ISSN 1863-6365

INTERNATIONAL SOCIETY FOR
ISMRM Deutsche Sektion
MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE

ERWIN L. HAHN INSTITUTE FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING

13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM e. V.

16. - 17.09.2010

in Essen

ERWIN L. HAHN INSTITUTE FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Liebe Tagungsteilnehmerin, lieber Tagungsteilnehmer,

wir freuen uns, Sie zur 13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM in Essen begrüßen zu dürfen.

Auch in diesem Jahr ist es Ziel der Tagung, insbesondere Nachwuchswissenschaftlern aus dem deutschsprachigen Raum die Möglichkeit zu bieten, ihre Forschungsergebnisse im Bereich der Magnetresonanzbildgebung und -spektroskopie vorzustellen. Wir hoffen, dass während der Kaffeepausen und der Abendveranstaltung neue Ideen entstehen und Kontakte geknüpft werden.

Als Schwerpunktthemen haben wir dieses Jahr interessante Übersichtsvorträge zur parallelen Bildgebung und zur Hochfeld-MRT mit hochkarätigen Referenten vorgesehen.

Die fünf Finalisten für den diesjährigen Gorter-Award werden ihre Arbeiten am Donnerstag-nachmittag präsentieren. Die Gorter-Preisträger werden am Freitagnachmittag zum Abschluss der Tagung geehrt.

Am Donnerstagabend haben wir eine Führung über die Kokerei Zollverein organisiert. Diese Kokerei nahm den Betrieb Anfang der 1960er Jahre auf und wurde im Jahr 1993 endgültig stillgelegt. Sie war zu ihrer Zeit eine der modernsten Kokereien der Welt und steht seit 2001 in der UNESCO-Liste des Weltkulturerbes. Derzeit finden immer mehr der alten Gebäude eine neue Nutzung, so dass das Gelände lebendig bleibt, so ist z. B. unser Institut im alten Leitstand der Kokerei untergebracht. Anschließend findet ein gemeinsames Abendessen in einer typischen Ruhrpottkneipe (Das Fünf Mädelhaus) mit gutbürgerlichem Essen statt.

Wir möchten alle Mitglieder der Deutschen Sektion der ISMRM an die Mitgliederversammlung am Freitagmittag um 13:15 Uhr erinnern.

Schließlich möchten wir uns bei unseren Sponsoren bedanken: Ohne sie wäre das attraktive Rahmenprogramm nicht möglich gewesen. Wir wünschen allen eine spannende und motivierende Tagung.

Glück auf !

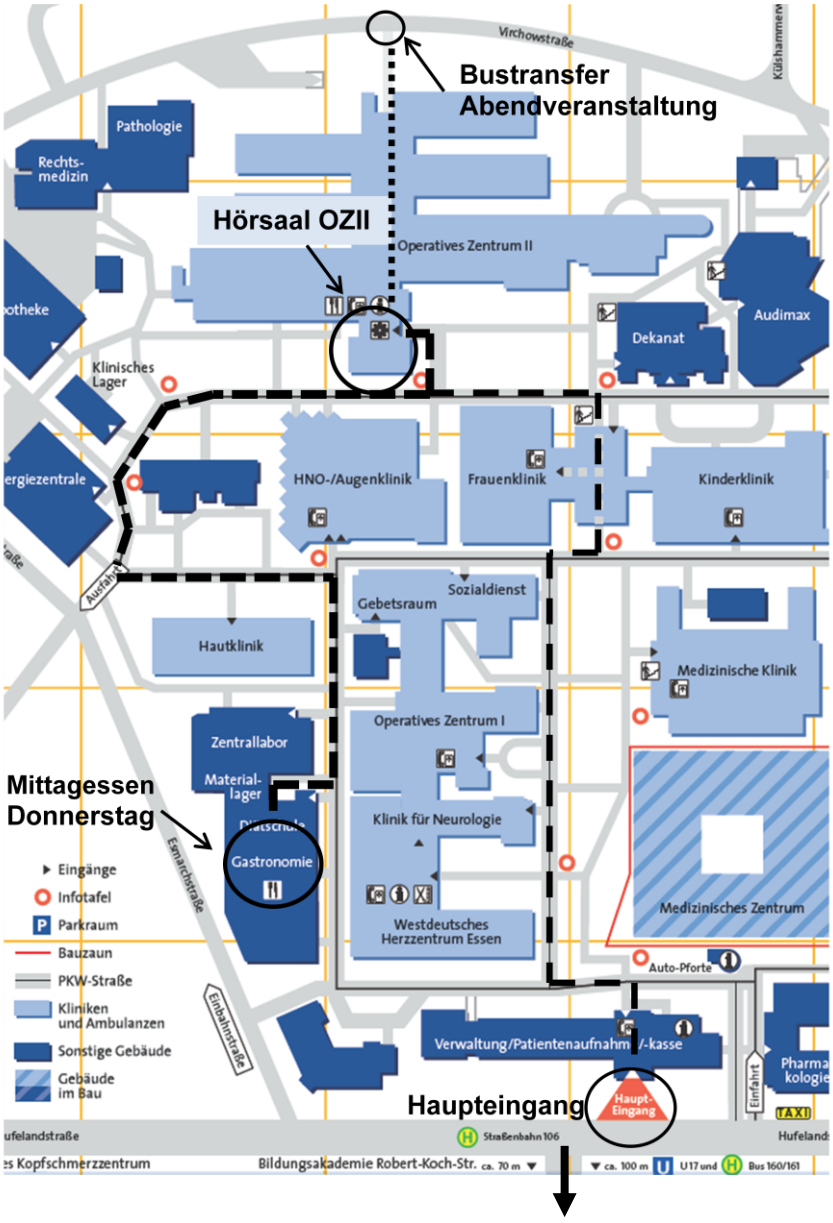
Ihr *Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging*

Informationen

Tagungsadresse

Universitätsklinikum Essen
Hörsaal Operatives Zentrum II
Hufelandstraße 55
D-45147 Essen

Lageplan Universitätsklinikum



Robert-Koch-Str.

Anfahrt

Mit Öffentlichen Verkehrsmitteln

Von Essen Hauptbahnhof, mit der U 17 zum Klinikum - Haltestelle Holsterhauser Platz oder mit der Straßenbahnlinie 106 bis zur Haltestelle Klinikum.

Mit PKW

A2 Abfahrt Essen / Gladbeck
In Richtung Essen rechts auf die B 224 abbiegen. Ab Kreuzung Gladbecker Straße / Grillostraße den Hinweisschildern „Universitätsklinikum" folgen.

A42 Autobahnkreuz Essen-Nord
Auf die B 224 Gladbecker Straße Richtung Essen abbiegen. Ab Kreuzung Gladbecker Straße / Grillostraße den Hinweisschildern „Universitätsklinikum" folgen.

A40 Abfahrt Essen-Holsterhausen/-Altendorf
Aus Richtung Dortmund kommend links bzw. aus Richtung Duisburg kommend rechts abbiegen. Am Ende der Abfahrt den Hinweisschildern „Universitätsklinikum" folgen.

A52 Abfahrt Essen-Rüttenscheid
Am Ende der Abfahrt den Hinweisschildern „Universitätsklinikum" folgen.

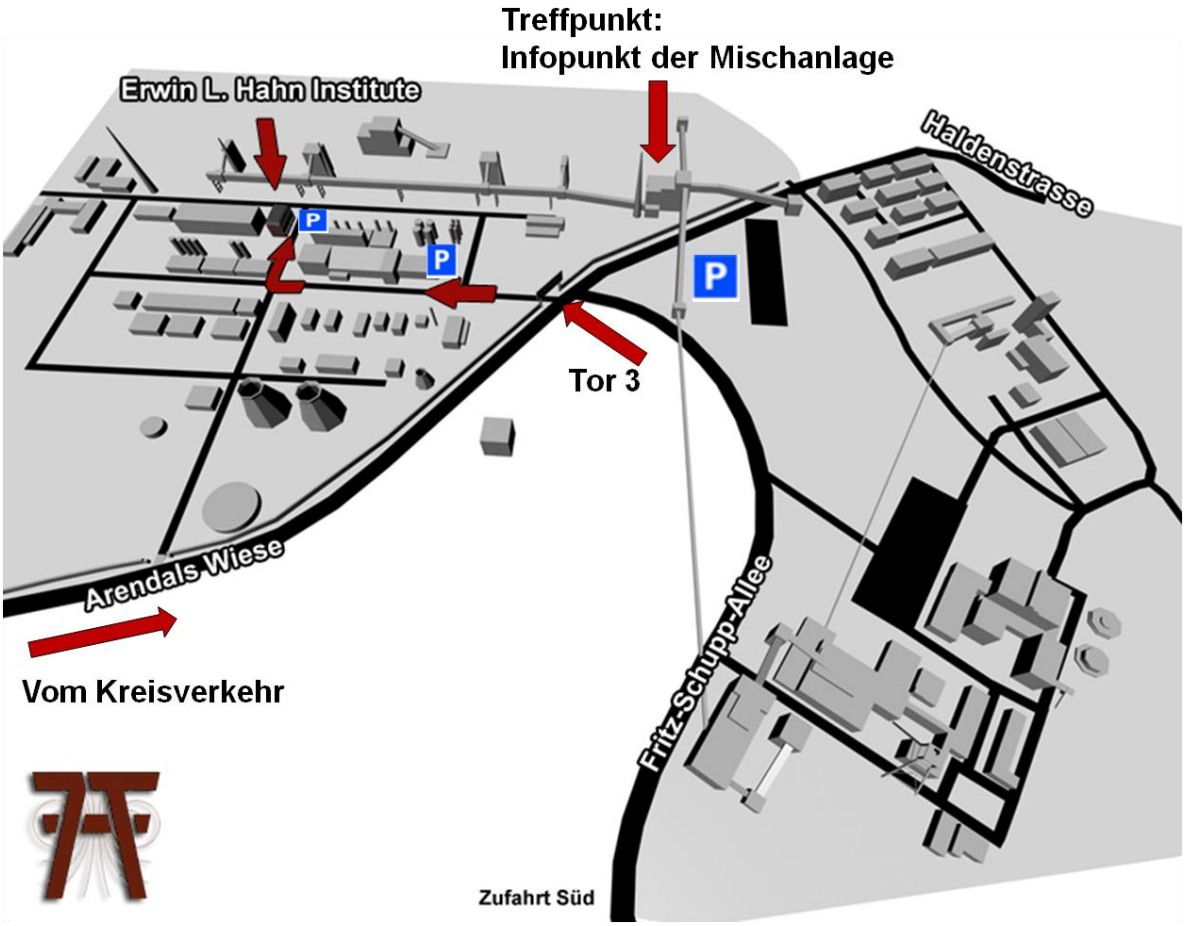
Parken
Parkmöglichkeiten gibt es in den gebührenpflichtigen Parkhäusern an der Haupteinfahrt in der Hufelandstraße sowie in der Virchowstraße. Ein- und Ausfahrt sind rund um die Uhr möglich.
Hinweis: Da die Parksituation um die Universitätsklinik durchweg angespannt ist, empfehlen wir Ihnen die Anreise mit öffentlichen Verkehrsmitteln.

Abendveranstaltung
Ein Bustransfer zwischen dem Universitätsklinikum und der Abendveranstaltung wird organisiert. Nach dem Abendessen fährt der Bus das Bildungshotel, das IBIS Hotel sowie das Universitätsklinikum an.

Führung
Kokerei Zollverein
Arendahls Wiese, Tor 3
45141 Essen
Treffpunkt: Infopunkt der Mischanlage
GPS Koordinaten: 51.4906968, 7.0401749 (Breite, Länge)

Wegbeschreibung vom Universitätsklinikum zur Kokerei Zollverein (eigene Anreise per PKW)

- Aus der Haupteinfahrt kommend rechts in die Hufelandstraße einbiegen und anschließend die erste Straße links in die Robert-Koch-Straße fahren
- Der Straße für 950 m folgen und dann rechts auf die A40 Richtung Bochum abbiegen
- Ausfahrt Essen-Frillendorf nehmen und in Richtung Essen-Stoppenberg fahren, dafür an zweiter Ampel links in Am Zehnthof abbiegen
- Durch die Unterführung fahren und nach 400 m rechts in die Ernestinenstr. abbiegen und Straßenverlauf bis Ende folgen (ca. 2,1 km)
- Rechts in Gelsenkirchener Straße einbiegen
- Nach 300 m links in Im Mühlenbruch
- Nach 800 m am Kreisverkehr erste Ausfahrt in die Arendahls Wiese nehmen und 800 m der Straße folgen
- Parken Sie auf einem der eingezeichneten Parkplätze auf dem Gelände der Kokerei (Einfahrt Tor 3) oder auf dem großen Parkplatz an der Arendahls Wiese 100 m rechts nach der Einfahrt zu Tor 3

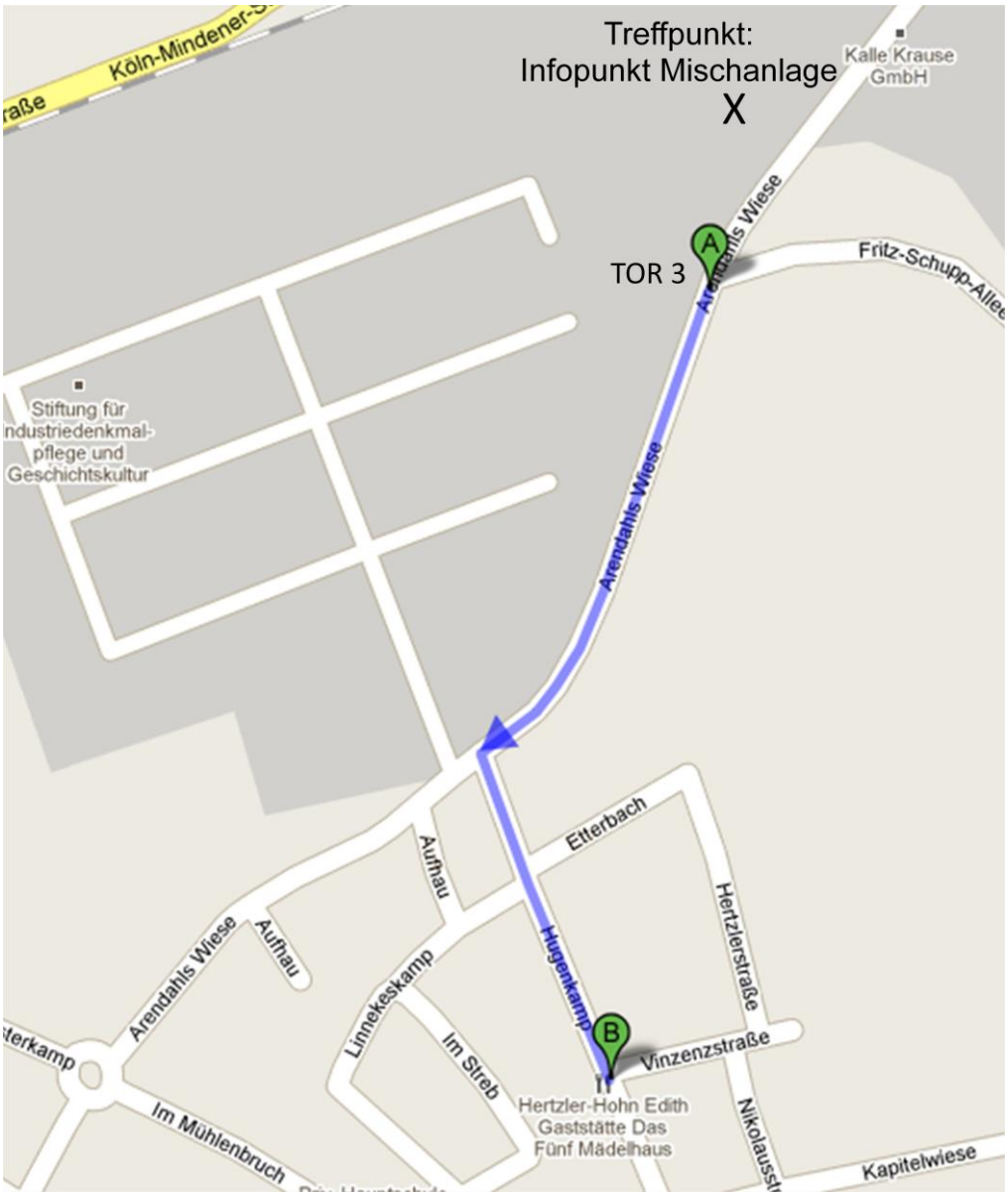


Abendessen
Das Fünf-Mädelhaus
Hugenkamp 35
45141 Essen
Telefon: 0201/300 121

Wegbeschreibung von Kokerei Zollverein, Tor 3 zum Restaurant „ Das Fünf-Mädelhaus“ (eigene Anreise per PKW)

- Von Arendahls Wiese nach Süden Richtung Kreisverkehr fahren
- Nach 400 m die erste Straße (Hugenkamp) links nehmen und der Straße für 250 m folgen
- Das Restaurant liegt auf der linken Straßenseite

Hinweis: Der Fußweg vom Infopunkt der Mischanlage zum Restaurant beträgt 10 Min.



Sponsoren

Wir möchten uns herzlich für die großzügige Unterstützung der Sponsoren bedanken:

Alliance Medical

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

BIOTRONIK
excellence for life

BRUKER

Guerbet
Contrast for Life

MR:comp

MRTec

NATIONAL INSTRUMENTS

RAPID Biomedical
Biomedizinische Geräte GmbH

SIEMENS

TOMOVATION®

Verein zur Förderung minimalinvasiver Diagnostik am Universitätsklinikum Essen e.V.

Programm – 13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, 16. & 17.9.2010 in Essen

Donnerstag, 16.09.2010

09:00 **REGISTRIERUNG + KAFFEE-EMPFANG**

10:00 **BEGRÜSSUNG**

Ü1 – Ü2: Schwerpunktthema: Parallele Bildgebung

10:05 Ü1 **Praxis der parallelen Bildgebung**
Stephan Kannengießer; Erlangen

10:35 Ü2 **Dynamische Bildgebung unter Ausnutzung von Informationsredundanz**
Sebastian Kozerke; Zürich

V1 – V2

11:05 V1 **Neue dynamische Arterial Spin Labeling Methoden zur Bestimmung der Permeabilität der Kapillarwand**
Johannes Gregori, Norbert Schuff, Matthias Günther; Bremen

11:17 V2 **Perfusionsbildgebung des menschlichen Gehirns in hoher Auflösung bei ultra-kurzer Echozeit mit einer neuartigen EPI-Variante**
Stefan Hetzer; Cambridge

11:30 **KAFFEEPAUSE**

V3 – V8

12:00 V3 **Effect of injected pyruvate dose on metabolism using hyperpolarized ^{13}C**
M. Janich, E. Weidl, F. Wiesinger, M.I. Menzel, J. H. Ardenkjaer-Larsen, S.J. Glaser, R.F. Schulte, M. Schwaiger; München

12:12 V4 **^{23}Na MRI of in vivo Kidney: SNR Benefits of a Radial Sequence**
R. Kalayciyan, F. Wetterling, Seama Ansar, Marc Fatar, L.R. Schad; Mannheim

12:24 V5 **Entwicklung einer doppelresonanten ^{1}H/^{19}F-Spule zur Stoffmengen-Quantifizierung mittels Magnetresonanzspektroskopie bei 9,4T**
Volkert Roeloffs, Friedrich Wetterling, Stefan Kirsch, Charalambos Tsagogiorgas, Lothar Schad; Heidelberg

12:36 V6 **^{19}F-MRI using Hyperpolarized Substrates and Field Cycling**
Thomas Trantzschel, Ute Bommerich, Johannes Bernarding; Magdeburg

12:48 V7 **MRI Thermometry Based on Encapsulated Hyperpolarized Xenon**
Franz Schilling, Leif Schröder, Krishnan K. Palaniappan, Sina Zapf, David E. Wemmer, Alexander Pines; München

13:00 V8 **Regionale und zeitliche Veränderungen der Natriumkonzentration im akuten Schlaganfallgewebe**
Friedrich Wetterling, Lindsay Gallagher, I. Mhairi Macrae, Sven Junge, Andrew J. Fagan; Dublin

13:12 **MITTAGSPAUSE**

Programm – 13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, 16. & 17.9.2010 in Essen

G1 – G3: Gorter Award Vorträge

14:30 G1 **Kompensation von Atembewegung bei der Magnetresonanztomographie mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch**
Matthias Honal, Jochen Leupold, Ute Ludwig, Jürgen Hennig, Hans Burkhardt; Freiburg

14:55 G2 **NMR-Spektroskopie: Trennung intra- und extrazellulärer Substanzen mittels intermolekularer Kohärenzen**
Verena Hörr; Münster

15:20 G3 **Akustisches Synchronisationsverfahren für die Magnetresonanztomographie: Entwicklung, Evaluierung und klinische Anwendung bei 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T**
Tobias Frauenrath, Thoralf Niendorf; Berlin

15:45 **KAFFEEPAUSE**

G4 – G5: Gorter Award Vorträge

16:15 G4 **Physiologisches Rauschen in der tierexperimentellen Ultrahochfeld fMRI**
Daniel Kalthoff, Jörg Seehafer, Chrystelle Po, Dirk Wiedermann, Mathias Hoehn; Köln

16:40 G5 **^{13}C spin hyperpolarization by PASADENA: Instrumentation, preparation of magnetictracers, and NMR spectroscopy and imaging in vivo.**
Jan-Bernd Hövener; Freiburg

17:05 - 23:00 **KOKEREIFÜHRUNG / ABENDVERANSTALTUNG (mit Bustransfer)**

Programm – 13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, 16. & 17.9.2010 in Essen

Freitag, 17.9.2010

Ü3 – Ü5: Schwerpunktthema: Hochfeld

09:00 Ü3 **BOLD Effekt bei hohen Feldern: Erwartung und Wirklichkeit im Tierexperiment**
Mathias Hoehn; Köln

09:30 Ü4 **Hochaufgelöste fMRI**
David G. Norris; Nijmegen

10:00 Ü5 **Klinische Bildgebung bei 7 Tesla**
Mark E. Ladd; Essen

V9 – V10

10:30 V9 **Adaptive receiver arrays for magnetic resonance imaging**
Jurek Nordmeyer-Massner; Zürich

10:42 V10 **Bildgebung der Carotiden mit einer 8-Kanal-Hochfrequenzspule bei 7 Tesla: Spulenentwicklung und erste in vivo Ergebnisse**
Oliver Kraff, Andreas K. Bitz, Tobias Breyer, Stefan Kruszona, Stefan Maderwald, Irina Brote, Elke R. Gizewski , Mark E. Ladd, Harald H. Quick; Essen

10:55 **KAFFEEPAUSE**

P1 – P10: Posterpräsentationen

11:30 P1 **Metabolische Veränderungen bei alkoholabhängigen Patienten nach Entgiftung: eine ^{1}H Magnetresonanz-Spektroskopie-Studie**
Jochen Bauer, Norbert Scherbaum, Anya Pedersen, Johanna Patschke, Johanna Bening, Harald Kugel, Volker Arolt, Walter Heindel, Patricia Ohrmann; Münster

11:35 P2 **Combination of Microstrip Transceiver Volume Coil and Travelling Wave Approach for MRI at 7T**
Ibrahim Elabyad, T. Herrmann, J. Mallow, J. Bernarding, A. Omar; Magdeburg

11:40 P3 **MRT-Sicherheit: T1-Thermometrie der HF-Erwärmung medizinischer Implantate**
D. Gensler, Dr. F. Fidler, M. Warmuth, T. Reiter, Dr. P. Nordbeck, Dr. O. Ritter, Prof. Dr. P. Jakob, Prof. Dr. Dr. W. Bauer; Würzburg

11:45 P4 **Using Travelling Wave for Whole Body 7T MRI with an Extended Gradient Coil RF-shield**
T. Herrmann, J. Mallow, J. Bernarding; Magdeburg

11:50 P5 **Effect of B1 Background Components on Harmonic Phase Subtraction Methods**
F. Schweser, M. Atterbury, A. Deistung, J.R. Reichenbach; Jena

11:55 P6 **RF Echtzeit Überwachung für ein RF Shimming System bei 7 T**
Irina Brote, Stephan Orzada, Oliver Kraff, Stefan Maderwald, Klaus Solbach, Mark E. Ladd, Andreas K. Bitz; Essen

12:00 P7 **MeCS – Ein Framework zur effizienten Anwendung wissenschaftlicher Nach-verarbeitungsalgorithmen in der klinischen Praxis**
B. W. Lehr, F. Schweser, A. Deistung, D Güllmar, J.R. Reichenbach; Jena

12:05 P8 **Diffusionstensor Bildgebung und Traktographie: Vergleich zwischen gesunden Nieren und Transplantatnieren**
Hueper K., Gutberlet M., Gwinner W., Richter N., Hartung D., Galanski M.; Hannover

Programm – 13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, 16. & 17.9.2010 in Essen

12:10 P9 **Compact Capacitor-Loaded Circular Patch Antenna for Travelling Wave MRI at 7T**
Ibrahim Elabyad, T. Herrmann, J. Mallow, J. Bernarding, A. Omar; Magdeburg

12:15 P10 **Broadband refocusing pulses with B1 immunity designed with optimal control theory**
M. Janich, R.F. Schulte, M. Schwaiger, S.J. Glaser; München

V11 – V12

12:20 V11 **^{1}H MRS beliebig geformter Voxel in vivo**
Martin Busch, Jürgen Finsterbusch; Hamburg

12:32 V12 **OVS für Single Voxel Spektrospie (SVS) bei 7 Tesla unter Benutzung von 2 verschiedenen B1 Shim Einstellungen**
Irina Brote, Stephan Orzada, Andreas K. Bitz, Tom Scheenen, Oliver Kraff, Stefan Maderwald, Mark E. Ladd; Essen

12:45 **MITTAGSPAUSE**

13:15 **MITGLIEDERVERSAMMLUNG**

V13 – V17

14:15 V13 **Bewegungsadaptive k-Raum-Abtastung zur Kompensation von Atembewegung bei der MRT mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch**
Matthias Honal, Tobias Baumann; Freiburg

14:27 V14 **Influence of different slices position and different slices acquisition order on cerebral blood flow (CBF) using multislice pulsed arterial spin labeling (PASL)**
Barbara Piotrowska, Hans-Otto Karnath, Uwe Klose; Tübingen

14:39 V15 **Sophisticated Harmonic Artifact Reduction for Phase Data (SHARP)**
F. Schweser, B. W. Lehr, A. Deistung, and J.R. Reichenbach; Jena

14:51 V16 **HF Anregung mit Time Interleaved Acquisition of Modes (TIAMO) zur Minderung des Effekts von B1-Inhomogenitäten in der Hochfeld MRT**
Orzada S., Maderwald S., Poser B. A., Bitz A.K., Quick H. H., Ladd M. E.; Essen

15:03 V17 **Radiofrequency Field Mapping in Magnetic Resonance Imaging: Optimization of Methods and Application to Parallel Transmission**
Martin Janich; München

15:15 **KAFFEEPAUSE**

V18 – V22

15:45 V18 **Human Imaging with PatLoc gradients**
A. M. Welz, D. Gallichan, C.A. Cocosco, A. Dewdney, G. Schultz, W. Witschey, H. Weber, J. Hennig, M. Zaitsev; Freiburg

15:57 V19 **Entwicklung einer templatebasierten, aktiven Schallunterdrückung für MRT-Untersuchungen - Simulationsstudie**
Daniel Güllmar, Lucas Bitzer, Jürgen R. Reichenbach; Jena

Programm – 13. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, 16. & 17.9.2010 in Essen

16:09 V20 **Data-driven Quantification and Classification of Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Data**
Susanne Schnell; Freiburg

16:21 V21 **Global and Local Adaption of 2D/3D Models for Medical Image Segmentation**
Zhenyu Tang; Duisburg

16:33 V22 **Die Inkohärente Bewegungs-Theorie in der Diffusionsbildgebung: In Vivo Nachweis und erste klinische Anwendung am Pankreas**
Andreas Lemke, Frederik B. Laun, Bram Stieltjes, Lothar R. Schad; Mannheim

16:45 **PREISVERLEIHUNG / GORTER AWARD**

17:00 **VERABSCHIEDUNG**

Abstracts der Gorterpreis-Finalisten

G1 **Kompensation von Atembewegung bei der Magnetresonanztomographie mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch**
Matthias Honal, Jochen Leupold, Ute Ludwig, Jürgen Hennig, Hans Burkhardt; Freiburg

G2 **NMR-Spektroskopie: Trennung intra- und extrazellulärer Substanzen mittels intermoleklarer Kohärenzen**
Verena Hörr; Münster

G3 **Akustisches Synchronisationsverfahren für die Magnetresonanztomographie: Entwicklung, Evaluierung und klinische Anwendung bei 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T**
Tobias Frauenrath und Thoralf Niendorf; Berlin

G4 **Physiologisches Rauschen in der tierexperimentellen Ultrahochfeld fMRI**
Daniel Kalthoff, Jörg Seehafer, Chrystelle Po, Dirk Wiedermann, Mathias Hoehn; Köln

G5 **^{13}C spin hyperpolarization by PASADENA: Instrumentation, preparation of magnetictracers, and NMR spectroscopy and imaging in vivo.**
Jan-Bernd Hövener; Freiburg

Kompensation von Atembewegung bei der Magnetresonanztomographie mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch

Matthias Honal[1], Jochen Leupold[1], Ute Ludwig[1], Jürgen Hennig[1], Hans Burkhardt[2]
[1]Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg,
[2]Lehrstuhl für Bildverarbeitung und Mustererkennung, Institut für Informatik, Universität Freiburg

Einleitung

Bei der Magnetresonanztomographie mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch (KBP-MRT) werden meist große Bereiche von Thorax und Abdomen untersucht [1-3]. Die Kompensation von Atembewegung ist daher bei dieser Aufnahmetechnik essentiell. In dieser Arbeit wurden neue, speziell für die KBP-MRT geeignete Techniken zur Reduktion von atmungsbedingten Artefakten entwickelt. Hierbei wurden insbesondere die Anforderungen der KBP-MRT berücksichtigt, die sich durch die kontinuierliche Tischbewegung, die großen Messbereiche und die hier verwendete Sliding-Multislice (SMS) [4] Technik zur Datenaufnahme ergeben. Letztere ist eine axiale Mehrschicht-Aufnahmetechnik, mit der bei KBP-MRT-Messungen ein in Schichtrichtung besonders homogenes Volumen erhalten wird.
Zur Optimierung von Atemanhaltetechniken bei der KPB-MRT wurde in dieser Arbeit mit der z-GRAPPA-Methode [5, 6] eine speziell für Mehrschicht-Aufnahmen geeignete, effiziente Variante des GRAPPA-Algorithmus [7] entwickelt. Im Vergleich zu konventionellem GRAPPA konnte mit z-GRAPPA bei bewegtem Patiententisch in einer Atemanhaltephase ein deutlich größeres Volumen ohne sichtbare Einbußen an Bildqualität gemessen werden. Dies kann genutzt werden, um die Anzahl der benötigten Atemanhaltephasen für eine KBP-MRT-Untersuchung zu reduzieren. Da zur Abdeckung des gesamten Untersuchungsbereiches dennoch meist mehrere Atemanhaltephasen benötigt werden, wurde zudem eine Technik vorgeschlagen, um aus überlappenden und teilweise artefaktbehafteten Schichtpaketen ein nahtloses, artefaktfreies Volumen zu generieren [8]. Mit der Consistent Combination of Snapshots (COCOS) Methode [9] wurde schließlich ein Verfahren entwickelt, das KBP-MRT-Untersuchungen bei freier Atmung erlaubt. Dabei werden die dreidimensionalen atmungsbedingten Deformationen des Gewebes mit Hilfe neuer Methoden der Bildregistrierung vollständig für zweidimensionale Mehrschicht-Aufnahmen kompensiert. Mit der COCOS-Methode konnte eine wesentliche Verbesserung der Bildqualität im Vergleich zu einer existierenden Methode zur Bewegungskompensation für die KBP-MRT [10] erzielt werden, die auf dem gleichen Aufnahmeschema wie die COCOS-Methode basiert.

z-GRAPPA: Effiziente Nutzung von Atemanhaltephasen bei der KBP-MRT

Bei der KPB-MRT können oft keine größeren Reduktionsfaktoren als zwei für die parallele Bildgebung verwendet werden. Gründe dafür sind die für die KBP-MRT meist verwendeten Spulen, die für eine homogene Ausleuchtung von großen Bereichen und weniger für die parallele Bildgebung mit hohen Reduktionsfaktoren optimiert sind. Werden Mehrschicht-Aufnahmetechniken, beispielsweise die SMS-Methode, verwendet, ist zudem eine Unterabtastung des k-Raums in nur eine Richtung möglich. Mit der z-GRAPPA-Methode wurde eine Variante des GRAPPA-Algorithmus entwickelt, mit der in solchen Situationen eine Effizienzsteigerung ohne Erhöhung des Reduktionsfaktors ermöglicht wird. Dies wird durch die Einsparung der zur Kalibration zusätzlich aufzunehmenden Daten erreicht.

Methoden

Für jede Schichtposition wird für die Verwendung von z-GRAPPA ein mit Faktor *R* unterabgetasteter k-Raum aufgenommen, wobei die aufgenommenen Zeilen für benachbarte Schichten um jeweils eine Zeile versetzt werden (Abb. 1a). Durch Kombination der zentralen k-Raum-Zeilen benachbarter Schichten werden Kalibrationsdaten erhalten (Abb. 1b), aus denen Spulengewichte zur Rekonstruktion der fehlenden Zeilen für jede Schicht berechnet werden (Abb. 1b, c). An den Randschichten des Volumens werden die für Nachbarschichten erhaltenen Spulengewichte angewendet (Abb. 1c). Auf diese Weise wird die Verwendung des GRAPPA-Algorithmus ohne zusätzlich aufzunehmende Kalibrationsdaten ermöglicht.

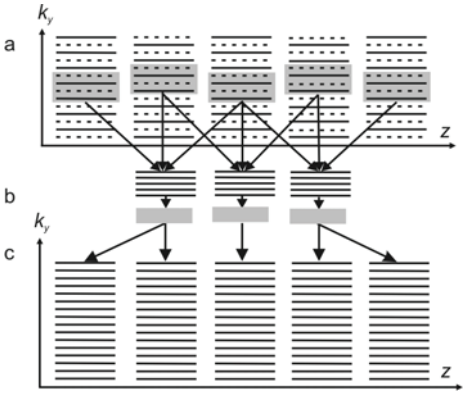


Abbildung 1: Die z-GRAPPA-Methode.

Ergebnisse

Die z-GRAPPA-Methode wurde zunächst intensiv bei statischem Patiententisch evaluiert. Bei einer Matrixgröße von 141×320 und 32 zur Kalibration verwendeten k-Raum-Zeilen ergibt sich für z-GRAPPA mit R = 2 und für konventionelles GRAPPA mit R = 3 eine ähnliche Nettobeschleunigung von a_{net} = 2,01 bzw. a_{net} = 2,07, während bei konventionellem GRAPPA mit R = 2 eine deutlich niedrigere Nettobeschleunigung von a_{net} = 1,64 erreicht wird. Die Bildqualität der z-GRAPPA-Rekonstruktion mit R = 2 (Abb. 2b) ist jedoch annähernd mit der der konventionellen GRAPPA-Rekonstruktion mit R = 2 (Abb. 2a) vergleichbar, während die konventionelle GRAPPA-Rekonstruktion mit R = 3 (Abb. 2c) eine deutliche Rauschverstärkung aufweist.

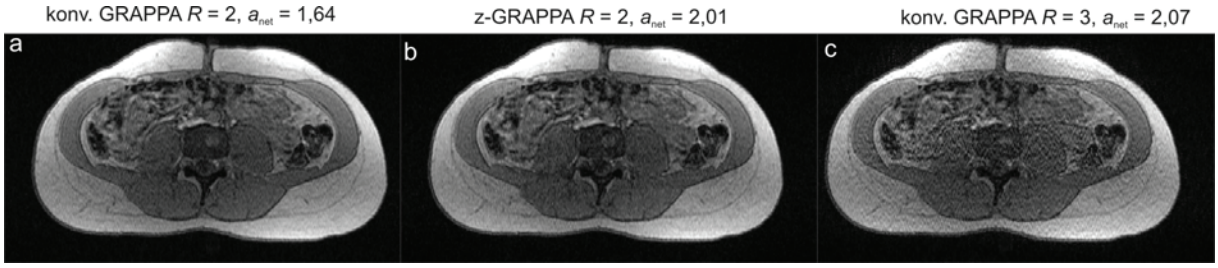


Abbildung 2: (a) konventionelle GRAPPA-Rekonstruktion mit R = 2, (b) z-GRAPPA-Rekonstruktion mit R = 2, (c) konventionelle GRAPPA-Rekonstruktion mit R = 3.

Die erhöhte Nettobeschleunigung von z-GRAPPA kann bei der KBP-MRT genutzt werden, um während einer Atemanhaltephase einen größeren Bereich abzudecken (Abb. 3b) als dies mit konventionellem GRAPPA bei gleichem Reduktionsfaktor (Abb. 3a) möglich ist. Durch Erhöhung des Reduktionsfaktors lässt sich bei den verwendeten Aufnahmeparametern (Matrix = 230×320, 26 Kalibrationszeilen) der Messbereich noch weiter vergrößern. Wie jedoch bereits in Abbildung 2 für statischen Patiententisch gezeigt wurde, führt dies jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung der Bildqualität in den axialen Bildern.

Abbildung 3: Messbereich, der während einer Atemanhaltephase bei bewegtem Patiententisch mit (a) konventionellem GRAPPA mit R = 2, (b) z-GRAPPA mit R = 2 und (c) konventionellem GRAPPA mit R = 3 abgedeckt wurde.

Diskussion

Die z-GRAPPA-Methode erlaubt bei konstantem Reduktionsfaktor eine Erhöhung der Nettobeschleunigung des GRAPPA-Algorithmus für Mehrschicht-Aufnahmetechniken ohne deutliche Einbußen an Bildqualität. Grundidee der Methode ist die Verwendung von Daten aus Nachbarschichten zur Kalibration, wodurch die Aufnahme von Kalibrationsdaten zusätzlich zu den eigentlichen Bilddaten vermieden wird. Für die Anwendbarkeit dieses Prinzips sind jedoch eine annähernd lineare Variation der Spulensensitivitäten und eine möglichst geringe Variation der in den niedrigen Raumfrequenzen kodierten anatomischen Information zwischen Nachbarschichten notwendig. Daher stellt der maximal verwendbare Schichtabstand die hauptsächliche Limitierung des z-GRAPPA-Verfahrens dar. In Phantom- und in vivo-Experimenten wurden jedoch erst ab einem Schichtabstand von 9mm deutliche Artefakte in z-GRAPPA-Rekonstruktionen beobachtet, weshalb von einer relativ guten Robustheit von z-GRAPPA bei Variation des Schichtabstands ausgegangen werden kann.

Für KBP-MRT-Untersuchungen mit der SMS-Technik ist die z-GRAPPA-Methode insbesondere geeignet, da sie zur Beschleunigung des GRAPPA-Algorithmus auch bei nicht für die parallele Bildgebung optimierten Spulenkonfigurationen und für zweidimensionale Mehrschicht-Aufnahmen anwendbar ist. Somit kann bei bewegtem Tisch durch Verwendung von z-GRAPPA in einer Atemanhaltephase der größtmögliche Bereich artefaktfrei abgedeckt werden. Bei statischem Patiententisch ist die z-GRAPPA-Methode prinzipiell ebenso anwendbar. Da bei der KBP-MRT aufgrund der Tischbewegung jedoch ein beliebig großer Bereich mit einer einzigen Messung abgedeckt werden kann, kann hier mit z-GRAPPA durch Verwendung von wenigen, langen Atemanhaltephasen jedoch ein besonders großer Effizienzgewinn erzielt werden.

Reduktion von Bewegungsartefakten bei der Kombination von Schichtpaketen

Zur effizienten Abdeckung eines Volumens mit mehreren Atemanhaltephasen wurde in [3] für die KBP-MRT das folgende Verfahren vorgeschlagen. Die Aufnahme des Bereiches von Thorax bis zum Becken erfolgt mit zwei bis drei Messungen bei bewegtem Tisch. Bei jeder Messung hält der Patient nach einem Atemkommando den Atem so lange wie möglich an und atmet danach selbständig weiter. Sobald Bewegungsartefakte in den rekonstruierten Bildern auftreten, wird die Aufnahme angehalten und die folgende Aufnahme wird mit leichtem Überlapp zur vorhergehenden gestartet. So wird für jede Schichtposition wenigstens ein artefaktfreies Bild erhalten. Zur Befundung werden die einzelnen Aufnahmen getrennt betrachtet. In dieser Arbeit wurde ein Verfahren entwickelt, das die Kombination der einzelnen Aufnahmen zu einem artefaktfreien Volumen erlaubt. Dabei wurde insbesondere berücksichtigt, dass nicht nur das Ende eines Datenpaketes, sondern auch der Anfang atmungsbedingte Artefakte enthalten kann, da Patienten oft nicht prompt auf ein Atemkommando reagieren.

Methoden

Kernelement des entwickelten Verfahrens ist die Bildauswahl in den Überlappbereichen zweier Volumen. Dazu wurde zunächst ein, im Folgenden als „Baseline“ bezeichnetes, Kriterium implementiert, bei dem der Wechsel zwischen zwei Volumen stets zu Beginn des kaudal gelegenen Volumens erfolgt (Abb. 4, gestrichelte Linie). Alternativ wurden zwei bildbasierte Kriterien entwickelt, bei denen ein Volumenwechsel stattfindet, sobald der Artefaktgehalt einer Schicht des kaudalen Volumens erstmals geringer ist als jener der entsprechenden Schicht des kranialen Volumens (Abb. 4, durchgezogene Linie). Zur Bewertung des Artefaktgehaltes wird dabei entweder die Entropie der Bilder oder die Entropie der Bildgradienten in Phasenkodierrichtung verwendet.

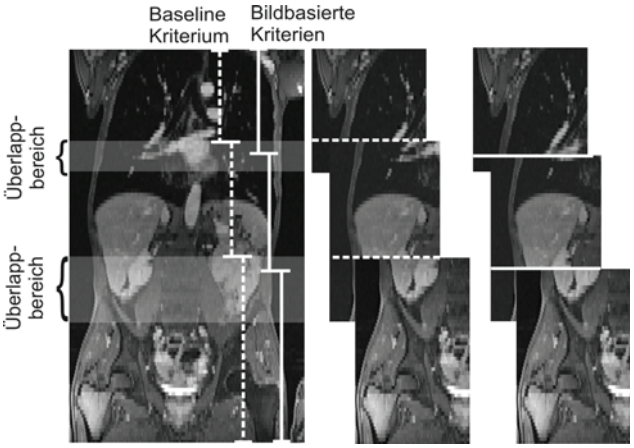


Abbildung 4: Kombination von Schichtpakten mit dem Baseline-Kriterium und den bildbasierten Kriterien.

Ergebnisse

Die entwickelten Kriterien wurden an Daten von 16 Patienten evaluiert, die mit einer T_1-gewichteten Gradientenechosequenz mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch untersucht wurden. Von insgesamt 30 Überlappbereichen konnten für 27 durch manuelle Bildauswahl Artefakte im finalen Volumen vermieden werden. Dies gelang ebenfalls bei Anwendung der beiden bildbasierten Kriterien, während bei Einsatz des Baseline-Kriteriums die Vermeidung von Artefakten in nur 17 Fällen möglich war.

Diskussion

Die Technik zur Kombination mehrerer Schichtpakete zu einem artefaktfreien Volumen erlaubt die Verwendung von beliebig vielen Atemanhaltephasen, deren Länge vom Patienten selbst bestimmt wird, zur Abdeckung des Untersuchungsbereiches. Dies ist insbesondere für die typischerweise großen Messbereiche bei der KBP-MRT von Bedeutung. Mit den beiden bildbasierten Kriterien werden dabei – im Gegensatz zum Baseline-Kriterium – auch Artefakte vermieden, die zu Beginn eines Volumens aufgrund von verspätetem Atemanhalten auftreten. Prinzipiell ist die vorgeschlagene Vorgehensweise auch bei statischem Patiententisch einsetzbar, wobei aus Effizienzgründen jedoch gewährleistet sein sollte, dass der Anteil der Überlappbereiche am gesamten Messbereich gering ist. Hierfür müssen geeignete Aufnahmeparameter gewählt werden, da bei statischem Tisch hardwarebedingt kein beliebig großer Bereich mit einer Messung abgedeckt werden kann.

Mit Hilfe der Entropie zweier Bilder oder der Entropie ihrer Gradienten in Phasenkodierrichtung wurde der Übergang zwischen zwei Volumen teilweise unterschiedlich festgelegt. Für die Bilder in den daraus resultierenden finalen Volumen konnte jedoch visuell kein Unterschied hinsichtlich des Artefaktgehaltes festgestellt werden. Missregistrierungen zwischen überlappenden Volumen aufgrund unterschiedlicher Positionen des Atemanhaltens waren in den betrachteten Daten fast nicht erkennbar. Falls notwendig, könnten derartige Probleme jedoch durch die Erweiterung der vorgeschlagenen Methodik um eine elastische räumliche Registrierung überlappender Volumen vermieden werden.

Consistent Combination of Snapshots (COCOS): KBP-MRT bei freier Atmung

Die COCOS-Methode erlaubt die Durchführung von KBP-MRT-Untersuchungen bei freier Atmung. Dazu werden zweidimensionale Schnappschüsse des Untersuchungsbereiches von beliebigen Atemzuständen rekonstruiert, geeignet dreidimensional deformiert und zu einem konsistenten Volumen zusammengesetzt.

Methoden

Die Verarbeitungsschritte der COCOS-Methode sind in Abbildung 5 dargestellt. Zuerst werden für jede Schichtposition mehrere unterabgetastete k-Räume jeweils sehr schnell im zeitlichen Abstand der Repetitionszeit T_R aufgenommen, so dass sie konsistent gegenüber der Atembewegung sind, jedoch unterschiedliche Atemzustände repräsentieren (Abb. 5a). In dieser Arbeit erfolgte die Aufnahme jedes solchen k-Raums mit einem Echozug einer Turbo-Spin-Echo (TSE) Sequenz. Mit Hilfe einer neuartigen Kalibrationstechnik für den GRAPPA-Algorithmus, bei der Daten von verschiedenen k-Räumen kombiniert werden, werden aus den unterabgetasteten k-Räumen Schnappschüsse rekonstruiert (Abb. 5b). Aus jeweils einem Schnappschuss pro Schicht wird dann ein gegenüber der Atembewegung möglichst konsistentes Referenzvolumen zusammengesetzt (Abb. 5c). Die verbleibenden Schnappschüsse werden zunächst mit einer starren (Abb. 5d) und anschließend mit einer elastischen (Abb. 5e) Schicht-auf-Volumen-Registrierung auf das Referenzvolumen registriert. Die registrierten Bilder werden schließlich, nach Gewichtung entsprechend ihrer Signalqualität, mit dem Referenzvolumen kombiniert (Abb. 5f).

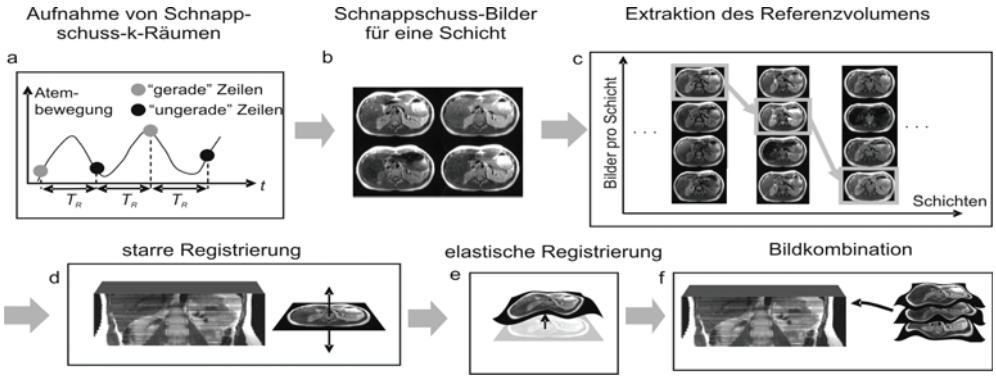


Abbildung 5: Verarbeitungsschritte der COCOS-Methode.

Zum Vergleich mit der COCOS-Methode wurde ein im Folgenden als Mittelungs- (MT) Methode bezeichnetes Verfahren [10] herangezogen, welches auf dem gleichen Aufnahmeschema basiert. Die in den unterabgetasteten k-Räumen für jede Schicht enthaltene Bildinformation wird dabei jedoch unabhängig von der Atembewegung gemittelt, was zu bewegungsbedingten Verschmierungen und Missregistrierungen in den rekonstruierten Bildern führt.

Ergebnisse

In Abbildung 6 ist exemplarisch für eine Schicht eines TSE-Datensatzes und eines Short-Tau-Inversion-Recovery (STIR) Datensatzes gezeigt, dass Rekonstruktionen mit der MT-Methode (Abb. 6a, b) deutliche Verschmierungen und Missregistrierungen aufweisen können, die in den COCOS-Rekonstruktionen (Abb. 6c, d) weitgehend vermieden werden. Insbesondere ist in der COCOS-Rekonstruktion des TSE-Bildes eine Nierenzyste zu erkennen, welche aufgrund von Missregistrierungen in der MT-Rekonstruktion kaum sichtbar ist. Die MT-Rekonstruktion des STIR-Bildes zeigt außerdem die inkorrekte Überlagerung von Darm und Gallenblase, die in der COCOS-Rekonstruktion korrigiert ist. Die Signalqualität in der Leber des STIR-Bildes ist in der COCOS-Rekonstruktion deutlich besser im Vergleich zur MT-Rekonstruktion.

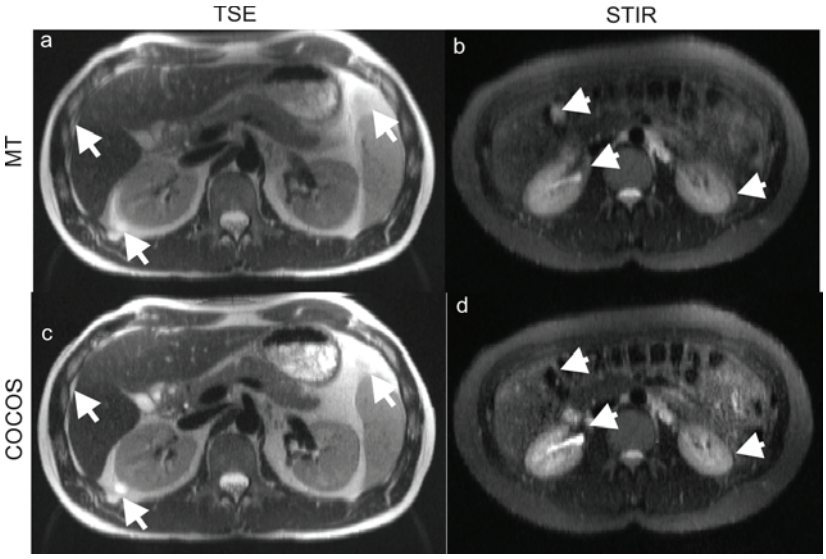


Abbildung 6: MT-Rekonstruktion eines TSE-Bildes (a) und eines STIR-Bildes (b). COCOS-Rekonstruktion eines TSE-Bildes (c) und eines STIR-Bildes (d).

Diskussion

Die COCOS-Methode erlaubt die vollständige Kompensation der dreidimensionalen atmungsbedingten Deformation des Gewebes für zweidimensionale und bei freier Atmung aufgenommene Schnappschuss-Bilder. Dies ist mit bisherigen Methoden nicht möglich und wird bei der COCOS-Methode durch die neu entwickelte Technik zur Schicht-auf-Volumen-Registrierung erreicht, die erstmals eine elastische dreidimensionale Deformation zweidimensionaler Bilder ermöglicht. Damit ist die COCOS-Methode besonders gut für die Rekonstruktion bewegungskonsistenter Volumen in Kombination mit der SMS-Aufnahmetechnik für die KBP-MRT geeignet. Für die COCOS-Rekonstruktion werden Daten von beliebigen Atemzuständen genutzt. Im Vergleich zu Gating-Techniken birgt dies Vorteile hinsichtlich der Effizienz. Außerdem wird durch die daraus resultierende Entkopplung von Datenaufnahme und Atembewegung die Vereinbarkeit mit der kontinuierlichen Tischbewegung gewährleistet.

Limitierungen der COCOS-Methode bestehen hinsichtlich der maximal erzielbaren Auflösung in Phasenkodierrichtung und der zur Aufnahme verwendbaren Pulssequenzen. Der Grund hierfür ist, dass die unterabgetasteten k-Räume schnell im Vergleich zur Atembewegung aufgenommen werden müssen. Für Anwendungen in der Onkologie, bei der die großflächige Streuung von Primärtumoren untersucht wird, ist die mit der COCOS-Methode erzielbare Auflösung jedoch völlig ausreichend [1].

Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden mit der z-GRAPPA-Methode und dem Verfahren zur Kombination von Schichtpaketen für die KBP-MRT geeignete Ansätze zur Optimierung von Aufnahmen bei angehaltenem Atem vorgeschlagen. Mit der COCOS-Methode wurde zudem eine Technik für KBP-MRT-Untersuchungen bei freier Atmung vorgestellt. Diese Ansätze stellen wesentliche Verbesserungen gegenüber bisherigen Techniken zur Bewegungskompensation bei der KBP-MRT dar. So kann nun im Vergleich zu den in [2, 11] vorgestellten Verfahren ein Volumen komplett artefaktfrei mit Hilfe der KBP-MRT abgedeckt werden, indem anstatt einer jetzt beliebig viele Atemanhaltephasen verwendet werden. Bei freier Atmung werden mit der COCOS-Methode Artefakte vermieden, die bei Rekonstruktionen mit der MT-Methode die Bildqualität stark beeinträchtigen. Im Gegensatz zu Gating-Techniken, wo die Tischgeschwindigkeit an die a priori nicht bekannte Gating-Effizienz angepasst werden muss [12], erlaubt die COCOS-Methode zudem die für die KBP-MRT wichtige Entkopplung der Aufnahme von der Atembewegung. Die Übertragung anderer in der Literatur vorgeschlagener Ansätze zur Bewegungskompensation auf die KBP-MRT ist prinzipiell denkbar. Sie erfordern jedoch entweder die Aufnahme dreidimensional fourierkodierter Daten [13, 14], was mit der SMS-Methode nicht möglich ist, oder sie kompensieren die atmungsbedingte Deformation nicht vollständig [15-18].

Nach der intensiven Evaluation der vorgeschlagenen Methodik im Rahmen von Studien an Probanden und Patienten, ist ihr Einsatz in der klinischen Routine ein wichtiges Ziel für zukünftige Entwicklungen. Für die z-GRAPPA-Methode müssen dazu für sämtliche Anwendungen Untersuchungsprotokolle erstellt werden, die hinsichtlich des Schichtabstands als kritischem Parameter so optimiert sind, dass eine konstant gute Bildqualität erwartet werden kann. Im Falle der COCOS-Methode ist insbesondere eine Verkürzung der Rekonstruktionszeit von derzeit bis zu 3 Stunden pro Datensatz notwendig. Hierzu ist der Einsatz von a priori Wissen über die Atembewegung und die Ausnutzung von Beziehungen zwischen den einzelnen auf das Referenzvolumen zu registrierenden Schichten geplant.

Literatur

[1]Baumann, T., et al., Invest Radiol, 2008. **43**(6): p. 359-367.
[2]Sommer, G., et al., J Magn Reson Imaging, 2008. **27**(3): p. 666-72.
[3]Baumann, T., et al., Eur J Radiol, 2010. **73**(3): p. 579-87.
[4]Fautz, H.P., et al., Magn Reson Med, 2006. **55**(2): p. 363-370.
[5]Honal, M., et al., Magn Reson Med, 2009. **61**(6): p. 1459-1470.
[6]Honal, M., et al. Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. 2009. Honolulu.
[7]Griswold, M.A., et al., Magn Reson Med, 2002. **47**(6): p. 1202-1210.
[8]Honal, M., et al. Proc. Eur. Soc. Magn. Reson. Med. Biol. 2009. Antalya.
[9]Honal, M., et al., Magn Reson Med, 2010. **63**(3): p. 701-12.
[10]Fautz, H.P., et al., Magn Reson Med, 2007. **57**(1): p. 226-232.
[11]Keupp, J., et al., Magn Reson Med, 2005. **53**: p. 217-220.
[12]Aldefeld, B., et al. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 2006. Toronto.
[13]Odille, F., et al., Magn Reson Med, 2008. **60**(1): p. 146-57.
[14]White, M.J., et al., Magn Reson Med, 2009. **62**(2): p. 440-9.
[15]Bailes, D.R., et al., J Comput Assis Tomogr, 1985. **9**: p. 835-838.
[16]Nehrke, K., et al., Magn Reson Med, 2005. **54**: p. 1130-1138.
[17]Pipe, J.G., Magn Reson Med, 1999. **42**(5): p. 963-969.
[18]Lin, W., et al., Magn Reson Med, 2008. **60**(5): p. 1135-46.

NMR-Spektroskopie: Trennung intra- und extrazellulärer Substanzen mittels intermolekularer Kohärenzen

Verena Hörr
Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Die vorliegende Arbeit ist eine Zusammenfassung eines Teils der Diplomarbeit von V. Hörr, durchgeführt am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5, Universität Würzburg, unter der Betreuung von Prof. Dr. Cornelius Faber

Einleitung

Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) ist eine wertvolle nicht-invasive Technik, die zur Analyse des zellulären Stoffwechsels sowie molekularer Eigenschaften und Strukturen sowohl an intakten Zellen als auch Zellextrakten durchgeführt wird. Während die Spektroskopie zellulärer Extrakte von ihrer hohen spektralen Auflösung profitiert, ist der Extraktionsprozess selbst oft zeitaufwändig und abhängig von der Löslichkeit zellulärer Inhaltsstoffe. Im Gegensatz dazu ist die Spektroskopie intakter Zellen eine schonende und zerstörungsfreie Methode, jedoch führen sowohl dipolare Wechselwirkungen als auch Suszeptibilitätseffekte zur Linienverbreiterung in den akquirierten Spektren. Die Auflösung kann zwar gegenbenenfalls durch MAS-NMR-Spektroskopie (magic angle spinning spectroscopy) verbessert werden, jedoch bleibt die Kraftwirkung auf lebende Organismen noch zu untersuchen.

Die Trennung intra- und extrazellulärer Komponenten mittels NMR-Techniken erfordert geeignete NMR-Mikroskope mit räumlicher Auflösung. Diese beschränkt die Anwendungsbereiche sowohl in der Magnetresonanzbildgebung (MRI) als auch in der lokalisierten NMR-Spektroskopie auf große Zellen wie Xenopus laevis Oozyten (1, 2) oder Aplysia californica Neuronen (3) mit einem Durchmesser einiger hundert Mikrometer. Während die hochauflösende Bildgebung Substrukturen darstellen und NMR Parameter aus dem Zellinneren aufnehmen kann, liefert die lokalisierte NMR-Spektroskopie chemische Profile aus definierten Regionen innerhalb der Zelle und ermöglicht damit die Beobachtung physiologischer und metabolischer Aktivität als auch der Aufnahme von Arzneistoffen (1).

Die konventionellen Lokalisationsmethoden wie die spektroskopische Bildgebung oder die Selektion einzelner Voxel benötigen beide dreidimensionale Magnetfeldgradienten, um das NMR-Signal durch die räumliche Modulation der Resonanzfrequenzen lokalisieren zu können. Die erreichbare räumliche Auflösung ist dabei durch das erhaltene Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) beschränkt, welches mit der Größe des ausgewählten Voxels skaliert. Eine räumliche Auflösung welche die Trennung intra- und extrazellulärer Kompartimente ermöglicht, erfordert daher hohe Feldstärken, Mikroskopiegradientensysteme und individuelle Probenköpfe.

In dieser Arbeit wird eine völlig andere Lokalisationstechnik vorgeschlagen, die auf der Detektion nichtlinearer Spinechos basiert (4), welche unter der Wirkung des dipolaren Demagnetisierungsfeldes (DDF) in der NMR-Probe refokussiert werden. Die zugrundeliegende Idee ist SOLO-NMR-Spektroskopie (5) (solvent-localized spectroscopy) zur Lokalisierung in vivo anzuwenden. Diese Technik erzeugt Spektren gelöster Substanzen ausschließlich aus Kompartimenten, in welchen das Lösungsmittel eine bestimmte chemische Verschiebung besitzt (6, 7, 8, 9). Während die Durchführbarkeit von SOLO bereits für unterschiedliche organische Lösungsmittel gezeigt wurde (5), erforderte ihre Anwendung an wasserhaltigen Systemen mit lebenden Zellen eine Weiterentwicklung und Anpassung.

In dieser Arbeit wurde die Methode für die Messung an Zellsuspensionen von Xenopus laevis Oozyten etabliert, indem die SOLO-Sequenz mit dem Einsatz chemischer Verschiebungsreagenzien kombiniert wurde und damit neue Anwendungsbereiche in Pharmazie und Biologie aufgezeigt werden konnten.

Theoretische Grundlagen

Der Ursprung des dipolaren Demagnetisierungsfeldes (DDF, $\vec{B}_{DDF}$) liegt in der Magnetisierung der Probe selbst. Befindet sich eine Probe in einem äußeren Magnetfeld $\vec{B}_0$, so richten sich die Kernspins in der Probe entlang des äußeren Magnetfeldes entweder parallel oder antiparallel aus. Bei dipolarer Kopplung erfährt somit jeder einzelne Kernspin ein Magnetfeld welches sich aus dem $\vec{B}_0$-Feld und den Dipolfeldern aller benachbarten und interagierenden Kernspins zusammensetzt. Werden alle Dipolfelder in Abhängigkeit ihres Abstandes über den gesamten Raum aufintegriert, so läßt sich $\vec{B}_{DDF}$ in einem bestimmten Punkt der Probe nach folgender Gleichung berechnen:

$$\vec{B}_{DDF}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi}\int d^3r' \frac{1-3\cos^2\theta}{2|\vec{r}-\vec{r}'|}[3M_z(\vec{r}')\hat{z} - \vec{M}(\vec{r}')]$$

$\vec{r}$ und $\vec{r}'$ sind dabei Positionsvektoren und θ der Winkel zwischen dem $\vec{B}_0$-Feld und den wechselwirkenden Spin-Vektoren $|\vec{r}-\vec{r}'|$. In flüssiger Phase wird der Effekt der dipolaren Wechselwirkungen üblicherweise aufgrund von Diffusion zu null gemittelt und führt zur Auslöschung des DDFs in homogenen sphärischen Proben (10). Wird die Symmetrie jedoch durch die Probenstruktur oder ausreichend starke Magnetfeldgradienten entlang einer beliebigen Achse s gestört, wird das DDF zu einer lokale Funktion (11, 12):

$$\vec{B}_{DDF}(s) = \frac{1}{3}\mu_0 \frac{3(\hat{s}-\hat{z})^2 - 1}{2}[3M_z(s)\hat{z} - \vec{M}(s)]$$

Die lokale Reichweite des DDFs wird durch den Ausdruck dc=π/γGT beschrieben, wobei γ das gyromagnetische Verhältnis und G und T Stärke und Dauer des angelegten Magnetfeldgradienten zur Brechung der Probensymmetrie ist (13, 14, 15). Dieser Korrelationsgradient ist Schlüsselfaktor für die Funktionsweise der SOLO-NMR-Spektroskopie. Das SOLO-Experiment ist eine Variante der 2D HOMOGENIZED (16) (homogeneity enhancement by intermolecular zero-quantum echo detection)-Pulssequenz und schaltet anstelle eines globalen, einen Frequenz-selektiven zweiten Puls (Abbildung 1). Dieser erzeugt das DDF nur in einem Volumen, welches angeregte Lösungsmittelspins enthält, wodurch nur die Spins von in diesem gelösten Substanzen zu einem detektierbaren Kreuzsignal refokussiert werden. Somit ermöglicht die SOLO-Spektroskopie die Akquisition lokalisierter NMR-Spektren, aus verschiedenen Kompartimenten, in welchen die Substanzen in unterschiedlichen Lösungsmitteln gelöst sind. Eine bildliche Darstellung der SOLO-Pulssequenz und ihrer Funktionsweise sind in Abbildung 1 dargestellt.

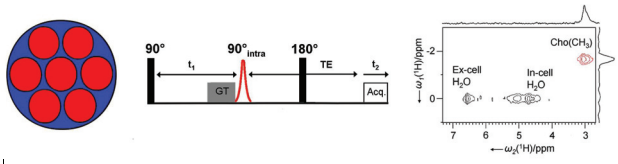


Abbildung 1: Bildliche Darstellung der Aufzeichnung Kompartiment-spezifischer SOLO-Spektren (solvent-localized spectra). In einer Probe mit zwei Kompartimenten, in welchen Metabolite wie zum Beispiel Cholin in Lösungsmitteln unterschiedlicher chemischer Verschiebung gelöst sind (dargestellt als rotes und blaues Kompartiment im ersten Bild links) regt der selektive Puls in der SEL-HOMOGENIZED-Sequenz nur die Lösungsmittelspins eines Kompartimentes an. Die Abbildung illustriert die Anregung der Lösungsmittelspins des inneren Kompartiments. Als Konsequenz wird das DDF, welches die transversale Magnetisierung zu Kreuzsignalen refokussiert nur im roten Kompartiment erzeugt, wodurch ein getrenntes Spektrum mit Signalen ausschließlich aus dem inneren Kompartiment erhalten wird.

Experimenteller Teil

Intrazelluläre in vivo NMR Experimente wurden an Xenopus laevis Oozyten (EcoCyte Biosience GmbH, Castrop-Rauxel, Germany) sowohl mittels konventioneller lokalisierter PRESS-Spektroskopie als auch mit der SOLO-Methode durchgeführt. Die Spektren wurden an einem Bruker Avance 750 Wide-Bore MRT-System (Bruker Rheinstetten, Germany) ausgestattet mit einem 1 T/m Triple-Achsen-Gradientensystem akquiriert.

Die Messungen der PRESS-Spektren wurden an einzelnen Oozyten bei einer Repetitions- und Echozeit von 1000 bzw. 20 ms und unter Verwendung einer 2-mm Mikrospule durchgeführt. Zur Aufnahme der SOLO-Spektren wurde eine Zellsuspension mit 100 Oozyten in einem 5-mm NMR Shigemi-Röhrchen präpariert und mit einer 5-mm Birdcage- Spule gemessen. 64 t1 Inkremente wurden aufgezeichnet mit einem TR von 3 s und einem +/- Phasenzyklus auf dem ersten und dritten Puls. Die Echozeit betrug 100 ms und 1024 Punkte wurden akquiriert. Weitere SOLO-Experimente wurden am hochauflösenden 700 MHz NMR System (Bruker Rheinstetten, Germany) mit 5-mm Kryoprobenkopf und 500 mT/m Gradientensystem durchgeführt.

Der erforderliche Unterschied in der chemischen Verschiebung von 2 ppm zwischen intra- und extrazellulärem Wasser wurde durch Zusatz von 10 mM Tm-DOTP zum extrazellulären Medium erreicht. In den Studien zur Metaboliten/Arzneistoff-Aufnahme wurden die Oozyten in Barth Medium unter Zusatz von 125 mM Cholin und 10 mM Tetracyclin inkubiert.

Ergebnisse

NMR-Spektren von Oozyten Suspensionen in vivo

In vorhergehenden Arbeiten (17) wurde bereits gezeigt, dass Lanthaniden-Komplexe wie Gd-DTPA oder Tm-DOTP im extrazellulären Medium einer Xenopus laevis Oozyten Suspension verbleiben und nicht intrazellulär aufgenommen werden. Die meisten Lanthaniden-Komplexe sind paramagnetische Substanzen und werden zur Induktion von Bildgebungskontrast und Verschiebungen der Spin-resonanzfrequenzen verwendet. In unseren Experimenten wurden 100 Oozyten in einem 5-mm Shigemi NMR Röhrchen präpariert und in Barth Medium unter Zusatz von 10 mM Tm-DOTP suspendiert. Abbildung 2a zeigt ein 2D Gradientenecho einer transversalen Schicht durch die Probe. Der beobachtete Bildkontrast bestätigte die Impermeabilität der Zellmembran für Tm-DOTP. Unterschiedliche lokale Konzentrationen an Tm führten zu unterschiedlichen intra- und extrazellulären Relaxationszeiten des Wassers. Bei 17.6 T führte ferner der Zusatz von 10 mM Tm-DOTP zum extrazellulären Medium zu einem Unterschied in der chemischen Verschiebung von 2 ppm zwischen intra- und extrazellulärer Wasserresonanz (Abbildung 2b).

Um die SOLO-Methode für die lokalisierte in vivo Spektroskopie einer Xenopus laevis Oozyten Suspension zu etablieren, wurden Oozyten in Barth Medium unter Zusatz von 125 mM Cholin für 3 h inkubiert. Als Nährstoff wird Cholin in hoher Konzentration von den Zellen aufgenommen. Seine Resonanzen wurden sowohl mit PRESS (Abbildung 3) als auch mit SOLO unter Einsatz von Tm-DOTP beobachtet (Abbildung 2 c,d).

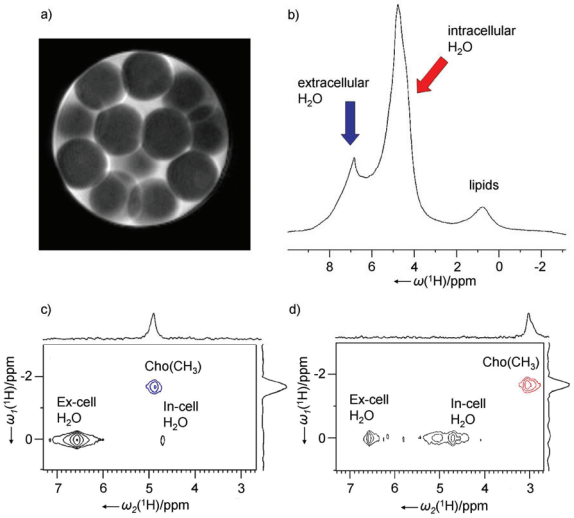


Abbildung 2: NMR-basierte Trennung intra- und extrazellulärer Substanzen gemessen an einer Zellsuspension in einem 5-mm

Shigemi-Röhrchen mit etwa 100 Oozyten. Abbildung 2a zeigt das T2 gewichtete Bild der Oozyten Suspension, b) das globale 1D ^{1}H-NMR Spektrum, c) das extra- und d) das intrazelluläre SOLO-Spektrum (keine Mittelung, Messzeit: 3,4 Min). Die Oozyten wurden in Barth Medium unter Zusatz von 125 mM Cholin und 10 mM Tm-DOTP suspendiert. 10 mM Tm-DOTP erzeugte zwischen den extra- und intrazellulären Wasserspins einen Unterschied in der chemischen Verschiebung von 2 ppm. Im globalen Spektrum verhinderte starke Linienverbreiterung die direkte Beobachtung jeglicher Substanz-Peaks. Im Gegensatz dazu wurden in den SOLO-Spektren Cholinsignale aus dem c) extra- und d) intrazellulären Kompartiment detektiert. Die 1D Projektionen am Rand jeden Spektrums, verdeutlichen die saubere Trennung beider Kompartimente.

In den SOLO-NMR-Experimenten wurde entweder die intra- oder extrazelluläre Wasserresonanz selektiv angeregt, wodurch das refokussierende DDF nur in einem der beiden Kompartimente erzeugt wurde. Die Reichweite des DDF wurde durch Schaltung ausreichend großer Korrelationsgradienten auf das intrazelluläre Volumen beschänkt. Da Xenopus laevis Oozyten große Einzelzellen mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 1 mm sind, wurden Gradientenpulse an eine Stärke von 200 mT/m angepasst, wodurch sich eine Korrelationslänge von 0,1 mm ergab. Folglich wurden nur Signale von Metaboliten aus entweder dem intra- oder extrazellulären Kompartiment refokussiert, womit zweidimensionale Spektren erhalten wurden, die entweder nur intra- oder extrazellluläres Cholin zeigten (Abbildung 2c, d).

In f2 Richtung erschienen die Peaks bei der Frequenzdifferenz aus dem refokussierenden Wasserspin und den entsprechenden Cholinresonanzen. Die Spektren zeigten hauptsächlich Resonanzen der Methyl-Gruppe. Der geringe Unterschied in der chemischen Verschiebung zwischen den Methylen-Gruppen und der Wasserresonanz führt bei Schaltung des Frequenz-selektiven Anregungspulses auf die Wasserfrequenz, zur Mitanregung der Methylen-Spins und damit zur Auslöschung des Signals (9).

SOLO- und PRESS-Spektroskopie im Vergleich

Die Cholinaufnahme in Oozyten wurde auch mittels herkömmlicher lokalisierter PRESS-NMR unter Verwendung einer 2-mm Mikrospule beobachtet (Abbildung 3). Das entsprechende Gradientenecho zeigte vier Oozyten suspendiert in Barth Medium.

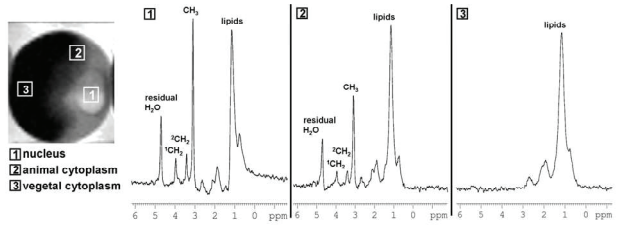


Abbildung 3: PRESS-Spektren einer Xenopus laevis Oozyte. Links: Gradientenecho einer einzelnen Xenopus Oozyte. Rechts: Lokalisierte PRESS-Spektren von Nucleus, animaler und vegetaler Hemisphäre. Vor der Messung wurden die Oozyten 3 h mit 125 mM Cholin in Barth Medium inkubiert. Die Messungen wurden am 17.6 T NMR Mikroskop mit drei Achsen Gradientensystem mittels 2-mm Mikrospule durchgeführt. Die PRESS-Spektren wurden von kubischen 250 µm-Voxeln in den verschiedenen intrazellulären Regionen, mit VAPOR Wasserunterdrückung akquiriert (Anzahl der Mittelungen: 2560, Messzeit: 44 Min). Eine Cholin-Aufnahme wurde sowohl im Nucleus als auch im animalen Cytoplasma beobachtet, während kein Cholin in der vegetalen Hemisphäre gefunden wurde.

Der Bildkontrast unterschied deutlich zwischen den drei intrazellulären Substrukturen der animalen und vegetalen Hemisphäre und dem Nucleus. Cholin wurde hauptsächlich im Nucleus und der animalen Hemisphäre, den wasserhaltigen Kompartimenten in Oozyten, gefunden. Im Gegensatz dazu wurde von der vegetalen lipophilen Hemisphäre kein Cholin aufgenommen.

Während die Single-Voxel-Lokalisation auf die Anwendung an Einzelzellen limittiert war, war die Anzahl an Oocyten, die zum SOLO-Spektrum beitrug, nur durch die Größe der Spule im Probenkopf beschränkt, wodurch die Messung von 100 Oozyten in einer 5-mm Spule möglich wurde. Die große Anzahl von Zellen führte zur Mittelung des Signals während jeder Messung und brachte zwei bedeutende Vorteile mit sich. Erstens konnte die Anzahl der Experimente, um biologische Schwankungen zu mitteln, drastisch reduziert werden, da jede einzelne Probe einen Mittelwert über n=100 Zellen ergab. Zweitens wurde das Signal über eine große Anzahl von Zellen akkumuliert, wodurch das SNR nahezu um einen Faktor 100 zunahm. Diese Verstärkung ermöglichte die Kompensation des SNR-Verlustes, die sich aufgrund der Verwendung des SOLO-Signals an sich ergibt. Im Gegensatz zur Signalintensität, die mit üblichen Single-Voxel-Lokalisationsmethoden erhalten wird, ist das als nichtlineares Spinecho detektierte SOLO-Signal eine Zehnerpotenz kleiner (14). Verglichen mit herkömmlich akquirierten lokalisierten Spektren aus einem Voxel der Größe 500 µm war die SNR-Effizienz im SOLO-Experiment jedoch 15-fach höher (Abbildung 4 a, b, Tabelle 1).

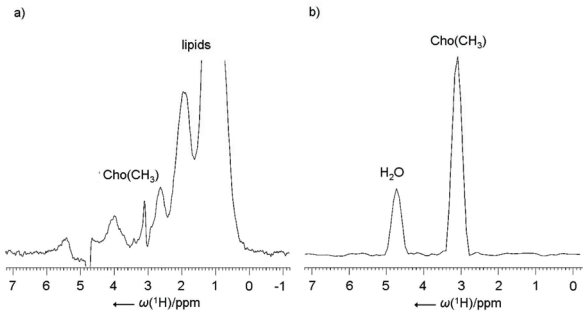


Abbildung 4: Vergleich zwischen intrazellulären PRESS- und SOLO-Spektren bei hoher Metabolit-Konzentration.Vor der NMR-Messung wurden die Oozyten für 3 h in 125 mM Cholin inkubiert. PRESS-Spektren (Anzahl der Mittelungen: 1280, Messzeit: 22 Min) (a) aus einem 500-µm-Voxel wurden mit 1D Projektionen der 2D SOLO-Spektren (Anzahl der Mittelungen: 2, Messzeit: 7 Min) (b) verglichen. Während im PRESS-Spektrum die Cholin-CH_3-Resonanz von Lipid-Signalen überlagert war, lieferte die SOLO-Methode ein sauberes Spektrum der entsprechenden Resonanzen.

Die Lokalisation eines Voxels der Größe 250 µm ermöglichte zwar die Trennung intrazellulärer Kompartimente, zeigte jedoch im Vergleich zu SOLO eine 26-fach geringere SNR-Effizienz (Tabelle 1).

Ein weiterer wesentlicher Vorteil der SOLO-Sequenz ist, dass nur ein einzelner Gradient benötigt wird. Die Methode

erfordert keine speziellen NMR-Mikroskope und kann an jedem Standardspektrometer mit z-Gradienten-System implementiert werden. An einem 16.4 T Spektrometer mit hochauflösendem Kryoprobenkopf wurde im Vergleich mit lokalisierten Spektren die am 17.6 T NMR-Mikroskop akquiriert wurden, ein Gewinn an SNR-Effizienz von einem Faktor 20 erreicht (Tabelle 1).

Tabelle 1: SNR-Effizienz von PRESS und SOLO im Vergleich. Die SNR-Werte wurden für die intrazelluläre Methyl-Resonanz des aufgenommenen Cholins nach einer Inkubationszeit von 3 h bei einer Konzentration von 125 mM, bestimmt.

NMR-Methode[a]	Lokalisation	SNR-Effizienz (SNR/√min)
PRESS[a] (250 µm)[3][b] (n=6)[c]	Nucleus	1.5±0.4
PRESS[a] (500 µm)[3][b] (n=6)[c]	Gesamtzelle	2.6±0.5
SOLO[d] (n=4)[c]	Gesamtzelle[e]	37.8±1.9
SOLO[f] (n=2)[c]	Gesamtzelle[e]	50.7±4.2

[a]akquiriert am 17.6 T NMR-Mikroskop unter Verwendung einer 2-mm Mikrospule [b] Voxelgröße [c] gemittelt über n Proben [d] akquiriert am 17.6 T NMR-Mikroskop unter Verwendung einer 5-mm Birdcage-Spule. [e] gemittelt über etwa 100 Oozyten in einem 5-mm Shigemi-NMR-Röhrchen [f] akquiriert am 16.4 T NMR-Spektrometer mit Kryoprobenkopf.

Jedoch bringt SOLO neben diesen Vorteilen auch einige Einschränkungen mit sich, wodurch ein sorgfältiger experimenteller Aufbau unabdingbar wird. Die Unterscheidung verschiedener intrazellulärer Kompartimente wie Nucleus und Cytoplasma ist mittels SOLO nicht möglich, es sei denn die chemische Verschiebung des Wassersignals in den verschiedenen Substrukturen kann unabhängig voneinander manipuliert werden. Des weiteren muss für die Anwendung auf andere Zelltypen die Art der Signalentwicklung berücksichtigt werden. Das nichtlineare Spinecho kann sich nur effizient ausbilden, wenn die Zellgröße wesentlich größer ist als die Wellenlänge der räumlichen Modulation der Magnetisierung durch die Schaltung des Korrelationsgradienten. Zu starke Gradienten andererseits und damit extrem kleine Modulations-wellenlängen führen zur Signalauslöschung durch molekulare Diffusion, wodurch die Methode am geeignetsten für Zellen im Millimeterbereich wie Xenopus Oozyten ist.

Anwendungen

Xenopus Laevis Oozyten werden üblicherweise als Modellsystem in der Entwicklungsbiologie, der Genetik oder in der Pharmakologie und Toxikologie verwendet. Daher sind schnelle und einfach anzuwendende Methoden zur Untersuchung zellulären Stoffwechsels und Substanzeigenschaften wie Membranpermeabilität und Lipophilie notwendig.

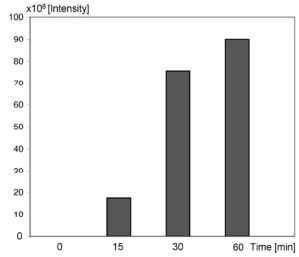


Abbildung 5: Im SOLO-Experiment (Anzahl der Mittelungen: 2, Messzeit: 7 Min) beobachtete intra-zelluläre Cholinaufnahme. In der Graphik ist die Signalintensität der CH_3-Resonanz nach 15, 30 und 60 minütiger Inkubation mit 125 mM Cholin gezeigt.

Oft werden detaillierte Informationen über die intrazelluläre Verteilung in verschiedenen subzellulären Kompartimenten der zu untersuchenden Chemikalie nicht benötigt. Für das etablierte SOLO-Experiment betrug die Akquisitionszeit für ein 2D SOLO Spektrum nur 7 Minuten und ermöglichte damit während der Behandlung mit einer 125 mM Cholin-Lösung die Aufzeichnung der zellulären Cholinaufnahme in Oozyten im zeitlichen Verlauf (Abbildung 5).

Pharmakologische Studien erfordern jedoch die Detektion niedrigerer Substanzkonzentrationen. Bisher wurde die lokalisierte Spektroskopie aus selektiven intrazellulären Voxeln nur mit hohen Substanzkonzentrationen durchgeführt. In unseren Experimenten inkubierten wir Oozyten mit 10 mM Tetracyclin-Lösung und detektierten den $N(CH_3)_2$ Peak nach etwa einer Stunde Messzeit sowohl im konventionellen PRESS- als auch SOLO-Spektrum. Während das konventionell lokalisierte Spektrum ausgeprägte Fettsignale zeigte, wies das SOLO-Spekrum wesentlich weniger Verureinigungen mit intrazellulären Fettresonanzen auf und zeigte ein SNR von 4,5 für das Tetracyclin-Singulett Abbildung 6 a, b).

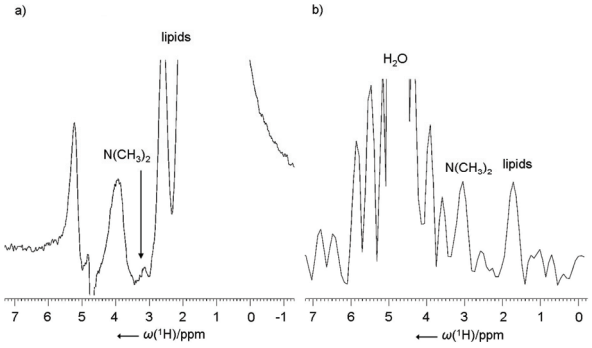


Abbildung 6: Vergleich intrazellulärer Voxel- und SOLO-Spektroskopie bei niedrigen Arzneistoff-Konzentrationen. Vor den Messungen wurden die Oozyten in 10 mM Tetracyclin-Lösung für 3 h inkubiert. In den PRESS-Spektren (Anzahl der Mittelungen: 3840, Messzeit: 67 Min) aus einem Voxel der Größe 500 µm verdeckten starke Lipid-Verunreinigungen das $N(CH_3)_2$-Singulett (a). Dagegen wurde im SOLO-Spektrum ein stark reduzierter Lipid-Hintergrund erhalten; das Tetracyclin-Signal zeigte ein SNR von 4,5.

Aufgrund der Verstärkung des Signals durch Mittelung und Aufsummierung der Intensität über eine Zellsuspension, ermöglichte SOLO auch die Detektion intrazellulärer Hauptkomponenten (Abbildung 7). Nach einer Messzeit von ca 4,5 h wurden gut aufgelöste Resonanzen bei 3.8, 3.0, 2.95, 2.9, 2.2, 1.8, 1.3 1.1 und 0.7 ppm als Kreuzsignale aus Interaktionen mit intrazellulärem Wasser auf einer Diagonalen durch die intrazelluläre natürliche Wasserresonanz, detektiert. In Anlehnung an Lee (1) wurden die SOLO-Signale Glycerol (3.8 ppm), Phospholipiden (3.0-2.9 ppm) wie Phosphatidylcholin, Cholin und Creatin, als auch Methyl- (0.7 ppm) und Methylen-Gruppen (2.2-1.1 ppm) von Triglyceriden zugeordnet. Der Einfluss des DDFs, welches die Kreuzsignale im SOLO-Experiment lokal als nichtlineare Spinechos refokussiert, führte im Vergleich zu den PRESS-Spektren in Abbildung 3 zu wesentlich besserer Auflösung. Kurze transversale Relaxationszeiten im Bereich von 12 ms führten insbesondere im lokalisierten Spektrum der vegetalen Hemisphäre zu stark verbreiterten Linien,

wodurch eine Auflösung einzelner Triglycerid-Resonanzen verhindert wurde.

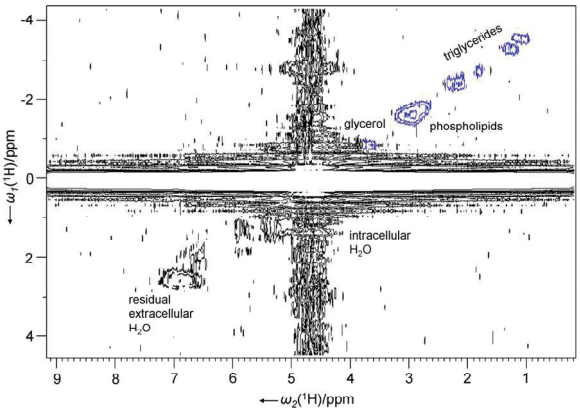


Abbildung 7: Intrazelluläres SOLO-Spektrum von 100 Xenopus laevis Oozyten suspendiert in Barth Medium unter Zusatz von 10 mM Tm-DOTP zur Separation der Resonanzen der intra- und extrazellulären Wasserspins. Das Spektrum wurde bei 16,4 T unter Verwendung eines Kryoprobenkopfes akquiriert (Anzahl der Mittelungen: 48, Messzeit: 4 h 20 Min). Kreuzsignale intrazellulärer Metaboliten wurden auf einer Diagonalen durch die intrazelluläre Wasserresonanz bei 4,7 ppm detektiert.

Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit konnte ein neuer methodischer Ansatz auf dem Gebiet der intrazellulären NMR-Spektroskopie gezeigt werden. Die vorgestellte Methode kombiniert SOLO-NMR mit dem Einsatz geeigneter paramagnetischer Verschiebungsreagenzien und ermöglicht die Aufzeichnung intrazellulärer NMR-Spektren von einer Zellsuspension mit 100 Xenopus laevis Oozyten. Nach selektiver Anregung des intra- oder extrazellulären Wassersignals wurden entweder nur intra- oder extrazelluläre Komponenten im Spektrum beobachtet. Die Signalverstärkung durch Mittelung der Intensität über eine Vielzahl von Zellen führte zu einem 15-fachen Sensitivitätsgewinn verglichen mit der konventionellen Voxel-Technik. Da nur ein Gradient benötigt wird, wurde die Methode auch am Hochauflösungsspektrometer mit Kryoprobenkopf implementiert. In unseren Experimenten konnte die intrazelluläre Aufnahme von Substanzen zeitlich mitverfolgt werden, wenn die Oozyten einer hohen Substanzkonzentration von 125 mM ausgesetzt waren. Bei einer Messzeit von ca. einer Stunde konnten intrazellulär aufgenommene Substanzen bis zu einer Konzentration von 10 mM detektiert werden.

Die beobachtete Verbesserung der SNR-Effizienz bei der SOLO-Methode läßt auf neue Möglichkeiten für die pharmazeutische Forschung und Arzneistoffentwicklung am Xenopus laevis Oozyten Modell hoffen. Messungen von Oozyten Suspensionen könnten nach Inkubation mit ausgewählten Substanzen zur Bestimmung von Aufnahmekinetiken als auch von physikalisch-chemischen Eigenschaften verwendet werden und damit zur Optimierung der Wirksamkeit von Wirkstoffkandidaten nützliche Informationen liefern.

Literatur

[1] Lee, S.-C., J.-H. Cho, D. Mietchen, Y.-S. Kim, K. S. Hong, C. Lee, D. Kang, K. D. Park, B.-S. Choi, and C. Cheong. 2006. Subcellular in vivo ^{1}H MR spectroscopy of *Xenopus laevis* oocytes. Biophys. J. 90:1797-1803.

[2] Aguayo, J. B., S. J. Blackband, J. Schoeniger, M. A. Mattingly, and M. Hinterman. 1986. Nuclear magnetic resonance imaging of a single cell. Nature 322:190-191.

[3] Grant, S. C., N. R. Aiken, H. D. Plant, S. Gibbs, T. H. Mareci, A. G. Webb, and S.J. Blackband. 2000. NMR spectroscopy of single neurons. Magn. Reson. Med. 44:19-22.

[4] Bowtell, R., R. M. Bowley, and P. Glover. 1990. Multiple spin echoes in liquids in a high magnetic field. J. Magn. Reson. 88:643-651.

[5] Faber, C. 2005. Solvent-localized NMR spectroscopy using the distant dipolar field: a method for NMR separations with a single gradient. J. Magn. Reson. 176:120–124.

[6] Chen, Z., Z. W. Chen, and J. H. Zhong. 2004. High-resolution NMR spectra in inhomogeneous fields via IDEAL (Intermolecular Dipolar-Interaction Enhanced All Lines) method. J. Am. Chem. Soc. 126:446–447.

[7] Chen, Z., T. Hou, Z. W. Chen, D. W. Hwang, and L. P. Hwang. 2004. Selective intermolecular zero-quantum coherence in high-resolution NMR under inhomogeneous fields. Chem. Phys. Lett. 386:200–205.

[8] Galiana, G., R. T. Branca, E. R. Jenista, and W. S. Warren. 2008. Accurate temperature imaging based on intermolecular coherences in magnetic resonance. Science 322:421-424.

[9] Balla, D., and C. Faber. 2004. Solvent suppression in liquid state NMR with selective intermolecular zero-quantum coherences. Chem. Phys. Lett. 393:464-469.

[10] Levitt, M. H..1996. Demagnetization field effects in two-dimensional solution NMR. Concepts Magn. Reson.. 8:77-103.

[11] Bouchard, L. S., and W. S. Warren. 2005. Multiple-quantum vector field imaging by magnetic resonance. J. Magn. Reson. 177:9-21.

[12] Marques, J. P., and R. Bowtell. 2005. Application of a fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility. Concepts Magn. Reson. B 25:65-78.

[13] Richter, W., S. H. Lee, W. S. Warren, and Q. H. He. 1995. Imaging with intermolecular multiple-quantum coherences in solution nuclear magnetic resonance. Science 267:654-657.

[14] Bowtell, R., S. Gutteridge, and C. Ramanathan. 2001. Imaging the long-range dipolar field in structured liquid state samples. J. Magn. Reson. 150:147-155.

[15] Balla, D. Z., and C. Faber. 2008. Localized intermolecular zero-quantum coherence spectroscopy in vivo. Concepts Magn. Reson. A 32:117-133.

[16] Vathyam, S., S. Lee, and W. S. Warren. 1996. Homogeneous NMR spectra in inhomogeneous fields. Science 272:92-96

[17] Purea, A., and A. G. Webb. 2006. Reversible and irreversible effects of chemical fixation on the NMR properties of single cells. Magn. Reson. Med. 56:927-931.

Danksagung

Dieses Projekt wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Fa474/1-3) gefördert. Wir danken P. Rösch und K. Schweimer (Universität Bayreuth) für Bereitstellung des 16.4 T NMR-Spektrometers.

Akustisches Synchronisationsverfahren für die Magnetresonanztomographie: Entwicklung, Evaluierung und klinische Anwendung bei 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T

Tobias Frauenrath[1] und Thoralf Niendorf[1]
[1]Berlin Ultrahigh Field Facility (BUFF), Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin

1. Motivation

Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt eine elementare Rolle in der medizinischen und biomedizinischen Bildgebung. Zu den rasant wachsenden Anwendungen gehört die MRT des Herzens, die ein breites Anwendungsspektrum zur Beantwortung kardiovaskulärer Fragestellungen in klinischer Routine und Grundlagenforschung bietet. Haupthindernis der MR-Herzbildgebung ist die zwingende Ausschaltung unerwünschter Einflüsse durch intrinsische Herzbewegung, Blutfluss und Respiration, die anderenfalls zu Bildverfälschungen oder zu grundsätzlich für die Diagnostik ungeeigneten Bildaufnahmen führen können. Diese werden durch das konventionelle, sequentielle MRT-Kodierprinzip bedingt, welches die minimale Aufnahmezeit diktiert und eine inhärente Bewegungsempfindlichkeit mit sich bringt.

2. Problem

Zur Realisierung einer diagnostischen Bildqualität innerhalb klinisch vertretbarer Aufnahmezeiten sind in der Vergangenheit neben zahlreichen gerätetechnischen Neuerungen sowohl die Entwicklung schneller MRT-Techniken als auch Bewegungskompensationstechniken forciert worden. Ungeachtet dieser umfangreichen Weiterentwicklungen können konventionelle MR Datenaufnahmestrategien den Geschwindigkeitserfordernissen der MR-Herzbildgebung bisher nur eingeschränkt genügen, so dass weiterhin eine Synchronisation der Datenaufnahme mit dem Herzzyklus zwingend notwendig ist, um Bewegungsartefakte, die Herzbewegung zurückgehen, zu vermeiden. Zur Synchronisation oder Triggerung wird traditionell das Signal der elektrophysiologischen Aktivität des Herzens (EKG) benutzt. Das EKG-Signal unterliegt in der MRT drastischen Störungen, die durch Wechselwirkung mit elektro-magnetischen Feldern entstehen und u.a. durch den magneto-hydrodynamischen Effekt verursacht sind. Die daraus entstehenden Signalverzerrungen, sind – insbesondere bei hohen Magnetfeldstärken von $B_0 \geq 3.0$ T – die häufigste Fehlerursache für Fehltriggerung und daraus resultierende Beeinträchtigungen der Bildqualität.

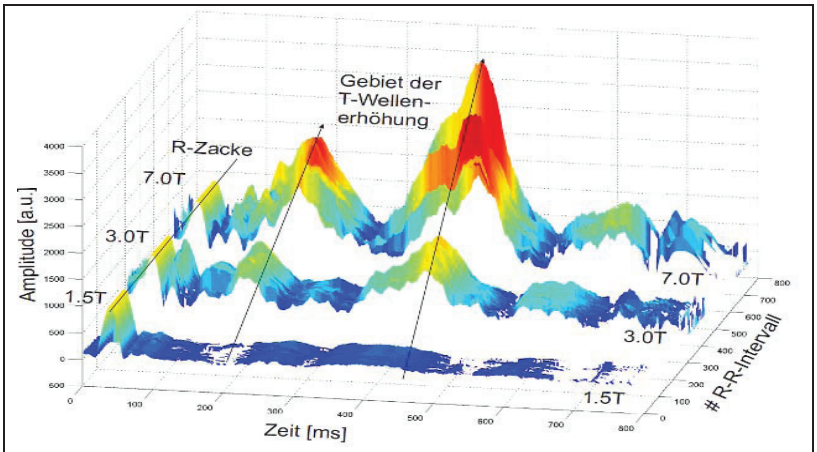


Abb. 1: Plots der EKG-Signale eines Probanden bei einer 3D-PC-MRA Studie im athenangehaltenen Zustand. Im Vordergrund sind die 1.5 T Signalverläufe, in der Mitte die 3.0 T und im Hintergrund von 7.0 T gezeigt. Am linken Rand befindet sich jeweils die R-Zacke mit einem normierten Amplitudenwert von 1000. Die Amplituden des Bereichs der T-Wellenerhöhung erreichen bei 3.0 T ähnliche Amplituden wie die R-Zacke und bei 7.0 T deutlich höhere Amplituden (rot gefärbt) [1].

3. Lösung: Akustisches Synchronisationsverfahren

Das akustische Synchronisations-verfahren basiert auf Aufnahme und Verarbeitung des Phono-kardiogramms (PKG). Das PKG beinhaltet Herztöne und liefert Aufschluss über die Klappen-funktion des Herzens. Besonders leicht lässt sich die zeitliche Abfolge der Klappenbewegung analysieren. Der erste Herzton definiert den Beginn der akustischen Aktivität des Herzens innerhalb eines Herzzyklus. Da das akustische Herzsignal nicht sinusförmig ist und viele abrupte Anregungen stattfinden, erstreckt sich das Signal hauptsächlich über den Frequenzbereich unterhalb von 100 Hz. Höhere Frequenzen sind dabei jedoch nicht unüblich und kommen gerade in pathologischen Fällen (z.B. Klappenerkrankungen) vor, jedoch ist in diesem hohen Frequenz-band nahezu keine Energie enthalten.

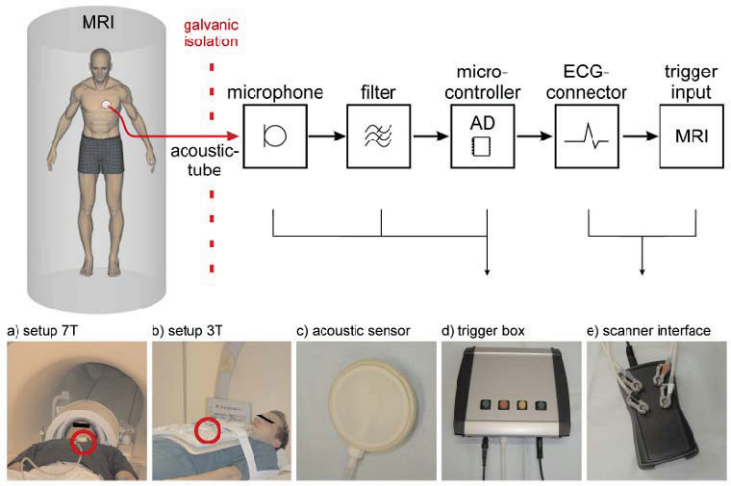


Abb. 2: Oben: Blockschaltbild der akustischen Triggerung. Unten: Klinischer Einsatz der akustischen Triggerung bei a) 7.0 T und b) 3.0 T; akustischer Sensor c) Signalverarbeitungsbox d); Anschlussterminal zum MRT e) [2]. Die Implementierung erfordert keine Hard- oder Softwareänderungen am Scanner, so dass dessen CE Zertifizierung unangetastet bleibt. Implementierungen wurden an Scannern der Hersteller Siemens, GE und Philips vorgenommen.

Das akustische Synchronisationsgerät nutzt diesen Effekt der unterschiedlichen Frequenz-bereiche aus und besteht wie in Abb. 2 schematisch zusammengefasst aus drei Haupt-komponenten: Dem akustischen Sensor, dem Signalprozessor und der Kopplungseinheit zum MR-Gerät.

Die im MR Stethoskop umgesetzten Mindestanforderungen sind:

- Keinerlei ferromagnetisches Material innerhalb der 0,5 mT Linie.
- Die Signalform soll immun gegenüber Wechselwirkungen mit elektro-magnetischen Feldern, wie HF-Impulse oder Gradientenimpulse, sein.
- Die Signalform soll immun gegenüber magneto-hydrodynamischen Effekten und damit magnetfeldunabhängig sein.
- Ausschluss sämtlicher Risiken für Erhitzungen oder Verbrennungen, die in gewöhnlichen EKG-Systemen durch Wechselwirkungen mit HF-Impulsen und gepulsten Gradientenimpulsen spannungsinduziert werden können [3].
- Galvanische Entkopplung zwischen Signalaufnahme am Probanden bzw. Patienten und der Signalverarbeitungseinheit.
- Die Latenz zwischen dem ersten Herzton und Triggerauslösung des MR-Gerätes soll minimal sein.
- Die akustische Triggerung soll sowohl retrospektives Gating, als auch prospektives Triggern der Bildgebungstechniken unterstützen.
- Keine Einschränkungen im Patientenkomfort/Patientensicherheit und Erfüllung der Anforderungen an Nutzerfreundlichkeit.

4. Technische Evaluierung der akustischen Synchronisationsmethode

Zur Bestimmung des akustischen Signal-Rausch Verhältnisses wurden die akustischen Charakteristika des Hintergrundsignals von MR Anlagen aller großen Hersteller bestimmt. Abb. 3 zeigt exemplarisch Schalldruckpegel und Powerspektrum für Hintergrundrauschen - induziert durch eine 2D SSFP-Sequenz - sowie Hintergrundrauschen plus PKG für 1.5 T, 3.0 T und eine 7.0 T MR-Installationen. Das Signal beinhaltet mehrere Spitzenwerte mit ungefähr 100 dB Amplitude. Für den für die Auswertung der PKGs relevanten Frequenzbereich unter 100 Hz wurden keine Störspitzen im akustischen MR-Signal gemessen. In Abb. 3 dient dieser Störschallspitzenwert als Referenz und bildet die 0 dB Linie. Das SNR zwischen Herzsignal und Störschallspitzenwert beträgt im Bereich unter 100 Hz mindestens 20 dB.

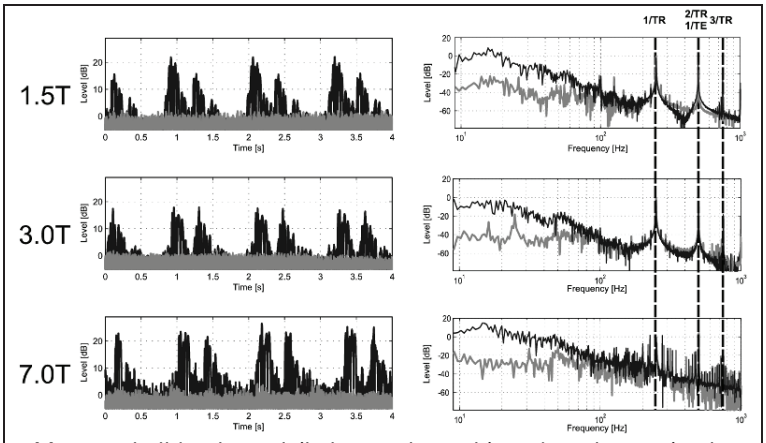


Abb. 3: Schalldruckpegel (links, Zeitbereich) und Spektrum (rechts, Frequenzbereich) aufgenommen mit demselben Probanden im Isozentrum klinischer 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T Tomographen während einer MR Aufnahme mit einer 2D-SSFP Sequenz (TE=2.0 ms, TR=4.0 ms). Die Schallanteile des Gradientenschaltens sind grau- und die Gradientenanteile mit dem überlagerten Herzgeräusch in schwarz gezeichnet. Die amplitudenstarken, reziproken TR- und TE-Anteile und deren harmonische Frequenzen sind gesondert markiert [2]. Schalldruckpegel (PKG), Powerspektrum und akustische Signal-Rausch-Verhältnis sind unabhängig von der Magnetfeldstärke.

5. Klinische Anwendung des akustischen Verfahrens bei 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T

Die akustische Triggerung eignet sich für die Regime prospektives Triggering (Abb. 4) und retrospektives Gating (Abb. 5), da die physiologisch bedingte Latenz zwischen der R-Zacke des EKG's und des ersten Herztons kleiner als 30 ms ist. Dies ist unabhängig von Herzfrequenz, Body-Mass-Index (BMI), Alter und Geschlecht [4].

Für die Überprüfung der Fähigkeit des retrospektiven Gatings wurden 2D CINE Techniken bei 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T eingesetzt [2, 4 - 5]. Abb. 4 zeigt stellvertretend den Fall des retrospektiven Gatings bei 7.0 T. Im oberen Teil der Abb. 4 sind mittventrikuläre Kurzachsenschnitte des Herzens zusammen mit M-Mode ähnlichen Zeitdarstellungen über das gesamte Herzintervall dargestellt. In der Mitte sind Triggererkennungsspuren, wie sie an der MR-Konsole aller Hersteller üblich sind, abgebildet. Unten befinden sich die Darstellungen der Wellenformen der am Tomographen anliegenden Signalformen. Alle Messungen sind am selben Probanden im atemangehaltenem Zustand über 18 Zyklen erfolgt. Während der Aufnahme sind verschiedene Fehltrigger im EKG Verlauf zu beobachten, die sich in der MR-Bildqualität Missynchronisation- und bewegungsinduzierter Verwaschungen darstellen [5].

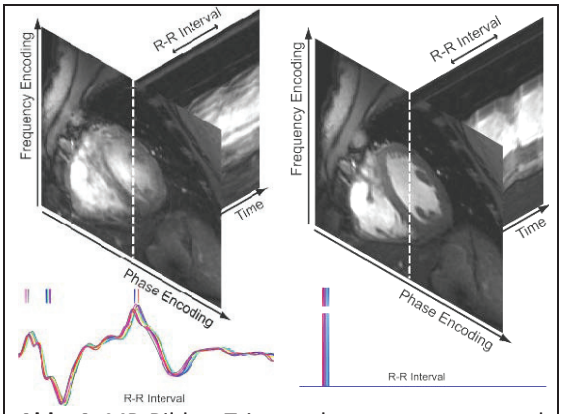


Abb. 4: MR Bilder, Triggererkennungsspuren und Wellenformen gemessen am physiologischen Eingang eines 7 T MRT unter der Benutzung von EKG und akustischer Triggerung [5].

Dagegen liefert das akustische Verfahren fehlerfreie Triggerung und scharfe Bilder frei von Bewegungsartefakten.

Für die Überprüfung der Fähigkeit der prospektiven Triggerung wurde eine breite Palette von Bildgebungstechniken bei 1.5 T, 3.0 T und 7.0 T getestet und in Abb. 5 dargestellt: **a)** Koronarbildgebungstechniken bestehend aus verschiedenen Vorbereitungsexperimenten kombiniert mit SSFP Auslese, **b)** Inversions vorbereitete Schwarzblut-Bildgebungstechniken mit langen, niederfrequenten TR und **c)** Phasenkontrasttechniken mit TR=6 ms und TR=12 ms um einen großen Bereich an Gradientenschaltfrequenzen im Powerspektrum abzudecken. Abb. 5 zeigt Maximumintensitätsprojektionen (MIP) der rechten Koronararterien. Die mangelnde Schärfe des Gefäßlumen (links) folgt aus der unzulänglichen Synchronisation der Datenaufnahme mit dem Herzzyklus auf Grund der Störung des EKG-Signals. Zusätzlich hat die EKG Elektronik einen Zipperartefakt bei der Mittenfrequenz erzeugt [6]. Diagnostisch verwertbare Bilder sind mit der akustischen Methode dargestellt. Für die in Abb. 5 dargestellten Schwarzblut-Bilder weisen die mittels akustischer Triggerung aufgenommenen Kurzachsenblicke eine Bildqualität auf, die der der EKG getriggerten Bilder mindestens ebenbürtig ist. In diesem Fall lag für das EKG-Signal keinerlei Fehltriggerung vor. Transversale Ansichten aus 3D Phasenkontrastangiographien erhoben bei 7.0 T sind im unteren Teil der Abb. 5 gezeigt. Die Synchronisation unterdrückt Pulsationsartefakte, die eine Diagnostik der Gefäße erschweren würde. Besonders bei Ultrahochfeld Herz-MRT Anwendungen, die bisher in wenigen Forschungseinrichtungen realisiert sind [7], stellt das akustische Synchronisationsverfahren eine sinnvolle Alternative zur EKG Triggerung, für die durch mehrere Gruppen gleichlautend Fehltriggerraten von bis zu 25% berichtet wurden [8-9] dar. Abb. 6 zeigt einen Vergleich von 2D CINE Daten, die bei 1.5 T und 7.0 T mittels fehlerfreier akustischer Triggerung erhoben wurden [5]. Die aus den 7.0 T abgeleiteten linksventrikulären Funktionsparameter stimmen mit den 1.5 T Referenzdaten überein [5].

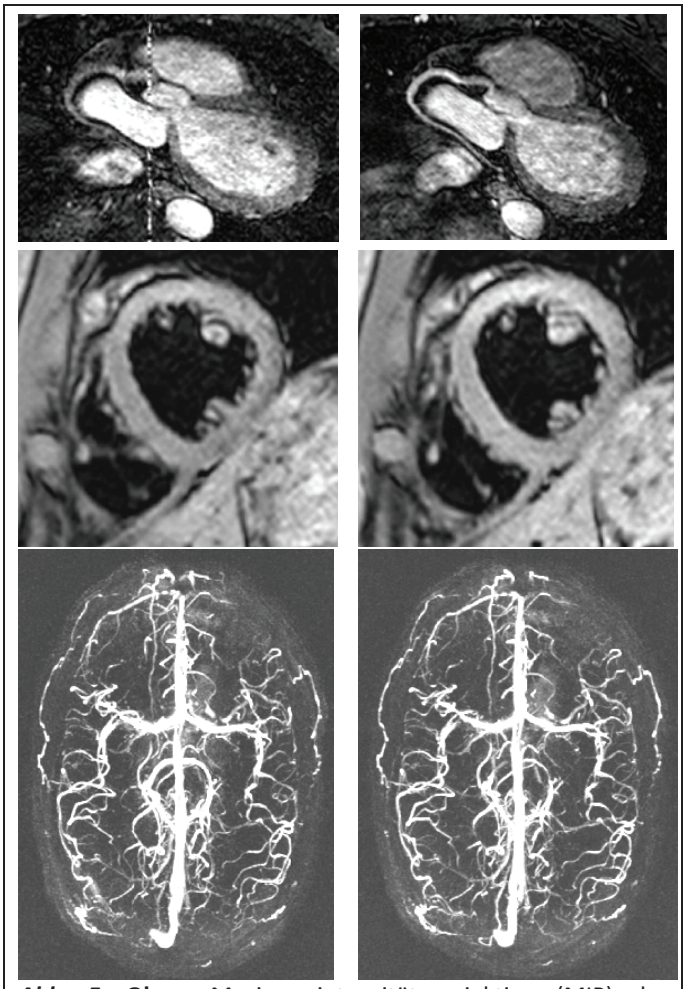


Abb. 5: **Oben:** Maximumintensitätsprojektion (MIP) der rechten Koronararterien. Genutzt wurde ein prospektiv getriggerte 3D-SSFP inklusiveve Fett- und Myokardunterdrückung bei 1.5 T. Getriggert wurde mit EKG (links) und dem akustischen Ansatz **(rechts)**. Auf Grund von EKG Fehltriggerung ist die Lumenabgrenzung verwaschen **(links)**, während das akustische Verfahren scharfe Bilder liefert. **Mitte:** Schwarzblutherzbildgebung des Herzens bei 3.0 T. Für EKG wurde in diesem Fall kein Fehltrigger-registriert, so dass die Bildqualität mit dem der akustischen Triggerung vergleichbar ist. Technik **Unten:** MIP aus 3D Phasenkontrast-Angiographie bei 7.0 T [2, 6].

6. Diskussion

In dieser Arbeit ist die fehlerfreie Funktion der akustischen Triggerung gezeigt. Durch die gute Abschirmung des PKGs von Gradienten- und anderen Umgebungsgeräuschen mittels passgenauer Filter ist eine zuverlässige Synchronisation gewährleistet. Durch den Verzicht auf ferromagnetische Materialen im Magnetfeld und jegliche elektrische Verbindungen zum Patienten und zum MR-Gerät sind keine Störungen durch elektromagnetische Felder oder auf Grund von Umgebungsgeräuschen aufgefallen. Durch die galvanische Entkopplung zwischen Patient und Scanner / akustischer Triggereinheit ist die Patientensicherheit gewährleistet. Die gezeigten Ergebnisse der häufigsten kardiovaskulären MRT Untersuchungen haben bisher die klinische Robustheit und einen einwandfreien Patientenkomfort gezeigt. Besonders bei Ultrahochfeld Herz-MRT Anwendungen liefert das akustische Synchronisationsverfahren eine nützliche Alternative zur EKG Triggerung. Bei der Bewertung der Eigenschaften des akustischen Verfahrens ist zu erwähnen, dass es sich auch für prospektive Triggerung während systolischer Herzphasen eignet. Im Vergleich ist die Pulsoximetie auf Grund der Laufzeit des Blutes zwischen Herz und Sensorposition von ca. 300 ms nicht für prospektive, systolische Triggerung geeignet. Auf der Suche nach alternativen, hardwareunabhängigen Triggerlösungen ist der “Self-gating” Ansatz [10] entstanden. Beim “Self-gating” Ansatz wird das Signal zur Synchronisation direkt aus dem MR-Signal gewonnen. Der “Self-gating” Ansatz eignet sich für einige klinische Herz-MRT Methoden, jedoch muss das Herz selbst im Bildausschnitt (FOV) liegen, um Herzbewegungen detektieren zu können. Mit self-gating synchronisierte Angiographieaufnahmen kleiner Gefäße sind bisher nicht publiziert.

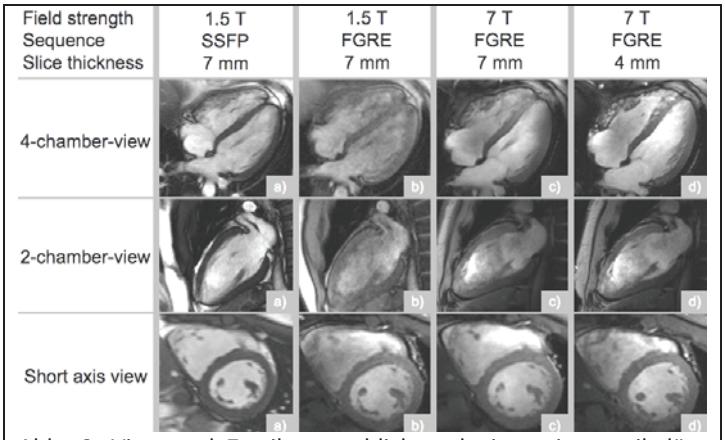


Abb. 6: Vier- und Zweikammerblick und eine mittventrikuläre Schicht, aufgenommen mit SSFP und FGRE Techniken bei 1.5 T und 7.0 T.

7. Literatur:

[1] T. Frauenrath. Akustisches Synchronisationsverfahren für die Magnetresonanztomographie, Dissertation der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, RWTH, 2010

[2] T. Frauenrath, F. Hezel, U. Heinrichs, et. al. Feasibility of cardiac gating free of interference with electromagnetic fields at 1.5 T, 3.0 T and 7.0 T using an MR-stethoscope. Invest Radiol, 44(9):539–547, Sep 2009

[3] Kugel H, Bremer C, Puschel M, et al. Hazardous situation in the MR bore: induction in ECG leads causes fire. Eur Radiol. 2003;13:690–694

[4] M. Becker, T. Frauenrath, F. Hezel, et. al. Comparison of left ventricular function assessment using phonocardiogram and electrocardiogram triggered 2d ssfp cine mr imaging at 1.5 T and 3.0 T. European Radiology, 2009

[5] F. von Knobelsdorff-Brenkenhoff, T. Frauenrath, et al. Cardiac chamber quantification using magnetic resonance imaging at 7 Tesla-a pilot study. Eur Radiol [Epub ahead of print]

[6] T. Frauenrath, T. Niendorf and M. Kob. Acoustic method for synchronization of magnetic resonance imaging (MRI). Acta Acustica united with Acustica, 94:148–155, 2008

[7] Niendorf T, Sodickson DK, Krombach G, et. al. Toward Cardiovascular MRI at 7T: Clinical Needs, Technical Solutions and Research Promises. European Radiology 2010; [Epub ahead]

[8] Maderwald S, Nassenstein K, Orzada S, et al. MR imaging of cardiac wall-motion at 1.5T and 7T: SNR and CNR comparison. In Proc Intl Soc Mag Reson Med; Stockholm, SE. 2010: 1299

[9] Brants A, Versluis M, de Roos A, et al. Quantitative comparison of left ventricular cardiac volume, mass and function obtained at 7T with “gold standard” values at 1.5T. In Proc Intl Soc Mag Reson Med; Stockholm,SE. 2010:1299

[10] G. M. Nijm, A. V. Sahakian, S. Swiryn, J. C. Carr, J. J. Sheehan, and A. C. Larson. Comparison of self-gated cine mri retrospective cardiac synchronization algorithms. J Magn Reson Imaging, 28(3):767–772, Sep 2008.

Physiologisches Rauschen in der tierexperimentellen Ultrahochfeld fMRI

DANIEL KALTHOFF, JÖRG SEEHAFER, CHRYSTELLE PO, DIRK WIEDERMANN, MATHIAS HOEHN
In-vivo NMR Labor, Max-Planck-Institut für Neurologische Forschung, Köln

Hintergrund

Seit der erstmaligen Beschreibung durch Ogawa [1] haben sich zahllose Studien den BOLD Effekt (engl. *„blood oxygenation level dependent"*) des MR Signals zunutze gemacht, um neuronale Aktivität durch die daran gekoppelte hämodynamische Antwort zu lokalisieren. Doch auch im „Ruhezustand" (engl. *„resting state"*) des Gehirns – ohne äußeren Stimulus oder kognitive Aufgabe – lassen sich wertvolle Informationen aus der Dynamik des fMRI Signals extrahieren: Als erster zeigte Biswal 1995 spontane, niederfrequente Fluktuationen im BOLD Signal des menschlichen Motorcortex [2]. Die ausgeprägte Synchronität der Fluktuationen zwischen beiden Hemisphären begründete das Konzept der „funktionellen Konnektivität" und so ist seitdem eine Vielzahl funktioneller Netzwerke im menschlichen Gehirn identifiziert worden.

Die funktionelle MRT wird auch in den experimentellen Neurowissenschaften immer häufiger angewandt, um neuronale Prozesse in Tiermodellen pathologischer Veränderungen zu untersuchen. Das Spektrum an verfügbaren Stimulationsparadigmen ist im anästhesierten Tier jedoch stark eingeschränkt. Hier birgt die rs-fMRI ein großes Potential, um die Integrität und Verschaltung solcher neuronaler Verbindungen zu erforschen, die einer Stimulation von außen nicht zugänglich sind.

Motivation

Funktionelle Konnektivitäten aus dem BOLD Signal extrahieren zu können setzt zunächst voraus, dass die zugrundeliegenden spontanen Signalfluktuation gegenüber dem Rauschen ausreichend stark ausgeprägt sind. Ein hohes Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR), wie es die im Tierexperiment verfügbaren Hochfeldsysteme bieten, ist dabei eine wichtige Voraussetzung. Kritisch für die zeitliche Stabilität des BOLD Signals sind außerdem Fluktuationen physiologischen Ursprungs, die bspw. von Atmung, Herzschlag, vaskulären Pulsationen und Bewegung herrühren und als „physiologisches Rauschen" zusammengefasst werden. Die Trennung der niederfrequenten, spontanen Signalfluktuationen (~0.1 Hz) von diesen Rauschquellen wird unter anderem dadurch erschwert, dass zugrunde liegende Prozesse wie Atmung und Puls bei Ratte oder Maus deutlich schneller sind als die üblichen Bildwiederholraten. Das dadurch bedingte Aliasing in andere – möglicherweise für die spontanen Fluktuationen relevanten - Frequenzbereiche macht die sonst häufig verwendeten Tiefpaßfilter unbrauchbar.

Ziel der hier vorgestellten Studie war daher, in einem typischen Protokol für die fMRI der Ratte zunächst den Anteil von physiologischem Rauschen zu quantifizieren. Durch den Vergleich mit parallel aufgezeichneten physiologischen Daten sollten außerdem potentielle Rauschquellen identifiziert und charakterisiert werden. Zuletzt sollte geprüft werden, ob beeinträchtigende Signalfluktuationen mittels linearer Regression vermindert werden können und welchen Einfluss diese Korrektur auf die Analyse von Konnektivitätsdaten hat.

Modell des Physiologischen Rauschens

Das gängige Modell zur deskriptiven Quantifizierung von physiologischem Rauschen [3] unterscheidet zunächst zwei

additive Komponenten, die den zeitlichen Signalverlauf beeinträchtigen: 1) das intrinsische Rauschen σ_0 des Systems (vor allem thermisches Rauschen von Elektronik und Probe) welches das SNR im Einzelbild bestimmt; 2) das physiologische Rauschen σ_p, welches sich zusätzliches im Zeitverlauf manifestiert. Daher gilt für die zeitliche Standardabweichung des Signals:

$$\sigma_t^2 = \sigma_0^2 + \sigma_p^2 \qquad (1)$$

Der physiologische Anteil ist motiviert durch Fluktuationen der Relaxationsrate R_2*, ist daher der Signalintensität proportional

$$\sigma_p = \lambda \cdot S \qquad (2)$$

und wird daher z.B. durch Auflösung, Flipwinkel, Repetitionszeit und auch Feldstärke moduliert.

Der physiologische Anteil lässt sich weiter in zwei Komponenten aufteilen: einen „BOLD-like“ Anteil σ_B der linear mit der Echozeit (TE) steigt (ebenfalls aus den R_2* Fluktuationen) und einen „non-BOLD“ Anteil σ_{NB}, der von TE unabhängig ist:

$$\begin{aligned} \sigma_p^2 &= \sigma_{NB}^2 + \sigma_B^2 \\ &= \lambda_{NB}^2 \cdot S^2 + \lambda_B^2 \cdot S^2 \cdot TE^2 \end{aligned} \qquad (3)$$

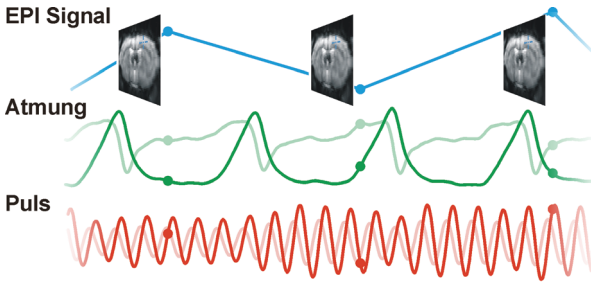
Material & Methoden

Tierexperimentelle Methoden

Alle Experimente wurden mit männlichen Wistar-Ratten (300–350g, n=22) nach Genehmigung durch die zuständigen Behörden und in Übereinstimmung mit dem deutschen Tierschutzgesetz durchgeführt.

Alle rs-fMRI Experimente wurden unter Medetomidin Sedierung durchgeführt.

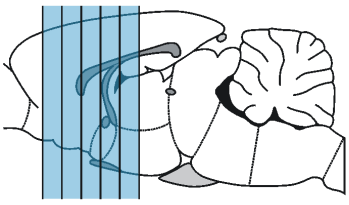
Abbildung 1: Parallel zur Aufnahme der rs-fMRI EPI Serien wurden Atmung und Puls aufgezeichnet um diese mit dem rs-fMRI Signalverlauf korrelieren zu können.



Dieser ursprünglich für die fMRI verwendete α_2-Rezeptoragonist [4] erhält die elektrische Aktivierbarkeit und neurovaskuläre Kopplung und erlaubt gegenüber der häufig verwendeten α-Chloralose ein nicht-invasives Vorgehen: die Experimente wurden unter Spontanatmung, ohne Muskelrelaxanz durchgeführt; nach Ende des Experiments konnte die sedative Wirkung durch Atipamezol in kurzer Zeit und ohne Nebenwirkungen aufgehoben werden, so dass auch longitudinale Messungen möglich sind.

Für die MR Bildgebung wurden die Tiere in einer speziellen Tierliege positioniert, die Fixierung des Kopfes erfolgte durch Ohrstäbchen und eine Zahnstange.

Das Monitoring-System (SA Instruments) erfasste Atemkurve und –frequenz, Pulskurve und –frequenz, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur jeweils mittels eines Druckkissens unter dem Thorax, eines Pulsoximeters an der Hinterpfote und einer fiberoptischen rektalen Temperatursonde, die außerdem ein wasserdurchströmtes Wärmekissen steuerte um die Körpertemperatur bei 37 °C zu halten. Monitoringdaten sowie Triggerpulse des MR-Systems wurden an ein Datenerfassungssystem weitergeleitet und synchron aufgezeichnet (Abb. 1).



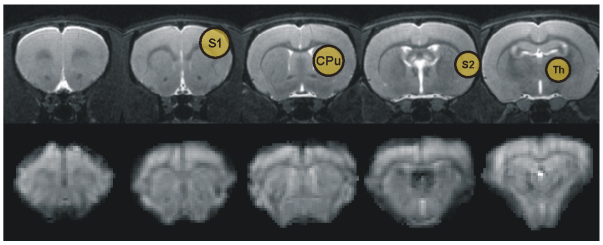


Abbildung 2: Illustration der Schichtpositionierung um den primären somatosensorischen Kortex (links); im Vergleich anatomischer Referenzscan (TurboRARE, oben) und rs-fMRI Bilder (GRE-EPI, unten); ungefähre Position relevanter Seed-Regionen in gelb.

MR Bildgebung

Alle Experimente wurden bei B_0=11.7 T mit einem 117/16 Bruker BioSpec System an einer ParaVision 5 Konsole durchgeführt.

Funktionelle Bildgebung erfolgte mittels single-shot gradient echo planar imaging (GE-EPI). Das Referenzprotokoll umfasste fünf coronale, T_2*-gewichtete (TE=17.5 ms) Schichten à 1.2 mm, um den primären, somatosensorischen Cortex mit einer Auflösung von 300x300 µm² zu erfassen (vgl. Abb. 2). Jeder rs-fMRI Scan umfasste 100 Repetitionen bei einer Repetitionszeit von ~3 s.

Zur Untersuchung der Signal- und Echozeit-Abhängigkeit des physiologischen Rauschens wurden bei 4 Experimenten Auflösung (200x200 µm², *300x300 µm²*, 400x400 µm²), Flipwinkel (*90°*, 36°, 0°) und Echozeit (10.5 ms, *17.5 ms*, 25.0 ms, 32.5 ms) ausgehend vom *Referenzprotokoll* variiert.

Datenanalyse

Vor der eigentlichen Analyse wurden alle rs-fMRI Datensätze einer Bewegungskorrektur unterzogen (FSL, FMRIB Software Library), die auf Rotation und Translation in der Bildebene beschränkt wurde und für alle Schichten separat erfolgte. Die Bewegungsparameter wurden für alle Datensätze zur späteren Verwendung gespeichert. Die weitere Analyse aller Bilddaten erfolgte in ImageJ mittels dazu entwickelter Plug-ins.

Quantifizierung des physiologischen Rauschens

Zunächst wurden aus allen rs-fMRI Serien voxelbasierte Parameterkarten von S, σ_t, tSNR sowie anhand der Rauschdaten (Flipwinkel 0°) σ_0 und SNR_0 generiert. Die entsprechenden Parameter wurden über eine Region-of-Interest (ROI) gemittelt, die das gesamte Hirn umfasste und die individuellen Ergebnisse über alle vier dieser Experimente gemittelt.

Zur Bestimmung des Parameters λ, der die Signalabhängigkeit von σ_P charakterisiert, wurde die zeitliche Varianz (σ_t^2) gegen das Quadrat der Signalintensität (S^2) bei Variation von Auflösung und Flipwinkel aufgetragen und gemäß (1/2) gefittet.

Zur Charakterisierung der Rauschanteile mit bzw. ohne TE-Abhängigkeit (σ_B / σ_{NB}) wurde λ^2 anhand (2) bestimmt und gegen das Quadrat der verschiedenen Echozeiten (TE^2) aufgetragen. Durch einen linearen Fit wurden man λ_B und λ_{NB} aus (3) gewonnen.

Korrelation mit potentiellen Rauschquellen

Die parallel zu jeder rs-fMRI Serie aufgezeichnete Atemkurve wurde zunächst geglättet (gleitender Mittelwert aus 50 ms) und die 1. Ableitungen numerisch ermittelt. Anhand der aufgezeichneten Triggerpulse wurden für jede Schicht die jeweils 100 Datenpunkte aus Atemkurve und Ableitung extrahiert, die synchron zur EPI Akquisition lagen. Zusätzlich wurden die drei Parameter der Bewegungskorrektur (Translationen und Rotation in der Bildebene) sowie Driftterme 1. bis 4. Ordnung als mögliche Rauschquellen herangezogen.

Daraufhin wurde der Signalverlauf jedes Voxels einer rs-fMRI Serie mit diesen potentiellen Rauschquellen korreliert und entsprechende Korrelationskarten erstellt. Signifikant positiv oder negativ korrelierte Voxel (|CC| > 0.3) innerhalb des Gehirns wurden gezählt und relativ zur Gesamtzahl aller Voxel im Gehirn ausgedrückt.

Regression physiologischer Fluktuationen

Die bewegungskorrigierten rs-fMRI Daten wurden einer voxelweisen, linearen Regression gegen die o.g. Rauschquellen unterzogen. Dabei wurde zuerst die Regression gegen die Bewegungs- und Driftparameter und schließlich gegen das Atemsignal vorgenommen. Nach jedem Regressionsschritt wurde die verbleibende zeitliche Varianz im Datensatz mit der des ursprünglichen Datensatzes verglichen, um die durch den jeweiligen Regressor erklärbare Varianz zu quantifizieren.

Um den Einfluss dieser Korrektur auf die Ergebnisse bzgl. funktioneller Konnektivität zu prüfen, wurde eine

Konnektivitätsanalyse mit den Originaldaten sowie den korrigierten Daten durchgeführt: Dazu wurden sog. „seed-regions“ in funktionell relevanten Arealen des somatosensorischen Systems definiert und zwar jeweils bilateral im primären und sekundären somatosensorischen Kortex, in den ventralen Kernen des Thalamus sowie im Striatum. Der rs-fMRI Signalverlauf jeder dieser ROIs wurde dann mit denen der übrigen Voxel jedes Datensatzes korreliert, um entsprechende Konnektivitätskarten zu generieren. Des weiteren wurden die Signalverläufe dieser ROIs miteinander korreliert, um ein direktes Maß für die Konnektivität zwischen den jeweiligen Regionen zu erhalten.

Ergebnisse

Beitrag physiologischen Rauschens

Gemäß dem oben beschriebenen Modell steigt der physiologisch bedingte Anteil der zeitlichen Signalfluktuationen linear mit der Signalintensität. In Abbildung 3a ist die zeitliche Standard-abweichung gegen die Signalintensität aufgetragen, die wie beschrieben durch Auflösung und Flipwinkel variiert wurde. Die Datenpunkte stellen eine Mittelung über vier Experimente dar und sind quadratisch aufgetragen, um die Additivität der Rauschanteile zu verdeutlichen. Der Proportionalitätsfaktor wurde durch linearen Fit zu λ=0,0106 bestimmt.

Analog lässt sich durch Variation der Echozeit der „BOLD-like“ Anteil (proportional zu TE) vom „non-BOLD“ Anteil (unabhängig von TE) des physiologischen Rauschens trennen. Die entsprechende Beziehung ist in Abb. 3b aufgetragen und durch linearen Fit wurden die charakteristischen Parameter zu λ_B=0,00050 ms^{-1} und λ_{NB}=0,00595 bestimmt.

Damit sind alle Parameter bekannt, um die verschiedenen Beiträge zur zeitlichen Variation zu ermitteln: Für das angegebene Referenzprotokoll sind nur etwa 39% der Varianz auf Systemrauschen zurückzuführen. Der Rest entfällt auf physiologisches Rauschen, zu etwa 42% „BOLD-like“ (also TE abhängigem) und zu etwa 19% „non-BOLD“ Rauschen.

Korrelation potentieller Rauschquellen mit dem rs-fMRI Signal

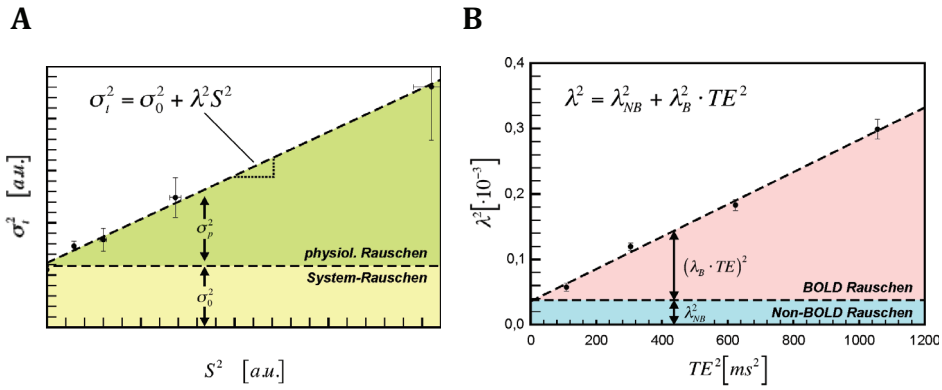


Abbildung 3: Modell des physiologischen Rauschens. A) Physiologisch bedingte Signalfluktuationen steigen linear mit der Signalintensität während das Systemrauschen davon unabhängig ist. Durch Ausnutzung dieser Relation lassen sich physiologisches und System-Rauschen getrennt quantifizieren. B) Der sog. „BOLD-like“ Anteil des physiol. Rauschens geht auf R_2-Fluktuationen zurück und kann durch seine TE-Abhängigkeit quantifiziert werden.*

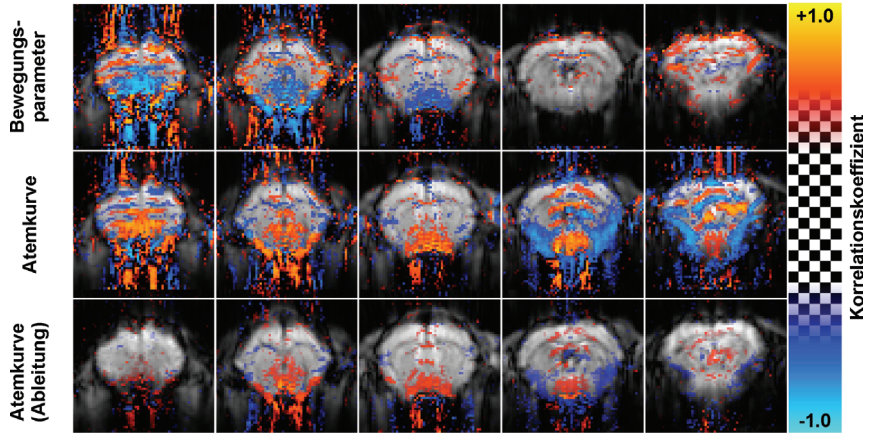


Abbildung 4: Beispiel einer voxelbasierten Korrelationskarte des rs-fMRI Signals mit Bewegungs-parametern und Atemkurven. Es zeigen sich deutliche, positive wie negative, räumlich inhomogene Korrelationen. Zu beachten ist auch die Ähnlichkeit des Musters von Bewegungs- und Atemparameter.

Die Korrelationskarten von rs-fMRI Signal und Bewegungsparametern bzw. Atemkurven zeigen teilweise sehr deutlich ausgeprägte, räumlich inhomogene Korrelationsmuster. Abb. 4 zeigt ein Beispiel, in dem eine besonders starke Korrelation sowohl mit den Bewegungsparametern als auch mit der Atemkurve zu beobachten ist. Es fiel weiterhin auf, dass sich die Korrelationsmuster von Bewegungsparametern und Atmung (insbesondere der Ableitung) in vielen Fällen ähnelten und tatsächlich zeigte sich bei eingehender Betrachtung eine deutliche Korrelation zwischen beiden Parametern.

Die ROI-Analyse der Korrelationskarten zeigte, dass im Durchschnitt 28% aller Voxel im Gehirn signifikante Korrelationen zu Bewegungs-parametern (Translation Y) aufweisen. Für Korrelationen mit der Atmungskurve sowie deren Ableitung traf dies auf 21% bzw. 26% der Voxel zu. Etwa 10% der Voxel zeigten schwache lineare oder quadratische Drifts in der Signalintensität.

Regression physiologischer Fluktuationen und Einfluss auf die Konnektivitätsanalyse

Die Kombination von Bewegungskorrektur und anschließender Regression gegen Bewegungsparameter, Drifts (1. – 4. Ordnung) und Atemkurve reduzierte den Anteil des physiologischen Rauschens gemessen an der ursprünglichen Gesamtvarianz von 65% in den Originaldaten auf 25% in den korrigierten Daten.

Während die aus den ursprünglichen Daten generierten Konnektivitätsmaps teilweise deutliche Artefakte und unspezifische Konnektivitäten aufwiesen, wurden diese nach Anwendung der Korrektur deutlich reduziert. Die Ausprägung solcher Artefakte variiert merklich von Tier zu Tier; ein relativ deutliches Beispiel ist in Abb. 5 gezeigt.

Die Betrachtung der funktionellen Konnektivitäten zwischen ausgewählten Regionen (Abb. 6) zeigt, dass die Korrektur die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zwischen den Tieren deutlich verbessert. Dies betrifft vor allem die Konnektivität kortikaler Regionen. Der eigentliche

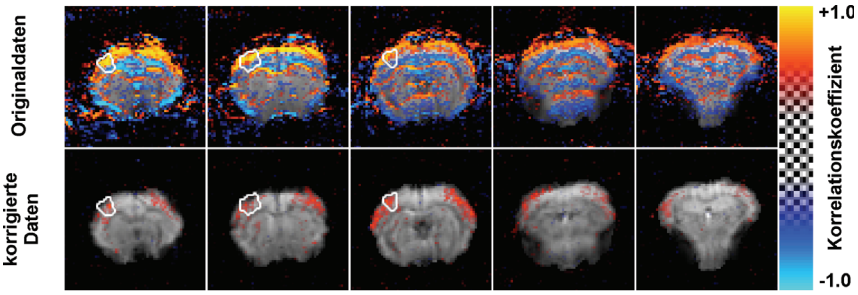
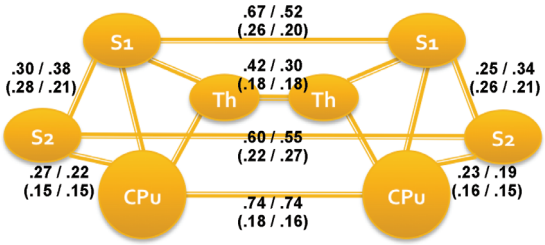


Abbildung 5: Beispiel einer Konnektivitäts-map des primären somatosensorischen Kortex (S1). Die unilaterale Seed-Region ist durch einen weißen Rand angedeutet. Die dem EPI Bild überlagerte, voxelweise Korrelation mit dem Signal der S1-Region zeigt sehr stark ausgeprägte Artefakte in den Originaldaten. Diese sind in den korrigierten Daten verschwunden; erst jetzt ist die interhemisphärische Konnektivität der Regionen zu erkennen.

Abbildung 6: Konnektivitäten ausgewählter Verbindungen des somatosensorischen Systems; Zahlen geben den mittleren Korrelationskoeffizienten sowie dessen Standardabweichung (in Klammern) vor / nach Korrektur der Daten an.



Korrelationskoeffizient wird durch die Korrektur in den meisten Fällen leicht reduziert, was durch die Entfernung der unspezifischen Signalfluktuationen bedingt ist.

Diskussion

In der vorgestellten Studie wurde das physiologische Rauschen in rs-fMRI Daten der Ratte untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Verwendung typischer Protokolle (bzgl. Auflösung, Echozeit, etc.) physiologisches Rauschen die zeitlichen Fluktuationen des BOLD rs-fMRI Signals deutlich dominiert. Ähnliche Ergebnisse wurden bislang in der Human-fMRI vor allem bei Feldstärken über 3 Tesla gefunden [3, 5] und können verwendet werden, um Protokolle hin zu einem ausgeglichenen Verhältnis der Rauschanteile zu optimieren [6]. Die Tatsache, dass der „BOLD-like“ - also TE-abhängige - Anteil das physiologische Rauschen dominiert deutet einerseits auf eine hohe Sensitivität des Protokolls für neurovaskulär bedingte R_2* Fluktuationen hin. Andererseits können auch nicht-neuronale Quellen, insbesondere die Atmung, der Ursprung TE-abhängiger Fluktuationen sein.

Tatsächlich wurden in den untersuchten Daten zum Teil sehr starke Korrelationen zwischen Atemkurven und rs-fMRI Signal festgestellt. Als möglicher biophysikalischer Entstehungsmechanismus solcher Fluktuationen werden beim Menschen atemsynchrone Suszeptibilitätsänderungen im Thorax vermutet [7], die auch im Gehirn zu B_0-Feldänderungen führen. Die EPI Bildgebung ist besonders anfällig für solche Fluktuationen, die hier u.a. zu Bildverschiebungen in Richtung der Phasenkodierung führen [8]. Dies erklärt auch die hohen Korrelationen zwischen Bewegungsparametern und Atemkurve, die sich in den vorliegenden Daten findet. Die Kopplung zwischen Atemkurve und BOLD Signal in den vorliegenden Daten ist insbesondere im Vergleich mit Humandaten [9] überraschend stark. Die o.g. Suszeptibiliätsänderungen wie auch deren Effekt auf die EPI Bildgebung skalieren jedoch mit der Feldstärke B_0 und der Nähe von Thorax und Gehirn [8], so dass eine derart enge Kopplung bei Hochfeld-fMRI von Ratte oder sogar Maus durchaus plausibel erscheint.

Die Verarbeitung von rs-fMRI Daten umfasst häufig eine Entfernung globaler Signalfluktuationen, um die Spezifizität der Konnektivitätsanalyse zu erhöhen [10, 11]. Da die hier gefundenen, vornehmlich atembedingten Signalfluktuationen räumlich inhomogene, positive wie negative Korrelationen aufweisen, schließt sich eine Entfernung derselben durch Herausrechnen des globalen Signals aus. Auch die im Humanbereich oft verwendeten Tiefpassfilter sind aufgrund der Unterabtastung des Atemzyklus (TR ~ 3s vs. Atemzyklus ~1s) hierfür nicht geeignet. Das hier stattdessen vorgeschlagene Schema aus Bewegungskorrektur und anschließender Regression von Bewegungs-parametern und Atemsignalen scheint dagegen geeignet, einen Großteil der physiologischen Fluktuationen aus den rs-fMRI Daten zu entfernen. Solche voxelbasierten Regressionmethoden (siehe auch [12]) sind gegenüber k-Raum basierten Korrekturen [13] vergleichsweise einfach zu implementieren, wurden jedoch in fMRI und rs-fMRI Tierdaten bislang nicht angewendet. Entsprechende Artefakte in den Konnektivitätskarten wurden

verringert und die Reproduzierbarkeit der gewonnen Konnektivitäten verbessert.

Zusammenfassend spielt physiologisches Rauschen eine entscheidende Rolle in der Ultrahochfeld fMRI der Ratte. Strukturierte Fluktuationen, wie bspw. bedingt durch den Atemzyklus, können insbesondere die Konnektivitätsanalyse von rs-fMRI Daten beeinträchtigen. Geeignete Strategien wie die hier vorgestellte müssen auf Akquisitions- und Analyseseite gefunden und implementiert werden, solche Fluktuationen zu vermindern und das Potential von rs-fMRI und fMRI im Tiermodell voll auszuschöpfen.

Diese Arbeit wurde unter anderem durch Mittel des ENCITE EUFP7 Programms (HEALTH-F5-2008-201842) sowie das deutsche BMBF Netzwerk "Bildgestützte Biomarker der Hirnalterung: Bedeutung für Schlaganfall-Untersuchungen“ (0314104) ermöglicht und ist Teil der Dissertationsarbeit von Daniel Kalthoff.

Literatur

1. Ogawa, S., et al., *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9868-72.
2. Biswal, B., et al., *Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI.* Magn Reson Med, 1995. **34**(4): p. 537-41.
3. Kruger, G. und G.H. Glover, *Physiological noise in oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging.* Magn Reson Med, 2001. **46**(4): p. 631-7.
4. Weber, R., et al., *A fully noninvasive and robust experimental protocol for longitudinal fMRI studies in the rat.* Neuroimage, 2006. **29**(4): p. 1303-1310.
5. Triantafyllou, C., et al., *Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters.* Neuroimage, 2005. **26**(1): p. 243-250.
6. Bodurka, J., et al., *Mapping the MRI voxel volume in which thermal noise matches physiological noise-Implications for fMRI.* Neuroimage, 2007. **34**(2): p. 542-549.
7. Van de Moortele, P.F., et al., *Respiration-induced B-0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 tesla.* Magnetic Resonance in Medicine, 2002. **47**(5): p. 888-895.
8. Raj, D., et al., *A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging.* Physics in Medicine and Biology, 2000. **45**(12): p. 3809-3820.
9. Bianciardi, M., et al., *Sources of functional magnetic resonance imaging signal fluctuations in the human brain at rest: a 7 T study.* Magn Reson Imaging, 2009. **27**(8): p. 1019-29.
10. Murphy, K., et al., *The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced?* Neuroimage, 2009. **44**(3): p. 893-905.
11. Weissenbacher, A., et al., *Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies.* Neuroimage, 2009. **47**(4): p. 1408-16.
12. Glover, G.H., T.Q. LiundD. Ress, *Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR.* Magn Reson Med, 2000. **44**(1): p. 162-7.
13. Hu, X., et al., *Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI.* Magn Reson Med, 1995. **34**(2): p. 201-12.

^{13}C spin hyperpolarization by PASADENA: Instrumentation, preparation of magnetic tracers, and NMR spectroscopy and imaging *in vivo.*

von Jan-Bernd Hövener

Einleitung und Motivation

Als nicht invasives bildgebendes Verfahren ist die Magnetresonanztomographie (MRT) eine tragende Säule der modernen medizinischen Diagnostik. Hierfür wird das Signal des Wassers verwendet, welches zwar relativ stark ist ($c(^1H) = 110$ M), jedoch nur einen kleinen Teil der theoretisch erhältlichen Informationen beinhaltet. Die Magnetresonanz - Spektroskopie (MRS) erlaubt die Detektion des Kernspinsignals von Molekülen, deren Konzentration im Allgemeinen wesentlich kleiner und nicht ausreichend für die Bildgebung ist. Damit wird die Detektion von biochemischen Vorgängen *in vivo* und *nicht invasiv* ermöglicht. Dies hat großes Potential in der medizinischen Diagnostik, da kleine Veränderungen im Stoffwechsel meistens Pathologien vorausgehen und somit eine Früherkennung bzw. biochemische Analyse *in vivo* ermöglichen. Die Schwäche des MR-Signals dieser Moleküle *in vivo* begrenzt jedoch die zeitliche, räumliche und chemische Auflösung auf Minuten, cm^3 und mM. MRS ist daher eine wertvolle Methode der Grundlagenforschung, bisher jedoch weitgehend unbekannt im klinischen Alltag.

Das schwache NMR Signal ist hauptsächlich auf das winzige kernmagnetische Moment zurückzuführen. Daraus resultiert ein ebenfalls sehr kleiner Besetzungsunterschied der beiden Zustände eines Spin-½ Teilchens im Magnetfeld. Für Protonen, die am häufigsten genutzten Kerne mit relativ starkem magnetischen Moment, ist der relative Besetzungsunterschied (Polarisation P) lediglich $P \sim 10^{-6}$ (T = 293 K, $B_0 \sim 1$ T).

An diesem Punkt setzten die sog. Hyperpolarisationstechniken an: Das thermische Gleichgewicht wird umgangen und die Polarisation mit verschiedenen Methoden auf bis zu $P \sim 1$ angehoben. Damit wird das NMR Signal um ebenso viele Größenordnungen gesteigert. Diese enorme Signalverstärkung könnte das volle Potential der MR für die biomedizinische Forschung und Diagnostik erschließen; In der Tat wurden mit Hilfe von Hyperpolarisationstechniken bereits *in vivo* Informationen gewonnen, die auf andere Weise unzugängliche sind (z.B. Lungenbildgebung mit hyperpolarisierten Gasen) [3]. Ein nächster ist das *metabolic imaging*: Das Einbringung von hyperpolarisierten Kernen in den Stoffwechsel ermöglicht das Beobachten der zugrunde liegenden Prozesse in Echtzeit,, eine neue Dimension der biomedizinischen Grundlagenforschung und Diagnostik Geeignete Methoden für die Hyperpolarisation $P > 0.1$ von kleinen Molekülen in Lösung und Anwendung *in vivo* wurden in den Jahren 2001 - 2003 bekannt [4; 5].

PASADENA (**P**arahydrogen **A**nd **S**ynthesis **A**llows for **D**ramatically **E**nhanced **N**uclear **A**llignement) ist die einzige liquid-state Hyperpolarisationstechnik [4; 6-8]. Mit dieser Technik können isotopisch markierte Moleküle in wässriger Lösung (z.B. ^{15}N, ^{13}C) innerhalb von Sekunden auf $P \sim 1$ polarisiert werden. Die Methode besteht aus zwei essentiellen Schritten:

(1) Parawasserstoff, der Singlet Spin-Isomer von molekularem Wasserstoff, wird in einer chemischen Reaktion an ein Molekül angelagert (Abb. 1) [9; 10]. Damit steht diese Spinordnung in dem Molekül zur Verfügung.

(2) Diese „reine Spinordnung“ wird mittels einer r.f. „spin order transfer“ Sequenz auf einen dritten Spin-½ Kern übertragen (dieser Kern ist am Ende polarisiert, Abb. 2) [11; 12].

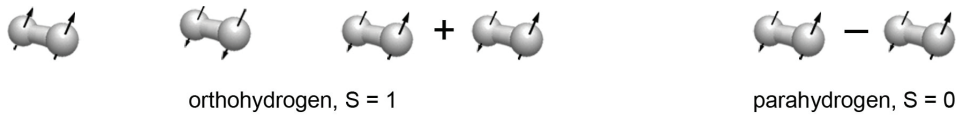


Abb. 1: Model der Spinisomere des Wasserstoffmoleküls.
Der Spin des Wasserstoffmoleküls formt drei Triplettzustände ($S = 1$) und ein Singlett. ($S = 0$). Bei Raumtemperatur sind diese Zustände gleichverteilt, bei tiefen Temperaturen liegt das Gleichgewicht beim Parazustand. Die Umwandlung in den Parazustand ist im Allgemeinen sehr langsam (Tage-Wochen), kann aber mit Hilfe eines Katalysators (Fe_2O_3 / Aktivkohle) bei tiefen Temperaturen (~ 20 K) beschleunigt werden. Da pH_2 ein S = 0 Molekül ist, gibt es kein NMR Signal. Abbildung entnommen aus [1].

PASADENA Spinhyperpolarisation ist wesentlich schneller und kostengünstiger als Dynamischen Methoden der Kernspinpolarisation und benötigt zudem keine freie Radikale (**D**ynamic **N**uclear **P**olarization, DNP). Im Prinzip ist diese Methode bereits seit Jahrzehnten bekannt [13; 14], sie wird jedoch erst seit 2003 in der biomedizinischen

Forschung eingesetzt [15]). Trotz der geringen Polarisationsgeschwindigkeit, hohen Anschaffungs- und Betriebskosten (~ $ 500.000) wird DNP von einer steigenden Zahl von Forschungsgruppen eingesetzt. Und dies mit zunehmenden Erfolg: DNP war die erste MR-Methode, welche Stoffwechselvorgängen binnen Sekunden und *in vivo* nachweisen konnte [16]. Abgesehen von der Pionierarbeit einer schwedischen Gruppe[1] [17], wurde bislang weder ein experimenteller Aufbau für PASADENA (Polarisator) veröffentlicht, noch Hyperpolarisation von biologisch relevanten Molekülen mit PASADENA erreicht. Dementsprechend konnte ebenfalls noch keine biologisch relevante *in vivo* Anwendung gezeigt werden. Diese Punkte waren Gegenstand meiner Dissertation und der vorliegenden Bewerbung.

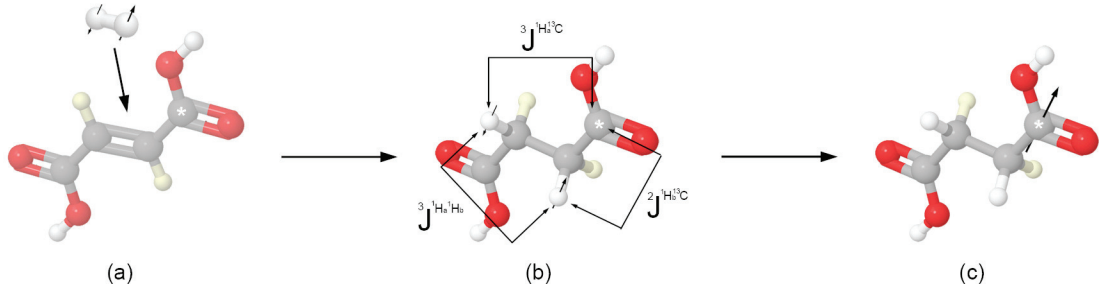


Abb. 2: Schematische Darstellung der Hyperpolarisation des Biomoleküls Succinat.
(a) Molekularer Parawasserstoff (●) wird durch katalytische Hydrierung zu 1-^{13}C 2,3-D_2 Fumarat hinzugefügt und bildet das Zielmolekül, 1-^{13}C 2,3-D_2 Succinat. Damit ist die pH_2-Spinordnung im Molekül verfügbar.
(b) Durch eine r.f.-„spin order transfer“ - Sequenz wird die Spinordnung des pH_2s (über J-Kopplungen) in ^{13}C Polarisierung umgewandelt (c). Abbildung entnommen aus [1].

●: Sauerstoff, ●: Kohlenstoff, ●: Wasserstoff, ●: Deuterium. Der Stern bezeichnet die ^{13}C Markierung.

Ergebnisse

1. Experimenteller Aufbau

Es wurde ein Instrument für die PASADENA Spin-Hyperpolarisation von biologisch relevanten Molekülen in wässriger Lösung entwickelt:

Mit diesem Aufbau wurde ^{13}C Polarisationen in der Größenordnung von P ~ 0.1 erreicht (Abb. 3). Dies entspricht einer ~ 100000-fachen Signalverstärkung bei $B_0 = 1$ T (T = 293 K) und fünf von sechs theoretisch möglichen Größenordungen [2; 18; 19].

2. Moleküle für die Hyperpolarisation

Im nächsten Schritt wurden neue, biologisch relevante Moleküle eingeführt:

Das Biomolekül 1-^{13}C, 2,3-D_2 Succinate (Suc) und das funktionelle Molekül 2,2,3,3-Tetraflouropropyl 1-^{13}C, 2,3,3-D_3 Propionate (TFPP) wurden zum ersten Mal in wässriger Lösung hyperpolarisiert (zu P > 0.1, Abb. 3) [16; 20]. Succinate ist Teil des Zitronensäurezyklus und besitzt Potential für die Detektion von Tumoren *in vivo* [17].

3. Quantenmechanische Berechnungen

PASADENA beruht auf dem Prinzip der Übertragung der Spin-Ordnung von Parawasserstoff auf einen dritten, skalar-gekoppelten Spin mittels einer r.f. „spin-order-transfer“ (SOT) Sequenz [11; 12]. Da jedes Molekül andere J-Kopplungen besitzt, muss die SOT Sequenz für jedes Molekül neu berechnet werden:

Ich habe eine Simulation des PASADENA Experiments angefertigt. Dieses Programm berechnet die Parameter der SOT-Sequenz als Funktion der J-Kopplungen des entsprechenden Moleküls. Der mit diesen Parametern (unter idealen experimentellen Bedingungen) erreichbare Polarisationsgrad ergibt sich zu P = 0.991 [1].

Verschiedene experimentelle Ungenauigkeiten verhindern das Erreichen des theoretisch maximalen Polarisationsgrades. Um den Effekt dieser Einflüsse abschätzen zu können, wurde eine weitere Simulation angefertigt:

Die Abhängigkeit des Polarisationsgrades von (a) Flipwinkel, (b) Anregungsfrequenz und (c) abweichende J-Kopplungskonstanten wurde untersucht (Abb. 4). Parameter (a) und (b) wurden ebenfalls experimentell überprüft [1].

---

[1] Spinhyperpolarisation P > 0.1 von ^{13}C in hydroxy ethylpropionate (toxisch) und maleate dimethyl ester, gelöst in Azeton. Erste ^{13}C *in vivo* MR Bilder (u.a. Angiographie vom Schwein) wurden aufgenommen.

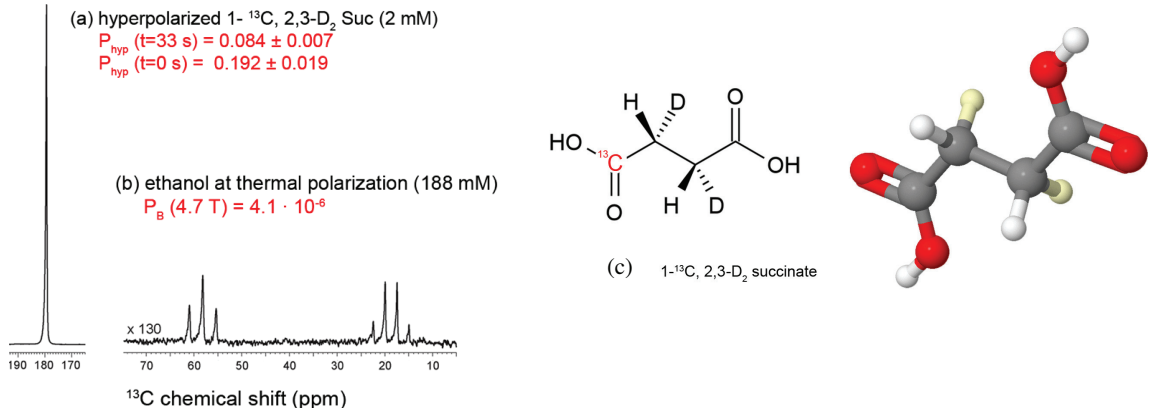


Abb. 3: ^{13}C MR-Spektrum von hyperpolarisiertem 1-^{13}C, 2,3-D_2 Succinat (links, a) und thermisch polarisierten Ethanol (links, b) und chemische Struktur von 1-^{13}C, 2,3-D_2 Succinat (Suc, c, rechts)
(a) $t_a = (33.0 \pm 0.5)$ s nach der Erzeugung der Polarisation wurde der ^{13}C Polarisationsgrad auf $P = 0.084 \pm 0.007$ bestimmt, entsprechend einer ursprünglichen Polarisierung bei $t_a = 0$ s von $P = (0.192 \pm 0.019)$ (geschätzt).
(b) Der Polarisationsgrad wurde durch den Vergleich zum Signalintegral von thermisch polarisierten Ethanol bestimmt. ($P_B = 4.1 \cdot 10^{-6}$, c = 188 mM pro ^{13}C bei nat. Vorkommen).).
Experimentelle Parameter: $B_0 = 4.7$ T, nichtlokalisierte ^{13}C pulse-acquisition Sequenz, eine Mittelung, Messdauer: 0.3 s, komplett gefüllte ^{13}C Solenoidspule. Abbildung entnommen aus [1; 2].
●: Sauerstoff, ●: Kohlenstoff, ●: Wasserstoff, ●: Deuterium.

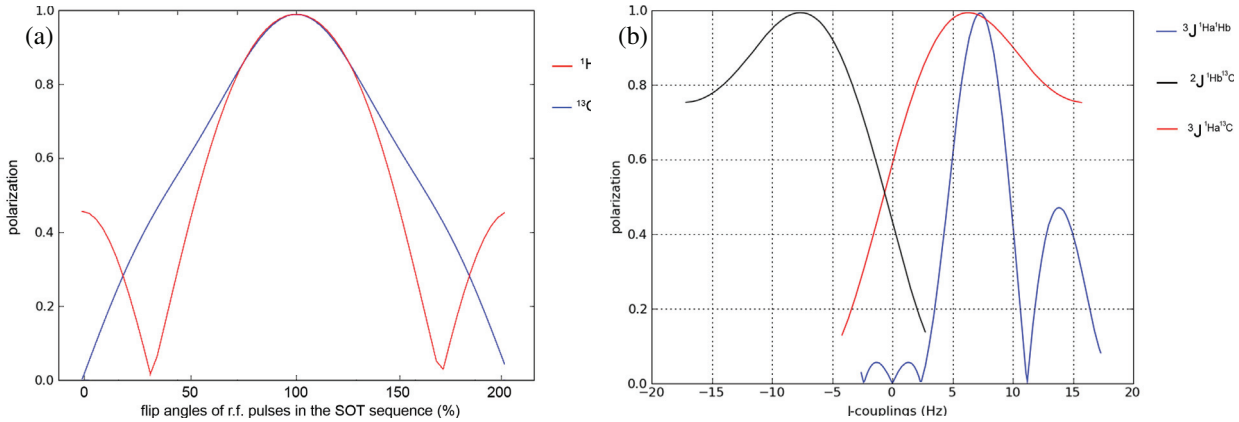


Abb. 4: Simulierte Abhängigkeit der Hyperpolarisationsausbeute von ungenauen Anregungswinkeln (a) und ungenauen J-Kopplungen (b) für Suc.
Zunächst wurde eine SOT-Sequenz für die Kopplungskonstanten von Suc berechnet und auf das entsprechende Spinsystem angewandt ($^3J^{1H_a,1H_b} = 7.41$ Hz, $^3J^{1H_a,13C} = 5.82$ Hz, $^2J^{1H_b,13C} = -7.15$ Hz). Es ergibt sich ein Polarisierungsgrad von P = 0.991.
(a) Im nächsten Schritt wurden die Anregungswinkel der simulierten SOT-Sequenz für ^1H und ^{13}C von 0 – 200 % vom nominalen Wert geändert. Für jeden Wert der Anregungswinkel wurde die Simulation wiederholt und die Polarisation notiert.
(b) Im nächsten Schritt wurden die einzelnen J-Kopplungskonstantes des Spinsystems ±10 Hz in Schritten von 0.1 Hz variiert und die Simulation wiederholt (mit der ursprünglichen SOT-Sequenz). Der erhaltene Polarisierungsgrad wurde gegen den Offset der J-Kopplungn (zu dem Ursprungswert) aufgetragen
Simulationspararmeter: 3-spin-½ System im 8-D Hilbert-Raum, isotropischer, liquid-state Hamiltionian im doppelt rotierenden Koordinatensystem (^{13}C und ^1H), ideale Pulse (Rotationen), keine Relaxation. Abb. entnommen aus [1].

4. Reproduzierbarkeit des Hyperpolarisationsgrades

In seriellen Experimenten wurde die Stabilität der Hyperpolarisationsausbeute untersucht:

(33 ± 0.5) s nach der Herstellung der hyperpolarisierten Lösung wurden im Mittel eine Polarisation von $P = 0.064 \pm 0.002$ gemessen (n = 16, in D_2O, Abb. 5). Zu diesem Zeitpunkt ist die Polarisation bereits für 33 s in Richtung des thermischen Gleichgewichts relaxiert. Daher ist zu erwarten, das die ursprüngliche Polarisation (t = 0) deutlich höher war. Durch Ermittlung der Lebensdauer (T_1) wurde die Polarisation zum Zeitpunkt der Produktion auf $P^{t=0} = 0.148 \pm 0.005$ geschätzt [2; 18; 19].

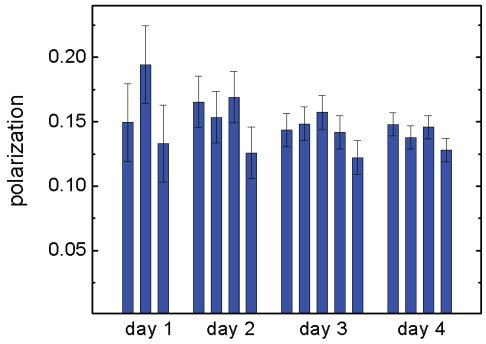


Abb. 5: Reproduzierbarkeit der Hyperpolarisationsausbeute von 1-^{13}C, 2,3-D_2 Succinat in D_2O Lösung.
In n = 16 Experimenten an vier Tagen wurde im Mittel eine Polarisation von $\overline{P}_{hyp}^{t_a=33s} = 0.064 \pm 0.002$ gemessen. Unter Annahme eines exponentiellen Zerfalls für (33.0 ± 0.5) s mit einer Lebensdauer von $T_1 = (39.6 \pm 0.2)$ s wurde der Polarisationsgrad im Moment der Herstellung ($t_a = 0$) auf $\overline{P}_{hyp}^{t=0} = 0.148 \pm 0.005$ geschätzt,
Abb. entnommen aus [2].

5. Lebensdauer T_1

Ein Nachteil aller Hyperpolarisationsmethoden ist die begrenzte Lebensdauer der erzeugten Polarisation. Während sich die Magnetisierung bei konventioneller MR im oder in der Nähe des thermischen Gleichgewichts befindet, stellt der Zustand der Hyperpolarisation per se ein starkes Ungleichgewicht dar. Dieser Zustand ist transienter Natur; das System ist bestrebt, sein Gleichgewicht wieder herzustellen: Die Hyperpolarisation geht daher unwiederbringlich (i.A. mit einem exponentiellen Zerfall) verloren (Spin-Gitter Relaxation). Die Lebensdauer der Polarisation ist ein ausschlaggebender Parameter für die biomedizinische Anwendung. Verschiedene Strategien zur Verlängerung von T_1 wurden daher untersucht:

Die Lebensdauer von Suc, TFPP und HEP wurde in Abhängigkeit von Deuterierung der Moleküle und Lösungsmittel, pH und B_0 gemessen. Hierfür wurde der Zerfall der Hyperpolarisationsmagnetisierung in gleichbleibenden Abständen mit kleinen r.f.-Anregungen abgetastet (Abb. 6) [20].

Im Vergleich zu früheren Ergebnissen wurde die maximale Lebensdauer von Suc 10-fach auf $T_1 = (59.7 \pm 3.2)$ s erhöht. Damit steht nun eine bedeutend längere Zeitspanne für die *in vivo* Detektion zur Verfügung.

6. Anwendung *in vivo*

Im letzten Teil meiner Dissertation wurden die bisherigen Ergebnisse kombiniert, um das Potential von PASADENA für die *in vivo* Anwendung zu demonstrieren:

Mittels MRT und MRS wurden die ersten ^{13}C *in vivo* Bilder und Spektren von hyperpolarisiertem 1-^{13}C 2,3-D_2-Suc in Tieren und Zellkulturen aufgenommen (Abb. 7) [1; 2; 21].

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die hier vorgestellten Instrumente und Methoden erlauben eine stabile und zuverlässige Spin-Hyperpolarisation von kleinen Biomolekülen in wässriger Lösung innerhalb von Sekunden.
Zum ersten Mal wurde ein Stoffwechselmolekül mit PASADENA in eine für biomedizinische Anwendungen relevante Größenordnung (P ~ 0,1) polarisiert: Als Baustein des Zitronensäurezyklusses eröffnet Succinat die Perspektive, einen hyperpolarisierten Kern in den Stoffwechsel einzuschleusen und diese nicht invasiv zu beobachten. Potentielle Anwendungen für die Diagnostik von Gehirntumoren werden bereits in der Literatur diskutiert.
TFPP ist das erste funktionelle PASADENA-Hyperpolarisationskontrastmittel, welches die Spezifizität eines target-selektiven Markers mit der Signalverstärkung der Hyperpolarisation verbinden könnte.
Anhand dieser Moleküle wurden die wesentlichen Schritte für die Erschließung neuer Kontrastmittel beschrieben, einschließlich einer numerischen Methode für die Berechnung der essentiellen SOT Sequenz. Die Lebensdauer der Polarisation wurde in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern untersucht und konnte auf $T_1 = 56$ s erhöht werden (Deuterierung des Lösungsmittels und Moleküls bei pH 7 und $B_0 = 4.7$ T). Der "proof of principle" für die biomedizinische Anwendung *in vivo* wurde mit ^{13}C MRT und MRS erbracht.

Diese Arbeit wird zurzeit in der Gruppe von Prof. Hennig an der Uniklinik Freiburg fortgesetzt.

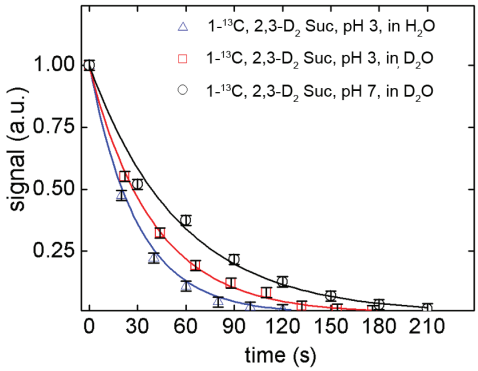


Abb. 7: Halbwertszeit von hyperpolarisierten Succinat bei $B_0 = 4.7$ T. Der Effekt von verschiedenen Lösungen und pH Werten auf das ^{13}C-T_1 wurde untersucht, in H_2O, bei pH 3: $T_1 = (27.3 \pm 1.8)$ s, △), in D_2O, bei pH 3: $T_1 = (39.6 \pm 0.6)$ s, □), in D_2O, bei pH 7 $T_1 = (59.7 \pm 3.2)$ s, ○). Abb. entnommen aus [1].

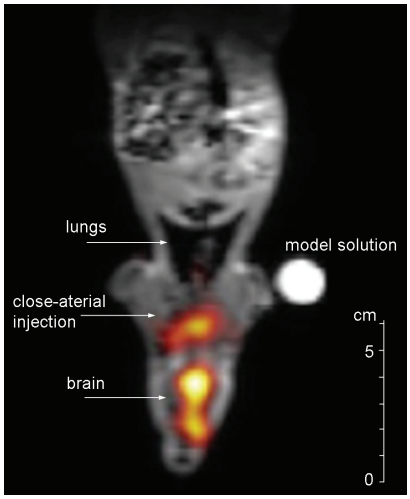


Abb. 6 : Erstes ^{13}C (farbig) - ^{1}H (graustufen) MRT einer Ratte aufgenommen nach Injektion von 1 ml pH_2-hyperpolarisierten Succinats (c = 25 mM). Das ^{13}C Bild wurde 9 s nach Administration des Kontrastmittels innerhalb von 0.3 s aufgenommen.

Experimentelle Parameter:

^{13}C Sequenz: 3D FIESTA (SSFP), TR = 6.3 ms, TE = 3.1 ms, Auflösung $(5 \cdot 5 \cdot 5)$ mm^3, FOV = 220 mm / 320 mm, 44 Phasenkodierschritte / 64 readout Punkte. Abbildung entnommen aus [1].

Referenzen

1. Hövener J.-B. (2008) 13C spin hyperpolarization by PASADENA: Instrumentation, preparation of magnetic tracers, and NMR spectroscopy and imaging in vivo. Dissertation, Universtity of Heidelberg, Faculty of Physics.
2. Hövener J.-B., Chekmenev E.Y., Norton V.A., Harris K.C., Perman W.H., Weitekamp D.P., Ross B.D., and Bhattacharya P. (2009) Quality assurance of PASADENA hyperpolarization for 13C Biomolecules. Magnetic Resonance Materials in Biology, Physics, and Medicine 22: 123-134.
3. Bachert P., Schad L.R., Bock M., Knopp M.V., Ebert M., Grossmann T., Heil W., Hofmann D., and Surkau R. (1996) Nuclear Magentic Resonance Imaging of Airways in Humans with use of hyperpolarized 3He. Magnetic Resonance in Medicine 36: 192-196.
4. Golman K., Axelsson O., Johannesson H., Mansson S., Olofsson C., and Petersson J.S. (2001) Parahydrogen-induced polarization in imaging: Subsecond C-13 angiography. Magnetic Resonance in Medicine 46: 1-5.
5. Golman K., Olsson L.E., Axelsson O., Mansson S., Karlsson M., and Petersson J.S. (2003) Molecular imagin using hyperpolarized 13C. British Journal of Radiology 76: 118-127.
6. Bowers C.R., and Weitekamp D.P. (1987) Para-Hydrogen and Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment. Journal of the American Chemical Society 109: 5541-5542.
7. Goldman M., Johannesson H., Axelsson O., and Karlsson M. (2005) Hyperpolarization of C-13 through order transfer from parahydrogen: A new contrast agent for MFI. Magnetic Resonance Imaging 23: 153-157.
8. Natterer J., and Bargon J. (1997) Parahydrogen induced polarization. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy 31: 293-315.
9. Born M., and Heisenberg W. (1924) The quantum theory of molecules. Annalen Der Physik 74: 1-31.
10. Bonhoeffer K.F., and Harteck P. (1929) Para and ortho hydrogen. Zeitschrift Fur Physikalische Chemie-Abteilung B-Chemie Der Elementarprozesse Aufbau Der Materie 5: 292-292.
11. Goldman M., and Johannesson H. (2005) Conversion of a proton pair para order into C-13 polarization by rf irradiation, for use in MRI. Comptes Rendus Physique 6: 575-581.
12. Goldman M., Johannesson H., Axelsson O., and Karlsson M. (2006) Design and implementation of C-13 hyperpolarization from para-hydrogen, for new MRI contrast agents. Comptes rendus: Chimie 9: 357-363.
13. Abragam A., Principles of Nuclear Magnetism, Oxford University Press, London New York Toronto, 1985.
14. Abragam A., and Goldman M. (1978) Principles of Dynamic Nuclear-Polarization. Reports on Progress in Physics 41: 395-467.
15. Hövener J.-B., Chekmenev E.Y., Norton V.A., Weitekamp R., Harris K.C., Perman W.H., Robertson L., Weitekamp D.P., Ross B.D., and Bhattacharya P. (2009) PASADENA hyperpolarization of 13C biomolecules: Equipment design and installation. Magnetic Resonance Materials in Biology, Physics, and Medicine 22: 111-121.
16. Chekmenev E.Y., Hövener J.-B., Norton V.A., Harris K.C., Batchelder L.S., Bhattacharya P., Ross B.D., and Weitekamp D.P. (2008) PASADENA Hyperpolarization of Succinic Acid for MRI and NMR Spectroscopy. Journal of the American Chemical Society 130: 4212-4213.
17. Bhattacharya P., Chekmenev E.Y., Perman W.H., Harris K.C., Lin A.P., Norton V.A., Tan C.T., Ross B.D., and Weitekamp D.P. (2007) Towards hyperpolarized 13C-succinate imaging of brain cancer. Journal of Magnetic Resonance 186: 108-113.
18. Hövener J.-B., Bhattacharya P., Chekmenev E.Y., Norton V.A., Perman W.H., Lin A.P., Harris K.C., Weitekamp D.P., and Ross B.D., Reproducibility and quality assurance in hyperpolarized ^{13}C MRI and MRS Proceedings of the joint annual meeting of the ISMRM and ESMRMB, Berlin, Germany, 2007, pp. 278.
19. Hövener J.-B., Chekmenev E.Y., Norton V.A., Weitekamp R.A., Harris K.C., Perman W.H., Robertson L.W., Ross B.D., Weitekamp D.P., and Bhattacharya P., Quality assurance of PASADENA hyperpolarization for ^{13}C Biomolecules, Proceedings of the 49th Experimental NMR Conference, Asilomar, CA, USA, 2008.
20. Hövener J.-B., Strategies to prolong the T_1 time of hyperpolarized molecules, Proceedings of the 16th annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Canada, 2008, pp. 336.
21. Perman W.H., Bhattacharya P., Leupold J., Lin A.P., Harris K.C., Norton V.A., Hovener J.B., and Ross B.D. (2010) Fast volumetric spatial-spectral MR imaging of hyperpolarized (13)C-labeled compounds using multiple echo 3D bSSFP. Magn Reson Imaging.

Abstracts der Vorträge

V1 **Neue dynamische Arterial Spin Labeling Methoden zur Bestimmung der Permeabilität der Kapillarwand**
Johannes Gregori, Norbert Schuff, Matthias Günther; Bremen

V2 **Perfusionsbildgebung des menschlichen Gehirns in hoher Auflösung bei ultra-kurzer Echozeit mit einer neuartigen EPI-Variante**
Stefan Hetzer; Cambridge

V3 **Effect of injected pyruvate dose on metabolism using hyperpolarized ^{13}C**
M. Janich, E. Weidl, F. Wiesinger, M.I. Menzel, J. H. Ardenkjaer-Larsen, S.J. Glaser, R.F. Schulte, M. Schwaiger; München

V4 **^{23}Na MRI of in vivo Kidney: SNR Benefits of a Radial Sequence**
R. Kalayciyan, F. Wetterling, Seama Ansar, Marc Fatar, L.R. Schad; Mannheim

V5 **Entwicklung einer doppelresonanten ^{1}H/^{19}F-Spule zur Stoffmengen-Quantifizierung mittels Magnetresonanzspektroskopie bei 9,4T**
Volkert Roeloffs, Friedrich Wetterling, Stefan Kirsch, Charalambos Tsagogiorgas, Lothar Schad; Heidelberg

V6 **^{19}F-MRI using Hyperpolarized Substrates and Field Cycling**
Thomas Trantzschel, Ute Bommerich, Johannes Bernarding; Magdeburg

V7 **MRI Thermometry Based on Encapsulated Hyperpolarized Xenon**
Franz Schilling, Leif Schröder Krishnan K. Palaniappan, Sina Zapf, David E. Wemmer, Alexander Pines; München

V8 **Regionale und zeitliche Veränderungen der Natriumkonzentration im akuten Schlaganfallgewebe**
Friedrich Wetterling, Lindsay Gallagher, I. Mhairi Macrae, Sven Junge, Andrew J. Fagan; Dublin

V9 **Adaptive receiver arrays for magnetic resonance imaging**
Jurek Nordmeyer-Massner; Zürich

V10 **Bildgebung der Carotiden mit einer 8-Kanal-Hochfrequenzspule bei 7 Tesla: Spulenentwicklung und erste in vivo Ergebnisse**
Oliver Kraff, Andreas K. Bitz, Tobias Breyer, Stefan Kruszona, Stefan Maderwald, Irina Brote, Elke R. Gizewski , Mark E. Ladd, Harald H. Quick; Essen

V11 **^{1}H MRS beliebig geformter Voxel in vivo**
Martin Busch, Jürgen Finsterbusch; Hamburg

V12 **OVS für Single Voxel Spektrospie (SVS) bei 7 Tesla unter Benutzung von 2 verschiedenen B1 Shim Einstellungen**
Irina Brote, Stephan Orzada, Andreas K. Bitz, Tom Scheenen, Oliver Kraff, Stefan Maderwald, Mark E. Ladd; Essen

V13 **Bewegungsadaptive k-Raum-Abtastung zur Kompensation von Atembewegung bei der MRT mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch**
Matthias Honal, Tobias Baumann; Freiburg

V14 **Influence of different slices position and different slices acquisition order on cerebral blood flow (CBF) using multislice pulsed arterial spin labeling (PASL)**
Barbara Piotrowska, Hans-Otto Karnath, Uwe Klose; Tübingen

V15 **Sophisticated Harmonic Artifact Reduction for Phase Data (SHARP)**
F. Schweser, B. W. Lehr, A. Deistung, and J.R. Reichenbach; Jena

V16 **HF Anregung mit Time Interleaved Acquisition of Modes (TIAMO) zur Minderung des Effekts von B1-Inhomogenitäten in der Hochfeld MRT**
Orzada S., Maderwald S., Poser B. A., Bitz A.K., Quick H. H., Ladd M. E.; Essen

V17 **Radiofrequency Field Mapping in Magnetic Resonance Imaging: Optimization of Methods and Application to Parallel Transmission**
Martin Janich; München

V18 **Human Imaging with PatLoc gradients**
A. M. Welz, D. Gallichan, C.A. Cocosco, A. Dewdney, G. Schultz, W. Witschey, H. Weber, J. Hennig, M. Zaitsev; Freiburg

V19 **Entwicklung einer templatebasierten, aktiven Schallunterdrückung für MRT-Untersuchungen - Simulationsstudie**
Daniel Güllmar, Lucas Bitzer, Jürgen R. Reichenbach; Jena

V20 **Data-driven Quantification and Classification of Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Data**
Susanne Schnell; Freiburg

V21 **Global and Local Adaption of 2D/3D Models for Medical Image Segmentation**
Zhenyu Tang; Duisburg

V22 **Die Inkohärente Bewegungs-Theorie in der Diffusionsbildgebung: In Vivo Nachweis und erste klinische Anwendung am Pankreas**
Andreas Lemke, Frederik B. Laun, Bram Stieltjes and Lothar R. Schad; Mannheim

Neue dynamische Arterial Spin Labeling Methoden zur Bestimmung der Permeabilität der Kapillarwand

Johannes Gregori[1], Norbert Schuff[2], Matthias Günther[1,3]

[1] Fraunhofer MEVIS, Institut für Bildgestützte Medizin, Bremen, Deutschland
[2] Center of Neurodegenerate Diseases CIND, University of California, San Francisco, USA
[3] mediri GmbH, Heidelberg, Deutschland

Die Methode Arterial Spin Labeling kann zur Bestimmung verschiedener physiologischer Parameter verwendet werden. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung wurde gezeigt, dass mit derzeitigem Signal-Rausch-Verhältnis die Permeabilität der Kapillarwand bezüglich Wasser nicht aufgelöst werden kann. In der vorliegenden Arbeit wird ein Ansatz vorgestellt, der durch die Messung eines zusätzlichen Parameters, der Relaxationszeit T2, die Bestimmung der Austauschzeit des Wassers zwischen Blut und Gewebe und damit der Permeabilität ermöglicht.

Einleitung

Arterial Spin Labeling (ASL) ist eine Technik der MR-Bildgebung, welche es ermöglicht, ohne Kontrastmittel lokal die Gewebeperfusion bzw. Durchblutung des Gehirns zu messen (1,2). Dabei wird einfließendes Blut markiert, indem die Magnetisierung der Wassermoleküle im Blut invertiert wird. Es wird stets ein Differenzsignal einer Aufnahme mit Markierung und einer Kontrollaufnahme ohne Markierung betrachtet, um stationäres Signal zu unterdrücken. Das Differenzsignal kommt daher ausschließlich von Wassermolekülen des Blutes, das in der Zeit zwischen Markierung und Auslese (Einflusszeit TI) in die Ausleseschicht geströmt ist. Bei Messungen mit verschiedenen TI kann das Einfließen des Blutes dargestellt werden.
ASL findet bereits verbreitet Einsatz zur Messung der Gewebeperfusion. Dieser Parameter wird heute standardmäßig mit kontrastmittelgestützeten Methoden der Kernspintomographie erfasst, wie z.B. dynamic susceptibility weighted (DSC) imaging. Damit lässt sich aber nicht die Permeabilität messen, weil die Makromoleküle der Kontrastmittel die Kapillarwand nicht durchdringen. Nur bei Störungen der Blut-Hirn-Schranke, z.B. bei Tumoren, reichert sich Kontrastmittel im Gewebe an. Prinzipiell kann bei der Analyse für ASL-Daten mit mathematischen Modellen gearbeitet werden, die die Permeabilität der Gefäßwand beinhaltet (3-5), hier allerdings bezüglich Wasser, da dieses bei ASL als intrinsischer Tracer verwendet wird. Jedoch hat sich bei diesen Ansätzen gezeigt, dass sich mit derzeitigem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) bei ASL die Permeabilität nicht zuverlässig bestimmen lässt (6) und verlässliche Werte erst bei einem Anstieg des SNR um zwei Größenordnungen zu erwarten sind.
Der Ansatz, der in der vorgelegten Arbeit verfolgt wurde, ist, zusätzlich zum Signalverlauf des einströmenden Blutes auch die Relaxationszeit T2 der eingeströmten Wassermoleküle zu messen. T2 ist ein idealer Parameter, um den Ursprung des MR-Signals zu bestimmen, da Gewebe und Blut grundlegend verschiedene Werte aufweisen (7). Zu verschiedenen Phasen des Einströmens werden daher unterschiedliche T2-Werte erwartet, während das Wasser mit dem Blut im Voxel einströmt und dort über die Kapillarwand ins Gewebe diffundiert. Dazu wurde eine ASL-Sequenz entwickelt, um verschiedene Einflusszeiten TI mit verschiedenen Echozeiten TE aufnehmen zu können (8,9). Zusätzlich wurde ein mathematisches Modell entwickelt, welches das Einflussverhalten in Abhängigkeit der beiden Variablen TI und TE beschreibt und die Transferzeit für den Übergang zwischen Blut und Gewebe beinhaltet. Diese Transferzeit ist umgekehrt proportional zur Permeabilität und kann durch einen Parameterfit aus den Daten bestimmt werden.

Theorie

Das gesamte aufgenommene ASL-Differenzsignal stellt über die Zeit t den Einfluss des markierten Blutes in einem Voxel dar und setzt sich aus einem vaskulären und einem extravaskulären Anteil zusammen:

$$S(t) = S_{bl}(t) + S_{ex}(t) \qquad [1]$$

Beide Signale werden nach dem General Kinetic Model (GKM) (10) berechnet. Dabei wird ein Zusatzterm eingeführt, der den Übergang vom Blut ins Gewebe beschreibt:

$$r_{bl\to ex}(t) = \exp(-t / T_{bl\to ex}) \qquad [2]$$

Hier wurde die Transferzeit $T_{bl\to ex}$ eingeführt. Bei konstanter Wahrscheinlichkeit, dass ein Wassermolekül im Kapillarbett des Voxels ins Gewebe übergeht, wird sich nach der Zeit $T_{bl\to ex}$ nur noch der Antei 1/e im vaskulären Kompartiment befinden. Wenn der Anteil größerer Gefäße im Voxel vernachlässigt werden kann, also eine reine kapillare Komponente angenommen werden kann, ergibt sich für die Transferzeit:

$$T_{bl\to ex} = V_c / PS \qquad [3]$$

Dabei ist V_c der relative Volumenanteil des Kapillarbettes am gesamten Voxel. PS ist das Produkt aus Permeabilität und Oberfläche des Kapillarbettes („permeability area surface product“). Analog zum GKM haben können die Signal-Anteile wie folgt dargestellt werden, wobei der Zusatzterm $r_{bl\to ex}$ eingeht:

$$S_{bl}(t) = 2 \cdot M_{a,0} \cdot f \cdot \int_0^t c(t') \cdot r_{bl\to ex}(t-t') \cdot m_{bl}(t-t') \cdot r_{bl,out}(t)dt' \qquad [4]$$

$$S_{ex}(t) = 2 \cdot M_{a,0} \cdot f \cdot \int_0^t c(t') \cdot (1 - r_{bl\to ex}(t-t')) \cdot m_{ex}(t-t') \cdot r_{ex,out}(t)dt' \qquad [5]$$

Hierbei sind: $M_{a,0}$: Gleichgewichtsmagnetisierung des Blutes, f: Perfusion, c(t): Einströmfunktion, m(t): Residualfunktion, die Relaxation beschreibt, r(t): Residualfunktion, die Ausfluss des Blutes beschreibt. Die Integrale können durch geeignete Wahl der Terme c(t), m(t) und r(t) analytisch gelöst werden (9,10). Ein typischer Signalverlauf ist in Abb. 1 links gezeigt.

Formeln [4] und [5] beschreiben den Einfluss des Blutes mit reinem T1-Zerfall. T2 wird berücksichtigt, indem die Faltung zu jeder beliebigen Einflusszeit entlang einer zweiten zeitlichen Variable, der Echozeit TE, fortgeführt wird. So erhält man eine Zweidimensionale Funktion, (Abb. 1 rechts, auch Abb. 3) (9).

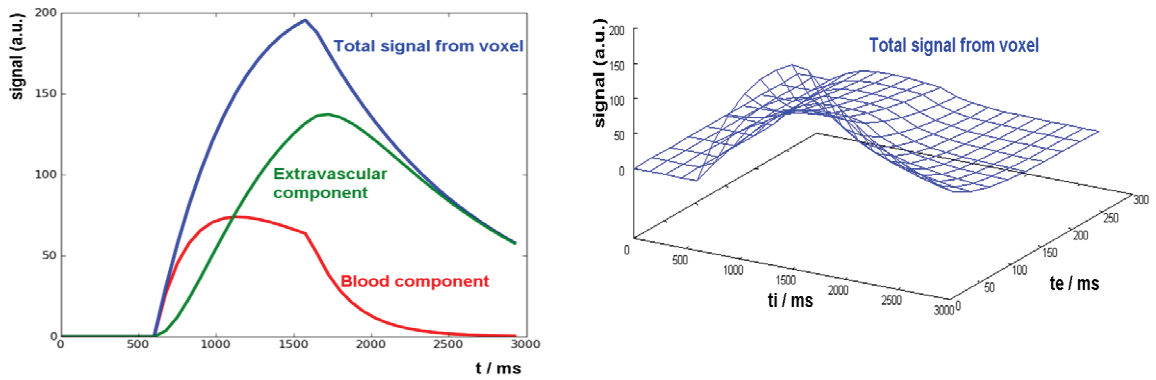


Abb.1: Theoretische Einflusskurven; Links: Blutkomponente S_{bl} (rot), Extravaskuläre Komponente S_{ex} (grün), Gesamtsignal S von eimen Voxel (blau) in Abhängigkeit der Einflusszeit für TE=0. Rechts: Gesamtsignal S in Abhängigkeit von TI und TE. Verwendete Parameter sind f=175 ml/100g/min, τ=600 ms, BL=1000 ms, $T2_{bl}$=1500 ms, $T1_{ex}$=1100 ms, and $T_{bl\to ex}$ =300 ms. Parameter sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Material und Methoden:

Die Messungen wurden an einem klinischen Magnetresonsanz-Tomographen (Siemens Trio, 3 Tesla) mit einer 32-Kanal Kopfspule durchgeführt. Das Messprotokoll bestand aus den ASL-Sequenzen sowie einer anatomischen T1-gewichteten Gradientenechosequenz zur Registrierung und Segmentierung. Die ASL-GRASE Auslesesequenz erlaubte die single-shot-Aufnahme von 26 Partitionen und Matrixgröße 128x56 mit 4 mm isotroper Auflösung (FoV: 51.2 x 22.4 cm²) (11). 18 Einflusszeiten zwischen 150 und 3000 ms wurden aufgenommen (150 ms Schrittweite). Puls-Triggerung zur Unterdrückung physiologischen Rauschens wurde verwendet. Die Anzahl der Mittelungen war variabel (2-5) abhängig von TI. Drei Echozeiten wurden aufgenommen (TE=16.5, 49.4, 82.3 ms), TR =3800ms, Messzeit 22 min. Fünf gesunde Probanden (Alter 24 bis 36) wurden untersucht.

Die Stabilität des Fits wurde durch einen Zweistufigen Ansatz gewährleistet. In Schritt eins wurden T1 und T2 des extravaskulären Kompartiments anhand der drei letzten TI gefittet, wobei dort ein dominierendes extravaskuläres Signal angenommen wurde. Diese Parameter wurden im zweiten Schritt fixiert, in dem die physiologischen Parameter Perfusion, Ankunftszeit des Blutes und Austauschzeit $T_{bl \rightarrow ex}$ gefitted wurden. Zusätzlich wurde T2 des Blutes variiert, um lokale Magnetfeldinhomogenitäten zu berücksichtigen, T1 von Blut wurde auf 1500 ms festgesetzt (12).

Ergebnisse

Abb. 2 zeigt einen nicht vorprozessierten Roh-Datensatz der ASL-Differenzbilder. Das Signal eines Voxels in Abhängigkeit von TI und TE ist in Abb. 3 dargestellt. Ein Fit des zweidimensionalen Modelles differenziert deutlich zwischen Blut- (rot) und Gewebe-Kompartiment (grün). Zwei Schichten einer resultierenden $T_{bl \rightarrow ex}$ -Karte sind in Abb. 4 dargestellt, zusammen mit der T1-gewichteten Anatomie. Eine ROI-Analyse analog zu Abb. 4 wurde für alle Probanden durchgeführt. Die Mittelwerte der Ergebnisse sowie die Standardabweichung zwischen Probenden sind in Tabelle 1 aufgelistet. Zusätzlich wurde der Permeabilitätsparameter PS berechnet, mit V_c=0.02 nach Formel [3].

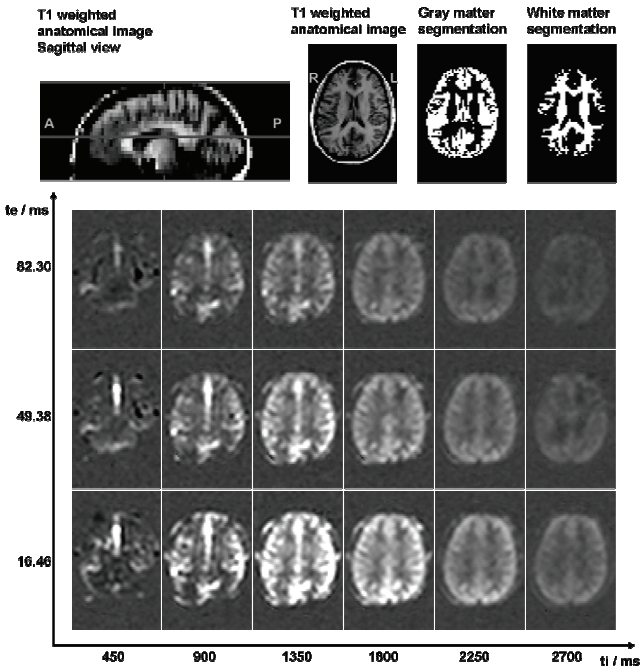


Abb. 2: Datensatz der ASL-Differenzbilder; Entlang der TI-Achse (Einflusszeit) kann das einfließen des Blutes dargestellt werden. Zu späten TI kommt das Signal vorwiegend von Wassermolekülen, die ins Gewebe übergegangen sind. Entlang TE relaxiert das Signal mit T2.

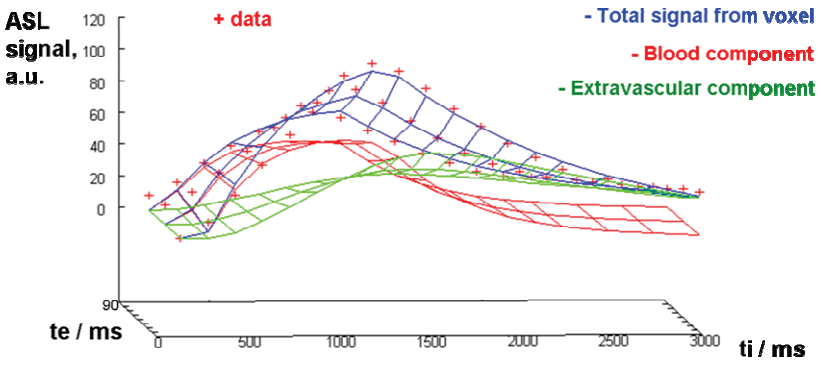


Abb. 3: Daten und Fit eines Voxels (Graue Substanz). Parameterwerte und Fehlerangaben des Fits sind: f=104±3 ml/100g/min, τ=346±11 ms, BL=800±4 ms, $T1_{bl}$=1500 ms (fixed), $T1_{ex}$=1300±546 ms, $T2_{bl}$=200±68 ms, $T2_{ex}$=80±15 ms and $T_{bl\rightarrow ex}$=476±85 ms.

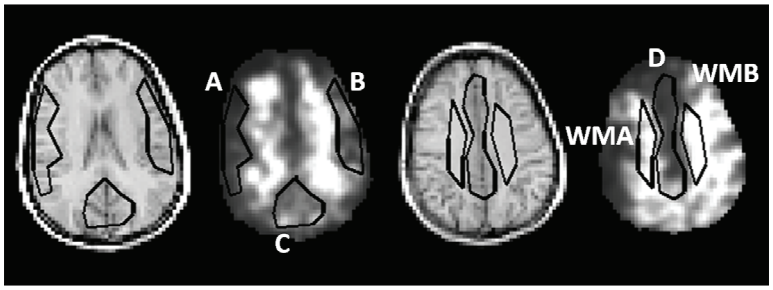


Abb. 4: Zwei Schichten einer T1-gewichtete Anatomie und der entsprechenden $T_{bl\rightarrow ex}$ -Karte eines Probanden, ausgewählte ROIs.

ROI	A	B	C	D	WMA	WMB
$T_{bl\rightarrow ex}$	440±140	590±260	650±220	680±180	2680±860	2940±720
PS	2.70	2.04	1.84	1.78	0.45	0.41

Tab. 1: $T_{bl\rightarrow ex}$ -Mittelwerte [ms] und Standardabweichung zwischen Probanden. PS-Werte [ml/mg/min] wurden mit V_c = 0.02 nach Gl. [3] berechnet. ROIs entsprechen Abb. 4.

Diskussion

Die Bestimmung der Transferzeit $T_{bl\rightarrow ex}$, die die durchschnittliche Übergangszeit des Wassers vom But ins Gewebe widerspiegelt, lieferte bei allen fünf Probanden stabile Ergebnisse.

In der Grauen Substanz wurden Werte für $T_{bl\rightarrow ex}$ zwischen 440 und 680 ms gefunden. Mit einem relativen kapillaren Volumen von 2% folgt aus Formel [3] ein PS von 2,70 bis 1,78 ml/mg/min. Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit Literaturwerten (1,5 ml/mg/min, (4)), wenn auch systematisch höher. Höhere Messwerte lassen sich dadurch erklären, dass der Effekt des Durchflusses im vorliegenden Modell vernachlässigt wurde. Für den Fall, dass größere Gefäße im Voxel verlaufen, wird ein rascher Signalabfall, der durch reinen Durchfluss entsteht, im vorliegenden Modell durch einen schnelleren Austausch und damit einer höheren scheinbaren Permeabilität ausgeglichen.

Die Werte für die Weiße Substanz liegen zwischen 2600 und 3000 ms, was PS-Werten zwischen 0,5 und 0,4 ml/mg/min entspricht. Diese Werte sind deutlich niedriger als in der Literatur angegeben (0.8 ml/mg/min, (4)). In Weißer Substanz ist das Signal-Rausch-Verhältnis bei ASL aufgrund der schwachen Durchblutung sehr gering. Dadurch sind die Werte mit einem sehr hohen Fehler behaftet und weniger verlässlich sind als in der Grauen Substanz.

Die verwendeten Literaturwerte wurden mit PET gewonnen, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Es existiert bislang kein gängiges Verfahren, mit dem die Permeabilität der Kapillarwand bezüglich Wasser ortsaufgelöst gemessen werden kann.

Zusammenfassung und Ausblick

In der vorgelegten Arbeit konnte die erfolgreiche Anwendung ASL-basierter T2-Messungen zur Bestimmung der Transferzeit des Wassers vom einströmenden Blut ins Gewebe gezeigt werden. Mit bestimmten Annahmen über die Gewebezusammensetzung ermöglichen die gewonnenen Daten die Bestimmung der Permeabilität der Kapillarwand bzw. der Blut-Hirn-Schranke bezüglich Wasser. Für die Bestimmung dieser Parameter existiert bisher kein Referenzverfahren in entsprechend hoher räumlicher Auflösung.

Anwendungsmöglichkeiten ergeben sich bei der Diagnose und bei Verlaufsuntersuchungen neurovaskulärer Erkrankungen. Die physiologischen Eigenschaften des Blutflusses und der vaskulären Versorgung des Gewebes werden durch den zusätzlichen Parameter $T_{bl \rightarrow ex}$ genauer beschrieben. Die Methode kann potentiell sehr sensitiv Änderungen der Gefäßmorphologie auflösen, zum Beispiel bei Blut-Hirn-Schrankenstörungen. Diese sind unter anderem bekannt bei Tumoren, Multipler Sklerose und Schlaganfall.

Referenzen

1. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89(1):212-216.
2. Petersen ET, Zimine I, Ho YC, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. Br J Radiol 2006;79(944):688-701.
3. St Lawrence KS, Frank JA, McLaughlin AC. Effect of restricted water exchange on cerebral blood flow values calculated with arterial spin tagging: a theoretical investigation. Magn Reson Med 2000;44(3):440-449.
4. Parkes LM, Tofts PS. Improved accuracy of human cerebral blood perfusion measurements using arterial spin labeling: accounting for capillary water permeability. Magn Reson Med 2002;48(1):27-41.
5. Li KL, Zhu X, Hylton N, Jahng GH, Weiner MW, Schuff N. Four-phase single-capillary stepwise model for kinetics in arterial spin labeling MRI. Magn Reson Med 2005;53(3):511-518.
6. Carr JP, Buckley DL, Tessier J, Parker GJ. What levels of precision are achievable for quantification of perfusion and capillary permeability surface area product using ASL? Magn Reson Med 2007;58(2):281-289.
7. Wells JA, Lythgoe MF, Choy M, Gadian DG, Ordidge RJ, Thomas DL. Characterizing the origin of the arterial spin labelling signal in MRI using a multiecho acquisition approach. J Cereb Blood Flow Metab 2009;29(11):1836-1845.
8. Gregori J, Günther M, Schuff N. Assessment of Blood-Brain Water Transfer by Arterial Spin Labeling Based T2 Measurements. 2009 April; Honolulu. p 3624.
9. Gregori J. Dynamic Arterial Spin Labeling Measurements of Physiological Parameters - Permeability and Oxygenation. Dissertation, Heidelberg University, Department of Physics and Astronomy 2009.
10. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med 1998;40(3):383-396.
11. Günther M, Oshio K, Feinberg DA. Single-shot 3D imaging techniques improve arterial spin labeling perfusion measurements. Magn Reson Med 2005;54(2):491-498.
12. Wansapura JP, Holland SK, Dunn RS, Ball WS, Jr. NMR relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. J Magn Reson Imaging 1999;9(4):531-538.

f	ml/g/min	Perfusion
$M_{0,a}$	-	Equilibrium arterial blood magnetization
T	ms	Arterial transit time
BL	ms	Blood bolus length
$T1_{bl}$	ms	Longitudinal blood relaxation time
$T2_{bl}$	ms	Transversal blood relaxation time
$T1_{ex}$	ms	Longitudinal extravascular relaxation time
$T2_{ex}$	ms	Transversal extravascular relaxation time
$T_{bl \rightarrow ex}$	ms	Blood water transfer time
PS	ml/g/min	Permeability surface area product

Tab. 2: Liste der verwendeten Parameter

Perfusionsbildgebung des menschlichen Gehirns in hoher Auflösung bei ultra-kurzer Echozeit mit einer neuartigen EPI-Variante

Stefan Hetzer , Cambridge

Die hohe Attraktivität der Bildgebung mittels kernmagnetischer Resonanz (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) geht von der Vielfalt an Kontrastierungsmöglichkeiten aus, in welcher sich die zahlreichen Parameter widerspiegeln, die das NMR-Signal beeinflussen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem bildgebenden Verfahren, das die Perfusion des menschlichen Gehirns abbildet und quantifiziert. Ein raffiniertes Blutversorgungssystem sichert den Stoffwechsel der lebenswichtigen Neuronennetzwerke, die von einem feinen Kapillarnetz durchzogen sind. Den Blutfluss durch dieses Kapillarnetz, bezogen auf die Masse des Hirngewebes, bezeichnet man als cerebrale Perfusion. Zahlreiche neurologische Erkrankungen, beispielsweise die Alzheimer´sche Krankheit, gehen in den betroffenen Arealen mit einer Veränderung der Durchblutung einher. Aber nicht nur für die Diagnostik ist die exakte Bestimmung der Perfusion von großem Interesse. Da neuronale Aktivität an eine Steigerung des Blutflusses gekoppelt ist, lassen sich über die Messung der Perfusionsänderung in entsprechenden Verhaltensexperimenten auch funktionelle Netzwerke im Gehirn lokalisieren.

Das Blutwasser als endogenen Tracer nutzend, macht die nicht-invasive ASL-Methode (Arterial Spin Labeling) komfortable Perfusionsmessungen möglich, indem das Blut durch Einstrahlung eines resonanten Hochfrequenz-Feldes in die hirnversorgenden Arterien magnetisch markiert wird. Fließt das markierte Blut in das Hirngewebe der Bildaufnahmeschicht, so ändert sich aufgrund des Austauschs von Blutwasser und Gewebewasser die Magnetisierung des Gewebes. Aus der resultierenden Signaländerung lässt sich die Perfusion quantifizieren. Funktionelle ASL-Experimente erlauben in Konkurrenz zum BOLD-(Blood Oxygination Level Dependend-) Verfahren [1] zwar eine präzisere Lokalisation und Quantifizierung neuronaler Aktivität [2], allerdings wird die Detektion Stimulus-induzierter ASL-Signaländerungen erschwert durch die ihnen mit entgegengesetztem Vorzeichen überlagerten Signaländerungen des BOLD-Effekts [3], dessen Dynamik ebenfalls durch die vaskuläre Regulation des Blutflusses dominiert ist. Eine effektive Unterdrückung des BOLD-Effekts, welcher auf der Kopplung des Oxygenierungsgrades venösen Blutes und seiner paramagnetischen Eigenschaften basiert, ist nur durch Minimierung des Einflusses transversaler Relaxationsprozesse auf den Bildkontrast möglich.

Die 1977 von Mansfield [4] eingeführte Echo-Planar-Bildgebung (EPI) zählt zu den schnellsten und effizientesten NMR-Bildgebungsverfahren und erlaubt die Abtastung dynamischer Prozesse mit bis zu 20 Bildern pro Sekunde. Die Detektion kleiner Signaländerungen, die beispielsweise einer ASL-Perfusionsmessung zugrunde liegen, erfolgt üblicherweise mittels des EPI-Verfahrens durch Mittelung vieler Bilder in entsprechend langen repetitiven Messreihen. Allerdings ist das EPI-Verfahren auf niedrige räumliche Auflösungen beschränkt, da sich die Zeit zwischen der Anregung des Spinsystems und der Detektion des maximalen NMR-Signals mit der eingestellten Matrixgröße

erhöht. Relaxationsprozesse während dieser so genannten Echozeit (*TE*) führen bei hohen Matrixgrößen zu einer drastischen Reduktion des NMR-Signals im Zentrum des so genannten *k*-Raums (Fourier-Raum, in dem die Datenakquisition erfolgt), aus welchem sich schließlich nur Bilder mit unzureichendem Signal-Rausch-Verhältnisses (*SNR*) rekonstruieren lassen.

Der vorliegenden Arbeit zentral ist eine neuartige schnelle NMR-Bildgebungsmethode, die im Gegensatz zum konventionellen EPI-Verfahren nahezu unabhängig von der Bildauflösung äußerst kurze Echozeiten ermöglicht, ohne die maximale Bildwiederholrate im Vergleich zu EPI signifikant zu reduzieren. Die erzielten Resultate lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die mit dieser Arbeit eingeführte, folgend DEPICTING („Double-shot Echo-Planar Imaging with Center-out Trajectories and Intrinsic NaviGation") genannte Bildgebungs-Sequenz erlaubt unabhängig von der Matrixgröße sehr kurze effektive Echozeiten von weniger als 2 ms. Hierzu erfolgt die Akquisition des NMR-Signals mit dieser segmentierten EPI-Variante durch zwei sich entlang einer Linie durch das *k*-Raumzentrum überlappende Trajektorien, die sich in entgegengesetzte Phasenkodierrichtung entwickeln [5].

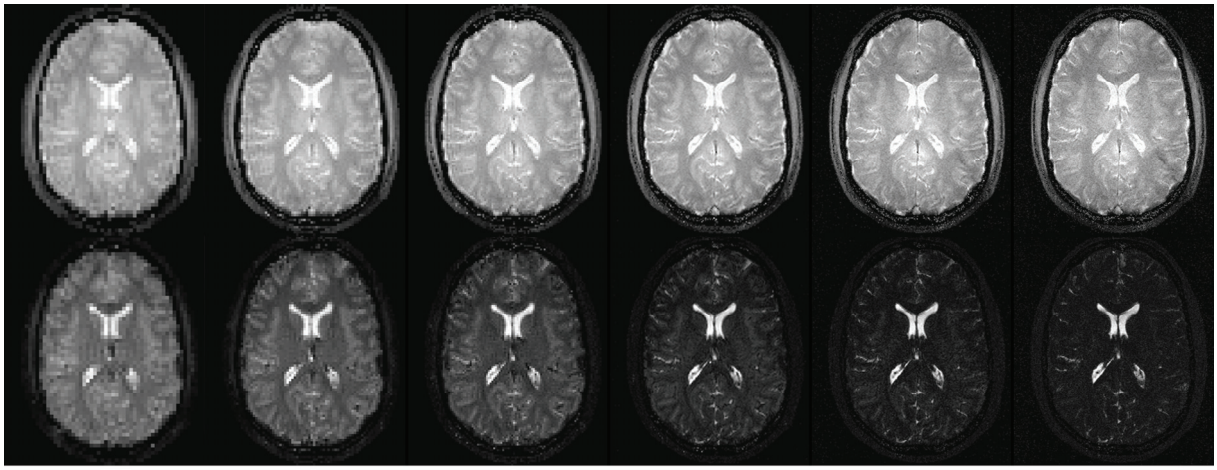
2. DEPICTING erlaubt nahezu die gleiche Bildwiederholrate wie konventionelles EPI durch Implementierung einer Doppelanregungs-Strategie, in der ein 45°- bzw. 90°-Anregungspuls vor der Aufnahme des ersten bzw. zweiten Segments die gleiche transversale Magnetisierung erzeugen, da beide Segmente unmittelbar nacheinander akquiriert werden und somit für Hirngewebe der Einfluss longitudinaler Relaxation zwischen beiden Anregungspulsen vernachlässigbar klein ist.

3. Um über ein weites Spektrum an Bildauflösungen und Echozeiten die robuste Rekonstruktion hochwertiger Bilder sicherzustellen, erfolgte mit Hilfe einer separaten Referenzmessung die Korrektur von Phasenfehlern der NMR-Rohdaten, die sich aus instrumentellen Imperfektionen während der Datenaufnahme ergeben. Potentielle Phasen- und Intensitätsdiskontinuitäten zwischen beiden Segmenten, die sich aus einer imperfekten Doppelanregung ergeben, wurden robust mit Hilfe der intrinsischen Navigatorlinien der DEPICTING-Sequenz korrigiert. Im Anschluss an die Intersegment-Korrektur lassen sich die beiden überlappenden Navigatorlinien durch Mittelung zu einer neuen zentralen Linie mit verbessertem Signal-Rausch-Verhältnis in dem kombinierten *k*-Raum vereinen, aus welchem schließlich das Bild rekonstruiert wird.

4. Theoretische Untersuchungen zeigen, dass das physikalische Auflösungsvermögen der DEPICTING-Methode um einen Faktor $\sqrt{3} \approx 1{,}73$ größer ist als für das konkurrierende konventionelle EPI-Verfahren, wovon insbesondere die Abbildung feiner Strukturen mit kurzen Relaxationszeiten profitiert. Durch Inhomogenität des externen Magnetfelds $\mathbf{B}_0$ induzierte Phasenfehler werden mit Hilfe der Multifrequenz-Rekonstruktionstechnik im *k*-Raum korrigiert, um auch in Gebieten mit starken B_0-Inhomogenitäten von der scharfen Point-Spread-Funktion der DEPICTING-Sequenz profitieren zu können. So zeigen hochaufgelöste *in vivo* mit DEPICTING aufgenommene Bilder exzellente anatomische Korrespondenz zu konventioneller Gradientenecho-Bildgebung, die sich bei ähnlicher Bildqualität nur mit deutlich reduzierter zeitlicher Effizienz akquirieren lässt.

5. Aufgrund der mit DEPICTING insbesondere bei hohen Matrixgrößen drastisch reduzierten Echozeit eignet sich die Methode im Gegensatz zum konventionellen EPI für die schnelle Abbildung feiner anatomischer Strukturen mit sehr hohem Signal-Rausch-Verhältnis. So erlaubte

DEPICTING die dynamische Aufnahme hochwertiger Bilder mit Protonenkontrast *in vivo* selbst in ungewöhnlich hoher Schichtauflösung von 0,6 × 0,6 mm² bei einem Voxelvolumen von 0,72 µl (siehe Abbildung 1). Über einen weiten Bereich an Schichtauflösungen gelang für weiße und graue Hirnsubstanz bei 3 Tesla die Verifikation des prognostizierten Signalgewinns, der exponentiell mit der transversalen Relaxationszeit des untersuchten Gewebetyps wächst. Exemplarisch für eine moderate Auflösung von 1 × 1 mm² betrug der Signalgewinn 600% in weißer Hirnsubstanz. Der gemessene *SNR*-Gewinn ist drastisch höher in Regionen mit starken lokalen Feldverzerrungen, weil bei sehr kurzer Echozeit nur eine minimale Dephasierung der Spins in Schichtrichtung möglich ist.



3,0 × 3,0 mm²	2,0 × 2,0 mm²	1,5 × 1,5 mm²	1,0 × 1,0 mm²	0,8 × 0,8 mm²	0,6 × 0,6 mm²
18 µl	8,0 µl	4,5 µl	2,0 µl	1,3 µl	0,72 µl

Abbildung 1: *Vergleich der mit DEPICTING (obere Reihe) und mit konventionellem EPI (untere Reihe) bei minimaler Echozeit erreichbaren Bildqualität für verschiedene Schichtauflösungen von 3,0 × 3,0 mm² bis zu 0,6 × 0,6 mm² in einer exemplarischen Schicht durch das Hirn des Autors dieser Arbeit. Die entsprechenden Voxelvolumina und maximal erreichbaren Bildwiederholraten reichen von 18 µl bis zu 0,72 µl bzw. von 12 Hz bis 3 Hz (Bruker 3T, Birdcage-Spule).*

6. Funktionelle BOLD-Experimente mit einem Voxelvolumen von 1,5 × 1,5 × 3,0 mm³ im Regime kurzer Echozeiten zwischen 2 ms und 25 ms demonstrieren einerseits die hohe Sensitivität der DEPICTING-Sequenz zur Detektion kleiner Stimulus-induzierter Signaländerungen und andererseits ihr Potential, den BOLD-Effekt effizient zu unterdrücken. Bei der mit DEPICTING erreichbaren sehr kurzen Echozeit von 2 ms ist der BOLD-Effekt deutlich reduziert mit Ausnahme von Regionen mit hohen Latenzen [6], die sich in hoher Auflösung eindeutig als größere Venen identifizieren ließen, welche die Gebiete neuronaler Aktivität dränieren.

7. Untersuchungen zur Zeitreihenstabilität zeigen bei einer Schichtauflösung von 1,5 × 1,5 mm², dass eine Verkürzung der Echozeit von 25 ms auf 2 ms zu einer Reduktion temporaler Signalfluktuationen um 40% führt, die sich aus dem *SNR*-Gewinn bei der sehr kurzen Echozeit erklären lassen in Kombination mit der Unterdrückung physiologischen Rauschens wegen der deutlich reduzierten BOLD-Sensitivität.

8. In einem ASL-Experiment mit separater Labelspule [7] ermöglichte die exzellente Zeitreihenstabilität der DEPICTING-Sequenz (TE = 2,6 ms) bei ungewöhnlich hoher Bildauflösung mit isotropen Voxeln (1,5 × 1,5 × 1,5 mm³) eine deutlich verlässlichere Quantifizierung der Perfusion des menschlichen Gehirns als eine optimierte EPI-Sequenz (TE = 40 ms). Die mit DEPICTING erstellte Perfusionskarte zeichnet innerhalb physiologisch vernünftiger Grenzen deutlich die feinen

cortikalen Strukturen der grauen Hirnsubstanz nach und enthielt doppelt so viele Voxel mit signifikanter ASL-Signaländerung wie die Single-Shot-EPI-Sequenz, deren lange Echozeit insbesondere in Gewebesorten mit kurzen Relaxationszeiten (wie den Basalganglien) zu massiven Signalverlusten und folglich zu hohen statistischen Fehlern der quantifizierten CBF-Werte führte.

9. Die DEPICTING-Sequenz machte in einem funktionellen ASL-Experiment mit atypisch kleinem Voxelvolumen von 1,5 × 1,5 × 3,0 mm^3 eine verlässliche Quantifizierung von Stimulus-induzierten CBF-Änderungen möglich, da bei der kurzen Echozeit von 2 ms in der grauen Hirnsubstanz eine nahezu vollständige Unterdrückung des BOLD-Kontrasts gelang, der den subtilen negativen ASL-Signaländerungen destruktiv überlagert ist (siehe Abbildung 2). Der um 50 bis 150 ml/min/100g steigende cerebrale Blutfluss zeigte sich präzise in der grauen Hirnsubstanz lokalisiert im Gegensatz zum BOLD-Kontrast, der sich außerdem in dränierenden Venen weit entfernt von der tatsächlich aktiven grauen Hirnsubstanz ausprägte.

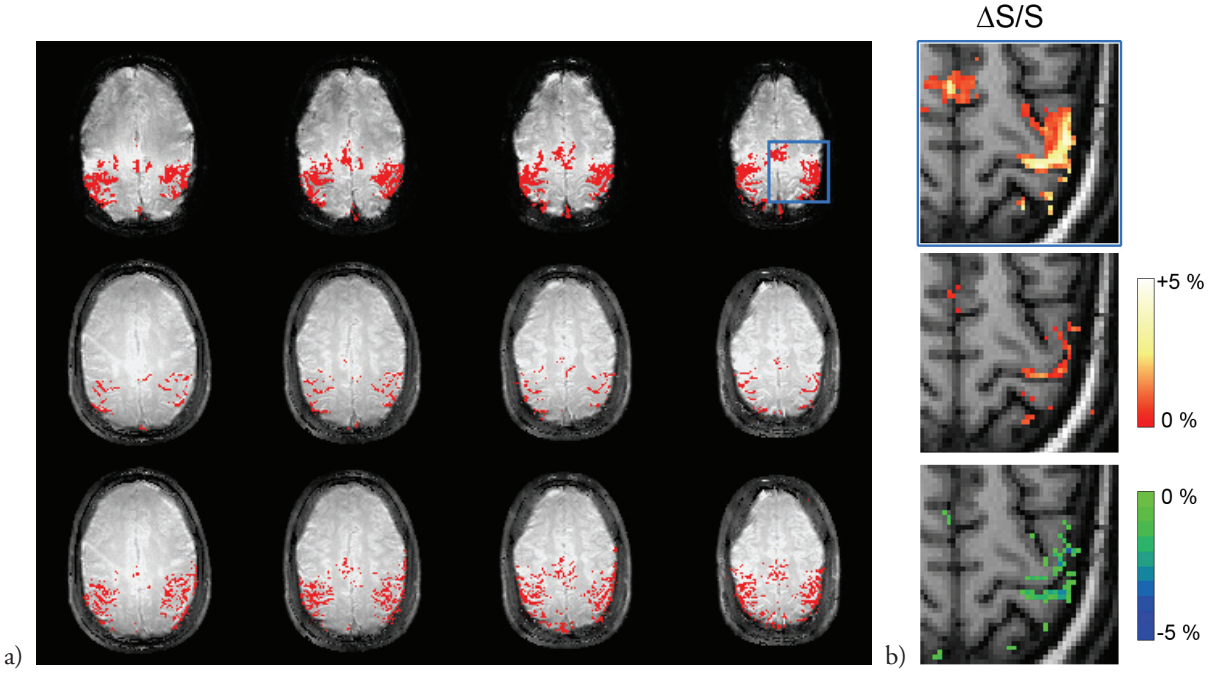


Abbildung 2: ***a)*** *Für Fingerbewegungen typische BOLD-fMRI Aktivierungsmuster im motorischen Cortex (|P| < 0,05) bei TE = 30 ms (oben). Im funktionellen Perfusions-Experiment bei TE = 2 ms ist das BOLD-Signal wie erwartet nur in den sich mäanderartig abzeichnenden großen Venen nicht ausreichend unterdrückt (Mitte). Im übrigen Gebiet des motorischen Cortex sind ausgedehnte Aktivierungsherde mit Perfusions-fMRI detektierbar.* ***b)*** *Ein Ausschnitt (blaues Quadrat) mit entsprechenden funktionellen Signaländerungen (|P| < 0,001), projiziert auf eine MDEFT-Aufnahme. Der BOLD-Effekt führt zu einer Signalerhöhung bei Aktivierung, die bei TE = 2 ms außerhalb von Venen deutlich reduziert ist (Mitte), so dass in der grauen Hirnsubstanz die negative Signaländerung des Perfusionskontrasts detektierbar ist (unten).*

Künftige Anwendungsgebiete der DEPICTING-Methode reichen weit hinaus über die effiziente Kartierung der Perfusion mit der nicht-invasiven ASL-Methode oder dem DSC-Verfahren [8], das eine Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels in den Blutkreislauf erfordert. Alternative fMRI-Kontrastmechanismen, die beispielsweise subtile Änderungen der Diffusion detektieren, werden sowohl von der hervorragenden Signalstabilität als auch von der signifikanten Unterdrückung des BOLD-Kontrasts mit DEPICTING profitieren. Auch in der anatomischen Diffusionsbildgebung wird DEPICTING Anwendung finden. Insbesondere die Abbildung von

Gewebetypen mit kurzen Relaxationszeiten profitiert von dem deutlichen Signalgewinn bei kurzer Echozeit. Da sich die transversalen Relaxationsprozesse mit B_0 beschleunigen, besitzt DEPICTING prinzipiell im Vergleich zu konkurrierenden EPI-Varianten ideale Eigenschaften einer äußerst kurzen Echozeit in Verbindung mit hohem physikalischem Auflösungsvermögen, um den mit hohen Feldstärken einhergehenden *SNR*-Gewinn in vollem Umfang ausschöpfen zu können. Moderne Kernspintomographen stellen zur Detektion des NMR-Signals Multikanal-Empfangsspulen zur Verfügung, die sich durch unkomplizierte Adaption der DEPICTING-Methode für eine beschleunigte Bildaufnahme mittels Parallelbildgebung nutzen lassen. Auch die Bildgebung von Kernen geringer Häufigkeit bzw. sehr kurzen Relaxationszeiten in Hirngewebe, wie ^{31}P, ^{23}Na oder ^{17}O, wird sowohl von dem Sensitivitätsgewinn bei kurzer Echozeit als auch von der scharfen Point-Spread-Funktion der DEPICTING-Sequenz profitieren. Eine auf dieser Dissertation basierende Entwicklung auf dem Gebiet der spektroskopischen Bildgebung nutzt die DEPICTING-Trajektorie zur Ortskodierung dynamisch akquirierter Spektren [9]. Der auf diese Weise im Vergleich zu konkurrierenden Verfahren bei sehr kurzer Echozeit erzielte *SNR*-Gewinn gewährt bei kurzer Messzeit Einblicke in den Metabolismus des Gehirns und birgt das Potential, in funktionellen Studien die an erhöhte neuronale Aktivität gekoppelten Konzentrationsänderungen von für die Hirnfunktion essentiellen Metaboliten zu kartieren.

Literatur

[1] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**: 9868-9872 (1990).

[2] Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* **40**: 383-396 (1998).

[3] Mildner T, Zysset S, Trampel R, Driesel W, Möller HE. Towards quantification of blood-flow changes during cognitive task activation using perfusion-based fMRI. *Neuroimage* **27**: 919-926 (2005).

[4] Mansfield P. Multi-planar image-formation using NMR spin echoes. *J Phys C: Solid State Phys* **10**: L55-L58 (1977).

[5] Hetzer S, Mildner T, Möller HE. A Modified EPI Sequence for High-Resolution Imaging at Ultra-Short Echo Time. *Magn Reson Med* (im Druck).

[6] Hetzer S, Mildner T, Jochimsen TH, Müller K, Schlumm T, Möller HE. Latency and Echo-Time Dependence of the GRE-BOLD Signal in High-Resolution fMRI. In: *Proc. ISMRM* **17:** 1609 (2009).

[7] Hetzer S, Mildner T, Driesel W, Weder M, Möller HE. Shielded dual-loop resonator for arterial spin labeling at the neck. *J Magn Reson Imaging* **29**: 1414-1424 (2009).

[8] Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* **14**: 249-265 (1990).

[9] Labadie C, Hetzer S, Mildner T, Amariei DR, Frécon M, Möller HE. Double-shot center-out echo-planar spectroscopic imaging at 3 Tesla. In: *Proc. ISMRM* **18:** 3759 (2010).

Effect of injected pyruvate dose on metabolism using hyperpolarized ^{13}C

M. Janich[1,2,3], E. Weidl[3], F. Wiesinger[2], M.I. Menzel[2], S.J. Glaser[1], R.F. Schulte[2], M. Schwaiger[3]
[1] Technische Universität München, Department of Chemistry, Munich, Germany, [2] GE Global Research, Imaging Technologies, Munich, Germany, [3] Technische Universität München, Institute for Nuclear Medicine, Munich, Germany.

Introduction: Metabolic imaging with hyperpolarized [1-^{13}C]pyruvate enables the real-time in-vivo observation of metabolism [1]. The typical injected pyruvate dose is a multiple of physiological concentration levels, which may lead to saturation effects in pyruvate metabolism. Under this condition the observed conversion rates between pyruvate and its metabolic products are not only dependent on metabolic activity but also on the injected pyruvate dose. The aim of this study is to investigate the influence of injected pyruvate dose on its cellular uptake and enzymatic conversion in the heart, liver, and kidney of rats. This dose-response study estimates in the healthy rat the lowest dose of hyperpolarized pyruvate that gives good metabolite SNR in various organs. Reducing the amount of injected pyruvate is beneficial for advanced acquisition schemes to avoid a very large difference between signals from pyruvate and its metabolic products. Furthermore, preventing saturation of metabolite concentrations can simplify metabolic modeling.

Methods: [1-^{13}C]pyruvic acid doped with Dotarem and trityl radical OX063 was hyperpolarized with dynamic nuclear polarization using a HyperSense DNP (Oxford Instruments, Oxford, UK), and subsequently dissolved in a buffer solution [2]. This solution had physiological pH and temperature, and liquid state polarization levels of 22-34 %. A volume of 5 mL/kg rat mass was injected with 0.17 mL/s into the tail vein of male Wistar rats (~390 g), which were anesthetized with isofluorane at 2 % in oxygen. Animal experiments were approved by the local governmental agency. In this study 15 rats were examined. 5 rats received two injections with a concentration of either 20 / 40 / 80 mM of hyperpolarized ^{13}C pyruvate.
FID signals were acquired on a GE Signa HDx 3 T scanner of 5.4 mm thick slices through the heart, liver, and kidneys using a dual-tuned (^{13}C-^{1}H) quadrature coil [3]. Excitation with a 5° flip angle was triggered to breathing, giving a repetition time TR ≈ 1 s. The signal intensity from each metabolite in the spectrum at each point in time was determined using linear least-squares fitting [4]. The resulting signal time curves were integrated over 93 s and normalized to the integrated pyruvate signals, in order to get *relative concentrations*, which are independent of polarization level and injected bolus.

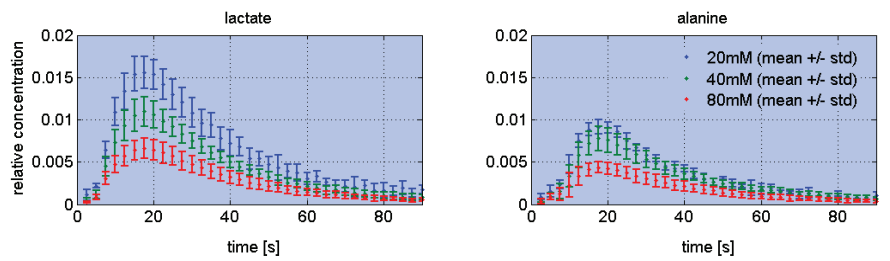


Fig. 1: Time-dependent concentrations of lactate and alanine, relative to pyruvate, in the kidney for injections of different hyperpolarized 13C pyruvate doses. The signals increase with the arrival of the injected pyruvate bolus and conversion to lactate and alanine, and they decrease with T1 decay and the reduction of the hyperpolarized state with each excitation pulse.

Results: In the kidney, a significantly larger relative concentration of metabolic products was observed for 20 mM compared to 40 mM, and 40 mM vs. 80 mM (Figs. 1 and 2). This suggests saturation for all metabolites in the kidney. For alanine in the heart and for all metabolites in the liver, no significant difference is observed between 20 and 40 mM injections, however a difference is found between 40 and 80 mM (Fig. 2). This is an indication for a dose dependency above 40 mM.

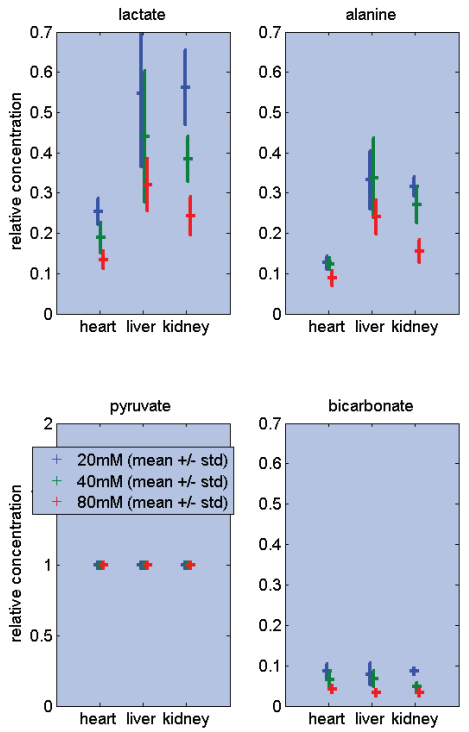


Fig. 2: Relative metabolite concentrations, integrated over time, in slices through the heart, liver, and kidneys.

Discussion and Conclusions: In a previous study the influence of injected pyruvate dose on cardiac metabolism was examined with 3 mL/kg injections of 20 mM - 80 mM pyruvate concentrations [5]. We examined this effect in slices through the heart, liver, and kidneys with 5 mL/kg injections of 20 / 40 / 80 mM concentrations. Saturation of pyruvate conversion to lactate and bicarbonate in the heart was confirmed, and it was also observed in liver and kidney. In this study larger pyruvate masses were injected. With the largest dose a significant dependency of conversion to alanine on injected pyruvate concentration was recognized in all slices. This indicates that cellular uptake and enzymatic conversion of pyruvate is limited, which causes saturation effects for all metabolic products.

References: [1] Golman K et al. PNAS 103:11270 (2006); [2] Ardenkjaer-Larsen et al. PNAS 100:10158 (2003); [3] Derby K et al. JMR 86:645 (1990); [4] Reeder SB et al. JMRI 26:1145 (2007); [5] Schroeder MA et al. MRM 61:1007 (2009).
Acknowledgement: This work was partly funded by BMBF MobiTUM grant # 01EZ0827.

^{23}Na MRI of in vivo Kidney: SNR Benefits of a Radial Sequence

R. Kalayciyan[1], F. Wetterling[1], Seama Ansar[2], Marc Fatar[2], L.R. Schad[1]

[1]Computer Assisted Clinical Medicine, University of Heidelberg, Mannheim, Germany
[2]Department of Neurology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Introduction:

There is growing interest in and evidence for the use of local Tissue Sodium Concentration (TSC) levels as biomarkers for tissue viability and integrity in stroke [1] and tumor [2]. However, the SNR in ^{23}Na Magnetic Resonance Microscopy (^{23}Na-MRM) images is low due to the ^{23}Na-nuclei's low in vivo concentration, low gyromagnetic ratio, fast signal decay, and the required small voxel sizes (< 4 µl) in the rat. The aim of this study was to adapt a 3D ultrashort echo times (UTE) sequence for the purpose of quantifying the TSC in the rat kidney and to elucidate the benefits of the UTE over the commonly used gradient-echo (GRE) sequence [3, 4] for ^{23}Na-MRI.

Methods:

A home-built ^{23}Na transceiver surface coil was used in conjunction with a custom built ^{1}H transceiver volume resonator for phantom tests and imaging of the kidney. Sequences were tested on a concentration phantom containing gels of various NaCl and agarose concentrations (40-160 mM, and 0-5% resp.). The 3DUTE sequence, implemented in ParaVision 5.1beta (Bruker BioSpin GmbH, Ettlingen, Germany) is a radial FID readout technique which samples k-space in radial projections starting from the k-space center [5]. The advantages of the 3DUTE sequence were compared to a standard 3DGRE sequence which suffers from longer TE due to the refocused read-out gradient and the belated sampling of the k-space centre. Attention had to be paid to the trajectory measurement for the 3DUTE sequence in order to compensate for the gradient imperfections. For this purpose k-space trajectories were measured using a spherical homogeneous phantom before the experiments [6]. The following identical sequence parameters were used for the purpose of a fair comparison of the two sequences: 1mm^3 voxel size, 13 min acquisition time, 10 kHz bandwidth, 0.1ms rf pulse length, 50° flip angle, and 20 ms TR.

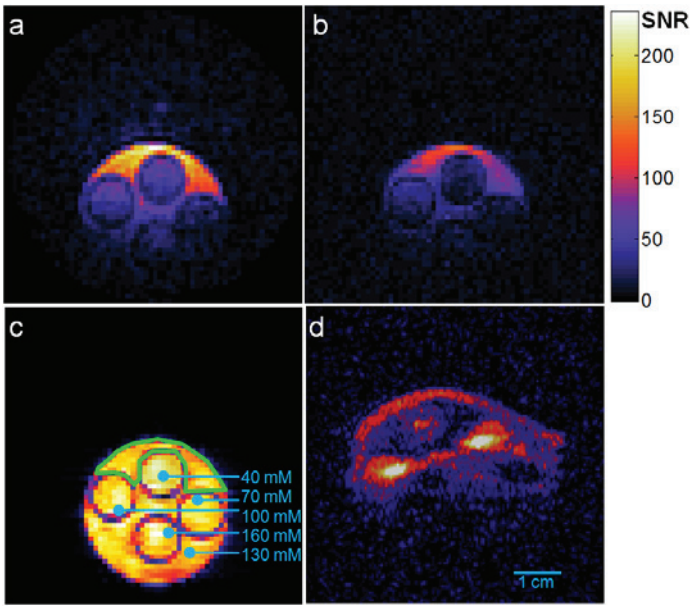


Fig. 1: SNR-maps of **a)** ^{23}Na-3DUTE (TE=60µs), and **b)** ^{23}Na-3DGRE (TE=3.16ms) at concentration phantom with FOV=6.4cm^3. **c)** The ^{1}H-3DGRE reference image with marked ROI for SNR analysis, and **d)** the 3DGRE image of the rat kidneys.

Results:

The SNR-maps for 3DUTE and 3DGRE are shown in Fig. 1a and 1b, respectively. The achieved SNR was measured to be higher in near proximity to the surface coil than in deeper sample regions. The B_1-homogeneity achieved with the ^{1}H volume resonator can be seen in Fig. 1c. The SNR in identical regions-of-interest (ROI) in the concentration phantom (green outline in Fig. 1c) was measured to be *153 ± 32* for the 3DUTE and *85 ± 21* for the 3DGRE sequence. Fig. 1d shows a representative image of the rat kidneys acquired with identical 3DGRE sequence parameters. The corticomedullary ^{23}Na gradient directing from the cortex to the medulla is well recognizable.

Discussion:

The SNR comparison for ^{23}Na images acquired with 3DUTE sequence outperformed the 3DGRE sequence by factor two. The SNR benefit mainly results from the lower TE achieved with 3DUTE (0.06 ms) compared to 3DGRE (3.16 ms), where longer TE limits signal loss due to T_2^*-relaxtion. Although the presented ^{23}Na images in this study were corrupted by the inherent B_1- and sensitivity profile of the surface coil TSC quantification will be possible with the adapted 3DUTE sequence, when a dual rf resonator system is used [7]. For the first time, the UTE sequence was used to measure ^{23}Na MR images of the rat's kidneys. The quantification TSC in future studies is expected to deliver novel insights about the ^{23}Na homeostasis in diseased kidneys.

References:

[1] Wetterling et al., Proc. ISMRM 18, p.4500 (2010); [2] Ouwerkerk et al., Breast Cancer Res Treat. 106 (2007); [3] Maril et al., Kidney Int. 65(3):927-35 (2004); [4] Atthe et al., Am J Physiol Renal Physiol 297 (2009); [5] J. Rahmer et al., MRM 55:1075-1082 (2006); [6] Zhang et al., MRM;39 (1998); [7] Wetterling et al., Proc. ISMRM, p.1506 (2010).

Entwicklung einer doppelresonanten 1H/19F-Spule zur Stoffmengen-Quantifizierung mittels Magnetresonanzspektroskopie bei 9,4T

Volkert Roeloffs[1], Friedrich Wetterling[1], Stefan Kirsch[1], Charalambos Tsagogiorgas[2], Lothar Schad[1]

[1]Computerunterstützte Klinische Medizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg
[2]Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

Einleitung: Ziel dieser Arbeit war es, eine Methode zur Quantifizierung von Perfluorohexyloktan (F_6H_8) in extrahierten Rattenorganen an einem 9,4T MRT System zu entwickeln. Perfluorohexyloktan gehört zur Gruppe der semifluorierten Alkane und bietet eine Vielzahl an diagnostischen und therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten (z.B. gezielte Medikamentengabe). Allerdings erfordert die geringe 19F-Konzentration im Gewebe bzw. im Medikament ein dediziertes Resonatorsystem, um das SNR und die B1-Homogenität zu maximieren.

Methoden: Für die Messung an Mikroröhrchen (Typ Eppendorf) wurde eine doppelresonante 1H/19F-Solenoidspule (3 Windungen, 22 mm Durchmesser) entwickelt. Das erzielte SNR und die Güte der entwickelten Spule wurde mit einer kommerziellen Spule verglichen. Des Weiteren wurde eine Glaskapillare (ca. 1,5 mm Durchmesser, 20 mm Länge) mit 100mmol/l Trifluoroethanol gefüllt und als Referenzstandard verwendet, der es ermöglicht, Proben kontaminationsfrei und mit stets gleicher Referenzmenge zu vermessen. Die Quantifizierungsgenauigkeit wurde an einer Reihe bekannter Konzentrationen über ein Interval von drei Größenordnungen vermessen (0,1 mmol/l bis 100 mmol/l). Die essentiellen Adjustments für die 19F-Spektroskopie wurden über den 1H-Kanal vorgenommen. Die 19F-Spektroskopieparameter waren: 200ms TR, 0.05ms Pulslänge, 10min TA. Die relative Stoffmenge wurde aus dem Peakverhältnis TFE zu F_6H_8 (isolierter Peak) berechnet.

Ergebnisse: Wie aus Abbildung 1 ersichtlich wird, ist die entwickelte Spule der kommerziellen in Profilhomogenität (9% Standardabweichung gegenüber 56%) und im mittleren SNR (152 gegenüber 80) überlegen. Die aufgenommene Kalibrationskurve (Abbildung 2) ist stark linear (R^2 = 0,9903); für die kleinsten Stoffmengen wächst der Quantisierungsfehler bis auf 16%. Die entwickelte NMR Quantifizierungsmethode ist jedoch zumindest für Stoffmengen oberhalb von 100 nmol sehr gut geeignet.

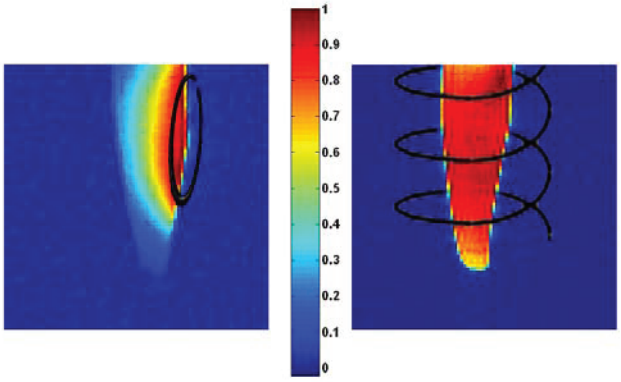


Abbildung 1: normierte 1H MR Bilder aufgenommen mit kommerzieller Oberflächenspule (links) und entwickelter Solenoidspule (rechts).

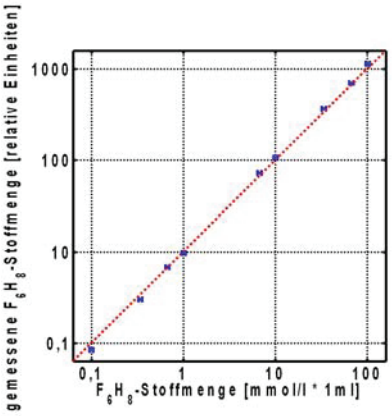


Abbildung 2: gemessene Stoffmenge (normiert) als Funktion der tatsächlichen Stoffmenge.

Diskussion: Die konsequente Entwicklung der Spule im Hinblick auf Feldhomogenität erlaubte eine Quantisierung über einen Bereich von drei Größenordungen. Die molare Masse von F_6H_8 beträgt 404 g/mol [1], so dass die untere Quantisierungsgrenze von 0,1 mmol/l einem Wert von 40,4 µg/ml entspricht. Andere Quantifizierungsmethoden erreichen wesentlich höhere Genauigkeiten, aber aufgrund der nicht-invasiven Methode der NMR wäre z.B. eine Zeitverlaufsstudie zur F_6H_8-Anreicherung in der tierischen Leber möglich. Erste Messungen an extrahierten Organen (Ratte) ergaben, dass die Zielmengen F_6H_8 im Bereich von 1 – 10 mmol liegen, also prinzipiell detektierbar wären.

Literatur: [1] TSAGOGIORGAS, C. ; KREBS, J. ; PUKELSHEIM, M. ; BECK, G. ; YARD, B. ; THEISINGER, B. ; QUINTEL, M. ; LUECKE, T.: Semifluorinated alkanes - A new class of excipients suitable for pulmonary drug delivery. In: European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics In Press, Corrected Proof (2010)

^{19}F-MRI using Hyperpolarized Substrates and Field Cycling

Thomas Trantzschel[1], Ute Bommerich[2], Johannes Bernarding[1]

[1]Dept. Of Biometrics and Medical Informatics, [2]Leibniz-Institute for Neurobiology, Magdeburg

Introduction

Standard MRI contrast agents usually contain paramagnetic substances such as gadolinium complexes. Therefore, the image intensity is modified passively by decreased relaxation times. Another approach is the development of active contrast agents that generate the signal by themselves. To acquire a background-free signal, MR-sensitive nuclei apart from protons can be used assumed that the biological abundance is very low. As the MR-sensitivity is reduced proportional to γ^3 as compared to ^{1}H-experiments the high sensitivity of ^{19}F (83% of ^{1}H) and the marginal abundance (4µM) in body tissues qualifies fluorinated substrates as one of the major candidates as reporter molecules for MRI and MRS investigations. Additionally, many pharmaceuticals contain ^{19}F allowing to monitor their pharmacokinetics and metabolism as well as to depict anatomy and physiology [1] However, due to the limited in vivo substrate concentration and the resulting small spin densities ^{19}F signals often remain weak. Increasing the signal-to-noise ratio (SNR) using higher B_0 fields has almost reached technical limits. Here, hyperpolarization techniques provide alternative ways for signal enhancement apart from thermal polarization. We applied the ParaHydrogen Induced Polarization method (PHIP) [2] and transferred spin polarization from para-hydrogen to ^{19}F.[3] The efficiency of the polarization transfer was improved by field cycling (FC) procedure [4] leading to ^{19}F MRI with reliable SNR.

Theory & Methods

One technique to create non-Boltzmann hyperpolarization is the PHIP [2]. Parahydrogen represents the nuclear singlet state of H_2 with an antisymmetric spin configuration. As this spin isomer is transferred into an AX spin system only spin states with corresponding symmetry are populated provided that spin correlation is conserved during this process. This process is initialized by a homogeneous hydrogenation of an unsaturated substrate using an appropriate catalyst. The achieved selective population of product states causes a strong deviation from Boltzmann statistics and leads to enhanced anti-phase signal patterns in the NMR spectrum. This generated hyperpolarization can also be transferred to other NMR active nuclei in the same substrate such as other ^{1}H or to hetero nuclei such as ^{13}C or ^{19}F [3].

We choose 3-fluorostyrene because a considerable signal enhancement was already reported [3]. Pressurized (p = 3 bar) *in situ* parahydrogenation of 3-fluorophenylacetylene (1.5 mmol) dissolved in 2.5 ml acetone-d6 introduces the hyperpolarization into the hydrogenation product (fig. 1). Reaction is driven by shaking for 10 s followed by spectra or image detection after delay of 10 seconds with or without FC. FC is realized by a sudden drop from the initial field (earth field) to a very low field (0.7 µT) followed by an adiabatic re-magnetization step. Data were acquired at 4.7 T (Bruker BioSpec 47/20) with a Tx/Rx coil (Doty Scientific). Spectra were detected after 90° excitation (sinc-shaped pulse, B W 24.4 kHz); Images with FLASH (FA 5°, TR/TE 10/3.8 ms, 1.25x1.25x15 mm ^{3}, 10 averages).

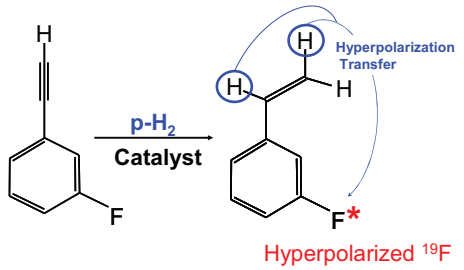


Fig. 1: Hydrogenation reaction to hyperpolarized product and polarization transfer to ^{19}F.

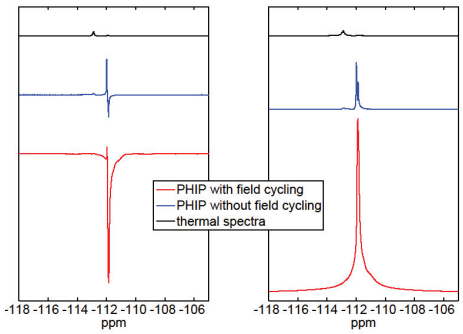


Fig. 2: Signal enhancement by PHIP an FC. Left: absorption; right: magnitude.

Results

Figure 2 shows the effect of FC in comparison to the standard PHIP-experiment. The PHIP spectrum of the product (blue) shows antiphase patterns and a signal enhancement of about 24. The spectrum obtained with field cycling (fig. 2, red), shows an enhancement of 61 clearly demonstrating the benefit of FC. After hydrogenation the population of the eigenstates is determined by the scalar couplings of the spin-system. At 0.7 µT the transferred protons and the examined ^{19}F nucleus become strongly coupled and thus hyperpolarization can be transferred more efficient. Due to the additional enhancement and the inphase resonances, faster imaging with sufficient SNR is feasible (fig. 3).

Discussion & Conclusion

The smaller enhancement factors compared to [3] result from wider stray field of the animal scanner, which is passed before detection. Therefore, the parahydrogenation partly continues under higher field conditions leading to more PASADENA-like signal patterns and reduced enhancement factors. Additional the use of coil-adapted larger probe volumes leads to decreased reaction rates. Nevertheless, the improvement due to FC is clearly demonstrated within this consistent series. Altogether the MR-images and spectra prove that new highly-sensitive contrast agents and biomarkers based on ^{19}F can be generated via PHIP.

References

[1] Bachert P, Progr Nucl Magn Res Spec, 1998, 33, 1-56. [2] Bowers CR, Weitekamp D, 1986, Phys Rev Lett. 57, 2645; Natterer J, Bargon J, 1997, Prog Nucl Mag Res. Sp. 31, 293-315. [3] Kuhn LT, Bommerich U, Bargon J, 2006, J Phys Chem. A 110, 3521-3526; Golman K et al., 2001, Magn Reson Med. 46, 1-5. [4] Johannesson H, Axelsson O, Karlsson M, 2004, C R Pysique 5 315-324.

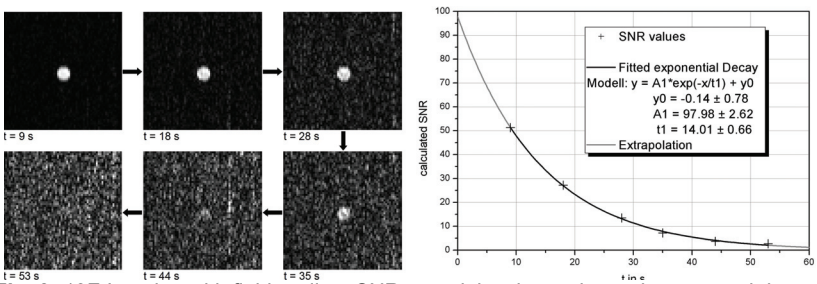


Fig. 3: 19F-Imaging with field cycling: SNR over delay time t shows the temporal decay of hyperpolarization with an exponential character.

MRI Thermometry Based on Encapsulated Hyperpolarized Xenon

Franz Schilling*[a,b,c], Leif Schröder[a,d], Krishnan K. Palaniappan[a], Sina Zapf[b], David E. Wemmer[a], and Alexander Pines*[a]

A new approach to MRI thermometry using encapsulated hyperpolarized xenon is demonstrated. The method is based on the temperature dependent chemical shift of hyperpolarized xenon in a cryptophane-A cage. This shift is linear with a slope of 0.29 ppm/˚C which is perceptibly higher than the shift of the proton resonance frequency of water (ca. 0.01 ppm/˚C) that is currently used for MRI thermometry. Using spectroscopic imaging techniques, we collected temperature maps of a phantom sample that could discriminate by direct NMR detection between temperature differences of 0.1 ˚C at a sensor concentration of 150 µM. Alternatively, the xenon-in-cage chemical shift was determined by indirect detection using saturation transfer techniques (Hyper-CEST) that allow detection of nanomolar agent concentrations. Thermometry based on hyperpolarized xenon sensors improves the accuracy of currently available MRI thermometry methods, potentially giving rise to biomedical applications of biosensors functionalized for binding to specific target molecules.

Introduction

Noninvasive, accurate and spatially resolved temperature measurement in the human body is a desirable technology for many biomedical applications, including the monitoring of hyperthermic treatment of cancer and the detection of vulnerable atherosclerotic plaques.[1-5] The advantages of magnetic resonance imaging (MRI), including its noninvasiveness and the ability to image in any scan orientation with good spatial and temporal resolution, make it a promising candidate for temperature imaging.[6] Many magnetic resonance parameters that are inherently temperature sensitive have been studied including the proton resonance frequency (PRF), the diffusion coefficient (D), transverse and longitudinal relaxation times (T_1 and T_2) and temperature sensitive contrast agents.[7] The accuracy of conventional thermometry methods like PRF is limited due to low sensitivity and susceptibility artifacts.[5] While such techniques provide useful relative temperature measurements, absolute temperature information is advantageous for biomedical observation. MRI thermometry therefore remains a " … greatly anticipated technology for in vivo applications".[6] An approach to such absolute temperature measurements has been provided by the measurement of intermolecular zero-quantum coherences in vivo, a technique that works well in the presence of abundant fat and water protons.[8]

In this work we introduce xenon sensors as a temperature contrast agent for MRI thermometry to gain both high accuracy and sensitivity.[9] With xenon, high sensitivity can be achieved by hyperpolarization through spin exchange optical pumping that increases the equilibrium net spin polarization by three to four orders of magnitude.[10,11] The sensor used for this work consists of three major components: a cryptophane-A cage for hosting the xenon atom, a linker, and a peptide for sufficient water solubility (See Methods and supplementary fig. 1).[12,13,14]. Such sensors can also serve as biosensors when functionalized with a targeting group.[9]

In a sensor solution containing xenon, the noble gas equilibrates between a bound and unbound state with the cryptophane cage. The cage-bound lifetime is ~ 40 ms in water at room temperature, the longitudinal relaxation time constant T_1 is ~ 66 s in water at 9.4 T, and the frequency difference between the xenon-in-cage peak and xenon-in-water peak is more than 120 ppm.[9,15] Hence, the exchange of xenon between solution and the sensor is fast on the relaxation timescale and slow on the chemical shift timescale, which makes it suitable for hyperpolarized xenon chemical exchange saturation transfer (Hyper-CEST).[16]

The chemical shift of xenon in the cryptophane cages is also influenced by temperature, increasing linearly at a rate of 0.1 to 0.3 ppm/K.[14,17,18] The temperature dependence arises from both the increase in conformational flexibility of the cage molecule and the increase in location accessible by xenon in the cage at higher temperatures. Consequently, changes in the average deformation of the xenon electron cloud can induce changes in the average chemical shift. At higher temperatures, xenon is able to interact with higher potential energy areas of the cage, which are less shielded. The linear temperature dependence has been confirmed by theoretical models, calculating the shielding surface for a xenon atom in a cryptophane-A cage and simulating temperature effects by Monte-Carlo methods.[19]

[a] *F. Schilling, Dr. L. Schröder, K. K. Palaniappan, Prof. D. E. Wemmer, Prof. A. Pines*
Lawrence Berkeley National Laboratory
Materials Sciences Division
Berkeley CA 94720 (USA)
Fax: (+1) 510-666-3768
E-mail: fschilling@tum.de
pines@berkeley.edu

[b] *F. Schilling, S. Zapf*
University of Würzburg
Experimental Physics 5
97074 Würzburg (Germany)

[c] *F. Schilling (current address)*
Technical University München
Department of Chemistry and Zentralinstitut für Medizintechnik
85748 Garching (Germany)

[d] *Dr. L. Schröder (current address)*
Campus Berlin-Buch
Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie
13125 Berlin (Germany)

Results and Discussion

Calibration

The chemical shift difference between the xenon sensor δ_1(xenon-in-cage) and the xenon-in-water peak δ_2(xenon-in-water) was determined between 25 ˚C and 45 ˚C in steps of 2 ˚C. All peaks were fitted with Lorentzian lineshapes. The absolute errors of the individual peak positions are less than 0.05 ppm. Linear regression gives a linear temperature response with a high correlation coefficient, R = 0.9997, and a slope of 0.29 ppm/°C (see Fig.1 a). The sample temperature was set with the spectrometer hardware (see Methods).

$$\delta_2[ppm] - \delta_1[ppm] = -0.29\,ppm/^\circ C \cdot T[^\circ C] + 138.57\,ppm$$

Equation 1

This calibration equation was used for all following temperature images. The reference peak to quantify once the chemical shift scale is the xenon-in-gas peak at 25 °C referenced to 0 ppm. The accuracy of temperature measurements with this method are not affected by drifts of the B_0 field since the method relies on a difference measurement between two peaks. Different solvent compositions would give different chemical shift differences $\Delta\delta = \delta_2 - \delta_1$ which has to be considered in chemical environments different from water, e.g. for lipid environments particularly important for in-vivo applications. Changes in pH did not influence the chemical shift xenon encaged in our particular construct.

The cryptophane-A complex characterized in this work has a relatively high temperature dependence. Recently, 12 different cryptophane complexes dissolved in 1,1,2,2-tetrachloroethane-d_2 were examined with regard to their temperature dependence of the chemical shift.[22] These cryptophane cages were sorted in 4 different groups according to their temperature dependence (ca. 0.084 ppm/°C to 0.3 ppm/°C).

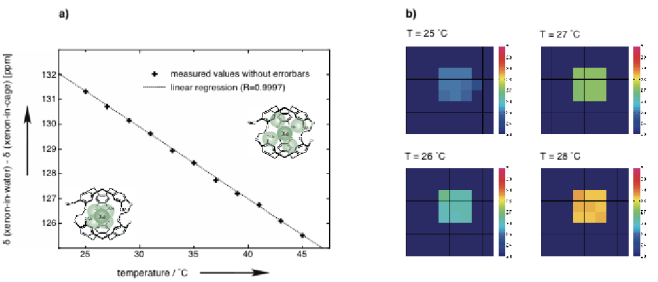


Figure 1. Temperature calibration. **a)** The relationship between the temperature and the difference in chemical shift between xenon-in-cage and xenon-in-water at a sensor concentration of 150 µM. With increasing temperature, the peak difference shifts downfield with a slope of 0.29 ppm/°C. This phenomenon arises from xenon atoms sampling a larger volume inside the cages, as indicated in the figure. At each temperature, the peaks were fitted with a Lorentzian curve based on a least squares algorithm. Absolute errors of the peak positions are smaller than 0.05 ppm (and therefore too small to be displayed). **b)** Maps showing the detected temperature of a 5 mm NMR tube containing a 150 µM sensor solution at homogeneous temperatures. The sample was bubbled with hyperpolarized xenon gas for 10 s, after which a 3 s wait time was applied before acquisition. As the temperature was increased from 25 °C to 28 °C in steps of 1 °C, CSI images were taken with one scan and an acquisition time of 4 min 48 s. The temperature was only calculated for voxels that showed an integrated peak height twice that of noise.

Direct temperature imaging

The goal of temperature-imaging based on hyperpolarized encapsulated xenon is to spatially detect the chemical shift of the xenon-in-cage peak relative to a reference peak that insignificantly changes its chemical shift with temperature, e.g. the xenon-in-water peak (shifts with 0.03 ppm/K).[20] Chemical shift imaging is a method that maps spectral information, providing a way to display changes in chemical shift with respect to each location in an object or subject of interest.[23] In this way, the xenon-in-cage chemical shift is detected directly in each voxel and can be related to the mean temperature of each voxel. Images at four different constant temperatures, between 25 ˚C and 28 ˚C in steps of 1 °C, were collected in a 5 mm probe containing a 150 µM sensor solution (see Fig. 1 b).

In a follow-up experiment with the same experimental parameters, the set temperature was increased by 0.1 °C per step, in a series ranging from 26.0 °C to 26.5 °C (see supplementary fig. 3). Even though a temperature difference of 0.1 ˚C is at the limit of the accuracy of the spectrometer's variable temperature unit, this slight increase could be detected. The total acquisition time for each of these 4 x 4 CSI temperature images was 4 min 48 s. This time scale might be sufficient for observational studies of hyperthermic heating procedures or cooling processes with high temperature accuracy.

Temperature imaging based on encapsulated hyperpolarized xenon sensors was also demonstrated in a more demanding setup: a temperature gradient phantom was built to allow the formation of a linear temperature gradient emanating from inside the inner compartment (see Methods and supplementary Fig. 2). Hyperpolarized xenon gas was dissolved in water by bubbling through microcapillaries in the inner compartment of the temperature gradient phantom.[24] Even though the temperature gradient did not reach a state of thermal equilibrium, due to the bubbling in the inner compartment, it was still detectable. The solution was bubbled for 10 s followed by a 5 s wait time allowing the bubbles to disperse before each acquisition. After allowing 5 s, for the effect of the gradient, the temperature distribution was detected in a thermal image (see Fig. 2).

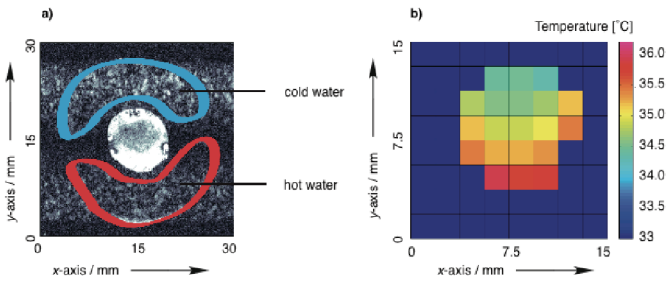


Figure 2: Detection of a temperature gradient. a) Gradient echo image of the temperature gradient phantom with continuous flow of hot or cold water in the surrounding compartments. The image matrix is 256 x 256, a 5 mm slice was selected, and the image was acquired with 4 scans during flow. b) Temperature map of the inner compartment of the temperature gradient phantom. The image was collected with 32 scans and a total acquisition time of 2 h 10 min. Signal averaging was necessary since the SNR of xenon-in-cage was too low to detect with a single scan. The FOV is 15 mm x 15 mm, the image matrix size is 4 x 4 and extended to 8 x 8 after zero filling. The range of the gradient was found to be 2 °C as confirmed by independent optical thermometry (T1™ Temperature Sensor, Neoptix Inc., Canada).

Indirect temperature imaging

Some applications might require relatively low concentrations, in which case the reduced sensitivity for direct detection of the cage peak can be overcome by indirect detection with Hyper-CEST. This method provides a large increase in sensitivity, allowing the detection of low µM to nM concentrations. Functionalized biosensors have been detected at concentrations of 10 nM, a sensitivity gain of 4000-fold compared to direct detection.[20,21] With this technique, temperature imaging becomes possible at very low concentrations of the sensor. Such thermometry via indirect detection of the xenon-in-cage chemical shift can be achieved through selective saturation with low bandwidth continuous wave (cw) pulses at different offset frequencies, swept in a range including the xenon-in-cage center frequency. Each saturation offset gives a characteristic saturation effect, with a maximum saturation effect when the saturation offset is tuned exactly to the xenon-in-cage center frequency. This type of acquisition creates an array of different residual longitudinal (z) magnetization, and therefore is termed a z-spectrum. Temperature imaging can be achieved through narrow bandwidth saturation pulses at different offset frequencies, stepped through the xenon-in-cage frequency range. A saturation pulse with a cw pulse shape with the lowest possible power setting, corresponding to B_1 = 0.58 µT, results in an effective pulse bandwidth of 18 Hz. This bandwidth was determined experimentally by saturating at different offsets around the xenon-in-water peak. Fitting a Lorentzian to the acquired z-spectrum yields the effective bandwidth of the saturation pulse. This pulse was applied for a saturation time, t_{sat}, of 1 s.

Next, indirect temperature imaging was demonstrated using a setup with two 10 mm NMR tubes that were both refreshed continuously by hyperpolarized xenon gas (see Methods and Fig. 3 c). Each tube was held at a constant temperature by running water through external tubings at 22 ˚C and 35 ˚C respectively (like a heating/cooling jacket). Fig. 3 a) and Fig. 3 b) show a xenon spectrum of the complete sample volume after 128 scans. Both phantoms contained 150 µM concentrated sensor solution. Two xenon-in-cage peaks appear, each related to a different temperature in the sample volume. With this setup, a series of CSI images for different saturation offsets was taken. For each voxel, the offset with maximum saturation effect can be identified and related to a mean temperature of this voxel. This way, a full temperature map of the field of view can be created (see Fig. 3 d), clearly identifying a hot and a cold tube. The step size for the offset sweep (0.3 ppm) corresponds to a temperature accuracy of 1 °C. However, decreasing the frequency step size or the effective saturation bandwidth can improve temperature accuracy. In both cases, the number of acquisitions is increased in order to scan the same temperature range.

Since the acquisition time for a 4 x 4 classical CSI matrix with selective saturation is about 5 min, the acquisition of a z-spectrum with 10 different offsets takes 50 min, which is too long for most thermometry applications. In principal, a long chemical shift imaging acquisition scheme with full FID readout is not necessary for indirect temperature detection, since the chemical shift of the cage is determined by the minimum in a z-spectrum. Therefore, a fast imaging sequence using a low-flip angle FLASH acquisition can speed up indirectly detected temperature images and would allow for a higher spatial and temporal resolution (implementation of this method is currently in progress; for consistency, we only compare CSI results in this paper).

CSI imaging sequences can be made much faster; if the signal-to-noise ratio (SNR) of the observed peaks is sufficiently high, further increases in the temporal resolution are possible. Given the fact that the polarization of xenon was only 2.6 % and no isotopically enriched xenon was used, under optimum conditions (polarization of ~ 50 % and isotopically enriched xenon) the SNR can be increased by up to two orders of magnitude. In this case, FLASH-based or EPI-based fast CSI sequences could substantially decrease the acquisition time, making direct imaging both a fast and accurate MRI thermometry method.[23]

Nevertheless, there are still challenges for in vivo studies: Xenon has to be delivered to areas of interest in the body either by uptake through the lungs or injection of carrier solutions into the blood. Accumulation of the cryptophane in the area of interest in the body can be achieved by functionalizing the cage to bind to a specific target.[16] In the case of xenon biosensors, the accumulation of the cryptophane in the body and the delivery of xenon for imaging can be separated in time. Beyond the continuous xenon administration, the sensor needs to accumulate in the area of interest at high enough concentrations over the course of an experiment. Unlike other contrast agents, xenon crosses the blood-brain barrier.

Conclusions

In this work, we demonstrate a new MRI thermometry method based on encapsulated hyperpolarized xenon, facilitating the detection of temperature changes of 0.1 °C. Temperature mapping using the xenon sensors offers high temperature accuracy and absolute temperature detection at low (150 µM, direct imaging) and ultralow agent concentrations (10 nM, indirect imaging). Taken together, encapsulated hyperpolarized xenon is a promising probe for accurate MRI thermometry, with a bright outlook for improved sensitivity and accuracy.

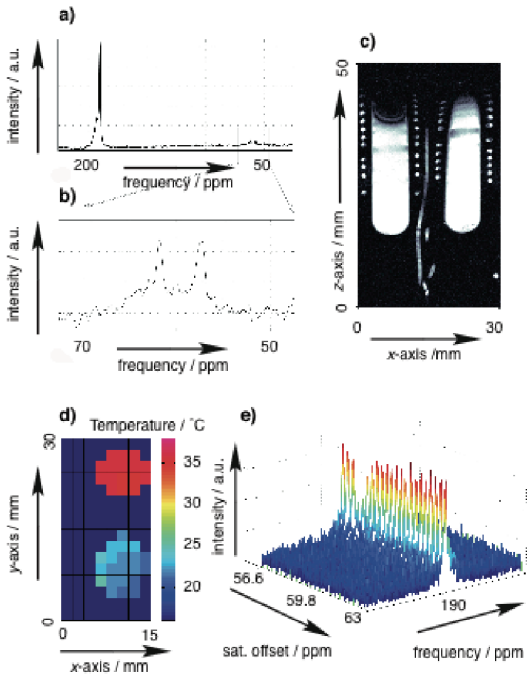


Figure 3: Indirect temperature detection using Hyper-CEST. **a)** Unlocalized xenon spectrum of a 150 µM sensor solution taken with 128 scans. The intense xenon-in-water peak is set as a chemical shift reference at 189.4 ppm and split due to poor field homogeneity, while two cage peaks related to two different sample temperatures are visible around 60 ppm. **b)** A zoomed view of the xenon-in-cage peaks. . **c)** Coronal ^{1}H gradient echo image with a 1 mm slice thickness showing the two glass tubes filled with sensor solution. 1/8 inch tubing is wrapped around the glass phantoms with continuous water flow to hold phantoms at 22˚C or 35˚C respectively. **d)** Temperature map, created by determining the offset with maximum saturation which identifies the chemical shift of xenon-in-cage. **e)** As an example, the z-spectrum of the center voxel (see Fig. 3 d) of the cold tube is shown. The saturation offset was swept over a range of 6.5 ppm with a step size for the offset of 0.3 ppm. The CSI datasets were taken with a 30 mm x 15 mm field of view and a 8 x 4 matrix (zero-filled to 16 x 8) in a transverse direction and 50 mm slice thickness. A cw saturation pulse with B_1 = 0.58 µT was applied for 5 s at each saturation offset. All CSI images were combined to create a z-spectrum for each voxel in the image matrix.

Experimental Section

Sensor construct

All chemical reagents were of analytical grade, obtained from commercial suppliers, and used without further purification unless otherwise noted. Reversed-phase HPLC was performed using a Rainin Instruments Dynamax SD-200 system equipped with a Varian UV-Vis detector (model 345) and a Microsorb C18 analytical column (4.6 x 250 mm) at a flow rate of 1 mL/min, a semipreparative column (10 x 250 mm) at a flow rate of 4 mL/min, or a preparative column (21.4 x 250 mm) at a flow rate of 20 mL/min. HPLC samples were filtered with a Pall Life Sciences Acrodisc CR 13 mm syringe filter equipped with a 0.2 µm PTFE membrane prior to injection.

The sensor (see supplementary Figure 1) was synthesized by first preparing the water solubilizing tetrapeptide, Lys-Glu-Glu-Glu-Glu, on Wang resin (100-200 mesh) using standard Fmoc solid-phase peptide synthesis (SPPS) with Nα-Fmoc protected amino acids, N,N-diisopropylethylamine, and HOBT/HBTU ester activation in N,N-dimethylformamide (DMF). A 5 fold excess of amino acid was used for the coupling steps, which involved gentle rotation for 1-2 h. Fmoc removal was achieved with 20% piperidine in DMF (1 x 20 min). Next, the linker was installed using N-Fmoc-6-aminohexanoic acid and the same SPPS conditions as above. Finally, the peptide was capped at the N-terminus using a 2.5 fold excess of the cryptophane-A acid cage and the same SPPS conditions as above. The sensor was cleaved for 2.5 h using trifluoroacetic acid:water:triisopropylsilane (95:2.5:2.5) and precipitated with methyl tert-butyl ether. The crude product was purified by reversed-phase HPLC using a C18 column. ESI-HRMS: Calc. for $C_{87}H_{104}N_7O_{28}$ (M-H):1694.69, found 1694.43.

Temperature gradient phantom

The temperature gradient phantom consists of an inner glass tube (10 mm inner diameter) which is fused to an outer glass tube (30 mm outer diameter). The inner volume is flanked on each side by equivalent compartments that can be filled with water through tube connectors on the top and the bottom (see supplementary Fig. 3). Hot tap water (~ 42 °C) was flowed through one of the compartments while the other is connected to cold tap water (~ 18 °C), leading to a temperature gradient in the inner compartment. The inner glass tube has a Chem-Thread (Chemglass Life Science, NJ, USA) connector on the top that enables xenon dissolution by a capillary insert. The inner tube was tested at pressures up to 85 psi.

"Double-bubble" phantom

The "double-bubble" phantom consists of two 10 mm NMR tubes that can both be bubbled with xenon through capillary inserts. Bubbling of xenon is stopped before acquisition of the NMR signal by a triggered valve. Each glass tube was wrapped with 1/8 inch Teflon tubing which was connected to a water loop of either hot or cold water, leading to a stable temperature of each of the glass tubes.

Xenon MRI Experiments

All datasets were collected on a 7.05 T NMR Varian Unity Inova spectrometer (Varian, Palo Alto, CA) equipped with a gradient coil assembly (Resonance Research Inc., Billerica, MA) for imaging experiments. Probes with two resonance circuits, tunable to both the xenon and proton Larmor frequency (Varian, Palo Alto, CA), were used to excite and detect the xenon NMR signal. The sample bore diameters of the probes are 5 mm and 30 mm. The 5 mm probe has a closed bore, whereas the 30 mm probe is open to the bottom allowing easy feedthrough of tubing for the temperature gradient phantom. The 5 mm probe has a variable temperature unit (VT), which allows regulation of the sample temperature by controlled airflow around the sample. The temperature is read out via a thermocouple. The VT has an accuracy of ± 0.1 ˚C in the temperature range used. To generate hyperpolarized xenon, a commercial polarizer was used (XenoSpin, Amersham Health, Durham, NC). A gas mixture of 2 % natural isotope abundance xenon (Airgas, Inc.) 88 % helium, 10 % nitrogen flowed through the optical cell with its flow monitored by a mass-flowmeter. The diode laser with 50 W cw output is line-narrowed (Brightlock™ Ultra-100™, QPC Lasers Inc., Sylmar, CA, USA) with a center frequency adjustable by diode temperature to match the rubidium D_1 transition at 794.8 nm. With a flow rate of 0.4 SLM, polarization levels of typically 2-4 % were achieved.

Acknowledgements

This work was supported by the Director, Office of Science, Office of Basic Energy Sciences, Materials Sciences and Engineering Division, of the U.S. Department of Energy under Contract No. DE-AC02-05CH11231. F. S. acknowledges support from Studienstiftung des deutschen Volkes. L.S. acknowledges support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft through Emmy Noether Fellowships (SCHR 995/1-1 and SCHR 995/2-1) and by the European Research Council through Starting Grant BiosensorImaging under ERC Grant Agreement No. 242710. F.S. thanks Prof. Peter M. Jakob for scientific support. We would like to thank Prof. Matthew B. Francis for helpful discussions on sensor construction.

Keywords: (thermometry · imaging agents · xenon · NMR spectroscopy · sensors)

[1] B. Quesson J. A. de Zwart, C.T.W. Moonen, *J. Magn. Reson. Imaging,* **2000**, *12*, 525-533.

[2] A. Jordan, P. Wust, H. Fähling, W. John, A. Hinz, R. Felix, *Int. J. Hyperthermia,* **1993**, *9*, 51-68.

[3] W. Wlodarczyk, M. Hentschel, P.Wust, R. Noeske, N. Hosten, H. Rinneberg, R. Felix, *Phys. Med. Biol.,* **1999**, *44*, 607-624.

[4] W. Casscells, B. Hathorn, M. David, T. Krabach, W. Vaughn, H. McAllister, G. Bearman, J. Willerson, *Lancet,* **1996**, *347(9013)*, 1447-1449.

[5] S. Zhang, C. R. Malloy, A. D. Sherry,*J. Am. Chem. Soc.,* **2005**, *127(50)*, 17572-17573.

[6] V. Rieke, K.B. Pauly, J. Magn. Reson. Imaging, **2008**, *27(2)*, 376-390.

[7] G. A. Webb, *Annual Reports on NMR Spectroscopy,* **2002**.

[8] G. Galiana, R. T. Branca, E. R. Jenista, W. S. Warren, *Science,* **2008**, *322*, 421.

[9] M. M. Spence, S. M. Rubin, I. E. Dimitrov, E. J. Ruiz, D. E. Wemmer, A. Pines, S. Q. Yaol, F. Tian, P. G. Schultz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **2001**, *98(19)*, 10654-10657.

[10] B. M. Goodson, Concepts Magn. Reson., **1999**, *11(4)*.

[11] B. M. Goodson, *J. Magn. Reson.,* **2002**, *155(2)*, 157-216.

[12] P. Berthault, G. Huber, H. Desvaux, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectr.,* **2008**, *55(1)*, 35-60.

[13] K. Bartik, M. Luhmer, J.P. Dutasta, A. Collet, J. Reisse, *J. Am. Chem. Soc.,* **1998**, *120*, 784-791.

[14] T. Brotin, J. Dutasta, *Chem. Rev.,* **2009**, *109*, 88-130.

[15] A. Bifone, Y. – Q. Song, R. Seydoux, R. Taylor, B. Goodson, T. Pietrass, T. Budinger, G. Navon, A. Pines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **1996**, *93*, 12932-12936.

[16] L. Schröder, T. Lowery, C. Hilty, D. E. Wemmer, A. Pines, *Science,* **2006**, *314(5798)*, 446-449.

[17] M. M. Spence, E. J. Ruiz, S. M. Rubin, T. J. Lowery, N. Winssinger, P. G. Schultz, D. E. Wemmer, A. Pines., *J. Am. Chem. Soc.,* **2004**, *126*, 15287-15294.

[18] T. J. Lowery, S. Garcia, L. Chavez, E. J. Ruiz, T. Wu, T. Brotin, J.-P. Dutasta, D. S. King, P. G. Schultz, A. Pines, D. E. Wemmer, *ChemBioChem,* **2006**, *7(1)*, 65-73.
[19] D. Sears and C. Jameson, *J. Chem. Phys.,* **2003**, *119*, 12231-12244.
[20] L. Schröder, T. Meldrum, M. Smith, T. J. Lowery, D. E. Wemmer, A. Pines, *Phys. Rev. Lett.,* **2008**, *100*, 257603.
[21] L. Schröder, L. Chavez, T. Meldrum, M. Smith, T. J. Lowery, D. E. Wemmer, A. Pines, *Angew. Chem.,* **2008**, *120*, 4388-4392; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4316-4320.
[22] G. Huber, L. Beguin, H. Desvaux, T. Brotin, H. A. Fogerty, J.-P. Dutasta, P. Berthault, *The Journal of Physical Chemistry A,* **2008**, *112*, 607-624.
[23] R. Pohmann, M. von Kienlin, A. Haase, *J. Magn. Reson.,* **1997**, *129*, 145-160.
[24] S.-I. Han, S. Garcia, T. J. Lowery, E. J. Ruiz, J. A. Seeley, L. Chavez, D. S. King, D. E. Wemmer, A. Pines, *Anal. Chem.,* **2005**, *77*, 4008-4012.

Regionale und zeitliche Veränderungen der Natriumkonzentration im akuten Schlaganfallgewebe

Friedrich Wetterling[1,2], Lindsay Gallagher[3], I. Mhairi Macrae[3], Sven Junge[4], Andrew J. Fagan[1,5]

[1]School of Physics, Trinity College Dublin, University of Dublin, Ireland

[2]Computer Assisted Clinical Medicine, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Germany

[3] Glasgow Experimental MRI Centre, Faculty of Medicine, University of Glasgow, UK

[4] Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Germany

[5]Centre for Advanced Medical Imaging, St. James's Hospital, Dublin, Ireland

Einleitung:

Die quantitative ^{23}Na Magnet Resonanz Tomografie (qNa-MRT) ist eine nicht-invasive Technik mit der krankheitsspezifische Änderungen der Gewebenatriumkonzentration (GNK) im Gehirn messbar sind [1]. Allerdings ist die Quantifizierung der GNK mit der notwendigen räumlichen und zeitlichen Auflösung durch die geringe GNK(~45mM), das geringe gyromagnetische Verhältnis und den schnellen Signalzerfall erschwert. Das Ziel dieser Arbeit war es ein ^{23}Na MR Resonatorsystem für 7 T zu entwickeln, das das Signal/Rausch Verhältnis (SNR) für die qNa-MRT verbessert, eine MRT Sequenz mit kurzen Echozeiten (TE) zu optimieren, die qNa-MRT Technik an einem existierenden *in vivo* Schlaganfallmodell zu testen und die Daten so aufzubereiten, dass neue Erkenntnisse über die räumlich-zeitliche GNK Veränderungen im Schlaganfallgewebe erziehlt werden können.

Methoden:

Das Design, die Entwicklung und Charakterisierung einer Sende-und Empfangsspule (TXRX) und eines Zweispulensystems bestehend aus einer Sendespule und einer zweiten Empfangsspule (TORO) wurden in der Promotionsarbeit beschrieben. Die entwickelten Resonatoren wurden hinsichtlich des erreichbaren SNRs mit einer kommerziellen, doppelresonanten (^{23}Na/^{1}H) Oberflächenspule (TXRX) verglichen. Im direkten Vergleich wurde mit der optimierten doppelresonanten (^{23}Na/^{1}H) Oberflächenspule (TXRX) eine Verdopplung des SNRs gemessen, wohingegen die ^{1}H Sensitivität unverändert hoch blieb. Des Weiteren konnte mit dem neu entwickelten, doppelresonanten ^{1}H/ ^{23}Na Volumenresonator ein nahezu homogenes Sendemagnetfeld erzeugt werden (5 % B_1-Variationen in spherischem Testvolumen mit 30 mm Durchmesser). Der Volumenresonator erzielte zusammen mit einer ebenfalls

entwickelten ^{23}Na Empfangsspule eine Verdreifachung des gemessenen SNRs in 12 mm Tiefe, was der notwendigen Eindringtiefe für die Gehirnbildgebung an Ratten entspricht. In der zweiten Entwicklungsphase dieser Arbeit wurde eine 2D-radial Sequenz optimiert und die für die Quantifizierung entscheidende Echozeit (TE) auf 853µs verkürzt. Eine spezielle Quantifizierungsmethode wurde für das Zweispulensystem entwickelt und an Phantomen getestet (Abbildung 1). Dabei wurde eine Quantifizierungsgenauigkeit von besser als 10 mM bei 1.2 µl großen Voxeln in 10 min Aufnahmezeit erreicht.

Ergebnisse:

Mit dem entwickelten Spulensystem und der optimierten UTE Sequenz konnten erstmals GNK Karten im lebenden Rattengehirn vor und nach einem Schlaganfall aufgenommen werden (MCAO Model). Dies erlaubte es, die regionalen Veränderungen der GNK bis zu 8 Stunden nach dem Verschluss der mittleren zerebralen Arterie (MCAO) in fünf Tieren zu untersuchen. Dabei war ein deutlicher Anstieg der GNK von ~45 auf ~140mM innerhalb der ersten 8 Stunden nach dem Schlaganfall zu verzeichnen (siehe Abbildung 2). Die GNK blieb hingegen unverändert auf 46 ± 4 mM in der in zwei Tieren durchgeführten Scheinoperation. Zudem konnte eine starke Korrelation zwischen der histologisch und der über die erhöhte GNK bestimmten Schlaganfallgröße gemessen werden. Bemerkenswert war die Variation der Schlaganfallgrößen, die von 120 ± 6 bis 340 ± 17 mm³ reichten. Durch die hohe räumliche und zeitliche Auflösung war es möglich die GNK Zeitverläufe in unterschiedlichen Regionen des Schlaganfalls zu studieren.

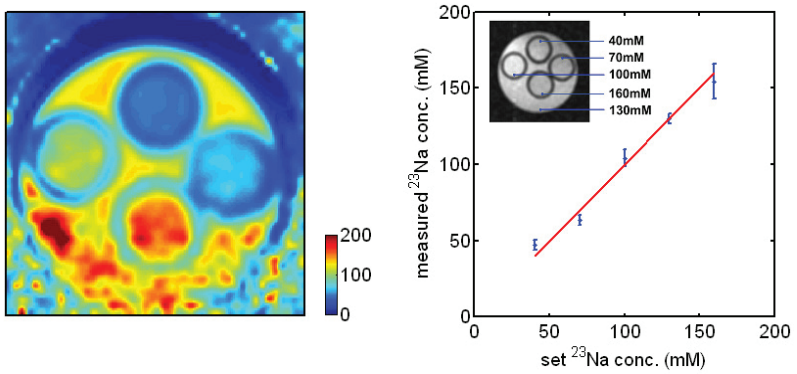


Abbildung 1: (a) ^{23}Na-Konzentrationskarte des Konzentrationsphantoms mit 30 mm Durchmesser. (b) Diagramm der gemessenen ^{23}Na Konzentrationen in Abhängigkeit von der tatsächlichen ^{23}Na Konzentration, welche einen starken linearen Zusammenhang im physiologischen und pathophysiologischen Bereich aufzeigt.

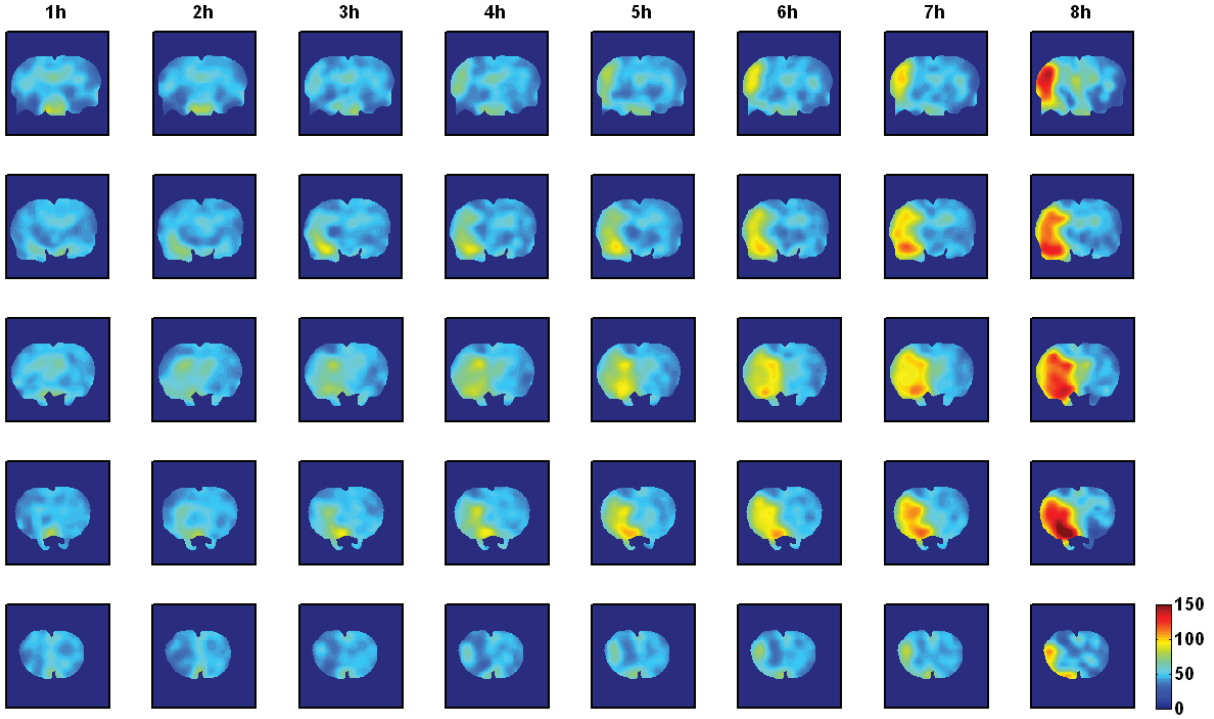


Abbildung 2: Der GNK Zeitverlauf (Farbskale in mM) nach Schlaganfall in fünf coronalen Schichten (Zeilen) über 8 h (Spalten) in einem repräsentativen Gehirn. Ein signifikanter GNK Anstieg ist in der linken Hemisphere zu verzeichnen.

Ein exponentieller GNK Anstieg wurde im subkortikalen Bereich der Schlaganfälle festgestellt, wohingegen die GNK in allen fünf Tieren bis zu 4 h konstant blieb, ehe es zum exponentiellen GNK Anstieg kam. Zur genaueren Analyse der GNK Zeitverläufe in den fünf Versuchstieren wurde ein verzögert-exponentielles Modell an die Daten angepasst, was es erlaubte die Verzögerungszeit und die exponentielle Zeitkonstanten genauer zu untersuchen. Dabei ist die exponentielle Zeitkonstante ein eng verknüpftes Mass für die Rate der GNK Änderung pro Zeiteinheit. Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen den kortikalen (5.7 ± 1.4 h) und subkortikalen (5.5 ± 1.3 h) Zeitkonstanten gemessen warden. Allerdings, variierten die Zeitkonstanten in Abhängigkeit von der Schlaganfallgöße. Sie waren niedriger in kleineren Schlaganfällen (4.5 ± 0.6 h, 157 ± 53 mm^3, n = 2) und höher in großen Schlaganfällem (6.3 ± 1.1 h, 297 ± 40 mm^3, n = 3).

In Abbildung 3 ist der gemittelte GNK Verlauf, der in fünf Tieren in Regionen mit identsichen Verzögerungszeiten gemessen wurde, gezeigt. Die GNK Verläufe sind in den jeweiligen Regionen unterschiedlich und zeigen einen früheren GNK Anstieg im subkortikalen Bereich in allen fünf Tieren. Des Weiteren kann aus der Abbildung die regionale Variabilität der Schlaganfallentwicklung entnommen werden, denn die Größe der gewählten Regionen mit identischer Verzögerungszeit variierte stark zwischen den Tieren.

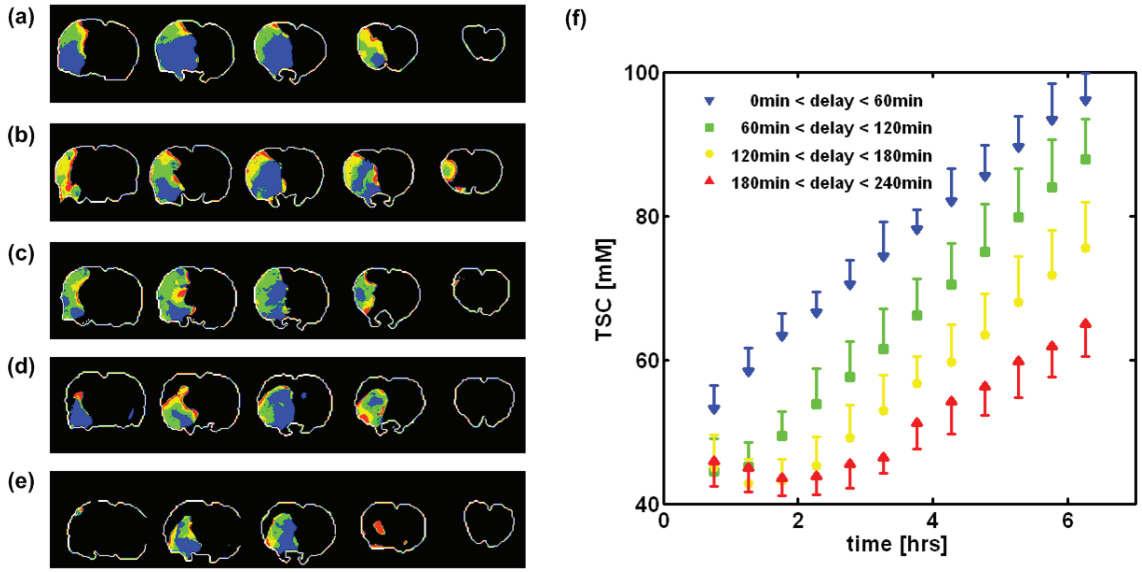


Abbildung 3: Markierte Regionen mit identischer Verzögerungszeit in fünf Schichten der Schlaganfalltiere 1 bis 5 (Zeile a - f). Vier Regionen wurden automatisch auf Basis der Verzögerungszeit ausgewählt, welche von 0 -1 h (blau), 1 -2 h (grün), 2 -3h (gelb) und 3 -4 h (rot) reichten. (f) GNK Zeitverläufe für jede der gewählten Regionen als eine Funktion der Zeit.

Diskussion:

Mit der in dieser Arbeit entwickelten Methode war es erstmals möglich die GNK direkt nach dem Schlaganfall mit ausreichend hoher zeitlicher Auflösung zu messen, sodass ein nicht-linearer Verlauf der GNK im Schlaganfallgewebe festgestellt werden konnte. Im Kerngewebe des Schlaganfalls stieg die GNK sofort an, wohingegen dieser Anstieg in noch lebensfähigem, kortikalem Schlaganfallgewebe bis zu 4 h verzögert war. Bisher ging man von einem linearen GNK Anstieg nach dem Schlaganfall aus [2-4]. Ein verzögert-exponentielles Model wurde zur Analyse der GNK Karten verwendet. Die Analyse der Parameterkarten ergab, dass die zeitliche Rate des GNK Anstieges nicht signifikant zwischen totem und noch lebensfähigem Schlaganfallgewebe variierte, wohingegen ein signifikanter Unterschied in der Verzögerungszeit vor dem GNK Anstieg zu verzeichnen war. Die Abhängigkeit der GNK Antsiegszeit von der Läsionsgröße lässt sich auch anhand anderer Studienergebnisse ableiten, wobei die relative GNK Änderung pro Stunde von 2.4 bis 2.9 %/h im Menschenhirn [5], 5.4 bis 7.2 %/h im Affenhirn [6] und bis zu 20 %/h im Kaninchenhirn [7] reichte. Die in dieser Studie gemessene Zeitkonstante am Rattenhirn, ergab umgerechnet einen GNK Anstieg von 22 ± 4 %/h, der vergleichbar mit dem von Jones et al. gemessenen Wert von 25 ± 5 %/h ist [2].

Zum ersten Mal konnte der bioenergetische Zellfehler in Schlaganfallgewebe gemessen und räumlich-zeitlich aufgelöst werden. Aus den Ergebnissen konnte geschlossen werden,

dass der Anstieg der GNK infarziertes Gewebe kennzeichnet und dass somit GNK als direkter, aber irreversibler Biomarker für Gewebeschäden nach einer Ischämie dienen kann. Die Ergebnisse werden momentan für GNK Studien am Menschen verwendet und liefern wichtige zeitliche Informationen über die GNK Entwicklung im Schlaganfall, die in diesem Maße aufgrund der notwendigen langen Messzeiten am Menschen schwer ableitbar gewesen wären.

Literatur:

[1] K. R. Thulborn, D. Davis, J. Snyder, H. Yonas, and A. Kassam, "Sodium MR imaging of acute and subacute stroke for assessment of tissue viability," *Neuroimaging Clin N Am,* vol. 15, pp. 639-53, xi-xii, Aug 2005.

[2] S. C. Jones, A. Kharlamov, B. Yanovski, D. K. Kim, K. A. Easley, V. E. Yushmanov, S. K. Ziolko, and F. E. Boada, "Stroke onset time using sodium MRI in rat focal cerebral ischemia," *Stroke,* vol. 37, pp. 883-8, Mar 2006.

[3] V. E. Yushmanov, A. Kharlamov, B. Yanovski, G. LaVerde, F. E. Boada, and S. C. Jones, "Inhomogeneous Sodium Accumulation in the Ischemic Core in Rat Focal Cerebral Ischemia by Na-23 MRI," *Journal of Magnetic Resonance Imaging,* vol. 30, pp. 18-24, Jul 2009.

[4] V. E. Yushmanov, B. Yanovski, A. Kharlamov, G. LaVerde, F. E. Boada, and S. C. Jones, "Sodium Mapping in Focal Cerebral Ischemia in the Rat by Quantitative Na-23 MRI," *Journal of Magnetic Resonance Imaging,* vol. 29, pp. 962-966, Apr 2009.

[5] M. S. Hussain, R. W. Stobbe, Y. A. Bhagat, D. Emery, K. S. Butcher, D. Manawadu, N. Rizvi, P. Maheshwari, A. Shuaib, and C. Beaulieu, "Sodium MRI intensity evolves over time in human acute ischemic stroke," *Stroke,* vol. 39, pp. 580-580, Feb 2008.

[6] G. C. LaVerde, "Sodium MRI For Studying Ischemic Tissue In Acute Stroke," *PhD Thesis,* 2006.

[7] R. Bartha, T. Y. Lee, M. J. Hogan, S. Hughes, E. Barberi, N. Rajakumar, and R. S. Menon, "Sodium T2*-weighted MR imaging of acute focal cerebral ischemia in rabbits," *Magn Reson Imaging,* vol. 22, pp. 983-91, Sep 2004.

Adaptive receiver arrays for magnetic resonance imaging

PhD Thesis, ETH Diss. No. 18408, Jurek Nordmeyer-Massner, Institute for Biomedical Engineering, University and ETH Zurich, Switzerland

.

Signal reception in magnetic resonance imaging (MRI) relies mainly on two types of radio-frequency (RF) coils: volume coils [1] and surface coils [2,3]. The main advantage of birdcage coils is their ability to generate highly homogeneous circularly polarized B_1 fields [1]. One disadvantage of these coils is their fixed geometry which does not provide the freedom of adjusting to different sized objects and moreover limits the freedom of positioning the imaging object inside the coil.

In contrast to single volume resonators surface coils enable exploiting the benefits of multiple-channel detection by combining them into arrays of coils covering a larger field-of-view (FOV) with small coils. Recent theoretical and experimental work suggests that to make optimal use of array detection a large number of small surface coils [2,4] should closely surround the imaging volume [5-9]. However, with large coil counts receiver arrays pose further challenges with respect to handling and patient comfort. It is very difficult to achieve high performance, ease of handling, and patient comfort at the same time. For optimal signal-to-noise ratio (SNR) and encoding performance the coil array needs to closely fit the anatomy of interest, which may vary significantly in shape and size for different subjects. To fulfill all these requirements at the same time integrated coil arrays that accommodate to the target anatomy automatically are needed.

Since two coil loops close to each other couple inductively, which can disturb the individual coils' performance, strategies to decouple the coil elements are commonly used. One strategy that works very well for neighboring coil elements is geometric decoupling as shown by Roemer at al. [10].

The second strategy is so-called preamplifier decoupling [10] which works by transforming the input impedances of the preamplifiers such that they present high impedances to the coil elements.

Depending of the type of preamplifier and its input impedance there are a number of different networks that are suited for matching the coil loop to the input of the preamplifier [11]. The choice of the matching network and its components is furthermore governed by the matching strategy that is to be used. Three specific matching strategies are of particular interest. One is preamplifier decoupling as described above. The second is power matching where the matching network transforms the impedance of the coil loop exactly to the input impedance of the preamplifier such that no signal power will be reflected. The third strategy is usually referred to as noise matching. The amount of noise added by the preamplifier usually depends on the source impedance presented to its input and hence can be minimized by proper choice and configuration of the impedance transformation.

There are several sources of noise in involved in an MR experiment. Besides the noise contribution of the sample and the coil loop, the preamplifier adds noise described by its noise figure (NF). The noise contribution of the preamplifier can be minimized without additional hardware by proper choice of the matching network and its components. The source impedance at which the NF is minimal is referred to as the optimal source impedance Z_{opt}, which is usually not equal to the input impedance of the preamplifier. Choosing and adjusting the matching network such that it transforms the impedance of the coil loop to the optimal source impedance Z_{opt} minimizes the NF. Therefore, to minimize the overall SNR degradation noise matching of the preamplifier is crucial.

Overall, these considerations call for detailed knowledge of the dependence of the NF on the source impedance and more generally for detailed knowledge of the noise properties of the preamplifiers used in MR experiments. This is challenging to achieve since common NF measurement technology is only available for frequencies greater than 500 MHz, which is well above the frequencies currently used in clinical MRI. Due to the strong dependence of the NF on frequency these measurement devices cannot serve for accurate NF characterization at MR frequencies.

Jointly these issues form the background and motivation of the present work. Its goal was to explore ways of improving the SNR performance, handling and patient comfort of receiver coil arrays by constructing them in an adaptive fashion and by minimizing the noise contribution of the preamplifiers.

The first chapter covers work related to NF characterization of preamplifiers at frequencies used in nuclear magnetic resonance (NMR) experiments. Developments in recent years have explored several ways to increase the SNR of MRI data, which include reducing the noise contribution of the coil by

using cryogenic probes [12-15] and by increasing the static magnetic field. Both of these methods require extensive and expensive hardware. However, once the signal is received by the coil loop or coil array further noise contributions need to be minimized in order to preserve as much SNR as possible.

The signal received in NMR measurements is rather small. Therefore a number of amplification stages are distributed along the receive chain, each adding a certain amount of noise and thereby degrading the SNR. It has been shown by Friis [16] that the noise contributions of the different stages add up while the relative contribution of each stage scales inversely with the total gain of the previous stages. Hence the first amplification stage, which in case of MRI measurements is usually a preamplifier with a gain of more than 20 dB has the dominant influence. Therefore the NF of this preamplifier needs to be carefully characterized and controlled.

Several methods can be used to measure the NF of a preamplifier or more generally a device under test (DUT). The most commonly used method for measuring the NF is the Y-factor method. It requires two measurements of the output noise power of the DUT while a noise source which is set to two different temperatures is connected to the input. Noise sources based on avalanche diodes are most commonly used. Such noise sources can deliver two well defined noise powers in the so-called hot and cold state to the input of the preamplifier. One disadvantage is that the source impedance changes depending on whether the diode is reverse or forward biased. To overcome this problem an attenuator is inserted between the diode and the output of the noise source, thereby dominating the impedance present at the output. In the cold state the noise power produced by the noise source is equivalent to that of a 50 Ω resistor at room temperature. In the hot state the equivalent noise temperature is much higher and defined by the excess noise ratio (ENR). Together with the Y-factor which is the ratio of the two measured noise powers at the output of the DUT the ENR allows the calculation of the NF of the DUT.

With the described setup the NF of the DUT can only be measured for the source impedance presented by the output of the noise source which is most commonly 50 Ω. In order to measure the NF of the DUT for different complex source impedances presented to the input of the DUT an impedance tuner is needed. Such impedance tuners are not available for frequencies below 500 MHz since they usually rely on transmission line technology that makes them hard to realize at MRI frequencies.

This problem is tackled by inserting networks of lumped elements such as resistors, capacitors and inductors between the noise source and the input of the DUT (Fig.1a). A resistor in series or in parallel with the noise source acts as a noise source itself but does not change its temperature. However, an equivalent noise temperature of the combination of switchable noise source and resistor can be accurately calculated. The resulting corrected ENR value can then be used to determine the NF of the DUT. In general this approach combines a noise source with different temperatures but constant impedance and one of constant temperature but variable impedance to vary both the net impedance and the net temperature in a highly controlled way. In terms of instrumentation the main requirement for this approach is an extensive set of circuit boards with lumped elements (Fig. 1b), which, jointly with the switchable noise source, present different complex source impedances to the preamplifier's input.

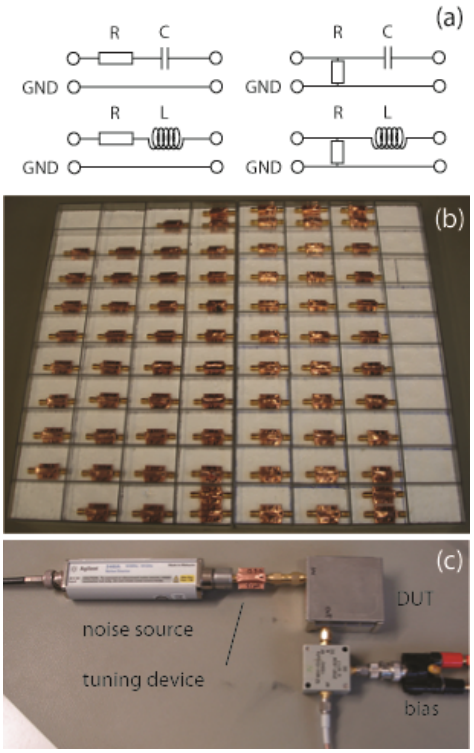


Fig. 1: (a) Schematics of the four different types of tuning devices. (b) Picture of the different tuning devices arranged in a matrix with increasing resistive parts of the source impedance from left to right and increasing reactive parts from negative (capacitors) to positive (inductors) from top to bottom. (c) Picture of the measurement setup with noise source, shielded tuning devices and shielded box containing the preamplifier.

The NF measurements of two different preamplifiers, an integrated preamplifier module optimized for MRI at 3T and a preamplifier module using a standard BF998 MOSFET are validated by testing their consistency with the theoretical description of noise figure behavior [17,18]. According to theory the NF can be modeled as a function of the source impedance and a set of device-specific noise parameters, namely the minimal noise factor F_{min}, the noise correlation resistance R_n and the optimal

source impedance Z_{opt}. It is shown that the noise parameters can be readily determined by fitting the underlying model to a set of measured NF values at different source impedances (Fig. 2). Once the noise parameters are known they permit calculating the NF for any source impedance.

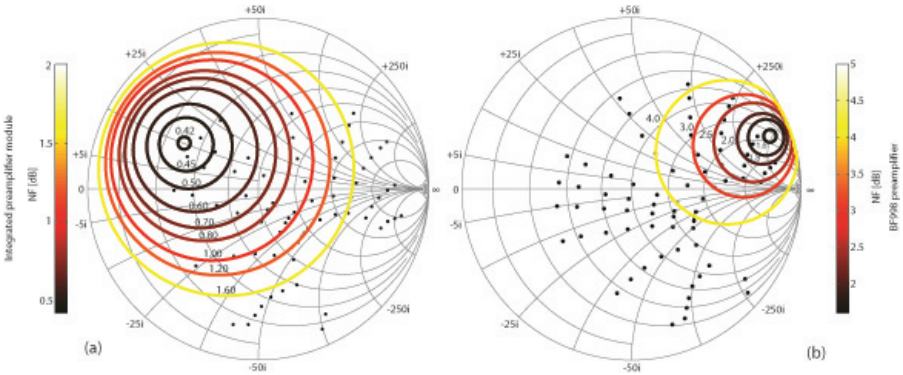


Fig. 2: Smith chart with circles of equal NF and the measurement points for the integrated preamplifier module designed for 128 MHz (a) and the in-house built preamplifier using a BF 998 MOSFET (b).

Chapter 2 describes the construction and testing of a mechanically adjustable coil array for wrist MRI targeting the challenges of coil arrays consisting of a large number of small surface coils as described above. Exhibiting a large number of small, clinically relevant anatomical structures the wrist poses particularly high SNR requirements. These have previously been addressed with advanced rigid array designs as described, e.g., in Ref. [19]. However, even adult wrists vary up to 30% in circumference [20] and thus adjusting the array size promises significant benefits. Therefore the general concept of a geometrically adjustable coil array is explored for the specific task of wrist imaging. Specifically, an adjustable 8-channel wrist array was constructed for proton MRI at 3.0 T.

The array accommodates individual wrists in two different ways. The first adjustment to the wrist size is achieved by a simple sliding mechanism, which closes the 8 coil elements on the wrist. Shaped trapezoidally, the coil elements form a truncated cone in the closed configuration (Fig. 3). Any deviation from this default geometry is compensated for by the individual elements, which are made of thin, flexible FR4 circuit board. The array is designed to ensure robust SNR performance in a wide range of loading and coupling conditions by using π matching networks between the coil loops and the preamplifiers.

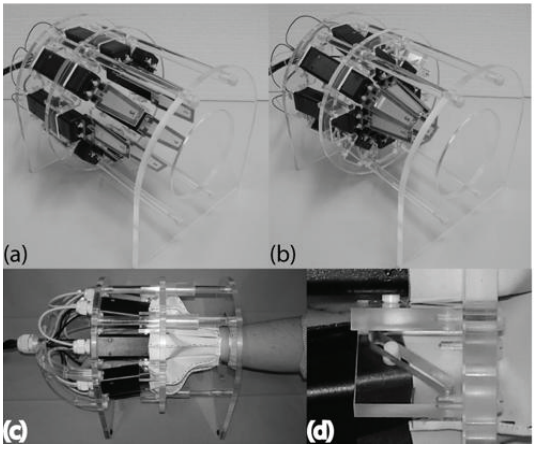


Fig. 3: The assembled wrist array in open (a) and closed (b) state. To fit the array around an individual wrist the acrylic plate in the middle is shifted toward the subject. The flexible coil elements are pressed against the wrist by separate (transparent) sheets of polycarbonate. After padding with a thin layer of foam they were covered with easily cleanable biocompatible polymer material (c). The black boxes contain the matching and preamplifier electronics. (d) shows the design details of the sliding cam mechanism.

The performance of the coil array is first studied in phantoms of various sizes and as a function of different matching conditions. By analysis of array noise statistics and derived SNR calculations it is shown that optimal array decoupling does not necessarily result in the highest net SNR confirming that noise matching should have higher priority. Closer analysis of the SNR in different regions of the phantoms, close to the coil loops and in the center of the object, even indicated an unexpected spatial dependence on the matching configuration. While the SNR in the critical center of the phantom reached its maximum in the presence of substantial coil-to-coil coupling, in the periphery, close to the coil loops, it generally decreased as coupling increased. These findings disprove the long-held assumption that coupling among the elements of a coil array must generally impair its SNR performance. Yet they also indicate that further studies will be necessary to fully elucidate the complex interplay of primary signal and noise detection, preamplifier behavior, and signal processing in arrays of coupled receivers.

Measurements of different sized phantoms prove robust SNR performance of the array over a range of different object sizes. The in-vivo capability is demonstrated by wrist imaging in volunteers. The dominant wrists of three healthy volunteers with wrist circumferences between 15.5 cm and 20 cm were scanned. Excellent SNR performance of the array is demonstrated by MRI with a very high spatial resolution of 162×162 μm^2 in-plane, resolving even the inner structure of tendons and ligaments as well as single nerve fascicles (Fig. 4).

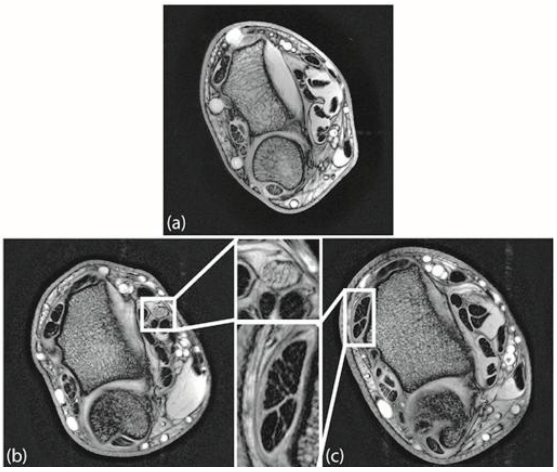


Fig. 4: Transverse gradient-echo images of three different-sized volunteer's wrists (circumference (a) 15.5 cm, (b) 18 cm, and (c) 20 cm). High SNR performance enabled an in-plane image resolution of 162 × 162 μm^2, revealing fine anatomical detail such as single fascicles of the median nerve and the internal structure of tendons.

In chapter 3 the qualitative and quantitative comparison of wrist MRI at 3.0 T and 7.0 T using adaptive receiver coil arrays is described. As mentioned above the wrist comprises a number of small but clinical relevant structures in a small volume. Wrist MRI therefore calls for coil arrays and imaging methods with highest SNR performance. Since certain SNR factors scale with the strength of the main magnetic field the transition to 7.0 T is expected to offers an SNR advantage from which clinical wrist MRI should profit.

However, moving to 7.0 T also entails a number of challenges especially with respect to susceptibility artifacts and different types of contrast. The goal of the presented work was to investigate the feasibility and SNR yield of wrist MRI at 7.0 T compared to 3.0 T. One main difficulty of comparing MRI at different field strengths is usually the absence of comparable coil arrays on both systems. Therefore a mechanically adjustable 8-channel coil array for MRI of the wrist at 7.0 T similar to the above described 3.0 T version was constructed. The two coil arrays are geometrically identical. However they differ slightly with respect to the electronics because for the 7.0 T version the original design needed to be adjusted to the different resonance frequency of 298 MHz. Furthermore, when comparing different measurement sequences it is often difficult to determine the influence of the various parameters. Therefore identical sequence parameters were used on both systems in order to quantify the SNR gain at the higher field strength. The dominant wrists of 10 healthy volunteers were scanned first on the 7.0 T system and right thereafter on the 3.0 T system. The results were qualitatively analyzed by two independent radiologists in order to determine if potential gains in SNR translate into better visibility of clinically important structures.

Quantitative analysis was performed by means of SNR calculations. The SNR maps of the acquired images were analyzed in several regions of interest (ROI) placed in the triangular fibrocartilage complex (TFCC), the median nerve, the trabecular bone of the os lunatum and in the cartilage layers of several carpal bones. The results of this analysis as shown in one representive slice in figure 5 indicate that an SNR gain of up to 100 % can be achieved depending on the tissue. In regions where the SNR is already low such as in the trabecular bone of the os lunatum no increase in SNR could be observed. Furthermore, the gain in SNR did not translate into better visibility of clinically important structures as the comparison with the qualitative results showed. However, it is important to note that the scans at 3.0 T were not SNR limited. The results of the qualitative comparison will likely change when investing the observed SNR gain in higher spatial resolution or shorter scan time at 7.0 T.

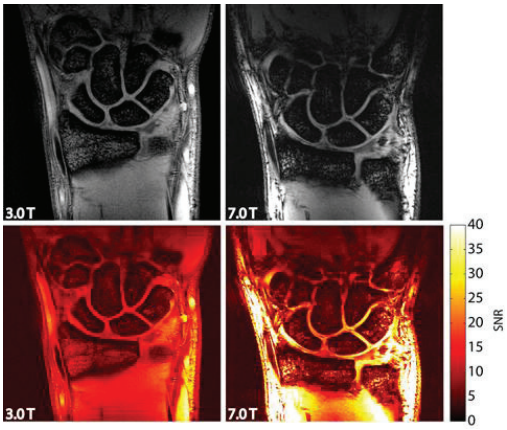


Fig. 5: Coronal gradient-echo images acquired at 3.0T (left) and 7.0T (right) and corresponding SNR maps. Particularly high SNR was obtained in articular cartilage at 7.0T.

The ultimate solution in terms of adaptiveness is arguably a coil array that adjusts to arbitrary anatomies by passive stretching. This approach is described in chapter 4, presenting the concept and first implementation of stretchable coil arrays. As mentioned above, integrated coil arrays that can be adjusted mechanically to individual anatomies in a simple and ergonomic fashion offer high imaging performance independent of the object's size and shape. However, the underlying adjustment mechanism is bulky and challenging to miniaturize. Furthermore, the fixed size of the coil elements limits the range of anatomical variation that can be accommodated. Another limitation especially considering MRI of joints such as the wrist and knee is that image acquisition is only feasible in one, most commonly the straight position of the joint whereas imaging of joints at different flexion angles could offer the opportunity to diagnose pathologies that are not visible in this position.

The most fundamental challenge in the design of stretchable MR receivers is that of devising a stretchable conductor that fulfills the very high conductivity requirements for this task. MR coil conductors must exhibit exquisite conductivity to minimize the RF noise introduced by the coil resistance. Reconciling these two conflicting properties is impossible with commonly used types of conductors such as copper strips or wire since they stretch irreversibly and tend to break under little strain.

The problem is solved by using metallic braid as the conductor material sewn to a stretchable fabric. Its ability to stretch stems from the fact that the thin subwires of the braid are woven in a meandering way, thus exhibiting a length reserve for stretching. Hence the process of stretching is translated into a process of bending. This translation makes subwires much less likely to break and even when single wires break as a result of many stretch-and-relax cycles there are still enough pathways for the current to flow.

The performance of different conductor materials in terms of image SNR is explored by construction of equally sized single coil elements. In order to compare the stretchable coil elements with a conventional one an equally sized coil element was built from FR4 circuit board. Furthermore, the influence of stretching of a single coil element on the image SNR is investigated both when the source impedance is adjusted to yield Z_{opt} of the preamplifier each time the coil is stretched and when the source impedance is adjusted only for one stretched state. It is shown that the SNR in the latter measurement suffers from the changes in source impedance and hence the changes in the NF of the preamplifier. Nevertheless when not exceeding stretches of 10 % around the state in which the source impedance was adjusted the decrease in SNR was not larger than 10 %.

The performance of the stretchable coil approach is furthermore tested when combined into an array by construction of a 4-channel stretchable coil array. SNR measurements in two different-sized phantoms indicate no significant difference in the SNR performance although the coupling significantly changes as demonstrated by analysis of noise correlation. Finally the in-vivo potential of stretchable coil arrays is demonstrated by knee imaging in volunteers using a stretchable 8-channel knee coil array that accommodates knees of a large range of sizes (Fig. 6). It has to be noted that even adult knees vary up to 30% [20] in circumference and thus promise significant benefits from adjusting the array size. Moreover, knee imaging at different flexion angles in consecutive measurements is shown for the first time (Fig. 7), which is not feasible with conventional types of knee coil arrays.

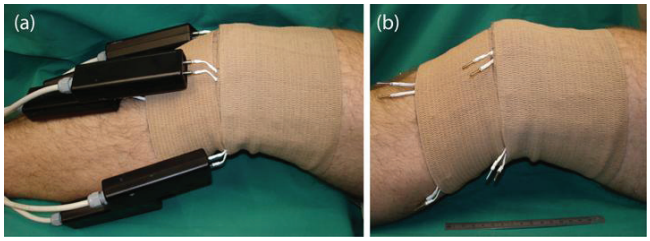


Fig. 6: Stretchable 8-channel knee coil array accommodated to a knee with (a) and without (b) preamplifier boxes. The two 4-channel rings of the coil overlap by 30 mm resulting in a FOV of 160 mm along the direction of the leg.

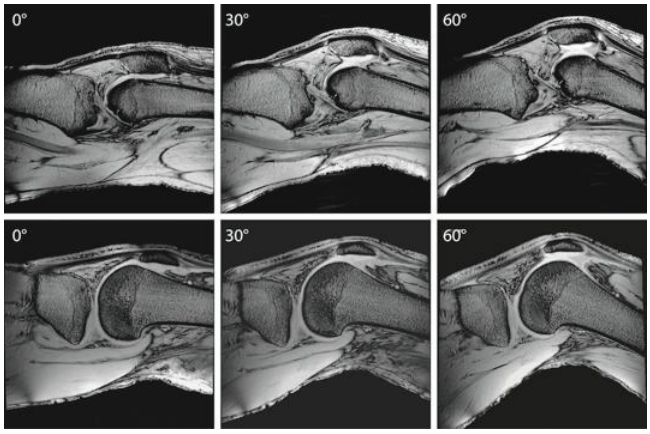


Fig. 7: Sagittal images of two different sized knees of two healthy volunteers for three different flexion angles. The top row shows images of a knee of 380 mm in circumference including 3 mm thick foam padding around the knee for flexion angles of 0°, approximately 30° and 60° degree with clear depiction of the cruciate ligament between femur and tibia. The knee in the bottom row had a circumference of 400 mm including 3 mm foam padding. Here the cartilage layers of femur, patella and tibia are very clearly depicted.

References: [1] Hayes et al. JMR 1985;63(3):622-628 [2] Edelstein et al. J Am Med Assoc 1985;253(6):828-828 [3] Boskamp, Proc ISMRM 1987:405 [4] Boskamp, Radiology 1985;157(2):449-452 [5] Wiesinger et al. Proc ISMRM 2005:672 [6] Hardy et al. MRM 2006;55(5):1142-1149 [7] Wiggins et al. MRM 2006;56(1):216-223 [8] Wiggins et al. Proc ISMRM 2007:243 [9] Schmitt et al. MRM 2008;59(6):1431-1439 [10] Roemer et al. MRM 1990;16:192-225 [11] Reykowski et al. MRM 1995;33(6):848-852 [12] Styles et al. JMR 1984;60(3):397-404 [13] Jerosch-Herold et al. JMR 1989;85(1):141-146 [14] Hall et al. MRM 1991;20(2):340-343 [15] Ratering et al. MRM 2008;59(6):1440-1447 [16] Friis, Proc. IRE 1944;32(7):419-422 [17] Lane, Proc IEEE 1969;57:1461-1462 [18] Caruso et al. IEEE Trans. Microwave Theory and Techniques 1978;26(9):639-642 [19] Weaver et al. Proc ISMRM 2008:1069 [20] Tilley, The Measure of Man and Woman - Human Factors in Industrial Design: John Wiley & Sons, New York; 2002.

Bildgebung der Carotiden mit einer 8-Kanal-Hochfrequenzspule bei 7 Tesla: Spulenentwicklung und erste *in vivo* Ergebnisse

Oliver Kraff [1,2], Andreas K. Bitz [1,2], Tobias Breyer [2], Stefan Kruszona [1], Stefan Maderwald [1,2], Irina Brote [1,2], Elke R. Gizewski [2], Mark E. Ladd [1,2], Harald H. Quick [1,3]

[1] Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging, Universität Duisburg-Essen, Essen
[2] Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen
[3] Institut für Medizinische Physik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Einleitung

Die Magnetresonanz-Bildgebung im Ultrahochfeld (7 T) ist von großem Interesse, da sie neben der Möglichkeit, die räumliche Auflösung und/oder Akquisitionsgeschwindigkeit zu erhöhen, auch neue Bildkontraste bietet [1]. So stellen sich bei 7 T Blutgefäße in schnellen Gradientenechosequenzen bereits ohne Kontrastmittelgabe hyperintens dar [2]. Auf den letzten Konferenzen zeigten erste Arbeiten zur Carotis-Bildgebung bei 7 T bereits die Notwendigkeit von dedizierten HF-Spulen auf [3-5]; sowohl für die Nutzung von Techniken der parallelen Bildgebung als auch zur simultanen Darstellung beider Carotiden für einen direkten Vergleich.

Die Herausforderungen bei 7 T sind besonders durch eine deutlich höhere spezifische Absorptionsrate (SAR), ausgeprägten Inhomogenitäten des HF-Sendefeldes, als auch stärkeren Suszeptibilitätsartefakten gekennzeichnet. Daher benötigen die HF-Technologie, die bildgebenden Sequenzen und Untersuchungsprotokolle umfassende Modifikationen, um eine optimale Bildqualität zu erreichen und die Sicherheitsrichtlinien nicht zu verletzen. Da 7 T MR Tomographen nicht über eine integrierte HF-Ganzkörper-Anregungsspule verfügen, muss jede lokale HF-Spule bei dieser Feldstärke auch sendefähig sein. Die Ausbreitung elektromagnetischer Wellen in Gewebe führt bereits bei 3 T zu destruktiven Interferenzen und einer asymmetrischen Verteilung des HF-Anregungsfeldes. Dies tritt bei 7 T noch stärker auf [6]. Numerische Feldsimulationen im Entwicklungsprozess sowie für die spätere Spulencharakterisierung und Sicherheitsabschätzung sind daher für eine 7 T HF-Spule unabdingbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine 8-Kanal Sende-/Empfangsspule zur Bildgebung der Carotiden bei 7 T gebaut. Sie besteht aus vier überlappenden Ringspulen pro Seite, die ein 2 x 4-Kanal HF-Array bilden. Durch dieses Design können in nur einer Akquisition die Arterien beider Seiten untersucht werden. Neben der Charakterisierung des Prototyps in Simulationen und Labormessungen werden erste *in vivo* Ergebnisse in einem gesunden Probanden und einem Patienten dargestellt.

Methoden

Spulendesign und Konstruktion:

Aus FR4-Leiterplatten wurden acht Oberflächen-Ringspulen mit einer Abmessung von 6 x 7 cm^2 gefräst (LPKF Laser & Electronics AG, Garbsen, Germany). Jedes Spulenelement ist 0.8 mm dick und hat 5 mm breite Leiterbahnen, die an drei 2 mm breiten Stellen unterbrochen und mit nichtmagnetischen Kondensatoren (8.2 pF, Voltronics Corporation, Denville, NJ, USA) versehen wurden. Um die gesamte Abmessung des Arrays möglichst kompakt zu halten, wurden Mantelwellensperren direkt an die Elemente und senkrecht zur Spulenebene angebracht (Abb. 1A).

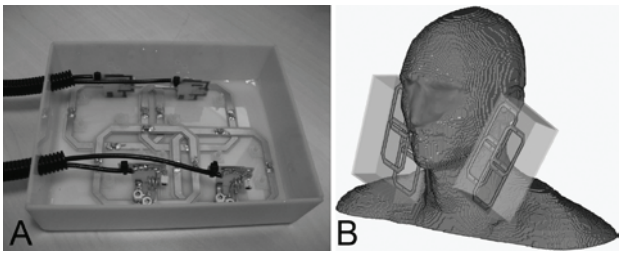


Abb. 1: *A – Foto der Carotiden HF Spule (je 4 Elemente pro Seite). B – Numerisches Modell der Spule und der Realität entsprechende Ausrichtung am Körpermodell.*

Zur gleichzeitigen Darstellung beider Halsseiten, wurden jeweils vier Elemente pro Seite zu einem HF-Array miteinander kombiniert. Benachbarte Elementpaare wurden sowohl überlappend als auch zueinander versetzt angeordnet [7], um ein induktives Übersprechen zu reduzieren [8] (siehe Abb. 1). Die Abstimmung der Elemente erfolgte auf 50 Ohm bei 297 MHz. Die Spule wurde dazu mit einem quaderförmigen Flaschenphantom (Abmessung 22.0 cm x 13.5 cm x 13.5 cm), welches mit gewebesimulierender Flüssigkeit gefüllt war ($\varepsilon_r = 43$, $\sigma = 0.8$ Sm^{-1}), geladen und mit einem Netzwerkanalysator vermessen.

Streuparameter wurden sowohl am Phantom als auch am Hals eines Probanden aufgenommen. Zur weiteren Charakterisierung wurden im MRT g-Faktoren für verschiedene Beschleunigungen (GRAPPA[9]) und eine Rauschkorrelationsmatrix mit dem Phantom aufgenommen.

Sicherheitsabschätzung:

Zur Sicherheitsabschätzung wurden numerische Simulationen [10] der HF-Feldverteilung und zugehörigen SAR an einem männlichen Körpermodell der Virtual Family [11] durchgeführt. Die Gewebeauflösung betrug 2 mm. In der Simulation wurde jedes Elemente einzeln mit 0.5 W zeitlich gemittelter Leistung angeregt und anschließend vektoriell kombiniert. Die Berechnungen erfolgten über ca. 40 Millionen Gitterpunkten.

Zur Validierung des numerischen Spulenmodells wurden die Streuparameter zwischen Simulation und Labormessung verglichen. Zusätzlich wurden B_1^+-Karten verglichen und während eines typischen Messprotokolls die Temperatur mit Hilfe fiberoptischer Temperatursonden (Luxtron, Kalifornien, USA) punktweise aufgezeichnet. Experimentelle B_1^+-Karten wurden mit der actual flip angle imaging (AFI) Sequenz [12] aufgenommen.

In vivo Studien:

In vivo Studien erfolgten mit schriftlicher Zustimmung der Probanden und genehmigtem Ethikantrag. Eingeschlossen wurden ein gesunder, 26-jähriger, männlicher Proband, sowie ein 69-jähriger männlicher Patient mit bekannter, mittelgradiger Abgangsstenose der Arteria carotis interna (ACI), welche partiell verkalkt war und eine deutlich exulzerierte Plaque zeigte. Eine hochaufgelöste MR Angiographie (MRA) der Carotiden wurde mit einer 0.54 mm isotropen, nicht-kontrastverstärkten 3D FLASH Sequenz durchgeführt. Zusätzlich wurden pulsgetriggerte, transversale PD/T2 TSE Bilder mit einer Auflösung von 0.35 x 0.35 x 3 mm^3 aufgenommen.

Ergebnisse

Spulendesign:

Die Messung der Streuparameter ergab Reflektionsverluste zwischen -18 dB und -26 dB für die Elemente der geladenen Spule. Die Transmissionsverluste lagen bei maximal -13 dB. Ähnliche Werte wurden auch für die Beladung der Spule mit einem Probanden gefunden: Reflektion zwischen -19 dB und -25 dB, und Transmission besser als -12 dB. Ebenso stimmten die berechneten Streuparameter aus der Simulation mit den gemessenen Werten näherungsweise überein.

Für effektive Beschleunigungen von 1.8, 2.4, und 2.9 wurden mittlere g-Faktoren zu 1.1, 1.2, und 1.4 für Phasenkodierung in Kopf-Fuß-Richtung, sowie 1.1, 1.4, und 1.7 für Phasen-

kodierung entlang anterior-posterior gemessen. Die Rauschkorrelation lag im Mittel bei -18 dB für benachbarte Elemente.

Sicherheitsabschätzung:

Abb. 2 zeigt einen Vergleich zwischen gemessenen und simulierten B_1^+-Karten in zwei sagittalen Ebenen ca. 0.8 cm und 2 cm innerhalb des Phantoms. Beide Fälle zeigen eine ähnliche B_1^+-Verteilung. Quantitativ unterscheiden sich die absoluten B_1^+-Werte um weniger als 9%. Die maximal erlaubte, akzeptierte Eingangsleistung in Übereinstimmung mit den IEC Richtlinien [13] für 10 W/kg für über 10 g gemitteltes lokales SAR war 7.9 W. Abb. 3 zeigt die SAR-Verteilung.

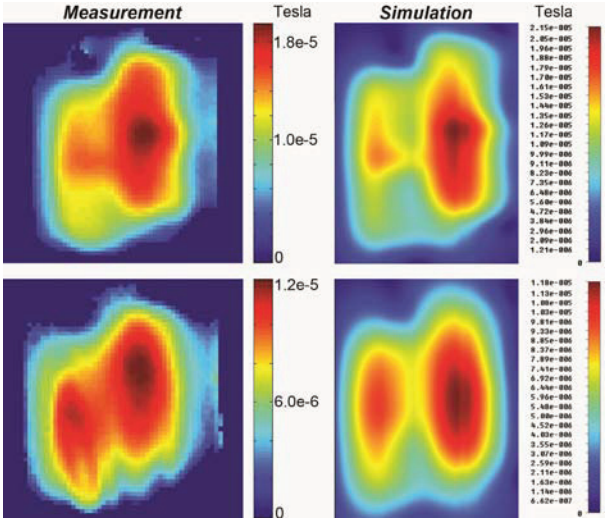


Abb. 2: *Vergleich gemessener (links) und simulierter (rechts) B_1^+-Karten für zwei Ebenen 0.8 cm (erste Reihe) und 2.0 cm (zweite Reihe) im Phantom. Die maximalen B_1^+-Werte betrugen 19.6 µT bzw. 21.5 µT und 12.4 µT bzw. 11.8 µT.*

Für HF-intensive TSE Sequenzen mit 7.9 W Eingangsleistung und 1:31 min Messzeit wurde ein Temperaturanstieg von 0.25° an der Sonde beim berechneten HF-Spitzenlastpunkt direkt an der Spulenoberfläche gemessen. Eine zweite Sonde, 15 mm innerhalb des Phantoms, registrierte einen Temperaturanstieg von nur 0.1°, während weiter entfernte Sonden keine nennenswerten Temperaturanstiege verzeichneten.

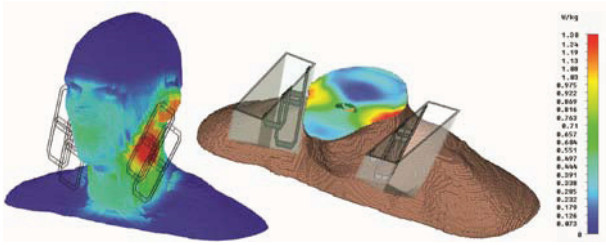


Abb. 3: *SAR Verteilung. Gezeigt ist die über 10 g gemittelte SAR auf einer logarithmischen Skala. Die transversale Ansicht (rechts) zeigt die Ebene mit höchstem SAR-Wert (1.27 W/kg).*

In vivo Studien:

Die *in vivo* Messung am gesunden Probanden zeigte eine gute Signalanregung in beiden Halsseiten und einen hohen Kontrast zwischen Gefäß und umliegendem Gewebe mit der nicht-kontrastverstärkten 3D FLASH (Abb. 4 A-D). Trotz einer geringeren Signalintensität und Eindringtiefe bei den pulsgetriggerten TSE Sequenzen im Vergleich zur 3D FLASH, konnten die Gefäßwände der Arteria carotis externa und interna gut dargestellt werden (Abb. 4 E, F).

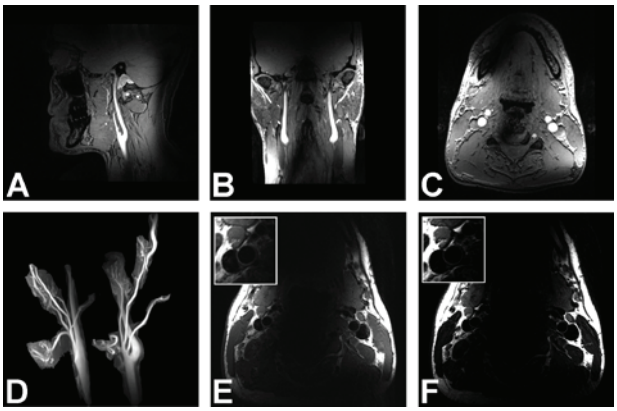


Abb. 4: *7 T Bilder vom gesunden Probanden. In (A)-(C) sind alle Orientierung der nicht-kontrastverstärkten 3D FLASH gegeben. Eine exzellente Angiographie beider Carotiden ermöglicht die Maximum-Intensitäts-Projektion (MIP) der 3D FLASH (D). Die Gefäßwand ist in transversalen PD- und T2-gewichteten TSE Bildern in (E) und (F) gezeigt.*

In Abb. 5 wird ein direkter Vergleich verschiedener Bildgebungsmodalitäten (7 T nicht-kontrastverstärkte MRA, Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) und 1.5 T kontrastverstärkte MRA) am Beispiel des Patienten mit Stenosierung der rechten ACI und exulzerierter Plaque gezeigt. Die 7 T MRA ermöglicht ohne Applikation von Kontrastmittel die Darstellung sowohl der Stenose als auch des exulzerierten Plaques mit der gleichen Qualität wie die anderen beiden Techniken. Bekanntermaßen werden in MIP-Bildern Stenosen im Vergleich zur DSA überbewertet. Die transversalen Quellbilder stellen jedoch das Lumen im verengten Bereich exzellent dar (untere Reihe von Abb. 5).

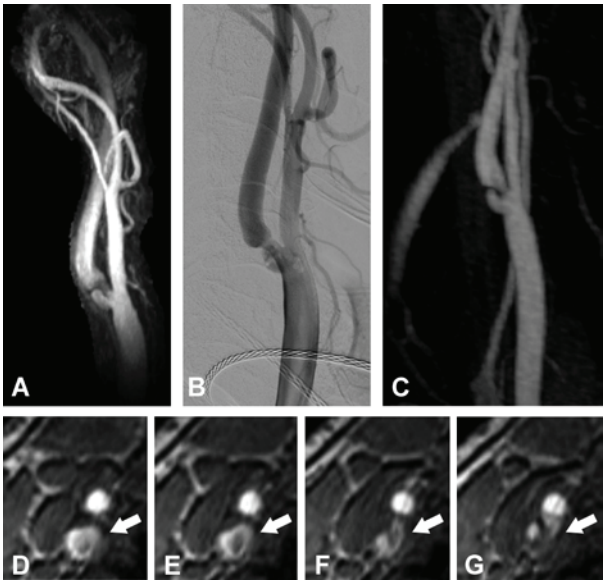


Abb. 5: *Patientenbilder. Die obere Reihe zeigt in (A) eine MIP der 7 T nicht-kontrastverstärkten 3D FLASH, verglichen mit der DSA in (B) und einer 1.5 T kontrastverstärkten MRA. In der unteren Reihe zeigen axiale 7 T 3D FLASH Bilder deutlich die Stenose und die Ulzeration der rechten ACI (Pfeile).*

Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass das Konzept von zwei 4-Kanal Sende-/Empfangs HF-Arrays für die *in vivo* MR Bildgebung bei 7 T geeignet ist. Neben einer detaillierten Spulencharakterisierung und Sicherheitsabschätzung wurden hochaufgelöste MRA-Bilder der Carotisarterien präsentiert.

Die HF-Spule wurde zur Nutzung in späteren, klinischen Studien entwickelt, wodurch eine feste Abstimmung der Elemente auf die Resonanzfrequenz nötig war. Der Vergleich der Streuparameter an Phantom und Proband zeigte, dass die HF-Spule relativ unempfindlich gegenüber unterschiedlicher Beladung ist. Die Reflektions- und Transmissionsverluste waren angemessen: weniger als 2% der Eingangsleistung wurden an den Elementen reflektiert und weniger als 5% der Sendeleistung wurde in benachbarte Elemente eingekoppelt.

Die Messung des g-Faktors als Funktion verschiedener Beschleunigungen ergab eine ausreichende Bildqualität für Beschleunigungsfaktoren bis zu 2.4 in Kopf-Fuß-Richtung, die nicht durch verstärktes Rauschen oder Rekonstruktionsartefakte beeinträchtigt wurde. Beschleunigungen in Kopf-Fuß-Richtung ergaben geringere g-Faktoren, da durch den Versatz der Elemente die Spulensensitivitäten in dieser Richtung besser getrennt waren.

Vor einer *in vivo* Nutzung ist eine intensive Sicherheitsabschätzung für jede HF-Sendespule bei 7 T zwingend erforderlich, da die SAR annähernd quadratisch mit der Magnetfeldstärke ansteigt und damit einen nicht vernachlässigbaren, kritischen Faktor in der Ultrahochfeld-MRT darstellt. Aus diesem Grunde musste zunächst das numerische Spulenmodell validiert werden, um später verlässliche Aussagen über die SAR treffen zu können. Der vorgestellte Vergleich der B_1^+-Karten zeigte, dass das Spulenmodel nah an der Realität und damit hinreichend für die SAR Berechnung ist. Zusätzlich bestätigten die punktweisen Temperaturmessungen die SAR Berechnungen und den HF-Spitzenlastpunkt. Das Körpermodell der Virtual Family [11] ermöglichte zudem eine genaue Positionierung der Spule, so

dass insgesamt eine verlässliche Sicherheitsabschätzung vorliegt.

Die *in vivo* Bilder zeigten deutlich, dass eine hochaufgelöste MRA bei Patienten an einem 7 T MRT möglich ist. In der Präsenz einer stark verkalkten Plaque konnte ohne Kontrastmittelgabe der Blutfluss ins verbleibende Gefäßlumen und die Ulzeration deutlich dargestellt werden. Dies ist insbesondere von Vorteil, da bei Patienten mit Atherosklerose die Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln häufig kontraindiziert ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die HF-spulenrelevanten Herausforderungen der Carotiden-Bildgebung bei 7 T größten Teils beantwortet wurden. Damit ist ein Grundstein für folgende Studien mit Fokus auf Sequenzoptimierung und klinische Anwendung bei Patienten gelegt. Insbesondere zur Plaque-Charakterisierung müssen die bei 1.5 T und 3 T etablierten Multikontrast-Sequenzen (PD, T1, T2, TOF und black blood) [14-16] für 7 T optimiert werden, um das ganze Potenzial der Ultrahochfeld-MRT zur Atherosklerose-Bildgebung auszuschöpfen.

Literatur:

1. Ladd ME. High-field-strength magnetic resonance: potential and limits. *Top Magn Reson Imaging.* Apr 2007;18(2):139-152.
2. Maderwald S, Ladd SC, Gizewski ER, et al. To TOF or not to TOF: strategies for non-contrast-enhanced intracranial MRA at 7 T. *MAGMA.* Mar 2008;21(1-2):159-167.
3. Kraff O, Maderwald S, Hahn S, et al. In-Vivo Plaque Imaging of the Carotid Arteries at 7 Tesla: First Results. Proceedings 16th Scientific Meeting, ISMRM; April, 2008; Toronto.
4. Piccirelli M, DeZanche N, Nordmeyer-Massner J, et al. Carotid Artery Imaging at 7T: SNR Improvements using Anatomically Tailored Surface Coils. Proceedings 16th Scientific Meeting, ISMRM; April, 2008; Toronto.
5. Wiggins G, Zhang B, Duan Q, et al. 7 Tesla Transmit-Receive Array for Carotid Imaging: Simulation and Experiment. Proceedings 17th Scientific Meeting, ISMRM; April, 2009; Honolulu.
6. Van de Moortele PF, Akgun C, Adriany G, et al. B(1) destructive interferences and spatial phase patterns at 7 T with a head transceiver array coil. *Magn Reson Med.* Dec 2005;54(6):1503-1518.
7. Kraff O, Bitz AK, Kruszona S, et al. An eight-channel phased array RF coil for spine MR imaging at 7 T. *Invest Radiol.* Nov 2009;44(11):734-740.
8. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med.* Nov 1990;16(2):192-225.
9. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med.* Jun 2002;47(6):1202-1210.
10. *CST MICROWAVE STUDIO®, CST GmbH.* User Manual Version 2009. Darmstadt, Germany.
11. Virtual Family Models, http://www.itis.ethz.ch/index/index_humanmodels.html.
12. Yarnykh VL. Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. *Magn Reson Med.* Jan 2007;57(1):192-200.
13. International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment - Part 2-33: Particular requirements for the safety of magnetic resonance diagnostic devices. *IEC 60601-2-33.* Vol 2002.
14. Fayad ZA, Fuster V. Clinical imaging of the high-risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res.* Aug 17 2001;89(4):305-316.
15. Quick HH, Debatin JF, Ladd ME. MR imaging of the vessel wall. *Eur Radiol.* Apr 2002;12(4):889-900.
16. Yarnykh VL, Terashima M, Hayes CE, et al. Multicontrast black-blood MRI of carotid arteries: comparison between 1.5 and 3 tesla magnetic field strengths. *J Magn Reson Imaging.* May 2006;23(5):691-698.

^{1}H MRS beliebig geformter Voxel *in vivo*

Martin Busch[1,2], Jürgen Finsterbusch[1,2]

[1]Institut für Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
[2]NeuroImage Nord, Universitätskliniken Hamburg-Kiel-Lübeck, Hamburg-Kiel-Lübeck

Einleitung:

Bei der konventionellen single-voxel MR-Spektroskopie (SVS) werden drei orthogonale Schichten angeregt und das Signal des quaderförmigen Schnittvolumens gemessen [1,2]. Zweidimensional ortsselektive Hochfrequenzanregungen (2DHF) [3] ermöglichen dagegen eine Anpassung des Messvolumens an anatomische oder pathologische Strukturen und verringern oder vermeiden damit Partialvolumeneffekte [4,5]. In dieser Studie wird gezeigt, dass Messvolumen mit beliebig geformter Grundfläche und hoher räumlicher Auflösung für die *In-vivo*-MRS des menschlichen Gehirns bei kurzen Echozeiten eingesetzt werden können.

Methoden:

Die 2DHF basieren auf einer PROPELLER-Trajektorie [6] unter Verwendung der Half-Fourier Methode [7]. Die grundlegende Pulssequenz für MRS ist in Abb. 1 dargestellt. Nicht-selektive Refokussierungspulse zwischen den k-Raum-Linien verhindern Lokalisierungsfehler durch chemische Verschiebung.

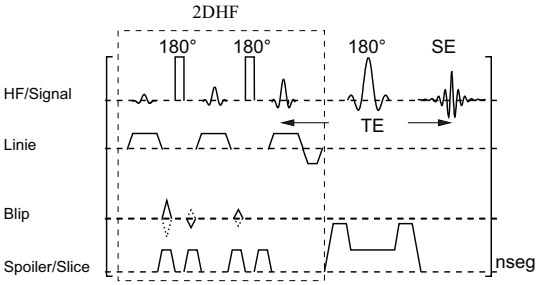


Abb. 1: Grundlegende Pulssequenz für SVS mit PROPELLER-2DHF

Alle Experimente wurden an einem 3T Ganzkörpertomographen (Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Wasserunterdrückung wurde durch drei vor dem 2DHF geschaltete CHESS-Pulse gewährleistet. Reste möglicher Seitenanregungen wurden durch räumliche Sättigungspulse unterdrückt. Die PROPELLER-Trajektorie bestand aus 18 Half-Fourier-Segmenten mit je fünf k-Raum-Linien und wurde zur Anregung von Profilen mit 1 mm Kantenschärfe berechnet. Auf Basis eines hoch aufgelösten T_1-gewichteten Datensatzes (1x1x1 mm³) eines Probanden wurde ein Voxel mit grauer Substanz definiert (Abb. 2A) mit einer Grundfläche von 34x53 mm² und einer Schichtdicke von 10 mm.

Ergebnisse:

Bilder des gemessenen Anregungsprofils zeigen die gewünschte anatomische Form mit 1 mm Kantenschärfe (Abb. 2B und 2C). *In vivo* wurde zur Begrenzung der Messzeit eine Auflösung für die Bildgebung von 2x2 mm² gewählt.

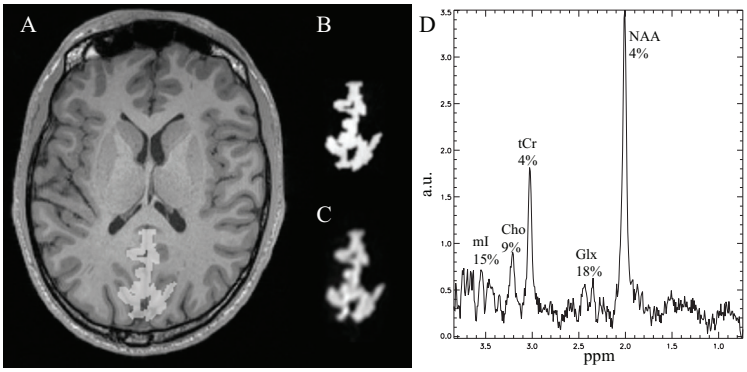


Abb. 2: (A) Definition des beliebig geformten Voxels anhand anatomischer MR-Bilder. MR-Bilder des zugehörigen Anregungsprofils (B) im Phantom und (C) *in vivo*. (D) In-vivo-Spektrum des Voxels aus (A) (TR=6s, TE=30ms,NEX=72)

Das *In-vivo*-Spektrum des beliebig geformten Voxels der grauen Substanz ist in Abb. 1D gezeigt. Die Analyse mit LCModel ergibt eine Quantifizierung von NAA, Ch, Glx, Cr und mI mit unteren Cramér-Rao Schranken unter 20%.

Literatur:

[1] Frahm J et al, J Magn Reson 72, 502-508 (1987)
[2] Bottomley PA et al, Ann NY Acad Sci, 508,33-348(1987)
[3] Pauly J et al, J Magn Reson 81, 42-56 (1989)
[4] Qin Q et al, Magn Reson Med 58,19-26 (2007)
[5] Weber-Fahr W et al, Magn Reson Imaging, 27, 664-671 (2009)
[6] Pipe JG Magn Reson Med,42,963-969 (1999)
[7] Margosian P et al, SPIE Med Image Proc, 593, 6 (1985)

OVS für Single Voxel Spektrospie (SVS) bei 7 Tesla unter Benutzung von 2 verschiedenen B1 Shim Einstellungen

Irina Brote[1, 2],Stephan Orzada[1, 2], Andreas K. Bitz[1, 2] Tom Scheenen[3], Oliver Kraff[1, 2], Stefan Maderwald[1, 2], Mark E. Ladd[1, 2],
[1]Erwin L. Hahn Institute for MRI, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, [2] Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, [3]Department of Radiology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, Netherlands

Einleitung

Hochfeld-Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) bietet die Möglichkeit durch erhöhte Empfindlichkeit und höhere spektrale Auflösung, verbesserte neurochemische Infomationen zu erhalten. Allerdings treten bei der Hochfeld-Magnetresonanz-Tomographie (MRT) Probleme wie zum Beispiel die stark ausgeprägten B0 und B1 Inhomogenitäten, die die spektrale Auflösung und letztendlich die Genauigkeit der Quantifizierung verringern, auf. Ein Multi-Kanal RF Sendesystem ist eine neue Technologie, die die B1 Inhomogenität während des Sendens verringert. Mit RF Shimming, einer optimierten Kombination aus verschiedenen HF-Amplituden und Phasen pro Sendekanal kann die B1 Homogenität verbessert werden. Frühere Arbeiten haben die erfolgreiche Umsetzung des B1 Shimmings für die Lokalisation in der spektroskopischen Bildgebung gezeigt. Zweck dieser Arbeit ist es, die Methode des B1 Shimings für Outer Volume Supression (OVS) in der Single Voxel Spektrokopie (SVS) zu nutzen, in dem man 2 RF Shim-Einstellungen während des Messens überlappt.

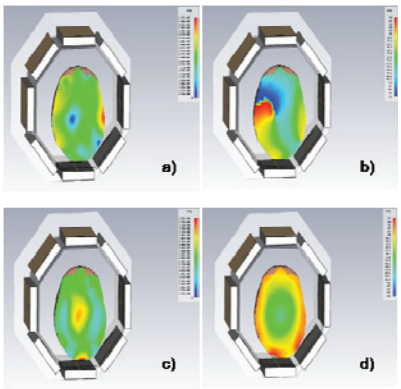


Abb. 1:B_1^+ Shim Verteilung für den Kopf:
a) B_1^+ Magnitude des ersten Shims
b) B_1^+ Phase des ersten Shims
c) B_1^+ Magnitude des CP^+ Modus

Methoden

Für diese Studie wurde ein 7T-Ganzkörper-MR-Tomograph (Magnetom 7T, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) verwendet, der mit einer selbstgebauten Acht-Kanal-B1 Shimming Anlage erweitert wurde [2]. Anhand von einem externen Triggerimpuls wird dem Shim-System ein schnelles Umschalten zwischen mehreren Shim-Einstellungen ermöglicht. Zwei B1 Shim-Einstellungen wurden für diese Untersuchungen (Abb. 1) verwendet. Die erste Einstellung hat eine B1 + Shim Verteilung mit einer Signalauslöschung in der gewünschten Position des Voxel über die Größe der Voxel (Abb. 1a, b). Für den zweiten Shim wurde der konventionelle zirkular polarisierte Modus gewählt, wodurch eine umfassende homogene Verteilung im Kopf erzielt wird (Abb. 1c, hat d). MRS wurde mit einer SVS 1H optimierten 7 T PRESS-Sequenz unter Verwendung einer WET Wasser Unterdrückung (Scanzeit: 1:36 min., Voxelgröße: 10 x 10 x 10mm3, TR / TE: 1500/37.5 ms, Anzahl der Scans: 64) sowohl am Phantom als auch an Probanden durchgeführt. Als Phantom dient ein mit einer wässrigen Natriumacetat-Lösung (c = 0.1 mol/l) gefüllter Zylinder. Im Inneren dieses Zylinders befindet sich ein kleiner, mit einer wässrigen Lösung aus Lithiumlactat (c = 0.1 mol/l) und Kreatin (c = 0.1 mol/l) gefüllter Würfel. Die Voxel Auswahl wurde durch eine selektive Anregung und zwei orthogonalen schicht-selektive Refokussierpulse im CP +-Modus durchgeführt. Das äußere Volumen wird dabei kurz vor Voxel Auswahl unterdrückt. Dies erfolgt mit einem 90 °-nicht-selektiven adiabatischen (tan12) Puls, welcher mit der ersten Shim-Einstellung aufgenommen wurde, gefolgt von Crusher Gradienten. Dadurch wird das Signal außerhalb der Signalauslöschung des B1+ Shims angeregt und anschließend durch die Crusher Gradienten zerstört. Um die Effizienz des Unterdrückungspulses zu testen, wurde ein zusätzliches Spektrum aufgenommen, wobei dann auch eine Unterdrückung durch das gesamte Phantom erfolgt. Die Effizienz der gewünschten Unterdrückung wird dann durch einen Vergleich des Acetat / Lactat-Verhältnis in dem Phantom abgeschätzt.

Ergebnisse

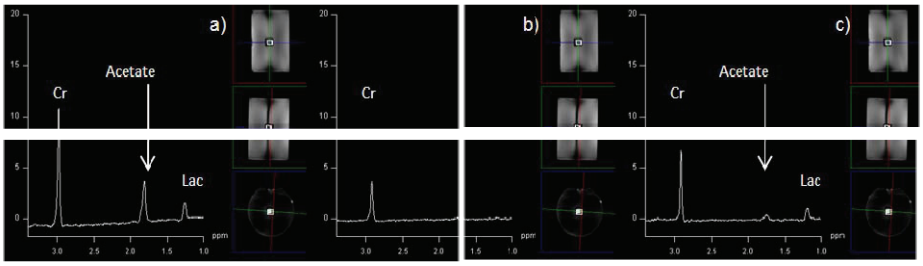


Abb. 2: Phantom Spektren:
a) ohne OVS
b) Signal Unterdrückung in Voxel
c) OVS mit 2 überlappende B_1 Shims

Abbildung 2 zeigt den Vergleich zwischen den Spektren erhalten im Phantom ohne Unterdrückung, mit der Signalunterdrückung durch das gesamte Phantom, und mit der Unterdrückungsmethode unter Verwendung der zwei RF Shim-Einstellungen. Die Mittenfrequenz des adiabatischen Sättigung Pulses wurde auf 0 ppm gesetzt und erreicht damit eine Abschwächung des Acetat Signals um 93 % im Vergleich mit den Spektren die ohne Unterdrückung (Abb. 2a) aufgenommen wurden. Mit Blick auf Abb.. 2b, wo das komplette Signal im Voxel unterdrückt sein sollte, ist es evident, dass der Unterdrückungspuls eine schmale spektrale Bandbreite hat, weil das Kreatin-Signal nicht vollständig unterdrückt wird. Die Unterdrückungsmethode mit den zwei Shims erzielt eine signifikante Reduktion des äußeren Acetat-Signals bei 1.9 ppm. Es reduziert aber auch das innere Lactat-Signal um 36 %, was auf die unvollkommene Flankensteilheit der Signalauslöschung des ersten Shims (Abb. 1a) zurückzuführen ist. Abbildung 3 zeigt die Anwendung dieser Methode in vivo im Kopf eines Probanden. Die Voxel-Position ist in Abb. 3b in einer transversalen Schicht des Kopfes mit dem angepassten RF Shim dargestellt. Große Lipid-Signale in den Spektren ohne äußere Unterdrückung (Abb. 3a) werden stark vermindert in Spektren mit der hier vorgestellten Methode (Abb. 3b). Das Lipid-Signal wird um mindestens 90 % durch die Anwendung der vorgeschlagenen Methode reduziert. Eine vollständige Unterdrückung ist bei 1.3 ppm nicht möglich, weil das Signal der Makromoleküle im Inneren der Voxel bei 1.2 ppm liegt. Verglichen zum Phantom Ergebnis wurden die inneren Metabolit-Signale um rund 10 % reduziert. Die negativen Intensitäten im Bereich von 2-3 ppm können auf die spektrale Form der stark gekoppelten Resonanzen bei einer Echo-Zeit von 37.5 ms zurückgeführt werden.

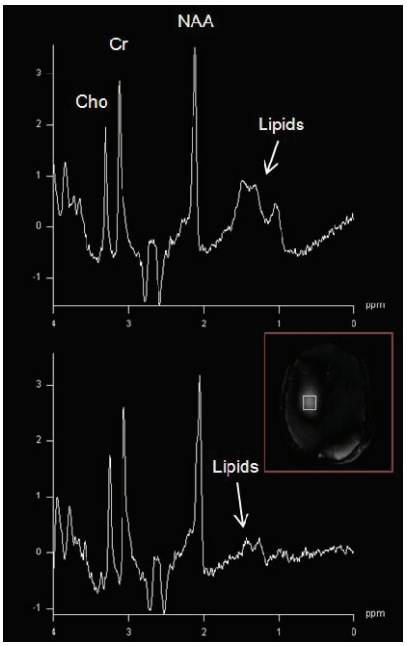


Abb. 3: In vivo Spektrum des gewünschten Voxel im Kopf:
a) ohne OVS
b) OVS mit 2 überlappende B_1 Shims

Diskussion

Die OVS-Methode unter Verwendung eines adiabatischen 90 °-Pulses zur Anregung mit einer bestimmten RF Shim-Einstellung erreicht eine Unterdrückung der äußeren Signale von mehr als 90% bei gleichzeitiger Verringerung des Signals innerhalb des gewählten Voxel um 10 - 36 %. Im Vergleich zu anderen OVS Methoden, bei denen mehrere schicht-selektive Pulse mit hoher Bandbreite ausgespielt werden, lässt sich die Leistung durch die Verwendung eines kurzen RF Pulses significant reduzieren. Damit ist zusätzliche HF-Leistung verfügbar, um eine präzise Anregung des Voxels zu gewährleisten bevor die SAR-Grenzwerte erreicht werden. Diese Methode mit nur einem kurzen RF Puls reduziert die Leistung, die für OVS notwendig ist, im Vergleich, wodurch zusätzliche ist für die präzise Anregung des Voxels bevor die SAR-Grenzwerte erreicht werden. Zukünftige Arbeiten beinhalten die Umsetzung eines adiabatischen Pulses mit einer höheren spektralen Bandbreite.

Referenzen:

[1] Avdievich NI, MRM 62:17-25 (2009), [2] Bitz A, ISMRM 2009 # 4767

Bewegungsadaptive k-Raum-Abtastung zur Kompensation von Atembewegung bei der MRT mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch

Matthias Honal[1], Tobias Baumann[1]
Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg

Einleitung:
Aufgrund der Tischbewegung sollte die Aufnahmedauer bei der MRT mit kontinuierlich bewegtem Patiententisch (KBP-MRT) für jede Schicht gleich sein. Um dies zu gewährleisten wird hier in Anlehnung an [1] eine Variante des Gatings für die KBP-MRT vorgeschlagen, die, anders als beim konventionellen Gating, die Verfügbarkeit eines vollständigen k-Raums nach einer bestimmten Zeit garantiert.

Methoden:
Axiale Schichten wurden bei freier Atmung mit der Sliding-Multi-Slice-Methode [2] für die KBP-MRT aufgenommen. Als Korrelat der Atembewegung wurde dabei die Bewegung der Bauchdecke mit einem Atemkissen registriert. Die Tischgeschwindigkeit wurde so gewählt, dass für die Aufnahme einer Schicht eine Zeit von $3 \cdot T_s$ zur Verfügung stand, wobei T_s die für einen k-Raum-Durchlauf benötigte Zeit ist. Zunächst wurde für jede Schicht ein kompletter k-Raum unabhängig von der Atembewegung gemessen (Abb. 1, blaue Punkte). In der verbleibenden Zeit $2 \cdot T_s$ wurden dann so viele k-Raum Zeilen wie möglich neu aufgenommen und ersetzt, deren Atemzustand während der ersten Aufnahme über einem vom Benutzer vorgegebenen Schwellwert lag (Abb. 1, grüne und rote Punkte). Die Neuaufnahme von Zeilen erfolgte nur dann, falls der aktuelle Atemzustand unter dem vorgegebenen Schwellwert lag. Insgesamt wurden 60 Schichten eines Patienten an einem 1,5T Scanner (MAGNETOM Espree, Siemens, Erlangen) mit einer T_1-gewichteten Gradientenechosequenz (T_R = 47ms, T_E = 2,1ms, Voxelgröße = 1,6x1.3x5mm^3., Fettsättigung, GRAPPA mit R = 2) aufgenommen.

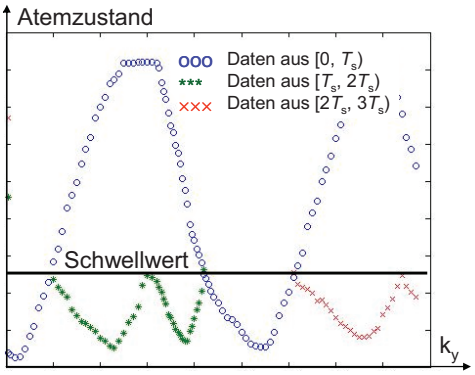


Abb. 1: Aufnahmeschema.

Ergebnisse:
Atmungsbedingte Geistartefakte sind in der Rekonstruktion der korrigierten (Abb. 2a, c) und der nicht korrigierten Daten aus dem ersten k-Raum-Durchlauf (Abb. 2b, d) nicht zu erkennen. Verschmierungen und Doppelkonturen, die in der nicht korrigierten Rekonstruktion (Abb. 2b) auftreten (durch Pfeile markiert), sind der korrigierten Rekonstruktion (Abb. 2b) vermieden. Leberläsionen erscheinen im korrigierten Bild (Abb. 2c) deutlich klarer im Vergleich zum nicht korrigierten Bild (Abb. 2d).

Abb. 2: Eine Schicht mit Nieren und Kolon (a) und ein Ausschnitt der Leber (c) mit Bewegungskorrektur. Entsprechende Strukturen ohne Bewegungskorrektur (b,d).

Diskussion:
Durch die bewegungsadaptive Ersetzung von k-Raum-Zeilen werden atmungsbedingte Verschmierungen sichtbar reduziert. Bereits in den nicht korrigierten Bildern werden Geistartefakte aufgrund der kurzen Repetitionszeit vermieden, durch die eine langsame Variation der Atemzustände in Abhängigkeit des Phasenkodierindex k_y erreicht wird [3]. Im Gegensatz zu konventionellem Gating wird mit der vorgeschlagenen Methodik für die Aufnahme jeder Schicht die gleiche Zeit aufgewendet, weshalb sie sich für den Einsatz bei der KBP-MRT empfiehlt. Da die Atembewegung jedoch nicht strikt periodisch ist, kann die vollständige Vermeidung von Artefakten für jede Schicht nicht garantiert werden.

Literatur:
[1] Sachs, T.S., et al., Magn Reson Med, 1995. **34**(3): p. 412-22. **[2]** Fautz, H.P., et al., Magn Reson Med, 2006. **55**(2): p. 363-370. **[3]** Bailes, D.R., et al., J Comput Assis Tomogr, 1985. **9**: p. 835-838.

Influence of different slices position and different slices acquisition order on cerebral blood flow (CBF) using multislice pulsed arterial spin labeling (PASL)

Barbara Piotrowska [1), 2)], Hans-Otto Karnath [2)], Uwe Klose [1)]
1) MR-Research Group, Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital of Tübingen, Germany
2) Neuropsychology Section, Centrum for Neurology, University Hospital of Tübingen, Germany

Introduction. ASL is a noninvasive MRI technique to measure perfusion. It involves the acquisition of a pair of images: tag and control, where the tag image is performed after inversion of magnetization with a RF pulse. The signal difference between these two images is proportional to the delivery rate of arterial blood to a brain voxel in the imaged slice during the inversion time TI2, and depends on T1 relaxation time. After a delay TI1 a saturation pulse is applied to define the arterial bolus, and after another delay (w) the image of a slice is collected (TI2=TI1+w). If the several slices are acquired within a time ta for each slice, then TI2 for the n-th slice is given by TI2(n) = TI1+w+(n-1)*ta. Also slice acquisition order is a potential issue in multislice ASL. To allow the tagged spins to arrive imaging slice, the order of slice collection should be from proximal to distal one. However, the acquisition of a proximal imaging slice can destroy tagged magnetization that is destined for a more distal slice, and thus reduce the measured flow in this slice. This effect, and the influence of the slice position on CBF values was examined.

Methods. Four healthy subjects were examined on a 3T MR scanner (Siemens) with a 12-channel head coil. The PASL sequence with FAIR QUIPSSII tagging scheme was used to collect 4 slices, 5 mm thick with 5mm gap, 30 pairs of control/tag images, with the following parameters: TI1=800ms, w=1000ms, TR/TE=3000ms/19ms. Two measurements, with ascending and descending slices acquisition order were performed to investigate this effect on ASL signal. All slices were collected with different slice positions (the block of four slices was spatially shifted) to acquire the data at four different TI2s for each slice (1800, 1860, 1920, and 1980 ms). Then high resolution T1 images were acquired for coregistration and segmentation. Data sets were preprocessed using SPM8, pair-wise subtractions between control/tag images were generated, and CBF maps were calculated using General Kinetic Model. Brain perfusion was investigated for white matter (WM) and gray matter (GM) separately. The global mean CBF, the mean CBF values for ascending and descending order separately, the mean CBF values for every TI2s, and every slice with corresponding standard deviations (SD) were calculated. The inter-slice-SD (variability of the CBF values for a fixed TI2, or slice position), and the inter-TI2-SD (for a fixed number of slice) were also analyzed.

Results. The results showed CBF in GM 2.7 times higher than in WM (60±6 vs. 22±4 ml/100g/min) averaged across all subjects and measurements. The mean CBF value in GM was higher for descending acquisition order than for ascending one (60.5 vs. 58.8 ml/100g/min), but the difference was not significant. In WM there were no differences between CBF values averaged separately for both measurements. While for the ascending order, the inter-slice-SD and inter-TI2-SD were at the range of 3-5% in GM and 10-11% in WM, in the experiment with descending order, the inter-slice-SD and inter-TI2-SD were smaller (1-2% in GM and WM). However, the contribution of inter-subject CBF variability was higher than inter-slice and inter-TI2 variability to SD in both measurements. The different slices position caused slight decreasing of CBF with longer TI2 for ascending order, but the effect is no more visible for descending acquisition order. Additionally, the CBF maps of slices acquired with longer TI2s contained some 'hot' voxels for ascending acquisition order. In the experiment with descending order effect is visible with short TI2 values.

Discussion. We have shown that slices acquisition order has an slight influence on calculated CBF maps. The calculated mean CBF values in GM are (insignificantly) higher, inter-slice-SD and inter-TI2-SD are smaller for descending acquisition order than for ascending one, where the tagged magnetization can be destroyed by readout gradients and thus reduce the calculated perfusion. The study also showed the effect of decreasing CBF with increasing TI2 for ascending order, what can be explained by saturation of neighboring slices. Tagging in the lower parts of brain resulted in 'hot spots' on CBF maps for slices located distal. This can be caused by tagged blood inflowing from lower slices.

Sophisticated Harmonic Artifact Reduction for Phase Data (SHARP)

F. Schweser[1], B. W. Lehr[1], A. Deistung[1], and J.R. Reichenbach[1]

[1]Medical Physics Group, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital, Jena, Germany

INTRODUCTION – Gradient echo magnetic resonance phase data directly reflects local magnetic field changes and is used for shimming procedures, interpretation or correction of artifacts, and as anatomical contrast complementary to magnitude images [1]. Most of these applications require separation of local phase and background phase contributions that result, e.g., from air-tissue and bone-tissue interfaces. In this contribution, we present a non-heuristic, parameter-free approach for high-precision separation of local phase and background phase contributions for *in vivo* SWI-data: SHARP.

THEORY – Static magnetic fields and corresponding phase maps are harmonic functions in regions of homogeneous susceptibility, i.e., they satisfy Laplace's equation $\Delta u = 0$ [4]. In regions with heterogeneous susceptibility the field is non-harmonic (discontinuous). Thus, phase data may be decomposed in harmonic (h) and non-harmonic (nh) components $\varphi = \varphi_{\mathrm{h}} + \varphi_{\mathrm{nh}}$, based on the principle of linearity. Background fields are supposed to be harmonic since their sources are located outside of the region of measurable phase. The harmonic component has the property that its mean value over a (normalized) spherical shell *S* is equal to the value $\varphi_{\mathrm{h}0}$ at the center of the shell: $\varphi_{\mathrm{h}0} = \langle\varphi_{\mathrm{h}}\rangle_S = (S \otimes \varphi_{\mathrm{h}})_0$ [5], where $\otimes$ denotes the convolution operator. Harmonic components may therefore be eliminated from phase data by subtracting the spherical mean value (SMV): $\varphi\prime = \varphi - S \otimes \varphi = \varphi_{\mathrm{nh}} - S \otimes \varphi_{\mathrm{nh}}$ [6]. The second term $S \otimes \varphi_{\mathrm{nh}}$ generally does not vanish in heterogeneous media and may degrade $\varphi\prime$ significantly. However, reconstruction of the non-harmonic component from the filtered data may be performed by deconvolution using the kernel $\delta - S$, where δ is a Dirac at the center of the sphere: $\varphi_{\mathrm{nh}} = (\delta - S) \otimes^{-1} \varphi\prime$.

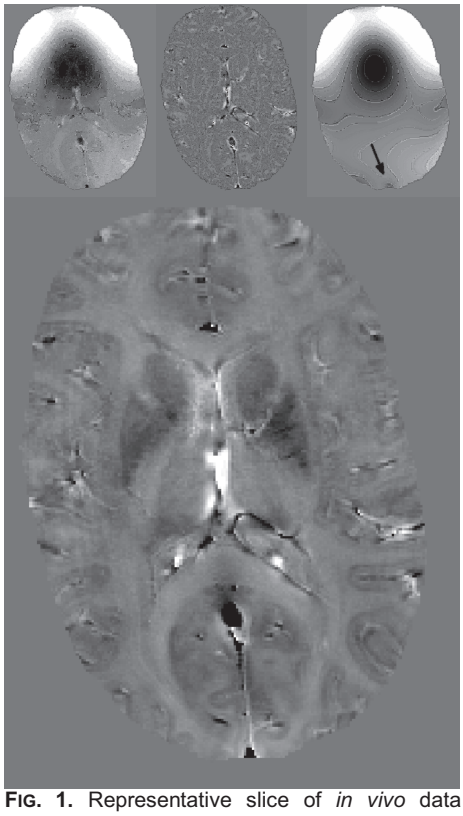


FIG. 1. Representative slice of *in vivo* data shows unwrapped MR phase (top-left), SMV-subtracted phase (top-middle), and deconvolved phase (bottom). Subtracting (bottom) from (top-left) reveals the background field shown in (top-right). Figures (top-left,top-right) and (top-middle,bottom) are windowed as [-2,3] and [-0.7,1.2] rad from black to white, respectively.

MATERIALS AND METHODS

Data Acquisition and Pre-Processing: High-resolution volunteer data of the whole brain were acquired with a 3D fully flow compensated gradient-echo sequence (TE/TR/FA/BW=20ms/30ms/15°/80 Hz/px, voxel size 0.6 ×0.6×0.6 mm³, 75% PF in phase and slice encoding direction) on a 3T MR-scanner (Tim Trio, Siemens Medical Solutions) using a 12-channel head-matrix coil. Multi-channel phase images were combined using uniform sensitivity reconstruction [7] and 3D phase unwrapping [8] was applied to resolve phase aliasing.

Numerical Model: A detailed numerical anatomical brain model was created from T1-weighted volunteer data (1x1x1 mm^3) via automatic segmentation (FreeSurfer, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA, USA) with manual segmentation of venous vessels. To include field contributions from the torso the brain model was embedded into the skull of a human whole-body model of The Virtual Family (Duke, 1x1x1 mm^3, [9]). Reasonable magnetic susceptibilities were assigned to each of the 55 anatomical regions and the field perturbation was computed by fast forward-field calculation [10] and uniformly distributed noise was added. A reference model without background distortions was generated from brain-tissue compartments of the numerical model (without skull and bone) embedded in parenchyma. Based on the simulated fields phase accumulation was calculated for $B_0 \cdot TE$=60 ms·T.

Processing: The SMV (spherical shell; radius/thickness=3/1 voxels) was calculated for each voxel and subtracted from the phase data. Reconstruction of the non-harmonic components from reliable phase data was facilitated by regularized (TSVD) direct inverse filtering.

RESULTS – Figure 1 reveals representative slices of intermediate and final results for the *in vivo* data. After subtraction of the SMV the data suffers from significant degradation of local phase information similar to high-pass filtering of the phase (Fig. 1-top-middle). Via deconvolution local phase information was reconstructed (Fig. 1-bottom). The difference between deconvolved phase and input phase reveals the background phase (Fig. 1-top-right) which is totally smooth and without fine-scale features. The difference between the reconstructed model data and the reference field is almost flat (not shown) indicating perfect estimation of the background phase.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS – SHARP is a novel technique for suppression of background field inhomogeneities and maintenance of susceptibility-related local tissue-information. Small deviations in the model data may arise from the definition of the reference phase and cropping of the demagnetization field of the sinus sagittalis (Fig. 1-top-right, arrow). Homogeneity of the calculated background phase indicates that even non-susceptibility related tissue-phase effects, e.g., due to local electronic screening or microscopic anisotropy [11], were maintained. The presented approach for background field compensation is cutting edge for high-precession quantitative phase analysis (e.g., mapping of magnetic susceptibility [12] or analysis of absolute phase values [2]).

REFERENCES – [1] Rauscher A et al. *Am J Neuroradiol,* 26(4):736-42, 2005. [2] Haacke EM et al. *J Magn Reson Imag*, 26(2):256–264, 2007. [4] Li L and Leigh JS. *J Magn Reson*, 148(2):442–448, 2001. [5] Axler SJ et al. *Harmonic Function Theory*. Springer, 2 edition, 2001. [6] Li L. *Magn Reson Med*, 46(5):907–916, 2001. [7] Ros C et al. *ISMRM*, p1265, 2008. [8] Abdul-Rahman HS et al. *Appl Optic*, 46(26):6623–6635, 2007. [9] Christ A et al. *Phys Med Biol*, 2009. [10] Marques JP and Bowtell R. *Concepts Magn Reson B Magn Reson Eng*, 25B(1):65–78, 2005. [11] He Y and Yablonskiy DA. *Proc Natl Acad Sci Unit States Am*, 106(32):13558–13563, 2009. [12] Schweser F et al. *Med Phys*. 37(9):in press, 2010.

HF Anregung mit Time Interleaved Acquisition of Modes (TIAMO) zur Minderung des Effekts von B1-Inhomogenitäten in der Hochfeld MRT

[1,2]Orzada S, [1,2]Maderwald S, [1,3]Poser B, [1,2]Bitz AK, [1,2]Quick HH, [1,2]Ladd ME

[1] Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging, University Duisburg-Essen, Germany
[2] Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Hospital, Essen, Germany
[3] Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen, The Netherlands

Einleitung

Während die Feldstärke der MR-Systeme und damit die Arbeitsfrequenz steigt, erreicht die Hochfrequenzwellenlänge die Größe des menschlichen Kopfes/Körpers, was zu Welleneffekten führt, die zu ortsabhängigen Signaleinbrüchen bei der 7T Bildgebung und auch 3T Ganzkörperbildgebung führen. Mehrere Mehrkanalansätze wurden bereits vorgestellt, um diese Probleme anzugehen, zum Beispiel RF-shimming (1), bei dem jedes Element in einem Transmit Array mit einem eigenen Verstärker mit einer bestimmten (konstanten) Amplitude und Phase betrieben wird und Transmit SENSE (2), bei welchem ortsselektive Pulse verwendet werden. Mit Time Interleaved Acquisition of Modes (TIAMO) steht eine weitere, einfache und robuste Methode zur Verfügung.

Theorie

Für eine einzelne Empfangsspule *m* in der konventionellen Bildgebung bei kurzer Repetitionszeit (TR) und kurzer Echo Zeit (TE) kann die räumliche Verteilung des Signals *S*, die von dieser Spule *m* am Ort **r** empfangen wird, wenn mit einem Satz von Phasen und Amplituden („Mode“) *n* gesendet wurde, mit Hilfe der Näherung für kleine Flipwinkel (3) angenähert werden als

$$S_{m,n}(\mathbf{r}) \propto \hat{B}^{-}_{1,m}(\mathbf{r}) i\gamma W(\mathbf{r}) \int_0^T \hat{B}^{+}_{1,n}(\mathbf{r},t) e^{i\mathbf{r}\,\mathbf{k}(t)} dt$$

In dieser Gleichung beschreibt *W* einen gewebeabhängigen Gewichtungsfaktor, $\hat{B}^{+}_{1,n}$ und $\hat{B}^{-}_{1,m}$ sind die komplexen zirkular polarisierten Komponenten des B_1-Feldes wobei $\hat{B}^{+}_{1,n}$ das zeitabhängige kombinierte Sendefeld aller Spulen in Mode *n* und $\hat{B}^{-}_{1,m}$ das Empfangsfeld der Spule *m* ist. γ ist das gyromagnetische Verhältnis, *T* die Dauer des B1-Pulses und **k**(*t*) beschreibt parametrisch einen Pfad durch den k-Raum.

Die Ortsabhängigkeit von $\hat{B}^{+}_{1,n}$ und $\hat{B}^{-}_{1,m}$ kann beschrieben werden durch ortsabhängige Gewichtungsfaktoren. Da für eine Mode n diese Ortsabhängigkeit zeitinvariant ist, können diese beiden Gewichtungsfaktoren in einem einzigen Gewichtungsfaktor $C_{m,n}(\mathbf{r})$ kombiniert werden:

$$S_{m,n}(\mathbf{r}) \propto C_{m,n}(\mathbf{r}) \hat{B}^{-}_{1} i\gamma W(\mathbf{r}) \int_0^T \hat{B}^{+}_{1}(t) e^{i\mathbf{r}\,\mathbf{k}(t)} dt$$

Diese Gleichung zeigt, dass das Nutzen von zwei unterschiedlichen Anregungsmodi in separaten Aufnahmen mathematisch äquivalent zu einer Aufnahme mit der doppelten Anzahl von Empfangselementen ist, jedes mit einem anderen Empfangsprofil. Diese Modenanregung führt zur Bildung „virtueller“ Empfangselemente. Da die zwei Datensätze zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen werden, gibt es keine Rauschkorrelation zwischen ihnen. Obwohl die oben gezeigte Herleitung nur für kleine Flipwinkel und langes TR und kurzes TE gilt, zeigen unsere Experimente, dass dieser Ansatz in vielen Fällen auch mit hohen Flipwinkeln und kurzen TR-Zeiten akzeptable Ergenisse liefert.

Material und Methoden

Alle Scans wurden auf einem 7 Tesla Ganzkörper MR Scanner (Magentom 7T, Siemens, Germany) durchgeführt. Für die zeitlich verschachtelte Aufnahme werden zwei Sets von Amplituden und Phasen in einem 8-Kanal Vektormodulator gepuffert. Das erste Set hat zum Beispiel ein Phaseninkrement von 45° von einem Element zum nächsten, das zweite 90°. Die zwei Datensätze werden „interleaved“ aufgenommen: Nach jeder mit der ersten Mode aufgenommenen Zeile (bzw. Echozug bei TSE) wird die gleiche Zeile (bzw. Echozug) mit der zweiten Mode aufgenommen. Die zwei Datensätze werden dann auf 3 verschiedene Arten mit openGRAPPA (4) rekonstruiert: nur einer der beiden Datensätze allein (CP^{+}), beide Datensätze einzeln mit anschließender Kombination über die Summe der Quadrate (TIAMO separate recon.) und gemeinsam mit 16 virtuellen Empfangskanälen (TIAMO combined recon.).

Für SNR- und g-Faktormessungen wurde eine 8-Kanal T/R Kopfspule mit einem 12-cm-Ø Zylinderphantom gefüllt mit gewebesimulierender Flüssigkeit ($\varepsilon_r = 46.3$, $\sigma = 0.8$ S/m) verwendet. Eine Turbospinechosequenz wurde zweimal aufgenommen um das SNR mit einer „dual acquisition and subtraction“-Methode zu ermitteln. In-Vivo-Messungen wurden mit einem flexiblen 8-Kanal T/R-array und einer FLASH-Sequenz mit einem TR von 10 ms und einem TE von 4.1 ms.

Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 1 zeigt die SNR-Verteilung für jede der 3 Rekonstruktionen. Die beiden TIAMO-Rekonstruktionen sind sichtbar homogener als der CP^{+}-Mode.

Das gemessene mittlere SNR in einer axialen Schicht des Zylinderphantoms ist in Abbildung 2 dargestellt. Es ist klar ersichtlich, dass mit der kombinierten TIAMO-Rekonstruktion höhere Beschleunigungsfaktoren möglich sind und so die zeitlichen Kosten für die doppelte Akquisition deutlich reduziert werden können.

Abbildung 3 zeigt T1-gewichtete in vivo Bilder eines menschlichen Freiwilligen. Die individuellen Auslöschungen in den einzelnen Moden (Pfeile) sind deutlich sichtbar, aber sie sind in den TIAMO-Bildern in der rechten Spalte fast vollständig verschwunden. Es ist wichtig anzumerken, dass der Kontrast im finalen Bild aufgrund des inhomogenen B_1 von dem abweichen kann, der bei homogener Anregung erzielt würde. Daher scheint TIAMO für viele quantitative Untersuchen nicht nutzbar. Allerdings könnte es in der klinischen Diagnostik eine interessante Alternative zu andern Verfahren darstellen.

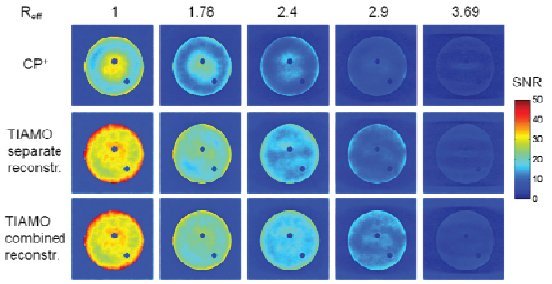


Abb. 1: SNR-maps in einem zylindrischen Phantom für verschiedene effektive Beschleunigungsfaktoren.

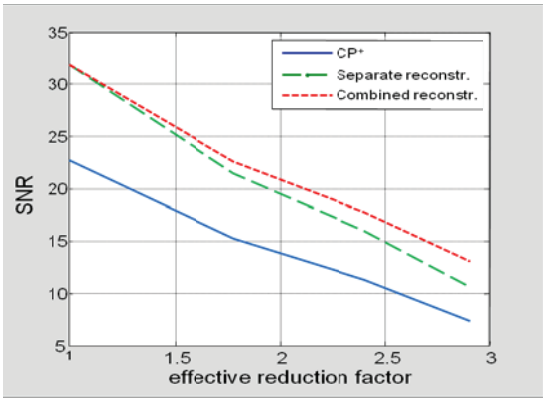


Abb. 2: Gemessenes mittleres SNR über dem effektiven Beschleunigungsfaktor in einem Zylinderphantom in einer 8-Kanal Kopfspule für den CP^{+}-mode allein, separate Rekonstruktion und kombinierte Rekonstruktion.

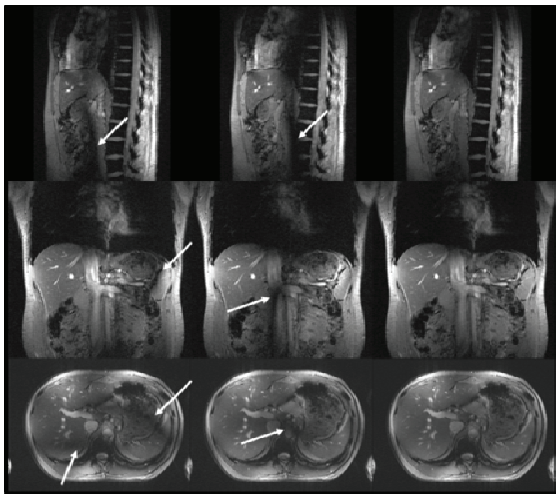


Fig. 3: T1-gewichtete sagittale, koronare und axiale in vivo Bilder eines Freiwilligen (1.78 m, 75 kg) Von links nach rechts: CP^{+}, CP^{2+} und TIAMO. Zu bemerken ist die deutlich gesteigerte Signalhomogenität bei TIAMO.

References:
[1] Collins et al. MRM 54:1327-1332, (2005);
[2] U. Katscher et al. MRM 49:144-150, (2003);
[3] J. Pauly et al. JMR 81:43-56, (1989); [
[4] M. A. Griswold et al. MRM 47:1202-1210, (2002)

Radiofrequency Field Mapping in Magnetic Resonance Imaging: Optimization of Methods and Application to Parallel Transmission

Martin Janich

Institute of Biomedical Engineering at Universität Karlsruhe (TH)

* aktuell: Technische Universität München, Department Chemie, München

Advances in magnetic resonance imaging (MRI) have led to larger main magnetic field strengths, motivated by an increased signal-to-noise ratio and better spectral resolution. The resonance frequency linearly depends on the main magnetic field B_0. A larger resonance frequency results in a shorter wavelength of the radiofrequency pulse which is further reduced by dielectric properties of the object. Thus the wavelength of the radiofrequency field reaches a similar dimension compared to the size of the object to be imaged. Therefore standing waves can build up, so called *dielectric resonances*, which can cause unwanted interferences. At high static fields the magnetic field of the radiofrequency pulse can no longer be considered to be homogeneously distributed in the field of view. The component of the radiofrequency field concerned with spin excitation is the transmission magnetic field B_{1+}. A spatially varying B_{1+} leads to regions of increased and decreased brightness in the image. Therefore B_{1+} non-uniformity must be considered in high field MRI.
Homogenization of the B_{1+} field can be realized by simultaneous transmission with several coils, which are combined to a so called coil array. Each transmission coil has an individual spatial amplitude and phase distribution, where the phase corresponds to a time offset of the rotating magnetic field. The fields from all array elements can be superimposed in a way that a homogeneous spin excitation is realized. To achieve this, each coil's spatial B_{1+} amplitude and phase distribution in the field of view must be known.
The goal of this study is to explore, evaluate, and optimize methods for the characterization of the B_{1+} field in MRI scanners with simulations and experiments, while focusing on their application to parallel transmission. The influences of noise and slice selection are investigated, as well as sensitivity to off-resonance and longitudinal relaxation times. Results of in vivo measurements are also presented. A procedure to measure the B_{1+} amplitude and phase in a coil array is needed. Requirements include robustness against different experimental setups, reliable precision, and a large dynamic range. Characterization of a coil array needs to be accomplished in a matter of few minutes.

Mapping of the B_{1+} magnitude is equivalent to measuring actual flip angles. After a detailed review of existing B_{1+} mapping methods three methods are chosen with respect to the requirements needed for their application to parallel transmission: *Double Angle Method*, *Actual Flip Angle Imaging*, and *Multi Flip Angle Method*. With simulations and experiments these methods are evaluated and optimized for speed and robustness.

In the *Double Angle Method* (DAM) the B_{1+} amplitude is calculated from a ratio of two gradient echoes: one acquired after excitation with flip angle α and another gradient echo after a 2α pulse. DAM was limited to mapping of flip angles between approximately 30° and 150°. The limited dynamic range of DAM prohibits mapping of small RF field magnitudes, essential for characterization of coil arrays. DAM measurements are shown to be dependent on the shape of the RF pulse if slice-selection is applied. This makes 3D acquisition necessary. Another restriction is that the maximum T_1 value of the object must be known in order to set the repetition time long enough to ensure full relaxation. However, off-resonance effects can be approximately compensated by using short and high-power RF pulses.

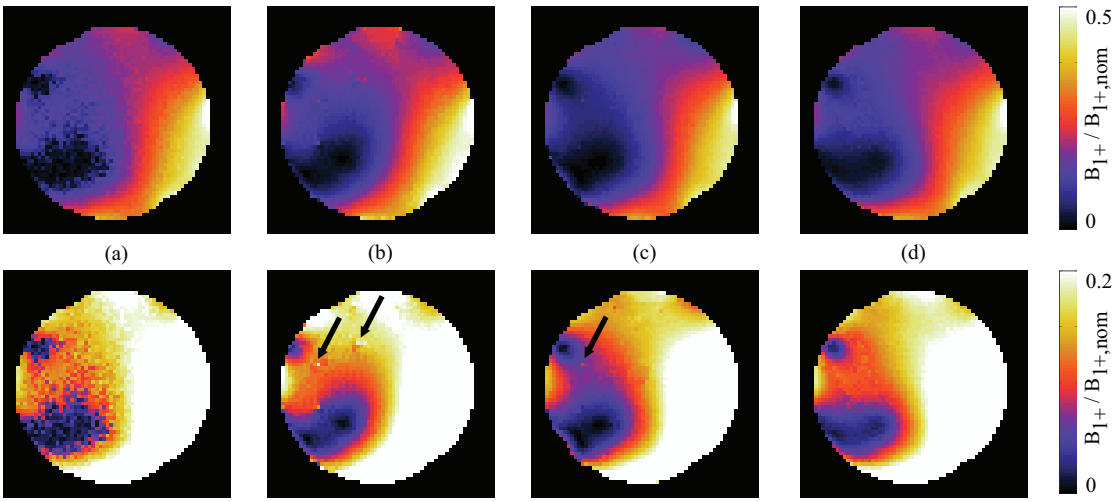


Fig. 1: Characterization of the 4-th channel of the coil array using (a) single channel transmission, (b) combined transmission using all channels except for one, (c) Fourier encoding, and (d) single-channel saturation / multi-channel excitation. The images in the bottom row are scaled differently to better visualize the performance of the methods in areas with small values. (9.4 T Bruker BioSpec, TR = 50ms, TE = 6ms, α = 50°, saturation with 1ms block pulse with seven different flip angles 0°, 60°, …, 360°, FOV 64 x 64mm)

Actual Flip Angle Imaging (AFI) calculates B_{1+} using a signal ratio of two gradient echoes acquired in a dual steady-state, which is reached by repeating identical RF pulses with two different waiting periods TR1 and TR2. Sufficient spoiling is crucial to the AFI pulse sequence. It is accomplished with gradient spoilers using different gradient durations in the TR1 and TR2 intervals, and with RF spoiling. The phase cycling scheme for RF spoiling from the literature is adapted in order to be applied to a pulse sequence with non-equidistant RF pulses. The new phase cycling scheme increases the phase for every other RF pulse. Furthermore, a parameter space for TR1 and TR2 is determined where the B_{1+} maps are robust against small parameter variations. Unfortunately AFI suffers from a very low contrast-to-noise ratio and it has a limited dynamic range. However inhomogeneities resulting in flip angles between 35° and 140° were mapped well. It is beneficial that the sensitivity to off-resonance can be avoided by using short RF pulses with a large power, and that there is almost no influence of T_1 due to the short repetition times used.
AFI is the preferred method for measuring 3D maps where relatively small RF field inhomogeneities are present and a good SNR can be obtained. It is also the best applicable method for measuring the resulting flip angle of a parallel excitation (PEX) pulse because it is based on identical RF pulses.

Multi Flip Angle Method (MultiFA) is a method for B_{1+} mapping based on saturation pulses with varying flip angle and a reconstruction technique involving fitting of a simulation of the experiment to measured data. The simulation of the experiment incorporates B_{1+}, longitudinal relaxation time T_1 of the object, and off-resonance. While B_{1+} and T_1 are determined in the fit, off-resonance is measured in a separate scan.
Because the function fit matches measured data very tightly the number of different flip angles used for saturation can be reduced. Compared to the published technique scan time is reduced significantly by using only 4 saturation pulses: α_i = 0°, 60°, 300°, 360°.
Insensitivity to off-resonance, longitudinal relaxation times, and slice profile makes MultiFA applicable robustly in different experimental setups. MultiFA is successfully applied in the

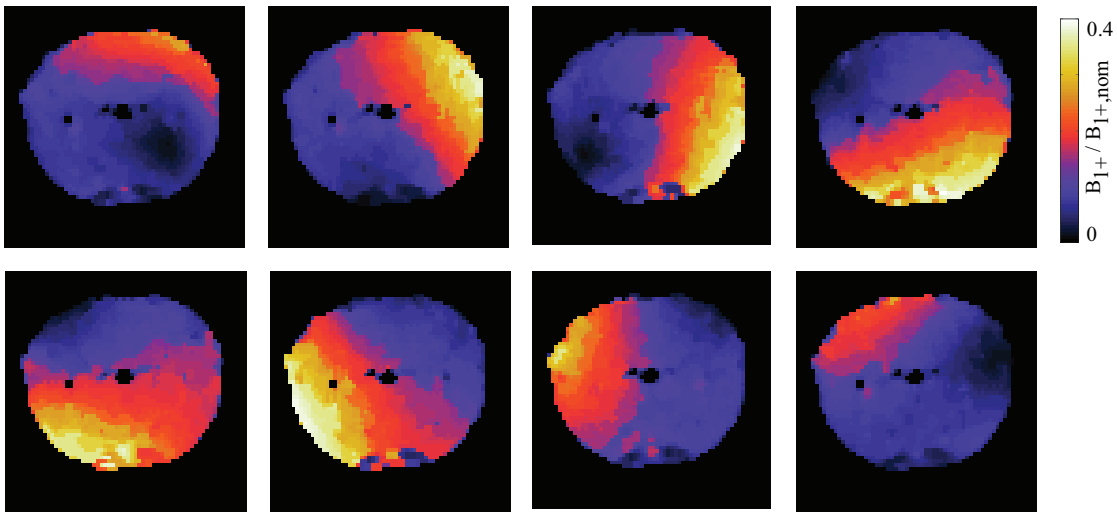


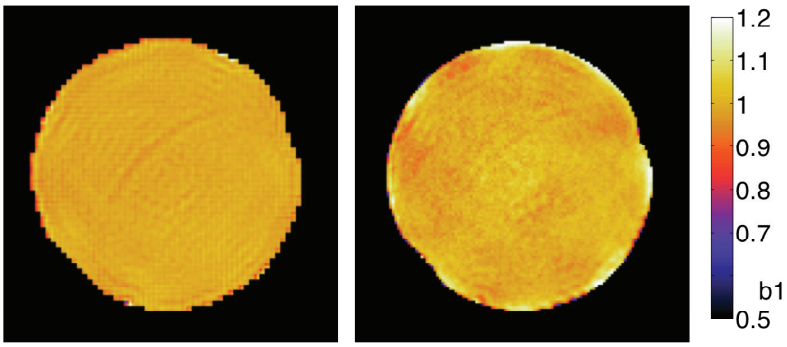
Fig. 2: B_{1+} maps from each element of the of 8-element TX/RX array measured in a rat using single-channel saturation / multi-channel excitation. (9.4 T Bruker BioSpec, TR = 200 ms, TE = 3 ms, α = 30°, αi = [0°, 780°] , i = 0..10, FOV 38 x 38 mm, 64 x 64 matrix, total acq. time: 17 min, filtered by 3x3 median filter)

head of a rat. With the optimizations undertaken MultiFA can be applied automatically without user adjustments. It can serve as an automated protocol for B_{1+} mapping. Additionally a great advantage is its possibility to increase the precision and dynamic range with a larger number of saturation flip angles. MultiFA is the preferred method for characterization of coil arrays because it can very well measure small B_{1+} amplitudes.

The three B_{1+} mapping methods have different total acquisition times. DAM requires a very long repetition time to ensure full relaxation. Because of their sensitivity to slice profile, DAM and AFI need to be applied with 3D phase encoding. This prolongs scan time if only a 2D slice is needed. The evaluations in this project show that AFI leads to fast 3D scans, while MultiFA can be applied to measure 2D B_{1+} maps in a short time.
Equivalent B_{1+} maps can be measured with the three different techniques DAM, AFI, and MultiFA. Largest agreement is obtained between AFI, using a non-slice-selective block pulse, and MultiFA, by applying at least 10 different saturation flip angles. Measurements with AFI and MultiFA are in good agreement with the reference pulse gain, which is determined by a reliable method used on Bruker MRI systems. This is an indication for the truth of mapping of AFI and MultiFA.

B_{1+} mapping methods are applied to characterization of an 8-channel array of transmission coils. The B_{1+} phase is extracted by calculating the phase difference relative to one transmission channel. Difficulties encountered in measuring B_{1+} amplitudes are a low signal-to-noise ratio due to the limited spatial sensitivity of each coil element and destructive interference. Novel approaches to tackle these challenges are investigated.

The characterization techniques perform differently with respect to measuring low B_{1+} amplitudes (Fig. 1). Transmission with one channel at a time results in noisy B_{1+} maps. When transmitting with a combination of all channels but one, noise effects are reduced but at the same time artifacts are introduced. A new approach of shifting the phase offsets of each transmission channel in the characterization experiments according to a Fourier matrix suppresses noise very well. The Fourier encoding technique can be used even if the phase offsets



(a) simulation (b) experiment

Fig. 3: Resulting flip angle after application of a PEX pulse calculated for homogeneous excitation throughout the FOV: (a) numeric simulation and (b) experimental result (measured with Actual Flip Angle Imaging (AFI), TR1 = 15ms, TR2 = 90ms, TE = 6.2 ms, PEX pulse with 30° flip angle, 8.5ms pulse duration, field of view 64 x 64mm)

for static B_{1+} shimming are unknown. The phase offsets for B_{1+} shimming can then be obtained from the B_{1+} mapping scans. However this technique is dependent on finding a reliable signal mask for each experiment.
A novel technique that can be used with MultiFA is the characterization method of using one channel for saturation and all channels for excitation (Figs. 1d and 2). It does not bear the difficulty of finding a correct signal mask for each scan and if fit errors appear in one experiment they are not propagated into the other scans. It is therefore more robust than the Fourier encoding approach. Single channel saturation / multi channel excitation is suitable for applications where a relatively good global B_{1+} homogenization can be obtained with static B_{1+} shimming and where good noise suppression is needed.

B_{1+} can be homogenized by using a coil array for RF transmission. In static B_{1+} shimming tailored interference of the transmission fields of each element in a coil array can be obtained. This is accomplished by transmission with an individual amplitude and phase offset for each coil. Experiments conducted in this project show that with static B_{1+} shimming only approximate global homogenization or more precise homogenization in a locally limited ROI can be realized. In most cases some field inhomogeneities remain because the number of parameters is limited. This is overcome by parallel excitation (PEX). A PEX pulse combines time-dependent gradients with an RF pulse with individual amplitude and phase variations over time on each channel. It is shown in experiments that a PEX pulse can be applied to obtain a good global homogenization of flip angles in the field of view (Fig. 3).

Human Imaging with PatLoc gradients

A.M. Welz[1], D. Gallichan[1], C.A. Cocosco[1], A. Dewdney[2], G. Schultz[1], W. Witschey[1], H. Weber[1], J. Hennig[1], M. Zaitsev[1]

[1]Dept. of Radiology, Medical Physics, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany

[2]Siemens Healthcare, Erlangen, Germany,

Introduction:

A multichannel, nonlinear PatLoc (parallel acquisition technique using localized gradients) gradient coil which uses multipolar fields for in plane encoding [1] was designed. This gradient coil is to be used as a head gradient insert coil [2]. This abstract presents the first human in plane images acquired with the PatLoc gradients instead of the conventional linear gradients at a 3T Siemens MAGNETOM Trio Tim.

Fig 1. PatLoc gradient coil

Material & Methods:

The self-build PatLoc gradient coil was cast in epoxy (Fig. 1) and then implemented in 3T Siemens MAGNETOM Trio Tim modified to control up to 6 gradient cannels simultaneously. This allows for easy software handled replacement of the conventional x- and y-gradients by the PatLoc encoding fields for 2D in plane imaging with quasi quadratic encoding fields (Fig. 2).

For acquiring human images approval of the ethics commission was obtained by demonstrating electrical, mechanical and acoustic safety as well as staying below peripheral nerve stimulation levels [3].

A localizer sequence with the standard linear gradients was acquired for slice positioning for the PatLoc image since slice selection was performed using the standard linear z-gradient. For the PatLoc in plane acquisition, phase encoding was done by the PatLoc encoding field A (G_A) and frequency encoding by the second PatLoc encoding field (G_B) (Fig. 2). The pulse sequence is shown in Fig. 3. The reference images were acquired with the standard linear gradients and the same sequence timing parameters as for the PatLoc acquisition. Fig. 4 displays on the left the reference image acquired with linear gradients and on the right the corresponding PatLoc image. For the presented images a Turbo Spin Echo sequence with 2mm slice thickness, TE = 86ms, TR = 5000ms, FOV = 220x220mm and a 256x256 matrix was used. For the PatLoc acquisition a nominal FOV of 60x60mm was acquired.

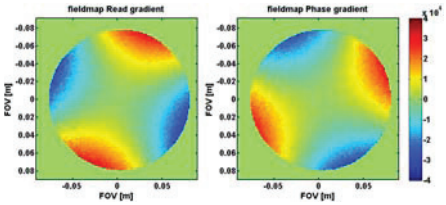


Fig. 2 encoding fields G_B and G_A

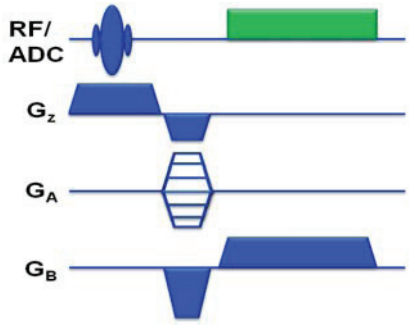


Fig 3. PatLoc Sequence

Results:

A 3T Siemens MAGNETOM Trio Tim was modified successfully to operate up to 6 gradient channels individually and simultaneously. Several sequences were implemented where the linear x- and y-gradients were replaced by the PatLoc encoding fields.

With the PatLoc encoding fields two ambiguous regions are encoded and need to be unfolded with a SENSE-like reconstruction [4], at the same time, the data is regrided on a larger matrix to account for the better resolution of the PatLoc encoding at the periphery. The enlargement (Fig. 5) clearly demonstrates that the resolution of the PatLoc image (right) is better at the periphery, for this particular measurement the resolution of the PatLoc acquisition is 0.3mm/px.

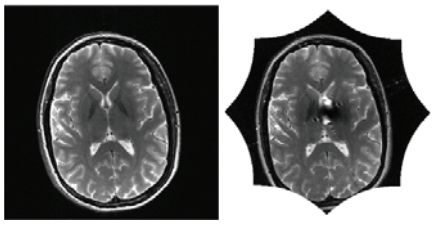


Fig 4. First Human images, left linear reference, right PatLoc

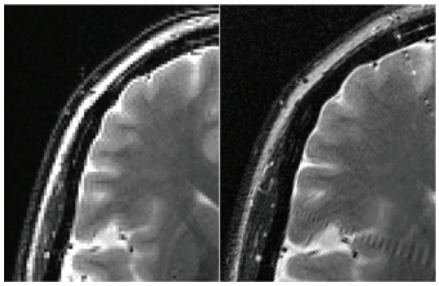


Fig 5. Enlargement of Fig. 4, left linear reference, right Patloc

Discussion:

It was demonstrated that 2D in plane human head images can be acquired using the PatLoc gradients for encoding. Also the resolution advantage over the linear gradients with same timing parameters of the sequence was demonstrated successfully with 0.3mm/px for the PatLoc acquisition compared to 0.8mm/px.

Literature:

[1] Hennig et al, MAGMA 21(1-2):5-14 (2008), [2] Welz et al, ESMRMB, Antalya, p.316 (2009), [3] Cocosco et al, ISMRM, Stockholm, p. 3946 (2010), [4] Schultz et al, MRM, in press

Entwicklung einer templatebasierten, aktiven Schallunterdrückung für MRT-Untersuchungen - Simulationsstudie

Daniel Güllmar[1], Lucas Bitzer[1,2], Jürgen R. Reichenbach[1]

[1]Medical Physics Group, IDIR I, Universitätsklinikum Jena, Jena, Germany
[2]Physikalisch-Astronomische Fakultät, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Germany

Einleitung: Aktive Schallunterdrückung ist eine effiziente Methode um die bei der MRT auftretende Geräuschkulisse entgegenzuwirken. Die Anwendung dieser Technik im MRT Umfeld erfordert dabei zum einen den Einsatz spezieller Hardware und stellt zum anderen höhere Anforderungen an den Adaptionsalgorithmus, da die übliche Umsetzung als sogenanntes Feedforward-System meist nur Frequenzen unterhalb von 1 kHz dämpfen kann. Die Hauptstörfrequenzen liegen bei einigen MRT-Sequenzen jedoch deutlich darüber. In Vorbereitung einer Hardwareimplementierung wurden die Störgeräusche einiger typischer MR-Sequenzen aufgezeichnet. Anhand dieser Sounddaten wurde ein adaptiver, templatebasierter ANC Algorithmus [1] in Hinblick auf seine Dämpfungsleistung und die Wahl der optimalen Parameter untersucht.

Methoden: Für die Aufnahmen der Störgeräusche stand ein 3T Ganzkörper MRT (Tim Trio, Siemens Medical, Erlangen, Germany) zur Verfügung. Die Audiodaten wurden mit Hilfe eines optischen Mikrophons (MO2000, Sennheiser, Wedemark, Germany) artefaktfrei nahe dem Isozentrum (F=200mm) des Scanners aufgenommen. Zum exakten zeitlichen Abgleich der Audiodaten mit den verwendeten MR-Sequenzen wurde das Triggersignal des MR-Scanners (Volume- bzw. Slice-Trigger) als TTL-Signal auf dem zweiten Audiokanal aufgenommen. Das Störgeräusch des ersten aufgenommenen EPI-Volumens wurde dem ANC-System als Template bereitgestellt (vergl. Abb. 1) und mit Hilfe eines LLMS (leaky least mean square) Algorithmus wurden die auftretenden Geräuschvariationen der folgenden EPI-Volumen so adaptiert, dass das gegenphasige Signal eine möglichst hohe Dämpfung erreicht. Dabei wurden die Parameter Blocklänge, Leakagefaktor und die Konvergenz am Beispiel einer 10-minütigen EPI BOLD Sequenz untersucht.

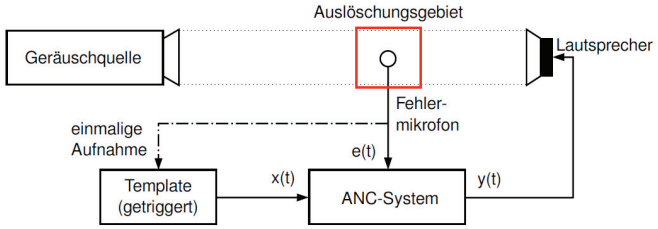


Abb. 1: Schematische Darstellung des templatebasierten ANC-Systems

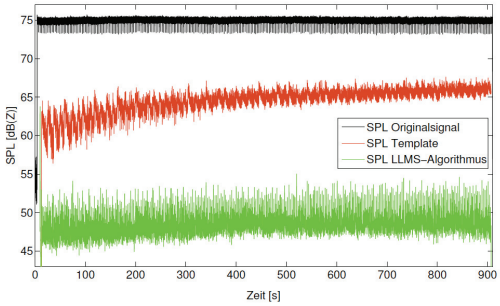


Abb. 2: Schalldruckpegelverlauf des Originalsignals, des Fehlersignals nach einer einfachen gegenphasigen Templateüberlagerung und des Fehlersignals nach Anwendung des LLMS-Algorithmus

Ergebnisse: Mit Hilfe der aufgenommen Daten und der Simulation des ANC-Systems konnte eine mittlere Dämpfung von mehr als 25 dB erreicht werden (Abb. 2). Ohne die kontinuierliche Adaption ist allein mit der gegenphasigen Applikation des Templatesignals eine Dämpfung von 15 dB erreichbar, die jedoch im zeitlichen Verlauf auf 10 dB abnimmt (vgl. Abb. 2). Bei der Untersuchung der Parameter wurde eine Mindestfilterblocklänge k von 850 (Samplerate 44,1 kHz) ermittelt und ein optimaler Bereich für den Konvergenzparameter der in Abhängigkeit von k mit $47{,}3/k + 0{,}01 < \mu < 47{,}3/k + 0{,}03$ bestimmt wurde. Der Leakagefaktor l hatte bei den Simulationen keinen Einfluss auf die Dämpfung.

Diskussion: Die im Rahmen der Simulationen erreichte akustische Dämpfung stellt das theoretisch erreichbare Resultat dar, da das Übertragungsverhalten eines realen Systems nicht berücksichtigt wird. Zudem wird die Dämpfung als weniger effizient vom realen Objekt wahrgenommen, da die Übertragung des Störgeräusches über den Körperschall nicht unterbunden werden kann [2]. Das vorgestellte ANC-System soll im nächsten Schritt auf einem DSP-Evaluationsboard implementiert werden.

Literatur: [1] Chambers et al., J Acoust Soc Am, 110(6):3041-3054,2001. [2] Hall et al., J Acoust Soc Am, 125(1):347, 2009.

Data-driven Quantification and Classification of Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Data

Susanne Schnell, Medizin Physik, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg

The presented work is structured in two main parts, which have in common the functional application of MR imaging and their neurological significance and will be introduced separately in the following. Both parts are classification problems relying on the fact that a model-free approach is used, as our hypothesis states: the up-to-date derived models are oversimplifying so much that important information is omitted.
In the first part, a solution is found for the segmentation of diffusion-weighted MRI data into all image components on a microscopic scale without employing an additional anatomical scan once the procedure is set up. In specific, the white matter is divided into two microscopic subclasses (parallel and crossing neuronal fibre bundles). Such information would be helpful for fibre tracking if performed in two steps: the regions containing parallel fibre bundles can be tracked with an easy and fast streamline tracking algorithm, whereas areas containing crossing fibre bundles could be concentrated on and reconstructed separately by using a more expensive but accurate algorithm.
The second part of the thesis is a project of high importance for clinical routine for the fast decision on treatment of ischemic stroke patients and gives deep insight into the up-to-date methods and possibilities for stroke outcome prediction.

Classification of HARDI data into tissue types using a SVM

Introduction

High angular resolution diffusion imaging (HARDI) data can be used to classify the brain tissue on a microscopic scale using a support vector classifier (Schnell *et al.* 2009). In this process, image components can be related to six classes: grey matter (GM), the microscopic substructures of white matter: parallel fibre bundles (PF) and crossing fibre bundles (CF), partial volume between white and grey matter (PV), background noise (BN) and cerebrospinal fluid (CSF). In diffusion tensor applications, anatomical T_1-weighted MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) images are typically coregistered to HARDI scans. The user segments the coregistered data using only three classes GM, white matter (WM) and CSF in order to gain masks for further processing. However, this solution is prone to many errors since coregistering of two different image modalities (HARDI and T_1 MPRAGE) is difficult: The HARDI scan relies on a fast single-shot echo planar imaging pulse sequence showing very specific image artefacts, which do not occur in T_1 MPRAGE scans. Therefore a solution for segmentation of the diffusion-weighted MRI images is urgently needed and could even be extended into segmentation of six rather than the typical three classes, when extracting the features from HARDI data in a data-driven way.

Materials and Methods

A multi-class segmentation of the microstructures in HARDI images was achieved by using a Support Vector Machine (SVM) algorithm taken from the field of supervised statistical learning. The SVM requires properties derived from the data as an input (feature vector), which were in our case the rotational invariant representation of spherical harmonic decompositions of the HARDI signal. With this information the SVM was trained in order to find the function for separating the classes. The SVM was systematically tested with simulated data and then applied to six *in vivo* data sets. Though the training of the SVM for the *in vivo* data requires knowledge of the true contents of each voxel and had to be done in two separate steps: First, PF and CF image components were found by using simulated data (SNR = 10) and the results were masked with the segmented WM known from the coregistered T_1 MPRAGE images (registration and segmenation with SPM5 (2005)). In conjunction with the segmented GM and CSF voxels in the T_1 MPRAGE images, true voxel content is known. Using this labelled training data, several varying parameter sets of the SVM were tested and with help of corresponding test data, classification results were evaluated and compared to segmentation using the linear, planar, and spherical coefficients of Westin *et al.* (1997).

Results

The classification of simulated data with several noise levels showed that even for very low SNR of 5 the chosen SVM algorithm showed a very high sensitivity and specificity as well as robustness, in contrast to Westin coefficients thresholding. The processing of *in vivo* data demonstrated that, in comparison with Westin coefficients thresholding, our method is capable to differentiate between the WM structures, CF and PF, and is sensitive also for the separation of CF from GM (see Figure 1– 4).

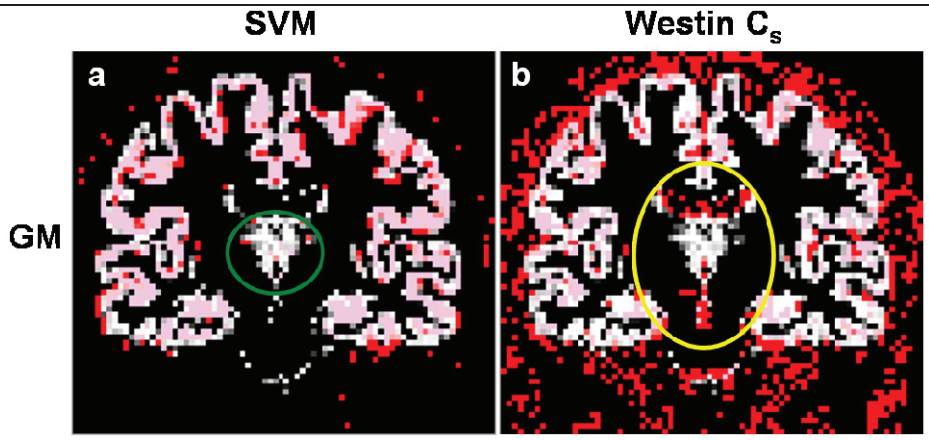


Figure 1: SPM5 segmentation map of grey matter overlaid with the classification results of recognised GM in transparent red (red mean no agreement with SPM and rosé means agreement with SPM). a) GM classified with SVM, the thalamus (mixture of GM and WM, no definite assignment possible) is encircled in green; b) Westin coefficients thresholding ($0.8 < c_S < 0.9$), false positive CSF regions are encircled in yellow.

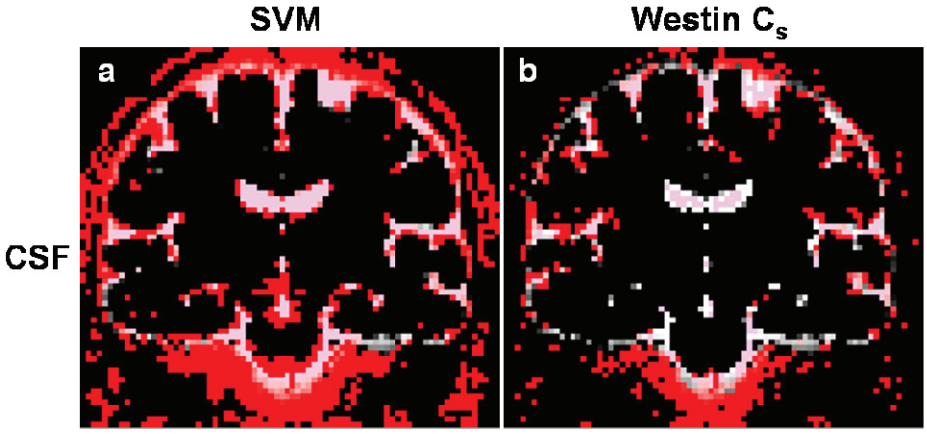


Figure 2: CSF map overlaid with recognised CSF. a) Classification with SVM; b) classification by Westin coefficients thresholding ($c_s = 0.95 – 1$).

Westin coefficients thresholding showed lower sensitivities and specificities for the differentiation of all classes. In addition, the SVM segmentation results were compared with the coregistered SPM segmentation of the T_1-image and found good agreement. The *in vivo* results also showed that there is dependency on the number of acquired diffusion encoding (DE) directions for the detection of the two WM classes. For proof of principle, our method was tested in six independent subjects and showed very similar results for the classification of the six classes.

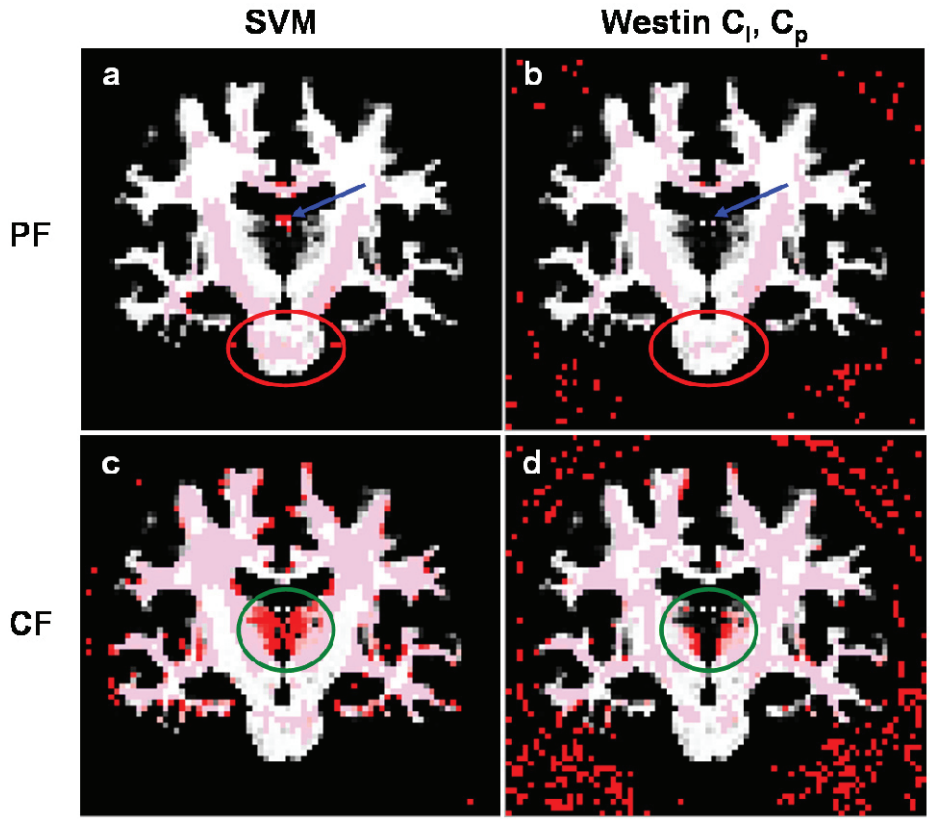


Figure 3: WM map overlaid with classified PF and CF, the pons is encircled in red (being a region in an area of strong image artefacts, contains both PF and CF), the blue arrow points to the fornix (small structure of PF) and the thalamus (mixture of GM and WM) is encircled in green. a) PF classified with SVM; b) PF classification by Westin coefficients thresholding ($c_l > 0.25$); c) CF classified with SVM; d) CF classification by Westin coefficients thresholding ($c_p > 0.17$).

Discussion and Outlook

This new data-driven approach enables fully automatic HARDI data segmentation without employing a T_1 MPRAGE scan and subjective expert intervention. Once the training data set is determined the image can be segmented into six image classes by only using the HARDI data and even could subdivide into microscopic substructures below image resolution by dividing a region containing WM into the voxel class of parallel or crossing fibre bundles. This was demonstrated on six *in vivo* test data sets giving robust results.

The segmentation results could be used as *a priori* knowledge for increasing the performance of fibre tracking as well as for other clinical and diagnostic applications of diffusion-weighted imaging (DWI). With this application it could be shown that information often omitted by models can be gained when using data-driven approaches, though having the disadvantage of high data dimensionality.

Prediction of stroke outcome using multi-modal acute stroke MRI data

Introduction

Decision on treatment in acute non-haemorrhage stroke crucially depends on weighting the risk of infarction growth against the risk of bleeding (Garcia 1984) and has to be done very fast. In order to support the decision on treatment, prediction algorithms for the determination of healthy and lesion tissue were developed, which are currently done using logistic regression approaches in a supervised learning setup (Wu *et al.* 2001). Nowadays, such prediction algorithms rely on acute MRI data, especially diffusion- and perfusion-weighted MRI (dw-MRI, pw-MRI). From the pw-MRI data perfusion estimates are determined using models. However, the parameters derived from pw-MRI measurements are often inaccurate, raising the question if some of the problems can be avoided by omitting the erroneous attempts of quantification and finding pure data-driven solutions for solving the actual medical question.

Here we present a data-driven solution for the task to predict the stroke lesion outcome and to find out whether or not the existing methods contain enough information for the task of stroke outcome prediction. A data-driven approach for feature selection from the perfusion data was introduced (in the following called model-free) and applied with the standard prediction method: the logistic regression using the general linear model. In addition, the SVM classifier is introduced in this context.

Materials and Methods

Acute stroke data of nine patients were used for the prediction of the final chronically damaged lesion. For this task two scanning time points were of interest. The multi-modal acute MRI (dw-, pw-MRI, T_2-FLAIR, T_2*) scans acquired as soon as possible after stroke onset (time point 1, 1 – 6 hours post stroke onset) formed the data basis for the prediction algorithm. The T_2-FLAIR scan acquired between two weeks and one month post stroke (time point 2) was the basis for the definition of the chronic lesion size and location.

All the acquired and coregistered data were further processed for better feature representation in order to be distinguishable for the classifier. Two different approaches were investigated for this binary classification problem within the scope of the thesis: the model and the model-free approach. Therefore, two varying training and testing data types were created.

For the model-approach, the data sets were composed as suggested in literature: cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), mean transit time (MTT), apparent diffusion coefficient (ADC), diffusion weighted image of three main directions (DWI), the scan without diffusion weighting during the DWI measurement (b0-image), T_2-FLAIR and T_2* images, resulting in 8 features (Wu *et al.* 2001).

For the model-free approach, the perfusion time series had to be processed into some feature representation. An automatic method was found to extract the part of the perfusion signal containing the bolus passage of the contrast agent including also the data points until signal recovery.

Results and Discussion

After creation of these two different feature sets the prediction was performed using the logistic regression approach and the SVM. The model-free approach could not provide improved results in comparison with the model-approach (see Figure 4). Though it rather showed similar results while requiring longer computation times due the very high data load and computational effort of the SVM. None of the tested classifiers was superior to the other, but preferred one or the other patient example or one or the other feature representation (scaling or histogram matching). Only the long computation time of the SVM makes logistic regression the better classifier for this prediction task. In addition, it could be shown that further post-processing of the prediction results can improve the results dramatically.

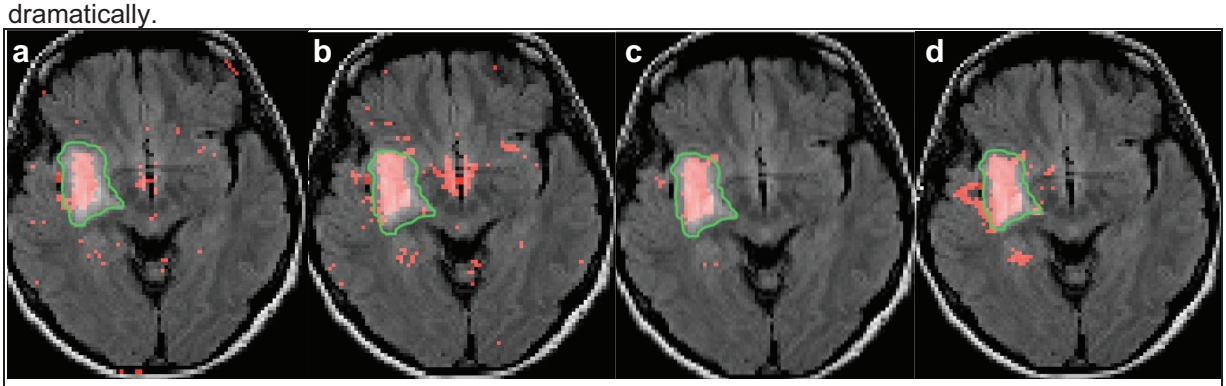


Figure 4: Coregistered T_2-FLAIR at time point 2 with the overlaid prediction results (in opaque red) of a) the SVM using no model, b) using the logistic regression with the model approach, c) same as b) but further post-processing and d) post-processed as done in c) but as a starting point more false positive voxels were accepted.

Nevertheless, the data-driven approach revealed that the data corpus itself could lack the necessary information for the task of robust and reliable stroke outcome prediction. Further work has to be put into the derivation of the models for determining the perfusion parameters, but most importantly in the improvement of measurement methods for brain blood perfusion.

For clinicians it is important to know that the measurement of pw- and dw-MRI is a very useful tool for early diagnosis of ischemic stroke. But if it is used in the context of stroke outcome prediction, the measurements are inaccurate either due to lack of resolution (in case of pw-MRI the slices are about 5 mm thick, resulting in big partial volume issues) or indirect measurement of the wanted parameters.

For better accuracy one would not only need to measure longer, but is also in need of new methods fore measuring brain perfusion.

Discussion and Outlook

Two data-driven evaluations in a pattern recognition set-up were explored within the scope of the thesis. In the first application, the classification of HARDI data into the six image classes resulted in high classification accuracy. The main reason for the good performance was the high resolved data description of the HARDI measurement along with the high image resolution. In addition, all image classes were well balanced enabling easy differentiation between the classes for the SVM. Due to its ability to differentiate white matter substructures a promising future application of tissue classification using HARDI data and other image modalities could be the differentiation of various multiple sclerosis (MS) lesion types or the progress of a lesion resulting in maybe the prediction of the MS lesion evolution.

The second task, the prediction of chronic stroke lesion outcome was much more cumbersome and difficult to perform. In addition, there were many issues to be faced, including the problem of having highly imbalanced classes, low resolution pw-MRI data with low SNR, and signal void in voxels containing blood when using the up-to-date perfusion methodology. Another difficulty lies in the high patient variety due to motion artefacts, different stroke severity, individual blood circulation situations and so on. Also, the coregistration of the chronic T_2-FLAIR measurement with the acute pw-MRI for evaluating the results is not very accurate, due to anatomical changes resulting from tissue recovery (such as resolution of swelling) and the much worse SNR and spatial resolution of the pw-MRI. All these points make an accurate prediction and evaluation of chronic stroke lesion outcome very difficult. Improvements could be done in the measurement of the dw-MRI by increasing the DE directions (e.g. along 12 directions), but at the cost of scan time. This might give significantly more information about the underlying damage of WM regions. The measurement of brain perfusion needs not only better image resolution (at least the same as the dw-MRI) but totally new methods in order to be able to accurately measure the arterial input function.

Typically in post-processing and pattern recognition data are reduced using models or some data description in order to have lower computing times and improved accuracy. It could be shown that this is not always representing the truth and that models could be ill-described or omit important information. Additionally, it could be shown that the use of data-driven methods might reveal that measurements actually do not contain enough information for specific tasks in order to give reliable and robust results. The conclusion to draw is that data-driven meathods are a very useful tool for testing whether or not the derived models omit important information and to find out if there is further improvement and research needed in order to understand the underlying processes.

Literature

Garcia J. H. (1984). Experimental ischemic stroke: a review. Stroke 15(1): 5-14.

Schnell S., Saur D., Kreher B. W., Hennig J., Burkhardt H. and Kiselev V. G. (2009). Fully automated classification of HARDI in vivo data using a support vector machine. NeuroImage 46(3): 642-651.

SPM5. (2005). "Functional Imaging Laboratories, Methods Group." from http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/.

Westin Carl-Fredrik, Peled Sharon, Gudbjartsson Hákon, Kikinis Ron and Jolesz Ferenc A. (1997). Geometrical diffusion measures for MRI from tensor basis analysis. International Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Vancouver, Canada.

Wu O., Koroshetz W. J., Ostergaard L., Buonanno F. S., Copen W. A., Gonzalez R. G., Rordorf G., Rosen B. R., Schwamm L. H., Weisskoff R. M. *et al.* (2001). Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. Stroke 32(4): 933-42.

Global and Local Adaption of 2D/3D Models for Medical Image Segmentation

Zhenyu Tang
Universität Duisburg-Essen Fakultät für Ingenieurwissenschaften Abteilung für Informatik und Angewandte Kognitionswissenschaft

1 Introduction

In this abstraction, research which was done during my PhD study, is briefly described. My PhD study focused on the model-based medical image segmentation method where 2D/3D models are used. The objective of the medical image segmentation is the extraction of interested organs or anatomic structures from the image. It is known that shapes of biological organs are variable. It means that the shape of the same organ is different between individuals and it also changes at different time of each individual. It is impossible to guarantee that the model of the organ is the same as the organ in the image to be segmented. Therefore, the framework of model-based segmentation is the global and local adaption of models to eliminate the differences to the organ of image. My research involves three different segmentation tasks which concern limb bones, spine and muscles. In the following sections, these three tasks will be discussed respectively. In addition, considering the radiation hazard, all the used medical images in my research are produced by the MR scanner.

2 Limb Bone Segmentation

The primary objective of the limb bone segmentation is the segmentation of femur, tibia and fibular. Segmentation results are used to reconstruct 3D bones and visualized in a 3D scene. In this 3D scene, the gait of patients is simulated. The basic idea is to record body motions of a walking patient in the gait laboratory and then the motion data is referred to define positions of the corresponding reconstructed 3D bones at each time point. Theoretically, the motions of the 3D bones in the gait simulation should correctly represent the real movement of bones of the patient during walking. We hope that by the gait simulation, origin of the gait pathology of the patient can be easily observed and detected.

The segmentation method for limb bones is that, at the beginning, thresholding and region growing methods [1] are used to do pre-segmentation. But before the pre-segmentation, an edge preserved denoising algorithm: the mean shift filter [2] is applied to the input MR data. The pre-segmented bone gives the information of the approximate location, pose and size of the bone. The information is used to guide the global adaption of the 3D model of the bone. Fig. 1 shows the result of the global adaption of the 3D femur model (white object) and the pre-segmented femur of MR images (grey object).

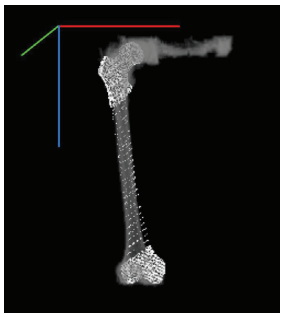


Fig. 1. Global adaption result. The grey object is the volume representation of the pre-segmented femur and the white object is the femur model after the global adaption.

After the global adaption, the main difference between the model and the bone of image is centered on the contour and it is solved by the local adaption. Since the 3D model is aligned to the bone of image in the previous stage, each slice (2D) of the MR data of the bone there is a 2D contour Ω of the corresponding section of the 3D model. The objective of local adaption is to match the Ω to the boundary of the bone in each corresponding slice. The well-known active contour method i.e., snakes [3] is adopted. In this method, definition of E_{int} (intrinsic energy), which consists of first and second order derivative of the contour, is the same as the traditional snakes. The image energy E_{img} in this method is composed of four elements

$$E_{img} = \int_0^1 (w_1 E^1_{line}(v(s)) + w_2 E^2_{line}(v(s)) + w_3 E^1_{edge}(v(s)) + w_4 E^2_{edge}(v(s)))ds \tag{1}$$

where E^1_{line} and E^1_{edge} stand for the image gray value and gradient of the blurred binary image of pre-segmented bones. E^2_{line} and E^2_{edge} stand for the same features but of the mean-shift filtered original image. $w_1 \ldots w_4$ are weighting factors. Fig. 2 shows the process of the local adaption of the 2D model using the active contour method. The final 3D reconstructed bone is produced by using iso-surface [4] or

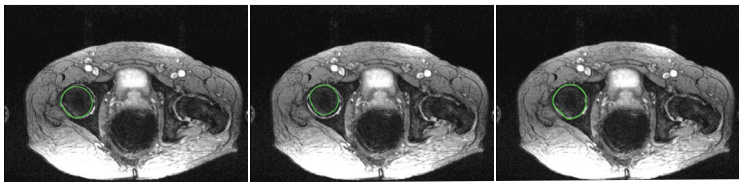


Fig. 2. Results of the model contour matching. Left: initial contour. Middle: intermediate result. Right: final result. Green lines indicate the model contours.

Delaunay triangulation [5] method on the segmented bone result (Fig. 3).

Fig. 3. Segmented lower limb bones. Different bones are marked in different colors.

3 Spine Curve extraction

The method for the spine curve extraction is fully automatic which means no human interaction is needed. The spine model used in this method consists of an Active Shape Model (ASM) [6] of the complete spine curve and atlas described vertebra model (see Fig. 4). This method can be divided into two parts. In the

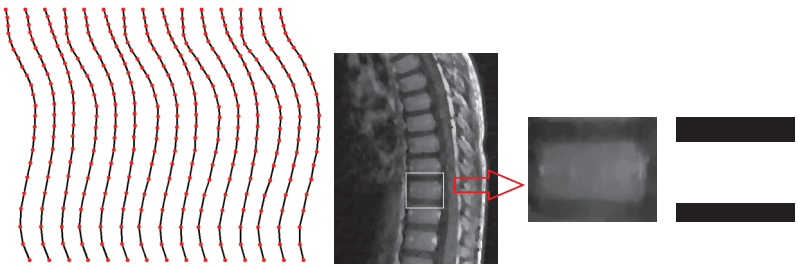


Fig. 4. Left: the ASM of the spine curve. Red points indicate the landmarks which are the disk centers. Right: example of vertebra atlas.

first part, global information of the spine curve e.g., the approximate shape of

the spine curve and the spine location is considered. In this part, an efficacious feature points of all the intervertebral disks are extracted and then the ASM of the spine curve is used to eliminate outliers of these feature points. At last the approximate spine curve and location can be deduced from the rest stable feature points. In the second part, each vertebra of the spine is segmented by using the correlation-ratio based image registration between the vertebra image and its atlas. Final result of the spine curve is produced from all the segmented vertebra centers using the cubic spline interpolation method (see Fig. 5).

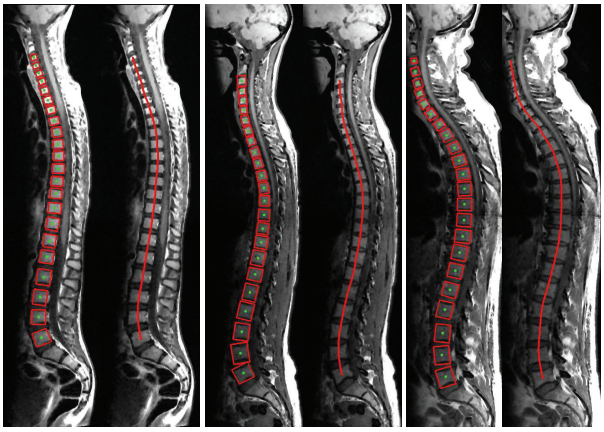


Fig. 5. Three results each of which contains the segmented vertebrae (red rectangles) and their centers (green points) using the vertebra registration and the final spine curve (right part of each image).

4 Muscle Segmentation

The objective of this task is to segment muscles with their Tendon Attachment sites (TAS). The process strategy is similar to the limb bone segmentation. The muscle model used here is an ASM type. At the beginning, Vertical Span Length (VSL) of the muscle in MR data is calculated by using the pre-segmented bones (by thresholding and region growing) and two 2D ASM of bone sections each of which contains one of the muscle TAS. The ASM of muscle is scaled to the length of VSL. To do the global adaption, user is required to select centers of the muscle sections in some slices. Then according to these centers, the muscle ASM can be aligned to the muscle of MR data. For each slice of the muscle, the corresponding ASM muscle contour deforms to match the boundary of each muscle section. The extraction of the TAS is determined by following the segmented muscle to the intersection of pre-segmented bones. The intersection points are regarded as the

location of the muscle TAS. Fig. 6 shows some results of segmented muscles and TAS (sartorius muscle).

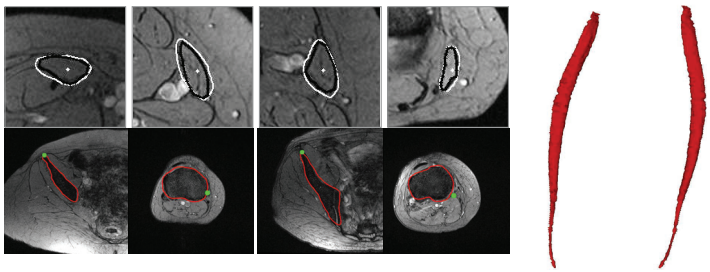


Fig. 6. Top left: example of segmented sartorius muscle, white contours are results of the segmentation method and black contours are manually segmented results. Bottom left: Two results of the extracted TAS (red points) of the sartorius muscle. Right: 3D reconstructed segmented sartorius muscle.

5 Conclusion

The main concern of my PhD study is the model-based medical image segmentation. During my study, three model-based methods have been proposed to solve the problems involving the segmentation of limb bones, spine curve and muscles with TAS respectively. All the proposed methods are application-oriented which means the methods are designed as generally as possible. Because in the practical application, various kinds of medical image and patients could be encountered where highly specific algorithms may not be workable.

References

1. Gonzalez, R.C., Woods, R.E.: Digital Image Processing 2nd Edition. Prentice Hall (2002)
2. Comaniciu, D., Meer, P.: Mean shift: A robust approach toward feature space analysis. IEEE Trans. on Pattern Analysis and Machine Intelligence **24** (2002) 603–619
3. M. Kass, A.W., Terzopoulos, D.: Snakes: Active contour models. Int. J. Comput. Vis. **1** (1988) 321–331
4. W. E. Lorensen, H.E.C.: Marching cubes: A high resolution 3d surface construction algorithm. Computer Graphics **21**(4) (1987)
5. Geiger, B.: 3d modeling using the delaunay triangulation. In: Video review the 11th Annu. ACM Sympos. Comput. Geom. (1995) V11–V12
6. Cootes, T.F., Taylor, C.J., Cooper, D.H.: Active shape models-their training and application. Computer Vision and Image Underst. **1** (1995) 38–59

Die Inkohärente Bewegungs-Theorie in der Diffusionsbildgebung: *In Vivo* Nachweis und erste klinische Anwendung am Pankreas

Andreas Lemke[1], Frederik B. Laun[2], Bram Stieltjes[3] and Lothar R. Schad[1]

[1]Lehrstuhl für Computerunterstützte Klinische Medizin, Universitätsmedizin Mannheim
[2] Medizinische Physik in der Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
[3] Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Einleitung:

Konventionelle bildgebende Diagnostik beruht überwiegend auf der strukturellen Auswertung von krankheitsbedingten Veränderungen. Eine Darstellung physiologischer Parameter wie z.B. der Zelldichte oder der Gewebeperfusion würde jedoch eine genauere, funktionelle Beschreibung der Krankheitsprozesse und somit auch eine verbesserte Diagnostik ermöglichen. Derzeit benötigen viele der sogenannten funktionellen Bildgebungsmethoden entweder radioaktive Tracer oder Kontrastmittel und sind somit mit möglichen Nebenwirkungen verbunden. Auch ist es meistens nicht möglich, unterschiedliche Parameter, wie z.B. Zelldichte und Durchblutung, mittels nur einer Untersuchungstechnik nicht-invasiv darzustellen.

Nach der Theorie der inkohärenten Protonenbewegung innerhalb eines Voxels (Intravoxel Incoherent Motion, IVIM) kann mittels diffusiongewichteter MR-Bildgebung (DWI) eine vollständig nicht-invasive gleichzeitige Bestimmung von Perfusion und Diffusion im Gewebe erreicht werden. Die Theorie beschreibt, dass der Signalabfall in der DWI maßgeblich von zwei Komponenten, kapillaren Fluss und Gewebemikrostruktur, beeinflusst wird und zu einem nicht monoexponentiellen Signalabfall unter Diffusionswichtung führt:

$$\frac{S(b)}{S_0} = (1-f)\cdot\exp(-bD) + f\cdot\exp(-b\cdot(D+D^*)).$$

Hierbei ist S(b) das gemessene Signal mit und S_0 das Signal ohne Diffusionswichtung, *f* der Anteil des kapillaren Blutvolumens, *D* die Diffusionskonstante und *D** der Pseudodiffusionskoeffizient aufgrund von Perfusion.

Obwohl diese Theorie schon 1988 von Le Bihan verfasst wurde [1], war der Einsatz, messtechnisch bedingt, lange Zeit auf das Gehirn begrenzt. Der Anteil des kapillaren Blutvolumens *f* war hier jedoch sehr gering was die Berechnung der Perfusionsparameter aus den Daten erschwerte und eine Bestätigung der IVIM Theorie verhinderte. Vor kurzem erzielten einige Gruppen eine stabilen Messung der IVIM-Parameter im Abdomen und berichteten von einem messbaren Kapillarblutvolumen *f* (>20 %) [2,3]. Darüber hinaus waren die IVIM Parameter bei der Differenzierung von Läsionen dem herkömmlich in der Diffusionsbildgebung verwendeten Apparent Diffusion Coefficient (ADC) überlegen.

Das Ziel dieser Arbeit war zweigeteilt. Erstens, wollten wir die Grundhypothese der IVIM-Theorie testen und nachweisen, dass der Signalabfall in der DWI zusätzlich zur Mikrostruktur auch durch die Gewebeperfusion beeinflusst wird. Zweitens wollten wir eine erste klinische Anwendung dieser Technik erproben.

Nachweiß der IVIM Theorie:

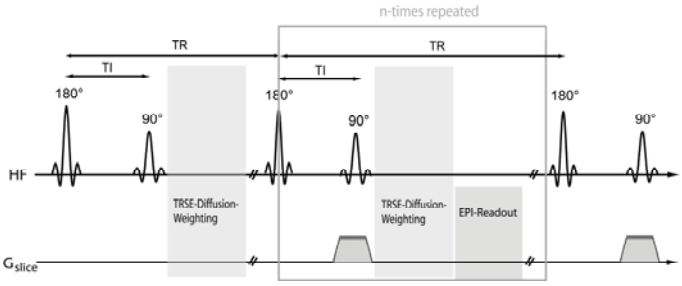


Abb. 1: Pulssequenzschema der Blutunterdrückung mit Diffusionswichtung. Die Inversionszeit TI war 800 ms und die Repetitionszeit TR=2800 ms.

In diesem Experiment wollten wir den Einfluss der vaskulären Protonen am diffusionsgewichteten-Signalabfall beweisen indem wir das Signal dieser Protonen unterdrücken und dann den blutunterdrückten DW-Signalabfall gegen den DW-Signalabfall ohne Blutunterdrückung vergleichen. Die Unterdrückung des Signals der Wasserprotonen im Blut wurde durch eine Modifikation der zeiteffizienten WEFT-Methode [4] erreicht und in eine Echo Planare Bildgebungssequenz (EPI) mit Diffusionsmodul implementiert (siehe Abbildung 1). Mithilfe dieser Sequenz wurden sechs gesunde Probanden mit und ohne Blutunterdrückung an einem 1.5 T Ganzkörper MR-Tomographen unter verschiedenen Diffusionswichtungen (b-Werten) gemessen. Abbildung 2 zeigt eine repräsentative transversale Aufnahme des Abdomens und demonstriert die erfolgreiche Blutunterdrückung. Das gemittelte Signal des Pankreas als Funktion des *b*-Werts von 6 Probanden mit und ohne Blutunterdrückung ist in Abbildung 3 gezeigt. Der Perfusionsparameter *f* ist im blutunterdrückten Pankreasgewebe signifikant vermindert (f=16.7±4.4 % vs. f=2.9±3.0 %, P=0.03), wohingegen sich die Diffusionskonstante *D* und die Pseudodiffusionskonstante *D** mit der Blutunterdrückung nicht signifikant ändert (*D*=1.58±0.17 µm²/ms vs. *D*=1.27±0.66 µm²/ms, P=0.43 und *D**=64.5±25.7 µm²/ms vs. *D**=23.3±62.2 µm²/ms). Dies zeigt eindeutig, dass der nicht monoexponentielle Signallabfall bei niedrigen b-Werten auf Durchblutung basiert.

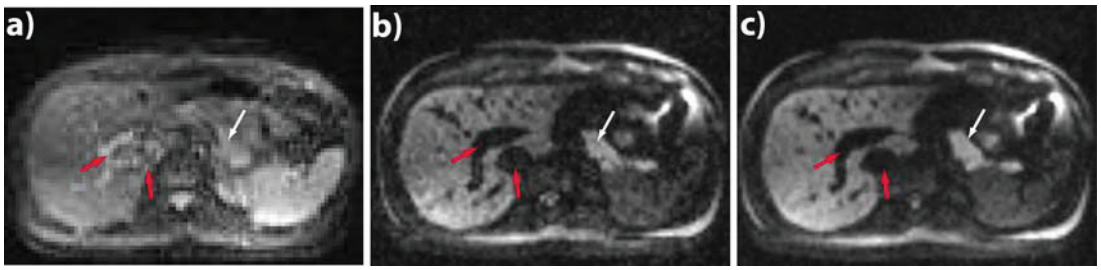


Abb. 2: a) Ungewichtetes EPI-Bild einer abdominellen Schicht. b) Das Blutsignal in den Arterien (rote Pfeile) wurde durch den Inversionspuls unterdrückt. c) Das Pankreas (weißer Pfeil) zeigt bei einer Diffusionswichtung von b=300 s/mm² und Blutunterdrückung noch genügend Signal (SNR>12).
*Verwendete Sequenzparameter: TR/TE=2800/60 ms, Voxelgröße=3.5*3.5*5 mm, FOV=350*275 mm, Bandbreite=3000 Hz, GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, Doppelt Refokusierende Diffusionswichtung (TRSE) mit folgenden b-Werten=0, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 und drei Diffusionsrichtungen.*

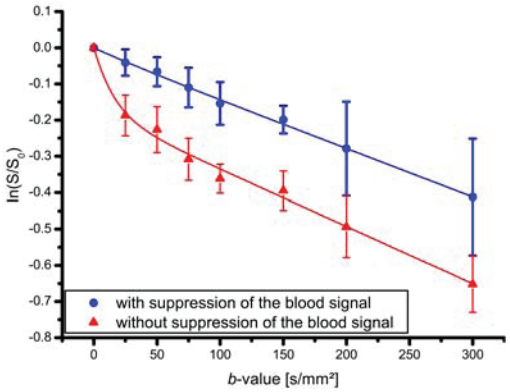


Abb. 3: Einfluß der Blutunterdrückung auf das mittlere Signal als Funktion des b-Werts im gesunden Pankreas. Der scheinbar biexponentielle Signalabfall wird monoexponentiell, sobald der blutunterdrückende Inversionspuls verwendet wird.

Anwendung der IVIM Bildgebung zur Detektion und Differenzierung von Pankreasläsionen:

Diffusionsgewichtete Bilder wie im ersten Experiment ohne Blutunterdrückung wurden bei 20 Patienten mit histologisch gesichertem Adenokarzinom, 9 Patienten mit histologisch gesicherter chronischer Pankreatitis und 10 gesunde Probanden aufgenommen. Die daraus extrahierten IVIM Parameter wurden dann auf ihre diagnostische Aussagekraft mit den in der Literatur oft verwendeten ADC verglichen.

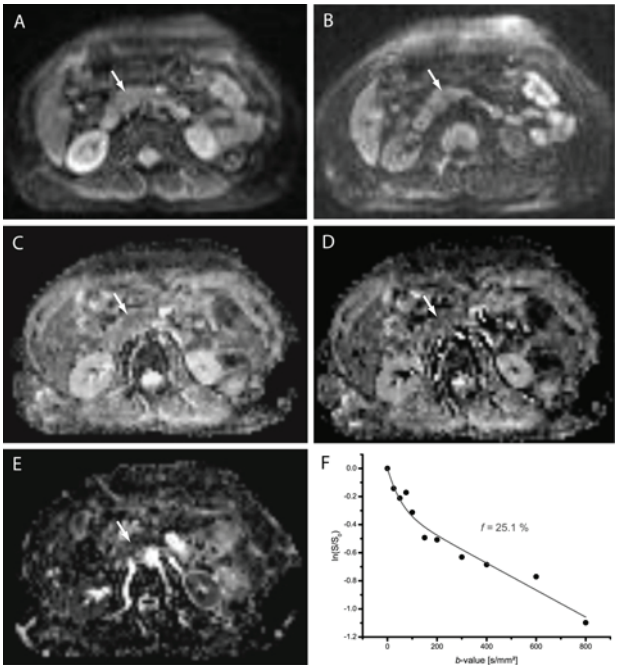


Abb. 4: Transversale Schicht einer 61-jährigen Probandin mit gesundem Pankreas (weißer Pfeil). **A, B:** EPI-Bilder mit unterschiedlichen Diffusionswichtungen (0, 800 s/mm²). **C, D, E:** Aus den Diffusionsdaten berechnete Parameterkarten (*ADC*, *D*, *f*). **F:** Biexponentieller Fit des Signalabfalls als Funktion des b-Werts im Pankreaskopf.

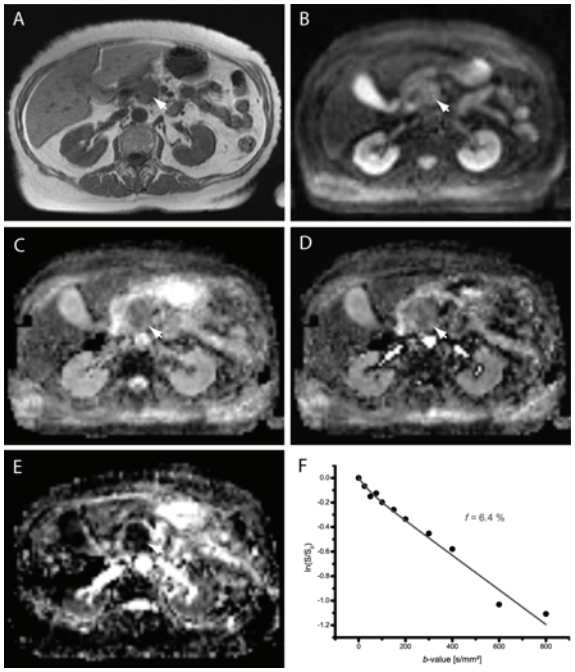


Abb. 5: Histologisch gesichertes Pankreaskarzinom einer 82-jährigen Patientin. **A:** Das T_1-gewichtetes Bild zeigt das Pankreaskarzinom (weiße Pfeilspitze). **C, D, E:** Aus den Diffusionsdaten berechnete Parameterkarten (*ADC*, *D*, *f*). Der Tumor ist auf der *f*-Karte als deutlich hypointense Region vom gesunden Gewebe abgrenzbar. **F:** Der verminderte Perfusionsanteil *f* im Tumor resultiert hauptsächlich aus dem nahezu monoexponentiellen Signalabfall.

Die Aufnahmen und die erzeugten Parameterkarten sind exemplarisch für einen gesunden Probanden in Abbildung 4 und für einen Patienten mit Pankreaskarzinom in Abbildung 5 gezeigt. Der Signalabfall ist im Pankreaskarzinom im Vergleich zum gesunden Gewebe fast monoexponentiell und der Tumor lässt sich auf den *f*-Karten im Vergleich zu den anderen Parameterkarten am besten abgrenzen.

Die berechneten Werte der drei Gruppen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Der Anteil des Kappillarblutvolumens *f* ist im Pankreaskarzinom im Vergleich zur chronischen Pankreatitis ($p=0.0001$) und im Vergleich zum gesunden Pankreas ($p<0.0001$) signifikant vermindert, wohingegen der ADC nur eine signifikante Reduktion zwischen der gesunden Pankreasgruppe und den Patienten mit Pankreaskarzinom aufweist ($p=0.11$ und 0.0002 für Pankreaskarzinom vs. Pankreatitis und vs. gesunder Pankreas). Die Diffusionskonstante *D* zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p>0.5$) und eignet sich deshalb nicht zur Differenzierung der Pankreasläsionen. Die Receiver Operating Characteristic (ROC) –Analyse, welche die diagnostische Aussagekraft der quantitativen Parameter vergleicht, ergab eine signifikant verbesserte quantitative Differenzierung der Pankreasläsionen durch den Parameter *f* (Area under curve=0.894 bei einem cutoff Wert von 11.0 % vs. AUC=0.685 des ADCs bei einem optimalen cutoff Wert von 1.34 µm²/ms), was eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 89.9 % für die Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom ergibt.

Tab. 1: Mittelwerte der gemessenen Parameter der drei Patientengruppen. Der Schwankungsbereich ist in Klammer angegeben.

	f [%]	*D* [µm²/ms]	ADC [µm²/ms]
Pankreaskarzinom	8.59±4.6 (0-20.4)	1.15±0.22 (0.74-1.60)	1.31±0.24 (0.98-1.81)
Chronische Pankreatitis	16.3±5.30 (6.1-31.6)	1.07±0.22 (0.68-1.57)	1.42±0.23 (1.10-1.73)
Gesunder Pankreas	25.0±6.2 (18.5-40.4)	1.13±0.15 (0.94-1.28)	1.71±0.19 (1.53-2.01)

Diskussion:

Die IVIM Theorie ermöglicht prinzipiell die nicht-invasive Messung von Diffusion und Perfusion im Gewebe und kürzliche Entwicklungen in der Scannertechnologie ermöglichten einen Einsatz im menschlichen Abdomen mit viel versprechenden Ergebnissen. Jedoch war der Ursprung des Signalabfalls in der Diffusionsbildgebung bei niedrigen b-Werten noch nicht vollständig geklärt. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die einen starken Einfluss der vaskulären Komponente auf den Signalabfall in der DWI im Menschen beweist und dadurch die Grundlagen der IVIM-Theorie stützt.

Es ist bekannt, dass Adenokarzinome des Pankreas zu den minderperfundierten Tumoren gehören [5,6]. Des Weiteren stellt die Differenzierung des Pankreaskarzinoms von der chronischen Pankreatitis für die Radiologie eine schwierige Herausforderung dar. Aus diesem Grund war die Anwendung der IVIM Bildgebung besonders vielversprechend. Zum einen konnte die Minderperfundierung im Pankreaskarzinom durch den Perfusionsanteil *f* detektiert werden und zum anderen konnte dieser Parameter für eine diagnostische Differenzierung der Pankreasläsionen genutzt

werden. So ist die resultierende Sensitivität und Spezifität im Bereich der kontrastmittelunterstützten MRT (93 % und 75 %), mit dem Unterschied, dass die IVIM-Methode vollständig nicht-invasiv ist. Außerdem konnte durch diese Studie gezeigt werden, dass die berichtete Abnahme des ADCs [7,8] im Pankreaskarzinom hauptsächlich auf die Verminderung der Perfusion zurückzuführen ist. Hierdurch werden die ADC Werte von Studien, die unterschiedliche b-Wert Verteilungen verwenden und anschließend monoexponentiell fitten, nicht vergleichbaren, wohingegen die IVIM Methode auch bei unterschiedlichen b-Werten vergleichbare Ergebnisse liefert.

Ein Problem der IVIM Bildgebung ist, dass die extrahierten Parameter nicht deckungsgleich mit den gängigen Techniken der quantitativen Perfusionsmessung, wie z. B DCE oder PET, sind. So sind die bisher berichteten und auch in dieser Studie bestimmten Werte des Kapillarblutvolumens *f* zu hoch, was zum Teil durch die unterschiedlichen transversalen Relaxationszeiten von Blut und Pankreasgewebe erklärt werden kann [9].

Nichtsdestotrotz, hat die IVIM Bildgebung das Potenzial zusätzlich zur Diffusion auch Änderungen der Gewebeperfusion vollständig nicht-invasiv darzustellen und in die klinische Anwendung zu gelangen, wie in dieser Arbeit am Beispiel des Pankreaskarzinoms gezeigt wurde. Weitere Sequenzoptimierung und neue Auswerteverfahren sollen die klinische Anwendbarkeit in nächster Zukunft noch weiter vereinfachen.

Bemerkung: Diese Arbeit ist Teil meiner Dissertation und Teile dieser Zusammenfassung wurden in folgenden Veröffentlichungen publiziert: [9-11]

Literatur:

1. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. Seperation of Diffusion and Perfusion in Intra Voxel Incoherent Motion MR Imaging Radiology 1988;168:497-505.
2. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. Radiology 2008;249:891-899.
3. Thoeny HC, Binser T, Roth B, et al. Noninvasive assessment of acute ureteral obstruction with diffusion-weighted MR imaging: a prospective study. Radiology 2009;252:721-728.
4. Patt SL, Sykes BD Water Eliminated Fourier Transform NMR Spectroscopy. The Journal of Chemical Physics 1972;56:3182-3184.
5. Abe H, Murakami T, Kubota M, et al. Quantitative tissue blood flow evaluation of pancreatic tumor: comparison between xenon CT technique and perfusion CT technique based on deconvolution analysis. Radiat Med 2005;23:364-370.
6. Rzepko R, Jaskiewicz K, Klimkowska M, et al. Microvascular density in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. Folia Histochem Cytobiol 2003;41:237-239.
7. Matsuki M, Inada Y, Nakai G, et al. Diffusion-weighed MR imaging of pancreatic carcinoma. Abdom Imaging 2007;32:481-483.
8. Muraoka N, Uematsu H, Kimura H, et al. Apparent diffusion coefficient in pancreatic cancer: characterization and histopathological correlations. J Magn Reson Imaging 2008;27:1302-1308.
9. Lemke A, Laun FB, Simon D, et al. An In Vivo Verification of the Intravoxel Incoherent Motion Effect in Diffusion-Weighted Imaging of the Abdomen. Magn Reson Med 2010; (in press, DOI: 10.1002/mrm.22565).
10. Lemke A, Laun FB, Klauß M, et al. Differentiation of Pancreas Carcinoma From Healthy Pancreatic Tissue Using Multiple b-Values: Comparison of Apparent Diffusion Coefficient and Intravoxel Incoherent Motion Derived Parameters. Invest Radiol 2009;44:769-775.
11. Klauß M, Lemke A, Simon D, et al. Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging for the Differentiation between Mass Forming Chronic Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma. Invest Radiol 2010; (accepted)

Abstracts der Poster

P1 **Metabolische Veränderungen bei alkoholabhängigen Patienten nach Entgiftung: eine ^{1}H Magnetresonanz-Spektroskopie-Studie**
Jochen Bauer, Norbert Scherbaum, Anya Pedersen, Johanna Patschke, Johanna Bening, Harald Kugel, Volker Arolt, Walter Heindel, Patricia Ohrmann; Münster

P2 **Combination of Microstrip Transceiver Volume Coil and Travelling Wave Approach for MRI at 7T**
Ibrahim Elabyad, T. Herrmann, J. Mallow, J. Bernarding, A. Omar; Magdeburg

P3 **MRT-Sicherheit: T1-Thermometrie der HF-Erwärmung medizinischer Implantate**
D. Gensler, Dr. F. Fidler, M. Warmuth, T. Reiter, Dr. P. Nordbeck, Dr. O. Ritter, Prof. Dr. P. Jakob, Prof. Dr. Dr. W. Bauer; Würzburg

P4 **Using Travelling Wave for Whole Body 7T MRI with an Extended Gradient Coil RF-shield**
T. Herrmann, J. Mallow, J. Bernarding; Magdeburg

P5 **Effect of B1 Background Components on Harmonic Phase Subtraction Methods**
F. Schweser, M. Atterbury, A. Deistung, J.R. Reichenbach; Jena

P6 **RF Echtzeit Überwachung für ein RF Shimming System bei 7 T**
Irina Brote, Stephan Orzada, Oliver Kraff, Stefan Maderwald, Klaus Solbach, Mark E. Ladd, Andreas K. Bitz; Essen

P7 **MeCS – Ein Framework zur effizienten Anwendung wissenschaftlicher Nachverarbeitungs-algorithmen in der klinischen Praxis**
B. W. Lehr, F. Schweser, A. Deistung, D Güllmar, J.R. Reichenbach; Jena

P8 **Diffusionstensor Bildgebung und Traktographie: Vergleich zwischen gesunden Nieren und Transplantatnieren**
Hueper K., Gutberlet M., Gwinner W., Richter N., Hartung D., Galanski M.; Hannover

P9 **Compact Capacitor-Loaded Circular Patch Antenna for Travelling Wave MRI at 7T**
Ibrahim Elabyad, T. Herrmann, J. Mallow, J. Bernarding, A. Omar; Magdeburg

P10 **Broadband refocusing pulses with B1 immunity designed with optimal control theory**
M. Janich, R.F. Schulte, M. Schwaiger, S.J. Glaser; München

Metabolische Veränderungen bei alkoholabhängigen Patienten nach Entgiftung : eine ^{1} H Magnetresonanz-Spektroskopie-Studie

Jochen Bauer[1], Norbert Scherbaum[2], Anya Pedersen[3], Johanna Patschke[1], Johanna Bening[1], Harald Kugel[4], Volker Arolt[1], Walter Heindel[4], Patricia Ohrmann[6]

Institutions:
[1]Department of Psychiatry, University of Muenster, Muenster, Germany
[2]Department of Addictive Behavior and Addiction Medicine, University Hospital Duisburg-Essen, Essen, Germany
[3]Department of Psychology, University of Muenster, Muenster, Germany
[4]Department for Clinical Radiology, University of Muenster, Muenster, Germany

Einleitung:

Chronischer Alkoholkonsum ist neurotoxisch und kann u.a. zu morphologischen, metabolischen und funktionellen Schädigungen des cerebralen neuralen Systems führen. Morphologisch kommt es zu atrophischen Veränderungen des cerebralen Kortex, mit der ^{1}H-Magentresonanzspektroskopie (^{1}H - MRS) konnten wiederholt Reduktionen des N-Acetylaspartats (NAA) nachgewiesen werden. NAA gilt als Marker neuronaler Funktionalität und Integrität. Da eine Dysfunktion bzw. Dysbalance des glutamatergen Stoffwechsels mit den typischen Entzugssymptomen in der Entgiftungsphase in Verbindung gebracht, bietet die Spektroskopie auch eine gute Möglichkeit, non-invasiv das glutamaterge System zu untersuchen.

Methoden:

In dieser Studie wurde bisher 21 alkoholabhängige männliche Patienten (DSM-IV) innerhalb von 10 Tagen nach Beginn der Entgiftung und 20 Normprobanden mit der single-voxel ^{1}H - MRS untersucht. Alle Messungen werden mit einem 3.0 Tesla Magnetresonanztomografen (Gyroscan Intera 3T, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). Die Akquisition erfolgen mit einer Single Voxel Point Resolved Spektroskopie Sequenz (PRESS) TE=32ms, TR=2000ms, 128 Akquisitionen) im anterioren cingulären Kortex (ACC), in den Basalganglien links und im linken Hippocampus (HC). Die Analyse der Daten wird mit dem LCModel (Provencher 1993) durchgeführt.

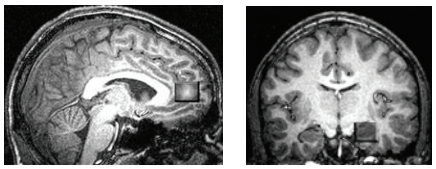


Abb01: Sagittale Ansicht mit Voxel im ACC, koronare Ansicht mit Voxel im HC

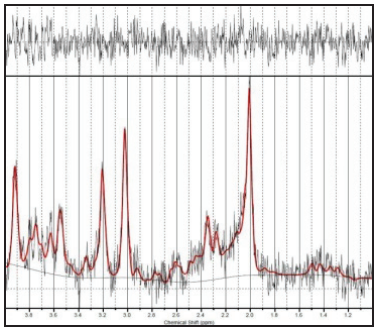


Abb02: Spektrum eines alkohol-abhängigen Patienten

Ergebnisse:

Erste Auswertungen Insgesamt zeigen eine verlässliche Detektion der Metaboliten NAA, Glu, Gln, Cr, Cho über alle bisher untersuchten Patienten und Probanden. Obwohl sich kein signifikanter Unterschied in der NAA Konzentration des anterioren Cingulums ergeben hat, fand sich eine negative Korrelation ($r = -0.49$, $p = 0.04$) mit der Dauer der Alkoholabhängigkeit. In Bezug auf das glutamaterge System zeigte sich eine Reduktion der Glu+Gln/Cr Werte ($p = 0.03$), ebenfalls im anterioren Cingulum. Vergleiche der Metabolitenkonzentrationen in den Basalganglien und im Hippokampus ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Diskussion:

Obwohl sich keine signifikanten Unterschiede in den NAA Konzentrationen zwischen Patienten und Normprobanden fanden, lassen die vorläufigen Ergebnisse des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Dauer des Alkoholkonsums und der NAA Konzantration auf eine neuronale Schädigung kortikaler Strukturen schließen. Andere Studien berichten zudem von einer Normalisierung der NAA-Konzentrationen innerhalb einiger Wochen nach Absetzen des Alkohols (Bartsch et al, 2007; Parks et al, 2002). Weitere Analysen insbesondere des glutamatergen Stoffwechsels sollen folgen.

Literatur:

Bartsch et al (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain 130: 36-47*

Parks et al (2002). Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcohol Clin Exp Res 26(9): 1368-80*

Provencher (1993).Estimation of metabolite concentrations from localized *in vivo* proton NMR spectra, *Magn. Reson. Med.* **30**, 672–679 (1993).

Combination of Microstrip Transceiver Volume Coil and Travelling Wave Approach for MRI at 7T

Ibrahim Elabyad[1], T. Herrmann[2], J. Mallow[2], J. Bernarding[2], A. Omar[1]

[1]Chair of Microwave and Communication Engineering, University of Magdeburg, Magdeburg Germany
[2]Institute of Biometry and Medical Informatics, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

Introduction: Microstrip transceiver volume array is a promising approach for signal transmission and reception at high magnetic fields [1, 2]. In this approach, the RF-fields from each element of the volume coil propagate in the radial direction of the object. An alternative approach for excitation by using a large circularly polarized antenna that propagates the RF-fields in the axial direction of the RF-shield of the MRI-system bore has been proposed in [3]. However, the high value of the attenuation constant due to the body's high permittivity, conductivity, and large size will attenuate the *B1+* field and degrade the quality of the MRI image. In this work, we show that the combination between the travelling wave approach and the microstrip transmission line (MTL) volume coil transceiver arrays can increase the *B1+* field homogony and decrease the value of SAR at 7T (298.2 MHz).

Methods: FDTD simulations were performed using CST Microwave Studio 2010 with 28 million mesh cell. The numerical simulation model of the microstrip transceiver volume array coil with 8-microstip elements and the travelling wave patch antenna are shown in Fig. 1. For the MTL volume coil, low loss (PTFE) was used as a substrate with height, width, and length of 1.8 cm, 6 cm and 25 cm, respectively. The 8-elements are placed about the circumference of a cylinder of ID (inner diameter) 25.4 cm and 25 cm long. For each resonant element, three capacitors are used for tuning and matching, two capacitors on its two terminating ends, and one matching capacitor between the inner feed of the coaxial cable and the strip conductor. For the circularly polarized patch antenna, PMMA was used as a substrate with height, side length, and diameter of 2 cm, 40 cm and 33.5 cm, respectively. All 10 ports of the volume coil and the patch antenna were matched to 50 Ω coaxial cables. The RF-shield is made from copper with ID 64.1 cm and length of 158 cm. We simulated 8-channel MTL volume coil transceiver arrays and a large circularly polarized patch antenna for human head MR applications at 7T (298.2 MHz).

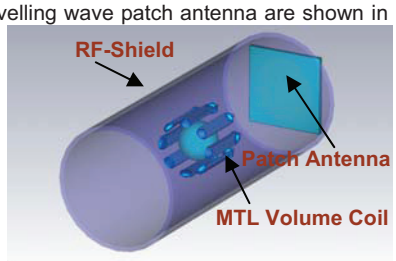


Fig. 1: Numerical simulation model.

Results: Fig. 2 shows the *B1+* field, E field, and their ratio *B1+*/E of an axial slice within 20 cm diameter saline water sphere with ($\varepsilon_r = 78$, $\sigma = 0.45$ S/m) for each structure individually, and for the combination between the two structures. It is noticed that, the intensity of the *B1+* and E fields from the patch antenna is low compared with that of the MTL volume coil and this is due to the high value of attenuation constant of the electromagnetic fields. Using the combination approach, the *B1+* field is increased by 17% to 25% while the E field is decreased by 15% to 20% especially at the center. As a result, the *B1+*/ E ratio is increased from 25% to 35%, which indicates lower value of SAR. The combination between the two structures is necessary at ultra high fields to increase the homogeneity and to decrease the value of SAR.

Discussion: In this work, the combination between microstrip volume coil array and travelling wave patch antenna has been introduced. Simulation results indicate that, the *B1+* field homogeneity increases by 17% to 25% and the E field is decreases by 15% to 20% which indicates lower SAR distributions. The *B1+* form both combined coils is much better than each coil individually. This combination method enables B1-shimming by independent control of the phases and amplitudes of the 10 ports from both coils to increase the homogeneity and decrease SAR distributions after optimization.

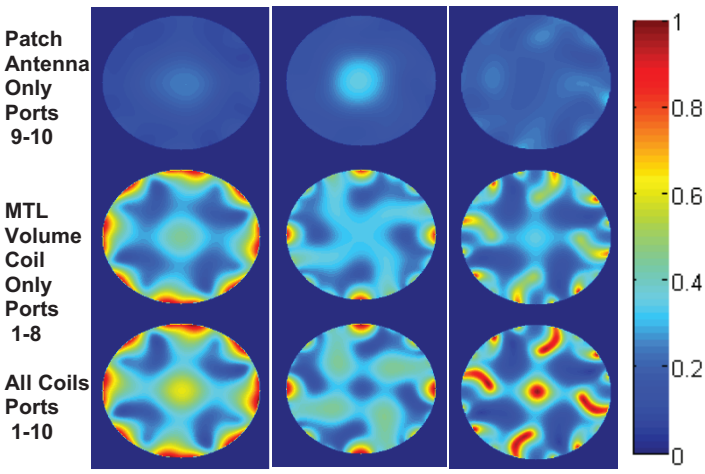


Fig. 2: Magnetic field *B1+* (first column), electric field (second column), and *B1+*/E ratio (third column) images of axial slice within a saline water sphere.

Literatur: [1] Zhang X, et al, Magn Reson Med 2001; 46: 443-450. [2] Wu B, et al, J Magn Reson 2006; 182: 126-132. [3] Brunner, et al., Nature 457, 994–998, 2009.

MRT-Sicherheit: T1-Thermometrie der HF-Erwärmung medizinischer Implantate

D. Gensler[1], Dr. F. Fidler[1], M. Warmuth[2], T. Reiter[2], Dr. P. Nordbeck[2], Dr. O. Ritter[2], Prof. Dr. P. Jakob[1], Prof. Dr. Dr. W. Bauer[2]

[1] Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bavaria e.V., [2] Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg

Einleitung:

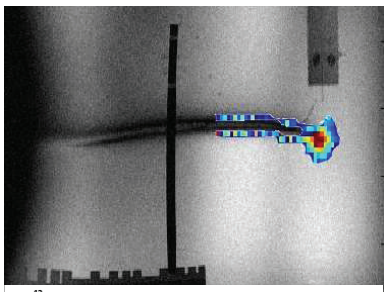
Die Bestimmung der MR-Kompatibilität von medizinischen Implantaten und Devices erlangt zunehmende Bedeutung. Für zulassungsrelevante Tests wird meist mit Hilfe von punktuellen, fluoroptischen Temperatursensoren die Hochfrequenz-bedingte Erwärmung der Implantate bestimmt [1]. Eine andere Methode zur Untersuchung der Erwärmung ist typischerweise die MR-Thermometrie mittels Protonen-Resonanz-Frequenz-Shift (PRFS). Dieses Verfahren liefert in homogenen Phantomen gute Ergebnisse. Bei unbekanntem oder inhomogenem Gewebe, wie es z.B. bei in vivo Messungen vorkommt, ist eine Quantifizierung nicht möglich [2]. Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer T1-basierenden Messmethode, mit der es möglich ist, zeitgleich ein zu untersuchendes Objekt über MR-Hochfrequenzpulse kontrolliert zu erwärmen und die Temperaturverteilung direkt und ortsaufgelöst zu quantifizieren.

Methoden:

Alle Messungen wurden an einem 1,5 T MR-Tomographen (Siemens Avanto) durchgeführt. Für die Signaldetektion kam eine Oberflächenspule zum Einsatz. Als Phantom wurde ein Plexiglas-Quader mit 25 Liter Hydroxyethyl-Cellulose (HEC, 5 %) Gel und Kupfersulfat befüllt. Das HEC-Gel reduziert die thermische Konvektion. Die T1-Relaxationszeit betrug etwa 1200 ms. In das Phantom wurde als Beispiel eines Implantates ein 20 cm langer, isolierter Kupferdraht eingebracht. Dieser war an einem Ende 1 cm lang abisoliert. Zur Bestimmung der MR-induzierten Temperaturen wurde ein fluoroptischer Temperaturfühler (Luxtron) 5 mm vor der Spitze des Implantates positioniert. Für die Temperaturbildgebung wurde eine Inversion-Recovery (IR) Sequenz implementiert. In jedem TR-Zyklus wird hierbei ein offresonanter Heizpuls gegeben [3]. Über die Leistung des offresonanten Pulses kann die mittlere Leistung und somit das SAR variiert werden. Durch die Offresonanz der Heizpulse sind diese für die Bildgebung nicht relevant. Somit ist es möglich, gewebeunabhängig eine Erwärmung bei kontrolliertem SAR zu messen. Als Beispielmessung wurde das Implantat über die implementierte IR-Sequenz (FoV = 300 x 150 mm², Auflösung: 128 x 64, TE = 3,00 ms, TR = 5,19 ms, TI = 93,0 ms, Segmente = 2, Kontraste = 16, Mittlungen = 1, Zeit pro Bild: 15 s) ca. 6 min lang mit einer Zeitauflösung von 15 s erwärmt (P = 71,9 W, SAR = 1,4 W/kg). Die Auswertung erfolgt über Differenzbilder der einzelnen T1-Aufnahmen. Dies ermöglicht eine dynamische Quantifizierung der Temperaturänderung.

Ergebnisse:

Mit der vorgestellten Methode war es möglich, zeitgleich ein Implantat zu erwärmen und dessen Erwärmung über eine IR-Sequenz örtlich und zeitaufgelöst sichtbar zu machen. Die Ortsauflösung betrug 2 mm bei einer zeitlichen Auflösung von 15 s. Als Beispiel aus einer dynamischen Messung des Implantates ist in Abbildung 1 ein überlagertes Bild aus hochaufgelöstem FLASH mit einem T1-Differenzbild gezeigt. Das Temperaturbild entspricht der Differenz aus einem Referenz-T1-Bild vor der Erwärmung und dem T1-Bild nach ca. 6 min. Die Erwärmung an der Spitze des Implantates ist deutlich erkennbar und kann ortsaufgelöst quantifiziert werden. Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Verlauf der mittels MRT gemessenen Erwärmung an der Stelle, an dem sich auch das fluoroptische Messsystem befand. Die aus den Differenzbildern ermittelten Temperaturwerte stimmen demzufolge gut mit den Daten der fluoroptischen Messeinheit überein.



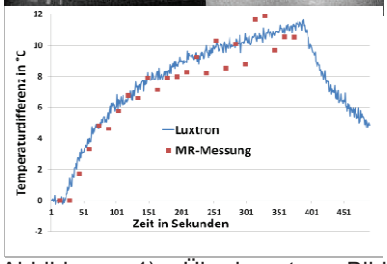


Abbildung 1) Überlagertes Bild einer FLASH-Aufnahme und einer Temperaturkarte nach ca. 6 min Erwärmung.
Abbildung 2) gemittelter zeitlicher Temperaturverlauf an der Stelle, an dem sich das fluoroptische Messsystem befand.

Diskussion:

Die hier vorgestellte T1-basierte Temperaturquantifizierung ermöglicht es, eine dynamische, Hochfrequenz-induzierte Erwärmung an einem Implantat ortsaufgelöst zu messen. Die ermittelten Temperaturwerte stimmen dabei sehr gut mit den Daten des fluoroptischen Messsystems überein. Die T1-basierende Methode bietet darüber hinaus die Möglichkeit, im Gegensatz zur PRFS-Methode, die Erwärmung auch bei unbekanntem Gewebe quantitativ zu erfassen. Damit ist dieses Verfahren vorteilhaft für in vivo Messungen.

Literatur:

[1] P. Nordbeck et al, *Spatial distribution of RF-induced E-fields and implant heating in MRI*, MRM (2010)
[2] S.M. Sprinkhuizen et al, *Temperature-Induced Tissue Susceptibility Changes Lead to Significant Temperature Errors in PRFS-Based MR Thermometry During Thermal Interventions,* MRM (2010)
[3] P.Ehses et al, *MRI Thermometry: Fast Mapping of RF-Induced Heating Along Conductive Wires,* MRM (2008)

Using Travelling Wave for Whole Body 7T MRI with an Extended Gradient Coil RF-shield

T. Herrmann[1], J. Mallow[1], J. Bernarding[1]
[1] Institute for Biometry and Medical Informatics, University Magdeburg, Germany

Introduction: At ultra high field (UHF) MRI requires different Tx-coils for excitation of different body parts, since the construction of one large body coil similar to those at lower fields is difficult. Moreover, at 7T B1+ is inhomogeneous in order to the RF-wave length within the object is smaller than the object extensions. A new method, the travelling wave concept **[1]**, offers the potential to overcome some of these restrictions: In RF-coils the usable B1-field is restricted to dimensions and geometry of the RF-coil itself, except the RF-coil is considered as RF-resonator which can go beyond this restriction **[4]**, contrary to this in the travelling wave concept the usable B1-field is restricted to the dimensions of the waveguide (RF-shield) only. While standard transmit coils at 7T excite rather small volumes, the MR travelling wave concept allows exciting large volumes depending on the length of the RF-shield. For an antenna with a frequency of 297MHz the approximate wavelength is about 1m. Thus the RF-shield of the gradient coil **Fig. 1** with a diameter of 64cm can be used as a waveguide. The used 7T MRI System has an extended gradient RF-shield with a length of 1.58m the travelling wave concept has the potential to work as a whole body coil. This study evaluates the usage of the travelling-wave concept as an efficient body coil replacement in the future.

Methods: All measurements were performed on a 7T Siemens whole body scanner (Siemens, Erlangen, Germany). When enclosing only air, the RF-shield has a cut-off frequency of 275 MHz for the propagating TE11 (H11) mode, which is below the proton Larmor frequency at 7T. The larger diameter of the RF-shield at 7T Siemens whole body scanner, in compare to the 7T Phillips Achieva whole body scanner **[1],** is an advantage. Thus, the wave propagates through the whole RF-shield with much less damping. The cut-off frequency decreases if the relative permittivity inside the bore increases. A CP patch antenna **Fig. 2** was designed and constructed by using field simulation software **[3]** to achieve high excitation efficiency. The complete MRI scanner-system was simulated after designing a CAD model to analyze the behaviour of the transmitted field under different conditions e.g. different positions of the patch antenna. The simulations were evaluated by performing several experiments, where the antenna was used for transmitting and receiving. In additional experiments, the CP patch antenna was only used to transmit RF-power while a 12-ch. phased array Rx coil **[2]** was used for signal reception. To increase the directional characteristic of patch antenna, capacitors for tuning and matching were installed to achieve the maximum Q-factor. Sequence Parameters: **Fig. 3;Fig. 4** GRE Sequence: TR: 100ms, TE: 10ms, matrix: 256x256, FoV: 155x155mm, slice thickness: 2.5mm, slice distance: 1mm, $\alpha = 25°$

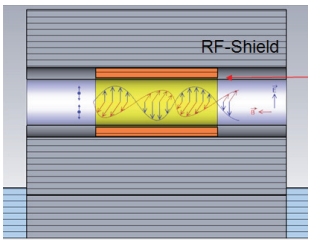


Fig. 1 CAD simulation model of the 7T MRI System

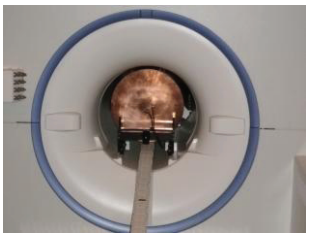


Fig. 2 Patch antenna mounted on the backside, the 12-ch. phased array coil (Rx) is placed on the patient table

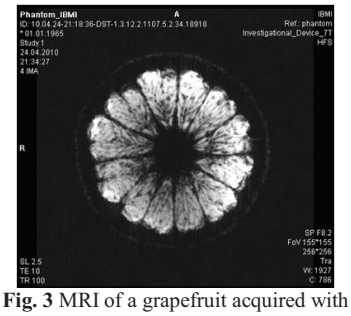


Fig. 3 MRI of a grapefruit acquired with CP Coil (Tx) and 12-ch. phased array coil (Rx)

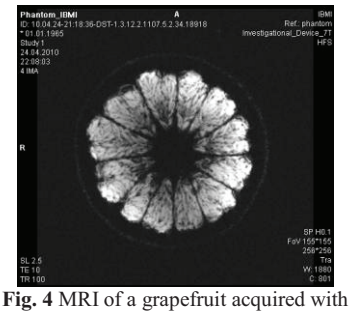


Fig. 4 MRI of a grapefruit acquired with patch antenna (Tx) and 12-ch. phased array coil (Rx)

Results and conclusion: The field simulation software allowed optimizing the patch antenna inside the MRI system. **Fig. 4** shows that the homogeneity by excitation with the patch antenna is the same as excitation with the CP Coil (Tx) **Fig. 3**. The patch antenna is able for signal reception with large FoV but the signal-to-noise (SNR) is rather low since B1-filling factor is insufficient for small objects. In this case using the patch antenna as Tx and a phased array RF-coil for Rx the highest SNR can be achieved under Travelling Wave conditions because the B1-filling factor for phased array RF-coil is much better. The longer RF-shield which is used as a wave guide increases the performance of the patch antenna, because it can be installed inside the RF-Shield even the patient table is used. That wouldn't be possible with a shorter RF-Shield **Fig. 2**. Using an extra-long RF-shield as a wave guide, the travelling wave excitation opens the potential to act as an efficient body coil under UHF conditions. However the remaining problems of exposing sensitive body parts, such as the human head by increased SAR needs to be solved.

Supported by Saxony-Anhalt (Germany) Grant

References:

[1] Brunner, D.O., Pruessmann, K. et al., 2009, Nature, vol. 457, p. 994-998;
[2] Roemer, P.B., Edelstein, W.A.,Hayes, C.E., Souza, S.P.& Mueller, O.M. The NMR phased array. Magn. Reson. Med. 16, 192–225(1990);
[3] CST: Field Simulation Software: CST MICROWAVE STUDIO 2010. http://www.cst.com
[4] Vaughan, J.T. et al: Whole-body imaging at 7T: Preliminary results. Magn. Reson. Med. 61, 244–248(2008);

Effect of B_1 Background Components on Harmonic Phase Subtraction Methods

F. Schweser[1], M. Atterbury[1,2], A. Deistung[1], and J.R. Reichenbach[1]

[1]Medical Physics Group, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital, Jena, Germany

[2]Department of Physics, Brown University, Providence, RI, USA

INTRODUCTION – Gradient-echo (GRE) magnetic resonance phase data are proportional to the magnetic field, providing useful information for several applications such as susceptibility mapping [1], or anatomical contrast analyses [2]. Interpretation of phase information requires phase unwrapping and suppression of the background phase signal that results, e.g., from air- and bone-tissue interfaces. Two novel approaches to estimate these background field contributions have recently been proposed: SHARP [3] and Effective Dipole Fitting (EDF) [4]. SHARP computes the background field using a three-step procedure of convolution, masking, and deconvolution. EDF, on the other hand, fits susceptibility values outside of a region of interest (ROI) to reproduce the background field within the ROI. In this contribution we investigate the effect of the B_1 radio frequency (RF) signal induced phase offset on background field estimation with EDF and SHARP.

THEORY – Magnetostatic background contributions φ_h in phase maps are harmonic functions, satisfying Laplace's equation $\nabla^2\varphi_h = 0$ within the ROI. Both EDF and SHARP eliminate only contributions that maintain this condition. However, not all contributions to the background field are necessarily harmonic such as the phase offset φ_0 induced by the RF transmit and receive coils (RF offset). φ_0 can be calculated using the following linear regression on double-echo GRE data: $\varphi_0 = \varphi_1 - \left(\frac{\varphi_2 - \varphi_1}{TE_2 - TE_1}\right) TE_1$, where φ_1 and φ_2 are the phase values at echo times TE_1 and TE_2, respectively.

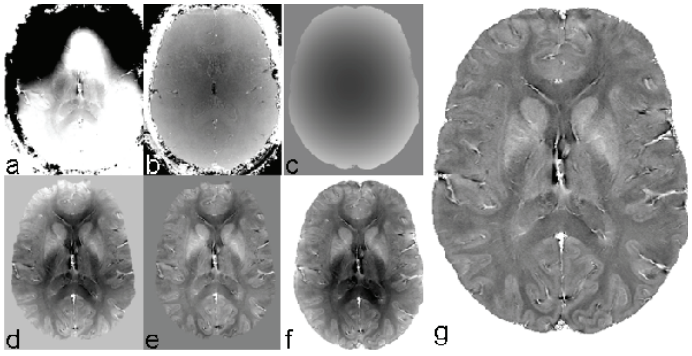


FIGURE 1. (a) Unwrapped phase data. (b) Total RF offset. (c) Polynomial fit of (b). (d) SHARP-corrected phase data of (a) without regularization. (e) SHARP-corrected phase of (a) using regularization. (f) EDF-corrected phase of (a). (g) EDF-corrected phase of (a) after subtraction of the RF offset.

MATERIALS AND METHODS

Data Acquisition and Pre-Processing: High-resolution volunteer GRE data of the whole brain were acquired with the ToF-SWI sequence [5] (TE_1/TE_2=3.4ms/20ms, TR/FA/BW_2=30ms/15°/80Hz/px, voxel size 0.6×0.6×0.6 mm³, 75% PF in phase and slice encoding direction) on a 3T MR-scanner (Tim Trio, Siemens Medical Solutions) using a 12-channel head-matrix coil. Multi-channel phase images were combined using uniform sensitivity reconstruction [6] and 3D phase unwrapping [7] was applied. The RF offset, φ_0, was calculated according to the above-mentioned equation and 4th-order polynomial fitting was applied on a slice-by-slice basis to remove noise.

Numerical Model: As a reference model, T_1-weighted volunteer brain data (1x1x1 mm^3) was segmented, magnetic susceptibilities were assigned, and immersed in a susceptibility similar to the mean susceptibility of the brain. Background field contributions were mimicked in a second model by assigning high susceptibilities to two small cuboid-shaped regions left and right to the brain. The field perturbations for both models were computed by fast forward-field calculation [8].

Processing: EDF correction was performed on the original unwrapped *in vivo* data (Fig. 1a), RF offset-subtracted *in vivo* data (not shown), and model data (Fig. 2a). In the *in vivo* processing, the extracted ROI only included brain tissue regions, while for the numerical model the ROI was expanded to include also sources at the surface of the brain, ensuring that the corrected test model phase data were comparable to the reference model data. The SHARP method was applied (spherical shell; radius/thickn.=5/1 vx.) with and without TSVD regularization (threshold=0.01) to both the *in vivo* phase data (Fig. 1a) and the model data (Fig. 2a).

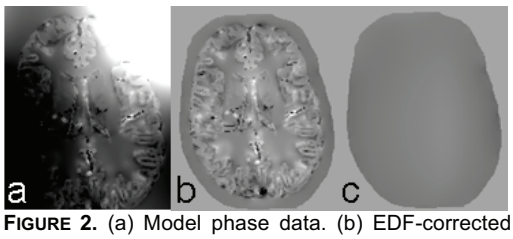


FIGURE 2. (a) Model phase data. (b) EDF-corrected model data. (c) Subtraction image of (b) from reference data (scale: [-2.92 1.08] Hz).

RESULTS – Figure 1 depicts representative slices of the *in vivo* data. The RF offset (Fig. 1b,c) shows a dark minimum in the center. This is also discernable in both the SHARP-corrected phase without regularization (Fig. 1d) and the EDF-corrected phase image without subtraction of the RF offset (Fig. 1f). This minimum is removed if the RF-offset is corrected prior to EDF-correction (Fig. 1g) or SHARP is applied with regularization (Fig. 1e). Figure 2 illustrates the model phase with background fields (Fig. 2a), the EDF-corrected model phase (Fig. 2b), and the deviation (Fig. 2c) of this correction from the reference phase (not shown), which is fairly flat and does not show any fine scale artifacts.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS – The fact that the dark minimum remaining in the EDF-corrected phase (Fig. 1f) is eliminated when the RF offset is subtracted from the phase prior to EDF (Fig. 1g) indicates that this contribution is induced by the non-harmonic components of the RF offset. The SHARP method was able to compensate for the RF offset when regularization was applied (Fig. 1e). It is therefore evident that harmonic component subtraction methods (without regularization) cannot eliminate the RF offset. The numerical simulations indicated that both EDF (Fig. 2c) and SHARP (not shown) are able to suppress contributions from sources outside the ROI without introduction of fine-scale artifacts. Hence, the RF offset has either to be eliminated prior to these methods or has to be accounted for, e.g., with regularization strategies.

REFERENCES – [1] Schweser F, et al. *Med Phys*, 37(9), 2010. [2] Deistung A, et al. *Magn Reson Med*, 60(5):1155-68, 2008. [3] Schweser F, et al. *DSISMRM* 2010 (submitted)/*Proc ISMRM*, p142, 2010. [4] Liu T, et al. *Proc ISMRM,* p141, 2010. [5] Deistung A, et al. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(6):1478-84. [6] Ros C, et al. *Proc of ISMRM*, p1265, 2008. [7] Abdul-Rahman HS, et al. *Appl Optic*, 46(26):6623–6635, 2007. [8] Marques JP and Bowtell R. *Concepts Magn Reson B Magn Reson Eng*, 25B(1):65–78, 2005.

RF Echtzeit Überwachung für ein RF Shimming System bei 7 T

Irina Brote[1, 2], Stephan Orzada[1, 2], Oliver Kraff[1, 2], Stefan Maderwald[1, 2], K. Solbach[3], Mark E. Ladd[1, 2], Andreas K. Bitz[1, 2]
[1]Erwin L. Hahn Institute for MRI, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, [2] Department of Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, Universität Duisburg-Essen, Essen, Germany, [3] Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Universität Duisburg-Essen, Duisburg, Germany

Einführung

Die SAR Vorhersage und Überwachung sind für den sicheren Betrieb von MR-Systemen unerlässlich, insbesondere bei höheren Feldstärken aufgrund der erhöhten Leistungsabsorption. Mit der Anwendung von Multi-Sende Verfahren, wie z.B. RF Shimming [1, 2], wird die RF-Überwachung zu einer noch anspruchsvolleren Aufgabe, da alle Sendekanäle gleichzeitig überwacht werden müssen. Mit RF Shimming wird die Homogenität des B1 + Feldes durch optimierte Nutzung der Amplituden und Phasen-Einstellungen pro Kanal verbessert. Diese Amplituden und Phasen-Einstellungen hängen aber von dem gegebenen Expositionsszenario ab (z.B. Art der Spulenanordnung, das Messobjekt, die Messregion etc.). Um diese Parameter für die Exposition zu berücksichtigen, ist es unerlässlich, eine individuelle SAR-Vorhersage vor jeder Messung durchzuführen. Im Folgenden wird ein Verfahren vorgeschlagen, welches ein komplettes RF Sicherheitskonzept für ein RF Shimming System beschreibt. Dieses Konzept umfasst die SAR Vorhersage und Online-Überwachung während der MR-Messung.

Methoden

Die Experimente wurden an einem 7T-Ganzkörper-MR-System durchgeführt (Magnetom 7T, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), welches mit einer selbstgebauten Acht-Kanal-RF-Shimming Anlage erweitert worden ist. Die Online Überwachung verwendet mehrere logarithmische Root-Mean-Square (RMS) Leistungsmesser (TALES, Siemens Healthcare), ausgestattet mit einem Richtkoppler und einer Sample & Hold-Schaltung, die die vorlaufende und die reflektierte Leistung für jeden Sendekanal mit einer FPGA-Messkarte (NI PXI-7852R von National Instruments), welche die Daten aus dem Leistungsmesser mit einer Abtastrate von 25 µs erhält, überwacht. Die maximal zulässige Eingangsleistung für ein bestimmtes Expositionsszenario beruht auf simulierten Feldverteilungen [3] für die einzelnen Spulen-Kanäle, die mit den optimierten Shim-Einstellungen kombiniert werden. Die Shim Parameter werden aus gemessenen B1 Karten pro Kanal bestimmt. Nach Vektor Kombination der elektrischen Feldverteilung anhand der Shimming Parameter, wird eine SAR-Mittelung durchgeführt um den maximalen lokalisierten SAR-Wert(auf 10g gemittelt) und Teilkörper-SAR zu erhalten. Die Überwachungs-Software überwacht die Sicherheit der Patienten sowie die Fehlfunktionen des RF-Systems. Deshalb wird die akzeptierte Leistung (Pfor - Prefl) des Spulen Arrays berechnet und pro Kanal über Zeitintervalle von 10 s und 6 min nach den IEC Sicherheitsrichtlinien die akzeptierte Leistung gemittelt. Die RF-Shimming Hardware und das Sende-System werden durch den Vergleich der Amplitudenverhältnisse der vorlaufenden Leistungswerte mit den voreingestellten optimierten Shim-Parametern überwacht. Da I/Q-Modulatoren zur Anpassung der Amplituden und Phasen verwendet werden, wird eine Fehlfunktion der Modulatoren in Amplitude und Phase Abweichungen ersichtlich, daher ist eine gesonderte Überwachung der Sende-Phase nicht notwendig. Das HF-Sende-System wird abgeschaltet und eine Fehlermeldung wird angezeigt, wenn die maximal zulässige Leistung überschritten wird, die Amplituden-Verhältnisse nicht in definierten Grenzen sind, oder wenn die Software eine Fehlfunktion oder Inkonsequenz bei der Datenverarbeitung erkennt. Die Software wurde mit verschiedenen RF Pulsformen und RF Pulsdauern getestet. Die 10 sec und 6 min gemittelten Leistungen aus der Überwachungssoftware wurden mit einem kalibrierten Leistungsmesser überprüft.

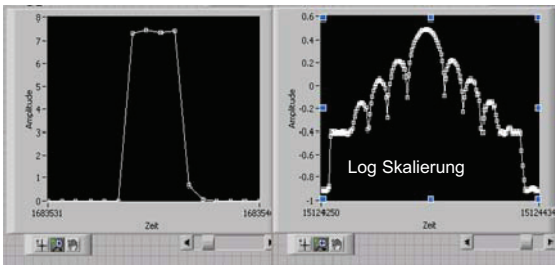


Fig 1: Screenshot aus der Überwachungssoftware: Abgetastete RF Hüllkurve eines 100 µs RECT Pulses und eines 4 ms SINC Pulses (BWT 10)

Ergebnisse und Diskussion

Die Überwachungsoftware wurde erfolgreich als Teil des selbstgebauten Acht-Kanal-RF-Shimmings implementiert. Abb. 1 zeigt exemplarisch einen 100 µs RECT Puls und 4 ms SINC Puls (BWT von 10) welcher in Echtzeit überwacht wurde. Die Abtastrate der FPGA-Karte sowie die Verarbeitungsgeschwindigkeit der Software ist ausreichend, um die Details der einzelnen Pulse zu erkennen. Abb. 2 zeigt einen Testfall, wo eine Fehlfunktion der Shimming-Hardware durch eine Reduzierung der Ausgangsleistung in Sendekanal 1 simulierte wurde, die sofort zu einer Sicherheitsabschaltung führt. Abb. 3 präsentiert die einzelnen Rechenschritte für das SAR-Vorhersage-Verfahren. Die maximale lokalisierte 10 g gemittelte SAR wird ausgewertet (Abb. 3 d.) und anschließend verwendet, um die maximal zulässige Eingangsleistung der Sende-Kanäle zu bestimmen. Dieses Echtzeit-HF-Überwachungssystem wurde erfolgreich mit mehreren Multi-Kanal-Arrays getestet und sorgt für ein sicheres SAR Monitoring für verschiedene Probanden.

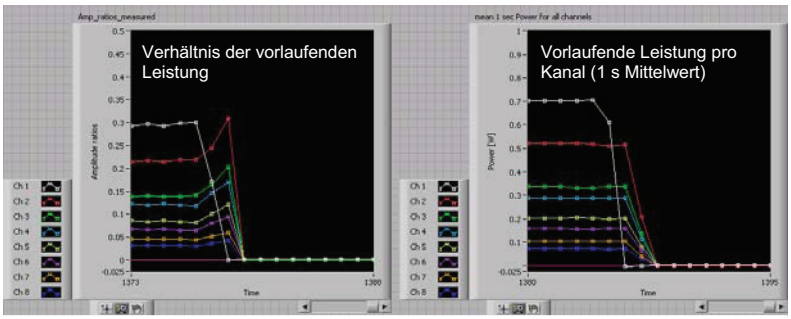


Abb 2: Simulierte Fehlfunktion der Shimming Hardware: Reduzierung der vorlaufenden Leistung in Kanal 1 führt zu einer Sicherheitsabschaltung des Systems.

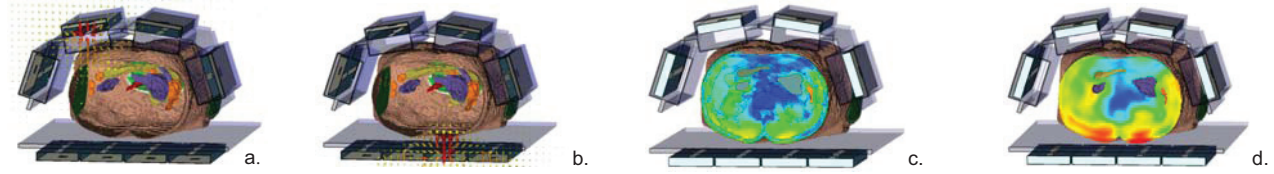


Abb 3: Flexible 8-Kanal Körperspule: **(a, b)** Simulierte Feldverteilungen [3] der Kanäle 2 und 6, z.B. mit dem numerischen Körpermodel 'Duke' [4]. **(c)** Voxel-basierte SAR nach Kombination aller Kanäle entsprechend der Shim Parameter. **(d)** Lokalisierte 10 g-gemittelte SAR.

Referenzen [1] Vaughan et.al. Proc. ISMRM 2005, 953; [2] Collins et.al. Proc. ISMRM 2005, 874; [3] CST MICROWAVE STUDIO ® CST GmbH, Version 2008, Darmstadt, Germany; [4] Virtual Family Models, http://www.itis.eth.ch/index_humanmodels.html

MeCS – Ein Framework zur effizienten Anwendung wissenschaftlicher Nachverarbeitungsalgorithmen in der klinischen Praxis

B. W. Lehr[1], F. Schweser[1], A. Deistung[1], D Güllmar[1] and J.R. Reichenbach[1]

[1]Medical Physics Group, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Jena University Hospital, Jena, Germany

EINLEITUNG – Die Rekonstruktion und Auswertung von MRT Bildern erfolgt in der klinischen Praxis üblicherweise auf MR-Scannern. Um neue Rekonstruktions- und Auswertungsverfahren in der klinischen Praxis zu etablieren, müssen diese Algorithmen einfach auf die entsprechenden Messdaten zugreifen können und das Verarbeitungsergebnis anschließend dem Anwender bereitstellen (z.B. auf einer Befundungsstation). Diese Datennachverarbeitungsprogramme werden häufig in speziell dafür optimierten Programmierumgebungen (z.B. MATLAB [1], IDL [2]) entwickelt, basieren auf dedizierten Softwarepaketen (z.B. FSL [3], Freesurfer [4]), oder benötigen leistungsfähige Rechenhardware (z.B. High Performance Computing [HPC] Cluster). Daher stellen wir in diesem Beitrag ein modulares Framework (Medical Computing Server - MeCS) vor, das eine benutzerfreundliche Anwendung beliebiger Rekonstruktionsprogramme und Rechenhardware ermöglicht und sich über eine vereinheitlichte Benutzeroberfläche nahtlos in die bestehende klinische Umgebung einbettet.

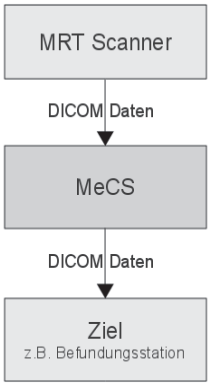


ABB. 1. Schematische Darstellung der Einbindung des MeCS in die bestehende klinische Umgebung.

ARBEITSWEISE DES MECS – Rekonstruierte MR-Daten werden direkt vom MR-Scanner an den MeCS versandt. Die Nachverarbeitung der MR-Daten wird über eine Weboberfläche beauftragt, in der zur jeweiligen Akquisitionssequenz passende Nachverarbeitungsprogramme angezeigt und ausgewählt werden. Die Nachverarbeitungsprogramme werden vom jeweiligen Entwickler als eigenständig ausführbarer Programme zur Verfügung gestellt. In einer programmspezifischen Konfigurationsdatei definiert der Entwickler Kriterien der Eingangsdaten (z.B. spezielle Sequenzparameter) und eventuell zusätzlich vom Nutzer abzufragende Parameter, so wie den eigentlichen Aufruf des Nachverarbeitungsprogramms. Nach Ablauf des Berechnung werden die fertig prozessierten DICOM-Daten mit einem Kommentar versehen der auf den experimentellen Status der Nachverarbeitungsprogramme hinweist und automatisch zu einem DICOM-Knoten verschickt (z.B. PACS, Befundungsrechner, MR-Scanner, siehe Abb. 1).

MATERIALIEN UND METHODEN – Entsprechend Abb. 2 wurde der MeCS in Form dreier unabhängiger Module (Server, Beauftragungsoberfläche, Berechnungsroutine) realisiert.

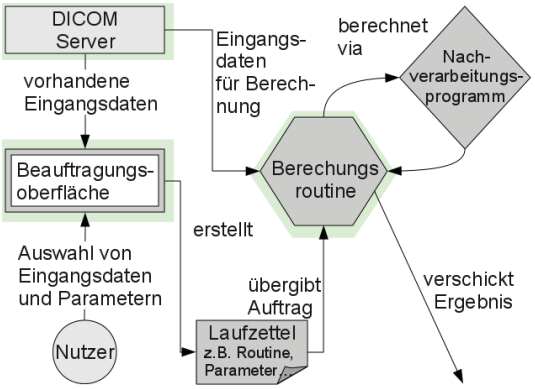


ABB. 2. Schematische Darstellung des MeCS, grün hinterlegt die drei Module des Servers.

Server: Die Integration in die klinische Umgebung sowie Datenspeicherung und -organisation werden von einem DICOM-Server [5] übernommen.
Beauftragungsoberfläche: Nach dem Laden aller vorliegenden, programmspezifischen Konfigurationsdateien ermöglicht diese Webanwendung (PHP 5.2 [6], Apache 2.2 [7]) die Auswahl des gewünschten Nachverarbeitungsprogramms. Auf Basis der zugehörigen Konfigurationsdatei erfolgt anschließend die Auswahl der Eingangsdaten vom DICOM-Server und ggf. die Abfrage zusätzlicher Parameter, die vom Nachverarbeitungsprogramm benötigt werden sowie die Auswahl eines Ziel-DICOM-Servers. Die Benutzerinteraktion wurde auf ein Minimum reduziert, indem nur die, wie in der Konfigurationsdatei festgelegt, zu einem speziellen Nachverarbeitungsprogramm passenden Eingangsdaten zur Auswahl stehen. Die so erhobenen Daten werden in einer speziellen Auftragsdatei (virtueller Laufzettel) gesammelt und an die Berechnungsroutine weitergereicht.
Berechnungsroutine: Dieses Modul (ebenfalls PHP 5.2 [6] Apache 2.2 [7]) bereitet die Berechnung vor, indem sie dem Nachverarbeitungsprogramm die MRT Daten, den Laufzettel sowie temporären Speicherplatz verfügbar macht. Anschließend initiiert es die Ausführung des Programms und versendet das Ergebnis der Berechnung an den gewählten Zielknoten.

ERGEBNISSE – Dieses System wurde in die bestehende klinische Umgebung des Universitätsklinikums Jena integriert. Als erste Nachverarbeitungsprogramme wurden Methoden zur suszeptibilitätsgewichteten MR Bildgebung [8], Phasenkorrektur [9] und Berechnung magnetischer Suszeptibilitätsdatensätze [10] verfügbar gemacht. Ein weiteres Nachverarbeitungsprogramm zur vollautomatisierten Auswertung von DTI-Daten inklusive Bestimmung des verwendeten Gradientenschemas [12] ist zurzeit in der Entwicklung. Diese Programme werden auf einem HPC-Cluster (96 Cores, 192 GB RAM, SGE - Sun Grid Engine [11]) berechnet. Dabei ermöglicht die Verwendung der SGE nicht nur den Einsatz parallelisierter Algorithmen, sondern sorgt zusätzlich für eine effiziente Lastenverteilung bei der zeitgleichen Verarbeitung mehrerer Berechnungen (load balancing).

DISKUSSION – Der MeCS ermöglicht die Integration selbst entwickelter Datennachverarbeitung in die klinische Praxis, beispielsweise für die Durchführung wissenschaftlicher Studien. Durch die strikte Trennung zwischen Beauftragungsoberfläche und Berechnungsroutine ist es möglich in Zukunft die derzeit notwendige Benutzerinteraktion weiter zu verringern, bis hin zu einer vollautomatischen Verarbeitung, die keine weitere Interaktion außer dem Senden der Daten an den MeCS erfordert.

LITERATUR: – [1] Mathworks, Natick, MA, USA [2] ITT Visual Information Solutions, Boulder, CO, USA [3] FMRIB, Oxford, England [4] Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA, USA [5] CTN DICOM Server; http://erl.wustl.edu/research/dicom/ctn.html [6] The PHP Group, www.php.net [7] Apache Software Foundation, Forest Hill, MD, USA [8] Reichenbach J R et al. NMR Biomed, **2001**, 14, 453-467 [9] Abdul-Rahman , H S et al. Appl Opt, GERI, Liverpool John Moores University, UK, **2007**, *46*, 6623-6635 [10] Schweser F et al. Proc of ISMRM **2010**, p5123 [11] Sun Microsystems, Santa Clara, CA, USA [12] Pierpaoli et al. Radiology, Radiological Society of North America, **1996**, 201, 637

Diffusionstensor Bildgebung und Traktographie: Vergleich zwischen gesunden Nieren und Transplantatnieren

Hueper K[1], Gutberlet M[1], Gwinner W[2], Richter N[3], Hartung D[1], Galanski M[1]

[1]Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Radiologie
[2]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen
[3]Medizinische Hochschule Hannover, Klinik Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

Einleitung:

Gesunde Nieren sind klar unterteilt in Rinde und Mark. Die Tubuli und die Sammelrohre sind radiär zum Nierenbecken orientiert und bilden Leitstrukturen, entlang derer eine gerichtete Diffusion zu erwarten ist. In der Transplantatniere führen akute oder chronische Veränderungen zu einer Störung der normalen Organarchitektur. In dieser Studie wird untersucht, inwieweit diese Veränderungen der Transplantatniere mittels Diffusionstensor Bildgebung (DTI) nachgewiesen und quantifiziert und mittels Traktographie visualisiert werden können.

Methoden:

Bei 13 nierentransplantierten Patienten und bei 11 gesunden Probanden wurden parakoronare fettgesättigte echo-planare DTI (1.5 T MAGNETOM Avanto, 6 Diffusionsrichtungen, b = 0,600 s/mm², Schichtdicke 3 mm) der Transplantatniere oder der rechten normalen Niere akquiriert. Um die Fraktionale Anisotropie (FA) und den ADC zu bestimmen, wurde die Software Neuro 3D-Task Card (Syngo, SIEMENS) verwendet. Es wurden ROIs in die Nierenrinde und in das Nierenmark gelegt. Zur Veranschaulichung der Diffusionsrichtungen wurde eine Traktographiedarstellung gewählt.

Ergebnisse:

Bei gesunden Probanden war die FA im Nierenmark mit 0,403±0,013 signifikant höher als in der Nierenrinde mit 0,171±0,006 ($p<0,001$) und der ADC lag im Mark mit 2,29±0,05 $x10^{-3}$ mm²/s niedriger als in der Rinde mit 2,38±0,05 $x10^{-3}$ mm²/s ($p<0,05$). Der Mittelwert der FA der nierentransplantierten Patienten lag sowohl im Mark (0,265±0,018) als auch in der Rinde (FA = 0,128±0,007) niedriger und die Differenz der FA zwischen Rinde und Mark war geringer ($p<0,001$). Der ADC war ebenfalls geringer als bei gesunden Probanden ($p<0,05$) und eine Differenz zwischen Rinde und Mark war bei den Transplantierten nicht nachweisbar. In der Traktographie konnten die Unterschiede der FA veranschaulicht werden.

Diskussion:

Diese ersten Ergebnisse zeigen, dass sich Veränderungen der Transplantatniere im Vergleich zur gesunden Niere mittels DTI darstellen und mittels Traktographie veranschaulichen lassen. Unterschiede innerhalb der bezüglich des Transplantatalters und der Transplantatfunktion relativ heterogenen Gruppe der transplantierten Patienten deuten an, dass sich chronische Veränderungen und eine gestörte Frühfunktion des Transplantats mit der DTI erfassen lassen. Um die Wertigkeit der DTI bei der Diagnostik der akuten und der chronischen Transplantatdysfunktion, möglicherweise als nicht-invasive Ergänzung zur Biopsie, zu untersuchen, sind weitere Studien notwendig.

Compact Capacitor-Loaded Circular Patch Antenna for Travelling Wave MRI at 7T

Ibrahim Elabyad[1], T. Herrmann[2], J. Mallow[2], J. Bernarding[2], A. Omar[1]

[1]Chair of Microwave and Communication Engineering, University of Magdeburg, Magdeburg Germany
[2]Institute of Biometry and Medical Informatics, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

Introduction: Recently, the travelling wave approach has been proposed in [1] by using a circularly polarized patch antenna that propagates the RF-fields in the axial direction of the RF-shield of the MRI-system bore. However, using only one patch antenna for excitation is not sufficient to obtain good *B1+* field homogeneity. The patch antenna is heavy in weight, large in size, and needs high power for excitation. In addition, the travelling wave parallel imaging is not applicable by using only one patch antenna. During measurements we are facing some difficulties in tuning and matching the patch antenna inside the bore especially for loaded conditions at 7T (298.2 MHz). In this work, we explore a novel compact circular patch antenna for 7T MRI system. The compact patch antenna can be easily moved inside the bore and tuned at the larmor frequency by changing the value of the tuning capacitors. Results indicate that, the Q-factor of the compact patch antenna is very high compared with the traditional patch antenna.

Methods: For the traditional circular patch antenna, the radiation modes can be found through the cavity resonance modes. The resonance frequency of the traditional patch antenna can be reduced to 1/3 or even 1/4 by connecting a single capacitor between the patch and the ground plane. By making use of dual capacitor loading, the resonance frequency of the patch can be reduced further. With the proper choice of the loading capacitors and the feed locations, a compact circular patch antenna with matched impedance has been proposed in [2]. The resonance frequency of the compact patch depends mainly on the value of the loading capacitors and their position. However, the necessity of matching the compact patch antenna to 50 Ω limits the size reduction. FDTD simulations were performed using CST Microwave Studio 2010. The numerical simulation model of the compact patch antenna inside the RF-shield of the MRI-system bore is shown in Fig. 1. For the compact patch antenna, low loss polytetrafluoroethylene (PTFE) was used as a substrate with height, and diameter of 2 cm, and 26 cm, respectively. After connecting four tuning capacitors on the terminating ends of the patch antenna, the optimum radius of the compact patch antenna has been reduced to 8.55 cm compared with 20 cm of the traditional patch antenna. It is clear that, the radius of the novel patch antenna is less than half of the traditional patch antenna at the same resonance frequency. The two ports of the compact patch antenna are driven in quadreture and matched to 50 Ω coaxial cables. The RF-shield is made from copper with inner diameter of 64.1 cm and length of 158 cm.

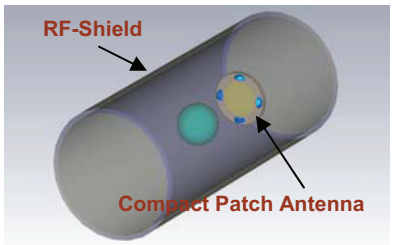


Fig. 1: Numerical simulation model.

Results: Fig. 2 shows the simulated *B1+* field, and the E field of axial slice within 20 cm diameter saline water sphere with ($\varepsilon_r = 78$, $\sigma = 0.45$ S/m) for the conventional patch antenna, and the proposed compact patch antenna. It is expected that, the *B1+* and E field distributions are the same for both antennas. The field distributions depend mainly on the radius of the RF-shield and dielectric loading material. However, the novel compact patch antenna is preferred because it is small in size, light in weight, consumes less power, has higher Q-factor, and it can be easily tuned at the larmor frequency. In addition, the compact antenna can be combined with volume coil arrays to increase the *B1+* field homogeneity and to decrease SAR distributions.

Discussion: In this work, we propose a novel compact circular patch antenna for travelling wave excitation at 7T MRI systems. By the appropriate decoupling method, we can easily design an array of 2x2 compact patches on the same substrate with 8-excitation ports for traveling wave parallel imaging.

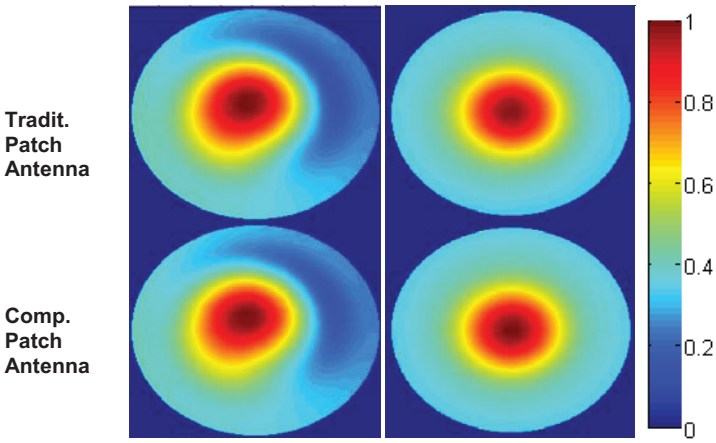


Fig. 2: Magnetic field *B1+* (first column), electric field (second column) images of axial cross section within a saline water sphere.

Literatur: [1] Brunner, et al., Nature 457, 994–998, 2009. [2] M. C. Liang, et al., IEEE AP-S, Vol.4, 38-41, 2002.

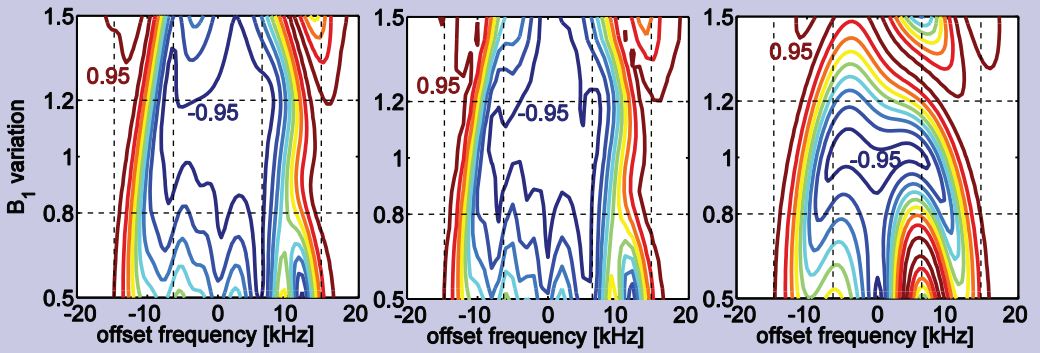
Broadband refocusing pulses with B_1 immunity designed with optimal control theory

M. Janich[1,2,3], R.F. Schulte[2], M. Schwaiger[3], S.J. Glaser[1]
[1] Technische Universität München, Department of Chemistry, Munich, Germany, [2] GE Global Research, Imaging Technologies, Munich, Germany, [3] Technische Universität München, Institute for Nuclear Medicine, Munich, Germany.

Introduction: Broadband refocusing pulses are of great interest for reducing chemical shift displacements, anomalous J modulation, and for increasing spectral selectivity. Pulse bandwidth is strictly limited by the maximum B_1 field strength of the MR scanner and coil. Besides broad bandwidth another desired property of RF pulses is insensitivity towards B_1 miscalibration. This is required for many applications, such as satisfying the CPMG condition in spin echo sequences when using inhomogeneous RF coils. With optimal control theory both of these challenges can be addressed by tailoring RF pulses to this specific problem. Objective of this work is the design of refocusing pulses with a large immunity to B_1 variations using optimal control theory.

Methods: Optimal control theory (OCT) enables the design of RF pulses which transform an initial magnetization vector to a target vector (*point-to-point transformation*), or which rotate any magnetization vector around a defined rotation axis by a given angle (*universal rotation*) [1]. Refocusing pulses need to be *universal rotation* pulses, which are optimized directly in our implementation without applying symmetry constraints. The optimization of each pulse is performed for several discrete values of off-resonance frequencies to achieve the desired slice profile, and for several B_1 deviations to obtain robustness [2]. *Point-to-point transformation* and *universal rotation* are combined in one optimization program.

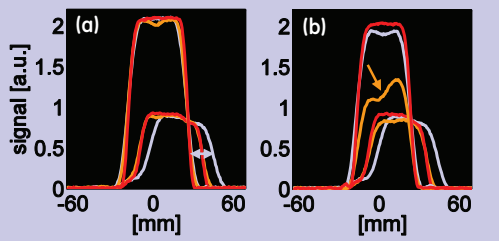
The design specifications are a time-bandwidth product of T·BW = 7.8, fractional transition width FTW = 0.4, and ratio of pulse bandwidth to peak RF amplitude BW/B1max = 2.1. The broadband OCT (BB-OCT) pulse is compared to a phase-modulated broadband SLR (BB-SLR) pulse with similar specifications [3].
The inversion profile is measured in a water sample on a 14T Bruker NMR spectrometer. Refocusing behavior is examined in an oil-water phantom with PRESS CSI localized spectroscopy (10x40x40 mm voxel size) on a 3T GE Signa HDx MRI scanner.



(a) BB-OCT (sim.) **(b)** BB-OCT (exp.) **(c)** BB-SLR (sim.)

Fig. 1: Normalized z-magnetization after applying an RF pulse with B_{1max} = 10kHz to magnetization vector initially aligned along z-axis. The dashed lines visualize the range of B_1 variations included in the optimization and the *transition zone*.

Results: The simulations (Fig. 1a) show that the BB-OCT pulse meets its specifications well, with immunity to B_1 variations of –10% to +20%. The experiment (Fig. 1b) corresponds well with the simulations. Compared to the BB-SLR pulse (Fig. 1c) the BB-OCT pulse reaches the same broadband performance and a much better immunity to B1 variation.
PRESS CSI experiments show that the broadband refocusing pulses reduce chemical-shift displacements and improve slice profile (Fig. 2). While the standard SLR pulse shows a large displacement between oil and water signal (see arrow in Fig. 1a), it is relatively robust against B_1 deviations. The BB-SLR pulse however, causes a large drop of water signal with a B_1 miscalibration of +10% (see arrow in Fig. 1b), making it sensitive to B_1 variation. The BB-OCT pulse is shown to be robust against a +10% B_1 deviation, while reducing chemical-shift displacement.



(a) correct B_1 **(b)** 110% B_1

Fig. 2: Profiles through oil and water regions of the phantom acquired with PRESS CSI experiment using standard SLR (white), BB-SLR (orange), and BB-OCT (red). In **(a)** the B_1 amplitude was calibrated correctly, while in **(b)** B_1 was increased by 10%.

Discussion and Conclusions: Optimal control theory enables the design of robust broadband refocusing pulses. B_1 robustness is successfully included in the pulse design. The comparison with a broad-band SLR pulse reveals that, while having the same bandwidth, the broadband OCT pulse reaches a much better immunity to B_1 variations. The refocusing pulse presented here achieves a ratio of pulse bandwidth to peak RF amplitude of 2.0 and immunity against –10% to +20% B_1 variations.

References: [1] Khaneja 2005 JMR; [2] Kobzar 2005 JMR; [3] Schulte 2008 JMR.
Acknowledgement: This work was partly funded by BMBF MobiTUM grant # 01EZ0827.