zur Beschreibung von Zellen und Fasern im Kortex charakterisiert spezifische Areale in 7 Tesla MRT-Daten.

Um in Abhängigkeit der jeweiligen Schicht ein areal-spezifisches Modell der Myelinverteilung zu erstellen, wurden Informationen zur Zelldichte, Zellgröße und relativer Schichtdicke aus Tabellen extrahiert [2]. Diese Parameter wurden mit der Annahme 1) zu einer initialen Myelinschätzung verknüpft (Abb. 1c). Um das für die Myeloarchitektur typische Schichtungsmuster zu generieren, wurde das Myelin-Profil mit der Verteilung aus Annahme 2) gefaltet. Das entstandene Myelin-Profil beschreibt qualitativ die Myelinverteilung im Kortex (Abb. 1e).

Modellierung von Myelin in MRT-Parameter:

Die Normalisierung der Myelin-Profile erfolgt ebenfalls in zwei Schritten: zunächst werden die Myelin-Profile in MRT-Parameter, hier die T1-Relaxationszeit, übersetzt. Danach werden die Profile an die Auflösung der MRT-Daten von $(0.5 \text{ mm})^3$ sowie an die durch die Bildgebung gesetzten Limitierungen wie bspw. Partialvolumeneffekte, angepasst.

In MRT-Daten kann Myelin mittels der T1-Relaxationszeit (ms) beschrieben werden. Aus vorhergehenden Studien ist bekannt, wie die T1-Zeit sich an den Grenzflächen des Kortex verhält [18,19] (Abb. 1f). Der Wertebereich wird linear normalisiert (Abb. 1g). Die Myelin-Profile sind jedoch noch auf Mikrometerauflösung. Die Anpassung an die gemessene MRT-Auflösung erfolgt durch eine Glättung mit einer kardinalen Fensterfunktion, welche die Punktspreizfunktion der MRT-Bildgebung beschreibt (Abb. 1g). Das MRT-angepasste Myelin-Profil beschreibt nun quantitativ die Myelinverteilung in den jeweiligen Schichten durch die T1-Zeit, welche mittels 7T-MRT gemessen wird.

Um Vergleiche zwischen empirischen und modellierten Profilen zu erlauben, wurde zusätzlich ein Ähnlichkeitsmaß entwickelt, welches die charakteristischen strukturellen Merkmale der Profile berücksichtigt. Das Ähnlichkeitsmaß besitzt Werte zwischen 0 (keine) und 1 (hohe Ähnlichkeit).

Experiment 1: Modell vs. Daten

Unter Zuhilfenahme des Schichtungsmodells und der manuell definierten Regionen wurden in allen Daten (MRT und Histologie) Myelin-Profile gesampelt und gemittelt. Für jede Region wurden die Profile von den unterschiedlichen Datentypen visuell verglichen.

Experiment 2: Modell für Parzellierung

Die areal-spez. modellierten Myelin-Profile wurden mit empirischen Profilen der 22 Probanden mittels des Ähnlichkeitsmaßes

verglichen. Für jede Position auf der Hirnoberfläche wurde das Modell mit der höchsten Ähnlichkeit bestimmt und als das dem Modell entsprechende Areal auf der Hirnoberfläche kartiert.

Experiment 3: Modell vs. Auflösung

Im letzten Experiment sollte der Einfluss der Auflösung auf die schichtabhängigen Merkmale untersucht werden. Damit lassen sich Aussagen über die generelle Performance eines solchen Modellansatzes für die hier präsentierte Arbeit als auch für zukünftig höher aufgelöste Daten ermitteln. Die areal-spez. modellierten Myelin-Modelle der jeweiligen Regionen wurden in 100- μm -Schritten geglättet, um Repräsentationen auf verschiedenen Auflösungsskalen zu erreichen. Danach wurden die Myelin-Profile der verschiedenen Regionen untereinander in jeder Auflösungsstufe mittels des Ähnlichkeitsmaßes verglichen.

Ergebnisse

Die präsentierte Methodik ergibt für jedes Areal ein modelliertes und ein an die MRT Auflösung angepasstes Profil (Abb. 2).

Experiment 1: Die Myelin-Profile der Histologie (Abb. 3, grün) sind hinsichtlich ihrer Auflösung, aber auch des Verlaufes, den modellierten Profilen (rot) am ähnlichsten. Die modellierten und empirischen Profile stimmen in ihrer Magnitude nicht überein, was darin begründet ist, dass die empirischen Profile Myelin widerspiegeln, während die Modelle eine Kombination aus Zellen und myelinisierten Fasern darstellen. Jedoch weisen die Profile ähnliche Trends (Positionen von lokalen Minima und Maxima innerhalb des Kortex) auf, d.h. das Modell ist in der Lage, klassisch histologische Ergebnisse durch 7T-MRT gemessene Ergebnisse zu bestätigen. Die empirischen MRT-Profile (Abb. 3, in-vivo ist dunkelblau und ex-vivo hell blau dargestellt) verlieren durch die 200-fach (in-vivo) und 100-fach (ex-vivo) geringere Auflösung charakteristische strukturelle Merkmale. Die generellen Trends der Positionen von lokalen Minima und Maxima innerhalb des Kortex bleiben jedoch erhalten.

Experiment 2: Die MRT-angepassten Myelin-Profile generieren areal-spezifische Signaturen auf der Hirnoberfläche (Abb. 4). Das mit der jeweiligen Region korrespondierende Modell ist allgemein spezifischer als die anderen Modelle. Die jeweiligen Arealgrenzen sind sehr gut umschrieben. Auch die hohe Ähnlichkeit zwischen den Modellen des primären Motorareals (Areal 4) und des sekundären somatosensorischen Areals (Areal 1) ist auf

Dinse *et. al.*, Architektur-Modell zur Beschreibung von Zellen und Fasern im Kortex charakterisiert spezifische Areale in 7 Tesla MRT-Daten.

Grund von strukturellen Ähnlichkeiten erwartbar [1-3].

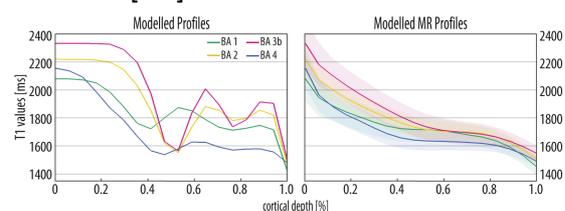


Abbildung 2: Myelin-Profile und MRT-angepasste Profile für die untersuchten Areale.

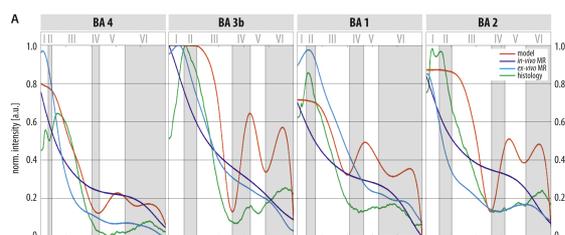


Abbildung 3: Vergleich von Modell (rot) zu Histologie- (grün), ex-vivo und in-vivo MRT Profilen (hell- und dunkel blau).

Experiment 3: Im letzten Experiment erfolgt eine Betrachtung von direkt-benachbarten (Abb. 5, oben) und nicht direkt-benachbarten Regionen (Abb. 5, unten). Die Modelle der direkt-benachbarten Regionen zeigen auch bei höheren Auflösungen geringere Ähnlichkeit. Das gilt nicht für 1:2*. Auf Grund der hohen Ähnlichkeit der beiden Regionen ist bis heute ungeklärt, ob es sich um zwei eigenständige oder eine gemeinsame Region handelt [2]. Bei den nicht-direkt-benachbarten Regionen ist zu erkennen, dass die Ähnlichkeit zum primären Motorareal (4) allgemein kleiner ist, da es sich deutlich von den anderen Regionen differenziert.

Diskussion

Der gewählte Modellansatz bildet die architektonischen Eigenschaften relevant für die Myeloarchitektur im Vergleich zu empirischen Daten sehr gut ab (Exp. 1). Das Modell macht charakteristische Signaturen auf der individuellen Hirnoberfläche basierend auf architektonischen Kenntnissen zur Verteilung von Zellen und Fasern im Kortex sichtbar (Exp. 2). Diese Signaturen können in zukünftigen automatischen Parzellierungsansätzen genutzt werden. Die Simulationen zeigen, dass Auflösungen besser als $(0.3 \text{ mm})^3$ zu einer besseren Unterscheidungskraft führen werden.

Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde ein Ansatz präsentiert, der Modellwissen über die Struktur des Gehirns und 7T-MRT-Bildgebung für neue Parzellierungsmethoden zusammenführt.

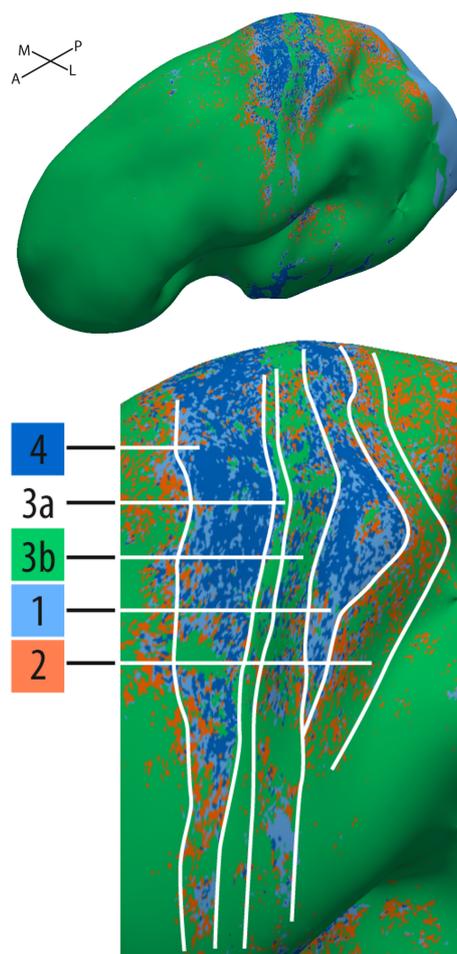


Abbildung 4: Modell charakterisiert spezifische Areale in sensomotorischer Region auf individueller Hirnoberfläche.

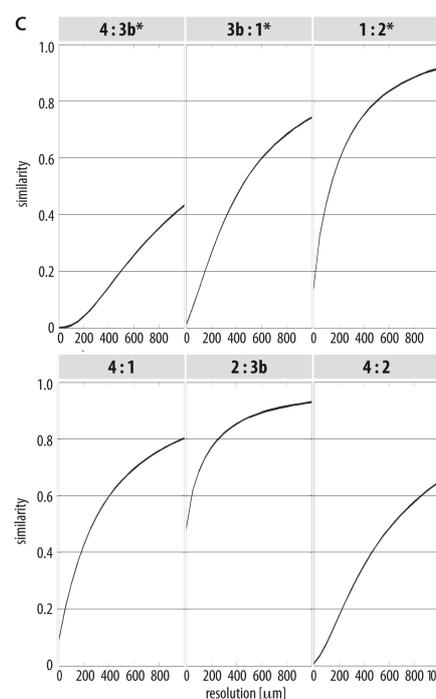


Abbildung 5: Vergleich von Modellen in unterschiedlichen Auflösungsstufen.

Dinse *et. al.*, Architektur-Model zur Beschreibung von Zellen und Fasern im Kortex charakterisiert spezifische Areale in 7 Tesla MRT-Daten.

Die Quantifizierung für die dafür nötigen intrakortikalen areal-spezifischen Muster ist aktuell nur mittels 7T-MRT-Technologien möglich. Die Simulationen ermutigen, neue und anspruchsvollere Sequenzen zu entwickeln, die einerseits noch mehr Parameter detektieren können bzw. andererseits höhere Auflösungen liefern. Zukünftig sind Informationen über die Lage der Areale zueinander (Nachbarschaften) sowie weitere Informationen zur kortikalen Zusammensetzung nötig, um aktuelle Parzellierungsverfahren robuster und effizienter zu gestalten.

Referenzen

1. Brodmann, K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: JA Barth, 1909.
2. von Economo, C. & Koskinas, G. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des Erwachsenen Menschen. Textband und Atlas. Wien und Berlin, 1925.
3. Vogt, C. & Vogt, O. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. Erste Mitteilung. Ziele und Wege unserer Hirnforschung. Journal für Psychologie und Neurologie, 1919, 25, 281-291.
4. Zwaag, W.; Schäfer, A.; Marques, J. P.; Turner, R. & Trampel, R. Recent applications of UHF-MRI in the study of human brain function and structure: a review. NMR in Biomed, 2015.
5. Geyer, S.; Weiss, M.; Reimann, K.; Lohmann, G. & Turner, R. Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex - From Brodmann's Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging. Frontiers Hum Neurosci, 2011, 5.
6. Eickhoff, S.; Walters, N.; Schleicher, A.; Kril, J.; Egan, G.; Zilles, K.; Watson, J. & Amunts, K. High-Resolution MRI Reflects Myeloarchitecture and Cytoarchitecture of Human Cerebral Cortex. Hum Brain Mapp, 2005, 24, 206-215
7. Nieuwenhuys, R. The myeloarchitectonic studies on the human cerebral cortex of the Vogt-Vogt school, and their significance for the interpretation of functional neuroimaging data. Brain Struct Funct, 2013, 218, 303-352
8. Dick, F.; Tierney, A.; Lutti, A.; Josephs, O.; Sereno, M. & Weiskopf, N. In Vivo Functional and Myeloarchitectonic Mapping of Human Primary Auditory Areas. J Neurosci, 2012, 32, 16095-16105
9. Lutti, A.; Dick, F.; Sereno, M. & Weiskopf, N. Using high-resolution quantitative mapping of R1 as an index of cortical myelination. NeuroImage, 2014, 93, 176-188
10. Sereno, M.; Lutti, A.; Weiskopf, N. & Dick, F. Mapping the Human Cortical Surface by Combining Quantitative T1 with Retinotopy. Cereb Cortex, 2012, 23, 2261-2268
11. Dinse, J.; Härtwich, N.; Waehnert, M.; Tardif, C.; Schäfer, A.; Geyer, S.; Preim, B.; Turner, R. & Bazin, P.-L. A cytoarchitecture-driven myelin model reveals area-specific signatures in human primary and secondary areas using ultra-high resolution in-vivo brain MRI. NeuroImage, 2015, 114, 71-87
12. Bok, S. Der Einfluß der in den Furchen und Windungen auftretenden Krümmungen der Großhirnrinde auf die Rindenarchitektur. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1929, 121, 682-750
13. Bazin, P.-L.; Weiss, M.; Dinse, J.; Schäfer, A.; Trampel, R. & Turner, R. A computational framework for ultra-high resolution cortical segmentation at 7 Tesla. NeuroImage, 2013, 93, 201-209.
14. Waehnert, M.; Dinse, J.; Weiss, M.; Streicher, M.; Waehnert, P.; Geyer, S.; Turner, R. & Bazin, P.-L. Anatomically motivated modeling of cortical laminae. NeuroImage, 2013, 93, 210-220
15. Hellwig, B. How the Myelin Picture of the Human Cerebral Cortex can be computed from Cytoarchitectural Data. A Bridge between von Economo and Vogt. J Hirnforsch, 1993, 34, 387-402
16. Sanides, F. Moller, M., S. H. & Vogel, P. (Eds.) Die Architektonik des menschlichen Stirnhirns Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie, 1962
17. Paldino, A. & Harth, E. Some quantitative results on golgi impregnated axons in rat visual cortex using a computer assisted video digitizer. J Comp Neurol, 1977, 176, 247-261
18. Rooney, W.; Johnson, G.; Li, X.; Cohen, E.; Kim, S.; Ugurbil, K. & Springer, C. Magnetic Field and Tissue Dependencies of Human Brain Longitudinal 1H2O Relaxation In Vivo MRM, 2007, 57, 308-318
19. Dinse, J.; Martin, P.; Schäfer, A.; Geyer, S.; Turner, R.; & Bazin, P.-L. (2013). Quantifying differences between primary cortical areas in humans based on laminar profiles in in vivo MRI data. In Bildverarbeitung für die Medizin 2013: Algorithmen, Systeme, Anwendungen, 39-44

Schichtweise Optimierung des Shims bis zur zweiten Ordnung am 7-Tesla-Magnetresonanztomographen

Sebastian Hupfeld,^{1*} Nicolas Huch,¹ Oliver Speck¹

¹ Biomedizinische Magnetresonanz, Institut für Experimentelle Physik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Deutschland.

* hupfeld@ovgu.d

Abstract: Magnetic resonance imaging with its increasing magnetic field strengths, ultra-fast and phase-sensitive imaging modalities becomes more and more sensitive to magnetic field inhomogeneities. The clinical method of homogenization using global shimming has been extended by a slice-selective adjustment of the optimal shim. To this end, field mapping and shim current calculation methods have been implemented and a gradient echo sequence has been adapted to switch the currents using an external shim amplifier. Dynamic shim has been evaluated in a phantom study as well as *in vivo* and showed a significant improvement in in-slice homogeneity. However, numerical instabilities are the challenging part of the method so far.

Zusammenfassung: Die Magnetresonanztomographie mit immer höheren statischen Magnetfeldstärken, ultraschneller sowie phasensensitiver Bildgebung wird zunehmend empfindlicher auf Magnetfeldinhomogenitäten. Die klinische Methode des globalen Shims zur Homogenisierung wurde um eine schichtweise Anpassung des optimalen Shims erweitert. Hierzu wurde die Feldkartenrekonstruktion sowie Shimstrom-Berechnung neu implementiert und eine Gradientenechosequenz auf die schichtweise Applikation der Ströme angepasst. *Dynamic Shim* wurde sowohl am Phantom als auch *in vivo* evaluiert und zeigt in Schicht eine signifikante Verbesserung der Homogenität. Allerdings ist die numerische Stabilität die Herausforderung des Verfahrens.

Motivation

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglicht nichtinvasive anatomische und funktionelle Bildgebung. Anwendungsgebiete sind des Weiteren funktionelle Bildgebung (fMRI)¹, die aktivierte Hirnareale visualisiert, sowie Diffusionsbildgebung (DWI)², welche bspw. Nervenbahnen dreidimensional aufbereitet. Diese Techniken benötigen ein sehr homogenes Magnetfeld.

Räumlich veränderliche Suszeptibilitäten $\chi(\vec{r})$ im Gewebe führen bei einer als konstant angenommenen äußeren magnetischen Erre-

gung \vec{H} zu einer veränderten Magnetisierung \vec{M} und somit zu einer Feldveränderung

$$\vec{B}(\vec{r}) = \mu_0(1 + \chi(\vec{r}))\vec{H}.$$

Eine Abweichung $\Delta B(\vec{r}) = B(\vec{r}) - B_0$ führt zu Dephasierungen in den Voxeln der Länge d in x-Richtung,

$$\Delta\varphi(d) = 2\pi\gamma \frac{\Delta B}{\Delta x} dT_E,$$

was zu einem abgeschwächten Signal \hat{S} gegenüber dem Ursprungssignal \hat{S}_0

$$\hat{S} = S_0 \operatorname{sinc}\left(\frac{\Delta\varphi}{2}\right)$$

führt³.

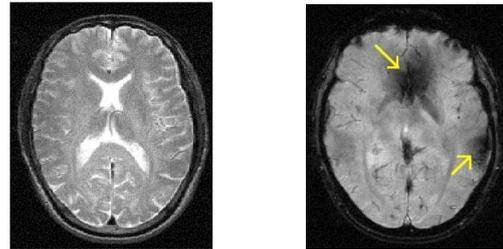


Fig. 1: Während das SAR-intensive T_2 -gewichtete Spin-Echo (links) artektfrei bleibt, zeigt das T_2^* -gewichtete Gradientenecho (rechts) Signalausfälle und Verzerrungen. (Aus Jezzard *et al.*, 2001⁴)

Im Gehirn sind in der Nähe der Hypophyse, der *Commissura anterior* und den Gehörgängen Signalausfälle aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten und der daraus folgenden Dephasierung ein bekanntes Problem (s. **Fig. 1**).

Die Homogenisierung des Magnetfeldes wird u.a. durch Shim-Spulen ermöglicht: Vor Beginn der eigentlichen Messungen wird dazu die Magnetfeldverteilung des betrachteten Volumens (Volume of Interest, VOI) gemessen und zu dessen Optimierung einmalig konstante Spulenströme über die ganze Messung hinweg geschaltet.

Bei „Dynamic Shimming“ ist die Zielsetzung anders: Für jede einzelne Schicht, die gerade gemessen wird, soll das Magnetfeld lokal homogenisiert werden. Die ersten Arbeiten hierzu stammen von Blamire *et al.*⁵ und Morrell *et al.*⁶. Die Literatur berichtet sowohl von Herausforderungen bei Wirbelströmen (Sengupta *et al.*⁷),

die beim Schaltvorgang der Shims beim Schichtwechsel auftreten als auch von numerischen Instabilitäten, die von linearen Abhängigkeiten zwischen den Feldverteilungen der verwendeten Shimspulen herrühren⁸.

Man verspricht sich von Dynamic Shimming weniger Verzerrungen sowie weniger Signalausfälle, welche generell durch B_0 -Feldinhomogenitäten verursacht werden³. Für alle Sequenzen, die auf große Echozeiten oder lange Auslesezüge angewiesen sind⁹, wird eine bessere Signalhomogenität erwartet.

Grundlagen

Zur Feldkartenaufnahme wurde eine Gradientenechosequenz mit zwei Echos genutzt. Eine Maske wurde mittels eines Maskierungsalgorithmus erstellt, der auf robuste Ergebnisse optimiert wurde. Die Phasendifferenzen $\Delta\varphi(\vec{r})$ wurden mittels PRELUDE-Algorithmus¹⁰ von Phasensprüngen befreit und die B_0 -Karte nach

$$\Delta B_0(\vec{r}) = \frac{\Delta\varphi(\vec{r})}{\gamma(T_{E,2} - T_{E,1})}$$

berechnet.

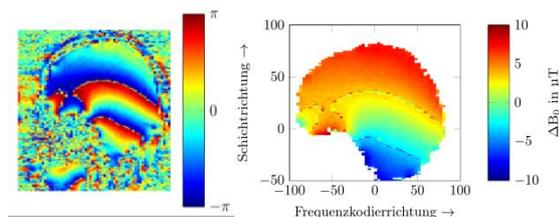


Fig. 2: Von der unbearbeiteten Phasendifferenz (links) zur maskierten B_0 -Feldkarte (rechts).

Da die verwendeten Shim-Spulen und Verstärker nicht auf schnelle Änderungen in der Stromstärke ausgelegt sind, treten starke Wirbelströme mit Zeitkonstanten bis zu mehreren Sekunden auf. Zur problemlosen Applikation der Shimströme wurden in einem der Diplomarbeit vorangehenden Forschungsbelegarbeit¹¹ Methoden zur Wirbelstromkorrektur erarbeitet und angewandt; die Messungen in der Diplomarbeit mit größerer Genauigkeit wiederholt.

Die Linearität und die Maximalamplituden der Verstärker wurden manuell ermittelt und bestätigt, indem die Felder der Spulen abhängig von der applizierten Amplitude vermessen wurden. Anschließend wurden die Spulenfelder in MATLAB (The MathWorks, Inc.) in sphärisch-harmonische Funktionen entwickelt. Die so definierten Basissätze wurden im Folgenden immer zur Entwicklung der zu shimmen Feldkarten benutzt.

Zur Berechnung der Shim-Amplituden wird das Optimierungsproblem

$$\min_X X(a_1, \dots, a_M) =$$

$$\min \left[\frac{1}{N} \sum_i \left(\Delta B(\vec{r}_i) - \left(\sum_j a_j B_j(\vec{r}_i) \right) \right)^2 \right]$$

gelöst, wobei B_j die Felder der Shim-Spulen, N die Zahl der Voxel und a_j den Shimströmen proportionale Amplituden sind. Nach der Annäherung der B_j an ΔB_0 müssen die Vorzeichen von a_j natürlich umgekehrt werden, um durch Applikation der Shimfelder eine Homogenisierung zu bewirken.

Methoden

Es wurde mit einem 7-Tesla-Magnetresonanztomographen von SIEMENS Healthcare, Erlangen gearbeitet. Die Shimverstärker zweiter Ordnung liefern maximal 10 Ampere, was im Optimierungsproblem (s.o.) berücksichtigt werden muss.

Eine Gradientenecho-Sequenz wurde dahingehend abgeändert, dass sie Shim-Spulen mit Hilfe eines TX-Arrays (SIEMENS Healthcare, Erlangen) als Gradienten ansteuert. Diese Sequenz kann somit schichtweise Gradienten-Offsets schalten und dient sowohl der Charakterisierung des Systems als auch der Evaluierung der Shim-Verfahren.

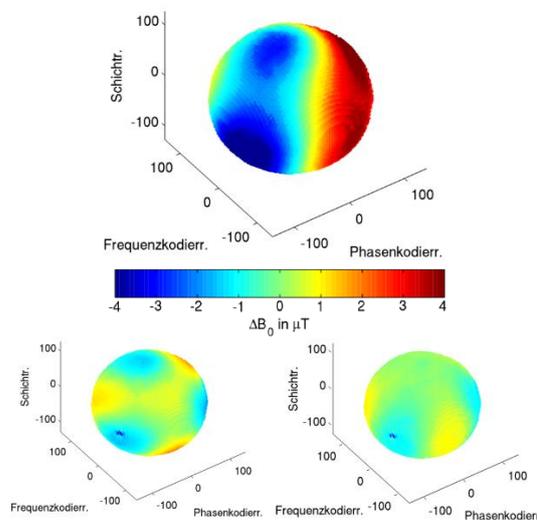


Fig. 3: B_0 -Feldverteilungen auf der Oberfläche eines Kugelphantoms. o.: Ohne Shim, u.l.: Simulierter globaler Shim, u.r.: Simulierter dynamischer Shim.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass die Auswirkungen der Wirbelströme auf die schichtweise geschimhte Feldkarte nach Aktivierung der Kompensation auch bei kurzen Schaltzeiten ($T_S < 0,1\text{ms}$) vernachlässigbar sind. Die Laufzeit der Sequenz wird von Dynamic Shim daher nicht signifikant beeinflusst.

Feldkarten eines kugelförmigen PDMS-Phantoms mit einem Durchmesser von

160 mm wurden aufgenommen ($T_R = 1060\text{ms}$, $T_E = (3,5; 5,5)\text{ ms}$, $BW = 600\text{Hz/px}$, $\text{FoV} = (230 \cdot 230)\text{mm}^2$). In Simulationen wurde gezeigt, dass der dynamische Shim gegenüber dem globalen Shim signifikant homogenere Feldverteilungen verspricht (**Fig. 3**). Die statistischen Werte der Magnetfeldkarte sind in **Tabelle 1** zu finden.

Feld	B_0	$B_{0,GS}$	$B_{0,DS}$
σ_{Schicht} [μT]	1,73	0,92	0,77
σ_{Global} [μT]	1,89	1,21	0,79
$\overline{B_0}$ [μT]	-0,17	<0,01	<0,01

Tabelle 1: Standardabweichungen in-schicht/global und globaler Mittelwert der Magnetfeldstärken für den Fall des ungeschimten, global und dynamisch geschimten Feldes.

In vivo sind die Inhomogenitäten wesentlich lokaler und stärker als im Phantom, was beim schichtweisen Shim teils zu zu starken Strömen in den Spulen führen würde (s. hierzu der Vortrag von Anke Henning¹²). Die Feldkarten wurden mit $T_E = (3,5; 7)\text{ms}$, $T_R = 1300\text{ms}$, 420 Hz/px , $\text{FoV} = (230 \cdot 230)\text{mm}^2$, Bildmatrix $64 \cdot 64\text{ px}$ aufgenommen. Durch die Begrenzung der Ströme kann der optimale Shim nicht appliziert werden, was zu starken Abweichungen zwischen Simulation und Messung führt

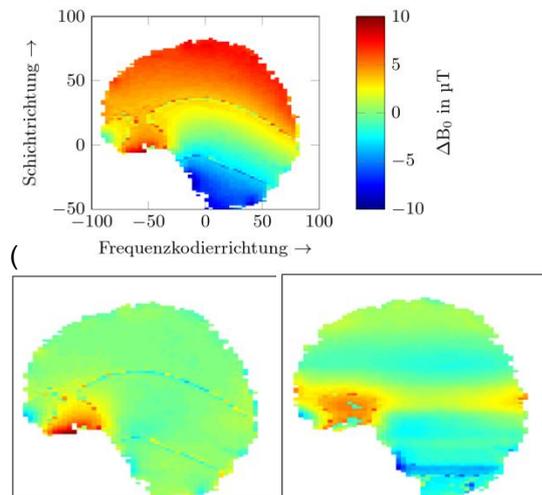


Fig. 4).

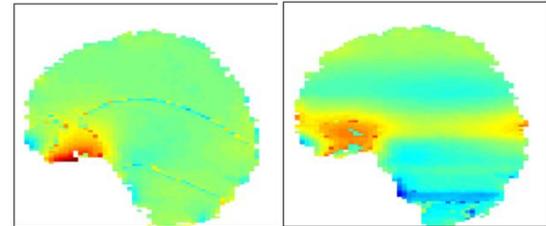
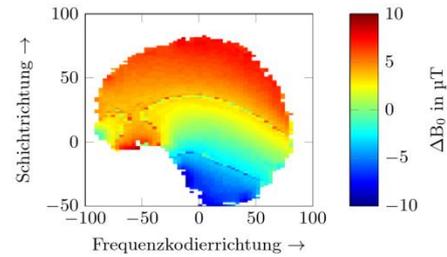


Fig. 4: Oben: B_0 -Feldverteilung im Sagittalschnitt einer Probandin. U.l.: Simulierter Shim ohne Begrenzungen der Amplitude. U.r.: Applizierter schichtweiser Shim mit Begrenzungen in den Amplituden zeigt starke Abweichungen im Bereich lokaler Inhomogenitäten (Hypophyse).

Diskussion

Während in der globalen Shim-Berechnung von einem näherungsweise isotropen Volumen ausgegangen werden konnte ist dies bei Dynamic Shimming nicht der Fall. Dünne Schichten weit abseits des Isozentrums führen zu einer linearen Abhängigkeit zwischen den Feldern der Shim-Spulen und somit zu starken numerischen Instabilitäten, insbesondere wenn es Limitierungen für die Lösungen gibt. Diese führen zu den starken Inhomogenitäten zwischen den Schichten bei Anwendung von Dynamic Shim.

Für nicht zu lokale Inhomogenitäten konnte Dynamic Shim erfolgreich umgesetzt werden. Die Standardabweichung des ΔB_0 -Feldes *in vivo* konnte typischerweise über 30% sowohl global als auch in-Schicht gegenüber dem globalen Shim verringert werden (**Fig. 5**).

Durch weitere Maßnahmen wie Beschränkung auf Shim-Spulen, die linear unabhängige Felder erzeugen⁸ sowie Regularisierungsmechanismen¹³ wird erwartet, dass sich die Methoden robuster verhalten werden.

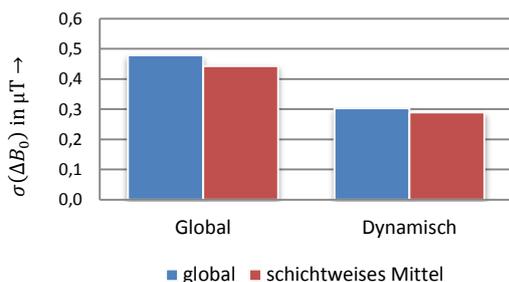


Fig. 5: Vergleich der Standardabweichungen sowohl global als auch gemittelt in-Schicht für ein exemplarisch geshimmtes Kugelphantom.

Fazit

Dynamic Shimming zeigt signifikante Verbesserungen in der Homogenität des B_0 -Feldes von über 30% ohne dabei die Messdauer merklich zu verlängern. Die berechneten Shimströme konnten am Phantom erfolgreich appliziert und die Feldkarten geshimmt vermessen werden. Große Herausforderungen bestehen im Bereich der numerischen Handhabbarkeit, aber auch Chancen, lokale Inhomogenitäten zu minimieren. Robuste und gleichzeitig möglichst optimale Lösungen sollen das Ziel der folgenden Arbeiten sein.

Referenzen

- Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Heidelberg: Springer Medizin; 2007. <http://public.eblib.com/EBLPublic/PublicView.do?ptilID=323609>
- Jones DK. Diffusion MRI : theory, methods, and application. Oxford; New York: Oxford University Press; 2010.
- Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. 1st ed. Wiley-Liss; 1999. 1008 p.
- Jezzard P, Matthews PM, Smith SM. Functional MRI: an introduction to methods. Oxford; New York: Oxford University Press; 2001.
- Blamire AM, Rothman DL, Nixon T. Dynamic shim updating: A new approach towards optimized whole brain shimming. Magnetic Resonance in Medicine. 1996;36(1):159–165.
- Morrell G, Spielman D. Dynamic shimming for multi-slice magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance in Medicine. 1997;38(3):477–483.
- Sengupta S, Avison MJ, Gore JC, Brian Welch E. Software compensation of eddy current fields in multislice high order dynamic shimming. Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif.: 1997). 2011;210(2):218–227.
- Koch KM, McIntyre S, Nixon TW, Rothman DL, de Graaf RA. Dynamic shim updating on the human brain. Journal of Magnetic Resonance. 2006;180(2):286–296.
- DeLaPaz RL. Echo-planar imaging. Radiographics. 1994;14(5):1045–1058.

10. Jenkinson M. Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm. Magnetic resonance in medicine. 2002;49(1):193–197.

11. Hupfeld S. Wirbelstromkompensation für Shimming-Gradienten zweiter Ordnung am 7-Tesla-Magnetresonanztomographen. 2013.

12. Henning, Anke. Desired Ultra High Field B_0 shim system specs - a static and dynamic shim perspective. 2015 [accessed 2015 Aug 24].

13. Kim D-H, Adalsteinsson E, Glover GH, Spielman DM. Regularized higher-order in vivo shimming. Magnetic Resonance in Medicine. 2002;48(4):715–722.

Lokalisierte parallele Anregung für DWI in vivo

Denis Kokorin,^{1*} Maxim Zaitsev¹ und Jürgen Hennig¹

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

* denis.kokorin@uniklinik-freiburg.de

Abstract: This work addresses opportunities and challenges for using parallel excitation (PEX) for diffusion-weighted (DWI) imaging with a reduced field of view (FOV) in the body.

Zusammenfassung: In dieser Studie wurde die Anwendung von der parallelen Anregung („parallel excitation“, PEX) auf diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) mit einem verringerten „field-of-view“ (FOV) untersucht. Der Hauptfokus der Arbeit liegt auf den neuen, sich eröffnenden Perspektiven und Herausforderungen dieser Methode.

Einleitung

Echo-planare Bildgebung (EPI) ist eine Technik die auf schnelle Aufnahmegeschwindigkeiten ausgelegt ist (1). Jedoch weist EPI eine hohe Empfindlichkeit gegenüber B₀-Feldinhomogenitäten auf, was zu geometrischen Verzerrungen in den rekonstruierten Bildern führen kann. Diese Artefakte können besonders ausgeprägt bei diffusionsgewichteter Bildgebung (DWI) im Rückenmark oder Abdomen werden, wo starke B₀-Inhomogenitäten häufig vorkommen.

Die Anregung eines speziell ausgewählten Bereiches („region of interest“, ROI) durch einen zweidimensionalen HF-Puls (2) erlaubt eine Einschränkung auf ein kleineres FOV entlang der Phasenkodierungsrichtung (PE). Dadurch kann die EPI-Auslese maßgeblich verkürzt werden, was die Verzerrungen stark verringert. Die Methode des parallelen Sendens ermöglicht eine wesentliche Verkürzung der sonst relativ langen 2D-Pulse und macht das Konzept der parallelen Anregung („parallel excitation“, PEX) anwendbar für realistische MRT-Protokolle (3).

In dieser Studie wurde die Anwendung der 2D parallelen Anregung für Mehrschicht-DWI mit einem in der PE-Richtung reduzierten FOV untersucht. Das Ziel der Arbeit ist die Vorteile und Nachteile dieser Methode für die Anwendungen im Rückenmark und Abdomen zu studieren.

Material und Methoden

Die Experimente wurden auf zwei MRI Systemen (Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt: 1) 1.5T Tim Symphony Scanner mit einem Sendekanal; 2) 3T Magnetom Tim Trio System, welches mit einer TxArray-

Erweiterung für 8 unabhängige Sendekanäle und einer 8-Kanal Sendespule kombiniert wurde.

Für die mehrschichtige Bildgebung mit 2D-Pulsen wurden dünne, parallele Schichten mit einem eingeschränkten FOV als Anregungsmuster benutzt (Abb. 1). Als Anregungstrajektorien für die 2D-Pulse wurde EPI-Trajektorien ausgewählt, wobei die Schichtselektion entweder entlang der Phasen- oder der Frequenzkodierung (FE) durchgeführt wurde (Abb. 2). In der Methode abgebildet in Abb. 2A ist die Schichtselektion entlang der FE-Richtung der Anregung (4), daher kann man extra Punkte in dieser Dimension im 2D-Puls hinzufügen, ohne ihn länger zu machen, wodurch dünnere Schichten möglich sind. In der zweiten Methode (Abb. 2B) hingegen ist die Schichtselektion entlang der PE-Richtung des 2D-Pulses, demzufolge kann dieser so optimiert werden, dass das Fettprofil außerhalb der Hauptschicht angeregt wird und die Refokussierung das Fettsignal effektiv sättigt (5).

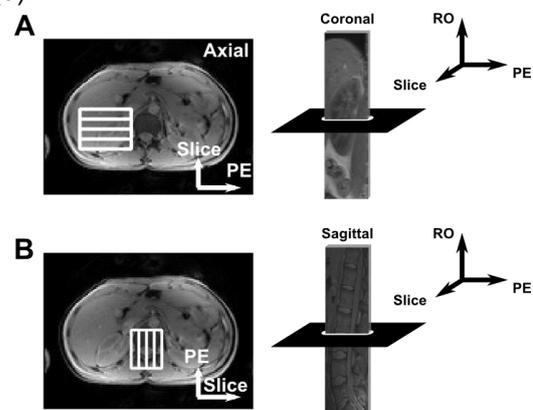


Abb. 1: Limitierte Schichten, die eine Niere (A) oder das Rückenmark (B) abdecken. Jede Schicht ist beschränkt in 2 orthogonalen Richtungen und erweitert sich übers Objekt in der dritten Dimension.

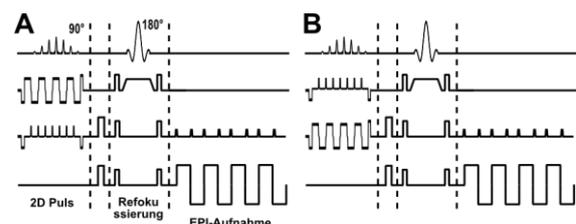


Abb. 2: Sequenzdiagramme für das DWI der limitierten Schichten, wenn die Schichtselektion in der FE-Dimension (A) oder PE-Richtung (B) der Anregungstrajektorie ist.

Die parallele Anregung mit der Schichtselektion in der FE-Richtung (Abb. 2A) wurde im Rückenmark untersucht. Folgende Parameter für den 2D Puls wurden benutzt: Anregungsfeld = $38.4 \text{ (slice)} \times 24 \text{ (PE)} \text{ cm}^2$, Gittergröße = $192 \text{ (slice)} \times 8 \text{ (PE)}$, maximale Gradientenstärke = 25 mT/m, Faktor für die Unterabtastung = 2 und Dauer = 8.2 ms. Da 2D-Pulse für die Technik mit der Schichtkodierung entlang der PE-Dimension (Abb. 2B) höhere HF-Leistungen erforderten, wurden sie im Abdomen auf dem MRT System mit einem einzelnen HF-Kanal untersucht. Das Anregungsfeld betrug $9.6 \text{ (slice)} \times 38.4 \text{ (PE)} \text{ cm}^2$, die Gittergröße $32 \text{ (slice)} \times 20 \text{ (PE)}$, die maximale Gradientenstärke 5 mT/m und Dauer 17.8 ms. Um die HF-Leistung dieser Technik in der Abb. 2B zu minimieren, variierte der PE-Zeilenabstand linear, so dass der äußere Teil der Anregungstrajektorie unterabtastet wurde (6). Das k-Raum-Zentrum war hingegen vollständig abgetastet. Die Pulse wurden anhand einer „small-tip-angles“-Näherung mittels des Verfahrens der konjugierten Gradienten berechnet, wobei die relativen B1-Karten der Sendeelemente berücksichtigt wurden.

Ergebnisse

Experimentelle Daten, die im Rückenmark mit Hilfe mehrerer Sendekanäle aufgenommen wurden, sind in der Abb. 3 zu sehen. Die angeregte ROI (Abb. 3A) wies eine gute Selektion auf und der angewandte HF-Puls war um den Faktor zwei kürzer als die angewandten Pulse in (4). In den DW-Scans (Abb. 3B, C) war es möglich das FOV um einen Faktor von 3,6 zu verringern und dadurch EPI-Verzerrungen zu minimieren.

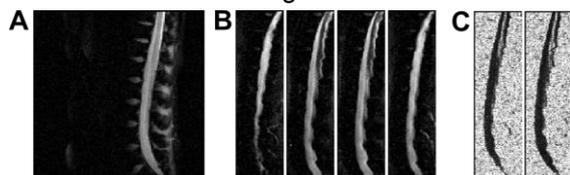


Abb. 3: Sagittale MR-Bilder im Rückenmark mithilfe paralleler Anregung. (A) FLASH-Scan des selektierten ROIs, FOV = $25.5 \times 25.5 \text{ cm}^2$ und Auflösung = 128×128 ; (B), (C) ADC- und „fraktionale Anisotropie“-Karten mit dem in der PE-Richtung reduziertem FOV. Schichtdicke = 4 mm, FOV = $25.5 \times 7.17 \text{ cm}^2$, Auflösung = 192×54 , TE = 53 ms und TR = 10 s.

Daten von Leber und Niere vom MRI System mit einem einzelnen Sendekanal sind in der Abb. 4 gezeigt. Es sollte angemerkt werden, dass die DW-Aufnahme in Abb. 4B ohne Fettsättigung durchgeführt worden ist und das Fettsignal effektiv durch die Refokussierung beseitigt wurde. Außerdem benötigte der 2D-Puls eine um einen Faktor 1,5 kleinere

Spannung im Vergleich zum Puls mit der entsprechend vollen Abtastung.

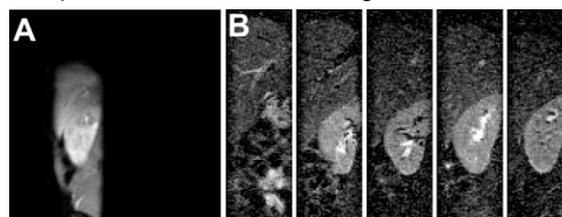


Abb. 4: Koronale MR-Bilder im Abdomen ohne das parallel Senden. (A) FLASH-Bild des angeregten ROIs, FOV = $31 \times 23.3 \text{ cm}^2$ und Auflösung = 128×96 ; (B) ADC-Karten mit dem in der PE-Dimension verringerten FOV. Schichtdicke = 6 mm, FOV = $24.4 \times 7.6 \text{ cm}^2$, Auflösung = 128×40 , TE = 62 ms und TR = 1.5 s.

Diskussion

Die parallele Anregung minimiert die Dauer der 2D-Pulse, was sie robuster gegen die B0-Effekte macht und eine präzisere Selektion der ROIs im Körper ermöglicht (3). EPI-Anregungstrajektorien sind für die Kodierung von limitierten Schichten gut geeignet (4,5). Die 2D PEX mit Schichtselektion entlang der FE-Richtung des Pulses wurde experimentell für DWI mit einem verringerten FOV im Rücken demonstriert. Trotz der guten Bildqualität leidet diese DWI-Technik oft unter der ungenügenden Fettsättigung. Das restliche Fettsignal überlappt sich mit der ausgewählten ROI in den DW-Bildern wegen der chemischen Verschiebung und B0-Effekten. Daher erfordert diese DWI-Anwendung eine robuste Fettsättigung. Die Anwendung der 2D-PEX mit Schichtselektion entlang der PE-Richtung ist vorteilhafter, da diese Technik in Kombination mit der Refokussierung eine intrinsische Fettsättigung bietet. Allerdings führt die Schichtselektion in der PE-Dimension zu einem kleineren Anregungsfeld und deswegen benötigen die 2D-Pulse höhere HF-Leistungen, besonders in Kombination mit mehreren Sendekanälen. Anregungstrajektorien mit einer variablen Abtastung im K-Raum (6) wurden ebenfalls untersucht und wiesen eine reduzierte HF-Anregungsleistung im Vergleich zu Pulsen mit gleichmäßiger Unterabtastung auf. Dieser Ansatz ist daher ebenfalls erfolgsversprechend und Teil zukünftiger Untersuchungen.

Literatur

1. P. Mansfield. *J. Phys C* 10: L5-58 (1977).
2. PA Bottomley et al., *J Appl Phys* 62, 4284 (1987).
3. U. Katscher et al., *MRM* 49, 144 (2003).
4. J. Finsterbusch. *J Magn Res Im* 29, 987 (2009).
5. E. Saritas et al., *MRM* 60, 468 (2008).
6. D. Lee et al., *MRM* 61, 1471 (2009).

Kanal-Clustering für eine Matrix-Gradientenspule mit einer limitierten Anzahl an Gradientenverstärkern

Stefan Kroboth,^{1*} Kelvin Layton,¹ Feng Jia,¹ Sebastian Littin,¹ Huijun Yu¹ und Maxim Zaitsev¹

¹ Medical Physics, Department of Radiology, University Medical Centre Freiburg, Freiburg, Germany
* stefan.kroboth@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Matrix gradient coils consist of several small coil elements, which are driven independently by gradient amplifiers. However, for a large amount of elements, having many amplifiers is not feasible and prohibitively expensive. In this work we present a method on how to use fewer amplifiers than coil elements while still maintaining most of the matrix gradient coil's flexibility.

Zusammenfassung: Matrix-Gradientenspulen bestehen aus vielen kleinen Spulenelementen die individuell mit Gradientenverstärkern angesteuert werden. Bei vielen Spulenelementen ist das allerdings nicht praktikabel und zu kostenintensiv. Wir präsentieren in dieser Arbeit wie eine solche Spule mit weniger Verstärkern als Spulenelementen angesteuert werden kann, sodass die Flexibilität der Matrix-Gradientenspule großteils erhalten bleibt.

Motivation

Matrix-Gradientenspulen wurden kürzlich für Shimming und (nichtlineare) Kodierung vorgestellt (1–3). Im Unterschied zu konventionellen Gradientenspulen besteht eine Matrix-Gradientenspule aus einer großen Anzahl kleiner Spulenelemente die lokalisierte Felder erzeugen. Lineare Kombination dieser Felder erlaubt das Erzeugen einer weiten Variation an Feldformen. Allerdings ist es wegen der hohen Leistungsanforderung nicht praktikabel und kostenintensiv jedes Element mit einem individuellen Verstärker zu versorgen. Alternativ können mehrere Elemente in Serie geschaltet werden, die dann mit der selben Stromquelle versorgt werden. Diese Arbeit beschäftigt sich damit, wie diese Elemente gruppiert werden müssen um ein gewünschtes Feld trotz geringerer Anzahl an Verstärkern generieren zu können. Dieser Vorgang wird als Kanal-„Clustering“ bezeichnet. Augenmerk wird dabei auch auf die Auswirkung auf die Effizienz der Spule gelegt. Dieses Problem ist ein kombinatorisches Optimierungsproblem ähnlich dem Multiple Knapsack Problem und ist NP-schwer. Das bedeutet, dass die Komplexität des Problems exponentiell mit der

Problemgröße ansteigt und das Problem daher nicht effektiv gelöst werden kann. Da jedes Clustering nur für ein Zielfeld optimiert ist, müssen mehrere Optimierungen für verschiedene Zielfelder durchgeführt werden. Um zwischen diesen Feldern umschalten zu können wird ein sogenannter Switching-Schaltkreis (4) benötigt.

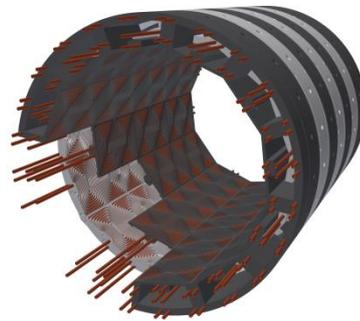


Fig. 1: Illustration des Designs der Matrix Gradienten Spule. Vier Elemente wurden entfernt um den Blick auf den äußeren Ring freizugeben.

Materials and Methods

Das Design der in dieser Arbeit verwendeten Matrix-Gradientenspule (Fig. 1) besteht aus 84 Spulenelementen die auf 7 Ringen mit je 12 Elementen verteilt sind. Die Ringe überlappen sich und sind zueinander rotiert. Das zylindrische Design hat eine Länge von 70cm und einen inneren Durchmesser von 28cm. Wegen ihrer breiten Verwendung in Shim-Anwendungen wurden als Zielfelder sphärische Harmonische bis zur vollen 3. Ordnung (15 Felder), mit einer maximalen Feldstärke von 0.5mT in einem sphärischen Volume of Interest (VOI) mit 20cm Durchmesser im Zentrum der Spule verwendet. Aufgrund der immensen Anzahl an möglichen Konfigurationen/Clusterings ist es nicht möglich alle zu testen um die optimale Lösung für ein gegebenes Zielfeld zu finden. Daher wird die stochastische Metaheuristik Simulated Annealing (5) verwendet, um schnell eine gute Lösung zu finden. In der Optimierung müssen Randbedingungen wie die maximal zur Verfügung stehende Stromstärke und die maximal und minimal erlaubte Impedanz pro Verstärkerkanal berücksichtigt werden. Als Kostenfunktion dient die Abweichung des

Feldes $f(X)$ erzeugt mit dem Clustering X vom Zielfeld t :

$$err(X) = \frac{\|f(X) - t\|_2}{\|t\|_2} \quad (1)$$

Das Feld $f(X)$ ist das Ergebnis eines least-squares Fits der gruppierten Einzelfelder der Spulenelemente zu dem Zielfeld t . Zur Evaluierung der Lösung wird außerdem die relative Spuleneffizienz herangezogen:

$$eff(X) = \frac{\|\Gamma_f c_f\|_2}{\|\Gamma c^*(X)\|_2} \quad (2)$$

Hierbei sind c_f und $c^*(X)$ die Ströme pro Verstärker. Ersteres für den Fall dass jedes Element mit einem separaten Verstärker angesteuert wird und letzteres für das Clustering X . Die Matrizen Γ_f und Γ repräsentieren die Impedanz pro Verstärkerkanal. Somit dient $1/eff(X)$ als Maß für die erhöhte Leistungsaufnahme aufgrund des Clusterings.

Results

In Fig. 2 sind exemplarisch die Clustering Ergebnisse für zwei Zielfelder und zwölf Verstärker sowie der Fehler abgebildet. Hierbei ist die Feldverteilung auf der Oberfläche des VOI geplottet. Die erste Reihe zeigt das Feld, das mit dem geringsten Fehler erzeugt werden kann, die zweite Reihe hingegen zeigt das Feld das bei Clustering den größten Fehler aufweist. Trotz eines Fehlers (Eq. 1) von 23% sieht das erzeugte Feld dem Zielfeld sehr ähnlich.

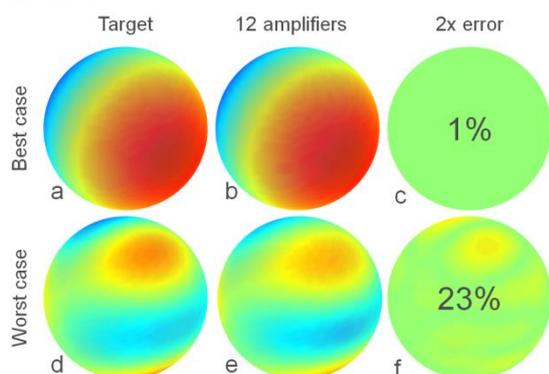


Fig. 2: Vergleich von zwei Zielfeldern (a,d) mit Feldern erzeugt mit 12 Verstärkern (b,e). Die Differenz ist in (c,f) geplottet.

Das Verhalten des Fehlers (Eq. 1) und der Spuleneffizienz (Eq. 2) für verschiedene Zielfelder und variierende Anzahl von Verstärkern ist in Fig. 3 dargestellt. Der niedrige Median in den Error-Boxplots zeigt, dass der Großteil der Zielfelder mit geringem Fehler erzeugt werden kann, während manche der Felder weniger geeignet sind. Hierbei ist zu beachten, dass diese Felder selbst im Falle

von individuell angesteuerten Spulenelementen einen höheren Fehler aufweisen. Der Fehler ist daher nicht notwendigerweise ausschließlich auf das Clustering zurückzuführen. Wie zu erwarten, nimmt die Effizienz der Spule ab wenn weniger Verstärker zur Verfügung stehen.

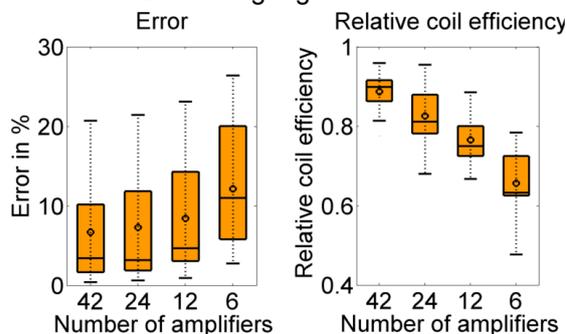


Fig. 3: Boxplots für den Fehler und die relative Spuleneffizienz für alle 15 untersuchten Zielfelder und für variierende Anzahl an Verstärkern.

Discussion

Diese Arbeit zeigt dass weniger Verstärker als Spulenelemente nicht notwendigerweise die Flexibilität der Matrix Gradienten Spule signifikant einschränken, sofern die Elemente richtig gruppiert werden. Der beste Trade-off zwischen Genauigkeit und Spuleneffizienz ergibt sich für 12 Verstärker. Im Gegensatz zu linearer Kodierung ist bei nichtlinearer Kodierung die Genauigkeit weniger wichtig sofern die Abweichungen bekannt sind und somit beim Trajektorien-Design (6) und in der Rekonstruktion der Bilder berücksichtigt werden können. Aktuell wird ein Clustering pro Zielfeld ermittelt und in der Sequenz zwischen den Feldern umgeschaltet. Zukünftige Forschung wird sich damit beschäftigen, wie mehrere Felder mit einem Clustering erreicht werden können um keinen Switching-Schaltkreis zu benötigen.

References

- Juchem C, Umesh Rudrapatna S, Nixon TW, de Graaf RA. Dynamic multi-coil technique (DYNAMITE) shimming for echo-planar imaging of the human brain at 7 Tesla. *NeuroImage* 2015;105:462–472. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.011.
- Juchem C, Nixon TW, McIntyre S, Rothman DL, Graaf RA de. Magnetic field modeling with a set of individual localized coils. *J. Magn. Reson.* 2010;204:281–289. doi: 10.1016/j.jmr.2010.03.008.
- Juchem C, Green D, de Graaf RA. Multi-coil magnetic field modeling. *J. Magn. Reson. San Diego Calif* 1997 2013;236:95–104. doi: 10.1016/j.jmr.2013.08.015.
- Yu H, Huethe F, Littin S, Layton KJ, Kroboth S, Jia F, Hennig J, Zaitsev M. An improved design of multi-channel switching circuit for matrix gradient coil. In: *Proceedings of ISMRM. Toronto; 2015.*
- Kirkpatrick S, Gelatt CD, Vecchi MP. Optimization by simulated annealing. *SCIENCE* 1983;220:671–680.
- Layton KJ, Kroboth S, Jia F, Littin S, Yu H, Zaitsev M. Trajectory optimization based on the signal-to-noise ratio for spatial encoding with nonlinear encoding fields. *Magn. Reson. Med.* 2015:n/a–n/a. doi: 10.1002/mrm.25859.

Entwurf und Analyse von Zeroth-Order resonanten Antennen mit neuartiger Speisetechnik für die Ultra-Hochfeld Magnetresonanztomografie

Christian Thiel,^{1*} Jan Taro Svejda,¹ Andreas Rennings¹ und Daniel Erni¹

¹ Allgemeine und Theoretische Elektrotechnik (ATE), Fakultät für Ingenieurwissenschaften, Universität Duisburg-Essen, Duisburg, NRW, Deutschland.

* christian.thiel.ate@uni-due.de, <http://www.ate.uni-due.de>.

Abstract: In the following Master's Thesis Zeroth-Order resonant antennas (ZORA) are used to induce the ^1H -nuclei for large area scans for human body examinations. A new feeding concept for the ZORA is presented which provides a much simpler realization of the antenna corresponding to a higher field symmetry and amplitude. Therefore, an implementation of these antennas for future measurement at 7T can be evaluated.

Zusammenfassung: In dieser Masterarbeit wurden Zeroth-Order resonante Antennen (ZORA) zur gezielten Anregung des ^1H -Kerns verwendet, um möglichst großflächige Bereiche des menschlichen Körpers untersuchen zu können. Es wurde gezeigt, dass eine Vereinfachung des Einspeisekonzeptes dieser Antennen mit einer simultanen Erhöhung der Feldsymmetrie und –amplitude möglich ist und eine Anwendung innerhalb eines 7T Tomografen für in vivo Messungen angestrebt werden kann.

Einleitung und Motivation

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist als nichtinvasives Bildgebungsverfahren eine besonders schonende Diagnosemethodik. Mit der Entwicklung von 7T Tomografen im human medizinischen Bereich, ist es aufgrund der höheren statischen Flussdichte B_0 möglich, ein verbessertes Signal zu Rausch Verhältnis (*eng. Signal-to-Noise-Ratio – SNR*) zu generieren und folglich höhere Kontraste in der Bildgebung zu realisieren. Die dafür benötigten Empfangs- und Sendespulen in der Nähe des untersuchten Patienten müssen für die Larmorfrequenz f_L , spezifischer Protonenkerne ausgelegt werden, um den Spin der Protonen eine ausreichende Energiemenge zuzuführen.

In der vorliegenden Arbeit lag der Fokus auf der Entwicklung eines neuen Einspeisekonzeptes der Zeroth-Order resonanten Antennen (ZORA), zur Anregung des ^1H -Kerns, um möglichst großflächige Bereiche des menschlichen Körpers untersuchen zu können. Es wurde gezeigt, dass eine Vereinfachung des Einspeisekonzeptes dieser Antennenvariante bei 7T realisiert und sowohl die, für die Auswertung relevante Feldverteilung, als auch deren Amplitude bei gleicher Erwärmung des

menschlichen Gewebes (Spezifische Absorptionsrate - SAR) gewährleistet werden kann. Dies wurde anhand des in dem Fachgebiet der Allgemeinen und Theoretischen Elektrotechnik (ATE) vorhandenen bestätigt.

Grundlagen und Vorgehensweise

Das Fundament zur Ausführung der nachfolgenden Ergebnisse boten die Literaturen (Rennings *et.al* 2009, Caloz and Itoh 2006) und im besonderen Maße die Resultate aus (Svejda 2013). Die dort verwendeten Antennen nutzen die spezielle Eigenschaft der Metamaterial-Leitung (MTM-Leitung) (Caloz and Itoh 2006), mit denen es möglich ist, maßgeschneiderte Materialparameter (ϵ_r , μ_r) anhand von Einheitszellen (*eng. unit cells*) zu entwickeln. Das Ersatzschaltbild einer verlustlosen Einheitszelle auf MTM-Basis sei in Fig.1 präsentiert.

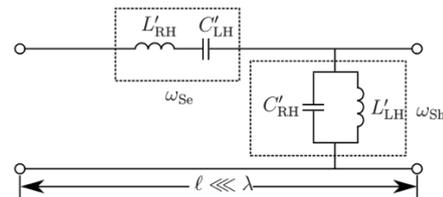


Fig.1: Ersatzschaltbild einer verlustlosen Einheitszelle mit Metamaterial-Leitungscharakteristik und eingezeichnetem Serien- und Parallel- bzw. Shunt-schwingkreis mit den zugehörigen Resonanzkreisfrequenzen ω_{Se} und ω_{Sh} (Caloz and Itoh 2006).

Die Markierungen repräsentieren die für diesen Leitungstyp charakteristischen Schwingkreise im Serien- bzw. im Shuntpfad mit den Resonanzkreisfrequenzen ω_{Se} und ω_{Sh} . Die Schaltungselemente L' und C' bezeichnen die Induktivität bzw. die Kapazität pro spezifischer Länge l der vorliegenden Zelle. Es wird dabei zwischen dem Fall unterschieden, ob eine herkömmliche Leitung vorliegt, in denen eine Serieninduktivität und eine Shuntkapazität als Ersatzschaltungselemente dienen (Right-Handed-Leitung – RH) oder umgekehrt (Left-Handed-Leitung – LH). Letztere Leitungsform ist praktisch nahezu nicht realisierbar, da parasitäre RH-Elemente mit diesem Leitungstyp einhergehen. Aufgrund dieses Zusammen-

schluss beider Leitungen werden diese als Composite-Right/Left-Handed-Leitungen (CRLH-Leitung) bezeichnet.

Werden weiterhin die Serien- und Shuntresonanz auf die selbe Frequenz eingestellt, ergibt sich die Besonderheit der abgestimmten Leitung (balanced line), welche jeweils eine Resonanz nullter Ordnung (eng. *Zeroth-Order-Resonance*) aufweisen können. Dessen charakteristische Eigenschaft ist es, bei dieser Resonanzkreisfrequenz $\omega_{Se} = \omega_{Sh} = \omega_0$, eine unendliche Wellenlänge λ aufzuweisen, wie nachfolgendes Dispersionsdiagramm in Fig.2 zeigt.

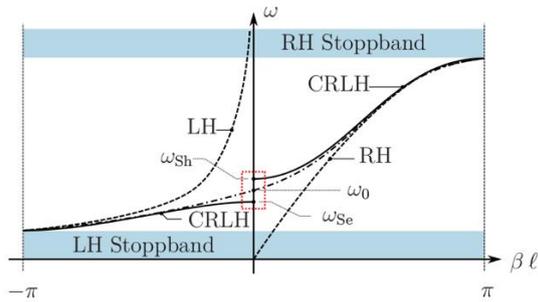


Fig.2: Darstellung der Zeroth-Order Resonanz ω_0 anhand eines Dispersionsdiagramms. Der eingezeichnete Bereich markiert die unendlich hohe Wellenlänge λ bzw. die unendlich kleine elektrische Länge βl . Die Strom- und Feldverteilung entlang einer Struktur bei solcher Resonanz, ist im Ideal homogen verteilt (Caloz and Itoh 2006).

Der markierte Bereich repräsentiert die unendlich lange Wellenlänge, welche simultan mit einer Wellenausbreitung $\beta = 0$ korrespondiert. Dadurch wird es theoretisch möglich Resonatoren zu realisieren, welche idealerweise über die gesamte Antennenengeometrie eine konstante Strom- und Feldverteilung aufweisen.

Die simulierten und messtechnisch untersuchten Zeroth-Order resonanten Antennen (ZORA), sind anhand dieser grundlegenden Prinzipien entwickelt worden und die verwendeten Einheitszellen für die Erstellung der Antennenengeometrie in Fig.3 dargestellt.

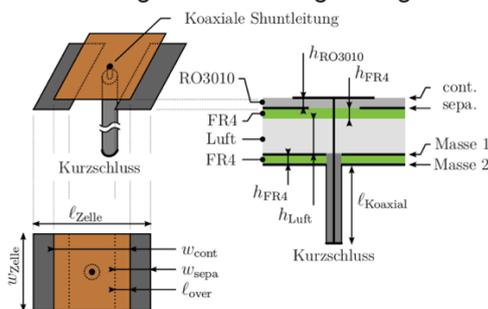


Fig.3: Aufbau der Einheitszelle für die Zeroth-Order resonanten Antennen (ZORA). Als Setup wurden 8 Zellen verwendet, welche auf die Larmorfrequenz der Protonenspins bei 298 MHz abgestimmt sind.

Die aufgezeigte MIM-Struktur (Metal-Insulator-Metal) besteht aus einer geschlitzten und metal-lisierten FR4 Platte als Masse, einer Luftschicht, einer nicht-metallisierten FR4 Platte und einer hoch permittiven Schicht aus RO3010, welche auf beiden Seiten metallisiert und nach den links in der Fig.3 einzusehenden Maßen, strukturiert wurde. Die Serieninduktivität (C'_{LH}) pro Zellenlänge wird durch den Plattenabstand der beiden Metallisierungen der RO3010 Schicht erreicht und die Shuntinduktivität (L'_{LH}) pro Zellenlänge mittels einer kurzgeschlossenen Koaxialleitung realisiert. Die Optimierung der Einheitszellen erfolgte mittels Eigenmode Simulationen, welche mit dem Finiten Elemente Solver Comsol Multi-physics (Comsol Inc. 2015) durchgeführt wurden, sodass eine Resonanz der Einheitszellen bei 298 MHz vorlag. Dies entspricht der Larmorfrequenz der 1H -Kerne bei 7T. Alle nachfolgenden Simulationsergebnisse wurden mit dem FDTD Solver EMPIRE XPU (Empire XPU 2015) generiert und die Felddaten auf die Wurzel der aufgenommenen Wirkleistung der Antennen normiert. Der verwendete Nahfeld-messplatz verfügt über ein 3-achsiges Positioniersystem mit einer Genauigkeit von 10µm in jeder Richtung.

Ergebnisse

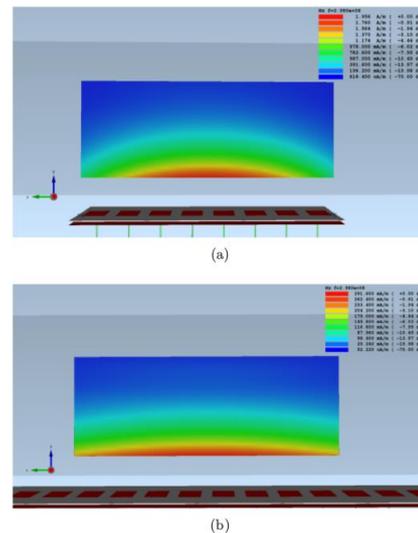


Fig.4: H-Feldverteilung der 8 (a) und 16 (b) Zellen ZORA. Bei gleichem Felddausschnitt (eng. *Field of View – FoV*) wies die 16 Zellen Variante die höchste Feldhomogenität auf.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Ansätze für die Realisierung der ZORAs verwendet. Zum einen wurde die geometrische Länge der Antenne sukzessive variiert und Prototypen mit 4, 6, 8 und 16 Einheitszellen untersucht und zum anderen zwischen Mittelpunkt- und Außenspeisung differenziert. Die Einheitszellen waren zu Beginn so ausgelegt,

dass sowohl der Serien-, als auch der Shunt-schwingkreis, die selbe Resonanzfrequenz auf-wiesen. Dieser Fall entspricht einer frequenz-abgestimmten Leitung (*eng. frequency balan-ced line*). Als Parameter zur Effizienz-Abschätz-ung der unterschiedlichen Antennengeome-trien, wurde das, für die Auslenkung der Pro-tonenspins relevante B_1^+ -Feld als Mittelwert innerhalb eines BTSL-Phantoms in einem definierten Feldausschnitt (*eng. Field of View – FoV*) betrachtet. Die Antennenvariante mit 8 Einheitszellen und Außenpunktspeisung lieferte die höchste B_1^+ -Effizienz, die 16 Zellen Variante wies jedoch die homogenste H-Feldverteilung auf, welches in Fig.4 verdeutlicht wird. In Teilabbildung (b) wird sehr deutlich der Effekt der Zeroth-Order Resonanz gezeigt und für eine unendliche Antennengeometrie, eine perfekt homogene Feldverteilung vorliegen.

Für Anwendungen innerhalb eines MRTs sind Mehrkanalanordnungen der Antennen für eine möglichst homogene Feldverteilung innerhalb des Patienten von Nöten. Der zur Auswertung verwendete Simulationsaufbau sei in Fig.5 dargestellt.

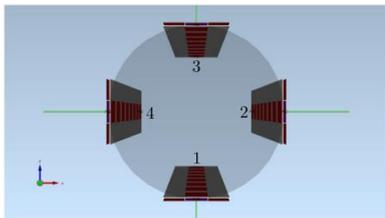


Fig.5: Mehrkanal Simulationsaufbau für die Untersuchung der B_1^+ -Effizienz der 4, 8 und 16 Zellen ZORA. Die Elemente wurden im Abstand von 3cm um ein zylindrisches BTSL-Phantom angeordnet.

Für die Untersuchung der B_1^+ -Effizienz wurden die 4, 8 und 16 Zellen ZORA miteinander verglichen und zwischen Mittelpunkt- und Außenpunktspeisung differenziert. Die Ergebnisse sind in Fig.6 verdeutlicht.

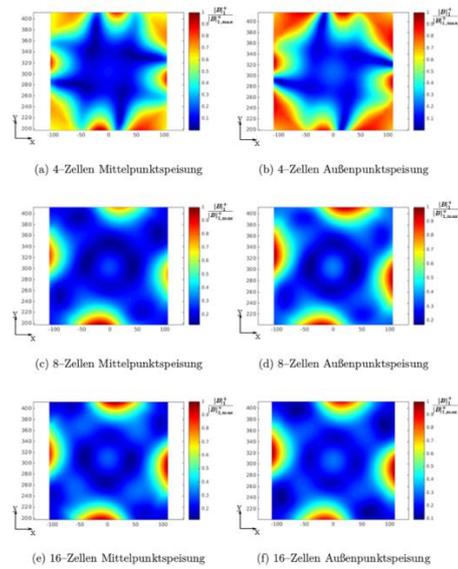


Fig.6: Vergleich der $|B_1^+|$ -Feldverteilung der 4, 8 und 16 Zellen ZORA mit Mittel- und Außenpunktspeisung. Es wird der Betrag des B_1^+ -Feldes normiert auf das maximale B_1^+ in der xy -Ebene dargestellt.

Es wird deutlich, dass für alle betrachteten Antennenvarianten eine höhere B_1^+ -Effizienz bei der Außenpunktspeisung vorliegt. Dieses Erkenntnis wird für den Prototypenbau der ZORAs verwendet. In allen präsentierten Fällen waren die Resonanzfrequenzen der Schwingkreise als $\omega_{Se} = \omega_{Sh}$ gewählt. Für die hiesigen Anwen-dungen wird jedoch nur der Serienstrom auf der Oberfläche der Antennen genutzt. Folglich lag die Untersuchung nah, welchen Einfluss eine Veränderung der Shuntresonanz ω_{Sh} auf die Feldverteilung bzw. auf die B_1^+ -Effizienz ausübt. Diese nicht abgestimmte Leitungsform wird im Weiteren als *unbalanced line* bezeichnet. In Fig.7 sind die Simulationsergebnisse einer Mehrkanalanordnung nach Fig.5 aufgeführt, welche die 6 Zellen und die 8 Zellen Variante der ZORA miteinander in Relation setzt.

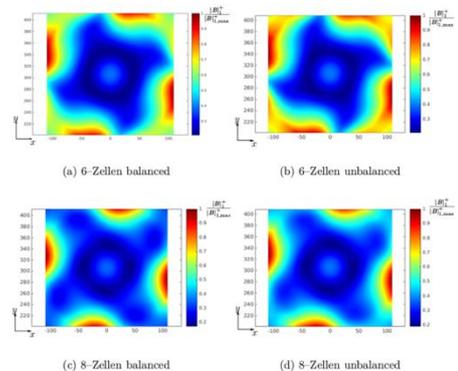


Fig.7: Vergleich der $|B_1^+|$ -Feldverteilung der 6 und 8 Zellen ZORA mit abgestimmter (*balanced*) und nicht abgestimmter (*unbalanced*) Leitung. Es wird der Betrag des B_1^+ -Feldes normiert auf das maximale B_1^+ in der xy -Ebene dargestellt.

In weiteren Untersuchungen dieser Arbeit stellte sich heraus, dass die unbalanced ZORA eine höhere B_1^+ -Effizienz bei gleicher Feldverteilung im Vergleich zur balanced ZORA aufwies. Die zuvor verwendete Koaxialleitung, welche zur Realisierung der Shuntinduktivität benötigt wurde, ist in dieser Abbildung entfernt worden und stellt folglich den extremsten Fall einer unbalanced Leitung dar.

Basierend auf den präsentierten Ergebnissen wurden zwei Prototypen einer 8 Zellen ZORA in der balanced bzw. unbalanced Variante und eine balanced 6 Zellen Variante als Referenz für die Messungen angefertigt. Damit eine Abstrahlung der Antennen bei einer Resonanzfrequenz von 298 MHz gewährleistet ist, müssen diese auf die Quellenimpedanz Z_0 angepasst werden. Dies geschieht anhand von Anpassnetzwerken, welche mit Kondensatoren und Induktivitäten verlustarm realisiert werden können. Eine schematische Darstellung eines Anpassnetzwerkes (APNe) für die verwendeten ZORAs mit zwei Einspeisepunkten, sei anhand der nachfolgenden Fig.8 für die Mittelpunktspeisung aufgezeigt.

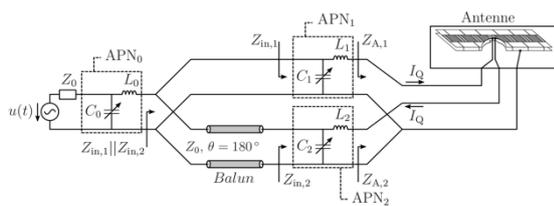


Fig.8: Anpassnetzwerk (APN) der balanced 8 Zellen ZORA mit Mittelpunktspeisung. Es werden insgesamt drei APN benötigt, um die Antenne auf die Impedanz der Quelle Z_0 anzupassen (Svejda 2013).

Auf das genaue Vorgehen der Anpassung soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Es werden jedoch sowohl für die Anpassung der Antennen mit Mittelpunkt-, als auch Außenpunktspeisung, drei APNe benötigt, um die Antenne auf die Quellimpedanz Z_0 anzupassen. Damit eine Phasendrehung des Quellstromes I_Q von 180° realisierbar ist, wird ferner eine Balun-Umwege-Leitung benötigt. Eine Vereinfachung dieses Konzeptes konnte ebenfalls im Verlauf dieser Arbeit realisiert werden. Indem eine Seite der Einspeisung kurzgeschlossen wurde, kann die Balun-Umwege-Leitung entfallen und mit einem resultierenden Einspeisepunkt können die drei APNe auf nur ein APN reduziert werden. Fig.9 zeigt die schematische Darstellung des neuen Einspeise- und Anpassungskonzeptes für die 6 Zellen ZORA.

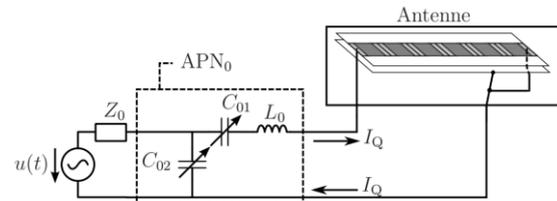


Fig.9: Anpassnetzwerk (APN) der unbalanced 6 Zellen ZORA mit Außenpunktspeisung. Es wird insgesamt nur noch ein APN benötigt, um die Antenne auf die Impedanz der Quelle Z_0 anzupassen.

Dieses Prinzip kann sowohl für die 6 Zellen, als auch für die 8 Zellen ZORA angewendet werden.

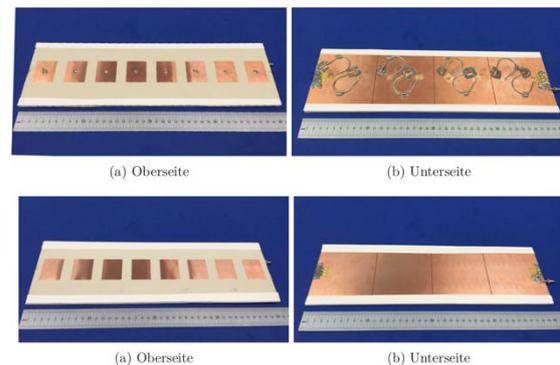


Fig.10: Prototyp der balanced und unbalanced 8 Zellen ZORA mit Außenpunktspeisung.

Ein Vergleich der finalen Aufbauten der Prototypen der 8 Zellen Variante sei in der nachfolgenden Fig.10 aufgezeigt. Bei der unbalanced 8 Zellen Variante im unteren Bereich der Fig.10 ist der geringe Komplexitätsgrad des Aufbaus deutlich zu erkennen.

Beide Antennen wurden im Fachgebiet der Allgemeinen und Theoretischen Elektrotechnik (ATE) im Laufe dieser Arbeit angefertigt und anschließend am vorhandenen Nahfeldmessplatz vermessen. Ferner wurde die Feldsymmetrie aller realisierten Prototypen mit Außenpunktspeisung verglichen und in Fig.11 gezeigt.

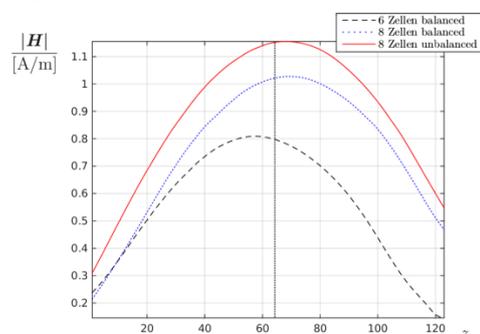


Fig.11: Feldsymmetrievergleich am Nahfeldmessplatz der 6 und 8 Zellen ZORA. Die vertikale Markierung repräsentiert den Mittelpunkt des verwendeten FoV.

Von allen verwendeten Antennen, weist die unbalanced 8 Zellen ZORA die höchste H-Feld-symmetrie und –amplitude auf.

Zur abschließenden Verifikation der Antennen, wurden alle drei Prototypen innerhalb eines 7T Tomografen am Standort des Erwin L. Hahn Instituts, am Standort Essen, vermessen (Hahn Institute 2015). Es wurde ein eigens erstelltes BTSL-Phantom der ATE verwendet, welches aus einer Mischung aus Wasser, Alkohol und Salz bestand und ein Aufbau nach Fig.12 genutzt.

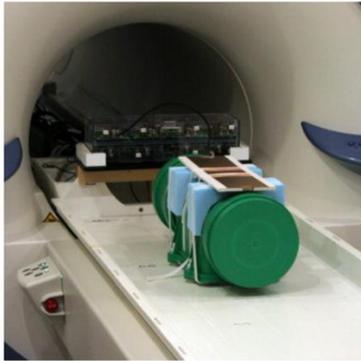


Fig.12: Messaufbau der unbalanced 8 Zellen ZORA mit BTSL-Phantom innerhalb des 7T Tomografen am Erwin L. Hahn Institut.

Gezeigt wird die unbalanced 8 Zellen ZORA, dessen Aufbau jedoch auch für die balanced 6 bzw. 8 Zellen ZORA Anwendung fand. Auch in diesem Fall wurden die Felddaten ermittelt und die Symmetrie der Felder innerhalb des gleichen FoV wie bei der Nahfeldmessplatz-Messung ausgewertet.

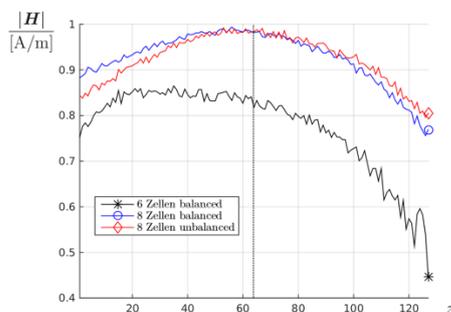


Fig.13: Feldsymmetrievergleich innerhalb des 7T Tomografen der 6 und 8 Zellen ZORA. Die vertikale Markierung repräsentiert den Mittelpunkt des verwendeten FoV.

Auch in diesem Fall wies die unbalanced 8 Zellen ZORA im Vergleich zur balanced 6 bzw. 8 Zellen ZORA die höchste Feldsymmetrie und Feldamplitude auf.

Diskussion

Von den untersuchten 4, 6, 8 und 16 Zellen ZORAs sind nur die 6 und 8 Zellen Variante für praktische Anwendungen in einem 7T Tomografen geeignet. Die zu geringe B_1^+ -Effizienz der 4 und 16 Zellen Variante lässt nur unzu-

reichende Ergebnisse in der Bildgebung zu. Die zusätzlich zu große Dimensionierung der 16 Zellen ZORA führt zu großen Signaldämpfung entlang der Struktur, sodass zu viel Leistung benötigt wird, um ausreichende Feldamplituden zu generieren. Die 8 Zellen Variante kann als balanced und als unbalanced ZORA realisiert werden und bietet eine, bezogen auf die geometrische Struktur-länge, relativ homogene Feldverteilung und eine höhere B_1^+ -Effizienz als die gleiche Bauform mit Mittelpunkt-speisung. Aufgrund der simpleren Realisierung der unbalanced ZORA, mit simultan höherer Effizienz und Feldsymmetrie, ist diese als die zu präferierende Antennenbauform zu klassifizieren.

Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit war eine Mehrkanalmessung der unbalanced 8 Zellen ZORA geplant, konnte aufgrund nicht rechtzeitig bereitgestellter Antennenmaterialien jedoch nicht durchgeführt werden. Die hohe Effizienz der Zeroth-Order Resonanz und die homogene Strom- und Feldverteilung dieser Antennenvariante könnte für zukünftige Messungen in einem 7T Tomografen Anwendung finden und als 4 bzw. 8 Kanalanordnung für in vivo Messungen platziert werden. Ein weiterer Vorteil der ZORA ist die vielseitige Gestaltung der Geometrie. Diese können so schmal dimensioniert werden, dass die Breite der Substrate (FR4, RO3010) der Breite der Einheitszelle entspricht, ohne nennenswerte Einbußen in der B_1^+ -Effizienz zu verbuchen (Rennings *et al.*). Damit ließen sich viele Antennen um ein BTSL-Phantom oder einen Menschen positionieren, um eine größtmögliche Zirkularität des B_1^+ -Feldes zu generieren. Zurzeit werden am Erwin L. Hahn Institut Anwendungen mit 32 Kanälen erprobt, welche die erwähnten Antennenanordnungen realisieren könnten, um Patienten mit maximaler Genauigkeit zu untersuchen. Die Anwendung der ZORA könnte in dieser Thematik als eine Alternative zu den bislang verwendeten Antennen angesehen werden.

Literatur

1. Rennings A, Mosig J, Bahr A, Caloz C, Ladd M.E, Erni D. 2009, A CRLH metamaterial based RF coil element for magnetic resonance imaging at 7 Tesla. 3rd European Conference on Antennas and Propagation (EuCAP). 57:3231-3234.
2. Caloz C, Itoh T. 2006. Electromagnetic Metamaterials. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Inc. 352 p.

3. Comsol Multiphysics [Internet]. 2015. Göttingen, Niedersachsen: Comsol Inc.; [cited 2015 Sep 8]. Available from: <http://www.comsol.de/>
4. Empire XPU [Internet]. 2008. Kamp-Lintfort, NRW: Empire XPU; [cited 2015 Sep 8]. Available from: <http://www.empire.de/>
5. Svejda J.T. 2013. Entwicklung von Hochfrequenz-Resonatoren für die Ultra-Hochfeld MRT basierend auf CRLH-Metaleitungen unter besonderer Berücksichtigung der B1-Effizienz. Masterarbeit. Universität Duisburg-Essen, Duis-burg.
6. Erwin L. Hahn Institute [Internet]. 2015. Essen, NRW: Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging.; [cited 2015 Sep 8]. Available from: <http://www.hahn-institute.de/>
7. Rennings A, Svejda J.T, Solbach K, Erni D. 2013, A CRLH-metamaterial based zeroth-order resonant RF-coil: First multi-channel results at 7 Tesla. *Magnetic Resonance in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)*. 26:183-185.

Freier Induktionszerfall und Linienform im dreidimensionalen magnetischen Dipolfeld

L.R. Buschle,^{1*} F.T. Kurz,^{1,2} T. Kampf³, S.M.F. Triphan⁴, H.-P. Schlemmer¹ und C.H. Ziener¹

¹ Radiologie E010, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland.

² Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland.

³ Experimentelle Physik 5, Universität Würzburg, Deutschland.

⁴ Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universität Heidelberg, Deutschland.

*Kontakt: l.buschle@dkfz-heidelberg.de

Abstract: In this work, the time evolution of the free induction decay caused by the local dipole field of a spherical magnetic perturber is analyzed. The free induction decay is found in dependence of the underlying microscopic tissue parameters such as diffusion coefficient, sphere radius and susceptibility difference. The interplay between susceptibility- and diffusion-mediated effects is discussed in several dephasing regimes. Theoretical predictions agree to spectroscopic measurements in human lung tissue.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wird die Zeitentwicklung des freien Induktionszerfalls analysiert, die durch ein lokales magnetisches Dipolfeld einer sphärischen Suszeptibilitätsinhomogenität beeinflusst wird. Der freie Induktionszerfall wird in Abhängigkeit der zugrundeliegenden mikroskopischen Gewebeparametern berechnet, wie dem Diffusionskoeffizienten, dem Kugelradius und dem Suszeptibilitätsunterschied. Das Zusammenspiel von suszeptibilitäts- und diffusionsbezogenen Effekten ist in verschiedenen Dephasierungsregimen ausführlich diskutiert. Die theoretischen Vorhersagen stimmen mit spektroskopischen Messungen im menschlichen Lungengewebe überein.

Motivation

In der Magnetresonanztomographie hängt die transversale Relaxation unter anderem von mikroskopischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes ab. Dieser Effekt wird zum Beispiel bei der funktionellen Magnetresonanztomographie zur Quantifizierung von Oxygenierungsgraden genutzt [1]. Das grundlegende physikalische Prinzip dieser Anwendungen ist der Suszeptibilitätsunterschied zwischen dem mikroskopischen sphärischen Objekt und dem umgebenden Gewebe. Neben dem Suszeptibilitätsunterschied beeinflusst jedoch auch die Diffusion der Protonen um das mikroskopische Objekt den freien Induktionszerfall. Eine

genaue Analyse des Zusammenspiels von Diffusions- und Suszeptibilitätseffekten erlaubt es nicht nur den freien Induktionszerfall zu verstehen, sondern auch mikroskopische Parameter zu quantifizieren.

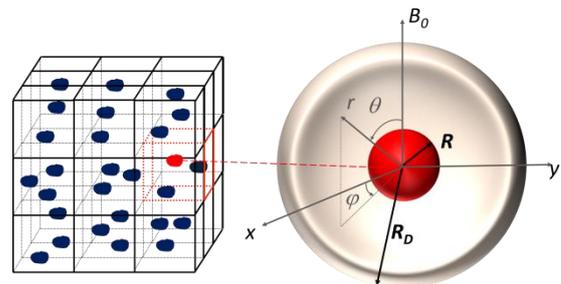


Abb. 1: Geometrische Modellierung der sphärischen Objekte. Die Objekte werden kugelförmig mit Radius R angenommen. Das umgebende Gewebe wird als Kugel mit Radius R_D approximiert, sodass das Volumenverhältnis η gerade dem Volumenverhältnis der Kugeln entspricht [2].

Methoden

Es wird ein Gewebe mit sphärischen magnetischen Objekten betrachtet. Die sphärischen Objekte werden als Kugel mit Radius R genähert, das umgebene Gewebe als Kugelschale mit Radius R_D (siehe Abb. 1). Dabei wird der äußere Radius R_D gerade so gewählt, dass das Volumenverhältnis η aus Volumen der sphärischen Objekte zum Gesamtvolumen konstant bleibt [2]: $\eta = R^3/R_D^3$. Der Positionsvektor wird in Kugelkoordinaten beschrieben $\vec{r} = (r, \theta, \phi)$, wobei die z -Achse in Richtung des statischen Magnetfelds B_0 zeigt. Durch den Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi$ zwischen den Objekten und dem umliegenden Gewebe wird ein lokales magnetisches Dipolmoment der Form

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

erzeugt, wobei die Stärke des Dipolmoments gegeben ist als $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi / 3$ mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ . Der Einfluss der Diffusion der Protonen um das magnetische Objekt auf den freien

Induktionszerfall wird mit der Korrelationszeit τ berücksichtigt:

$$\tau \propto \frac{R^2}{D}, \quad (2)$$

mit dem Diffusionskoeffizienten D . Der freie Induktionszerfall wird unter dem Einfluss von Diffusion durch die Bloch- Torrey- Gleichung beschrieben [3]:

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

mit der Konvention, dass die lokale transversale Magnetisierung $m(t) = m_x(t) - im_y(t)$ zu einer komplexen Größe summiert wird. Da immer die Superposition der lokalen Magnetisierung innerhalb des Elementarvolumens $V = 4\pi[R_D^3 - R^3]/3$ gemessen wird, erhält man den freien Induktionszerfall $M(t)$ als:

$$M(t) = \frac{1}{V} \int_V m(\vec{r}, t) d^3\vec{r}. \quad (4)$$

Bisher ist für das dreidimensionale Dipolfeld keine analytische Lösung der Bloch- Torrey- Gleichung bekannt. Es gibt jedoch eine Vielzahl von Näherungen: Die Gaußsche Näherung und die Weak-Field-Näherung beschreiben den Signalverlauf für großen Diffusionseinfluss, die Slow-Diffusion- und Strong-Field-Näherung gelten für kleinen Diffusionseinfluss [4]. Die Strong-Collision-Näherung trifft korrekte Vorhersagen für beliebigen Einfluss der Diffusion. In der Strong-Collision-Näherung konnte ein Ausdruck für die Frequenzverteilung $p(\omega)$ gefunden werden [5]:

$$p(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt M(t) e^{-i\omega t} \quad (5)$$

$$= \frac{\tau}{\pi} \text{Re}(\hat{G}(1 + i\tau\omega))$$

mit der Funktion

$$\hat{G}(s) = \frac{H\left(\frac{s}{\eta\tau\delta\omega}\right) - \eta H\left(\frac{s}{\tau\delta\omega}\right)}{[1 - \eta]s - H\left(\frac{s}{\eta\tau\delta\omega}\right) + \eta H\left(\frac{s}{\tau\delta\omega}\right)} \quad (6)$$

und der H -Funktion:

$$H(y) = \frac{1}{3} + \frac{2}{3} \left[1 - \frac{2i}{y}\right] \sqrt{\frac{1-iy}{3}} \text{arccoth} \sqrt{\frac{1-iy}{3}}. \quad (7)$$

Neben der Frequenzverteilung ist jedoch auch der freie Induktionszerfall von Interesse. Durch allgemeine Dämpfungssätze erhält man diesen als:

$$M(t) = e^{-\frac{t}{\tau}} G\left(\frac{t}{\tau}\right), \quad (8)$$

wobei man $G(t)$ als inverse Laplace-Transformierte von $\hat{G}(s)$ erhält:

$$\hat{G}(s) = \int_0^{\infty} dt G(t) e^{-st}. \quad (9)$$

Ergebnisse

Die Anwendung der inversen Laplace-Transformation erfolgt nach dem Jordanschen Lemma, bekannt aus der Funktionentheorie. Die Funktion $\hat{G}(s)$ weist eine Verzweigungslinie in der komplexen Ebene von $-i\tau\delta\omega$ bis $+2i\tau\delta\omega$, sowie eine Singularität s_0 in der komplexen Ebene auf. Das Vorhandensein dieser Singularität bedingt eine natürliche Unterteilung in verschiedene Dephasierungsregime.

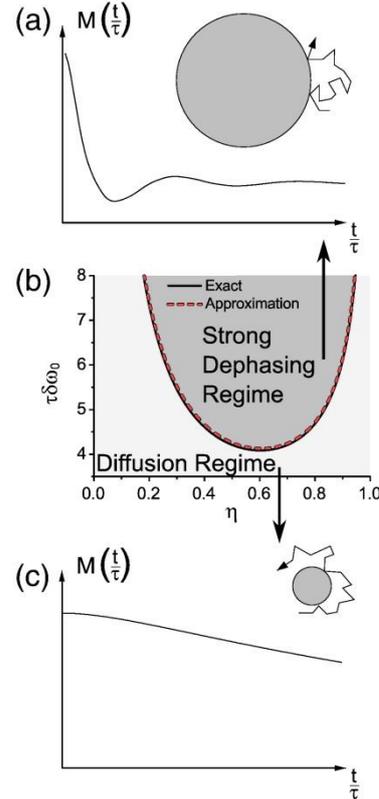


Abb. 2: Klassifizierung in verschiedene Dephasierungs-Regime. (b) Die Unterteilung wird durch den Grenzparameter $\tau\delta\omega_0$ definiert. (a) Im Strong-Dephasing-Regime zerfällt das Signal aufgrund der Suszeptibilitätsunterschiede schnell und mit starken Abweichungen von einem monoexponentiellen Verlauf. (c) Im Diffusions-Regime hingegen erfahren die Spins ein gemittelttes Magnetfeld, sodass der Zerfall langsam und näherungsweise monoexponentiell ist.

In Abhängigkeit des Volumenverhältnisses η existiert ein Grenzparameter $\tau\delta\omega_0$, sodass die Laplace-Transformierte $\hat{G}(s)$ für $\tau\delta\omega < \tau\delta\omega_0$ eine Singularität in der komplexen s -Ebene aufweist, während für $\tau\delta\omega > \tau\delta\omega_0$ keine Singularität existiert. Diese Unterscheidung erlaubt eine Unterteilung in zwei verschiedene Regime: Ist eine Singularität in der komplexen Ebene vorhanden, liegt das Diffusions-Regime vor, existiert keine Singularität, so ist das Strong-Dephasing-Regime vorliegend. Empirisch kann der Grenzparameter $\tau\delta\omega_0$ bestimmt werden:

$$\tau\delta\omega_0 \approx \frac{\pi}{9} \left[1 + \frac{2}{\eta} \right] \sqrt{\frac{3}{1-\eta}}. \quad (10)$$

Die Unterteilung in die verschiedenen Dephasierungs-Regime ist in Abb. 2 dargestellt.

Neben dem Diffusions-Regime und dem Strong-Dephasing-Regime sind auch die bekannten Grenzfälle für dominierende Diffusion (Motional-Narrowing) und für vernachlässigbare Diffusion (Static-Dephasing) von Interesse.

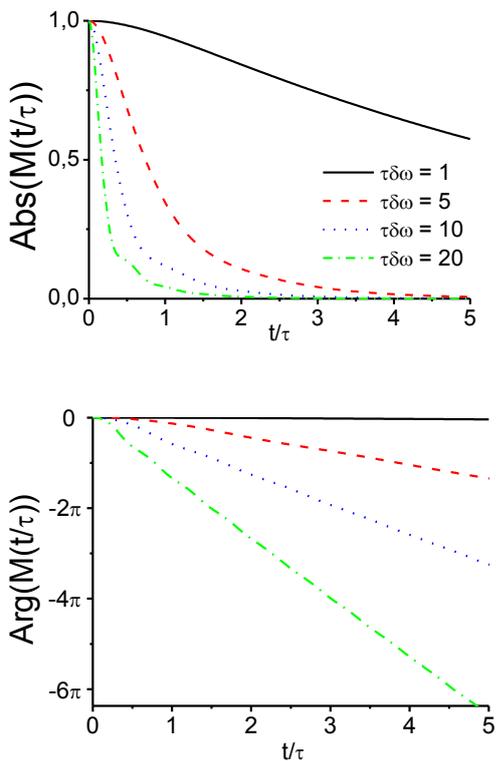


Abb. 3: Zeitentwicklung des freien Induktionszerfalls $M(t)$ für verschieden starken Einfluss der Diffusion. Im Diffusions-Regime (durchgezogene und gestrichelte Linie) zerfällt das Signal langsam und näherungsweise monoexponentiell. Im Strong-Dephasing-Regime (gepunktete Linien) weist die Magnetisierung Abweichungen zu einem monoexponentiellen Zerfall auf und oszilliert schneller in der komplexen Ebene. Die Phase der Magnetisierung kann durch $Arg(M(t)) \approx -\eta\delta\omega t$ genähert werden.

Motional-Narrowing-Regime:

Im Motional-Narrowing-Grenzfall überwiegt der Einfluss der Diffusion ($\tau\delta\omega \rightarrow 0$). Dadurch erfahren die diffundierenden Protonen ein gemittelttes Magnetfeld, weshalb keine Dephasierung stattfindet. Die Singularität $s_0 = 1$ liegt auf der reellen Achse und die Integration um die Verzweigungslinie liefert keinen Beitrag. Daraus folgt:

$$M(t) = 1. \quad (11)$$

Somit wird der Signalzerfall in diesem Grenzfall nur durch die intrinsische T_2 -Relaxation bedingt.

Diffusions-Regime:

Im Diffusions-Regime liegt eine Singularität s_0 im 4. Quadranten (positiver Realteil, negativer Imaginärteil) vor. Zudem trägt die Integration um die Verzweigungslinie von $-i\tau\delta\omega$ bis $+2i\tau\delta\omega$ zum Signal bei. Insgesamt lässt sich in diesem Fall die Magnetisierung schreiben als:

$$M(t) = e^{-\frac{t}{\tau}} \left[\alpha e^{s_0 \frac{t}{\tau}} + k(t) \right]. \quad (12)$$

Dabei beschreibt der erste Summand in der Klammer den Anteil des Residuums, der zweite Summand den Anteil der Verzweigungslinie. Die Definitionen von α und $k(t)$ sind in [4] gegeben.

Im Diffusions-Regime ist der freie Induktionszerfall näherungsweise monoexponentiell mit der Zerfallsrate $R'_2 \approx \tau^{-1}[1 - s_0]$, siehe Abb. 3. Der Realteil der Zerfallsrate beschreibt, wie schnell das Signal zerfällt, der Imaginärteil die Off-Resonanz, mit der das Signal in der x - y -Ebene präzidiert (siehe Abb. 4).

Im Diffusions-Regime verhält sich die Magnetisierung entsprechend einem harmonischen Oszillator, der die Differentialgleichung

$$\left[\tau^2 \frac{d^2}{dt^2} + \tau \frac{d}{dt} + s_0[1 - s_0] \right] M(t) = e^{-\frac{t}{\tau}} l(t) \quad (13)$$

erfüllt, mit dem treibenden Term $l(t)$ gegeben in [4]. Die Zeitentwicklung der Magnetisierung $M(t)$ verhält sich somit analog zu einem gedämpften, getriebenen harmonischen Oszillator.

Strong-Dephasing-Regime:

Im Strong-Dephasing-Regime weist die Laplace-Transformierte $\hat{G}(s)$ keine Singularität in der komplexen s -Ebene auf. Demnach ergibt sich das Signal $M(t)$ als:

$$M(t) = e^{-\frac{t}{\tau}} k(t). \quad (14)$$

Der freie Induktionszerfall weicht in diesem Regime deutliche von einem monoexponentiellen Zerfall ab, wie in Abb. 3 zu sehen ist.

Im Limes $\tau\delta\omega \rightarrow \infty$ folgt $k(t) \approx M_0(t)$, sodass in diesem Grenzfall die Magnetisierung beschrieben werden kann als:

$$M(t) \approx e^{-\frac{t}{\tau}} M_0(t). \quad (15)$$

Der Index 0 benennt hier den Static-Dephasing-Grenzfall. Entsprechend ergibt sich die Frequenzverteilung $p(\omega)$ als Faltung aus

Static-Dephasing-Frequenzverteilung $p_0(\omega)$ mit einer Lorentz-Kurve der Breite τ .

Static-Dephasing-Regime:

Im Static-Dephasing-Regime tritt keine Diffusion der Protonen um das magnetische Objekt auf ($D = 0$). Das Signal weicht in diesem Grenzfall stark von einem monoexponentiellen Zerfall ab. Die Static-Dephasing-Frequenzverteilung $p_0(\omega)$ erhält man in diesem Grenzfall als:

$$p_0(\omega) = \frac{\eta}{3\sqrt{3}} \frac{\delta\omega}{[1 - \eta] \omega^2} \times \begin{cases} \left[2 - \frac{\omega}{\delta\omega}\right] \sqrt{1 + \frac{\omega}{\delta\omega}} & \text{für } \frac{\omega}{\delta\omega} \in [-1, -\eta] \cup [2\eta, 2] \\ \left[2 - \frac{\omega}{\delta\omega}\right] \sqrt{1 + \frac{\omega}{\delta\omega}} - \left[2 - \frac{\omega}{\eta\delta\omega}\right] \sqrt{1 + \frac{\omega}{\eta\delta\omega}} & \text{für } \frac{\omega}{\delta\omega} \in [-\eta, +2\eta] \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (16)$$

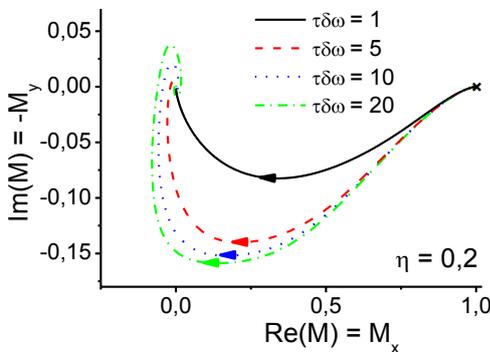


Abb. 4: Zeit-parametrisierter Verlauf des freien Induktionszerfalls in der x - y -Ebene. Je schwächer der Einfluss der Diffusion ist (große Werte des Parameters $\tau\delta\omega$), umso stärker oszilliert die Magnetisierung in der x - y -Ebene. Im Motional-Narrowing-Grenzfall bleibt die Magnetisierung konstant bei $M(t) = 1$, wie durch das Kreuz dargestellt ist.

Experimentelle Verifikation

Im menschlichen Lungengewebe haben die luftgefüllten Alveolen einen Suszeptibilitätsunterschied zum umliegenden Gewebe [6]. Dies erzeugt lokale magnetische Feldinhomogenitäten, wie sie in Abb. 1 dargestellt sind. Da die Stärke $\delta\omega$ dieser magnetischen Dipolfelder vom statischen Magnetfeld B_0 abhängt ($\delta\omega \propto B_0$), gleichzeitig jedoch der Diffusionseinfluss unabhängig vom statischen Magnetfeld ist, erlaubt die Variation des statischen Magnetfelds die Untersuchung des Zusammenspiels von Diffusions- und Suszeptibilitätseffekten. Bei zwei gesunden Probanden wurde deshalb mit einem Magnetom Area 1.5 T und einem Magnetom Prisma 3 T Scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) Lungenspektren in einem Voxel mit einer PRESS-Sequenz aufgenommen. Die erhaltenen Frequenzverteilungen stimmen sehr gut mit den theoretischen Erwartungen überein, wie in Abb. 5 dargestellt ist. Wie erwartet skaliert die

Breite der Frequenzverteilung linear mit dem statischen Magnetfeld B_0 . Ebenso ist die Linienform der Frequenzverteilung vom Volumenverhältnis η abhängig.

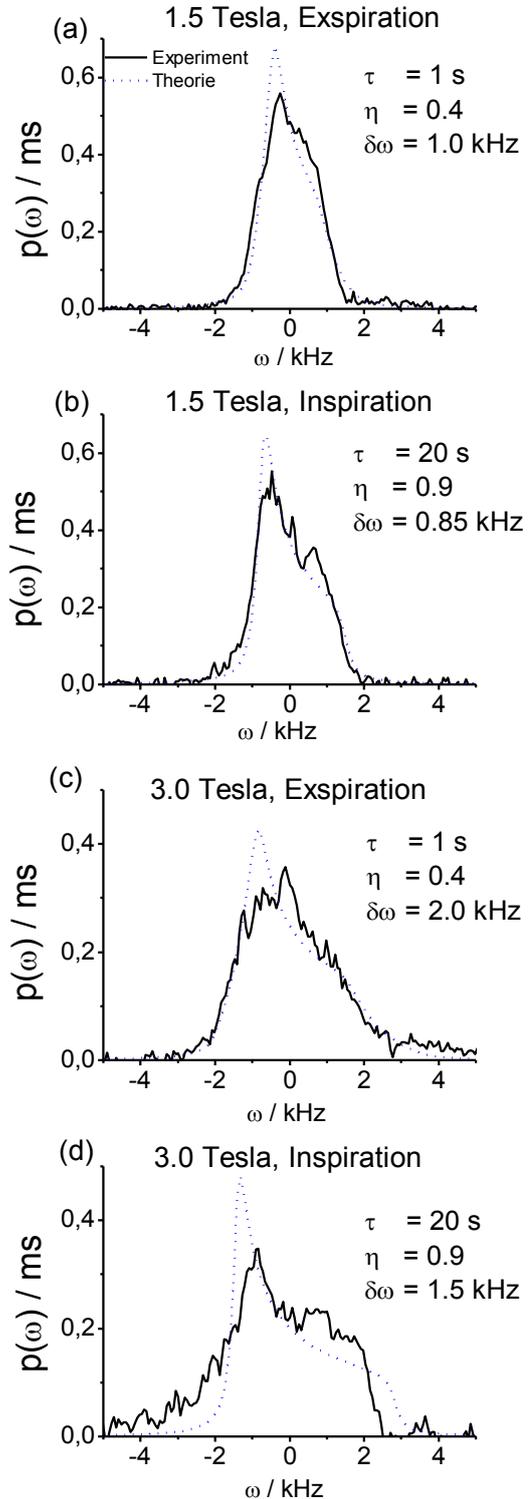


Abb. 5: Vergleich von experimentellen und erwarteten Frequenzverteilungen im menschlichen Lungengewebe. Wie erwartet variiert die Breite der Frequenzverteilung mit der Stärke des statischen Magnetfelds B_0 . Zudem hängt die Linienform vom Volumenverhältnis η ab, das in Inspiration und Expiration verschiedene Werte annimmt.

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird die Zeitentwicklung der transversalen Magnetisierung, die von der Dephasierung von Spin-tragenden Teilchen im lokalen Dipolfeld eines sphärischen Objektes bestimmt ist, unter Beachtung von Diffusionseffekten analysiert. Ein detailliertes Verständnis des Zerfalls der Magnetisierung erlaubt es, die Signalentstehung z.B. im Lungengewebe zu quantifizieren.

Der Diffusionsprozess wird mathematisch durch die Strong-Collision-Näherung beschrieben, wodurch ein analytischer Ausdruck der Frequenzverteilung angegeben werden kann. Analog zum zweidimensionalen Dipolfeld [7] erlaubt es eine detaillierte Analyse der inversen Laplace-Transformation in der komplexen Ebene, verschiedene Dephasierungsregime zu unterscheiden. Aufgrund der mathematischen Form der inversen Laplace-Transformation des freien Induktionszerfalls definiert die Existenz einer Singularität s_0 das zugehörige Dephasierungs-Regime.

Für unbeschränkte Diffusion ($\tau\delta\omega \rightarrow 0$) liegt der Motional-Narrowing-Grenzfall vor, in dem das Signal nur aufgrund von intrinsischer T_2 -Relaxation zerfällt. Mit abnehmendem Einfluss der Diffusion ($\tau\delta\omega < \tau\delta\omega_0$) zerfällt das Signal langsam und weist beide transversalen Komponenten M_x und M_y auf (siehe Abb. 4). Dieser Fall ist als Diffusions-Regime bekannt.

Für größere Werte von $\tau\delta\omega$ ist die Singularität nicht mehr vorhanden, dieser Fall ist als Strong-Dephasing-Regime klassifiziert. Dort zerfällt das Signal schnell und es treten deutliche Abweichungen von einem monoexponentiellen Zerfall auf, wie in Abb. 3 zu erkennen ist. Das Strong-Dephasing-Regime setzt sich in den Grenzfall des Static-Dephasing-Regime für $\tau\delta\omega \rightarrow \infty$ fort, in dem die Diffusion vernachlässigt wird ($D = 0$). Die Unterteilung in die jeweiligen Regime hängt vom Volumenverhältnis η ab und ist in Abb. 2 gezeigt.

Im menschlichen Lungengewebe sorgen die luftgefüllten Alveolen für magnetische Dipolfelder, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurden. Die theoretischen Vorhersagen stimmen gut mit experimentellen Messungen überein, wie in Abb. 5 gezeigt ist. Zudem erfüllen die gemessenen Frequenzverteilungen in sehr guter Übereinstimmung das erwartete Skalierungsverhalten für unterschiedliche

statische Magnetfelder B_0 und für verschiedene Volumenverhältnisse η . Durch Entwicklung von Fit-Routinen und Anpassung von geeigneten Sequenzen können die theoretischen Vorhersagen somit genutzt werden, um mikroskopische Gewebeparameter aus MR-Messungen bestimmen zu können.

Referenzen

- [1] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990;87:9868–9872.
- [2] Cuttillo AG. Application of magnetic resonance to the study of lung. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.;1996.
- [3] Torrey HC. Bloch equations with diffusion terms. Phys. Rev. 1956;104:563–565.
- [4] Buschle LR, Kurz FT, Kampf T, Triphan SMF, Schlemmer H-P, Ziener CH. Diffusion-mediated dephasing in the dipole field around a single spherical magnetic object, Magn. Reson. Imaging 2015; doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mri.2015.06.001>.
- [5] Ziener CH, Kampf T, Melkus G, Herold V, Weber T, Reents G, Jakob PM, Bauer WR. Local frequency density of states around field inhomogeneities in magnetic resonance imaging: effects of diffusion. Phys. Rev. E 2007;76:031915.
- [6] Mulkern R, Haker S, Mamata H, Lee E, Mitsouras D, Oshio K, Balasubramanian M, Hatabu H. Lung parenchymal signal intensity in MRI: A technical review with educational aspirations regarding reversible versus irreversible transverse relaxation effects in common pulse sequences. Concepts Magn. Reson. Part A 2014;43A:29–53.
- [7] Ziener CH, Kampf T, Melkus G, Jakob PM, Schlemmer H-P, Bauer WR. Signal evolution in the local magnetic field of a capillary – analogy to the damped driven harmonic oscillator. Magn. Reson. Imaging 2012;30:540–553.

Improved Tissue Phase Mapping in Preclinical MRI

Braig M.,^{1*} Menza M.,¹ Leupold J.¹, Hennig J. und von Elverfeldt D¹

¹ Medizinphysik, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland.

* Moritz.Braig@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Tissue phase mapping in preclinical MRI provides valuable information about the heart wall motion of the left ventricle. Long scan times with low SNR are a drawback. Through several sequence improvements and using a cryogenic coil it was possible to reduce scan time significantly, to achieve a higher SNR and to remove steady state artifacts. Heart dynamics was assessed and we were able to confirm previous results.

Zusammenfassung: Präklinische Phasenkontrastbildgebung ermöglicht eine genaue Analyse des linken Herzmuskels. Lange Messzeiten beziehungsweise ein niedriges Signal/Rausch Verhältnis schränken die Anwendung momentan noch ein. Mit Hilfe einer kryogenen Spule kann die Messzeit halbiert werden bei gleichzeitig höherem SNR. Eine prospektive Doppeltriggersequenz, die die Magnetisierung während der Atmung im Gleichgewicht hält, ermöglicht artefaktärmere Bilder. Die Herzdynamik wurde quantitativ analysiert und publizierte Ergebnisse konnten bestätigt werden.

Motivation

Ischaemic heart disease is the number one death cause worldwide as reported 2011 by the World Health Organization (WHO). However, research on humans is very limited regarding the assessment of new treatment and prevention strategies, especially when unlicensed pharmaceuticals are involved. With the ability to knock out or insert specific genes and due to its short breeding period, the laboratory mouse is ideal to model diseases or genetic factors. Heart motion is an valuable marker to investigate heart diseases. MRI sequences based on phase contrast (PC) can derive tissue velocities but require long scan times. Results about the left ventricle dynamics were achieved previously^{1,2}. Our goal was to improve murine tissue phase mapping (TPM) with a cryogenic coil. The cryogenic coil has been shown³ to have three to five times higher SNR than commonly used room temperature coils. Commonly on these scanners prospective ECG/respiration gated sequences are interrupted during respiration of the animal. The resulting steady state artifacts have so far

been neglected. Our optimized sequence design provides dummy scans during respiration based on an online decision triggered by both the respiration and ECG trigger signal similar to one reported on a Magnex machine⁴. This setup reduces scan times and produces more precise velocities due to a higher SNR.

Materials and Methods

The scanner used in this study is a Bruker Biospec 70/20 USR with Avance III electronics. A two channel transmit/receive cryogenic (26 K helium cooled, Bruker) mouse head surface coil was used with helium cooled pre-amplifiers. For animal monitoring and sequence gating a SA Instruments 1030 (Stony Brook, NY 11790) device was used.

The sequence improvements are based on a phase contrast sequence from the manufacturer (FLOWMAP), that uses a balanced four point (Hadamard)⁵ scheme to encode three velocity directions. The commonly neglected steady state artifacts affect image quality badly when using the highly sensitive cryogenic coil (Figure 1).

Sequence Improvements

In order to avoid the observed artifacts, the sequence was reprogrammed to keep the magnetization in a steady state by an online trigger decision using a double gating strategy similar to one shown on a Magnex Scientific scanner⁴. Two trigger outputs were derived from the gating unit, one to determine the respiration state and the other for the R-peak of the ECG.

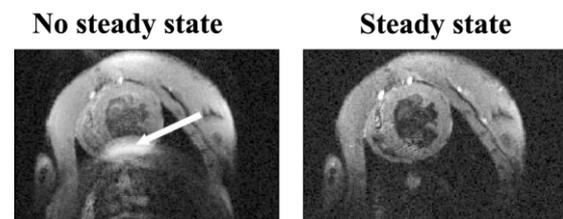
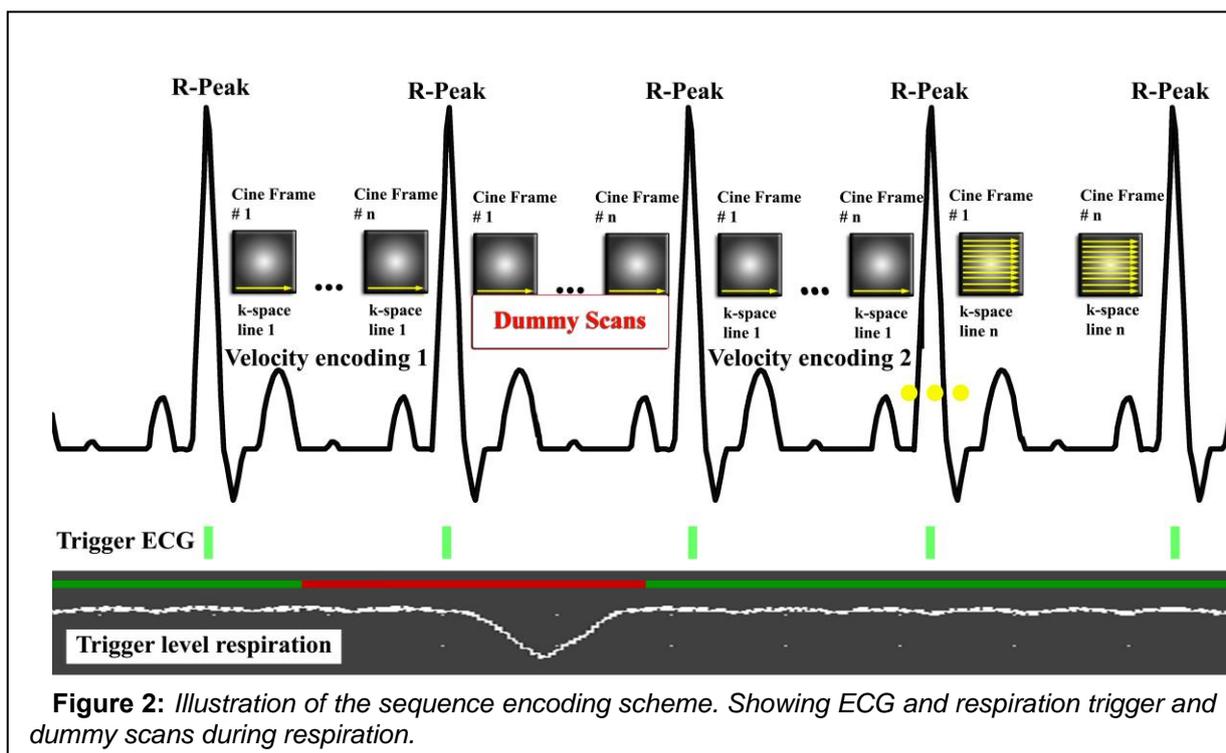


Figure 1: Original sequence with white arrow pointing at artifacts (left). Sequence with steady state improvement (right).

The innermost loop in the pulse program is the cine loop followed by the velocity encoding loop and the slice loop (Figure 2). Both trigger states are checked before each cine loop, and an online decision is executed in the pulse program, whether to run dummy scans or acquire data depending on the trigger states. This loop structure was chosen in order to be able to maintain steady state with dummy scans during respiration but still run the sequence triggered by the ECG. These dummy scans need to follow the exact same timing and gradient switching as the normal scans, otherwise artifacts will occur. In order to avoid timing errors on the Avance III electronics of

the gating module and the result sent to the scanner. For our application, two trigger inputs to the scanner are necessary, one is evaluated in the pulse program with a “wait” statement (ECG trigger), the other is just checked and depending on the condition a different part of the pulse program is being continued (respiration trigger).

The underlying sequence from the manufacturer uses a saturation module every excitation. In order to gain temporal resolution, meaning more cine frames within one heart cycle, the saturation module was placed at the beginning of the cine train to saturate the blood only once every heartbeat.



the system, the length of the delays, in pulse program where the online decision on the state of the trigger signals is made, is crucial. We chose 1 ms between the two trigger commands that check the trigger state. The first trigger checks the state of the ECG and waits until a trigger signal is detected, on the second trigger query it is decided whether to run dummy scans or acquire data depending on the state of the respiration trigger. Therefore there is an interruption of the sequence after every heartbeat of around 10 ms. This is necessary as the occurrence of the next R-peak is unknown and the acquisition of data has to start exactly at the same time point of the heart cycle, as otherwise different k-space lines from different heart phases would be mixed. Commonly on these machines, the respiration and ECG trigger is analyzed and combined directly by

Sequence Parameters:

TE/TR [ms] = 2.4/4.8, temporal resolution = 4.8 ms, resolution = $0.1 \times 0.1 \times 0.8 \text{ mm}^3$, acquisition time (one slice) = 1.5 min, VENC = 9 cm/s, FA = 15° , averages = 1, matrix size = 128×128 , FOV = $25 \times 25 \text{ mm}^2$, BW = 1027 Hz/pixel.

Eight mice were measured, for each individual three slices (base, middle, apex) were acquired based on guidelines from the AHA⁶. To verify reproducibility, one mouse was measured four times.

Simulations

Severe ghosting artifacts were observed in the phase encoding direction of the acquired images. Simulations were performed to predict

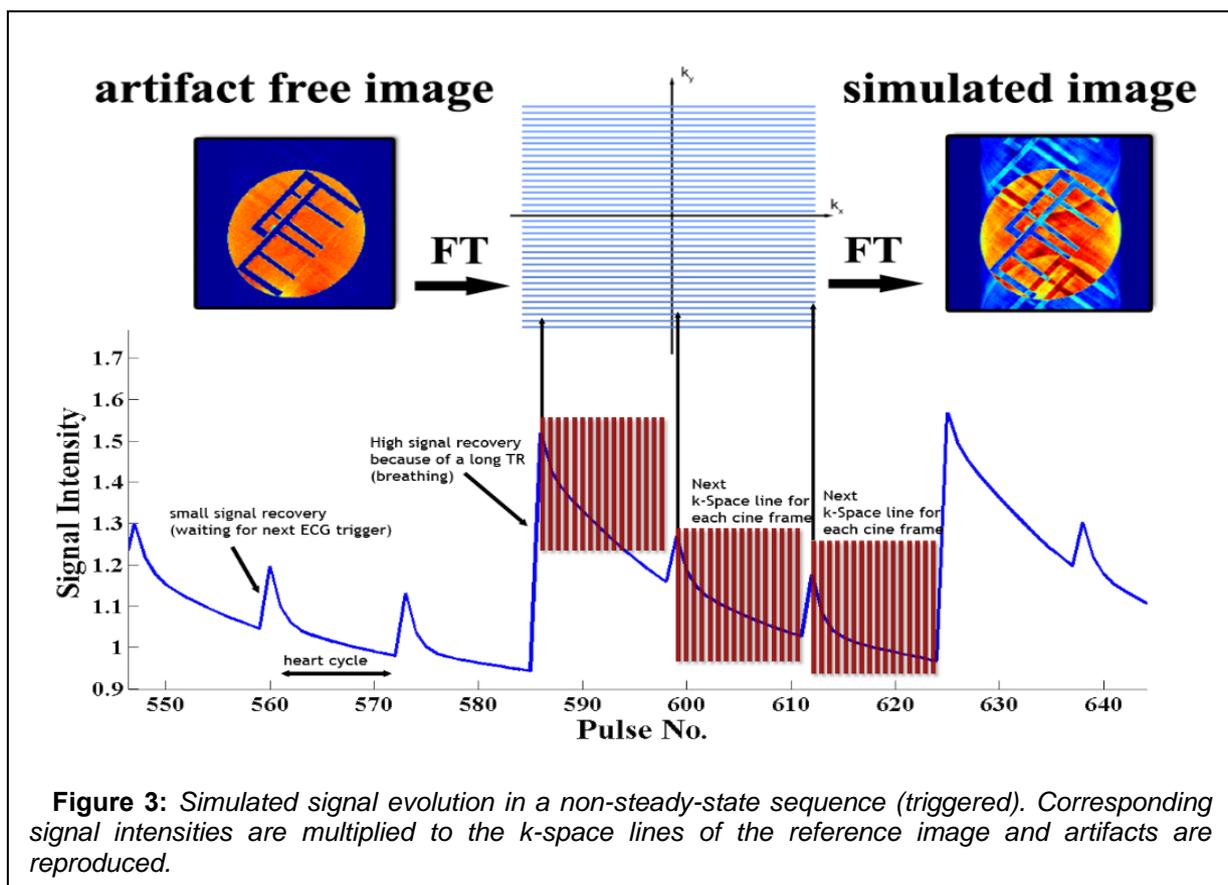
and explain the observed artifacts and to confirm that these artifacts are not respiration artifacts. Therefore a standard non-moving phantom from the scanner manufacturer was measured using a trigger simulator. The simulator generated a trigger pattern similar to the one detected from mice.

In order to investigate the artifacts in more detail a FLASH sequence was modified to generate a trigger pulse every repetition time (TR). An oscilloscope (Tektronix MSO 4104) connected to the scanners trigger output and to a PC recorded all positive trigger events which arrived irregularly as the sequence was gated by the simulator. From the recorded data the time between successive pulses was

An image of the phantom without trigger simulator in full steady state was acquired as reference image.

In order to reproduce the artifacts we multiplied the corresponding k-spaces lines from the reference image with the calculated signal intensities from our simulations.

Figure 3 shows an example of the calculated signal evolution and how the different signal intensities are then multiplied with the corresponding k-space line. This illustrates the origin of the artifacts as different k-space lines have varying signal intensities during scanning.



calculated.

Using the Bloch equations, excitation, relaxation and dephasing of the magnetization of a spoiled gradient echo sequence in a triggered acquisition was simulated (Matlab), with the recorded repetition times and with longer repetition times when the sequence was paused during respiration of the animal.

Simulation parameters: TE/TR=2.5 ms/6.5 ms, FA: 30°, $T_1 = 280$ ms, $T_2^* = 65$ ms, encoding matrix: 192 × 192.

Data Processing:

Data was reconstructed and postprocessed using Matlab (The MathWorks Inc.). Static tissue is identified using a threshold on the standard deviation of the flow images in each pixel over the cine images. This mask is used for eddy current correction. A quadratic function is fitted to the static tissue and aimed to remove the phase offset on the flow data. (Figure 4).

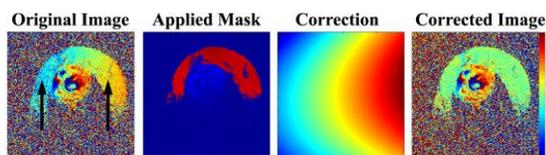


Figure 4: A quadratic function is fitted on the static tissue to remove the phase offset on the flow data

Myocardial boundaries are delineated manually in each slice and cine frame. After segmentation, all three slices are equally angularly segmented in six segments (middle and base slice) and four segments (apex slice) according to recommendations for cardiovascular MRI data analysis⁶.

A bulk motion correction was performed for the measured in-plane velocities (v_x and v_y) and transformed into an internal heart system (polar coordinate system), with radial velocities (v_r) and rotational velocities (v_ϕ). Measured through plane velocities (v_z) correspond to a long axis contraction of the left ventricle. Signal to noise ratio analysis was done by a standard procedure: Taking the mean of all pixels within the segmentation mask and dividing it by the standard deviation of a region of interest chosen to contain only noise and no artifacts or tissue.

Results

Simulation results

The acquired steady state reference image shows, as expected, no ghosting artifacts. The image acquired with the trigger simulator shows severe ghosting artifacts, intensity and periodicity changes with different settings of the trigger simulator (Figure 5).

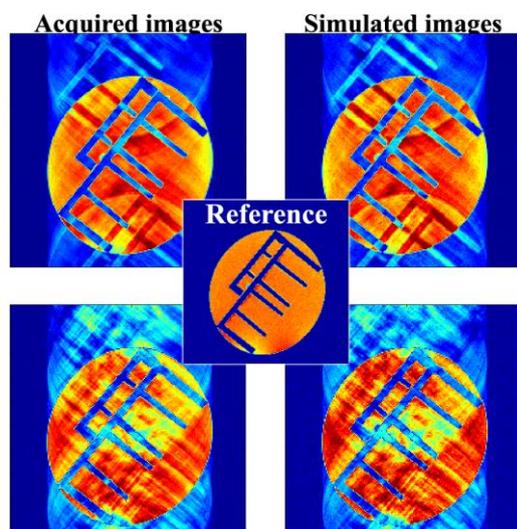


Figure 5: Phantom images in a triggered acquisition (left) and reference image with simulated artifacts (right). Periodicity and intensity changes with different respiration/heart rate (top vs bottom). Artifacts in the simulation are slightly more intense but the pattern of the artifacts is the same.

In-vivo results

Mean SNR value over the cardiac cycle for all subjects was 38.4 ± 11 ($n = 8$). A comparison with the same protocol on a room temperature quadrature volume coil showed an SNR of 7.6 ± 0.1 ($n = 2$).

Velocity information for basal, medial and apical slices was calculated over the cardiac cycle. Exemplarily the mean basal longitudinal velocities are shown over the cardiac cycle in Figure 6.

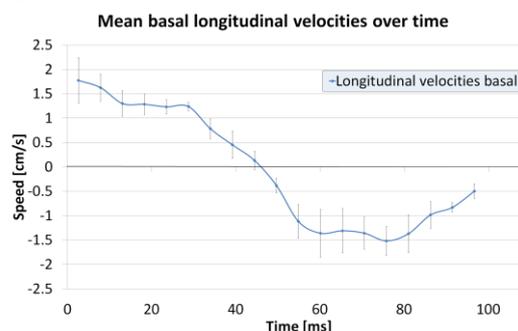


Figure 6: Mean basal longitudinal velocities over the cardiac cycle. The basal slice moves towards the apex (positive speed) and then returns towards its original position (negative speed) very similar to the human heart.

The intra-subject comparison showed good reproducibility of the resulting velocities. The same scan was repeated four times for this analysis (Figure 7).

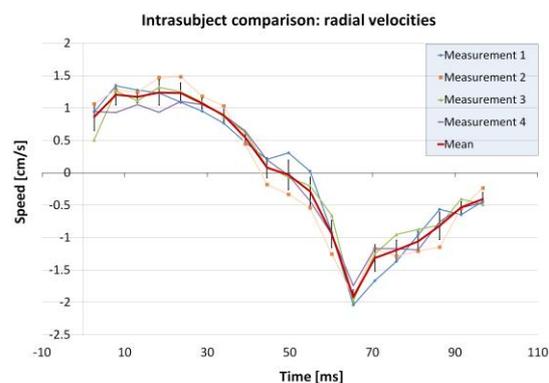


Figure 7: Intra-subject comparison. The radial velocities of all four measurements are

shown and its mean value over the cardiac cycle. One way anova test rejected the null-hypothesis that the measurements are different $p = 0.7$.

Figure 8 shows a visualization of the mouse heart and resulting velocity vectors of the six segments of the left ventricle for each heart phase.

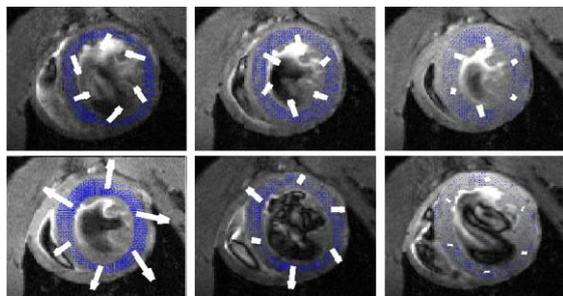


Figure 8: Vector arrows in each segment show the ventricle movement over the cardiac cycle (sample images). Sufficient blood suppression could be achieved with only one saturation module at the beginning of the heart cycle. Nearly no flow artifacts can be seen.

Discussion

The phantom measurements and the corresponding simulations show that the origin of the observed artifacts is the interruption of the steady state during respiration. Furthermore we could show that it is possible to closely reproduce the artifacts by applying the simulated signal intensities to an artifact free image. As the simulations use only one T_1 and T_2 value and are not subject to scanner imperfections they are not exactly the same as the acquired image. It was observed that the periodicity and intensity of the ghosting artifacts depends on the respiration and heart rate of the animal. We could see that in many cases the artifacts fold over the image multiple times with low intensity, which we believe is the main reason that this source of error can easily be overseen. The double gating method with steady state maintenance avoids the observed ghosting artifacts and signal intensity changes between k-space lines. A slight delay that is necessary to wait for the next R-peak in the ECG interrupts the steady state for about 10 ms, but corresponding artifacts are not visible. By applying only one saturation module at the beginning of the cine train, the temporal resolution was increased without disturbing flow artifacts by about 4 ms. The obtained velocities correspond well to previous reports², but only half of the measurement time was needed, while generating even higher SNR.

This leads to more accurate velocities due to the indirectly proportional dependency of SNR and phase noise.

Conclusion

A double gating strategy with an online decision was successfully implemented and evaluated. With this modification, a close to steady state condition was achieved removing observed ghosting artifacts that were particularly enforced by the non homogeneous excitation profile of the cryogenic surface coil. Due to the sensitivity of the cryogenic coil, measurement time was significantly reduced compared to reports in literature² as no averaging is needed. Further improvements could be achieved using retrospective sequences and undersampling strategies.

References

1. Streif, J. U. G. et al. *In vivo time-resolved quantitative motion mapping of the murine myocardium with phase contrast MRI.* *Magn. Reson. Med.* **49**, 315–321 (2003).
2. Dall'Armellina, E. et al. *Improved method for quantification of regional cardiac function in mice using phase-contrast MRI.* *Magn. Reson. Med.* **67**, 541–551 (2012).
3. Wagenhaus, B. et al. *Functional and Morphological Cardiac Magnetic Resonance Imaging of Mice Using a Cryogenic Quadrature Radiofrequency Coil.* *PLoS ONE* **7**, (2012).
4. Cassidy, P. J. et al. *Assessment of motion gating strategies for mouse magnetic resonance at high magnetic fields.* *J. Magn. Reson. Imaging* **19**, 229–237 (2004).
5. Pelc, N. J., Bernstein, M. A., Shimakawa, A. & Glover, G. H. *Encoding strategies for three-direction phase-contrast MR imaging of flow.* *J. Magn. Reson. Imaging* **1**, 405–413 (1991).
6. Cerqueira, M. D. et al. *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart.* *Circulation* **105**, 539–542 (2002).

Stromlinienanalyse zur Quantifizierung von Blutflussverwirbelungen mittels 4D-Phasenkontrast-MR

Philipp Rene Bovenkamp,¹ Tobias Brix,² Aaron Scherzinger,² Klaus Hinrichs² und Verena Hoerr^{1,3}

¹ Institut für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

² Institut für Informatik, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster Deutschland

³ Institut für medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

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

Abstract: 4D phase contrast MR can be used to measure blood flow velocities in the great vessels three-dimensionally. In addition, it also pictures the spatial properties of vessels with streamlines. This allows for the quantitative analysis of turbulent flow in terms of vorticity. Thus, different types of turbulent flow (helical flow, localized vortex rings) can be identified and analyzed both *in vitro* and *in vivo*.

Zusammenfassung: 4D-Phasenkontrast-MR wird in der Bildgebung verwendet, um die Blutflussgeschwindigkeit in Blutgefäßen dreidimensional zu messen. Zusätzlich bildet sie auch die räumliche Struktur von Blutgefäßen in Form von Stromlinien ab, wodurch eine quantitative Analyse von turbulentem Fluss in Bezug auf Wirbelstärke ermöglicht wird. So lassen sich verschiedene Formen von Verwirbelungen (helixförmiger Fluss, lokalisierte Vortex-Ringe) sowohl *in vitro* als auch *in vivo* identifizieren und analysieren.

Motivation

Erkrankungen des kardiovaskulären Systems sind eng verbunden mit kardiovaskulärem Blutfluss. Typischerweise beschränken sich klinische MRT-Untersuchungen des kardiovaskulären Systems jedoch auf die quantitative Messung von Blutflussgeschwindigkeiten. Häufig sind es jedoch gerade die räumlich propagierenden Eigenschaften des Blutflusses, die das Verhalten des kardiovaskulären Systems und den Verlauf von Krankheiten bestimmen. So ist beispielsweise bekannt, dass sich hinter den Herzklappen Verwirbelungen (Vortices) ausbilden. Vortices an der Mitralklappe begünstigen beispielsweise den linksventrikulären Füllungsvorgang. Ebenso führen Vortices an der Aortenklappe zu einer effektiven Klappendynamik, indem sie den Schließvorgang der Aortenklappe mitgestalten [1, 2].

Aus diesem Grund ist die Überwachung der physiologischen Funktion von Vortices ein wichtiger Punkt. Ziel dieses Projekts ist es, eine Methode zu entwickeln, um neben der qualitativen Beurteilung auch eine quantitative Vortex-Analyse zu ermöglichen. Zur Aufnahme

von Geschwindigkeitskarten wird eine zeitlich aufgelöste dreidimensionale Phasenkontrast-MRT-Methode (4D PC MRI) verwendet, um anschließend Stromlinien zu rekonstruieren und deren Verwirbelungen zu analysieren. Zunächst werden *in vitro* Ergebnisse vorgestellt, die eine systematische Validierung erlauben, bevor die Methode anschließend *in vivo* an der Maus Anwendung findet.

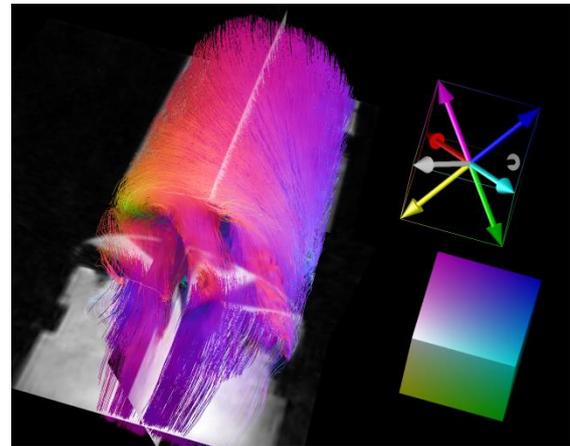


Abbildung 1 Helixförmige Stromlinien in einem zylindrischen Flussphantom. Farbkodierung der Stromlinien entspricht der Richtung der Geschwindigkeitsvektoren.

Material und Methoden

In vitro: ein zylindrisches MRT-Phantom aus Acrylglas wird verwendet, wobei in den Zylinder verschiedene Hindernisse eingebracht werden können (beispielsweise Schraube). Mittels einer regulierbaren Peristaltikpumpe wird Wasser durch das Phantom gefördert.

In vivo: C57Bl/6 Wildtyp-Mäuse im Alter von etwa 12 Wochen werden für die MRT-Messungen verwendet.

MRT: Geschwindigkeitskarten werden mit einer zeitlich aufgelösten, dreidimensionalen Phasenkontrast-FLASH-Sequenz [3] an einem Bruker 94/20 USR Kleintier-MRT durchgeführt.

Analyse: Die FID-Rohdaten werden in Matlab rekonstruiert und in Voreen [4] exportiert. In Voreen wird eine Stromlinien-Rekonstruktion durch Linienintegralfaltung (line integral convolution (LIC) [5]) ausgeführt. Eine Analyse der

Vortizes dieser rekonstruierten Stromlinien erfolgt anschließend wiederum in Matlab.

Ergebnisse

Für die Validierung der Methode wurden helixförmige Stromlinien im Flussphantom (Abb. 1) für unterschiedliche Geschwindigkeiten hinsichtlich Ganghöhe der Helix δ , Krümmungsradius R und Wirbelstärke $\vec{\omega} = \text{rot } \vec{v}$ untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Erwartungsgemäß zeigt sich eine Zunahme der Ganghöhe δ mit der Geschwindigkeit. Die Wirbelstärke ω skaliert ebenfalls mit der Geschwindigkeit, wobei der Anteil senkrecht zur Flussrichtung, $\omega_{\text{in-plane}}$, im Wesentlichen konstant bleibt.

Tabelle 1 *in vitro* Turbulenzanalyse für helixförmige Stromlinien.

V_{max} [cm/s]	$30,6 \pm 1,0$	$37,0 \pm 0,1$	$40,6 \pm 1,1$
δ [cm]	$19,1 \pm 3,0$	$23,7 \pm 4,0$	$27,2 \pm 4,9$
R [cm]	$2,1 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,4$
$\omega_{\text{in-plane}}$ [1/s]	$9,3 \pm 1,7$	$11,3 \pm 3,2$	$10,3 \pm 3,0$
$\omega_{\text{out-of-plane}}$ [1/s]	$5,8 \pm 1,8$	$6,2 \pm 1,2$	$9,5 \pm 1,8$

In vivo zeigen sich helixförmige Stromlinien innerhalb des Aortenbogens in der späten Systole (Abb. 2). Sie weisen eine Wirbelstärke von $\omega_{\text{in-plane}}=(31.5\pm 3.8)/\text{s}$ und $\omega_{\text{out-of-plane}}=(25.8\pm 3.8)/\text{s}$ bei einer maximalen Geschwindigkeit von $v=(126\pm 11)\text{cm/s}$ auf.

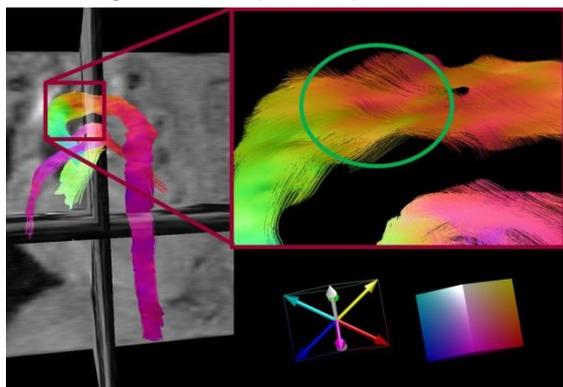


Abbildung 2 Helixförmige Stromlinien im Aortenbogen in der späten Systole. Farbkodierung der Stromlinien entspricht der Richtung der Geschwindigkeitsvektoren.

Hinter der Mitralklappe zeigen sich in der Maus lokalisierte Vortizes (Abb. 3). Sie unterscheiden sich bezüglich ihrer Wirbelstärke deutlich von den Stromlinien des Hauptstroms des ventrikulären Füllungsvorgangs ($\omega_{\text{in-plane}}=(15.8\pm 1.5)/\text{s}$ und $\omega_{\text{out-of-plane}}=(3.4\pm 0.2)/\text{s}$)

und zeigen in-plane und out-of-plane mit $\omega_{\text{in-plane}}=(9.8\pm 1.8)/\text{s}$ und $\omega_{\text{out-of-plane}}=(8.0\pm 1.0)/\text{s}$ ein im Wesentlichen gleiches Verhalten.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass sich verschiedene Turbulenzstrukturen (helixförmiger Fluss, lokalisierte Vortizes) sowohl im Phantom als auch im kardiovaskulären System der Maus eindeutig identifizieren und analysieren lassen und sie über ihre Wirbelstärke unterschieden werden können.

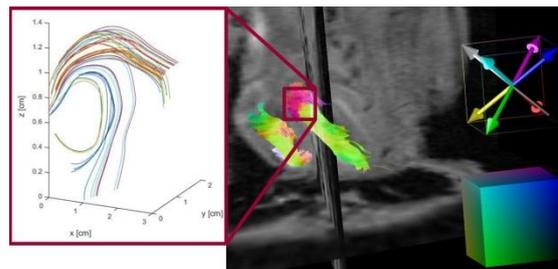


Abbildung 3 Lokalisierte Verwirbelungen an der Mitralklappe in der Diastole. Farbkodierung der Stromlinien entspricht der Richtung der Geschwindigkeitsvektoren.

Zusammenfassung

Die Analyse der räumlichen Struktur von Stromlinien des kardiovaskulären Blutflusses ermöglicht einen tieferen Blick in die Physiologie der Maus und bietet dadurch nicht zuletzt eine umfassendere Charakterisierung von Krankheitsbildern. So könnte diese Methode beispielsweise für die Validierung von Operationen an den großen Gefäßen des kardiovaskulären Systems genutzt werden.

Referenzen

1. Martinez-Legazpi, P., et al., *Contribution of the diastolic vortex ring to left ventricular filling*. J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(16): p. 1711-21.
2. Bermejo, J., et al., *Intraventricular vortex properties in nonischemic dilated cardiomyopathy*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2014. **306**(5): p. H718-H729.
3. Bovenkamp, P.R., et al., *Velocity mapping of the aortic flow at 9.4 T in healthy mice and mice with induced heart failure using time-resolved three-dimensional phase-contrast MRI (4D PC MRI)*. Magn Reson Mater Phy, 2015. **28**(4): p. 315-327.
4. Meyer-Spradow, J., et al., *Voreen: a rapid-prototyping environment for ray-casting-based volume visualizations*. IEEE Comput Graph Appl, 2009. **29**(6): p. 6-13.
5. Stalling, D. and H.-C. Hege, *Fast and resolution independent line integral convolution*, in *Proceedings of the 22nd annual conference on Computer graphics and interactive techniques*, 1995, ACM. p. 249-256.

Numerical simulation of flow effects for real-time MRI

A. Hazra^{1*}, D. Voit¹ and J. Frahm¹

¹ Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen, Germany

*Communicating author

Abstract:

This work develops a numerical simulator for the Bloch equations to study the effects of flow. Emphasis was paid to the use of experimental conditions which refer to realistic MRI sequences (e.g., including slice profiles during steady state). Here we present first results for the situation of through-plane flow as observable by real-time MRI.

Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wurde ein numerischer Simulator für die Bloch-Gleichungen entwickelt, um den Einfluss von Flussphänomenen zu untersuchen. Besonderes Gewicht wurde auf die Berücksichtigung von experimentellen Bedingungen gelegt, die realistischen MRT-Sequenzen entsprechen (z.B. Schichtprofile im dynamischen Gleichgewicht). Hier werden erste Ergebnisse für Fluss senkrecht durch die MRT-Schicht präsentiert, die mit Verfahren der Echtzeit-MRT beobachtet werden können.

Motivation

Numerical simulations of magnetic resonance imaging (MRI) scenarios (1-3) have previously been used for a variety of methodological developments such as artifact detection and elimination, optimization of MRI sequences and RF pulse design.

In this study, an in-house MRI simulator has been developed and first used to study slice profiles and pixel intensities for different gradient-echo MRI sequences, from initial excitation towards dynamic equilibrium. More specifically, the effects of constant through-plane flow on the slice profile and pixel intensities were analyzed. Future applications will allow for extensions to more complex flow phenomena.

Methods

A time-marching MRI simulator is developed in C++. The computationally intensive parts of the simulator are written in CUDA-C using GeForce GTX TITAN NVIDIA GPGPU. The simulations are carried out over one or more voxels with each voxel divided into an arbitrary

number of subvoxels. Each subvoxel is considered to be an isochromat element.

The parameters of the simulated object comprise the proton density ρ , the relaxation times T_1 and T_2 , the number of isochromats and the RF and gradient pulses of the MRI sequence under consideration. For the latter case and the work presented here, we used the exact pulse sequence data from a 3 T MRI system for real-time MRI measurements.

In the presence of a flow velocity field $\vec{u}(\vec{r}, t)$ the Bloch equations extend to (4)

$$\frac{\partial \vec{M}}{\partial t} + \underbrace{(\vec{u}(\vec{r}, t) \cdot \nabla) \vec{M}}_{\text{advection}} = \underbrace{\gamma \vec{B}_{\text{eff}} \times \vec{M}}_{\text{rotation}} - \underbrace{\begin{pmatrix} \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{M_z - \rho M_0}{T_1} \end{pmatrix}}_{\text{relaxation}}$$

$$\vec{B}_{\text{eff}} = \left(\underbrace{\vec{G}}_{\text{Gradient}} \cdot \vec{r} + \underbrace{\Delta B_0(\vec{r}, t)}_{\text{field inhomogeneity}} \right) \hat{e}_k + \underbrace{B_{1x} \hat{e}_i + B_{1y} \hat{e}_j}_{\text{RF Pulse}}$$

To solve these equations, the advection of the magnetization due to $\vec{u}(\vec{r}, t)$, the rotation due to magnetic field gradients and RF pulses and relaxation effects are calculated step-by-step at each time point in every subvoxel. The magnetizations from all subvoxels are summed to obtain integrated pixel intensities.

When $\vec{u}(\vec{r}, t) = 0$ (i.e., the static case), magnetizations due to advection are absent.

For all simulations, we assumed $\rho M_0 = 1$, so that $\vec{M}_{(t=0)} = [0 \ 0 \ 1]^T$.

In the presence of flow the computational conditions are chosen such that fresh unsaturated fluid entering the imaging slice is at equilibrium. So, the in-flow boundary condition is $\vec{M}_{(\vec{u}(\vec{r}, t) \cdot \vec{n} < 0)} = [0 \ 0 \ 1]^T$.

Results

Numerical simulations are carried out for different parameters at a field strength of 3 T and corresponding to myocardial tissue, human blood, CSF, and fat as well as for pulse sequences (e.g., undersampled radial FLASH) with spoiled, refocused, or fully balanced gradient conditions. Different flow velocities are also considered for body fluids like CSF and human blood.

Figure 1 demonstrates the slice profile at the end of the post-excitation rephasing gradient as a function of position in slice direction for the first frame and during steady-state equilibrium. The experimental parameters refer to CSF, i.e. $T_1 = 2000$ ms and $T_2 = 300$ ms. The numerical simulation is carried out for a 48 mm x 48 mm x 16 mm volume using 256,000 subvoxels of size 0.2 mm x 0.2 mm x 0.4 mm for a randomly RF spoiled radial FLASH sequence with TR = 2.18 ms, TE = 1.28 ms, 27 spokes per frame, and nominal slice thickness of 6 mm.

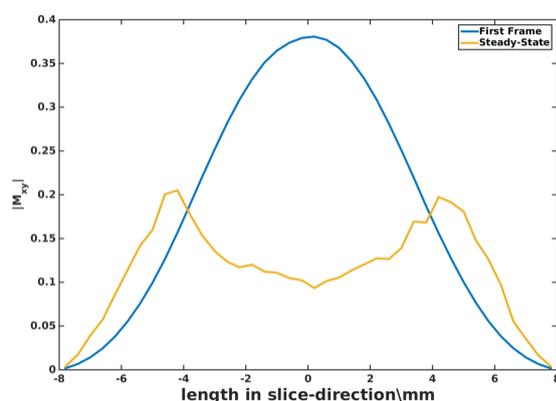


Figure 1. Slice profile for the first frame and during steady-state equilibrium.

Figure 2 depicts the integrated pixel intensities calculated at TE for different through-plane velocities of CSF and averaged over all spokes of a frame. The simulations are carried out with the same sequence and simulation parameters as used for Fig. 1 and clearly demonstrate the pronounced signal increase as a function of velocity even for remarkably low values.

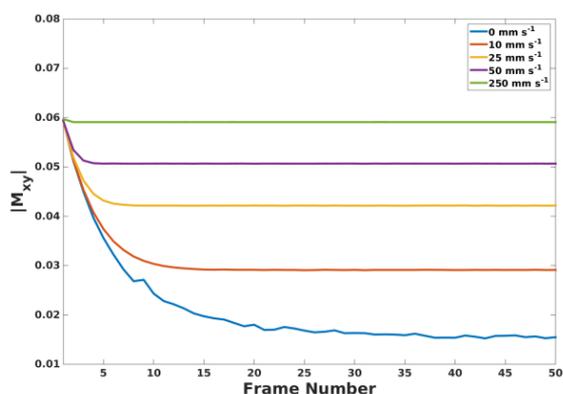


Figure 2. Time evolution of averaged integrated pixel intensities for CSF flow at different velocities.

Discussion

A GPGPU enabled numerical simulator for MRI physics has been developed with the aim to investigate various scenarios of how flow affects the MRI signal intensity.

Taking realistic MRI sequences into account, as for example shown by the altered slice profile obtained during steady-state equilibrium, this first application to the analysis of through-plane flow underlines the remarkable sensitivity of RF-spoiled gradient-echo MRI sequences to very slow flow. The example shown in Fig. 2 has been calculated in accordance to conditions encountered when studying human CSF flow. This sensitivity agrees well with recent observations by real-time MRI and now quantitatively supports findings that CSF flow is predominantly regulated by inspiration (5).

Conclusion

The present study introduces a numerical simulator for Bloch equations for both static and flowing spins. The design specifically emphasizes realistic experimental conditions to allow for comparisons with in vivo data. While preliminary applications focus on a quantitative understanding of the well-known inflow effect in MRI, foreseeable extensions promise new insights into more complex MRI scenarios ranging from different contrasts (e.g., spoiled vs balanced) to turbulent flow patterns in real-time magnitude images.

References

1. Saint-James H., Odet C. The SIMRI project: A versatile and interactive MRI simulator. *J Magn Reson* 173, 97-115, 2005.
2. Stöcker T, Vahedipour K., Pflugfelder D, Shah NJ. High-performance computing MRI simulations. *Magn Reson Med* 64, 186-93, 2010.
3. Xanthis GC, Venetis EI, Chalkias VA, Aletras HA. MRISIMUL: A gpu-based parallel approach to MRI simulations, *IEEE Trans Med Imaging* 33, 607-617, 2014.
4. Lorthois S, Stroud-Rossman J, Berger S, Jou LD, Saloner D. Numerical simulation of magnetic resonance angiographies of an anatomically realistic stenotic carotid bifurcation. *Ann Biomed Eng* 33, 270-283, 2005.
5. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gärtner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci* 35, 2485-2491, 2015.

Mikrostrukturanalyse von Hydrogelschaum durch NMR R_2 Dispersion

F.T. Kurz,^{1,2*} T. Kampf,³ L.R. Buschle,² und C.H. Ziener^{1,2}

¹ Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

² Radiologie E010, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland.

³ Experimentell Physik 5, Universität Würzburg, Deutschland.

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

Abstract: Small changes in local pulmonal microstructure are indispensable for early diagnosis of pulmonal emphysema or metastatic spread. In a simple model geometry, induction of R_2 dispersion by variation of inter-echo times in CPMG measurements yields information on local air density and mean alveolar radius. For different measurements of hydrogel foam lung phantoms, model results agree well with parameters from triangulated μ CT measurements (relative error: 0.06 ± 0.01).

Zusammenfassung: Geringe Änderungen der lokalen pulmonalen Mikrostruktur sind in der Frühdiagnostik von Lungenemphysemen und metastatischen Absiedelungen unabdingbar. In einem einfachen Strukturmodell liefert die R_2 -Dispersion über verschiedene Inter-Echo-Zeiten bei CPMG-Messungen Informationen über die lokale Luftdichte und den mittleren Alveolarradius. Für verschiedene Messungen an einem Hydrogelschaum-Phantom für Lungengewebe stimmen die Modellwerte sehr gut mit Werten aus triangulierten μ CT-Messungen überein (relativer Fehler: 0.06 ± 0.01).

Motivation

Makroskopisch nicht sichtbare, subvoxel-spezifische acinäre und alveoläre Veränderungen der Lungenmikrostruktur bei insbesondere emphysematischen Lungenerkrankungen stellen eine Herausforderung dar für die klinische Diagnostik (s.a. Abb. 1a). Die bisherige Visualisierung / Quantifizierung im klinischen Alltag beschränkt sich in der Regel auf CT-Messungen [1]. Gradienten-Echo basierte Sequenzen werden aufgrund der störenden makroskopischen Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen Lungen- und Mediastinalgewebe selten verwendet; stattdessen können solche Effekte durch die Anwendung von CPMG-Sequenzen verringert werden. Die Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen Luft und umgebendem Gewebe in peripheren Lungenabschnitten erzeugen mikroskopische Feldinhomogenitäten, die zu einer Dephasierung der lokalen transversen Magnetisierung

führen. Die Refokussierung durch Spin-Echos ist dabei limitiert durch Diffusionseffekte innerhalb des Gewebes und an der Gewebsoberfläche. In einer *weak field* Näherung [2] lassen sich dann Ausdrücke für die Spin-Spin-Relaxationsrate R_2 in Abhängigkeit von der Inter-Echo-Zeit τ_{180} , der Luftdichte η und dem mittleren Alveolarradius R_A bestimmen.

Methoden

Luftgefüllte Alveolen sind in peripherem Lungengewebe von dünnen Gewebefilmen umgeben, die sich bei Betrachtung im Wigner-Seitz-Modell aus Symmetriegründen in der Ein-Kugel-Näherung beschreiben lassen (s. Abb. 1b und [3]). Diese Näherung erlaubt auch lokale Luftdichten $\eta = R_A^3/R^3 > 0.74$. Der Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi$ zwischen Alveolen und umliegendem Gewebe erzeugt ein lokales magnetisches Dipolmoment der Form $\omega(\theta) = \delta\omega R_A^3 [3 \cos^2(\theta) - 1] / r^3$ mit $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi / 3$. Der Einfluss der Diffusion der Spin-

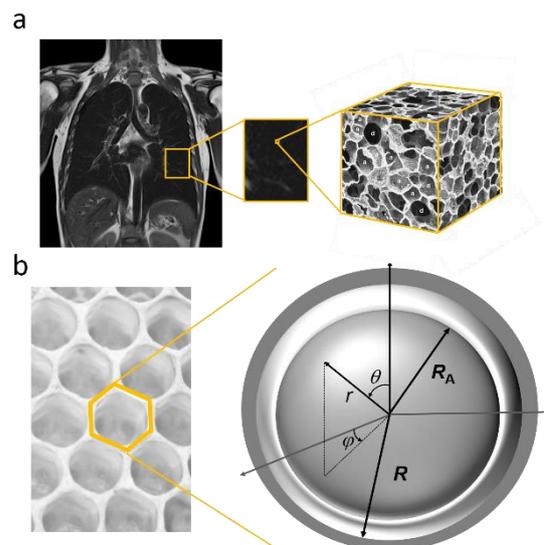


Abb. 1: Mikrostruktur der Lunge. (a) Schematische Darstellung des Größenbezugs von klinisch zu beurteilendem Bild und im Voxel enthaltender Mikrostruktur für Lungengewebe (modifiziert nach [4]). (b) Wigner-Seitz-Modell der Lunge (links) und einzelner Alveolus in der Einkugelschalen-Näherung [3].

tragenden Teilchen um die Alveole wird durch den Diffusionskoeffizienten D und die Diffusionszeit $\tau = R_A^2/D$ beschrieben. In der *weak field* Näherung setzt sich die Relaxationsrate aus einem intrinsischen und einem diffusionsabhängigen Anteil zusammen. Letzterer lässt sich darstellen als [2,5]:

$$\Delta R_2 = \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{[2m+1]^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\tau \delta \omega^2 G_n \kappa_n^2}{\kappa_n^2 + [\tau(2m+1)\tau / \tau_{180}]^2}, \quad (1)$$

mit Koeffizienten G_n und κ_n , die sich aus der spektralen Zerlegung der Wahrscheinlichkeitsdichte nach Eigenfunktionen ergeben.

Ergebnisse

Die Oberflächenrelaxation innerhalb der Gewebefilme ist nicht vernachlässigbar und es werden Smoluchowski Randbedingungen angenommen [6]. Die Eigenwerte κ_n unterliegen dann der Bestimmungsgleichung:

$$j_2(\kappa_n) y_2 \left(\frac{\kappa_n}{z\sqrt{\eta}} \right) = j_2 \left(\frac{\kappa_n}{z\sqrt{\eta}} \right) y_2(\kappa_n), \quad (2)$$

mit sphärischen Besselfunktionen j_2 und y_2 , und die dimensionslosen Koeffizienten G_n folgen als:

$$G_n = \frac{24\eta}{5[1-\eta]\kappa_n^2} \frac{[j_2(\kappa_n\eta^{-\frac{1}{2}}) - \eta j_2(\kappa_n)]^2}{\eta^{\frac{1}{2}} [j_2(\kappa_n)]^2 - [j_2(\kappa_n\eta^{-\frac{1}{2}})]^2}. \quad (3)$$

Weiter ergibt sich aus Gl. (3):

$$\Delta R_2 = \tau \delta \omega^2 \sum_{n=1}^{\infty} \frac{G_n}{\kappa_n^2} \left[1 - \frac{2\tau}{\kappa_n^2 \tau_{180}} \tanh \left(\frac{\kappa_n^2 \tau_{180}}{2\tau} \right) \right]. \quad (4)$$

Mit Hydrogel-Schaum, der sich langsam ausdehnt und aufgrund seiner Eigenschaften als Lungenphantom dient, wurde für verschiedene Inter-Echo-Zeiten die R_2 -Dispersion bestimmt [7] und über Gl. (4) die optimalen Fitwerte errechnet (s. Abb. 2a, p -Werte $< 10^{-4}$). Die Luftdichte war dabei konstant $\eta = 1/1.1667$ und die Diffusion $D = 1.062 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ [7]. Für verschiedene Zeitpunkte ergeben sich damit jeweils unterschiedliche mittlere Alveolarradien R_A (s. Abb. 2b). Der relative Fehler zu den gemessenen R_A -Werten, die sich aus der triangulierten Geometrie der μCT -Daten ergeben, beträgt 0.06 ± 0.01 . Im Vergleich dazu beträgt der Fehler von Random-Walk-Simulationen auf der triangulierten Geometrie 0.14 ± 0.03 . Bei Variationen der i Messwerte des Zeitpunkts 3.5h in relativen Intervallen $\delta R_2^{(i)} / R_2^{(i)} = 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1$, ergeben sich relative Fehler der Radien wie dargestellt in Abb. 2c.

Diskussion

Die Verknüpfung von CPMG R_2 -Dispersion mit

Mikrostrukturparametern ergibt mittlere Alveolarradien, die nahe den Werten aus μCT -Messungen liegen. Für Messwertvariationen $\delta R_2^{(i)} / R_2^{(i)} < 0.02$ sind ausserdem die Fehler gering, so dass die Modellergebnisse bei typischen SNR von ~ 500 stabil sind.

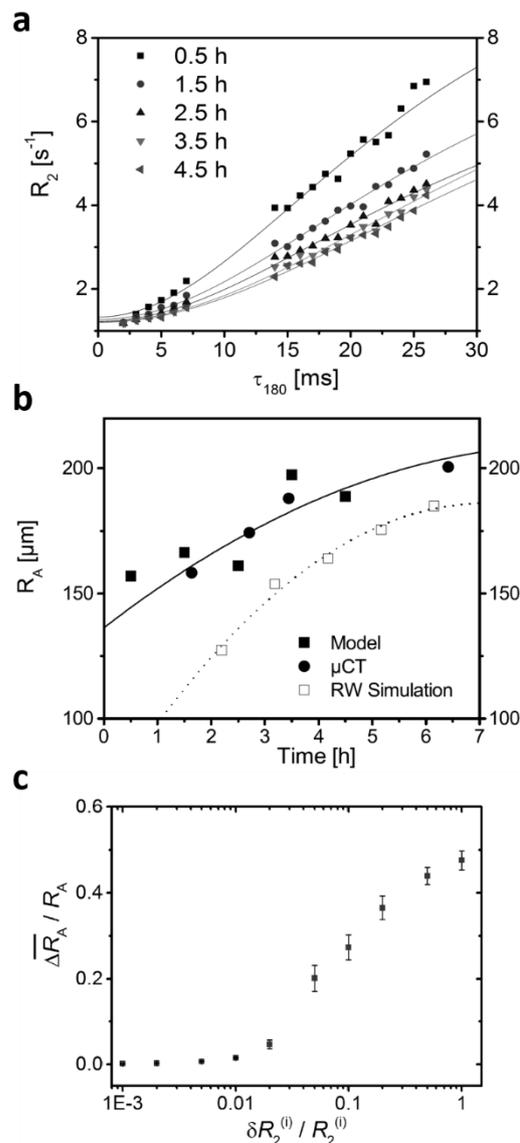


Abb. 2: Radienbestimmung für Hydrogelschaum. (a) R_2 -Dispersion von Hydrogelschaum-Messungen, s.a. [7]. (b) Vergleich von daraus folgenden Alveolarradien in Modell (aus Gl. (4)), μCT -Messungen und Random-Walk-Simulationen. (c) Fehler-Abschätzung der Radien bei Variation aller Messwerte der Messung bei 3.5h aus (a).

Referenzen

- [1] Hogg JC, *et al.* N Engl J Med 1968;278:1355-1360.
- [2] Jensen JH, *et al.* Magn Reson Med 2000. 44:144-156.
- [3] Cuttillo AG, Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.;1996.
- [4] Weibel ER, *et al.* Am J Physiol-Lung C 2013;305 :L405-L408.
- [5] Ziener CH, *et al.* J Chem Phys 2008;129:014507.
- [6] Szabo A, *et al.* J Chem Phys 1980;72:4350.
- [7] Baete SH, *et. al.* J Magn Reson 2008;193:286-296.

Perfusionsmessung mittels dynamischer R2*-Schätzung

Niebergall A.,¹ Moussavi A.^{2*} und Boretius S.²

¹ MOIN CC, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, UK SH, Kiel, Deutschland.

² Abteilung Funktionelle Bildgebung, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, Deutschland.

* AMoussavi@dpz.eu

Abstract:

MR perfusion measurements based on T2* changes rely on a negligible T1-effect and therefore strongly depend on the applied MR acquisition parameter. Here we present a radial multiecho FLASH sequence that allows to estimate dynamic T2* changes with high temporal and spatial resolution in anesthetized rats. Moreover, by calculating T2* from multiecho data, the estimation of the contrast agent concentration becomes independent of possible T1-weighting and may provide more realistic concentration estimates even when its T1-effect dominates the signal.

Zusammenfassung:

Auf Änderungen der T2* Relaxation beruhende MR-Perfusionsmessungen ignorieren häufig einen möglichen T1-Effekt des Kontrastmittels. Das Ergebnis ist damit stark abhängig von den verwendeten Akquisitionsparametern. Mittels der hier vorgestellten radialen Multiecho-FLASH Sequenz konnte die T2* Relaxationszeit mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in narkotisierten Ratten bestimmt werden und die Kontrastmittelkonzentration damit unabhängig von einer möglichen T1-Wichtung geschätzt werden.

Motivation

Im Perfusionsmodell von Rosen et al. [1] wird davon ausgegangen, dass eine durch die Gabe von Kontrastmittel induzierte Signalveränderung allein auf einer Änderung der T2*-Relaxation beruht. Um jedoch sicher T1-Relaxationsprozesse vernachlässigen zu können, ist die Wahl der Akquisitionsparameter (TR, TE, α) stark eingeschränkt. Durch die benötigte hohe räumliche und zeitliche Auflösung ist jedoch auch mit für Perfusionsmessungen häufig verwendeten EPI-Sequenzen mitunter nur eine begrenzte T2*-Wichtung realisierbar. In diesem Falle kann das Modell zu einer Unterschätzung der Perfusionsparameter führen.

Ziel dieser Arbeit war es, durch Implementierung und Optimierung einer radialen Multiecho-FLASH (ME-FLASH) Sequenz ($N_{\text{Echo}} \geq 3$) und der damit möglichen dynamischen Schätzung von T2*, Perfusionsparameter unabhängig von Feldstärke und Akquisitionsparametern bestimmen zu können.

Material und Methoden

MR-Messung: Alle Messungen wurden an einem 7T Kleintier-MRT (ClinScan, Bruker BioSpin, Deutschland) durchgeführt.

Für die Signalakquisition wurde eine ME-FLASH-Sequenz mit einem radialen Abtastschema entwickelt. Hierzu wurde eine radiale FLASH-Sequenz um weitere Auslesegradienten mit alternierender Amplitude erweitert. Wirbelstrominduzierte Gradientenfehler wurden nach Moussavi et al. [2] korrigiert. Weiterhin musste die unterschiedliche Rasterzeit der Gradienten- und ADC-Schaltung berücksichtigt werden, die ohne Korrektur zu inkorrekten Echopositionen aller geraden Echos führte (Abb. 1,a). Dies wurde durch eine dynamische Verschiebung des betroffenen ADCs um Δt behoben (Abb. 1,b).

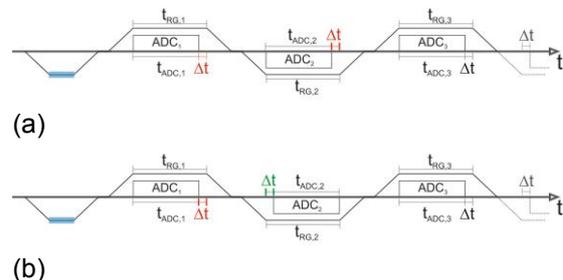


Abb. 1: Auslesemodul der radialen ME-FLASH (a) ohne Korrektur (b) mit Korrektur

Nach Testuntersuchungen an Phantomen wurde diese Sequenz für *in vivo* Perfusionsmessungen an narkotisierten Ratten mittels Magnograf® (intravenöse Bolusinjektion von 200 $\mu\text{l}/\text{Tier}$) mit den folgenden Akquisitionsparametern genutzt:

25 Speichen; TE = 3,03 / 6,06 / 9,09 ms; TR = 41,9 ms; $\alpha = 17^\circ$; räum. Aufl. = $0,31 \times 0,31 \text{ mm}^2$; 4 Schichten, zeitl. Aufl. = 1047 ms.

Datenauswertung: Das Signal bei einer Echozeit TE_i ist entsprechend der FLASH-Gleichung gegeben durch:

$$S_i = M_0 \sin \alpha \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T1}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T1}} \cos \alpha} e^{-\frac{TE_i}{T2^*}}$$

Die T1- und T2*-Relaxationszeiten eines Objektes werden durch das Kontrastmittel in

Abhängigkeit von seiner Konzentration c beeinflusst. Um vom MR-Signal auf die Kontrastmittelkonzentration schließen zu können, wurde der T1-Term unter der Verwendung von mindestens zwei Echozeitpunkten zur Näherung der T2*-Zeit eliminiert. Der Quotient $S_{TE1} S_{TE2}^{-1}$ liefert die Relaxationskonstante

$$R2^* = \frac{\ln \frac{S_1}{S_2}}{TE_2 - TE_1}$$

mit $R2^* = T2^{*-1}$. Mit der kontrastmittelfreien Relaxivitätskonstante $R2^*_{pre}$ ergibt sich eine zeitliche Entwicklung der Relaxivitätskonstante $\Delta R2^* = R2^*_{pre} - R2^*$. Mit einem konstanten κ_2 wird durch $c = \Delta R2^* \kappa_2^{-1}$ eine relative Konzentration des Kontrastmittels bestimmt [1]. Bei einer Aufnahme mit mehreren Echozeiten, wie in dieser Arbeit, kann $R2^*$ auch direkt durch einen exponentiellen Fit ermittelt werden.

Ergebnisse

Abb. 2 zeigt die rekonstruierten Aufnahmen einer Phantommessung mit der radialen ME-FLASH-Sequenz mit und ohne ADC-Korrektur. Durch die dynamische Verschiebung des ADCs konnten die Bildartefakte des zweiten Echos (obere Reihe, mittleres Bild) eliminiert werden (untere Reihe). Die ungeraden Echozeiten waren von diesem Bildartefakt nicht betroffen.

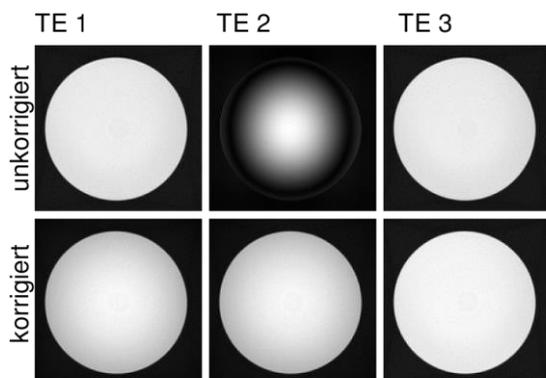


Abb. 2: Phantomaufnahmen vor und nach vollständiger Korrektur.

In Abb. 3 ist der zeitliche $\Delta R2^*$ -Verlauf vor, während und nach Kontrastmittelgabe abgebildet. Abhängig von der verwendeten Echozeit (TE_1 blau; TE_2 grün; TE_3 rot) variierte das geschätzte $\Delta R2^*$. Die türkise Kurve zeigt den mittels exponentiellen Fit berechneten $\Delta R2^*$ -Verlauf. Dieser wies im Vergleich zu den für die jeweiligen Echozeiten geschätzten $\Delta R2^*$ einen etwas höheren und breiteren Peak auf. Zudem wurden hier im Zeitverlauf keine negativen $\Delta R2^*$ beobachtet.

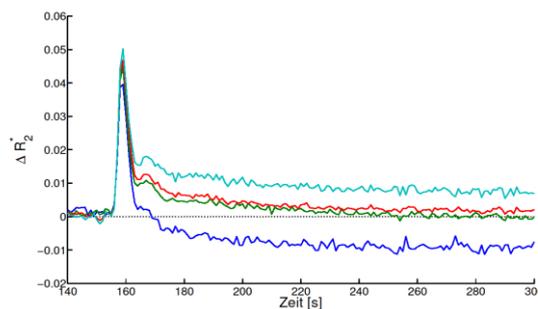


Abb. 3: Geschätzter und berechneter $\Delta R2^*$ Verlauf

Diskussion

Die $\Delta R2^*$ -Bestimmung aus der Signalkurve nur einer Echozeit ist, wie in Abb. 3 gezeigt, fehlerbehaftet und führt über $c = \Delta R2^* \kappa_2^{-1}$ folglich zu Fehlern in der Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration. Diese kann, insbesondere bei geringer T2*-Wichtung, sogar negative Kontrastmittelkonzentrationen ergeben.

Durch die Verwendung der vorgestellten Multi-Echo-Sequenz kann dies vermieden werden. Die ermittelten Perfusionsparameter werden damit unabhängiger von Feldstärke und Akquisitionsparametern. Die Datenaufnahme ist zwar mit einem geringen Mehraufwand verbunden, befreit aber von Wichtungsbedingten Einschränkungen in der zeitlichen und räumlichen Auflösung.

Fazit

T2*-basierten Perfusionsmessungen können in Abhängigkeit von der verwendeten Echozeit deutlich hinsichtlich der geschätzten Kontrastmittelkonzentrationen abweichen. Die vorstellte radiale Multiecho-FLASH-Sequenz erlaubt, ohne Verlust der zeitlichen und räumlichen Auflösung, eine T1-unabhängige, korrigierte Bestimmung der T2*-Zeit und damit der Kontrastmittelkonzentration.

References

1. Rosen BR, Belliveau JM, Vevea JM, and Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *MRM* 1990;14:249–265.
2. Moussavi A, Untenberger M, Uecker M, and Frahm J. Correction of gradient-induced phase errors in radial MRI. *MRM* 2014; 71(1):308–312

Entwicklung und Evaluation eines MRT-Sequenzprotokolls zur Quantifizierung der Muskeldegeneration bei Sarkopenie

Alexandra Grimm,^{1,2*} Heiko Meyer², Mathias Nittka², Esther Raithel², Michael Uder³, Andreas Friedberger¹, Marc Teschler¹, Wolfgang Kemmler¹, Klaus Engelke¹ und Harald H. Quick^{1,4}

¹ Institut für Medizinische Physik, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

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

³ Radiologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

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

* alexandra.grimm@fau.de

Abstract: Sarcopenia describes muscle degeneration in old age. We developed an MRI sequence protocol (T1w TSE, PDw SPACE, PDw TSE Dixon, Multi-Echo GRE VIBE Dixon and Multi-Echo Single Voxel Spectroscopy) for quantifying this degradation and tested it on 54 patients suffering from sarcopenia. The resulting images can be used for muscle segmentation and determination of muscle volume, fat fraction, and fat distribution within the muscle. In spectroscopy accurate voxel repositioning is challenging.

Zusammenfassung: Sarkopenie beschreibt die Muskeldegeneration im Alter. Zur quantitativen Bestimmung der Degeneration wurde ein MRT-Sequenzprotokoll (T1w TSE, PDw SPACE, PDw TSE Dixon, Multi-Echo GRE VIBE Dixon und Multi-Echo Single Voxel Spektroskopie) entwickelt und an 54 Patientinnen mit Sarkopenie getestet. Die Bilder können zur Muskelsegmentierung und Bestimmung des Muskelvolumens, des %Fettgehaltes und der Fettverteilung im Muskel verwendet werden. In der Spektroskopie ist die genaue Repositionierung des Voxels schwierig.

Motivation

Sarkopenie beschreibt den mit dem Alter zunehmenden Muskelabbau und die damit einhergehende Reduktion von Muskelleistung und -kraft (1). Im Zuge der Muskeldegeneration wird Muskelgewebe durch intramuskuläres Fett ersetzt; die Infiltration des Muskels mit Fetteinlagerungen nimmt zu. Ziel der Studie war die Entwicklung und Evaluation eines MRT-Sequenzprotokolls, das zur Quantifizierung von Muskelvolumen und Lipidgehalt sowie zur Analyse der Lipidverteilung im Muskelgewebe geeignet ist.

Materialien und Methoden

Im Rahmen der „FORMOsA“ Studie wurden 54 Frauen mit Sarkopenie (> 70 J) zweimal im Abstand von 3 Monaten am Imaging Science Institute (Universitätsklinikum Erlangen) mit

einem 3 Tesla System (MAGNETOM Skyra^{fit}, Siemens, Erlangen) untersucht. Das Patientenkollektiv wurde randomisiert in eine Kontrollgruppe ($n_1 = 19$) und eine Muskeltrainingsgruppe ($n_2 = 35$), die einmal wöchentlich mit Elektromyostimulation (EMS) trainiert wurde.

Die MRT-Bildakquisition erfolgte am Oberschenkel, Mitte Femur, (18-Kanal BodyFlex Oberflächenspule) und beinhaltete die folgenden Sequenzen: T1w TSE (0,5 x 0,5 x 3,0 mm³; 34 Schichten; 250 mm FoV; TR 844 ms; TE 14 ms), PDw SPACE (0,7 x 0,7 x 0,7 mm³; 144 Schichten; 250 mm FoV; TR 1100 ms; TE 56 ms), PDw TSE Dixon (0,5 x 0,5 x 3,0 mm³; 34 Schichten; 250 mm FoV; TR 3000 ms; TE 44 ms), Multi-Echo GRE VIBE Dixon (0,7 x 0,7 x 3,0 mm³; 36 Schichten; 250 mm FoV; TR 13,44 ms; TE 1-6 1,99, 3,82, ..., 11,14 ms), Multi-Echo Single Voxel Spektroskopie (10 x 10 x 10 mm³; im M. semitendinosus; TR 3000 ms; TE 1-5 12, 24, ..., 72 ms).

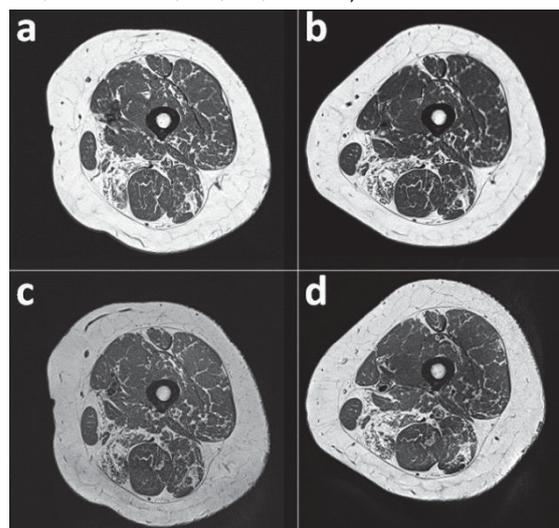


Fig. 1: Sequenzen T1w TSE (a und b) und PDw SPACE (c und d). Baseline- (links) und Follow-up- (rechts) Untersuchung der gleichen Patientin aus n_2 .

Die spektroskopische Fettquantifizierung erfolgte mit Hilfe der Wasser- und Fettintegrale bei TE = 0. Die Integrale wurden aus der exponentiellen Anpassung der Signalpeaks zu

den einzelnen TEs extrapoliert. Die Messzeit des gesamten Protokolls betrug 16:24 min.

Ergebnisse

Alle 54 Patientinnen wurden erfolgreich mit allen geplanten Sequenzen untersucht. **Fig. 1** bzw. **Fig. 2** zeigen beispielhaft die Ergebnisse der T1w TSE und der PDw SPACE Sequenzen bzw. der PDw TSE Dixon und Multi-Echo GRE VIBE Dixon Sequenzen.

Nach 3 Monaten ergaben sich mittels Spektroskopie im Musculus semitendinosus (**Fig. 3**) folgende Änderungen des %Fettgehaltes (MW \pm SD): Kontrollgruppe: $+9,90\% \pm 34,65\%$; Trainingsgruppe: $+8,10\% \pm 18,69\%$.

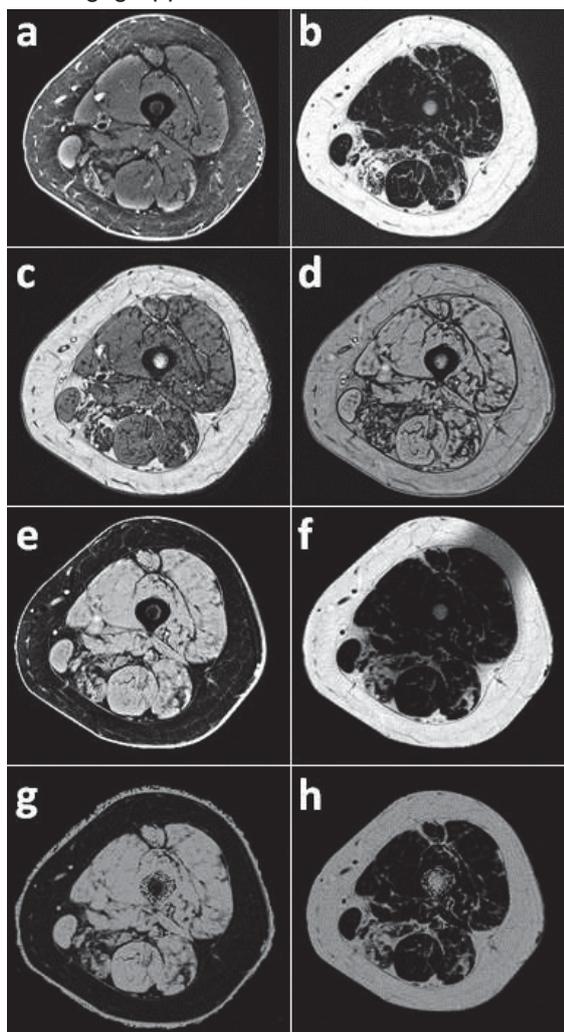


Fig. 2: PDw TSE Dixon (a - c) und Multi-Echo GRE VIBE Dixon Sequenz (d - h) der Follow-up-Untersuchung der gleichen Patientin. Dixon Wasser- (a und e) und Fettbilder (b und f); Dixon „Opposed-phase-Bilder“ (c und d); prozentualer Wasser- bzw. Fettanteil (g und h).

Diskussion

Die unterschiedlichen Sequenzen sollen zur Quantifizierung verschiedener Parameter dienen: T1w TSE und PDw SPACE Sequenzen zeigen gute Orts- und Kontrastauflösung und

sind zur morphologischen Analyse geeignet. Die PDw SPACE Sequenz hat den Vorteil einer geringeren Schichtdicke.

Die Übergänge zwischen Muskel und Fett sind in „Opposed-phase-Bildern“ der Dixon Sequenz stets dunkel dargestellt, da in diesen Bereichen ähnliche Konzentrationen von Wasser und Fett vorliegen. Sie eignen sich zur Segmentierung und für die Strukturanalyse individueller Muskeln (2).

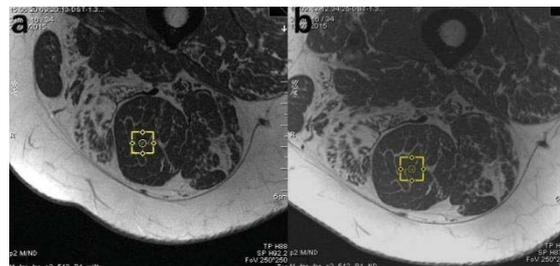


Fig. 3: Mittels Multi-Echo Single Voxel Spektroskopie untersuchter Bereich im M. semitendinosus gelb markiert (a: Baseline Fettgehalt: 8,65% (CI95: 7,31% - 9,99%); b: 3 Monate Follow-up: 8,33% (CI95: 7,49% - 9,18%).

Generell gilt die Spektroskopie als Goldstandard der Fettquantifizierung (3). Da es sich beim Muskel aber um ein flexibel verformbares und inhomogenes Gewebe handelt, ist die Reproduzierbarkeit der Positionierung in Verlaufsmessungen gering. Dies zeigt sich auch in der hohen SD der longitudinalen Messungen. Anders als bei der Spektroskopie, ist die Bestimmung der Veränderung von Muskelparametern mit bildgebenden Sequenzen (**Fig. 1** und **Fig. 2**) einfacher und repräsentativer, da hier der gesamte Muskel ausgewertet wird.

Fazit

Die bisherigen Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass MRT Bildgebung zur Messung von Parametern, die die Muskeldegeneration quantifizieren, geeignet ist, während der Einsatz von Spektroskopie in Verlaufsmessungen herausfordernd ist.

Das Projekt wurde von der Bayerischen Forschungsförderung (FORMOsA AZ-1044-12) gefördert.

Referenzen

- Hollingsworth KG et al. Towards harmonization of protocols for MRI outcome measures in skeletal muscle studies in Neuromuscular Disord. 2012; 22:54-67.
- Glover GH. Multipoint Dixon Technique for Water and Fat Proton and Susceptibility Imaging in J Magn Reson Imaging 1991; 1:521-53.
- Reeder SB et al. Quantification of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging in Magn Reson Imaging Clin N Am 2010; 18:337-357.

Ultra-high resolution Time of Flight angiography at 7T with prospective motion correction under SAR constraints

Hendrik Mattern^{1*}, Frank Godenschweger¹, Alessandro Sciarra¹, Daniel Stucht¹ and Oliver Speck^{1,2,3,4}

¹ Department of Biomedical Magnetic Resonance, Institute of Experimental Physics, Otto-von-Guericke-University, Magdeburg, Germany.

² Leibniz Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany.

³ Center for Behavioral Brain Sciences, Magdeburg, Germany.

⁴ German Center for Neurodegenerative Disease, Magdeburg, Germany.

*hendrik.mattern@ovgu.de.

Abstract: The implemented Time of Flight sequence is able to acquire ultra-high resolution angiographies at 7T while suppressing the background as well as venous signal and correcting subject motion prospectively.

Zusammenfassung: Die implementierte Time of Flight Sequenz ermöglicht es, ultra-hochauflösende Angiographien am 7T Scanner zu akquirieren und dabei Signal vom Hintergrund sowie Venen zu unterdrücken und Bewegung prospektiv zu korrigieren.

Motivation

Time of Flight (ToF) angiographies at 7T benefit from increased SNR and longer T1 relaxation times (2), thus enabling higher spatial resolution. Nevertheless, two challenges limit this potential:

- The specific absorption rate (SAR) increases with the B0 field as well. Therefore, venous saturation (SAT) and magnetization transfer (MT) - commonly used at 1.5T and 3T to improve the contrast - cannot be applied directly.
- Higher spatial resolution increases the sensitivity to motion artifacts. Additionally, higher resolutions prolong the scan duration making subject motion more likely.

The goal of this study is to show that ultra-high resolution ToF angiography with SAT and MT is possible at 7T. VERSE (1) and sparse saturation can reduce the SAR (5). Prospective motion correction (PMC) is able to prevent motion artifacts.

Materials and Methods

One healthy male subject was scanned with a Nova 32-channel head coil at 7T (Siemens, Erlangen). A 3D ToF sequence was adapted to face the described challenges. The imaging parameters were: TR/TE=50/6.63 ms; TONE pulse with 25° FA and 80% ramp; FOV

196x147x78 mm³ (0.25 mm³ voxel size); 4 slabs with 25 % overlap and 96 slices per slab; GRAPPA 3; slice and phase partial Fourier 6/8; 1 average; scan duration 48:05 min.

Two data sets were acquired: one with SAT, MT and PMC and one without (product implementation). PMC was realized with an optical tracking system (Metria Innovation Inc.). If enabled, motion is corrected for each k-space line (more details in (3)). VERSE decreases the SAT RF pulse voltage from 335.76 V to 117.77 V. Furthermore, the SAT is only applied every 10th read-out and MT only in the k-space center (10 % of all read-outs; compare (5)).

MATLAB 2012a, MeVisLab 2.7 and FSL were used for the data analysis.

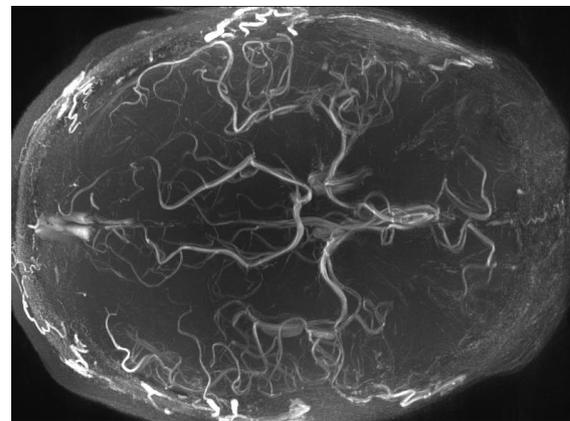


Fig. 1: Axial MIP without SAT, MT and PMC.

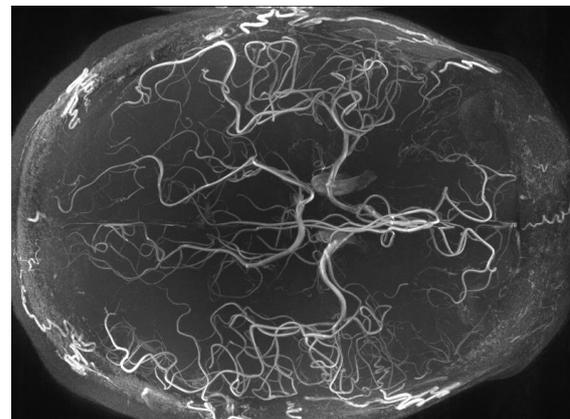


Fig. 2: Axial MIP with SAT, MT and PMC.



Fig. 3: Axial MIP of the circle of willis with SAT, MT and PMC (created with MeVisLab).

Results

The axial Maximum Intensity Projection (MIP) with and without SAT, MT and PMC are shown in Fig. 1 and Fig. 2. PMC improved the image quality and allows to see more details. During the uncorrected scan, the subject shifted the head by 10.97 mm and 3.22°. In the corrected scan 6.09 mm and 4.51°. Sparse SAT suppressed the veins efficiently. The effect of MT is visible near the circle of willis (see also Fig. 3). Very small vessels, e.g. branches of the basal artery, are visible. Extra-cranial arteries were also clearly depicted by the sequence (see Fig. 4).



Fig. 4: MIP of the extra-cranial arteries with SAT, MT and PMC (created with MeVisLab). FSL was used to extract the brain from the images prior to the MIP.

Discussion

Ultra high resolution ToF angiography is possible at 7T if motion correction and sparse saturation is applied. The MIPs show very detailed depiction of the intra and extra-cranial arteries.

Due to the long scan duration subject motion is inevitable. PMC successfully prevents motion artifacts and improves the image quality considerably.

SAR reduction methods enable SAT and MT at 7T (5). It is sufficient to apply SAT before every 10th read-out ($10 \cdot TR = 500$ ms) because T1 of blood is more than 2s at 7T (4).

Extracting the brain from the images creates two data sets: one without the remaining fat and extra-cranial arteries for the neurological diagnosis, and one with the extra-cranial arteries for diagnosis of e.g. Horton disease.

The image quality and SNR enable to use GRAPPA also in the slice encoding direction, allowing scan time reduction to 25 min, or to acquire even higher resolution in the future.

Conclusion

Motion correction and sparse saturation unleash the full potential of ToF angiography at 7T.

Acknowledgment

We would like to thank Sebastian Schmitter for his support. This work was supported by the NIH, grant number 1R01-DA021146

References

1. Conolly S, Nishimura D, Macovski A, Glover G. Variable-rate selective excitation. *Journal of Magnetic Resonance* (1969). 1988;78(3):440–458.
2. Ladd ME. High-field-strength magnetic resonance: potential and limits. *Topics in magnetic resonance imaging TMRI* [Internet]. 2007;18(2):139–152.
3. Maclaren J, Armstrong, Brian S R, Barrows RT et al. Measurement and correction of microscopic head motion during magnetic resonance imaging of the brain. *PloS one* [Internet]. 2012;7(11):e48088.
4. Rane SD, Gore JC. Measurement of T1 of human arterial and venous blood at 7T. *Magnetic resonance imaging* [Internet]. 2013;31(3):477–479.
5. Schmitter S, Bock M, Johst S, Auerbach EJ, Uğurbil K, Van de Moortele, Pierre-François. Contrast enhancement in TOF cerebral angiography at 7 T using saturation and MT pulses under SAR constraints: impact of VERSE and sparse pulses. *Magnetic resonance in medicine official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* [Internet]. 2012;68(1):188–197.

Verzerrungsfreie diffusionsgewichtete MRT des Auges bei 3.0 T und 7.0 T: Methodenimplementierung, Validierung im Phantom und in gesunden Probanden sowie klinische Pilotstudie in Patienten mit intraokularen Raumforderungen

Katharina Paul,¹ Andreas Graessl,¹ Jan Rieger,^{1,2} Darius Lysiak,^{1,2} Till Huelnhagen,¹ Lukas Winter,¹ Robin Heidemann,³ Tobias Lindner,⁴ Stefan Hadlich,⁵ Andreas Pohlmann,¹ Beate Endemann,¹ Paul-Christian Krüger,⁵ Sönke Langner,⁵ Oliver Stachs,^{4,6} Thoralf Niendorf^{1,7*}

¹ Berlin Ultrahigh Field Facility (B.U.F.F.), Max-Delbrueck-Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

² MRI.TOOLS GmbH, Berlin, Germany

³ Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany

⁴ Pre-clinical Imaging Research Group, University Medicine Rostock, Rostock, Germany

⁵ Institute for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University of Greifswald, Greifswald, Germany

⁶ Department of Ophthalmology, University Medicine Rostock, Rostock, Germany

⁷ Experimental and Clinical Research Center, a joint cooperation between the Charité Medical Faculty and the Max-Delbrueck-Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract:

This study is designed to examine the feasibility of diffusion-sensitized multi-shot split-echo RARE for diffusion-weighted ophthalmic imaging free of geometric distortions at 3.0 T and 7.0 T in healthy volunteers and patients with intraocular masses. Geometric distortions that are observed for EPI approaches are offset by fast spin echo imaging techniques. The benefits of this improvement are translated into the assessment of spatial arrangements of the eye with the ultimate goal to provide guidance during diagnostic treatment of ophthalmological diseases.

Zusammenfassung:

Diese Studie untersucht eine diffusionsgewichtete schnelle Spin-Echo Technik zur verzerrungsfreien Bildgebung der Augen bei 3.0 T und 7.0 T in gesunden Probanden und in Patienten mit intraokularen Raumforderungen. EPI-basierte Techniken werden durch geometrische Verzerrungen beeinträchtigt, wohingegen Spin-Echo basierte Techniken diese Bildartefakte nicht aufweisen. Dieser Vorteil wird genutzt um das Auge genau zu untersuchen um im nächsten Schritt die ophthalmologische Diagnostik und Therapie zu unterstützen.

Motivation

Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein etabliertes Verfahren in der diagnostischen Schnittbildgebung. Aufgrund des MRT Gewebekontrastes und unterschiedlicher

Protonendichte in Augenkompartmenten eignet sich MRT sehr gut für Untersuchungen des Auges (1-9). Brownsche Molekularbewegung und eingeschränkte Wasserdiffusion in Gewebe sind (bio)physikalische Phänomene mit denen funktionelle Bildkontraste in der MRT erzeugt werden können. Mittels diffusionsgewichteter Bildgebung des Auges ergeben sich insbesondere klinische Chancen zur Diagnose und Differenzierung intraokularer Raumforderungen (5), zur Abgrenzung intraokularer Tumore von Netzhautablösungen (5,10,11) sowie zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren (5,12,13). Allerdings sind Diffusionsmessungen von Molekülbewegungen auf einer Skala von wenigen Mikrometern sehr anfällig für bewegungsinduzierte Bildartefakte. Dies stellt aufgrund der starken und unkontrollierten Augenbewegung eine sehr hohe technische Herausforderung und klinische Eintrittsbarriere für diagnostische Augenbildgebung dar. Deshalb werden in der klinischen Praxis bevorzugt schnelle diffusionsgewichtete Bildgebungstechniken (engl. DWI: diffusion weighted imaging) eingesetzt. Diese fußen bevorzugt auf Gradienten-Echo Techniken mit Echozügen (engl. EPI: echo planar imaging). DWI-EPI Bilder weisen allerdings sehr starke geometrische Verzerrungen bis hin zu nichtdiagnostischer Bildqualität auf. Bildverzerrungen und fehlerhafte Abbildung der Anatomie sind bereits bei 1.5 T deutlich zu beobachten und bei höheren Feldstärken potenziert (10). Als Alternative bieten sich schnelle Spin-Echo-Techniken an, die

anatomisch korrekte Bilder ermöglichen (14,15).

Motiviert durch die klinische Relevanz verzerrungsfreier diffusionsgewichteter Bildgebung und den Vorteilen (ultra)hoher Magnetfelder, demonstriert diese Arbeit die Machbarkeit anatomisch korrekter und räumlich hochaufgelöster diffusionsgewichteter Bildgebung des Auges mittels einer schnellen Spin-Echo-Technik bei 3.0 T und 7.0 T. Zur Erfüllung dieser Zielstellung umfassten die Arbeitsschritte Implementierung der vorgeschlagenen Pulssequenzmodule, ihre Validierung im Phantom und in gesunden Probanden sowie eine klinische Pilotstudie in Patienten mit intraokularen Raumforderungen. Die inhaltliche Zusammenfassung wurde im Journal Investigative Radiology zur Publikation angenommen und im Frühjahr 2015 publiziert (16). Methodische Vorarbeiten wurden als Patent angemeldet (17).

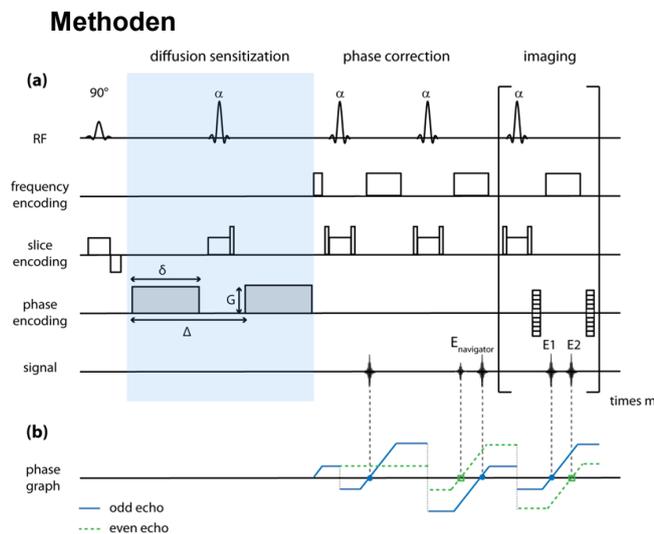


Abb. 1: Schematische Übersicht der diffusionsgewichteten Bildgebungstechnik, die an einem klinischen 3.0 T MRT System und an einem 7.0 T Ganzkörper MRT System implementiert wurde. (a): Die Bildgebungstechnik besteht aus den Modulen (i) Diffusionswichtung (engl. Diffusion sensitization), (ii) Bewegungskorrektur mittels Navigatorechos (engl. phase correction) und (iii) schnelle Bildgebung mittels einer schnellen Spin-Echo-Technik (Modul imaging). (b) Schematische Darstellung der Signalentwicklung innerhalb des Echoszuges. Zur Vermeidung von Kohärenzen und Interferenzen zwischen geraden (engl. even) und ungeraden (engl. odd) Echos in der schnellen Spin-Echo-Technik wurden diese mittels zusätzlicher Gradienten entlang der Leserichtung voneinander separiert und unabhängig rekonstruiert.

Die diffusionsgewichtete segmentierte schnelle Spin-Echo Technik (s-SE) in Kombination mit einer Bewegungskorrekturtechnik (18) wurde adaptiert (Abbildung 1), implementiert und in Phantomexperimenten validiert. Um die

Vorteile der s-SE Technik aufzuzeigen wurden in-vivo Untersuchungen im Hinblick auf geometrische Verzerrungen und quantitative Kartierung des Diffusionskoeffizienten (engl. ADC: apparent diffusion coefficient) durchgeführt.

Zum Vergleich wurden zwei diffusionsgewichtete EPI-Techniken herangezogen: (i) die nichtsegmentierte Version n-EPI, welche routinemäßig in der diagnostischen Radiologie verwendet wird und (ii) eine verbesserte segmentierte Variante s-EPI welche weniger anfällig für Verzerrungen als n-EPI ist (19,20).

Bildverzerrungen wurden objektiv mit einem eigens entwickelten mathematischen Algorithmus bewertet. Zum klinischen Vergleich wurden die Bilddaten durch 3 Fachärzte für Radiologie hinsichtlich Verzerrungen und Bewegungsartefakten befundet.

Die klinische Machbarkeit der vorgeschlagenen s-SE Technik wurde in zehn gesunden Probanden ohne bekannte ophthalmologischen Vorerkrankungen bei 3.0 T und 7.0 T demonstriert. Anschließend wurde eine klinische Pilotstudie in Patienten mit Aderhautmelanom und/oder Netzhautablösung durchgeführt.

Ergebnisse

Quantitative Kartierungen des Diffusionskoeffizienten sind exemplarisch für einen gesunden Probanden in Abbildung 2 gezeigt. Der klinische Standard n-EPI zeigte sehr starke geometrische Verzerrungen, die durch die Anwendung von s-EPI reduziert aber nicht eliminiert wurden. Im Gegensatz dazu wurden für die vorgeschlagene Methode s-SE keinerlei Verzerrungen oder andere Bildartefakte beobachtet. Dieser Befund wird durch die Übereinstimmung der ADC Karte der Augen und des anatomischen Referenzbildes (Abbildung 2b) verdeutlicht. Die radiologische Befundung zeigte eine deutlich bessere Bildqualität für s-SE versus beiden EPI Varianten. Für den Glaskörper wurden folgende mittlere Diffusionskoeffizienten ermittelt: $ADC_{s-SE} = (3.02 \pm 0.10) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $ADC_{n-EPI} = (2.89 \pm 0.16) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $ADC_{s-EPI} = (2.84 \pm 0.19) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit mittels n-EPI bei 1.5 T erhobenen Befunden überein (10).

Abbildung 3 zeigt T_2 -gewichtete sowie diffusionsgewichtete Ansichten gesunder Augen bei 3.0 T und 7.0 T. Die dazugehörigen ADC-Karten sind dem anatomischen Hintergrundbild überlagert. Bei 7.0 T konnte auf Grund der höheren Signalintensität eine um Faktor 2.6 bessere räumliche Auflösung realisiert werden.

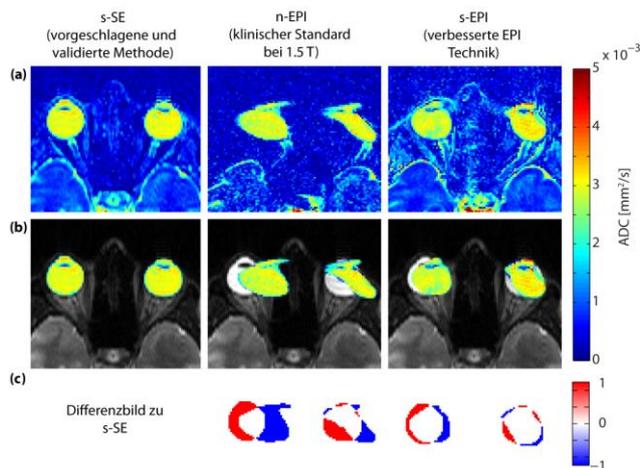


Abb. 2: (a): Vergleich von Kartierungen des Diffusionskoeffizienten, die aus diffusionsgewichteten Daten mit sechs b Werten von 0 s/mm^2 bis 500 s/mm^2 , aufgenommen bei 3.0 T mit s-SE (linke Spalte), n-EPI (Mitte) und s-EPI (rechte Spalte), berechnet wurden. Die räumliche Auflösung beträgt $(1.0 \times 1.0 \times 3.0) \text{ mm}^3$ für alle Ansätze. (b): Die Kartierungen wurden an den Konturen der Augen ausgeschnitten und dem anatomischen Bild überlagert. (c): Die Differenzbilder von n-EPI und s-EPI in Bezug auf s-SE demonstrieren die geometrischen Verzerrungen der beiden EPI Varianten im Vergleich zum anatomisch korrekten s-SE Bild.

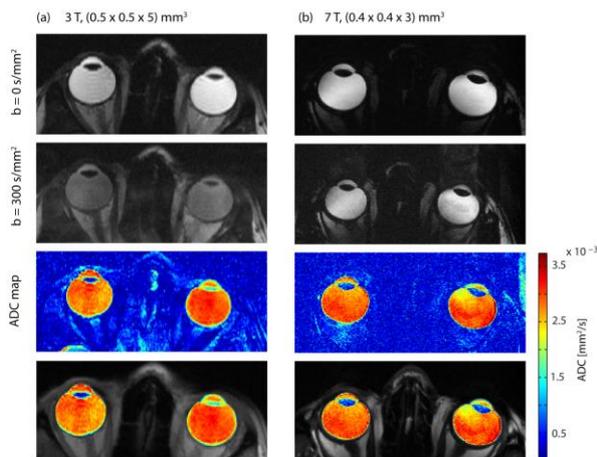


Abb. 3: Diffusionsgewichtete MRT des Auges bei 3.0 T (a) und 7.0 T (b). Für die Bildaufnahme wurde die vorgeschlagene s-SE Technik mit Diffusionswichtungen von 0 s/mm^2 bis 400 s/mm^2 verwendet. Die räumliche Auflösung bei 7.0 T ist der bei 3.0 T um Faktor 2.6 überlegen. Der mittlere Diffusionskoeffizient des Glaskörpers ist vergleichbar für die 3.0 T und 7.0 T Kartierungen.

Für den Glaskörper ergab sich ein mittlerer Diffusionskoeffizient von $(2.91 \pm 0.14) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei 3.0 T und von $(2.93 \pm 0.41) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei 7.0 T.

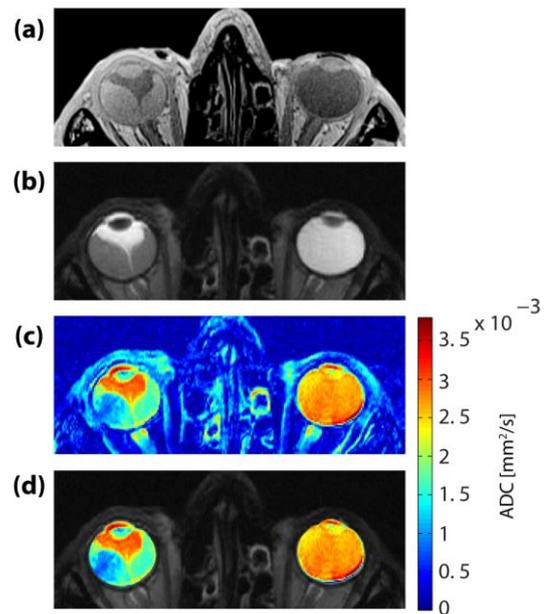


Abb. 4: (a): Axiale T_1 -gewichtete Gradienten-Echo Aufnahme (3.0 T) eines Patienten mit Aderhautmelanom. Der Glaskörper zeigt hypointense Signalintensität im Vergleich zum subretinalen Raum. (b): Hochaufgelöste T_2 -gewichtete Spin-Echo Aufnahme (7.0 T), der Kontrast ist im Vergleich zu (a) umgekehrt. Mit beiden Techniken sind für den subretinalen Raum keinerlei weiteren Strukturen zu erkennen. (c,d): Die Kartierung des Diffusionskoeffizienten macht die Substruktur des Aderhautmelanoms sichtbar.

Ein klinisches Fallbeispiel ist in Abbildung 4 dokumentiert. Die anatomischen T_1 -gewichteten Bilder zeigen für das rechte Auge einen zum Glaskörper hyperintensiven Bereich, der dem subretinalen Raum zuzuordnen ist (Abbildung 4a). Dessen Ausdehnung ist deckungsgleich mit der hypointensen Region im T_2 -gewichteten Bild (Abbildung 4b). Erst mittels diffusionsgewichteter s-SE lässt sich das Aderhautmelanom dieses Patienten darstellen (Abbildung 4c,d). Der Bereich subretinaler Einblutungen ist durch einen Diffusionskoeffizienten von $(1.67 \pm 0.10) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ charakterisiert. Im Vergleich dazu zeichnet sich das Melanom durch einen deutlich geringeren ADC von $(0.97 \pm 0.15) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ aus und grenzt sich entsprechend kontrastreich ab. Der Glaskörper weist wie im Fall gesunder Probanden einen ADC von $(2.91 \pm 0.10) \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf.

Im Rahmen der klinischen Therapie wurde das erkrankte Auge des in Abbildung 4 vorgestellten Patienten enukleiert und anschließend sowohl mittels MR-Mikroskopie bei 9.4 T als auch histologisch untersucht. Der Vergleich der in-vivo und ex-vivo Ergebnisse ist in Abbildung 5 zusammengefasst. Das

anatomische Bild zeigt die Netzhautablösung (Abbildung 5a), nicht jedoch das Melanom. Dieses manifestiert sich ab einer Diffusionswichtung von $b=300 \text{ s/mm}^2$ (Abbildung 5b) und ist in der ADC Karte (Abbildung 5c) deutlich abgrenzbar. Die ex-vivo MR Mikroskopie (Abbildung 5d-f) untermauert diesen Befund, der auch histologisch bestätigt wird (Abbildung 5g-i).

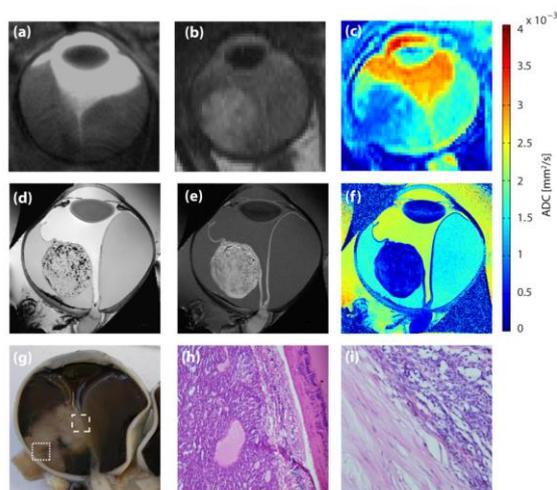


Fig. 5: Vergleich der in-vivo MRT Befunde (a-c) mit ex-vivo MR Mikroskopie bei 9.4 T (d-f), Makrophotographie (g) und Histologie (h-i) des in Abbildung 4 vorgestellten pathologischen Auges. (a): In-vivo T₂-gewichtetes schnelles Spin-Echo Bild, aufgenommen bei 7.0 T mit einer räumlichen Auflösung von (0.1 x 0.1 x 1.2) mm³, (b): in-vivo diffusionsgewichtetes ($b = 600 \text{ s/mm}^2$) Bild, das mit einer räumlichen Auflösung von (0.5 x 0.5 x 5) mm³ bei 3.0 T aufgenommen wurde, (c): zugehörige Kartierung des Diffusionskoeffizienten. (d): Ex-vivo T₂-gewichtetes Bild (9.4 T) mit einer räumlichen Auflösung von (0.05 x 0.05 x 0.25) mm³, (e): Ex-vivo diffusionsgewichtetes Spin-Echo Bild mit einer räumlichen Auflösung von (0.1 x 0.1 x 0.3) mm³, (f): zugehörige Kartierung des Diffusionskoeffizienten. (g): Makrophotographie des enukleierten Auges. (h): Hämatoxylin-Eosin Färbung mit 10-facher Vergrößerung des Übergangs von Tumor zu Netzhautablösung (gestrichelte Box in (g)). (i): Hämatoxylin-Eosin Färbung mit 20-facher Vergrößerung des Übergangs von Sklera zu Tumor (gepunktete Box in (g)).

Schlussfolgerungen

Diese Arbeit präsentiert hochaufgelöste, verzerrungsfreie diffusionsgewichtete ophthalmologische Bilder, die mit einer schnellen Spin-Echo Technik bei 3.0 T und 7.0 T aufgenommen wurden. Die Ergebnisse unterstreichen die erheblichen diagnostischen Einschränkungen der routinemäßig verwendeten EPI Techniken und zeigen, dass diese durch den Einsatz der vorgeschlagenen schnellen Spin-Echo-Technik aufgehoben werden können.

Die gezeigten Beispiele zur Kartierung des Diffusionskoeffizienten unterstreichen den Wert und die klinische Notwendigkeit quantitativer Bildgebung im Vergleich zu rein kontrastgewichteter Bildgebung. Die Detailauflösung der diffusionsgewichteten in-vivo Bildgebung erlaubt die Unterscheidung zwischen Tumor und möglicher assoziierter subretinaler Einblutung. Dies kann als Indikation sowohl für die verzerrungsfreie diffusionsgewichtete Bildgebung mittels s-SE als auch für die (Ultra)hochfeld MRT gewertet werden, da die genaue Beurteilung der Tumorausdehnung bisher nur histologisch möglich ist. Die vorgeschlagene diffusionsgewichtete Technik lässt sich bei allen Magnetfeldstärken aller Hersteller einsetzen und kann auf Grund ihrer Sensitivität und anatomischen Detailtreue eine breite klinische Anwendung in diagnostischer Radiologie und Neuroradiologie finden. Neben der hier demonstrierten Augenbildgebung sicherlich auch für Hirn(infarkt)bildgebung, diffusionsgewichtete Ganzkörperbildgebung, Tumordiagnostik, Tumortherapieplanung, -kontrolle und andere klinische Indikationen für diffusionsgewichtete MRT. Die hier vorgestellten Ergebnisse bieten der diagnostischen Radiologie/Neuroradiologie sehr gute interdisziplinäre Kooperationsmöglichkeiten mit der Ophthalmologie und verwandten klinischen Disziplinen.

Referenzen

1. Mafee MF, Karimi A, Shah J, et al. Anatomy and Pathology of the Eye: Role of MR Imaging and CT. *Neuroimag Clin N Am.* 2005;15:23-47.
2. Strenk SA, Strenk LM, Guo S. Magnetic resonance imaging of aging, accommodating, phakic, and pseudophakic ciliary muscle diameters. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:1792-1798.
3. Bolacchi F, Garaci FG, Martucci A, et al. Differences between Proximal versus Distal Intraorbital Optic Nerve Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Properties in Glaucoma Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4191-4196.
4. Zhang Y, Nateras OSE, Peng Q, et al. Blood Flow MRI of the Human Retina/Choroid during Rest and Isometric Exercise. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4299-4305.
5. Sepahdari AR, Kapur R, Aakalu VK, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Malignant Ocular Masses: Initial Results and Directions

for Further Study. *Am J Neuroradiol.* 2012;33:314-319.

6. Zhang Y, Nateras OSE, Peng Q, et al. Lamina-Specific Anatomic Magnetic Resonance Imaging of the Human Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7232-7237.

7. Bert RJ, Patz S, Ossiani M, et al. High-Resolution MR Imaging of the Human Eye 2005. *Acad Radiol.* 2006;13:368-378.

8. Malhotra A, Minja FJ, Crum A, et al. Ocular Anatomy and Cross-Sectional Imaging of the Eye. *Semin Ultrasound CT MR.* 2011;32:2-13.

9. Apushkin MA, Apushkin MA, Shapiro MJ, et al. Retinoblastoma and Simulating Lesions: Role of Imaging. *Neuroimag Clin N Am.* 2005;15:49-67.

10. Erb-Eigner K, Willerding G, Taupitz M, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Ocular Melanoma. *Invest Radiol.* 2013;48:702-707.

11. de Graaf P, Pouwels PJW, Rodjan F, et al. Single-Shot Turbo Spin-Echo Diffusion-Weighted Imaging for Retinoblastoma: Initial Experience. *Am J Neuroradiol.* 2012;33:110-118.

12. Sepahdari AR, Aakalu VK, Setabutr P, et al. Indeterminate Orbital Masses: Restricted Diffusion at MR Imaging with Echo-planar Diffusion-weighted Imaging Predicts Malignancy. *Radiology.* 2010;256:554-564.

13. Sepahdari AR, Politi LS, Aakalu VK, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Orbital Masses: Multi-Institutional Data Support a 2-ADC Threshold Model to Categorize Lesions as Benign, Malignant, or Indeterminate. *Am J Neuroradiol.* 2014;35:170-175.

14. Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med.* 1986;3:823-833.

15. Heinrichs U, Utting JF, Frauenrath T, et al. Myocardial T_2^* mapping free of distortion using susceptibility-weighted fast spin-echo imaging: a feasibility study at 1.5 T and 3.0 T. *Magn Reson Med.* 2009;62:822-828.

16. Paul K, Graessl A, Rieger J, et al. Diffusion-Sensitized Ophthalmic MRI Free of Geometric Distortion at 3.0 T and 7.0 T: A Feasibility Study in Healthy Subjects and Patients with Intraocular Masses. *Invest Radiol.* 2015.

17. Niendorf T, Fuchs K, Hezel F, et al. Verfahren für simultanes Erzeugen von unterschiedlichen Kontrasten mittels schneller Spin-Echo MR Bildgebung. Patent application 1020130056128, German Patent Office 2013.

18. Williams CFM, Redpath TW, Norris DG. A novel fast split-echo multi-shot diffusion-weighted MRI method using navigator echoes. *Magn Reson Med.* 1999;41:734-742.

19. Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med.* 2009;62:468-475.

20. Heidemann RM, Porter DA, Anwender A, et al. Diffusion imaging in humans at 7T using readout-segmented EPI and GRAPPA. *Magn Reson Med.* 2010;64:9-14.

***In-vivo* ^{39}K MR-Spektroskopie und –Bildgebung am Menschen bei 7 Tesla**

Manuela Rösler,^{1*} Armin M. Nagel¹, Nadia Benkhedah¹, Peter Bachert¹ und Reiner Umathum¹

¹ HF- Systeme und Konzepte, Medizinische Physik in der Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland.

* m.roesler@dkfz.de

Abstract: In this work, *in vivo* ^{39}K MRI was performed at human head and thigh with a nominal resolution of approximately 1 cm^3 at a whole body 7 T MR-scanner. In tissues with a high muscle fraction quadrupolar splitting of the ^{39}K resonance was observed. The dependency of the satellites' frequency shifts on the angle between the muscle fibers and the static magnetic field was shown at the calf. Furthermore multi-quantum filtered ^{39}K -MR-signal was investigated. Only in muscle tissue double quantum coherences of rang-2 were observed.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wurde *in-vivo* am menschlichen Kopf und Oberschenkel ^{39}K -MR-Bildgebung mit einer nominellen Auflösung von 1 cm^3 an einem 7 T-Ganzkörper-MR-System durchgeführt. In Geweben mit hohem Muskelanteil wurde spektroskopisch die Quadrupolaufspaltung der ^{39}K -Resonanz beobachtet. Die Abhängigkeit der Frequenzverschiebung der beiden Satellitenresonanzen vom Winkel zwischen den Muskelfasern und dem statischen Magnetfeld wurde am Beispiel der Wade gezeigt. Zudem wurde mehrquanten-gefiltertes ^{39}K -MR-Signal untersucht. Nur in Muskelgewebe wurden Doppelquanten-kohärenzen zweiten Ranges nachgewiesen.

Motivation

In lebendigen Organismen gibt es neben ^1H weitere mittels MR detektierbare Kerne wie ^{23}Na , ^{35}Cl und ^{39}K . Ihre *In-vivo*-Detektion kann zusätzliche Informationen über physiologische Prozesse liefern, an denen diese Ionen beteiligt sind. Der Konzentrationsgradient von Kaliumionen zwischen dem Extra- und Intrazellularraum reguliert beispielsweise das Ruhemembranpotential der meisten gesunden Zellen. Aufgrund der im Vergleich zu ^1H geringeren NMR-Sensitivität sowie *In-vivo*-Konzentration ist die sogenannte X-Kern-Bildgebung herausfordernd. Insbesondere die Verbreitung von Hochfeld-MR-Systemen (1) sowie die Entwicklung von Sequenzen spezialisiert auf die Detektion von schnell relaxierendem MR-Signal (2) hat zu

Fortschritten auf diesem Gebiet geführt. Die ^{23}Na -MR-Bildgebung ist eine bewährte Methode in der klinischen Forschung (3). Inzwischen wurde auch *In-vivo*- ^{35}Cl -MR-Bildgebung am Menschen erfolgreich umgesetzt (4). Erste *In-vivo*- ^{39}K -MR-Bilder eines Rattenkopfes konnten an einem 9,4 T-Kleintierscanner realisiert werden (5).

Das Ziel dieser Arbeit war die Machbarkeit von ^{39}K -MR unter *In-vivo*-Bedingungen am Menschen nachzuweisen und erste Untersuchungen an gesunden Probanden durchzuführen. In einer anderen Arbeit wurden 2014 ebenfalls ^{39}K -Kopfbilder präsentiert (6).

Materialien und Methoden

Alle Experimente wurden an einem 7 T-Ganzkörpermagnetographen durchgeführt. Die Möglichkeit bei der Resonanzfrequenz von ^{39}K (14 MHz) MR-Messungen durchzuführen wird von der X-Kernoption des Herstellers nicht unterstützt. Deshalb wurde eine selbstentwickelte Frequenzkonvertierung mit kompatibler SAR-Überwachung am Magnetographen etabliert (7).

Zur Anregung und Detektion des ^{39}K -MR-Signal wurde eine Volumenspule im Tiefpass-Birdcagedesign mit zwölf Legs ($l = 20\text{ cm}$, $d = 20\text{ cm}$) aufgebaut, getestet und verwendet. Lediglich die Winkelabhängigkeitsmessung wurde mit einer selbstentwickelten Oberflächenspule (Anzahl der Windungen = 2, $d = 10\text{ cm}$) durchgeführt. Ihre Anregungs- und Empfangseffektivität ändert sich nicht, solange der Normalenvektor ihrer Fläche senkrecht zum statischen Magnetfeld steht.

Zur Evaluation der verwendeten Methoden sowie als Referenz für die Konzentrationsbestimmung wurden selbstgekochte Phantome mit 0% bzw. 5% Agar und KCl-Konzentration von 104 mmol/l verwendet. Die *In-vivo*-Untersuchungen der gesunden Probanden wurden von der Ethikkommission der Universität Heidelberg genehmigt.

Spektroskopie: Mit einer FID-Sequenz und der Volumenspule wurden Spektren des Oberschenkel und Kopfes einer Probandin (28y, w) aufgenommen ($T_E = 0,35\text{ ms}$, $T_R =$

290 ms, Bandbreite $BW = 2000$ Hz, 512 Datenpunkte, Flipwinkel $\alpha = 90^\circ$, number of excitations $nex. = 2048$, Aufnahmezeit $T_{RO} = 256$ ms, Akquisitionszeit $T_{AQ} = 10$ min, Überabtastungsfaktor $OS = 2$, Abb. 1). Mittels AMARES (8) wurden nach der Fourier Transformation in JMRUI (9) drei bzw. zwei lorentzförmige Resonanzen an die Spektren angepasst. Beim Kopfspektrum wurde die Mittenfrequenz der beiden Resonanzen durch Einstellung von Vorwissen auf den gleichen Wert gesetzt.

Zur Bestimmung der Frequenzverschiebung der beiden Satellitenresonanzen in Abhängigkeit von der Orientierung des Schienbeins zu B_0 wurde die Oberflächenspule zwischen den beiden Waden einer seitlich liegenden Probandin (28y, w) positioniert. Durch Beugen der Knie konnte der Winkel β zwischen dem Schienbein und B_0 von -10° bis 100° variiert werden. In 10° -Schritten wurden mit der FID-Sequenz insgesamt elf Spektren aufgenommen (Abb. 2). Bei dem Anpassungsprozedere wurde sowohl der Betrag der Frequenzverschiebung der beiden Satellitenresonanzen relativ zur zentralen Resonanz als auch ihre Linienbreite und Amplitude gleichgesetzt. In Abb. 2 wurde an die Werte für die Frequenzverschiebung der Satellitenresonanzen in Abhängigkeit von β die Gleichung

$$\Delta f(\beta) = a \text{ abs}(3 \cos^2(\beta - \beta_0) - 1)$$

angepasst. Dabei ist β_0 der Winkel zwischen Schienbein und Muskelfasern und a ein vom elektrischen Quadrupolmoment sowie von den elektrischen Feldgradienten abhängiger Proportionalitätsfaktor.

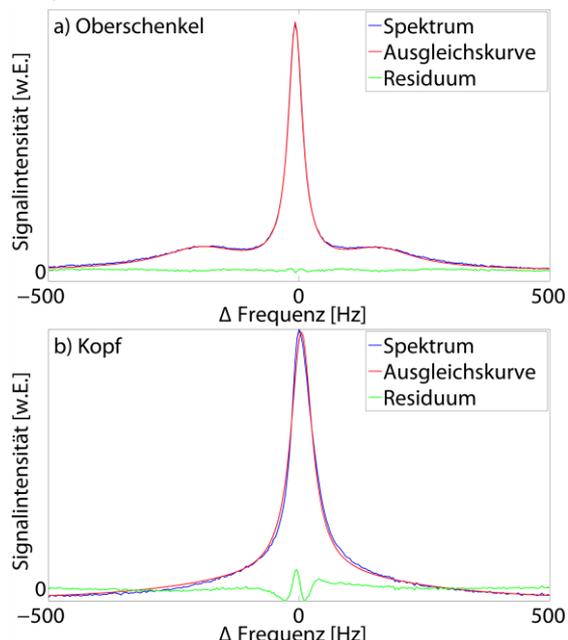


Abb. 1: ^{39}K -MR-Spektren des Oberschenkels (a) und des Kopfes (b) einer gesunden Probandin (28y, w) mit Ausgleichskurven und Residuum.

Bildgebung: Mit der Volumenspule wurden spindichte-gewichtete ^{39}K -Bilder des Kopfes ($T_R = 30$ ms, $T_E = 0,8$ ms, $\alpha = 90^\circ$, $nex. = 12$, $\text{nom. res.} = (9 \times 9 \times 9) \text{ mm}^3$, $T_{AQ} = 30$ min, Abb. 2) und des Oberschenkels ($T_R = 50$ ms, $T_E = 0,4$ ms, $\alpha = 90^\circ$, $nex. = 1$, $\text{nom. res.} = 10 \times 10 \times 20 \text{ mm}^3$, $T_{AQ} = 4:48$ min, Abb. 3) eines Probanden (63 y, m) aufgenommen. Das MR-Signale wurde mit einer dichte-angepassten, radialen k-Raumabtastung aufgenommen (10). Für die ^{39}K -Muskelbildgebung wurde eine anisotrope Variante dieser Methode verwendet (11). Bei der Oberschenkelmessung wurde im Gesichtsfeld (FOV) das agarhaltige Referenzphantom platziert, sodass nach der Korrektur von Unterschieden in den Relaxationszeitkonstanten die Signalintensität des Gewebes auf die bekannte Kaliumkonzentration des Phantoms normiert werden konnte.

Mehrquantenfilterung: Zur Mehrquantenfilterung wurde eine Sequenz mit drei HF-Pulsen und einem adäquatem Phasenzyklus verwendet (12). Zur Triplequantenfilterung (TQF) sind sechs Phasenzyklen notwendig, während zur Doppelquantenfilterung (DQF) vier ausreichen. Um nur Doppelquanten zweiten Ranges, welche ausschließlich in anisotropen Umgebungen entstehen (13), zu detektieren wurde eine DQF-Sequenz mit Magic-angle-Anregung (DQF_{ma}) verwendet.

Mehrquantengefilterten Spektren wurden vom Oberschenkel und Kopf einer Probandin (29y, w) mit der Volumenspule aufgenommen. Analog wurden die Phantome untersucht ($T_R = 290$ ms, Evolutionszeit $\tau_1 = 1,5$ ms (In-vivo-Messung)/ $3,5$ ms (Phantommessung), Mischzeit $\tau_2 = 50$ ms, $BW = 2000$ Hz, 512 Datenpunkte, $nex. = 2048$, $T_{RO} = 256$ ms, $T_{AQ} = 10$ min, $OS = 2$, Abb. 5). Außerdem wurden DQF_{ma} -Bilder von Oberschenkel einer Probandin (28y, w) und dem im FOV platziertem Agarphantom aufgenommen ($T_R = 55$ ms, $\tau_1 = 1,5$ ms, $\tau_2 = 50$ ms, $T_E = 1,5$ ms, 32 Anregung, $\text{nom. res.} = (15,7 \times 15,7 \times 31,5) \text{ mm}^3$, $T_{RO} = 5$ ms, $T_{AQ} = 1:17$ h, gauß-gefiltert, Abb. 6b). Ohne die Probandin umzulagern wurde anschließend eine UTE-Bild akquiriert ($T_R = 55$ ms, $T_E = 0,35$ ms, $\alpha = 90^\circ$, $nex. = 20$, gleiche Aufnahmeparameter wie bei der DQF_{ma} -Sequenz, $T_{AQ} = 16$ min, Abb. 6a).

Ergebnisse

Spektroskopie: Die Ausgleichsprozedur mit der Annahme von drei lorentzförmigen Resonanzen im ^{39}K -Oberschenkelspektrum führt zu einem rauschartigen Residuum (Abb. 1a). Die zwei Satellitenresonanzen rechts und links neben der zentralen Resonanz sind

relativ zu dieser um einen Betrag von (189 ± 3) Hz bis (218 ± 2) Hz verschoben. Die langsame effektive transversale Relaxationszeitkonstante, bestimmt aus der Linienbreite der Zentralresonanz, ist $(9,67 \pm 0,04)$ ms. Für die schnelle effektive transversale Relaxationszeitkonstante ergeben sich aus der Linienbreite der beiden Satellitenresonanzen Werte von $(1,56 \pm 0,03)$ ms und $(1,42 \pm 0,05)$ ms.

Aus der Anpassungsprozedur mit zwei angenommenen Resonanzen bei der gleichen Frequenz für den Kopf folgt eine langsame effektive Relaxationszeitkonstante von $(6,21 \pm 0,05)$ ms und eine schnelle von $(0,51 \pm 0,01)$ ms. Es ergibt sich jedoch kein rauschartiges Residuum.

Bei einer Ausrichtung der Wade parallel zu B_0 ergeben sich im Unterschenkel ähnliche Werte für die Frequenzverschiebung der Satellitenresonanzen wie im Oberschenkel (Abb. 2). Mit zunehmendem Winkel verringert sich diese zunächst und steigt ab etwa 55° wieder an.

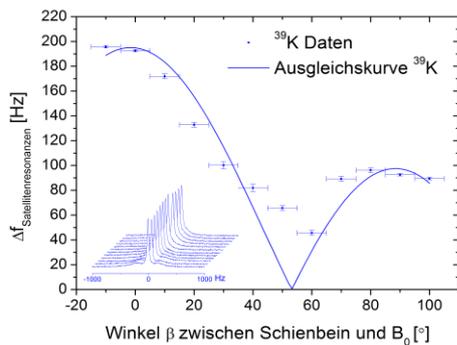


Abb. 2: Winkelabhängigkeit der Frequenzverschiebung von den Satellitenresonanzen am Beispiel des Wadenmuskels.

Bildgebung: Sowohl die ^{39}K -MR-Bilder des Kopfes (Abb. 3) als auch des Oberschenkels (Abb. 4) haben eine hohe Signalintensität in Regionen mit großem Intrazellulärvolumenanteil (z.B. Muskel) und eine niedrige im Extrazellulärraum (z.B. CSF, Augen). Die aus der Normierung der Signalintensität auf die des Agarphantoms bestimmte durchschnittliche Kaliumkonzentration im Muskelgewebe beträgt nach der Korrektur von Relaxationseffekten (120 ± 20) mmol/l.

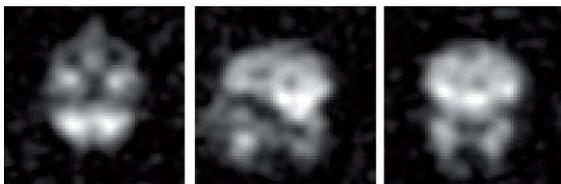


Abb. 3: Transversale, sagittale und coronale Schicht der ^{39}K -MR-Bilder des Kopfes eines Probanden (63y, m).

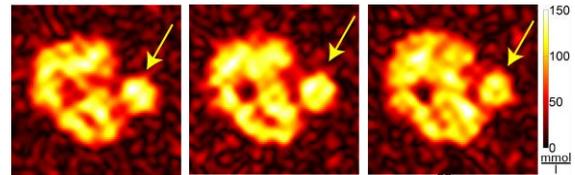


Abb. 4: Drei verschiedene Schichten des ^{39}K -MR-Bildes des Oberschenkels eines gesunden Probanden. Die Signalintensität wurde nach der Korrektur von Relaxationseffekten auf die des Referenzphantoms (gelber Pfeil) mit bekannter Kaliumkonzentration normiert. Daraus ergibt sich im Muskelgewebe eine durchschnittliche Kaliumkonzentration von (120 ± 20) mmol/l.

Mehrquantenfilterung: Im Oberschenkel (Abb. 5a) wurde sowohl TQF- als auch DQF- und DQF_{ma}- ^{39}K -MR-Signal empfangen, während im Kopf (Abb. 5b) und im Agarphantom (Abb. 5c) kein zuverlässiges DQF_{ma}-Signal detektiert wurde. Die Bildgebung eines Oberschenkels zusammen mit dem Agarphantom bestätigt diese Beobachtung (Abb. 6). Im 0%-Agarphantom werden keine Kohärenzen höherer Ordnung detektiert (Abb. 5d).

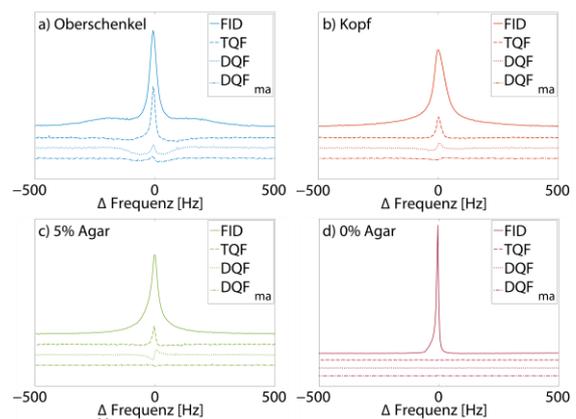


Abb. 5: ^{39}K -MQF-Spektren unterschiedlicher Messobjekte sowie die Fouriertransformierte des FID. Zur Vermeidung von Überlappungen wurden die dargestellten Spektren entlang der y-Achse verschoben. Sie haben jedoch die gleiche Skalierung. Die Akquisitionszeit aller Spektren betrug 10 min.

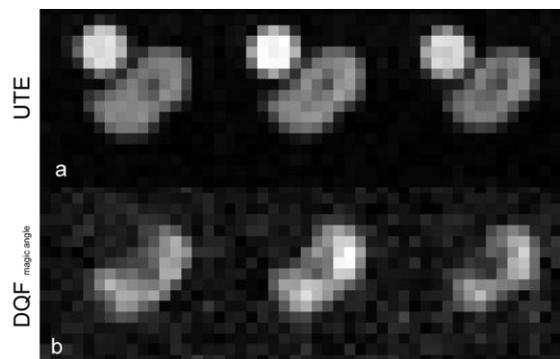


Abb. 6: (a) UTE- ^{39}K -Bild des Oberschenkels einer Probandin mit im FOV platziertem Agarphantom. (b) ^{39}K -DQF_{ma}-Bild des gleichen Messobjektes. Das Signal vom isotropen Agarphantom (links oben im UTE-Bild) wurde durch die Filtermethode vollständig unterdrückt.

Diskussion

Die im ³⁹K-Spektrum des Muskels zusätzlich zur Zentralresonanz auftretenden Resonanzen wurden mit verschiedenen Experimenten untersucht. Die quantitative Auswertung der drei Resonanzen ergab eine Übereinstimmung mit der Theorie der Quadrupolaufspaltung von Spin-3/2-Kernen (Achsensymmetrie bezüglich der Zentralresonanz, gleiche Linienbreite der Satellitenresonanzen).

Die Abhängigkeit der Frequenzverschiebung der beiden Satellitenresonanzen von der Orientierung des Beins relativ zum statischen Magnetfeld stützt diese These ebenfalls. Abweichungen vom theoretisch erwarteten Verlauf insbesondere bei kleinen Frequenzverschiebungen, können durch das bei der Anpassung der lorenzförmigen Kurven an die Resonanzen verwendete Vorwissen erklärt werden. Im Unterschenkel wurde axiale Symmetrie angenommen. Bei Abweichungen von dieser müsste die anzupassende Gleichung um einen Asymmetrieterm erweitert werden. Unter In-vivo-Bedingungen muss in den unlokalisierten Spektren davon ausgegangen werden, dass Muskelgruppen mit unterschiedlicher Orientierung zum Gesamtsignal beitragen. Aufgrund der Platzierung der Spule sowie ihrer Sensitivität sollte das Signal jedoch vom *Musculus gastrocnemius* dominiert werden.

Doppelquanten zweiten Ranges können ausschliesslich in anisotropen Umgebungen entstehen. Die Funktionsweise der verwendeten DQF_{ma}-Methode wurde durch die Platzierung des Agarphantoms im FOV des Oberschenkelbildes überprüft. Die absorptive Resonanz im DQF_{ma}-Oberschenkelpektrum deutet jedoch auf ungefiltertes Doppelquantensignal dritten Ranges hin (14). Im Kopf kann ein ³⁹K-Pool mit einer sich nicht herausmittelnden elektrischen Quadrupolwechselwirkung, hervorgerufen beispielsweise durch orientierte Nervenfasern, nicht ausgeschlossen werden.

Alle Ergebnisse stützen die These, dass die ³⁹K-Resonanz in Muskelgewebe aufgrund von sich auf der Zeitskala der Korrelationszeit nicht herausmittelnder Quadrupolwechselwirkung mit elektrischen Feldgradienten sowie einer anisotropen Umgebung aufgespalten ist. Bislang wurde dieser Effekt für verschiedene Kerne mit einem Kernspin grösser 1/2 vor allem in Festkörpern (15) und Flüssigkristallen beobachtet (16). Die Frequenzverschiebung der Satellitenresonanzen liegt typischerweise in der Grössenordnung von einigen (hundert) Kilohertz.

Der Autorin ist nicht bekannt, dass die Quadrupolaufspaltung zuvor in-vivo für ³⁹K

oder andere Spin-3/2-Kerne direkt im Spektrum beobachtet wurde. Einige In-vivo-²³Na-DQF-Studien deuten auf die Existenz von Natriumionen in einer anisotropen Umgebung im Gelenkknorpel des menschlichen Knies (17) sowie im Gehirn (18) hin.

Die Signalintensität der ³⁹K-MR-Bilder des Kopfes und Oberschenkels ist entsprechend der Erwartung in Regionen mit grossem intrazellularem Volumenanteil hoch, während sie im Extrazellularraum gering ist. Die mittels ³⁹K-MR-Bildgebung realisierte Auflösung in der Grössenordnung von einigen Kubikzentimetern entspricht etwa der aus der NMR-Sensitivität und der In-vivo-Konzentration erwarteten. Mögliche Forschungsarbeiten werden dadurch limitiert. Dennoch ist die ³⁹K-MR-Bildgebung die erste nicht-invasive Methode zur orts aufgelösten Darstellung der relativen Kaliumverteilung. Die absolute Bestimmung der Kaliumkonzentration mit Referenzphantomen wurde in dieser Arbeit durchgeführt und liegt unter der Annahme eines Intrazellulärvolumenanteils von etwa 90% in Muskelgewebe im erwarteten Bereich. Sie ist jedoch mit grossen relativen Fehlern behaftet.

Zukünftig könnte die ³⁹K-MR-Bildgebung nicht nur aufgrund der Signalzunahme von der Entwicklung von MR-Tomographen mit höheren statischen Magnetfeldern profitieren, sondern auch wegen der theoretisch erwarteten Verlängerung der Relaxationszeitkonstanten. Fortschritte in der Darstellung schnell relaxierender Spinsysteme würden sich ebenfalls positiv auf die Bildqualität auswirken.

Schlussfolgerung

Mit Hochfeldsystemen ist die in-vivo ³⁹K-MR-Bildgebung und -Spektroskopie am Menschen machbar. Die ³⁹K-MR könnte zukünftig zum Verständnis von verschiedenen (patho-) physiologischen Prozessen in lebenden Organismen beitragen.

Danksagung

The MRUI software package was kindly provided by the participants of the EU Network programmes: Human Capital and Mobility, CHRX-CT94-0432 and Training and Mobility of Researchers, ERB-FMRX-CT970160.

Referenzen

1. Kraff O, Fischer A, Nagel AM, Mönninghoff C, Ladd ME. MRI at 7 tesla and above: Demonstrated and potential capabilities. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015;41(1):13-33.

2. Konstandin S, Nagel AM. Measurement techniques for magnetic resonance imaging of fast relaxing nuclei. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2014;27(1):5-19.
3. Madelin G, Lee J-S, Regatte RR, Jerschow A. Sodium MRI: Methods and applications. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy* 2014;79:14-47.
4. Nagel AM, Lehmann-Horn F, Weber M-A, Jurkat-Rott K, Wolf MB, Radbruch A, Umathum R, Semmler W. In vivo ³⁵Cl MR imaging in humans: a feasibility study. *Radiology* 2014;271(2):585-595.
5. Augath M, Heiler P, Kirsch S, Schad LR. In vivo ³⁹K, ²³Na and ¹H MR imaging using a triple resonant RF coil setup. *Journal of Magnetic Resonance* 2009;200(1):134-136.
6. Atkinson IC, Claiborne TC, Thulborn KR. Feasibility of ³⁹-potassium MR imaging of a human brain at 9.4 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71(5):1819-1825.
7. Umathum R, Rösler MB, Nagel AM. In vivo ³⁹K MR imaging of human muscle and brain. *Radiology* 2013;269(2):569-576.
8. Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Journal of Magnetic Resonance* 1997;129(1):35-43.
9. Naressi A, Couturier C, Devos J, Janssen M, Mangeat C, De Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2001;12(2-3):141-152.
10. Nagel AM, Laun FB, Weber MA, Matthies C, Semmler W, Schad LR. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;62(6):1565-1573.
11. Nagel AM, Weber M-A, Wolf MB, Semmler W. 3D density-adapted projection reconstruction ²³Na-MRI with anisotropic resolution and field-of-view. 2012.
12. Kemp-Harper R, Brown SP, Hughes CE, Styles P, Wimperis S. ²³Na NMR methods for selective observation of sodium ions in ordered environments. *Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy* 1997;30(3):157-181.
13. Navon G, Shinar H, Eliav U, Seo Y. Multiquantum filters and order in tissues. *NMR in Biomedicine* 2001;14(2):112-132.
14. Eliav U, Navon G. Analysis of double-quantum-filtered NMR spectra of ²³Na in biological tissues. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1994;103(1):19-29.
15. Freude D. Quadrupolar Nuclei in Solid-State Nuclear Magnetic Resonance. *Encyclopedia of Analytical Chemistry* 2000.
16. Dong RY. *Nuclear magnetic resonance of liquid crystals*: Springer Science & Business Media; 2012.
17. Reddy R, Li S, Noyszewski EA, Kneeland JB, Leigh JS. In vivo sodium multiple quantum spectroscopy of human articular cartilage. *Magnetic Resonance in Medicine* 1997;38(2):207-214.
18. Tsang A, Stobbe RW, Beaulieu C. In vivo double quantum filtered sodium magnetic resonance imaging of human brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;73(2):497-504.

How experimental imperfections affect the spin-order transfer from pH_2 to X-nuclei

Stephan Berner, Stephan Knecht, Jürgen Hennig, Dominik von Elverfeldt und Jan-Bernd Hövener^{1*}

¹Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universität Freiburg, Deutschland

* Jan.Hoevener@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Despite its low thermal polarization, Magnetic Resonance (MR) is a powerful tool in clinical diagnostics. The hyperpolarization of spins by means of parahydrogen and pulse sequences has demonstrated signal enhancement by several orders of magnitude. Experimental data and theoretical calculations, however, exhibit some differences. Here, we present simulations that take into account experimental imperfections more than before. The simulated polarization yield is closer that obtained by experiment. We expect that these results will help to improve the overall polarization.

Zusammenfassung: Die Kernspinresonanz ist trotz der sehr niedrigeren thermischen Polarisierung der Kernspins eine weit verbreitete Anwendung in der klinischen Routine. Hyperpolarisierung mittels Parawasserstoff und NMR-Pulssequenzen verspricht eine theoretische Verstärkung des Signals um einen Faktor bis zu 1'000'000. Die experimentellen Ergebnisse stimmen jedoch nicht mit den theoretischen Berechnungen überein, weshalb das theoretische Modell mit experimentellen Parametern erweitert werden muss. Die neuen Berechnungen sind näher an experimentellen Daten und liefern neue Erkenntnisse, um die Arbeit im Labor zu verbessern.

Motivation

Magnetic resonance (MR) is a powerful tool for clinical imaging (MRI) and spectroscopy (MRS) as well for chemical analysis (NMR). It is, however, at the same time very insensitive because the thermal polarization of hydrogen (1H) nuclear spins in a magnetic field is only 10^{-6} per Tesla. In other words, no more than a few parts per million of all spins effectively contribute to the NMR signal.

The hyperpolarization (HP) of nuclear spins is very promising to overcome the inherent insensitivity of MR by temporarily increasing the spin polarization up to unity. Several HP methods and techniques were developed in the last decades. Bowers *et al.*¹ and others²⁻⁶ suggested to transfer the spin order of parahydrogen (pH_2), the singlet state of dihydrogen with total spin zero, into HP of a third spin- $\frac{1}{2}$ nucleus. Previous simulations⁷ showed that a polarization P of unity may be achieved in theory by appropriate spin order transfer (SOT). Experimentally, however, no more than $P = 0.2 - 0.3$ was observed in most cases.

The goal of our work was to extend the previous theoretical model to provide a more realistic description of the experiment and to guide the experimenter in choosing the most appropriate SOT-method.

Materials and Methods

The ^{13}C -HP was calculated for the SOT sequences reported by Goldman³ and Norton⁴ (Fig. 1) and two parahydrogenated molecules, $1-^{13}C$ -hydroxyethylpropionate (HEP) and $1-^{13}C$ -succinate (SUC), using the density matrix formalism and product operators.

Previous studies⁸ have shown that deuteration of other hydrogens in the molecule is essential for a high polarization yield. In this case, to a certain approximation, the system behaves like a 3-spin- $\frac{1}{2}$ system composed of ^{13}C and pH_2 . This model is used here. The J-coupling values, in units of Hertz (Hz), were taken from literature^{3,9}

(HEP: $J_{12} = 7.57$, $J_{1S} = 7.24$, $J_{2S} = -5.62$; SUC: $J_{12}=6.68$, $J_{1S} = -6.32$, $J_{2S} = 4.13$).

In this work, we consider B_1 -field inhomogeneities and off-resonance effects. Furthermore, the application of a heteronuclear decoupling sequence (MLEV16, reported by Levitt *et al.*¹⁰) during the hydrogenation reaction and 2nd free evolution time in Norton's sequence was simulated. Here, a single MLEV16 module is repeated n times during the hydrogenation and free evolution.

To simulate the effect of different flip angles within the sample volume, the nominal flip angles were multiplied by a normalized Gaussian distribution (with a coefficient of variance c_v). Several simulations with different flip angles were carried out and the mean value of the resulting polarization values was determined. Note that the mean value of the distribution is equal to the nominal flip angle and therefore no shift of the B_1 -field is taken into account.

Radio frequency pulses were approximated by rotation operators as in previous studies. Here, we extended the pulse propagator by off-resonances and finite pulse lengths.

We compare this more realistic description of the experiment to simulations using ideal conditions, i.e. instantaneous pulses by perfect rotations and perfect decoupling. Relaxation of the spin system is neglected in both cases.

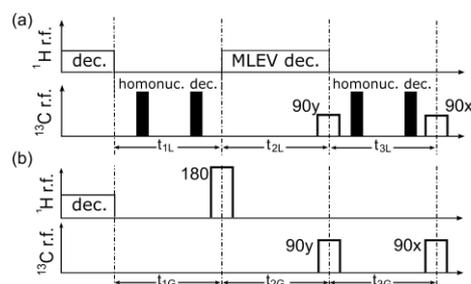


Fig. 1: Scheme of Norton's (a) and Goldman's (b) sequence. After hydrogenation SOT pulses are applied to transfer spin order. During hydrogenation a decoupling sequence is played out for four seconds. The sequence by Norton additionally requires a homo- and heteronuclear decoupling during the free evolution intervals.

Results

Ideal conditions

As described before⁷, (close to) unity polarization was obtained for all sequences and molecules if perfect pulses are used for decoupling and SOT (Tab. 1).

Molecule	Sequence	duration (s)	P
HEP	Goldman	0.11	0.98
HEP	Norton	0.15	1.00
SUC	Goldman	0.14	0.97
SUC	Norton	0.18	1.00

Tab. 1: Simulated polarization yield P for ideal conditions and total duration of the sequence.

Hydrogenation

When MLEV16 decoupling was applied on 1H during the hydrogenation period, likewise, sufficient spin order was preserved to yield $P \approx 1$ if a perfect SOT is applied subsequently. Still, even if a wide flip angle distribution of $c_v = 40\%$ was assumed, close to unity polarization was obtained. Without any heteronuclear decoupling during the hydrogenation, however, P was drastically reduced (0.02 - 0.06) for all sequences and molecules considered.

SOT sequence

As expected, P decreased when the flip angles were varied stochastically; a wider distribution led to more polarization loss (Tab. 2). More specifically, while a c_v of 10% resulted in moderate loss only, a c_v of 30% caused significant loss ($P \approx 0.68 - 0.82$).

Molecule	Sequence	P	P
		$c_v = 10\%$	$c_v = 30\%$
HEP	Goldman	0.94	0.68
HEP	Norton	0.97	0.82
SUC	Goldman	0.93	0.69
SUC	Norton	0.97	0.82

Tab. 2: Simulated polarization yield P for two different widths of the flip angle distribution (c_v) in the extended model with instantaneous pulses. $c_v = 10\%$ stands for a standard deviation of 9° for a 90° -pulse

If an off-resonance was applied to the pulses, a significant loss of polarization was observed which was strongly affected by the lengths of the pulses t_p (e.g. as shown in Fig. 2 for Goldman's sequence and HEP).

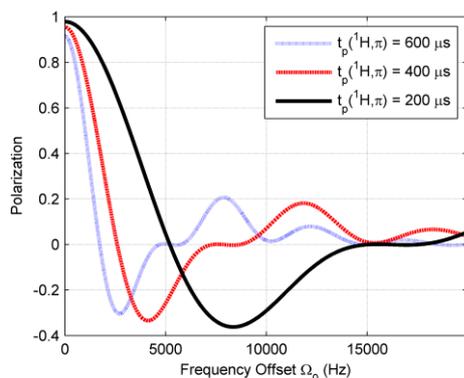


Fig. 2: Dependency of off-resonant SOT pulses on the polarization yield for Goldman's sequence and HEP. The pulses on ^{13}C are four times longer than pulses on 1H .

For short pulses, P was decreased less compared to longer pulses. The polarization yield for the on-resonant case is 0.98, 0.95 and 0.91, respectively.

A closer look at the sequence described by Norton *et al.* revealed that, similar to its robust behavior during the hydrogenation, no loss in polarization was observed if off-resonances up to 550 Hz were applied to the decoupling (under the condition that the module was repeated at least five times). Note that strong polarization loss was observed if one module was stretched to span the entire evolution interval (Fig. 3). Likewise, a variation of the distribution of the flip angle in the MLEV16 module (and otherwise perfect conditions) had only little effect on the polarization yield (Tab. 3):

width of flip angle distribution c_v	10 %	30 %	40 %
^{13}C -HP of HEP or SUC	1.00	1.00	0.99

Tab. 3: Polarization yield for Norton's sequence for HEP and SUC for different widths c_v of the distribution of the flip angles of the MLEV pulses (5 modules) and otherwise ideal conditions.

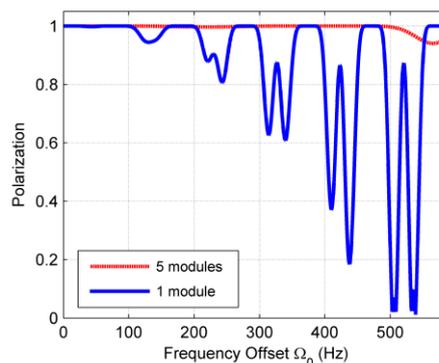


Fig. 3: Polarization yield of Norton's sequence for SUC as a function of the off-resonance of the pulses in the MLEV16 module which is applied either once or five times during the free-evolution interval t_2 . If five modules are applied, the length for a 180° -pulse on 1H is roughly 233 μs .

Discussion

The extended simulations reconfirmed that decoupling during the hydrogenation reaction is essential for SOT, as it was already described by Goldman³ and others^{4,6,7}. The calculations showed that the MLEV16 decoupling is very stable to off-resonance effects and imperfect flip angles.

Calculations with realistic pulse lengths resulted in a decrease of the polarization yield by roughly 3 to 7%.

The variation of flip angles decreases the polarization in Goldman's sequence more than in Norton's. This result is not surprising since Norton's sequence requires two functional pulses whereas Goldman's sequence needs three.

In Norton's sequence, the effect of off-resonant MLEV16 pulses on the polarization strongly depends on the number of MLEV16 modules. Note that a perfect homonuclear decoupling during the 1st and 3rd free evolution was assumed.

Conclusion

The presented simulation models provide a more realistic description of the pH_2 -hyperpolarization experiment. Some conclusions may be drawn to improve the experiment:

It appears advisable to use a sequence which requires less functional SOT pulses and to use a large number of MLEV modules.

For HEP and SUC, Norton's sequence appears to be superior to Goldman's. The strongest impact of polarization loss is expected by a flip angle distribution of the functional SOT pulses and off-resonance.

Support by the DFG is gratefully acknowledged (HO-4604/2-1).

References

- Bowers, C. R. & Weitekamp, D. P. Transformation of Symmetrization Order to Nuclear-Spin Magnetization by Chemical Reaction and Nuclear Magnetic Resonance. *Phys. Rev. Lett.* **57**, 2645–2648 (1986).
- Haake, M., Natterer, J. & Bargon, J. Efficient NMR Pulse Sequences to Transfer the Parahydrogen-Induced Polarization to Hetero Nuclei. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 8688–8691 (1996).
- Goldman, M. & Johannesson, H. Conversion of a proton pair para order into C-13 polarization by *rf* irradiation, for use in MRI. *C. R. Physique* **6**, 575–581 (2005).
- Cai, C., Coffey, A. M., Shchepin, R. V., Chekmenev, E. Y. & Waddell, K. W. Efficient Transformation of Parahydrogen Spin Order into Heteronuclear Magnetization. *J. Phys. Chem. B* **117**, 1219–1224 (2013).
- Kadicek, S., Emami, K., Ishii, M. & Rizi, R. Optimal transfer of spin-order between a singlet nuclear pair and a heteronucleus. *J. Magn. Reson.* **205**, 9–13 (2010).
- Norton, V. A. Efficient generation of hyperpolarized molecules utilizing the scalar order of parahydrogen. (California Institute of Technology, 2010). at <<http://resolver.caltech.edu/CaltechTHESIS:05212010-154212167>>
- Bär, S. *et al.* On the spin order transfer from parahydrogen to another nucleus. *J. Mag Res* **225**, 25–35 (2012).
- Knecht, S. Extended simulations of parahydrogen spin order transfer for X-nuclei hyperpolarization, *Abstract EMIM 2015, Tübingen*
- Chekmenev *et al.* PASADENA Hyperpolarization of Succinic Acid for MRI and NMR spectroscopy, *JACS*, vol. 130, pp. 4212–4212, 2008
- Levitt, M.H., Freeman, R., Frenkiel, T. Broadband Heteronuclear Decoupling. *Journal of Magnetic Resonance*, vol. 47, pp. 328–330, 1982

Investigation of ^1H -constraints for ^{17}O MRI for CMRO_2 quantification in human brain at 3 Tesla

Dmitry Kurzhunov^{1*}, Robert Borowiak^{1,2,3}, Marco Reisert¹ und Michael Bock¹

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

² German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

³ German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany

* dmitry.kurzhunov@uniklinik-freiburg.de, Breisacher Str. 60a, 79106 Freiburg

Abstract: This work presents an iterative image reconstruction procedure, where different co-registered ^1H MR image data sets of high spatial resolution are used to improve the image quality in a low-resolution dynamic ^{17}O MRI experiment. ^{17}O MRI data are used to quantify the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO_2), and the influence of the resolution enhancement on the CMRO_2 is evaluated. Therefore, ^{17}O MR 3D data of the brain of a volunteer were acquired at 3 Tesla before, during and after inhalation of 70%-enriched $^{17}\text{O}_2$ gas. Anisotropic diffusion (AD) operators on T_1 - and T_2 -weighted ^1H MR images were applied as edge-preserving constraints, and the results were compared to a binary mask (BM) penalty. Optimization of the constraint weighting factors and of the width of the diffusion operators was performed.

Zusammenfassung: Diese Arbeit stellt eine Bildrekonstruktionsverfahren vor, bei dem verschiedene koregistrierte, hoch aufgelöste ^1H MR Daten verwendet werden um die Bildqualität in niedrig aufgelösten ^{17}O MR Daten zu verbessern. ^{17}O MR Daten werden zur Quantifizierung der zerebralen Sauerstoffumsatzrate (*eng.* CMRO_2) verwendet, und der Einfluss der Auflösungsverbesserung auf die CMRO_2 -Bestimmung wird untersucht. Dazu werden ^{17}O MR 3D Daten des Kopfes eines Probanden bei 3 Tesla vor, während und nach der Inhalation von 70%-angereichertem $^{17}\text{O}_2$ -Gas aufgenommen. Die anisotropen Diffusionsoperatoren (AD) wurden in T_1 - und T_2 -gewichteten ^1H MR Bildern als kantenerhaltende Nebenbedingungen implementiert und werden mit binären Masken (BM) verglichen. Die Gewichtungsfaktoren und die AD-Filterbreiten wurden optimiert.

Motivation

Abnormalities in brain metabolism are found in tumors, cerebrovascular and neurodegenerative diseases. A useful biomarker of metabolic brain activity is the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO_2). CMRO_2 can be quantified with ^{15}O positron emission tomography (PET) [1], and direct or indirect ^{17}O MRI

methods. ^{15}O -PET is rarely used in clinical routine due to the need for on-site production of the short-lived ^{15}O isotope (half life: 2 min).

In direct ^{17}O MRI [2] the signal change of the ^{17}O MR signal is detected during and after the administration of a ^{17}O -enriched gas. CMRO_2 information is extracted from signal dynamics by fitting a model to the dynamic ^{17}O MRI data. So far, ^{17}O -MRI was applied predominantly in animals or humans at ultra-high fields ($B_0 \geq 7$ T) to overcome the low SNR at clinical field strengths ($B_0 \leq 3$ T) [3]. Recently, we presented preliminary ^{17}O -MRI results in humans at 3 T [4,5] showing that ^{17}O exams are possible in clinical routine.

Aim of this work is to increase the spatial resolution of CMRO_2 quantification at clinical field strengths by using prior information from co-registered ^1H MR data in combination with iterative, constrained image reconstruction. For that purpose, previously reported AD constraints using ^1H MPRAGE data [4] were further expanded to T_2 -weighted images, the constraint weighting factors and of the width of the AD operators were optimized, best values are reported and compared to binary mask (BM) constraint.

Materials and Methods

Dynamic ^{17}O 3D data sets were acquired in a volunteer experiment [3-5], in which 2.5 L of 70% enriched ^{17}O gas (NUKEM Isotopes) was delivered. Images were acquired on a clinical 3 Tesla MR system (Tim Trio, Siemens) using a custom-built TxRx ^{17}O head coil, and an ultrashort TE (UTE) density-adapted projection sequence.

^{17}O MR images were reconstructed with Kaiser-Bessel (KB) gridding method with and without Hanning filter. Then, an iterative reconstruction is applied that minimizes the objective function

$$J(\rho) = \underbrace{\|A \cdot \rho - y\|^2}_{\text{Regularization term}} - \underbrace{\lambda \cdot R}_{\text{Data consistency term}}, \quad (1)$$

where A denotes the system matrix that maps the image ρ to the corresponding raw data y . λ is the weighting factor of the regula-

Dmitry Kurzhunov *et al.*, Investigation of ^1H -constraints for ^{17}O MRI for CMRO_2 quantification in human brain at 3 Tesla.

tion term R , which is first chosen to be BM:

$$R_{BM}(\rho) = \|\mathbf{BM} \cdot \mathbf{x}\|^2 \quad (2)$$

Here, \mathbf{BM} is a binary diagonal matrix obtained from the whole head (BM_{head}). For comparison, also binary mask is calculated for those brain parts, which give ^{17}O MRI signal (BM_{brain}): white matter (WM), gray matter (GM), cerebrospinal fluid (CSF). Since BM is used as a penalty, it is zero outside the brain/head and one inside.

To include more than the BM, an edge-preserving reconstruction with a high resolution proton (^1H) prior was performed which uses information of the tissue borders. Here, the regularization term contains a gradient operator \mathbf{g} which is applied to either T_1 - or T_2 -weighted ^1H image ($\mathbf{g} = \nabla \text{Im}_{1\text{H}}$):

$$R_D = \int \rho \nabla (\mathbf{D} \nabla \rho) \quad \text{and} \quad (3)$$

$$\mathbf{D} = \left(\mathbf{1} - \frac{\mathbf{g} \cdot \mathbf{g}^T}{|\mathbf{g}|^2} / \sqrt{1 + \mathbf{g}^2/a^2} \right) \quad (4)$$

The factors λ for both BM and AD constraints and a for AD constraint were tested over the wide range $\lambda \in [10 \dots 10^5]$ and $a \in [10^{-3} \dots 10^3]$ to find the best correspondence with ^{15}O PET CMRO_2 values [1] without image distortions. All reconstructed images were interpolated to 64^3 , although nominal resolution was 10 mm.

Segmented ^1H MPRAGE data which was co-registered to ^{17}O MR data revealed brain tissue components within each pixel. Their CMRO_2 values from ^{15}O PET study [1] allowed calculation of the theoretical CMRO_2 maps (Fig. 1a).

Results

3D CMRO_2 maps of different reconstruction techniques are shown in Fig. 1. Only the CMRO_2 maps with proton constraints (d,e) show any anatomical features. The root-mean-square deviation (RMSD) to the theoretical value is $\text{RMSD} = 0,42$ mmol/L/min, which is less than of KB reconstruction without or with Hann filter ($\text{RMSD} = 0,51/0,46$ mmol/L/min).

Weighting factors λ for penalty terms in iterative reconstructions are optimized for highest $\text{Fit}_\%$ and lowest RMSD. For $\text{BM}_{\text{head}}/\text{BM}_{\text{brain}}$ it was $\lambda = 1.000/30.000$ and $\lambda = 100$ with $a = 10^{-3}$ for both T_1 - or T_2 -based AD constrains. Both CMRO_2 maps of reconstruction with T_1 - and T_2 -based AD constrains are similar (Fig. 1d,e) and have better quality and more pixels with successfully fitted CMRO_2 values (99 %) of higher precision compared to KB gridding. Reconstruction with BM_{head} penalty term (Fig. 1f) is slightly better than with BM_{brain} penalty term ($\text{RMSD} = 0,49$ vs. $0,52$ mmol/L/min).

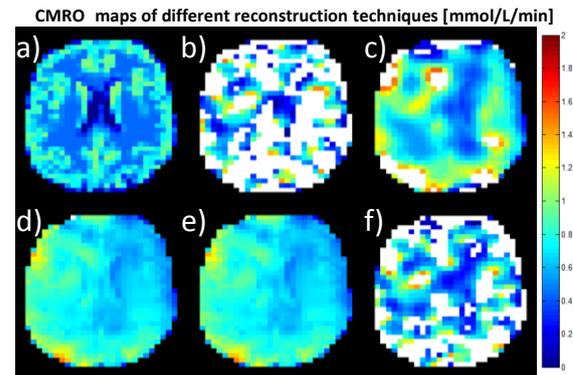


Fig. 1: Transverse slice of 3D CMRO_2 maps of different reconstruction techniques: (a) theoretical values; (b, c) KB gridding w/o and w Hanning filter; (d, e) with AD constraint using T_1 -/ T_2 -weighted ^1H image; (f) with head BM constraint.

Discussion

^{17}O MR images reconstructed with KB gridding without filtering have small $\text{SNR} \approx 7$, which preserves successful pixel-based fitting of CMRO_2 values and thus results in CMRO_2 maps of very low quality. Additional filtering (e.g. smoothing) among the neighboring pixels is beneficial: AD smoothes data among pixels with similar intensity (e.g. mostly within one brain tissue component) and preserves smoothing along the border within different compartments (edge-preservation). It is favorable compared to isotropic homogeneous Hanning filtering, which can be seen from Fig. 1. BM penalty suppresses the noise outside the brain/head, but hardly increases SNR within the brain/head.

CMRO_2 maps from AD constrained reconstruction differ from the theoretical CMRO_2 map due to the partial volume effects (PVEs). They are mainly caused by fast $T_2^* = 2$ ms relaxation of ^{17}O nucleus, which leads to blurring. PVEs are only partly corrected by reconstruction with AD.

Conclusion and outlook

The results show that smoothing among neighboring pixels increases the quality of CMRO_2 maps in dynamic ^{17}O MR experiments. Iterative reconstructions with the penalty terms based on anisotropic diffusion filters applied to either T_1 - or T_2 -based ^1H images are favorable. These reconstruction techniques will be applied for data analysis of further dynamic ^{17}O MR experiments on patients with brain tumor (e.g. Glioblastoma) to investigate the metabolism of different tumor regions.

References

1. K.L. Leenders *et al.* (1982) *Brain* **113**
2. R. Borowiak *et al.* (2014) *MAGMA* **27**
3. S.H. Hoffmann *et al.* (2011) *MRM* **66**
4. D. Kurzhunov *et al.* (2015) *ISMRM*
5. R. Borowiak *et al.* (2015) *ISMRM*

LED basierte ^{19}F -MR-Signalverstärkung bei 7T

M. Plaumann^{1*}, T. Trantschel¹, D. Lego^{1,2}, J. Bargon³, U. Bommerich^{1,2} und J. Bernarding¹

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

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

³ Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland.

* markus.plaumann@med.ovgu.de.

Abstract: The ^{19}F nuclear hyperpolarization in aqueous solution is a huge challenge. Here, we demonstrate the first ^{19}F signal enhancements of free and complexed 3-fluoro-DL-tyrosine in water by using a LED based NMR illumination device.

Zusammenfassung: Die ^{19}F -Kernspinnhyperpolarisation in wässrigen Lösungen ist derzeit eine große Herausforderung. Unter Verwendung der photo-CIDNP-Technik wird mit einer LED-Beleuchtungseinheit erstmalig die Signalverstärkung von freiem und komplexiertem 3-Fluor-DL-tyrosin in wässriger Lösung demonstriert.

Motivation

Die Zahl fluorierter Substrate im Bereich der medizinischen Chemie ist in den letzten Jahren angestiegen. Sie finden z.B. Anwendung in der Therapie von Tumoren, als Entzündungshemmer oder als potentielle MR-Kontrastmittel(1). Doch mit dem vielseitigen Potential steigt auch der Bedarf an Studien betreffend ihrer Metabolisierung, der Interaktion mit anderen Substraten oder der Lokalisation des Wirkungsortes. Hierzu sind die MRS oder MRT ausgezeichnete Verfahren. Jedoch liegen die *in vivo* eingesetzten Konzentrationen der fluorierten Substrate zumeist unterhalb der mittels NMR-Spektroskopie oder MRT schnell nachweisbaren Grenze. Eine Option zur Verstärkung der zu detektierenden Signale bieten die sogenannten Hyperpolarisationstechniken, wie z.B. *Dynamic Nuclear Polarization (DNP)*(2), *Parahydrogen Induced Polarization (PHIP)*(3), *Chemical Induced Dynamic Nuclear Polarization (CIDNP)*(4) und *photo-CIDNP*(5). Alle genannten Methoden haben gezeigt, dass neben der Polarisation von ^1H - und ^{13}C -Kernen, auch Signalverstärkungen für Signale des Fluors detektiert werden konnten. Bis auf sehr wenige Ausnahmen erfolgte dieses jedoch in organischen Lösungsmitteln. Für die Generierung von Signalverstärkungen *in vitro* oder *in vivo* sind milde Bedingungen notwendig. In den Jahren 2013 (6) und 2015

(7) zeigten Feldmeier *et al.*, dass Signalverstärkungen im ^1H -NMR-Spektrum mittels einer LED-Beleuchtungseinheit generiert werden konnten. Dieses Verfahren basiert auf der seit Ende der 70er Jahre bekannten photo-CIDNP-Methode (damals mit Laser), der reversible photochemische Reaktionen von angeregten Photosensibilisatoren (z.B. Flavine) und aromatischen Systemen (z.B. Tyrosin) zu Grunde liegen. Doch auch die mittels der LED-Beleuchtungseinheit generierten Signale wurden sowohl in reinem CD_3CN als auch in $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ -Gemischen (1:1) erzeugt. In einem vergleichbaren Versuchsaufbau wurde nun die Generierung verstärkter ^{19}F -NMR-Signale am Beispiel von 3-Fluor-DL-tyrosin in D_2O sowie der Einfluss der Gegenwart von β -Cyclodextrin (β -CD) als Wirtmolekül (Wirt-Gastkomplex: β -CD-Tyrosin) untersucht.

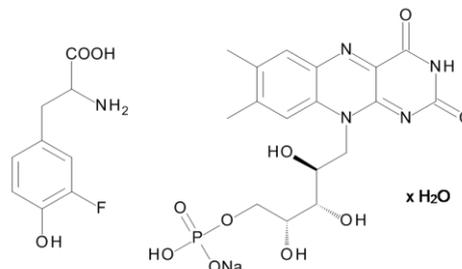


Fig. 1: Molekülstrukturen von 3-Fluor-DL-tyrosin (links) und der Hydratkomplex des Natriumsalzes des Riboflavin 5'-monophosphats (rechts).

Material und Methoden

Im ersten Experiment wurden in einem 5 mm NMR-Röhrchen 0,4 mg 3-Fluor-DL-tyrosin (ABCR) und 0,5 mg des Hydratkomplexes des Natriumsalzes des Riboflavin 5'-monophosphats (Sigma) in 600 μl D_2O (Deutero) gelöst. In die Lösung des NMR-Röhrchens wurde mittig ein Lichtwellenleiter eingelassen, welcher mit einer Cree XP-E high power LED (455 nm) als Lichtquelle verbunden war. Die Ansteuerung der LED (3,2V, $\sim 350\text{mA}$) erfolgte über das Pulsprogramm eines 7 T-NMR-Spektrometers (Bruker WB-300 ultrashield). Für die Einstrahldauer wurden Zeiten zwischen 0,5 s und 15 s gewählt.

Im Anschluss an die Untersuchung der 3-Fluor-DL-tyrosin und Riboflavin 5'-mono-

phosphat-Lösung erfolgte die Zugabe verschiedener Konzentrationen von β -CD (Sigma) um den Einfluss der Ausbildung eines Gast-Wirt-Komplexes näher zu untersuchen.

Die Aufnahme der ^{19}F -NMR-Spektren erfolgte mittels eines 90° -Pulses (^{19}F : $P1 = 32,5 \mu\text{s}$, $PL1 = 17 \text{ W}$).

Ergebnisse

Die ^{19}F -NMR-Spektren zeigen, dass für das gewählte System bei eingeschalteter Beleuchtung eine Signalverstärkung für das ^{19}F -Signal zu detektieren ist. Fig. 2 zeigt exemplarisch den Vergleich zwischen einem ^{19}F -Spektrum, welches ohne Lichteinstrahlung aufgenommen wurde (blau) und eines nach einer Einstrahldauer von 6s (rot). Für diesen Fall wurde ein Verstärkungsfaktor von 3 ermittelt.

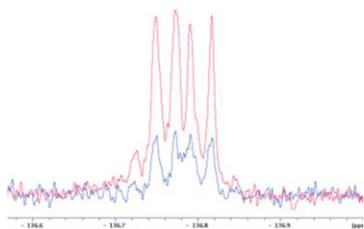


Fig. 2: Vergleich der ^{19}F -NMR-Spektren in D_2O (7T, $25,5^\circ\text{C}$) gemessen ohne Lichteinstrahlung (blau) und mit 6 s Lichteinstrahlung (rot).

Die Betrachtung der gesamten Messreihe mit Einstrahldauern von 0,5s bis 15s zeigt, dass eine maximale Signalverstärkung bereits bei einer Einstrahldauer von etwa 6s erreicht ist. Variationen der Proben temperatur, der einzelnen Konzentrationen und der Spannung (LED) besitzen erwartungsgemäß ebenfalls einen Einfluss auf den Verstärkungsfaktor.

Die Zugabe von β -CD führte durch die Ausbildung eines in der Literatur beschriebenen Gast-Wirt-Komplexes (8) zu einer Änderung der chemischen Verschiebung des Fluorsignals. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass auch für diesen gebildeten Komplex eine ^{19}F -NMR-Signalverstärkung bei Lichteinstrahlung zu detektieren ist.

Diskussion

Bereits 2004 wurde von Kuprov et al. ein ähnliches System unter Verwendung eines Argonlasers untersucht(9). Dieses zeigte einerseits eine 20fache Signalverstärkung nach 7s Einstrahldauer, führte allerdings auch aufgrund der verwendeten Laserleistung zu einer Erwärmung der Probe. Dieses verhindert eine Anwendung von Lasern dieser Leistung für biologische Systeme.

Die neuen Daten zeigen erstmals die Hyperpolarisation eines ^{19}F -Kerns bei Verwendung einer LED-Beleuchtungseinheit.

Eine signifikante Erwärmung der Probelösung wurde nicht detektiert.

Zusammenfassung

Während bei dem Einsatz anderer Hyperpolarisationstechniken (z.B. PHIP) noch keine ^{19}F -Signalverstärkungen in Wasser/ D_2O nachgewiesen werden konnte, zeigen die dargestellten photo-CIDNP-Messungen die erfolgreiche Hyperpolarisation des ^{19}F -Kerns des 3-Fluor-DL-tyrosins in freier und komplexierter Form. Trotz der zunächst nur geringen Verstärkungsfaktoren demonstrieren diese Untersuchungen das Potential der noch am Anfang stehenden Methode.

Referenzen

- Ojima I, Fluorine in Medical Chemistry and Chemical Biology, 1. Ed., Wiley-Blackwell: Chichester, 2009.
- 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.
- Bowers CR, Weitekamp DP. Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance. *Phys. Rev. Lett.* 1986;57(21):2645–2648.
- Bargon J, Fischer H, Johnsen U. Kernresonanz-Emissionslinien während rascher Radikalreaktionen. I. Aufnahmeverfahren und Beispiele. *Zeitschrift Naturforschung Teil A.* 1967;22:1551-1555.
- Goez M. Photo-CIDNP Spectroscopy. *Annual Reports on NMR Spectroscopy.* 2009;66:77-147.
- Feldmeier C, Bartling H, Riedle E, Gschwind RM. LED based NMR illumination device for mechanistic studies on photochemical reactions – Versatile and simple, yet surprisingly powerful. *J. Magn. Res.* 2013;232:39–44
- Feldmeier C, Bartling H, Magerl K und Gschwind RM. LED-beleuchtete NMR-Spektroskopie Flavin-katalysierter Photooxidationen zeigt Lösungsmittelkontrolle des Elektronentransfermechanismus. *Angew. Chem.* 2015;127:1363 –1367.
- Shanmugam M, Ramesh D, Nagalakshmi V, Kavitha R, Rajamohan R, Stalin T. Host-guest interaction of l-tyrosine with β -cyclodextrin. *Spectrochimica Acta Part A.* 2008;71:125–132.
- Kuprov I, Hore PJ. Chemically amplified ^{19}F - ^1H nuclear Overhauser effects. *J. Magn. Res.* 2004;168:1–7.

Twisted laser beams – a new tool for nuclear hyperpolarization?

A. B. Schmidt,^{1*} D. L. Andrews,⁵ A. Rohrbach,^{2,3} C. Gohn-Kreuz,² V. N. Shatokhin,⁴ V. G. Kiselev,¹ J. Hennig,¹ D. von Elverfeldt,¹ J.-B. Hövener^{1,6}

¹ Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany. ² Department of Microsystems Engineering (IMTEK), Albert-Ludwigs-University Freiburg, Freiburg, Germany. ³ BIOS – Centre for Biological Signaling Studies, Albert-Ludwigs-University Freiburg, Freiburg, Germany.

⁴ Institute of Physics, Albert-Ludwigs-University Freiburg, Freiburg, Germany. ⁵ School of Chemistry, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, United Kingdom. ⁶ German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Heidelberg, Germany.

* contact: andreas.schmidt.rdiag@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Hyperpolarization is an aspiring method to overcome the low sensitivity of NMR. However, current techniques are complex, not widely applicable, slow or cost-intensive. Recently, a new, surprisingly simple technique was presented, where HP induced by the orbital angular momentum of light was reported (1,2). This work is comprised of the first independent attempt at reproduction of the promising method and a consideration of the theoretical background.

Zusammenfassung: Hyperpolarisierung hat bereits gezeigt, dass sie die geringe Sensitivität des NMR bezwingen kann. Gegenwärtige Ansätze sind jedoch komplex, nicht allgemein einsetzbar, langsam oder kostspielig. Kürzlich wurde ein neuer, vielversprechender Ansatz vorgestellt, der durch seine überraschende Einfachheit ein großes Potential birgt. Dabei würde der kürzlich entdeckte Licht-Bahndrehimpuls in Form sogenannter „verdrehter Lichtstrahlen“ die Kernspinhyperpolarisierung induzieren. Diese Arbeit umfasst den ersten unabhängigen Versuch die beschriebenen Ergebnisse zu reproduzieren, sowie eine qualitative Betrachtung des theoretischen Sachverhaltes.

Motivation

The hyperpolarization (HP) of nuclear spins is an emerging technique that has had a strong impact in the field of biomedical imaging. By overcoming the inherent insensitivity of magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy (*in vivo* MRS or *in vitro* NMR), HP has enabled the ability to monitor metabolism noninvasively and *in vivo*. However, the methods to generate nuclear hyperpolarization are to date though complex, not widely applicable, slow or cost-intensive.

Thus, it was not surprising that the report of a HP method that was described to be much simpler and faster found great interest in the scientific community.(1,2) This method exploits the orbital angular momentum (OAM) of light and was reported to produce significant

HP $\geq 1.5\%$ in less than a second. This effect resulted in several patents, e.g. (3,4), by Albu *et al.*, but has not been verified by other groups. Furthermore, the creation of HP by OAM-carrying laser light has not been studied theoretically. Hence an independent reproduction and the physical interpretation of this effect is in dire need and highly interesting.

Materials and Methods

A multinuclear ≈ 5 mT NMR unit (5) was constructed on an optical table to allow irradiation of 180 μ L immersion oil, a fluorocarbon liquid (C₇F₁₆) or water (Fig. 1 and Fig. 2).

To investigate the sensitivity of a custom-built B_1 -coil within the gap in the windings that was left for irradiation, the volume of a sample was reduced in six steps while NMR signal was recorded. Thereby, the lowest volume was similar to the size of the sample holder that was used for HP experiments.

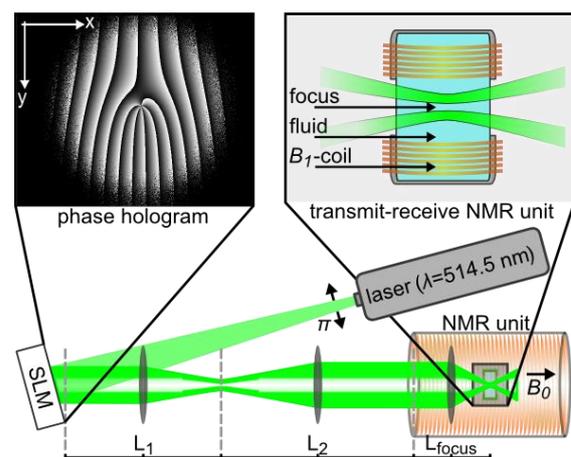


Fig. 1: Schematic view of the OAM-HP setup where a spatial phase pattern is imprinted on a beam of an Argon-ion laser by a spatial light modulator (SLM) in order to generate an orbital angular momentum. Lenses (L) focus this beam into a liquid sample inside the transmit-receive coil of a low-field NMR unit at ≈ 5 mT, where ^1H or ^{19}F spins are measured by nuclear magnetic resonance.

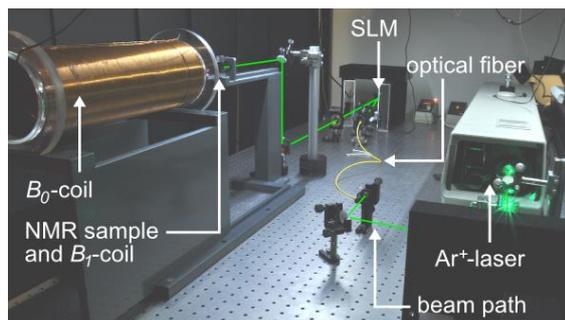


Fig. 2: Picture of the entire OAM-HP setup that includes the Ar⁺-laser, the optical path (indicated in green) as well as the low-field NMR unit that is slid aside to allow access to the NMR sample and B₁ coil.

The reproducibility of the NMR experiment was investigated by comparing consecutive measurements acquired under same conditions. The area of the NMR signal was quantified by fitting a Lorentzian function to the data.

OAM carrying *twisted laser beams* were generated from the 514.5nm line of an Argon ion laser, using a spatial light modulator (SLM) (LC-R 2500, Holoeye). The highest producible OAM (ℓ_{\max}) of the setup is restricted by the finite resolution and dimension of the SLM. ℓ_{\max} was determined by comparing intensity profiles of Bessel beams carrying different charge numbers ℓ . These profiles were imaged in the focus of a lens with $f=150\text{mm}$, using a CCD camera (BC106N-VIS, Thorlabs, USA).

The laser beam was guided into the NMR in parallel to B₀ and focused inside the sample by a lens with 0.2 numerical aperture, where a power of 75mW was measured.

The reported HP-effect of OAM-carrying beams on the NMR signal was investigated by focusing either *Laguerre-Gaussian* (LG) or *Bessel-beams* with annular intensity and topological charges (ℓ) of 0 to 50 into a sample of either C₇F₁₆ or immersion oil. Irradiation was either during the complete experiment or in between NMR measurements, similar to the description of Albu *et al.* (2). For the latter, the beam was applied for 1.3 s up to 9 s and deflected for 0.5 - 1 s during the excitation and acquisition of NMR signal for every T_R.

The absolute hyperpolarization level P_{HP} was quantified with respect to the signal of the same sample acquired under the same conditions in thermal equilibrium S_{therm} , acquired when irradiating with laser beams that carried no OAM. Taking into account the number of acquisitions N_{therm} and N_{HP} and the thermal polarization at the corresponding field P_{therm} , P_{HP} equals

$$P_{\text{HP}} = P_{\text{therm}} \cdot \frac{N_{\text{therm}} \cdot S_{\text{HP}} \cdot V_{\text{tot}}}{N_{\text{HP}} \cdot S_{\text{therm}} \cdot V_{\text{HP}}}, \quad (\text{Eq. 1})$$

where S_{HP} is the signal acquired with OAM, V_{HP} is the volume of the hyperpolarized sample and V_{tot} is the volume of the sample.

The interaction volume V_{HP} of the NMR sample and the light beam was estimated by the hollow cylindrical volume where half of the maximum intensity of the beam accrued. Note, though, the radius of the LG-ring increases with ℓ and the effective thickness of it is about an order of magnitude smaller than its diameter. However, V_{HP} was estimated to the order of few picoliters (depending on ℓ) and, thus, is several orders of magnitude smaller than V_{tot} (180 μl).

Results

Setup: Thermally polarized ¹H- and ¹⁹F-NMR data were readily acquired at 4.9 mT after the flip angles were calibrated and the T₁ of the samples had been determined. Note, though, that signal averaging was necessary due to the small sample size of 180 μl (Fig. 3).

When the sample size was reduced stepwise towards the volume of the irradiation window of the B₁-coil, the NMR signal was found to decrease linearly. Thus, we conclude that sufficient sensitivity is provided within the irradiation window to detect a potential effect of the OAM beam.

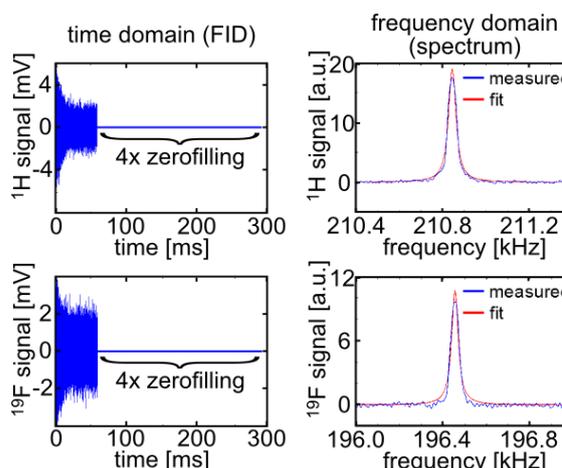


Fig. 3: Typical low-field ¹H- (top) and ¹⁹F- (bottom) NMR signal of 2.85ml immersion oil or C₇F₁₆, respectively, acquired with SC₂₂ at 4.9mT. 2000 90°-acquisitions with a repetition time T_R of 1 s (¹H) and 5 s (¹⁹F) were summed up for each spectrum. The signal strength was quantified by fitting a Lorentzian function (red) to the spectrum (blue), that was obtained from the Fourier-transform of the time-domain data after zerofilling by a factor of 4 and subtracting the DC offset.

The standard deviation of the ^1H -NMR signal of $180\mu\text{l}$ C_7F_{16} that was acquired in 500 scans and summed up was determined to $\sigma \approx 9\%$. The mean frequency during this measurement was stable at (196.64 ± 0.05) kHz.

Phase holograms were calculated and displayed on the SLM generating twisted beams with different values of OAM. Whereas the expected beam intensity profile behind the SLM was observed for low charge numbers, we found that distortions of the ring-shaped profile became more and more prominent with higher topological charge e.g., $\ell = 100$. As a consequence, we chose to apply no charge numbers larger than $\ell_{\text{max}} = 50$ for the OAM-HP experiment (Fig. 4).

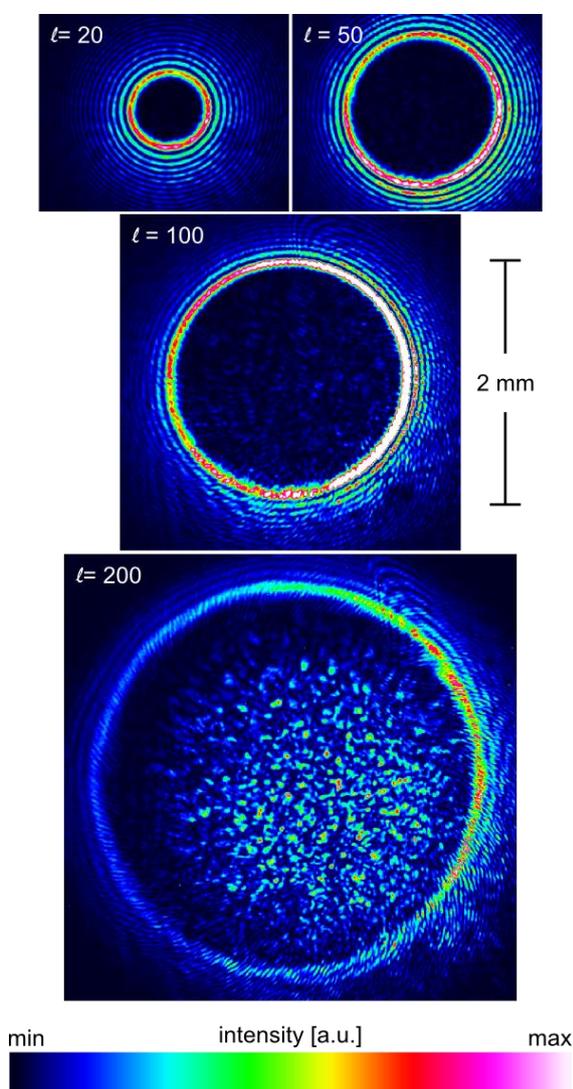


Fig. 4: Intensity profile of Bessel beams with different charge numbers ℓ . Note the distortions of the ring-shaped profile as well as an increasing intensity inside of the ring that became predominant for charge numbers of 100 and more.

OAM-HP: Statistically significant evidence for nuclear HP was observed in none of our experiments, although a notable increase of NMR signal appeared in some settings (Fig. 5).

The most prominent signal increase was found when $180\mu\text{L}$ of C_7F_{16} was continuously irradiated with an LG-beam. Here, the area of the ^{19}F -NMR resonance increased from (1.00 ± 0.02) to (1.06 ± 0.02) [a.u.] for $\ell = 0$ and $\ell = 50$, respectively.

Furthermore, the standard errors appear to be enlarged in some settings where $\ell \neq 0$ when compared to the measurements where $\ell = 0$ and the reproducibility of our setup $s = \frac{1}{\sqrt{20}} \times \sigma = 2\%$ that was previously determined. This observation may indicate an effect that is not consistently induced in every measurement.

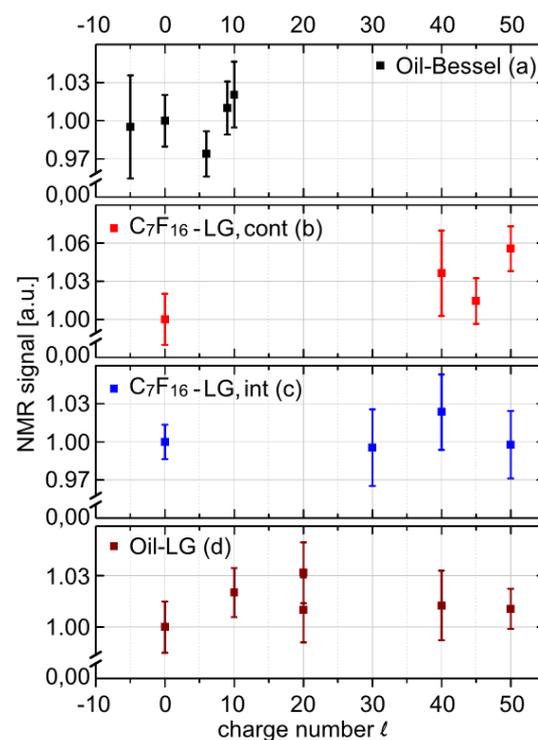


Fig. 5: ^1H - and ^{19}F -NMR signal plotted as function of the charge number ℓ of the laser beam that was applied. Each data point represents the mean with standard error of 20 measurements with 500 scans each. The data was acquired with the following parameters: *Oil-Bessel*: $f = 208.2\text{kHz}$, $T_R = 10\text{s}$, Bessel irradiation for 9s; *C_7F_{16} -LG, cont*: $f = 196.5\text{kHz}$, $T_R = 5\text{s}$, continuous irradiation with LG beams; *C_7F_{16} -LG, int*: $f = 196.5\text{kHz}$, $T_R = 3.5\text{s}$, irradiation for 2.5s with LG beams; *Oil-LG*: $f = 211\text{kHz}$, $T_R = 1.7\text{s}$, irradiation for 1.3s with LG beams. Variations in NMR signal area were not statistically relevant, although some measurements exhibited a notable increase ((b) and (d)).

Theoretical considerations: The transitions of molecules perturbed by a plane light wave are well known and they do not result in HP. Any nontrivial effect relies on deviations of an LG beam from plane waves, which are effective over the molecular size. The smallness of the nontrivial effects can be estimated as the ratio of the molecule size (≈ 1 nm) to the effective wavelength that is decreasing with ℓ (≈ 444 nm for an LG-beam with $\varnothing = 14$ μm and $\ell = 50$). Thus, the effect's magnitude can be estimated as $1/444 \approx 2 \cdot 10^{-3}$. Accordingly, theoretical estimates suggest a negligible effect.

Discussion

The goal of this work was to investigate and reproduce the hyperpolarization of nuclear spins by means of twisted laser beams. To this end, the following steps were implemented:

We successfully carried out NMR experiments of $180 \mu\text{l}$ ^1H or ^{19}F containing fluids at 5 mT, alone or in combination with OAM laser irradiation.

We ascertained that the detection unit was sensitive within the sample volume where the laser was focused. Hence, we expect to be sensitive to a change in nuclear polarization state induced by the OAM beam.

High light angular momenta were created and topological charges up to $\ell=50$ were used.

When OAM-beams were applied in NMR experiment, some change in signal was observed, namely an increase in NMR signal as well as enlarged uncertainties. These findings may indicate some interaction between helically phase-shaped beams and nuclear spins, however, a significant statistical variation of the order of two standard deviations was not observed.

A potential signal increase would arise from a small interaction volume of the sample that is not precisely known. Thus, the calculated HP values highly depend on the assumed hyperpolarized volume.

The relative increase of NMR signal $S_+ = \frac{S_{HP}}{S_{therm}}$ was 21% in Albu's experiment ($\ell=20$, LG beam) and $S_+ = (3 \pm 2)\%$ in ours (immersion oil, LG-beam, $\ell=20$). Note though, that the volumes of S_{HP} and S_{therm} are much different.

For the purpose of comparison, the interaction volume of 3 pl that was estimated above may be assumed to be similar to Albu *et al.* for $\ell = 20$, because he reported the same focal diameter of ≈ 10 μm . Furthermore, the Rayleigh range can be expressed

by $z_R = n_m \frac{\pi w_0^2}{\lambda}$, where n_m is the index of refraction of the sample, λ is the wavelength and w_0 is the waist size. With Eq. 2, the corresponding HP within the interaction volume can be calculated depending on S_+ , the sample size and the interaction volume: In case of Albu *et al.* the absolute nuclear polarization would have been $P = 21\%$ (not to be confused with the relative increase of $S_+ = 21\%$ that we derived from Albu *et al.*, the correspondence is coincidental). In our experiments, however, using the same assumptions, the polarization reached was $P = (3 \pm 2)\%$ only.

It is worthwhile to have a closer look at the formula for liquid-state OAM-HP as suggested by Albu *et al.*

$$H_P(t) \approx I \left(\left(\frac{\ell}{R} \right) \left(\frac{a}{\lambda} \right) \right)^2 \left(1 - \exp \left(- \frac{t}{T_{OAM}} \right) \right),$$

(Eq. 2)

where I is the beam intensity, ℓ the charge number, R the beam waist, a is the molecule size, λ the wavelength and T_{OAM} the build-up constant of a hyperpolarized state. For $\ell = 20$, most parameters between the reported experiment and ours were comparable: the beam diameter and thus intensity distribution was similar ($\varnothing \approx 10$ μm), our wavelength was slightly less (514.5 nm to 532 nm) and the beam power was about twice as high (75 mW to 40 mW). Note that the molecule, or its size, was not stated by Albu - for the purpose of estimation they were assumed to be similar to the experiments described here. As a result, the formula predicts that we should observe a polarization that is twice as high as that reported by Albu *et al.*, which was not the case (if the increase was relevant, it was seven times smaller). Note that we also applied charge numbers up to $\ell = 50$, which should have amplified the HP effect even more.

We note that there were some differences between the setup reported here and by Albu *et al.*, although according to Eq. 2, none of these differences are expected to have a major impact on the HP. In particular, the B_0 field was much smaller in our setting, however, Elgort and Albu implemented their first OAM-HP experiment at only 180 mT and do not state any kind of magnetic-field dependency.

It should be mentioned that the implementation described here suffered from two weaknesses:

There was a short delay between deflecting the beam from the sample and starting the NMR measurement in the OAM-HP experiments with interrupted laser irradiation. During this time, in the absence of the OAM beam, a hyperpolarized state would decay with the longitudinal relaxation time T_1 . This effect is more relevant for experiments with immersion oil that has a short $T_1 < 1$ s, but less so for long- T_1 samples like C_7F_{16} where the highest signal increase was observed during continuous irradiation. The low signal to noise ratio made signal averaging necessary. Furthermore, small HP effects in the range of the variance of the noise might be covered. The potential error in the area of the NMR resonance was estimated to be $2 \cdot \Delta_{\text{noise}} \cdot FWHM$, where Δ_{noise} is the standard deviation of the spectrum off the peak area. The estimate predicts signal increases corresponding to an HP $< 0.1\%$ within an interaction volume of 3 μl to be indistinguishable. However, this is smaller than the recorded uncertainties. These weaknesses, as well as possible unknown requirements for OAM-HP may go some way to explain why HP was not induced positively.

Regarding the theoretical background, perturbation theory considerations suggest at most a negligible effect of OAM light on molecules due to the small molecular size relative to the effective wavelength. Such an effect, with a magnitude comparable to the fine structure might be observable in experiments with ultra-high precision. However, its smallness renders effective hyperpolarization due to the light orbital angular momentum unlikely.

The question arises whether OAM-HP can be induced at all. While theory tends to deny the effect, a promising response in NMR signal was observed that may indicate an effective interaction that must be investigated further.

Conclusion

A widely-applicable and simple method for the hyperpolarization of nuclear spins is of great interest for many fields including medical diagnostics. A promising method that used the orbital angular momentum of light was reported in 2008 (1) and 2012 (2). In this work, we reproduced this experiment at a low magnetic field. We observed an increase of NMR signal in conjunction with OAM-irradiation as well as enlarged standard deviations in some measurements. At no time however, did the

effects surpass the 95 % threshold for statistical significance. We were able to provide an upper limit for a possible HP of nuclear spins by means of twisted light that is approximately an order of magnitude smaller than the effect reported by Albu *et al.* Note however, that there may be experimental intricacies that are required for OAM-HP that we are unaware of and that exacerbated the observation of the effect.

Quantum mechanical perturbation theory suggests that the effect of OAM on molecules deviates from the interaction with a plane wave by a few per mille only. Note that the interaction of a plane wave with molecules is well known and that no nuclear HP was observed yet in the way described by Albu and Elgort. These results shed some doubt onto the feasibility of OAM-HP, at least to the extent as reported before and as implemented here.

Still, this subject matter remains highly interesting and an experimental verification would require a theoretical reassessment.

References

1. Elgort DR, Albu LR. Direct Optical Hyperpolarization of Liquids. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2008;16:3200.
2. Albu LR, Elgort DR, Robert J-L. Nuclear hyperpolarization in ^1H and ^{19}F rich fluids induced by photon beams endowed with Orbital Angular Momentum. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2012;20:265.
3. Elgort DR, Albu LR. Mri Thermometry Combined with Hyperpolarisation Device Using Photons with Orbital Angular Momentum. 2010.
4. Albu LR, Elgort DR. Mri with hyperpolarisation device using photons with orbital angular momentum. 2010.
5. Borowiak R, Schwaderlapp N, Huethe F, Lickert T, Fischer E, Baer S, Hennig J, Elverfeldt D v., Hoeverner JB. A battery-driven, low-field NMR unit for thermally and hyperpolarized samples. Magn Reson Mater Phy 2013;26:491–499. doi: 10.1007/s10334-013-0366-7.

Acknowledgements

DFG support is gratefully acknowledged (HO 4604/1-1, HO 4604/2-1).

**Poster
(P1 – P14)**

Line scanning BOLD-fMRT mit 50 ms-Zeitauflösung mit elektrischer und optogenetischer Stimulation

Franziska Albers,^{1*} Florian Schmid,¹ Lydia Wachsmuth¹ und Cornelius Faber¹

¹ AG Experimentelle NMR, Institut für klinische Radiologie, Westfälische-Wilhelms Universität, Münster, Deutschland.

*franziska.albers@uni-muenster.de.

Abstract: A line scanning technique [1] was used to record BOLD responses in rats upon short (5 s) electrical forepaw stimulation or optogenetic stimulation in cortex (S1). BOLD responses were analyzed in single cortex layers and across layers to characterize onset and post-stimulus behavior. Highest BOLD-signal was often found in layer 1 but in 5/13 measurements the highest BOLD-signal was recorded in layer 4 or 5.

Zusammenfassung: Die Line scanning-Methode [1] wurde genutzt, um BOLD-Antworten in Ratten auf kurze (5 s) elektrische Vorderpfotenstimulation oder optogenetische Stimulation im Kortex (S1) aufzunehmen. BOLD-Antworten wurden komplett und in einzelnen Kortexschichten analysiert, um das Start- und Post-stimulus-Verhalten zu charakterisieren. Das höchste BOLD-Signal wurde meist in Schicht 1 gefunden aber in 5/13 Messungen war das größte Signal in Schicht 4 oder 5 zusehen.

Motivation

In der funktionellen MRT mit BOLD-Kontrast wird die lokale hämodynamische Antwort des Gewebes auf neuronale Aktivität detektiert. Die Zeitauflösung typischer fMRT-Messungen liegt bei etwa 1-2 s. Mit der Line scanning-Methode können BOLD-Antworten mit hoher zeitlicher Auflösung (50 ms) aufgenommen werden. Optogenetik bietet die Möglichkeit, gezielt bestimmte Zellpopulationen wie exzitatorische Neuronen anzusprechen. Sie wird in der fMRT bereits genutzt und wurde hier mit der Line scanning-Methode kombiniert.

Materials and Methods

Nach Optimierung der Parameter und Validierung der Line scanning-Methode, wurden in 6 optogenetisch transduzierten Fisher-Ratten insgesamt 22 erfolgreiche Messungen durchgeführt. Die Tiere exprimierten C1V1 im sensomotorischen Kortex (S1) in exzitatorischen Neuronen. Licht zur Anregung (552 nm) wurde in eine 200 µm dicke Glasfaser eingekoppelt, die über dem Zielgebiet implantiert wurde.

fMRT-Messungen wurden an einem 9,4 T Kleintier-MRT durchgeführt. Es wurde ein Block-Paradigma genutzt (5 s AN, 25 s AUS), in dem elektrische Pulse von 1 ms Dauer oder optogenetische Pulse von 10 ms Dauer mit 9 Hz zur Aktivierung genutzt wurden. Zunächst erfolgten EPI-Messungen in 9 zusammenhängenden 1,2 mm dicken Schichten, um die Schicht mit dem maximalen BOLD-Signal zu finden.

In dieser Schicht wurde das Line scanning mit einer modifizierten FLASH-Sequenz ohne Phasenkodierung durchgeführt. Die Frequenzkodierung wurde entlang einer Achse senkrecht zur Kortexoberfläche ausgeführt (TE=18 ms, TR=50 ms, FOV= 2,1 mm x 10 mm x 1,2 mm, Auslenkungswinkel=13°, 64 Frequenzkodierschritte, 600 Akquisitionen, 64 Wiederholungen, Scandauer 32 min). Das Signal wurde in Matlab ausgewertet. Eine Fouriertransformation entlang der Frequenzkodierachse erzeugte Linienprofile. Gemittelte Zeitverläufe wurden für den gesamten aufgenommenen Kortex sowie für einzelne Schichten erstellt, wobei die ersten 20 Akquisitionen in jeder Wiederholung sowie die erste Wiederholung verworfen wurden, da sich das Gleichgewicht der GE-Sequenz noch nicht eingestellt hatte.

An die ansteigende Flanke der BOLD-Zeitverläufe wurde im Bereich von 20 % bis 80 % des Maximums ein linearer Fit angepasst und dessen Schnittpunkt mit dem Ruhesignal berechnet, um den Startpunkt der BOLD-Antwort zu erhalten. Steigung und y-Achsenabschnitt wurden mit 95 %-Konfidenzintervallen berechnet, die für die Bestimmung des Fehlers genutzt wurden. Dafür wurde mit der minimalen Steigung und dem maximalen y-Achsenabschnitt der minimale Startpunkt berechnet und dessen Abweichung vom Schätzwert des Startpunktes als Fehler angegeben. Entsprechend wurde auch der maximale Startpunkt bestimmt.

Results

Es konnten zuverlässig BOLD-Antworten mit 50 ms-Zeitauflösung auf elektrische Vorderpfotenstimulation (SNR=130-390) und

optogenetische Stimulation in S1 (SNR=140-470) aufgenommen werden.

In 13/22 Messungen waren SNR und die Amplitude der BOLD-Antwort groß genug, um diese auch in einzelnen Schichten zu beobachten, wie in Fig. 1 zu sehen. Dabei wurden immer zwei aufeinander folgende Messpunkte zusammengefasst, sodass eine Zeitauflösung von 100 ms vorlag. Das höchste BOLD-Signal wurde meist in Schicht 1 gesehen. In 5/13 Fällen jedoch wurde das größte Signal in Schicht 4 oder 5 beobachtet.

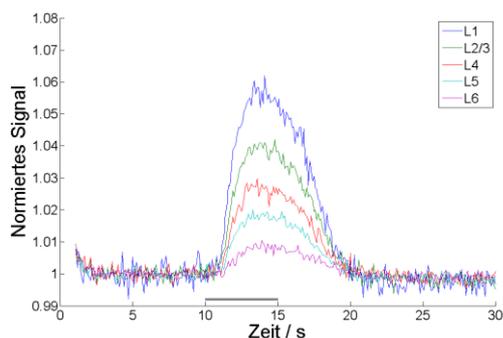


Fig. 1: Ein BOLD-Zeitverlauf auf optogenetische Stimulation in 100 ms Schritten in den einzelnen Schichten des Kortex. Das maximale Signal (6 %) ist in Schicht 1 (L1) zu sehen.

In 4 Tieren konnte der Startpunkt der BOLD-Antwort auf optogenetische und elektrische Stimulationen mit einem Fehler von weniger als 30 % bestimmt werden. In 3/4 Tieren zeigte sich ein Trend zu einem schnelleren Startpunkt für optogenetische Stimulation wie in Fig. 2 zusehen.

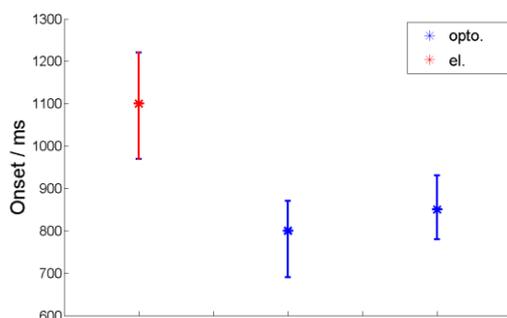


Fig. 2: Startpunkt (Onset) der BOLD-Antwort auf optogenetische (blau) und elektrische (rot) Stimulation in einem Tier.

Weiterhin wurde das Post-stimulus-Verhalten der Zeitverläufe betrachtet. In 8/10 elektrischen und 5/13 optogenetischen Messungen wurde ein Post-stimulus undershoot beobachtet. In 5 (el.: 2, opto.: 3) Messungen war nicht nur ein einfacher Unterschwinger zu sehen, sondern eine Oszillation des Signals wie in Fig. 3.

Discussion

Mit der Line scanning-Methode konnten BOLD-Antworten mit hoher Zeitauflösung von 50 ms aufgenommen werden. Der Startpunkt der Antworten konnte mit einem linearen Fit bestimmt werden. In 3/4 Tieren zeigt sich ein Trend zum früheren Startpunkt bei optogenetischer Stimulation. Grund dafür könnte ein unterschiedliches Verhalten der hämodynamischen Antwort sein. Laufzeitunterschiede in den Nervenbahnen können bei 50 ms Zeitauflösung nicht aufgelöst werden.

Das BOLD-Signal konnte in einzelnen Schichten des Kortex mit 100 ms-Zeitauflösung analysiert werden. In 8/13 Messungen war die größte BOLD-Amplitude in Schicht 1 zu sehen, vermutlich da die großen Venen in der Hirnhaut stark zum Signal beitragen. In 5/13 Messungen war die größte Signaländerung in Schicht 4 oder 5 zu sehen, was auf eine verzögerte Reaktion der Venen hindeuten könnte.

In Messungen, die Oszillationen nach der Stimulationsphase zeigten, konnte dieses Verhalten in allen Schichten beobachtet werden, sodass Partialvolumeneffekte als Ursache ausgeschlossen werden können und ein physiologischer Effekt naheliegt.

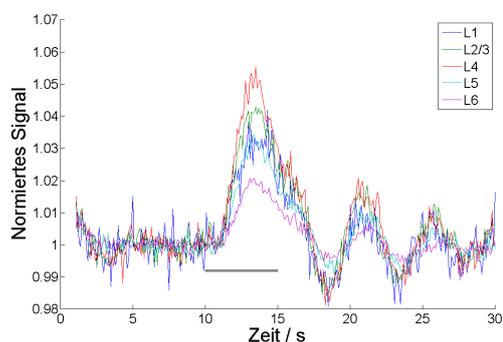


Fig. 3: Ein BOLD-Zeitverlauf auf elektrische Stimulation in 100 ms Schritten in den einzelnen Schichten des Kortex. Das maximale Signal (5,5 %) ist in Schicht 4 (L4) zu sehen. Die Oszillationen nach der Stimulationsphase sind in jeder Schicht zu sehen.

Conclusion

Mit der Line scanning-Methode konnten BOLD-Zeitverläufe mit 50 ms-Zeitauflösung erstellt werden. Die Ortsauflösung war ausreichend für eine schichtspezifische Analyse dieser Antworten. Die Methode ließ sich mit optogenetischen Methoden verbinden. Die Glasfaser direkt im aufgenommenen Areal störte die Messung nicht.

References

1. Xin. Y. Deciphering laminar-specific neural inputs with line-scanning fMRI. *Nature Med.* 2014;11:55-58.

Prädiktive Modelle bei Panikstörung und Agoraphobie (PD/AG) anhand funktioneller MRT (Interozeption): Abhängigkeit von der klinischen Definition des Therapieansprechens

J. Bode,^{1*} B. Pfleiderer,¹ A. L. Gerlach,² C. Konrad,^{3,4,5} U. Lueken,^{6,7} B. Straube,⁴ H.-U. Wittchen,⁶ A. Ströhle,⁸ A. Wittmann,⁸ T. Kircher,⁴ V. Arolt,³ D. Westphal⁶ und B. Sundermann¹

¹ Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

² Klinische Psychologie und Psychotherapie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland.

³ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland .

⁴ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland

⁵ Zentrum für Psychosoziale Medizin, Agaplesion Diakonieklinikum, Rotenburg, Deutschland

⁶ Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

⁷ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

⁸ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

* bodejens@t-online.de.

Abstract: Patients with PD/AG often perceive internal bodily sensations (interoception) more intensively. Aim of this study was to explore the influence of response criteria and modeling approaches on the success of multivariate prediction models based on an interoception-specific fMRI-paradigm. Aim of these models was to predict the response to cognitive behavioral therapy. Refined models with adjusted response criteria reached accuracies of up to 66.7% and therefore surpassed primarily tested models with conventional response criteria. However, results were still below clinical applicability.

Zusammenfassung: Patienten mit PD/AG nehmen oft innere Reize (Interozeption) wie ihren Herzschlag stärker wahr. Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der Kriterien für ein Therapieansprechen und des methodischen Vorgehens auf den Erfolg multivariater prädiktiver Modelle ausgehend von einer Interozeptions-fMRT zu explorieren. Ziel der Modelle war die Vorhersage des Erfolges einer kognitiven Verhaltenstherapie. Mit bis zu 66,7% Genauigkeit waren die angepassten Modelle erfolgreicher als die primär getesteten Modelle mit konventionellen klinischen Endpunkten, erreichten jedoch keine klinisch anwendbare Aussagefähigkeit.

Motivation

Neuartige multivariate diagnostische Klassifizierungen von fMRT-Daten könnten das Therapieansprechen bei psychischen Erkrankungen prognostizieren und eröffnen damit eine

Chance zur individuellen Therapieentscheidung. Ziel dieser Arbeit, war es, klinische und methodische Determinanten der Genauigkeit solcher Modelle ausgehend von globalen Aktivierungsmustern einer funktionellen MRT (Interozeption) zur Vorhersage des Ansprechens auf eine kognitive Verhaltenstherapie bei PD/AG zu explorieren.

Material und Methoden

Aus der fMRT-Substudie (n = 89) der Multicenter-Studie PANIC-NET (1) konnten 59 PD/AG-Patienten eingeschlossen werden.

Das Paradigma beruhte auf dem Zählen des eigenen Herzschlages (Schandry-Task (2)) (Interozeption I1, I2) und einer Kontrollbedingung, dem Zählen eines Klicklautes (Exterozeption E1, E2), jeweils in zwei Blöcken (2 Min.) à fünf Intervalle unterschiedlicher Länge (s. Abb. 1). Derselbe Klicklaut wurde auch in den interozeptiven Blöcken präsentiert. Einziger Unterschied zwischen beiden Blöcken war eine Aufmerksamkeitsfokussierung entweder nach innen oder außen.

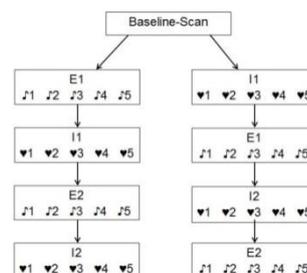


Abbildung 1: Interozeptions-Paradigma

Datenverarbeitung und statistische Modelle auf Ebene einzelner Probanden wurden mit

SPM5 berechnet („Interozeption“, „Interozeption > Exterozeption“). Die Klassifizierung erfolgte mithilfe der Toolbox MANIA zur voxelbasierten multivariaten Analyse von Aktivierungsmustern (3) und der dort integrierten SVM-Implementation aus LIBSVM (4).

Lineare Support Vector Machines (SVM) trennen Klassen mittels „Kernel-Trick“ in einem höherdimensionalen linearen Raum mit einer Hyperebene. Die rücktransformierte Hyperebene bildet die Entscheidungsfunktion für neue Daten (Abb. 2).

Die Einteilung der Probanden in die Gruppen Responder oder Non-Responder erfolgte zunächst konventionell über eine Abnahme des HAMA-Wertes (Hamilton Scale for Anxiety) von 50% im Verlauf der Therapie.

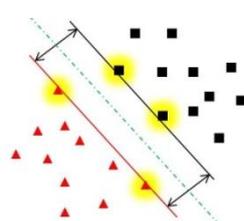


Abbildung 2: Funktionsweise einer SVM: Support Vectors (gelb) definieren die Klassen. Die SVM bildet den größtmöglichen Abstand (Pfeile) in dessen Mitte die separierende Hyperebene (grün) verläuft (mod. (5)).

Für beide Kontraste wurden jeweils Klassifizierungen mit einer Maske (nur graue Substanz) ohne weitere automatische Feature Selection (FS), mit t-Test-basiertem Filter und mit Recursive Feature Elimination (RFE) mittels Kreuzvalidierung (LOOCV) evaluiert. Weitere lokalisatorische Vorannahmen gingen in die Modelle nicht ein.

Neben Maske, Auflösung und SVM-Parametern wurde explorativ der Einfluss eines für die Interozeption spezifischeren Antwortkriteriums (Abnahme des subjektiven Angstempfindens unmittelbar nach wiederholter Interozeptions-Exposition während einer Verhaltenstherapie) explorativ untersucht. Darüber hinaus wurden künstlich Subgruppen mit erhöhter Trennschärfe (Ausschluss von Patienten mit HAMA-Abnahme von $\pm 12.5\%$ um die ursprüngliche Schwelle) gebildet, um die generelle Eignung von Paradigma und Modellierungsansatz unter solchen vereinfachten Bedingungen explorativ einzuschätzen.

Resultate

Die Referenzmodelle für die Interozeptionsbedingung zeigten jeweils eine Genauigkeit von 39,0%, für den differentiellen Kontrast Interozeption > Exterozeption von 39,0 bis 54,2%. Explorative Ansätze konnten die Genauigkeit auf maximal 66,7% (geschärfte Gruppen, Maske für subkortikale graue Substanz, t-Filter) bzw. 56,7% (verändertes Antwortkriterium bezogen auf die interozeptive Symptomatik, RFE) verbessern.

Diskussion

Diese Analysen mit explorativ optimierten Modellen und unter vereinfachten Bedingungen (Subgruppen mit erhöhter Trennschärfe) zeigen, dass die multivariate Klassifizierung anhand der Interozeptions-fMRT kein klinisch einsetzbares Verfahren darstellt. Auch wenn keine klinisch anwendbare diagnostische Genauigkeit erreicht wird, deutet die Subgruppenanalyse an, dass die klinischen Responsekriterien die Trennschärfe entscheidend beeinflusst. Resultate für das Interozeptions-spezifische Antwortkriterium verdeutlichen, dass fMRT-Paradigma und klinische Symptomatik aufeinander abgestimmt werden sollten.

Angst-Konditionierung (im gleichen Patientenkollektiv) während der fMRT lieferten in einer Vorgängerstudie deutlich bessere und signifikante Ergebnisse (6). Diese Paradigmen scheinen für eine Prädiktion des Therapieerfolges besser geeignet zu sein als das verwendete Interozeptions-Paradigma, womöglich da die behaviorale Exposition auf den Prinzipien der Furchtkonditionierung und -extinktion aufbaut.

Schlussfolgerung

Auch unter Optimierung von Methodik und klinischen Responsekriterien erreicht die prätherapeutische Interozeptions-fMRT keine klinisch ausreichende diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage des individuellen Erfolges einer KVT.

Referenzen

1. Arolt V, Zwanzger P, Ströhle A, Hamm A, Gerlach A, Kircher T, Deckert J. Das Forschungsnetzwerk PANIC-NET—Von einem besseren Verständnis neurobiologischer Mechanismen der Furchtregulation zu effektiverer psychotherapeutischer Behandlung in der Praxis. *PPmP-Psychotherapie-Psychosomatik· Medizinische Psychologie* 2009;59(03/04):124-131.
2. Schandry R. Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology* 1981;18(4):483-488.
3. Grotegerd D, Redlich R, Almeida JR, Riemenschneider M, Kugel H, Arolt V, Dannlowski U. MANIA—A pattern classification toolbox for neuroimaging data. *Neuroinformatics* 2014;12(3):471-486.
4. Chang C-C, Lin C-J. LIBSVM: A library for support vector machines. *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)* 2011;2(3):27.
5. Fung G, Stoessel J. SVM feature selection for classification of SPECT images of Alzheimer's disease using spatial information. *Knowledge and Information Systems* 2007;11(2):243-258.
6. Hahn T, Kircher T, Straube B, Wittchen H-U, Konrad C, Ströhle A, Wittmann A, Pfeleiderer B, Reif A, Arolt V, Lueken U. Predicting treatment response to cognitive behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia by integrating local neural information. *JAMA psychiatry* 2015;72(1):68-74.

Diffusion und Dephasierung auf der Alveolar-Oberfläche

L.R. Buschle,^{1*} F.T. Kurz,^{1,2} und C.H. Ziener¹

¹ Radiologie E010, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland.

² Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland.

*Kontakt: l.buschle@dkfz-heidelberg.de

Abstract: In lung tissue, the susceptibility difference between air-filled alveoli and surrounding tissue causes a strong dephasing of spin-bearing particles. Due to diffusion effects, the particles experience an averaged magnetic field. Thus, the total magnetization decays slowly. The interplay of diffusion and susceptibility effects is described by the Bloch-Torrey equation that is solved for the local magnetization on the surface of alveoli. The analytical solution of the free induction decay is compared to *in vivo* measurements in human lung tissue.

Zusammenfassung: Im Lungengewebe sorgt der Suszeptibilitätsunterschied zwischen luftgefüllten Alveolen und dem umgebenden Gewebe für eine schnelle Dephasierung der Spin-tragenden Teilchen. Unter dem Einfluss der Diffusion erfahren die Teilchen jedoch ein gemittelt Magnetfeld, sodass die Dephasierung verlangsamt wird. Zur Quantifizierung dieses Zusammenspiels von Diffusion und Suszeptibilitätseffekten wird die Bloch-Torrey-Gleichung auf der Alveolar-Oberfläche gelöst. Die erhaltene analytische Lösung des freien Induktionszerfalls wird mit *in vivo* Messungen in menschlichem Lungengewebe verglichen.

Motivation

Der Suszeptibilitätsunterschied zwischen luftgefüllten Alveolen und dem umgebenden Gewebe verursacht mikroskopische Magnetfeldinhomogenitäten, die eine schnelle Dephasierung der lokalen Magnetisierung verursachen. Durch die Diffusion der Spin-tragenden Teilchen um die Feldinhomogenitäten wird das erfahrene Magnetfeld gemittelt, sodass sich die Dephasierung verlangsamt.

Der freie Induktionszerfall, der durch Diffusions- und Suszeptibilitätseffekte bestimmt ist, wird korrekt durch die Bloch-Torrey-Gleichung vorhergesagt. Somit lassen sich aus *in vivo* Messungen im menschlichen Lungengewebe mikroskopische Gewebeparameter bestimmen, wie zum Beispiel den Alveolar-Radius. Dadurch kann die quantitative Diagnose von Lungenemphysemen und Lungenfibrose verbessert werden.

Methoden

Es wird eine kugelförmige Alveole mit Radius R betrachtet. Spin-tragende Teilchen befinden sich auf der Oberfläche der Alveole. Der Positionsvektor \vec{r} wird in Kugelkoordinaten beschrieben $\vec{r} = (r, \theta, \phi)$, wobei die z -Achse in Richtung des statischen Magnetfelds B_0 orientiert ist. Durch den Suszeptibilitätsunterschied $\Delta\chi$ zwischen den Alveolen und dem umliegenden Gewebe wird auf der Alveolar-Oberfläche ein lokales magnetisches Dipolmoment der Form

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

erzeugt [1]. Die Stärke des Dipolmoments ist dabei als $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi / 3$ gegeben, mit dem gyromagnetischen Verhältnis γ . Der Einfluss der Diffusion der Spin-tragenden Teilchen um die Alveole ist durch den Diffusionskoeffizienten D und die Diffusionszeit τ charakterisiert:

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

Die lokale Magnetisierung wird unter dem Einfluss von Diffusion durch die Bloch-Torrey-Gleichung beschrieben [2]:

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

Dabei wird die transversale lokale Magnetisierung zu einer komplexen Größe summiert: $m(\theta, t) = m_x(\theta, t) + im_y(\theta, t)$. Der freie Induktionszerfall $M(t)$ ergibt sich als Superposition der lokalen Magnetisierung über die Kugeloberfläche:

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

Ergebnisse

Zur Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung wird eine Entwicklung nach Eigenfunktionen gewählt:

$$m(x, t) = \sum_{k=0}^{\infty} c_k \Theta_k(x) e^{-\kappa_k \frac{t}{\tau}}, \quad (5)$$

mit der Substitution $x = \cos(\theta)$. Die Eigenfunktionen $\Theta_k(x)$ und Eigenwerte κ_k erfüllen dabei die Eigenwertgleichung:

$$\left[[1 - x^2] \frac{\partial^2}{\partial x^2} - 2x \frac{\partial}{\partial x} - i\tau\delta\omega[3x^2 - 1] \right] \Theta_k = -\kappa_k \Theta_k \quad (6)$$

Durch Vergleich mit der Sphäroid-Differentialgleichung ergeben sich die Eigenwerte und Eigenfunktionen als:

$$\Theta_k(x) = \sqrt{\frac{4k+1}{2}} PS_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, x) \quad (7)$$

$$\kappa_k = \lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}) + 2i\tau\delta\omega, \quad (8)$$

wobei die Bezeichnung der Sphäroidfunktionen und Sphäroideigenwerte nach [3] erfolgt. Die Sphäroideigenwerte sind in Abb. 1 in Abhängigkeit des Parameters $\tau\delta\omega$ dargestellt.

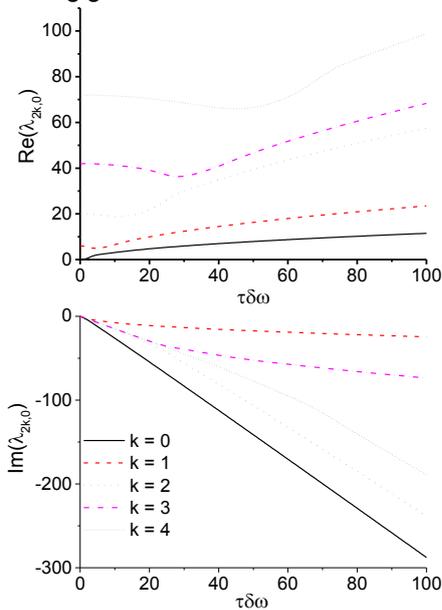


Abb. 1: Realteil und Imaginärteil des Eigenwertspektrums. Im Motional-Narrowing-Grenzfall $\tau\delta\omega \rightarrow 0$ nehmen die Eigenwerte $\lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}) = 2k[2k+1]$ an [3].

Die Koeffizienten c_k ergeben sich in dieser Entwicklung als:

$$c_k = \int_{-1}^{+1} dx \Theta_k(x) = \sqrt{2[4k+1]}(-1)^k \times PS_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, 0) S_{2k,0}^{(1)}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}, 1). \quad (9)$$

Nach Gl. (4) folgt somit für den freien Induktionszerfall:

$$M(t) = \frac{e^{-2i\delta\omega t}}{2} \sum_{k=0}^{\infty} c_k^2 e^{-\lambda_{2k,0}(\sqrt{3i\tau\delta\omega}) \frac{t}{T}} \quad (10)$$

Zur experimentellen Verifikation der theoretischen Ergebnisse wurde der freie Induktionszerfall im menschlichen Lungengewebe mit einer PRESS-Sequenz in einem $(15\text{mm})^3$ großen Voxel gemessen und mit dem erwarteten freien Induktionszerfall verglichen (siehe Abb. 2). Insbesondere für kurze Zeiten zeigt sich dabei eine große Übereinstimmung.

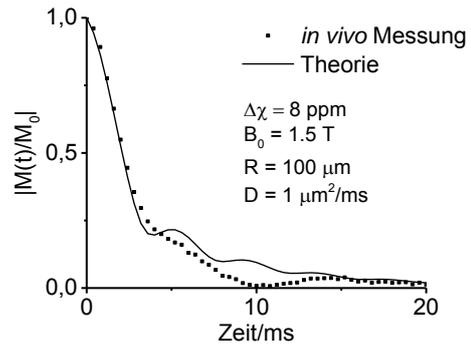


Abb. 2: Vergleich von *in vivo* Messung im menschlichen Lungengewebe in Inspiration mit theoretischen Vorhersagen. Die theoretischen Vorhersagen beschreiben den freien Induktionszerfall in der Lunge insbesondere für kurze Zeiten sehr gut.

Diskussion

Die luftgefüllten Alveolen sorgen im Lungengewebe für einen großen Suszeptibilitätsunterschied zum umliegenden Gewebe, sodass Spin-tragende Teilchen auf der Alveolar-Oberfläche eine winkelabhängige Larmorfrequenz erfahren. Durch den zusätzlichen Einfluss der Diffusion wird diese Larmorfrequenz gemittelt, wodurch die Dephasierung verlangsamt wird.

Die mathematische Quantifizierung dieser Effekte im peripheren Lungengewebe erfolgt durch die Bloch-Torrey-Gleichung. Zur Lösung dieser Gleichung ist eine Entwicklung der lokalen Magnetisierung nach Eigenfunktionen von $D\Delta - i\omega$ anwendbar. Dadurch lassen sich die lokale Magnetisierung und der freie Induktionszerfall als unendliche Summe von Sphäroidfunktionen darstellen.

Beim Vergleich des berechneten freien Induktionszerfalls mit experimentellen Messungen im menschlichen Lungengewebe zeigt sich insbesondere für kurze Zeiten eine sehr gute Übereinstimmung. Für lange Zeiten weisen zudem beide Kurven deutliche Abweichungen von einem monoexponentiellen Zerfall auf (siehe Abb. 2) [4]. Der Vergleich von *in vivo* Messungen mit theoretischen Ergebnissen nach Gl. (10) erlaubt es somit prinzipiell den Alveolar-Radius R zu bestimmen. Dadurch kann die Diagnose von Lungenemphysemen oder Lungenfibrose verbessert werden [1].

Referenzen

- [1] Cutillo AG, Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.;1996.
- [2] Torrey HC, Phys. Rev. 1956;104:563–565.
- [3] Meixner J, Schäfke FW, Berlin Heidelberg: Springer Verlag;1954.
- [4] Mulkern R *et. al.* Concepts Magn. Reson. Part A 2014;43A:29–53.

Die Verarbeitung von Belohnungsstimuli bei unipolarer Depression und bipolarer Störung: eine fMRT-Studie

Katharina Dohm^{1*}, Ronny Redlich¹, Dominik Grotegerd¹, Nils Opel¹, Pienie Zwitserlood² Harald Kugel³ und Udo Dannlowski¹

¹ Abteilung für Translationale Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

² Institut für Psychologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland

³ Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Abstract:

A main research objective of the present study is to directly compare Unipolar Depression (UD) and Bipolar Disorder (BD) with respect to reward processing. The groups could be differentiated in that patients with BD showed a decreased activation of reward associated regions (e.g. Nucleus accumbens, NAcc), in the reward condition, compared with patients with UD. These results may help to refine the understanding of neural correlates of reward processing in both disorders.

Motivation

Eine Unterscheidung der Bipolaren Störung (BD) von einer Major Depression (UD) stellt noch immer eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Die Identifikation von neurobiologischen Markern zur Differenzierung beider Erkrankungen ist daher bedeutsam und erscheint vielversprechend, insbesondere wenn Patienten im Zustand einer depressiven Episode aufgenommen werden. Diese vorliegende Querschnittsstudie vergleicht die neuronale Aktivität des Belohnungssystems direkt zwischen beiden Gruppen.

Material und Methode

Untersucht wurden 33 Patienten mit Major Depression, 33 Patienten mit Bipolarer Störung und 34 gesunde Kontrollprobanden (HC). Neuronale Belohnungsprozesse wurden anhand eines Karten-Rate-Paradigmas mittels fMRT untersucht. Es wurde eine 3x2 ANOVA mit den Faktoren Gruppe und Bedingung (Belohnung>Kontrolle, Verlust>Kontrolle) durchgeführt, dabei wurde der Nucleus Accumbens als ROI ausgewählt. Darüber hinaus wurde eine Whole-Brain-Analyse durchgeführt. Schließlich wurde die Beziehung zwischen dem NAcc und anderen Hirnregionen in einer funktionellen Konnektivitätsanalyse näher untersucht.

Ergebnisse

Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Aktivität bei der Belohnungsverarbeitung im Nucleus Accumbens (NAcc) bei HC im Vergleich zu BD und UD. Die Whole-Brain-Analyse ergab in der Belohnungsbedingung eine reduzierte Aktivität des NAcc, Caudatus Nucleus, Thalamus, Putamen, der Insula und in präfrontalen Arealen bei BD im Vergleich zu UD. Die Konnektivitätsanalyse zeigte eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen NAcc und dem Area tegmentalis ventralis bei UD verglichen mit HC.

Diskussion & Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie tragen zur Klärung des Verständnisses neuronaler Belohnungsprozesse beider Störungen bei. Auch wenn die Unterscheidung im klinischen Alltag weiterhin schwierig bleibt, so konnte gezeigt werden, dass beide Erkrankungen mit verschiedenen Mustern neuronaler Aktivität assoziiert sind. Gleichzeitig geben die Ergebnisse Hinweise über die neuronale Grundlage der Anhedonie, einem der Leitsymptome depressiver Episoden.

PET Attenuation Correction for Flexible MRI Surface Coils in PET/MRI Using the Microsoft Kinect

Lynn J. Frohwein^{1*}, Mirco Heß¹, Florian Büther² und Klaus P. Schäfers¹

¹ European Institute for Molecular Imaging (EIMI), University of Münster, Münster, Germany

² Department of Nuclear Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany

*frohwein@uni-muenster.de

Abstract: We present a method to detect the position and shape of flexible MRI surface coils for the accurate attenuation correction of PET data in PET/MRI using the Kinect depth camera. Depth data of the coil placed on top of the patient's chest is acquired just before the actual scanning routine. Using the Kinect-derived coil position and shape, a CT template μ -map of the coil is warped and positioned into the patient-specific μ -map. This μ -map is used for the PET reconstruction.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wird eine Methode zur Positions- und Formdetektion von flexiblen MRT-Oberflächenspulen mithilfe einer Kinect-Tiefenkamera zur Schwächungskorrektur von PET-Daten in der PET/MRT-Bildgebung vorgestellt. Dazu werden bei ausgefahrenem Patiententisch Tiefendaten von der Spule, die auf dem Patienten platziert liegt, aufgenommen. Im Postprocessing werden die Form und die Position der Spule detektiert. Eine vorher aufgenommene CT-basierte Schwächungsmappe wird entsprechend dieser Informationen transformiert und in die Patienten-Schwächungsmappe platziert, welche dann für die PET-Rekonstruktion genutzt werden kann.

Motivation

The attenuation correction of PET data in PET/MRI hybrid imaging is an essential step in quantitative PET imaging, yet still a challenging task. PET/MRI scanners usually derive the patient-specific attenuation map through segmentation of the MRI data. On the other hand, CT-based hardware attenuation maps for the rigid hardware (patient table, head/neck coils, etc.) being present in the PET field-of-view (FOV) are provided by the manufacturers. Attenuation maps for flexible RF surface coils are not included in the PET attenuation correction. Due to the large inter-patient variability, it is challenging to reliably place a respective template attenuation map to the actual PET data. Nevertheless, 511 keV photon attenuation caused by the plastic housing and electronic parts of these coils is considerably large and has to be taken into account (1).

There are different methods to achieve this goal. The most reliable method is to acquire a template CT dataset from which an appropriate attenuation map can be calculated. The correct placement of this attenuation map can be accomplished using MRI-visible markers on the surface of the coil. The marker positions can then be detected by acquiring a dedicated high-resolution MRI scan. This way, the template CT can be registered to the MR data. However, the patient's distress is increased due to the substantially prolonged scan time.

In this feasibility study, an alternative method for the detection of shape and position of flexible MRI surface coils with the help of the Microsoft Kinect depth camera is presented.

Materials and Methods

All PET/MRI scans were performed on a Siemens Biograph mMR. In this work, a 32-channel flexible surface coil was used. The coil is not optimized towards 511 keV attenuation and, thus, not licensed for the combined PET/MR imaging. It consists of a posterior part which is straightened and fixed in a foam pad, and an anterior part being flexible in position and shape. Using the coil in PET/MRI requires an accurate incorporation of a respective attenuation map to the PET reconstruction. For this purpose, the flexible anterior coil is equipped with 15 cod liver oil markers visible in MRI, Kinect and CT. First, a CT scan of the two coil parts is performed. From this CT data the respective attenuation values are calculated with a bilinear conversion scheme (2). The marker positions are determined manually.

Shape and position of the coil are determined with the help of the Microsoft Kinect depth camera. The Kinect uses an infrared pattern being projected onto the object and an associated CMOS sensor to create depth information. The shape and distortion of the infrared pattern caused by the imaged object is compared to an internal ideal pattern. This way, depth information can be calculated.

For the experiments, a cylindrical Germanium-68 phantom is placed on top of the posterior part of the coil. The anterior part is, in turn,

placed on top of the phantom. The Kinect camera is placed at the feet end of the patient table with an aerial view on the table, as shown in Fig. 1 (~ 2 m distance to coil). Just before the actual PET/MRI scan, Kinect depth data of the coil on the patient table is acquired as a snapshot.

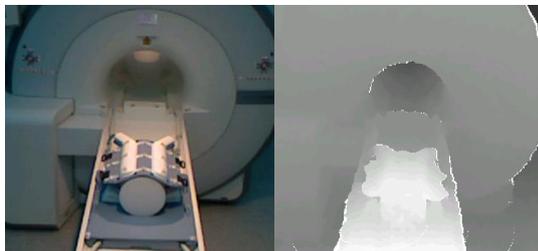


Fig. 1: RGB and depth image acquired by the Kinect camera (markers are visible in RGB image)

In the post processing, the marker positions (in real world coordinates) are determined manually from the RGB image and the corresponding depth data. The marker positions are used to model the shape of the coil. Marker positions determined from CT are then registered to the Kinect-derived marker positions in two steps: the first step is a rigid registration to achieve a rough alignment of both sets of marker points, a second step is the non-rigid registration using a 3D thin-plate splines algorithm. This way, the template CT can be warped to the actual shape of the coil during the PET/MRI scan. With the help of a reference point placed at the head coil mount of the patient table the Kinect coordinates can be transformed into scanner coordinates. The CT template can then be placed according to the Kinect-derived marker positions. Finally, a PET reconstruction with an attenuation map including the flexible coil is performed and compared to the attenuation corrected PET using the scanner-derived attenuation map not including the coil attenuation with ROI analysis.

Results

The marker positions in relation to the patient table can be detected using the Kinect camera with an accuracy of about 10 mm in depth and 3 mm in x/y direction (at a distance of 2 m to the object). Furthermore, the positions of the markers also accurately model the shape of the coil during the PET/MRI scan. The Kinect-derived marker positions are in close accordance to the positions determined from an additionally acquired MRI scan. The warping of the CT template also showed results matching the real shape of the coil during the PET/MRI scan. Using the Kinect-derived shape and position information yields a reasonable placement of the coil attenuation map into the patient/object-specific attenuation map. A PET

reconstruction using this new attenuation map shows a homogenization of the phantom activity distribution (decrease of the rel. std. of 4%) as well as an overall increase of the PET values (ROI means of 2261 Bq/ml w/o coil μ -map \rightarrow 3428 Bq/ml w/ coil μ -map). Furthermore, the corrected PET data show increased accordance to PET data acquired without the coil present in the PET-FOV.



Fig. 2: PET AC w/o coil μ -map (left), comb. human- and coil μ -map (center), PET AC w/ comb. μ -map (right), ROIs (red)

Discussion

Since the manual selection of the marker positions is one essential step in the method, an accurate calibration of the Kinect camera is required. The attenuation correction including the coil attenuation map yields satisfying results regarding the homogenization of the phantom activity. However, the PET signal seems to be overcorrected using the new attenuation map. This can be due to the conversion of the attenuation values from CT Hounsfield Units currently not including metal attenuation values. As the Kinect data is acquired as a snapshot, the overall scan time is not prolonged. A high-resolution MRI scan substantially increasing the overall scan time is not required. A possible improvement of the method is to remove the markers and use the surface information from the Kinect data to place and warp the coil.

Conclusion

With the proposed method it is possible to determine the shape and the position of flexible MRI RF surface coils. This offers the possibility of including respective coil attenuation maps into the native attenuation map of a PET/MRI scan.

References

1. Eldib, M., et al. Attenuation correction for flexible magnetic resonance coils in combined magnetic resonance/positron emission tomography imaging. *Invest Radiol.* 2014; 49:63-69.
2. Carney, J P J., et al. Method for transforming CT images for attenuation correction in PET/CT imaging. *Med Phys.* 2006; 33:976-983.

Verminderte interhemisphärische funktionelle Konnektivität bei Patienten mit Depression

Marco Hermesdorf^{1*}, Benedikt Sundermann², Klaus Berger¹, Bettina Pfeleiderer², Heike Wersching¹

¹ Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

² Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

* Marco Hermesdorf

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster. E-mail: hermesdorf@uni-muenster.de

Abstract: We aimed to investigate differences in resting-state interhemispheric functional connectivity between patients with depression and healthy controls. In the current study, 461 controls and 368 patients with major depressive disorder were compared on interhemispheric functional connectivity by the method of voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC). We detected depression-related clusters of reduced VMHC in the superior temporal gyrus, insula and precuneus. These regions are of particular importance for affective disorders as these regions are implicated in emotion processing.

Zusammenfassung: Die vorliegende Studie untersuchte interhemisphärische funktionelle Konnektivität bei Patienten mit unipolarer Depression und bei Kontrollprobanden. Dazu wurden resting-state fMRI Datensätze von 461 Kontrollprobanden sowie von 368 Patienten mit Depression anhand der Methoden der voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC) verglichen. Bei Patienten mit Depression zeigte sich eine verminderte interhemisphärische Synchronität im Gyrus temporalis superior, der Inselrinde und im Precuneus, also in Regionen die eine bedeutende Rolle bei affektiven Prozessen, insbesondere der Emotionsverarbeitung einnehmen.

Einleitung

Kürzlich publizierte Studien zeigten eine mittels resting-state fMRI erfasste Veränderung funktioneller Ruhenetzwerke bei Patienten mit Depression (1). Derartige Ruhenetzwerke sind mehrheitlich symmetrisch über beide Hirnhemisphären verteilt (2).

Wenige kleine Studien mit einem Fokus auf behandlungsresistenten sowie schwer ausgeprägten depressive Erkrankungen konnten darüber hinaus zeigen, dass Patienten mit Depression eine verminderte interhemisphärische funktionelle Konnektivität (voxel-mirrored homotopic

connectivity, VMHC) primär in medial okzipitalen und parietalen Regionen aufwiesen (3,4), entsprechend einer geringeren Synchronität der Ruheaktivität beider Hirnhemisphären. Ziel der vorliegenden Studie war es, potentielle Unterschiede hinsichtlich der interhemisphärische Konnektivität zwischen repräsentativen Kontrollprobanden und Patienten mit unipolarer Depression heterogener Schweregradausprägung zu untersuchen. Im Hinblick auf frühere Studien war primär eine Verringerung der interhemisphärischen Konnektivität zu erwarten.

Material und Methoden

Die Probanden für die vorliegende Untersuchung wurden im Rahmen der BiDirect Studie (5) rekrutiert. Probanden mit nicht-depressiven psychiatrischen oder neurologischen Komorbiditäten wurden für die vorliegende Studie ausgeschlossen. Ebenso wurden Kontrollprobanden mit einem positiven Screening oder einer vormalig diagnostizierten Depression ausgeschlossen. Die finale Stichprobe beinhaltete 368 Patienten mit einer unipolaren Depression sowie 461 Kontrollprobanden. Die Acquisition der T2*-gewichteten EPI Bilddaten erfolgte auf einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen (Intera, Philips) mit den folgenden Parametern: TR: 3000 ms, TE: 38 ms, Anregungswinkel: 90°, 72 Volumina, Matrix: 64 × 64, FOV = 230 × 230 mm², 36 axiale Schichten, Voxelgröße: 3.6 × 3.6 × 3.6 mm³. Die Vorverarbeitung der Daten erfolgte mit REST 1.8 und SPM8, basierend auf Matlab R2010a. Die Bilddaten wurden korrigiert hinsichtlich Kopfbewegungen und potentiell störender Signale aus weißer Substanz und Liquor, Bandpass gefiltert (0.01 – 0.08 Hz) und auf ein MNI Referenzgehirn normalisiert. Die Bilddaten wurden geglättet mit einem Kernel von 6 mm FWHM. Zur Berechnung der interhemisphärischen Konnektivität (VMHC) wurde der Signalverlauf eines jeden Voxels mit dem Signalverlauf des

Hermesdorf *et al.*, Verminderte interhemisphärische funktionelle Konnektivität bei Patienten mit Depression.

gegenüberliegenden Voxels in der anderen Hemisphäre korreliert.

Die resultierenden Bilddaten wurden mittels zweiseitiger *t*-tests zwischen den beiden Kohorten verglichen, nach adjustierung für Alter, Bildung und Geschlecht. Zur Korrektur hinsichtlich multipler Vergleiche wurde mittels AlphaSim eine Monte Carlo Simulation durchgeführt. Eine minimale Clustergröße von 97 Voxel (single voxel: $p < 0.01$) wurde festgelegt, um ein globales Signifikanzniveau von $p = 0.05$ aufrecht zu erhalten.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen ausschließlich Areale mit signifikant verminderter interhemisphärischer Konnektivität bei Patienten mit Depression im Vergleich zu Kontrollprobanden. Diese beziehen sich auf ein Cluster, welches den Gyrus temporalis superior und die Inselrinde umfasst (Clustergröße: 168 voxel, Peak MNI-Koordinaten: $X = \pm 48$, $Y = 8$, $Z = -14$), sowie ein Cluster im Precuneus (Clustergröße: 112 voxel, Peak MNI-Koordinaten: $X = \pm 6$, $Y = -72$, $Z = 46$).

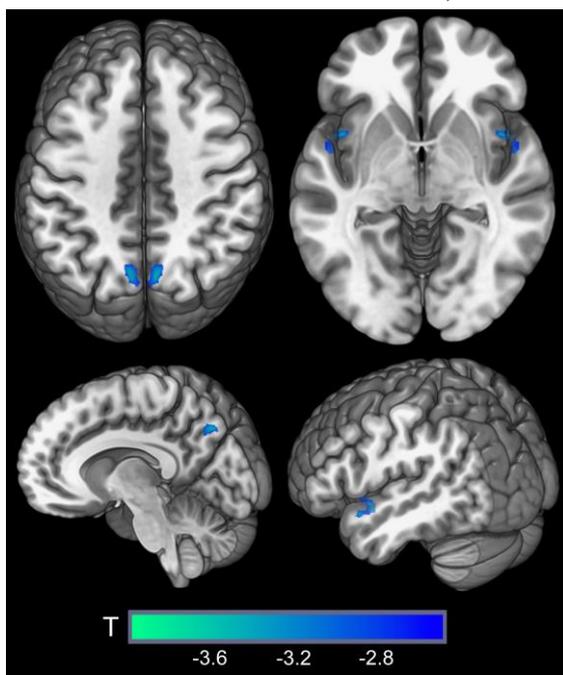


Fig. 1: Mit Depression assoziierte Verminderung der interhemisphärischen Konnektivität im oberen temporalen Gyrus, der Inselrinde und im Precuneus.

Diskussion und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen und erweitern Erkenntnisse aus früheren Studien zur interhemisphärischen Konnektivität bei Patienten mit depressiven Erkrankungen. Der Precuneus nimmt unter anderem eine besondere Rolle bei der Bewertung sozialer Prozesse ein und ist, im

Zusammenspiel mit der Inselrinde, bei Emotionsprozessen beteiligt (6). Der Gyrus temporalis superior wird darüber hinaus mit Belohnungs- und Lernprozessen assoziiert (7).

Die vorliegenden Ergebnisse liefern weitere Anhaltspunkte für eine veränderte neurophysiologische Architektur bei Patienten mit depressiven Erkrankungen. Regionen mit verminderter interhemisphärischer Synchronität könnten potentielle Zielregionen hinsichtlich experimenteller Ansätze zur diagnostischen Klassifizierung depressiver Erkrankungen mittels resting-state fMRT (8) sein.

Förderung

Diese Arbeit wurde gefördert durch Zuwendungen (FZK: 01ER1205, 01ER0816) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).

Referenzen

1. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, Yao S. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naive major depression patients. *Biol. Psychiatry* 2012;71:611–7.
2. Smith S, Fox P. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009;106:13040–5.
3. Guo W, Liu F, Xue Z, Gao K, Liu Z, Xiao C, Chen H, Zhao J. Decreased interhemispheric coordination in treatment-resistant depression: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 2013;8:e71368.
4. Wang Y, Zhong S, Jia Y, Zhou Z, Wang B, Pan J, Huang L. Interhemispheric resting state functional connectivity abnormalities in unipolar depression and bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2015;17:486–495.
5. Teismann H, Wersching H, Nagel M, Arolt V, Heindel W, Baune BT, Wellmann J, Hense H-W, Berger K. Establishing the bidirectional relationship between depression and subclinical arteriosclerosis - rationale, design, and characteristics of the BiDirect Study. *BMC Psychiatry* 2014;14:174.
6. Cabanis M, Pyka M, Mehl S, et al. The precuneus and the insula in self-attributional processes. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2013;13:330–45.
7. Paulus MP, Feinstein JS, Leland D, Simmons AN. Superior temporal gyrus and insula provide response and outcome-dependent information during assessment and action selection in a decision-making situation. *Neuroimage* 2005;25:607–15.
8. Sundermann B, Olde lütke Beverborg M, Pfeleiderer B. Toward literature-based feature selection for diagnostic classification: a meta-analysis of resting-state fMRI in depression. *Front. Hum. Neurosci.* 2014;8:1–12.

Respiratory Motion Model Based on Orthogonal MRI Slices

Mirco Heß^{1*}, Lynn J. Frohwein¹, Florian Büther² und Klaus P. Schäfers¹

¹ European Institute for Molecular Imaging (EIMI), University of Münster, Münster, Germany

² Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Münster, Münster, Germany

* mirco.hess@uni-muenster.de

Abstract: In this work we present a novel approach for forming precise motion models to correct PET data in combined PET/MRI. It is based on the combination of few sagittal and many high-resolution coronal 2D MRI image slices. While the former are acquired with high temporal resolution as prerequisite for capturing respiratory motion, the latter are assigned to different breathing phases in post-processing. By decoupling the acquisition process from forming the model, we bypass the necessity to obtain volumes in almost real-time.

Zusammenfassung: Wir beschreiben ein neues Verfahren zur Erstellung von präzisen Modellen für die Bewegungskorrektur von PET-Daten im Kontext PET/MRT. Es basiert auf der Kombination von wenigen sagittalen, mit vielen hochauflösenden, koronalen 2D-MRT-Schichten. Erstere werden mit hoher Zeitauflösung akquiriert, um die Respirationsbewegung von Patienten korrekt erfassen zu können. Die koronalen Bilder werden den daraus abgeleiteten Atemphasen erst im Post-processing zugeordnet. Weil die Modellbildung von der Aufnahme entkoppelt ist, müssen die hochauflösenden Bilder nicht in Echtzeit aufgenommen werden.

Motivation

Respiratory and cardiac motion combined with elongated scanning times in the range of minutes in PET lead to unwanted blurring effects in reconstructed images.

Respiratory gating is commonly used to overcome this limitation by dividing the PET raw data into a series of subsets resulting in motion-reduced images. Typically, the images of different breathing phases are registered to a reference phase in order to obtain a single sharp image with full statistics. In this work we aim to provide a motion model based on the anatomical information provided by MRI in combined PET/MRI scanners. Thus, the motion between breathing phases can be estimated based on high-resolution MRI data instead of PET images with potentially poor statistics. The proposed model is based on the post-processing combination of few sagittal 2D slices with high temporal resolution and many

coronal 2D slices with small spacing between them to meet the model's requirements in form of high temporal and spatial resolution.

Materials and Methods

Data were acquired using a 2D FLASH sequence with a 32-channel cardiac coil on a Siemens Biograph mMR PET/MRI scanner. For the here presented example we obtained 400 sagittal and 76 coronal images per slice location on 6 and 46 slice locations in total with a repetition time T_R of 80 ms and 236 ms, respectively. The resolution was set to $1.7 \times 1.7 \times 6.0 \text{ mm}^3$ with 32.0 mm spacing between slices for the sagittal images ($244 \times 416 \text{ px}$) and to $1.2 \times 1.2 \times 3.0 \text{ mm}^3$ with 6.0 mm spacing between slices for the coronal images ($356 \times 384 \text{ px}$). The location and orientation of the slices is depicted in Fig. 1.

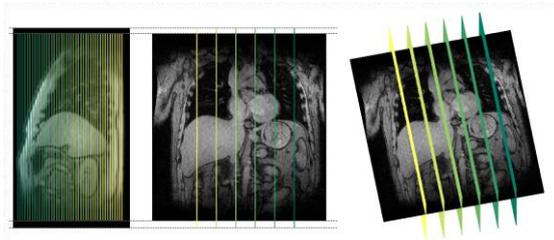


Fig. 1: Location and orientation of 46 coronal and 6 sagittal slice locations, with respect to a single sagittal and coronal image slice, respectively.

We calculated the respiratory signal required for gating by determining the first principal component (1) of all available voxels from all images on the six sagittal slice locations over time. The temporal resolution is given by the time it takes to obtain an image volume based on the sagittal images, i.e. 480 ms. Amplitude-based gating was applied to derive six breathing phases. Both the breathing signal and the phases are depicted in Fig. 2. We chose single sagittal volumes per breathing phase and used them as reference, allowing us to select suitable coronal images to form high-resolution volumes.

To this end, we took the six sagittal images corresponding to a specific breathing phase and obtained the pixel intensities along the intersection lines between all coronal images on all coronal slice locations and the sagittal

images. Fig. 3 exemplarily visualizes the pixel intensity profiles for two coronal images on the same slice location and a single sagittal reference image. Per breathing phase and coronal slice location we chose the image that matches best, i.e. the image with the highest correlation along the intersection line.

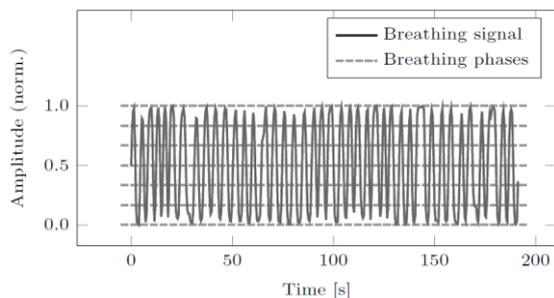


Fig. 2: Breathing signal as obtained using principal component analysis on the sagittal images and six derived breathing phases.

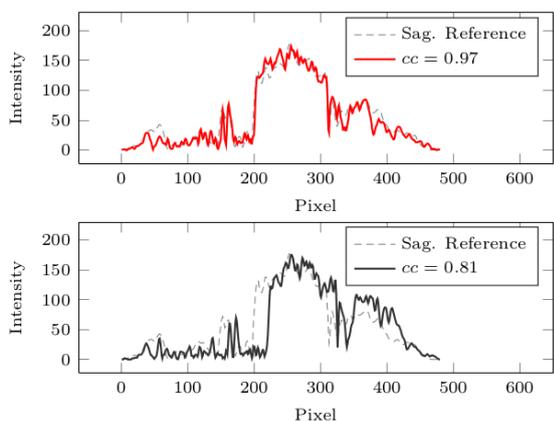


Fig. 3: Pixel intensity profiles along the same intersection line between a coronal and a sagittal slice with strong (red) and less strong (green) correlation.

The correlation between model and actual clinical scan will be made by comparing the breathing signal derived from the sagittal images and a global, data-driven PET signal (2).

Results

Fig. 4 shows the created high-resolution volumes based on selected coronal images for the phases of maximum inspiration (gray) and expiration (green overlay). The sagittal view demonstrates the small spacing between slices of only 6 mm with 3 mm slice thickness. Accordingly, the effective resolution in anterior-posterior (AP) direction is increased, which manifests in the depiction of many small structures. However, when looking at the shape of the liver dome, it can be noticed that small dents distinguish it from the anatomical ideal.

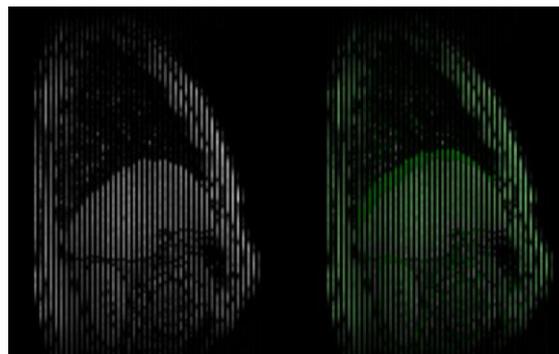


Fig. 4: Created volumes representing the phases of maximum inspiration (gray) and expiration (green overlay) with increased structural information content along the through-plane direction based on the combination of coronal images during post-processing.

Discussion

For the proposed method we acquire sagittal images on few slice locations with high temporal resolution to capture respiratory motion. We then perform gating and use the volumes corresponding to different breathing phases to identify matching coronal images for forming precise image volumes with high spatial resolution. Limiting factors are physiological processes like heartbeat or muscle relaxation over time, as they negatively influence the slice selection. Using additional ECG-triggers could potentially help to overcome the former. The dents exhibited by the liver dome in Fig. 4 indicate that also in this example the slice selection is not completely ideal, even though the overall result is satisfactory and potentially allows the tracking of features in through-plane direction. In general, the time for acquiring data needs to be long enough to capture at least one image per desired respiratory phase on every slice location. We will have to identify the ideal number of phases and scanning times and investigate whether the current number of slice locations is sufficient.

Conclusion

The presented model yields image volumes that meet the requirements of high temporal and spatial resolution.

References

1. Thielemans K, Rathore S, Engbrandt F, Razifar P. Device-less Gating for PET/CT Using PCA. *IEEE Nucl Sci Conf R.* 2011;3904-3910.
2. Manber R, Thielemans K, Hutton B, Barnes A, Ourselin S, Arridge S, O'Meara C, Wan S, Atkinson D. Practical PET Respiratory Motion Correction in Clinical PET/MR. *J Nucl Med.* 2015;56:890-897.

An Analytical ^{17}O MRI Head Tumor Phantom for Optimization of CMRO₂ Quantification Protocols

Dmitry Kurzhunov^{1*}, Robert Borowiak^{1,2,3} und Michael Bock¹

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

² German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

³ German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany

* dmitry.kurzhunov@uniklinik-freiburg.de, Breisacher Str. 60a, 79106 Freiburg

Abstract: This work presents a flexible framework for constructing of an analytical 3D tumor MRI phantom in the Fourier domain. The phantom consists of ellipsoids, which correspond to different brain and tumor regions. The analytic phantom allows calculating the k-space signal without the need for interpolation in the Fourier domain, and thus enables to quantify the influence of various acquisition parameters on the image reconstruction, and subsequent data analysis. As an example, the effects of readout bandwidth (BW), temporal and spatial resolution are investigated on the metabolic rate of oxygen consumption (CMRO₂) which is calculated from dynamic ^{17}O MRI data acquired after inhalation of ^{17}O -enriched gas.

Zusammenfassung: Diese Arbeit stellt ein flexibles Softwarewerkzeug für den Aufbau eines analytischen 3D MR Phantoms in der Fourierdomäne vor. Das Phantom besteht aus Ellipsoiden, die unterschiedlichen Gehirn- und Tumorregionen entsprechen. Das analytische Phantom erlaubt es, das k-Raumsignal ohne Interpolation in der Fourierdomäne zu berechnen, und ermöglicht damit eine Untersuchung der Einflüsse verschiedener Akquisitionsparameter auf die Bildrekonstruktion und die nachfolgende Datenanalyse. Am Beispiel der Bandbreite sowie der räumlichen und zeitlichen Auflösung werden die Einflüsse auf die Quantifizierung von CMRO₂ in einem dynamischen ^{17}O MR Experiment nach Inhalation von ^{17}O -angereicherterem Gas untersucht.

Motivation

In healthy brain tissue most of cellular energy demand is fulfilled by oxidative metabolism of glucose, whereas in tumor tissue energy production is usually shifted towards less efficient anaerobic glycolysis ('Warburg Effect'). A useful biomarker of metabolic brain activity is the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO₂). CMRO₂ can be quantified with positron emission tomography (PET) using the radioactive tracer ^{15}O [1,2]. ^{15}O -PET is rarely used in clinical routine due to the need for on-site production of the short-lived ^{15}O isotope (half life: 2 min).

An alternative to ^{15}O PET is direct ^{17}O MRI [3-6], where the signal change of the spin-5/2 nucleus ^{17}O is detected after the administration of ^{17}O -enriched gas. So far, ^{17}O -MRI was applied predominantly in animals or humans at ultra-high fields ($B_0 \geq 7$ T) to overcome the low SNR at clinical field strengths ($B_0 \leq 4$ T) [4]. Recently, we presented preliminary ^{17}O -MRI results in humans at 3 T [5,6] showing that in principle ^{17}O exams are possible in clinical routine. However, the influence of all acquisition parameters on the precision of CMRO₂ quantification needs to be investigated to optimize acquisition protocols and to make them suitable for routine application. Unfortunately, ^{17}O is a rare nucleus (nat. abundance: 0.037 %), and 70%-enriched $^{17}\text{O}_2$ is costly.

Thus, in this work a flexible, Fourier domain-based simulation framework is presented to analyze the influence of various protocol and imaging parameters on CMRO₂ quantification. For this, an analytical brain phantom is created which includes substructures such as tumor, edema and normal brain tissue, and realistic parameters from dynamic 3D ^{17}O -MRI measurements are used to initialize the simulations.

Materials and Methods

Making use of linearity of the FT, the Fourier domain signal Sk of a 3D analytical MRI phantom can be calculated as a combination of multiple 3D objects, that have an analytic representation in k-space (e.g. boxes, ellipsoids or spheres):

$$Sk(\rho, G, \mathbf{k}) = \sum_{i=1}^N \left(Sk_i(\rho_i, G_i, \mathbf{k}) \prod_{m=1}^{N_{mul}} P_{mul,i} \right) + A_N(\text{randn} + j \cdot \text{randn}) \quad (1)$$

where ρ_i is the spin density and G_i represents geometrical properties of i_{th} object; N_{mul} multiplicative terms (denoted as P_{mul}) can be included to the k-space signal Sk to represent the influence of the MR system, nucleus properties such as relaxation times and data acquisition scheme. The last term represents complex additive Gaussian noise with amplitude A_N ($A_N \propto \sqrt{T_{ADC}}$, T_{ADC} - acquisition duration) and determines the image SNR.

The analytic expression of Sk was used to simulate a dynamic ^{17}O MRI experiment, which consists of 4 phases: baseline, inhalation of ^{17}O -enriched gas, re-breathing and wash-out [4-6]. Spin density of different brain regions was simulated separately as a function of time. The modulation of the ^{17}O signal for each region was performed on the time scale of each k-space sampling interval, i.e. the repetition time TR. For the analytic ^{17}O MRI phantom a $T_2^* = 2$ ms decay was assumed. Gaussian noise was added to the complex k-space signal Sk using experimental SNR values of 20 from a dynamic ^{17}O experiment (BW = 150 Hz/px, res = 10 mm, total scan time: 1 min, reconstructed with a Hanning filter). Inserting these parameters into Eq. 1 yields:

$$Sk_{el}(\rho(t), G, \mathbf{k}) = \sum_{i=1}^N (Sk_{el,i}(\rho_{in,i}(t), G_i, \mathbf{k}) e^{-(TE+\tilde{t})/T_2^*}) + A_N(\text{randn} + j \cdot \text{randn})), \quad (2)$$

where \tilde{t} indicates the sampling time for a certain position \mathbf{k} in k-space. The input signal-time curves $\rho_{in,i}(t)$ of the ^{17}O modulation are obtained from CMRO_2 ^{15}O -PET values of the specific tissues [1,2]. After reconstruction of the dynamic datasets the input CMRO_2 values are compared to the simulated CMRO_2 values, retrieved via fitting of the simulated signal time-curves.

The analytic ^{17}O MRI tumor phantom (Fig. 1) consists of the following substructures: white matter (WM), grey matter (GM), cerebral spinal fluid (CSF) and the tumor regions contrast enhancing rim (CE), necrotic tumor center (NE) and perifocal edema (PE). K-space simulation was done for a radial image acquisition with density adapted sampling using parameters of a ^{17}O *in-vivo* MRI experiment at 3 T [5,6].

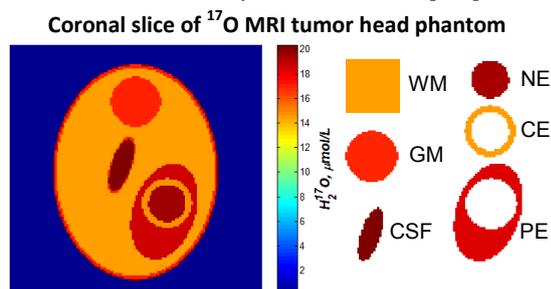


Fig. 1: Coronal slices of 3D ^{17}O analytical tumor head MRI phantom. Color scale represents H_2^{17}O tissue concentration at natural abundance.

Results and Discussion

Figure 2 shows the deviation of the simulated from the input CMRO_2 values in WM (left) and CE (right) as a function of spatial resolution and BW, and spatial and temporal resolution.

For WM small deviations of 2 % are seen at nearly all spatial resolutions larger than 8 mm and at all BWs, since the simulated WM region

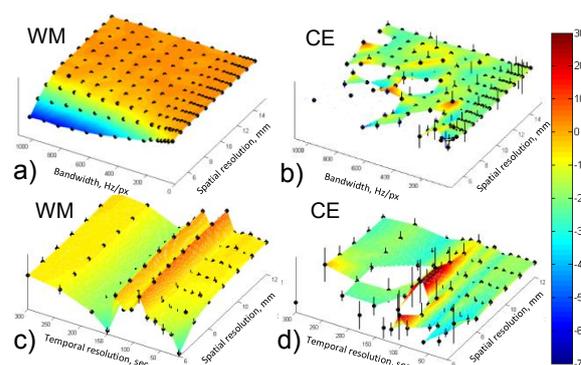


Fig. 2: Deviation of simulated from input CMRO_2 values in WM and tumor CE. Deviation from the theoretical values is indicated as color values ranging from -30 % to +70 %.

is large (Fig. 1). For a spatial resolution of less than 8 mm CMRO_2 is underestimated due to nonlinear signal behavior at low SNR.

In CE tumor region missing points represent that 8 or less out of 10 identical simulations runs (blue error bars for 9 and black ones for 10) for the defined set of two parameters ended up in successful fitting of CMRO_2 values. As Fig. 2b shows, $\text{BW} \leq 250$ Hz/px and $\Delta x \geq 8$ mm are required for reproducible CMRO_2 quantification in relatively small CE tumor region.

Results for different temporal and spatial resolution appear less homogeneous: CMRO_2 values change smoothly for a temporal resolution below 75 s and above 240 s, whereas they vary strongly otherwise. Thus, intermediate parameters are unfavorable. For CMRO_2 quantification in the tumor the simulations indicate that $150 \leq \text{BW} \leq 250$ Hz/px, and $\Delta x \geq 7$ mm are required.

Conclusion and Outlook

A framework using an analytical 3D MRI phantom in the Fourier domain is presented for the simulation of the dynamic ^{17}O MRI experiments. As an example, the influence of BW, temporal and spatial resolution on the precision of CMRO_2 quantification is evaluated and optimal acquisition parameters are found. Based on the proposed framework, other phantoms are currently implemented to investigate the effect of different object sizes on the precision of CMRO_2 quantification.

References

1. M. Ito *et al.* (1982) *Neuroradiology* **23**
2. K.L. Leenders *et al.* (1982) *Brain* **113**
3. R. Borowiak *et al.* (2014) *MAGMA* **27**
4. S.H. Hoffmann *et al.* (2011) *MRM* **66**
5. D. Kurzhunov *et al.* (2015) *ISMRM*
6. R. Borowiak *et al.* (2015) *ISMRM*

Die Vorhersage der Wirksamkeit von EKT-Behandlungen mittels Bildgebung

Ronny Redlich^{1,*}, Dominik Grotegerd¹, Katharina Dohm¹, Dario Zaremba¹ und Udo Dannlowski¹

¹ Gruppe, Abteilung, Institut, Uni, Stadt, Land. Abteilung für Translationale Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie, Universität Münster, Münster, Deutschland.

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: A main research objective of the present study is to investigate whether structural MRI techniques are able to predict ECT response in patients with therapy refractory depression. The pattern classification yielded a successful prediction of ECT response, with accuracy rates up to 78% and remarkable sensitivity rates (up to 100%). In future, neuroimaging techniques could prove to be promising tools for predicting the individual therapeutic effectiveness of ECT.

Motivation

Elektrokrampftherapie (EKT) ist eine der wirksamsten Behandlungen für therapie-refraktäre Depression. Ein Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob sich strukturelle MRT-Techniken dazu eignen, den EKT-Erfolg vorherzusagen. Darüber hinaus wurden in einem longitudinalen Design die neurostrukturelle Effekte der EKT untersucht.

Material und Methode

Mittels struktureller Bildgebung (3T-MRT) wurde eine Stichprobe mit akut-depressiven Patienten, welche eine EKT-Serie erhielten (EKT, n = 24) untersucht. Zudem wurde eine depressive Vergleichs-Stichprobe, welche ausschließlich mit Antidepressiva behandelt wurde (MED, n = 23) sowie eine gesunde Kontrollstichprobe (HC, n = 23) erhoben. Sämtliche Probanden wurden zu zwei Zeitpunkten (T1, vor der Behandlung, T2, danach) gemessen. Die Segmentierung erfolgte mittels Voxel-Basierter Morphometrie (VBM) um lokale Volumen der grauen Substanz zu untersuchen.

Um EKT bedingten strukturelle Veränderungen zu untersuchen, wurde eine 3 x 2 Varianzanalyse mit Messwiederholung unter Verwendung einer voll-faktoriellen Matrix mit den Faktoren Gruppe (EKT vs. MED vs. HC) und Zeit (T1 vs. T2), durchgeführt.

Um den Zusammenhang zwischen lokalen Gehirn-Volumina vor der Therapie und der Symptomverbesserung durch EKT zu untersuchen, wurde eine univariate Regressionsanalyse durchgeführt, um die lokalen Volumina der grauen Substanz (zum Zeitpunkt T1) mittels individueller Symptomverbesserung (gemessen durch Hamilton Depression Rating Scale; HDRS) vorherzusagen.

Multivariate Mustererkennungs-Verfahren wurden angewandt, um den individuellen Therapieerfolg anhand von strukturellen Ganzhirnstrukturdaten MRT-Aufnahmen vorherzusagen. Hierzu wurden die EKT Patienten in Responder (n=13) und Non-Responder (n=10) unterteilt (Kriterium = mindestens 50 % Symptomverbesserung nach HDRS). Eine leave-one-out-Kreuzvalidierung wurde unter Verwendung von Support-Vector-Machines (SVM) sowie Gaussian-Process-Classifer (GPC) durchgeführt, um zwischen Responder und Non-Responder zu diskriminieren mit erhalten.

Ergebnisse

EKT-Behandlung bei schwerer Depression führt zu signifikanten Steigerungen der grauen Substanz, insbesondere in hippocampalen Regionen. Diese Volumensteigerungen wurden weder in der Medikamentenprobe (MED) noch in der gesunden Kontrollgruppe gefunden. Mustererkennungsverfahren waren in der Lage den individuellen Therapieerfolg von EKT bereits vor der Therapie mit einer Genauigkeit von bis zu 79 % (Sensitivität: 100 %, Spezifität: 50 %) erfolgreich vorzusagen. Eine zusätzlich durchgeführte Regressionsanalyse ergab, dass vor allem das Volumen im subgenualen Cingulum zum Zeitpunkt 1 (vor der Therapie) entscheidend für eine potenzielle Symptomverbesserung durch EKT-Behandlung ist.

Diskussion & Schlußfolgerung

Bildgebungstechniken wie MRT und Mustererkennungsalgorithmen könnten in Zukunft vielversprechende supportiv-diagnostische Hilfen darstellen um den Einsatz sowie den Erfolg einer EKT bereits vor der

Therapie vorherzusagen, und somit einhergehend eine nicht wirksame EKT-Behandlung bei potenziellen Non-Responder zu vermeiden.

Numerical Simulations of Image Artifacts of a Passive MR-safe Guidewire

Katharina E. Schleicher,¹ Axel J. Krafft,^{1,2,3} Stefan Kroboth,¹ Klaus Düring,⁴ und Michael Bock^{1*}

¹ Dept. of Radiology – Medical Physics, Univeristy Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany.

² German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany

³ German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁴ MaRVis Medical GmbH, Hannover, Germany

* Correspondence to: Michael Bock, Breisacherstraße 60a, 79106 Freiburg. E-Mail:

michael.bock@uniklinik-freiburg.de, phone: +49761 270 94140

Abstract: Guidewires are essential tools in minimally invasive interventions. Potential radio-frequency induced heating prevents the use of conventional metallic guidewires in MR-guided interventions, and alternative synthetic materials need to be identified. Recently, passive MR-safe guidewires were introduced with embedded iron particles to generate local artifacts for device visualization. The artifact depends on various MR imaging parameters and on the orientation of the guidewire to the magnetic field. Here, we present numerical simulations of the guidewire artifact to obtain a better understanding of the artifact behavior which is a prerequisite for optimized visualization.

Zusammenfassung: Führungsdrähte sind essentielle Instrumente für minimal-invasive Eingriffe. Konventionelle metallische Führungsdrähte können aufgrund potentiell gefährlicher hochfrequenzinduzierter Erhitzung im MRT nicht eingesetzt werden, so dass kunststoffbasierte Alternativmaterialien verwendet werden. Seit kurzem sind MR-sichere, mit Eisenpartikeln dotierte Führungsdrähte erhältlich, um durch lokale Artefakte den Draht im MR Bild darzustellen. Der Artefakt hängt jedoch von den Bildgebungsparametern und insbesondere der Orientierung des Drahtes im Magnetfeld ab. In dieser Arbeit werden numerische Simulationen zur Artefaktmodellierung beschrieben, um basierend darauf etwa eine verbesserte Artefaktdarstellung zu erarbeiten.

Motivation

Guidewires are essential tools for intravascular interventions. However, conventional metallic guidewires cannot be employed in MR-guided interventions due to potential safety hazards from RF-induced heating [1].

Therefore, MR-compatible solutions have been developed which are made from non-metallic materials with embedded markers to generate local artifacts for device visualization. However, MR visualization is challenging as the artifact depends on various imaging param-

eters and on the orientation of the guidewire to the external magnetic field B_0 . In this study, numerical simulations of the artifact of a recently introduced MR-safe guidewire are presented which will help to optimize MRI techniques for device visualization.

Materials and Methods

The MR-safe guidewire (diameter: 0.36 mm) consists of a glass-fiber reinforced structure with embedded iron microparticles (mean radius: 8 μm) along its central strand (MaRVis Medical GmbH, Hannover, Germany).

For the numerical simulations, the guidewire was approximated as a chain of spherical iron-particles placed along its center line in two simplified configurations:

- (i) *regularly* (fixed particle distance/radius: 50 / 8 μm), and
- (ii) *randomly* distributed and sized particles (Gaussian distribution, particle distance/-radius (mean \pm SD): 50 \pm 20 / 8 \pm 1.5 μm).

The z -component (z -axis parallel to B_0) of the magnetic field offset B' generated by the guidewire was calculated from the summation of individual dipole fields as:

$$B'_z = \sum_i \frac{\mu_0 m_z}{4\pi} \cdot \frac{2(z-z_i)^2 - (x-x_i)^2 - (y-y_i)^2}{((x-x_i)^2 + (y-y_i)^2 + (z-z_i)^2)^{5/2}}$$

Here, (x_i, y_i, z_i) denotes the position of a single iron-particle, μ_0 is the vacuum permeability. The magnetic moment m_z of the particles is assumed to be aligned with B_0 and is calculated from the particle volume and the saturation magnetization of iron (i.e., the number of atoms per volume and the magnetic moment of iron $\mu_{\text{Fe}} = 2.178 \cdot \mu_B$ ($\mu_B =$ Bohr magneton)).

Numerical simulations of 2D gradient echo (GRE) images (slice thickness: 5 mm) were done with the guidewire located in the x - z -plane for high (matrix: 128 \times 128, FOV: 64 \times 64 mm^2) and low (matrix: 32 \times 32, FOV: 64 \times 64 mm^2) in-plane resolution. To account for intra-voxel dephasing, the magnetic field B'_z and the associated phase shifts were calculated on a 11fold denser 'spin'-grid along each

in-plane direction resulting in 111 spins in slice selection direction (i.e. y -direction) for high and 27 spins for low resolution. K-space data were generated according to Cartesian phase-encoding and readout gradients and considering the phase shifts due to B_z' . Prior to image reconstruction (2D-FFT), signal components of all spins within one voxel were summed (signal values for spins with positions within the guidewire material were set to 0).

Field offsets B_z' during slice selection were considered by masking of those spins for which B_z' was outside the spectral range of the slice selection gradient. Simulations were accelerated via a GPU implementation of the image formation process as in [3]. All other calculations were performed in MATLAB.

For validation, 2D GRE images of the guidewire were acquired at 1.5 T (Siemens Symphony) with the guidewire immersed in water (Fig. 1a). Plastic holders were used for fixation. Images were acquired with a FOV of $256 \times 256 \text{ mm}^2$ and matrix sizes of 512×512 and 128×128 , respectively, to match the spatial resolution of the simulations. Further parameters were: TE = 5 ms, readout in z -direction, readout BW = 465 Hz/px, slice thickness = 5 mm, TR = 25 ms, flip angle = 15° .

Results

A 2D GRE image of the guidewire is given in Fig 1b which shows the typical artifact characteristics – wide artifact for orientations perpendicular to B_0 and narrow artifact parallel to B_0 . Figures 1c-f present sections of 2D GRE images of the guidewire artifact at high and low in-plane resolution.

The simulated images (Figs. 1g-j) show that the random configuration (ii) yields artifact shapes consistent to the measured data especially for guidewire orientations parallel to B_0 . Table 1 summarizes the measured and simulated (for configuration (ii)) artifact widths.

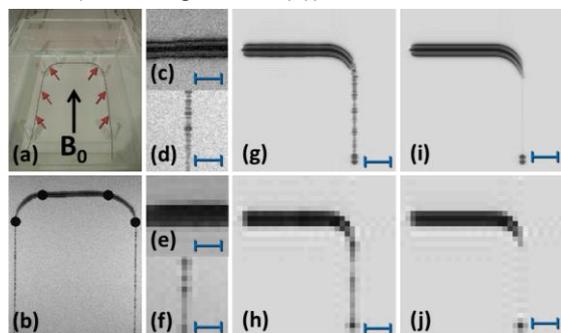


Fig. 1: (a) Experimental setup. (b) GRE image of guidewire in x - z -plane. (c-f) Sections of GRE images of guidewire artifact. (g-j) Simulated results. The blue scale-bar indicates a length of 10 mm.

Table 1: Comparison of the artifact widths.

	high resolution		low resolution	
	measured [mm]	simulated [mm]	measured [mm]	simulated [mm]
parallel	1.5-2	1.5-2	2-4	2-3
perp.	7	5.5	8	6

Discussion & Conclusion

Figures 1g-j show that the artifact for guidewire orientations perpendicular to B_0 is well-described by the simulations for both configurations, regular and random. However, the irregular bead-like artifact for guidewire orientations parallel to B_0 is only represented for the random configuration. Qualitatively, measured and simulated data are remarkably concordant for the random distribution. Although manual measurements of the artifact widths were hampered by the irregular structure especially parallel to B_0 , the quantitative comparison reveals that our simulations produce systematically slightly smaller artifact sizes.

Therefore, some parameters of our guidewire model might require refinement in order to improve the quantitative description of the simulated artifact. For example, the mean particle distance was estimated from specifications of the manufacturing process. However, imperfections might lead to stronger variability of the particle distances. In addition, the particles are not perfectly aligned along the central strand of the guidewire so that off-center locations can occur. Furthermore, the iron-particles were approximated as spheres which could be made more realistic assuming ellipsoidal particles. Also, formation of particle clusters might need to be considered.

Future work will address optimization of the computational efficiency. The current sub-grid setting (11fold denser) was used as a compromise between accuracy, computational resources and total computation time, which was up to 5 h for the high resolution data set. Our numerical concept could also be extended to simulations and optimization of radial scanning schemes [4].

Despite various simplifications the presented numerical simulations successfully describe the main features of the passive guidewire artifacts in GRE MRI, and thus provide a first step for protocol and sequence optimization.

References

- [1] Nitz et al. JMRI 2001;13:105-14.
- [2] Mekle et al. JMRI 2006;23:145-55.
- [3] Kroboth, Master's Thesis, TU Graz, 2013.
- [4] Krafft et al. ISMRM 2015, 1662.

Self-gated, non-cartesian cardiac MRI with histogram analysis for respiratory motion

Daniel Spitzer,^{1*} Verena Hoerr², Björn Czekalla³, Amir Moussavi⁴, Birgit Vahrenkamp¹ und Cornelius Faber¹

¹ Translational Research Imaging Center, Institut f. Klinische Radiologie, Uni Münster, Münster, D.

² Jena University Hospital, Uni Jena, Jena, D.

³ European Institute for Molecular Imaging, Uni Münster, Münster, D

⁴ Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, D

* d.spitzer@uni-muenster.de.

Abstract: A self-gating approach for radial MR data with a novel histogram analysis for respiratory motion was developed: Between two succeeding respiration signals, a window with increasing width selects the data for the histograms of the k-space-centers magnitude. By these histograms, the maximum amount of data, not affected by respiratory motion, is selected for reconstruction

Zusammenfassung: Es wurde eine self-gating Methode für radiale MRT-Daten mit Histogrammanalyse für die Atembewegung entwickelt: Zwischen jeweils zwei aufeinander folgenden Atemsignalen werden innerhalb eines schrittweise größer werdenden Fensters Histogramme angelegt um die maximale Menge an Daten nutzen zu können, die nicht von der Atembewegung beeinflusst sind.

Motivation

Die Atembewegung verursacht deutliche Artefakte in der cardialen MRT. Um diese Artefakte zu vermeiden haben sich breath hold und Atemgurte etabliert. Jenseits dessen

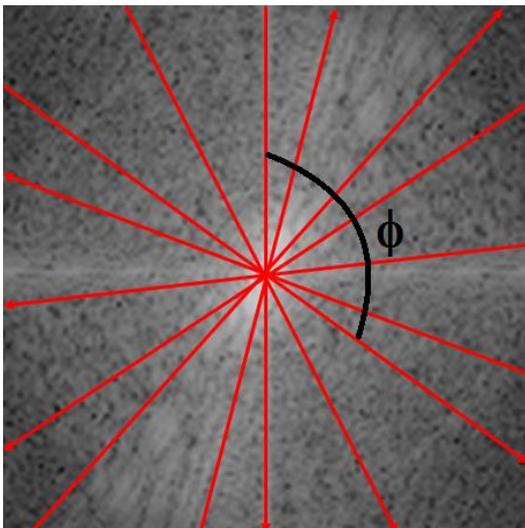


Fig. 1: Sampling-Schema des goldenen Winkels im k-Raum; Das Winkelinkrement ϕ beträgt $111,246^\circ$ und ist unabhängig von der Anzahl der Speichen.

kommt die Methode des self-gatings vollständig ohne zusätzliche Geräte aus. Speziell hinsichtlich der zukünftigen Nutzung bei PET-MRT handelt es sich dabei um eine vielversprechende Methode um Absorptionseffekte der zusätzlichen Hardware zu umgehen.

Materials and Methods

Es wird eine MR-Sequenz mit radialem sampling, die das k-Raum-Zentrum bei jeder akquirierten Speiche ausliest, auf einem 3 T Siemens Magnetom PRISMA genutzt. Eine radiale FLASH-Sequenz [1], welche mit dem goldenen Winkel Schema arbeitet (Fig. 1), akquiriert kontinuierlich Daten.

Der Betrag des k-Raum-Zentrums einer jeden Speiche spiegelt die zeitliche Entwicklung von Atmung und Herzschlag wieder. Die zeitliche Auflösung dieses Signals ist gerade die Repetitionszeit TR. Um das Signal des Herzschlages vom Signal der Atmung zu trennen wird das Spektrum der Bewegung nach der Atemfrequenz abgeschnitten und in die Zeitdomäne zurück transformiert. Die Peaks der maximalen Inspiration werden offline durch ein matlab-Programm detektiert. Mittig zwischen zwei aufeinander folgenden Peaks wird ein Fenster platziert, dessen Breite 50% des Peakabstands beträgt. Von den Daten innerhalb dieses Fensters wird angenommen, dass sie nicht durch die Atembewegung beeinflusst sind. Von den Signalwerten innerhalb des Fensters wird nun ein Referenzhistogramm erstellt und die Spannweite zwischen minimalem und maximalem Binwert ermittelt. Der Vorgang wird nun für weitere, größere Fensterbreiten wiederholt (Fig. 2). Die jeweils ermittelte Spannweite darf die Spannweite des Referenzhistograms um maximal 1% überschreiten. Wird die Spannweite größer, ist die maximale Fensterbreite gefunden, innerhalb der kein Effekt der Atembewegung sichtbar ist und wird als Nutzfenster bezeichnet.

Eine Speicher wird nur dann in ein frame sortiert, wenn sie innerhalb des Nutzfensters liegt. Typischerweise werden 120 bis 150 Messungen (TR ~ 6,5 ms) in einer Messzeit von ca. 5 - 6 min akquiriert.

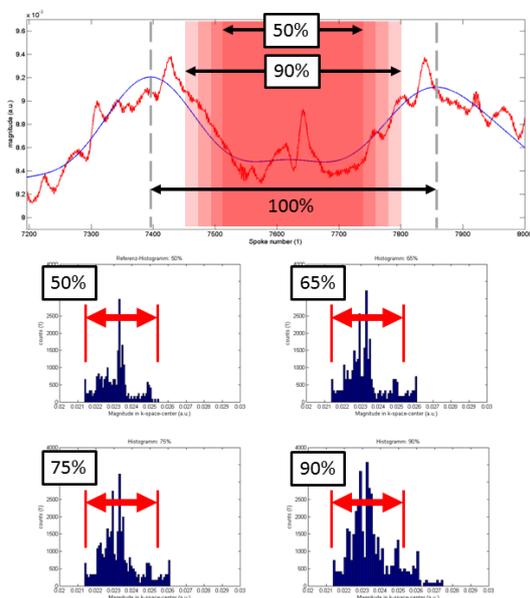


Fig. 2: Das Prinzip der Histogramm-Analyse; Zentriert zwischen zwei Atempeaks wird ein breiter werdendes Fenster platziert. Für die Daten jedes Fensters werden Histogramme und die Spannweite der Daten erhoben.

Results

Abhängig von Messdauer, Atem- und Herzfrequenz können 12 bis 20 frames (Fig. 3) mit einer zeitlichen Auflösung von unter 80 ms rekonstruiert werden. Die ateminduzierte Bewegung des Herzens konnte dabei mittels des retrospektiven gatings eliminiert werden. Insbesondere trägt die Kenntnis der Atemfrequenz zu einer verbesserten Bildqualität bei. Im Vergleich mit dem prospektiv arbeitendem Kardio-Protokoll des Herstellers hat die oben beschriebene Methode ein vergleichbares CNR von $16,1 \pm 5,7$ (TR/TE = 6,4/3,2 ms, keine weitere Prozessierung) gegenüber $19,6 \pm 4,2$ (TR/TE = 37,08/1,42 ms, mit Prozessierung) zwischen dem linken Ventrikel und dem Myokard erreicht.

Discussion

Die Technik des self-gatings stellt eine Alternative zu retrospektiven, EKG-getriggerten Messungen. In der Praxis zeigt sich, dass längere expiratorische Phasen die Menge an nutzbaren Daten enorm erhöht und

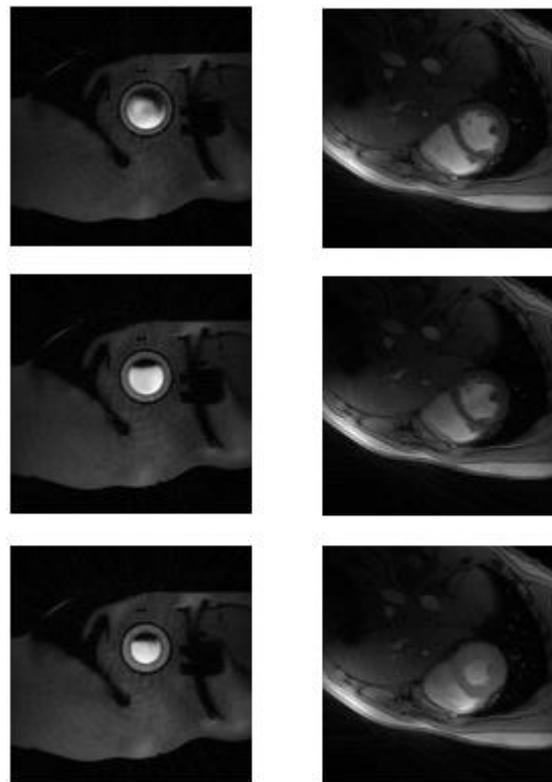


Fig. 3: Frames 1, 5, und 9 aus einer Reihe von insgesamt 12 frames. Links: Phantommessung mit Kontrastmittel in der Blut darstellenden Flüssigkeit, rechts: humane Messung, beide im Kurzachsenschnitt. TR/TE = 6,4/3,2 ms, Matrix: 120 x 120, 377 Speicher/frame. Die Messdauer betrug jeweils 4 min 50 s.

zu einer verbesserten Bildqualität führt. Zudem ist eine möglichst regelmäßige Atmung vorteilhaft um Signaländerungen sicher zu detektieren. Insbesondere trägt das radiale sampling mit dem golden Winkel dazu bei Suszeptibilitätseffekte zu unterdrücken.

Conclusion

Die vorgestellte self-gating-Methode stellt einen vielversprechenden Ansatz für die kardiale Bildgebung im PET-MRT dar. Insbesondere werden die PET-Photonen nicht durch zusätzliche Hardware, wie EKG-Trigger oder Atemgürte, absorbiert.

References

1. Moussavi A. Quantification and compensation of gradient imperfections for radial MRI. ESMRMB; 2013.

Lightness correction for colour-coded FA maps

Jan-Gerd Tenberge^{1*}, Anja Teuber²

¹ Department of Neurology, University Hospital Münster, Münster, Germany

² Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Germany

*jan-gerd.tenberge@uni-muenster.de

Abstract: We present a method to correct the perceived colour intensity of color-coded fractional anisotropy (FA) maps to match the actual FA value whilst retaining directionality information encoded in the colour channels.

Zusammenfassung: Eine Methode zur verbesserten Darstellung farbcodierter FA-Karten, bei der die wahrgenommene Farbintensität in jedem Voxel mit der gemessenen FA linear korreliert.

Motivation

Fractional anisotropy (FA) is a widely used scalar measure of diffusion anisotropy in Diffusion Tensor Imaging (DTI) of the brain. FA values are assumed to correspond to fibre density and to be a measure of the structural integrity of white matter (1).

FA values are most often visualised in color-coded FA maps (CFAM) that also include information about the main diffusion direction in each voxel, i.e. the direction of the first eigenvector ϵ_1 of the diffusion tensor. In these maps, the colour hue visualises the diffusion direction, while the colour intensity visualises the FA value.

However, the human perception of the lightness (or intensity) of a colour is not independent of the perceived colour value. Thus, the perceived FA values in CFAMs are distorted due to the additional colour-encoded information. For example, the ascending and descending tracts in the area of the internal capsule are colour-coded in blue and their perceived FA value is lower than the actual one.

We here describe a method to correct the CFAMs so that the perceived colour intensity is linearly correlated to the FA value. In addition, an implementation of the proposed method is provided.

Materials and Methods

Both, the original CFAM (upper left panel in figure 1) and the FA map (FAM) without direction information (lower right) were created using the FreeView tool, which is part of the FreeSurfer software package (2).

In preparation of lightness correction, we convert the CFAM from the RGB to the CIE $L^*a^*b^*$ colour space (CIELAB, see 3). In CIELAB, each colour is represented by a lightness value L^* and two hue values, a^* and b^* . Decisively, L^* is linearly correlated to the perceived colour intensity by a human, regardless of the colour hue. By extracting the L^* channel from the converted image, we are now able to visualise the perceived intensity (i.e. the „apparent“ FA value) in the CFAM (middle left) and to highlight differences in perceived and actual FA value (lower left).

We then override the L^* channel of the converted CFAM with the contents of the FAM to create a lightness corrected color-coded FA map (LCFAM, upper right).

Finally, the resulting image is converted back to the RGB colour space and saved in the PNG file format.

Results

The LCFAM contains all of the CFAM's direction information whilst preserving the FAM's intensity values. The benefit is clearly visible in the colour images (figure 1 top) and even more pronounced when comparing the raw lightness channels (centre).

A slight difference between the FA value (bottom right) and the corrected intensity (centre right) remains due to rounding errors in colour space conversion. However, this is negligible for the qualitative analysis that CFAMs are routinely used for.

Discussion

LCFAMs combine the benefits of CFAMs and plain FAMs and can easily be obtained from a CFAM in RGB colour space and a grey scale FAM created with routinely used software packages like FreeSurfer.

A python implementation of the described method is available for download at <https://github.com/janten/lcfam>.

Conclusion

LCFAMs allow for a differentiated and undistorted perception of FA values like in plain FAMs whilst retaining the diffusion direction information of CFAMs. Therefore,

they overcome the main deficit of existing CFAMs and should be preferred if FA values are to be visually examined.

The provided software can be easily incorporated in existing DTI processing pipelines to automate the creation of LCFAMs from previously created CFAMs and FAMs.

References

1. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B* 1996; 111:209-219.

2. Fischl, Bruce. "FreeSurfer." *Neuroimage* 62.2 (2012): 774-781.

3. DIN EN ISO 11664-4: Farbmeterik – Teil 4: CIE 1976 $L^*a^*b^*$ Farbenraum, Deutsches Institut für Normung e. V., Beuth Verlag GmbH 2012.

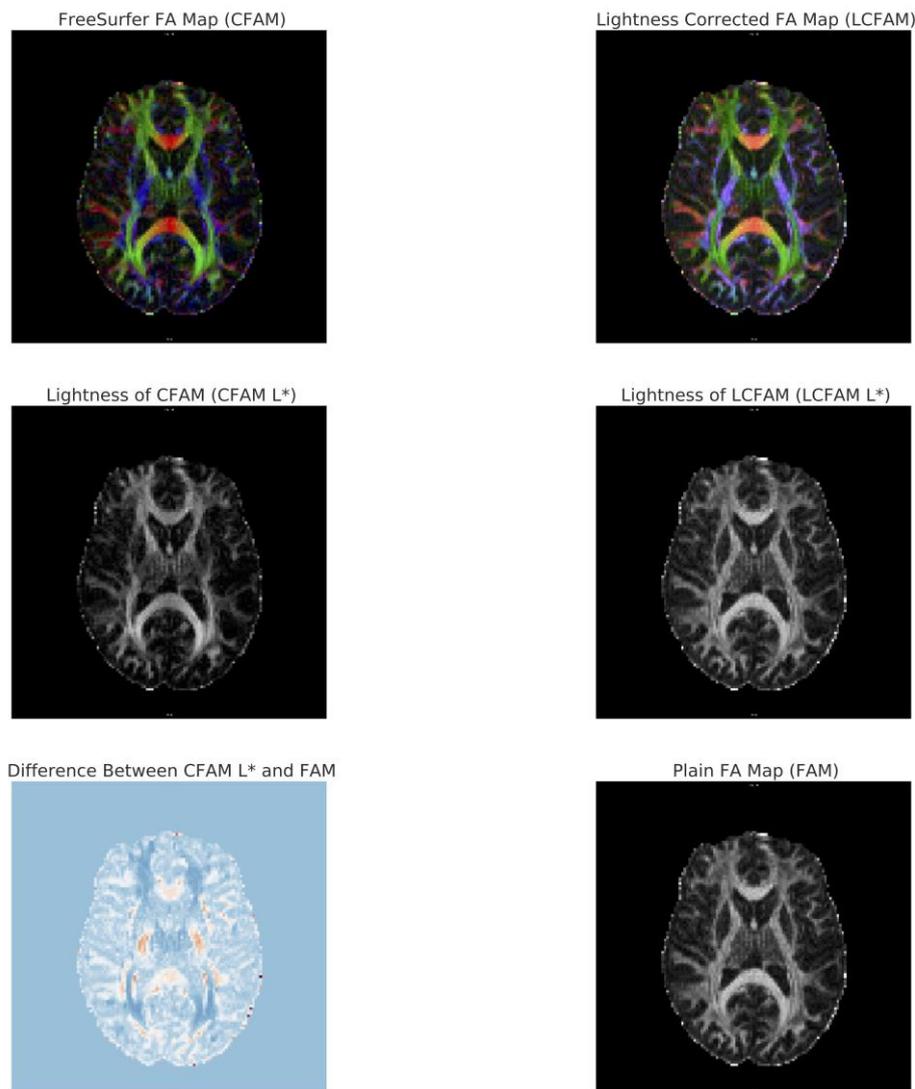


Fig. 1: Results of the lightness correction applied to a colour-coded FA map created with FreeSurfer's FreeView. From top left to bottom right: Original image as created by FreeView, lightness-corrected image (LCFAM), lightness (L^*) of the original image, lightness (L^*) of the corrected image, lightness difference between original image and scalar FA map, map of FA values without directionality information.

Polyvinylpyrrolidone (PVP) Lösungen für isotrope Diffusions-MRT-Phantome

F. Wagner¹, S. Bickelhaupt², M.C. Röthke², K. Demberg¹, L. Lindemann¹, B. Rivkin¹, A. Lemke³, T.A. Kuder¹, K.H. Maier-Hein⁴, F.B. Laun¹ und M. Bach^{1*}

¹ Medizinische Physik in der Radiologie, DKFZ, Heidelberg, Deutschland.

² Radiologie, DKFZ, Heidelberg, Deutschland.

³ Institut für Computerunterstützte Klinische Medizin, Universität Heidelberg, Mannheim, Germany

⁴ Medizinische Bildverarbeitung, DKFZ, Heidelberg, Deutschland.

* m.bach@dkfz.de

Abstract: To use the “apparent diffusion coefficient” (ADC) as a quantitative imaging parameter, ADC-phantoms are essential. In this study we examined aqueous solutions of PVP as one potential phantom material. We could show the ability of adjusting an ADC within a physiological range by varying the PVP concentration. Furthermore, the temperature dependency was considered. In our temperature range from 21°C to 40°C the ADC increases linearly with temperature. PVP is suitable to produce easily applicable and reliable ADC-phantoms.

Zusammenfassung: Um den „apparent diffusion coefficient“ (ADC) als quantitativen Bildgebungsparameter nutzen zu können, sind ADC-Phantome unerlässlich. Hier wurden wässrige Lösungen von PVP als mögliches Phantommateriale näher untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Variation der PVP Konzentration die Einstellung des ADC auf physiologisch relevante Bereiche ermöglicht. Außerdem wurde die Temperaturabhängigkeit des ADC berücksichtigt. Im hier betrachteten Temperaturbereich von 21°C bis 40°C steigt der ADC linear mit der Temperatur. PVP eignet sich sehr gut zur Herstellung einfach anwendbarer und zuverlässiger ADC Phantome.

Motivation

In der klinischen Routine ist der „apparent diffusion coefficient“ (ADC), der bedeutendste Parameter der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT). Er liefert nicht-invasiv Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes. Anwendung findet der ADC vor allem bei der Tumordetektion, dem Tumorstaging, sowie der Schlaganfall-diagnostik.

Jedoch kann das Potential des ADC als quantitativer Bildgebungsparameter mit echten Schwellwerten zur Trennung von gutartigen

und bösartigen Gewebeveränderungen noch nicht genutzt werden.

Eine Ursache ist der Mangel an geeigneten Phantomen zur Gewährleistung der Bildqualität und Kalibrierung der ADC-Werte. Als vielversprechendes Ausgangsmaterial zur Herstellung solcher ADC-Phantome hat sich Polyvinylpyrrolidone (PVP) erwiesen [1-3]. Allerdings wurde die Temperaturabhängigkeit der ADC Kurven in [1-3] nicht näher untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb zum einen der Zusammenhang zwischen PVP-Konzentration und ADC und zum anderen die Temperaturabhängigkeit des ADCs für verschiedene PVP-Lösungen untersucht.

Material und Methoden

Die Messungen wurden an einem Siemens MAGNETOM Aera (1,5 T) durchgeführt. Weitere Messparameter der verwendeten single-shot-EPI Sequenz sind: TE: 65 ms, TR: 2000 ms, FOV: 220 x 188 mm², Voxelgröße: 2 x 2 x 3 mm³, Bandbreite 1750 Hz/px, 3 orthogonale Diffusionsgradientenrichtung mit monopolarer Gradientenschema und b = 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 s/mm².

Die Phantomtemperaturen wurden mittels eines Wasserbades in einem Bereich von 21°C bis 40°C variiert.

Die PVP (K30, AppliChem) Konzentration wurde im Bereich von 0% w/v bis 50% w/v variiert (Fig. 1).

Ergebnisse

In Fig. 2 ist der ADC in Abhängigkeit der PVP Konzentration exemplarisch für eine Temperatur (21 °C) gezeigt. Der Zusammenhang zwischen ADC und PVP-Konzentration lässt sich gut durch eine Exponentialfunktion beschreiben. Dies gilt für alle betrachteten Temperaturen (Daten nicht gezeigt). Für 21 °C ergibt der Fit: $ADC = a * \exp\left(\frac{-PVP\%}{b}\right) + c$

mit $a = 1,79 \pm 0,04 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$; $b = 39 \pm 2 \%$; $c = 0,24 \pm 0,05 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$.

Die Temperaturabhängigkeit des ADC ist in Fig. 3 exemplarisch für eine PVP – Konzentration von 25 % (w/v) gezeigt. Im betrachteten Temperaturbereich von 21 °C bis 40 °C nimmt der ADC linear mit der Temperatur zu: $ADC = c + m * T$ mit $c = 0,188 \pm 0,095 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$; $m = 0,046 \pm 0,003 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$ und $\text{korr. } R^2 = 0,967$

Für alle untersuchten PVP-Konzentrationen besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem ADC und der Temperatur (Daten nicht gezeigt).

Diskussion

Die Wahl von PVP zur Herstellung von isotropen Diffusionsphantomen mit genau definierten ADC Werten bringt mehrere Vorteile mit sich. So treten keine Artefakte aufgrund der chemischen Verschiebung auf, wie dies beispielsweise bei Saccharose-Phantomen [4] der Fall ist. Auch sind PVP-Lösungen haltbarer als Gelatine-Phantome [5]. Anders als Dodekan-Phantome [6] ist PVP zudem ungiftig und nicht leichtentzündlich.

Nach [2] besteht zwischen dem ADC und der PVP-Konzentration im Bereich von 15 % w/v bis 50 % w/v in guter Näherung ein linearer Zusammenhang. Es konnte hier gezeigt werden, dass sich der ADC über den kompletten Konzentrationsbereich sehr gut durch eine Exponentialfunktion beschreiben lässt.

Der Bereich physiologisch relevanter ADC-Werte kann bei Temperaturen um 20 °C sehr gut mit PVP K30 abgedeckt werden.

Im hier untersuchten Temperaturbereich steigt der ADC linear mit der Temperatur an. Da der Temperaturbereich durch Abkühlen des Phantoms durchlaufen wurde, stellt eine ungleichmäßige Temperaturverteilung innerhalb des Phantoms eine mögliche Fehlerquelle dar. Mittels Durchmischung der Phantomflüssigkeiten zwischen den einzelnen Messungen sollte eine möglichst homogene Phantomtemperatur erreicht werden. Durch Gewährleistung des Temperaturgleichgewichtes an jedem Messpunkt könnte diese Fehlerquelle allerdings weiter minimiert werden.

Schlussfolgerung

Polyvinylpyrrolidone K30 eignet sich sehr gut zur Herstellung von robusten, einfach anwendbaren ADC-Phantomen. Die hier erreichte Genauigkeit bei der Einstellung des

ADC eröffnet ein breites Anwendungsspektrum dieser Phantome in der klinischen Routine.

Referenzen

1. Fukuzaki: Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 7 (1999); 1833
2. Pierpaoli: Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 17 (2009); 1414
3. Pullens: Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 23 (2015); 2760
4. Douglas: Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 21 (2013); 3114
5. Wu: Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 5 (1997); 1700
6. Tofts: Mag. Reson. Med. 43 (2000); 368-374

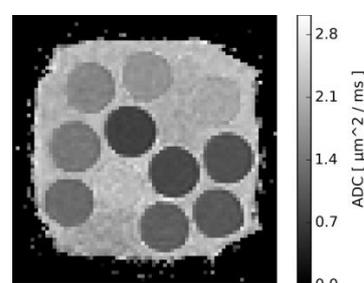


Fig. 1: ADC-Karte des verwendeten Phantoms. Zu erkennen sind die 11 Röhren mit den unterschiedlichen PVP-Konzentrationen bzw. ADC-Werten. Dazwischen befindet sich Wasser.

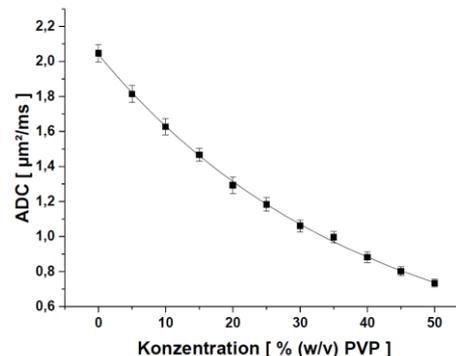


Fig. 2: ADC in Abhängigkeit der PVP Konzentration für 21 °C. Der ADC fällt mit der Konzentration exponentiell ab.

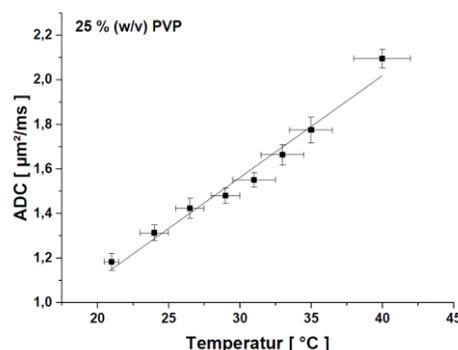


Fig. 3: ADC in Abhängigkeit der Temperatur für eine PVP Konzentration von 25% (w/v). Im betrachteten Temperaturbereich steigt der ADC linear mit der Temperatur an.

Kompensatorische Effekte auf die Verarbeitung emotionaler Gesichter bei Personen mit erhöhtem Risiko für Depression – eine fMRT-Studie

Dario Zaremba^{1,†}, Christian Bürger¹, Katharina Dohm¹, Dominik Grotegerd¹, Nils Opel¹, Ronny Redlich¹, Harald Kugel² und Udo Dannlowski¹

¹ Abteilung für Translationale Psychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

² Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Abstract: Harm Avoidance as a personality trait is known to be a risk factor for Major Depressive Disorder (MDD). The main objective of this study is to investigate a neuro-modulatory effect of Harm Avoidance on the processing of emotional faces using fMRI. High Harm Avoidance was associated with reduced Amygdala activation towards positive and negative emotional faces in healthy control subjects without MDD. This relationship might be a hint at compensatory mechanisms in healthy controls at high risk of MDD.

Motivation

Personen mit stark ausgeprägter Harm Avoidance werden als pessimistisch, ängstlich und misstrauisch beschrieben und neigen zu übermäßigem Grübeln (1). Es liegt die Vermutung nahe, dass diese Personen daher besonders vulnerabel für die Entwicklung depressiver Erkrankungen sind. Der genaue Zusammenhang von Harm Avoidance und depressiver Symptomatik könnte sich durch medierende Endophänotypen auf neurobiologischer Ebene erklären lassen. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von Harm Avoidance auf die neuronale Verarbeitung emotionaler Reize bei psychisch gesunden Probanden zu untersuchen.

Material und Methode

Im Rahmen einer fMRT-Studie wurden N=295 psychisch gesunden Probanden (137 Frauen, 158 Männer, mittleres Alter 39, SD 11) emotionale Gesichter als subliminale Reize dargeboten, welche von neutralen Gesichtern maskiert wurden, um die automatischen Teile der emotionalen Verarbeitung zu erfassen (2). Die individuelle Ausprägung von Harm Avoidance wurde anhand des Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) erfasst. Mittels eines Allgemeinen Linearen Modells mit dem Faktor Valenz (positiv, negativ) und dem Regressor Harm Avoidance wurde untersucht,

inwiefern die neuronale Emotionsverarbeitung durch die Ausprägung von Harm Avoidance moduliert wurde.

Ergebnisse

Harm Avoidance hatte einen signifikanten Einfluss auf die Aktivierung der Amygdala, einer für die Verarbeitung von Emotionen zentralen Hirnstruktur. Personen mit gering ausgeprägter Harm Avoidance reagierten unabhängig von der Valenz mit erhöhter Aktivierung der Amygdala auf subliminal dargebotene emotionale Gesichtsausdrücke ($x = 34, y = -2, z = -26, k = 130, r = -.16, p = .007$). Es zeigte sich weder ein Haupteffekt für Valenz noch eine Interaktion zwischen Valenz und Harm Avoidance.

Diskussion & Schlussfolgerung

Die reduzierte Reagibilität der Amygdala bei Personen mit stark ausgeprägter Harm Avoidance könnte eine automatische Hemmung emotionaler Verarbeitungsprozesse darstellen, die auf kompensatorische Mechanismen in dieser (gesunden) Stichprobe hindeuten würde. Weitere Studien müssen zeigen, ob dieser Mechanismus als neurobiologischer Mediator das erhöhte Risiko depressiver Erkrankungen bei Personen mit stark ausgeprägter Harm Avoidance erklären kann.

Referenzen

1. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Dec;50(12):975-90.
2. Dannlowski U, Kugel H, Huber F, Stuhrmann A, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Sehlmeier C, Konrad C, Baune BT, Arolt V, Heindel W, Zwitserlood P, Suslow T. Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Hum Brain Mapp*. 2013 Nov;34(11):2899-909.



ErstautorInnen

Name	Seite	Name	Seite
Albers, Franziska	124	Kroboth, Stefan	68
Amirmohseni, Saeedeh	50	Kurz, Felix	92
Backhaus, Hendrik	52	Kurzhunov, Dmitry	114, 138
Berner, Stephan	112	Mattern, Hendrik	98
Bode, Jens	126	Mirkes, Christian	23
Bovenkamp, Philipp	88	Niebergall, Aaron	94
Braig, Moritz	82	Paul, Katharina	100
Bürger, Christian	44	Plaumann, Markus	116
Buschle, Lukas	76, 128	Redlich, Ronny	140
Büther, Florian	54	Rösler, Manuela	106
Dehghan Nayyeri, Mahboobeh	46	Schleicher, Katharina	142
Dinse, Juliane	56	Schmidt, Andreas	118
Dohm, Katharina	130	Schnurr, Matthias	29
Frohwein, Lynn	132	Schregel, Katharina	33
Grimm, Alexandra	96	Spitzer, Daniel	144
Hazra, Arijit	90	Tenberge, Jan-Gerd	146
Hermesdorf, Marco	134	Thiel, Christian	70
Heß, Mirco	136	Wagner, Friedrich	148
Heule, Rahel	17	Wank, Isabel	48
Hupfeld, Sebastian	62	Weingärtner, Sebastian	37
Kokorin, Denis	66	Zarembo, Dario	150



Impressum

Deutsche Sektion der ISMRM e.V.

c/o Prof. Dr. Cornelius Faber

Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A16

48149 Münster

Abbildungsquellen

S. 1 Bilder aus Abstracts

Philipp Bovenkamp

Lukas Buschle

Juliane Dinse

Lynn Frohwein

Marco Hermesdorf

Denis Kroboth

Hendrik Mattern

Christian Mirkes

Jan-Gerd Tenberge

S. 5 Kartenausschnitte

Map data ©2015 Google

Erbdrostenhof

Presseamt Münster / Angelika Klauser

S. 6 Aasee

Presseamt Stadt Münster / Bernhard Fischer

Schloss

WWU / Peter Grewer

Universitätsklinikum

Foto Archiv: Universitätsklinikum

Picassoplatz

Presseamt Stadt Münster / Bernhard Fischer

Rathaus mit Friedenssaal

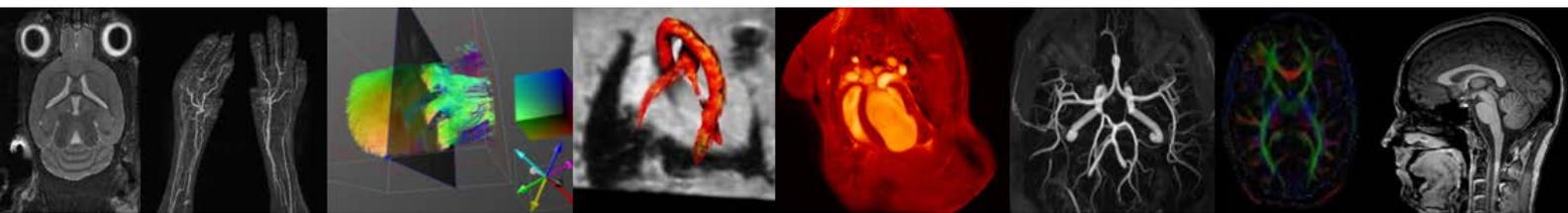
Presseamt Münster / MünsterView

S. 9 Altstadt Luftaufnahme

Presseamt Stadt Münster / Bernhard Fischer

Drübelken

Münster Marketing



Dieser Konferenzband ist online verfügbar unter www.ismrm.de, und in archivierter Form bei der Deutschen Nationalbibliothek unter ISSN: 1863-6365