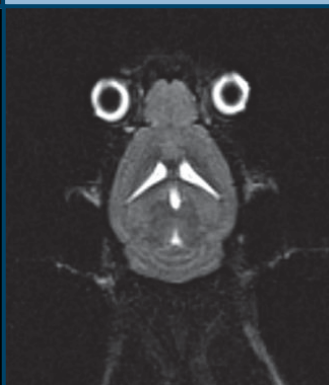
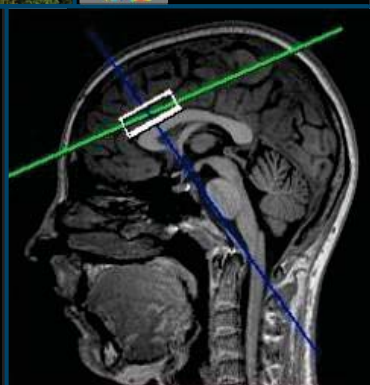
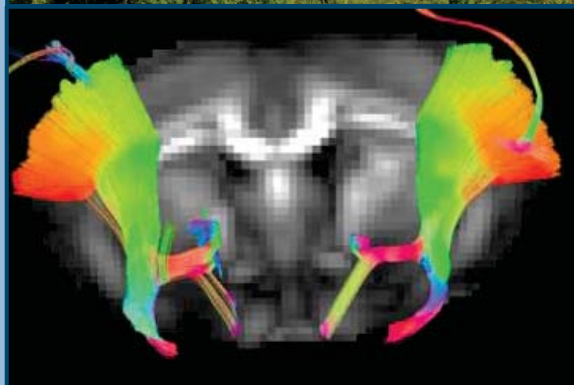
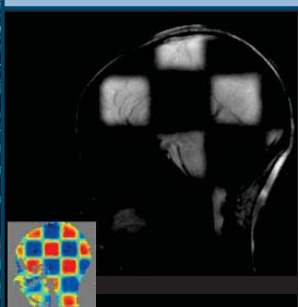
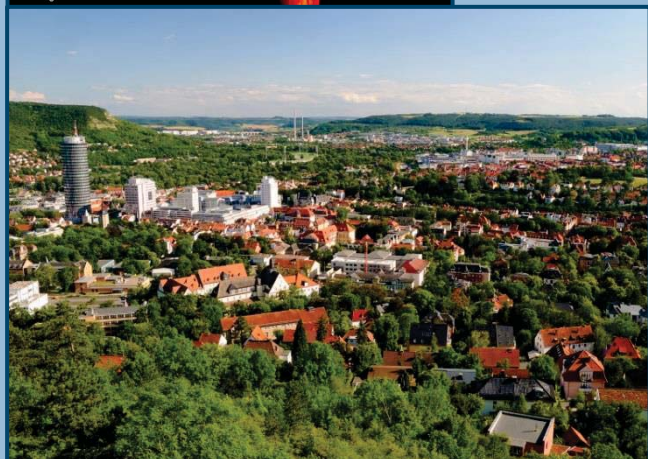
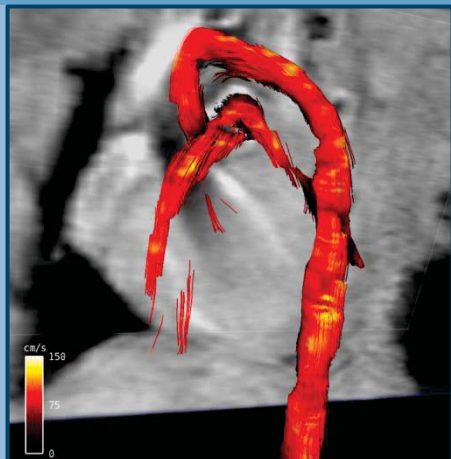


## Konferenzband

# 17. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM e.V.

25.-26.

September  
2014



# Jena



## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie herzlichst zur 17. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM in Jena begrüßen.

In traditionell bewährter Weise richtet sich die Jahrestagung vor allem an alle jungen Wissenschaftler im Bereich der biologischen und medizinischen Magnetresonanztomographie. Gleichzeitig soll die Veranstaltung insbesondere aber neben ihrer Funktion, eine Plattform zur Präsentation von spannenden und interessanten Forschungsergebnissen zu bieten, die wissenschaftliche Diskussion und den persönlichen Austausch unter den Teilnehmern stimulieren und befördern.

Auch dieses Jahr gibt es neben dem Gorter-Wettbewerb wieder einen Preis für das beste Poster und den besten Vortrag. Alle Teilnehmer der Veranstaltung bilden dabei die Jury. Bitte nehmen Sie an den Sitzungen teil und geben Ihren Stimmzettel rechtzeitig ab, so dass zum Ende der Tagung die Gewinner rechtzeitig bekanntgeben werden können. Ebenfalls am Freitag findet die jährliche Mitgliederversammlung statt, zu der alle Mitglieder des Vereins eingeladen sind.

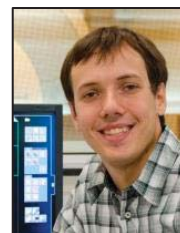
Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle allen Sponsoren, ohne deren großzügige finanzielle Unterstützung und gute Zusammenarbeit die Durchführung dieser Veranstaltung, das Rahmenprogramm sowie ein Teil der Preisgelder nicht möglich gewesen wären. Einladen möchten wir Sie in diesem Zusammenhang zur *Meet the Company* Session, in der sich verschiedene Firmen vorstellen und anschließend zur Diskussion einladen.

Wir freuen uns auf eine spannende und interessante Jahrestagung und hoffen, dass Sie neben dem wissenschaftlichen Programm auch ausreichend Zeit finden, die „Lichtstadt“ Jena entdecken und genießen zu können.

Jürgen R. Reichenbach



Martin Krämer

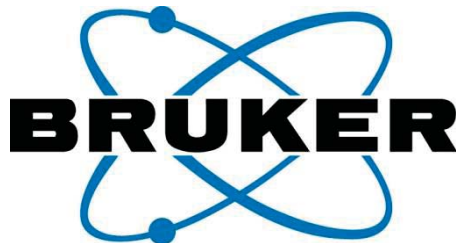


# Sponsoren

Die Veranstaltung wird unterstützt von

**SIEMENS**

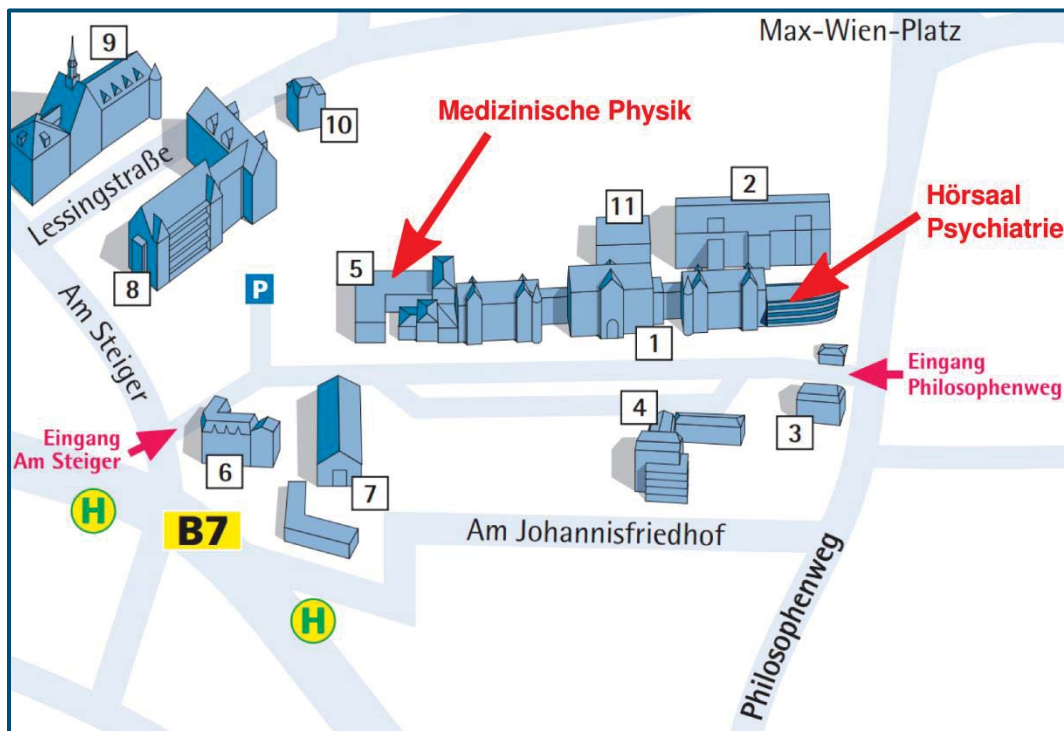
**PHILIPS**



# Wegweiser

## Tagungsort

Die Veranstaltung findet im Hörsaal der Psychiatrie, Philosophenweg 3, im Klinikumskomplex „Am Steiger“ von Jena statt. Aus dem Stadtzentrum von Jena kommend, erreichen Sie den Hörsaal entweder über den „Philosophenweg“ oder die Straße „Am Steiger“.



## Parkmöglichkeiten

Es gibt im direkten Umfeld des Hörsaals nur sehr eingeschränkte Parkmöglichkeiten. Bitte benutzen Sie den zentralen Parkplatz am Eichplatz oder andere Parkmöglichkeiten im Stadtzentrum.

## Öffentlicher Nahverkehr

Der Tagungsort ist mit öffentlichen Verkehrsmitteln nicht direkt erreichbar. Von den zentralen Haltestellen „Löbdergraben“ und „Holzmarkt“ im Stadtzentrum von Jena beträgt der Fußweg jedoch nur 10 Minuten.

# Jena & Umgebung

## Sehenswertes in Jena

Sollten Sie noch etwas Zeit zum Erkunden von Jena mitbringen, so empfehlen wir die Besichtigung von verschiedenen Sehenswürdigkeiten der Stadt.

### Planetarium

Das am 18. Juli 1926 eröffnete Zeiss-Planetarium ist das betriebsälteste Planetarium der Welt. Neben Bildungsprogrammen werden auch Musik-Shows und andere Unterhaltungsprogramme effektiv in Szene gesetzt.

[www.planetarium-jena.de](http://www.planetarium-jena.de)



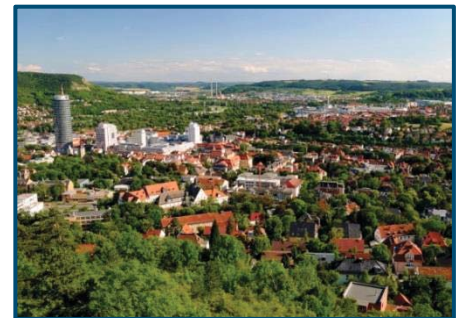
### Optisches Museum

Das Optische Museum in Jena zeigt als deutschlandweit einziges Museum optische Instrumente aus acht Jahrhunderten Zeitgeschichte.

[www.optischesmuseum.de](http://www.optischesmuseum.de)

### Landgrafen

Vom Tagungsort durch Erklimmen von 341 Stufen in etwa 20 Minuten zu erreichen, bietet sich vom Landgrafen ein atemberaubendes Panorama über Jena. Auf dem Landgrafen findet sich außerdem das gleichnamige Panoramarestaurant, in dem man den Ausblick bei guter Thüringer Küche genießen kann.



### Botanischer Garten

Der zweitälteste Botanische Garten Deutschlands befindet sich unweit vom Tagungsort und lädt Interessierte bei jedem Wetter zur Besichtigung oder einfach nur zu einem kleinen Spaziergang ein.

[www.spezbot.uni-jena.de](http://www.spezbot.uni-jena.de)

# Wissenschaftliches Programm

Donnerstag 25.09.2014

## Eröffnung der Jahrestagung

- 11:00 Uhr**                    **Registrierung & Anbringen der Poster**
- 12:15 Uhr**                    **Begrüßung**  
 Prof. Harald H. Quick, Präsident der Deutschen Sektion  
 der ISMRM e.V.  
 Prof. Jürgen R. Reichenbach, Universitätsklinikum Jena  
 Prof. Ulf Teichgräber, Universitätsklinikum Jena

## Finalisten des Gorter-Preises

- |                  |            |   |      |
|------------------|------------|---|------|
| <b>12:30 Uhr</b> | <b>G1:</b> | <b>Patrick Hiepe</b> , Jena<br><i>Funktionelle Muskeluntersuchung mittels <math>^{31}\text{P}</math>-MR-Spektroskopie, <math>T_2</math>- und diffusions-gewichteter MR-Bildgebung</i> | S.17 |
| <b>12:55 Uhr</b> | <b>G2:</b> | <b>Tristan Anselm Kuder</b> , Heidelberg<br><i>NMR-basierte Diffusions-Poren-Bildgebung mittels hyperpolarisiertem Xenon-129-Gas</i>  | S.23 |
| <b>13:20 Uhr</b> | <b>G3:</b> | <b>Esther Kühn</b> , Leipzig<br><i>Der soziale Homunculus im primären somatosensorischen Cortex (S1) beschrieben mit 7 Tesla fMRT</i>   | S.29 |
| <b>13:45 Uhr</b> | <b>G4:</b> | <b>Rainer Schneider</b> , Ilmenau<br><i>Selective MR imaging and off-resonance correction with parallel transmission at 3T</i>  | S.35 |
| <b>14:10 Uhr</b> | <b>G5:</b> | <b>Frederik Testud</b> , Freiburg<br><i>Dynamic magnetic field estimation in magnetic resonance imaging</i>   | S.41 |

## Posterpräsentation im Foyer (P1 – P9)

- 14:35 Uhr**                    **Kaffeepause**
- 14:45 Uhr**                    **Präsentation der wissenschaftlichen Poster**  
 Die Posterpräsentation findet im Foyer des Hörsaals statt.

# Wissenschaftliches Programm

## X-Kern Bildgebung und Spektroskopie (V1 – V4)

- |           |     |  |      |
|-----------|-----|--|------|
| 15:30 Uhr | V1: | <b>Mirko Meissner</b> , Freiburg<br><i>Aufspüren von Signal in verrauschten MR-Fluorbildern durch die Korrektur des Artefaktes der chemischen Verschiebung</i>   | S.47 |
| 15:45 Uhr | V2: | <b>Maxim Terekhov</b> , Mainz<br><i>Bronchodilatation effect on lung function of asthma patients measured by static and dynamic <math>^3\text{He}</math> MRI: First statistical analysis results of open clinical study</i>      | S.55 |
| 16:00 Uhr | V3: | <b>Thomas Trantschel</b> , Magdeburg<br><i>Parawasserstoffinduzierte Kernspinpolarisation an biologisch relevanten Verbindungen zur Signalerhöhung in <math>^1\text{H}</math>- und <math>^{19}\text{F}</math>-MR-Anwendungen</i> | S.57 |
| 16:15 Uhr | V4: | <b>Marianne Cleve</b> , Jena<br><i>In vivo Nachweis akut-schmerzinduzierter Änderungen von GABA+ und Glx im menschlichen Gehirn mit funktioneller <math>^1\text{H}</math>-MEGA-PRESS MR Spektroskopie</i>                        | S.63 |

## Meet the Company

- |           |                                 |
|-----------|---------------------------------|
| 16:30 Uhr | <b>Meet the Company Session</b> |
| 17:15 Uhr | <b>Diskussionspause</b>         |

## Neue Verfahren und Techniken (V5 – V8)

- |           |     |  |      |
|-----------|-----|--|------|
| 17:30 Uhr | V5: | <b>Annika Busch</b> , Münster<br><i>glucoCEST als Methode zur Erkennung einer renalen Transplantatvaskulitis</i>                   | S.65 |
| 17:45 Uhr | V6: | <b>Mona Salehi Ravesh</b> , Kiel<br><i>Influence of formalin fixation on APT-CEST, NOE, and MT – A study on a rat glioma model</i> | S.67 |



# Wissenschaftliches Programm

## Neue Verfahren und Techniken (V5 – V8)

- 18:00 Uhr V7: Erik Rößler**, Ilmenau S.69  
*NMR-Untersuchungen von enzymatisch degradiertem Hyalinen, artikulären Knorpel bei niedrigen Magnetfeldern*
- 18:15 Uhr V8: Kevin Tschiesche**, Jena S.71  
*Simultane Bestimmung ventilatorischer und energiemetabolischer Parameter während der Belastung der Wadenmuskulatur im MRT*

## Panoramaausblick über Jena

Bei gutem Wetter besteht nach Ende des regulären Programms gegen 18:30 Uhr die Möglichkeit, gemeinsam den JenTower im Zentrum Jenas zu besteigen. Von der Aussichtsplattform im 29. Obergeschoss lässt sich ein 360° Panoramaausblick auf Jena und das Saaletal in der Dämmerungszeit genießen.

Alle Interessierten treffen sich gegen 18:30 Uhr vor dem Tagungsgebäude, um gemeinsam in die Stadt zu laufen.



## Abendveranstaltung



Alle Teilnehmer sind herzlich zur gemeinsamen Abendveranstaltung im Gebäude der Mensa im Philosophenweg zum Grillbuffet vom Thüringer Holzkohlegrill eingeladen. Das Buffet wird gegen 19:30 Uhr eröffnet.

Das Gebäude der Mensa im Philosophenweg befindet sich direkt gegenüber dem Hörsaal. Bei gutem Wetter besteht die Möglichkeit, draußen auf der Terrasse am Rande des Griesbachgartens zu sitzen.

# Wissenschaftliches Programm

Freitag 26.09.2014

## Eröffnung des Tages

8:30 Uhr                **Plenarvortrag**  
Andreas Korzowski, Heidelberg  
*Hochauflösende X-Kern-NMR-Spektroskopie bei 7 T*

## Sequenzentwicklung und Herzbildgebung (V9 – V13)

9:00 Uhr	V9:	<b>Tom Hilbert</b> , Lausanne <i>GRAPPATINI – Kombination paralleler und modelbasierter Bildgebung</i>	S.73
9:15 Uhr	V10:	<b>Simon Wein</b> , Mainz <i>Prospektive Schichtnachführung zur Korrektur der Atembewegung bei der myokardialen Perfusionsdiagnostik unter freier Atmung mittels Magnetresonanztomographie</i>	S.79
9:30 Uhr	V11:	<b>Martin Krämer</b> , Jena <i>Intrinsisch getriggerte Herzbildgebung mittels radialer Golden-Angle Trajektorien und Projektionsnavigatoren</i>	S.83
9:45 Uhr	V12:	<b>Regine Schmidt</b> , Mainz <i>Simulation der Dispersion des Kontrastmittelbolus bei der myokardialen MR-Perfusionsmessung: Einfluss auf die semi-quantitative und quantitative Auswertung</i>	S.85
10:00 Uhr	V13:	<b>Philipp Bovenkamp</b> , Münster <i>Streamline flow analysis with 4D PC MRI in mice with induced heart failure after transverse aortic constriction</i>	S.87
10:15 Uhr		<b>Diskussionspause</b>	

## Diffusion (V14 – V18)

10:30 Uhr	V14:	<b>Christian Ziener</b> , Heidelberg <i>Dephasierung im inhomogenen Magnetfeld eines blutgefüllten Gefäßes</i>	S.89
-----------	------	---	------

# Wissenschaftliches Programm

## Diffusion (V14 – V18)

10:45 Uhr	V15:	<b>Jan-Rüdiger Schüre</b> , Hamburg <i>Entwicklung eines Algorithmus zur Segmentierung und Untersuchung kurzer Assoziationsfasern bei Morbus Parkinson</i>	S.91
11:00 Uhr	V16:	<b>Frauke Frank</b> , Münster <i>Erstellung eines Standard Hirn-Templates für globales Fiber Tracking an transgenen Huntington Minipigs</i>	S.93
11:15 Uhr	V17:	<b>Christian Wieseotte</b> , Mainz <i>Untersuchung des Diffusionskoeffizienten von Chelatkomplexen in menschlichem Blut</i>	S.95
11:30 Uhr	V18:	<b>Miriam Ariens</b> , Aachen <i>Characterization of malignant and benign lesions with MR-DWI</i>	S.97

## Unterbrechung des wissenschaftlichen Programms

11:45 Uhr	<b>Mittagspause</b>
12:30 Uhr	<b>Mitgliederversammlung</b>

## Relaxation, Quantifizierung und BOLD-Effekt (V19 – V24)

13:00 Uhr	V19:	<b>Felix Kurz</b> , Heidelberg <i>CPMG-Relaxationsrate in Skelettmuskelgewebe</i>	S.103
13:15 Uhr	V20:	<b>Dmitry Kurzhunov</b> , Freiburg <i>Simulation analysis of CMRO<sub>2</sub> quantification with direct <sup>17</sup>O MRI: Influence of SNR and readout bandwidth in the presence of fast T<sub>2</sub><sup>*</sup> decay</i>	S.105
13:30 Uhr	V21:	<b>Felix Kurz</b> , Heidelberg <i>Theoretisches Modell der Single Spin-Echo Relaxationszeit für sphärische magnetische Objekte</i>	S.107

# Wissenschaftliches Programm

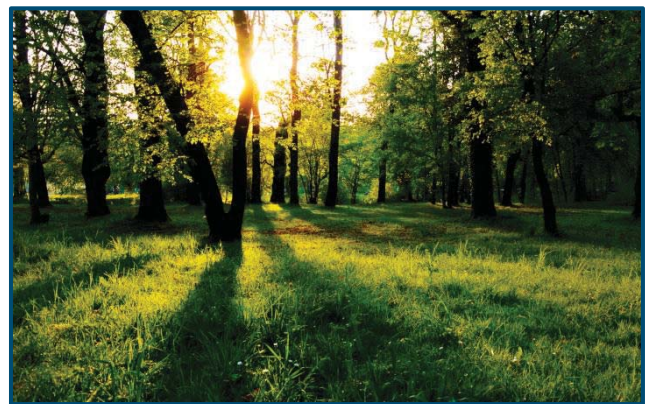
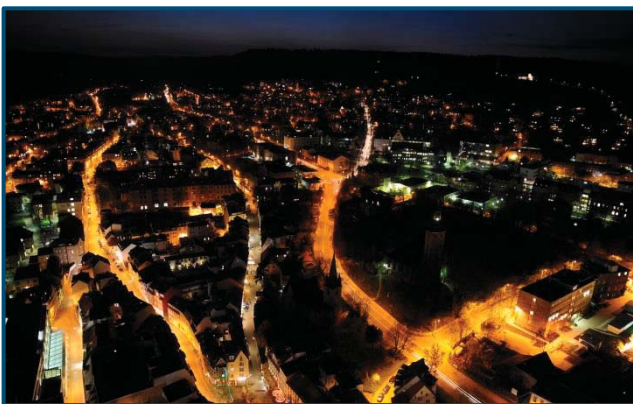
## Relaxation, Quantifizierung und BOLD-Effekt (V19 – V24)

13:45 Uhr	V22:	<b>Tim Klasen</b> , Münster <i>Myelinwasser-Quantifizierung im Kleintiermodell</i>	S.113
14:00 Uhr	V23:	<b>Andreas Deistung</b> , Jena <i>Mapping microvascular properties of the human brain using high-resolution BOLD-based vessel size imaging at 3T</i>	S.115
14:15 Uhr	V24:	<b>Saeedeh Amirmohseni</b> , Münster <i>BOLD Antwort auf nozizeptive elektrische Pfotenstimulation im Inflammations- und Inzisions-Rattenmodell</i>	S.117

## Abschluss der Jahrestagung

14:30 Uhr	<b>Preisverleihungen</b> <i>Gorter-Preis</i> <i>Posterpreis</i> <i>Vortragspreis</i>
-----------	---

Wir wünschen eine interessante und spannende Jahrestagung  
und einen schönen Aufenthalt in Jena!



# Poster

## Wissenschaftliche Poster (P1 – P9)

- P1: **Karsten Sommer**, Mainz S.121  
*Präzision der MRT-basierten myokardialen Blutflussquantifizierung bei koronarer Herzkrankheit*
- P2: **Claudia Hafenegger**, Köln S.123  
*Longitudinales Fibertracking im Schlaganfallmodell der Maus*
- P3: **Christian Ziener**, Heidelberg S.125  
*Propagatoren für die Diffusion um Zylinder und Kugel*
- P4: **Thomas Kampf**, Würzburg S.127  
*The influence of the Look-Locker readout on the blood pool and its effect on  $T_1$ -based quantification of myocardial perfusion with FAIR-ASL*
- P5: **Markus Plaumann**, Magdeburg S.129  
 *$^{19}\text{F}$ -Kernspinhyperpolarisation linearer und verzweigter Alkane*
- P6: **Patrick Hiepe**, Jena S.131  
*Quantitative  $T_2^*$ -gewichtete MR-Bildgebung und dynamische  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie in belasteter Rückenmuskulatur*
- P7: **Reinhard Rzanny**, Jena S.133  
*Effekte der elektromyografischen Stimulation des Wadenmuskels auf Energiestoffwechsel,  $T_2$ -Relaxation und die erzeugte Pedalkraft*
- P8: **Karl-Heinz Herrmann**, Jena S.135  
*3D printing of MRI compatible components: Why every MRI research group should have a low-budget 3D printer*
- P9: **Xiang Feng**, Jena S.137  
*Automated deep gray matter segmentation using FIRST: Considerations of image contrast, registration, and noise*

# Organisationsteam

## **Tagungsleitung**

Jürgen Reichenbach

## **Tagungsorganisation**

Martin Krämer

## **Tagungsteam**

Karl-Heinz Herrmann

Marianne Cleve

Kevin Tschiesche

Andreas Deistung

Daniel Güllmar

Patrick Hiepe

Alexander Gussew

## **Abbildungsquellen**

S.1 ... Jena Landgrafen – Martin Krämer

S.1 ... Abstract Bilder – Philipp Bovenkamp, Rainer Schneider, Marianne Cleve,  
Karl-Heinz Herrmann, Claudia Hafeneeger

S.6 ... Planetarium – W. Don Eck (Planetarium Jena)

S.6 ... Optisches Museum – Wikipedia

S.6 ... Jena Landgrafen – Martin Krämer

S.6 ... Botanischer Garten – Botanischer Garten Jena

S.9 ... Intershop Turm und Mensa – Martin Krämer

S.12... Jena bei Nacht und Jena Paradies – Martin Krämer

**Finalisten Gorter Preis  
(G1-G5)**





## **Funktionelle Muskeluntersuchung mittels $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie, $T_2$ - und diffusionsgewichteter MR-Bildgebung**

Patrick Hiepe,<sup>1</sup> Alexander Gussev,<sup>1</sup> Reinhard Rzanny,<sup>1</sup> Christoph Anders,<sup>2</sup> Mario Walther,<sup>3</sup> Hans-Christoph Scholle<sup>2</sup> und Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland

<sup>2</sup> Fachbereichs Motorik, Pathophysiologie und Biomechanik, Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland

\* patrick.hiepe@med.uni-jena.de

**Abstract:** This work analyzed the effects of energy metabolite turnover and vascular perfusion on load-induced  $T_2$  changes in lumbar muscles of young and healthy subjects by combining muscle functional ( $T_2$ -weighted) MRI,  $^{31}\text{P}$ -CSI and diffusion weighted MRI. In particular, it was demonstrated that mfMRI-related  $T_2$  increases strongly vary inter-individually and are associated with changes in muscle perfusion and intra-cellular metabolic turnovers as well as with the rate of perceived exertion.

**Zusammenfassung:** Diese Arbeit untersucht die Effekte des metabolischen Stoffwechsels und der vaskulären Perfusion auf belastungsinduzierte  $T_2$ -Änderungen in der lumbalen Muskulatur junger, gesunder Probanden. Dabei wurden Sequenzen der  $^{31}\text{P}$ -CSI,  $T_2$ - und diffusionsgewichteten MR-Bildgebung verwendet. Es konnte gezeigt werden, dass die  $T_2$ -Anstiege eine hohe interindividuelle Variabilität aufweisen und diese mit den Änderungen im Metabolismus und in der Perfusion sowie mit dem empfundenen Belastungsempfinden assoziiert sind.

### **Motivation**

Als funktionelle Muskel-MRT wird eine quantitative  $T_2$ -gewichtete MR-Bildgebung bezeichnet, welche die Abbildung von Intensität und räumlichen Verteilung der Muskelaktivität erlaubt. Dieser Ansatz wurde im letzten Jahrzehnt vermehrt genutzt, um Aktivierungsmuster der Bein- oder Rückenmuskulatur darzustellen (1-3). Letztere steht dabei im Fokus, um Ursachen und Folgen bei unspezifischen Rückenschmerzen verstehen zu können (4-6).

Bisher sind die Mechanismen der belastungsinduzierten Änderungen der Spin-Spin MR-Relaxationszeitkonstante  $T_2$  aller-

dings nicht vollständig verstanden. Ein bereits dokumentierte Effekt haben Verschiebungen von Wasserfraktionen vom extra- zum intrazellulär Raum der Muskelzelle. Ursache hierfür ist die Erhöhung des osmotischen Druckes aufgrund der Anreicherung niedermolekularer Stoffwechselprodukte in der Zelle (1-3,7,8). Änderungen der im Energiestoffwechsel involvierten Metaboliten sind mittels  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie ( $^{31}\text{P}$ -MRS) erfassbar und können unter Verwendung der *chemical shift imaging* (CSI) Technik räumlich zugeordnet werden (9). Als zweiter wesentlich zu  $T_2$ -Änderungen beitragender Effekt wird die Zunahme vaskulärer Wasserfraktionen angenommen (1,8). Dies wurde allerdings bisher noch nicht experimentell nachgewiesen. Mit Hilfe neuer MR-Scanner-Hardware und unter Verwendung der diffusionsgewichteter MR-Bildgebung mit anschließender Datenanalyse auf Basis des *intra-voxel incoherent motion* (IVIM) Modells ist die quantitative Bestimmung des Anteils perfundierender Protonen im vaskulären Netzwerk somit der Effekt der Perfusion auf  $T_2$  bestimmbar (10-12).

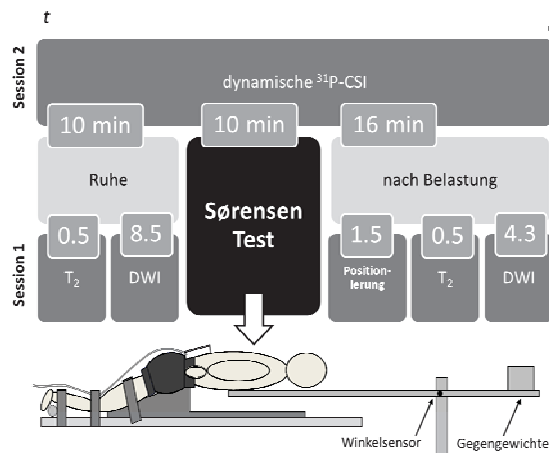
Ziel dieser Arbeit war es, durch kombinierte Muskeluntersuchungen mittels  $^{31}\text{P}$ -CSI,  $T_2$ - und diffusionsgewichteter MR-Bildgebung die Effekte belastungsinduzierter metabolischer und vaskulärer Veränderungen auf  $T_2$  zu untersuchen. Gleichzeitig sollten entsprechender MR-Sequenzen für eine Anwendung in der lumbalen Rückenmuskulatur optimiert werden, um diese Technik auch auf Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen anwenden zu können.

### **Methoden**

In dieser Studie wurden 14 gesunde, männliche, rechtshändige Probanden im Alter von  $22.5 \pm 1.5$  Jahren untersucht. Das Untersuchungsprotokoll wurde vorab durch die

Ethikkommission des Universitätsklinikums der FSU Jena bestätigt. Zur Applikation einer Belastungssituation der lumbalen Rückenmuskulatur wurde ein modifizierter Biering-Sørensen-Test gewählt, welcher eine unterstützte Rückenstreckübung darstellt (13). Unter Verwendung eines eigens hergestellten Ergometers kann diese Übung im MR-Scanner durchgeführt werden (siehe Skizze in Abb. 1). Das Gegengewicht wurde derart eingestellt, dass es 50% des Oberkörpergewichtes des jeweiligen Probanden entspricht. An der Ergometerachse befindet sich ein Winkelsensor mit dem es möglich war die Oberkörperposition des Probanden zu überwachen (Darstellung via selbst-programmierten MATLAB GUI) und diese Information gleichzeitig dem Probanden zur interaktiven Selbstkontrolle zurück zu spielen (Visualisierung via MR-kompatiblen Videosystem; Resonance Technologies Inc.).

Die Übung wurde über eine Zeitdauer von 10 min durchgeführt und in zwei separaten Messungen wiederholt. Da bei der MR-Bildgebung in Bauchlage nicht vermeidbare Bewegungsartefakte in den MR-Aufnahmen auftreten, wurden in der ersten Session  $T_2$ - und diffusions-gewichtete MR-Daten vor & nach Übung in Rückenlage aufgenommen und die Übung neben dem Scanner durchgeführt. In der zweiten Session wurde eine dynamische Serie von  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektren vor, während sowie nach der Übung im MRT-Gerät aufgenommen (siehe Abb. 1).



**Abb. 1:** Untersuchungsprotokoll bestehend aus einer  $^{31}\text{P}$ -MRS und einer MR-Bildgebungssession bei der jeweils Daten vor & nach sowie Spektren während Belastung aufgenommen wurden. Die Übung wurde in Form eines modifizierten Sørensen-Tests durchgeführt.

Alle MR-Daten wurden in einem klinischen 3 T Ganzkörper-MR-Tomographen (TIM Trio, Siemens Healthcare) akquiriert. Die transversalen MR-Bilder wurden mittels einer Multikanal-Rückenspule auf Höhe L3-L4

aufgenommen. Zur  $T_2$ -Kartierung wurde eine Serie unterschiedlich stark  $T_2$ -gewichteter MR-Bilder gemessen (SE-EPI Sequenz; drei Schichten;  $d = 10\text{ mm}$ ;  $\text{FOV} = 330 \times 276\text{ mm}^2$ ;  $3.0 \times 3.0\text{ mm}^2$  *in-plane* Auflösung;  $\text{TR} = 500\text{ ms}$ ;  $\text{TE}_{1-5} = 32, 40, 48, 56, 64\text{ ms}$ ;  $\text{NEX} = 6$ ;  $\text{TA} = 35\text{ s}$ ; Fettunterdrückung). Diffusionsgewichtete Bilder wurden für eine Serie unterschiedlicher Diffusionswichtungen ( $b = 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 200, 400, 600\text{ s/mm}^2$ ; jeweils in drei orthogonalen Raumrichtungen) gemessen (SE-EPI Sequenz der identischen Schichten mit gleicher Auflösung;  $\text{TE} = 68\text{ ms}$ ;  $\text{TR} = 2.5\text{ s}$ ; Fettunterdrückung). Aufgrund des geringen Effektes der Perfusion in den MR-Bildern vor Belastung und der zeitlichen Entwicklung der Perfusionsänderungen nach Belastung wurden vor ( $\text{NEX}_{\text{pre}} = 6$ ,  $\text{TA}_{\text{pre}} = 8.5\text{ min}$ ) und nach Belastung ( $\text{NEX}_{\text{post}} = 3$ ,  $\text{TA}_{\text{post}} = 4.3\text{ min}$ ) eine unterschiedliche Anzahl an Mittelungen aufgenommen. Das Signal großer Gefäße wurde anhand transversaler Sättigungspulse, welche kaudal und kranial zur Sichtselektionsrichtung appliziert wurden, unterdrückt sodass diese Sequenz sensitiv auf Perfusionseffekte innerhalb des mikrovaskulären Netzwerkes ist.

Die Verschiebungen der Bildposition durch die Re-Positionierung des Probanden nach Durchführung des Sørensen-Tests wurden durch nicht-lineare Registrierung der vor & nach Belastung akquirierten MR-Bilder ausgeglichen. Anschließend wurden die Karten der  $T_2$  und IVIM Parameter (molekularer Diffusionskoeffizient  $D$ , Perfusionsfraktion  $f$ ) anhand der registrierten Datensätze berechnet. Die  $T_2$ -Daten wurden durch pixelweises Anpassen einer Mono-Exponentialfunktion berechnet. Die diffusionsgewichteten Daten wurden vorab *denoised* (*local principal component analysis* eines  $3 \times 3 \times 3$  Voxelkernels) und durch Anpassen einer linearen Funktion auf Basis des IVIM Modells quantifiziert (11):

$$\ln \frac{S(b > 100\text{ s/mm}^2)}{S(b = 0)} = -b \times D + \ln(1 - f) \quad (1)$$

*Region-of-interests* (ROIs) der inneren (M. multifidus, MF) und äußeren Rückmuskeln (M. erector spinae, ES) wurden in den  $b_0$ -Bildern eingezeichnet, erodiert (um Partialvolumeneffekte zu minimieren) und auf die  $T_2$ -,  $D$ - und  $f$ -Karten angewandt. *Mean squared errors* (MSE) der Fitergebnisse wurden genutzt, um entsprechende Voxel von der Auswertung auszuschließen. Anschließend wurden die Median-ROI-Werte  $T_{2,\text{rest}}$ ,  $D_{\text{rest}}$ ,  $f_{\text{rest}}$ ,  $T_{2,\text{load}}$ ,  $D_{\text{load}}$  und  $f_{\text{load}}$  bestimmt.

Die  $^{31}\text{P}$ -CSI-FID Spektren wurden mit Hilfe einer flexiblen  $^1\text{H}/^{31}\text{P}$  Oberflächenspule (RAPID Biomedical GmbH) akquiriert. Analog zur MR-Bildgebung wurde die koronare CSI-Schicht auf Höhe L3-L4 aufgenommen und so eingestellt, dass Signale aus den MF und ES Muskeln gleichzeitig erfasst werden konnten ( $8 \times 8$  Matrix; Auswertung der inneren  $4 \times 2$  Voxel; Mittelung in Kopf-Fuß Richtung; Voxelgröße =  $30 \times 30 \times 25 \text{ mm}^3$ ;  $\text{TR} = 0.9 \text{ s}$ ; elliptisches  $k$ -Raumakquisition;  $\text{TA} = 27 \text{ s}$ ). Die Spektren wurden mit einer MATLAB-Routine Frequenz, Phasen- und Basislinien-korrigiert. Bewegungsartefakte durch die Übung wurden auf Basis einer SNR-Analyse der  $\beta$ - und  $\gamma$ -ATP Signale detektiert und die entsprechenden Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Zusätzlich zur spatialen Mittelung wurden die dynamischen Messserien mittels *sliding-window averaging* gemittelt (fünf aufeinanderfolgende Spektren). Die Peakflächen der PCr, Pi und ATP-Resonanzen wurden mit der "AMARES" Routine der jMRUI Toolbox quantifiziert. Im letzten Schritt wurden die PCr und Pi Signale auf die Summe der ATP Intensitäten normiert und die Mittelwerte während Ruhe ( $PCr/ATP_{rest}$ ,  $Pi/ATP_{rest}$ ) und der zweiten Hälfte der Übung ( $PCr/ATP_{load}$ ,  $Pi/ATP_{load}$ ) berechnet. Die chemische Verschiebung zwischen Pi und PCr wurde genutzt um die pH-Werte ( $pH_{rest}$ ,  $pH_{load}$ ) zu bestimmen (Henderson-Hasselbalch-Gleichung).

Die Ergebnisse der funktionellen MR-Parameter sind als Mittelwert  $\pm$  SD (Standardabweichung) dargestellt. Lineare gemischte Modelle wurden genutzt um statistische, muskel-spezifische und belastungs-induzierte Unterschiede zwischen diesen Parametern festzustellen. Um muskel-spezifische Unterschiede in den belastungs-induzierten Änderungen zu detektieren wurden  $T_{2,inc}$ ,  $D_{inc}$ ,  $PCr_{drop}$ ,  $Pi_{inc}$  (via  $100 \cdot Y_{load}/Y_{rest} - 100$ ) sowie  $\Delta f$  und  $\Delta pH$  (via  $Y_{load} - Y_{rest}$ ) berechnet und mittels gemischten Modellen untersucht. Zuletzt wurde geprüft, ob die  $T_2$ -Änderungen mit dem subjektiv empfundenen Belastungsgrad (wurde nach jeder Übung via Borg-Skala erfragt) und den Änderungen in Diffusion, Perfusion oder Metabolismus korrelieren. Dabei wurden dem Modell für  $T_{2,inc}$  die Ergebnisse der Borg-Werte sowie  $D_{inc}$ ,  $\Delta f$ ,  $PCr_{drop}$ ,  $Pi_{inc}$  und  $\Delta pH$  als zusätzliche Kovariaten hinzugefügt. Die statistische Auswertung erfolgte in SAS 9.4.

## Ergebnisse

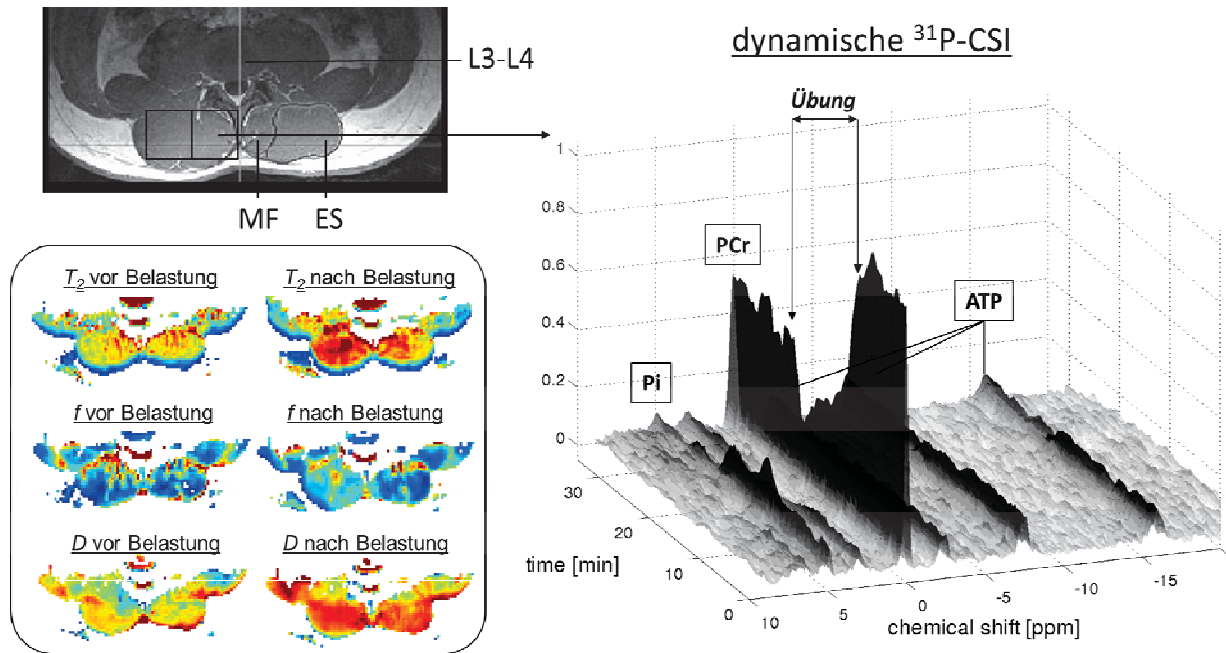
Abbildung 2 zeigt die schematische Positionierung der ROIs des linken MF und linken ES (radiologische Ansicht) sowie repräsentative

$T_2$ ,  $D$ ,  $f$ -Karten und eine Serie von  $^{31}\text{P}$ -Spektren. Die Parameterkarten dieses Probanden zeigen belastungs-induzierte Anstiege aller Parameter mit den größten Änderungen in den rechten Rückenmuskeln. Die  $^{31}\text{P}$ -Spektren aus dem rechten MF des gleichen Probanden zeigen den typischen Zeitverlauf der PCr und Pi-Intensitäten bei starker muskulärer Belastung. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der MR-spektroskopischen und Bildgebungsparameter zusammen.

Die statistische Analyse basierend auf dem gemischten Modell für  $PCr/ATP$  zeigte, dass  $PCr/ATP_{load}$  gegenüber  $PCr/ATP_{rest}$  in allen Muskeln signifikant erniedrigt ist und dass die rechten Muskeln unabhängig von Zustand höhere  $PCr/ATP$ -Werte wie linken Muskeln lieferten. Analyse der  $PCr_{drop}$  Ergebnisse zeigte, dass die belastungs-induzierten Änderungen in allen Muskeln statistisch gleich sind. Die  $Pi/ATP$ -Werte, welche während der Belastung in allen Muskeln signifikant anstiegen, zeigten hingegen signifikant höhere  $Pi_{inc}$  im rechten MF als in den linken Muskeln. Die pH-Werte sanken während der Übung in allen Muskeln gleich.

Die Modellanalyse der  $T_2$ -Zeiten zeigte nur im rechten ES und MF sowie im linken MF signifikante Anstiege. Diese Rechts-Links-Asymmetrie konnte durch den statistischen Test der  $T_{2,inc}$  Werte bestätigt werden (ergab gegenüber den linken ES signifikant höhere Änderungen des rechten ES und MF). Die belastungs-induzierten Änderungen in  $D$  waren ebenfalls signifikant mit insignifikanten muskel-spezifischen Unterschieden (größten Änderungen in rechten ES und MF). Gleiches gilt für den Perfusionsanteil  $f$ , wobei die Perfusion jedoch unabhängig vom Zustand in den MF Muskeln höher war als im ES.

Bei allen MR Parametern ( $T_{2,inc}$ ,  $D_{inc}$ ,  $PCr_{drop}$ ,  $Pi_{inc}$ ,  $\Delta pH$  und  $\Delta f$ ) fallen sehr hohe Varianzen innerhalb der Probandengruppe auf. Unter Einbeziehung der Borg-Werte konnte im gemischten Modell für  $T_{2,inc}$  ein signifikanter Zusammenhang zwischen der empfundenen Belastungsstärke und  $T_{2,inc}$  gefunden werden ( $P < .001$ ). Dies deutet auf die Sensitivität der  $T_2$ -basierten funktionellen MR-Muskeluntersuchung hinsichtlich der muskulären Belastung des Probanden bei der Durchführung eines isometrischen Ausdauerstest hin. In einem weiteren  $T_{2,inc}$  Modell zeigten die funktionellen MR-Parameter  $PCr_{drop}$  ( $P = .001$ ) und  $\Delta f$  ( $P < .001$ ) ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit  $T_{2,inc}$ . Änderungen in  $Pi_{inc}$ ,  $\Delta pH$  und  $D_{inc}$  wiesen hingegen keinen signifikanten Effekt gegenüber  $T_{2,inc}$  auf.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der ROI (nur rechts im Bild) und CSI-Gitter-Positionierung (nur links im Bild) anhand einer transversalen  $T_1$ -gewichteter MR-Aufnahme auf Höhe der Bandscheibe L3-L4 sowie repräsentative Ergebnisse der funktionellen MR-Bildgebung und  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie in der lumbalen, isometrisch belasteten Rückenmuskulatur. Im Regelfall kommt es zu einem belastungs-induzierten Anstieg der  $T_2$ , der Diffusibilität  $D$  und der Perfusion  $f$ . Die PCr-Intensität nimmt während der Übung ab und die Pi-Resonanz (4.9 ppm) zu.

**Tab. 1.** Ergebnisse der funktionellen MR-Parameter, welche vor, während bzw. nach Belastung in verschiedenen lumbalen Rückenmuskeln bestimmt wurden (dargestellt als Mittelwert  $\pm$  SD).

	right ES (1)	right MF (2)	left MF (3)	left ES (4)
PCr/ATP <sub>rest</sub>	2.37 $\pm$ 0.27	2.33 $\pm$ 0.32	2.19 $\pm$ 0.24	2.10 $\pm$ 0.25
PCr/ATP <sub>load</sub>	1.65 $\pm$ 0.26* $\dagger_{3,4}$	1.54 $\pm$ 0.24* $\dagger_{3,4}$	1.44 $\pm$ 0.24* $\dagger_{1,2}$	1.47 $\pm$ 0.29* $\dagger_{1,2}$
PCr <sub>drop</sub> [%]	29.8 $\pm$ 10.5	33.4 $\pm$ 11.9	33.8 $\pm$ 11.2	29.7 $\pm$ 12.5
Pi/ATP <sub>rest</sub>	0.33 $\pm$ 0.06	0.29 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.06	0.34 $\pm$ 0.07
Pi/ATP <sub>load</sub>	0.72 $\pm$ 0.13*	0.68 $\pm$ 0.12*	0.66 $\pm$ 0.14*	0.65 $\pm$ 0.13*
Pi <sub>inc</sub> [%]	123.8 $\pm$ 58.6	138.5 $\pm$ 55.3 $\dagger_{3,4}$	128.9 $\pm$ 51.0 $\dagger_2$	96.3 $\pm$ 42.7 $\dagger_2$
pH <sub>rest</sub>	6.99 $\pm$ 0.04	6.98 $\pm$ 0.04	6.99 $\pm$ 0.03	6.99 $\pm$ 0.03
pH <sub>load</sub>	6.93 $\pm$ 0.03*	6.95 $\pm$ 0.04*	6.94 $\pm$ 0.04*	6.94 $\pm$ 0.05*
$\Delta$ pH	0.06 $\pm$ 0.05	0.04 $\pm$ 0.04	0.05 $\pm$ 0.05	0.06 $\pm$ 0.05
$T_{2,rest}$ [ms]	26.7 $\pm$ 1.7	26.8 $\pm$ 1.2	27.1 $\pm$ 1.0	27.3 $\pm$ 1.5
$T_{2,load}$ [ms]	29.8 $\pm$ 2.8*	29.4 $\pm$ 2.7*	29.4 $\pm$ 2.5*	28.5 $\pm$ 2.1
$T_{2,inc}$ [%]	11.8 $\pm$ 9.9 $\dagger_4$	9.7 $\pm$ 9.3 $\dagger_4$	8.9 $\pm$ 9.3	4.6 $\pm$ 6.6 $\dagger_{1,2}$
$D_{rest}$ [ $10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s]	1.69 $\pm$ 0.04	1.70 $\pm$ 0.05	1.69 $\pm$ 0.05	1.69 $\pm$ 0.08
$D_{load}$ [ $10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s]	1.73 $\pm$ 0.06*	1.76 $\pm$ 0.04*	1.73 $\pm$ 0.07*	1.73 $\pm$ 0.07*
$D_{inc}$ [%]	2.9 $\pm$ 3.4	3.6 $\pm$ 3.6	2.0 $\pm$ 4.6	2.3 $\pm$ 4.2
$f_{rest}$ [%]	5.2 $\pm$ 2.3	8.0 $\pm$ 3.1	8.4 $\pm$ 3.9	5.5 $\pm$ 3.2
$f_{load}$ [%]	8.7 $\pm$ 2.5* $\dagger_{2,3}$	11.5 $\pm$ 3.2* $\dagger_{1,4}$	11.0 $\pm$ 4.0* $\dagger_{1,4}$	8.2 $\pm$ 3.7* $\dagger_{2,3}$
$\Delta f$ [pp]	3.6 $\pm$ 3.1	3.5 $\pm$ 4.1	2.5 $\pm$ 3.9	2.7 $\pm$ 3.8

\* Signifikanter Unterschied zum Ruhezustand ( $p < .0125$ );  $\dagger$  Signifikante muskel-spezifische Unterschiede ( $p < .0083$ ; Indices zeigen den jeweiligen Paarvergleich);  $P$ -Werte wurden Bonferroni-korrigiert ( $\alpha = 0.05$ )

## Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die umfassende Untersuchung der belastungs-induzierten Änderungen in  $T_2$ , Diffusion, Perfusion und Metabolismus und zu prüfen ob die Stärke der  $T_2$ -Änderungen von Stoffwechselprozessen und vaskulären Anpassungen abhängen. Mit

Hinblick auf den möglichen Einsatz dieser multi-parametrischen funktionellen MR-Muskeluntersuchung bei Rückenschmerzpatienten, wurden die Techniken der  $^{31}\text{P}$ -CSI,  $T_2$ - und diffusionsgewichteten MR-Bildgebung für die Anwendung in der Rückenmuskulatur optimiert und anhand einer Gruppe junger, gesunder Probanden appliziert.

Die in dieser Arbeit dokumentierten  $T_2$ -Änderungen von ca. 10% sind ähnlich derer vorangegangener Arbeiten in Rückenmuskulatur (4-6). Das gleiche gilt für Änderungen im Energiemetabolismus (PCr-Verringerung von ca. 30% und Pi-Anreicherung von ca. 130%) (14) sowie für Änderungen in der Diffusion und Perfusion (11,12). Letztere wurde mit einer neuartigen Technik ermittelt, bei der eine SE-EPI-Sequenz verwendet wird, in welcher eine Reihe unterschiedlicher Diffusionswichtungen in drei orthogonalen Raumrichtungen appliziert und der Signalverlauf entsprechend denoised sowie durch eine lineare Funktion quantifiziert wird. Die Quantifizierung erfolgt auf Basis einer vereinfachten Funktion des IVIM Modells mit Hilfe derer die molekulare Diffusibilität sowie der Anteil vaskulärer Wasserfraktionen im diffusions-gewichteten MR-Signal analysiert werden kann (10,11). Der Anteil vaskulärer Protonen stellt ein Maß für die arterielle  $\text{O}_2$ -Versorgung (nach  $\text{O}_2$ -Verbrauchs) des Muskelgewebes dar.

Interessanterweise waren die Änderungen in  $T_2$ ,  $D$  und  $f$  sowie in  $Pi/ATP$  in den rechten Muskeln größer als links, was eventuell auf die Rechtshändigkeit der Probanden beruht. Der Zusammenhang von Änderungen der funktionellen MR-Parameter, welche alle eine hohe Zwischensubjektvariabilität zeigten, wurde mittels gemischten Modellen analysiert. Hierbei fanden wir, dass  $T_{2,inc}$  einen signifikanten Zusammenhang mit RPE,  $\Delta f$  und  $PCr_{drop}$  zeigt. Dies ist die Schlussfolgerung zu, dass Änderungen während der  $T_2$ -basierten, funktionellen MR-Bildgebung mit dem Grad der muskulären Beanspruchung korrelieren und sowohl Änderungen in der Perfusion (Anteil vaskulärer Wasserfraktion) als auch Änderungen im Metabolismus (PCr-Verbrauch) unterliegen. Folglich unterstützen die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse die eingangsförmulierte Hypothese, dass belastungsinduzierte  $T_2$ -Änderung in der Skelettmuskulatur neben der intra-zellulären Anreicherungen von Stoffwechselprodukten auch durch die Zunahme des mikro-vaskulären Wassergehaltes beeinflusst werden. Änderungen in der molekularen Diffusion (durch Temperaturerhöhung oder Zellhypertrophie) lieferten hingegen keinen signifikanten Beitrag zur Aufklärung der  $T_{2,inc}$  Varianz.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfanges sind die Beobachtungen allerdings nicht allgemein interpretierbar und müssen in weiteren Studien verifiziert werden. Dabei müssen neben Linkshändern (zur Untersuchung der Seitenabhängigkeit) auch Probanden

unterschiedlicher Altersgruppen untersucht werden. Weitere Limitationen dieser Studie sind die geringe örtliche Auflösung der  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz und die geometrischen Verzerrung der SE-EPI. Auch die getrennte Bestimmung von metabolischen und MR-Bildgebungsparametern in zwei separaten Messungen schränkt die Vergleichbarkeit ein. Ferner war es nicht möglich die dynamischen Prozesse der  $T_2$ - und Perfusionsänderungen während der Belastung zu detektieren. Diese Einschränkungen sollen zukünftig durch die Implementierung neuer Ergometer- und Sequenztechniken minimiert werden.

### Schlussfolgerung

Diese Arbeit untersucht Änderungen des Metabolismus und der Perfusion in aktiven Rückenmuskeln und analysiert deren Effekt auf belastungs-induzierte Änderungen in  $T_2$ . Dazu wurde ein Ergometer zur abgestuften, isometrischen Rückenstreckübung sowie ein MR-Protokoll bestehend aus  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie,  $T_2$ - und diffusions-gewichteter MR-Bildgebung entwickelt und an gesunden Probanden appliziert. Die Ergebnisse zeigen, dass so Änderungen verschiedener physiologischer Parameter während der Belastung in der lumbalen Rückenmuskulatur detektiert und mit Rückenschmerzpatienten verglichen werden können.

### Referenzen

1. Ababneh ZQ, Ababneh R, Maier SE, Winalski CS, Oshio K, Ababneh AM, Mulken RV. On the correlation between  $T_2$  and tissue diffusion coefficients in exercised muscle: quantitative measurements at 3T within the tibialis anterior. *MAGMA*. 2008;21(4):273-8.
2. Damon BM, Gregory CD, Hall KL, Stark HJ, Gulani V, Dawson MJ. Intracellular acidification and volume increases explain  $R_2$  decreases in exercising muscle. *Magn Reson Med*. 2002;47(1):14-23.
3. Vandenberghe K, Walter G, Ploutz-Snyder L, Dudley G, Elliott MA, De Meirleir K. Relationship between muscle  $T_2^*$  relaxation properties and metabolic state: a combined localized  $^{31}\text{P}$ -spectroscopy and  $^1\text{H}$ -imaging study. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(1-2):76-82.
4. D'Hooge R, Cagnie B, Crombez G, Vanderstraeten G, Achten E, Danneels L. Lumbar muscle dysfunction during remission of unilateral recurrent nonspecific low-back pain: evaluation with muscle functional MRI. *Clin J Pain*. 2013;29(3):187-94.
5. Dickx N, Cagnie B, Achten E, Vandemaele P, Parlevliet T, Danneels L. Changes in lumbar muscle activity because of induced muscle pain evaluated by muscle functional magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(26):E983-9.
6. Dickx N, D'Hooge R, Cagnie B, Deschepper E, Verstraete K, Danneels L. Magnetic resonance imaging and electromyography to measure lumbar back muscle activity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(17):E836-42.
7. Bendahan D, Giannesini B, Cozzone PJ. Functional investigations of exercising muscle: a noninvasive magnetic resonance spectroscopy-magnetic resonance imaging approach. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61(9):1001-15.
8. Damon BM, Gore JC. Physiological basis of muscle functional MRI: predictions using a computer model. *J Appl Physiol*. 2005;98(1):264-73.
9. Heerschap A, Houtman C, in 't Zandt HJ, van den Bergh AJ, Wieringa B. Introduction to in vivo  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy of (human) skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(4):861-70.
10. Hiepe P, Gussew A, Rzanny R, Anders C, Walther M, Scholle HC, Reichenbach JR. Interrelations of muscle functional MRI, diffusion-weighted MRI and P-MRS in exercised lower back muscles. *NMR Biomed*. 2014.
11. Karampinos DC, King KF, Sutton BP, Georgiadis JG. Intravoxel partially coherent motion technique: characterization of the anisotropy of skeletal muscle microvasculature. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(4):942-53.
12. Morvan D. In vivo measurement of diffusion and pseudo-diffusion in skeletal muscle at rest and after exercise. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(2):193-9.
13. Biering-Sorensen F. Physical measurements as risk indicators for low-back trouble over a one-year period. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1984;9(2):106-19.
14. Boesch C. Musculoskeletal spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(2):321-38.



## NMR-basierte Diffusions-Poren-Bildgebung mittels hyperpolarisiertem Xenon-129-Gas

Tristan Anselm Kuder,<sup>1\*</sup> Peter Bachert,<sup>1</sup> Johannes Windschuh<sup>1</sup> und Frederik Bernd Laun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Physik in der Radiologie, DKFZ, Heidelberg, Deutschland.

<sup>2</sup> Quantitative bildgebungsbasierte Krankheitscharakterisierung, DKFZ, Heidelberg, Deutschland.

\* t.kuder@dkfz.de

**Abstract:** While NMR diffusion measurements are widely used to derive parameters indirectly related to the microstructure of biological tissues and porous media, direct imaging of pore shapes would be of high interest. Here we demonstrate experimentally that complexly shaped closed pores can be imaged by diffusion acquisitions. Collecting the signal from the whole sample eliminates the problem of vanishing signal at increasing resolution of conventional NMR imaging. This approach may be used to non-invasively obtain structural information inaccessible so far such as pore or cell shapes, cell density or axon integrity.

**Zusammenfassung:** Während die diffusionsgewichtete MRT häufig zur Ermittlung von nur indirekt mit der Mikrostruktur biologischen Gewebes oder poröser Medien verbundenen Parametern verwendet wird, wäre eine direkte Bildgebung von Porenformen von größtem Interesse. Hier zeigen wir experimentell, daß eine Darstellung von beliebig geformten geschlossenen Poren mittels Diffusionsbildgebung möglich ist. Das Aufsummieren des Signals aus der gesamten Probe löst weitgehend das Problem der Signalabnahme bei Auflösungsverbesserung der konventionellen MR-Bildgebung. Dieser Ansatz könnte genutzt werden, um nichtinvasiv bisher unzugängliche Strukturinformationen zu erhalten, wie Poren- oder Zellformen, Zelldichte oder Axonintegrität.

### Motivation

Die MR-Diffusionsbildgebung findet verbreiteten Einsatz in der Schlaganfall- und Tumordiagnostik, wie auch zur Rekonstruktion des Verlaufes von Nervenfaserverläufen in der weißen Substanz des Gehirns (1). Die bei der Diffusionsbildgebung üblicherweise gemessenen Parameter, wie beispielsweise der Diffusionskoeffizient, hängen vom Grad der Diffusionseinschränkung ab; allerdings ist die Verbindung dieser Parameter mit den Diffusionshindernissen nur von indirekter Natur, sodaß es schwierig ist, Rückschlüsse auf die Gewebestruktur, wie beispielsweise Zellgrößen und -formen, zu ziehen (2).

Die Bestimmung von derartigen direkt mit der Mikrostruktur verbundenen Parametern wäre jedoch von herausragender Bedeutung für die In-vivo-Untersuchung von Gewebe, da deren Ermittlung bisher nur mit invasiven histologischen Methoden erfolgen kann. Aufgrund der Arbeiten von Callaghan *et al.* (3,4) war bereits seit Anfang der 1990er Jahre bekannt, daß das Betragsquadrat der Fouriertransformierten der Porenfunktion, welche geschlossene Zellen oder Poren beschreibt, mit Hilfe der q-Raum-Bildgebung ermittelt werden kann. Allerdings wurde stets davon ausgegangen, daß die Phaseninformation des entsprechenden Formfaktors prinzipiell nicht zugänglich sei, und daher eine direkte Rekonstruktion von Zellformen unmöglich sei (2).

Kürzlich konnten wir jedoch theoretisch zeigen, daß bei Verwendung eines Diffusionsgradienten-Profiles, welches aus einem langen und einem kurzen Diffusionsgradienten besteht, die fragliche Phaseninformation gemessen werden kann (5,6). In einem Volumenelement mit vielen Zellen oder Poren, gefüllt mit dem diffundierenden Medium, tragen alle Poren zum Signal und damit zu einem einzigen rekonstruierten Porenbild bei. Somit können mit Hilfe dieser Diffusions-Poren-Bildgebung gemittelte Zell- oder Porenformen gemessen werden. Im Gegensatz zur konventionellen MR-Bildgebung wird das Signal bei steigender Auflösung nicht zunehmend über das Bild verteilt, sodaß auf diese Weise eine weit bessere Auflösung erreicht werden kann. Die Diffusions-Poren-Bildgebung könnte somit prinzipiell verwendet werden, um nichtinvasiv Zellgrößen- und Zellformverteilungen zu bestimmen.

Die Diffusions-Poren-Bildgebung kann ebenfalls ausschließlich mit mehreren kurzen Gradientenpulsen realisiert werden, wie wir kürzlich darstellen konnten (7,8). Im Vergleich zum lang-kurz-Ansatz ist eine flexiblere Sequenztechnik realisierbar, wie beispielsweise die Verwendung stimulierter Echos. Daher ist das erforderliche Langzeitlimit einfacher zu erreichen, da die im Vergleich zu  $T_2$  meist deutlich längere  $T_1$ -Relaxationszeit ausgenutzt werden kann. Nachteile treten jedoch bezüglich des erforderlichen Signals und des Verhaltens in Gegenwart von Porenverteilungen auf.

In der vorliegenden Arbeit (9) demonstrieren wir erstmals die experimentelle Durchführbarkeit dieser Diffusions-Poren-Bildgebung mittels des lang-kurz-Gradientenprofils (5) unter Verwendung von hyperpolarisiertem Xenon-129-Gas.

### Theorie

Bei der Diffusionsbildgebung wird das Grundmagnetfeld  $B_0$  durch ein zeitabhängiges Gradientenprofil  $G(t)$  der Gesamtdauer  $T$  mit  $\int_0^T dt G(t) = 0$  modifiziert, sodaß sich das Feld  $B = B_0 + G(t) \cdot x(t)$  ergibt. Hierbei bezeichnet  $x(t)$  den Ort des diffundierenden Teilchens. Die Signalabnahme aufgrund der Diffusionswirkung ist durch  $S = \langle \exp(i\phi) \rangle$  gegeben, wobei  $\langle \cdot \rangle$  die Mittelung über alle Zufallspfade  $x(t)$  und  $\phi = -\gamma \int_0^T dt G(t) \cdot x(t)$  die akkumulierte Phase bezeichnet.

Eine besonders nützliche Technik, um Informationen über Diffusionshindernisse zu erhalten, ist die  $q$ -Raum-Bildgebung (4). Hier werden zwei kurze Gradientenpulse (Dauer  $\delta$ ) zur Zeit  $t = 0$  und  $t = T - \delta$  mit den Gradientenvektoren  $-G$  und  $G$  verwendet. Definiert man den  $q$ -Wert  $q = \gamma \delta G$  und die Porenfunktion  $\rho(x)$ , welche 1 innerhalb der Pore ist und 0 außerhalb, ergibt sich für  $T \rightarrow \infty$  und  $\delta \rightarrow 0$  für die Signalabnahme

$$S_2(q) = \langle e^{-iq \cdot (x_2 - x_1)} \rangle = \frac{1}{V^2} \left| \int_{\Omega} dx \rho(x_2) e^{-iq \cdot x} \right|^2 = |\tilde{\rho}(q)|^2 \quad (1)$$

mit dem Porenvolumen  $V$ , dem die Pore enthaltenden Integrationsgebiet  $\Omega$  und der Fouriertransformierten der Porenfunktion  $\tilde{\rho}(q)$ . Daher kann analog zu Beugungsexperimenten der Betrag des Formfaktors  $\tilde{\rho}(q)$ , nicht aber die für eine inverse Fouriertransformation (FT) nötige Phaseninformation gemessen werden.

Unser Ansatz (5), den wir hier experimentell demonstrieren, verwendet eine Kombination aus einem langen und einem kurzen Gradientenpuls (Abb. 1a, Gradientenform 1) mit  $G(t) = G_1 = -(\delta_2/\delta_1) G_2$  für  $0 \leq t \leq \delta_1$  und  $G(t) = G_2$  für  $\delta_1 < t \leq T$  mit dem  $q$ -Wert  $q = \gamma \delta_2 G_2$  und  $\delta_1 + \delta_2 = T$ . Folglich ergibt sich für das Signal

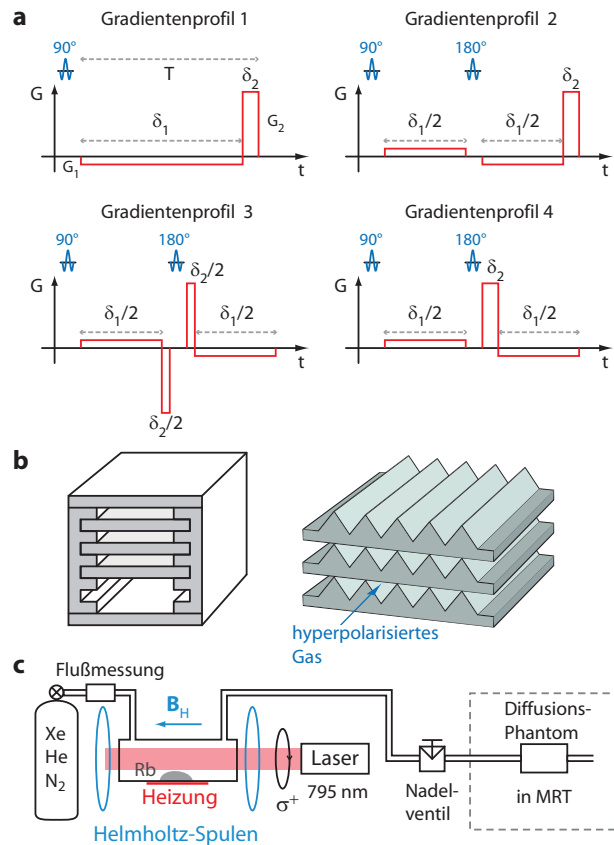
$$S(q) = \langle e^{iq \cdot (\frac{1}{\delta_1} \int_0^{\delta_1} dt x(t) - \frac{1}{\delta_2} \int_{\delta_1}^T dt x(t))} \rangle = e^{iq \cdot (x_{CM,1} - x_{CM,2})} \quad (2)$$

$x_{CM,1}$  und  $x_{CM,2}$  bezeichnen die jeweiligen Schwerpunkte der Teilchenpfade während des Anlegens von  $G_1$  und  $G_2$ . Jeder dieser Gradienten führt zu einer Phase, die ein bei  $x_{CM,1}$  oder  $x_{CM,2}$  ruhendes Teilchen erhalten würde. Im Langzeitlimit (langes  $\delta_1$ ) konvergiert jedes Zufallspfade gegen den Porenschwerpunkt  $x_{CM}$ . Unter Vernachlässigung der Diffusionsbewegung in der kurzen Zeit  $\delta_2$  konver-

giert  $x_{CM,2}$  gegen den Endpunkt  $x_2$  des Zufallspades und Gl. (2) wird zu

$$S(q) = \langle e^{iq \cdot (x_{CM} - x_2)} \rangle = \frac{1}{V} e^{iq \cdot x_{CM}} \int_{\Omega} dx_2 \rho(x_2) e^{-iq \cdot x_2} = \frac{1}{V} e^{iq \cdot x_{CM}} \tilde{\rho}(q) \quad (3)$$

Folglich bleibt die Phaseninformation erhalten, und die inverse FT kann aufgeführt werden. Der lange Gradient resultiert in dem Phasenfaktor  $e^{iq \cdot x_{CM}}$ , der den Schwerpunkt aller Poren im rekonstruierten Bild auf einen gemeinsamen Punkt verlagert, während der kurze Gradient als Bildgebungsgradient fungiert. Folglich tragen in einem Medium mit vielen ähnlichen Poren alle Poren zu einem gemittelten Porenbild bei, welches mit einem sehr viel größeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) als bei konventioneller MR-Bildgebung gemessen werden kann.



**Abb. 1.** Schematische Darstellung der Gradientenprofile sowie der experimentellen Anordnung. (a) Das lang-kurz-Gradientenprofil (Profil 1) kann um 180°-Pulse (Dauer 2,6 ms) erweitert werden (Profil 2) zur Realisierung einer Spinecho-Sequenz. Weitere Modifikationen sind möglich (Profil 3,4). Die Profile 2-4 wurden für Messungen verwendet. (b) Phantome: Parallele Platten (Abstände: 1, 3 und 5 mm) und Poren mit dreieckigem Querschnitt (gleichseitig, Kantenlänge 3,4 mm). (c) Schematische Darstellung des Aufbaus zur Erzeugung von hyperpolarisiertem  $^{129}\text{Xe}$  durch optisches Spinaustausch-Pumpen (SEOP).

Der genaue zeitliche Verlauf der Gradienten ist nicht von entscheidender Bedeutung, sofern ein kurzer und mindestens ein langer Gradienten-



tenpuls angewendet werden. Dies ermöglicht die Verwendung von Spinecho-Sequenzen, um den Signalverlust durch Feldinhomogenitäten zu reduzieren (Abb. 1b, Gradientenprofil 2).

### Material und Methoden

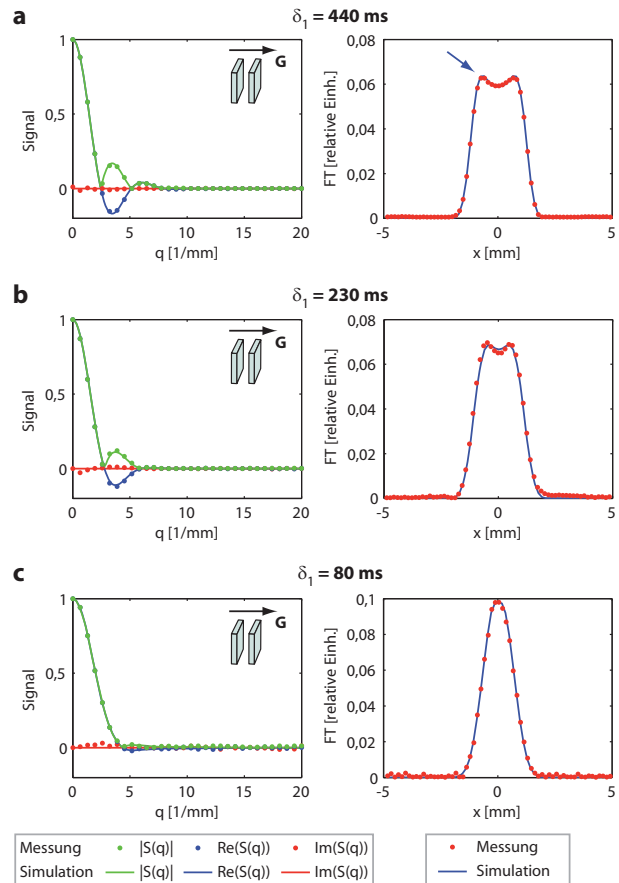
Die Experimente wurden mit gasgefüllten Phantomen durchgeführt, welche parallele Platten und dreieckige Poren enthielten (Abb. 1b). Für die experimentelle Demonstration ist die Verwendung von Gasdiffusion vorteilhaft, da der Diffusionskoeffizient mehrere Größenordnungen größer als derjenige von Wasser ist, und daher das Langzeitlimit auch bei Poren auf der Millimeterskala problemlos erreicht werden kann. Aufgrund des geringen MR-Signals thermisch polarisierter Gase wurde hyperpolarisiertes  $^{129}\text{Xe}$ -Gas verwendet, welches durch optisches Spinaustausch-Pumpen erzeugt wurde (10). Das aus Helium, Stickstoff und Xenon bestehende Meßgasmisch wurde in kontinuierlichem Fluß durch die mit Rubidiumdampf gefüllte und von Laserlicht durchstrahlte Pumpzelle geführt (Abb. 1c) und sodann für die Messungen im MR-Tomographen verwendet (Siemens Magnetom Avanto).

Um den Einfluß der Gradientenform auf das Meßsignal zu demonstrieren, wurden in den hier gezeigten Experimenten neben Gradientenprofil 2 auch die Profile 3 und 4 verwendet (Abb. 1a).

### Ergebnisse

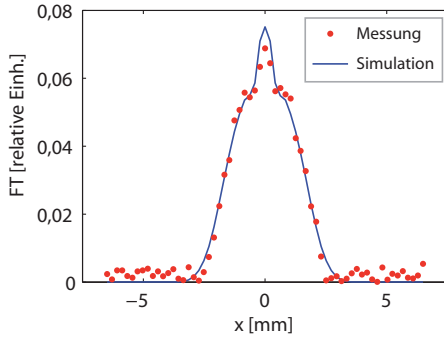
Abb. 2 zeigt das MR-Signal sowie dessen FT bei senkrecht zu den parallelen Platten im Phantom angelegten Diffusionsgradienten für verschiedene Dauer  $\delta_1$  des langen Gradienten. Das gemessene Signal und seine FT sind in guter Übereinstimmung mit der Simulation des Diffusionsprozesses, wobei die Bloch-Torrey-Gleichung numerisch unter Verwendung eines Matrix-Ansatzes gelöst wurde (2). Wegen der Symmetrie der Poren verschwindet der Imaginärteil des Signals. Jedoch erlauben die negativen Signalwerte im Gegensatz zur  $q$ -Raumbildgebung eine Rekonstruktion der Porenfunktion. Für  $\delta_1 = 440$  ms zeigt die FT des oszillierenden Signals deutlich die Einzelspaltfunktion, die das Signal aller Zwischenräume des Phantoms umfaßt. Zwei Abweichungen von der idealen rechteckigen Einzelspaltfunktion können aufgrund der endlichen Gradientendauern beobachtet werden, welche in Gl. (3) nicht berücksichtigt wurden. Das endliche  $\delta_1$  führt zu einer verbreiterten Verteilung von  $x_{\text{CM},1}$  und zu einer endlich en Steigung an den Rändern. Da  $\delta_2 \rightarrow 0$  nicht vollständig erfüllt ist, kann der Randverstärkungseffekt beobachtet werden (Abb. 2a, blauer Pfeil):  $x_{\text{CM},2}$  weicht vom Trajektorienendpunkt  $x_2$  ab, so daß das

Signal im Ergebnis von den Porenwänden weggeschoben wird, und sich ein Signalmaximum nahe den Porenwänden ergibt. Für kürzeres  $\delta_1$  verbreitert sich die  $x_{\text{CM},1}$ -Verteilung zunehmend. Für  $\delta_1 = 80$  ms gehen die Oszillationen und die Information über die Porenform weitgehend verloren. Folglich ist das Erreichen des Langzeitlimits von entscheidender Bedeutung.



**Abb. 2.** Meßergebnisse für parallele Platten für unterschiedliche  $\delta_1$ . Es besteht gute Übereinstimmung zwischen den gemessenen Signalen (durchgezogen) und den Simulation des Diffusionsprozesses im Platten-Phantom (Abstand 3 mm, 10 Zwischenräume,  $\delta_2 = 7$  ms, Gradientenform 3, freier Diffusionskoeffizient  $D_0 = 37000 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ). Der Betrag der FT des Signals (rechts) zeigt deutlich die über alle Zwischenräume gemittelte Einzelspaltfunktion für die längste Diffusionszeit (a,  $\delta_1 = 440$  ms). Der Randverstärkungseffekt ist deutlich erkennbar (blauer Pfeil). (b,c) Messungen für kürzeres  $\delta_1$  ( $q_{\text{max}} = 20 \text{ mm}^{-1}$ ).

Abb. 3 demonstriert die Möglichkeit, gemittelte Porenfunktionen zu bestimmen. Hierzu wurden zwei verschiedene Plattenabstände in demselben Phantom verwendet. Die Beiträge der verschiedenen Porenfunktionen sind deutlich erkennbar. Die endliche Gradientendauer führt zu Abweichungen von einer Überlagerung einer schmalen und einer breiten Rechteckfunktion.



**Abb. 3.** Gemittelte Porenform am Beispiel paralleler Platten für 5 mm Abstand (6 Poren) und 1 mm Abstand (2 Poren). Die Überlagerung der verschiedenen Beiträge ist deutlich erkennbar ( $\delta_1 = 440$  ms,  $\delta_2 = 5,2$  ms, Gradientenprofil 3, maximaler  $q$ -Wert  $q_{\max} = 15 \text{ mm}^{-1}$ ).

Abb. 4a zeigt Ergebnisse der Diffusions-Poren-Bildgebung für ein Phantom mit 170 dreieckigen Poren. Die Daten wurden radial mit 19 Gradientenrichtungen und 15  $q$ -Werten unter Verwendung von Gradientenprofil 2 aufgenommen.

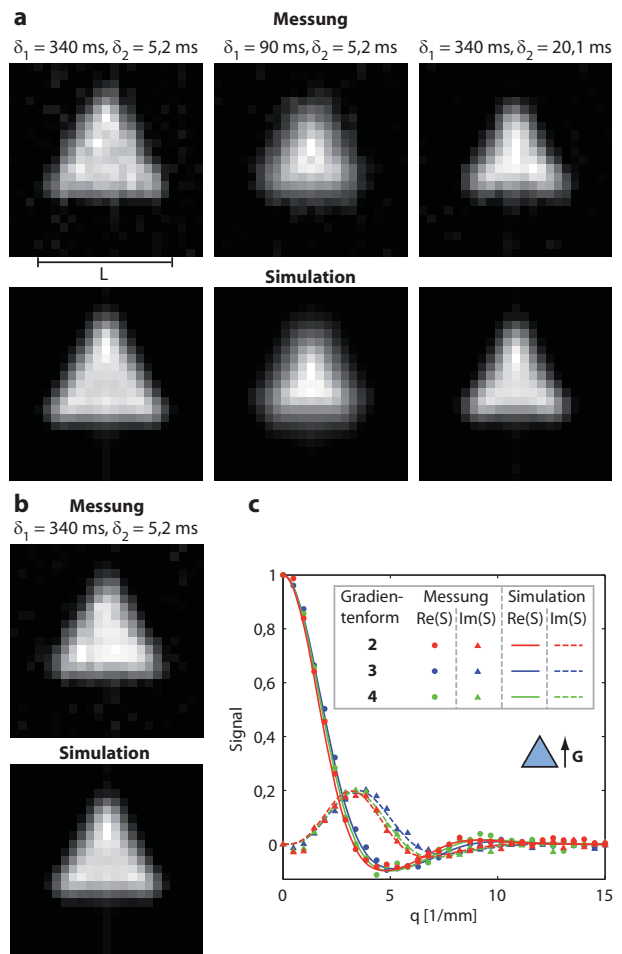
Die Bilder wurden durch Anwenden einer Radontransformation auf die Fouriertransformierte der einzelnen radialen Linien berechnet. Die dreieckige Geometrie ist deutlich erkennbar und in guter Übereinstimmung mit den Simulationen. Alle Poren im Phantom tragen zu einem gemittelten Porenbild bei. Kürzere  $\delta_1$ -Werte führen hauptsächlich zu einer unschärferen Darstellung der Poren wegen der verbreiterten  $x_{\text{CM},1}$ -Verteilung. Bei Verlängerung von  $\delta_2$  erscheinen die Dreiecke aufgrund des Randverstärkungseffektes verkleinert. Zum Vergleich zeigt Abb. 4b gemessene und simulierte Porenbilder für Gradientenprofil 3. Abb. 4c stellt einen Vergleich des Einflusses der verschiedenen Gradientenprofile aus Abb. 1a auf das MR-Signal dar. Kleine Abweichungen treten zwischen den gemessenen Signalen auf, die erstaunlich gut durch die Simulationen des Diffusionsprozesses reproduziert werden können. Folglich kann die Gradientenform für bestimmte Anwendungen optimiert werden. Beispielsweise könnte Gradientenprofil 3 zur Reduktion von Bildgebungsartefakten genutzt werden, welche durch magnetische Begleitfelder hervorgerufen werden (11).

Da die dreieckigen Poren nicht punktsymmetrisch sind, treten für die vertikale Gradientenrichtung Imaginärteile ungleich Null im Signal auf (Abb. 4 c), so daß die vollständige Phaseninformation von  $\tilde{\rho}(q)$  ermittelt werden kann, und die inverse FT zur Berechnung von  $\rho(x)$  möglich wird.

### Diskussion

Durch die vorgestellten Experimente konnten wir erstmals experimentell zeigen, daß die vor-

geschlagene neue Technik der diffusionsbasierten Magnetresonanz-Bildgebung die gemittelte Form von beliebigen Poren in einem Meßvolumenelement mit vielen geschlossenen Poren ermitteln kann. Den begrenzenden Faktor für erreichbare Auflösung, die für die Untersuchung der Struktur von biologischem Gewebe oder porösen Medien von entscheidender Bedeutung ist, stellt bei konventioneller MR-Bildgebung – neben der maximalen Gradientenamplitude – vor allem das verfügbare SNR dar. Diese Beschränkung wird durch die Diffusions-Poren-Bildgebung stark reduziert, da alle Poren im Meßvolumen zu einem Bild beitragen. Daher können gemittelte Porenformen mit weit besseren Auflösungen als mit aktuellen MR-Techniken aufgenommen werden.



**Abb. 4.** Ergebnisse der Porenbildgebung für dreieckige Poren. (a) Messungen und Simulationen für verschiedene Diffusionszeiten und Längen des kurzen Gradienten für Gradientenform 2 (radiale Aufnahme mit 15  $q$ -Werten für jede der 19 Richtungen,  $q_{\max} = 15 \text{ mm}^{-1}$ , Kantenlänge  $L = 3,4 \text{ mm}$ ). Alle dreieckigen Poren im Phantom tragen zu einem Bild bei, so daß sehr viel höhere SNR-Werte erreicht werden als bei konventioneller MR-Bildgebung. (b) Porenbilder können auch mit Gradientenprofil 3 aufgenommen werden. (c) Die Wahl des Gradientenprofils hat einen kleinen Einfluß auf das Signal, der durch die Simulationen reproduziert werden kann ( $\delta_1 = 340$  ms,  $\delta_2 = 5,2$  ms).

Hinsichtlich praktischer Anwendungen, insbesondere um Zellformen darzustellen, sind verschiedene Hürden zu überwinden. Die Bildgebung von Axonen erfordert Auflösungen im Sub-Mikrometer-Bereich. Daher wären sehr hohe Gradientenamplituden erforderlich, die nicht auf klinischen MR-Tomographen verfügbar sind. Die Membranen von Zellen sind semi-permeabel, wodurch die grundlegenden Annahmen der hier vorgeschlagenen Techniken verletzt sein könnten. Zusätzlich wird extrazelluläres Wasser zu einem Hintergrundsignal führen, welches jedoch sehr viel schneller mit zunehmendem  $q$  abfallen wird als für in den Poren eingeschlossenes Wasser. Daher könnte eine weitgehende Unterdrückung dieses Signals bereits bei relativ kleinen  $q$ -Werten erreicht werden.

Im Falle von Verteilungen der Porengröße, -form oder -orientierung, wird nur ein gemittelt Porenbild rekonstruiert, welches beispielsweise genutzt werden kann, um Informationen über die Porengrößenverteilungen in der Probe zu ermitteln. Die Details der einzelnen Porenformen werden jedoch verdeckt. Die notwendige Voraussetzung, um ein gemittelt Porenbild zu erhalten, ist jedoch in jedem Fall die Erfüllung des lang-kurz-Kriteriums für alle betrachteten Porengrößen und -formen, woraus sich Anforderungen an Gradientenamplitude und Relaxationszeiten ergeben. Darüber hinaus könnten suszeptibilitätsbedingte Magnetfeldgradienten problematisch sein (6).

Die Diffusions-Poren-Bildgebung befindet sich aktuell in der Phase erster experimenteller Verifikation. Für zylinderförmige Kapillaren und das lang-kurz-Gradientenprofil konnten kürzlich erste Porenbilder mit einer Auflösung im Mikrometerbereich aufgenommen werden (12). Ein anderer Porenbildgebungs-Ansatz (13) für punktsymmetrische Poren (14), der auf beliebige Porenformen erweitert werden kann (7), wurde durch Anwendung auf Glaskapillaren demonstriert. Für punktsymmetrische Geometrien stützten sich die Porenbildgebungs-Methoden auf das Vorzeichen von  $\tilde{\rho}(q)$ , wobei  $\text{Im}(\tilde{\rho}(q)) = 0$  gilt. Unsere Ergebnisse zeigen die Möglichkeit, die volle Phaseninformation von  $\tilde{\rho}(q)$  aufzunehmen, und demonstrieren, daß beliebige nicht punktsymmetrische Poren ohne zusätzliche Annahmen dargestellt werden können.

Neben der Bildgebung von porösen Medien wie ölhaltigem Gestein oder Zement könnte die Bestimmung von Parametern wie Zellgrößenverteilungen, Tumorzellularität oder Axonintegrität, die üblicherweise mit histologischen Methoden bestimmt werden müssen, ein vielversprechendes Anwendungsfeld sein.

## Literaturverzeichnis

1. Jones DK. Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications: Oxford University Press, Oxford, England; 2011.
2. Grebenkov DS. NMR study of reflected Brownian motion. *Rev Mod Phys* 2007; 79(3):1077-1137.
3. Callaghan PT, Macgowan D, Packer KJ, Zelaya FO. High-resolution  $q$ -space imaging in porous structures. *J Magn Reson* 1990; 90(1):177-182.
4. Callaghan PT, Coy A, Macgowan D, Packer KJ, Zelaya FO. Diffraction-like effects in NMR diffusion studies of fluids in porous solids. *Nature* 1991;351(6326):467-469.
5. Laun FB, Kuder TA, Semmler W, Stieltjes B. Determination of the defining boundary in nuclear magnetic resonance diffusion experiments. *Phys Rev Lett* 2011;107(4):048102.
6. Laun FB, Kuder TA, Wetscherek A, Stieltjes B, Semmler W. NMR-based diffusion pore imaging. *Phys Rev E* 2012;86(2):021906.
7. Kuder TA, Laun FB. NMR-based diffusion pore imaging by double wave vector measurements. *Magn Reson Med* 2013;70(3):836-841.
8. Laun FB, Kuder TA. Diffusion pore imaging with generalized temporal gradient profiles. *Magn Reson Imaging* 2013;31(7):1236-1244.
9. Kuder TA, Bachert P, Windschuh J, Laun FB. Diffusion pore imaging by hyperpolarized xenon-129 nuclear magnetic resonance. *Phys Rev Lett* 2013;111(2):028101.
10. Walker TG, Happer W. Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei. *Rev Mod Phys* 1997;69(2):629-642.
11. Bernstein MA, Zhou XHJ, Polzin JA, King KF, Ganin A, Pelc NJ, Glover GH. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: Analysis and correction. *Magn Reson Med* 1998; 39(2):300-308.
12. Hertel SA, Hunter M, Galvosas P. Magnetic resonance pore imaging, a tool for porous media research. *Phys Rev E* 2013; 87(3):030802.
13. Shemesh N, Westin CF, Cohen Y. Magnetic resonance imaging by synergistic diffusion-diffraction patterns. *Phys Rev Lett* 2012; 108(6):058103.
14. Kiselev VG, Novikov DS. Comment on "Magnetic resonance imaging by synergistic diffusion-diffraction patterns". *Phys Rev Lett* 2013;110(10):109801.



## Der soziale Homunculus im primären somatosensorischen Cortex (S1) beschrieben mit 7 Tesla fMRT

Esther Kuehn<sup>1,2\*</sup>, Karsten Mueller<sup>3</sup>, Robert Turner<sup>3</sup> und Simone Schütz-Bosbach<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Neurologie, Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland.

<sup>2</sup> Body and Self Research Group, Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland.

<sup>3</sup> Nuclear Magnetic Resonance Group, Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland.

<sup>4</sup> Institut für Psychologie, Friedrich-Alexander Universität, Erlangen, Deutschland.

\* ekuehn@cbs.mpg.de.

**Abstract:** The primary somatosensory cortex (S1) offers a topographical representation of one's own body. By using 7 Tesla fMRI, we show that S1 also offers a topographical representation of another person's body. This *social homunculus* gets particularly activated when we see another person being touched, and is precise with respect to receptive field topography and receptive field dynamics. Our data call for a redefinition of the role of S1 in human perception.

**Zusammenfassung:** Der primäre somatosensorische Cortex (S1) repräsentiert unseren Körper in Form einer topographischen Karte. Mit Hilfe von 7 Tesla fMRT zeigen wir, dass eine solche topographische Karte in S1 auch für andere Personen existiert. Dieser *soziale Homunculus* reagiert auf beobachtete Berührung, ist topographisch angeordnet und zeigt inhibitorische Interaktionen zwischen seinen rezeptiven Feldern. Unsere Daten erfordern, dass die Rolle von S1 in menschlicher Wahrnehmung re-definiert wird.

### Motivation

Neue Forschung zeigt, dass der primäre somatosensorische Cortex (S1) soziale Eigenschaften besitzt (1-5). Auch ist bekannt, dass S1 die Oberfläche des menschlichen Körpers in Form einer topographischen Karte repräsentiert (somatosensorischer Homunculus) (6). Es ist allerdings ungeklärt, ob S1 auch den Körper einer anderen Person topographisch darstellen kann.

Im Zuge meiner Dissertation (7) habe ich zwei fMRT Studien an einem 7 Tesla MRT durchgeführt um zu untersuchen, ob S1 einen *sozialen Homunculus* besitzt (8,9). Ich habe mich auf die Handregion konzentriert und die folgenden Fragen beantwortet:

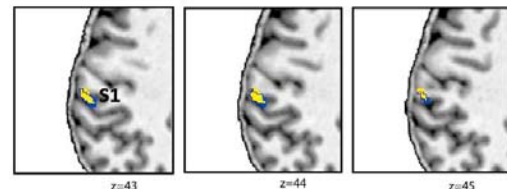
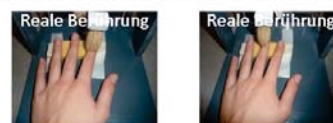
- Kann die reine Beobachtung einer menschlichen Berührung klar

definierbare und topographisch angeordnete rezeptive Felder in S1 aktivieren?

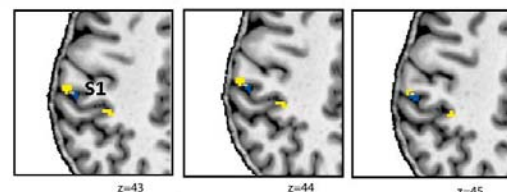
- Überlappen die so aktivierten rezeptiven Felder mit den rezeptiven Feldern des „klassischen“ Homunculus?
- Zeigen diese rezeptiven Felder inhibitorische Interaktionen bei deren Ko-Aktivierung?

### Topographie der rezeptiven Felder in S1

#### Physischer („klassischer“) Homunculus



#### Sozialer Homunculus



- Rezeptives Feld Zeigefinger
- Rezeptives Feld Mittelfinger

**Fig. 1:** Topographie der rezeptiven Felder im primären somatosensorischen Cortex (S1) im physischen („klassischen“) und sozialen Homunculus. Beide topographischen Karten wurden mit Hilfe von 7 Tesla fMRT erstellt. Die Abbildung ist abgeändert übernommen von (9).

## Materials and Methods

Sechzehn gesunde Probanden nahmen an zwei 7 Tesla fMRT Experimenten teil (siehe Fig. 2). Alle Probanden erklärten sich schriftlich mit der Teilnahme an den Studien einverstanden und wurden für ihre Teilnahme bezahlt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig bewilligt.

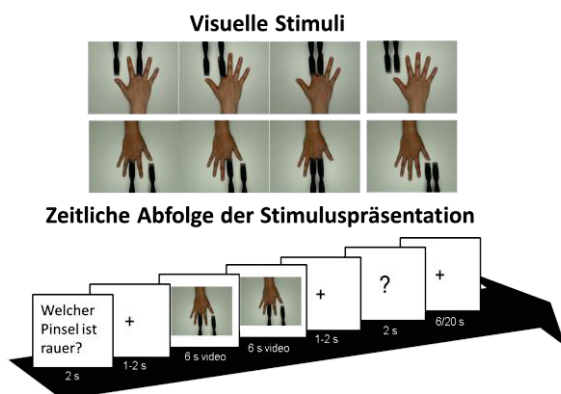
### MRT Siemens MAGNETOM 7T



**Fig. 2:** 7 Tesla Magnetresonanztomograph des Max Planck Institutes für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig.

**Die Hand als Modellsystem.** Die Repräsentation der Hand in S1 wird oft als Modellsystem für topographische Kartierungen verwendet (10). In dieser Studie konzentrierten wir uns daher auf die Repräsentation einzelner Finger in S1 um sowohl den sozialen als auch den physischen („klassischen“) Homunculus zu beschreiben.

**Der soziale Homunculus in S1.** Probanden beobachteten kurze Videosequenzen, in denen eine Hand an verschiedenen Fingern berührt wurde (siehe Fig. 3). In der Kontrollbedingung wurde die Oberfläche neben der Hand berührt. Keine reale Berührung fand statt.



**Fig. 3:** Visuelle Stimuli des ersten fMRT Experimentes. Die Probanden beobachteten Videosequenzen, in denen der rechte Zeigefinger, der rechte Mittelfinger, oder der rechte Zeige- und Mittelfinger mit verschiedenen Pinseln berührt wurden. Ihre Aufgabe war es zu entscheiden, welcher Pinsel rauher aussah.

Dieses Design ermöglichte es uns, die BOLD Antwort in S1 auf beobachtete Berührung hin zu beschreiben. Wir verglichen die Aktivität in S1, die durch beobachtete Berührung ausgelöst wurde, mit der Aktivität in S1, die durch das Anschauen der Kontrollvideos ausgelöst wurde. Wir untersuchten, ob die beobachtete Berührung des Mittel- und Zeigefingers separate oder überlappende Cluster in S1 aktivieren würde. Wir untersuchten zudem, ob diese beiden Aktivitätscluster topographisch oder zufällig angeordnet waren. Topographie wurde definiert durch eine medio-laterale Ausrichtung der rezeptiven Felder (11).

Wir waren auch an den inhibitorischen Interaktionen co-aktivierter rezeptiver Felder interessiert. Im somatosensorischen und visuellen System werden inhibitorische Interaktionen co-aktivierter rezeptiver Felder als Kontrastschärfung interpretiert (12). Wir waren interessiert, ob solche Mechanismen auch für den *sozialen Homunculus* existieren. Wir integrierten daher eine weitere experimentelle Bedingung, in der die Probanden Berührung an beiden Fingern gleichzeitig beobachteten (siehe Fig. 3). So konnte die Verkleinerung der rezeptiven Felder bei deren Co-Aktivierung untersucht werden. Zudem berechneten wir die inhibitorische Interaktionsrate zwischen den rezeptiven Feldern bei deren Co-Aktivierung (13,14). Wir untersuchten, ob die Höhe der Interaktionsrate mit der Fähigkeit korreliert, die Rauheit der beobachteten Berührung einzuschätzen.

**Der physische („klassische“) Homunculus in S1.** Dieselben Probanden wurden zu einem zweiten 7 Tesla fMRT Experiment eingeladen. Hier wurden sie an ihrem eigenen Zeigefinger und/oder Mittelfinger berührt. Ein selbstgefertigter taktiler Stimulator wurde hierfür verwendet.

Wir führten ähnliche Analysen wie bei der Beschreibung des *sozialen Homunculus* durch. Wir verglichen die Aktivität in S1 bei beobachteter Berührung des Mittelfingers und des Zeigefingers mit der „Rest“ Bedingung. Wir untersuchten, ob diese beiden Aktivierungscluster überlappend oder separat waren. Wir untersuchten zudem, ob sie topographisch oder zufällig angeordnet waren. Wir berechneten die inhibitorische Interaktionsrate zwischen den beiden co-aktivierten rezeptiven Feldern (14).

**Vergleich von sozialem und physischem („klassischem“) Homunculus.** Da dieselben Probanden an beiden Experimenten teilnahmen, konnten wir den sozialen und den physischen Homunculus direkt vergleichen. Wir untersuchten, ob die Beobachtung und die

physische Stimulation der Finger dieselben Voxel in S1 aktivieren würde. Zudem verglichen wir die Topographie und Interaktionsrate zwischen beiden Körperkarten.

## Results

Die hier vorgestellte Studie bietet drei neue Befunde, die den bisherigen Kenntnisstand signifikant erweitern.

- **Die reine Beobachtung einer menschlichen Berührung aktiviert klar definierbare und topographisch angeordnete receptive Felder in S1.**

Das BOLD Signal in S1 stieg signifikant an, wenn Versuchspersonen eine Hand beobachteten, die berührt wurde ( $p < 0.001$  auf Voxel Ebene, FWE-korrigiert). Entscheidend ist, dass die beobachtete Berührung einzelner Finger separate Aktivitätscluster aktivierte. Wenn der Proband die Berührung des Mittelfingers beobachtete, war eine andere Region in S1 aktiviert, verglichen zu der beobachteten Berührung des Zeigefingers. Die beiden rezeptiven Felder waren nah beieinander und topographisch angeordnet: Der Zeigefinger war lateral, inferior und anterior zu dem Mittelfinger in S1 repräsentiert. Dieselbe topographische Anordnung beobachteten wir bei dem physischen („klassischen“) Homunculus (siehe Fig. 1). Unsere Ergebnisse weisen daher darauf hin, dass S1 einen *sozialen Homunculus* besitzt. Dieser *soziale Homunculus* scheint bei beobachteter Berührung aktiviert zu werden und eine präzise Einzelfingertopographie aufzuweisen.

- **Die rezeptiven Felder des sozialen Homunculus überlappen mit den rezeptiven Feldern des physischen („klassischen“) Homunculus.**

Die Beobachtung einer Fingerberührung und die tatsächliche Fingerberührung aktivierten überlappende Voxel in S1. Für den Zeigefinger war diese Überlappung finger-spezifisch, für den Mittelfinger war sie es nicht. Diese räumliche Überlappung zwischen physisch und visuell aktivierten rezeptiven Feldern fand insbesondere in dem posterioren Teil von S1 statt (siehe Fig. 5). Die Überlappung wurde mit nicht-geglätteten funktionellen Daten und mit einer isotropen Auflösung von 1.5 mm gezeigt. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der soziale und der physische („klassische“) Homunculus räumlich überlagert sind.

## Überlappung der rezeptiven Felder in S1



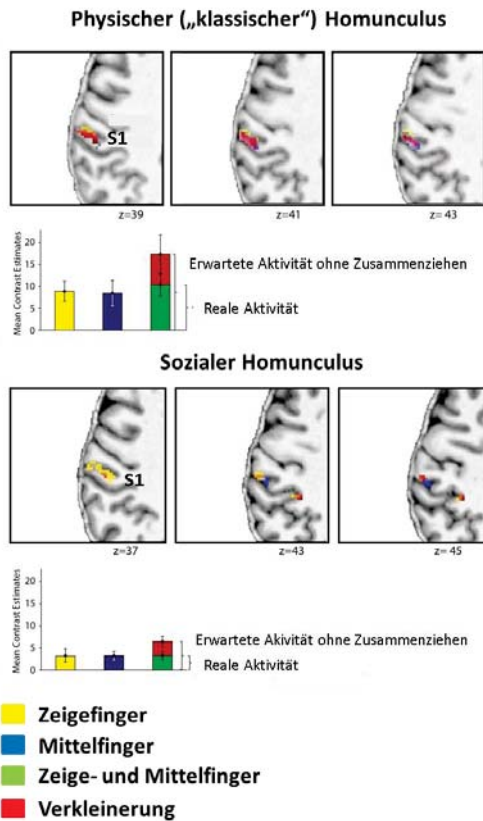
**Fig. 5:** Überlappung der rezeptiven Felder im primären somatosensorischen Kortex (S1) zwischen physischer Berührung und beobachteter Berührung des Zeige- und Mittelfingers. Beide topographischen Karten wurden mit Hilfe von 7 Tesla fMRT erstellt. Die Abbildung ist abgeändert übernommen von (9).

- **Die rezeptiven Felder des sozialen Homunculus zeigen inhibitorische Interaktionen bei deren Co-Aktivierung.**

Benachbarte rezeptive Felder im sozialen Homunculus verkleinerten sich dynamisch, wenn sie co-aktiviert wurden. Dies bedeutet, dass die rezeptiven Felder kleiner wurden, wenn Probanden die Berührung von zwei Fingern gleichzeitig beobachteten, verglichen zu der addierten Aktivität wenn sie die Berührung von einzelnen Fingern beobachteten. Dieses Zusammenziehen der rezeptiven Felder beobachteten wir auch bei physischer taktile Stimulation (siehe Fig. 6). Die inhibitorische Interaktionsrate für physische taktile Stimulation lag bei 37.2 %, ähnlich zu früheren Befunden (14). Die Interaktionsrate bei beobachteter Berührung lag bei 52,6 % und ist hier erstmalig beschrieben. Über die Probanden hinweg korrelierte die inhibitorische Interaktionsrate bei beobachteter Berührung positiv mit der

Fähigkeit visuell die Rauheit der beobachteten Berührung einzuschätzen. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass der *soziale Homunculus* in S1 über ähnliche Kontrastschärfemechanismen verfügt wie der physische Homunculus in S1.

### Zusammenziehen der rezeptiven Felder in S1



**Fig. 6:** Inhibitorische Interaktionen zwischen coaktivierten rezeptiven Feldern im primären somatosensorischen Cortex (S1), ausgelöst von taktiler Stimulation oder beobachteter Berührung. Beide topographischen Karten wurden mit Hilfe von 7 Tesla fMRT charakterisiert. Die Abbildung ist abgeändert übernommen von (9).

### Discussion

Soziale Interaktionen bilden ein zentrales Element unseres Alltags. Sie begleiten uns während der Arbeit, bilden einen großen Bestandteil der meisten Freizeitaktivitäten und viele feste Bindungen begleiten uns ein Leben lang. Die Unfähigkeit stabile soziale Bindungen aufzubauen ist Teil vieler psychiatrischen Erkrankungen, etwa der Depression. Die kognitiven Neurowissenschaften beschäftigen sich daher zunehmend mit der Frage, welche Rolle soziale Interaktionen für das menschliche Wohlbefinden spielen, und welche neuronalen Mechanismen erfolgreicher sozialer Interaktion zu Grunde liegen.

Die hier vorliegende Arbeit erweitert unseren Kenntnisstand über die neuronalen

Grundlagen sozialer Perzeption signifikant. Wir zeigen, dass S1 seine Aktivität bei beobachteter Berührung erhöht und somit bei sozialer Interaktion ständig aktiv ist. Die Aktivitätsmuster sind robust und ähneln in ihrer Topographie und Dynamik dem gut beschriebenen physischen („klassischen“) Homunculus in S1 (6). Während einer sozialen Interaktion könnte S1 daher den Körper einer anderen Person und dessen sensorische Erfahrungen präzise und dynamisch dem Beobachter zugänglich machen. Dies könnte es uns erleichtern, uns empathisch in unseren Interaktionspartner hineinzusetzen, uns auf ähnliche sensorische Erfahrungen vorzubereiten und Empfindungen mit anderen Personen zu teilen.

In der Tat deuten neue Studien darauf hin, dass S1 eine zentrale Rolle bei sozialer Perspektivübernahme (15), Empathie (2) und sozialer Berührungserkennung (3) spielt. Zudem zeigt S1 wiedererkennbare Aktivitätsmuster bei wiederholter beobachteter Berührung eines Gegenstandes (16). Die hier vorliegende Arbeit könnte die neuronale Grundlage für diese Befunde liefern. Die Existenz einer topographischen Karte in S1, die andere Personen repräsentiert, kann die meisten dieser Befunde biologisch fundiert erklären (siehe (7) für eine detaillierte Ausarbeitung dieses Argumentes).

Weitere Studien werden dies näher belegen müssen. Es bleibt offen, ob eine topographische Karte einer anderen Person auch für andere Körperteile existiert, wie etwa für den Torso. Zudem muss geklärt werden, ob der *soziale Homunculus* in S1 tatsächlich mit dem physischen Homunculus in S1 überlappt, oder doch räumlich verschoben ist. Diese Frage ist von zentraler Bedeutung. Sie klärt, ob wir beobachtete Empfindungen automatisch mit unseren eigenen Empfindungen vermischen, oder ob eine Trennung möglich ist. Die bessere räumliche Auflösung und die erhöhte Signalstärke von 7 Tesla fMRT machen diese Methode zu einem idealen Werkzeug, diesen Fragen nachzugehen.

### Conclusion

Der primäre somatosensorische Cortex spielt nicht nur eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung einer Berührung am eigenen Körper, sondern zeigt ein spezifisches und topographisch organisiertes Aktivitätsmuster auf die beobachtete Berührung einer anderen Person. Dies legt nahe, dass selbst primäre sensorische Empfindungen durch soziale Interaktionen modulierbar sind.



## References

1. Blakemore SJ, Bristow D, Bird G, Frith C, Ward J. Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain* 2005;128(Pt 7):1571-1583.
2. Banissy MJ, Ward J. Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nat Neurosci* 2007;10(7):815-816.
3. Bolognini N, Rossetti A, Maravita A, Miniussi C. Seeing touch in the somatosensory cortex: a TMS study of the visual perception of touch. *Hum Brain Mapp* 2011;32(12):2104-2114.
4. Bolognini N, Olgiati E, Xaiz A, Posteraro L, Ferraro F, Maravita A. Touch to see: neuropsychological evidence of a sensory mirror system for touch. *Cereb Cortex* 2012;22(9):2055-2064.
5. Rossetti A, Miniussi C, Maravita A, Bolognini N. Visual perception of bodily interactions in the primary somatosensory cortex. *Eur J Neurosci* 2012;36(3):2317-2323.
6. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.
7. Kuehn E. Open Body Maps - Primary somatosensory activity changes during touch observation described with 7 Tesla fMRI: University of Leipzig; 2013.
8. Kuehn E, Trampel R, Mueller K, Turner R, Schutz-Bosbach S. Judging roughness by sight--a 7-Tesla fMRI study on responsivity of the primary somatosensory cortex during observed touch of self and others. *Hum Brain Mapp* 2013;34(8):1882-1895.
9. Kuehn E, Mueller K, Turner R, Schutz-Bosbach S. The functional architecture of S1 during touch observation described with 7 T fMRI. *Brain Struct Funct* 2014;219(1):119-140.
10. Calford MB, Tweedale R. Immediate expansion of receptive fields of neurons in area 3b of macaque monkeys after digit denervation. *Somatosensory & motor research* 1991;8(3):249-260.
11. Nelson AJ, Chen R. Digit somatotopy within cortical areas of the postcentral gyrus in humans. *Cereb Cortex* 2008;18(10):2341-2351.
12. Cardini F, Longo MR, Haggard P. Vision of the body modulates somatosensory intracortical inhibition. *Cereb Cortex* 2011;21(9):2014-2022.
13. Gandevia SC, Burke D, McKeon BB. Convergence in the somatosensory pathway between cutaneous afferents from the index and middle fingers in man. *Exp Brain Res* 1983;50(2-3):415-425.
14. Ruben J, Krause T, Taskin B, Blankenburg F, Moosmann M, Villringer A. Sub-area-specific Suppressive Interaction in the BOLD responses to simultaneous finger stimulation in human primary somatosensory cortex: evidence for increasing rostral-to-caudal convergence. *Cereb Cortex* 2006;16(6):819-826.
15. Schaefer M, Heinze HJ, Rotte M. Embodied empathy for tactile events: Interindividual differences and vicarious somatosensory responses during touch observation. *Neuroimage* 2012;60(2):952-957.
16. Kaplan JT, Meyer K. Multivariate pattern analysis reveals common neural patterns across individuals during touch observation. *Neuroimage* 2012;60(1):204-212.



## Selective MR imaging and off-resonance correction with parallel transmission at 3T

Rainer Schneider,<sup>1,2\*</sup> Jens Haueisen,<sup>2</sup> and Josef Pfeuffer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> MR Application Development, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany.

<sup>2</sup> Institute of Biomedical Engineering, TU Ilmenau, Ilmenau, Germany.

\* Rainer Schneider, Siemens AG, Healthcare Sector, Allee am Röthelheimpark 2, 91052 Erlangen, Germany. E-mail: rainer.schneider@tu-ilmenau.de.

**Abstract:** Three methods using the parallel transmit technology are presented on a clinical scanner at 3T to improve the performance of different application fields. First, excitation fidelity and efficiency of 2DRF pulses is enhanced for reduced FOV imaging. Second, a fully-automated local z-shim is employed to recover signal losses induced by through-plane susceptibility variation. Last, a RF power efficient spiral design is introduced to establish anatomically shaped saturation. All methods outperformed the corresponding state-of-the-art methods in human in-vivo experiments.

**Zusammenfassung:** Zur Verbesserung verschiedener MR Untersuchungstechniken, werden drei Methoden auf Basis der parallelen Sendetechnik bei einem klinischen 3T Scanner vorgestellt. Zuerst werden Methoden zur verbesserten Abbildungsgüte und Effizienz von 2D HF-Pulsen für die reduzierte FOV Aufnahmetechnik aufgezeigt. Dann wird eine voll-automatisierte z-Shimming Technik vorgestellt, um suszeptibilitäts-bedingte Signalverluste wiederherzustellen. Schließlich, wird ein HF-energieeffizientes Spiral-Trajektorien-Design vorgestellt, um anatomisch geformte Sättigungspulse zu ermöglichen. Alle Methoden wurden mit in-vivo Humanexperimenten evaluiert und zeigten deutliche Verbesserungen gegenüber dem Stand der Technik.

### Motivation

The role of radio-frequency (RF) pulses in MRI is essential for both the signal generation and suppression of undesired signal sources. Besides the need for accuracy, the RF pulses are required to be as short and as energy efficient as possible due to main field inhomogeneity, spin relaxation and patient tissue heating limitations. Recently, the introduction of the parallel transmit (pTx) technology facilitated new spatial degrees of freedom (DoF) to satisfy these requirements (1,2). Many studies based on custom-built pTx platforms showed great benefits, but also showed potential pitfalls coming along with the increased DoF (3-7). The robust design and transfer of pTx RF pulses for clinically available pTx scanner sys-

tems and applications is still on-going research and topic of this work.

Particularly, the work focuses on the design of tailored RF pulses to dampen off-resonance related artifacts or undesired signal sources. Related applications include first the more efficient design of reduced field of view (rFOV) EPI sequences being capable to greatly reduce image distortions in diffusion imaging. Second, a local z-shim approach is introduced to recover through-plane susceptibility induced signal voids in GRE-based FLASH and BOLD fMRI sequences. Last, a RF power efficient pulse design is proposed to realize anatomically shaped saturation, which is favorable in e.g. suppressing motion artifacts in spine imaging. The general RF pulse design framework is aimed to consider all practical hardware and specific absorption rate (SAR) constraints, so that the proposed methods were always evaluated in human in-vivo experiments for various flip angle levels. To improve the pTx workflow for clinical routine, care has been taken to limit the computational complexity of the introduced approaches.

### Materials and Methods

#### *pTx 2DRF design for rFOV Imaging*

Slice-selective 2DRF excitation pulses as a basis of rFOV imaging (8,9) can limit the minimal TE and thus SNR because of their time-inefficient design. Further, off-resonance effects during excitation are critical due to the limited encoding capability of the spokes played along the underlying echo-planar (EP) trajectory. Two strategies are employed to encounter these problems. First, a variable-density sampling scheme (VD EP-2DRF) is applied according to our previous work (10), which helps to mitigate geometric distortions by subsampling critical k-space areas. Shorter RF durations are obtained by applying an asymmetric design exploiting the symmetry of the EP trajectory as presented in (11), which is orthogonal to potential pTx pulse acceleration. Both approaches are evaluated in human in-vivo experiments imaging the sagittal c-spine or posterior brain.

### *pTx local z-Shim*

With the time-delayed application of RF excitation pulses on separate transmit coils a linear phase along the slice profile can be obtained. This phase can be utilized to counteract phase cancellation and resulting signal loss induced by susceptibility variation as shown in the study of Deng *et al.* using a custom-built local 4-channel transmit coil (5). We transferred this approach to a commercially available pTx scanner setup (12). Moreover, the method was extended to also correct for B1+ inhomogeneity and to automatically calculate an adequate slice- and coil-specific time-delay to compensate the local signal voids. The latter is achieved by a modified B0 map based estimation of the susceptibility field gradient distribution following (13). For B1+ inhomogeneity correction optimal RF weights are calculated using an adapted optimization framework of (10) considering the time-delay and prevailing B1+ maps. The fully automated approach is evaluated with multi-slice FLASH and BOLD fMRI experiments. A breath-hold fMRI paradigm was chosen, which is known to create large BOLD contrast over the whole brain.

### *Shaped Saturation with pTx*

An inherent RF power efficient trajectory design is proposed to meet the practical RF hardware and SAR constraints, which mainly hamper the in-vivo realization of high flip-angle arbitrary shaped saturation pulses. The target-driven (TD) design is based on the approach presented in previous studies (14-16) and exploits the a-priori information of the desired target pattern and available mean B1+ magnitude over all transmit channels. On this basis, an analytical k-space density metric is computed that optimally balances the spatial accuracy versus the RF power expense. The metric is specified to a 2D spiral pTx trajectory and adjusts the geometric sampling density and sampling velocity. The TD spiral performance is evaluated in two in-vivo human shaped saturation experiments. A checkerboard pattern is saturated in a sagittal head slice to highlight the spatial fidelity. A spine-shaped pattern was further saturated in imaging the sagittal t-spine to stress the RF power efficiency of the design. The potential benefits of the dynamic TD design are further compared to the commonly used static variable density (VD) spiral sampling scheme (17).

The shaped saturation pulse design is further extended in the spectral dimension to enable curved fat or multi-frequency selective saturation pulses (18). For this purpose, the fat-ring of the human scalp is exemplary saturated with a rim-shaped pattern.

### *RF Pulse Design*

RF pulses were calculated in MATLAB 8.0 (MathWorks, Natick, MA) following the magnitude least-squares approach of (19). Corresponding gradient waveforms were determined using the time-optimal design algorithm (20). All RF pulses were regularized to stay within RF hardware limits and with controlled SAR using the virtual observer point (VOP) model (21).

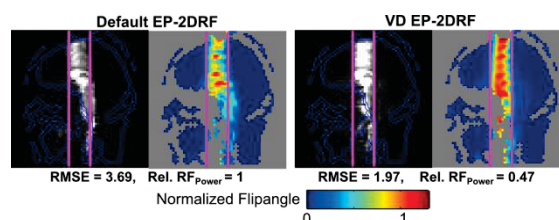
### *Experimental Setup*

The experimental verification and validation of the beneficial effects of the methods proposed was done in human in-vivo experiments on a 3T MAGNETOM Skyra system (Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Germany). The system is equipped with two fully integrated whole body transmit RF channels. B1 and B0 maps were estimated using a presaturation TurboFLASH sequence (22) and a multi-echo approach (23), respectively.

## **Results**

### *pTx 2DRF design for rFOV Imaging*

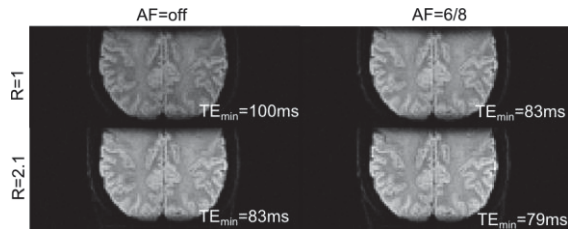
Figure 1 shows the excitation results of the default and suggested EP-2DRF design with well correlating Bloch simulations, respectively. The default design shows prominent geometric distortions and significant loss in overall magnetization due to off-resonance. In contrast, the VD EP-2DRF tackles these geometric distortions and offers improved excitation fidelity with 47% less root mean square error (RMSE) to the target pattern. At the same time, the required RF power expense could be reduced by 53%.



**Fig. 1:** Sagittal GRE-EPI acquisitions near the c-spine using the default and proposed variable density EP-2DRF pulse design. Left image shows the experiment with the overlaid subject contour and right image shows the numerical Bloch simulation respectively. Root mean square errors (RMSE) to the target pattern (magenta) and normalized RF power expense are stated below.

For reducing the RF pulse duration, an asymmetric EP trajectory is analyzed in conjunction with rFOV diffusion experiments in Figure 2. Independent of pTx acceleration the excitation quality could be maintained with asymmetry factor (AF) 6/8, but with remarkably reduced pulse durations. The savings in pulse duration can be directly transferred in shorter TE and

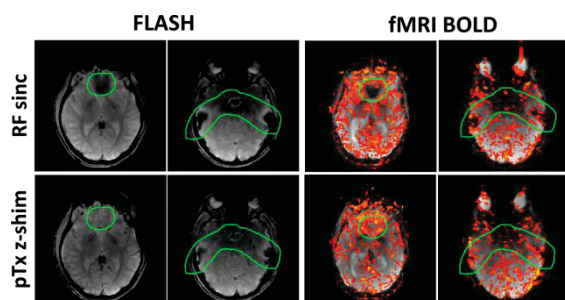
thus increased SNR. In the analysis of multiple slices compared to the common EP-2DRF pulse, an average SNR increase of ~27% can be achieved with either solely the asymmetric design or 2.1 fold acceleration. In combination, an SNR increase of 38% was obtained.



**Fig. 2:** b800 weighted rFOV diffusion images acquired with different EP-2DRF pulses. With/-out pTx acceleration with subsampling factor R. With/-out asymmetric EP-2DRF design with factor AF. Minimal TE was denoted in the lower right corner of the images.

#### pTx local z-Shim

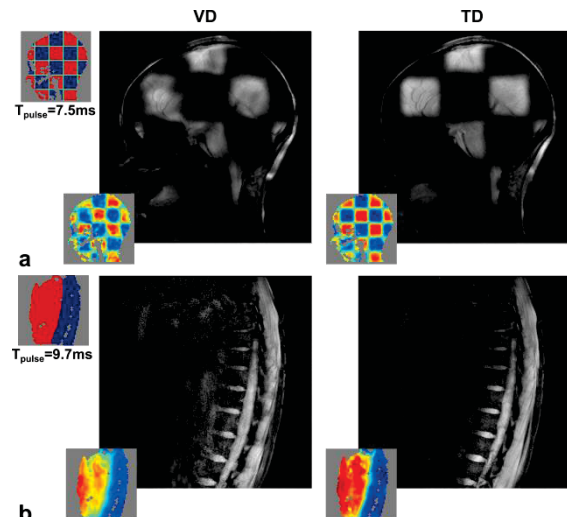
Two exemplary slices of the multi-slice FLASH and breath-hold BOLD fMRI studies are depicted in Figure 3. In both studies, clear signal voids can be detected in the frontal orbital and inferior temporal lobe with the standard RF sinc excitation. Signal could be fully or partially recovered with the proposed automated pTx z-shim approach, while visibly preserving the image quality. Based on the recovered signal, also higher BOLD activation could be assessed in the relevant regions. Across 3 subjects and all slices, approximately 47% of brain areas affected by signal loss in standard excitation images could be recovered. In these areas, BOLD activation coverage is also improved by ~57%.



**Fig. 3:** Two exemplary slices of multi-slice FLASH and breath-hold BOLD fMRI experiments obtained by using the default RF sinc pulse and fully automated pTx z-shim approach. Fully to partially recovered signal voids can be observed in the frontal orbital and inferior temporal cortex.

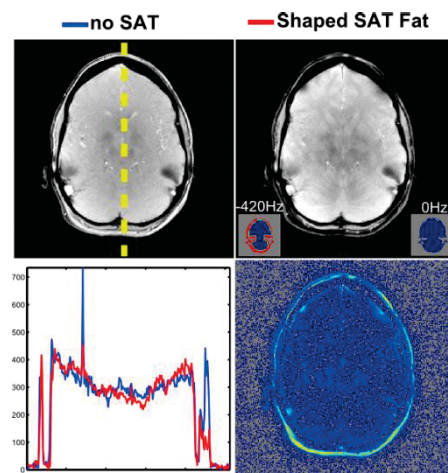
#### Shaped Saturation with pTx

The results of the human in-vivo shaped saturation experiments are shown in Figure 4 and 5. Figure 4 compares the saturation performance of the commonly used VD with the introduced TD 2D spiral design under strict RF hardware and SAR constraints.



**Fig. 4:** Shaped saturation GRE experiments with variable density (VD) and target-driven (TD) spiral trajectory design. **a** Sagittal head with checkerboard pattern. **b** Sagittal t-spine with spine-shaped pattern. Target pattern and pulse durations are stated in the upper left corner. Bloch simulations are attached at left corner of each image.

In both imaging scenarios, the TD-trajectory-based shaped saturation pulses outperform the respective VD pulses. The TD offered either enhanced spatial accuracy (Fig. 4a) or a higher saturation level (Fig. 4b). Numerically, a relative RMSE improvement of 20% (brain) and 31% (spine) could be observed compared to the VD approach. Still, residual signals were found in fat containing areas due to the single-band RF optimization strategy.



**Fig. 5:** GRE experiments without and with rim-shaped fat saturation using the TD 2D spiral. Bottom row shows 1D profiles (dashed yellow line from top to bottom) and the difference to the non-saturated image. Defined target pattern for the used design frequencies are attached at the lower corners of the MR image.

This issue can be further tackled with the multi-frequency extension of the approach. In Figure 5 the method was exemplary tuned to the fat band to saturate the subcutaneous fat signal in the scalp cap. The rim-shaped fat satura-

tion pulse suppressed completely the fat signal in the neck, but left residual fat signals towards low SNR regions of the forehead.

## Discussion

We proposed two strategies to improve the performance of rFOV imaging based on EP-2DRF excitation RF pulses regarding off-resonance correction and time-efficiency. First, the lack of sufficient off-resonance correction of default EP-2DRF pulses was confirmed in the experiment, which is likely due to their limited transverse plane encoding capability. The proposed VD sampling approach showed great reductions of the geometric distortions, while reducing the overall RF power expense. The latter can be important regarding SAR limitations. However, as mainly low spatial frequencies are sub-sampled, the design of higher flip angles under given constraints can be more challenging. Particularly, the required RF energy has to be covered by less spokes being placed near k-space center.

A more robust approach is the asymmetric EP-2DRF design, which mainly aims to reduce the RF pulse duration, but indirectly also helps to curtail the evolvement of off-resonance effects. The asymmetric design has been proven to be orthogonal to potential pTx acceleration without affecting the excitation quality. The resulting savings in TE and gain in SNR can be significant, but also depend on other sequence details as diffusion parameters and image resolution. Still, the technique has been shown valuable for diffusion imaging of very challenging areas as the prostate (24).

Furthermore, we proposed a fully automated local z-shim approach to compensate off-resonance induced signal loss in FLASH and BOLD fMRI sequences. Although based on two whole-body transmit channels with rather shallow and non-distinct B1 profiles, the robust and fast method showed great potential in recovering the signal loss for improving e.g. the diagnosis of hemorrhage or stroke. However, SNR losses in slices with longer time delays were observed in overlapping sensitivity profile areas of the transmit channels. Here, the sum of the time-shifted slice profiles result effectively in a subtle narrowing of the slice thickness. Further improvement is expected with the utilization of local transmit arrays with more disjoint sensitivity profiles.

Last, an inherent RF power efficient 2D spiral trajectory design was presented, which dynamically adapts the sampling scheme to the given target pattern and B1 profiles. The dynamic TD trajectory design outperformed commonly used VD strategies regarding RF power efficiency and spatial fidelity. Thus, the method offers

improved excitation/saturation performance or higher pTx acceleration levels under RF hardware and SAR constraints. In combination with multi-frequency optimization, other frequency bands as fat can be saturated with this approach. Clearly, arbitrary frequency response functions can be achieved at cost of increased computational complexity. The robustness of the TD pulse performance mainly depends on the reliability of B1+ and B0 maps. In low SNR areas (Fig. 5, forehead), the coverage of the B1+/B0 maps can be insufficient and requires extrapolation of the data.

All methods can be directly computed and do not require iterative design schemes. Computation times were always in the order of 2-30 seconds in MATLAB, which is already tolerable for clinical use. Further enhancements can be achieved by the transfer on highly parallelized processing units.

## Conclusion

We successfully improved imaging performance in three different application fields with the design of tailored RF pulses using the pTx technology. The work explicitly established the methods on a clinical and commercially available pTx scanner system fulfilling all practical requirements for clinical use.

## References

1. Zhu Y. Parallel excitation with an array of transmit coils. *Magn Reson Med* 2004;51:775–784.
2. Katscher U, Boernert P, Leussler C, van den Brink JS. Transmit SENSE. *Magn Reson Med* 2003;49:144–150.
3. Grissom W, Yip Cy, Zhang Z, Stenger VA, Fessler JA, Noll DC. Spatial domain method for the design of RF pulses in multicoil parallel excitation. *Magn Reson Med* 2006;56:620–629.
4. Graesslin I, Falaggis K, Biederer S, Glaesel D, Vernickel P, Roeschmann P, Leussler C, Thran A, Zhai Z, Morich M, et al. SAR simulations and experiments for parallel transmission. In: *Proceedings of the Joint Annual Meeting of ISMRM-ESMRMB*, Berlin, Germany. 2007; 1090.
5. Deng W, Yang C, Alagappan V, Wald LL, Boada FE, Stenger VA. Simultaneous z-shim method for reducing susceptibility artifacts with multiple transmitters. *Magn Reson Med* 2009;61:255–259.
6. Brunner D, Pruessmann K. Optimal design of multiple-channel RF pulses under strict power and SAR constraints. *Magn Reson Med* 2010;63:1280–1291.

7. Cloos M, Boulant N, Luong M, Ferrand G, Giacomini E, Le Bihan D, Amadon A. kT-points: Short three-dimensional tailored RF pulses for flip-angle homogenization over an extended volume. *Magn Reson Med* 2012;67:72–80.
8. Rieseberg S, Frahm J, Finsterbusch J. Two-dimensional spatially-selective RF excitation pulses in echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 2002;47:1186–1193.
9. Saritas EU, Cunningham CH, Lee JH, Han ET, Nishimura DG. DWI of the spinal cord with reduced FOV single-shot EPI. *Magn Reson Med* 2008;60:468–473.
10. Schneider R, Ritter D, Haueisen J, Pfeuffer J. B0-informed variable density trajectory design for enhanced correction of off-resonance effects in parallel transmission. *Magn Reson Med* 2014;71:1381–1393.
11. Schneider R, Haueisen J, Pfeuffer J. Asymmetric Two-Dimensional Spatially Selective Excitation in Echo-Planar Imaging. In: Proceedings of the 22nd Annual Meeting of the ISMRM, Milan, Italy. 2014; 4436.
12. Schneider R, Gliemli C, Geppert C, Haueisen J, Boada F, Pfeuffer J. Local Signal Recovery in Clinical FLASH Imaging with Parallel Transmission. In: Proceedings of the 22nd Annual Meeting of the ISMRM, Milan, Italy. 2014; 4777.
13. Yip C, Fessler J, Noll D. Advanced three-dimensional tailored RF pulse for signal recovery in T2\*-weighted functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2006;56:1050–1059.
14. Schneider R, Gebhardt M, Haueisen J, Pfeuffer J. Target-Pattern-Informed Variable-Density Trajectory Design for Low-SAR Pulse Design in Parallel Transmission. In: Proceedings of the 21st Annual Meeting of the ISMRM, Salt Lake City, USA. 2013; 4261.
15. Schneider R, Haueisen J, Pfeuffer J. Shaped saturation with inherent radiofrequency-power-efficient trajectory design in parallel transmission. *Magn Reson Med* 2013; doi: 10.1002/mrm.25016.
16. Schneider R, Haueisen J, Pfeuffer J. Shaped Saturation with RF Power Efficient 2D Spatially Selective Spiral Design in Parallel Transmission. In: Proceedings of the 22nd Annual Meeting of the ISMRM, Milan, Italy. 2014; 1463.
17. Liu Y, Feng K, McDougall M, Wright S, Ji J. Reducing SAR in parallel excitation using variable-density spirals: a simulation-based study. *Magn Reson Imaging* 2008;26:1122–1132.
18. Schneider R, Haueisen J, Pfeuffer J. Shaped Fat Saturation with 2D Spatially Selective Multi-Frequency RF Pulse Design in Parallel Transmission. In: Proceedings of the 22nd Annual Meeting of the ISMRM, Milan, Italy. 2014; 1650.
19. Setsompop K, Wald LL, Alagappan V, Gagoski BA, Adalsteinsson E. Magnitude least squares optimization for parallel radio frequency excitation design demonstrated at 7 Tesla with eight channels. *Magn Reson Med* 2008;59:908–915.
20. Lustig M, Kim SJ, Pauly J. A Fast Method for Designing Time-Optimal Gradient Waveforms for Arbitrary -Space Trajectories. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 2008;27:866–873.
21. Eichfelder G, Gebhardt M. Local specific absorption rate control for parallel transmission by virtual observation points. *Magn Reson Med* 2011;66:1468–1476.
22. Fautz HP, Vogel M, Gross P, Kerr A, Zhu Y. B1 mapping of coil arrays for parallel transmission. In: Proceedings of the 16th Annual Meeting of the ISMRM, Toronto, Canada. 2008; 1247.
23. Dagher J, Reese T, Bilgin A. High-resolution, large dynamic range field map estimation. *Magn Reson Med* 2014;71:105–117.
24. Ream J, Gliemli C, Lazar M, Campbell N, Pfeuffer J, Schneider R, Rosenkrantz A. Zoomed EPI using parallel transmission for tractography of the prostate gland with an endorectal coil: a feasibility study. In: Proceedings of the 22nd Annual Meeting of the ISMRM, Milan, Italy. 2014; 2179.





# Dynamic Magnetic Field Estimation in Magnetic Resonance Imaging

Frederik Testud,<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland.

\* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

**Abstract:** Magnetic field monitoring is a novel technique which allows a fast measurement of the spatial-temporal magnetic field variations by using a dynamic field camera. In this work, dynamic field cameras consisting of up to 16 field probes were built. They were applied for calibration of transmit trajectories, single-shot higher-dimensional and stack-of-spirals trajectories which allowed a reduction of image artefacts. The dynamic field camera was also used to measure impulse response functions of coils producing linear and quadratic encoding fields.

**Zusammenfassung:** Magnetfeld Monitoring ist eine neuartige Technik, die eine schnelle Messung der Raum-Zeitlichen Magnetfeld-Änderung mittels *dynamic field cameras* erlaubt. In dieser Arbeit wurden *dynamic field cameras* mit bis zu 16 Feldsonden gebaut. Sie wurden zur Kalibrierung der magnetischen Kodierfelder zur selektiven Anregung, zur Höher-Dimensionalen Bildgebung und schnellen funktionellen Bildgebung eingesetzt. Die gemessenen Feldänderungen erlaubten eine erhebliche Reduzierung von Bild-Artefakten. Die *dynamic field camera* wurde auch zur Messung der Impulsantwortfunktion von Spulen, die lineare und Quadratische Kodierfelder erzeugen, benutzt.

## Motivation

Experimental conditions during **Magnet Resonance Imaging (MRI)** are often not constant because of undesired magnetic field fluctuations, such as eddy currents, drifts, distortions and delays of the applied **spatial encoding magnetic fields (SEMs)**, also referred to as “gradients”. They cause various image artefacts such as blurring, signal losses or geometric distortions. **Magnetic Field Monitoring (MFM)** (1) is a novel technique which allows to record the magnetic field variations using a **Dynamic Field Camera (DCF)** (2) consisting of several field probes with a high temporal resolution.

In the here presented work (3), DFCs were built, consisting of up to 16 proton based field probes. MFM was applied to four different MR applications, referred to as [AI] to [AIV]:

- [AI]. calibration of transmit trajectories for **Parallel spatially selective EXcitation experiments (PEX)** (4,3),
- [AII]. calibration of single-shot **Higher-Dimensional (HD)** imaging trajectories (3,5),
- [AIII]. calibration of stack-of-spirals trajectories for **Magnetic Resonance Encephalography (MREG)** (6,3) and
- [AIV]. characterization of the encoding field chain in terms of its **Impulse Response Function of the Encoding Field (IREF)** (3,7).

## Magnetic Field Monitoring

The phase of the acquired signals of the field probes reflects the magnetic field evolution at their spatial positions. The k-space trajectory  $\vec{k}(t) = [k_0(t), k_x(t), k_y(t), k_z(t), k_{xy}(t), \dots]$ , (2,8) typically modelled as real-valued spherical harmonics (basis  $\Xi$ , Tab. 1), can then be estimated in a least-square sense from the unwrapped field probe phases  $\vec{\Phi}(t)$ , taking into account their position  $\vec{r}$  and their off-resonance frequency  $\vec{\omega}_{ref}$ ,

$$\vec{k}(t) = \mathbf{P}^+ [\vec{\Phi}(t) - \vec{\Phi}(t=0) - \vec{\omega}_{ref} \cdot t]. \quad [1]$$

The pseudo-inverse of the probing matrix  $\mathbf{P}^+$  is set up by the probes' position

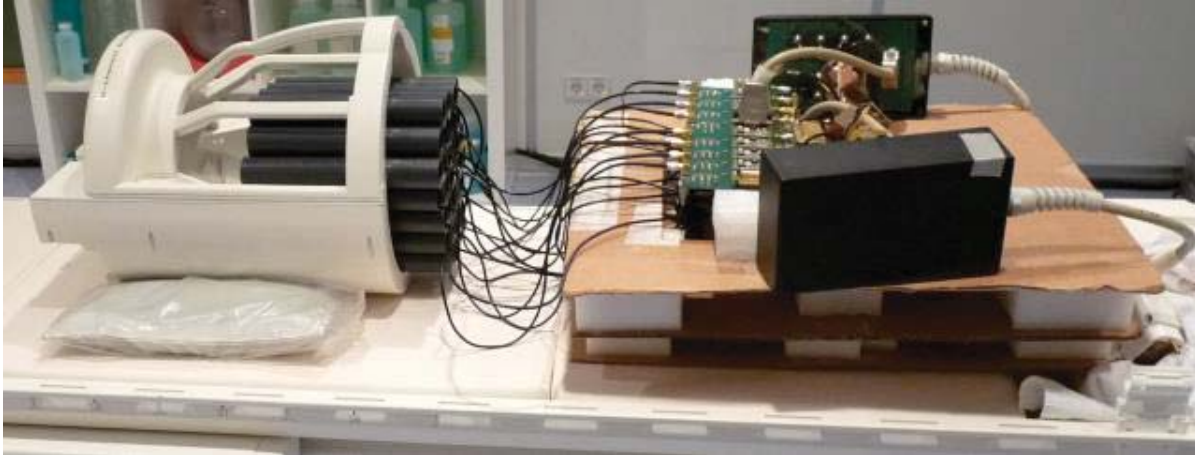
$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 & \dots & x_1^3 - 3x_1y_1^2 \\ \vdots & & & & & \vdots \\ 1 & x_{16} & y_{16} & z_{16} & \dots & x_{16}^3 - 3x_{16}y_{16}^2 \end{pmatrix}. \quad [2]$$

## Experimental Setups

MFM experiment [AI] was performed on a modified 3T system (MAGNETOM Trio, a Tim System, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Germany) fitted with transmit-array hardware (9). An eight channel **Transmit (Tx)** body coil was used for [I].

[AII] and [AIV] were performed on the same scanner as [AI] with an in-house custom-built head insert SEM coil producing quadrupolar SEMs (10) of type C2 and S2, referred to as SEM<sub>a</sub> and SEM<sub>b</sub>, respectively, used for PatLoc (Parallel Imaging Technique using Localized Gradients) (11).

[AIII] was performed on a standard 3T Tim TRIO.



**Fig. 6:** 16 channel DFC. The patient table extension is connecting the field camera to the spectrometer of the scanner (on the right). The probes are placed in a honeycomb-like shaped array of tubes (on the left).

### Dynamic Field Cameras

Several DFCs (2) were built using between three and 16 proton based field probes (3). The setups were based on work presented by (1,2,8,12). The DFCs were connected to the spectrometer of the scanner.

The experiments [AI] were performed with a four channel field camera operated in receive mode only and with a three channel field camera operated in Transmit/Receive (Tx/Rx) mode using the local transmit output of the scanner.

The 16 channel DFC was operated in Tx/Rx mode, Fig. 1, and used in [AII] and [AIV]. The Tx chain was controlled via the optical trigger from the scanner. The Tx chain consist of a signal generator (N5181A, Agilent, Santa Clara, CA), an RF power amplifier (75A400, Amplifier Research, Souderton, PA) and a 24 way Wilkinson power splitter (MITEQ-ESTONIA, Estonia).

Four field probes were integrated to a 95 channel head coil (13) and operated in Tx/Rx mode with the transmit chain described above.

The calculation of the trajectories was performed in MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA).

### Methods: Transmit $\vec{k}$ -space Calibration

PEX experiments relies on the matching of the multi-dimensional RF pulses and the simultaneous traversed transmit  $\vec{k}$ -space. Two studies were performed. The first study [SI] consisted in testing the accuracy of  $\vec{k}(t)$ , designed within the hardware limits. The trajectories were a 3D concentric shell and two 3D rosette trajectories with different acceleration factors. A smoothed version of a 3D letter L was used as a target to quantify improvements of the excited patterns when using the measured  $\vec{k}_{meas}(t)$  instead of the nominal  $\vec{k}_{nom}(t)$  for pulse calculation.

A Cartesian echo planar and a spiral trajectory, designed with slew rates of 500T/m/s and 300T/m/s, respectively, were used in a second study [SII] for PEX experiments. A checkerboard excitation pattern was used as target. The maximal achieved amplitude of the linear SEMs and slew rate were estimated from the measured trajectory using an adaptive Savitzky-Golay (SG) filter for differentiation of  $\vec{k}_{meas}(t)$  in order to assess the limits of trajectory acceleration.

### Methods: Higher-Dimensional Imaging

HD encoding employs more SEMs than the corresponding image dimensionality. The two single-shot trajectories used in this work used two linear  $SEM_x$  and  $SEM_y$  and  $SEM_\alpha$  and  $SEM_\beta$  (10). Single shot trajectories are very demanding on the used SEM coils and involve an extended readout with multiple gradient echoes. Therefore they are expected to be particularly sensitive to concomitant fields  $B_c$ . The analytical derivation of  $B_c$  for up to second real-valued spherical harmonics was performed as shown in (14) and can be found in (3).  $B_c$  of the PatLoc coil (3,5) can be sorted as

$$\begin{aligned}
 B_c(\vec{r}, t) = \frac{1}{2B_0} & [(x^2 + y^2)g^2 + 2\sqrt{2}z(x^2 + \\
 & y^2)g(G_\beta - G_\alpha) + 4z^2(x^2 + y^2)(G_\beta^2 + G_\alpha^2) + \\
 & 2yz(gG_x + 2(\alpha - 1)G_zG_y) - 2xygG_z + \\
 & 2xz(gG_y - \alpha G_xG_z) + z^2(G_x^2 + G_y^2) + \\
 & y^2G_z^2(1 - 2\alpha) + (x^2 + y^2)\alpha^2G_z^2 + \\
 & 2\sqrt{2}z^2x(G_xG_\beta - G_yG_\alpha + G_yG_\beta + G_xG_\alpha) + \\
 & 2\sqrt{2}z^2y(-G_yG_\beta - G_xG_\alpha + G_xG_\beta - G_yG_\alpha) + \\
 & 2\sqrt{2}xyzG_z(G_\alpha - G_\beta) - 2\sqrt{2}zx^2\alpha G_z(G_\alpha + G_\beta) + \\
 & 2\sqrt{2}zy^2(G_\alpha + G_\beta)(1 - \alpha)], \quad [3]
 \end{aligned}$$

with the amplitudes  $G_x(t), G_y(t), G_z(t), G_\alpha(t)$  and  $G_\beta(t)$  of the applied SEMs.  $g$  and  $\alpha$  are introduced in the derivation of  $B_c$  because of Ampère's and Gauss's law, respectively. It is visible that some spatial terms in Eq. [3] arise only because of the presence of quadratic

SEMs and that some terms are not solution to Laplace equation. They can therefore not be described by real-valued spherical harmonics.  $B_c$  introduces an additional phase term  $\phi_c(\vec{r}, t)$ , which changes the signal equation to

$$S(t) \propto \int \rho(\vec{r}) e^{-i\phi_e(\vec{r}, t)} e^{-i\phi_c(\vec{r}, t)} d\vec{r} \quad \text{with} \quad [4a]$$

$$\phi_e(\vec{r}, t) = \gamma \int \vec{G}(\tau) d\tau \cdot \vec{\Psi}(\vec{r}) \quad \text{where} \quad [4b]$$

$$\vec{G} = [G_x, G_y, G_z, G_\alpha, G_\beta] \quad \text{and} \quad [4c]$$

$$\vec{\Psi}(\vec{r}) = [SEM_x, SEM_y, SEM_z, SEM_\alpha, SEM_\beta]. \quad [4d]$$

$\rho$  is the proton density and  $\phi_e$  is the encoding phase. In order to take into account the spatial dependencies of  $\phi_c$  given by Eq.[3], the basis  $\Upsilon$  was constructed, cf. Tab. 1, which includes the most important terms of  $\phi_c$ . By using basis  $\Upsilon$ , the signal equation [4a] simplifies to  $\phi_e$  and concomitant terms are treated as an integral part of the encoding. The two existing single-shot HD trajectories used in [All] were the **4D Radial-In-Out (4D-RIO)** (15) and the **North-West Echo Planar Imaging (NW-EPI)** (16). Both trajectories were less than 50ms long. Phantom and in vivo imaging experiments were performed. The image data was reconstructed using the nominal trajectory  $\vec{k}_{nom}$  and the trajectories  $\vec{k}_\Xi$  and  $\vec{k}_\Upsilon$  estimated using basis  $\Xi$  and  $\Upsilon$ , respectively. A **Conjugate Gradient (CG)** based image reconstruction, implemented on GPU (17) in MATLAB was used.

### Methods: MFM applied to MREG

MREG (18) acquires a full 3D volume of the brain within less than 100 ms, by using e.g. a **Stack-of-Spirals (SoS)** trajectory (19) with a resolution of 2mm<sup>3</sup>. Imaging experiment and trajectory measurements were alternated because both imaging were proton based. Therefore the repetition time was doubled to 0.2s. The images were reconstructed on a 92x92x32 grid using a non-linear CG-optimization with an l1-norm penalty in the total variation domain (6,3) using the measured and the nominal trajectory  $\vec{k}_{meas}(t)$  and  $\vec{k}_{nom}(t)$ , respectively. Phantom and in vivo experiments were performed. The latter was performed with an fMRI task with a flickering checkerboard as stimuli. The statistical analysis was performed with SPM8.

### Methods: IREF Measurements

The encoding chain from the programmed digitized waveform to the produced field, consisting of the Digital-Analog-Converter, filters, power amplifier, cables and the SEM coil can be modelled as a linear system if the applied encoding field is short. The system can then be described by its impulse response function. The IREF  $H(\omega)$  was estimated as in (20) using a set of blips. The calculation of  $H(\omega)$  was im-

basis $\Xi$	index	basis $\Upsilon$
constant	0	constant
x	1	x
y	2	y
z	3	Z
xy	4	xy
zy	5	zy
$3z^2 - (x^2 + y^2 + z^2)$	6	<b><math>x^2 + y^2</math></b>
zx	7	zx
$x^2 - y^2$	8	$x^2 - y^2$
$3yx^2 - y^3$	9	<b><math>x^2z</math></b>
xyz	10	xyz
$y(5z^2 - (x^2 + y^2 + z^2))$	11	<b><math>xz^2</math></b>
$x(5z^2 - (x^2 + y^2 + z^2))$	12	<b><math>yz^2</math></b>
$5z^3 - 3z(x^2 + y^2 + z^2)$	13	<b><math>y^2z</math></b>
$z(x^2 - y^2)x^3$	14	<b><math>x^2z^2</math></b>
$x^3 - 3xy^2$	15	<b><math>y^2z^2</math></b>

**Tab. 1:** Basis functions. Left: real-valued spherical harmonic expansion up to 3<sup>rd</sup> order. Right: proposed basis including concomitant field terms (in bold).

proved by obtaining the derivative of the measured phase with a SG filter, which allowed to directly obtain the first derivative and the encoding waveforms in a least-square sense, Eq. [1]. This permitted the omission of filtering  $H(\omega)$  as in (20) which might impact its amplitude. Additionally, the discretized form of the programmed encoding field waveform was taken into account when calculating  $H(\omega)$ .  $H$  of the linear SEM coils of a clinical Tim TRIO and of the modified Tim TRIO with the PatLoc head insert SEM coil were acquired.

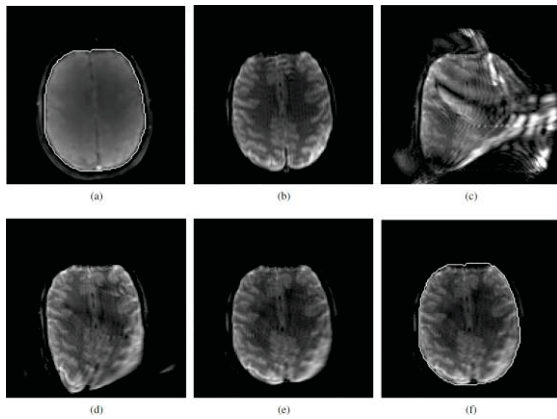
### Results: Transmit $\vec{k}$ -space Calibration

$\vec{k}_{meas}(t)$  in [SI] were in very good agreement with  $\vec{k}_{nom}(t)$ , reflected in a **normalized Root Mean Square Deviation (nRMSD)** for each  $\vec{k}$ -component below 2%. A subtle improvement of the excitation pattern was observed.

As expected in [SII], large artefacts were observed in the target pattern when using  $\vec{k}_{nom}(t)$  for pulse calculation which could be overcome when using  $\vec{k}_{meas}(t)$ .

### Results: Higher Dimensional Imaging

$\vec{k}_\Upsilon$  of the 4D-RIO and NW-EPI showed less difference to the nominal trajectory. In

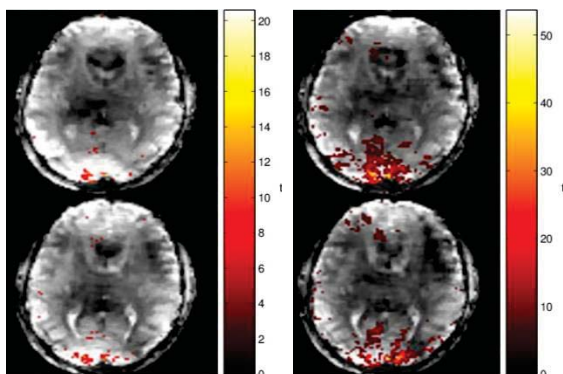


**Fig. 2:** (a) Reference GRE image. A white contour line of the brain was calculated. (b) EPI reconstructed with  $\vec{k}_Y$ . (c) NW-EPI reconstructed with the nominal trajectory. (d) NW-EPI reconstructed with  $\vec{k}_E$ . (e) NW-EPI reconstructed with  $\vec{k}_Y$ . (f) Contour line from (a) added to (e).

particular, a similar evolution of  $k_{Y,6}$  ( $x^2 + y^2$  term) was measured compared to simulations of the field evolutions fitted to basis  $Y$ . In Fig. 2 the reconstructed in vivo images are shown. A clear reduction of distortions is visible when using  $\vec{k}_Y$ , which is emphasised by the overlaid contour line calculated from the GRE image. Similar improvements were obtained for the 4D-RIO experiments.

### Results: MFM applied to MREG

$k_{z,meas}(t)$  showed a small drift of up to 3% compared to  $k_{z,nom}(t)$ . This created a shift of the reconstructed slices compared to reference GRE slices which could be corrected for when using  $\vec{k}_{meas}(t)$ . Resonances in spectra's magnitude of  $\vec{k}_{meas}(t)$  were observed which could be related to the helium pump (2Hz) or breathing (0.23Hz and 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> harmonics) in the in vivo experiment. However, different reso-



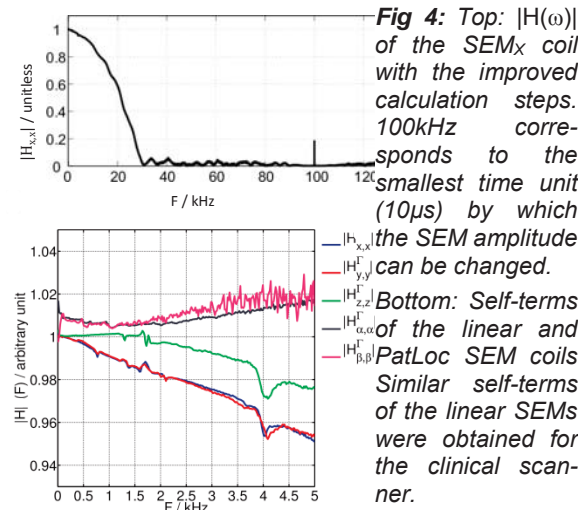
**Fig 3:** Selection of the 32 reconstructed slices using  $\vec{k}_{nom}(t)$  (left)  $\vec{k}_{meas}(t)$  (right).

nances were observed in the phantom experiment. Irregularly large differences in the calculated activation maps between the time series reconstructed with  $\vec{k}_{nom}(t)$  and  $\vec{k}_{meas}(t)$  were observed, Fig. 3. This difference turned out to

be caused by a defective power supply of the shim unit. The induced irregular field changes were captured by the incorporated field camera leading to a successfully reconstructed time series and large t-values.

### Results: IREF Measurements

A considerable reduction of noise of  $H(\omega)$  is obtained when using the SG filter and the discretized input waveform, cf. Fig 4. The -3dB bandwidth of the IREFs could be estimated to be larger than 20kHz.



**Fig 4:** Top:  $|H(\omega)|$  of the SEM<sub>x</sub> coil with the improved calculation steps. 100kHz corresponds to the smallest time unit (10 $\mu$ s) by which the SEM amplitude can be changed. Bottom: Self-terms of the linear and PatLoc SEM coils. Similar self-terms of the linear SEMs were obtained for the clinical scanner.

### Discussion

The measured trajectories for PEX in [SI], and in [AllI] showed very small deviations. Only very subtle image quality improvements were obtained. Reconstructed single-shot HD images showed a large improvement in image quality by including the spatial dependencies of  $B_c$ . MFM is a less time consuming technique as for example phase mapping (21) or other calibration techniques.

A MREG time series was acquired which clearly demonstrated the robustness of MFM with respect to presumably spontaneous magnetic field changes. Small field fluctuations related to scanner hardware and volunteer physiology were observed. The described experimental setup is limited by the inability of concurrently monitor magnetic field changes which lead to an undesired increase of the repetition time.

For the first time, the IREFs of a clinically Tim TRIO and of the PatLoc SEM coil were measured. An improved calculation of the IREFs was presented allowing to avoid the use of filters.

### Conclusion

MFM showed to be an important tool to easily and directly record the magnetic field changes, due to SEM imperfections or due to physiology related changes. Concurrent MFM (8) using

e.g. fluorine based field probes would allow to track physiology induced changes and potentially correct for pixel intensity variations in fMRI time series. It was demonstrated that it is important to use a magnetic field model reflecting the phase evolution in order to successfully reconstruct the images, for example by including spatial dependencies of the concomitant fields.

### Acknowledgments

Grant support: German Federal Ministry of Education and Research (INUMAC Project); Grant number: #01EQ0605 and #13N9208; Grant sponsor: European Research Council Advanced Grant "OVOC"; Grant number: #232908; Grant sponsor: European Research Council Starting Grant "RANGEmri"; Grant number: #282345.

### References

1. Barmet C, De Zanche N, Pruessmann KP. Spatiotemporal magnetic field monitoring for MR. *Magn Reson Med* 2008;60:187–197.
2. Barmet C, Wilm BJ, Pavan M, Pruessmann KP. A third-order field camera with microsecond resolution for MR system diagnostics. In Proceedings of the 17th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, Hawaii, USA, 2009. Abstract 781.
3. Testud, F. Dynamic Magnetic Field Estimation for Magnetic Resonance Imaging: PhD Thesis, Universität Freiburg; 2013.
4. Testud F, Barmet C, Kokorin D, Haas M, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Transmit k-space Calibration using Magnetic Field Probes." In Proceedings of the 19th Annual Meeting of ISMRM, Montréal, Québec, Canada, 2011. Abstract 1847.
5. Testud F, Gallichan D, Layton KJ, Barmet C, Welz A, Dewdney A, Cocosco CA, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Single-Shot Imaging with Higher-Dimensional Encoding Using Magnetic Field Monitoring and Concomitant Field Correction. *Magn Reson Med* 2014; DOI 10.1002/mrm.25235 .
6. Testud F, Assländer J, Barmet C, Hugger T, Zahneisen B, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Magnetic Resonance Encephalography Reconstruction with Magnetic Field Monitoring. In Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM, Melbourne, Australia, 2012. Abstract 215.
7. Testud F, Vannesjö JS, Barmet C, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Noise Reduction of Impulse Response Function of the Encoding Fields Calculation. In Proceedings. of the 22th Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy, 2014. Abstract 1394.
8. Wilm BJ, Barmet C, Matteo P, Pruessmann KP. Higher order reconstruction for MRI in the presence of spatiotemporal field perturbations. *Magn Reson Med* 2011;65:1690–1701.
9. Nistler J, Fontius U, Wald LL, Adalsteinsson E, Setsompop K, Alagappan VA, Hebrank F, Schmitt F, Renz W. Parallel transmission with an 8 channel whole body system at 3 T. In Proceedings of the Joint Annual Meeting of ISMRM-ESMRMB, Berlin, Germany, 2007. Abstract 1027.
10. Welz A, Cocosco C, Dewdney A et al. Development and characterization of An unshielded PatLoc gradient coil for human head imaging. *Concepts Magn Reson Part B: Magn Reson Eng* 2013;43:111–125.
11. Hennig J, Welz AM, Schultz G, Korvink J, Liu Z, Speck O, Zaitsev M. Parallel imaging in non-bijective, curvilinear magnetic field gradients: a concept study. *MAGMA* 2008;21:5–14.
12. Barmet C, De Zanche N, Wilm BJ, Pruessmann KP. A transmit/receive system for magnetic field monitoring of in vivo MRI. *Magn Reson Med* 2009;62:269–276.
13. Grotz T, Keil B, Mareyam A, Sigalovsky S, Zahneisen B, Zaitsev M, Hennig J, Wald LL. A User-Configurable 96 Channel Head Array for Use in a 32 Channel 3T System. In Proceedings of the 18<sup>th</sup> Annual Meeting of ISMRM, Stockholm, Sweden, 2010. Abstract 1496.
14. Bernstein MA, Zhou XJ, Polzin JA, King KF, Ganin A, Pelc NJ, Glover GH. Concomitant gradient terms in phase contrast MR: analysis and correction. *Magn Reson Med* 1998;39:300–308
15. Gallichan D, Testud F, Barmet C, Cocosco CA, Welz AM, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Simultaneous linear and nonlinear encoding in a single shot. In Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM, Melbourne, Australia, 2012. Abstract 292.
16. Layton KJ, Gallichan D, Testud F, Cocosco CA, Welz AM, Barmet C, Pruessmann KP, Hennig J, Zaitsev M. Single shot trajectory design for region-specific imaging using linear and nonlinear magnetic encoding fields. *Magn Reson Med* 2013;70:684–696.
17. Cocosco CA, Gallichan D, Testud F, Zaitsev M, Hennig J. GPUs open new avenues in medical MRI. In GPU Technology Conference (GTC), San Jose, California, USA, 2012. Abstract 348.
18. Hennig J, Zhong K, Speck O. MR-Encephalography: Fast multi-channel monitoring of brain physiology with magnetic resonance. *NI* 2007;34:212–19.
19. Assländer J, Zahneisen B, Hugger T, Reisert M, Lee HL, Levan P, Hennig J. Single shot whole brain imaging using spherical stack of spirals trajectories. *Neuroimage* 2013;73:59–70.
20. Vannesjö SJ, Haeberlin M, Kasper L, Pavan M, Wilm BJ, Barmet C, Pruessmann KP. Gradient system characterization by impulse response measurements with a dynamic field camera. *Magn Reson Med* 2013; 69:583–93.
21. Schneider JT, Haas M, Ruhm W, Hennig J, Ullmann P. Robust spatially selective excitation using radiofrequency pulses adapted to the effective spatially encoding magnetic fields. *Magn Reson Med* 2011;65:409–421.



# **Vorträge (V1-V24)**





## Aufspüren von Signal in verrauschten MR-Fluorbildern durch die Korrektur des Artefaktes der Chemischen Verschiebung

Mirko Meissner<sup>1\*</sup>, Marco Reisert<sup>1</sup>, Thimo Hugger<sup>1</sup>, Jürgen Hennig<sup>1</sup>, Dominik von Elverfeldt<sup>1</sup> und Jochen Leupold<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland.

\* E-Mail: mirko.meissner@uniklinik-freiburg.de – Tel.: +49 761 270 93740

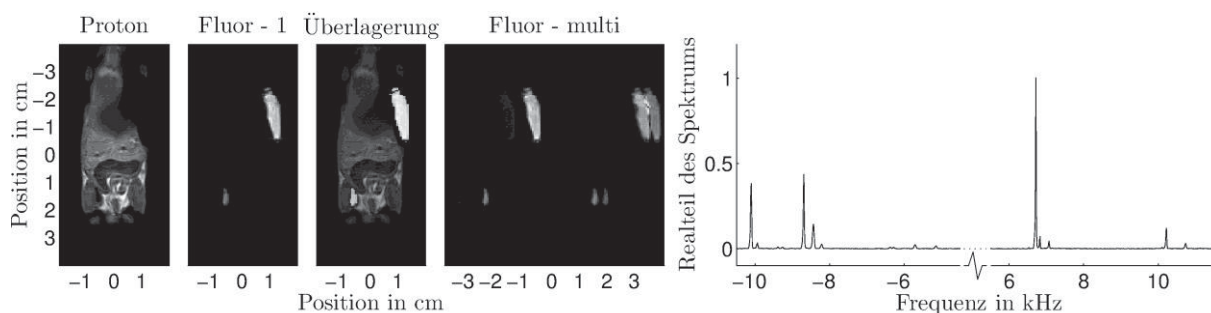
**Abstract:** In this work the chemical shift artefact is studied for <sup>19</sup>F-MR images of fluorinated contrast agents. This artefact can be corrected via deconvolution. By employing special techniques we show that the signal-to-noise ratio can be enhanced as compared to an image which avoids the artefact by only selectively exciting the strongest resonance. Furthermore it is possible to reveal signal that vanishes in the noise of the uncorrected image.

**Zusammenfassung:** In dieser Arbeit wird das Artefakt der chemischen Verschiebung in <sup>19</sup>F-MR Bildern von fluorhaltigen Kontrastmitteln untersucht. Dieses Artefakt kann durch eine Entfaltung korrigiert werden. Wir zeigen, dass mittels spezieller Entfaltungstechniken das Signal-zu-Rausch Verhältnis im Vergleich zu einem Bild, welches nur durch selektive Anregung der stärksten Resonanz aufgenommen wurde, verbessert werden kann. Weiterhin ist es möglich, Signal sichtbar zu machen, welches im unkorrigierten Bild im Rauschen untergeht.

### Motivation

Die Anwendung von fluorhaltigen Kontrastmitteln ist in der Kernspintomographie in dem Bereich der molekularen Bildgebung von großem Interesse [1,2]. Fluoratome sind im lebenden Organismus nur in so geringen Konzentrationen vorhanden, dass sie nicht detektiert werden können. Dies bedeutet, dass jegliches de-

tektierte Fluorsignal im Organismus von einem zuvor injizierten fluorhaltigen Kontrastmittel stammt. Ein ideales Experiment ist in Fig. 1 gezeigt. Ein anatomisches Bild kann mittels des Protonensignals aufgenommen werden und anschließend wird die Verteilung des Kontrastmittels aus dem detektierten Fluorsignal bestimmt. Legt man nun beide Bilder übereinander, so kann die Kontrastmittelverteilung im Körper in einem anatomischen Kontext dargestellt werden. In vielen Fällen sind jedoch die Fluoratome innerhalb des verwendeten Moleküls nicht äquivalent. Daher weisen diese Kontrastmittel komplexe Kernspin-Spektren auf, die sich durch viele Resonanzlinien auszeichnen. Wird nun ein Kernspin-Schnittbild mit einem solchen Molekül aufgenommen, dann kommt es zu dem wohlbekannten, so genannten Artefakt durch chemische Verschiebung (siehe „Fluor - multi“ in Fig. 1). Dieses Artefakt zeichnet sich durch Geisterbilder aus. Es kann also nicht direkt aus dem aufgenommenen Bild auf die räumliche Verteilung des Kontrastmittels geschlossen werden. Dieses Artefakt kann vermieden werden, indem spezielle Bildgebungssequenzen genutzt werden. Jedoch sind solche Sequenzen sehr zeitintensiv und daher für Anwendungen im lebenden Organismus nur beschränkt von Nutzen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der selektiven Anregung von nur einer Resonanz (dies wurde für das Bild „Fluor - 1“ in Fig. 1 gemacht). In einem solchen Fall wird aber



**Fig. 7:** Das Protonenbild einer Maus (*links: Proton*), das aufgenommene Fluorbild bei Anregung von nur einer Resonanz (*zweites Bild: Fluor - 1*) sowie die Überlagerung beider Bilder (*drittes Bild: Überlagerung*). Das Fluorbild bei Anregung aller vorhandenen Resonanzen (*viertes Bild: Fluor - multi*) zeigt das Artefakt der chemischen Verschiebung als Geisterbilder. Das MR-Spektrum (*rechts*) des verwendeten Moleküls.

natürlich das potenziell mögliche Signal der anderen Resonanzen nicht genutzt. Da sich aber bei der in vivo Fluorbildgebung das inji-

zierte Kontrastmittel im Organismus verteilt sind die lokalen Konzentrationen in den meisten Fällen sehr gering und schnell an der De-

tektionsgrenze. Daher ist es wünschenswert, soviel Signal wie möglich zu nutzen - und eben nicht nur das Signal einer Resonanz, sondern das Signal aller Resonanzen. In einem solchen Fall muss dann aber das aufgenommene, artefaktbehaftete Bild zunächst korrigiert werden. Eine solche Korrektur ist möglich und auch schon bekannt, stellt jedoch ein im mathematischen Sinn schlecht konditioniertes Problem dar, was dazu führt, dass durch den Korrekturprozess das Rauschen im Bild verstärkt wird. Wenn das Rauschen nun mehr verstärkt wird, als man Signal durch die Überlagerung aller vorhandenen Resonanzen gewinnt, dann macht dieses Verfahren keinen Sinn und es ist besser, sich bei der Bildgebung auf die stärkste Resonanz zu konzentrieren und das Artefakt zu vermeiden.

### Materialien und Methoden

Durch eine eingehende Betrachtung der MR Signalgleichung kann gezeigt werden, dass das Artefakt der chemischen Verschiebung nichts weiter ist als ein Bild, welches entsteht wenn man die räumliche Verteilung des Moleküls mit seiner Punkt-Spreiz-Funktion (PSF) faltet. Dies geschieht jedoch nur in einer Bildrichtung, der Auslese- bzw. Frequenzkodierrichtung. Sei  $I$  eine gemessene Bildzeile entlang dieser Richtung und  $m$  die zugrunde liegende Verteilung des Moleküls, dann gilt

$$I = Cm, \quad (1)$$

wobei  $C$  die Faltungsmatrix ist und als zirkuläre Matrix aus der PSF aufgebaut wird. Will man nun aus einem gemessenen Bild  $I$  und der bekannten PSF die zugrunde liegende Verteilung des Moleküls  $m$  bestimmen, so muss das inverse Problem gelöst werden. In dieser Arbeit haben wir dafür die sogenannte Lasso Technik [3] verwendet:

$$m = \min_m \left\{ \|C\tilde{m} - I\|^2 + \tilde{\lambda} \|\tilde{m}\|_1 \right\}. \quad (2)$$

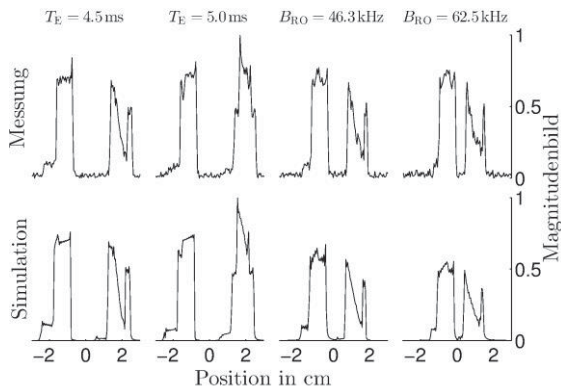
Dabei bedeutet  $\| \cdot \|$  die  $L^2$  Norm und  $\| \cdot \|_1$  die  $L^1$  Norm. Dabei ist zu beachten, dass ein Fluor MR-Bild dünnbesiedelt ist (also im Großteil des Bildes kein Signal enthält). Da die Lasso Regularisierung mit der  $L^1$  Norm als Strafterm dünnbesiedelte Lösungen bevorzugt werden die Entfaltungen hier mit dieser Methode realisiert. Alle Regularisierungsparameter in dieser Arbeit sind auf die Norm der Faltungsmatrix normiert:  $\lambda = \tilde{\lambda} / \|C\|$ .

Der erste Teil der Arbeit untersucht das Artefakt der chemischen Verschiebung sowie eine mögliche Korrektur dieses Artefaktes mittels Entfaltung anhand von eigens dafür erstellten Simulationen. Dabei wird insbesondere der

Einfluss von verschiedenen Bildgebungsparametern (wie z.B. die Echo-Zeit  $T_E$  und die Auslesebandbreite  $B_{RO}$ ) auf die Qualität des entfalteten, korrigierten Bildes bestimmt. Um diese Simulationen erstellen zu können wurde zunächst das Spektrum des verwendeten Moleküls FC-84 ( $C_7F_{16}$ ) detailliert untersucht. Zu jeder im Spektrum auftretenden Resonanzlinie wurden separat die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  gemessen. Mit Hilfe dieser spektroskopischen Informationen können dann simulierte Artefaktbilder berechnet werden, abhängig von der gewählten Bildgebungssequenz sowie deren Sequenzparametern. In dieser Arbeit wird eine 3D-FLASH Sequenz verwendet. Es wird untersucht, ob es einen optimalen Satz von Parametern gibt, welcher es in besonders guter Weise erlaubt, ein artefaktbehaftetes Bild mittels Entfaltung zu korrigieren.

Im zweiten Teil wird dann für einen gegebenen Satz von Bildgebungsparametern besonderes Augenmerk auf die Entfaltungstechnik gelegt und untersucht, inwiefern man mit verschiedenen Entfaltungsmethoden ein artefaktbehaftetes Bild bestmöglich korrigieren kann. Dabei spielt die Frage, ob das Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) verbessert werden kann bzw. ob Signal, welches im unkorrigierten Bild im Rauschen untergeht, wieder sichtbar gemacht werden kann, eine zentrale Rolle. Die hier verwendeten Entfaltungsmethoden schließen die Verwendung unterschiedlicher PSFs mit ein. Zum einen wird die Bildkorrektur mit der direkt gemessenen PSF durchgeführt und zum anderen werden diese Ergebnisse verglichen mit einer Bildkorrektur, welche auf einer optimierten PSF beruht. Diese optimierte PSF wird aus einem Bildbereich bestimmt, bei dem man von vornherein weiß, wie das entfaltete Bild aussehen muss. Mit Hilfe dieser Information wird nun die PSF leicht variiert, so dass das entfaltete Bild ein höchstmögliches SNR hat. Die so ermittelte PSF wird als optimierte PSF bezeichnet.

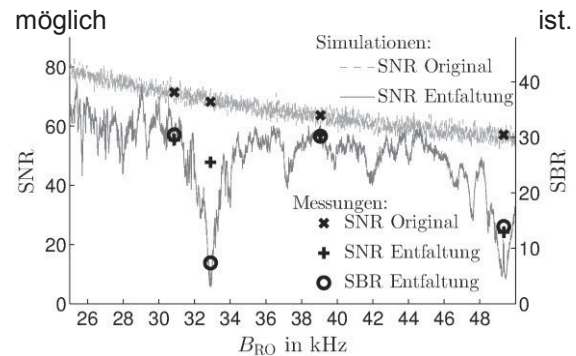
Für einen Vergleich der SNR Werte ist noch wichtig anzumerken, dass das SNR des artefaktbehafteten Bildes hier immer so gemessen wurde, das es identisch ist mit dem SNR, welches ein Bild bei selektiver Anregung der stärksten Resonanz haben würde.



**Fig. 8:** Vergleich von simulierten, artefaktbehafteten Bildzeilen mit gemessenen Bildzeilen eines Phantomexperimentes. Zur klareren Darstellung sind die Simulationen ohne Rauschen gezeigt. Alle Sequenzparameter sind jeweils gleich ( $T_E=4.5$  ms und  $B_{RO}=30864.2$  Hz), außer derjenigen, die oben im Bild angegeben sind.

### Resultate

In Fig. 2 sind ein paar beispielhafte Vergleiche zwischen gemessenen und simulierten Artefaktbildern gezeigt. Da die Übereinstimmung sehr gut ist, kann nun mithilfe der Simulationen untersucht werden, welchen Einfluss die Sequenzparameter auf die Entfaltung des Artefaktbildes haben. Zu diesem Zweck wurden simulierte Bilder mit den zugehörigen PSFs entfaltet. Um den Einfluss der Regularisierung bei dieser Untersuchung auszublenden wurden alle Entfaltungen hier mit  $\lambda=0$  durchgeführt. Ein Teil der Ergebnisse dieser Simulationen sind in Fig. 3 gezeigt. Es stellt sich heraus, dass es keinen optimalen Satz an Bildgebungsparametern gibt. Auf der anderen Seite jedoch existieren Parametereinstellungen, die man unbedingt vermeiden sollte. In Fig. 3 ist gut zu erkennen, dass z.B. für gewisse Auslesebandbreiten wie  $B_{RO}\approx 32.89$  kHz bzw.  $B_{RO}\approx 49.33$  kHz das SNR des korrigierten Bildes stark abfällt. Dies liegt daran, dass bei bestimmten Kombinationen der Auslesebandbreite und der Echozeit beim Messen der PSF ein Nulldurchgang im k-Raum direkt aufgenommen wird. Diese kritischen Parameterwerte können für ein Spektrum mit zwei Resonanzen analytisch berechnet werden. Jedoch für ein komplexes Spektrum mit vielen Resonanzen sind Simulationen notwendig. Um diese Simulationsergebnisse zu validieren wurden Phantomexperimente durchgeführt. Die gemessenen SNR-Werte sind ebenfalls in Fig. 3 eingetragen. Weiterhin wurde für die entfalteten Bilder ein Signal-zu-Hintergrund Verhältnis (SBR) bestimmt. Dies berücksichtigt, dass nach der Entfaltung noch eventuelle Artefaktrückstände übrig sind und die Korrektur nicht fehlerfrei



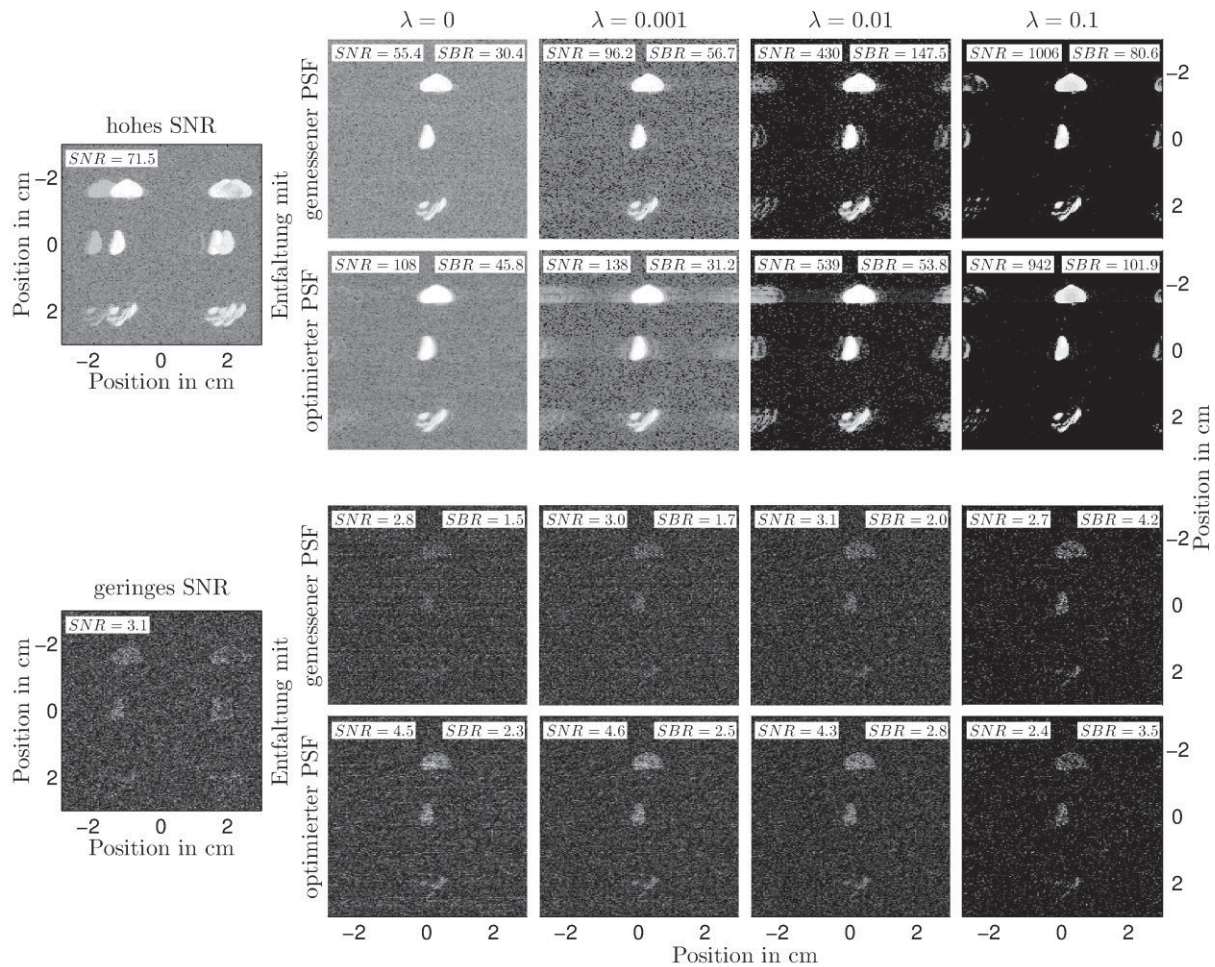
**Fig. 3:** Simulierte SNR Werte für verschiedene Auslesebandbreiten  $B_{RO}$  sowie gemessene SNR und SBR Werte von Phantomexperimenten.

Diese SBR Werte sind ebenfalls in Fig. 3 eingetragen. Es zeigt sich, dass die problematischen Auslesebandbreiten, welche mittels der Simulationen bestimmt wurden, auch tatsächlich bei den gemessenen Artefaktbildern zu Problemen in der Entfaltung führen: entweder wird bei der Entfaltung das Artefakt nicht korrekt beseitigt und es bleiben verschmierte Geister in Ausleserichtung übrig, sodass das SBR stark abfällt ( $B_{RO}\approx 32.89$  kHz), oder das Rauschen wird insgesamt signifikant verstärkt und auch das SNR fällt ab ( $B_{RO}\approx 49.33$  kHz).

Nachdem kritische Sequenzparameter mittels Simulationen identifiziert sind und mittels Phantomexperimenten bestätigt wurden, gilt das Interesse nun dem Entfaltungsprozess an sich. Dazu wird ein gemessenes Artefaktbild sowohl mit verschiedenen Regularisierungsparametern als auch mit unterschiedlichen PSFs (gemessene PSF oder optimierte PSF) entfaltet. Eine Zusammenfassung dieser Untersuchungen ist in Fig. 4 dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, dass das SNR signifikant erhöht werden kann, wenn  $\lambda>0$  gewählt wird. Dabei sollte jedoch  $\lambda$  auch nicht zu groß gewählt werden, da ansonsten bei der Entfaltung Regularisierungsartefakte entstehen können. Eine wichtige Frage ist nun, ob Signal, welches im Artefaktbild nicht sichtbar ist, nach der Entfaltung im korrigierten Bild detektierbar ist. Im unteren Abschnitt von Fig. 4 ist zu erkennen, dass in dem Artefaktbild mit geringem SNR die unterste Fluor-Injektionsstelle kaum zu erkennen ist und im Rauschen verschwindet, während sie nach der Korrektur deutlich erkennbar ist.

### Diskussion

Es wurde gezeigt, dass das SNR des korrigierten Bildes im Vergleich zum Artefaktbild verbessert werden kann (und



**Fig. 4:** Vergleich verschiedener Entfaltungstechniken für Bilder mit hohem SNR und niedrigem SNR. Die Entfaltung wurde entweder mit der gemessenen PSF oder mit einer optimierten PSF sowie mit vier verschiedenen Regularisierungsparametern  $\lambda$  durchgeführt. Die angegebenen SNR und SBR Werte wurden mit der obersten Fluorinjektionsstelle des Phantoms bestimmt. Die Bilder mit hohem SNR sind mit logarithmisch skalierten Intensitätswerten dargestellt, um den Hintergrund und das Rauschen besser sehen zu können. Die Bilder mit niedrigem SNR sind mit linear skalierten Intensitätswerten dargestellt.

damit auch im Vergleich zu einem artefaktfreien Bild, welches durch die Anregung von nur einer Resonanz entsteht). Aus Fig. 4 kann geschlossen werden, dass im Fall von Bildern mit hohem SNR gute Resultate erzielt werden können, wenn man das Artefaktbild mit der gemessenen PSF entfaltet:  $\lambda=0.001$  führt zu SNR=96 während das Artefaktbild SNR=72 aufweist. Eine Entfaltung mit der optimierten PSF führt hier zu einem stärkeren Blurring als wenn die gemessene PSF benutzt wird. Auf der anderen Seite sollte man diese optimierte PSF nutzen, um schwaches Signal in stark verrauschten Bildern sichtbar zu machen. Bei dem Bild mit geringem SNR in Fig. 4 wird das höchste SNR im korrigierten Bild erreicht, wenn die optimierte PSF verwendet wird.

In früheren Arbeiten [4-6] wurde bereits gezeigt, dass das Artefakt der chemischen Verschiebung korrigiert werden kann. In den meisten Fällen jedoch resultierte dies in einem verringerten SNR durch Rauschverstärkung. Lee und Nalcioglu [7] haben mit in vitro Versuchen

(mit intrinsisch hohem SNR) gezeigt, dass sie auch ein besseres SNR erreichen können. Zu diesem Zweck haben sie Artefaktbilder mit langer Echozeit aufgenommen, so dass aus dem Spektrum nur zwei Resonanzen mit langer Relaxationszeit übrig bleiben und das Signal aller anderer Resonanzen mit kürzerer Relaxationszeit schon zerfallen ist.

Im Vergleich dazu haben wir ähnliche Ergebnisse erzielt – jedoch mit einer ganz anderen Strategie, einschließlich einer anderen Bildgebungssequenz, einer anderen Entfaltungstechnik sowie der Nutzung aller vorhandenen Resonanzen durch kurze Echozeiten. Des Weiteren zeigen wir in dieser Arbeit, dass das SNR nicht nur verbessert werden kann, wenn das Artefaktbild ohnehin schon ein hohes SNR hat, sondern auch, wenn das Artefaktbild stark verrauscht ist und das Signal an der Detektionsgrenze ist. Darüber hinaus haben wir die Ergebnisse aus den hier präsentierten in vitro Versuchen ebenfalls mit einem in vivo Experiment verifiziert [8].

### Fazit

Bei der Bildgebung von fluorinierten Molekülen mit multiplen Resonanzen im Spektrum stellt sich primär die Frage ob nur die stärkste Resonanz angeregt werden sollte oder das gesamte Spektrum. Im ersten Fall umgeht man das Problem des Artefaktes der chemischen Verschiebung während im zweiten Fall jedoch das gesamte verfügbare Signal aller Resonanzen ausgenutzt wird, aber eine Artefaktkorrektur nötig ist. Wir haben mit *in vitro* und *in vivo* Versuchen sowohl mit hohem als auch mit niedrigem SNR gezeigt, dass das SNR durch Artefaktkorrektur mittels regularisierter Entfaltung verbessert werden kann, wenn man gewisse kritische Bildgebungsparameter vermeidet. Unserem Wissen nach ist dies das erste Mal, dass gezeigt wurde, dass stark verrauschte Artefaktbilder mit Signal an der Detektionsgrenze derart entfaltet werden können, dass das Signal im korrigierten Bild deutlich sichtbar ist.

### Referenzen

1. Srinivas M, Heerschap A, Ahrens ET, Figdor CG, de Vries IJ.  $^{19}\text{F}$  MRI for quantitative *in vivo* cell tracking. *Trends Biotechnol* 2010;28:363–370.

2. Ruiz-Cabello J, Barnett BP, Bottomley PA, Bulte JW. Fluorine ( $^{19}\text{F}$ ) MRS and MRI in biomedicine. *NMR Biomed* 2011;24:114–129.

3. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J R Stat Series B Stat Methodol* 1996;58:267–288.

4. Harrison CG, Adams DF, Kramer PB. Imaging of complex NMR spectra. *Invest Radiol* 1985;20:180–185.

5. Busse LJ, Thomas SR, Pratt RG, Clark LC Jr, Ackerman JL, Samaritunga RC, Hoffmann RE. Deconvolution techniques for removing the effects of chemical shift in  $^{19}\text{F}$  nuclear magnetic resonance imaging of perfluorocarbon compounds. *Med Phys* 1986;13:518–524.

6. Busse LJ, Pratt RG, Thomas SR. Deconvolution of chemical shift spectra in two- or three-dimensional [ $^{19}\text{F}$ ] MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:824–835.

7. Lee HK, Nalcioglu O. Reblurred deconvolution method for chemical shift removal in F-19 (PFOB) MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1992;2:53–61.

8. Meissner M, Reiser R, Hugger T, Hennig J, von Elverfeldt D, Leupold J. Revealing signal from noisy  $^{19}\text{F}$  MR images by chemical shift artifact correction. *Magn Reson Med*. DOI: 10.1002/mrm.25370.



## Bronchodilatation Effect on Lung Function of Asthma Patients Measured by Static and Dynamic $^3\text{He}$ MRI: First Statistical Analysis Results of Open Clinical Study

M. Terekhov<sup>1</sup>, U. Wolf<sup>2</sup>, KK Gast<sup>2</sup>, S. Karpuk<sup>3</sup>, C. Düber<sup>2</sup> and L.M. Schreiber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Section of Medical Physics, Department of Radiology, Johannes Gutenberg University Medical Center Mainz, Mainz, Germany.

<sup>2</sup> Department of Radiology, Johannes Gutenberg University Medical Center Mainz, Mainz, Germany.

<sup>3</sup> Institute of Physics, Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

\* Maxim Terekhov; e-mail: terekhov@uni-mainz.de.

**Abstract:** Ventilation of lung measured with hyperpolarized  $^3\text{He}$  MRI allows obtaining information that is of great importance for the diagnostics of airways obstructions. We performed study and analysis of correlations between parameters obtained by static (SV) and dynamic (DV) ventilation measured with ( $^3\text{He}$ -MRI) with the values of pulmonary function test. The study was done on  $n=12$  bronchial asthma patients. We confirmed that both SV and DV  $^3\text{He}$ -MRI allow for detecting statistically significant differences of lung ventilation before and after bronchodilatation.

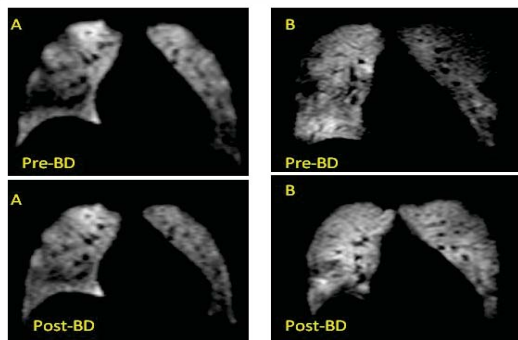
### Motivation

Hyperpolarized  $^3\text{He}$ -MRI is known to be efficient tool to visualize and quantify Static (SV) and Dynamic Ventilation (DV) of lungs. The spatial and temporal information on regional gas distribution in lungs are available. This makes both methods particularly attractive for the diagnostics of patients with obstructive lung disease, e.g. asthma and COPD. To characterize gas distribution and delivery in the lungs a set of parameters evaluated either directly from the  $^3\text{He}$ -MR-images (SV) or calculated by analysis of the  $^3\text{He}$  signal-time profile (DV) [1] are used. However, the relevance of these parameters for the lung physiology, as well as, statistical significance of its changes under different factors influencing the respiratory function of patient is still not established firmly. Therefore, finding out how the changes these parameters correlate with clinically proved tests of lung function is a question of great importance for the diagnostic relevance of  $^3\text{He}$ -MRI results. In the present work measurements of static and dynamic lung ventilation with HP- $^3\text{He}$ -MRI were performed on bronchial asthma patients before and after bronchodilatation (BD). The particular aim was to find out if the BD-effect can be detected using parameters obtained with  $^3\text{He}$ -MRI and to correlate the variation of these parameters with the changes in the key values of the pulmonary function tests (PFT).

### Materials and Methods

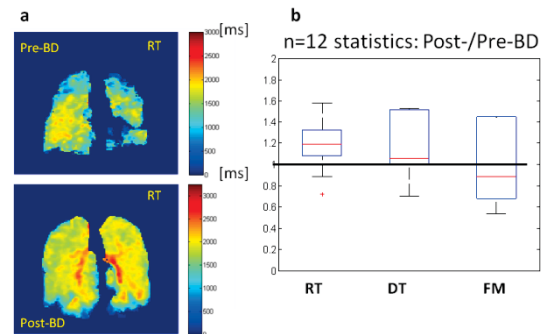
In an open monocentric clinical trial performed after approval of the local Ethics Committee 8 (of 12) patients with confirmed bronchial asthma were examined in the first visit. 4 patients finished the study with the 2nd visit (interval 1 year). Each visit comprised two  $^3\text{He}$ -MRI as well as PFT before and after BD (250 $\mu\text{g}$  Salbutamol). The MRI measurements were performed on a 1.5T scanner (Avanto, Siemens, Germany) using dual-tune  $^3\text{He}/^{19}\text{F}$  birdcage (Rapid Biomedical). The HP- $^3\text{He}$  (polarization level  $p=70\pm 2\%$ ) was provided by centralized large scale polarization, delivery and recycling process approved by local Ethic Committee [2]. The  $^3\text{He}:\text{N}_2$  mixtures (200:300ml for SV and 200:800ml for DV) were administered using a Tedlar bag. The SV images were 14 coronal slices (10mm thickness) acquired using image matrix 128x81 at FOV=400mm. The DV  $^3\text{He}$ -MR-images series were coronal 2D-projections (128x64 at 400mm FOV) continuously acquired during patient inhalation of  $^3\text{He}:\text{N}_2$  mixture. This yields  $^3\text{He}$  signal-time curve  $S_p(t)$  recorded at temporal resolution of 7 images per second. The  $S_p(t)$  was analyzed on a pixel basis using dedicated Matlab scripts. The evaluated DV parameters were: (1) rise time (RT), denoting an interval required for  $S_p(t)$  to rise from 10% to 90% of maximum value  $S_p^{\text{max}}$ , (2) the delivery time TD determined as  $(S_p(\text{TD})=0.9 \cdot S_p^{\text{max}})$ ; (3) maximal flow value  $\text{FM} = \max(dS_p(t)/dt)$ . For the SV-images the amount of ventilation defects (VD) were counted in each slice and percentage of non-ventilated lung volume (%nVV) was calculated respectively. For the statistical analysis the mean values of the parameters were used. The statistical tests were performed using Matlab Statistical toolbox and SPSS.

## Results



**Figure 1** Static ventilation  $^3\text{He}$ -MR-images of 20 (A) and 53 (B) years old patients with pre-study FEV1= 92% and 72% respectively. Statistically significant ( $p=0.95$ ) decrease of non-ventilated volume were detected in measurements performed after bronchodilatation.

Figure 1 demonstrates that the SV-measurements before (Pre-) after (Post-) BD allow for detecting substantial increase of %nVV as the result of medication. The statistical analysis (Wilcoxon test) confirms the hypothesis %nVV(Pre-BD)>%nVV(Post-BD) at  $\alpha=0.05$  significance level. Additionally, the hypothesis for FEV1(pre-BD)>FEV1(post-BD) is confirmed using both t-test and Wilcoxon test (at  $\alpha =0.05$ ). The results of DV-measurement show an increased mean  $^3\text{He}$  signal rise time and delivery time after BD. The highest significance level (unpaired t-test,  $\alpha =0.01$ ) was found for the hypothesis RT increased post-BD. The increasing of mean DT value post-BD is less significant and can be confirmed statistically (paired t-test) only at  $\alpha =0.2$  level. The FM values before and after BD show the largest variance among all calculated DV parameters and its changing (in both direction) post-BD cannot be statistically proved at the significance level better than  $\alpha=0.4$  using actual amount of measured patients data.



**Figure 2**

(a) Exemplary dynamic ventilation RT-map of patient (B). An increase of ventilated volume leads to elevation of rise and delivery time.(b) Summarized  $n=12$  patients statistics of DV parameters. Statistically significant ( $\alpha=0.01$ ) increase for RT and less significant ( $\alpha=0.2$ ) for DT is found. The significance of maximal flow FM decrease should be tested with more patient data to be acquired in further study course

## Conclusion

Although the trial is not yet finished, several trends can be observed. For the patient data analyzed we confirmed that both SV and DV  $^3\text{He}$ -MRI allow for detecting statistically significant differences of lung ventilation before and after bronchodilatation. For SV-images the expected decrease of the non-ventilated volume was observed. The increase of the DV rise-up time is especially remarkable in the region of the large airways (Fig 2a) for patients with significant initial %nVV. This observation may be explained by longer and deeper inspiration (increased FIV1 and IC).caused by BD. As a consequence, gas inflow impairment is decreased which in turn reduces the absolute maximal flow peaks (FM) within a RT-period. The statistical significance of the later findings should be confirmed in course of the Clinical Study competition

## References

- [1] K.Gast et al Intrapulmonary  $^3\text{He}$  Gas Distribution Depending on Bolus Size and Temporal Bolus Placement. *Invest Radiol.* 2008; 43(6):439-46.
- [2] S. Karpuk et al, Spin polarized  $^3\text{He}$ : From basic research to medical applications, *Physics of Particles and Nuclei*, 2013, 44(6): 904-908



## Parawasserstoffinduzierte Kernspinpolarisation an biologisch relevanten Verbindungen zur Signalerhöhung in $^1\text{H}$ - und $^{19}\text{F}$ -MR-Anwendungen

Thomas Trantschel<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Institut für Biometrie und medizinische Informatik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Germany.

\* E-Mail: thomas.trantschel@med.ovgu.de

**Abstract:** Hyperpolarization techniques, such as PHIP, have the potential to overcome the fundamentally low sensitivity of magnetic resonance. Thus, applications such as molecular imaging, metabolic studies or measurements of heteronuclei can substantially benefit. So far, only a small number of HP accessible and physiologically relevant substrates and according applications exist. The goals of the presented study were therefore, the development of experimental protocols to extend PHIP to new classes of interesting compounds as well as the implementation of PHIP for  $^{19}\text{F}$  MRI, which offers the unique advantage of background-free marker signals.

**Zusammenfassung:** Hyperpolarisationstechniken, wie die PHIP haben das Potential, die inhärent schwache Empfindlichkeit der Magnetresonanz zu überwinden. Davon könnten Anwendungen wie die molekulare Bildgebung, metabolische Studien und/oder Messungen von Heterokernen substantiell profitieren. Bisher existieren jedoch nur wenige, hyperpolarisierbare und gleichzeitig physiologisch relevante Verbindungen oder entsprechende Anwendungen. Ziel der vorgestellten Arbeit war daher die Entwicklung von experimentellen Protokollen zur Erweiterung der PHIP für neue Klassen interessanter Substanzen sowie die Implementierung der PHIP für die  $^{19}\text{F}$ -MRT, welche den Vorteil hintergrundfreier Signale bietet.

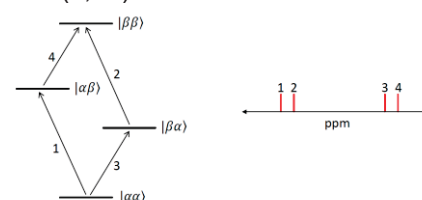
### Motivation

In der gegenwärtigen NMR- und MRT-Forschung bildet die sogenannte Hyperpolarisation (HP) einen Schwerpunkt zur Erhöhung der Signale. Techniken, wie die dynamische Kernpolarisation (DNP), die chemisch induzierte dynamische Kernpolarisation (CIDNP) und die parawasserstoffinduzierte Polarisation (PHIP) haben das Potential, die inhärent schwache Empfindlichkeit der Magnetresonanz (MR) zu überwinden. Diese resultiert aus den sehr kleinen Besetzungsunterschieden der Kern-Zeeman-Niveaus, die bei gewöhnlichen Magnetfeldern im thermischen Gleichgewicht in der Größenordnung von  $10^{-5}$  liegen. HP-Techniken können hier signi-

fikant höhere Populationen einzelner Niveaus, mit entsprechend verstärkten Signalen, erzielen. Daher können Anwendungen wie molekulare Bildgebung oder metabolische Studien gerade im Hinblick auf die Untersuchung von Heterokernen substantiell von der HP profitieren. Es gab jedoch noch keine Etablierung der HP-MR in den Lebenswissenschaften, da aktuell nur wenige, für die HP erreichbare und gleichzeitig physiologisch relevante Verbindungen oder entsprechende Anwendungen existieren. Dieses Problem wurde als Schwerpunkt meiner Dissertation bearbeitet. Hier stand die Entwicklung von experimentellen Protokollen zur Erweiterung der PHIP für neue Klassen interessanter Substanzen, sowie die Implementierung der PHIP für die  $^{19}\text{F}$ -MRT, welche den Vorteil hintergrundfreier Signale bietet, im Vordergrund.

### Grundlagen und Methoden

Herkömmliche MR-Experimente nutzen die Gleichgewichtsmagnetisierung in einem externen Magnetfeld, die durch die unterschiedliche Besetzung der Zeeman-Niveaus hervorgerufen wird. Diese thermische Polarisation ist durch die Boltzmann-Verteilung bestimmt und liegt bei normalen Proben Temperaturen und Magnetfeldern in der Größenordnung von wenigen ppm, wodurch NMR-Methoden im Vergleich zu beispielsweise optischen Verfahren relativ unempfindlich sind (siehe Fig. 1). Demzufolge bietet der Besetzungsunterschied viel Potential für die Steigerung der Empfindlichkeit. So würde die vollständige Besetzung des niederenergetischen Zustandes (100 % Polarisation) mit einer Signal-erhöhung von etwa 10.000 (je nach Vergleichsfeld) einhergehen. (2,11) Hyperpo-



**Fig. 1:** Homonukleares, schwach gekoppeltes Zweispin-System. Die angeregten Kohärenzen (1-4) zwischen den „Boltzmann-besetzten“ Niveaus ergeben die Signale im NMR-Spektrum.

larisationstechniken, wie die PHIP, erzeugen derartige Nichtgleichgewichtsbesetzungen und führen somit zu verstärkten Signalamplituden in MR-Anwendungen. Dabei nutzt die PHIP die Kernspineigenschaften von  $\text{H}_2$ , welches 2 Protonen (Spin 1/2) enthält. Diese können unter Berücksichtigung der übrigen Quantenzahlen symmetrische ( $S=1$ ) oder unsymmetrische ( $S=0$ ) Zustände bilden, die häufig Triplet- oder Singlettzustände genannt werden und  $\text{H}_2$  in sogenannten ortho- $\text{H}_2$  und para- $\text{H}_2$  einteilen. Da der Singlettzustand die niedrigste Energie

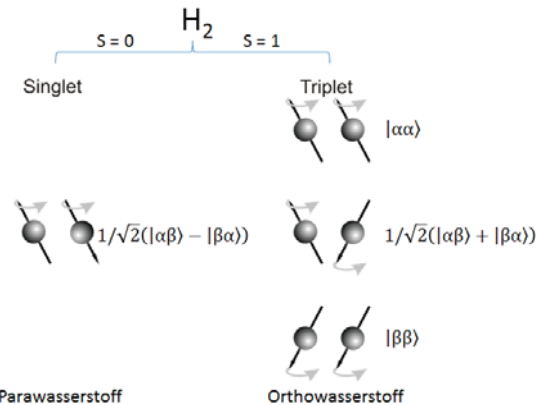


Fig. 2: Ortho- und Parawasserstoff.

hat, kann dieser bei tiefen Temperaturen und unter Anwesenheit eines Katalysators angereichert werden, wodurch eine hohe Spinordnung im Gas entsteht, die im PHIP-Experiment zur selektiven Besetzung bestimmter Energieniveaus aller gebildeten Moleküle führt. Somit werden Populationsunterschiede generiert, die nicht länger im unteren ppm-Bereich liegen, sondern vielmehr in der Größen-

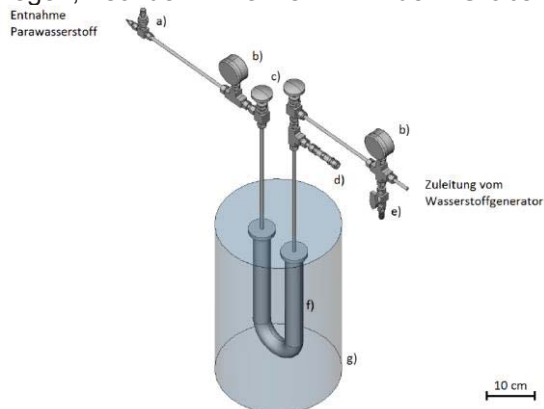


Fig. 3: Anreicherung: a) para- $\text{H}_2$  zur Probe, b) Manometer, c) Ventile, d) Sicherheitsventil, e) Wartungsventil, f) U-Rohr mit Aktivkohle, g) Dewar.

ordnung von Prozenten.<sup>(9)</sup> Herkömmliche PHIP-Protokolle beruhen auf der paarweisen Hydrierung einer ungesättigten Vorstufe der Zielverbindung mit para- $\text{H}_2$ . Diese Reaktion kann innerhalb des Detektionsfeldes durchgeführt werden (PASADENA: Parahydrogen And Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment) oder wie hier, im Erdmagnetfeld mit anschließendem adiabatischen Trans-

port der Probe in das Detektionsfeld (ALTADENA: Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Net Alignment). Fig. 5 zeigt schematisch die Entstehung der selektiven Besetzung von einem der vier Eigen-

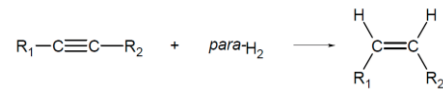


Fig. 4: PHIP-Experiment mittels Hydrierung einer ungesättigten Vorstufe mit para- $\text{H}_2$ .

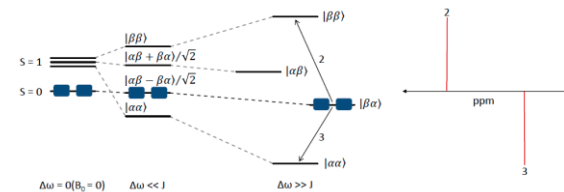


Fig. 5: Skizzierte Energieschemata und Populations des Zweispinsystems unter ALTADENA-Bedingungen, welche zu einem typischen Signalmuster im NMR-Spektrum führen.

zustände des schwach gekoppelten Zweispinsystems. Die im NMR-Spektrum resultierenden Antiphasensignale der Multipllett-polarisation sind in PHIP-Experimenten häufig zu beobachten. Die entstandene Hyperpolarisation kann durch verschiedene Mechanismen auf weitere MR-aktive Kerne transferiert werden (z.B. weitere  $^1\text{H}$  oder  $^{19}\text{F}$ ).

Die hier durchgeführten ALTADENA-Versuche wurden mit auf ca. 50% angereicherter para- $\text{H}_2$  durchgeführt. Dabei kamen verschiedenste Ausgangsverbindungen und Lösungsmittel zum Einsatz (siehe Ergebnisse). Die verwendeten Katalysatoren waren:

- Katalysator 1: [1,4-Bis(diphenylphosphino)butan](1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)tetrafluoroborat
- Katalysator 2: Chlorotris[(3,3',3''-phosphinidyn-tris(benzensulfonat))-rhodium(I)]nonanatrium Salz hydrate
- Katalysator 3: [1,4-Bis(phenyl-3-propansulfonsäure)phosphino)butan](2,5-norbornadien)-rhodium(I) tetrafluoroborat

Das Gemisch aus Lösungsmittel und Edukt wurde in ein NMR-Röhrchen mit Schraubdeckel und Septum (Wilma 513-7TRA-7) vorgelegt und unter Argon entgast. Nach Zugabe des jeweiligen Katalysators wurde mittels Kanüle durch das Septum eine para- $\text{H}_2$ -Atmosphäre von etwa 6 bar erzeugt. Durch kräftiges Schütteln der Probe für etwa 10 s wurde die Hydrierung realisiert und die Probe anschließend in das Spektrometer (Bruker Ultrashield WB300, 7 T) oder den Tomographen (Bruker Biospec 47/20, 4,7 T) verbracht. Die Messungen erfolgten schnellstmöglich.

## Ergebnisse und Diskussion

Da die Untersuchungen und Ergebnisse unterschiedliche Schwerpunkte hatten werden diese im Folgenden einzeln behandelt.

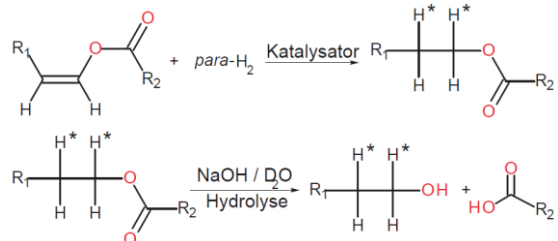
### Instabile Vorstufen durch Keto-Enol-Tautomerie am Beispiel Ethanol

Wie oben beschrieben, wird für die Erzeugung der PHIP in Zielsubstraten eine adäquate ungesättigte Vorstufe benötigt, was nicht immer gegeben ist. So können Vorstufen entfallen, bei denen die Doppelbindung direkt benachbart zu einer Hydroxygruppe ist, da diese instabile Enol-Form in der Regel mit der stabilen Keto-Form im tautomeren Gleichgewicht vorliegt (Keto-Enol-Tautomerie).<sup>(5)</sup> Da



**Fig. 6:** Keto-Enol-Tautomerie: Das Gleichgewicht liegt meistens auf der Seite der Ketone, weshalb bestimmte Enole nicht als Vorstufen verfügbar sind.

die Enole nicht als hydrierbare Vorstufen verfügbar sind, wurde hier ein Ansatz entwickelt, der trotzdem die Anwendung der PHIP auf die betroffenen Zielsubstrate erlaubt. Dazu wird eine entsprechende Vorstufe gewählt, in der die Enol-Form als Esterverbindung stabilisiert vorliegt, wodurch die Positionsänderung der Doppelbindung unterbunden und die Hydrierung mit  $\text{para-H}_2$

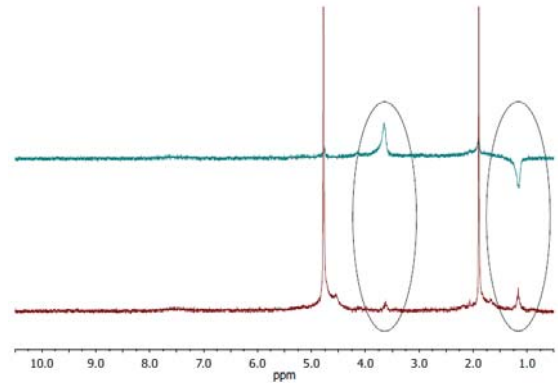


**Fig. 7:** Problem der Keto-Enol-Tautomerie kann durch die Fixierung des Enols in einem Ester, der hydriert und anschließend hydrolysiert wird, aufgehoben werden.

ermöglicht wird. So wird der entsprechende hyperpolarisierte Ester mit Einfachbindung dargestellt. Im zweiten Reaktionsschritt erfolgt eine alkalische Hydrolyse (z.B. mit NaOH), welche zur Bildung des Acetats einer Carbonsäure und der jeweiligen, zuvor durch PHIP nicht zugänglichen, hyperpolarisierten Zielstruktur führt.

Ein Standardbeispiel der Keto-Enol-Tautomerie ist das dynamische Gleichgewicht zwischen dem instabilen Vinylalkohol (Ethenol) und der stabilen Keto-Form Acetaldehyd (Ethanal), was Fig. 6 & Fig. 7 mit den Resten  $R_1 = \text{H}$  und  $R_2 = \text{CH}_3$  entspricht.<sup>(15)</sup> Im Gleichgewicht bei Raumtemperatur in wässriger Lösung beträgt der Anteil von Ethenol lediglich  $6 \cdot 10^{-5} \%$ , was die direkte Anwendung der PHIP ausschließt. Gleichzeitig hat Ethanol als psychoaktive Substanz, aber auch im Rahmen

der perkutanen Ethanolinjektion biomedizinische Relevanz. Experimentell erfolgte die Stabilisierung der Doppelbindung in Vinylacetat, das mit Katalysator 3 und  $\text{para-H}_2$  zu hyperpolarisiertem Ethylacetat reagiert und anschließend durch Zugabe von NaOH in das Salz der Essigsäure und hyperpolarisiertes Ethanol gespalten wird. Fig. 8 zeigt die erzielten Spektren von PHIP-hyperpolarisiertem



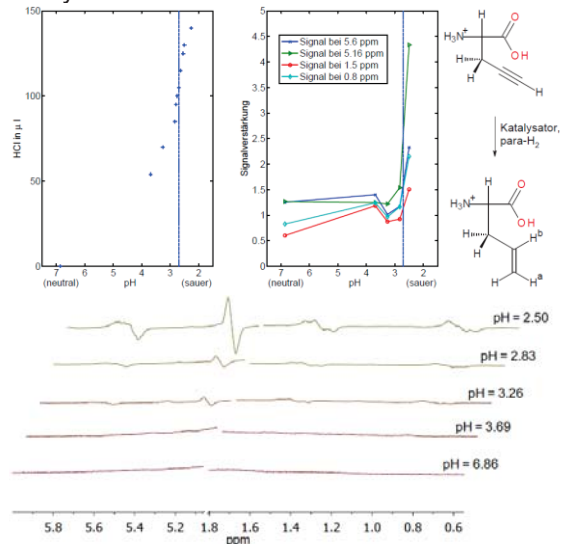
**Fig. 8:**  $^1\text{H}$ -Spektren der Reaktionslösung mit hyperpolarisiertem (oben) und thermisch polarisiertem Ethanol (unten). Das PHIP-Spektrum zeigt typische ALTADENA-Signale des Ethanol bei 3,65 ppm und 1,15 ppm.

Ethanol mit ALTADENA-typischen gegenphasigen Signalen der  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 3,65 ppm und der  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei 1,15 ppm. Wegen des H/D-Austausches mit dem eingesetzten  $\text{D}_2\text{O}$  ist das Signal der OH-Gruppe nicht sichtbar und das Wassersignal bei 4,8 ppm durch Zugabe von NaOH/ $\text{D}_2\text{O}$  erhöht. Im Spektrum sind keine Hinweise auf verbliebenes Vinylacetat und Ethylacetat bzw. unerwünschte Nebenprodukte, wie z.B. Acetaldehyd, zu finden. Die Signalverstärkung der  $\text{CH}_2$ -Gruppe liegt bei etwa 4, lässt sich aber durch eine konservative Betrachtung der Relaxationsverluste während der Versuchsführung auf einen initialen Wert von über 40 abschätzen.<sup>(13)</sup>

### Aminocarbonsäuren

Bei der Etablierung von PHIP für biologisch relevante Substanzen spielen zwangsläufig auch Verbindungen mit Carboxy- ( $-\text{COOH}$ ) und Aminogruppen ( $-\text{NH}_2$ ) eine Rolle. So treten diese funktionellen Gruppen in z.B. Aminosäuren auf, die als Bausteine des Lebens eine zentrale Rolle in biologischen Systemen spielen. Des Weiteren gehören einige Neurotransmitter, wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) oder Glutaminsäure und viele, auch neurologisch wirksame Arzneistoffe, wie zum Beispiel Vigabatrin, zur Gruppe der Aminocarbonsäuren.<sup>(6)</sup> Deren Hydrierung und somit der direkten Anwendung der PHIP, steht jedoch häufig der Donorcharakter ihrer funktionellen Gruppen im Weg, die somit ebenfalls an dem, für die Hydrierung wichtigen, katalytischen Zentrum koordinieren und es für die Mehrfach-

bindung blockieren können. Durch diese kompetitive Koordination wird die Umsetzung der Vorstufe zum Zielprodukt verlangsamt oder gar vollständig inhibiert.(4,8) Diese sogenannte Katalysatorvergiftung wird üblicherweise durch eine Abschirmung mit Schutzgruppen (z.B. Fmoc oder Boc) unterdrückt, wobei allerdings auch die Struktur der Produkte verändert wird, die so nicht mehr den Zielverbindungen entsprechen.(3) Angeregt durch eine Studie zur Hydrierung ungeschützter  $\beta$ -Enaminester durch Ansäuerung wurde hier untersucht, ob das koordinative Verhalten der funktionellen Gruppen durch deren Protonierung unterdrückt und so die Hydrierung der ungesättigten Amino-carbonsäuren in wässrigen Lösungen ermöglicht werden kann.(4) Durch adäquate Reduzierung des pH-Wertes der untersuchten Probe erfolgt eine Anlagerung von Protonen an den funktionellen Gruppen der bei neutralem pH-Wert als inneres Salz vorliegenden Struktur, die somit ihre Koordinationsfähigkeit verliert. Durch schrittweise Zugabe von HCl zu der angesetzten Lösung (Katalysator 3 und jeweilige Vorstufe) unter Messung des pH-Wertes, wird unter Beobachtung der Titrationskurve gezielt protoniert. Die so präparierte Probe sollte wie oben beschrieben hydriert werden können. Aus der Reihe von untersuchten Molekülen wird hier die Machbarkeit anhand der PHIP von Allylglycin vorgestellt. Allylglycin ist biologisch als Inhibitor der Glutamat-Decarboxylase relevant, d.h. es blockiert die Biosynthese des Neurotransmitters



**Fig. 9:** PHIP-Versuche zur Hyperpolarisation von Allylglycin unter Protonierung der Carboxygruppe mit HCl. Die PHIP-typischen Antiphasensignale des Allylglycins bei 5,2 ppm ( $\text{H}^a$ ) und 5,7 ppm ( $\text{H}^b$ ) erscheinen nur bei den Proben im stark sauren Bereich. Die Spektren wurden im Sinne der Übersichtlichkeit auf die wesentlichen Signale reduziert, weshalb das Wassersignal bei 4,8 ppm ausgeschnitten ist.

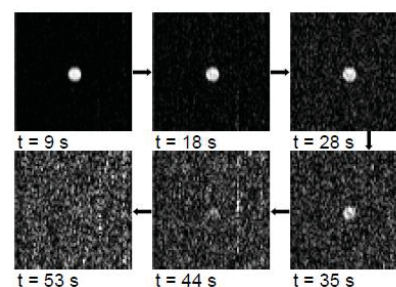
mitters Glutamat. In dieser Funktion wird es zum Beispiel in Tierversuchen zur Induktion von Krampfanfällen verwendet.(12) Als Vorstu-

fe wurde, wie in Fig. 9 dargestellt, Propargylglycin eingesetzt. Die, nach den Hydrierversuchen bei verschiedenen pH-Werten detektierten Spektren und ermittelten Signalverstärkungen zeigen deutlich, dass die Protonierung der Carboxy-Gruppe die Anwendung der PHIP ermöglicht, während die Versuche bei neutralem pH-Wert erfolglos waren. Insbesondere bei pH-Werten nahe dem „Endpunkt“ des Pufferplateaus im sauren Milieu sind die typischen Antiphasensignale mit hohen Verstärkungen beobachtbar respektive ist die Hydrierung am schnellsten. Dieses Vor-gehen konnte ebenfalls erfolgreich für die Erzeugung der PHIP in Vigabatrin (Anti-epileptikum) und GABA (Neurotransmitter) angewendet werden.(14)

### $^{19}\text{F}$ -Bildgebung mit PHIP-verstärkten Signalen

Obwohl  $^{19}\text{F}$ , wie eingangs beschrieben, für biomedizinische MR-Anwendungen ein hohes Potential besitzt, wurden bisher kaum Versuche unternommen, hierfür Hyperpolarisationstechniken zur Signalsteigerung einzusetzen. Daher steht hier die erstmalige Nutzung der PHIP zur Generierung von  $^{19}\text{F}$ -MR-Bildern im Mittelpunkt.

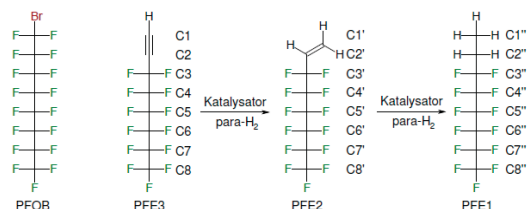
Aufgrund der Erfahrungen mit der PHIP von 3-Fluorstyrol wurden die ersten  $^{19}\text{F}$ -Bildgebungsexperimente an diesem System durchgeführt. Dabei wurde außerdem eine diabatische Abschirmung des Magnetfeldes (sog. field-cycling) nach der Hydrierung durchgeführt, um für das  $^{19}\text{F}$ -Signal eine Inphasenlage zu erzeugen und den Polarisations-transfer zu erhöhen.(1) Die ersten  $^{19}\text{F}$ -MRT-Aufnahmen wurden dann mit einer FLASH-Sequenz durchgeführt (Fig. 10). Die nacheinander gemessenen Bilder der gleichen Probe zeigen, wie die Polarisation zerfällt und, dass das Phantom bei thermischer Polarisation nicht identifizierbar ist.



**Fig. 10:**  $^{19}\text{F}$ -Bildgebung mit hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol und einer FLASH-Sequenz (FA=5°, TR=10ms, TE=3,8ms, Matrix: 64×64, 1,25×1,25×15mm<sup>3</sup>, Zero Filling 2, 10 Mittelungen je Bild). Der deutliche SNR-Gewinn zerfällt durch longitudinale Relaxation zur thermischen Polarisation.

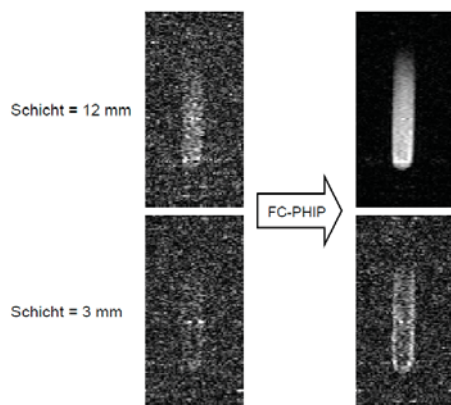
Im Folgenden wurden fluorierte Verbindungen untersucht, die im Gegensatz zu den Styrolen bioverträglich sein sollten. Hier viel die Wahl

auf die Klasse semifluorierter Alkane und Alkene. Konkret wurde die Anwendung der PHIP auf (Perfluor-n-hexyl)ethen (PFE2) und (Perfluor-n-hexyl)ethan (PFE1) untersucht, da diese strukturell eine sehr hohe Ähnlichkeit mit dem, als Blutersatzstoff untersuchten Perflubron aufweisen (siehe Fig. 11).(7) Spektro-



**Fig. 11:** Perflubron (PFOB) und die untersuchten semifluorierten Kohlenwasserstoffe.

skopische Experimente zeigten bei der Anwendung der PHIP einen unerwartet hohen Transfer der Polarisation auf die  $^{19}\text{F}$  der endständigen  $\text{CF}_3$ -Gruppe. Dieser konnte zwar nicht abschließend aufgeklärt werden, liefert aber dennoch eine gute Basis für Bildgebungsexperimente, da dieses Signal weit gegen die übrigen Signale verschoben ist (20-30 ppm) und eine einheitliche Phasenlage aufweist (hier nicht gezeigt). Die  $^{19}\text{F}$ -Bilder in Fig. 12 wurden mit einer RARE-Sequenz aufgenommen, die die vollständige Polarisation in transversale Magnetisierung überführt und mehreren Spin-Echos alle k-Raumzeilen aufnimmt (RARE-Faktor =  $N_{\text{PE}}$ ). Der Gewinn an SNR ist größer, als ihn die Bilder wiedergeben, da das Signal der nicht umgesetzten Edukte die gleiche chemische Verschiebung aufweist und somit im Bild der thermisch polarisierten Probe das Produktsignal überlagert.(10)



**Fig. 12:**  $^{19}\text{F}$ -Bildgebungsversuche mit hyperpolarisiertem 3-Fluorstyrol unter Verwendung einer RARE-Sequenz (Matrix:  $128 \times 64$ ,  $0,625 \times 0,625 \times 15/3\text{mm}^3$ , Zero Filling 2,  $\text{TE}=14\text{ms}$ ) zur Kodierung des Bildes mit einer Anregung, die die vollständige Hyperpolarisation verwendet.

## Zusammenfassung

Die neu erschlossenen Substanzklassen, wie Aminocarbonsäuren und fluoridierte Moleküle erlauben unter Berücksichtigung der hohen experimentellen Optimierungspotentiale eine positive Prognose für zukünftige Anwendungen der PHIP in der metabolischen und molekularen Bildgebung. Auch wenn für einen breiten klinischen Einsatz noch elementare Schritte notwendig sind, könnte die PHIP so schon bald ein Instrument in der biomedizinischen Forschung darstellen, wo sie z.B. zur Aufklärung der Wirkmechanismen bestimmter Substanzen von hohem Nutzen wäre.

## Referenzen

- Bommerich U, Trantzschel T, Mulla-Osman S, Buntkowsky G, Bargon J, Bernarding J. Hyperpolarized  $^{19}\text{F}$ -MRI: parahydrogen-induced polarization and field variation enable  $^{19}\text{F}$ -MRI at low spin density. *PCCP*. 2010;12(35):10309.
- Duckett SB, Mewis RE. Application of Parahydrogen Induced Polarization Techniques in NMR Spectroscopy and Imaging. *Acc Chem Res*. 2012;45(8):1247.
- Hansen KB, Rosner T, Kubryk M, Dormer PG, Armstrong JD. Detection and Elimination of Product Inhibition from the Asymmetric Catalytic Hydrogenation of Enamines. *Org Lett*. 2005;7(22):4935.
- Hou G, Li W, Ma M, Zhang X, Zhang X. Highly Efficient Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Unprotected  $\beta$ -Enamine Esters. *JACS*. 2010;132(37):12844.
- Latscha HP, Kazmaier U, Klein HA. *Organische Chemie*. Springer, 2008.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. W.H. Freeman; 2005.
- Lowe KC. Blood substitutes: from chemistry to clinic. *J Mater Chem*. 2006;16(43):4189.
- Marcazzan P, Patrick BO, James BR. Amine Products and Catalyst Poisoning in the Homogeneous  $\text{H}_2$  Hydrogenation of Imines Catalyzed by the  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Ph} \ 3)2]\text{PF}_6$  Precursor. *Organometallics*. 2003;22(6):1177.
- Natterer J, Bargon J. Parahydrogen induced polarization. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 1997;31(4):293.
- Plaumann M, Bommerich U, Trantzschel T, Lego D, Dillenberger S, Sauer G, Bargon J, Buntkowsky G, Bernarding J. Parahydrogen-Induced Polarization Transfer to  $^{19}\text{F}$  in Perfluorocarbons for  $^{19}\text{F}$  NMR Spectroscopy and MRI. *Chemistry*. 2013;19(20):6334.
- Ross BD, Bhattacharya P, Wagner S, Tran TT, Sailasuta N. Hyperpolarized MR Imaging: Neurologic Applications of Hyperpolarized Metabolism. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):24.
- Thomas J, Yang YC. Allylglycine-induced seizures in male and female rats. *Physiology & behavior*. 1991;49(6):1181.
- Trantzschel T, Bernarding J, Plaumann M, Lego D, Gutmann T, Ratajczyk T, Dillenberger S, Buntkowsky G, Bargon J, Bommerich U. Parahydrogen induced polarization in face of keto-enol tautomerism: proof of concept with hyperpolarized ethanol. *PCCP*. 2012;14(16):5601.
- Trantzschel T, Plaumann M, Bernarding J, Lego D, Ratajczyk T, Dillenberger S, Buntkowsky G, Bargon J, Bommerich U. Application of Parahydrogen-Induced Polarization to Unprotected Dehydroamino Carboxylic Acids. *Appl MagnReson*. 2013;44(1-2):267.
- Wollrab A. *Organische Chemie*. Springer, 2009.



## In vivo Nachweis akut-schmerzinduzierter Änderungen von GABA+ und Glx im menschlichen Gehirn mit funktioneller $^1\text{H}$ -MEGA-PRESS MR Spektroskopie

Marianne Cleve<sup>1\*</sup>, Alexander Gussew<sup>1</sup>, Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland

\*Marianne.Cleve@med.uni-jena.de.

**Abstract:** This study comprises results of time resolved measurements of acute heat pain induced changes in excitatory (Glx) and inhibitory (GABA+) neurotransmitter turnover in the ACC and OC. Compared to the reference condition Glx/tCr increased significantly up to a median value of 21,5% in ACC and up to 15,7% in OC during stimulation. At the same time, GABA+/tCr decreased by median values of 15,1% and 12,7%, respectively. The Glx/tCr increase may be ascribed to the elevated glutamatergic turnover, while the GABA+/tCr decrease may reflect the reduced activity of the inhibitory system during pain processing.

**Zusammenfassung:** Diese Studie enthält Ergebnisse zeitaufgelöster Messungen von akutem Hitzeschmerz induzierten Änderungen der erregenden (Glx) und hemmenden (GABA+) Neurotransmitterumsatzes im ACC und OC. Relativ zum Referenzzustand stieg der Medianwert von Glx/tCr signifikant um 21,5% im ACC und um 15,7% im OC. Gleichzeitig nahm der Medianwert von GABA+/tCr jeweils um 15,1% und 12,7% ab. Der Glx/tCr Anstieg können einem gesteigerten glutamatergen Umsatz zugeschrieben werden, während die GABA+/tCr Abnahme eine reduzierte Aktivität des hemmenden Systems während der Schmerzprozessierung reflektieren kann.

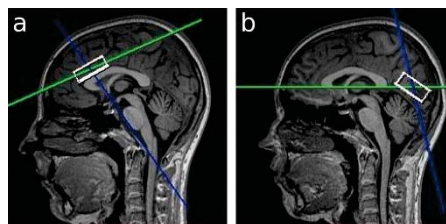
### Motivation

Der MR spektroskopische Nachweis von schmerz-induzierten Metabolitenänderungen im menschlichen Gehirn ermöglicht eine objektive Bewertung von Schmerzintensität und die Analyse der Wechselwirkungen von erregenden und hemmenden Neurotransmittersystemen. Dadurch kann diese Methode zu einem tieferen Verständnis der neuronalen Schmerzprozessierungsmechanismen beitragen [1]. Frühere *in vivo*  $^1\text{H}$ -MRS Studien zur akuten Schmerzempfindung konnten bereits eine Korrelation zwischen subjektiv wahrgenommener Schmerzintensität und lokalen Konzentrationsänderungen der Neurotransmitter Glutamat (Glu) und Glutamin (Gln) zeigen [2, 3, 4]. Ziel der aktuellen Studie war es, mithilfe der zeitaufgelösten  $^1\text{H}$ -MEGA-PRESS

Spektroskopie die im anterior cingulären Kortex (ACC) und occipitalen Kortex (OC) hervorgerufenen Änderungen des erregenden (Glx) und hemmenden (GABA+) Neurotransmitterumsatzes bei lokaler Schmerzapplikation zu untersuchen.

### Materialien und Methoden

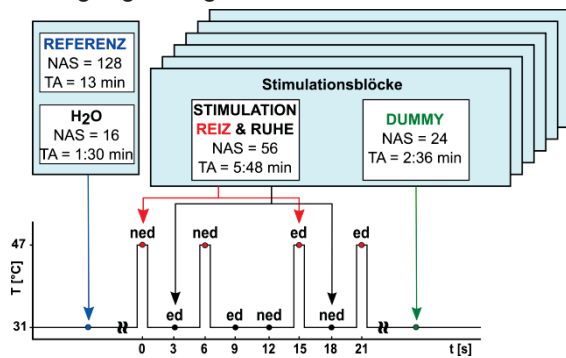
Die  $^1\text{H}$ -MEGA-PRESS Daten (TR/TE: 3000/68 ms, manueller Shim) wurden für 20 weibliche, gesunde Probanden ( $24,0 \pm 1,6$  J., Rechtshänder) im ACC und OC ( $V_{\text{ACC/OC}} = 8,6/10,5$  ml, Fig. 1) an einem klinischen Ganzkörper 3 T Scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen) und mit einer 12-Kanal Kopfspele aufgenommen.



**Fig. 9:** Position der  $^1\text{H}$ -MR Spektroskopie Voxel im (a) ACC und (b) OC.

Während der MRS wurden mithilfe einer Thermode (Medoc PATHWAY System, CHEPS Thermode  $\varnothing$  27 mm, Ramat Yishay, Israel) simultan zyklische Schmerzreize am linken Unterarm appliziert. Das Messprotokoll bestand aus den folgenden Teilschritten: Zunächst wurden  $T_1$ -gewichtete MR Bilddatensätze sowie Referenzspektren mit (REF, NAS = 128) und ohne Wasserunterdrückung (NAS = 16) vor der Stimulation aufgenommen. Anschließend wurden MR Spektren in sechs aufeinander folgenden Stimulationsblöcken akquiriert, wobei ein Block jeweils aus zwei Serien von 56 und 24 Einzelakquisitionen bestand (Fig. 2). Während der ersten Serie wurden  $2 \times 22$  zyklische Hitzereize appliziert, während simultan nicht-editierte und editierte  $^1\text{H}$ -MEGA-PRESS Spektren aufgenommen wurden. Während der zweiten Serie wurden keine Hitzereize appliziert (DUMMY Scans), um Gewöhnungseffekte zu reduzieren. Der Stimulationszyklus bestand aus einer Stimulationsphase bei einer individuell eingestellten Tem-

peratur (max.  $47^\circ\text{C}$ , 1 s) mit anschließender Ruhephase ( $31^\circ\text{C}$ , 5/8 s). Mithilfe eines Triggersignals der Stimulationseinheit konnten die akquirierten MRS Daten innerhalb des Stimulationszyklus zwei verschiedenen Zeitpunkten zugeordnet werden: REIZ (während des Hitze-reizes) und RUHE (3 s nach einem Hitze-reiz). Aus diesen Daten wurden Mittelwertspektren (NAS = 128) der gleichen Reizzyklusphase entsprechend berechnet. Die Metabolitenintensitäten von Glx und GABA+ wurden im Differenzspektrum (editiert – nicht-editiert) mittels jMRUI [5] bestimmt und auf die Intensität von Kreatin (tCr) im dazugehörigen nicht-editierten Spektrum normiert. CSF- und Relaxationskorrektur wurden für alle Metabolitenintensitäten mithilfe der segmentierten Bild-daten (FreeSurfer V 4.5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) durchgeführt. Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde zur Evaluation der GABA+ und Glx Intensitätsänderungen zu verschiedenen Paradigmenbedingungen angewendet.

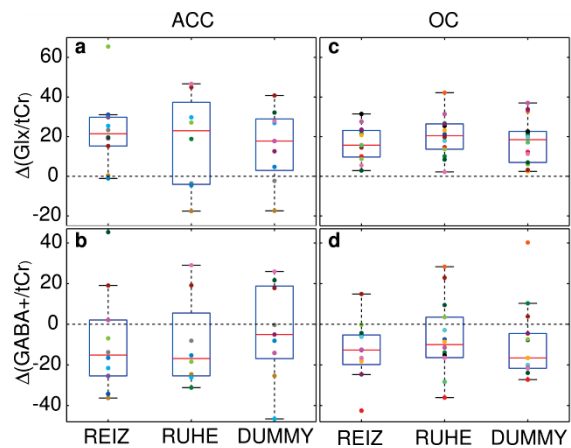


**Fig. 2:** Untersuchungsablauf bestehend aus der Akquisition eines Referenz-Spektrums sowie sechs aufeinander folgenden Stimulationsblöcken. Jeder Block beinhaltet eine Serie mit und ohne Stimulation, wobei nicht-editierte (ned) und editierte (ed) Spektren zu definierten Zeitpunkten aufgenommen wurden.

### Ergebnisse

Alle Probanden berichteten von einer schmerzvollen Reizintensität zu Beginn eines jeden Stimulationsblocks (bewertet zwischen 3 und 8 auf einer 10-Punkt VA-Skala [6]) und eine subjektiv wahrgenommene abnehmende Schmerzintensität während des Stimulationszyklus bedingt durch Gewöhnung. Nur Spektren, die vorab definierten Qualitätskriterien genügten, wurden analysiert (Linienbreite  $< 0,07$  ppm,  $\text{SNR}_{\text{NAA}} > 20$ , hinreichende GABA+ und Glx Fits). Verglichen zum REF-Zustand wies der Glx/tCr Medianwert im REIZ-Zustand einen Anstieg um 21,5 % im ACC ( $p < 0,001$ , Fig. 3) und um 15,7 % ( $p < 0,001$ ) im OC auf. Zur gleichen Zeit nahm der Medianwert von GABA+/tCr jeweils um 15,1 % ( $p = 0,114$ ) und 12,7 % ( $p < 0,001$ ) ab. Intra-individuell zeigten weder Glx/tCr noch GA-

BA+/tCr einen eindeutigen Trend im RUHE- und DUMMY-Zustand.



**Fig. 3:** Relative Konzentrationsänderungen von Glx/tCr (a,c) und GABA+/tCr (b,d) im ACC und OC, dargestellt in Boxplots und normiert auf den intra-individuellen REF-Zustand (--) für jeden Probanden. Die rote Linie symbolisiert den Medianwert der Verteilung. Die obere und untere blaue Linie der Boxen repräsentieren die 25. und 75. Perzentile.

### Diskussion und Schlussfolgerung

Nach unserem Wissen demonstriert unsere Studie zum ersten Mal die Möglichkeit schmerz-induzierte Neurotransmitteränderungen im menschlichen Gehirn mithilfe der funktionellen  $^1\text{H}$ -MEGA-PRESS Technik zu quantifizieren. Der Glx/tCr Anstieg kann einem gesteigerten glutamatergen Umsatz zugeschrieben werden, während die GABA+/tCr Abnahme eine reduzierte Aktivität des hemmenden Systems während der Schmerzprozessierung im ACC reflektiert. Uneindeutige Ergebnisse für den RUHE und DUMMY-Zustand deuten jedoch auf langsamere Prozesse der neurochemischen Regulation nach der Schmerz-wahrnehmung hin. Demzufolge sollte in weiterführenden Studien eine Reduzierung der Messzeit und damit der Gewöhnung an Schmerzreize in den Fokus rücken, indem auf das zeitaufgelöste Akquisitionsschema verzichtet wird.

### Referenzen

1. Borsook D *et al.*, *Mol. Pain* 2007; 3: 25.
2. Gussew A *et al.*, *NeuroImage* 2010; 49: 1895-1902.
3. Mullins PG *et al.*, *NeuroImage* 2005; 26: 642-46.
4. Siddall PJ *et al.*, *Anesth. Analg.* 2006, 102: 1164-8.
5. Stefan D *et al.*, *Meas. Sci. Technol.* 2009; 20: 1-9.
6. Melzack R., *Pain* 1975; 1: 277-299.



## glucoCEST als Methode zur Erkennung einer renalen Transplantatvaskulitis

Annika Busch,<sup>1\*</sup> Dominik Kentrup,<sup>2</sup> Helga Pawelski,<sup>2</sup> Stefan Reuter<sup>2</sup> und Verena Hoerr<sup>1</sup>

<sup>1</sup> AG Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

<sup>2</sup> Experimentelle Nephrologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland.

\* annikabusch@uni-muenster.de

**Abstract:** Magnetization saturation transfer MR techniques are suitable for detection of metabolic processes due to their high sensitivity to changes in metabolite concentrations as well as in pH. In this study we implemented and validated glucoCEST MRI for early detection and diagnosis of renal transplant vasculitis. We could clearly show differences in the CEST contrast of the transplanted kidney and the native kidney. Calculated intensity ratios of medulla and cortex were in good agreement with data of previous PET studies.

**Zusammenfassung:** MR Techniken mittels Magnetisierungs-Sättigungs-Transfer eignen sich für die Detektion metabolischer Prozesse auf Grund ihrer hohen Sensitivität bezüglich Konzentrations- und pH-Wert-Änderungen. In dieser Studie wurde glucoCEST MRT für die frühe Erkennung und Diagnose einer renalen Transplantatvaskulitis implementiert und validiert. Es zeigten sich deutliche Unterschiede im CEST-Kontrast von Eigennieren und Transplantatnieren und die berechneten Intensitätsverhältnisse von Nierenmark zu Nierenrinde zeigten eine gute Übereinstimmung mit Daten einer vorherigen PET Studie.

### Motivation

Derzeit sind Nieren die am häufigsten transplantierten Organe der Welt.

Im Falle einer akuten renalen Transplantatvaskulitis ist jedoch sowohl die nicht invasive frühzeitige Erkennung und Differentialdiagnose als auch die Untersuchung der Behandlungseffizienz schwierig.

Zwar bietet die Detektion frühzeitig einwandernder T-Zellen mittels <sup>18</sup>F-FDG-PET eine neue Perspektive zur Untersuchung einer Vasculitis jedoch basiert diese auf radioaktiv markierter Glukose (1-2).

In einem neuen Ansatz wurde kürzlich unmarkierte Glukose als Stoffwechselindikator im Tumor via chemical exchange saturation transfer (glucoCEST) mittels MRT detektiert (3).

In dieser Studie zeigen wir die Implementierung von glucoCEST als Methode zur Erkennung einer akuten renalen Transplantatvaskulitis mittels MRT.

### Materialien und Methoden

**Rattenmodell:** CEST Messungen wurden an insgesamt 6 Ratten durchgeführt, welche vier Tage zuvor eine Transplantatniere erhalten hatten. Vor der Messung wurde den Tieren 3,7ml/kg Körpergewicht einer 1,5 M Glukose-lösung als Bolus i.p. injiziert. Darauf folgte eine Infusion von 6 ml/h/kg der Glukoselösung.

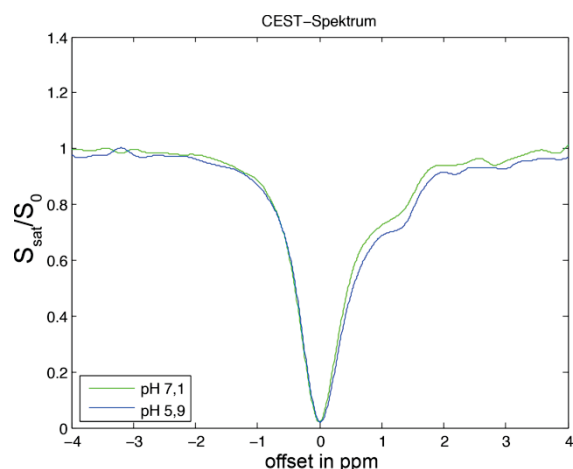
**T-Zellen:** T-Zellen wurden mit Glukose inkubiert und anschließend mit PBS gewaschen.

**MRT:** Die CEST Methode wurde an einem Bruker BioSpec 94/20 Kleintiertomographen implementiert. Es wurde eine atemungsgetriggerte FLASH-Sequenz (TE/TR = 2,4 ms/1000 ms; Scanzeit (13 Offsets) = 50 min) mit Magnetisierungstransfer Modul (CW:  $t_{\text{sat}} = 490$  ms;  $B_1 = 1,5 \mu\text{T}$ ) verwendet. Magnetfeldinhomogenitäten wurden korrigiert.

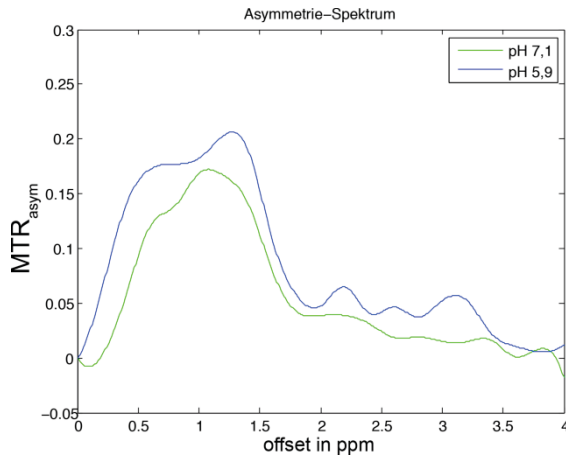
### Ergebnisse

Mit der implementierten glucoCEST-Sequenz konnte im Phantom Glukose nachgewiesen und quantifiziert werden. Hier hat sich mit optimierten Parametern ein Detektionslimit von 10 mM herausgestellt.

Bei niedrigerem pH-Wert zeigte sich durch vermehrten chemischen Austausch eine deutliche Verstärkung des CEST-Effekts, welcher sich durch die Asymmetrie im CEST-Spektrum quantifizieren ließ (Abb. 1-2).



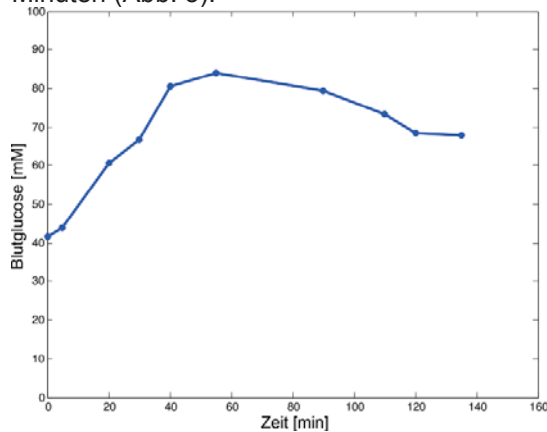
**Abb. 10:** CEST-Spektren einer 20 mM Glukoselösung bei 37 °C für verschiedene pH-Werte.



**Abb. 11:** Asymmetrie-Spektren einer 20 mM Glukose-lösung bei 37 °C für verschiedene pH-Werte.

T-Zelleexperimente bestätigten ferner eine intrazelluläre Anreicherung von Glukose, welche durch glucoCEST Messungen nachgewiesen werden konnte.

Für *in vivo* Anwendungen wurde zunächst die Glukose-Applikation validiert. Mit optimiertem Protokoll ergab sich ein erhöhter Blutglukosespiegel von 81 mM über einen Zeitraum von 50 Minuten (Abb. 3).

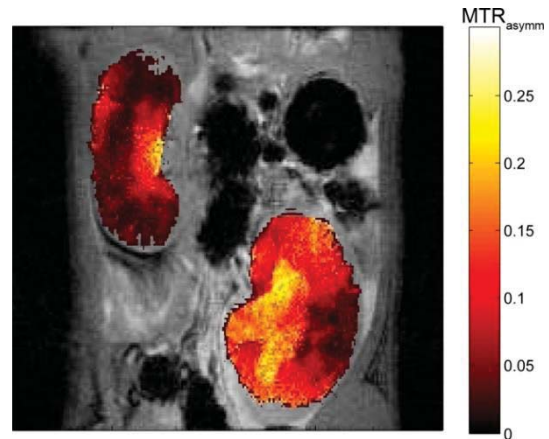


**Abb. 3** Blutglukosespiegel als Funktion der Zeit. Blutentnahme an der Schwanzvene nach Glucose Injektion.

Die *in vivo* glucoCEST Messungen wurden an Transplantattieren durchgeführt und der CEST-Kontrast für Transplantattiere und Eigenniere durch korrigierte Datenanalyse und Filterung berechnet. Für die Transplantattiere ergab sich ein zur Eigenniere erhöhter CEST-Kontrast (Abb. 4). Der Vergleich zu einer vorherigen PET Studie (1) zeigte ähnliche Intensitätsverhältnisse von Mark zu Rinde (Eigenniere: 1:1,47 ± 0,03 Transplantattiere: 1:1,16 ± 0,02).

### Diskussion und Zusammenfassung

Bisher wurde glucoCEST überwiegend in Studien zur Tumordiagnostik eingesetzt (2-4).



**Abb. 4:** Errechneter CEST-Kontrast für Eigenniere (links) und Transplantattiere (rechts).

In dieser Studie wurde gezeigt, dass mittels glucoCEST, Inflammationsareale bei einer akuten renalen Transplantatvaskulitis identifiziert werden können.

Sowohl die Anreicherung von Glukose durch erhöhte Stoffwechselaktivität als auch ein erhöhter chemischer Austausch bei niedrigerem pH-Wert begünstigen diese Untersuchungsmethode.

Dies verdeutlicht, dass glucoCEST als Methode vielfältig einsetzbar ist.

Im Falle von PET-Untersuchungen ist bekannt, dass durch die Aufnahme von <sup>18</sup>F-FDG in T-Zellen ein intrazelluläres Signal gemessen wird.

Zwar haben T-Zelleexperimente gezeigt, dass Glukose in T-Zellen aufgenommen wird und diese Aufnahme durch glucoCEST detektiert werden kann, jedoch ist noch unbekannt, ob *in vivo* das glucoCEST Signal von intra- oder extrazellulär angereicherter Glukose stammt. Diese Erkenntnis soll aus weiteren Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen gewonnen werden und würde weitere Perspektiven in der Differentialdiagnostik liefern.

### Referenzen

1. Reuter S., et al., Non-Invasive Imaging of Acute Renal Allograft Rejection in Rats Using Small Animal <sup>18</sup>F-FDG-PET. *Münster PLoS ONE* 4(4); 2009.
2. Reuter S., et al., Potential of Noninvasive Serial Assessment of Acute Renal Allograft Rejection by <sup>18</sup>F-FDG PET to Monitor Treatment Efficiency. *Journal of Nuclear Medicine* Vol.51 No.10. 2010.
3. Walker-Samuel S., et al. *In vivo* imaging of glucose uptake and metabolism in tumors. *nature medicine* Vol.19 No.8. 2013.
4. Chan K.W.Y., et al., Natural D-Glucose as a Biodegradable MRI Contrast Agent für Detecting Cancer. *Magnetic Resonance in Medicine* 68:1764-1773 2012.

## Influence of formalin fixation on APT-CEST, NOE, and MT – A study on a rat glioma model

Mona Salehi Ravesh,<sup>1\*</sup> Amir Moussavi,<sup>1</sup> Kristin Koetz,<sup>1</sup> Monika Huhndorf,<sup>1</sup> Judith Becker,<sup>1,2</sup> Kirsten Hattermann,<sup>2</sup> and Susann Boretius<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Radiology and Neuroradiology, and <sup>2</sup>Anatomical Institute, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany.

\* E-Mail: [mona.salehi@rad.uni-kiel.de](mailto:mona.salehi@rad.uni-kiel.de)

**Abstract:** Chemical-exchange dependent saturation transfer (CEST) has emerged as a promising imaging technique in the characterization of brain tumors such as gliomas. The purpose of this study was to investigate the effect of paraformaldehyde as a fixation agent on tumor and normal tissue with respect to amide proton transfer (APT)-CEST, nuclear Overhauser effect (NOE), and magnetization transfer (MT). While the tumor related contrast alteration on the MTR maps was comparable to those *in vivo*, the APT-CEST and NOE-effect was clearly affected by fixation in both tumor and normal tissue.

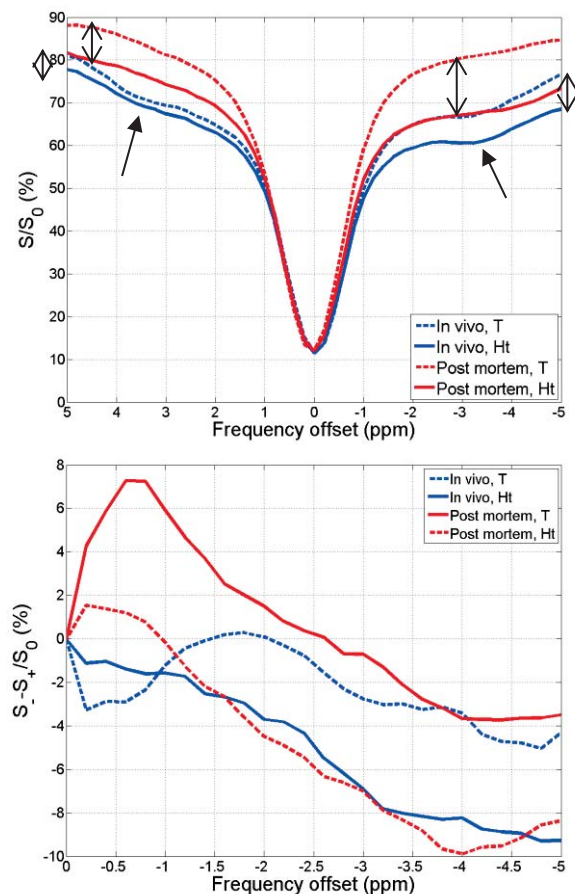
**Zusammenfassung:** Der vom chemischen Austausch abhängige Sättigungs-transfer (CEST) ist eine vielversprechende Bildgebungstechnik für die Charakterisierung von Hirntumoren, wie z.B. Glioblastomen. Das Ziel dieser Arbeit war, die Wirkung von Paraformaldehyd als Fixierungsmittel auf das Tumor- und Normalgewebe in Bezug auf den APT-CEST-, NOE- und MT-Kontrast zu untersuchen. Während die tumorbedingte Kontrastveränderung auf der MTR-Karten mit der aus den *in vivo* Messungen vergleichbar ist, wurden der APT-CEST- und NOE-Effekt deutlich durch Fixierung sowohl im Tumor- als auch im Normalgewebe beeinflusst.

### Motivation

Glioblastoma multiforme (GBM) is a highly aggressive brain cancer characterized by uncontrolled proliferation, resistance to cell death, extensive induction of angiogenesis, and vascular edema<sup>1</sup>. Chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI<sup>2</sup> has emerged as an innovative technique generating contrasts dependent on the tissue composition of small molecules as well as mobile peptides and proteins<sup>3</sup>. The purpose of this study was to investigate the effect of formalin as a fixation medium on tumor and normal tissue with respect to the APT-CEST-, NOE-, and MT.

### Materials and Methods

C6 glioma cells (100.000) were stereotactically injected into the right basal ganglia<sup>4</sup> of two male Wistar rat at the age of 6 weeks. The anesthetized rats (0.4 mg/kg medetomidine/70mg/kg ketamine (10%), 0.5-1.0% isoflurane via endotracheal tube) underwent MR measurements at day 5, 9, 14, and 21. At day



**Fig. 1:** Normalized z-spectra (top) and  $MTR_{asym}$  spectra (bottom) of the brain tumor and the contralateral normal brain tissue as a function of frequency offset *in vivo* (blue) and in formalin fixed *post mortem* (red). The words tumor and healthy tissue are abbreviated as T and Ht.

21 the rat brains were fixed in 4% paraformaldehyde for two days and stored in phosphate buffered saline at 4°C. MRI was performed at 7 T (ClinScan, Bruker BiosSpin, Ettlingen, Germany) using a transmit/receive volume coil (inner  $\varnothing=3.8$  cm). During both, *in vivo* and *post mortem* MR measurements the temperature was kept constant at  $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ . Single-slice chemical exchange saturation transfer (CEST) MR-imaging was performed using pulsed RF saturation followed by a 2D FLASH (Fast Low Angle SHot) readout [TR/TE: 123/4.8 ms, FOV: 35 mm, matrix:  $128 \times 128$ , slice thickness: 1 mm]. Z-spectra were acquired by application of five repetitive ( $T_{sat} = 113$  ms) RF Gaussian pulses of  $250^\circ$  at 51 frequency offsets up to  $\pm 5$  ppm (scan time = 13:23 min). ROIs of the same size were selected inside the tumor and in the contralateral

normal appearing brain region (Fig.1). Parameter maps were acquired pixel by pixel calculating the

(1) Magnetization transfer ratio:

$$MTR = 100 \times [S_0 - S_{sat}(\pm\omega)] / S_0$$

(2) MTR asymmetry:

$$MTR_{asym} = 100 \times [S_{sat}(-\omega) - S_{sat}(+\omega)] / S_0$$

(3) Averaged MTR asymmetry:  $MTR_{asymavg}$

$$= 100 \times \frac{1}{n} \left[ \sum_{3ppm}^{4.2ppm} S_{sat}(-\omega) - \sum_{3ppm}^{4.2ppm} S_{sat}(+\omega) \right]$$

at frequency offsets of  $\omega = \pm 3.6$  ppm corresponding to the maximum difference of signal intensity between tumor and healthy tissue.

$S_{sat}(\pm\omega)$  and  $S_0$  are the signal intensities with and without frequency selective excitation, respectively, and  $n$  the number of included offset frequencies.

### Results and Discussion

Z-spectra (top) and  $MTR_{asym}$  spectra (bottom) of tumor and contralateral normal brain tissues (*in vivo* and *post mortem*) are shown in Fig 1. All z-spectra had the same spectral-line width of about 2 ppm and overlapped each other between -1 and +1 ppm. *In vivo*, the z-spectrum of the normal appearing brain showed a distinct saturation effect around the resonance frequencies of aliphatic protons (-2 to -5 ppm), where NO effects have been reported. This saturation effect was clearly reduced in the tumor region. In contrast, the APT effect at 3.5 ppm appeared to be stronger in the tumor compared to the control side. These two effects, however, were hardly detectable after formalin fixation. Independent of fixation, the tumor (except of a small rim, Fig. 2 MTR, red arrow) showed a reduced saturation effect over a broad spectrum of off-resonance frequencies by that it was best distinguishable from the surrounding tissue at -3.6 ppm (Fig. 2, MTR). Moreover, tumor and surrounding tissue revealed differences in the asymmetry of the z-spectra which were even more pronounced after fixation (Fig.1, vertical black arrows; Fig. 2,  $MTR_{asym}$ ,  $MTR_{asymavg}$ ). Noticeable, the contrast between grey and white matter was strongly altered by fixation on MTR- and  $MTR_{asym}$ -maps as well (orange arrow).

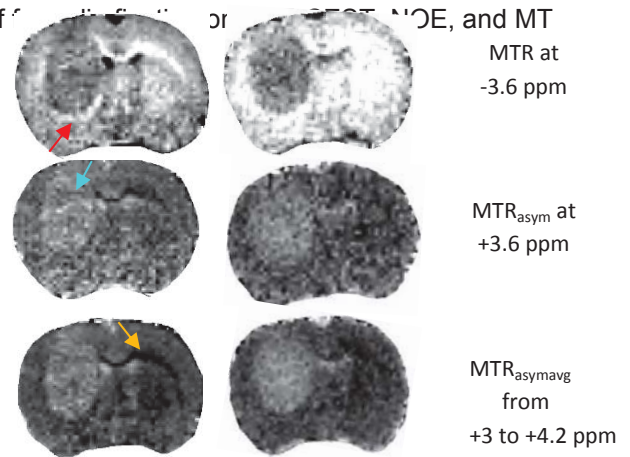
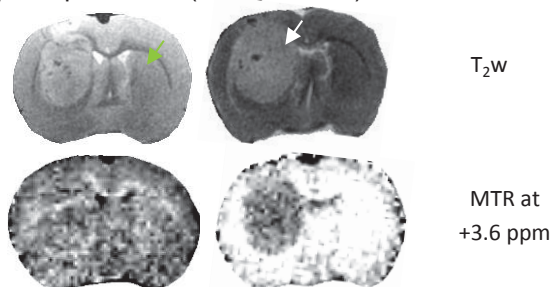


Fig. 2: In vivo/post mortem MR measurements: Axial T<sub>2</sub>-weighted images of a rat brain glioma *in vivo* (left) and after formalin fixation (right) as well as the corresponding MTR,  $MTR_{asym}$ , and  $MTR_{asymavg}$  at  $\pm 3.6$ ,  $+3.6$ , and from  $+3$  to  $+4.2$  ppm maps. *In vivo* and *post mortem* are equally gray scaled. The white and green arrows point to tumor and normal brain tissue, the orange, blue, and red arrows show myelinated, unmyelinated region, and the tumor margin on the MTR-

### Conclusion

C6 glioma in rats showed an APT effect at about +3.6 ppm and, compared to the control brain region, the glioma showed a reduced NO effect at the opposite site of the z-spectrum. These simultaneous changes may complicate the interpretation of MTR-Asymmetry-maps. The observed strong contrast between glioma and brain tissue may, however, be most likely caused by (asymmetric) macromolecular magnetization transfer, rather than on chemical exchange from mobile protons. While the contrast on the MTR map remained or was even more pronounced after formalin fixation, the observed APT-CEST- and NO-effects were clearly reduced in *post mortem* images.

### References

- Haskin WE, Zablotsky BL, Foret MR, et. al. Molecular Characteristics in MRI-Classified Group 1 Glioblastoma Multiforme. *Front Oncol*. 2013; 3: 182.
- Ward KM, Aletras AH, Balaban RS. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST). *J Magn Reson*. 2000 Mar; 143(1): 79-87.
- Zhou J, Pavan JF, Wilson DA et. al.. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI. *Nat Med*. 2003 Aug; 9(8): 1085-90.
- Benda P, Lightbody J, Sato G et. al.. Differentiated rat glial cell strain in tissue culture. *Science* 1968 Jul 26; 161(3839):370-1.
- Zhou J, Hong X, Zhao X, et. al.. APT-weighted and NOE-weighted image contrasts in glioma with different RF saturation powers based on magnetization transfer ratio asymmetry analyses. *Magn Reson Med*. 2013 Aug; 79(2):320-7.

## ***NMR-Untersuchungen von enzymatisch degradiertem hyalinen, artikulären Knorpel bei niedrigen Magnetfeldern***

Erik Rößler<sup>1\*</sup>, Carlos Mattea<sup>1</sup>, Siegfried Stapf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FG Technische Physik II/ Polymerphysik, Institut für Physik, TU-Ilmenau, Ilmenau, Deutschland

\* +493677-69-3784, erik.roessler@tu-ilmenau.de

**Abstract:** Low field Nuclear Magnetic Resonance increases the contrast of the longitudinal relaxation time in many biological tissues; one prominent example is hyaline articular cartilage. Profiling the depth-dependent variations throughout the tissue, as well as observing the bulk  $B_0$ -field dependences, especially cross-relaxation effects, can be of critical importance in an early diagnosis of cartilage diseases such as osteoarthritis.

**Zusammenfassung:** Niedrigfeld- Kernspinresonanz ist in der Lage, den Kontrast der longitudinalen Relaxationszeit in vielen biologischen Geweben zu vergrößern; ein geläufiges Beispiel ist hyaliner, artikulärer Knorpel. Untersuchungen der tiefenabhängigen Variationen im Gewebe, als auch der  $B_0$ -Feld Abhängigkeit der gesamten Probe, insbesondere Kreuzrelaxationseffekte, kann von großer Bedeutung bei der frühen klinischen Diagnose von Knorpelerkrankungen, wie Osteoarthritis, sein.

### **Motivation**

Hyaliner, artikulärer Knorpel ist ein flexibles, farbloses, Gewebe, welches in nahezu allen Synovialgelenken von Säugetieren vorkommt. Es dient hier der Verteilung von angreifenden Kräften und der Gelenkbewegung mit minimaler Reibung. Aufgebaut ist der Knorpel aus einem miteinander verzahnten Netzwerk aus Kollagenfasern und Proteoglykan-Aggregaten, wobei Wasser als interstitielles Fluid mehr als 80 % der Masse ausmacht. Durch die tiefenabhängige Ausrichtung der Kollagenfasern liegt eine schichtartige Ultrastruktur vor. Dies ermöglicht einerseits die tiefenabhängige Charakterisierung des Gewebes, mit einem besonders ausgeprägten  $T_1$ -Kontrast bei niedrigen Feldern. Auf der anderen Seite zeigen  $B_0$ -Feld abgängige  $T_1$ - Messungen Kreuzrelaxationseffekte, welche in der Mikrostruktur des Knorpels zu begründen sind. Krankhafte Veränderungen des Knorpels, wie z.B. Osteoarthritis, führen in ihrem Verlauf zu einer immer stärkeren Veränderung der Mikro- als auch Ultrastruktur des Knorpels. Die Kernspinresonanz als per se nicht invasive Untersuchungsmethode, besonders die oben benannten Methoden, könnten nun genutzt werden, um krankhafte Verände-

rungen frühzeitig zu erkennen und Heilungschancen zu vergrößern.

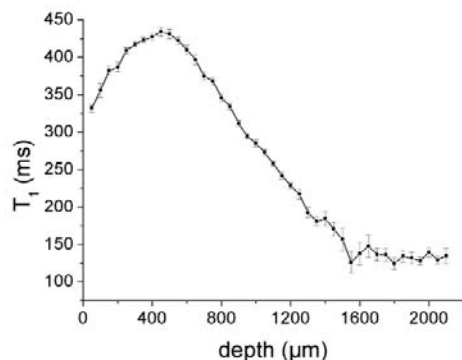
### **Materialien und Methoden**

Messungen erfolgten an Hüft- und Knieknorpelzylindern von Rinderfemur-knochen, welche zuvor beim örtlichen Fleischer erworben und mit Hilfe spezieller Trepanfräser herausgeschnitten wurden. Diese Proben lagerten mind. 24 h direkt in reiner PBS oder der entsprechenden Enzym-PBS-Lösung. Als Enzyme kamen Collagenase und Trypsin zur Anwendung, welche die Kollagenfasern bzw. die Proteoglykane spalten. Weiterhin wurden Experimente an diesen beiden Hauptbestandteilen, aber in isolierter Form vorgenommen.

Tiefenabhängige Relaxationszeitprofile wurden mittels eines Oberflächenscanners, der s.g. NMR-MOUSE, bei einer  $B_0$ -Magnetfeldstärke von 0.27 T durchgeführt. Dieser single-sided Scanner ist in der Lage, einen Tiefenbereich von bis zu 2.4 mm innerhalb der Probe zu messen, wobei selbige einfach auf der Anordnung platziert ist. Zur Untersuchung der Feldabhängigkeiten der  $T_1$ -Zeiten und insbesondere auftretender Kreuzrelaxationseffekte, die sich als sog. Quadrupolare dips (Qdips) äußern, wurde ein FFC-Relaxometer eingesetzt. Dieses ermöglicht eine variable Einstellung des  $B_0$ -Magnetfeldes in einem Bereich von ca. 20 MHz bis 10 kHz.

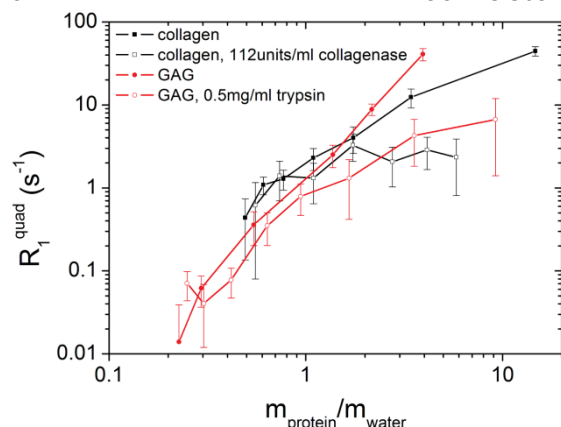
### **Ergebnisse**

Tiefenabhängige Profile der  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten konnten mit einer Auflösung von 50  $\mu\text{m}$  gemessen werden, wobei der Verlauf der Ultrastruktur nachvollziehbar ist (Fig. 1) [1]. Aufbauend auf diesen ersten Ergebnissen wurde die maximal mögliche Auflösung mit unserer verwendeten NMR-MOUSE ermittelt und Profile mit 20  $\mu\text{m}$  gemessen. Der Diffusionskoeffizient in z-Richtung war ebenso bestimmbar und ermöglicht einen genaueren Einblick in auftretende Beiträge durch Diffusionseffekte bei solchen Messungen.



**Fig. 1:** Abhängigkeit der T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten von der Tiefe im Knorpel (0 µm entspricht der Knorpeloberfläche) in Hüftknieknorpel.

Die Anwendung der Enzyme Collagenase und Trypsin zeichnet sich deutlich in den Relaxationszeitprofilen ab. Dabei ist zu erkennen, dass unterschiedliche Tiefenschichten verschieden stark beeinflusst werden. Durch die Anwendung eines geladenen Kontrastmittels, wie etwa Gadopentetsäure, und der Messung der Relaxationszeiten im natürlichen bzw. behandelten Zustand kann die tiefenabhängige Konzentration der Proteoglykane berechnet werden. Diese Technik, als dGEMRIC bekannt, wurde für natürliche und enzymatisch behandelte Proben durchgeführt. Dabei war ein deutlicher Rückgang der Proteoglykankonzentration nachweisbar.



**Fig. 2:** Vergleich der Beiträge der <sup>1</sup>H-<sup>14</sup>N Kreuzrelaxation zur Gesamrelaxationsrate im Bereich der Qdips für die natürlichen und enzymatisch behandelten Bestandteile als Funktion des Protein-zu-Wasser Massenverhältnisses.

Experimente zur Feldabhängigkeit der T<sub>1</sub>-Zeiten in Knorpel zeigten eine starke Dispersion im verwendeten Frequenzbereich, sowie deutlich ausgeprägte Qdips. Diese werden durch Kreuzrelaxationseffekte der Protonen mit <sup>14</sup>N-Kernen in den Proteinen der Knorpelbestandteile erzeugt. Zog man bisher nur die Pro-

teine der Proteoglykane zur Erklärung heran [2], untersuchten wir auch die Kollagenfasern und die Abhängigkeit von der Wasserkonzentration. So konnte eine Reduktion der Qdips in Knorpel durch die Behandlung mit Trypsin, aber auch mit Collagenase, festgestellt werden. Weiterhin demonstrierten Trocknungsexperimente der isolierten Bestandteile im natürlichen und enzymatisch behandelten Zustand eine starke Abhängigkeit von der Wasserkonzentration (Fig. 2) [3].

## Diskussion

Niedrigfeld-Profiling von Knorpel ermöglicht eine Abbildung der Tiefenstruktur, wobei der T<sub>1</sub>-Kontrast um ein vielfaches stärker ausgeprägt als bei Hochfeld-Messungen ist. Weiterhin kann die räumlich abhängige Wirkung von Enzymen nachvollzogen und somit auch Aussagen über die Proteoglykan-Konzentration getroffen werden.

Feldabhängigkeitsexperimente verdeutlichen einen Beitrag von Kollagen als auch Proteoglykanen zu den Qdips. Bei Wasserkonzentration wie sie in Knorpel zu finden sind ( $m_{\text{protein}}/m_{\text{water}} < 0.8$ ), ist kein Unterschied zwischen ihren Beiträgen feststellbar. Dieser wird erst bei niedrigeren Konzentrationen ( $m_{\text{protein}}/m_{\text{water}} > 2$ ) deutlich.

## Schlussfolgerung

Niedrigfeld-Kernspinresonanz bietet das Potential gewinnbringend für die Charakterisierung von Knorpelgewebe und im Speziellen zur Erkennung früher Krankheitsstadien eingesetzt werden zu können. Hierbei spielen vor allem der stärkere T<sub>1</sub>-Kontrast, als auch spezifische Effekte, wie z.B. Qdips, eine entscheidende Rolle.

## Referenzen

1. Rössler E, Mattea C, Mollova A, Stapf S. Low-field one-dimensional and direction-dependent relaxation imaging of bovine articular cartilage. *JMR* 2011;213:112–118.
2. Broche LM, Ashcroft GP, Lurie DJ. Detection of osteoarthritis in knee and hip joints by fast field-cycling NMR. *MRM* 2012;68:358–362.
3. Rössler E, Mattea C, Stapf S. NMRD investigations of enzymatically degraded bovine articular cartilage. *MRM* 2014; DOI: 10.1002/mrm.25292.

## Simultane Bestimmung ventilatorischer und energiemetabolischer Parameter während der Belastung der Wadenmuskulatur im MRT

Kevin Tschiesche<sup>1\*</sup>, Alexander Gussev,<sup>1</sup> Reinhard Rzanny<sup>1</sup> Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland

\* kevin.tschiesche@med.uni-jena.de.

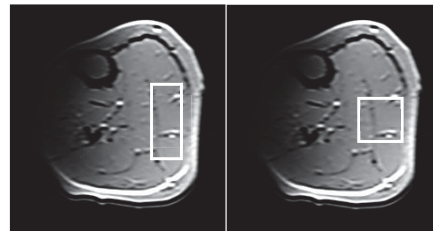
**Abstract:** This study shows the results of combined assessment of spectroscopic and spirometric parameters during a defined load. Even though a local exhaustion of the right calf muscle was reached, we could observe clear adaptations in the ventilation ( $O_2$   $0,73 \pm 0,12$  l/min,  $CO_2$   $0,73 \pm 0,21$  l/min). Furthermore the lactate values ( $25,7 \pm 7,6$  mmol/kg wet weight) measured via <sup>1</sup>H-MEGA-PRESS directly within the muscle are indicators for an anaerobic energy supply. This allows a more detailed view into the physiology of metabolism in the working muscles.

**Zusammenfassung:** In dieser Studie werden die Ergebnisse einer kombinierten Erhebung von spektroskopischen und spirometrischen Parametern bei einer definierten Belastung dargestellt. Trotz dieser lokalen Ermüdung der rechten Wadenmuskulatur konnten deutliche ventilatorische Anpassungen ( $O_2$   $0,73 \pm 0,12$  l/min,  $CO_2$   $0,73 \pm 0,21$  l/min) dargestellt werden. Ebenso zeigten die mittels <sup>1</sup>H-MEGA-PRESS erhobenen Laktatwerte direkt im Muskel ( $25,7 \pm 7,6$  mmol/kg Feuchtmasse) deutliche Anzeichen für eine anaerobe Energiebereitstellung. Diese Betrachtung ermöglicht einen genaueren Einblick in die Stoffwechselphysiologie in der belasteten Muskulatur.

### Motivation

Spiroergometrische Untersuchungen im Bereich der Sport- und Trainingswissenschaft ermöglichen eine genaue Bestimmung der aktuellen Leistung und weiterführenden Trainingsvorgaben anhand von Atemgasen ( $O_2$  und  $CO_2$ ) während einer definierten Belastung [1]. Werden zusätzlich Blutlaktatwerte erhoben, kann der Grad der Ausbelastung [2] und eine Abgrenzung zwischen aerobem und anaerobem Stoffwechsel dargestellt werden. In der vorliegenden Studie sollen diese globalen Parameter nun mit den lokalen zeitlichen Änderungen direkt in der beanspruchten Muskulatur während und nach einer Belastung mittels <sup>1</sup>H- und <sup>31</sup>P-MR Spektroskopie verglichen werden. Ziel der Untersuchung ist

die simultane Erhebung ventilatorischer und spektroskopischer Parameter in einer lokal belasteten Muskelgruppe. Dies soll zu einem besseren Verständnis der Energiebereitstellung, Muskelermüdung und -erholung beitragen.

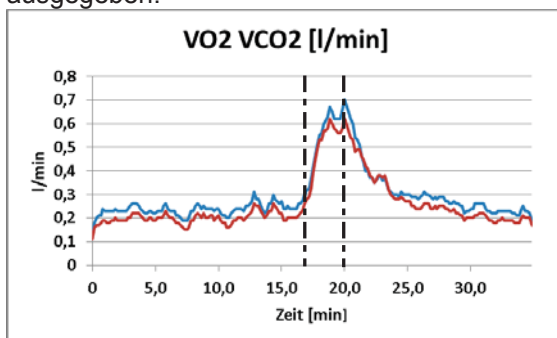


**Fig. 12:** Position der <sup>1</sup>H- (links) und <sup>31</sup>P-MR (rechts) Spektroskopie Voxel im rechten *m. gastrocnemius medialis*.

### Material und Methoden

An der Untersuchung nahmen vier männliche, gesunde Probanden ( $24,3 \pm 0,6$  J.) teil. Die spektroskopischen Daten wurden im rechten *m. gastrocnemius medialis* an einem klinischen Ganzkörper 3 T Scanner (Magnetom TIM Trio, Siemens, Erlangen) mit einer flexiblen <sup>1</sup>H/<sup>31</sup>P Sende- und Empfangsspule (RAPID Biomedical GmbH, Deutschland) aufgenommen. Mittels eines MR-kompatiblen Pedalergometers [3] wurde die rechte Wadenmuskulatur isoliert belastet. Das Messprotokoll bestand aus einer Ruhephase, in der anhand einer <sup>31</sup>P-CSI (TR/TE: 290/2,3 ms, 8 x 8 Voxel mit 25 x 25 x 25 mm<sup>3</sup>) und einer <sup>1</sup>H-MEGA-PRESS (TR/TE: 2000/140 ms) Sequenz mit jeweils 16 Mittelungen, um die Ruhekonzentrationen von Phosphorkreatin (PCr) und Laktat (Lac) zu bestimmen. Es folgte eine Belastungsphase von drei Minuten. In dieser musste der Proband das Pedal gegen einen Widerstand von 0,6 bar und mit einer Trittfrequenz von 2 Hz auslenken (Plantarflexion). Die Frequenzvorgabe erfolgte akustisch über ein Metronom. Während dieser Phase wurden 22 weitere <sup>31</sup>P-CSI Spektren für einen dynamischen Verlauf der PCr-Konzentration unter Belastung akquiriert. Es folgten sieben weitere CSI-Mittelungen in Ruhe, der sich sieben Blöcke mit alternierender <sup>1</sup>H-MRS und

$^{31}\text{P}$ -CSI mit jeweils 16 Mittelungen anschließen. Für jede Mittelung der  $^1\text{H}$ -MEGA-PRESS wurden jeweils editierte (Editierungspuls bei 4,17 ppm (Laktat), Bandbreite: 40 Hz) und nicht editierte Spektren aufgenommen. Die Intensität des Laktatduplets wurde im gemittelten Differenzspektrum (editiert – nicht-editiert) mithilfe der Auswertungssoftware jMRUI bestimmt und auf Kreatin normiert. Die Berechnung der Laktatkonzentration erfolgte unter der Annahme, dass Kreatin im Muskel mit einer Gesamtkonzentration von 30 mmol/kg Feuchtmasse vorliegt [4]. Ebenso erfolgte die Auswertung der PCr-Spektren, wobei jede Mittelung einzeln betrachtet und auf die PCr-Ruhekonzentration normiert wurde. Der pH-Wert ergab sich aus der Verschiebung von anorganischem Phosphat relativ zu PCr. Zur Quantifizierung des Grades der belastungsbedingten PCr-Erholung wurde die Zeitkonstante durch Anpassung einer Mono-Exponentialfunktion bestimmt [5]. Für die Akquisition der ventilatorischen Parameter wurde ein Ergospirometer (PowerCube®-Ergo, Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer) mit Breath-by-Breath Messung verwendet. Die Schlauchlänge zur Atemgasanalyse wurde auf 5 m verlängert, was ein Aufstellen des Gasanalysators außerhalb der MR-Kabine ermöglichte. Es wurden die Volumina der Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ) und Kohlenstoffdioxidabgabe ( $\text{VCO}_2$ ) in Ruhe und unter Belastung erfasst. Alle Daten wurden über einen Zeitraum von 10 s gemittelt ausgegeben.



**Fig. 2:** Repräsentativer Verlauf der Atemgase ( $\text{O}_2$ -blau,  $\text{CO}_2$ -rot) während der Ruhe, Belastung (schwarz gestrichelt) und der Nachbelastung.

### Ergebnisse

Bei allen Probanden war ein typischer Verlauf der Phosphorspektren erkennbar. Während der Belastung verbreiterte sich der Pi Peak und zeigte zum Teil einen deutlichen 3-fach Split. Die PCr-Konzentration sank bei drei Probanden unter 10%, bei einem Probanden bis auf 30% der Ausgangskonzentration. Der pH-Wert sank im Mittel von  $7,0 \pm 0,07$  in Ruhe, auf  $6,33 \pm 0,11$  am Ende der Belastung. Die PCr-Konzentration stieg in der

Nachbelastungsphase mit einer Zeitkonstante von  $T_{\text{PCR}} = 359,6 \pm 128,9$  s Im Muskel bildete sich nach der Belastung im Mittel  $25,7 \pm 7,6$  mmol/kg Laktat bei einer Ruhekonzentration von  $3,7 \pm 0,8$  mmol/kg Feuchtmasse).

Die ventilatorischen Parameterverläufe während der Belastung zeigten deutliche Anpassungen und hoben sich von der Ruhephase ab (Fig. 2). Die  $\text{O}_2$ -Aufnahme stieg auf  $0,73 \pm 0,12$  l/min (Ruhe  $0,22 \pm 0,03$  l/min), die  $\text{CO}_2$ -Abgabe erhöhte sich auf bis zu  $0,73 \pm 0,21$  l/min (Ruhe  $0,22 \pm 0,03$  l/min).

### Diskussion und Schlussfolgerung

Trotz eines geringen Anteils belasteter Muskelmasse (<30%), konnten deutliche globale Parameteränderungen der Atemgase festgestellt werden. Teilweise überstieg die Konzentration der  $\text{CO}_2$ -Abgabe die der  $\text{O}_2$ -Aufnahme, was ein Indikator für intrazellulär gebildetes  $\text{CO}_2$  (sog. excess  $\text{CO}_2$ ) sein könnte. Das wiederum spricht für eine primär anaerobe Belastung, da eine hohe Laktatproduktion zum Puffern des pH-Wertes mit Bildung von nicht-metabolischem  $\text{CO}_2$  führt. Hier sind die unter Belastung auftretenden Laktatkonzentrationen zu nennen. Die hohen Werte lassen ebenso eine glykolytische Energiebereitstellung vermuten. Zur Bestätigung dieser Hypothese sollen in weiterführenden Messungen Laktatwerte aus dem kapillaren Blut entnommen werden. Die Schwankungen sowohl in den ventilatorischen als auch in den spektroskopischen Werten könnten durch eine homogenere Probandengruppe in Bezug auf den Trainingsstatus minimiert werden. Zusammengefasst sind wir in der Lage, während einer definierten Belastung der Wadenmuskulatur die Energiebereitstellung auf muskulärer Ebene (lokal) als auch im Gesamtorganismus (global) zu betrachten. Dies ermöglicht einen besseren Einblick in physiologische Vorgänge bei der Muskelermüdung- und -erholung und eine Abgrenzung aerober und anaerober Prozesse.

### Referenzen

1. Fletcher JR *et al.*, J Appl Physiol 2009; 107: 1918-22.
2. Dekerle J *et al.*, Eur J Appl Physiol 2003; 89: 3-4.
3. Tschiesche K *et al.*, Med Eng Phys 2014; 36: 933-7.
4. Ren J *et al.*, Magn Reson Med 2012; 70: 610-19.
5. Layec G *et al.*, NMR Biomed 2013; 26: 1403-11.



## GRAPPATINI – Kombination paralleler und modellbasierter Bildgebung

Tom Hilbert,<sup>1,2\*</sup> Tobias Kober<sup>1,2</sup>, Tilman J. Sumpf<sup>3</sup>, Zhengguo Tan<sup>3</sup>, Heiko Meyer<sup>4</sup>, Jean-Philippe Thiran<sup>2</sup>, Reto Meuli<sup>5</sup> und Gunnar Krüger<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Advanced Clinical Imaging Technology, Siemens Healthcare IM BM PI, Lausanne, Schweiz.

<sup>2</sup> Signal Processing Laboratory (LTS5) École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Schweiz.

<sup>3</sup> Biomedizinische NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen, Deutschland.

<sup>4</sup> Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland

<sup>5</sup> Centre Hospitalier Universitaire Vaudoise and Univ. of Lausanne, Schweiz.

\* E-Mail: tom.hilbert@epfl.ch, Tel.: 0041216937889.

**Abstract:** We present a method that combines the parallel imaging technique GRAPPA with a model-based approach for quantitative T2 mapping, MARTINI. We show that the presented method is more robust to model-violations and enables higher acceleration factors than a conventional MARTINI approach. The decrease in measurement time induces only a subtle increase of noise. An analytical phantom, fully-sampled in-vivo data as well as subsampled patient data are used for a qualitative and quantitative comparison with conventional MARTINI.

**Zusammenfassung:** Wir präsentieren eine Methode, die das parallele Bildgebungsverfahren GRAPPA mit dem modellbasierten Ansatz zur quantitativen T2 Kartographie „MARTINI“ kombiniert. Wir zeigen, dass die Methode robuster gegenüber Modellfehlern ist sowie höhere Beschleunigungsfaktoren ermöglicht als der konventionelle MARTINI-Ansatz. Dabei äußert sich die verkürzte Messzeit nur in einem leichten Anstieg des Rauschens. Die entwickelte Methode wird mittels eines analytischen Phantoms, voll abgetasteten Probanden- und unterabgetasteten Patientendaten qualitativ und quantitativ mit der konventionellen MARTINI-Methode verglichen.

### Motivation

Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine nichtinvasive Bildaufnahmetechnik, deren klinischer Nutzen heute unbestritten ist. Im Vergleich zu Röntgenverfahren, wie die Computertomographie (CT), benötigen jedoch MRT Aufnahmetechniken mitunter relativ lange Messzeiten, die zu Einschränkungen in der klinischen Praxis führen können.

Der Kontrast klassischer MR-Bilder ist das Ergebnis aus der verwendeten Messmethode und einer Kombination verschiedener

zugrundeliegender physikalischer Parameter des gemessenen Gewebes. Der resultierende Bildkontrast ist in der Regel qualitativ, d.h. es wird durch eine entsprechende Wahl der Aufnahmeparameter versucht, einen optimalen relativen Bildkontrast zu erzeugen. Dabei ist der Bildkontrast von einer Vielzahl von methodenbedingten Parametern abhängig.

Ein anderer Ansatz zur Gewinnung von Gewebeinformationen mittels MRT ist die zugrundeliegenden physikalischen Eigenschaften isoliert zu bestimmen und ortsabhängig in Parameterkarten zu notieren. Solche Techniken werden auch als quantitatives Kartographieren bezeichnet. Die mittels der Kartographierungstechniken erhaltene Bildinformation ist unabhängiger von der verwendeten Hardware, der jeweiligen Aufnahmetechnik und deren Aufnahmeparameter. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit sowohl von verschiedenen Aufnahmen eines Patienten als auch zwischen Aufnahmen verschiedener Patienten. In anderen Worten ermöglichen die Kartographieansätze den Übergang von rein relativen, multi-faktoriell abhängigen Kontrastinformationen, zu einer einzelnen, absoluten Messung einer bestimmten physikalischen Eigenschaft.

Quantitatives Kartographieren ist schon seit Jahren bekannt, benötigt allerdings typischerweise lange Messzeiten, was in der Vergangenheit eine klinische Anwendung verhinderte. Vor kurzem wurde eine Methode entwickelt, welche eine sehr schnelle Aufnahme solcher quantitativen Parameterkarten ermöglicht. Hierzu wird Vorwissen über das zu messende Signal in Kombination mit einer iterativen Optimierung verwendet, was üblicherweise auch als „modellbasierte Rekonstruktion“ bezeichnet wird [1, 2].

Hier beschreiben wir eine Methode, die die Aufnahme für einen solchen modellbasierten

Ansatz noch weiter beschleunigt, indem man sie mit Techniken der heute weitverbreiteten parallelen Bildgebung [3,4] kombiniert.

### Theorie

MRT-Daten werden im K-Raum abgetastet und es kann mathematisch bewiesen werden, dass eine bestimmte Anzahl an Abtastpunkten benötigt wird, um ein Bild ohne Aliasingartefakte zu rekonstruieren (Nyquist-Shannon-Abtasttheorem). Jedoch kann man Vorwissen über das erwartete Signal nutzen um Teile der Daten zu synthetisieren, was es ermöglicht, weniger Daten zu messen als das Abtasttheorem fordert. Diese sogenannte Unterabtastung von Daten führt zu einer Verkürzung der Aufnahmezeit, die üblicherweise mit der Menge der aufgenommenen Daten skaliert.

Für die Rekonstruktion von Bildern (oder Parameterkarten) aus unter abgetasteten Daten benötigt man jedoch neuartige Techniken, welche das Vorwissen über Redundanzen in den aufgenommenen Daten nutzen, um die nicht abgetasteten Teile der Daten zu synthetisieren. Ein in der MRT weit verbreitetes Beispiel solcher einer Rekonstruktionstechnik ist die parallele Bildgebung, welche Datenredundanzen ausnutzt, die bei der Verwendung multipler Empfangsspulen entstehen. „Generalized Autocalibrating Partial Parallel Acquisition, GRAPPA“ [3] ist neben SENSE [4] die am häufigsten verwendete parallele Bildgebungstechnik.

Eine andere Klasse von Algorithmen zur Zurückgewinnung nichtabgetasteter Daten ist der zuvor beschriebene Ansatz der modellbasierten Rekonstruktion, wie beispielsweise die „Model-based Accelerated Relaxometry by Iterative Non-linear Inversion“ (MARTINI) [2].

Im Folgenden werden die beiden genannten Techniken kurz beschrieben, um dann auf die Kombination der beiden, GRAPPATINI, näher eingehen zu können.

### MARTINI

Der Kontrast, den man bei einer MRT Aufnahme erhält, wird durch verschiedene physikalische Parameter des gemessenen Gewebes, den Messprozess und dessen entsprechende Parameter bestimmt. Angenommen, dass all diese Faktoren bekannt sind und etwaige Artefaktquellen vernachlässigt werden, kann das zu erwartende Messsignal mit Hilfe eines mathematischen Modells vorhergesagt werden. Ein Beispiel für ein solches Signalmodell ist der mono-exponentielle

Signalabfall bei der Verwendung einer Multikontrast-Spinchosequenz, welcher wie folgt definiert ist:

$$M(\vec{r}) = \rho(\vec{r}) e^{-TE/T2(\vec{r})}$$

wobei  $M$  die resultierende Magnetisierung an der Position  $\vec{r}$  in Abhängigkeit von den zwei Gewebeparametern, der Protonendichte  $\rho$  und der transversale Relaxationszeit  $T2$ , sowie von dem vordefinierten Bildgebungsparameter Echozeit  $TE$ , ist.

Am Beispiel ist leicht zu erkennen, wie ein solches Modellvorwissen für einen Optimierungsprozess verwendet werden kann: durch die Verwendung der Formel in der Kostenfunktion einer iterativen Optimierung hat man die Möglichkeit, das beschriebene Signalverhalten für die unterabgetasteten Daten zu erzwingen und damit effektiv die gesuchten Parameter im Signalmodell zu schätzen. MARTINI nutzt dieses Vorwissen indem es zunächst i) den K-Raum in einer bestimmten Weise unterabtastet und ii) das zugrundeliegende Signalmodell ausnutzt, um ein inverses Problem für eine nichtlineare iterative Rekonstruktion zu formulieren.

In welchem Schema der K-Raum unterabgetastet wird, kann für die verwendete Rekonstruktionstechnik optimiert werden. MARTINI verwendet ein „Block-Abtastschema“, d. h. es tastet mehrere kontinuierliche Blöcke von K-Raum-Linien ab, wobei die Anfangsposition eines Blocks für jede Echozeit  $TE$  verschoben wird (siehe auch Abb. 1).

Nachdem alle (unterabgetasteten) Daten akquiriert wurden, wird eine iterative Rekonstruktion durchgeführt. Beginnend mit einer groben Initialschätzung der Parameterkarten (d.h. die räumlichen Karten der gemessenen Gewebeparameter  $\rho$  und  $T2$ ) werden die Karten kontinuierlich in jeder Iteration mit einem oben beschriebenen modellbasierten Optimierer verbessert. Nach mehreren Iterationen konvergiert der Optimierer zu einer Lösung und man erhält die rekonstruierten quantitativen Parameterkarten.

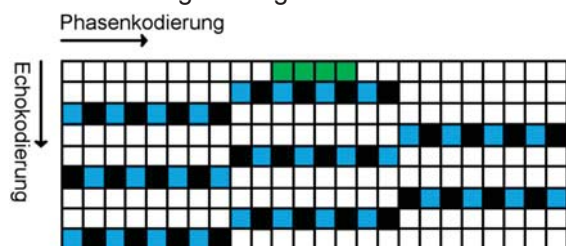
### GRAPPA

In einem klinischen Szenario wird das MR-Signal typischerweise mit Hilfe von multiplen Empfangsspulen aufgenommen. Das erzeugt eine Redundanz in den Daten welche von GRAPPA ausgenutzt wird: die fehlenden Abtastpunkte in einem Datensatz werden mit Hilfe einer gewichteten Summe von benachbarten Abtastpunkten im K-Raum interpoliert. Für die Interpolation wird ein Interpolationskern benötigt, welcher die Interpolationsgewichte beinhaltet und mittels

einer Lernphase auf einem vollabgetasteten Teil des K-Raumes trainiert wird.

### Material und Methoden

Die hier vorgeschlagene Methode kombiniert das Abtasten und Rekonstruieren von GRAPPA und MARTINI um eine robustere Rekonstruktion zu erzielen und wird durch drei Hauptpunkte charakterisiert: i) Unterabtastung des K-Raums in einem hier vorgeschlagenen Abtastschema, ii) Training und Anwendung von GRAPPA-Interpolationskernen auf den Echo-Datenblöcken, iii) Rekonstruktion von quantitativen Parameterkarten mittels konventionellem MARTINI. Diese drei Punkte werden im Folgenden genauer beschrieben.



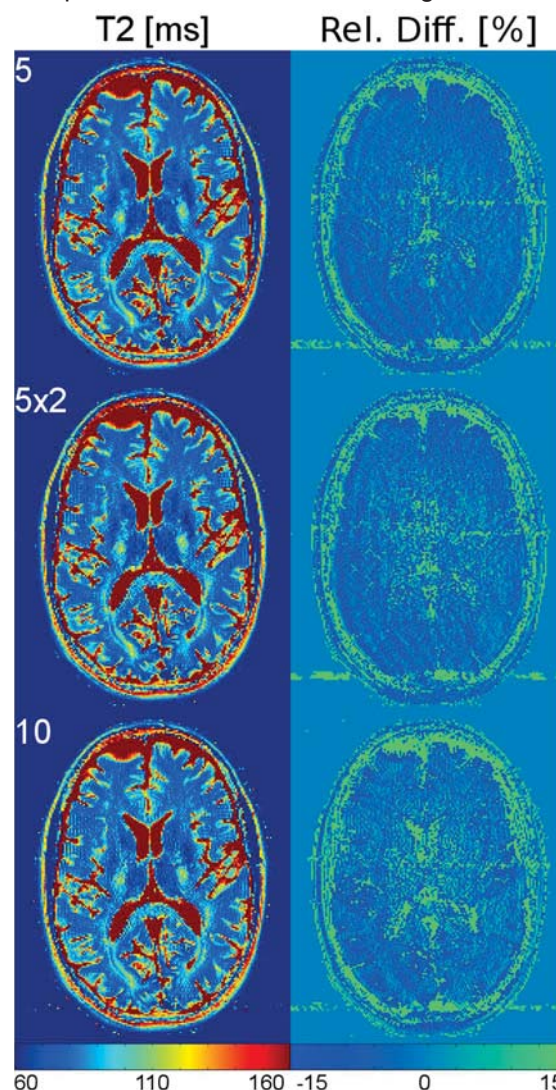
**Abb. 1:** Schematische Darstellung der GRAPPATINI Abtastung (exemplarisch 3x2-fach unterabgetastet). (■ abgetastet, ■ interpoliert, □ nicht abgetastet). Im ersten Echo werden die Kalibrierungsdaten ■ für die spätere Interpolation aufgenommen.

Zunächst wird der K -Raum in einem ähnlichen Blockschema wie im MARTINI-Algorithmus abgetastet (siehe [2]) mit dem Unterschied, dass die normalerweise kontinuierlich abgetasteten Datenblöcke zweifach unterabgetastet werden. Dafür wird nur jede zweite Linie innerhalb jeden Blocks aufgenommen. Weiterhin wird die Auslassungs-Reihenfolge alterniert, wenn dieselbe Position im K -Raum zu unterschiedlichen Echozeiten gemessen wird. Abb. 1 illustriert dieses Schema für eine 6-fach beschleunigte Unterabtastung. Wie man anhand der Illustration erkennen kann, wird nur ein Drittel der Phasenkodierschritte durch das Blockschema abgetastet. Zusätzlich wird darauf eine zweifache Unterabtastung innerhalb der Blöcke angewendet.

Auf die unterabgetasteten Daten innerhalb eines Blocks wird eine GRAPPA-Rekonstruktion angewendet. Dafür wird zunächst ein Interpolationskern auf einem Kalibrierungsdatensatz wie in der Literatur beschrieben [3] trainiert. Dieses Training kann auf einem separat gemessenen Kalibrierungsdatensatz erfolgen, was jedoch zusätzliche Messzeit benötigt. Deswegen nutzt die hier vorgeschlagene Methode das erste Echo um die notwendigen Kalibrierungsdaten

zu akquirieren. Zu diesem Zweck wird das K-Raumzentrum, wie in Abb. 1 demonstriert, im ersten Echo kontinuierlich abgetastet. Der resultierende Interpolationskern wird genutzt um die fehlenden K-Raum-Linien innerhalb der MARTINI-Blöcke zu interpolieren.

Nun sind die fehlenden Abtastpunkte innerhalb der Blöcke durch GRAPPA-Interpolation synthetisiert. Mit Hilfe dieser Daten kann nun eine konventionelle MARTINI Rekonstruktion durchgeführt werden, welche die quantitativen Parameterkarten generiert.



**Abb. 2:** In-Vivo T2-Karten (links) und die dazugehörige relative Distanz (rechts) zur Rekonstruktion von voll abgetasteter Daten für GRAPPATINI (5x2) und konventionellen MARTINI (5 und 10).

Zur Validierung der Methode wurde am Beispiel der T2-Kartographie MRT-Experimente durchgeführt und ein analytisches Phantom simuliert. Zudem wurden vollabgetastete Datensätze des ganzen Gehirns dreier gesunder Probanden bei 3T (MAGNETOM Trio und MAGNETOM Skyra,

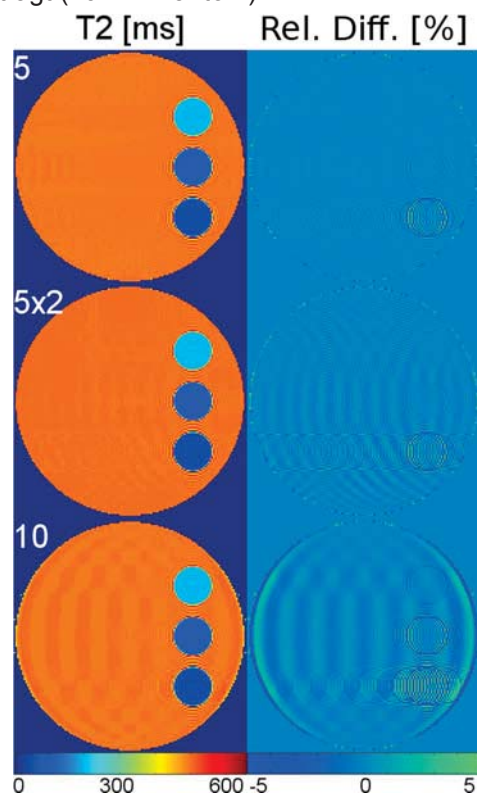
Siemens AG, Healthcare Sektor, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal Oberflächenspule aufgenommen. Dazu wurde eine Multiecho-Spinechosequenz (TR/ $\Delta$ TE=6520/9ms, 17 Echos, 1.1x1.1x4mm<sup>3</sup> Voxelgröße, 160x192 Bildmatrix, 30 Schichten) verwendet. Entsprechend des konventionellen MARTINI-Block-Abtastschemas wurden die Datensätze künstlich fünf- und zehnfach unterabgetastet und rekonstruiert. Dieselben Datensätze wurden ebenso mit dem hier vorgeschlagenen Abtastschema, mit fünffacher Block-Unterabtastung und zweifacher GRAPPA-Unterabtastung, künstlich unterabgetastet und rekonstruiert. Zur weiteren Validierung wurde ein analytisches Phantom generiert und rekonstruiert. Dabei wurde zur Simulation von Multikanal-Signalen ein Modell von sinusförmigen komplexwertigen Spulensensitivitäten verwendet [5]. Die erhaltenen Phantom- und In-Vivo-T2-Karten wurden mit der Rekonstruktion der vollabgetasteten Daten verglichen, indem der Root Mean Squared Error (RMSE) berechnet und die relative Differenz visuell verglichen wurde. Zusätzlich wurden im Rahmen einer klinischen Studie [6] 10 gesunde Probanden und 36 Patienten mit schubförmiger remittierender Multiple Sklerose gescannt. Dabei wurden die Daten mit einer Prototyp-Sequenz direkt im MARTINI-Block-Abtastschema aufgenommen (3:28 min Aufnahmezeit) und rekonstruiert. Retrospektiv wurden diese Daten, mit einem 5x2 GRAPPATINI Abtastschema, künstlich unterabgetastet, rekonstruiert und visuell verglichen. Das entspricht einer Messzeit von 1:44 min in einem realen Experiment.

Alle Rekonstruktionen wurden offline mit Matlab (R2012a, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2000) durchgeführt.

### Ergebnisse

Bei einer konventionellen MARTINI Rekonstruktion mit fünf- bzw. zehnfacher Beschleunigung kann man verstärkt Aliasingartefakte entlang der Phasenkodierrichtung erkennen. Solche Artefakte werden durch Modellfehler verursacht, d.h. an Orten, wo das Signal nicht mono-exponentiell ist (z.B. durch Liquor- und Blutfluss, Partialvolumeneffekte u.a.). Diese Aliasingartefakte kann man sowohl im Phantom (Abb. 3) als auch in den In-Vivo-Daten (Abb. 2) erkennen. Wenn man jedoch die zweifache Beschleunigung von GRAPPA mit der fünffachen Beschleunigung von MARTINI kombiniert, reduzieren sich diese Artefakte merklich, was auch ein direkter Vergleich zu einer zehnfach beschleunigten konventionellen MARTINI-Rekonstruktion zeigt. Eine leichte Verstärkung des Rauschens

durch die GRAPPA-Interpolation ist allerdings sichtbar. Qualitativ gleichen die 5x2-fach beschleunigten Bilder einer fünffach beschleunigten konventionellen MARTINI-Aufnahme. Diese Beobachtung wird auch durch die RMSE-Analyse (Tab. 1) bestätigt. Der RMSE steigt bei einer Beschleunigung von 5- auf 5x2-fach von 50 auf 51 an (von 2 auf 3 im Phantom), wobei er bei einer 10-fach konventionellen MARTINI-Beschleunigung 67 beträgt (10 im Phantom).



**Abb. 3:** Phantom T2-Karten (links) und die dazugehörige relative Distanz (rechts) zu einer Rekonstruktion von voll abgetasteter Daten für GRAPPATINI (5x2) und konventionellen MARTINI (5 und 10).

Diese Ergebnisse konnten mit den Patientendaten reproduziert werden. Bei visuellem Vergleich der konventionellen MARTINI-Rekonstruktion mit der GRAPPATINI Rekonstruktion ist nur ein leichter Anstieg von Rauschen in den resultierenden T2-Karten zu erkennen (Abb. 4).

Beschleunigung:	5	5x2	10
RMSE In-Vivo:	50	51	67
RMSE Phantom:	2	3	10

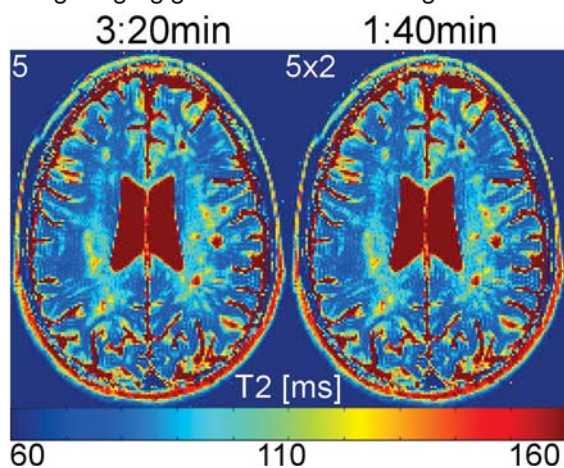
**Tab. 1:** Der RMSE zu der Rekonstruktion von voll abgetasteter Daten für GRAPPATINI (5x2) und konventionellen MARTINI (5 und 10).

### Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die durch Modellfehler entstandenen Aliasingartefakte entsprechend der Punktbildfunktion (PSF) des

Block-Abtastschemas ausbreiten. Dadurch werden die Aliasingartefakte stärker und niederfrequenter bei höheren Beschleunigungsfaktoren, wie aus Abb. 5 ersichtlich. Wenn man nun MARTINI mit GRAPPA kombiniert, hat man die Möglichkeit die Blockgröße bei gleichbleibender Messzeit zu verdoppeln und somit die PSF zu verbessern. Jedoch verursacht die GRAPPA Interpolation eine typische Rauschverstärkung, welche hauptsächlich vom spulengeometriebedingten g-Faktor abhängig ist [7].

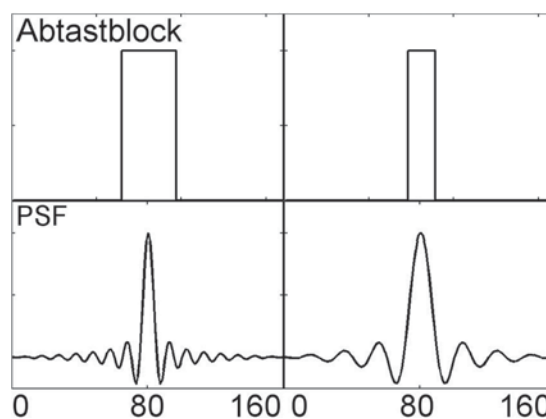
Wenn also durch eine gute Geometrie der Empfangsspule nur eine leichte Rauschverstärkung auftritt, kann man mit der hier vorgeschlagenen Methode die Messzeit halbieren, wobei die PSF der Aliasingartefakte durch Modellfehler quasi gleich bleibt. Der Nutzen der somit gewonnenen Messzeit überwiegt dabei für die meisten Anwendungen von quantitativen Karten den Nachteil durch die geringfügige Rauschverstärkung.



**Abb. 4:** T2-Karten und die dazugehörige Messzeit (für 30 Schichten) eines Multiple Sklerose Patienten mit weiße Masse Läsionen, rekonstruiert mit konventionellen MARTINI (links) und GRAPPATINI (rechts).

### Zusammenfassung

Diese Arbeit demonstriert, dass eine Kombination von MARTINI und GRAPPA möglich ist und sogar weniger Aliasingartefakte im Vergleich zur konventionellen MARTINI-Rekonstruktion auftreten. Die GRAPPA-Interpolation erhöht allerdings das Bildrauschen leicht, was im Hinblick auf den Messzeitgewinn aber marginal ist. Zusammenfassend ergibt sich durch GRAPPATINI die Möglichkeit, klinisch nutzbare Parameterkarten sehr schnell aufzunehmen. In der hier gezeigten exemplarischen Anwendung für T2-Kartographie reicht dabei eine Aufnahmezeit von 1:44 min zur Rekonstruktion von Parameterkarten des ganzen Gehirns.



**Abb. 5:** Die Abtastblöcke (oben) und die entsprechenden Punktfunktions (unten) für MARTINI-Artifakte bei 160 Phasenkodierschritten und einer 5-fachen (links) und 10-fachen (rechts) Beschleunigung.

### Referenzen

1. Block KT, Uecker M, Frahm J. Model-based iterative reconstruction for radial fast spin-echo MRI. *IEEE Trans on Med Imaging* 2009;28(11): 1759-69.
2. Sumpf TJ, Uecker M, Boretius S, Frahm J. Model-based nonlinear inverse reconstruction for T2 mapping using highly undersampled spin-echo MRI. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(2):420-8.
3. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson in Med* 2002;47(6):1202-10.
4. Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson in Med* 1999;42(5):952-62.
5. Guerquin-Kern M, Lejeune L, Pruessmann KP, Unser M. Realistic analytical phantoms for parallel Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Trans on Med Imaging* 2012;31(3):626-36.
6. Bonnier G, Roche A, Romascano D, Simioni S, Meskaldji D, Rotzinger D et al. Advanced MRI unravels the nature of tissue alterations in early multiple sclerosis. *Ann of Clin and Translat Neurol* 2014.
7. Breuer FA, Kannengiesser SA, Blaimer M, Seiberlich N, Jakob PM, Griswold MA. General formulation for quantitative G-factor calculation in GRAPPA reconstructions. *Magn Reson in Med* 2009;62(3):739-46.



## ***Prospektive Schichtnachführung zur Korrektur der Atembewegung bei der Myokardialen Perfusionsdiagnostik unter freier Atmung mittels Magnet-resonanztomographie***

Wein S.,<sup>1\*</sup> Weber S.,<sup>1</sup> Dechent J.F.<sup>1</sup>, Kreitner K.-F.<sup>2</sup>, Düber C.<sup>2</sup>, Laura L.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Radiologie, Bereich Medizinische Physik, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

<sup>2</sup> Klinik für Radiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

\* Simon Wein, simon.wein@unimedizin-mainz.de

**Zusammenfassung:** Mittels der kontrastmittelverstärkten First-Pass Perfusionsmessung (FPP) ist es möglich die Herzperfusion minimalinvasiv mittels MRT zu bestimmen. Durch geeignete Modelle ist zudem die absolutquantitative Bestimmung der Herzdurchblutung realisierbar. Eine besondere Schwierigkeit der FPP ist die Bewegung des Herzens hervorgerufen durch die Atmung. Selbst unter Atemanhaltetechnik kommt es auf Grund des Sauerstoffverbrauches in der Lunge zu einer kraneo-kaudal gerichteten Bewegung. Diese Bewegungen während der Perfusionsmessung können zu einer Fehleinschätzung des Perfusionszustandes des Herzens führen. Ziel dieser Studie war daher die Entwicklung einer Navigatortechnik zum Ausgleich der Atembewegung während der Perfusionsmessung. Durch diese Technik konnte die Herzbewegung um ca. 51% unter freier Atmung reduziert werden. Zudem konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Genauigkeit der Perfusionsmessung in Verbindung mit der entwickelten Navigatortechnik zunahm.

### **Motivation**

Unmittelbare Folge einer Koronaren Herzkrankung (KHK) ist die verminderte Durchblutung des Herzmuskelgewebes [1]. Die Messung der Herzmuskeldurchblutung erlangt daher einen besonders hohen Stellenwert in der Diagnostik der KHK. Eine vielversprechende Methode zur Bestimmung des Durchblutungszustandes des Herzens bietet die Magnetresonanztomographie (MRT). Mit Hilfe der kontrastmittelverstärkten First-Pass Perfusionsdiagnostik (FPP) ist es möglich die Herzperfusion sogar quantitativ zu bestimmen [2, 3]. Eine besondere Schwierigkeit bei der FPP stellt die Bewegungen des Herzens, bedingt durch die Atmung, dar. Da zurzeit noch keine effektiven Methoden zum Ausgleich der Atembewegung existieren, ist die Perfusionsmessung lediglich unter EKG-getriggelter Atemanhaltetechnik durchführbar, um valide Informationen über den Durchblutungszustand des Herzmuskels zu erhalten. Doch selbst unter Atemanhaltetechnik kommt es während der

Messung zu einer kraneo-kaudal gerichteten Bewegung bedingt durch den Sauerstoffverbrauch in der Lunge. Demnach wird die Genauigkeit der Durchblutungsmessung durch Atembewegungen sowohl unter Atemanhaltetechnik als auch unter freier Atmung beeinträchtigt. Folglich kann es zu einer Fehldiagnose des gesundheitlichen Zustandes eines Patienten führen. Ziel dieser Studie war daher die Entwicklung einer prospektiven Schichtnachführung (prospective slice tracking, PST), um die Bewegung des Herzens während der Messung in Echtzeit auszugleichen.

### **Material und Methoden**

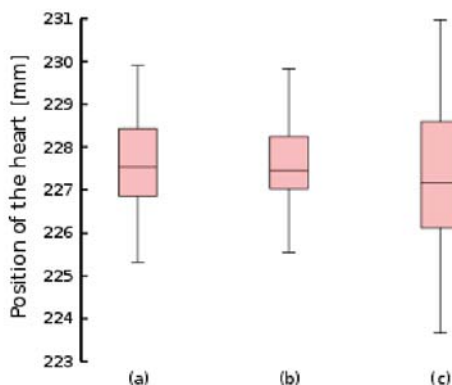
Es wurde eine Navigatortechnik zur prospektiven Schichtnachführung an 3T Magnetresonanztomographen (Magnetom Skyra und Prisma, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) entwickelt. Im Gegensatz zu Pedersen et al. [4], die die Position des Zwerchfells zur Bestimmung der aktuellen Herzposition verwenden, wird in unserem Ansatz die tatsächliche Herzposition bestimmt und zur Korrektur der Schichtposition verwendet. Dazu wird der Kontrastverlauf des oberen Herz-Lungen Übergangs mittels einer schnellen 1D-Navigator-Sequenz überwacht. Anhand der Ergebnisse dieser Messung wird die Position der Perfusionsschicht direkt an die Prozesssteuerung des Tomographen übergeben, so dass die Schichtposition vor der nächsten Messung der aktuellen Position angepasst wird. Die entwickelte Navigator-technik wurde in eine SR-TrueFISP [5] Perfusionssequenz implementiert.

Die Qualität der entwickelten Navigatortechnik wurde mit Genehmigung der lokalen Ethikkommission in einer ersten Pilotstudie an einem herzgesunden Probanden untersucht. Dazu wurde eine kontrastmittelverstärkte Perfusionsmessung durchgeführt und sowohl der absolutquantitative myokardiale Blutfluss (MBF) mittels des MMID4 Models [6] als auch die verbleibende Bewegung innerhalb der Perfusionsschicht bestimmt. Hierfür wurden jeweils drei Messungen durchgeführt: Eine Refe-

renzmessung unter Atemanhaltetechnik und zwei weitere Messungen unter freier Atmung sowohl mit als auch ohne Navigator-basierter Bewegungskorrektur.

### Ergebnisse

Die Effizienz der entwickelten Navigator-technik zeigte sich in einer reduzierten Herzbewegung innerhalb der Perfusionschicht. Um die verbleibende Herzbewegung bewerten zu können, wurden markante anatomische Punkte des Herzens manuell im Bild markiert. Die räumliche Streuung dieser Punkte diente als Maß für die verbleibende Herzbewegung innerhalb der Perfusionschicht und somit als ein Qualitätsmerkmal der Navigator-technik. Im Gegensatz zu einer Messung unter freier Atmung konnte der Interquartilabstand der Streuung dieser Datenpunkte mittels der Navigator-technik um ca. 51% reduziert werden. Selbst im Vergleich zur Referenzmessung während Atemanhaltetechnik wurde bei der Messung unter freier Atmung mit Navigator-technik eine Reduzierung der Streuung um ca. 23% beobachtet (siehe Abb. 1).



**Abb. 1:** Streuung der Herzposition einer kontrastmittelverstärkten FPP a) unter Atemanhaltetechnik (Interquartilbereich 1,59 mm), b) unter freier Atmung mit PST (Interquartilbereich 1,22 mm) und c) unter freier Atmung ohne PST (Interquartilbereich 2,47 mm).

Aufgrund von Restkontrastmittel im Blut stieg zunächst der Blutflusswert von Messung zu Messung. Ein direkter Vergleich dieser Werte war daher nicht möglich. Dennoch war die Streuung der Blutflusswerte im Sechsegment-Modell durch die Bewegungskorrektur im Vergleich zu einer Messung ohne Bewegungskorrektur deutlich kleiner. Außerdem lag die Standardabweichung der Blutflusswerte bei einer Messung mit Bewegungskorrektur näher an der Standardabweichung der Referenzmessung als bei einer Messung ohne Nachführung der Schicht (siehe Tabelle 1).

Region	M1	M2	M3
	<i>ml</i>	<i>ml</i>	<i>ml</i>
	min·g	min·g	min·g
1	0.54	0.79	0.79
2	0.38	0.56	0.65
3	0.40	0.57	1.11
4	0.35	0.70	0.89
5	0.58	0.71	0.68
6	0.53	0.74	0.98
<b>Median</b>	0.465	0.705	0.840
<b>SD</b>	0.098	0.093	0.178

Tab 1: MBFs verschiedener Regionen des Herzmuskels mit dem entsprechenden Median und der Standardabweichung (SD) M1: unter Atemanhaltetechnik, M2: unter freier Atmung mit PST und M3: unter freier Atmung ohne PST.

### Diskussion

Insgesamt konnte unter freier Atmung sowohl die Herzbewegung innerhalb der Perfusionschicht als auch die Streuung der Blutflusswerte im Sechsegment-Modell durch die entwickelte Navigator-technik erheblich reduziert werden. Dieses Ergebnis korrespondiert zu den Erkenntnissen der Tierstudien von Cleppien et al. [7], der ebenfalls durch die Reduzierung der Bewegung mittels Navigator-technik eine homogenere Verteilung der Blutflusswerte beobachten konnte.

Zudem war die Diskrepanz der Standardabweichungen zwischen der Referenzmessung und der korrigierten Messung deutlich geringer als die Diskrepanz zwischen Referenzmessung und unkorrigierter Messung. Dies lässt sich als entscheidendes Indiz für die Funktionsfähigkeit der entwickelten Technik deuten.

Jedoch muss anhand der Ergebnisse dieser Studie auch die Referenzmessung kritisch hinterfragt werden. Denn besonders auffällig erschien die geringere Herzbewegung innerhalb der korrigierten Perfusionschicht im Vergleich zur Referenzmessung unter Atemanhaltetechnik. Dies deutet auf eine signifikante Auswirkung des Sauerstoffverbrauches in der Lunge auf die Bewegung während einer Perfusionsmessung trotz Atemanhaltetechnik und somit auf eine Reduzierung der Genauigkeit der Blutflusswerte hin. Es steht demnach aus zu überprüfen, ob die Perfusionsmessung unter Atemanhaltetechnik ebenfalls von der Navigator-technik profitieren kann.

Des Weiteren stimmen die Ergebnisse dieser Studie auch mit den Ergebnissen von Pedersen et al. [4] überein. In deren Studie konnte ebenfalls die Genauigkeit der Blutflusswerte durch Reduktion der Atembewegung mittels des Standardnavigatoransatzes erreicht werden. Allerdings wurden in diesem Ansatz zusätzliche Korrelationen zwischen der Bewegung des Zwerchfells und des Herzens benötigt, die sich als Hauptfehlerquelle dieses Ver-



fahrens herausstellten. In der hier vorgestellten Studie konnte diese Fehlerquelle durch den Ansatz der direkten Positionsmessung des Herzens vermieden werden.

#### **Schlussfolgerung**

Die erste Pilotstudie konnte sowohl die Effektivität als auch Notwendigkeit der entwickelten Navigatortechnik zeigen. Um Fehler bei der Bestimmung der Herzperfusion zu vermeiden, ist es notwendig die Bewegung des Herzens, hervorgerufen durch die Atmung, sowohl unter Atemanhaltetechnik als auch unter freier Atmung zu korrigieren. Der hier vorgestellte PST Ansatz, bei dem der obere Herz-Lungen Übergang zur Positionsbestimmung des Herzens genutzt wurde, liefert dazu eine vielversprechende Methode. Die bisherigen Ergebnisse müssen nun in einer weiteren Studie mit einer höheren Anzahl an Probanden statistisch und systematisch manifestiert werden.

#### **Literaturverzeichnis**

1. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59(7):23C-30C.
2. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998;25(1):73-84.
3. Schmitt M, Viallon M, Thelen M, Schreiber WG. Quantification of myocardial blood flow and blood flow reserve in the presence of arterial dispersion: a simulation study. *Magn Reson Med* 2002;47(4):787-793
4. Pedersen H, et al. "Quantification of myocardial perfusion using free-breathing MRI and prospective slice tracking." *Magnetic Resonance in Medicine* 61.3 (2009): 734-738.
5. Schreiber, WG, et al. "Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared True-FISP." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 16.6 (2002): 641-652.
6. Bassingthwaite, J. B., and C. A. Goresky. "Modeling in the analysis of solute and water exchange in the microvasculature." *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Microcirculation* 4 (1984): 549-626.
7. Cleppien, D. E. J., Horstick, G., Abegunewardene, N., Weber, S., Müller, C. E., Heimann, A., Kreitner K.F., Kempfski, and Schreiber, L. M. (2010). Comparison of the quantitative first pass myocardial perfusion MRI with and without prospective slice tracking: Comparison between breath-hold and free-breathing condition. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(5), 1461-1470.



## Intrinsisch getriggerte Herzbildgebung mittels radialer Golden-Angle Trajektorien und Projektionsnavigatoren

M. Krämer<sup>1\*</sup>, K.-H. Herrmann<sup>1</sup>, J. Biermann<sup>1</sup> und J.R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital - Friedrich Schiller University Jena, Germany

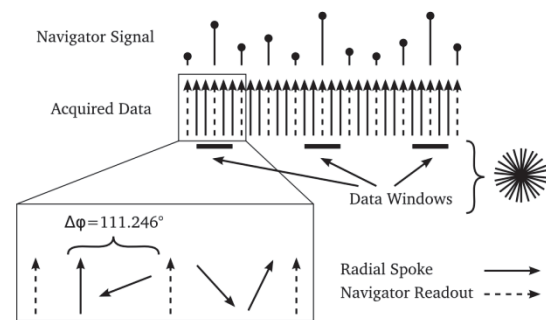
\* Dipl.-Phys. Martin Krämer, MartinKraemer84@gmail.com

**Abstract:** Cardiac cine imaging is performed by using continuous radial golden-ratio-based sampling with periodically interspersed projection navigators. From the navigator data a detailed correlation function is obtained which can be used for retrospective cine image reconstruction. Imaging results were comparable to images reconstructed based on a timely synchronized ECG. Combining radial golden-angle imaging with an intrinsic navigator acquisition is thus a promising and robust method for performing high quality cardiac cine imaging.

**Zusammenfassung:** Im Rahmen der Arbeit wurde Herzbildgebung mittels radialer auf dem Goldenen-Winkel basierender MR-Sequenzen durchgeführt. Zur retrospektiven Bildrekonstruktion wurde ein periodisch akquirierter Projektionsnavigator gemessen und ausgewertet. Die Rekonstruierten Bilder waren vergleichbar mit Bildern welche anhand eines externen EKG Signals rekonstruiert wurden. Damit stellt die auf dem Goldenen-Winkel basierte radiale MR-Bildgebung eine vielversprechende neue Methode zur Durchführung von hochauflösten Herzmessungen dar.

### Introduction

Recent advances using radial trajectories for retrospectively gated cardiac imaging<sup>1,2</sup> have demonstrated the advantage of motion robust radial k-space center oversampling for the acquisition of dynamic images. However, a reliable trigger signal is always required for cardiac gating in order to ascribe the radially acquired data to the phases of the cardiac cycle. In this work, we describe a continuous radial data acquisition using rotation angles based on the golden-ratio without the need for external ECG gating. Retrospective gating was performed based on 1D navigator data that periodically acquires a projection of the measurement slice<sup>3</sup>. Image acquisition as well as navigator analysis and image reconstruction is performed fully automated, requiring no specific navigator placement or manual region of interest drawing.



**Fig. 13:** Data and navigator acquisition scheme showing the periodically acquired navigator projections which are interspersed with the continuously acquired golden-angle radial data.

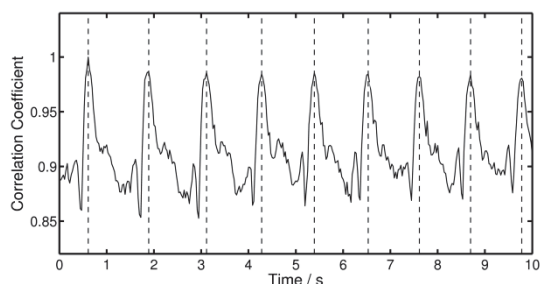
### Materials and Methods

A single slice sequence with radial readouts and rotation angles based on the golden-ratio<sup>4</sup> was implemented in ODIN<sup>5</sup>. To ensure an optimal distribution of the radial readouts during k-space filling the number of radial readouts corresponded to a Fibonacci number. Navigator readouts acquired with a fixed rotation angle of 0° in the same measurement slice were interspersed with the continuous radial data acquisition (Fig. 1), using the same repetition time (TR). Navigators were inter-spersed with a frequency of 35.7 Hz.

For retrospective gating each navigator was 1D-Fast-Fourier-Transformed along the readout direction, obtaining a projection of the measurement slice. Following coil channel combination correlation analysis was performed between all navigator readouts. The correlation function with the highest power spectrum of the non-zero frequency components was automatically selected for further analysis. Peaks in this correlation function were identified by using first order difference information. Detected peaks were used as synthetic trigger to synchronize data windows with the cardiac phases.

All images were acquired on a 3T clinical scanner (TIM Trio, Siemens Healthcare) using vendor supplied coils. Experiments were performed on healthy volunteers aged between 25 and 35 during breath-hold periods of up to 26 seconds. Cardiac short axis measurements

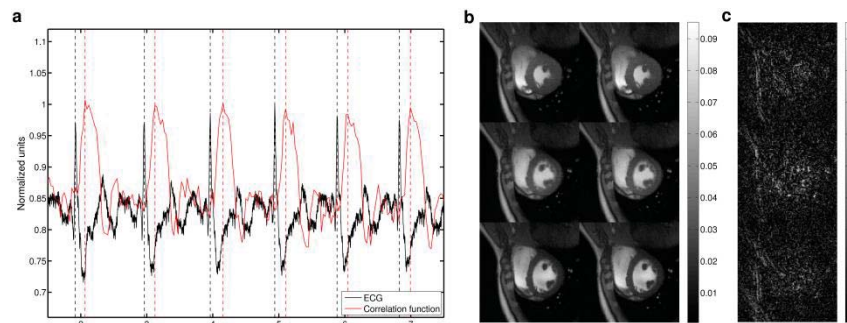
were performed using the following parameters: FOV 245 x 245 mm<sup>2</sup>, matrix 144 x 144, radial readouts 233, TE 1.5 ms, TR 2.7 ms, 12° FA, Bandwidth 140 kHz, 6 mm slice thickness, 69 readouts per data window, 23 TR data window shifts for each frame. Breath-hold durations were artificially reduced by omitting data at the end of the measurement. Parameters for an aortic valve measurement were identical except for a reduced FOV of 216 x 216 mm<sup>2</sup>, data window width of 36 readouts per window and a data window shift of 12 TR per frame. For comparison vendor supplied ECG electrodes were attached.



**Fig. 14:** Correlation functions for a navigator spoke showing the first 10 seconds of an aortic valve cross section.

### Results

Based on the correlation of the navigator projections a stable cardiac trigger signal could be successfully extracted (Fig. 2). Compared to ECG (Fig. 4a) the correlation peaks were broader and shifted in time. Nevertheless, stable data window positions could be defined without noticeable differences in the final image quality between ECG and navigator based reconstructions (Fig. 4b and Fig. 4c). Images of the systolic motion of the aortic valve were acquired with a high in-plane resolution of 1.5 x 1.5 mm<sup>2</sup> and temporal resolution of 33 ms (Fig. 3a). For a cardiac short axis acquisition (Fig. 3b) with resolution of 1.7 x 1.7 mm<sup>2</sup> acquisition time could be shortened to 8 seconds with sufficient CNR of 25 between myocardium and the left ventricular cavity.



**Fig. 16:** Correlation function (red in a) overlaid with timely synchronized ECG data (black in a) together with 3 reconstructed cine frames based on navigator (left in b) and ECG data (right in b). Difference images between ECG and navigator reconstruction (c).



**Fig. 15** Cardiac images showing (a) 7 frames (left to right) of the closing of an aortic valve and (b) a short axis view with 6 out of 20 images for different breath hold durations.

### Discussion & Conclusion

The navigator acquisition and correlation analysis between projections of the measurement slice enables a reliable estimation of data window positions for retrospective triggering of continuously acquired golden-angle radial data. Although comparison with ECG showed slightly different waveforms with reduced temporal resolution, synchronization with any particular ECG segment is not necessary for cine reconstruction. The continuous golden-angle based data acquisition as well as the TR preserving navigator acquisition enables high flexibility in parameter selection, such as acquisition time, navigator frequency and data window width, enabling parameter adjustment tailored to individual measurement challenges. Finally, navigator analysis was performed fully automated without any user interaction using computationally efficient and fast 1D FFT and correlation analysis

### References

- [1] Kolbitsch C, et.al., MRM, 2013;Epub
- [2] Usman M, et.al., MRM, 2013;70:504-516;
- [3] Krämer M, et.al., JMRI, 2013;40:413-422
- [4] Winkelmann S, et.al., IEEE T Med Imag 2007;26:68 –76.
- [5] Jochimson TH, et.al., JMRI, 2004;170:76-7

## **Simulation der Dispersion des Kontrastmittelbolus bei der myokardialen MR-Perfusionsmessung: Einfluss auf die semiquantitative und quantitative Auswertung**

Regine Schmidt<sup>1\*</sup>, Dirk Graafen<sup>1</sup>, Karsten Sommer<sup>1</sup>, Hanns-Christian Breit<sup>1</sup> und Laura M. Schreiber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Physik, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

\* Regine.Schmidt@unimedizin-mainz.de.

**Abstract:** The dispersion of a contrast agent bolus at myocardial perfusion MRI was examined inside a coronary geometry with the help of computational fluid dynamics simulations. The results were analyzed quantitatively and semiquantitatively and showed an underestimation of myocardial blood flow (MBF) up to -16.1% and normalized upslope (NUS) up to -23.8%, and an overestimation of the myocardial perfusion reserve (index) (MPR(I)) up to 7.5% and 12.9%, respectively, due to negligence of bolus dispersion. Furthermore, different influencing factors were examined in further simulations.

**Zusammenfassung:** Die Dispersion eines Kontrastmittelbolus bei der myokardialen MR-Perfusionsmessung wurde in einer Koronargefäßgeometrie anhand von numerischen Strömungssimulationen untersucht. Die Ergebnisse wurden quantitativ und semiquantitativ ausgewertet und weisen eine Unterschätzung des Myokardialen Blutflusses (MBF) bis zu -16,1% und der normalisierten Steigung (NUS) bis zu -23,8%, sowie eine Überschätzung der/des Myokardialen Perfusionsreserve (Index) (MPR(I)) bis zu 7,5% bzw. 12,9% aufgrund der Vernachlässigung der Bolusdispersion auf. In weiterführenden Simulationen wurden verschiedene Simulationsparameter variiert, um deren Einfluss auf die Bolusdispersion zu untersuchen.

### **Motivation**

Anhand der Ergebnisse der T1-gewichteten kontrastverstärkten myokardialen MR-Perfusionsmessung kann der sogenannte Myokardiale Blutfluss (MBF) bestimmt werden, um eine quantitative Aussage über den Gesundheitszustand der Koronararterien zu erhalten. Erfolgt zusätzlich eine Messung unter pharmakologisch induziertem Stress, kann außerdem die Myokardiale Perfusionsreserve  $MPR = \frac{MBF_{Stress}}{MBF_{Ruhe}}$  berechnet werden. Für die Bestimmung des MBF sollte der Signal-Zeit-Verlauf als arterielle Inputfunktion (AIF) in einem nächstgelegenen, das

Gewebe versorgenden Gefäß und anschließend die Gewebeantwort im Myokard gemessen werden. In der klinischen Routine erfolgt die Bestimmung der AIF aus technischen Gründen jedoch in der Regel im linken Ventrikel (LV). Auf dem Weg vom LV zum Myokard kann es jedoch zur Dispersion (Verformung) des Kontrastmittel(KM)-Bolus kommen. Diese Dispersion kann bei Vernachlässigung zu einer Verfälschung von MBF und MPR und somit zu einer falschen Einschätzung des Gesundheitszustands des Patienten führen. Mathematisch kann diese Dispersion als Faltung der AIF im LV mit einer vaskulären Transportfunktion (VTF) beschrieben werden:  $AIF_{TOI} = VTF \otimes AIF_{LV}$  (1). Die Varianz  $\sigma^2$  dieser VTF kann als Maß für die Dispersion des KM-Bolus betrachtet werden (1).

In vorangegangenen numerischen Strömungssimulationen konnte bereits eine Unterschätzung des MBF und eine Überschätzung der MPR aufgrund der Vernachlässigung der Bolusdispersion beobachtet werden (1,2). Ziel dieser Studie war die Abschätzung der Auswirkung der Vernachlässigung der Dispersion auf die semiquantitative und quantitative Analyse der Perfusionsdaten. Außerdem wurde in weiterführenden Simulationen der Einfluss unterschiedlicher Parameter auf die Dispersion untersucht.

### **Material und Methoden**

Als Gefäßmodell wurde eine idealisierte Bifurkation eines linken Koronargefäßes (LCA) in den Ramus circumflexus (RCX) und den Ramus interventricularis anterior (RIVA) erzeugt, wobei in den RIVA zusätzlich eine Stenose eingefügt wurde (2). Die numerischen Strömungssimulationen erfolgten mit der Software Fluent (Fluent 14, Ansys, Darmstadt) auf dem Hochleistungsrechner „Elwetritsch“ (RHRK, TU Kaiserslautern). Es wurden u.a. unterschiedliche Flussbedingungen durch den stenosierten Ast betrachtet (Vollständige und eingeschränkte Autoregulation) (2).

Die Fehler in MBF und MPR, die durch Vernachlässigung der Bolusdispersion bei der

quantitativen Datenanalyse entstehen, wurden mit Hilfe des tracerkinetischen Modells MMID4 (National Simulation Resource, University of Washington, Seattle, USA) bestimmt (2). Für die semiquantitative Auswertung wurde die maximale Steigung der mit einem Rauschen typischer Amplitude überlagerten Massenanteil-Zeit-Kurven ermittelt. Dieser Vorgang wurde 20000 Mal wiederholt und der mittlere Fehler, der durch Vernachlässigung der Bolusdispersion in der normalisierten Steigung (NUS, engl.: normalized upslope) und dem Myokardialen Perfusionsreserve Index (MPRI) entsteht, abgeschätzt. Zusätzlich wurden in weiterführenden Simulationen verschiedene Parameter variiert, z.B. der Diffusionskoeffizient des KMs, um den entsprechenden Einfluss auf die Bolusdispersion zu untersuchen.

### Ergebnisse

Es wurde eine systematische Unterschätzung des MBF bis zu -16,1% bei der quantitativen und des NUS bis zu -23,8% bei der semiquantitativen Auswertung gefunden (Abb. 1). Für den MPR(I) ergab sich eine Überschätzung bis zu 7,5% bzw. 12,9% (quantitativ bzw. semiquantitativ).

Bei den hier dargestellten Simulationsergebnissen für kleine Flussgeschwindigkeiten (Abb. 2) zeigt besonders die Variation des Diffusionskoeffizienten, der sich je nach gewähltem KM-Typ unterscheidet, einen deutlichen Einfluss auf die Dispersion. Die Wahl der Ankunftszeit des KM-Bolus in den Koronargefäßen innerhalb des Herzzyklus spielt hingegen eine geringere Rolle (Abb. 2).

### Diskussion

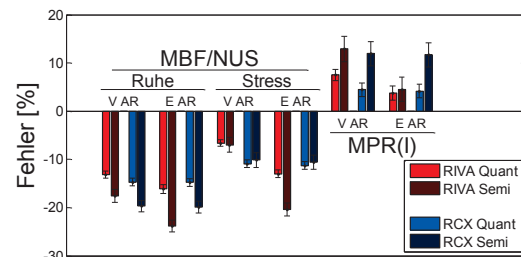
Da der Fehler bei der semiquantitativen Auswertung meist größer als bei der quantitativen Analyse ausfällt, sollte eine quantitative Auswertung der MR-Perfusionsdaten bevorzugt werden. Die Fehler von MBF und NUS liegen in der Größenordnung des interquartilen Bereichs der myokardialen MR-Perfusionsmessung von etwa  $\pm 20\%$  in gesunden Probanden (3). Daher sollte die Dispersion des KM-Bolus bei beiden Methoden nicht vernachlässigt werden. Die Überschätzung des MPR(I) kann im schlimmsten Fall dazu führen, dass ein kranker Patient fälschlicherweise als gesund eingestuft wird.

Die verwendete KM-Art hat einen deutlichen Einfluss auf das Ausmaß der Bolusdispersion.

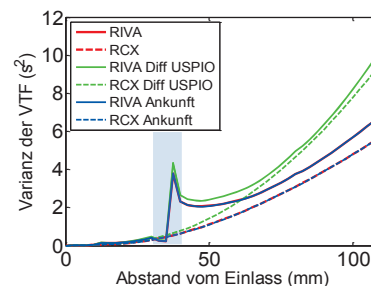
### Zusammenfassung

Die Vernachlässigung der Bolusdispersion kann aufgrund der hieraus resultierenden

Überschätzung des MPR(I) zu einer falsch negativen Klassifizierung des Gesundheitszustands eines Patienten führen. Je nach KM-Typ kann die Bolusdispersion größer oder kleiner ausfallen.



**Abb. 1:** Fehler in MBF/NUS und MPR(I), die durch Vernachlässigung der Bolusdispersion auftreten. Hierbei steht „V AR“ für „Vollständige Autoregulation“, „E AR“ für „Eingeschränkte Autoregulation“, „Quant“ für „Quantitative Auswertung“ und „Semi“ für „Semiquantitative Auswertung“.



**Abb. 2:** Varianz der VTF als Funktion des Abstands vom Gefäßeinlass (rot: Ruhe, Eingeschränkte Autoregulation (ursprüngliche Simulationsbedingungen), grün: Diffusionskoeffizient von USPIO= $9,55 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$  und blau: Variierte Ankunftszeit des KM-Bolus in den Koronararterien). Die Stenose ist grau hinterlegt und die rote und die blaue Kurve sind überlagert.

### Referenzen

- Graafen D, Hamer J, Weber S, Schreiber LM. Quantitative myocardial perfusion magnetic resonance imaging: the impact of pulsatile flow on contrast agent bolus dispersion. *Phys. Med. Biol.* 2011;56:5167–5185.
- Schmidt R, Graafen D, Weber S, Schreiber LM. Computational Fluid Dynamics Simulations of Contrast Agent Bolus Dispersion in a Coronary Bifurcation: Impact on MRI-Based Quantification of Myocardial Perfusion. *Comput. Math. Methods. Med.* 2013;ID 513187.
- Weber S, Kronfeld A, Kunz RP, Muenne-mann K, Horstick G, Kreitner KF, Schreiber WG. Quantitative Myocardial Perfusion Imaging Using Different Autocalibrated Parallel Acquisition Techniques. *JMRI* 2008;28:51-59.

## ***Streamline Flow Analysis with 4D PC MRI in Mice with Induced Heart Failure after Transverse Aortic Constriction***

Philipp R. Bovenkamp,<sup>1\*</sup> Tobias Brix,<sup>2</sup> Florian Lindemann,<sup>2</sup> Desiree Abdurrachim,<sup>3</sup> Miranda Nabben,<sup>3</sup> Michael T. Kuhlmann,<sup>4</sup> Jeanine J. Prompers,<sup>3</sup> Klaus H. Hinrichs<sup>2</sup> und Verena Hoerr<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Group for Experimental Magnetic Resonance, Department of Clinical Radiology, University Hospital Münster, Münster, Germany

<sup>2</sup> Research Group Visualization and Computer Graphics, Department of Computer Science, University of Münster, Münster, Germany

<sup>3</sup> Biomedical NMR, Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, the Netherlands

<sup>4</sup> European Institute for Molecular Imaging (EIMI), Münster, Germany

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

**Abstract:** 4D phase contrast MRI allows for broad flow behavior analysis in terms of three-dimensional quantification, flow direction and flow patterns. In this study we implemented a streamline visualization tool which provides detailed information about different flow patterns such as turbulences and vortices. In a mouse model of cardiac hypertrophy produced by transverse aortic constriction we used streamline analysis to associate hemodynamic changes with cardiac function and myocardial mass.

**Zusammenfassung:** 4D-Phasenkontrast-MR ermöglicht eine umfassende Untersuchung des Blutflussverhaltens in Bezug auf dreidimensionale Quantifizierung, Flussrichtung und Flussmuster. In dieser Studie entwickelten wir eine Streamline Visualisierung die detaillierte Informationen über verschiedene Flussmuster wie beispielsweise Turbulenzen und Wirbel liefert. Anhand eines Herzhypertrophie-Mausmodells mit Konstriktion der transversalen Aorta verknüpften wir hämodynamische Veränderungen mit Herzfunktion und Myokardmasse mittels Streamline Analyse.

### **Motivation**

Recently, 4D phase contrast MRI (4D PC MRI) has been presented as a valuable tool for the analysis of cardiovascular blood flow behavior in mice (1). It allows the reconstruction of three-dimensional streamlines which provide deep insights into hemodynamics. The association between cardiac hypertrophy, myocardial mass and carotid plaques is well known. In this study we developed a streamline visualization tool to correlate vascular events with cardiac function in a mouse model of pressure overload induced cardiac hypertrophy produced by transverse aortic constriction (TAC) (2). This will allow us to study the impact of chronic metabolic diseases such as diabetes on the development of vascular remodeling processes and heart failure in the future.

### **Materials and Methods**

**Mouse model:** A TAC surgery as introduced in (2) was exercised on db/+ mice. MRI measurements were performed before as well as one, five and twelve weeks post-surgery under isoflourane anesthesia.

**MRI:** A triggered 4D and slice-selective 2D PC FLASH sequence (1) was applied at a Bruker 94/20 USR small animal MRI system. Reconstruction of the MR raw data was performed in Matlab. The data was exported from Matlab and imported into Voreen (3) for streamline visualization. Streamlines were calculated as tangential traces to the three-dimensional velocity field.

### **Results and discussion**

To investigate the functional changes in mice with cardiac hypertrophy myocardial mass, ejection fraction and peak flow velocities of the left and right carotid arteries (LCA, RCA) were determined (Tab.1, 2) before and post TAC. Thereby we found a significant decrease in the ejection fraction ( $p=0.009$ ) post-surgery and a continuous increase in the myocardial mass over time to compensate for the pressure overload ( $p=0.010$ , between baseline and one week post TAC).

In addition, induced by the stenosis of the constriction in the aortic arch peak velocity values of the RCA increased significantly ( $p=8.1 \cdot 10^{-9}$ ) while the velocities of the LCA were decreased ( $p=0.001$ ). The corresponding temporal velocity evolution for one cardiac cycle is shown in Fig. 1.

Over the study period slight variations in the peak velocities were observed and correlated with modifications in the vessel diameter.

To obtain a comprehensive picture of hemodynamics and intramural forces in chronic pressure overload induced cardiac hypertrophy and heart failure 4D PC MRI images were ac-

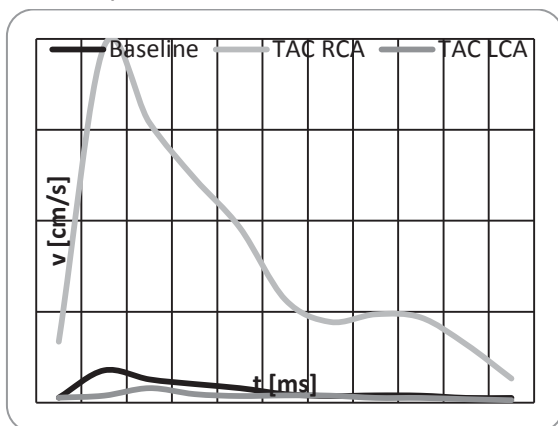
quired and a streamline reconstruction tool was developed (Fig. 2, 3). In Fig. 2 streamlines represent blood flow through the ascending aorta, the aortic arch and the descending aorta as well as the pulmonary trunk. Post TAC (Fig. 3) the flow pattern changes substantially and shows predominant cranial streamlines which follow the RCA. The streamlines show nearly parallel alignment among each other in early systole. In late systole vortices are formed which results in increased wall shear stress and limited flow velocity.

	N	m [mg]	EF [%]
baseline	7	85.8 ± 12.4	65.0 ± 6.4
1 week	7	111.8 ± 13.7	35.5 ± 12.9
5 weeks	7	139.4 ± 22.8	33.4 ± 11.4
12 weeks	5	149.1 ± 32.3	38.1 ± 18.4

**Table 1** Myocardial mass (*m*) & ejection fraction (*EF*) of db/+ mice before and post TAC.

	N	v <sub>LCA</sub> [cm/s]	v <sub>RCA</sub> [cm/s]
baseline	8	39.1 ± 9.5	43.9 ± 11.0
1 week	8	22.6 ± 5.5	199.9 ± 36.8
5 weeks	4	35.8 ± 18.8	150.2 ± 39.6
12 weeks	4	22.9 ± 6.4	172.6 ± 27.0

**Table 2** Peak flow velocities of db/+ mice before and post TAC.

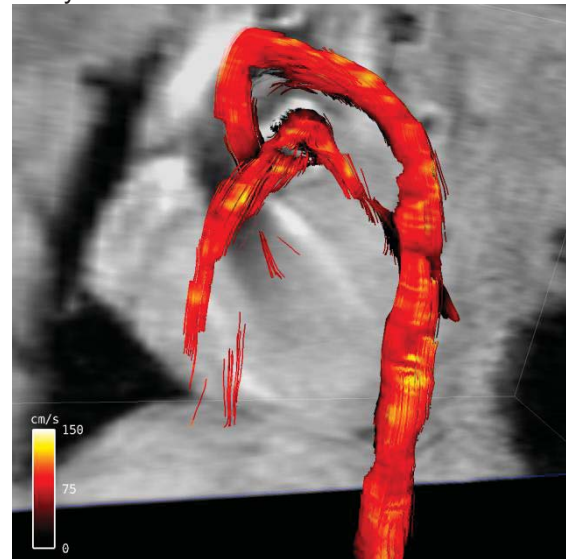


**Figure 1** Temporal evolution of the peak velocity in the carotid arteries in baseline and post TAC.

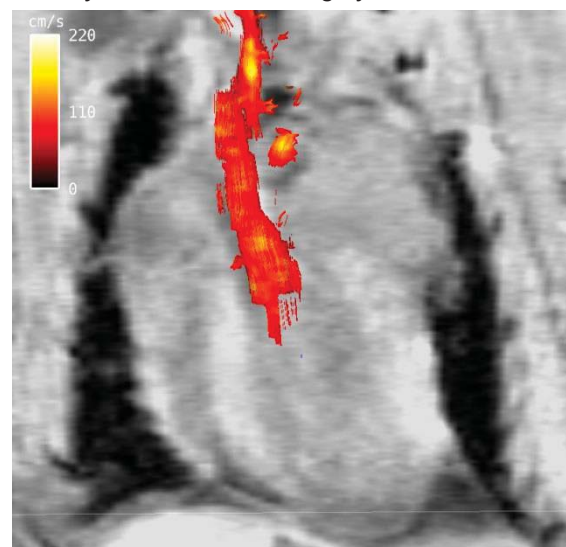
### Conclusion

To conclude, streamline analysis of blood flow is a valuable tool for the investigation of blood flow in mice as it offers the ability to distinguish between coherent streams and vortices or turbulences which may lead to systemic atherosclerosis. So far the effect of chronic metabolic diseases such as diabetes on the development of chronic pressure overload induced heart failure is only partly understood. As flow hemodynamics provide deep insights into intramural forces we will correlate changes in the

flow behavior with myocardial mass and functional parameters in db/db mice in a follow up study.



**Figure 2** Streamline reconstruction of the healthy mouse heart during systole.



**Figure 3** Streamline reconstruction of the aorta of a mouse one week post TAC.

### References

1. Bovenkamp P, Holtmeier R, Stypmann J, Faber C, Hoerr V. Proceedings ESMRMB, Toulouse, 2013;65.
2. Rockman HA, Ross RS, Harris AN, Knowlton KU, Steinhilber ME, Field LJ, Ross J jr, Chien KR. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88(18):8277-8281.
3. Meyer-Spradow J, Ropinsky T, Mensmann J, Hinrichs K. Comput Graph Appl, IEEE 2009;29(6):6-13.



## Abstract

Zur Darstellung von Gefäßen mittels der Suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung ist es essentiell, das Signalverhalten der lokalen Magnetisierung zu quantifizieren. Hierbei müssen jedoch nicht nur Suszeptibilitätseffekte, sondern insbesondere bei kleineren Gefäßen die Diffusionseffekte berücksichtigt werden. In Abhängigkeit von Gefäßradius, Diffusionskoeffizient und charakteristischer Oberflächenfrequenz kann die lokale Magnetisierung, die durch Dephasierung im perivaskulären Dipolfeld entsteht quantifiziert werden.

## 1 Einleitung

Auf Grund des BOLD-Effektes entsteht um ein blutgefülltes Gefäß mit dem Radius  $R$  ein lokales inhomogenes Magnetfeld, in dem die Protonen mit der Frequenz

$$\omega(r, \phi) = \delta\omega R^2 \cos(2\phi)/r^2 \quad (1)$$

präzedieren [1]. Der Frequenzshift  $\delta\omega = \gamma \frac{\Delta\chi}{2} B_0 \sin^2(\theta)$  beschreibt die Suszeptibilitätseffekte in Abhängigkeit vom Neigungswinkel  $\theta$  zwischen der Kapillare und dem äußeren Magnetfeld  $B_0$ . Die Suszeptibilitätsdifferenz  $\Delta\chi$  zwischen dem Gefäß und dem umgebenden Gewebe hängt vom Oxygenierungsgrad des Blutes ab.

Die Zeitentwicklung der transversalen Magnetisierung  $m(r, \phi, t) = m_x(r, \phi, t) + i m_y(r, \phi, t)$  wird durch die Bloch-Torrey Gleichung [2] beschrieben:

$$\partial_t m(r, \phi, t) = [D\Delta - i\omega(r, \phi) - 1/T_2]m(r, \phi, t), \quad (2)$$

wobei  $T_2$  die intrinsische Spin-Spin-Relaxationszeit des umgebenden Gewebes ist und die Diffusion der Spins durch den Diffusionskoeffizienten  $D$  beschrieben wird.

Direkt nach dem Anregungspuls ist die transversale Magnetisierung räumlich konstant:

$$m(r, \phi, 0) = m_x(r, \phi, 0) + i m_y(r, \phi, 0) = m_0. \quad (3)$$

An der Oberfläche des Gefäßes werden reflektierende Randbedingungen angenommen:

$$\partial_r m(r, \phi, t)|_{r=R} = 0. \quad (4)$$

Auf Grund der  $1/r^2$ -Abhängigkeit der lokalen Larmor-Frequenz  $\omega(r, \phi)$  in Gl. (1), werden weit entfernte Spins ( $r \gg R$ ) nur durch die intrinsische transversale Relaxation beeinflusst:

$$\lim_{r \rightarrow \infty} m(r, \phi, t) = m_0 e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (5)$$

## 2 Methoden

Um die Lösung der Bloch-Torrey Gleichung (2) für die lokale Larmor-Frequenz (1) zu finden, wird der Ansatz

$$m(r, \phi, t) = e^{-\frac{t}{T_2}} \sum_{m=0}^{\infty} f_m(r, t) ce_{2m}(\phi, i\delta\omega R^2/[2D]) \quad (6)$$

genutzt, wobei die Mathieu-Funktionen in einer Fourier-Reihe geschrieben werden können [3]:

$$ce_{2m}(\phi, i\delta\omega R^2/[2D]) = \sum_{p=0}^{\infty} A_{2p}^{(2m)} \cos(2p\phi). \quad (7)$$

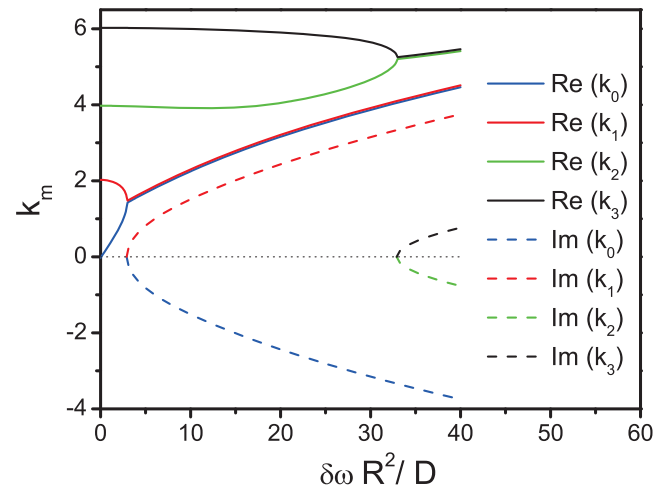
Für die Radialfunktion  $f_m(r, t)$  folgt aus dem Separationsansatz (6) die partielle Differentialgleichung

$$\frac{1}{D} \frac{\partial}{\partial t} f_m(r, t) = \frac{\partial^2}{\partial r^2} f_m(r, t) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} f_m(r, t) - \frac{k_m^2}{r^2} f_m(r, t). \quad (8)$$

Das Quadrat der Winkeleigenwerte  $k_m^2$  entspricht dem charakteristischen Wert  $a_{2m}$  der Mathieu-Funktion  $ce_{2m}$  mit der erforderlichen Periodizität [3]:

$$k_m^2 = a_{2m}(i\delta\omega R^2/[2D]). \quad (9)$$

Die charakteristischen Werte  $a_{2m}$  hängen nur vom rein imaginären Parameter  $i\delta\omega R^2/[2D]$  ab. Die Winkeleigenwerte  $k_m$  sind in Abb. 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Realteil (durchgezogene Linien) und Imaginärteil (gestrichelte Linien) von  $k_m$  nach Gl. (9).

Um die radiale partielle Differentialgleichung (DGL-fm) zu lösen, ist es angebracht, die Technik der Laplace-Transformation zu nutzen. Die Laplace-Transformation der Funktion  $f_m(r, t)$  bezüglich der Zeit  $t$  ist durch

$$\hat{f}_m(r, s) = \int_0^{\infty} dt f_m(r, t) e^{-st} \quad (10)$$

definiert. Anwendung dieser Laplace-Transformation auf die radiale partielle Differentialgleichung (8) führt zu einer Differentialgleichung für die Funktion  $\hat{f}_m(r, s)$ :

$$\frac{d^2}{dr^2} \hat{f}_m(r, s) + \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \hat{f}_m(r, s) - \left[ \frac{s}{D} + \frac{k_m^2}{r^2} \right] \hat{f}_m(r, s) = -\frac{f_m(r, 0)}{D}. \quad (11)$$

Der Anfangswert  $f_m(r, 0)$  kann aus dem Ansatz (6) für  $t = 0$  erhalten werden, in dem beide Seiten der Gl. (6) mit der entsprechenden Mathieu-Funktion multipliziert werden. Mit der Orthogonalitätsrelation der Mathieu-Funktionen ergibt sich:

$$f_m(r, 0) = 2m_0 A_0^{(2m)}, \quad (12)$$

wobei  $A_0^{(2m)}$  der erste Fourier-Koeffizient der Fourier-Reihe der Mathieu-Funktionen (siehe Gl. (7)) ist.

Die gewöhnliche Differentialgleichung (11) für die Laplace-Transformierte  $\hat{f}_m(r, s)$  ist eine modifizierte Besselsche Differentialgleichung mit einem Inhomogenitätsterm. Entsprechend den Randbedingungen wird zur Lösung die Neumann-Weber-Integraltransformation bezüglich der Variable  $r$  durchgeführt (siehe Gl. (2.4.9) und Gl. (2.4.11) auf Seite 27 in [4]):

$$\begin{aligned} \bar{f}_m(\xi, s) &= \int_R^\infty dr r \hat{f}_m(r, s) [Y'_{k_m}(R\xi) J_{k_m}(r\xi) - J'_{k_m}(R\xi) Y_{k_m}(r\xi)] \\ \hat{f}_m(r, s) &= \int_0^\infty d\xi \xi \bar{f}_m(\xi, s) \frac{Y'_{k_m}(R\xi) J_{k_m}(r\xi) - J'_{k_m}(R\xi) Y_{k_m}(r\xi)}{[J'_{k_m}(R\xi)]^2 + [Y'_{k_m}(R\xi)]^2} \end{aligned}$$

Mit der Wronski-Determinante

$$Y'_{k_m}(R\xi) J_{k_m}(R\xi) - J'_{k_m}(R\xi) Y_{k_m}(R\xi) = \frac{2}{\pi R\xi} \quad (13)$$

ergibt sich das benötigte Lommel-Integral (siehe Gl. (5) in Abschnitt 10.74 auf Seite 350 in [5]) zu

$$\int_R^\infty dr r [Y'_{k_m}(R\xi) J_{k_m}(r\xi) - J'_{k_m}(R\xi) Y_{k_m}(r\xi)] = \frac{-2}{\pi \xi^2} S'_{1, k_m}(R\xi)$$

Nach einigen Umformungsschritten (unter anderem mit Gl. (2.4.12) auf Seite 27 in [4]) folgt:

$$\bar{f}_m(\xi, s) = -\frac{4m_0 A_0^{(2m)} S'_{1, k_m}(R\xi)}{\pi \xi^2} \frac{1}{s + D\xi^2}, \quad (14)$$

wobei sich die reflektierenden Randbedingungen aus Gl. (4) auf die Laplace-Transformierte übertragen:  $\partial_r \hat{f}_m(r, s)|_{r=R} = 0$ .

Zuerst wird die inverse Laplace-Transformation bezüglich der Variablen  $s$  durchgeführt:

$$\bar{f}_m(\xi, t) = -\frac{4m_0 A_0^{(2m)} S'_{1, k_m}(R\xi)}{\pi \xi^2} e^{-Dt\xi^2} \quad (15)$$

und dann die inverse Neumann-Weber-Transformation bezüglich der Variablen  $\xi$ :

$$\begin{aligned} f_m(r, t) &= \frac{4m_0 A_0^{(2m)}}{\pi} \times \\ &\int_0^\infty d\xi S'_{1, k_m}(R\xi) \frac{J'_{k_m}(R\xi) Y_{k_m}(r\xi) - Y'_{k_m}(R\xi) J_{k_m}(r\xi)}{[J'_{k_m}(R\xi)]^2 + [Y'_{k_m}(R\xi)]^2} \frac{e^{-Dt\xi^2}}{\xi} \end{aligned} \quad (16)$$

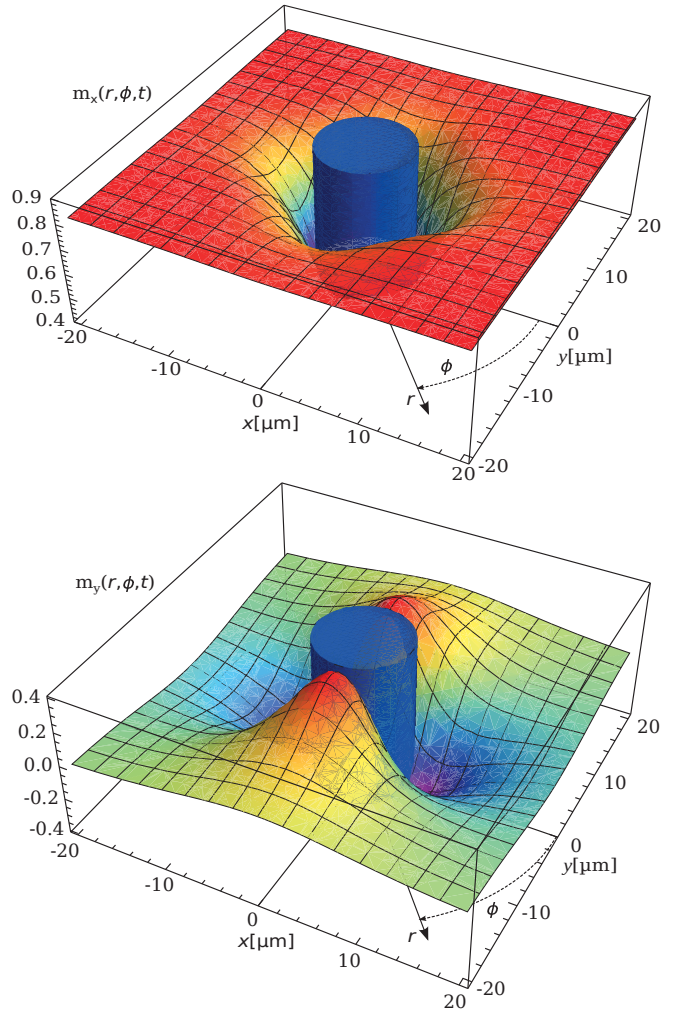
Wobei  $S'_{1, k_m}$  die erste Ableitung der Lommel-Funktion ist.

### 3 Ergebnisse

Nach Substitution der Variablen  $z = R\xi$  in Gl. (16) und Einsetzen in Gl. (6) folgt für die lokale Magnetisierung:

$$\begin{aligned} m(r, \phi, t) &= m_0 \frac{4}{\pi} e^{-\frac{t}{T_2}} \sum_{m=0}^\infty A_0^{(2m)} ce_{2m} \left( \phi, i \frac{\delta\omega R^2}{2D} \right) \times \\ &\int_0^\infty \frac{dz}{z} S'_{1, k_m}(z) \frac{J'_{k_m}(z) Y_{k_m}(\frac{r}{R}z) - Y'_{k_m}(z) J_{k_m}(\frac{r}{R}z)}{[J'_{k_m}(z)]^2 + [Y'_{k_m}(z)]^2} e^{-\frac{Dt}{R^2} z^2} \end{aligned}$$

In Abb. 2 ist die lokale Magnetisierung dargestellt.



**Abbildung 2:** Transversale Komponenten der Magnetisierung um ein Gefäß mit dem Radius  $R = 5\mu\text{m}$  und dem Frequenzsprung  $\delta\omega = 200\text{s}^{-1}$  nach  $t = 10\text{ms}$  mit der Anfangsmagnetisierung  $m_0 = 1$ , ( $D = 1\mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$  und  $T_2 = 50\text{ms}$ ).

### 4 Diskussion

Mit den entwickelten Methoden kann die lokale Magnetisierung um ein Gefäß in Abhängigkeit von den Gefäßparametern und der Diffusion beschrieben werden.

### Literatur

- [1] Reichenbach, Haacke. NMR Biomed. 2001;14:453
- [2] Torrey, Phys. Rev. 1956;104:563
- [3] Ziener *et al.* J. Comput. Appl. Math. 2012;236:4513
- [4] Thambaynagam. *The Diffusion Handbook*
- [5] Watson. *A Treatise on the Theory of Bessel Functions*

## Entwicklung eines Algorithmus zur Segmentierung und Untersuchung kurzer Assoziationsfasern bei Morbus Parkinson

Jan-Rüdiger Schüre,<sup>1,2</sup> Kai Boelmans,<sup>3</sup> und Jan Sedlacik<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Biomedizin, TU-Ilmenau, Ilmenau, Deutschland. <sup>2</sup> Neuroradiologie, UKE, Hamburg, Deutschland.

<sup>3</sup> Psychiatrie, UKE, Hamburg, Deutschland. \*j.sedlacik@uke.de.

**Abstract:** Short association fibers (U-fibers) were investigated by Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and healthy subjects. Physiological change over age was found in healthy subjects for mean diffusivity (MD) (increase) and fractional anisotropy (FA) (decrease). Age matched healthy controls showed little lower MD and higher FA than compared to Parkinson's Disease, which may suggest minor micro-structural damage of the U-fibers in patients.

**Zusammenfassung:** Kurze sub-kortikale Assoziationsfasern (U-Fasern) wurden mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung in Parkinson Patienten und gesunden Probanden untersucht. Eine physiologische Änderung der mittleren Diffusivität (MD) (Verringerung) und fraktionellen Anisotropie (FA) (Erhöhung) konnten über das Alter für die gesunden Probanden festgestellt werden. Alters-gematchte gesunde Kontrollen zeigten einen etwas niedrigeren Wert für MD sowie erhöhten Wert für FA als im Vergleich zu den Parkinson Patienten. Dieser Unterschied lässt eine geringfügige mikro-strukturelle Schädigung der U-Fasern der Patienten vermuten.

### Einleitung

Der Fachbegriff *Fibrae associationis breves* bezeichnet in der Medizin kurze subkortikale Assoziationsfasern (U-Fasern), die benachbarte Areale der Großhirnrinde im Bereich der weißen Substanz miteinander verbinden (Abb.3). In einer Studie zum Asperger Syndrom konnte gezeigt werden, dass an diesen Fasern Anomalien auf Grund der Krankheit beobachtet werden können. Diese äußerten sich beispielsweise in reduzierten Werten der fraktionellen Anisotropie (FA) sowie erhöhten Werten der mittleren Diffusivität (MD) die mit Hilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) gewonnen werden [1]. Auf Grund des Erkrankungsmusters bei Morbus Parkinson, werden ähnliche Veränderungen vermutet und sollen daher näher untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Algorithmus zur zuverlässigen Segmentierung

der weißen Substanz von relevanten U-Faser-Arealen im frontalen, temporalen und zentralen Bereich anhand anatomisch korrekter T1-gewichteter Daten.

### Material und Methoden

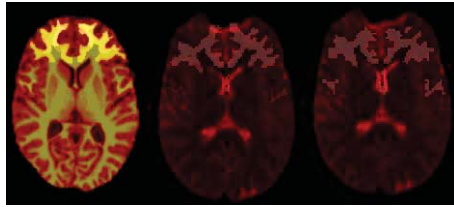
Zur Datenanalyse wurde folgende Software genutzt: FMRIB Software Library (FSL), Freesurfer und Matlab. Die methodische Umsetzung erfolgte durch einen Bearbeitungsalgorithmus in Matlab, der auf die DTI- und anatomisch korrekten MPRAGE-Daten aus einem Patientenkollektiv (n = 56) mit einem Durchschnittsalter von 65 ± 9 Jahren und einem gesunden Probandenkollektiv (n = 82) von 19 - 85 Jahren, angewandt wurde. Für den Vergleich mit dem Patientenkollektiv wurden 41 alters-gematchte gesunde Kontrollen mit 63 ± 11 Jahren selektiert. Die Messparameter der DTI betragen: b = 1000s/mm<sup>2</sup>, 20 Richtungen, 2 Mittlungen, 128er Matrix, 240x240mm<sup>2</sup> FOV, 27 Schichten, 4 mm Schichtdicke, TE = 83ms, TR = 4500ms.

Anhand der MPRAGE-Daten wurden frontale, temporale und zentrale sub-kortikale Regionen der weißen Substanz mittels Freesurfer segmentiert und auf, technisch bedingt, verzerrten DTI-Daten registriert. Die lineare und nichtlineare Registrierung der segmentierten Regionen wurde mit verschiedenen Registrierungsparametern optimiert und verglichen.

Mit dem Ziel nur die U-Fasern und nicht anderweitige Assoziationsfasern zu segmentieren, wurde anhand der kortikalen und sub-kortikalen Freesurfer-Segmente durch bildmorphologische Operationen ein nur ca. 1mm breiter Saum innerhalb der sub-kortikalen weißen Substanz, direkt unterhalb des Kortex, (U-Faser-Region) erhalten.

### Ergebnisse

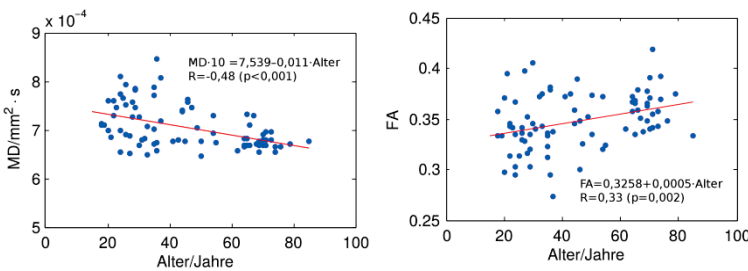
Die nichtlineare Registrierung zeigte eine bessere Übereinstimmung der sub-kortikalen Regionen mit den DTI-Daten als die lineare Regression (Abb.1).



**Abb.1:** Segmentierte sub-kortikale Regionen der weißen Substanz (heller Overlay) anhand anatomisch korrekter MPRAGE-Daten (links), Transformation der Regionen auf, technisch bedingt, verzerrte DTI-Daten (Mitte-lineare Transformation, rechts- nichtlineare Transformation).

Die Werte der gesamten sub-kortikalen Freesurfer-Segmente waren für MD ca. 1,5% niedriger für FA aber ca. 30% höher als im Vergleich zu den 1mm breiten U-Faser-Regionen.

Die Änderung der MD und FA mit dem Alter (19-85 Jahre) der sub-kortikalen Freesurfer-Regionen des gesunden Kollektivs zeigte einen physiologischen Abfall der MD und Anstieg der FA (Abb.2).



**Abb.2:** Änderung von MD und FA über das Alter am Beispiel des Gyrus Superior Frontalis.

Zwischen dem alters-gematchten Kontroll- und dem Patientenkollektiv zeigte sich ein geringer aber signifikanter Unterschied (höheres MD, geringeres FA) der U-Faser-Regionen für alle Regionen ( $p=0,001$  für MD und  $p=0,0026$  für FA) (Tab.1).

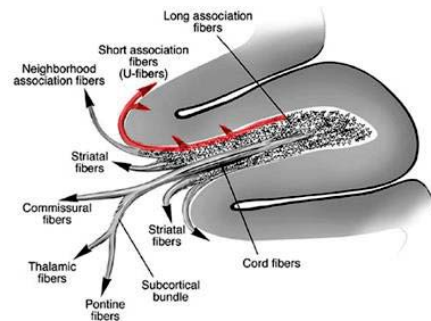
## Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass Im Vergleich beider Kollektive geringfügige Veränderungen an den segmentierten U-Fasern stattgefunden haben. Die Änderungen (höheres MD, geringeres FA) lassen auf eine mikrostrukturelle Schädigung der Nervenfasern schließen.

Im gesunden Probandenkollektiv (19-85 Jahre) konnten die physiologischen Änderungen über das Alter nachgewiesen werden.

Die Verfeinerung der U-Faser-Regionen auf einen ca. 1mm breiten Saum innerhalb der subkortikalen weißen Substanz, direkt unterhalb des Kortex, zeigte einen großen

Effekt auf die FA aber nicht auf MD. Dieser große Effekt auf die FA könnte auf Grund der Richtungsänderung der U-Fasern in genau diesem Bereich liegen. Die U-Fasern laufen senkrecht aus dem Kortex heraus und biegen direkt parallel zum Kortex ab (Abb.3).



**Abb.3:** Schematische Darstellung der U-Fasern (rot) und ihre Verbindungen mit dem Kortex [2].

## Schlussfolgerung

Mit Hilfe des erarbeiteten Algorithmus zur Segmentierung von U-Faser-Regionen und der automatischen Auswertung größerer Patientenkollektive können nun mögliche Anomalien oder Schädigungen auch in anderen Krankheitsbildern untersucht werden.

## Literatur

- [1] Shukla DK, Keehn B, Smylie DM, Müller RA. Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*. 2011 Apr;49(5):1378-82
- [2] Schmahmann JD, Pandya DN. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrotocerebellar systems. *Cortex*. 2008 Sep;44(8):1037-66

**Tabelle 1:** Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung über alle Subjekte (Kontrollen  $n=41$ , Parkinson  $n=56$ ). Die p-Werte wurden mittels 2-Wege ANOVA zwischen den ROIs bzw. zwischen den Gruppen berechnet.

ROIs ( $p < 0,001$ )	MD in $10^{-5} \text{ mm}^2/\text{s}$ ( $p=0,001$ )	
	Kontrollen	Parkinson
postcentral	77,6 $\pm$ 3,3	80,1 $\pm$ 3,9
precentral	73,9 $\pm$ 3,2	75,7 $\pm$ 3,7
paracentral	73,6 $\pm$ 4,6	75,9 $\pm$ 4,2
superiorfrontal	73,3 $\pm$ 4,8	75,2 $\pm$ 5
lateralorbital	78 $\pm$ 4,3	79,4 $\pm$ 4,1
pars op+orb+trig	76,2 $\pm$ 4	78,7 $\pm$ 4,1
rostralmittelfrontal	77,1 $\pm$ 4,6	78,3 $\pm$ 4,2
ROIs ( $p < 0,001$ )	FA ( $p=0,0026$ )	
	Kontrollen	Parkinson
postcentral	0,241 $\pm$ 0,02	0,238 $\pm$ 0,021
precentral	0,273 $\pm$ 0,02	0,274 $\pm$ 0,024
paracentral	0,177 $\pm$ 0,024	0,17 $\pm$ 0,023
superiorfrontal	0,24 $\pm$ 0,02	0,231 $\pm$ 0,019
lateralorbital	0,235 $\pm$ 0,023	0,228 $\pm$ 0,019
pars op+orb+trig	0,232 $\pm$ 0,017	0,226 $\pm$ 0,02
rostralmittelfrontal	0,262 $\pm$ 0,017	0,258 $\pm$ 0,022

## Erstellung eines Standard Hirn-Templates für Globales Fiber Tracking an transgenen Huntington Minipigs

F. Frank,<sup>1,2\*</sup> R. Schubert,<sup>1</sup> R. Reilmann<sup>1,3</sup> und C. Faber<sup>2</sup>

<sup>1</sup> George-Huntington-Institut, Technologie Park Münster, Deutschland.

<sup>2</sup> Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland.

<sup>3</sup> Klinik für Allgemeine Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland.

\* Johann-Krane-Weg 27, 48149 Münster, frauke.frank@ghi-muenster.de

**Abstract:** In line with a phenotyping study for a transgenic HD minipig model, a reconstruction of neuronal pathways was performed on diffusion weighted MRI data of minipig brains. Performing a DTI Jones sequence with a spatial resolution of  $0,94 \times 0,94 \times 1,88 \text{ mm}^3$  on a 3T scanner enables global fiber tracking. To be able to analyze fractional anisotropy, a FA template as well as an anatomical, T1-weighted standard brain template have been created using data of  $n=32$  transgenic and wildtype minipigs (age= 6-18 month).

**Zusammenfassung:** Zur Phänotypisierung eines transgenen Huntington Minipig Modells wurde der Nervenfaserverlauf rekonstruiert. Die Akquisition von diffusionsgewichteten Bildern mit einer DTI Jones Sequenz bei einer Auflösung von  $0,94 \times 0,94 \times 1,88 \text{ mm}^3$  bei 3T ermöglicht globales Fiber Tracking. Um die fraktionelle Anisotropie in den Basalganglien berechnen zu können, wurde ein FA Template, sowie ein anatomisches, T1-gewichtetes Standardgehirntemplate aus  $n= 32$  transgenen und wildtypen Minipigs (6 bis 18 Monate alt) erstellt.

### Motivation

Die Huntington'sche Krankheit ist eine autosomal-dominant vererbte, neuro-degenerative Erkrankung. Dabei kommt es zur Degeneration von Neuronen vor allem im Striatum und Nucleus Caudatus. Die Symptome sind motorische Dysfunktionen inklusive Hyperkinesen, Depressionen, Verhaltensstörungen und Demenz. Die Degeneration wird durch das mutierte Protein Huntingtin (HTT) hervorgerufen. Das dafür codierende Gen liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4. Durch eine Verlängerung des CAG Basentriplets bei Huntington Patienten wird eine pathologische Version des Huntingtins produziert. Diese Studie ist die erste Phänotypisierungsstudie transgener Huntington Minipigs. Der Vorteil von Minipigs gegenüber bereits gut charakterisierten Nagern ist die globale genetische Homologie zwischen Menschen und Schweinen von über 98%. Die Bildung des Gehirns erfolgt

mittels der Magnet-resonanztomographie. Neben anatomischen Sequenzen werden diffusionsgewichtete Bilder und Spektren im Bereich des Striatums aufgenommen. Die Nervenfasern werden anhand eines globalen Tracking Algorithmus rekonstruiert (1). Zur Auswertung der FA Werte wird ein FA Template auf der Grundlage eines Standardgehirntemplates benötigt. Das Template dient zur Skalierung aller Aufnahmen auf einen spezifischen standardisierten Koordinatenraum (Voxel Space). Bei Huntington Patienten kommt es zu Änderungen der FA-Werte (2), was auf eine Umstrukturierung der Fasern schließen lässt. Anhand der diffusionsgewichteten Aufnahmen kann daher eine Aussage darüber getroffen werden, ob das transgene Minipig Modell einen morphologischen Phänotyp zeigt.

### Material und Methoden

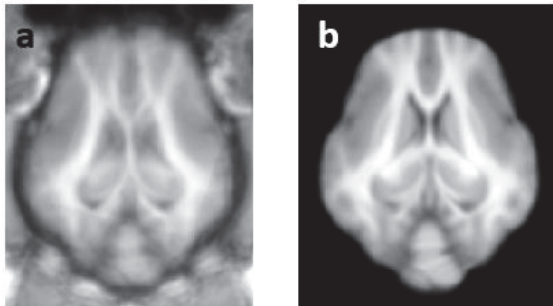
Die MR-Messungen wurden mit einem 3T Philips Achieva System repetitiv an 6 bis 18 Monate alten Minipigs durchgeführt. Zwei Spin-Echo EPI Sequenzen (DTI Jones) mit 28 Schichten in fhf Richtung und mit 36 Schichten in die apa Richtung wurden angewendet. Dabei wurden pro Schicht zwanzig Bilder mit jeweils linear unabhängigen Gradientenrichtungen aufgenommen (TR= 5900 ms, TE= 95 ms, Voxelgröße  $0,94 \times 0,94 \times 1,88 \text{ mm}^3$ ). Zur Berechnung der Suszeptibilitätsartefakte wurde zu jeder DTI Sequenz eine weitere Sequenz mit umgekehrter Phasenkodierrichtung gefahren (fhf und app). Die Minipigs wurden im Institut für Tierphysiologie und Genetik in Liběchov (Tschechien) gezüchtet. Da für diese spezifische Rasse noch kein Standardgehirntemplate existiert, wurde eines mit dem FSL Toolset erstellt, um als Grundlage für die Auswertung der diffusionsgewichteten Daten zu dienen. Dazu wurde von allen 32 T1-gewichteten Aufnahmen mit Hilfe des Brain Extraction Tool von FSL die Gehirnaufnahme von umliegendem Gewebe befreit. Die lineare Registrierung wurde mit FLIRT (FSL) durchgeführt.

Für die Rekonstruktion und Berechnung der Nervenfasern wurde das DTI-Tool (1) benutzt.

Dazu wurden die diffusionsgewichteten Aufnahmen ebenfalls mit Hilfsmitteln des FSL Toolsets Wirbelstromkorrigiert und von Suszeptibilitätsartefakten befreit. Das globale Tracking beruht auf dem Metropolis-Hastings Algorithmus, bei dem in jedem Iterationsschritt die simulierte Temperatur verringert wird und somit über das Energieminimum das optimale Faservermodell gefunden wird (1). Dabei werden die Fasern, welche im Modell kurze Linien-segmente sind, in ihrer Orientierung und Anzahl angepasst.

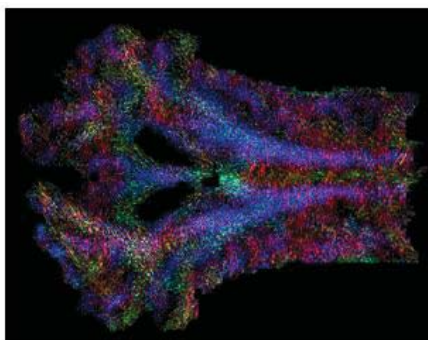
### Ergebnisse

Bei dem erstellten Standard Template aus  $n=32$  Aufnahmen von 6 und 18 Monate alten Minipigs sind kleine Strukturen wie das Striatum gut von anderen Regionen abzugrenzen (**Abbildung 17**).



**Abbildung 17:** In a ist das Standardgehirntemplate mit umliegendem Gewebe und in b ohne umliegendes Gewebe zu sehen.

Auf dieser Grundlage kann ein Standardgehirnaltas erstellt werden und die Berechnung und Auswertung der fraktionellen Anisotropie erfolgen. Mit dem T1-Template als Grundlage ist die Auswertung der Faserverläufe aus dem globalen Fiber Tracking möglich.



**Abbildung 18** Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.: Faserverläufe einer transversalen Schicht aus den DTI Jones Aufnahmen mit 28 Schichten rekonstruiert mit dem globalen Tracking Algorithmus. In Rot ist die rechts-links Richtung, in Grün die anterior-posterior und in Blau die superior-inferior Richtung der Nervenfasern dargestellt.

Das globale Tracking erfolgte mit einer Zylindergröße von  $0,23 \times 0,70 \text{ mm}^2$  bei einer aufgenommenen Voxelgröße von

$0,94 \times 0,94 \times 1,88 \text{ mm}^3$ . Anschließend wurde anhand der Informationen aus dem globalen Tracking ein Gitter erzeugt (3), dessen Elemente kleiner sind als die Voxelgröße, sodass die rekonstruierten Faserverläufe genauer dargestellt werden können. In **Abbildung 18** ist die Faserrekonstruktion einer transversalen Schicht aus den Aufnahmen mit der DTI Jones Sequenz mit 28 Schichten dargestellt. Dabei handelt es sich um eine 8-fache Super Resolution (Pixelgröße  $112 \times 112 \mu\text{m}^2$ ). Die Farben skalieren die Richtungen in die die Fasern verlaufen, dabei wird die RGB-Kodierung benutzt.

### Diskussion

Das globale Fiber Tracking bietet die Möglichkeit, Faserverläufe bzw. Änderungen der Faserverläufe im Rahmen dieser longitudinalen Studie zu beobachten. Da Nervenfasern einen Durchmesser von wenigen Mikrometern haben, reicht die Gitterauflösung der Super Resolution und die Zylindergröße nicht aus, um einzelne Nervenfasern zu erfassen.

### Ausblick

Auf der Grundlage des entwickelten Standardgehirntemplates kann in Zukunft die Auswertung der fraktionellen Anisotropie erfolgen. Mit Hilfe des erstellten T1-gewichteten Standardgehirntemplates ist es möglich eine Gruppenanalyse der Faserverläufe der transgenen und wildtypen Minipigs aus dem globalen Tracking durchzuführen.

### References

1. Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, Weigel M, Schnell S, Kiselev V. Global fiber reconstruction becomes practical. *NeuroImage* 2011;54:955–962.
2. Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND, Zaleta AK, Vangel M, Hersch SM, Salat DH. Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: Selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov. Disord.* 2006;21:1317–1325.
3. Calamante F, Tournier J-D, Jackson GD, Connelly A. Track-density imaging (TDI): Super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *NeuroImage* 2010;53:1233–1243.

## Untersuchung des Diffusionskoeffizienten von Chelatkomplexen in menschlichem Blut

C. Wieseotte<sup>1,2,3\*</sup>, M. Wagner<sup>2</sup> und L.M. Schreiber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Abteilung für medizinische Physik, Mainz, Deutschland

<sup>2</sup> Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, Deutschland

<sup>3</sup> Max Planck Graduate Center mit der Universität Mainz, Mainz, Deutschland

\* Christian Wieseotte, Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Radiologie, Abteilung für medizinische Physik, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz

Tel.: +49-6131-176882, Email: chrwiese@students.uni-mainz.de

### Zusammenfassung:

Quantitative MR-Perfusionsmessungen hängen durch die Modellierung des Kontrastmittelbolus stark vom verwendeten Diffusionskoeffizienten des Kontrastmittels im menschlichen Blut ab. Dieser wurde bisher nur indirekt durch pharmakokinetische Modellierungen abgeschätzt. Mit dieser Studie wird eine alternative Methode präsentiert, bei der direkt die Diffusion hydrodynamisch analoger Komplexe in D<sub>2</sub>O gemessen wird, wodurch eine präzise Abschätzung des Diffusionskoeffizienten in Blut möglich wird.

### Motivation

Kontrastmittel werden in der klinischen Diagnostik routinemäßig zur Erhöhung des Bildkontrastes verwendet. Aus Signal-Zeit-Kurven beim Durchfluss des Kontrastmittels durch Gefäße wie dem Herzen lassen sich allerdings auch wichtige Informationen zur Perfusion des Gefäßes ableiten [1]. Für die quantitative Perfusionsbestimmung ist eine genaue Kenntnis der Bolusform erforderlich, die in hohem Maße vom Diffusionskoeffizienten des Kontrastmittels in Blut abhängig ist. Erstaunlicherweise wurde diese fundamentale Größe bisher lediglich indirekt durch pharmakokinetische Modellierungen abgeschätzt [2]. Das Ziel dieser Arbeit war daher, den Diffusionskoeffizienten von Gd-DOTA und ähnlichen Chelatkomplexen in menschlichem Blut zu bestimmen.

### Material und Methoden

Aufgrund des hohen paramagnetischen Momentes des Gd<sup>3+</sup> Ions in Gd-DOTA und den damit verbundenen extrem kurzen Relaxationszeiten, ist eine direkte Messung des Diffusionskoeffizienten mittels NMR Spektroskopie nicht möglich.

In dieser Arbeit wurde daher ein alternatives Vorgehen gewählt, bei dem das paramagnetische Zentrum des Gd-DOTA Komplexes durch ein anderes, weniger magnetisches Metall ersetzt wird. Da das Metall-Ion in einen Freiraum im DOTA Molekül eingebaut wird, verändert sich die Gesamtgröße des Komplexes, und damit seine hydrodynamischen Eigenschaften nur in vernachlässigbarem Maße. Nach der Stokes-Einstein-Gleichung (1) bleibt bei konstantem hydrodynamischem Radius auch der Diffusionskoeffizient unverändert.

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r} \quad (1)$$

( $\eta$ : Viskosität des Lösemittels,  $r$ : hydrodynamischer Radius)

Als geeignete Ersatz-Ionen wurden trivalentes Gallium, Blei und Thallium gewählt. Die Diffusionskoeffizienten der verschiedenen Komplexe als Lösung in D<sub>2</sub>O wurden mit Hilfe von 2D DOSY (*diffusion ordered spectroscopy*) NMR Experimenten bestimmt. Die Signalabschwächung bei höheren  $b$ -Werten folgt dabei der Gleichung

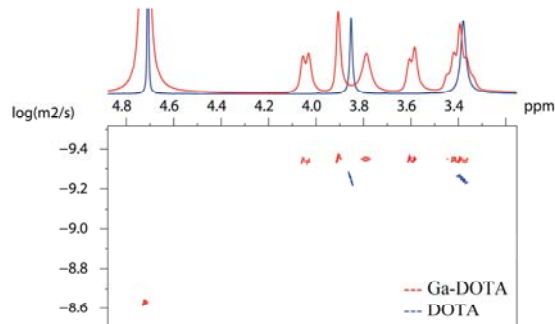
$$S = S_0 e^{-bD} \quad (2)$$

### Ergebnisse

Die <sup>1</sup>H NMR Spektroskopie an DOTA und den Metall-Komplexen zeigt deutlich, dass es durch die Aufnahme des Metall-Ions in den DOTA Komplex zu einer deutlichen Umstrukturierung des Komplexes und einer Aufspaltung der NMR Signale kommt (siehe beispielhaft Ga-DOTA in Abb. 1 oben).

Aus den Ergebnissen der 2D Diffusions-Spektroskopie (siehe Abb. 1 unten und Tab. 1) lässt sich außerdem erkennen, dass die Diffusions-Geschwindigkeit durch die

Komplexierung des Metalls nur leicht reduziert wird, obwohl dies sowohl die Struktur als auch Masse des Komplexes deutlich ändert.



**Abb. 1:**  $^1\text{H}$  NMR Spektren von Ga-DOTA und reinem DOTA (oben) und entsprechende  $^1\text{H}$  2D DOSY Spektren (unten)

Weiterhin stimmen die Diffusionskoeffizienten der Metall-DOTA Komplexe im Rahmen ihrer Fehler überein obwohl die Ionenradien der Metall-Ionen teils deutlich verschieden sind. Dies spricht dafür, dass die Annahme der hydrodynamischen Analogie dieser Komplexe zu Gd-DOTA erfüllt ist.

Molekül	D [ $10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ]
DOTA	5.65 (0.05)
Ga-DOTA	4.38 (0.04)
Pb-DOTA	4.41 (0.53)
Tl-DOTA	4.82 (0.58)

**Tab. 1:** Diffusionskoeffizienten für verschiedene Metall-DOTA Komplexe in  $\text{D}_2\text{O}$  bei  $37^\circ\text{C}$ . Die Fehler wurden aus den Fits von (2) an die Daten bestimmt.

Leider war es nicht möglich, die gezeigten Experimente in Blut zu wiederholen, da das  $^1\text{H}$  Hintergrundsignal des Blutes die niedrigen Signale der schwach konzentrierten Komplexe überdeckt. Durch die Korrektur der Lösemittelviskosität in (1) konnte aber dennoch

eine Abschätzung für den Diffusionskoeffizient in menschlichem Blutplasma getroffen werden ( $D_{\text{Blut, Ga-DOTA}} = 2,92 (0,25) 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ).

## Diskussion

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass durch die Substitution des paramagnetischen  $\text{Gd}^{3+}$  Ions mit  $\text{Ga}^{3+}$ ,  $\text{Pb}^{3+}$  und  $\text{Tl}^{3+}$  direkte NMR-Messungen der Chelatkomplexe möglich werden.

Durch die Korrektur der Lösungsmittelviskosität ließ sich mit Hilfe der Stokes-Einstein-Gleichung auch der Diffusionskoeffizient in Blut abschätzen. Eine direkte Messung zur Verifikation dieser Methode ist wünschenswert und bleibt das Thema zukünftiger Arbeiten.

Der in dieser Studie präzise gemessene Diffusionskoeffizient von Ga-DOTA in  $\text{D}_2\text{O}$  gilt aufgrund analoger hydrodynamischer Eigenschaften auch für das MR-Kontrastmittel Gd-DOTA. Die Ergebnisse sind von grundlegender Bedeutung für das Verständnis von Diffusionsvorgängen von Kontrastmitteln im Blut und Gewebe, beispielsweise bei der kontrastmittelgestützten MRT sowie der PET, bei der ebenfalls Chelatkomplexe zur Anwendung kommen.

## Referenzen

1. Graafen D et al, Quantitative myocardial perfusion magnetic resonance imaging: the impact of pulsatile flow on contrast agent bolus dispersion. *Phys Med Biol* 2011;56(16):5167-5185
2. Koh TS, et al, In vivo measurement of gadolinium diffusivity by dynamic contrast-enhanced MRI: A preclinical study of human xenografts. *Magn Reson Med* 2013;69(1):269-276



## Characterization of malignant and benign lesion with MR-DWI

Miriam Ariens<sup>1\*</sup>, Simone Schradang<sup>1</sup>, Burkhard Mädler<sup>2</sup>, Carsten Liess<sup>2</sup>, Kevin Strobel<sup>1</sup>, Christiane Kuhl<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Radiology, RWTH University Hospital Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup> Philips Healthcare, Hamburg, Germany

\*corresponding author

**Abstract:** Diffusion weighted imaging is an important image modality in cancer diagnosis for the characterisation of breast lesions. We analyzed 117 breast tumors from 112 cancer diagnosed women with a multiple b-value acquisition scheme. The results show that multiple b-values shows very low variance of the results and they are significantly different between malignant lesion, benign lesion and healthy glandular tissue. In conclusion, ADC maps can be used as a sensitive tool to detect and characterise tumors in the female's breast.

### Motivation

Because of its non-invasive nature and omission of ionizing radiation, Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an optimal method to characterise breast lesions (malignant or benign). In most cases a lesion can be detected by their T1-dynamic characteristics after Gadolinium contrast injection and their morphological characteristics in T2-weighted images [2]. Diffusion Weighted MRI (DWI) provides another good method to visualize lesions in the breast, due to the different molecular diffusion characteristics of water (Brownian motion) in abnormal tissue [7]. DWI is not only influenced by the random motion of water molecules but also affected by the structure of cellular tissue and the microcirculation of blood in the capillary network [1]. The quantitatively measured apparent diffusion coefficient (ADC) is influenced by the characteristics of the lesion and might therefore contain unique information about these abnormalities in the breast [11]. The basic idea of measuring the ADC value is that malignant lesions tend to lower the diffusion of water due to their extended cell proliferation characteristics in comparison with benign lesion [3]. Diffusion-weighted imaging (DWI) is usually performed with 2 b-values such as 0 and 1000 s/mm<sup>2</sup> in routine MRI protocols mainly to save examination time [1,3] but problematic due to Rician noise influence on the ADC-value at high b-values. To diminish this influence we propose a 4 b-value protocol (0,100,300,800) to calculate ADC-maps. Thereby the ADC-calculation leads to more robust and correct results with less variance.

A subtest for reproducibility of obtained ADC's with our sequence was done on two normal volunteers. The aim of our reproducibility test was twofold: first to obtain ADC-values over the entire healthy breast and its normal variations, secondly to establish how stable the quantities of ADC-values are over repeated measurements.

In others studies a high variation of ADC-values from benign and malignant breast lesions were shown [12]. We showed in our study that ADC's are indeed more confined depending on the type of lesion and significant difference between those types can be established. The aim of our study was to determine healthy, benign and malignant breast lesions based on their ADC values.

### Materials and Methods

#### Patients

Between September 2013 and April 2014, 112 women (age 55±12) underwent dynamic contrast enhanced MRI with additional diffusion weighted imaging at 1.5T (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with a 4-Channel breast coil. A total of 117 breast lesions were identified among all 112 patients. Lesions were classified based on histological results or typical benign imaging findings into malignant (n=92) and benign (n=23). Malignant lesions included invasive breast cancers (n=67) and ductal carcinoma in situ (DCIS) (n=25). Benign lesions were fibroadenomas (n=14) and focal adenosis (n=11).

Twelve patients had to be excluded from the study due to the following reasons: neoadjuvant chemotherapy n=4 and clips n=8. Five patients had more than one lesion in the breast, so all lesions which could select were measured and analyzed.

#### Image acquisition

Diffusion weighted imaging was performed with a single shot spin echo planar imaging sequence with b-factors 0,100,300,800 s/mm<sup>2</sup>; TR= 6256ms, TE= 74ms, flip angle 90°. The

number of slices (25-33) and size of the FOV (330mm x 330mm – 360mm-360mm) were adjusted according to the breast size. To define lesion location and geometry, additional MR-sequences from a routine clinical protocol were used: T2-weighted (T2w), dynamic contrast enhanced (DCE), T1-weighted (T1w) with Maximum Intensity Projection (MIP) reconstruction.

#### ROI selection and image analysis

The diffusion value was derived from the calculated ADC-map on the scanner's console. In this ADC map the lesion volume was drawn by a region of interest (ROI) using DynaCAD (InVivo, Gainesville, USA). To ensure reproducible and stable results, lesion size and location was matched with the identified lesion location from the T1W dynamic and T2W images (cf. fig. 1). The ROIs were selected and individually analysed by two independent, blinded operators.

#### Reproducibility and normal tissue characterization

For the reproducibility test, two volunteers with healthy breast tissue were scanned three times with a pause of 30 min in between. In all three tests the volunteer was newly positioned with the breast coil into the MR-scanner. Additionally, the same routine sequences as for the clinical study were used with the exception of Gadolinium administration. The sizes of the ROI were defined volunteer specific and usually covered the entire glandular tissue. Sizes of the ROI's were between 194-409 pixels. Normal ADC values were also obtained from these two and other 4 healthy volunteers scanned 14 times over a period of one month.

#### Statistical evaluation

All derived ADC-values were incorporated into an excel database sheet and subsequently mean values, standard deviation (std. deviation), coefficient of variation (CoV) calculated. Statistical t-test as well as all figures were done with excel too. CoV was calculated by the ratio of standard deviation to the mean value of all measurements. To test for statistical significant differences between the ADC-mean values of various patient groups a student's t-test was performed.

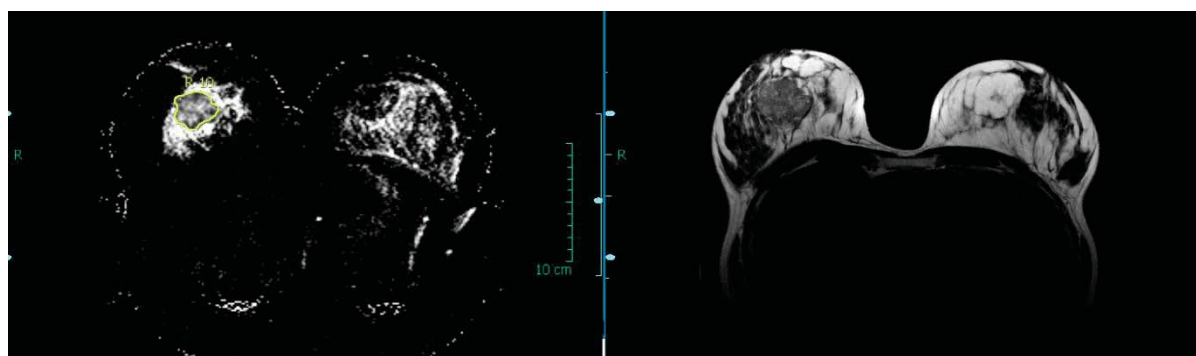


Figure 1: Pre-operative MRT in a 35 years old woman with invasive ductal carcinoma of the right breast. Left image shows the ADC-map with a strong reduction of diffusion and low ADC-values ( $1095 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) in the area of the breast cancer. The right image demonstrates the corresponding T2-weighted image which shows the breast cancer as an hyperintens lobulated mass.

## Results

The reproducibility test resulted in mean ADC values of ( $1835 \times 10^{-6} \pm 63$ ) and ( $1780 \times 10^{-6} \pm 37$ )  $\text{mm}^2/\text{s}$ , respectively for the two volunteers. The coefficients of variation (CoV) of the three longitudinal tests are 0.03 from volunteer 1 and 0.02 from volunteer 2, respectively.

Table 1 summarises the quantitative parameters (mean ADC, sdev, ROI-size, min and max-ADC values) of all malignant lesions (invasiv carcinoma and DCIS) and benign lesions (adenosis and fibroadenoma) as well

as the quantitative parameters of the healthy breast tissue.

In figure 2 the averaged ADC's of malignant lesions, benign lesions, healthy glandular tissue from all patients and normal controls are shown.

Malignant lesions (invasives carcinom and DCIS) have the lowest ADC value of ( $1008 \times 10^{-6} \pm 233$ )  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Benign(fibroadenoma and adenosis) have an ADC value of ( $1102 \times 10^{-6} \pm 198$ )  $\text{mm}^2/\text{s}$ , and the healthy glandular tissue of ( $1764 \times 10^{-6} \pm 81$ )  $\text{mm}^2/\text{s}$ .

Significant differences between the ADC-values were found between the following

lesions (table 2): benign lesions vs. healthy tissue; malignant vs. healthy tissue, and

malignant vs. benign tumors.

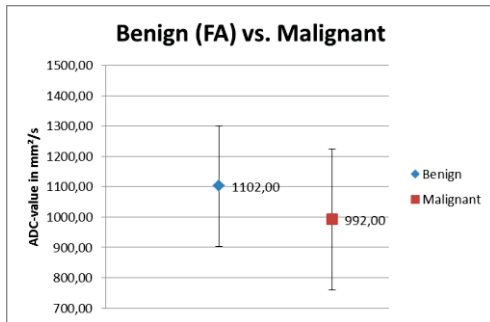


Figure 2 shows mean ADC of all benign lesion versus all malignant lesion and healthy glandular tissue.

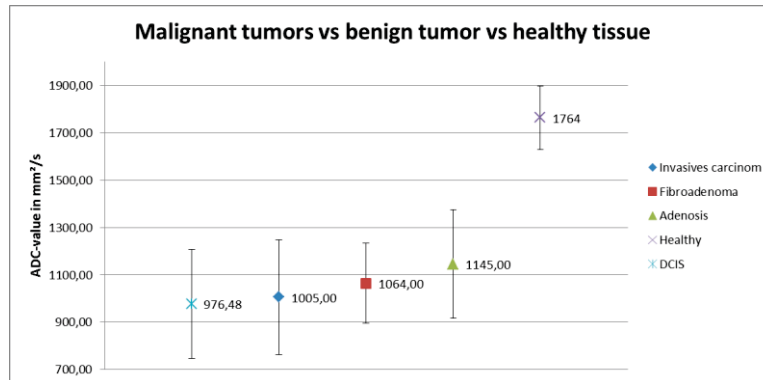


Figure 3: ADC values of malignant vs. benign lesions and healthy tissue

	Adenosis (benign)	Fibroadenoma (benign)	Invasive carcinoma (malignant)	DCIS (malignant)	Healthy tissue
Mean ADC value x 10 <sup>-6</sup> s/mm <sup>2</sup>	1158	1063	1019	976	1782
Std. deviation	229	170	243	230	106
Max	1605	1612	1943	1896	2507
Min	721	375,36	230	158	626
ROI in pixel	21	39,57	138	180	914
ROI in cm <sup>2</sup>	0,46	0,88	3	3,9	19,5
n lesion	11	14	67	25	6 (14)*

Table 1: ADC-values for invasive cancer, DCIS, adenosis, fibroadenoma and healthy tissue in mm<sup>2</sup>/s. \* For the healthy tissue only 6 probands were measured, but in total 14 scans were done.

	Benign n=23	Malignant n=96	Healthy n=2 (17)*	Invasive carcinoma n=67	DCIS n=25	Adenosis n=11	Fibroadenoma n=14
Benign	-	0,03	9,31x10 <sup>-10</sup>	0,08456	0,04766	-	-
Malignant	0,03	-	7,14x10 <sup>-15</sup>	-	-	0,0412	0,283
Healthy	9,31x10 <sup>-10</sup>	7,14x10 <sup>-15</sup>	-	8,39x10 <sup>-13</sup>	2,66x10 <sup>-10</sup>	2,90x10 <sup>-6</sup>	6,58x10 <sup>-9</sup>
Carcinoma	0,08456	-	8,39x10 <sup>-13</sup>	-	0,61	0,0776	0,4053
DCIS	0,04766	-	2,66x10 <sup>-10</sup>	0,61	-	0,0496	0,23307
Adenosis	-	0,0412	2,90x10 <sup>-6</sup>	0,0776	0,0496	-	0,33002
Fibro	-	0,283	6,58x10 <sup>-9</sup>	0,4053	0,23307	0,33002	-

Table 2: T-test p-values (marked values are p<0.05) between different lesion types.

## Discussion

ADC-values of different breast tumours and healthy glandular tissue were compared and

significantly differences were found in our study between malignant and benign breast lesions (p-value 0.03). In addition our data show that malignant and benign solid masses as invasive breast cancers and fibroadenomas

shows differences in ADC-values. Therefore DWI using 4-b-values seems to help to distinguish between the invasive breast cancer and fibroadenomas, which sometimes is difficult or impossible with morphologic imaging and perfusion alone.

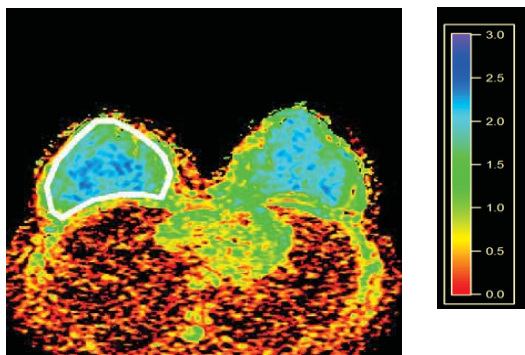
The same could be observed for the differentiation between DCIS and adenosis. Also for these two groups a significant difference in ADC-values was present in our study. Accordingly DWI seems to help in the differentiation between focal DCIS and adenosis.

Other studies already reported that malignant and benign lesion can be separated. But only a few studies achieved such low variance that significant differences between all those mentioned lesion types can be estimated.

Our ADC values are more confined compared to other publications. One reason is very likely the use of 4 b-values, rather than the conventional 2 b-value scheme. The calculated ADC-map does generally shown more details and values are more robust at low signal-to-noise level. Therefore we strongly urge the use of high number of b-value DWI acquisition protocols.

Another reason can be the ideal conditions of the sequence and MR-Scanner we used. To test these conditions the reproducibility test was done. Excellent results of a CoV from 0.02 and 0.03 proof that our diffusion values are highly reproducible.

In our study ADCs of normal tissue are significantly larger than any other classification type. This is really important for the differentiation between tumour and healthy tissue. On the other side we have to mention here that the variability of ADC-values from normal glandular tissue is quite extensive as can be seen in fig. 5 from a normal control's ADC-map.



Mean	min	max	points	sdev
1801	0	2499	3102	387

Fig.4: ADC-map of a healthy control. The table summarizes the values from the ROI depicted as a white solid line in the left breast.

If one uses a large ROI that also contains peripheral tissue (adipose tissue, muscle etc.) the ADC is usually lower than in the central part of the breast close to the mammary gland ducts (light blue regions in fig.4). Women have totally different amount of glandular tissue in their breast (dense breast or fatty breast). This value of healthy tissue can also vary through the volume of glandular tissue in the breast [15].

We found varying ADC-values of healthy breast tissue between  $1.5$  and  $2.8 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  depending on size of the breasts, age of control subject and coverage of ROI [15]. In the literature we found similar high values [9,10] with  $2.09 \text{ mm}^2/\text{s}$  (2 b-values) [9] and  $2.01 \text{ mm}^2/\text{s}$  [10]. Although other studies reported much lower ADCs (4 b-values) [6] for healthy breast tissue  $1.46 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  we interpret this mainly due to the lag of an adequate sequences with sufficient enough b-values to avoid excessive ADC-weighting at high b-values (Rice noise).

The low number of found adenosis and fibroadenoma might be due to the typical small size of these lesions (cf. table 2) which makes them difficult to detect and characterize in the ADC-map. To obtain an accountable number of pixels, the lesion cannot too small. Nevertheless, the ADC-values are significantly lower than normal tissue but still significantly higher than malignant tissue.

Lesions which have already a relative good contrast due to their properties (see figure 3) can be well detected and characterized with DCE-imaging and T2W-sequences. But lesions that are not easy to identify on conventional scans are mostly not distinguishable in DWI too, or they are too small to be evaluated.

Several patients had to be excluded from the study because of neoadjuvante chemotherapy or surgical clips. If a patient with benign lesions underwent successful chemotherapy treatment, those lesion return into their normal healthy structure with their ADC-values increasing to normal. Clips are made from metal and usually cause large in homogeneities of the MR-scanner's B<sub>0</sub>-field. Due to these artefacts we did not evaluate ADC-maps from such patients.

### Conclusion

Several studies were published about the use and diagnostic advantages of diffusion ADC values in detecting and characterization of breast tumour lesions [3,6,9,10,11,12,13]. In those papers often a huge variation of results

is given and therefore no or less significant results were reported.

We found, however, strong significant differences between malignant breast and benign breast lesions as well as between healthy lesions. Our results have a lower variance and show more stability than literature values. That is why we recommend a 4 or more b-value DWI sequence as the method of choice for the better characterization of breast lesion types.

In conjunction with other routine sequences, measuring and interpreting ADC-values from DWI can be a useful addition to confirm and/or manifest the findings of the radiologists. Therefore they provide a valuable diagnostic tool.

### References

1. Lin et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) in evaluation of breast lesions: comparison with conventional DWI. *European Journal of Radiologie* 82 (2013) e782-e789
2. Thomassin-Naggara et al. How to measure breast cancer tumoral size at MR imaging?. *European Journal of Radiology* 82 (2013) e790-e800
3. Su Kyung et al. Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic Magnetic Resonance Imaging Findings with prognostic factors of magnetic resonance Imaging. 33:102-109 (2011)
4. Guray M et al. Benign Breast diseases: Classification, diagnosis and management; *the oncologist* 2006; 11:435-449
5. Jensen RA et al. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989; 64:1977-1983
6. O'Flynn E AM et al. Diffusion weighted imaging of the normal breast: reproducibility of apparent diffusion coefficient measurement and variation with menstrual cycle and menopause status; *Eur. Radiolo* (2012) 22: 1512-1518
7. Kuhl CK et al. Concepts for differential diagnosis in breast MR imaging; *magn. Reson Imaging*. 2006, *Clin N Am* 14; 305-328
8. Patridge et al. Menstrual cycle variation of apparent diffusion coefficient measured in the normal breast using MRI. *J magn reson Imaging* 2001; 14:433-438
9. Woodhams et al. Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J comput Assist Tomogr* 2005; 29: 644-649
10. Yoshikawa et al. Comparison of breast cancer detection by diffusion weighted magnetic resonance imaging and mammography. *Radiat Med* 2007; 25:218-223
11. O'Flynn E AM et al. Diffusion-weighted Imaging of the high-risk breast: Apparent Diffusion coefficient values and their relationship to breast density. *Journal of magnetic resonance imaging* 39: 805-811; 2014
12. Hirano, Maki et al. Diffusion weighted Imaging of breast Masses: Comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient Parameter; *AJR*: 198, March 2012
13. Kamitani, Takeshi; Correlations between apparent diffusion coefficient values and prognostic factors of breast cancer; *magn Reson med Sci*; Vol.12, No.3 pp.193-199, 2013
14. Kinkel, K et al. Dynamic high-spatial-resolution MR imaging of suspicious breast lesions: diagnostic criteria and interobserver variability. *AJR* 2000; 175: 35-43
15. Ariens, Miriam et al. A metric to ensure high image quality in parallel breast MR imaging, in press, *Biomedical Engineering* 2014



## CPMG-Relaxationsrate in Skelettmuskelgewebe

F. T. Kurz,<sup>1\*</sup> S. Heiland,<sup>1</sup> M. Bendszus,<sup>1</sup> H.-P. Schlemmer<sup>2</sup> und C.H. Ziener<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland.

<sup>2</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum, E010 Radiologie, Heidelberg, Deutschland.

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

**Abstract:** Skeletal muscle capillaries are considered in a simple model geometry for a weak field approximation that includes diffusion effects. Eventually, the CPMG relaxation rate is derived in dependence of CPMG inter-echo time, local blood volume fraction, diffusion coefficient, capillary radius and local susceptibility difference. Model results might be used to study changes in the capillary organization through denervation or micro-circulatory remodeling in muscle tissue.

**Zusammenfassung:** Die Untersuchung kapillärer Netzwerke erfolgt basierend auf einer einfachen Modellgeometrie innerhalb einer „weak field“ Näherung. Die CPMG Relaxationsrate wird schließlich in Abhängigkeit von CPMG Inter-Echo-Zeit, lokaler Blutvolumenkonzentration, Diffusionskoeffizient, Kapillarradius und lokaler Suszeptibilitätsdifferenz hergeleitet. Die Ergebnisse aus der Modellrechnung können zur Untersuchung der kapillären Organisation bei Denervierung oder mikrovaskulärem Remodeling in Muskelgewebe benutzt werden.

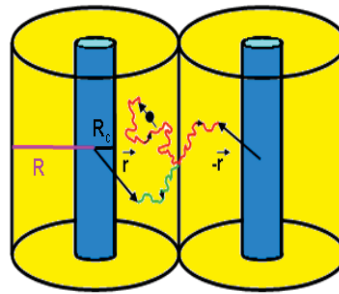
### Motivation

Muskelfasern in Skelettmuskelgewebe verlaufen sehr regelmäßig parallel zueinander und besitzen eine dichte Kapillarisation, um den Bluttransport bei z.B. gesteigerter Muskelaktivität zu gewährleisten [1]. Mikrovaskuläres Remodeling durch pathologische oder altersbedingte Prozesse ist in der MR-Bildgebung aufgrund technischer Limitationen jedoch in der Regel nicht räumlich auflösbar. Kapillaren können als zylindrische Gefäße angenommen werden, die aufgrund der Blutzellen, die paramagnetisches Deoxyhämoglobin enthalten, eine Suszeptibilitätsdifferenz  $\Delta\chi$  zum umgebenden Gewebe erzeugen [2]. Die Präzession von nuklearen Spins ist durch die dadurch entstehende lokale Magnetfeld-Inhomogenität beeinflusst, die als ein magnetisches Dipolfeld modelliert werden kann. Eine Refokussierung der Dephasierung durch Spin-Echos der korrespondierenden transversen Magnetisierung kann ist aber nur teilweise möglich, wenn Diffusionseffekte nicht vernachlässigbar sind.

Die „weak field“ Näherung von Jensen und Chandra [3] kann angewendet werden, da die lokalen perivaskulären Resonanzfrequenzen schwach sind im Vergleich zu denen, die durch die diffusionsbedingte translationale Bewegung von Spins entstehen. Die Näherung erlaubt die Bestimmung der Relaxationsrate in Abhängigkeit von der Inter-Echo-Zeit und u.a. von Blutvolumenkonzentration, Kapillarradius und Diffusionskoeffizient.

### Material und Methoden

Im Krogh'schen Kapillarmodell [4] kann die Betrachtung einer Gruppe von Kapillaren auf die Betrachtung einer Einheitskapillare mit Radius  $R_C$  innerhalb eines Dephasierungszylinders mit Radius  $R$  reduziert werden. Dies ist schematisch in Abb. 1 illustriert. Es wird dabei angenommen, dass der Rand der Kapillare undurchlässig für die sie umgebenden Protonen ist und das deren Diffusion innerhalb des Dephasierungszylinders nicht durch Membranen oder ähnliche Hindernisse beeinflusst wird.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung von zwei parallelen Kapillaren mit umgebenden Dephasierungszylindern (gelb) und korrespondierender Bewegung eines  $^1\text{H}$  Spins (rot), die ersetzt wird durch eine randreflektierte Bewegung (rot-grün in der linken Kapillare).

Die lokale Blutvolumenkonzentration ist  $\eta = R_C^2/R^2$  und die lokale Resonanzfrequenz

$$\omega(r, \phi) = \delta\omega \frac{R_C^2}{r^2} \cos(2\phi)$$

wird durch ein Dipolfeld beschrieben. Die CPMG Relaxationsrate kann dann in der „weak field“ Näherung mithilfe einer Frequenz-Autokorrelationsfunktion  $K(t)$  angegeben werden [3]. Über die Spektralzerlegung

$$K(t) = \delta\omega^2 \sum_{n=1}^{\infty} F_n^2 e^{-\kappa_n^2 \frac{t}{\tau}}$$

mit den Eigenwerten  $\kappa_n$  als Lösung von

$$J_2'(\kappa_n)Y_2'\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt{\eta}}\right) = J_2'\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt{\eta}}\right)Y_2'(\kappa_n)$$

und den Entwicklungskoeffizienten

$$F_n^2 = \frac{8}{1-\eta} \frac{1}{\kappa_n^2} \frac{[\sqrt{\eta}J_2'\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt{\eta}}\right) - \eta^2 J_2'(\kappa_n)]^2}{[4 - \kappa_n^2] \left[J_2'\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt{\eta}}\right)\right]^2 + [\kappa_n^2 - 4\eta] [J_2'(\kappa_n)]^2}$$

ergibt sich ein Ausdruck für die CPMG Relaxationsrate in Abhängigkeit von der Inter-Echo-Zeit  $\tau_{180}$

$$\frac{\Delta R_2}{\tau \delta \omega^2} = \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{[2m+1]^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{F_n^2 \kappa_n^2}{\kappa_n^4 + [\pi(2m+1)\tau/\tau_{180}]^2} \quad (1)$$

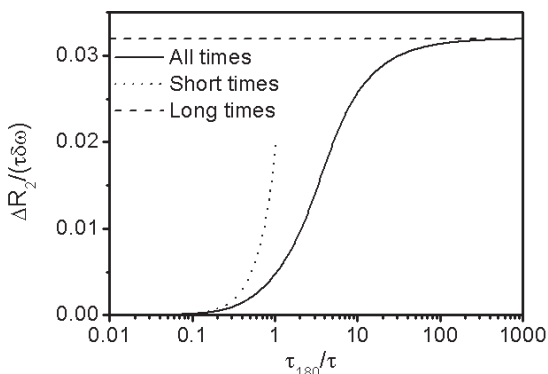
wobei  $\tau = R_c^2/D$  die charakteristische Zeit ist und  $D$  der Diffusionskoeffizient.

### Ergebnisse

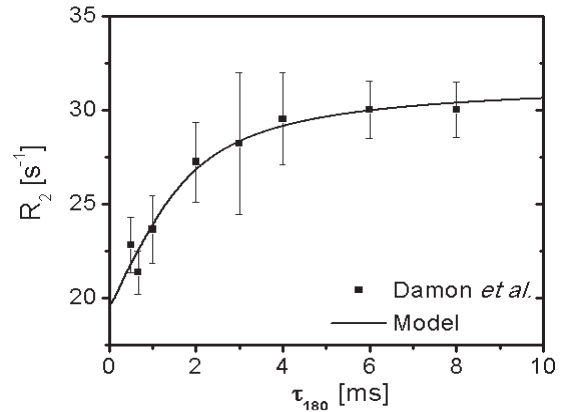
Eine Visualisierung der Relaxationsrate nach Gl. (1) ist in Abb. 2 gegeben. Für experimentell gemessene Relaxationsraten  $R_2$  gilt  $R_2 = R_{2,0} + \Delta R_2$  mit intrinsischer Relaxationsrate  $R_{2,0}$ . In Abb. 3 werden experimentelle Werte für exzidierte Plantarismuskeln von Sprague-Dawley Ratten [5] mit Modellwerten angenähert. Bei einer typischen Diffusion von  $D = 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  ergibt sich dann ein Kapillarradius von  $R_c = 0.92 \mu\text{m}$  (Literaturwert:  $R_c = 1.5 - 2.5 \mu\text{m}$  [6]) und die Suszeptibilitätsdifferenz folgt als  $\Delta\chi = 4\pi \times 0.12 \text{ ppm}$  (Literaturwert:  $\Delta\chi = 4\pi \times 0.18 \text{ ppm}$  [7]).

### Diskussion

Die geringe Abweichung von den Literaturwerten wird durch den bei der *ex vivo* Messung bedingten Blutverlust erklärt [8]. Beiträge von extravaskulärem Gewebe zum BOLD Effekt sind dagegen vernachlässigbar [9]. Über die Messung von Relaxationsraten besteht somit die Möglichkeit, das vaskuläre Remodeling *in vivo* zu quantifizieren.



**Abb. 2:** CPMG Relaxationsrate  $\Delta R_2$  in Abhängigkeit von Inter-Echo-Zeit  $\tau_{180}$  nach Gl. (1) und Näherungen für kurze und lange Zeiten  $\tau_{180}$  (gepunktete und gestrichelte Kurve) für  $\eta = 0.1$ .



**Abb. 3:** Experimentelle Werte für die CPMG Relaxationsrate  $R_2$  in Abhängigkeit von der Inter-Echo-Zeit  $\tau_{180}$  bei Sprague-Dawley-Ratten [5]. Die durchgezogene Kurve ist der resultierende Fit an Gl. (1) für  $\eta = 0.1$ . Die sich ergebenden Werte sind dann  $R_{2,0} = 19.67 \text{ s}^{-1}$ ,  $\delta\omega = 941.58 \text{ s}^{-1}$  und  $\tau = 0.42 \text{ ms}$ .

### Zusammenfassung

Ausgehend von einem einfachen Modell für Kapillaren in Skelettmuskelgewebe wurde ein Zusammenhang zwischen der CPMG Relaxationsrate, der Inter-Echo-Zeit, dem lokalen Gefäßdurchmesser, der lokalen Blutvolumenkonzentration und Diffusion gefunden.

### Referenzen

- [1] O. Hudlicka. Development and adaptability of microvasculature in skeletal muscle. *J Exp Biol* 1985;115:215-228.
- [2] Ogawa S. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(24):9868-72.
- [3] Jensen J.H. et al. NMR relaxation in tissues with weak magnetic inhomogeneities. *Magn Reson Med* 2000;44: 144-156.
- [4] Krogh A. The supply of oxygen to the tissues and the regulation of the capillary circulation. *J. Physiol. (London)* 1919;52:457-474.
- [5] Damon B.M. et al.  $R_2$  and chemical exchange in isolated mammalian muscle. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*. 2002;48:97-104.
- [6] Sexton W.L. et al. Influence of endurance exercise training on distribution of vascular adaptations in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1994;266:H483-H490.
- [7] Haacke E.M. et al. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Wiley, New York, 1999.
- [8] Kroeker R.M. et al. In vivo measurements of NMR relaxation times. *Magn Reson Med*. 1985;2:1-13.
- [9] Sanchez O.A. et al. Absence of a significant extravascular contribution to the skeletal muscle BOLD effect at 3T. *Magn Reson Med*. 2010;64:527-535.



## Simulation Analysis of CMRO<sub>2</sub> Quantification with Direct <sup>17</sup>O MRI: Influence of SNR and Readout Bandwidth in the Presence of Fast T<sub>2</sub>\* Decay

Dmitry Kurzhunov<sup>1\*</sup>, Robert Borowiak<sup>1,2,3</sup>, Philipp Wagner<sup>1</sup>, Jürgen Hennig<sup>1</sup>, und Michael Bock<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics, Department of Radiology, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>2</sup> German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

<sup>3</sup> German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany

\* dmitry.kurzhunov@uniklinik-freiburg.de, Breisacher Str. 60a, 79106 Freiburg

**Abstract:** This work presents an analytical 3D MRI phantom in the Fourier domain consisting of cylinders of different sizes, locations and signal intensities. The analytic phantom allows calculating the k-space signal without the need for interpolation in the Fourier domain, and thus enables various tests of the influence of acquisition parameters on the image reconstruction, and subsequent data analysis. As an example, the effects of readout bandwidth (BW) and SNR are investigated in a dynamic <sup>17</sup>O MRI experiment after inhalation of <sup>17</sup>O-enriched gas to study the metabolic rate of oxygen consumption (CMRO<sub>2</sub>).

**Zusammenfassung:** Diese Arbeit stellt ein analytisches 3D MR Phantom in der Fourierdomäne vor, das aus Zylindern verschiedener Größen, Positionen und Signalintensitäten besteht. Das analytische Phantom erlaubt es, das k-Raumsignal ohne Interpolation in der Fourierdomäne zu berechnen, und ermöglicht damit verschiedene Tests der Einflüsse der Akquisitionsparameter auf die Bildrekonstruktion und die nachfolgende Datenanalyse. Am Beispiel der Bandbreite und des SNRs werden die Einflüsse auf die Quantifizierung von CMRO<sub>2</sub> in einem dynamischen <sup>17</sup>O MR Experiment nach Inhalation von <sup>17</sup>O-angereichertem Gas untersucht.

### Motivation

Abnormalities in brain metabolism are found in various diseases: tumors, cerebrovascular diseases and neurodegenerative diseases, such as Parkinson's, Alzheimer's and Huntington's. A useful biomarker of the metabolic brain activity is the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO<sub>2</sub>). Clinically, CMRO<sub>2</sub> is quantified with positron emission tomography (PET) using radioactively-labelled <sup>15</sup>O. Unfortunately, <sup>15</sup>O-PET is difficult to perform, because the procedure exposes the patient to ionizing radiation, and the short half-life of <sup>15</sup>O (about 2 ms) requires on-site isotope production with a cyclotron. Thus, it is available only in few academic centers. An alternative to <sup>15</sup>O-PET are direct or indirect <sup>17</sup>O MRI methods.

In direct <sup>17</sup>O MRI studies the signal of the spin-5/2 nucleus <sup>17</sup>O is detected after the administration of a <sup>17</sup>O bolus, whereas in indirect measurements the (typically weak) influence on the proton signal is exploited. So far, <sup>17</sup>O MRI has been tested on animals, or at ultra-high fields in humans ( $B_0 \geq 7T$ ). The ultimate goal, however, is CMRO<sub>2</sub> quantification in humans using field strengths available in clinical routine ( $B_0 \leq 3T$ ) [1].

Direct <sup>17</sup>O MRI at 3 T is challenging due to the low SNR. For that purpose, the influence of all acquisition parameters on the image reconstruction and the subsequent data analysis are required to determine optimal imaging parameters and readout schemes. In this work an analytical 3D MRI phantom in the Fourier domain is presented, and the phantom is used to study the influence of SNR and BW on the precision of CMRO<sub>2</sub> quantification in a typical direct <sup>17</sup>O MRI measurement.

### Materials and Methods

The 3D analytical MRI phantom in the Fourier domain is constructed of cylinders of different sizes, locations and signal intensities. The k-space representation of a cylinder can be calculated analytically [2]:

$$S_{cyl}(A_i, l_i, r_i; \mathbf{k}) = A_i \text{sinc}(2\pi k_z l_i) \frac{I_1(2\pi r_i \sqrt{k_x^2 + k_y^2})}{2\pi r_i \sqrt{k_x^2 + k_y^2}} \quad (1)$$

where  $I_i$  is the Bessel function of the first kind, and  $A_i$ ,  $l_i$  and  $r_i$  are the intensity, length and radius, correspondingly. The k-space signal of the 3D phantom with  $N_{cyl}$  cylinders is then:

$$S(\mathbf{k}, t) = \sum_{i=1}^{N_{cyl}} S_{cyl}(A_i, l_i, r_i; \mathbf{k}) e^{-\varphi_i} a_i(t) e^{-t/T_2^*}, \quad (2)$$

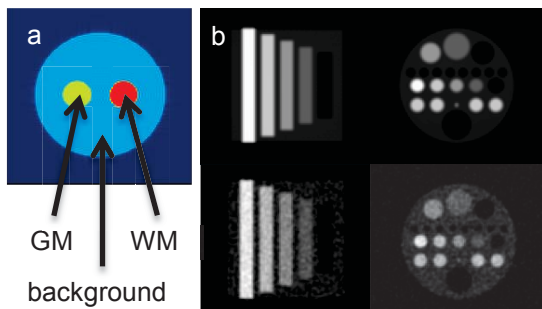
where  $\varphi_i = -2\pi i(k_x \Delta x_i + k_y \Delta y_i + k_z \Delta z_i)$  a is phase factor, which defines the position of the cylinder,  $e^{-t/T_2^*} = e^{-(TE+t')/T_2^*}$  represents  $T_2^*$  relaxation during the signal acquisition ( $t' = 0 \dots TA$ ,  $TA = 1/BW$ ), and  $a_i(t)$  describes the concentration-time curve of the <sup>17</sup>O signal before, during and after administration of the <sup>17</sup>O tracer.

Next, normally distributed noise is added to Eq. (2):

$$S_{Real}(\mathbf{k}, t) = S(\mathbf{k}, t) + A_N(randn + i \cdot randn), (3)$$

where  $A_N$  is the noise amplitude, which defines  $SNR = 0.667 \text{ abs}(S(\mathbf{k}, t)) / A_N$ .

Dynamic signal changes in white (WM) and gray (GM) brain matter are simulated in a simplified phantom (Fig. 1a) for a 4-phase model, which consist of baseline, inhalation of <sup>17</sup>O-enriched gas, re-breathing and wash-out phases [3]. CMRO<sub>2</sub> value of 1,65 μmol/g<sub>tissue</sub>/min, the rate constants reflecting loss ( $R_L = 0,26$  μmol/g<sub>tissue</sub>/min) and uptake ( $R_G = 0,19$  μmol/g<sub>tissue</sub>/min) of H<sub>2</sub><sup>17</sup>O in GM are taken from [3]. K-space values are calculated for a radial image acquisition with the following parameters: 3D radial sampling, 10.000 spokes, 128 points per spoke, oversampling 2, Kaiser-Bessel gridding ( $W = 3$ ), 128x128x128 matrix, Hanning filter. Signal-time curves of the two samples are normalized to baseline, and a fit to a 4-phase model is performed to extract CMRO<sub>2</sub> to allow for a direct comparison of the theoretical input value with the reconstructed output.



**Fig. 19. a:** Simplified phantom for investigation of the dynamic <sup>17</sup>O MRI experiment. **b:** Simulated analytical 3D MRI phantom without noise (upper row) and with SNR = 6.5 (lower row).

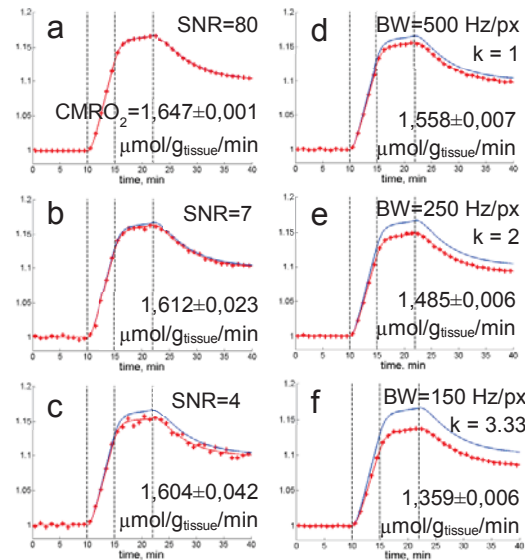
## Results

In Fig. 1b an example of a complex numerical phantom is shown to demonstrate the versatility of the simulation approach. In Figs. 2a-c the effect of noise on the signal-time curves in the simplified phantom (Fig. 1a) is seen. In Figs. 2d-f the influence of BW on the precision of CMRO<sub>2</sub> quantification in the presence of T<sub>2</sub><sup>\*</sup> relaxation by SNR=12 is shown. Simulated signal-time curves preserve the shape of  $a_i(t)$ , but signal intensities and CMRO<sub>2</sub> values are increasingly underestimated with decreasing SNR and BW. In WM similar results are seen.

## Discussion

From the results of the simulation it can be seen, that an image SNR of 7 is sufficient to achieve a relative CMRO<sub>2</sub> precision of 2,5%. The simulations also show that for the selected parameter range the BW has the stronger influence on the CMRO<sub>2</sub> precision. Assuming an SNR = 12 and T<sub>2</sub><sup>\*</sup> = 2 ms [1], a 10% precision can be achieved with a BW = 250 Hz/px ( $k = 2$ ).

In a <sup>17</sup>O MRI experiment BW > 250 Hz/px are not favorable due to very low natural sensitivity of <sup>17</sup>O and since SNR is, in reality, dependent on the BW ( $SNR \sim 1/\sqrt{BW}$ ). Thus, correction of the experimental signal-time curves based on the simulations might be needed. The effect of T<sub>2</sub><sup>\*</sup> decay (blurring) can be further decreased with density adaptation [2], which is currently under investigation.



**Fig. 2:** Simulated signal in GM and its fit to a 4-phase model (red) without T<sub>2</sub><sup>\*</sup> decay at varying SNR (a-c); and SNR = 12, T<sub>2</sub><sup>\*</sup> = 2 ms, TE = 0.52 ms with varying BW (d-f).  $k = TA / T_2^*$ . Input signal-time curves of  $a_i(t)$  are shown in blue.

## Conclusion and Outlook

A framework using an analytical 3D MRI phantom in the Fourier domain is presented for the simulation of the dynamic <sup>17</sup>O MRI experiments. As an example, the influence of SNR and BW on the precision of CMRO<sub>2</sub> quantification is shown and minimal SNR and BW are proposed. The influences of other acquisition parameters are currently investigated to determine the optimal imaging parameters as well as corrections schemes.

## References

1. Borowiak R, Groebner J, Haas M, Hennig J and Bock M. Direct cerebral and cardiac <sup>17</sup>O-MRI at 3 Tesla: Initial results at natural abundance. *Magn Reson Mater Phys.* 2014;27:95-99.
2. Nagel AM, Laun FB, Weber MA, Matthias C, Semmler W and Schad LR. Sodium MRI using a density adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med.* 2009;62:1565-73.
3. Hoffmann SH. Lokalisierte Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO<sub>2</sub>) mit der <sup>17</sup>O-Magnetresonanztomographie. Dissertation. Universität Heidelberg. 2009.

# Theoretisches Modell der Single Spin-Echo Relaxationszeit für sphärische magnetische Objekte

F. T. Kurz<sup>1\*</sup>, T. Kampf<sup>2</sup>, S. Heiland<sup>1</sup>, M. Bendszus<sup>1</sup>, H.-P. Schlemmer<sup>3</sup> and C. H. Ziener<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Abteilung für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup>Experimentelle Physik 5, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>3</sup>Abteilung für Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Deutschland

## Abstract

Für eine genaue Bestimmung mikroskopischer magnetischer Partikelagglomerationen z.B. in Form von Eisenoxidablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen benötigt man eine detaillierte Kenntnis der Mikrostrukturparameter und Relaxationszeiten. In einem externen magnetischen Feld generieren solche Störobjekte ein magnetisches Dipolfeld, dessen Spin-Echo Formation über die Analyse des Spin-Diffusionsprozesses im Dephasierungsvolumen untersucht werden kann. Die Single Spin-Echo (SSE) Relaxationszeit kann über folgende Parameter charakterisiert werden: magnetische Partikelkonzentration und -größe, Gewebdiffusionskoeffizient und lokale magnetische Suszeptibilitätseigenschaften. In der vorliegenden Arbeit wird ein Ausdruck für die SSE-Relaxationszeit hergeleitet, der über den kompletten Dynamikbereich gilt ohne a-priori Informationen über das zugrundeliegende Diffusionsregime. Die Ergebnisse stimmen gut mit experimentellen und vorhergehenden theoretischen Ergebnissen überein. Mit dem Modell lassen sich pathologische Vorgänge z.B. in kardio- und cerebrovaskulären, sowie neurodegenerativen Erkrankungen quantifizieren.

## Einleitung

Die MR-Bildgebung von magnetisch markierten Zellen gewinnt zunehmend an Relevanz in der Diagnostik von kardio- und cerebrovaskulären Erkrankungen (1, 2). Zum Beispiel ist die Quantifizierung von Makrophagen innerhalb eines atherosklerotischen Plaques mit dem Ausmaß der lokalen vaskulären Entzündungsreaktion korreliert und deshalb ein Risikoindikator für einen bevorstehenden Herzinfarkt. Außerdem hat man mit dem Tracking von magnetisch markierten Zellen ein exzellentes Werkzeug zur Evaluierung von Stammzelltherapien (3). Die Phagozytose von magnetisch markierten Partikeln, z.B. ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO), generiert eine lokale Suszeptibilitätsdifferenz zum umgebenden Gewebe. Ebenso verhält es sich bei der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI) von neurodegenerativen Erkrankungen bei denen kleinere Eisenablagerungen einen lokalen Suszeptibilitätsgradienten erzeugen (4). Die räumliche Auflösung in der MR-Bildgebung ist in der Regel zu gering, um sehr kleine magnetische Störkörper abzubilden. In Anwesenheit eines äußeren magnetischen Feldes führen sie zu einer beschleunigten Spin-Dephasierung und beeinflussen so das messbare MR-Signal in charakteristischer Weise. Ähnlich verhält es sich beim BOLD-Effekt in der funktionellen MR-Bildgebung (5), bei welchem deoxygenierte rote Blutzellen eine Suszeptibilitätsdifferenz zwischen blutgefüllten Gefäßen und dem umgebenden Interstitium erzeugen. Dies hat wiederum einen Effekt auf die SSE- und GRE-Relaxationszeiten  $T_2$  respektive  $T_2^*$  und lässt sich nutzen, um die relevanten Mikrostrukturparameter zu quantifizieren. In einer richtungsweisenden Arbeit der MR-Physik haben Weisskoff *et al.* die Größenabhängigkeit von Suszeptibilitäts-induzierter Relaxation für kugelförmige paramagnetische Objekte untersucht und festgestellt, dass es eine maximale Spin-Echo Relaxationsrate nur für eine limitierte Anzahl von Radien gibt (6). Weitere Arbeiten für GRE-

Relaxationsraten zeigten aber, dass Relaxationsraten für große Radien ein Plateau erreichen (Abb. 9 in (7)). Auch Yung hat experimentell die Relaxationsrate von ferromagnetischen kugelförmigen Objekten untersucht (8) und gleichzeitig ein empirisches Parameter-abhängiges Modell für die SSE-Relaxationsrate entwickelt, welches mit seinen eigenen Daten und denen von Weisskoff hervorragend übereinstimmt. Weiter haben Vuong *et al.* ein empirisches Modell für sphärische superparamagnetische Aggregate entwickelt, das auf Monte-Carlo-Simulationen basiert und welches eine ähnliche Radius-Abhängigkeit der Relaxationsraten zeigt (9).

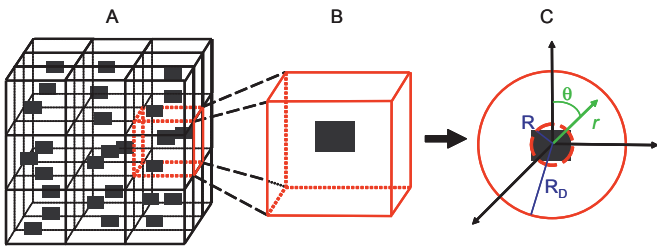
Im allgemeinen beinhaltet die Dephasierung von Spins im externen magnetischen Feld eine kohärente Komponente, die mit den variierenden lokalen Larmor-Frequenzen assoziiert ist:  $\omega(\mathbf{r}) = \gamma B(\mathbf{r})$  ( $\gamma$  ist das gyromagnetische Verhältnis für Protonen und  $B(\mathbf{r})$  ist das äußere Magnetfeld) und eine inkohärente Komponente, die aus der stochastischen Phasenmodulation resultiert, die aus den diffusiven Prozessen innerhalb des Dephasierungsvolumens hervorgehen. Die letzteren sind durch die Korrelationszeit  $\tau$  charakterisiert, die vom Diffusionskoeffizienten  $D$  und der Form der lokalen Larmor-Frequenz  $\omega(\mathbf{r})$  abhängt (10). Bei hauptsächlich kohärenter Spin-Dephasierung spricht man vom „Static Dephasing Regime“ (SDR) (11, 12), wohingegen es sich bei hauptsächlich inkohärenter Spin-Dephasierung um das „Motional Narrowing Limit“ (MNL) handelt (13, 14). Eine vollständige Beschreibung des Bewegungsregimes erhält man über die Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung (15), welche die Zeitentwicklung der transversen Magnetisierung angibt. Jedoch existiert eine analytische Lösung nur für lineare (16) oder parabolische Gradientenfelder (17) sowie für zwei-dimensionale Dipolfelder um Kapillaren (18). Eine andere Herangehensweise ist die numerische Lösung, die zum Beispiel angewendet worden ist, um den Einfluss der Diffusion auf den freien Induktionszerfall zu beschreiben (19). Zudem konnte eine Erweiterung

des SDR analytisch hergeleitet werden, die Diffusions-Dephasierungsmechanismen beinhaltet (20). Trotzdem gibt es bis jetzt nur zwei Näherungen, die beide Regime, also das MNL und das SDR berücksichtigen, um die transverse Relaxationsrate für diffundierende Spins herzuleiten. Kennan *et al.* (21) haben eine Gauss-verteilte Wahrscheinlichkeit der Phasenwinkel über die Zeit betrachtet, um den kompletten dynamischen Bereich abzudecken. Eine weitere Näherung wurde von Bauer *et al.* zur Verfügung gestellt (22), die stochastische Übergangsdynamiken zur Beschreibung von Diffusions-Effekten benutzen mit dem Ziel der Erhaltung der Korrelationszeit der ursprünglichen Diffusions-medierten Feldfluktuationen und der Unabhängigkeit von Annahmen über die Spin-Korrelationszeit und Stärke des lokalen Feldes. Diese sogenannte „Strong-Collision Näherung“ (SCA) beachtet den nicht-Gauss'schen Charakter der Diffusion (23).

Im Folgenden werden in Analogie zum Vorgehen von (24) Relaxationsprozesse für kugelförmige Magnetfeldinhomogenitäten über den kompletten dynamischen Bereich mithilfe der SCA untersucht und es wird ein Ausdruck für die SSE-Relaxationsrate hergeleitet, der für alle Diffusionsregime Gültigkeit besitzt. Vorhersagen des Modells werden mit Experimenten aus der Literatur sowie bekannten empirischen Modellen (Modelle von Yung (8), Vuong (9) und Jensen und Chandra (25)) verglichen.

## Methoden

Die komplexe geometrische Anordnung von kugelförmigen magnetischen Störobjekten kann durch eine Erweiterung des bekannten Kapillarmodells von Krogh (26) auf drei Dimensionen angenähert werden. Dies ist schematisch in Abb. 1 illustriert: lokal verteilte magnetische Partikel und die entsprechenden Trägerzellen (hier dargestellt in einer regelmäßigen Anordnung von Würfeln) können zu einer Einheitszelle reduziert werden, die den kompakten magnetischen Körper enthält.



**Abbildung 1:** Regelmäßige Anordnung magnetischer Partikel (A) und schrittweise Reduktion zur Einheitszelle (B) mit einem homogenen und undurchlässigen Kern aus magnetischem Material. Die Einheitszelle kann als Dephasierungskugel (C) mit Radius  $R_D$  um den magnetischen Kern mit Radius  $R$  betrachtet werden.

Betrachtet man nun eine Kugel mit Radius  $R$ , die in ein sphärisches Dephasierungsvolumen mit Radius  $R_D$  eingebettet ist, so kann die Konzentration des (homogenen und undurchlässigen) Partikel-Agglomerats angege-

ben werden als

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

Dies entspricht dem Volumen des Anteils von magnetischem Material. Die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen dem magnetischen Kern und der Magnetisierung des umliegenden Gewebes im externen magnetischen Feld führt zu einer Verzerrung desselben um den Kern. Für  $\eta \ll 1$  kann solch ein inhomogenes magnetisches Feld mit dem eines magnetischen Dipoles angenähert werden. In sphärischen Koordinaten ( $\mathbf{r} = (r, \theta, \phi)$ ), siehe Abb. 1C, lässt sich folglich die Larmor-Frequenz angeben als

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

wobei der charakteristische äquatoriale Frequenzsprung  $\delta\omega = |\omega(r = R, \theta = \pi/2)| = \gamma B_{\text{eq}}$  (24). Das äquatoriale magnetische Feld  $B_{\text{eq}} = \mu_0 \Delta M / 3$  hängt von der Vakuumpermeabilität  $\mu_0$  und der Magnetisierungsdifferenz  $\Delta M$  zwischen magnetischem Kern und umgebendem Gewebe ab. Der Frequenzsprung  $\delta\omega$  ist folglich ein Maß der Suszeptibilität.

Die Diffusion der Signal-produzierenden Protonenspins innerhalb des Dephasierungsvolumens wird als näherungsweise homogen angenommen, mit einer einheitlichen Diffusionskonstante  $D$ , d.h. eine mögliche Einschränkung der Diffusion durch Membranen oder andere Hindernisse wird vernachlässigt. Weiter werden periodische Randbedingungen angenommen: die Bewegung der Spins ist auf das sogenannte Dephasierungsvolumen oder mittlere Relaxationsvolumen zwischen Radius  $R$  und  $R_D$  beschränkt. Dieses Volumen bzw. der Radius  $R_D$  stellen dabei nur eine mathematische Größe dar, die nicht mit der Größe der Zelle bzw. der Zellmembran verwechselt werden sollte (für weitere Details siehe (27)).

Mithilfe der Frequenz-Korrelationsfunktion können die Effekte der Diffusion innerhalb des mittleren Relaxationsvolumens berücksichtigt werden (28). Für große Zeiten beschreibt die Korrelationsfunktion  $K_c(T)$  die stochastischen Feldfluktuationen, denen die Spins ausgesetzt sind, als

$$K_c(t) = K_c(0) e^{-\kappa \frac{D}{R^2} t} = K_c(0) e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (3)$$

mit der Korrelationszeit

$$\tau = \frac{1}{\kappa} \frac{R^2}{D} \quad (4)$$

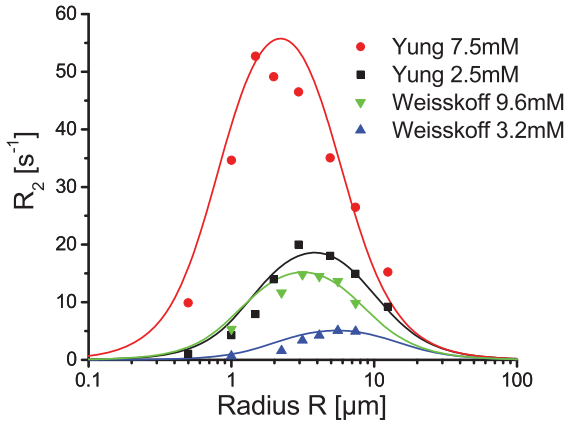
Der reale und positive Parameter  $\kappa$  ist dabei die erste Nullstelle der transzendentalen Gleichung

$$\frac{\tan(\sqrt{\kappa}[1 - \eta^{-1/3}])}{\sqrt{\kappa}[1 - \eta^{-1/3}]} = \frac{9\eta[\kappa - 9] - 27\eta^{2/3}\kappa + \eta^{1/3}[9 - 4\kappa]\kappa}{9\eta[4\kappa - 9] + 9\eta^{2/3}[\kappa - 9]\kappa + 4\eta^{1/3}[9 - 4\kappa]\kappa - \kappa^3 + 9\kappa^2}. \quad (5)$$

Die Wirkung von Suszeptibilität und Diffusion auf die Relaxationsrate werden durch die Bloch-Torrey Gleichung beschrieben, welche die Ort- und Zeitabhängigkeit der Magnetisierung  $m$  beschreibt:  $\partial_t m(\mathbf{r}, t) =$

$[D\Delta - i\omega(\mathbf{r})]m(\mathbf{r}, t)$  (15). Durch Lösung der Gleichung erhält man einen Ausdruck für die Magnetisierung der freien Induktionszerfalls  $M_{\text{FID}}(t) = V^{-1} \int_V d^3\mathbf{r} \exp([D\Delta + i\omega(\mathbf{r})])m(\mathbf{r}, 0)$ , mit Dephasierungsvolumen  $V = 4\pi[R_D^3 - R^3]/3$  (s. Abb. 1C), Larmorfrequenz  $\omega(\mathbf{r})$  und konstanter initialer lokaler Magnetisierung nach dem Anregungspuls  $m(\mathbf{r}, 0) = m_0$ .

Die Zeitskala der stochastischen Feldfluktuationen der Störfelder ist im Allgemeinen viel kleiner als das der Spin-Dephasierung, daher ist die Relaxationszeit  $T_2$  der Magnetisierung größer als die Korrelationszeit  $\tau$  der Feldfluktuationen. In der SCA ändert sich die Magnetisierung innerhalb von  $\tau$  nur gering, d.h. die Übergangsrate zwischen zwei Spin-Zuständen kann als unabhängig vom ursprünglichen Spin-Zustand angenommen werden und ist damit proportional zur Wahrscheinlichkeit des Gleichgewichts-Zustandes für den End-Zustand (29) (für eine detailliertere Betrachtung siehe (29, 30, 31)).



**Abbildung 2:** SSE-Relaxationsrate  $R_2$  für verschiedene Kugelradien  $R$ . Die durchgezogenen Linien erhält man über Gl. (10). Punkte, Rechtecke und Dreiecke repräsentieren die experimentellen Werte von (8, 6). Rot: Yung Experiment mit 7.5mM [Dy]DTPA und  $D = 2.3 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ ,  $\delta\omega = 2842$  Hz. Schwarz: Yung Experiment mit 2.5mM [Dy]DTPA und  $D = 2.3 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ ,  $\delta\omega = 948$  Hz. Grün: Weisskoff Experiment mit 9.6mM [Dy]DTPA und  $D = 1.3 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ ,  $\delta\omega = 775$  Hz. Blau: Weisskoff Experiment mit 3.2mM [Dy]DTPA Konzentration und  $D = 1.3 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ ,  $\delta\omega = 259$  Hz.

Die Magnetisierung zerfällt in der Regel nicht mono-exponentiell, jedoch kann eine effektive mono-exponentielle Relaxationszeit in der mittleren Relaxationszeit-Näherung angegeben werden (22, 24). In der SCA gilt dann für die GRE-Relaxationsrate:

$$R_2^* = \frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{\tau} \text{Re} \left( \frac{1 - \eta}{G(\eta\tau\delta\omega) - \eta G(\tau\delta\omega)} - 1 \right) \quad (6)$$

mit

$$G(z) = \frac{1}{3} + \frac{2}{3} [1 - 2iz] \sqrt{\frac{1}{3} \left[ 1 - \frac{i}{z} \right]}. \quad (7)$$

Zur Analyse von SSE Signalen nehmen wir einen mono-exponentiellen freien Induktionszerfall mit Relaxationsrate  $R_2^*$  an. Dies führt zu einem bi-exponentiellen

Spin-Echo Zerfall der Form (22)

$$M_{\text{SE}}(t) = \frac{e^{-R_2^*t} - \tau R_2^* e^{-t/\tau}}{1 - \tau R_2^*}. \quad (8)$$

Mit der mittleren Relaxationszeit-Näherung erhält man  $T_2 = \int_0^\infty dt M_{\text{SE}}(t) / M_{\text{SE}}(0)$  und schließlich

$$T_2 = T_2^* + \tau \quad (9)$$

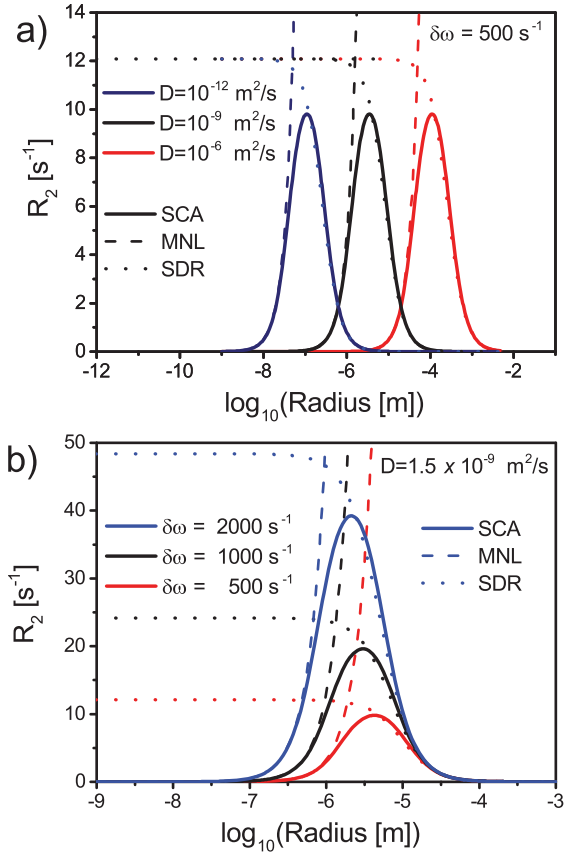
(Gl. [24] in (22)).

## Ergebnisse

Mit Gln. (6) und (9) erhält man die SSE-Relaxationsrate  $R_2$  als

$$R_2 = \frac{1}{T_2} = \frac{1}{\tau} \left[ 1 - \left[ \text{Re} \left( \frac{1 - \eta}{G(\eta\tau\delta\omega) - \eta G(\tau\delta\omega)} \right) \right]^{-1} \right] \quad (10)$$

mit  $\tau$  aus Gl. (4) und  $G(z)$  aus Gl. (7). Dies zeigt den Zusammenhang zwischen der messbaren Relaxationsrate  $R_2$  und den relevanten Mikrostrukturparametern.



**Abbildung 3:** SSE-Relaxationsrate  $R_2$  vs. Radius  $R$  in der SCA für verschiedene Diffusionskoeffizienten  $D$  und Frequenzsprünge  $\delta\omega$  bei konstanter Volumenkonzentration  $\eta = 0.02$ . Die Grenzfälle sind mit „Motional Narrowing Limit“ (MNL, gestrichelte Kurve) und „Static Dephasing Regime“ (SDR, gepunktete Kurve) ebenfalls dargestellt (für weitere Details siehe Haupttext).

Yung (8) und Weisskoff *et al.* (6) haben diese Radiusabhängigkeit der SSE-Relaxationsrate für sphärische magnetische Objekte experimentell untersucht. In Abb. 2

erkennt man, dass die Modellwerte aus Gl. (10) in enger Übereinstimmung mit den experimentellen Werten liegen (die maximalen relativen Fehler sind  $\sim 8\%$  bzw.  $\sim 6\%$  für die Daten von Weisskoff bzw. Yung). In Abb. 3 ist die Abhängigkeit des Modells von Parametervariationen verdeutlicht: bei konstantem  $\delta\omega = 500 \text{ s}^{-1}$  bewegen sich die  $R_2$ -Kurven entlang der Abszisse hin zu größeren Radien bei ansteigendem Wert von  $D$  (Abb. 3a). Der  $R_2$ -Grenzwert im SDR beträgt  $12.1 \text{ s}^{-1}$ . Bei konstantem  $D = 1.5 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$  steigen die  $R_2$ -Kurven mit ansteigendem Wert von  $\delta\omega$  mit einer Verschiebung in Richtung kleiner Radien (Abb. 3b).

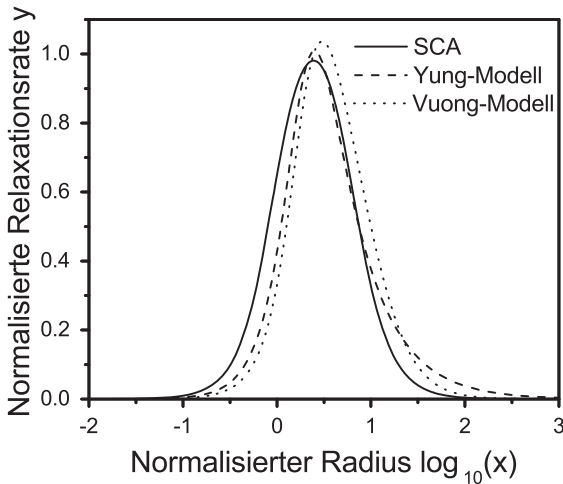
Innerhalb des MNL, d.h.  $\tau\delta\omega \rightarrow 0$ , lässt sich die SSE-Relaxationsrate  $R_2$  angeben als

$$\lim_{R \rightarrow 0} R_2 = \lim_{R \rightarrow 0} R_2^* = \langle \tau\omega^2(\mathbf{r}) \rangle = \frac{4}{5}\eta\tau\delta\omega^2 = \frac{4}{5}\eta\delta\omega^2 \frac{R^2}{\kappa D}, \quad (11)$$

wobei der vorletzte Schritt aus (28) folgt. Innerhalb des SDR haben Jensen und Chandra (12) und Yablonskiy *et al.* (11) gezeigt, dass  $R_2^* = 3k_1\eta\delta\omega$  (mit  $k_1 \approx 0.4031 \approx 2\pi/[9\sqrt{3}]$  für kompakte Objekte). Mit Gl. (9) folgt  $R_2$  als

$$R_2 = \left[ \frac{1}{3k_1\eta\delta\omega} + \frac{R^2}{\kappa D} \right]^{-1}. \quad (12)$$

Damit gilt  $R_2 \rightarrow 3k_1\eta\delta\omega$  für  $R \rightarrow 0$  im SDR und  $R_2 \rightarrow 0$  für  $R \rightarrow \infty$ , falls Frequenzsprung  $\delta\omega$  und Diffusionskoeffizient  $D$  konstant bleiben.



**Abbildung 4:** Normalisierte Relaxationsrate  $y = R_2/[\eta\delta\omega]$  in Abhängigkeit vom normalisierten Radius  $x = R\sqrt{\delta\omega/D}$  für die Volumenkonzentration  $\eta = 0.02$  (SCA: durchgezogene Linie aus Gl. (10), Yung: gestrichelte Linie nach Gl. (13), Vuong: gepunktete Linie aus Gl. (14)).

Ein empirisches Modell für die transverse SSE-Relaxationsrate wurde von Yung vorgeschlagen (8). Nimmt man eine normalisierte Relaxationsrate  $y = 1/[\eta\delta\omega T_2]$  mit normiertem Radius  $x = R\sqrt{\delta\omega/D}$ , so kann man definieren, dass

$$y := \frac{\alpha x^2}{1 + \frac{\alpha}{\beta} x^3} \quad (13)$$

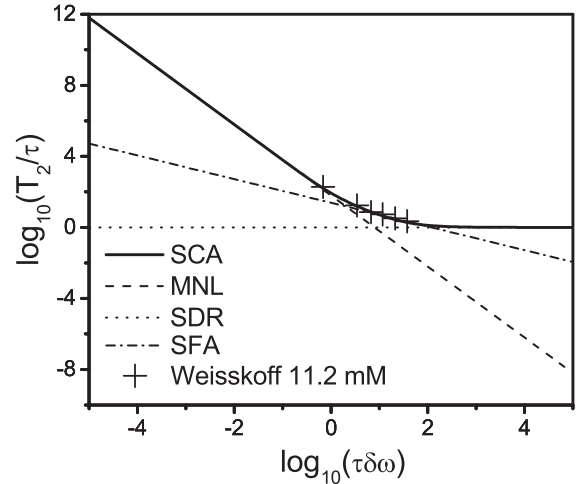
mit optimalen Parametern  $\alpha = 0.48$  und  $\beta = 3.8$ . Einen visualisierten Vergleich mit dem auf der SCA hervor gehenden Modell findet man in Fig. 4. Auch Vuong *et al.* (9) entwickelten ein empirisches Modell für die SSE-Relaxationsrate basierend auf Monte-Carlo Simulationen

$$R_2 = \eta \frac{[aRB_{\text{eq}}]^\gamma}{1 + bRB_{\text{eq}}^\gamma + [cRB_{\text{eq}}^\gamma]^2 + [dRB_{\text{eq}}^\gamma]^3 + [eRB_{\text{eq}}^\gamma]^4}, \quad (14)$$

mit den empirischen Parametern  $a, b, c, d, e$  und  $\gamma$ , wobei  $a = 25.21 \times 10^{11}$ ,  $b = -11.77 \times 10^7$ ,  $c = 12.95 \times 10^7$ ,  $d = 5.23 \times 10^7$ ,  $e = 5.66 \times 10^7$  und  $\gamma = 0.42$  (s.a. Abb. [2] in (9)). Dieses Modell zeigt eine gute Übereinstimmung im MNL in den Redfield Bedingungen  $\tau\delta\omega < 1$  mit einer quadratischen Abhängigkeit von  $R_2$  vom Radius  $R$ . Insgesamt zeigen beide empirischen Modelle eine gute Übereinstimmung mit dem analytischen Ausdruck aus Gl. (10).

Ein weiterer analytischer Ausdruck für die SSE-Relaxationsrate wurde von Jensen und Chandra vorgeschlagen (25): unter Annahme eines starken Feldes  $B_0$  gilt genähert  $T_2 \ll \tau$ . Dies steht offensichtlich im Gegensatz zur SCA, in der gilt  $T_2 > \tau$  (Eq. (9)). Innerhalb der Näherung für starke Felder (SFA) kann die SSE- $R_2$  angegeben werden als

$$T_2 = \left[ \frac{4}{3} \left[ \frac{4\pi}{3k_3^4\eta^4} \right]^{\frac{2}{3}} \frac{R^2}{D\delta\omega^2} \right]^{1/3}, \quad (15)$$



**Abbildung 5:** SCA für eine Volumenkonzentration von  $\eta = 0.02$ . Die Kreuze repräsentieren Daten von Weisskoff *et al.* (6) für  $[Dy]=11.2 \text{ mM}$  aus Tab. 1. Grenzfälle für MNL aus Gl. (11) (s. (11, 12)) und SDR sind mitaufgetragen. Die gestrichelt-gepunktete Linie ist die starke Feldnäherung (SFA) von Jensen und Chandra nach Gl. (15). Letztere ist in guter Übereinstimmung mit der SCA im intermediären Diffusionsregime mit  $\tau\delta\omega \sim 1$ . Die Validität des SDR folgt im Vergleich mit dem Wert des Wendepunktes  $\log_{10}(\tau\delta\omega) \gg 1.433$  aus (11).

mit  $k_3 \approx 2.2184$  (s.a. Gl. [32] in (25)). Dies führt zu  $T_2/\tau \propto [\tau\delta\omega]^{-2/3}$  (siehe Abb. 5). In der SCA gilt im MNL ( $\tau\delta\omega \rightarrow 0$ ):  $\log_{10}(T_2/\tau) = \log_{10}(C/[\tau\delta\omega]^2) = -2\log_{10}(\tau\delta\omega) + \log_{10}(C)$  mit  $C = 4/[5\eta]$ . Im SDR gilt wiederum mit Gl. (9)  $\tau\delta\omega \rightarrow \infty$ , so dass  $\log_{10}(T_2/\tau) \rightarrow 0$ .

Natürlicherweise ähneln sich SFA und SCA für  $T_2 \approx \tau$ , d.h.  $\log_{10}(T_2/\tau) \rightarrow 0$ . Die Bedingung für die Gültigkeit des SDR wurde von Yablonskiy und Haacke angegeben als  $R^2\delta\omega\sqrt[3]{\eta}/[6D] \gg 1$  (11). Der Wendepunkt in Abb. 5 zeigt daher eine gute Übereinstimmung mit dieser Bedingung:  $\log_{10}(\tau\delta\omega) \gg 1.433$  für  $\eta = 0.02$ .

## Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigte Radius-Abhängigkeit für die SSE-Relaxationsrate erreicht ihr Maximum im intermediären Diffusions-Regime und unterscheidet sich damit deutlich von der GRE-Relaxationsrate, die ihr Maximum für große Radien im SDR erreicht (siehe Abb. 2 in (24)). Diese Ergebnisse sind konsistent mit früheren experimentellen und theoretischen Resultaten (7, 6).

In der Regel entscheidet man bei Angabe der Korrelationszeit und des Frequenzsprungs über das anzuwendende Regime zur analytischen Berechnung der SSE-Relaxationszeit (siehe z.B. (12, 32)). In dieser Arbeit wird jedoch ein Ausdruck für die SSE-Relaxationsrate hergeleitet, der über den gesamten dynamischen Bereich von  $\tau\delta\omega$  Gültigkeit besitzt. Da  $R_2$  eine spezifische Größenverteilung für fixe Werte des Diffusionskoeffizienten, der Volumenkonzentration und des Frequenzsprungs besitzt, folgen aus der korrespondierenden Relaxationszeit  $T_2$  zwei spezifische Radien für den magnetischen Kern, wohingegen  $T_2^*$  nur mit einem Radius verbunden wird (siehe Abb. 1 in (24)). Daher erhält man in einer Umkehrung der Prozedur über die Messung von  $T_2$  und  $T_2^*$  quantitative Informationen über die Gewebemorphologie. Diese ist im Speziellen hilfreich bei der Beurteilung von Eisenoxidablagerungen in neurodegenerativen Erkrankungen - z.B. haben Sedlacik *et al.* gezeigt, dass SSE- und GRE-Relaxationszeiten linear proportional zum altersabhängigen Eisengehalt in der grauen Substanz sind (33). Weiter kann die Methode zur Quantifizierung von peripheren Mikrothromben in der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung eingesetzt werden zur Beurteilung des Ausmaßes cerebrovaskulärer Erkrankungen (34). Ähnlich verhält es sich beim „Vessel Size Imaging“, bei dem eine analoge Abhängigkeit der Relaxationszeit vom Gefäßdurchmesser gezeigt werden konnte und die zur Untersuchung der *in vivo* Vaskularisierung von Tumoren angewendet wird (35).

Zusammenfassend wird ein analytischer Ausdruck für die SSE-Relaxationsrate von Agglomerationen von kugelförmigen magnetischen Objekten in der SCA hergeleitet, der für den kompletten dynamischen Frequenzbereich Gültigkeit besitzt, d.h. für beide Grenzfälle des SDR und des MNL. Das Modell stimmt mit anderen empirischen Modellen und experimentellen Werten aus der Literatur überein und die Abhängigkeit der Relaxationsrate vom Kugelradius kann benutzt werden, um die mikroskopi-

schen Ablagerungen von Eisenbestandteilen zu quantifizieren, die direkt mit dem Ausmaß von neurodegenerativen oder cerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert sind.

## Literatur

- [1] M. Bendszus et al. *J Neurosci*, 23:10892–10896, 2003.
- [2] J. M. Richards et al. *Circ Cardiovasc Imaging*, 5:509–517, 2012.
- [3] E. T. Ahrens et al. *Nat Rev Immunol*, 13:755–763, 2013.
- [4] S. Mittal et al. *Am J Neuroradiol*, 30:232–252, 2009.
- [5] S. Ogawa et al. *PNAS*, 87:9868–9872, 1990.
- [6] R. M. Weisskoff et al. *Magn Reson Med*, 31:601–610, 1994.
- [7] J. L. Boxerman et al. *Magn Reson Med*, 34:555–566, 1995.
- [8] K. T. Yung. *Magn Reson Imaging*, 21:451–463, 2003.
- [9] Q. L. Vuong et al. *J Magn Reson*, 212:139–148, 2011.
- [10] C. H. Ziener et al. *Magn Reson Imaging*, 24:1341–1347, 2006.
- [11] D. A. Yablonskiy et al. *Magn Reson Med*, 32:749–763, 1994.
- [12] J. H. Jensen et al. *Magn Reson Med*, 44:144–156, 2000.
- [13] J. N. Mundy et al., editors. *Solid State: Nuclear Methods*, volume 21. Academic Press, New York, 1983.
- [14] P. Gillis et al. *Magn Reson Med*, 5:323–345, 1987.
- [15] H. C. Torrey. *Phys Rev*, 104:563–565, 1956.
- [16] S. D. Stoller et al. *Phys Rev A*, 44:7459–7477, 1991.
- [17] P. Le Doussal et al. *Phys Rev B*, 46:3465–3485, 1992.
- [18] C. H. Ziener et al. *Phys Rev E*, 85:051908, 2012.
- [19] C. H. Ziener et al. *Phys Rev E*, 80:046701, 2009.
- [20] V. G. Kiselev et al. *Magn Reson Med*, 41:499–509, 1999.
- [21] R. P. Kennan et al. *Magn Reson Med*, 31:9–21, 1994.
- [22] W. R. Bauer et al. *Magn Reson Med*, 42:1004–1010, 1999.
- [23] W. R. Bauer et al. *Phys Rev A*, 71:053412, 2005.
- [24] C. H. Ziener et al. *Magn Reson Med*, 54:702–706, 2005.
- [25] J. H. Jensen et al. *Magn Reson Med*, 43:226–236, 2000.
- [26] A. Krogh. *J Physiol (London)*, 52:457–474, 1919.
- [27] W. R. Bauer et al. *Magn Reson Med*, 26:16–39, 1992.
- [28] C. H. Ziener et al. *J Chem Phys*, 129:014507, 2008.
- [29] W. R. Bauer et al. *Phys Rev Lett*, 83:4215–4218, 1999.
- [30] W. R. Bauer et al. *Phys Rev E*, 65:066123, 2002.
- [31] C. H. Ziener et al. *Phys Rev E*, 76:031915, 2007.
- [32] R. A. Brooks et al. *Magn Reson Med*, 45:1014–1020, 2001.
- [33] J. Sedlacik et al. *Neuroimage*, 84:1032–1041, 2014.
- [34] A. Deistung et al. *PLoS ONE*, 8:e57924, 2013.
- [35] I. Tropres et al. *Magn Reson Med*, 51:533–541, 2004.





## Myelinwasser-Quantifizierung im Kleintiermodell

T. Klasen,<sup>1\*</sup> F. Schmid,<sup>1</sup> L. Wachsmuth<sup>1</sup> und C. Faber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Experimentelle Magnetische Kernresonanz, Institut für klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster, Deutschland.

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

**Abstract:**  $T_2$  relaxometry allows for indirect measurement of myelin-bound water. With a previously introduced method(1) short echo times ( $TE < 0.5$  ms) with arbitrary step width can be acquired. Multiexponential fit and analysis of the number of water regimes in white matter (WM) confirmed the biexponential model described in literature. Our measurements revealed a difference between  $T_1$  of myelin water fraction (MWF) and intra-/extracellular water (OWF). Therefore  $T_1$  correction is necessary for a reliable, quantification. *In vivo* measurements can be performed robustly with reasonable acquisition times.

**Zusammenfassung:** Die  $T_2$ -Relaxometrie ermöglicht die indirekte Messung von myelinge-bundenem Wasser. Mit einer kürzlich publizierten Methode(1) können Datenpunkte mit sehr kurzen Echozeiten ( $TE < 0,5$  ms) und beliebiger Echoschrittweite akquiriert werden. Multiexponentielle Fits und Analyse der Wasser-Komponenten in der weißen Substanz (WM) bestätigen die in der Literatur beschriebenen biexponentiellen Modelle. Unsere Messungen ergaben einen Unterschied zwischen den  $T_1$ -Zeiten der Myelinwasserfraktion (MWF) und der Intra-/Extrazellulärlüssigkeit (OWF), welches eine  $T_1$ -Korrektur zur Ermittlung quantitativ korrekter Ergebnisse notwendig macht. *In vivo* Messungen können mit vertretbaren Messzeiten durchgeführt werden.

### Motivation

Die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie ist für die Diagnostik neuropathologischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten immer wichtiger geworden. In den McDonald-Kriterien von 2001 wird die MR-Bildgebung erstmals, aufgrund der hohen Sensitivität gegenüber pathologischer Gewebeveränderungen, für die Diagnosestellung der Multiplen Sklerose integriert(2). Allerdings kann von den identifizierten Läsionen nicht auf den Demyelinisierungsgrad oder axonalem Verlust geschlossen werden.

Eine direkte Messung des Myelinge-halts mittels MR-Bildgebung ist nicht möglich, weshalb sich unterschiedliche, indirekte Quantifizierungsmethoden etabliert haben. In vorangegangenen Arbeiten(1) wurde eine T2w-UTE Sequenz für die  $T_2$ -Relaxometrie und ein mul-

tiexponentieller Fit zur Darstellung der unterschiedlichen Wasserkompartimente in neurologischem Gewebe vorgestellt. Darauf aufbauend wurde der Einfluss unterschiedlicher  $T_1$ -Zeiten der MWF und OWF auf die Auswertung weiter untersucht und die Auswerterroutine durch Analyse der Komponenten-verteilung im  $T_2$ -Spektrum optimiert.

### Material und Methoden

Die MR-Messungen wurden an einem Bruker BioSpec-94/20 durchgeführt. Für das  $T_1$ - und  $T_2$ -Mapping wurde eine modifizierte UTE-Sequenz verwendet, die aus einer Spinecho-Präparation mit variablen TE und einer schnellen, radialen UTE-Akquisition besteht(3).

Für die *ex vivo* Messungen wurden Ratten-rückenmark-Präparate ( $n = 12$ , eingebettet in 1 % Agarose) in einem 1 T/m Gradientensystem mit einer 35-mm-Birdcagespule gemessen. Der Signalabfall wurde mit 20 Echozeiten ( $TE_{\min} = 0,47$  ms,  $TE_{\max} = 300$  ms) und bis zu 10 Repetitionszeiten ( $TR_{\min} = 50$  ms,  $TR_{\max} = 7500$  ms) aufgezeichnet.

Die *in vivo* Messungen wurden an nativen C57BL/6 Mäusen ( $n = 4$ ), mit einem 0,7 T/m Gradientensystem und einem CryoProbe, durchgeführt. Für die  $T_2$ -Relaxation wurden 14 Echos ( $TE_{\min} = 0,7$  ms,  $TE_{\max} = 150$  ms) mit einer Repetitionszeit von 1500 ms akquiriert. Die  $T_1$ -Relaxation wurde sowohl mit minimaler Echozeit, als auch mit  $TE = 60$  ms aufgezeichnet ( $TR: 60 - 7500$  ms).

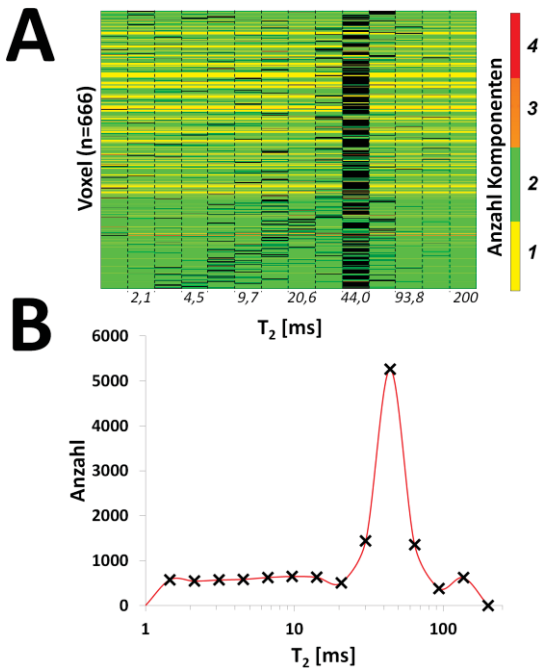
Die Daten wurden in Matlab ausgewertet. Zur Analyse der  $T_2$ -Komponentenverteilung im Gewebe wurde der Signalabfall multiexponentiell für jedes Voxel gefittet.

### Ergebnisse

Die Analyse der multiexponentiell gefitteten  $T_2$ -Spektren bestätigt das in der Literatur häufig beschriebene 2-Kompartiment-Modell (4) (Fig. 13). Daher wurden die weiteren Signalzerfälle biexponentiell gefittet.

Die  $T_1$ -Quantifizierung für die voneinander separierten Fraktionen (MWF/OWF) konnte soweit verbessert werden, dass im Gegensatz zu früheren Messungen, deutliche Unterschiede in den  $T_1$ -Zeiten festgestellt wurden:

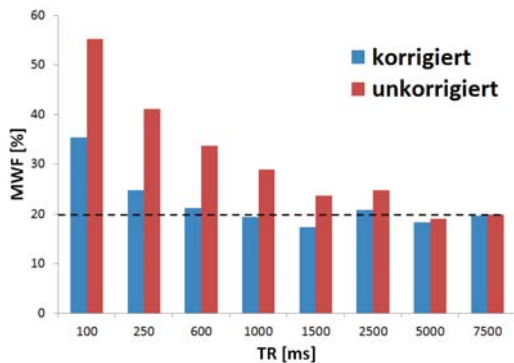
	Ex vivo (Ratte)	In vivo (Maus)
$T_1^{MWF}$ [ms]	785 ± 225	1050 ± 630
$T_1^{OWF}$ [ms]	1675 ± 120	1725 ± 320



**Fig. 13:** (A) Anzahl an erkannten Komponenten und  $T_2$ -Werte der multiexponentiell gefitteten Voxel in einem repräsentativen Rückenmarkpräparat (Ratte, ex vivo). Jede Zeile stellt ein Voxel dar. Farblich codiert ist die Anzahl der Komponenten. In schwarz sind die Komponenten der jeweiligen  $T_2$ -Zeit zugeordnet.

(B) Histogramm der  $T_2$ -Komponenten der  $n = 12$  ex vivo Messungen.

Somit ist eine  $T_1$ -Korrektur (Fig. 14) notwendig, um bei kurzen Repetitionszeiten, wie sie für in vivo Untersuchungen verwendet werden, korrekte und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.



**Fig. 14:** Ex vivo Messung: Exemplarische  $T_1$ -Korrektur für die MWF in der Weißen Substanz

$T_2$ -Werte der Komponenten sind nicht abhängig von der Repetitionszeit:

	Ex vivo (Ratte)	In vivo (Maus)
$T_2^{MWF}$ [ms]	10 ± 5	5 ± 3
$T_2^{OWF}$ [ms]	39 ± 4	49 ± 6

Für die MWF gilt folgende Beziehung zwischen TR und  $T_1$ :

$$MWF_{Theorie} = \frac{A_{MWF}}{A_{MWF} + A_{OWF}}$$

$$MWF_{Real} = \frac{A_{MWF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1^{MWF}}}\right)}{A_{MWF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1^{MWF}}}\right) + A_{OWF} \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1^{OWF}}}\right)}$$

Der Vergleich zwischen korrigierten ex vivo und in vivo Ergebnissen liefert ähnliche Ergebnisse für die MWF (ex vivo: 27 ± 10 %, in vivo: 34 ± 7 %).

### Diskussion

Es zeigte sich, dass die Komponente des myelingelegenen Wassers in vivo eine kürzere  $T_2$ -Zeit aufweist als ex vivo. Da mit der T2w UTE sehr kurze Echozeiten ausgewählt werden können, sind die Fitergebnisse zuverlässiger als für gewöhnliche Spinecho Experimente.

Die Analyse der Komponentenverteilung im Rückenmark rechtfertigt die Wahl des biexponentiellen Fits, welcher robuster gegen Rauschen ist, als der multiexponentielle Fit.

Durch die  $T_1$ -Korrektur sind Repetitionszeiten von unter 1500 ms möglich und erlauben adäquate Messzeiten für in vivo Experimente, die zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse für die MWF liefern.

### Ausblick

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

### Literatur

- Klasen T. In Vivo Myelinwasser Quantifizierung. 16th Ann. Meet. Ger. Chapter Int. Soc. Magn. Reson. Med. 2013, Freiburg
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2001;50:121–127.
- Kirsch S, Schad LR. Single-slice mapping of ultrashort T2. J. Magn. Reson. 2011;210:133–136.
- Kozlowski P, Liu J, Yung AC, Tetzlaff W. High-resolution myelin water measurements in rat spinal cord. Magn. Reson. Med. 2008;59:796–802.

## Mapping Microvascular Properties of the Human Brain using High-Resolution BOLD-Based Vessel Size Imaging at 3 Tesla

Andreas Deistung,<sup>1</sup> Martin Krämer,<sup>1</sup> Ferdinand Schweser,<sup>1,2</sup> und Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital - Friedrich Schiller University Jena, Jena, Germany.

<sup>2</sup> Department of Neurology, School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo (SUNY), Buffalo, NY, USA.

**Abstract:** We present an approach for mapping features of the microvasculature with substantially improved spatial in-plane resolution by employing gradient echo sampling of FID and spin echo (GESFIDE) with periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction - echo planar imaging (PROPELLER-EPI). Using this technique microvascular features of different anatomical regions were calculated for 23 healthy subjects and compared with values reported in literature.

**Zusammenfassung:** Wir präsentieren eine Methode zur Charakterisierung der mikrovaskulären Gefäßarchitektur mit wesentlich verbesserter räumlicher Auflösung durch die simultane Akquisition von Gradienten- und Spin-echo-Information (GESFIDE-Sequenz) unter Verwendung einer PROPELLER-EPI-Auslese. Mit dieser Technik wurden an 23 gesunden Probanden der mittlere Gefäßradius, die mittlere Gefäßdichte und das deoxygenierte Blutvolumen für verschiedene anatomische Regionen bestimmt und die Messwerte mit Werten aus der Literatur verglichen.

### Motivation

Blood oxygenation level dependency based vessel size imaging (BOLD-VSI) allows quantitative mapping of the microvasculature by analyzing changes of the transverse relaxation rate,  $\Delta R_2$ , and the effective transverse relaxation rate,  $\Delta R_2^*$ , provoked by inhalation of different gas mixtures (ambient air and carbogen [95 % CO<sub>2</sub>, 5 % O<sub>2</sub>]) (1,2). So far, BOLD-based VSI has been applied with images that were acquired with a rather coarse spatial resolution of 3 mm and that were filtered with Gaussian smoothing kernels up to 8 mm full width at half maximum (FWHM) at 3T (2) and 7T (1) impeding clear assignment of the resulting VSI parameter maps to the underlying tissue structures. In this contribution, we present an approach for mapping features of the microvasculature with substantially improved spatial in-plane resolution by employing gradient echo sampling of FID and spin echo (GESFIDE) with periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction - echo planar imaging (PROPELLER-EPI).

### Materials and Methods

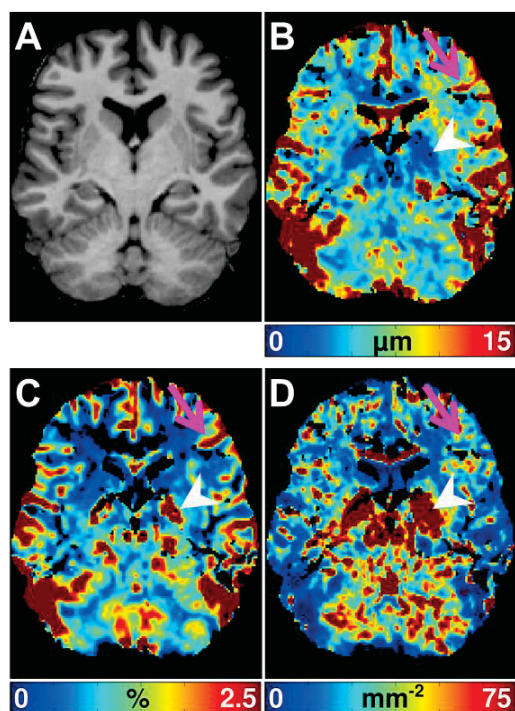
**Data Acquisition:** Twenty-three healthy subjects (age range: 20 – 25y) were measured with a *long-axis PROPELLER-EPI* sequence with a dual-echo gradient-echo and a spin-echo readout on a 3 T MRI. Two gradient-echoes with echo times of 13 ms and 30 ms as well as one spin echo at 88 ms were sampled after a single excitation for each blade orientation. To cover *k*-space completely 12 blades were acquired with TR = 2183 ms per blade, in-plane resolution = 1.1 mm × 1.1 mm, 17 contiguous slices with 3 mm slice thickness, and 34 repetitions. The subjects were breathing room air and carbogen in an alternating fashion using a facial mask with a three-way valve. Each stimulation block lasted 3 minutes resulting in a breathing pattern of air – carbogen – air – carbogen – air and a total scan time of 15 min. Additionally, 3D whole-head T<sub>1</sub>-weighted MRI data were collected for each subject with a magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence for automatic identification of gray and white matter regions using the following parameters: TE = 3.03 ms, TR = 2300 ms, TI = 900 ms, FA = 9°, and voxel size = 1 mm × 1 mm × 1 mm.

**Data Processing and Data Analysis:** The magnitude PROPELLER-EPI images were reconstructed from *k*-space data using sliding-window reconstruction (3) and the reconstructed images were realigned to match the space of the data of the first repetition. To estimate robustly changes of R<sub>2</sub> and R<sub>2</sub><sup>\*</sup> image denoising with the spatial adaptive nonlocal means technique (4) and filtering with a 2 mm FWHM 2D Gaussian smoothing kernel was applied to the MR images of each repetition. Based on these pre-processed images, baseline correction,  $\Delta R_2$ ,  $\Delta R_2^*$ , and the ratio  $q \equiv \Delta R_2^* / \Delta R_2$  were computed as described by Jochimsen et al. (1). The *q*-values were transferred into vessel radii using a transfer function obtained by Monte-Carlo simulations that took into account assumptions of signal change due to gas inhalation and MRI acquisition parameters (1,5). Additionally, maps of deoxygenated blood volume and mean venous vessel density were computed (1). Using Freesurfer's automatic processing of T<sub>1</sub>-weighted data, subject-

specific voxel-based atlases of gray matter (GM) and white matter (WM) structures were generated for each subject. The individual  $T_1$ -weighted data were co-registered to the mean of the spin-echo PROPELLER-EPI data and the resulting registration matrix was applied to the voxel-based atlases to enable automated analysis of anatomical regions of the VSI parameter maps.

## Results

Figure 1 shows representative maps of the vessel radius (B), deoxygenated blood volume (C), and venous vessel density (D). These VSI parameter maps clearly provide anatomic depiction of tissue structures (e.g., cortical GM, globus pallidus, red nucleus). The radius and deoxygenated blood volume maps (B,C), for instance, enable identification of large pial veins (see arrow in Figs. 1B and 1C). Interestingly, low vessel radii are observed in regions with high tissue iron concentration (see arrow head in Fig. 1B). In these anatomical regions high deoxygenated blood volumes occur (arrow head in Fig. 1C) that yield high venous vessel densities (arrow head in Fig. 1D). Average values of the vascular parameters across 23 subjects obtained with BOLD-VSI are summarized in Table 1.



**Fig. 1:**  $T_1$ -weighted image (A) and corresponding VSI parameter maps of a healthy subject. Maps of the vessel radius, deoxygenated blood volume, and mean vessel density are illustrated in B, C, and D, respectively. The pink arrow points to a pial vein that is clearly characterized by large vessel radii and low vessel density. The big arrow head marks the iron-laden basal ganglia that are characterized by a low vessel radius and high deoxygenated blood.

	$q$	$r_v$ [ $\mu\text{m}$ ]	DBV [%]	$N_v$ [ $\text{mm}^{-2}$ ]
WM	$2.9 \pm 0.3$	$7.3 \pm 0.7$	$0.6 \pm 0.1$	$36 \pm 8$
cGM	$4.1 \pm 0.3$	$12.7 \pm 1.0$	$1.4 \pm 0.2$	$30 \pm 6$
HC	$3.4 \pm 0.4$	$10.1 \pm 1.9$	$1.0 \pm 0.2$	$32 \pm 10$
GP	$1.41 \pm 0.2$	$2.8 \pm 0.6$	$1.2 \pm 0.4$	$225 \pm 72$

**Tab. 1:** Mean values and standard deviations of  $q = \Delta R_2^* / \Delta R_2$ , vessel radius ( $r_v$ ), deoxygenated blood volume (DBV), and mean vessel density ( $N_v$ ) across both hemispheres of 23 healthy subjects are shown for white matter (WM), cortical gray matter (cGM), hippocampus (HC), and globus pallidus (GP).

## Discussion

The calculated maps (Fig. 1) facilitate depiction of anatomical structures and, thus, enable studying vascular features of smaller structures than before such as deep GM nuclei or hippocampus. In literature, mean vessel radii in GM (cortical and deep GM) and WM have already been determined using BOLD-VSI at 3T [GM: ( $7.3 \pm 0.3$ )  $\mu\text{m}$ , WM: ( $6.6 \pm 0.5$ )  $\mu\text{m}$ ] (2) and at 7T [GM: ( $13.4 \pm 1.7$ )  $\mu\text{m}$ , WM: ( $13.7 \pm 2.1$ )  $\mu\text{m}$ ] (1). In contrast to these studies, we measured vessel radii in cortical GM and deep GM separately and obtained substantially larger mean vessel radii in cortical GM than in WM (Tab. 1). The larger mean radius of vessels observed in cortical GM compared to WM agrees with the fact that the proportion of veins in cortical GM is larger than in WM. The values obtained for deoxygenated venous blood volume are similar to the values that were measured by analyzing the gradient-echo signal decay [GM: ( $1.75 \pm 0.13$ ) %, WM: ( $0.58 \pm 0.09$ ) %] (6).

## Conclusion

GESFIDE-PROPELLER-EPI acquisition during inhalation of different gas mixtures enables characterization of the microvasculature with an effective in-plane resolution of 2 mm (after Gaussian smoothing) at 3T. In future, animal experiments are required to validate the BOLD-VSI technique by relating the computed vascular measures to histological examinations of the same sample.

## References

- Jochimsen TH, Ivanov D, Ott DV, et al. Whole-brain mapping of venous vessel size in humans using the hypercapnia-induced BOLD effect. *Neuroimage*. 2010;51(2):765-74.
- Shen Y, Pu IM, Ahearn T, et al. Quantification of venous vessel size in human brain in response to hypercapnia and hyperoxia using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2013;69(6):1541-52.
- Krämer M, Jochimsen TH, Reichenbach JR. Functional magnetic resonance imaging using PROPELLER-EPI. *Magn Reson Med*. 2012;68(1):140-51.
- Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging*. 2010;31(1):192-203.
- Jochimsen TH and Möller HE. Increasing specificity in functional magnetic resonance imaging by estimation of vessel size based on changes in blood oxygenation. *Neuroimage*. 2008;40(1):228-36.
- He X and Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: default state. *Magn Reson Med*. 2007; 57 (1): 115–126.

## ***BOLD Antwort auf nozizeptive elektrische Pfotenstimulation im Inflammations- und Inzisions-Rattenmodell***

Saeedeh Amirmohseni,<sup>1\*</sup> Cornelius Faber,<sup>1</sup> Esther Pogatzki-Zahn,<sup>2</sup> Daniel Segelcke<sup>2</sup>

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.

\* saeedeh.amirmohseni@ukmuenster.de

**Abstract:** In this work, we have studied the BOLD response of two pain models in comparison with control rats in response to electrical paw stimulation. Detection of BOLD response in the pain matrix was more frequent in both pain models in comparison to the control group. The change of BOLD signal in the inflammation group was higher than in the other two groups. Generally, the BOLD response after painful stimulation did deviate from the canonical hemodynamic response function.

**Zusammenfassung:** In dieser Arbeit haben wir die BOLD-Antwort in zwei Schmerzmodellen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Reaktion auf elektrische Pfotenstimulation untersucht. Der Nachweis der BOLD-Antwort in der Schmerzmatrix war in beiden Schmerzmodellen im Vergleich zur Kontrolle häufiger. Die Änderung der BOLD-Antwort war in der Entzündungs-Gruppe höher als in beiden anderen Gruppen. Die Antwort nach schmerzhafter Stimulation wich von der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion ab.

### **Motivation**

Akute chirurgische Schmerzen und Entzündungsschmerzen beruhen auf unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen. Die durch Chronifizierung dieser Schmerzen induzierte Hyperalgesie wird in Tierexperimenten nach Verletzung (Inzision bzw. Entzündung) durch Applikation verschiedener Reize studiert. Mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) können die Bereiche des Gehirns dargestellt werden, die in der Verarbeitung des Schmerzes beteiligt sind. Mittels fMRT wird in dieser Studie die Gehirntaktivierung durch elektrische Stimuli im Schmerzmodell der Inzision und Entzündung mit einer Kontroll-Gruppe verglichen.

### **Materials and Methods**

Postoperativer akuter Schmerz wurde durch eine chirurgische Inzision in der rechten Hinterpfote in Sprague-Dawley Ratten ausgelöst. Eine Entzündung wurde entsprechend durch Injektion von Complete Freund's Adjuvant (CFA) in die Pfote hervorgerufen. 6 Tiere pro

Schmerzmodell und 6 Tiere als Kontrolle wurden untersucht.

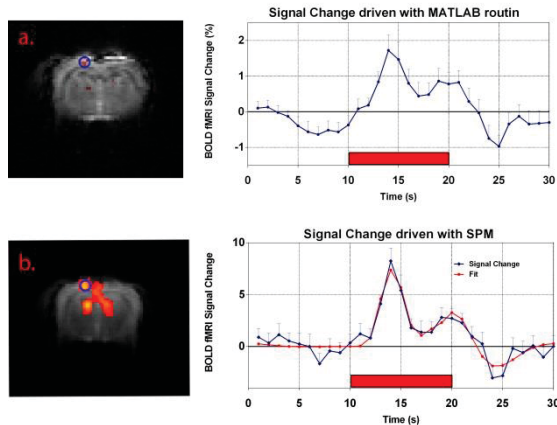
fMRT Daten wurden mit einer Single-Shot GE EPI Sequenz aufgenommen (TR/TE: 1000/18ms, 12-13 Schichten, Schichtdicke 1.2 mm, FOV 3\*3 cm<sup>2</sup>, Matrix: 80\*80, Messzeit: 10 min). Es wurde einem Blockdesign mit 10 s Stimulations- und 20 s Ruhephase verwendet.

Elektrische Stimulation (2 ms, 9 Hz) wurden in 3 Stärken von 1 mA als sensorisch, 3 mA mittel schmerzhaft und 5 mA als schmerzhaft variiert.

Um mögliche Abweichungen im Zeitverlauf der BOLD-Antworten von der kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion zu erfassen, wurden alle fMRT Daten mit zwei unterschiedlichen Design-Matrizen in SPM analysiert. Die erste Matrix bestand aus zwei Regressoren (einer für 10 s Stimulation und einer für 20 s Block Ruhe), während die zweite Design-Matrix aus elf Regressoren (jeweils ein separater Regressor für jede Sekunde des Reizes und einer für die 20 s Ruhe) bestand. Weiterhin wurden Signaländerungen mittels eines einfachen t-Tests (MATLAB Routine) erfasst und mit den Aktivierungskarten aus SPM verglichen.

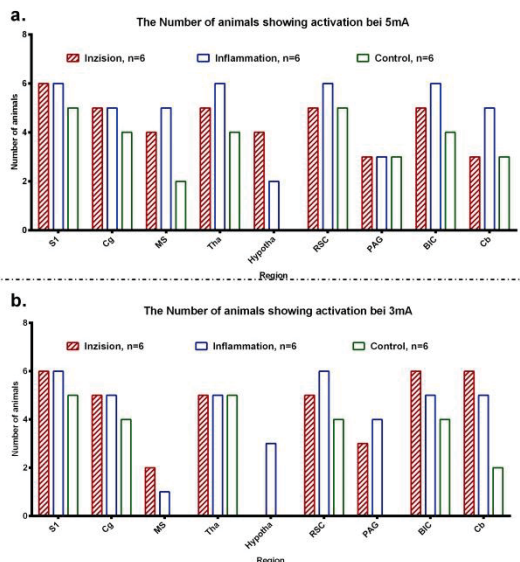
### **Results**

Sensorische Stimulation hatte in allen drei Gruppen eine Aktivierung im kontralateralen somatosensorischen Kortex (S1) zur Folge. Für die schmerzhaft elektrische Stimulation (5 mA) zeigte die Standard-SPM Auswertung der Daten (mit zwei Regressoren) nur sporadisch die Aktivierung der S1-Region, während ein einfacher t-Test zuverlässig eine Variation des Signals ergab. Eine Analyse des Zeitverlaufs zeigte einen Signalverlauf, der deutlich von der erwarteten kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion abwich (Abb1a). Dieser Signalverlauf und damit die Aktivierung konnte zuverlässig mit einer SPM-Analyse mit elf Regressoren erkannt werden (Abb 1b).



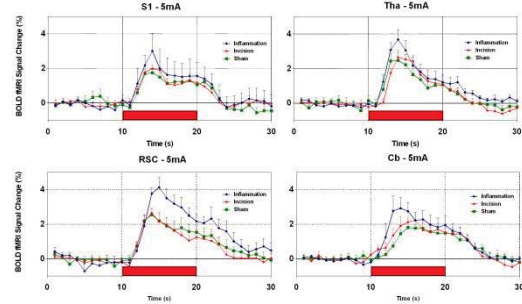
**Fig. 1:** Die Zeitverläufe in einem ROI ( $r=1$  mm) auf aktivierte Cluster in S1 analysiert mit a.: t-test, b.: SPM mit 11 Regressoren  
Schmerzhafte elektrische Stimulation hatte in allen drei Gruppen eine Aktivierung der Schmerzmatrix zur Folge: Aktivierung im ipsilateralen cerebellaren nucleus und die bilaterale Aktivierung in verschiedenen Bereichen des Gehirns, Cingulate Cortex, medial septal nucleus, Retrospleniale Granular Cortex (RSGc), Thalamus, Hypothalamus, Periaqueductal gray (PAG), Brachium of the inferior colliculus (BIC).

Ein Vergleich der Antworten in den einzelnen Gruppen zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den beiden Modellen, während sich beide Modelle untereinander nicht unterschieden (Abb 2). In der Kontrollgruppe wurde bei 5 mA keine Aktivierung im Hypothalamus, und beim 3 mA keine Aktivierung in PAG und MS detektiert.



**Fig. 20:** Die Anzahl der Tiere, die Aktivierungen bei a.: der 5 mA und b.: 3 mA Stimulation gezeigt haben  
Die BOLD-Zeitverläufe in verschiedenen Regionen sind in Abbildung 3 dargestellt. Die Inflammations-Gruppe zeigte jeweils die höchste

Signaländerung in allen Regionen. Diese war in allen Regionen signifikant.



**Fig. 3:** Die Zeitverläufe der BOLD-Antwort im Sensorischen Cortex, Thalamus, RSC und Cerebellum

### Discussion

Die aktivierten Regionen als Folge schmerzhafter Reize sind gut mit anderen Studien vergleichbar (1). Die Abweichungen in der hämodynamischen Antwort nach einem Schmerzreiz wurde bereits beschrieben (2). Eine mögliche Ursache ist eine systemische Komponente in der hämodynamischen Antwort. Dies kann in zukünftigen Messungen mittels simultaner Blutdruckmessungen aufgeklärt werden.

### Conclusion

fMRT an Schmerzmodellen in der Ratte ist experimentell durchführbar. Die Auswertung der fMRT Daten bedarf angepasster Verfahren, die eine veränderte hämodynamische Antwort berücksichtigen.

### References

1. Zhao F1, Welsh D, Williams M, Coimbra A, Urban MO, Hargreaves R, Evelhoch J, Williams DS. fMRI of pain processing in the brain: a within-animal comparative study of BOLD vs. CBV and noxious electrical vs. noxious mechanical stimulation in rat. *Neuroimage*. 2012; 59(2):1168-79
2. Ibinson JW, Vogt KM. Pain does not follow the boxcar model: temporal dynamics of the BOLD fMRI Signal during constant current painful electric nerve stimulation. *J Pain*. 2013; 14(12):1611-9

**Poster  
(P1-P9)**





## Präzision der MRT-basierten myokardialen Blutflussquantifizierung bei Koronarer Herzkrankheit

Karsten Sommer,<sup>1,2\*</sup> Regine Schmidt,<sup>1</sup> Hanns-Christian Breit<sup>1</sup> und Laura M. Schreiber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bereich Medizinische Physik, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Rheinland-Pfalz.

<sup>2</sup> Max Planck Graduate Center, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Rheinland-Pfalz.

\* sommerk@uni-mainz.de

**Zusammenfassung:** Zur Untersuchung des Einflusses der koronaren Herzkrankheit auf die Dispersion eines Kontrastmittels bei MRT-basierten quantitativen Perfusionsmessungen wurde der Transport eines Kontrastmittels in einer realistischen koronaren 3D-Geometrie mit und ohne Gefäßverengungen simuliert. Die durch Dispersion verursachten Quantifizierungsfehler wurden durch die Koronare Herzkrankheit noch verstärkt, sodass bei einer MRT-basierten Messung des myokardialen Blutflusses ohne Dispersionskorrektur von erheblichen Messfehlern auszugehen ist.

### Einleitung

Arteriosklerose ist die häufigste Ursache für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (1). Klinisch besonders relevant ist hierbei die Koronare Herzkrankheit (KHK), bei der es zu arteriosklerotischen Veränderungen der Koronararterien kommt.

Die quantitative Kontrastmittel (KM)-basierte Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein vielversprechendes Verfahren zur genauen Messung des myokardialen Blutflusses (MBF) (2). Hierdurch könnten durch die KHK verursachte Perfusionsdefizite frühzeitig diagnostiziert werden.

Eines der Hauptprobleme dieses Verfahrens ist bisher noch die präzise Messung der Arteriellen Inputfunktion (AIF), d.h. der Menge an KM, die in das Myokardgewebe fließt (3). In der Regel wird die AIF aus technischen Gründen im linken Ventrikel (LV) gemessen. Durch Dispersionseffekte auf dem Weg vom LV zum Myokardgewebe kann es jedoch zu Veränderungen des KM-Bolus kommen. Die Vernachlässigung dieser Effekte könnte zu systematischen Fehlern in der MBF-Quantifizierung führen (4).

In diesem Beitrag untersuchen wir daher den Transport eines KMs in den Koronararterien mit Hilfe von Computational Fluid Dynamics (CFD) Simulationen, wobei insbesondere der Einfluss von Stenosen (Gefäßverengungen) wie bei der KHK analysiert wird.

### Methoden

Ein realistisches 3D-Modell des Ramus interventricularis anterior (RIVA) wurde aus einer hochaufgelösten Computertomografie-Aufnahme eines Korrosionspräparats extrahiert (Abb. 1). Um den Einfluss der KHK auf die KM-Dispersion zu untersuchen, wurden verschiedene Stenosen am Beginn des Koronarbaums im Hauptast eingesetzt. Es wurden Flächenreduktionen von 90%, 93%, und 95% verwendet, wobei die Länge der Stenosen 5 mm betrug.

Aus den resultierenden Geometrien wurden mit Hilfe der Software ICEM 14 (Ansys, Darmstadt, Germany) Hexaeder-Gitter mit ca. 3.5 Mio. Elementen erstellt. Die Fluss- und Transportsimulationen wurden mit der Open-source Software OpenFOAM (OpenFOAM 2.2.2, ESI Group, Bracknell, United Kingdom) durchgeführt. Blut wurde als nicht-newtonsche Flüssigkeit modelliert (5). Als Randbedingung am Inlet wurde ein realistisches Druckprofil festgelegt. Für den KM-Transport wurde der experimentell bestimmte Wert der Diffusionskonstante  $D = 2.98 \cdot 10^{-10} m^2 s^{-1}$  verwendet (6). Der Einfluss der Kontrastmitteldispersion auf die MBF-Quantifizierung wurde mit Hilfe des tracerkinetischen Modells MMID4 evaluiert.



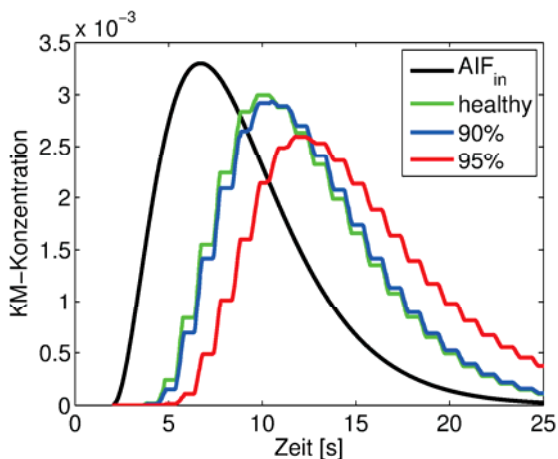
**Abb. 1:** Das verwendete 3D-Modell des Ramus interventricularis anterior (RIVA). Der Radius der kleinsten Gefäße beträgt ca.  $300 \mu m$ . Das Bild im Kasten zeigt die Gefäßgeometrie mit der 95%-Stenose. Der Pfeil markiert das in Abb. 2 ausgewertete Outlet.

## Ergebnisse

Mit zunehmendem Stenosegrad wurde eine progressive Abnahme des mittleren Blutflusses am Inlet gefunden: Im Vergleich zur stenosefreien Geometrie ergaben sich Flussreduktionen von 15,1%, 30,9% bzw. 45,3% für die 90%, 93%, bzw. 95%-Stenose, was gut mit experimentellen Werten übereinstimmt (7).

Die KM-Kurven am distalsten Outlet (vgl. Abb. 1) für die stenosefreie Geometrie sowie für die Modelle mit 90%- und 95%-Stenosen sind in Abb. 2 abgebildet. In Übereinstimmung mit bisherigen Studien (3,4) ergab sich bereits für die stenosefreie Geometrie eine deutliche Dispersion des KMs. Mit zunehmendem Stenosegrad ist eine weitere Verstärkung der Dispersion zu erkennen.

Durch Vernachlässigung der KM-Dispersion ergaben sich bei der MBF-Quantifizierung Fehler von 31,4%, 33,9% bzw. 51,2% im stenosefreien, im 90%- bzw. im 95%-Stenosen Modell.



**Abb. 2:** KM-Dispersion bei zunehmendem Stenosegrad. Abgebildet sind die am Inlet applizierte AIF<sub>in</sub> sowie die am in Abb. 1 markierten Outlet erhaltenen KM-Konzentrationen für das stenosefreie Modell sowie für die Modelle mit 90%- und 95%-Stenosen.

## Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei der KHK die MRT-basierte Messung des MBF durch Dispersionseffekte erheblich verfälscht wird. Insbesondere zeigte sich eine starke Abhängigkeit der MBF-Quantifizierung von den lokalen hämodynamischen Gegebenheiten. Da die Dispersion im stenosefreien Modell geringer war als im KHK-Modell, könnten im ungünstigsten Fall Fehldiagnosen die Folge sein.

Als zentrales Forschungsziel für weitere Studien ist die Validierung der vorgestellten Simulationen *in vivo* anzusehen. Hierzu könnten sowohl hochaufgelöste Phasenkontrast-Geschwindigkeitsmessungen als auch Microspheres-Techniken im Großtiermodell zur Anwendung kommen.

## Literatur

1. Ibañez B, Badimon JJ, Garcia MJ. Diagnosis of Atherosclerosis by Imaging. *Am. J. Med.* 2009;122:15–25.
2. Jerosch-Herold M. Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2010; 12:1-16.
3. Graafen D, Hamer J, Weber S, Schreiber LM. Quantitative myocardial perfusion magnetic resonance imaging: the impact of pulsatile flow on contrast agent bolus dispersion. *Phys. Med. Biol.* 2011;56:5167–85.
4. Sommer K, Schmidt R, Graafen D, Breit H-C, Schreiber LM. Contrast Agent Bolus Dispersion in a Realistic Coronary Artery Geometry: Influence of Outlet Boundary Conditions. *Ann. Biomed. Eng.* 2013;42:787–96.
5. Ballyk PD, Steinman DA, Ethier CR. Simulation of non-Newtonian blood flow in an end-to-side anastomosis. *Biorheology* 1993;31:565–86.
6. Wieseotte C, Wagner M, Laura M. Schreiber. An estimate of Gd-DOTA diffusivity in blood by direct NMR diffusion measurement of its hydrodynamic analogue Ga-DOTA. In: *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 22. 2014.
7. Furuse A, Klopp E, Brawley R, Gott V. Hemodynamic determinations in the assessment of distal coronary artery disease. *J. Surg. Res.* 1975;19:25–33.

## Danksagung

Wir danken der Carl-Zeiss-Stiftung, dem Max Planck Graduate Center mit der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (MPGC) sowie der Gutenberg-Akademie für die Unterstützung dieses Forschungsprojekts durch Doktorandenstipendien für Karsten Sommer.

## Longitudinales Fibertracking im Schlaganfallmodell der Maus

C. Hafeneger,<sup>1\*</sup> M. Selt<sup>1</sup>, S. Hamzei-Taj<sup>1</sup> und M. Hoehn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> In-vivo NMR Laboratory, Max-Planck-Institut für Stoffwechselforschung, Köln, Deutschland.

<sup>2</sup> Department of Radiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands.

\* Claudia.Hafeneger@nf.mpg.de

**Abstract:** We present the results of a longitudinal fiber tracking study on ischemic mice. We visualized the structural losses and spontaneous reorganization of brain connectivity via fiber tracking, calculated from Q-ball imaging scans. We saw the structural losses after stroke, especially in cortico-striatal strokes, compared to only striatal strokes one week after stroke induction. New fibers already evolved one week later (i.e. two weeks after stroke), re-establishing lost connections of brain areas on new routes.

**Zusammenfassung:** Wir zeigen hier das Ergebnis einer longitudinalen Fibertracking Studie im Schlaganfallmodell der Maus. Die Faserverbindungen wurden dabei aus Q-ball Scans berechnet. Wir konnten vor allem in Mäusen mit kortiko-striatalem Schlaganfall klar den Verlust von struktureller Konnektivität eine Woche nach Induktion erkennen. Neue Verbindungen zeigten sich jedoch schon eine Woche später (d.h. zwei Wochen nach Schlaganfall), die selbst komplett verloren gegangene Konnektivität zwischen Gehirnregionen wieder ermöglichten.

### Einleitung

Fibertracking mittels neuesten Diffusionsmodellen, wie *Q-ball imaging* (1), ermöglicht einen einzigartigen Einblick in die komplexen neuronalen Verbindungen im Gehirn *in-vivo*. Angewendet auf das Schlaganfallmodell erlaubt die Darstellung von Faserverbindungen mittels diffusionsgewichteter MRT, axonale Schäden und deren spontane, als auch therapeutisch induzierte Regeneration zu charakterisieren. Wir präsentieren hier unsere Ergebnisse einer longitudinalen Studie mit Mäusen vor und nach Schlaganfallinduktion. Dabei haben wir die Verluste und den möglichen Wiederaufbau von kortikalen und striatalen Gehirnverbindungen mittels deterministischem Fibertracking visualisiert.

### Material und Methoden

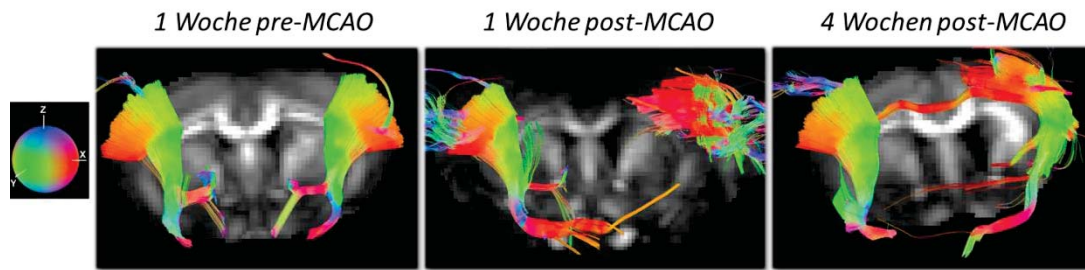
Der Schlaganfall wurde an 10 männlichen C57BL/6 Mäusen (2-3 Monate alt) mittels des Modells der rechten mittleren Arterienokklusion (MCAO) induziert. Das Bildgebungsprotokoll umfasste T<sub>2</sub>-gewichtete MRT zur Läsionsidentifikation und zur anatomischen Referenz, als auch diffusionsgewichtete MRT mit *Q-ball imaging*. Die Messungen wurden an einem 9.4T Kleintier-MRT (Bruker, Biospec 94/20) mit quadrature transmit-receive Cryo-Spule (Cryo-probe, Bruker, BioSpin) durchgeführt. Die Mäuse wurden eine Woche vor und bis zu vier

Wochen nach ischämischem Infarkt gemessen. Das *Q-ball* Protokoll besteht aus 252 diffusionsgewichteten Gradientenrichtungen und einem konstanten b-Wert von 2000s/mm<sup>2</sup>. 7 Mäuse wurden 1 Woche vor, 1 und 4 Wochen nach MCAO gescannt. An 3 Mäusen wurde das Protokoll 1 Woche vor, als auch 1 und 2 Wochen nach Schlaganfall angewendet. Die Auswertung mittels Seed-based Fibertracking wurde mit DSI-Studio durchgeführt (2). Die kortikalen und striatalen Läsionen, als auch das corpus callosum dienten dabei ipsiläsional, als auch gespiegelt kontraläsional als Ausgangspunkt der Traktographie.

### Ergebnisse

Mit Hilfe der post-ischämischen Bildgebung konnten wir die Tiere in drei Gruppen einteilen. Wir identifizierten 3 Tiere mit striatalem und 3 Tiere mit kortiko-striatalem Schlaganfall. 4 Tiere mussten wegen keiner bzw. zu großer Ischämie aus der Studie genommen werden. Grundsätzlich zeigten sich in der Gruppe der kortiko-striatalen Schlaganfälle stärkere Veränderungen in der axonale Konnektivität, als bei den Mäusen mit striatal begrenzten Ischämien. Erstere zeigten eine Woche nach Schlaganfall für Fasern mit kortikalem Ursprung eine deutliche Abnahme der Verbindungen, bis hin zum kompletten Verlust zwischen Kortex und Striatum bzw. Thalamus. 2 und 4 Wochen nach MCAO entwickelten sich zahlreiche neue Verbindungen, die auch voneinander entfernte kortikale als auch kortikale mit subkortikalen Regionen auf neuen Wegen miteinander verbanden (Abb. 1). Einmal verloren gegangene Verbindungen entwickelten sich während unseres Beobachtungszeitraumes nicht wieder auf den ursprünglichen Wegen zurück.

Bei den Mäusen mit striatal begrenzten Schlaganfällen zeigten sich im Vergleich von beiden Hemisphären, ipsilateral zur Läsion, eine reduzierte Anzahl von Fasern bis zu vier Wochen nach MCAO. Die Bahnen der Faserverbindungen blieben dabei jedoch gleich.



**Abb. 1:** Ergebnis des kortikal seeded Fibertracking einer Maus mit kortiko-striatalem Schlaganfall 1 Woche vor, 1 und 4 Wochen nach Schlaganfall. Man sieht den strukturellen Verlust 1 Woche nach MCAO, als auch die zahlreichen neuen Faserverbindungen 3 Wochen später.

Das Ergebnis der Seeds des corpus callosum zeigte, dass die Fasern nicht mehr in die capsula externa fortlaufen, sondern am Grenzbe- reich zur Läsion stoppen. Auch nach mehreren Wochen war die Verbindung nicht wieder her- gestellt.

Auf den zugehörigen GFA (generalized fraction- al anisotropy)-Maps (3) sind deutlich hyperin- tense Bereiche zu erkennen, die den Vorgang der Myelinisierung, als auch den axonalen Wiederaufbau indizieren. Dies untermauert die beschriebene Annahme des Aufbaus neuer Faserverbindungen (Abb. 2) (4).

Wir konnten erfolgreich mittels Fibertracking sowohl den Verlust, als auch den spontanen Aufbau von neuer Konnektivität, auch nach vorherigem totalem Verlust, 2 bis 4 Wochen nach Schlaganfallinduktion zeigen. Die Gruppe der Mäuse mit kortiko-striataler Läsion zeich- neten sich durch besonders starke Konnektivitätsveränderungen aus. Ipsiläsional hatten wir durchweg in den Gruppen eine verringerte An- zahl von Faserverbindungen.

Auf den zugehörigen GFA-Maps ist eine offen- sichtliche Verringerung der Anisotropie eine Woche nach MCAO zu sehen. 2 und 4 Wo- chen nach MCAO zeigten sich klar abgrenz- bare Bereiche stark erhöhter Anisotropie. Das Ergebnis lässt sich sehr gut vereinbaren mit der Annahme des Neuaufbaus von Axonen und Myelinisierung.

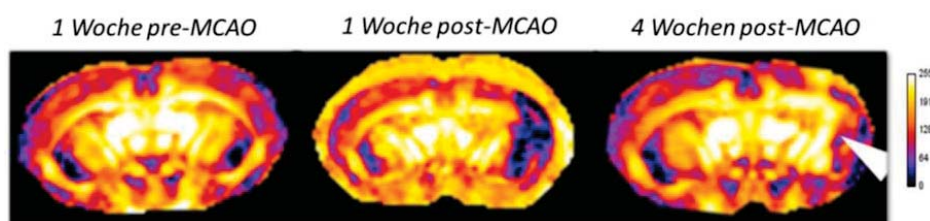
### Ausblick

Unsere Studie zeigte die hervorragende An- wendbarkeit von Diffusions-MRT zur Evaluati- on von struktureller Konnektivität in einem Pa- thophysiologischen Modell.

Bevor wir unsere Studie mit einem längeren Beobachtungszeitraum und histologischer Ver- ifizierung erweitern, ist es wichtig die Scanzeit zu optimieren, um die Belastung für das Tier durch die Messung weiter zu reduzieren. Dabei ist die Evaluation des Informationsverlustes mit abnehmenden Gradientenrichtungen von be- sonderem Interesse.

### Referenzen

1. Descoteaux M, Angelino E, Fitzgibbons S, Deriche R. Regularized, Fast, and Robust Ana- lytical Q-Ball imaging. Magn. Reson. Med. 2007;58:497-510.
2. Yeh FC, Wedeen VJ, Tseng WY. General- ized q-Sampling Imaging. IEEE Trans Med Imaging. 2010;29:1626-1635.
3. Tuch D. Q-Ball Imaging. Magn. Reson. Med. 2004;52:1358–1372.
4. Po C, Kalthoff D, Kim YB, Nelles M, Hoehn M. White Matter Reorganization and Functional Response after Focal Cerebral Ischemia in the Rat. PLOS One. 2012;7:9.



**Abb. 2:** GFA-Map einer Maus mit kortiko-striatalem Schlaganfall 1 Woche vor, 1 und 4 Wochen nach Schlaganfall. Hypo- und Hyperintense Bereiche sind klar zu erkennen.

## Abstract

Zur physikalischen Beschreibung und mathematischen Analyse von Diffusionsprozessen sind die Diffusions-Propagatoren eine wichtige Größe, die angeben, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, damit ein diffundierendes Teilchen während der Zeit  $t$  vom Ort  $\mathbf{r}_0$  zum Ort  $\mathbf{r}$  übergeht. In Abhängigkeit von Radius und Diffusionskoeffizient werden die Diffusions-Propagatoren für den Außenraum von Zylinder und Kugel angegeben.

## 1 Einleitung

Im Allgemeinen erfüllt der Diffusions-Propagator die Diffusionsgleichung

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = D \Delta p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t), \quad (1)$$

wobei  $D$  der Diffusionskoeffizient ist.

Zum Beginn des Diffusionsprozesses ist die Übergangswahrscheinlichkeit eine Deltafunktion

$$p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t = 0) = \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0), \quad (2)$$

wobei für Zylinder  $p(r, r_0, \phi, \phi_0, t = 0) = \frac{1}{r_0} \delta(r - r_0) \delta(\phi - \phi_0)$  und für Kugeln  $p(r, r_0, \theta, \theta_0, \phi, \phi_0, t = 0) = \frac{1}{r_0^2 \sin(\theta_0)} \delta(r - r_0) \delta(\theta - \theta_0) \delta(\phi - \phi_0)$  gilt (siehe Gl. (A.7) in [1]).

An der Oberfläche von Zylinder bzw. Kugel bei  $r = R$  werden reflektierende Randbedingungen angenommen:

$$\partial_r p(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0, t)|_{r=R} = 0. \quad (3)$$

Da der Diffusions-Propagator eine Wahrscheinlichkeitsdichte ist, gilt

$$\int_V d^3 \mathbf{r} p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = 1 = \int_V d^3 \mathbf{r}_0 p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t). \quad (4)$$

Die Diffusion findet im Außenraum statt  $R \leq r < \infty$ , d.h.

$$\lim_{r \rightarrow \infty} p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = 0 \quad \text{und} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = 0. \quad (5)$$

Zur Berechnung der Korrelationsfunktion [2]

$$K(t) = \frac{1}{V} \int_V d^2 \mathbf{r} \int_V d^2 \mathbf{r}_0 \omega(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) \omega(\mathbf{r}_0) \quad (6)$$

des Diffusionsprozesses wird die lokale Resonanzfrequenz benötigt. Im Fall von Zylindern ist:

$$\omega(\mathbf{r}) = \delta \omega R^2 \frac{\cos(2\phi)}{r^2} \quad (7)$$

und im Fall von Kugeln ist

$$\omega(\mathbf{r}) = \delta \omega R^3 \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{r^3} = \delta \omega 4 \sqrt{\frac{\pi}{5}} \frac{R^3}{r^3} Y_{20}(\theta, \phi). \quad (8)$$

Mit der Anfangsbedingung (2) folgt:

$$K(0) = \frac{1}{V} \int_V d^2 \mathbf{r} [\omega(\mathbf{r})]^2. \quad (9)$$

## 2 Methoden

Um die Lösung der Diffusionsgleichung (1) für den Fall von Zylindern zu finden [1], wird der Ansatz

$$p(r, r_0, \phi, \phi_0, t) = \sum_{m=-\infty}^{+\infty} f_m(r, t) e^{im\phi} \quad (10)$$

genutzt. Für die Radialfunktion  $f_m(r, t)$  folgt aus dem Separationsansatz (10) die partielle Differentialgleichung

$$\frac{1}{D} \frac{\partial}{\partial t} f_m(r, t) = \frac{\partial^2}{\partial r^2} f_m(r, t) + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} f_m(r, t) - \frac{m^2}{r^2} f_m(r, t). \quad (11)$$

Um diese radiale partielle Differentialgleichung zu lösen, ist es angebracht, die Technik der Laplace-Transformation zu nutzen. Die Laplace-Transformation der Funktion  $f_m(r, t)$  bezüglich der Zeit  $t$  ist durch

$$\hat{f}_m(r, s) = \int_0^\infty dt f_m(r, t) e^{-st} \quad (12)$$

definiert. Anwendung dieser Laplace-Transformation auf die radiale partielle Differentialgleichung (11) führt zu einer Differentialgleichung für die Funktion  $\hat{f}_m(r, s)$ :

$$\frac{d^2}{dr^2} \hat{f}_m(r, s) + \frac{1}{r} \frac{d}{dr} \hat{f}_m(r, s) - \left[ \frac{s}{D} + \frac{m^2}{r^2} \right] \hat{f}_m(r, s) = -\frac{f_m(r, 0)}{D}. \quad (13)$$

Die reflektierenden Randbedingungen an der Oberfläche aus Gl. (3) übersetzen sich in die Randbedingung für die Funktion  $\hat{f}_m(r, s)$ :

$$\left. \frac{d}{dr} \hat{f}_m(r, s) \right|_{r=R} = 0. \quad (14)$$

Der Anfangswert  $f_m(r, 0)$  kann aus dem Ansatz (10) für  $t = 0$  erhalten werden, in dem auf der linken Seite von Gl. (10) der Anfangswert aus Gl. (2) eingesetzt wird. Anschließend werden beiden Seiten der entstehenden Gleichung mit  $\exp(-im'\phi)$  multipliziert und über  $\phi$  von 0 bis  $2\pi$  integriert. Dann ergibt sich:

$$f_m(r, 0) = \frac{\delta(r - r_0)}{2\pi r_0} e^{-im\phi_0}. \quad (15)$$

Einsetzen in Gl. (13) ergibt:

$$\left[ \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} - \frac{m^2}{r^2} \right] \hat{f}_m(r, s) = \frac{s}{D} \hat{f}_m(r, s) - \frac{\delta(r - r_0)}{2\pi r_0 D} e^{-im\phi_0}.$$

Entsprechend den Randbedingungen wird zur Lösung die Neumann-Weber-Integraltransformation bezüglich

der Variable  $r$  durchgeführt (siehe Gl. (2.4.9) und Gl. (2.4.11) auf Seite 27 in [3]):

$$\begin{aligned}\bar{f}_m(\xi, s) &= \int_R^\infty dr r \hat{f}_m(r, s) [Y'_m(R\xi)J_m(r\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r\xi)] \\ \hat{f}_m(r, s) &= \int_0^\infty d\xi \xi \bar{f}_m(\xi, s) \frac{Y'_m(R\xi)J_m(r\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r\xi)}{[J'_m(R\xi)]^2 + [Y'_m(R\xi)]^2}\end{aligned}$$

Mit der Relation (siehe Gl. (2.4.12) auf Seite 27 in [4])

$$\begin{aligned}\int_R^\infty dr r [Y'_m(R\xi)J_m(r\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r\xi)] \times \\ \left[ \frac{\partial^2}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} - \frac{m^2}{r^2} \right] \hat{f}_m(r, s) \\ = -\xi^2 \bar{f}_m(\xi, s) - \frac{2}{\pi \xi} \frac{\partial}{\partial r} \hat{f}_m(r, s) \Big|_{r=R}\end{aligned}$$

folgt

$$\bar{f}_m(\xi, s) = \frac{e^{-im\phi_0}}{2\pi} \frac{Y'_m(R\xi)J_m(r_0\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r_0\xi)}{s + D\xi^2}.$$

Zuerst wird die inverse Laplace-Transformation bezüglich der Variablen  $s$  durchgeführt:

$$\bar{f}_m(\xi, t) = \frac{e^{-im\phi_0}}{2\pi} [Y'_m(R\xi)J_m(r_0\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r_0\xi)] e^{-Dt\xi^2}$$

und dann die inverse Neumann-Weber-Transformation bezüglich der Variablen  $\xi$ :

$$\begin{aligned}f_m(r, t) &= \frac{e^{-im\phi_0}}{2\pi} \int_0^\infty d\xi \frac{Y'_m(R\xi)J_m(r\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r\xi)}{[J'_m(R\xi)]^2 + [Y'_m(R\xi)]^2} \\ &\times \xi [Y'_m(R\xi)J_m(r_0\xi) - J'_m(R\xi)Y_m(r_0\xi)] e^{-Dt\xi^2}. \quad (16)\end{aligned}$$

### 3 Ergebnisse

Nach Substitution der Variablen  $z = R\xi$  in Gl. (16) und Einsetzen in Gl. (10) folgt für die unter Ausnutzung der Symmetrie der Besselfunktionen bezüglich des Index  $m$ :

$$\begin{aligned}p(r, r_0, \phi, \phi_0, t) &= \frac{1}{2\pi R^2} \sum_{m=0}^\infty [2 - \delta_{m0}] \cos(m[\phi - \phi_0]) \\ &\times \int_0^\infty dz z \frac{Y'_m(z)J_m(\frac{r}{R}z) - J'_m(z)Y_m(\frac{r}{R}z)}{[J'_m(z)]^2 + [Y'_m(z)]^2} \\ &\times \left[ Y'_m(z)J_m(\frac{r_0}{R}z) - J'_m(z)Y_m(\frac{r_0}{R}z) \right] e^{-\frac{Dt}{R^2}z^2}. \quad (17)\end{aligned}$$

Dieses Ergebnis stimmt mit der entsprechenden Green-schen Funktion der Wärmeleitungsgleichung überein (siehe Abschnitt 14.13 IV auf Seite 378 in [4]). Um die Korrelationsfunktion (6) zu bestimmen, muss dieser Propagator in die Definition (6) eingesetzt werden. Auf Grund des Winkelanteils  $\cos(2\phi)$  in Gl. (7) bleibt nur der Index  $m = 2$  übrig. Mit der Relation (siehe (5) und (2) in Abschnitt 10.74 auf Seite 350 und Seite 286 in [5])

$$\int_R^\infty \frac{dr}{r} \left[ Y'_2(z)J_2(\frac{r}{R}z) - J'_2(z)Y_2(\frac{r}{R}z) \right] = \frac{4}{\pi z^3} \quad (18)$$

und der Anfangsbedingung (9) ergibt sich

$$\frac{K(t)}{K(0)} = \frac{32}{\pi^2} \int_0^\infty \frac{dz}{z^5} \frac{e^{-\frac{Dt}{R^2}z^2}}{[J'_2(z)]^2 + [Y'_2(z)]^2} \quad (19)$$

was mit Gl. (20) in [1] und Gl. (30) in [2] übereinstimmt.

Analog zu Gl. (17) folgt für den dreidimensionalen Fall der Propagator:

$$\begin{aligned}p(r, r_0, \theta, \theta_0, \phi, \phi_0, t) &= \frac{2}{\pi R^3} \sum_{l=0}^\infty \sum_{m=-l}^{+l} Y_{lm}(\theta, \phi) Y_{lm}^*(\theta_0, \phi_0) \\ &\times \int_0^\infty dz z^2 \frac{y'_l(z)j_l(\frac{r}{R}z) - j'_l(z)y_l(\frac{r}{R}z)}{[j'_l(z)]^2 + [y'_l(z)]^2} \\ &\times \left[ y'_l(z)j_l(\frac{r_0}{R}z) - j'_l(z)y_l(\frac{r_0}{R}z) \right] e^{-\frac{Dt}{R^2}z^2}. \quad (20)\end{aligned}$$

Ein ähnlicher Ausdruck wurde in Gln. (A1) und (A2) in [6] gefunden, wobei Ergebnisse von Abragam (siehe Seite 301 in [8]) erweitert wurden durch die Betrachtungen von Carslaw und Jaeger (siehe Gln. (14) und (15) in Abschnitt 14.16. IV. auf Seite 382 in [4] mit reflektierenden Randbedingungen aus Gl. (3) und der Ersetzung von zylindrischen Bessel-Funktionen mit halbzahligen Index durch sphärische Bessel-Funktionen). Ferner ist es möglich, das Additionstheorem für Kugelflächenfunktionen zu verwenden (siehe 14.30.9 in [9]).

Analog zu Gl. (18) findet man für den 3-dim Fall:

$$\int_R^\infty \frac{dr}{r} \left[ y'_2(z)j_2(\frac{r}{R}z) - j'_2(z)y_2(\frac{r}{R}z) \right] = \frac{3}{z^4} \quad (21)$$

womit die Korrelationsfunktion bestimmt werden kann:

$$\begin{aligned}\frac{K(t)}{K(0)} &= \frac{54}{\pi} \int_0^\infty dz \frac{z^2 e^{-\frac{Dt}{R^2}z^2}}{81 + 9z^2 - 2z^4 + z^6} \quad (22) \\ &= \sum_{k=1}^3 \frac{x_k [4 + x_k] e^{x_k^2 \frac{Dt}{R^2}}}{9 + 8x_k + 3x_k^2} \left[ 1 - \Phi \left( -x_k \frac{\sqrt{Dt}}{R} \right) \right],\end{aligned}$$

wobei  $\Phi(x)$  die Fehlerfunktion ist und  $x_k$ , die drei ( $k = 1, 2, 3$ ) Wurzeln der kubischen Gleichung  $9 + 9x_k + 4x_k^2 + x_k^3 = 0$  sind. Eine äquivalente Form der Korrelationsfunktion gaben Sukstanskii und Yablonskiy (siehe Gl. (11) in [1]) sowie Hwang und Freed an (siehe Gl. (A6) und Gl. (A9) in [6]). Die Laplace-Transformierte der Korrelationsfunktion wurde in einer früheren Arbeit gefunden (siehe Gl. (55) in [7] und Gl. (9) in [1]). Näherungswerte der Wurzeln  $x_k$  sind:

$$x_1 \approx -1.783, \quad x_2 = x_3^* \approx -1.108 + 1.954i.$$

### 4 Diskussion

Mit den angegebenen Gleichungen können der Diffusions-Propagator und die Korrelationsfunktion für die Diffusion um Zylinder und Kugel berechnet werden.

### Literatur

- [1] Sukstanskii, Yablonskiy. J. Magn. Reson. 2004;167:56
- [2] Ziener *et al.* J. Chem. Phys. 2008;129:014507
- [3] Thambaynagam. *The Diffusion Handbook*
- [4] Carslaw, Jaeger. *Conduction of Heat in Solids*
- [5] Watson. *A Treatise on the Theory of Bessel Functions*
- [6] Hwang, Freed. J. Chem. Phys. 1975;63:4017.
- [7] Ayant, Belorizky, Alizon, Gallice. J. de Phys. 1975;36:991
- [8] ABRAGAM. *Principles of Nuclear Magnetism*
- [9] Olver, Lozier, Boisvert, Clark. NIST Handbook of Mathematical Functions

# The influence of the Look-Locker readout on the blood pool and its effect on $T_1$ -based quantification of myocardial perfusion with FAIR-ASL

T. Kampf<sup>1</sup>, F. T. Kurz<sup>2</sup>, P. M. Jakob<sup>1</sup>, W. R. Bauer<sup>3</sup>, C. H. Ziener<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Experimental Physics 5, University of Würzburg, Germany <sup>2</sup> Division of Neuroradiology, University Hospital Heidelberg, Germany

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine 1, University Hospital Würzburg, Germany <sup>4</sup> Division of Radiology, German Cancer Research Center, Germany

## Introduction

Perfusion is a direct marker of the viability of myocardium and hence its absolute quantification is great interest for diagnosis and monitoring in clinical applications and preclinical research. For small animal models especially used in pre-clinical research the Flow Alternating Inversion Recovery - Arterial Spin Labeling (FAIR-ASL) method [1] has become the standard for absolute non invasive perfusion quantification [2, 3, 5].  $T_1$ -based FAIR-ASL exploits the measurement of the longitudinal relaxation times in tissue after a slice selective and a global inversion. To speed up the acquisition a Look-Locker readout is used. However, this alters the magnetization recovery and leads to a shortened longitudinal relaxation time  $T_1^*$  which has to be accounted for [5, 6]. In myocardial perfusion measurement furthermore the inversion as well as the Look-Locker (LL) readout will alter the blood pool that supplies the myocardium even in the slice-selective measurement. The effect of the inversion slice thickness on the blood pool and on myocardial perfusion quantification has been investigated before [7]. The aim of this work is to extend this study to the time point of inversion in the cardiac cycle as well as the influence of the readout pulses to the blood pool in order to study their effect on perfusion quantification.

## Materials and Methods

In order to calculate the influence on perfusion quantification a simple model with a single transit time is used to describe the passage of blood through the heart and lung. The blood is divided into a fraction being partly inside the imaging slice and a fraction not influenced by the readout pulses (see Fig.1).

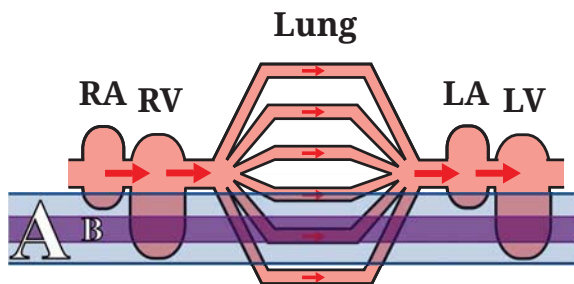


Fig.1: Scheme of the used blood pool model. The blood enters the cardio-pulmonary system via the right atrium (RA) and reach the right ventricle (RV). Afterwards the blood transits the lung to arrives the left atrium (LA) and the left ventricle (LV) to finally reach the aorta and coronary arteries. During the transit through the ventricles and lung the blood is partially influenced by the LL readout pulses (purple slice B) or is affected by the inversion pulse (blue slice A). While ejecting from the ventricles affected and unaffected blood is mixed.

The effect of the readout pulses on the blood inside the inversion and imaging slice can be calculated. While the effect of inversion pulse on the magnetization inside the inversion slice can be considered as an initial condition, the effect of the readout pulses during the time inside the imaging slice is a boundary condition to regard for at all times. During the time inside the imaging slice the magnetization follows

$$M[t] = M_\infty + (M[t_0] - M_\infty)e^{-(t-t_0)/T_1^*}$$

$$\frac{1}{T_1^*} = \frac{1}{T_1} - \frac{\ln[\cos[\alpha]]}{T_R}, \quad \frac{M_\infty}{M_0} = \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - e^{-T_R/T_1^*}},$$

while during the time outside imaging slice the magnetization follows

$$M[t] = M_0 + (M[t_0] - M_0)e^{-(t-t_0)/T_1}.$$

In these equations  $M_0$  is the equilibrium magnetization,  $T_1$  the longitudinal relaxation time and  $\alpha$  the flip angle of the readout pulses. Hence the altered blood inflow function can be calculated and used to investigate the influence on perfusion measurements exploiting standard  $T_1$ -based quantification theory [3, 6, 7]:

$$\frac{P_{\text{ideal}}}{P_{\text{exp}}} = 1 - \frac{1 + \frac{\lambda}{PT_b} \left( \frac{M_{gl}[0] - M_{\infty,gl}}{M_{b,gl}[0] - M_{b,\infty,gl}} \right)}{1 + \frac{\lambda}{PT_{b,in}} \left( \frac{M_{sl}[0] - M_{\infty,sl}}{M_{b,sl}[0] - M_{b,\infty,sl}} \right)}.$$

Here  $\lambda$  is the blood tissue water coefficient and  $P$  denotes the perfusion for the ideal  $P_{\text{ideal}}$  and real  $P_{\text{exp}}$  experiment. The subscript  $b$  marks blood related quantities and  $gl$  and  $sl$  indicate the global and the slice-selective measurement. The apparent blood relaxation time for the slice-selective measurement is given by  $T_{b,in}$ . Furthermore special attention will be put on the case of the "slice-selective" experiment when the inversion pulse is neglected and only the transient to steady-state is considered. Hence, no initial unwanted inversion of the blood pool is present.

## Results

In Fig.2 the influence of the position of the inversion pulse in the heart cycle on the perfusion quantification is shown. It depicts the ratio of the relative perfusion deviations for end systolic  $C_{ES}$  and end diastolic  $C_{ED}$  inversion. A smaller ratio corresponds to a smaller error in perfusion quantification by end systolic inversion. It can be clearly seen that a larger fraction of ventricular blood compared to blood inside the lung, leads to a smaller improvement in the perfusion quantification. The same holds for a decreased ejection fraction. Hence, changing the inversion point in heart cycle seems ineffective for improving the accuracy of perfusion quantification.

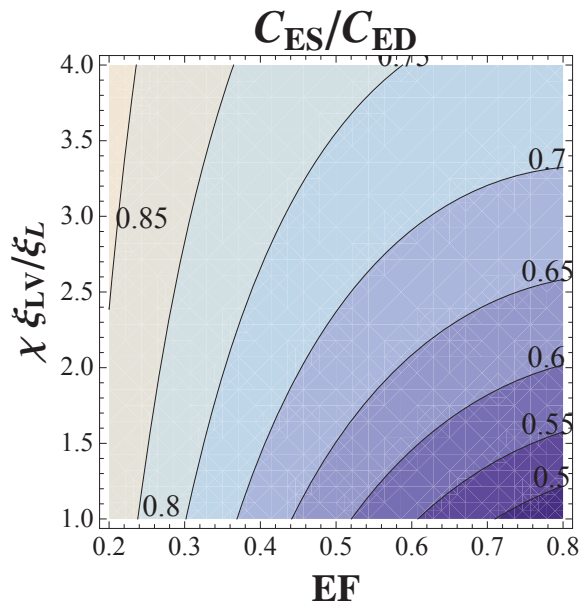


Fig.2: Influence of the inversion point in the heart cycle on the perfusion quantification. The ratio of the relative perfusion deviation for the end systolic inversion  $C_{ES}$  and the end diastolic inversion  $C_{ED}$  is plotted in dependence on the ejection fraction  $EF$  and the product of the number of heart beats necessary for the blood to transit the lung  $\chi$  and the ratio of inverted blood in the left ventricle  $\xi_{LV}$  compared to lung  $\xi_L$ . A ratio  $C_{ES}/C_{ED} < 1$  indicates a smaller deviation of the end systolic inversion compared to an end diastolic inversion. Obviously a decreasing ejection fraction reduces the advantage of the end systolic inversion. Additionally an increasing in the amount of left ventricular blood and the length of lung transit decreases this advantage too. Both effects indicate an increased time to clear the blood pool from inverted blood.

In a further simulation the influence of the readout pulses alone on the perfusion measurement is studied (see Fig. 3). For this the inversion pulse is skipped in the slice-selective measurement and only the transient to the steady-state is considered. It can be seen, that the ratio between the ideal measurement and the real experiment increases with decreasing ejection fraction. Furthermore, there is a flip angle with maximum error. For smaller and larger values the deviation in the perfusion quantification decreases. The first can be understood by a prolonged cardio-pulmonary transit time and hence a longer exposure to the LL readout pulses. The flip angle with maximum error can be addressed to the fact that increasing the flip angle will drive the inflowing blood faster to a steady-state value which is eventually reached during the transit to myocardium and remains relatively constant for further increasing flip angles. However the dynamic range for the transit still increases. This is not expected with an inversion pulse present as increasing flip angles will decrease the dynamic range of the signal.

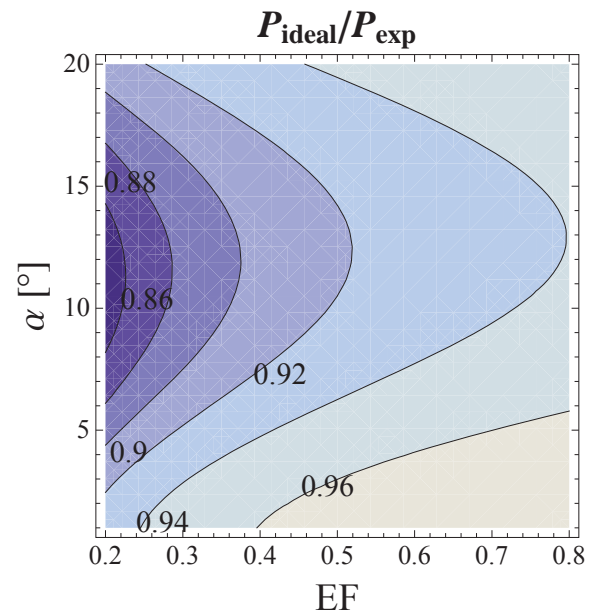


Fig.3: Effect of the LL readout pulses on the quantification of the myocardial perfusion values. In the plotted case the inversion pulse during the "slice-selective" measurement has been neglected to isolate the effect of the LL readout. For decreasing ejection fraction  $EF$  the deviation of the quantified perfusion value from the ideal experiment increases. Furthermore there is a flip angle with maximum deviation of the perfusion for a certain ejection fraction.

## Discussion and Conclusion

The present simulation study investigates how manipulating the blood pool by choosing the inversion point in the heart cycle and applying LL readout pulses will influence the perfusion quantification. It indicates that changing the inversion time point will improve quantification but not as much as removing the inversion pulse and just using the transient of the magnetization to the steady state. However, the increase of the LL readout flip angle to increase the amplitude of transient will increase the deviation of the blood pool from ideal state and hence the accuracy of the perfusion quantification. This especially applies to pathologies that decrease perfusion and heart function while increasing ventricle size (e.g. myocardial infarction). However, issues like SNR and the decreased apparent relaxation time of myocardium must be investigated to judge the improvement of the presented strategies.

## Acknowledgments

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

## References

- [1] Kim S.G., Magn Reson Med (1995); 34: 293-301
- [2] Schwarzbauer C, et al., Magn Reson Med (1996); 35: 540-546
- [3] Belle V., et al., J Magn Reson Imag (1998); 8:1240-1245
- [4] Streif J.U.G., et al., Magn Reson Med (2005); 53:584-592
- [5] Deichmann R., et al., J Magn Reson (1992); 96:608-612
- [6] Bauer W.R., et al., Magn Reson Med (1996); 35: 43-55
- [7] Kampf T., et al., Magn Reson Med (2014); 71: 1784-97



## <sup>19</sup>F-Kernspinhyperpolarisation linearer und verzweigter Alkane

M. Plaumann<sup>1</sup>, D. Lego<sup>2</sup>, T. Trantzschel<sup>1</sup>, J. Wüstemann<sup>1</sup>, G. Sauer<sup>3</sup>, T. Gutmann<sup>3</sup>, G. Buntkowsky<sup>3</sup>, J. Bargon<sup>4</sup>, J. Bernarding<sup>1</sup> und U. Bommerich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Biometrie und Medizinische Informatik, OvGU-Magdeburg, Magdeburg, Deutschland.

<sup>2</sup> Speziallabor Nicht-Invasive Bildgebung, Leibniz Institut für Neurobiologie, Magdeburg, Deutschland.

<sup>3</sup> Eduard-Zintl Institut für Phys. und Anorg. Chemie, TU Darmstadt, Darmstadt, Deutschland.

<sup>4</sup> Institut für Physikalische und Theoretische Chemie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland.

\* markus.plaumann@med.ovgu.de.

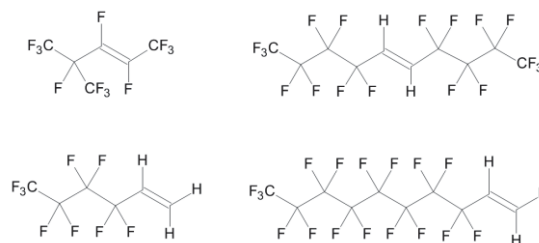
**Abstract:** A comparison of the hyperpolarization of parahydrogen induced polarized (PHIP) semifluorinated alkanes, is of huge interest for theoretical studies and simulations in the future. New experimental data show influences of chain length, structural branches and/or position of the double bond in the molecule concerning to the polarization distribution. Furthermore, because of separated signals and number of fluorine nuclei, the end standing signal enhanced CF<sub>3</sub>-groups are optimal for MR imaging.

**Zusammenfassung:** Ein Vergleich der Hyperpolarisation semifluorierter Alkane unter Verwendung der Parawasserstoff-induzierten Polarisation (PHIP) bezüglich ihrer Hyperpolarisierbarkeit ist von großem Interesse für zukünftige theoretische Betrachtungen und Simulationen. Neue experimentelle Ergebnisse zeigen, welchen Einfluss die Kettenlänge, die strukturellen Verzweigungen und/oder die Lage der Doppelbindung im Molekül auf die Polarisationsverteilung haben. Aufgrund ihrer chemischen Verschiebung (separierte Signale) sowie Anzahl der Fluorkerne sind die endständigen signalverstärkten CF<sub>3</sub>-Gruppen interessant für die MR-Bildgebung.

### Motivation

Die Hyperpolarisation des <sup>19</sup>F-Kernspins eröffnet vielfältige Anwendungsfelder für die MR-Spektroskopie und -Bildgebung. So besitzen signalverstärkte Substrate ein hohes Anwendungspotential in den Bereichen der Metabolismus- und Kontrastmittelforschung. Techniken wie *Dynamic Nuclear Polarization (DNP)*(1), *Chemical Induced Dynamic Nuclear Polarization (CIDNP)*(2), *photo-CIDNP*(3) sowie *Parahydrogen Induced Polarization (PHIP)*(4) bieten hier einen Ansatz zur Erzeugung erforderlicher Signalverstärkungen. Jedoch wurden bis heute nur wenige biologisch interessante, fluoridierte Substrate hyperpolarisiert. Voraussagen, welche Eigenschaften eine Verbindung für eine nutzbare Signalverstärkung aufweisen muss, können durch bisherige Simulations-experimente, betreffend der <sup>19</sup>F Hyperpolarisation, nicht getroffen werden.

Berechnete Daten stimmen mit den experimentellen Befunden nicht überein. Aus diesem Grund wurden in neuen, aufbauend auf unsere zuvor veröffentlichten Studien betreffend der Hyperpolarisation langkettiger Alkane(5) und des Polarisationstransfers in Perfluorhexyl-ethen und -ethan(6), weitere semifluorierte Systeme in Bezug auf die Polarisationsverteilung im Molekül experimentell untersucht. Unter Verwendung der PHIP wurden in dieser neuen Studie vier weitere Substrate charakterisiert. Sie unterscheiden sich in Kettenlänge, Anwesenheit von Verzweigungen sowie Position der zu hydrierenden Doppelbindung (Edukte vgl. Fig.1).



**Fig. 21:** Molekülstrukturen der eingesetzten Ausgangsverbindungen.

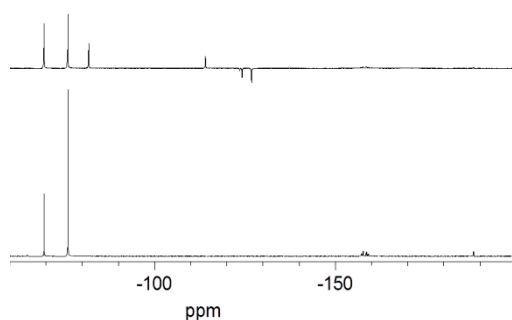
### Materials and Methods

Die PHIP-Reaktionen wurden mit 50% angereichertem para-Wasserstoff, der durch Umwandlung von thermischem Wasserstoff über Aktivkohle bei 77 K erzeugt wurde(7), durchgeführt. Für die jeweiligen Experimente wurden 0,1 ml des Eduktes, trans-1,2-Bis(perfluoro-n-butyl)ethylen (ABCR), Per-fluoro-(4-methylpent-2-en) (ABCR), 1H,1H,2H-Perfluorhexen (ABCR) bzw. 1H,1H,2H-Perfluordecen (ABCR) in einem 10 mm NMR-Röhrchen mit 2,0 ml Aceton-d<sub>6</sub> (deutero GmbH) gemischt. Nach Entgasung im Ultraschallbad erfolgte die Zugabe einer katalytischen Menge (0,014mmol) des Hydrierkatalysators [Rh<sup>I</sup> (1,4-bis(diphenylphosphino)-butan) (1,5-cyclooctadien)]BF<sub>4</sub> (STREM Chemicals Inc.). Die Proben wurden vor der Hydrierung (Druck von 6,0 bar) nochmals sorgfältig mit Argon entgast. Die Hydrierzeit im Erdmagnetfeld (ALTADENA-Bedingungen) betrug 10 s. Anschließend erfolgte die sofortige Überführung der Probe in ein 7 T-NMR Spektrometer

(Bruker WB-300 ultraschild). Für die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren (Machbarkeitsstudien) wurde ein  $45^\circ$ -Puls ( $P1 = 14,5 \mu\text{s}$ ,  $PL1 = 14,997 \text{ W}$ ) verwendet.  $90^\circ$ -Pulse ( $^{19}\text{F}$ :  $P1 = 32,5 \mu\text{s}$ ,  $PL1 = 17 \text{ W}$ ) wurden im Fall der  $^{19}\text{F}$ -NMR Messungen eingesetzt.

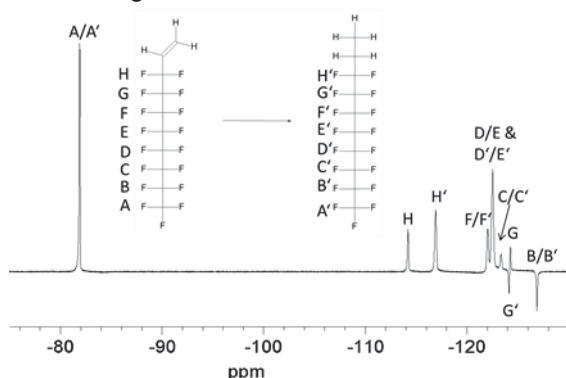
## Ergebnisse

Die NMR-Spektren zeigen, dass in allen Fällen die endständigen  $\text{CF}_3$ -Gruppen eine hohe Polarisation erhalten. Fig. 2 zeigt dieses für das verzweigte Perfluoro-(4-methylpentan), mit drei  $\text{CF}_3$ -Gruppen. Hier sind ebenfalls die Signale der direkt an den hydrierten C-Atomen gebundenen  $^{19}\text{F}$  Kerne verstärkt (im thermischen Spektrum mit einem Scan nicht mehr detektierbar).



**Fig. 22:**  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektren des Gemisches aus Perfluoro-(4-methylpentan) und hyperpolarisiertem Perfluoro-(4-methylpentan) (oben) und anschließende Aufnahme mit Boltzmannverteilung (unten).

Die Betrachtung der Hyperpolarisation des linearen  $1\text{H},1\text{H},1\text{H},2\text{H},2\text{H}$ -Perfluorhexans und des  $1\text{H},1\text{H},1\text{H},2\text{H},2\text{H}$ -Perfluordecans (siehe Fig. 3) zeigt beeindruckende Ergebnisse. In beiden Fällen wird die Polarisation (vergleichbar mit dem entsprechenden Oktenderivat) über die gesamte Kette transferiert. Die Kettenlänge scheint keinen Einfluss auf die Phasen der Signale zu haben.



**Fig. 3:**  $^{19}\text{F}$ -PHIP-NMR Spektrum von  $1\text{H},1\text{H},1\text{H},2\text{H},2\text{H}$ -Perfluordecen in Aceton- $\text{d}_6$ .

## Diskussion

Wo liegt die Grenze des Polarisationstransfers innerhalb eines Moleküls? Diese Frage

stellt sich besonders bei der Betrachtung der Untersuchung des  $1\text{H},1\text{H},1\text{H},2\text{H},2\text{H}$ -Perfluordecans. Der Einfluss von  $\text{CF}_3$ -Gruppen auf die Polarisationsverteilung im Molekül ist aufzuklären. Lösungsmittelleffekte scheinen in diesem Zusammenhang vernachlässigbar zu sein. Sie beeinflussen jedoch die  $T_1$ -Relaxationszeiten in teils drastischen Ausmaße.

## Zusammenfassung

Die Zahl mittels PHIP-hyperpolarisierter Substrate konnte erweitert werden. Jedoch bleiben zum jetzigen Zeitpunkt viele Aspekte ungeklärt. Dennoch zeigen diese Studien, welche Bedeutung die  $^{19}\text{F}$ -Spektroskopie bei der Aufklärung der Polarisationsübertragung über größere Struktureinheiten hinweg besitzt und welche Anwendungen tendenziell möglich sind.

## Referenzen

1. Krummenacker JG, Denysenkov VP, Prisner TF. Liquid State DNP on Metabolites at 260 GHz EPR/400 MHz NMR Frequency. *Appl. Magn. Reson.* 2012;43(1-2):139–146.
2. Bargon J, Fischer H, Johnsen U. Kernresonanz-Emissionslinien während rascher Radikalreaktionen. I. Aufnahmeverfahren und Beispiele. *Zeitschrift Naturforschung Teil A.* 1967;22:1551-1555.
3. Goetz M. Photo-CIDNP Spectroscopy. *Annual Reports on NMR Spectroscopy.* 2009;66:77-147.
4. 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.
5. Plaumann M, Trantzschele T, Lego D, Köhn C, Sauer G, Gutmann T, Bargon J, Buntkowsky G, Bernarding J, Bommerich U. Hyperpolarisation langkettiger Alkene mittels PHIP. *German Chapter of ISMRM, ISSN 1863-6365,* 2013;16:81-82.
6. Plaumann M, Bommerich U, Trantzschele T, Lego D, Dillenberger S, Sauer G, Bargon J, Buntkowsky G, Bernarding J. Parahydrogen-Induced Polarization Transfer to  $^{19}\text{F}$  in Perfluorocarbons for  $^{19}\text{F}$  NMR and MRI. *Chem. Eur. J.* 2013;19(20):6334–6339.
7. Bonhoeffer K, Harteck P. Weitere Versuche mit Parawasserstoff. *Naturwissenschaften.* 1929;17(18/19):321-322.

## Quantitative $T_2^*$ -gewichtete MR-Bildgebung und dynamische $^{31}\text{P}$ -MR-Spektroskopie in belasteter Rückenmuskulatur

Patrick Hiepe,<sup>1\*</sup> Alexander Gussew,<sup>1</sup> Reinhard Rzanny,<sup>1</sup> und Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena - Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland

\*patrick.hiepe@med.uni-jena.de

**Abstract:** This work analyzed energy metabolite turnover and  $T_2^*$  changes in isometric exercised low back muscles by combining quantitative  $T_2^*$ -weighted MRI,  $^{31}\text{P}$ -CSI and a novel back extensor ergometer. Exercise-induced  $T_2^*$ , PCr and Pi changes were demonstrated.

**Zusammenfassung:** Diese Arbeit untersucht den metabolischen Stoffwechsels und  $T_2^*$ -Änderungen in der isometrisch belasteten Rückenmuskulatur. Dabei wurde die quantitative  $T_2^*$ -Bildgebung und die  $^{31}\text{P}$ -CSI-Technik verwendet und es konnten belastungs-induzierte Änderungen in  $T_2^*$ , PCr und Pi demonstriert werden.

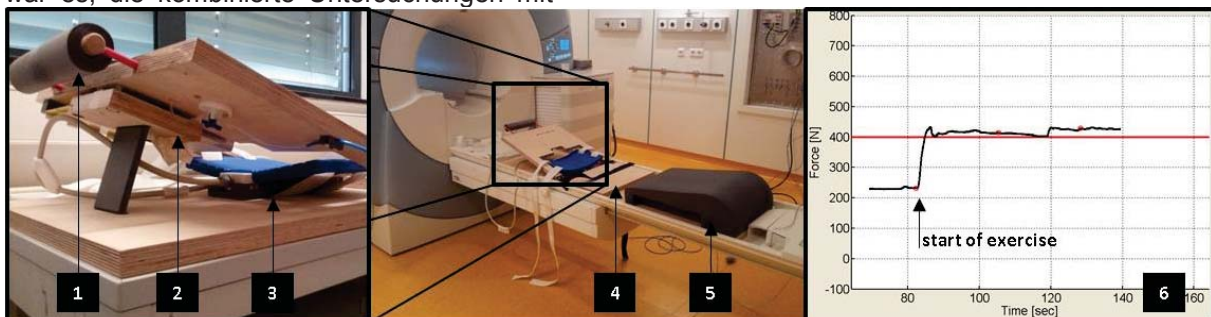
### Motivation

Als funktionelle Muskel-MRT wird eine quantitative  $T_2$ -gewichtete MR-Bildgebung bezeichnet, welche die Abbildung von Intensität und räumlichen Verteilung der Muskelaktivität erlaubt. Dieser Ansatz wurde im letzten Jahrzehnt vermehrt genutzt, um Aktivierungsmuster der Bein- oder Rückenmuskulatur darzustellen (1-3). Letztere steht dabei im Fokus, um Ursachen und Folgen bei unspezifischen Rückenschmerzen verstehen zu können (4-6). In neueren Untersuchungen konnte demonstriert werden, dass die belastungsinduzierten Änderungen MR-Relaxationszeitkonstante  $T_2$  mit Änderungen des Energiestoffwechsels und der Perfusion assoziiert sind (7). Ziel dieser Arbeit war es, die kombinierte Untersuchungen mit-

tels  $^{31}\text{P}$ -CSI und quantitativer  $T_2^*$ -Bildgebung, welche ebenfalls sensitiv auf vaskuläre Effekte ist (8), in der isometrisch kontrahierten Rückenmuskulatur zu testen und dabei ein neuartiges Rückenstreck-Ergometer zu verwenden.

### Methoden

In dieser Arbeit werden repräsentative Ergebnisse eines gesunden Probanden vorgestellt (23 J). Unter Verwendung eines selbst konzipierten Ergometers kann eine isometrische, selbstkontrollierte Übung im MR-Scanner durchgeführt werden (siehe Abb. 1). Der zu applizierende Druck durch Kontraktion der Rückenmuskeln kann dabei individuell gewählt werden (hier 50% des Oberkörpergewichtes). Die Übung wurde über eine Zeitdauer von 3.5 min durchgeführt. Vor und nach der Belastung wurden die  $T_2^*$ -Bildaten akquiriert. Während der Übung wurden  $^{31}\text{P}$ -MR-Spektren gemessen. Die Messungen erfolgten in einen klinischen 3 T MR-Tomographen (TIM Trio, Siemens Healthcare) mit einer flexiblen  $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ -Oberflächenspule (RAPID Biomedical GmbH; #3 in Abb. 1). Zur  $T_2^*$ -Kartierung wurde eine Serie  $T_2^*$ -gewichteter, transversaler MR-Bilder auf Höhe der Bandscheibe L3-L4 aufgenommen (SE-EPI Sequenz; 15 Schichten;  $d = 10 \text{ mm}$ ;  $\text{FOV} = 260 \times 160 \text{ mm}^2$ ;  $2.0 \times 2.0 \text{ mm}^2$ ;  $\text{TE}_{1-3} = 20, 26, 32 \text{ ms}$ ;  $\text{TR/TA} = 1/24 \text{ s}$ ;  $\text{NEX} = 20$ ; Fettunterdrückung).  $T_2^*$  wurden durch einen mono-exponentiellen Fit berechnet.

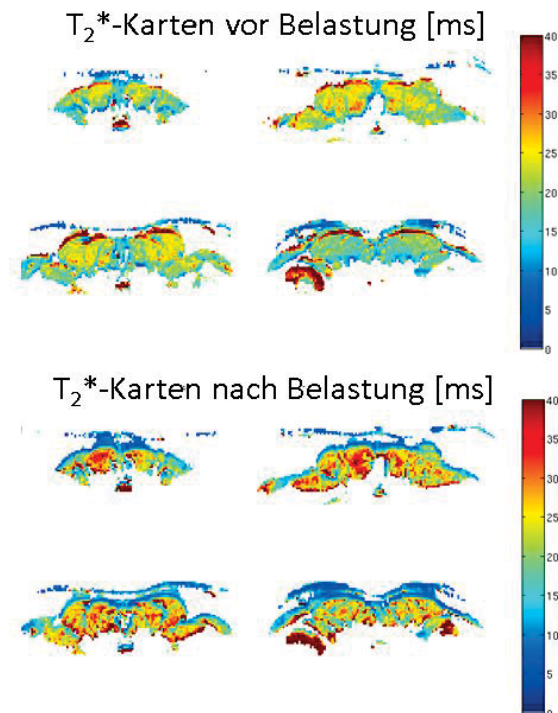


**Abb. 1:** MR-kompatibles Ergometer zur isometrischen Rückenstreckübung bestehend aus einer Rückenablage (1), einen Kraftsensor (2) zwischen dieser Ablage und der an den MR-Tisch adaptierten Grundplatte (4). Die Hüfte wird mit Gurten fixiert, die Beine auf ein Kissen gelagert (5) und die Kraftkontrolle erfolgt durch ein interaktives Feedback (6).

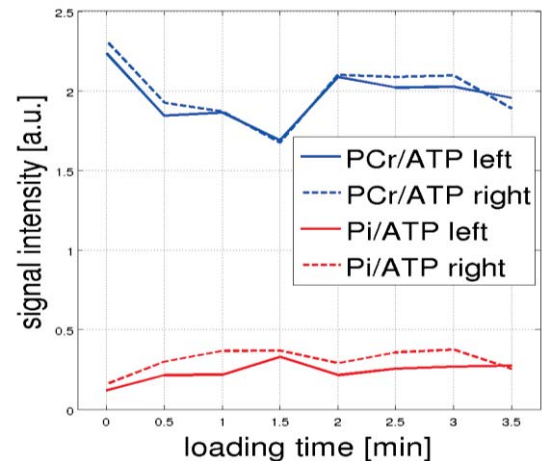
Die <sup>31</sup>P-CSI-FID Spektren wurden analog zur MR-Bildgebung auf Höhe L3-L4 aufgenommen (koronare CSI-Schicht), sodass die Signale aus dem rechten und linken Rückenmuskel erfasst werden konnten (8 × 8 Matrix; Voxelgröße = 30 × 30 × 25 mm<sup>3</sup>; Mittelung von 2 × 2 Voxel für jeweils einen Muskel; ellipt. Sampling; TR/TA = 1/30 s). Die Spektren wurden mit einer MATLAB-Routine Frequenz, Phasen- und Basislinien-korrigiert. Die Peakflächen der PCr, Pi und ATP-Resonanzen wurden mit der "AMARES" Routine der jMRUI Toolbox quantifiziert. Um Bewegungsartefakte zu minimieren wurden die PCr und Pi-Signale auf die Summe der ATP-Intensitäten normiert.

### Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt die vor und nach gemessenen T<sub>2</sub>\*-Karten der unteren Rückenmuskulatur nach isometrischer Belastung. Dieser Proband zeigt die größten belastungs-induzierten Anstiege von T<sub>2</sub>\* im rechten, inneren (und zum Teil äußeren) Rückenmuskel (durch radiologische Ansicht links im Bild). Die mittleren Zeitverläufe der PCr- und Pi-Intensitäten sind in Abbildung 3 dargestellt. Beide Parameter zeigen im Vergleich zur Ruhemessung (0 min) schnelle Änderungen, die sich nach ca. 1 min konstatieren. Während die PCr/ATP-Änderungen im rechten und linken Muskel gleichermaßen ausfallen, zeigen die Pi/ATP-Werte höhere Änderungen in den rechten Muskeln.



**Abb. 2:** T<sub>2</sub>\*-Karten der unteren Rückenmuskulatur vor (oben) und nach Belastung (unten). In den jeweils vier dargestellten Schichten sind in allen Rückenmuskeln T<sub>2</sub>\*-Anstiege erkennbar.



**Abb. 3:** Mittlere Zeitverläufe der normalisierten PCr- und Pi-Intensitäten des rechten und linken Muskels.

### Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung belastungs-induzierter Änderungen in T<sub>2</sub>\* sowie im Energiemetabolismus der isometrisch belasteten Rückenmuskulatur. In allen Muskeln wurden Anstiege der T<sub>2</sub>\* und des Pi/ATP sowie der Abfall der PCr-Intensität beobachtet. Diese wird jeweils Änderungen der Protonendichte sowie des Stoffwechsels zugeschrieben. Interessanterweise waren die Änderungen in T<sub>2</sub>\* sowie Pi/ATP in den rechten Muskeln größer als links, was zum einen den vermuteten Zusammenhang dieser Parameter unterstützt und zum anderen eventuell auf die Rechtshändigkeit des Probanden zurückgeführt werden kann. Diese Beobachtungen müssen in weiteren Studien verifiziert werden.

### Referenzen

1. Ababneh et al. On the correlation between T(2) and tissue diffusion coefficients in exercised muscle: quantitative measurements at 3T within the tibialis anterior. *MAGMA*. 2008;21(4):273-8.
2. Damon et al. Intracellular acidification and volume increases explain R(2) decreases in exercising muscle. *Magn Reson Med*. 2002;47(1):14-23.
3. Vandeborne et al. Relationship between muscle T2\* relaxation properties and metabolic state: a combined localized 31P-spectroscopy and 1H-imaging study. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(1-2):76-82.
4. D'Hooge et al. Lumbar muscle dysfunction during remission of unilateral recurrent nonspecific low-back pain: evaluation with muscle functional MRI. *Clin J Pain*. 2013;29(3):187-94.
5. Dickx et al. Changes in lumbar muscle activity because of induced muscle pain evaluated by muscle functional magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(26):E983-9.
6. Dickx et al. Magnetic resonance imaging and electromyography to measure lumbar back muscle activity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(17):E836-42.
7. Hiepe et al. Interrelations of muscle functional MRI, diffusion-weighted MRI and (31) P-MRS in exercised lower back muscles. *NMR Biomed*. 2014;27(8):958-70.
8. Damon et al. Dual gradient-echo MRI of post-contraction changes in skeletal muscle blood volume and oxygenation. *Magn Reson Med*. 2007;57(4):670-9.

## Effekte der elektromyografischen Stimulation des Wadenmuskels auf Energiestoffwechsel, T<sub>2</sub>-Relaxation und die erzeugte Pedalkraft

Reinhard Rzanny<sup>1\*</sup>, Patrick Hiepe<sup>1</sup>, Kevin Tschiesche<sup>1</sup>, Alexander Gussew<sup>1</sup>, Norman Stutzig<sup>2</sup>, Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> AG Medizinische Physik, Institut für Diagnostische & Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

<sup>2</sup> AG Trainingswissenschaft, Institut für Sport- und Bewegungswissenschaft, Universität Stuttgart, Deutschland

\*Kontakt zum kommunizierenden Autor.

**Abstract:** The aim of this work was to estimate the spatial distribution of muscle activity in the calf muscle induced by electromyostimulation (EMS). Spatial distribution as well as load intensity of the calf muscle could be obtained by using T<sub>2</sub>-imaging and <sup>31</sup>P-CSI combined with an automatic force registration. The comparison of T<sub>2</sub>-maps prior and after stimulation indicates a clearly T<sub>2</sub>-increase in muscle regions assigned to the M. gastrocnemius but no recognizable changes in deeper regions assigned to the M. soleus.

**Zusammenfassung:** Ziel der Arbeit war es, die räumliche Verteilung der Muskelaktivität im Wadenmuskel bei Stimulation durch Elektromyostimulation (EMS) zu erfassen. Durch T<sub>2</sub>-Bildgebung und <sup>31</sup>P-CSI bei gleichzeitiger Registrierung der Pedalkraft wurden die räumliche Verteilung und die Belastungsintensität der durch die EMS induzierten Muskelkontraktion bestimmt. Der Vergleich der T<sub>2</sub>-Kartierung vor und nach der Stimulation ergab einen deutlichen T<sub>2</sub>-Anstieg im Bereich des M. gastrocnemius, während tiefer liegende dem M. soleus zugeordnete Bereiche keine erkennbaren Änderungen der T<sub>2</sub> zeigten.

### Motivation

Durch funktionelle MR-Messungen kann die metabolische und physiologische Reaktion der Muskulatur auf bestimmte Leistungsanforderungen erfasst werden. Neben Unterschieden in der individuellen Leistungsfähigkeit kann die Variabilität der Ergebnisse auch durch Unterschiede in der aktuellen Motivation des Probanden und durch die individuelle Strategie zur Verlagerung der Belastung bei beginnender Ermüdung erhöht werden. EMS-induzierte Muskelaktivitäten (elektromyografische Stimulation) sind dagegen unabhängig von der Motivation und von der willkürlichen Bewegungssteuerung und ermöglichen die gezielte Einstellung einer definierten Intensität der Muskelkontraktion. Nachteile ergeben sich allerdings aus den Suszeptibilitätsunterschieden der ge-

bräuchlichen Elektrodenmaterialien gegenüber dem Körpergewebe, welche Suszeptibilitätsartefakte hervorrufen können und der Notwendigkeit störende HF-Signale herauszufiltern. Darüber hinaus bestehen Unterschiede im Rekrutierungsverhalten der Muskeln gegenüber willkürlicher Kontraktion und Unklarheiten bezüglich des stimulierten Muskelbereichs unterhalb der Elektroden. Durch kombinierte T<sub>2</sub>-MRI- und <sup>31</sup>P-MRS-Messungen vor, während und nach Stimulation der Wadenmuskulatur mit EMS wurden die Verteilung der Muskelaktivität, der PCr-Abfall in der stimulierten Muskelregion sowie die am Pedalergometer erzeugte Pedalkraft bestimmt.

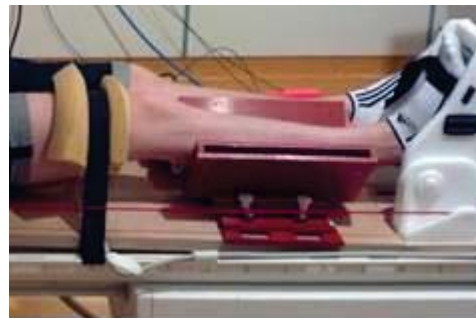


Fig. 23: Lagerung der rechten Wade im Pedalergometer für die Stimulation mit EMS.

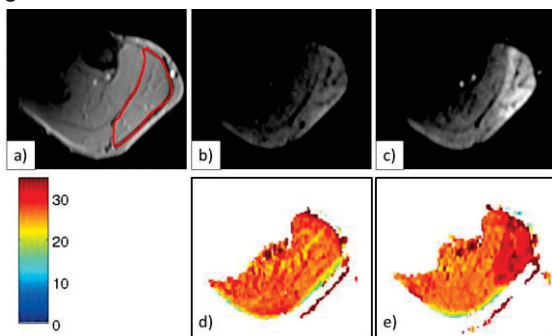
### Material and Methods

Die Übung wurde an vier gesunde Probanden (25-60 J) in einem 3T-Ganzkörper MRT durchgeführt (Magnetom TIM TRIO, Siemens Healthcare) mit einer flexiblen <sup>1</sup>H/<sup>31</sup>P-Oberflächenspule (Größe: 22 x 33 cm; Biomedical Rapid GmbH, Würzburg, Germany). Hierfür wurde der rechte Unterschenkel der Probanden in einem Pedalergometer (Werkstattfertigung (1), Abb. 1) gelagert. Die Stimulation des Wadenmuskels erfolgte mit einem Digitimer DS7A und einem Triggeregenerator: DG2A (Digitimer Ltd. England) im 2 s -Takt, mit je 1 s Stimulation (40 Einzelpulse mit 0.5 ms) und 1 s Pause. Je eine Elektrode wurde unterhalb der Fossa poplitea und auf dem M. gastrocnemius

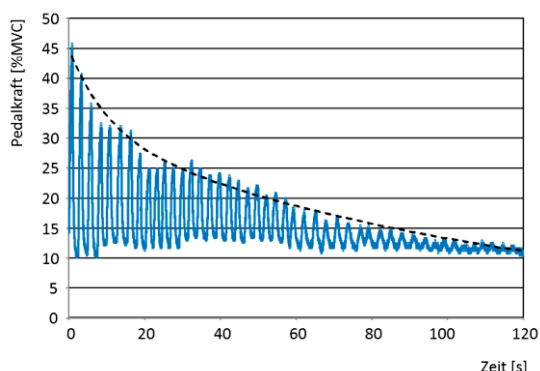
positioniert. Die Übung erfolgte isometrisch, wobei die auf das Pedal wirkende Kraft automatisch registriert wurde. Vor Beginn der Übung wurde die Maximalkraft bei willkürlicher Muskelkontraktion bestimmt. Die Stimulationsintensität mittels EMS wurde durch Variation der eingestellten Stromstärke auf ca. 50 % der Maximalkraft eingestellt und die Stimulationsdauer betrug 120 s. Für die T<sub>2</sub>-Bestimmung wurde eine 2D-EPI-SE-Sequenz (zehn Schichten; sechs Echozeiten (34-64 ms) eingesetzt (TR:100 ms; FOV: 590 \* 969 mm). Die spektroskopische Bildgebung erfolgte mit einer <sup>31</sup>P-FID-Sequenz (TR: 290 ms; FOV: 352 x 200 mm; d: 50 mm; Matrix: 8 x 8).

### Results

Die T<sub>2</sub>-gewichteten Bilder zeigen bei allen vier Probanden nach Stimulation einen deutlichen Signalanstieg im Bereich des M. gastrocnemius, der sich in den berechneten T<sub>2</sub>-Karten deutlich von den anderen Muskelregionen abgrenzt.



**Fig. 24a-e:** Darstellung des T<sub>2</sub>-Anstiegs nach EMS im Bereich des M. gastrocnemius am Beispiel eines Probanden ( (a)T<sub>1w</sub>- Bildgebung mit eingezeichnete Markierung des M. gastrocnemius; (b-c) T<sub>2w</sub>-Bildgebung vor und nach EMS; (d-e) T<sub>2</sub>-Karte vor und nach EMS)



**Fig. 3:** Rückgang der induzierten Pedalkraft im Verlauf der Stimulation mit EMS am Beispiel eines Probanden

Die Intensität der Belastung zeigt sich in der Verringerung der applizierten Pedalkraft, die am Ende der Stimulation bei ca. 10-20% der

Ausgangskraft zu Beginn der Stimulation lag (Abb. 3). Gleichzeitig zeigte sich in den <sup>31</sup>P-Spektren nach dem erwarteten Rückgang der PCr- und dem Anstieg der Pi-Intensität zu Beginn der Stimulation ein Wiederanstieg der PCr-Konzentration bereits deutlich vor dem Ende der Stimulation.

### Discussion

Es ist bekannt, dass die Intensität des PCr-Signals in Muskelspektren bei willkürlicher isometrischer Belastung proportional mit dem Kraftaufwand abnimmt. Der Zeitverlauf der gemessenen Pedalkraftwerte und der starke Rückgang der PCr-Konzentration zu Beginn der Belastung sind somit Zeichen einer starken Beanspruchung und einer entsprechenden Ermüdung des stimulierten Muskels. Der erneute Wiederanstieg kann als Zeichen dafür gedeutet werden, dass der Prozess der Auslösung von Muskelkontraktionen durch die elektrischen Reize ebenfalls einer Ermüdung unterliegt.

Die Stimulation mit EMS folgt bekanntermaßen nicht dem Hierarchieprinzip und bezieht auch große, aus Typ-II-Fasern bestehende motorische Einheiten mit starkem anaeroben Anteil mit ein. Die Bildung von Laktat und anderen niedermolekularen Verbindungen bei anaerober Glykolyse führt zu einem starken osmotischen Effekt, der sich durch die Zunahme der intrazellulären Wasserfraktion der beobachteten Zunahme der T<sub>2</sub>-Werte äußert. Die Region mit nahezu gleichmäßigem T<sub>2</sub>-Anstieg stimmt im Wesentlichen mit dem unter der Elektrode befindlichen Teil des M. gastrocnemius überein (Abb. 1a, e), während im darunterliegenden M. soleus kein Anstieg erkennbar ist.

### Conclusion

Die Verteilung der durch den T<sub>2</sub>-Anstieg indizierten Muskelaktivität zeigt die Selektivität der Stimulation des M. Gastrocnemius durch die applizierte EMS und demonstriert somit am Beispiel der Wadenmuskeln, dass mittels EMS eine selektive Stimulation einzelner Muskelgruppen möglich ist.

### References

1. Tschiesche K, Rothamel M, Rzanny R, Gussew A, Hiepe P, Reichenbach JR. MR-compatible pedal ergometer for reproducible exercising of the human calf muscle. *Med Eng Phys* 2014;36(7):933-937

## **3D printing of MRI compatible components: Why every MRI research group should have a low-budget 3D printer.**

K.-H. Herrmann<sup>\*</sup>, C. Gärtner, M. Krämer, D. Güllmar, J.R. Reichenbach

Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena, Deutschland.

\* Kontakt zum kommunizierenden Autor:

Dr. Karl-Heinz, [Karl-Heinz.Herrmann@med.uni-jena.de](mailto:Karl-Heinz.Herrmann@med.uni-jena.de), Tel ++49 3641 935365

**Abstract:** The capabilities of a current low budget 3D printer was evaluated by designing and building a mouse head fixation custom fitted to a dedicated receive coil. While the low budget 3D printing technology has not yet outgrown some inherent problems like warping due to thermal stresses, it was possible to build a fully functional multipart mouse head fixation. The printing material Polylactic Acid (PLA) is fully MRI compatible as even its susceptibility is close to biological tissue. We therefore consider a low budget 3D printer a quite useful accessory for MRI labs.

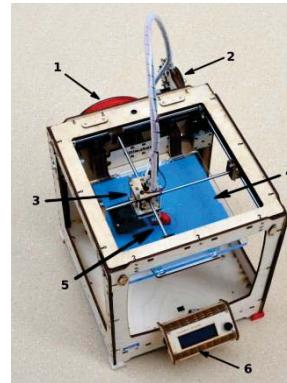
**Zusammenfassung:** Die Möglichkeiten, die ein aktueller günstiger 3D Drucker im MRT Umfeld bietet, wurden evaluiert indem eine Mauskopfhalterung für eine dedizierte RF-Spule entworfen und gedruckt wurde. Obwohl gerade die günstigsten 3D Drucker noch einige Probleme, wie zum Beispiel durch thermische Spannungen verursachte Verformungen, aufweisen konnte eine voll funktionsfähige, mehrteilige Mausliege mit Kopffixierung erfolgreich gedruckt werden. Das Druckmaterial Polylactic Acid (PLA) ist vollständig MRT kompatibel da auch die Suszeptibilität sehr nahe an derjenigen von biologischem Gewebe liegt. Entsprechend empfehlen wir einen günstigen 3D Drucker als durchaus nützliches Werkzeug für MRT Labore.

### **Motivation**

Recently a variety of low-budget 3D printers became available<sup>1,2</sup>. We wanted to evaluate the capabilities of a low budget 3D printer and in particular its ability to create a complex multipart and MRI compatible head fixation device for mice. The head fixation is custom designed for integration with a dedicated animal coil and to be used on a clinical 3 T MRI system.

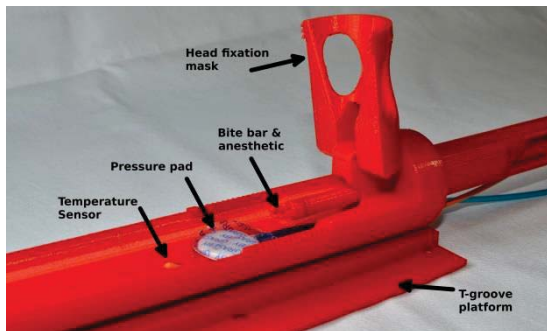
### **Materials and Methods**

An Ultimaker 3D printer (Ultimaking Ltd., 4191PL Geldermalsen, Netherlands) including the optional UltiController kit (Fig. 1) was used.



**Fig. 1:** Ultimaker 3D printer with Control unit (6): The PLA supply (1) is pushed by a stepper motor (2) towards the heated print head (3) where the PLA is molten and extruded onto the building table (4) similar to a x-y-plotter. The print object (5) grows layer by layer while the build table moves downward (z-axis).

The available build volume is limited to 210 mm x 210 mm x 205 mm. Although the positioning of the print head can theoretically achieve a resolution of 0.0125 mm, the actually printable structures are limited by the nozzle diameter of 0.4 mm. The layer thickness was set to 0.1 mm for fine details and good print quality. All parts were fabricated from the bio compatible material Polylactic Acid (PLA). The individual parts of the mouse fixation were custom fit for integration with a 38mm diameter Litz coil (Doty Scientific Inc., Columbia, SC, USA) at a clinical 3T scanner (TIM Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The mouse bed and head fixation (Fig. 2) facilitates head fixation with a bite bar and a hinged head clamp mechanism, anesthetic gas supply and biomonitors sensors through 3D printed hollow channels. The individual parts were designed using the CAD software Solidworks 2012. The preprocessing for the 3D printer was performed with the slicing program Cura which is developed by Ultimaking Ltd and provided as open source software. All cylindrical and rounded parts were printed in an upright position to reduce the required support structures for overhanging object structures and to keep the footprint of the printed objects small, which reduced warping problems. After printing the support structures were mechanically removed.



**Fig. 2:** The mouse head fixation with opened fixation mask, the bite bar, which also supplies the anesthetic gas, the pressure pad for respiratory monitoring and the temperature sensor. The mouse bed can be slid along the t-groove platform, which keeps the fixation device stable during animal manipulation.

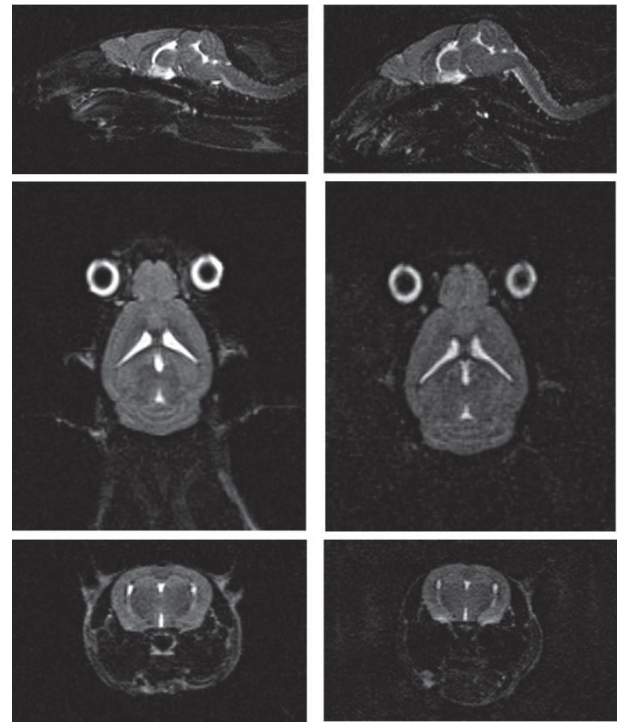
### Results

All parts were successfully printed within 20 h and assembled (Fig. 3), creating a mouse fixation with a total weight of 135 g, corresponding to material costs of approximately 5 \$US. The printed parts were fully functional with well defined details and low tolerances (<0.4mm). MR images of the mouse head clearly showed reduced motion artifacts, ghosting and signal loss when using the fixation (Fig 4).

### Discussion and Conclusion

We have demonstrated that a low budget 3D printer can be used to quickly progress from a concept to a fully functional device at very low production cost<sup>3,4</sup>. While 3D printing technology does impose some restrictions on model geometry, e.g. size and overhanging structures, additive printing technology can nonetheless create objects with complex internal structures which are impossible to create using conventional lathe technology<sup>1,2</sup>. The material PLA consists of polymerized lactate and possesses a susceptibility similar to biological tissue rendering it ideal for MRI environments as it is both bio and MRI compatible. In its frozen glass like state at room temperature PLA is invisible even at ultra short echo times of 70µs. Other interesting applications of 3D printing in

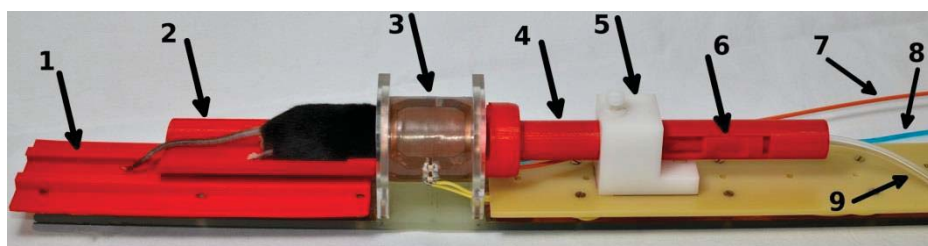
MRI are customized cases and protections for self made coils, customized phantom or sample holders. In conclusion we consider a 3D printer a valuable asset for MRI research groups.



**Fig 4:** T2-weighted MRI images with (a) and without (b) the head fixation. The fixation strongly reduces motion artifacts and signal loss, in particularly visible in the soft tissue areas.

### References

- [1] Upcraft S, Fletcher R. *Assembly Automation* 2003;23:318–330.
- [2] McMains S. *Communications of the ACM* 2005;48:50–56.
- [3] Pearce JM. *Science* 2012;337:1303–1304.
- [4] Zhang C, Anzalone NC, Faria RP, Pearce JM. *PLoS One* 2013;8:e59840.



**Fig. 3:** Complete assembly of the 3D printed mouse fixation (all red parts) mounted on the original coil platform with the added mounting block (white, 5). The main parts are the T-groove platform (1), which supports the tail end of the mouse bed (2). The head fixation mask is positioned inside the Doty coil (3). The cylinder (4) is screw locked by the white mounting block (5). Inside the cylinder (4) the bite bar can be moved using the finger grips (6) and the anesthetic gas is supplied through the bite bar. All three leads, the fiber optic temperature sensor (7), the pressure pad tube (8) and the gas supply tube (9) are connected from the front of the coil assembly, which eases handling.



## Automated Deep Gray Matter Segmentation using FIRST: Considerations of Image Contrast and Registration

Xiang Feng<sup>1\*</sup>, Andreas Deistung<sup>1</sup>, Ferdinand Schweser<sup>2</sup>, Junyi Xiao<sup>3</sup>, Daniel Güllmar<sup>1</sup> and Jürgen R. Reichenbach<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical Physics Group, Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

<sup>2</sup> Department of Neurology, School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, Buffalo, United States of America

<sup>3</sup> Department of Mathematics, Drexel University, Philadelphia, United States of America

**Abstract:** Robust and accurate automated segmentation is critical to study MR image signal intensities in anatomical regions. Therefore, the purpose of this study is to investigate automated segmentation of deep gray matter nuclei using FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST) depending on image contrast and on registration accuracy of the individual data to MNI space.

**Zusammenfassung:** Eine robuste und exakte automatische Segmentierung von Hirnregionen ist entscheidend für die Untersuchung von Signalintensitäten in MR-Bildern im Rahmen großer Studien. Daher wird in diesem Beitrag die automatisierte Segmentierung der Hirnnervenkerne mit *FMRIB's Integrated Registration and Segmentation Tool* (FIRST) in Abhängigkeit von Bildkontrast und der Registriergenauigkeit der individuellen Daten in den MNI-Raum untersucht.

### Motivation

Automated segmentation is required to study subtle variations of MR image signal intensity in deep gray matter (DGM) nuclei in large-cohort clinical studies. Among the non-commercial tools, FIRST [1] is one of the most popular used.

FIRST is a model-based subcortical brain segmentation tool and it utilizes the Bayesian approach to fully exploit the probabilistic relationships between shape and intensity of the structures of interest on T1-weighted (T1w) MR images. In its pipeline, firstly, an affine registration of the individual T1w data to MNI space is performed, and then the segmentation is done for every deep gray matter structure, based on the Active Shape and Appearance Models using T1w training data [1]. Since the contrast of DGM relative to white matter (WM) is generally very low in T1w images (e.g., globus pallidus, see arrow in Figure 1a), T1-like images with improved DGM contrast, incorporating T1w data and quantitative susceptibility maps, may improve the segmentation accuracy of DGM.

In order to use FIRST to do a robust and accurate segmentation in large-cohort studies,

we aim to investigate the use of FIRST regarding to image contrast and registration accuracy.

### Materials and Methods

Data were acquired from seven healthy volunteers (21–41 years) on a 3T MRI scanner. The T1w data was acquired with a magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) sequence using the following sequence parameters: TE=3.03 ms, TR=2300 ms, TI=900 ms, FA=9°, isotropic voxel size of 1 mm. Acquisition parameters of the multi-echo gradient echo (ME-GRE) acquisition were: TE1/TE2/TR=12 ms/40 ms/46 ms, FA=20°, and a voxel size of 0.47 x 0.47 x 0.94 mm<sup>3</sup>. ME-GRE data were used to compute susceptibility maps by employing *sophisticated harmonic artifact reduction for phase data* [2] and *homogeneity enabled incremental dipole inversion* [3].

The effect of image contrast on FIRST's segmentation was studied by generating hybrid contrast (HC) images based on T1w and susceptibility images [4]. To this end, a least-square (LS) approach was used to calculate coefficients *a* and *b* for combining T1w and susceptibility images, respectively, to yield a contrast similar to that of the FSL MNI atlas. The image contrast was then modified by adjusting susceptibility weighting with the coefficient  $\lambda$  according to:

$$HC = a * T1w + \lambda * b * QSM \quad [1]$$

In order to reveal universal coefficients the T1w data were scaled so that the intensity value of WM was centered around the numerical value of 110.

To investigate the need for accurate registration of the individual data to MNI space, the data set was registered non-linearly to the FSL MNI atlas using ANTs (advanced normalization tools). Based on the non-linearly registered data set, misalignment was mimicked by modifying the initial affine matrix that was used to initialize FIRST in order to reflect misalignment in translation, rotation, and scaling, respectively. This procedure was performed along all three spatial directions.

FIRST was applied subsequently on the original T1w, the hybrid contrast, and misaligned images. The accuracy of the FIRST segmentation on the DGM structures, containing putamen, globus pallidus, caudate nucleus, accumbens, thalamus and hippocampus, was analyzed using Dice index,

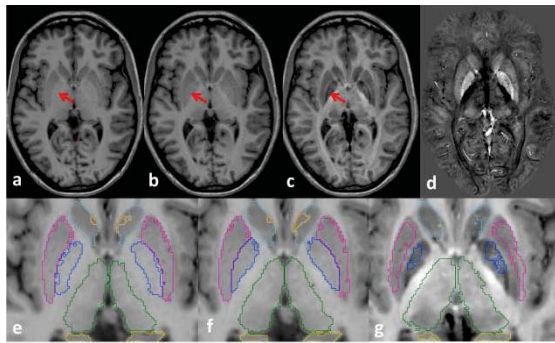
$$Dice = \frac{2|V_{auto} \cap V_{ref}|}{|V_{auto}| + |V_{ref}|}, \quad [2]$$

and false negative rate (FNR),

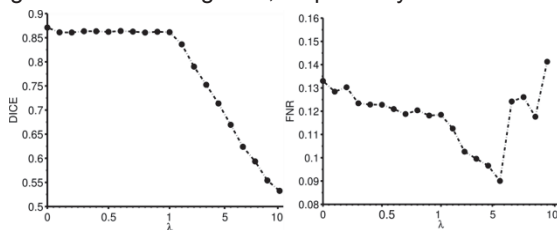
$$FNR = \frac{V_{auto} \cap \bar{V}_{ref}}{V_{auto} \cap \bar{V}_{ref} + V_{auto} \cap V_{ref}}, \quad [3]$$

where  $V_{auto}$  and  $V_{ref}$  are the volume of interest (VOI) of the automated segmentation and the corresponding manually identified VOI, respectively.  $\bar{V}_{auto}$  and  $\bar{V}_{ref}$  are the complements of  $V_{auto}$  and  $V_{ref}$ , respectively.

## Results



**Fig. 1:** Different image contrasts and the corresponding segmentation results. a: original T1w image, b: LS-hybrid contrast image ( $\lambda = 1$ ), c: LS-hybrid contrast image with increased susceptibility weighting ( $\lambda = 5$ ), d: susceptibility map, e-g: FIRST segmentation of image a-c, respectively.

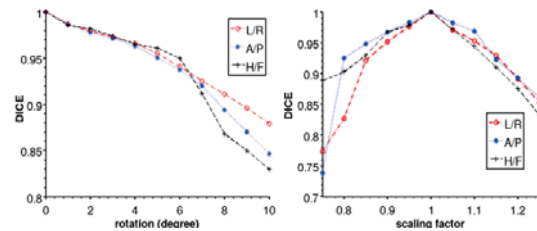


**Fig. 2:** Quantitative analysis of FIRST's segmentation result on the basis of different image contrasts across 7 subjects. Left: DICE coefficient as a function of  $\lambda$ . Right: FNR as a function of  $\lambda$ .

Fig 1 demonstrates the FIRST segmentation result with different image contrasts. After combing the original T1w image (Fig 1.a) and the susceptibility image (Fig 1.d), their weighting coefficients are 1.67 (a in Eq. 1) and -145.28 (b in Eq.1), the hybrid contrast image (Fig 1.b) could be generated. If the susceptibility weighting is increased, a visually improved contrast of the deep gray matter can be obtained (Fig 1.c). For instance, the discrimination of the globus pallidus from its surrounding tissue substantially increases (see red arrow). Fig 1.e-g show their corresponding FIRST segmentation results, where the

segmentation on Fig 1.f outperforms the others, especially for the globus pallidus. The dependence of the automatic segmentation on the image contrast is quantitatively analyzed for 7 subjects in Fig. 2. For  $\lambda$  smaller than 1, the segmentation accuracy does not substantially change (Fig. 2a). FNR, a measure to judge wrongly segmented voxel, decreases from  $\lambda=0$  to 5. The high Dice index and rather low FNR at  $\lambda=1$ , suggests that segmentation accuracy could be improved if the hybrid contrast with  $\lambda=1$  is used for segmentation.

Fig 3 summarizes the FIRST segmentation results with rotational and scaling misalignment. If the translational (not shown) and rotational misalignment increases, the segmentation accuracy will deteriorate almost linearly. Similarly, the segmentation accuracy decreases if the scaling factor deviates from 1.



**Fig. 3:** Influence of misaligned registration on FIRST's segmentation results. A: Dice coefficient as a function of the rotational misalignment. B: Dice coefficient as a function of the scaling misalignment. Shrinkage and enlargement of the non-linearly registered data is indicated by scaling factors smaller and larger than 1, respectively.

## Discussion & Conclusion

The usage of the hybrid contrast based on T1w data and quantitative susceptibility maps as input for FIRST, yields robust and accurate segmentation results. However, the weighting coefficients for T1w and susceptibility should be calculated very carefully. A visual better contrast could not always guarantee a better segmentation (Fig 1.c&g), since FIRST is based on T1w training data. Special care, however, should be granted for the initial step, the registration of the individual data into MNI space, to yield accurate segmentation results.

## References

1. Patenaude, B., Smith, S. M., Kennedy, D. N., & Jenkinson, M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011;56:907-922.
2. Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR. Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using MRI signal phase: an approach to in vivo brain iron metabolism? *Neuroimage* 2011;54:2789-2807.
3. Schweser F, Sommer K, Deistung A, Reichenbach JR. Quantitative susceptibility mapping for investigating subtle susceptibility variations in the human brain. *Neuroimage* 2012;62:2083-2100.
4. Schweser F, Feng, X, Batlle, RM, Güllmar, D, Deistung, A, Dwyer, MG.; Zivadinov, R., Reichenbach, JR. Improved Deep Gray Matter Segmentation Using Anatomical Information from Quantitative Susceptibility Maps. In Proceedings of the 22nd Annual Meeting of ISMRM, Milan, Italy, 2014. p. 1787.



