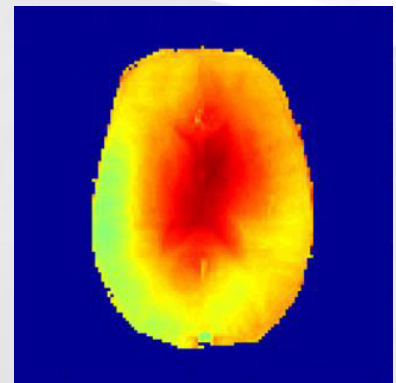
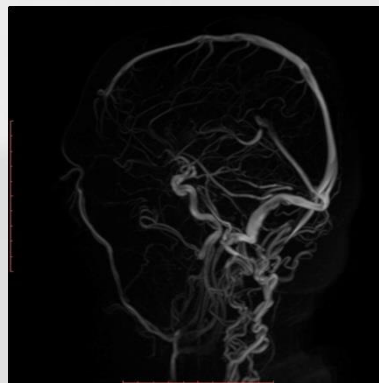


KONFERENZBAND

12./13. September 2019

Kiel



Grußwort des Tagungspräsidenten

Liebe Teilnehmende, liebe Kolleginnen
und Kollegen, liebe Freunde!



Nie zuvor war unsere Jahrestagung in Kiel, nie zuvor soweit im Norden. Ich freue mich außerordentlich, Sie hier zu begrüßen!

Dank Ihrer Beiträge konnten wir ein tolles Programm zusammenstellen. Die Anzahl und Qualität der Beiträge haben uns schier überwältigt. Spannende Vorträge und fruchtbare Diskussionen warten auf uns.

Im Programm finden Sie bekannte Formate wie das Finale der Gortterpreise und die *Meet the Comapny and Professor Session* – Klassiker, die nicht fehlen dürfen. Im Poster-Power-Pitch bekommen die Beitragenden das Gehör aller Teilnehmer – aber nur für eine Minute! Nach getaner Arbeit werden wir an der Förde entlang spazieren und den Abend mit „Schöner Aussicht“ ausklingen lassen.

Wir tagen im Hotel Kieler Yachtclub, - nicht am Strand, aber nahe dran. Auf der Förde vor dem Club segelte schon Albert Einstein und so mancher Olympiasieger. Überhaupt gibt es viel Sport und Wissenschaft in Kiel: Schlagen Sie doch mal nach, wer J. C. Fabricius war, oder besuchen Sie den Ratsdienergarten und schlendern Sie an den Kieler Nobelpreisträgern entlang!

Kiel, das ist Wissenschaft am Meer.

Hier befindet sich die Christian-Albrechts-Universität (CAU) zu Kiel, die einzige Volluniversität des Landes Schleswig-Holstein, über 350 Jahre alt und doch ewig jung dank 27.000 Studierenden. Die CAU beherbergt zwei Exzellenzcluster, von denen einer, *precision medicine in chronic inflammation*, einen Schwerpunkt auf *multiscale imaging* setzt. Die Universitätsklinik, das UKSH, ist die zweitgrößte Deutschlands, und die Ozeanforschung rund um das GEOMAR Helmholtz-Zentrum genießt Weltruf. Erst neulich hat das Helmholtz-Zentrum Geesthacht eine Zweigstelle bei uns, dem *molecular imaging north competence center* (MOIN CC), eröffnet.

Wenn Sie etwas Zeit mitgebracht haben, nutzen Sie die Gelegenheit und besuchen Sie die wissenschaftlichen, kulturellen und landschaftlichen Sehenswürdigkeiten unserer Stadt und unseres Landes. Ich verspreche Ihnen: Es lohnt sich!

Ich wünsche Ihnen und Euch eine unvergessliche Tagung.

Ihr

A stylized, handwritten signature in blue ink, consisting of a large, flowing 'J' followed by several loops and a long horizontal stroke.

Prof. Dr. Jan-Bernd Hövener
Tagungspräsident.

Grußwort des Dekans der Medizinischen Fakultät



Liebe Teilnehmerinnen und Teilnehmer,

Die Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität freut sich sehr, Sie in Kiel zu Ihrer 22. Jahrestagung der Deutschen Sektion der Internationalen Gesellschaft für Magnetresonanz in der Medizin begrüßen zu können. Der Menschheitstraum, in die Körper von Menschen hinein zu schauen und Informationen über Körperstrukturen und –funktionen zu gewinnen, ohne Verletzungen zu erzeugen, ist Wirklichkeit geworden – immer aussagekräftiger werden die dabei angewendeten Methoden, wie z.B. die Magnetresonanz. Dies gelingt besonders durch Innovationen in der Physik und in den Ingenieurwissenschaften, die der Medizin und letztlich den Kranken zugutekommen.

Mit dem *Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC)* betreibt die Kieler Universität eine ganz besondere Forschungseinrichtung, die es nur an wenigen anderen Universitäten und Forschungsinstitutionen gibt. An NAGN werden Strukturen, Funktionen und biochemische Abläufe untersucht, um damit humane Krankheiten besser verstehen und behandeln zu können. An den klinischen Geräten werden neue Methoden am Menschen erprobt.

Ich wünsche Ihnen für Ihre Tagung den Austausch neuester Forschungsergebnisse, angeregte Gespräche, Planungen neuer Forschungsansätze – möglicherweise im nationalen oder sogar internationalen Verbund.

Der Aufenthalt in Kiel soll Ihnen in guter Erinnerung bleiben.

Ulrich Stephani, Prof. Dr.,
Dekan der Medizinischen Fakultät der Kieler Universität

Grußwort des Präsidenten der CAU Kiel



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

seien Sie herzlich willkommen an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel!

Mit ihren 27.000 Studierenden und rund 3.700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist sie die älteste und größte Universität in Schleswig-Holstein und die nördlichste Volluniversität in Deutschland. Auf Basis starker Wechselwirkungen zwischen den Fachdisziplinen wurden an der CAU in den letzten Jahren vier Forschungsschwerpunkte entwickelt: Meereswissenschaften, Lebenswissenschaften, Gesellschaft, Umwelt und Kultur im Wandel und der Schwerpunkt der Nano-, Oberflächen- und Grenzflächenwissenschaften.

Exzellente Forschungsinfrastrukturen sind essentiell für die Innovationskraft der CAU und stärken das Land Schleswig-Holstein als Wissenschaftsstandort. Dabei stehen die Forschungsinfrastrukturen an der CAU im Sinne eines inter- und transdisziplinären Verständnisses von Transfer nicht nur anderen Hochschulen, sondern auch außeruniversitären und privaten Einrichtungen offen.

So bietet das von der Sektion Biomedizinische Bildgebung, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein betriebene Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC) Forschenden und Unternehmen der Life Science-Branche eine einzigartige Technologie- und Kooperationsplattform mit einer Konzentration und Vielfalt bildgebender Verfahren, die wirklich außergewöhnlich ist.

Ich freue mich deshalb ganz besonders, dass Sie im Rahmen der 22. Jahrestagung der Deutschen Sektion der Internationalen Gesellschaft für Magnetresonanz an der CAU zu Gast sind.

Allen Teilnehmenden wünsche ich fruchtbare Diskussionen, weiterführende Ideen für laufende Forschungsvorhaben und Impulse für zukünftige wissenschaftliche Projekte und Kooperationen.

Prof. Dr. Lutz Kipp
Präsident der CAU



Liebe Gäste,

herzlich willkommen! Wir freuen uns Sie zur 22. Jahrestagung der Deutschen Sektion International Society for Magnetic Resonance in Medicine erstmals in der schleswig-holsteinischen Landeshauptstadt Kiel begrüßen zu dürfen.

Namenhafte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben in den letzten drei Jahrhunderten an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gelehrt und geforscht. Unter anderem Physiker wie Hans Geiger, Heinrich Rudolf Hertz, Albrecht Unsöld sowie Nobelpreisträger Max Planck.

Auch Albert Einstein war häufig zu Gast in der Stadt. Gemeinsam mit seinem Freund, dem Kreiselkompass-Erfinder Hermann Anschütz-Kaempfe, segelte er über die Kieler Förde. Sie haben sich für Ihre Jahrestagung also genau den richtigen Ort ausgesucht.

Der Schweizer Schriftsteller Friedrich Dürrenmatt – unter anderem bekannt für sein Drama „Die Physiker“ – hat es ganz treffend formuliert: „Der Inhalt der Physik geht die Physiker an, die Auswirkungen alle Menschen.“

So profitieren Patientinnen und Patienten weltweit von Ihrer Arbeit. Wenn in der medizinischen Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie ohne Strahlenbelastung und ohne Nebenwirkungen bestimmte Strukturen von Organen und Gewebe besser beziehungsweise besonders gut zu sehen sind, kann das im besten Fall Leben retten und die Genesungschancen von Betroffenen deutlich erhöhen. Die Dankbarkeit vieler Betroffener ist Ihnen damit garantiert.

Zeitgleich zu Ihrer Tagung findet im Rahmen der dritten Digitalen Woche Kiel der Healthcare Hackathon statt. In diesem hochinteraktiven Format finden in über 20 gemischten Teams bestehend aus Fachleuten, Startups, Programmiererinnen und Programmierern, High Class Industrieunternehmen und Coaches nachhaltige „Challenges“ statt, in denen die Medizin der Zukunft erfunden und weiterentwickelt wird. Vielleicht haben Sie Lust und Zeit vorbeizuschauen. Sie sind herzlich eingeladen!

Wir hoffen, dass Kiel auch für Sie den passenden Rahmen bietet, um Wissen zu teilen und voneinander zu lernen. Wir wünschen Ihnen eine gute und erfolgreiche Zeit in Kiel. Kommen Sie gerne wieder. Wir freuen uns auf Sie!

Ihre



Hans-Werner Tovar
Stadtpräsident



Dr. Ulf Kämpfer
Oberbürgermeister



Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Teilnehmerinnen und Teilnehmer,

ich begrüße Sie herzlich zur 22. Jahrestagung der Deutschen Sektion ISMRM e.V. hier in Kiel. Erstmals ist unsere Landeshauptstadt Gastgeber der größten deutschsprachigen Konferenz für Magnetresonanztomographie (MRT). Das ist eine große Wertschätzung für Schleswig-Holstein und zeigt, dass unsere Kompetenz im medizinischen Bereich und insbesondere in der Magnetresonanz über die Grenzen der Region hinaus strahlt.

Ich freue mich, dass die Christian-Albrechts-Universität mit der Tagung auch eine Plattform für junge Forschende und für den wissenschaftlichen Nachwuchs schafft. Im Fokus stehen dabei universitäre Karrierewege und der aktuelle Arbeitsmarkt.

Spannend wird sicher auch die Verleihung des Gorter-Preises, der an eine herausragende Arbeit zur biomedizinischen Magnetresonanz verliehen wird und Ansporn für weitere Innovationen gibt. Der Wissenschaftsstandort Schleswig-Holstein wird damit um eine interessante und zukunftsweisende Facette reicher. Nicht zuletzt ergibt sich durch die MRT-Aktivitäten ein weiterer Anziehungspunkt für forschungsintensive Unternehmen der Life Science Branche. Das steigert die Wettbewerbsfähigkeit in diesem Bereich.

In diesem Sinne wünsche ich allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine erfolgreiche und spannende Tagung.

Herzliche Grüße, Ihre

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. Prien', written in a cursive style.

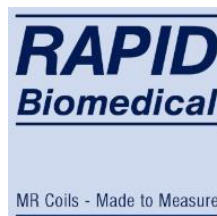
Karin Prien
Ministerin für Bildung, Wissenschaft und Kultur
des Landes Schleswig-Holstein

Sponsoren

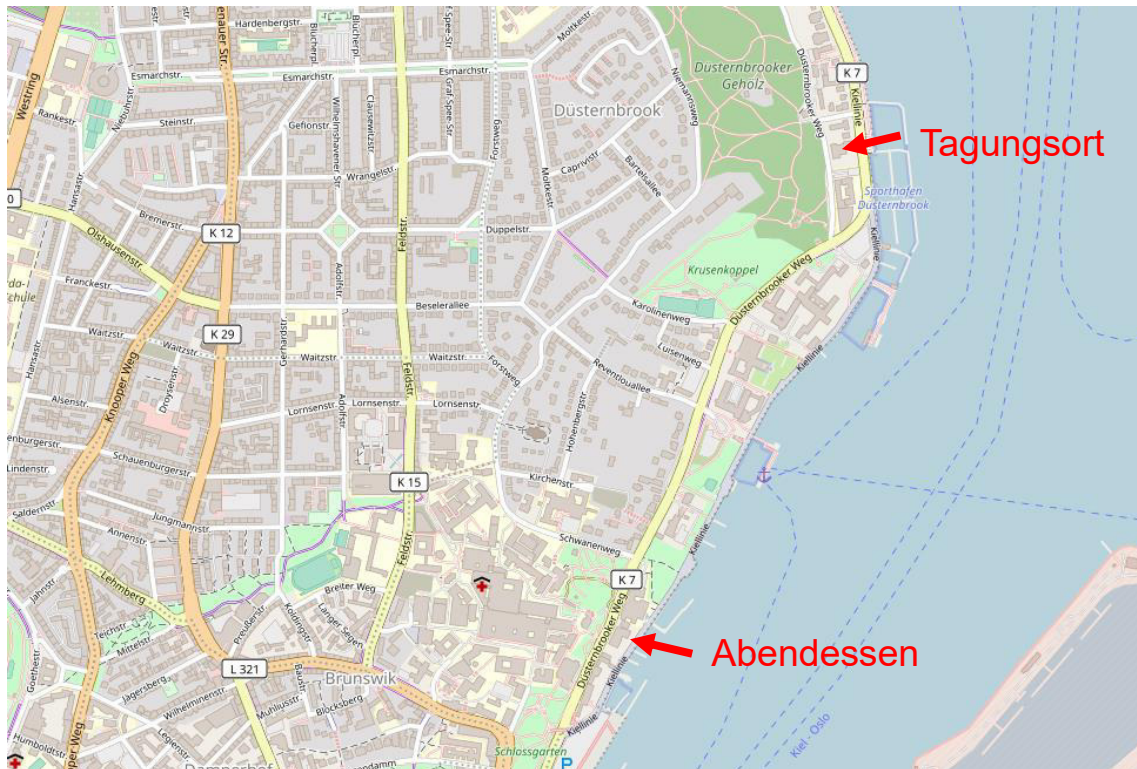
Wir bedanken uns recht herzlich für die großzügige Unterstützung bei unseren Sponsoren, ohne die eine solche Tagung nicht zu realisieren wäre.



PHILIPS



Tagungsort/Anreise



Tagungsort:

Kieler Yacht Club, Kiellinie 70, 24105 Kiel

Abendessen:

Schöne Aussichten, Düsterbrookweg 16, 24105 Kiel

Anreise:

Vom Kieler Hauptbahnhof liegt der Tagungsort ca. 40 Minuten zu Fuß entfernt. Hierbei führt der Weg die ganze Zeit am Wasser entlang.

Alternativ lässt sich der Tagungsort alle 15 Min mit den Bussen der Linie 41/42 bis zur Bushaltestelle „Kiellinie“ erreichen.

Vom Tagungsort sind es nur 18 Minuten zu Fuß bis zum Abendessen im Restaurant. Auch hier führt der Weg unmittelbar an der Kieler Innenförde entlang.

Programm

Donnerstag, 12.09.2019:

- 07:45** **Vorprogramm**
- 10:45** **Pause**
- 11:15** **Registrierung, Aufhängen der Poster, Imbiss**
- 12:15** **Begrüßung**
Prof. J.-B. Hövener, Tagungspräsident
Prof. U. Stephani, Dekan der Medizinische Fakultät CAU Kiel
Prof. S. Boretius, Präsidentin der Deutschen Sektion der ISMRM
- 12:30** **Plenarvorträge: Flow in motion**
Prof. A. Frydrychowicz, Lübeck
4D Fluss MRT in der Zeit vor kardiovaskulären Strömungsphänomenen oder: wie kühle ich ärztliche Kollegen.
- Prof. S. Grundmann, Rostock**
Kernspintomographie: Von kardiovaskulären Strömungsphänomenen zur Bauteilkühlung in Gasturbinen.
- 13:30** **Pause**
- 13:45** G1-G3 **Finale des Gorterpreises**
Moderator: Prof. M. Ingrisch, München
- G1: **Ali Aghaeifar, Tübingen**
An optimized multi-coil shim setup to improve shimming of the human brain at 9.4T.
- G2: **Klaus Eickel, Bremen**
New Approaches to SMS: Sequence Optimization and Deep Learning based Image Reconstruction.
- G3: **Sebastian Flassbeck, Heidelberg**
On the Simultaneous Quantification of Flow Velocities and Relaxation Constants Through Magnetic Resonance Fingerprinting.
- 15:00** **Pause**

Programm

- 15:15** G4-G5 **Finale des Gorterpreises**
Moderator: Prof. M. Ingrisch, München
- G4: **Andrzej Liebert**, Nürnberg
 Multiple Interleaved Mode Saturation (MIMOSA) technique for B_1^+ inhomogeneity mitigation in pulsed Chemical Exchange Saturation Transfer.
- G5: **Daniel Wenz**, Berlin
 In Vivo Potassium MRI of the Human Heart.
- 16:15** **Pause**
- 16:30** **Meet the Company and University Session**
Moderator: Prof. J.-B. Hövener
Dr. Liess, Fa. Philips
Dr. Geppert, Fa. Siemens
Dr. Oerther, Fa. Bruker
Prof. Laun, Erlangen
Prof. Gröbner, Hagen
Dr. Schmitter, Physikalisch-Technische Bundesanstalt
- 17:30** **One minute of fame – Poster Power Pitch**
- 18:00** **Postersession**
- 19:30** **Abendessen**

Freitag, 13.09.2019:

- 08:40** **Begrüßung**
- 08:45** V1-V5 **Hold still! Ultra high resolution MRI in the living and dead. Exotica!**
Moderation: J. Gröbner
- V1: **Kristin Kötz**, Göttingen
 4D-Einblicke ins Meeresleben.
- V2: **Mohammad Ashtarayeh**, Hamburg
 Axon diameter index estimation in fixed human optic chiasm: voxel or streamline space?
- V3: **Tobias Streubel**, Hamburg
 Longitudinal assessment of relaxation rates during formalin fixation across human-brain fiber tracts.

Programm

- V4: **Patrick Vogel**, Würzburg
Kardiovaskuläre Intervention mit Magnetic Particle Imaging.
- V5: **Amir Moussavi**, Göttingen
Bestimmung der Herzfunktion mittels Echtzeit-Bildgebung in nicht humanen Primaten.
- 9:45** **Diskussionspause**
- 10:00** V6-V11 **A matter of the heart. And lung. And knee. Clinical.**
Moderation: S. Mohammadi, T. Streubel
- V6: **Andre Nowak**, Lübeck
Interindividueller, inter-scanner crossover Vergleich der Quantifizierungsergebnisse kommerzieller Softwarelösungen für die 4D Fluss MRT.
- V7: **Patricia Ulloa**, Lübeck
Validation of accelerated 4D-flow MRI: SENSE vs. compressed SENSE (preliminary results).
- V8: **Kristina Sonnabend**, Köln
Ateminduzierte B_0 Inhomogenitäten in Echtzeit Phasenkontrast MRT des zervikalen Liquor Cerebrospinalis.
- V9: **Marta Maggioni**, Jena
T1 and T2 quantification of the patellar tendon and entheses with UTE MRI.*
- V10: **Anke Balasch**, Ulm
3D UTE Stack-of-Stars: Ventilation und Dichte.
- V11: **Jürgen Baudewig**, Göttingen
Richtigkeit und Präzision der Quantifizierung von Metaboliten mit LCModel in der MRS.
- 11:15** **Diskussionspause**
- 11:30** V12-V15 **Let me read your mind! fMRI and friends.**
Moderation: B. Poser, F. Lagos Fritz
- V12: **Antonia Barghoorn**, Freiburg
Improving the Sensitivity of Spin-Echo fMRI at 3.0 T by highly Accelerated Acquisitions.
- V13: **Ying Chu**, Hamburg
Improved T2-Weighted Echo-Planar Imaging of the Spinal Cord with Slice-Specific Shim Settings.*

Programm

V14:	Daniel Schache , Münster <i>Charaktisierung von Hitzeartefakten in opto-fMRT Studien.</i>
V15:	Katharina Kemper , Münster <i>Graphentheoretische Netzwerkanalyse von rs-fMRI Daten des Absence-Epilepsie-Rattenmodels.</i>
12:30	Mittagessen
13:45	V16-V20 All about metabolism (aka hyper hyper) Moderation: S. Berner
V16:	Christian Hundshammer , München <i>Simultane Charakterisierung der Tumorzellularität & des Warburg Effekts mit PET, MRI & hyperpolarisierter ¹³C-MRSI.</i>
V17:	Christoph Müller , Freiburg <i>3D metabolic imaging of hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate in prostate cancer using multiecho-bSSFP.</i>
V18:	Markus Plaumann , Magdeburg <i>Hyperpolarisation fluorierter Phenolderivate in wässriger Lösung.</i>
V19:	Philip Saul , Göttingen <i>Nuclear Singlet Multimers (NUSIMERS): Untersuchungen der Singulett-Lebenszeit in unterschiedlichen Medien und erste Schritte in Richtung Anwendung in Zellen.</i>
V20:	Andrey Pravdivtsev , Kiel <i>Continuous Radio Amplification by Stimulated Emission using Parahydrogen Induced Polarization (PHIP-RASER) at 14 Tesla.</i>
14:45	Diskussionspause
15:00	Mitgliederversammlung
15:30	Preisverleihung
15:45	Abreise

Poster

- P1:** Philipp Amrein, Freiburg
Algorithmus zum Erstellen von Windungsverläufen von Gradientenspulen anhand skalarer Stromfunktionen.
- P2:** Anke Balasch, Ulm
UTE für Ventilationsdarstellung und Protonendichte.
- P3:** Stephan Berner, Freiburg
SAMBADENA Hyperpolarization of Phospholactate.
- P4:** Melanie Bückner, Göttingen
Die Etablierung angenehmer und neutraler taktiler Berührung in der MR-Umgebung.
- P5:** Rakshit Dadarwal, Göttingen
Quantitative Susceptibility and R2 Mapping in the Macaque Monkey Brain.*
- P6:** Frowin Ellermann, Kiel
An open source, high pressure (50 bar), liquid-N₂ cooled parahydrogen generator.
- P7:** Caspar Florin, Hamburg
Robust Diffusion-Weighted Imaging Close to Metallic Objects with Inner-FOV STEAM Based on 2D-selective RF Excitations.
- P8:** Björn Fricke, Hamburg
Verbesserter Shim-Algorithmus für kombinierte fMRI-Messungen von Gehirn und Rückenmark.
- P9:** Xiang Gao, Freiburg
Marker Motion Correction.
- P10:** Patrick Langguth, Kiel
Non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging for visualization and quantification of endovascular aortic prosthesis, their endoleaks and aneurysm sacs at 1.5 T.
- P11:** Carolin Lennartz, Freiburg
Estimation of the hemodynamic response function from resting state fMRI power spectra.
- P12:** Eva Peschke, Kiel
Effect of three different Flow Diverter stents on flow quantification by MRI.

- P13:** Sönke Peters, Kiel
Non-Contrast-Enhanced Carotid MRA: Clinical Evaluation of a Novel Ungated Radial Quiescent-Interval Slice Selective MRA at 1.5 T.
- P14:** Mariya Pravdivtseva, Kiel
Influence of the stent mesh size on intra-aneurysmal hemodynamics in vitro.
- P15:** Jason Skinner, München
Fast 3D hyperpolarised ^{13}C metabolic MRI using a spectrally selective bSSFP sequence at 7T.
- P16:** Patrick Vogel, Würzburg
3D GUI zur automatisierten Darstellung intrakranieller Gefäßstrukturen.

Finalisten Gorter-Preis (G1 – G5)

An optimized multi-coil shim setup to improve shimming of the human brain at 9.4T

Ali Aghaeifar,^{1*} Klaus Scheffler,^{1,2}

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

² Department of Biomedical Magnetic Resonance, University of Tübingen, Tübingen, Germany.

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: A multi-coil shim setup is designed and optimized for human brain shimming. The proposed design allows improving the shim performance without increasing the number of local shim coils. The optimized multi-coil performs better by 14.7% and 40% in comparison to the conventional symmetric design and scanner's shim setup, respectively. The shimming performance is comparable with a full 5th order spherical harmonic shim coils. On average, a standard deviation of 48.4Hz and 31.9Hz was achieved for in vivo measurements after global and slice-wise shimming, respectively.

Motivation

Ultrahigh-field (UHF) MRI has been increasingly employed by researchers in the last decade for neuroimaging of the human brain. UHF enables gaining a better understanding of brain functions by means of higher spatial resolution and signal-to-noise ratio (SNR). However, static magnetic field inhomogeneity that scales with the field strength leads to serious challenges (1). Signal loss, geometric distortions, banding artifacts, and wide spectral linewidth are some of the well-known consequences of the B_0 inhomogeneity (2–4).

There are a few post-processing approaches which can partially correct the consequences of poor B_0 uniformity (5,6). These methods attempt to retrospectively mitigate adverse effects of the static field perturbation rather than to address the problem at its origin. Shimming - the process of homogenizing the static magnetic field - is a routine solution provided by vendors to address this problem. However, performance of the scanner's built-in shim setup is not sufficient for many applications at UHF.

As an alternative to conventional B_0 shimming using scanner's built-in setup based on spherical harmonic (SH) functions, multi-coil setup is proposed (7) that works more effectively for local inhomogeneities, where an array of small local coils are symmetrically placed around the volume of imaging. Small size, low inductance, and lower power consumption of such coils make them a suitable choice for dynamic slice-wise shimming (8),

integration into the RF receive coil (9), and real-time correction of temporal B_0 alteration (10).

Since the overall geometry and structure of the head and skull, as well as the relative location of air cavities and ear canals, are similar across humans, a similar pattern of B_0 inhomogeneity in the human brain is expected and has been observed. The aim of the present work is thus to design and construct an optimized multi-coil shim array which the coils configuration matches the B_0 inhomogeneity in the whole human brain. This will help to enhance B_0 shimming at UHF without the need to add more shim coils.

Materials and Methods

In this study, the optimization was performed on a 32-channel multi-coil shim setup to improve shimming performance for a human brain target. All coils were positioned on a cylinder with a diameter of 323 mm. This is the minimum allowable diameter that can house the employed home-made tight-fit head coil array (11). Optimization started from a symmetric arrangement of 32 coils in four rows on the surface of the cylinder (Figure 1A). All coils had an identical square shape with an equal side length of 60 mm and 25 wire turn. Optimization was performed in a cylindrical coordinate system with three degrees of freedom (DOF) for each coil as follows:

- 1- Size of the coil (i.e., the side length of a square coil) where the shape does not change
- 2- Axial coordinate (Z) or height of the center of coils in the cylinder surface
- 3- Angular coordinate (θ), the angle between the reference axis on a chosen plane and a line from the origin to the projection of the coil center to that plane

The first two DOFs, i.e. size and height, were constrained during the optimization while the angular coordinate was unconstrained since theoretically it always wraps between $-\pi$ and $+\pi$. The lower and upper bounds for the size of the coils were [20 and 100] mm, respectively, and for the height of the coils were [-150 and +80] mm, respectively.

The nonlinear constrained optimization was implemented in MATLAB using the function *fmincon*. The purpose of the nonlinear constrained optimization was to find the most effective configuration of the coils. Sequential Quadratic Programming (SQP) was employed as an algorithm of optimization which allows for nonlinear constrained optimization, fast execution, less memory usage and no explicit definition of the gradient of the cost function. The gradient of the objective function with respect to the position of the coils was not simply analytically attainable in a closed-form expression, it is thus estimated by finite differences. After every successful iteration, new shim basis-maps were generated, and the required current per coil was calculated by constrained linear least-squares optimization.

B_0 maps of the brain from 12 volunteers were measured at a magnet with a static field of 9.4T after applying the scanner's second order SH global shimming. All maps were interpolated into a standard coordinate system with a field-of-view (FOV) of $300 \times 300 \times 300 \text{ mm}^3$ and isotropic resolution of 3.0 mm. The B_0 maps were split into two groups of eight and four maps. The first group with eight maps was used as training dataset and the second group with four maps was used for validation of the optimization outcome. The cost function of the optimization is described by:

$$\text{cost}(x) = \sum_{i=1}^8 \sum_{j=1}^{32} (c_{ij} m_j + b_i)$$

Where x includes the size and position of the coils in the current iteration, b_i is the B_0 map of the i^{th} brain, m_j is the basis-map of the j^{th} coil, and c_{ij} is the current of the j^{th} coil calculated for the i^{th} brain through constrained linear least-squares optimization. Since the coils may overlap partially or completely, we put the overlapped coils in different layers during the construction.

Home-built amplifiers were used to supply current for the local coils (12). Each channel could source/sink up to 5A; however, the currents were limited to 1.5A due to the thermal issues. During the construction, the whole free space between the inner cylinder (diameter = 323 mm) and the outer cover (diameter = 370 mm) was filled with epoxy (Polytec EP 641) to prevent mechanical vibration of the coils.

Similar to our previous design (8), several measurements including B_1^+ , tSNR, and SNR were carried out with and without multi-coil to evaluate the influence of the multi-coil on image quality.

Investigation of the possible interaction between overlapped coils was studied through

temporal field monitoring with a field camera (13). The field camera consisted of 16 ^{19}F -NMR sensors (Skopec Magnetic Resonance Technologies, Zurich, Switzerland) tuned for a magnet with a field strength of 9.4T and distributed on the surface of a sphere with a diameter of 20cm. Furthermore, gradients waveform estimation with NMR probes has been checked in the presence and absence of the multi-coil to test disturbance rejection of the amplifiers and influence of the setup on the produced encoding magnetic fields.

Five healthy volunteers participated in the study in accordance with the local ethics protocol. A dual-echo GRE sequence was used to measure reference B_0 maps for the subsequent calculations. The magnitude image and B_0 maps were reconstructed offline from the rawdata. Later, a 3D brain mask was created from the magnitude image using brain extraction tools (14) and spatial phase unwrapping was applied to the B_0 maps. Then, constrained least-squares optimization was performed on the shimming problem which can be described by:

$$\min_x \|Ax - B\|^2$$

Where B is a $v \times 1$ vector contains un-shimmed brain B_0 map (v is number of the voxels after masking), A is a $v \times n$ matrix of shim basis-set (n is number of shim channels) and x is an $n \times 1$ vector contains unknown shim currents. MATLAB *lsqlin* function used to solve this problem.

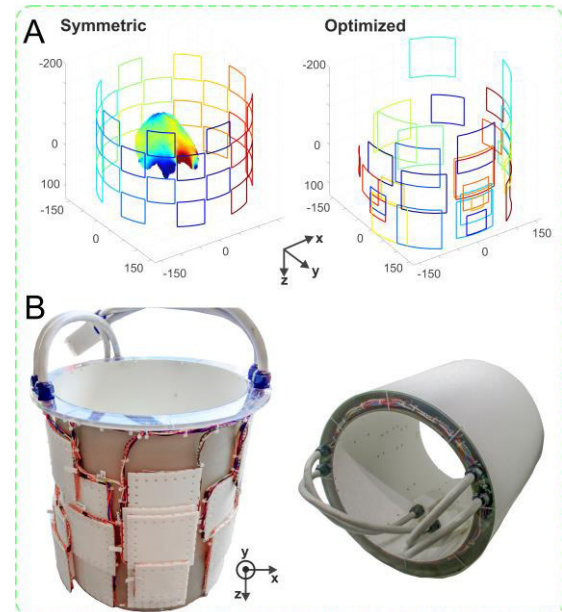


Fig 1. A) Arrangement of the coils before and after optimization. B) Experimental realization of the 32-channel optimized multi-coil.

The performance of global and dynamic slice-wise shimming was evaluated by employing double-echo GRE, EPI, and balanced SSFP sequences. The acquisition protocol of GRE

included an isotropic resolution of 2.0 mm, FA: 20°, TE1/TE2/TR: 5/9.5/80 ms. EPIs were measured with 1.0 mm isotropic resolution and acceleration factor of 3. The acquisition parameters were FA: 60°, TE/TR: 24/2000 ms, 16 slices, BW: 1442 Hz/Px, 6/8 Partial Fourier. The acquisition protocol of bSSFP included an isotropic resolution of 1.0 mm, FA: 30°, TE/TR: 7.5/15 ms, 16 slices. The In-plane FOV for all protocols was 204×204 mm². All experiments were performed on a 9.4T whole-body MR scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany).

Results

Figure 1 demonstrates the theoretical design and experimental implementation of the optimized multi-coil. The shim coils are depicted in the scanner gradient coordinate system (+Z=Feet, -Z=Head, +Y=Anterior, -Y=Posterior, +X=Left, -X=Right). Coils are installed in four layers including 16, 11, 3 and 2 coils in the layers one to four, respectively. The measured inductance and resistance of the coils at 1 kHz was ranging from 108 μ H to 232 μ H and from 2.1 Ω to 5.7 Ω , respectively.

The addition of the setup (connected to the amplifier with 0A in all channels) did not significantly affect the excitation profile (B_1^+ map), SNR (Fig. 2).

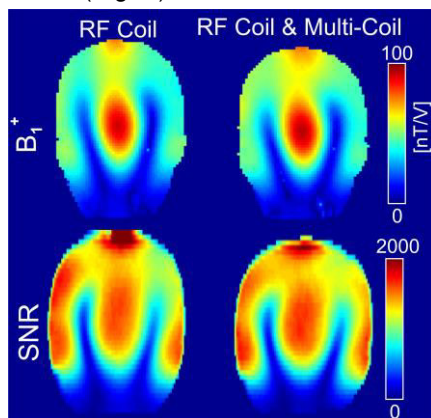


Fig 2. Comparison of the B_1 and SNR map in the absence and presence of the constructed multi-coil

The performance of the 32-channel optimized coil is comparable to the 65-channel symmetric design in simulations. In comparison to the initial symmetric design, performance improved by 14.7% and 20.8% after optimization with constrained and unconstrained global shimming, respectively (which decreased to 12.4% and 19.9% after layering the overlapped coils). In comparison to the SH terms, the performance is slightly better than full 5th order SH for the case of unconstrained global shimming.

The estimated gradients waveform with NMR sensors reveals that there is small interaction

between gradients and the setup which can be compensated at an acceptable level when the amplifiers are switched on.

Figure 3 displays the in vivo performance of the 32-channel optimized multi-coil in B_0 shimming. On average over all subjects, the whole brain SD of off-resonance decreased from 71.9 Hz to 48.4 Hz and 31.9 Hz after performing global and dynamic slice-wise multi-coil shimming, respectively.

Figure 4 illustrates the impact of the shimming on correction of the geometric distortion in EPIs and the corresponding voxel shift map. An anatomical image acquired with GRE sequence is used as an undistorted reference image. Ventricles align better with anatomy and a large portion of the distortion in the frontal cortex is recovered. On average over all volunteers, voxel shifts larger than 5 mm after global and dynamic slice-wise shimming decreased by 49% and 64%, respectively.

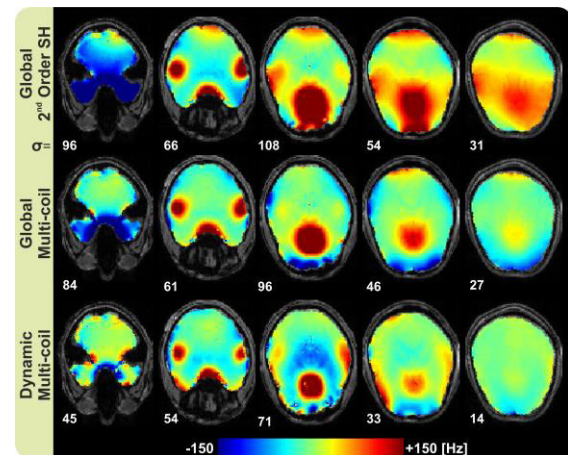


Fig 3. Comparison of the performance of different shimming strategies: scanner's shim setup, static whole brain multi-coil shimming, and dynamic slice-wise multi-coil shimming. The numbers show standard deviation of off-resonance in each slice.

Figure 5 compares the banding artifacts in bSSFP images. Two representative slices covering cerebellum and frontal cortex are chosen for the comparison. Dynamic slice-wise multi-coil shimming was successful in a high degree to eliminate a large portion of the banding artifacts.

Discussion

The aim of this study is to design and construct a prototype of a multi-coil shim setup that is optimized for human brain shimming. The optimization procedure resulted in new coil arrangements and sizes which allows boosting shimming performance without increasing the number of coils. The optimization was limited to three DOFs per coil; axial and angular value in the cylindrical coordinate system and the coil size. Avoiding constraints in the coil geometry

(i.e., permitting for irregular coil shapes) increases the number of DOFs; however, it may either result in a coil shape with difficulties to build or in overfitting of the model.

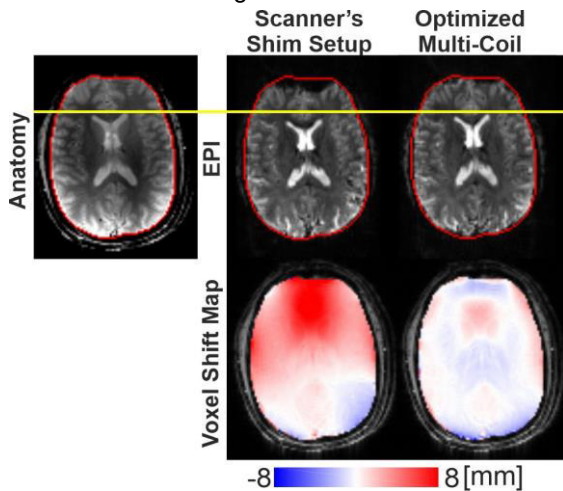


Fig 4. Evaluation of the observed geometric distortions for EPI acquisition. Anatomy image acquired with GRE sequence as reference distortion-free image. The second row displays a map of voxel shift calculated based on B_0 map and EPI protocol.

The designed multi-coil arrangement in this work may not be suitable for combined RF and B_0 shim array as is proposed in (9) due to possible degradation in sensitivity profile of the receive coils and more challenges in coils decoupling. Additionally, the optimized multi-coil may not be a proper choice for applications beyond B_0 shimming similar to what is suggested in (15) for imaging and in (16) for acceleration due to non-uniform coverage of the FOV.

The target of the optimization in this study was global shimming of the human brain which is more general and applicable for whole-brain 3D sequences or multiband 2D sequences. However, the performance is still preserved for dynamic slice-wise shimming.

Optimization of size and position of a limited set of external coils similar to this study is presented in ref (17) for magnetic field homogenization of the human PFC at 4T. However, the optimization routine and the employed algorithm were not clearly explained to compare. The resultant improvement of SD reported in (17) for PFC and whole brain respect to SH shimming is 29% and 3%, respectively which in this study is 16% and 40%, respectively. However, the target of optimization for these two studies is different. The presented combined 32-channel RF-Shim coil setup in Ref (9) improved field homogeneity in simulation by 31.1% and 49.0% for constrained global and slice-wise shimming, respectively, (Magnet strength of 3T and 50 Slices with a thickness of 2.0 mm) which in this study is 40% and 65.3% in simulation (after

layering) and 32.7% and 55.6% in measurement for constrained global and slice-wise shimming, respectively.

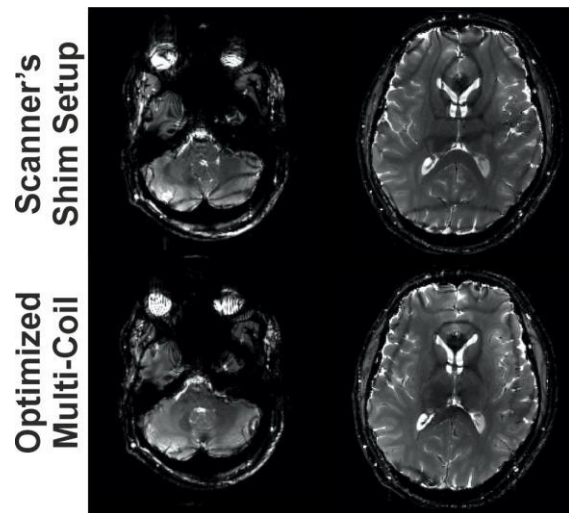


Fig 5. Comparison of balanced SSFP images with two shimming approaches. Reduction in banding artifacts is apparent after shimming with the optimized 32-channel multi-coil setup.

The simulation results depicted in Figure 6 reveal that constrained and unconstrained global shimming give a similar shim performance for 32-channel symmetric design. However, unconstrained shimming improved the performance of the optimized design. In other words, the performance of the symmetric arrangement is intrinsically limited regardless of current constraints, while the performance of the optimized design is limited by the current bounds. Increasing the currents constraint to $\pm 6.0A$ resulted in 19% better performance in global shimming for optimized design respect to the symmetric arrangement. Note that the absolute sum of the currents in all channels did not exceed 77.0A on average over 14 brain B_0 maps in simulation. Such performance is simply possible by increasing coils winding to 100 turns (similar to Ref (18)) if supplying higher currents is not desired.

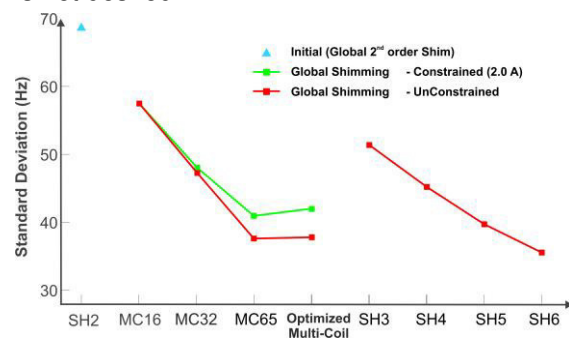


Fig 6. Comparison of the simulated shimming performance between optimized multi-coil, multi-coils with a different number of coils, and spherical harmonics (SH) basis set (SH_n = full n^{th} order SH).

The MATLAB source code of the implemented multi-coil optimization in this study is available under the MIT license from the project website:

https://github.com/Aghaeifar/optimized_multi_coil

Conclusion

Multi-coil shim setups can be optimized for specific targets to increase shim performance without adding additional coils. The performance of the 32-channel optimized multi-coil which is proposed in this study is comparable to a 65-channel multi-coil with conventional symmetric design. In comparison to the symmetric arrangement with the same number of coils for which constrained and unconstrained global shimming yields similar results, the efficiency of the proposed optimized coil is limited by the supplying current.

Acknowledgments

This work was supported by the German Research Foundation (Reinhard Kossleick Project, DFG SCHE 658/12, and SCHE 658/13) and the Max Planck Society. The authors wish to thank Mirsat Memaj for all mechanical design and Theodor Steffen and Joshi Walzog for help running the shim amplifier and coil winding.

References

1. Uğurbil K. Imaging at ultrahigh magnetic fields: History, challenges, and solutions. *Neuroimage* 2018;168:7–32.
2. Jezzard P, Clare S. Sources of distortion in functional MRI data. In *Human Brain Mapping*, 1999. p. 80–85.
3. Chen Z, Cai S, Huang Y, Lin Y. High-resolution NMR spectroscopy in inhomogeneous fields. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2015;90–91:1–31.
4. Drangova M, Pelc NJ. Artifacts and signal loss due to flow in the presence of B₀ inhomogeneity. *Magn Reson Med* 1996;35:126–130.
5. Zaitsev M, Hennig J, Speck O. Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: Fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction. *Magn Reson Med* 2004;52:1156–1166.
6. Jezzard P. Correction of geometric distortion in fMRI data. *Neuroimage* 2012;62:648–651.
7. Juchem C, Nixon TW, McIntyre S, Rothman DL, Graaf RA De. Magnetic field modeling with a set of individual localized coils. *J Magn Reson* 2010;204:281–289.
8. Aghaeifar A, Mirkes C, Bause J, Steffen T, Avdievich N, Henning A, Scheffler K. Dynamic B₀ shimming of the human brain at 9.4 T with a 16-channel multi-coil shim setup. *Magn Reson Med* 2018;80:1714–1725.
9. Stockmann JP, Witzel T, Keil B, Polimeni JR, Mareyam A, Lapierre C, Setsompop K, Wald LL. A 32-channel combined RF and B₀ shim array for 3T brain imaging. *Magn Reson Med* 2016;75:441–451.
10. Topfer R, Stikov N, Cohen-Adad J. Real-time correction of respiration-induced distortions in the human spinal cord using a 24-channel shim array. *Magn Reson Med* 2018;Under Revi:1–12.
11. Avdievich NI, Giapitzakis I-A, Bause J, Shajan G, Scheffler K, Henning A. Double-row 18-loop transceive-32-loop receive tight-fit array provides for whole-brain

coverage, high transmit performance, and SNR improvement near the brain center at 9.4T. *Magn Reson Med* 2019;81:3392–3405.

12. Aghaeifar A, Zivkovic I, Steffen T, Mirkes C, Scheffler K. Flexible gradient driver system for a multi-coil setup; design considerations and implementation. In *34th Annual Scientific Meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*, Barcelona, Spain, 2017. p. 50.

13. Barmet C, De Zanche N, Pruessmann KP. Spatiotemporal magnetic field monitoring for MR. *Magn Reson Med* 2008. doi: 10.1002/mrm.21603.

14. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp* 2002;17:143–155.

15. Umesh Rudrapatna S, Fluerebrock F, Nixon TW, de Graaf RA, Juchem C. Combined imaging and shimming with the dynamic multi-coil technique. *Magn Reson Med* 2019;81:1424–1433.

16. Scheffler K, Bause J, Loktyushin A, Aghaeifar A, Steffen T, Schölkopf B. Spread-Spectrum Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Med* 2019.

17. Juchem C, Nixon TW, McIntyre S, Rothman DL, De Graaf RA. Magnetic field homogenization of the human prefrontal cortex with a set of localized electrical coils. *Magn Reson Med* 2010;63:171–180.

18. Juchem C, Nixon TW, McIntyre S, Boer VO, Rothman DL, De Graaf RA. Dynamic multi-coil shimming of the human brain at 7 T. *J Magn Reson* 2011;212:280–288.

New Approaches to SMS: Sequence Optimization and Deep Learning based Image Reconstruction

Klaus Eickel,^{1,2*} Matthias Günther^{1,2,3}

¹ MR Physics, Department 1, University of Bremen, Bremen, Germany.

² MR Physics, Fraunhofer MEVIS, Bremen, Germany.

³ mediri GmbH, Heidelberg, Germany.

* Corresponding author.

Abstract: Two recent developments in magnetic resonance imaging (MRI) were interconnected: Simultaneous multislice imaging (SMS) and deep learning (DL). In the first part, a bespoke MRI sequence was developed to accelerate multi-echo, multi-shot echo-planar imaging by SMS that allows repetitive, contrast-enhanced measurements with sufficient temporal resolution for arterial-input-function sampling. Part two presents a concept for the separation of collapsed slices by an artificial neural network. Reconstructions with SMSnet do not require any reference data for calibration of the machine's receiver characteristics.

Zusammenfassung: Gleichzeitige Mehrschichtbildgebung (SMS) und Deep Learning (DL) sind aktuelle Entwicklungen in der Magnetresonanztomographie (MRI). Teil eins der Arbeit beschreibt die Entwicklung einer maßgeschneiderten MRI-Sequenz zur beschleunigten mehr-echo und segmentierten Echoplanarbildgebung, die kontrastmittelgestützte, dynamische Messungen zur Abtastung der arteriellen Eingangsfunktion zulässt. In Teil zwei wird eine neuartige DL-basierte Rekonstruktionsmethode für SMS Daten vorgestellt, die ohne zusätzliche Kalibrierung auskommt, um die charakteristischen Empfangsspulenprofile abzuschätzen.

Motivation

Simultaneous multislice imaging (SMS) (1,2) sequences accelerate data acquisition by undersampling along the slice dimension after simultaneous excitation of multiple slices with a so-called multiband (MB) radiofrequency (RF) pulse. Missing data can be recovered by utilizing the spatial distribution of the receiver elements in a multi-channel coil. Specific algorithms known from in-plane parallel imaging (PI) (3) allow reconstruction of these undersampled data. Slice-GRAPPA (SG) (4) and split slice-GRAPPA (SSG) (5) are two commonly used reconstruction algorithms which exploit learned correlations between the signals in a multi-channel coil to estimate a set

of complex valued reconstruction weights in k-space domain. Therefore, fully-sampled reference data are required (3). These so-called autocalibration signal (ACS) data are acquired in an additional calibration scan, which may be run before, during or after the undersampled acquisition and, therefore, introduce a penalty to the overall required measurement time.

In part one, we combine dynamic contrast enhanced (DCE) and dynamic susceptibility contrast (DSC) imaging, two common methods for dynamic MRI with contrast agent (CA) injection, in one MR pulse sequence. DCE and DSC (i.e. T1- and T2*-weighted methods) differ in the effect of CA on the MR signal, which is increased in DCE (due to reduced T1) and decreased in DSC (due to decreased T2*). Furthermore, both effects reflect different physiological information. T2*-change is a long-range phenomenon where sensitivity is dominated by the susceptibility gradient between regions of higher and lower CA concentrations (i.e. intravascular and extravascular extracellular space (EES) or during bolus phase (6)). By contrast, the T1-weighted contrast mechanism is more localized to tracer molecules and performs well in leakage quantification (6). The simultaneous acquisition of multiple echoes at different echo times (TE) allows separation of the signal into mainly T1- and T2*-weighted signal components. Here, a bespoke sequence is presented suited for dynamic CA-enhanced MRI with sufficient temporal resolution for sampling of the arterial-input-function (AIF). Therefore, SMS in combination with CAIPIRINHA (controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration (7)) was introduced to a multi-echo, multi-shot echo-planar imaging (EPI) sequence.

In the second part, a novel reconstruction technique, termed SMSnet, is presented (8,9). This deep-learning (DL) based approach does not require any scan specific reference data from a calibration scan and performs the separation of overlapping slice content after SMS imaging by an artificial neural network (NN). Today, the application of DL in medicine

assists decision making in medical diagnosis, analysis of radiologic data or personalized medicine (10). In MRI, however, DL based reconstructions have just entered the stage and early approaches to replace common algorithms by DL have shown impressive results (11).

Materials and Methods

The developed multi-echo, multi-shot SMS EPI sequence integrates the gradient blips to perform the phase modulation for CAIPIRINHA-like shifting into the rewinder gradients along slice direction (12). The sequence was optimized for a study on dynamic CA-enhanced MRI on sedated pigs. All experiments were in accordance with the German animal protection law and ethical approval was provided (12). Measurements were performed on a 1.5 T system (MAGNETOM Aera, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). After bolus-injection of a CA (dose of 0.1 mmol/kg at 5 ml/s injection-rate of Dotarem, Guebert/France) dynamic images of the hip and right leg were acquired for eleven minutes according to 500 measurements at a temporal resolution of 1.3 s. A field of view (FOV) of 400x200 mm² at a spatial resolution of 3.1 x 3.1 mm² with 24 slices of 5 mm thickness (20% gap) could be achieved due to the 4 times (R = MB) accelerated imaging speed. Despite the sampling rate and a relatively large FOV three echoes (TE = 9/21.5/34 ms) with TR = 261 ms ($\alpha = 90^\circ$) could be acquired without additional in-plane acceleration. An interleaved acquisition scheme was chosen to reduce cross-talk between MB slice groups. With the selected CAIPIRINHA scheme, the four simultaneously excited slices (MB= 4) were shifted by FOV/4 along phase-encoding direction (PE). Sagittal slice orientation was chosen such that the aorta and other major feeding vessels were covered for AIF detection. For offline SG reconstruction, a 5x5 kernel was applied on MB and singleband (SB) ACS data which were acquired separately with identical imaging parameters.

Collecting multiple echoes in one acquisition allows signal separation into a T1-dominated S0 (TE = 0 ms) and T2* signal components by fitting the reconstructed data with an exponential model to account for T2* decay.

Figure 1 illustrates the modular components of a NN to unfold SMS images without the need of any reference scans. The architecture, termed SMSnet, is developed in a modular fashion such that the number of CoS-paths increases with number of simultaneously acquired slices known as MB-factor. Raw data of 38 GRE and MPRAGE scans measured with a 20-channel head-coil at 3 T (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) were

augmented by downsampling and different CAIPIRINHA-schemes into a pool of $N_{\text{train}} = 41939$ ($N_{\text{val}} = 24660$) source- and target-pairs for training (validation). SMSnet was set up in Keras (13) and training of seven epochs was performed on a GTX1080 graphics card (Nvidia, Santa Clara, United States). A combined loss-function $E = \text{MSE} + \text{TV}$ of mean-squared (MSE) and total-variation (TV) error accounted for global errors as well as borders mismatches.

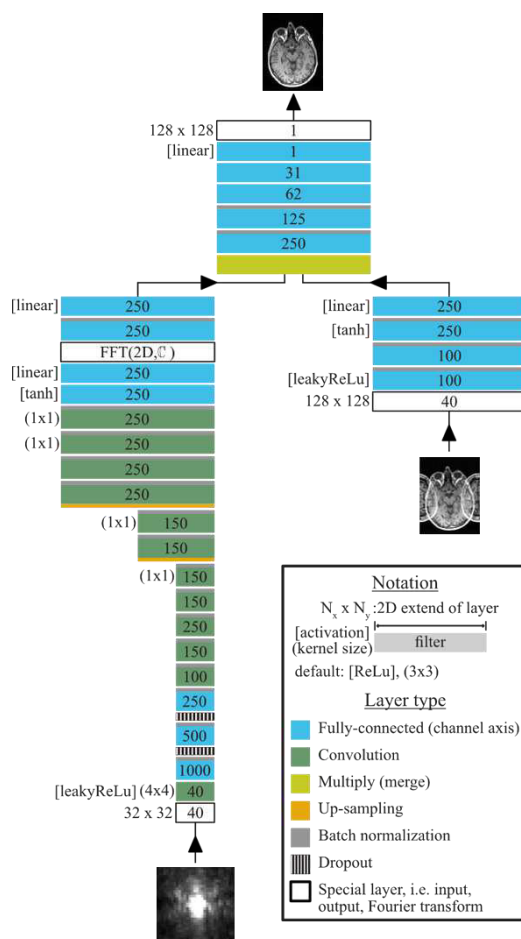


Fig. 1: Architecture of SMSnet. The 20-channel complex valued input data are split into their real and imaginary components which are then concatenated along the channel dimension resulting in 40 input channels. In the left branch, termed coil sensitivity path (CoS), features similar to coil sensitivities are derived from reduced k-space data (size: 32x32x40). These are then merged by element-wise multiplication with the input image data (size: 128x128x40) after passing the right branch, termed image-path, similar to the unfolding process in PI. The last section, termed merge-path, reduces the number of channels. The combined channels yielding a single magnitude image per slice at the output (size: 128x128) of SMSnet.

Acquired test data of a whole head MPRAGE scan (pseudo 2D extracted from 3D data: 202 slices, $\Delta z=1\text{mm}$, no gap) were shaped into 128x128 pixels in-plane and collapsed into synthetic SMS data according to MB = 2 and a

CAIPIRINHA-shift of FOV/4. The reconstruction performance was quantified with respect to a SB reference dataset by the root mean squared error (RSME) and the structural similarity index (SSIM). SSIM assesses perceptual image quality by taking advantage of characteristics of the human visual system (14). A SG reconstruction with incorrect ACS was used for comparison and to simulated corrupted calibration scans. Therefore, ACS of other head scans on the same MR machine were combined to an averaged ACS (SSG_{avg}). After reconstruction, images were slice-wise normalized for display purposes and to equalize pixel values for comparison.

To evaluate SMSnet's sensitivity to small variations in a time-series of blood-oxygenation-level dependent (BOLD) signals two additional fMRI experiments were conducted (15). One finger tapping experiment was run with SB RF pulses only (three slices: $\Delta z = 5$ mm, 100% gap). A second, identical experiment immediately afterwards was performed with MB = 2 (CAIPIRINHA-shift of FOV/2), which yielded an acceleration factor of $R = 2$ and, therefore, allowed the acquisition of six slices ($\Delta z = 5$ mm, 100% gap). SMS data were reconstructed in two different ways: 1) with the standard conventional algorithm, SSG, 2) by SMSnet. The temporal resolution for 120 successive measurements was 1.1 s. Data were acquired with the above described multi-echo, multi-shot

EPI sequence (echo train length of 13 PE-lines, $TE = 8.6/19.1/30$ ms, $TR = 110$ ms, $\alpha = 10^\circ$) while a volunteer (male, 31 years) performed bilateral finger tapping (paradigm: 20 s [rest] / 20 s [active]). BOLD dynamics were calculated after signal separation into S_0 and T_2^* components using a Levenberg-Marquardt algorithm implemented in MeVisLab (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Germany) (16). Resulting T_2^* -dynamics were analyzed in NeuroQLab (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Germany) using a design matrix corrected for hemodynamic responses (DM_{hr}) and statistical evaluation from the generalized linear model (GLM) with $p=0.025$ (no spatial or temporal filters, no linear detrending) (17). Pearson correlations of voxel-averaged signal dynamics were calculated pairwise for all three reconstructions. Images were masked for plotting to remove distracting background.

Results

Figure 2 shows a single slice image for all three TEs of the reconstructed SMS data, exemplarily. The signal dynamics in a selected, single-voxel region of interest (ROI) are influenced by the T_2^* -effect during the bolus phase. The resulting signal drop is visible for all TEs, but can be removed by the signal separation procedure. The resulting two signal components, S_0 and T_2^* , describe the T1-dependent signal increase know as AIF (red)

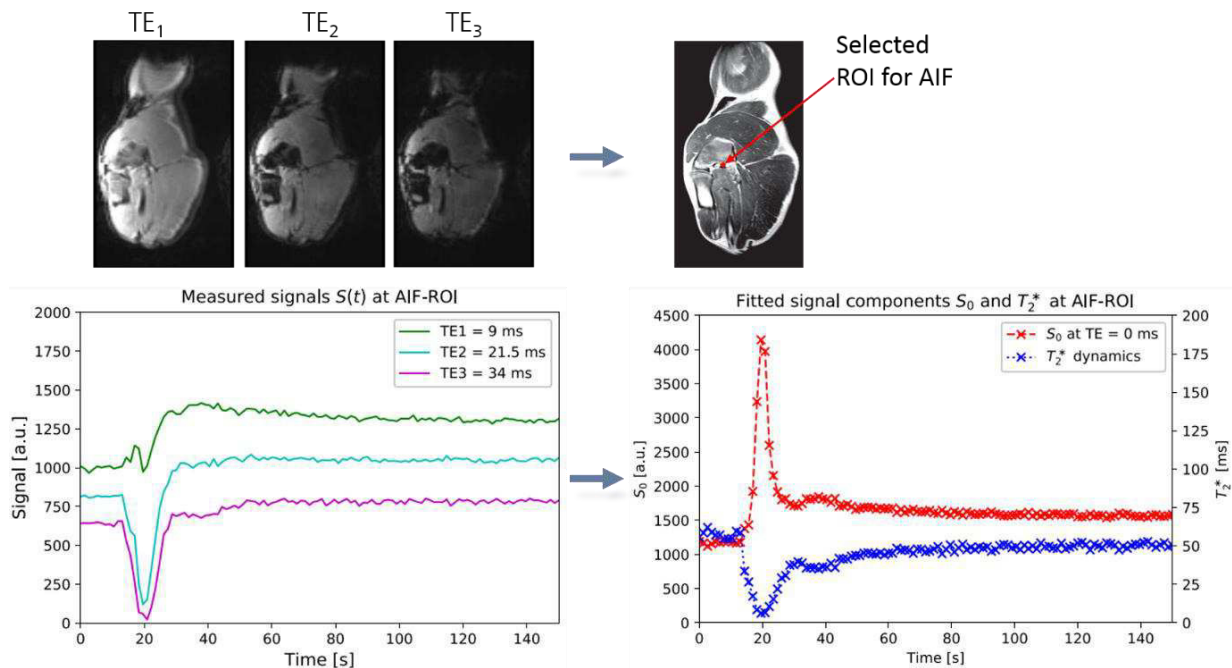


Fig. 2: The selected ROI represents a single voxel (slice #15 out of 24) dominated by intravascular signal. High-resolution morphological images (TSE) were used for selection of the ROI inside a major vessel. The intravascular signal describes the typical AIF curve characteristics if the signals of all three echoes (left) are combined in a mono-exponential model to separate for S_0 (T1-dominated) and T_2^* signal components (right).

and the corresponding shortening of T_2^* (blue) due to higher susceptibility gradients.

In Figure 3, the slice-separated SMS images predicted by SMSnet are compared to a ground truth given a SB dataset. Visual inspection generally approves the quality of SMSnet reconstructions across the entire acquisition volume. Quantification yielded a similar RMSE across all slices for reconstructions with SMSnet (0.02 $\pm$ 0.09) compared to these with SSG_{avg} (0.02 $\pm$ 0.09) and a similar statistical error for both cases. The average SSIM across all slices is slightly increased in SMSnet reconstructions (0.94 $\pm$ 0.14) compared to reconstructions with SSG_{avg} (0.92 $\pm$ 0.15).

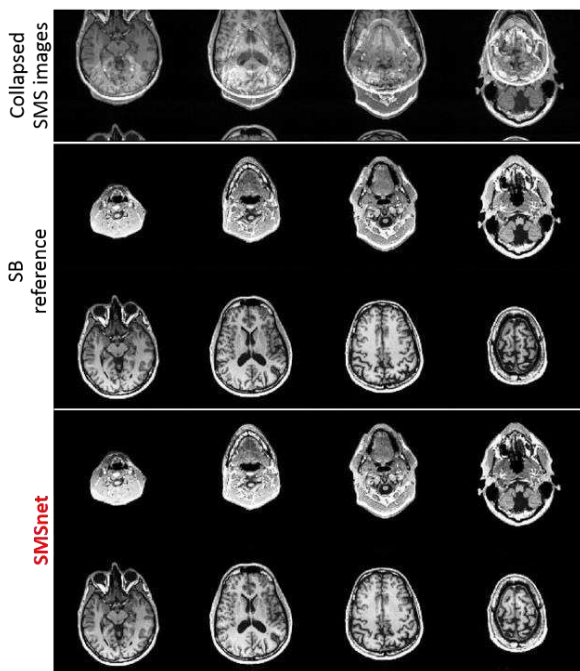


Fig. 3: The coil combined input SMS images show the overlap of two simultaneously acquired slices with a CAIPIRINHA-shift of FOV/4. The SB reference images were acquired without any SMS acceleration. Eight representative slices (out of $N_s = 202$) are compared to the prediction made by SMSnet. CAIPIRINHA-shifting was reversed by separate shifting in the reconstruction pipeline. Data were acquired with a MPRAGE sequence.

Signal separation of finger tapping SMS data as shown in Figure 4 results in a time-series of T_2^* -maps. Time courses of 10 identical voxels (red markers) were averaged. Regions, where the BOLD effect induced T_2^* -changes with significant correlation to the applied paradigm, are identified by GLM and colored. The time-courses of the two successive experiments, but with different reconstruction methods for the SMS fMRI experiment, correlate almost identically: $\text{corr}(\text{SB}, \text{SSG}) = 0.73$ and $\text{corr}(\text{SB}, \text{SMSnet}) = 0.7$. Furthermore, the recovered images after SSG and SMSnet correlate with $\text{corr}(\text{SSG}, \text{SMSnet}) = 0.96$.

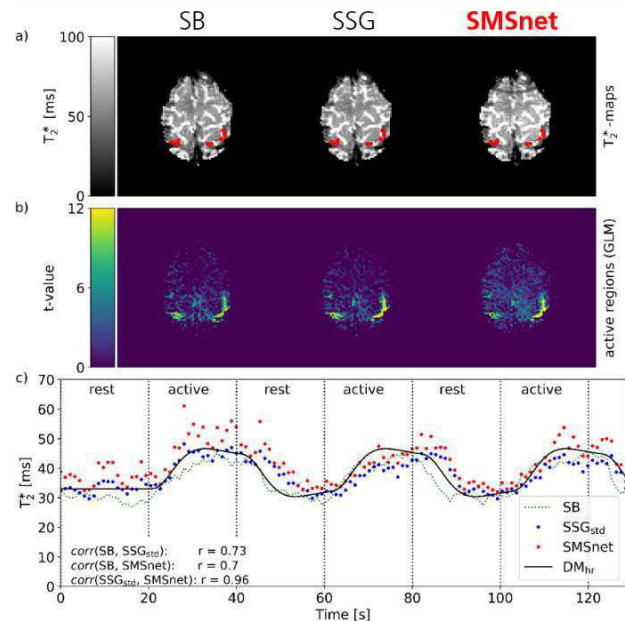


Fig. 4: a) The identical slice of two repeated finger tapping experiments (3 slices (SB scan) vs. 6 slices (MB=2 scan)) is shown representing the T_2^* -contrast after mono-exponential fit of multi-echo data. Red markers highlight selected voxel from with T_2^* -dynamics were delivered for SB, SSG and SMSnet. b) Activated areas are visualized by their t-values resulting from statistics of the GLM. c) The averaged T_2^* -signals from the 10 selected voxels are plotted over time (SB (green), SSG (blue) and SMSnet (red)) and Pearson correlations are given. Rest and active phases of the paradigm are indicated and the applied and modelled design matrix, DM_{hr} , is draw as a solid black line.

Discussion

The performance of the presented multi-echo, multi-shot SMS EPI sequence was tested in a preclinical perfusion study under CA administration. The sequence yields sufficient signal at late TEs for T_2^* -contrast, as well as providing short echo time data for T1-weighting. The temporal resolution of ≤ 1.5 s allowed accurate AIF detection in a major vessel. The available FOV covered the pig's hip and leg, including the abdominal aorta. However, due to the chose flip angle ($\alpha = 90^\circ$) AIF detection was not feasible in regions with very high CA-concentration, i.e. abdominal aorta. Therefore, a reduced flip angle of $\alpha \approx 30^\circ$ is suggested for future experiments.

A novel, DL-based reconstruction approached is presented. Reconstructions with SMSnet show promising results that also ensure sensitivity to small physiological variations. This was approved by exploding the BOLD effect in different fMRI experiments. Reconstruction performance is likely to improve with an increasing number of training data which may generalize SMSnet to other coil configurations and settings. Metrics for quantification of

SMSnet's reconstruction performance have to be interpreted carefully, because of small differences and relatively high statistical errors.

Conclusion

In part one, it has been demonstrated that the incorporation of SMS into multi-echo, multi-shot EPI can overcome existing limitations in dynamic, CA-enhanced MRI. The presented technique retains the temporal and spatial resolution even for relatively large FOVs that encompass a large feeding vessels for AIF detection.

In the second part, a DL-based reconstruction method is introduced. SMSnet overcomes the need for scan-specific reference data to recover collapsed slices in SMS imaging. This method has a strong exploratory character. Compared to state-of-the-art PI, the shown results may not impress in terms of image quality, however, it can be claimed that the potential of DL-based reconstruction approaches has just been revealed.

Acknowledgements

The authors thank the University Hospital Essen for supporting the studies by facility support. They also thank Deutsche Forschungsgemeinschaft for financial support (grant no.LU 844/8-1).

Furthermore, we gratefully thank Markus Wenzel (Fraunhofer MEVIS) and Hans Meine (Fraunhofer MEVIS, University of Bremen) for valuable discussions on deep learning.

References

1. Müller S. Multifrequency selective rf pulses for multislice MR imaging. *Magn Reson Med* 1988;6:364–371.
2. Souza SP, Szumowski J, Dumoulin CL, Plewes DP, Glover G. SIMA: simultaneous multislice acquisition of MR images by Hadamard-encoded excitation. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:1026–30.
3. Griswold M a., Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A. Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002;47:1202–1210.
4. Setsompop K, Gagoski BA, Polimeni JR, Witzel T, Wedeen VJ, Wald LL. Blipped-Controlled Aliasing in Parallel Imaging for Simultaneous Multislice Echo Planar Imaging With Reduced g-Factor Penalty. *Magn Reson Med* 2012;67:1210–1224.
5. Cauley SF, Polimeni JR, Bhat H, Wald LL, Setsompop K. Interslice leakage artifact reduction technique for simultaneous multislice

acquisitions. *Magn Reson Med* 2014;72:93–102.

6. Lüdemann L, Prochnow D, Rohlfing T, Franiel T, Warmuth C, Taupitz M, Rehbein H, Beyersdorff D. Simultaneous quantification of perfusion and permeability in the prostate using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with an inversion-prepared dual-contrast sequence. *Ann Biomed Eng* 2009;37:749–762.

7. Breuer FA, Blaimer M, Heidemann RM, Mueller MF, Griswold MA, Jakob PM. Controlled aliasing in parallel imaging results in higher acceleration (CAIPIRINHA) for multi-slice imaging. *Magn Reson Med* 2005;53:684–691.

8. Eickel K, Günther M. Referenceless Reconstruction in Simultaneous Multi-Slice Imaging. *Ann Meet Ger Chapter Int Soc Magn Reson Med* 2019. Göttingen; 2017.P10

9. Wenzel M, Eickel K. System, insbesondere Magnetresonanzsystem, zum Erzeugen von Bildern. 2016.

10. Foundation N. DEEP LEARNING ADVANCES IN MEDICINE. 2016.

11. Eickel K. New Approaches to Simultaneous Multislice Magnetic Resonance Imaging: Sequence Optimization and Deep Learning based Image Reconstruction. University of Bremen; 2019.

12. Eickel K, Porter DA, Söhner A, Maaß M, Lüdemann L, Günther M. Simultaneous multislice acquisition with multi-contrast segmented EPI for separation of signal contributions in dynamic contrast-enhanced imaging Degtyar VE, editor. *PLoS One* 2018;13:e0202673.

13. Chollet F, et al., <https://keras.io>, 2015

14. Wang Z, Bovik AC, Sheikh HR, Simoncelli EP. Image Quality Assessment: From Error Visibility to Structural Similarity. *IEEE Trans Image Process* 2004;13:600–612.

15. Eickel K, Blaimer M, Günther M. Signal Stability and Sensitivity of Referenceless Reconstructions by a Neural Network in Simultaneous Multi-Slice Imaging. *Proc Intl Soc Magn Reson Med* 2019;27:4646.

16. Poser BA, Norris DG. Investigating the benefits of multi-echo EPI for fMRI at 7 T. *Neuroimage* 2009;45:1162–1172.

17. Weiler F, Rexilius J, Klein J, Hahn H. NeuroQLab - A Software Assistant for Neurosurgical Planung and Quantitative Image Analysis. In: *Lecture Notes in Informatics (LNI) - Proceedings. GI; 2009. pp. 1352–58.*

On the Simultaneous Quantification of Flow Velocities and Relaxation Constants Through Magnetic Resonance Fingerprinting

Dr. rer. nat. Sebastian Flassbeck^{1,*}

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

* Kommunizierenden Autor: s.flassbeck@dkfz.de

Kurzfassung meiner Dissertation, mit der ich mich für den Gorter-Preis 2019 bewerbe.

Abstract: The aim of this work was the development of a novel imaging technique capable of *simultaneously* quantifying blood flow velocities and the relaxation constants of static tissue. This is accomplished through the use of a Magnetic Resonance Fingerprinting (MRF) based approach. The developed technique, termed “Flow-MRF”, was validated and tested in simulations, phantom experiments, and in an in-vivo study. These experiments revealed that accurate velocities and relaxation constants can be derived by Flow-MRF in measurement times up to 4-fold shorter than conventional velocity mapping techniques.

Zusammenfassung: Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer neuen Bildgebungstechnik zur Quantifizierung von zeitaufgelösten Strömungsgeschwindigkeiten des Blutes sowie der *simultanen* Bestimmung von Relaxationszeiten in statischem Gewebe. Dieses Ziel wurde mithilfe von einem auf Magnetic Resonance Fingerprinting (MRF) basierendem Ansatz erreicht. Die entwickelte Technik namens „Flow-MRF“ wurde in Simulation, Phantomexperimenten und einer In-Vivo Studie validiert und getestet. In diesen Experimenten hat sich gezeigt, dass die akkurate Quantifizierung von Strömungsgeschwindigkeiten und Relaxationszeiten mit Flow-MRF in bis zu 4-fach kürzerer Messzeit möglich ist als konventionelle Phasenkontrastmethoden zur Geschwindigkeitsquantifizierung benötigen.

Motivation

Magnetic Resonance Fingerprinting has been proposed as a technique for rapid and simultaneous quantification of relaxation constants [1]. This technique relies on the condition that the transient signal evolution generated by a non-steady state sequence, uniquely depends on the relaxation constants that are quantified by MRF. This condition equally holds for the quantification of any other MR-parameter with MRF. In recent years the set

of quantifiable parameters by MRF has been extended, among others, to include chemical exchange [2], diffusion [3], and perfusion [4].

In this work the successful quantification of blood flow velocities alongside relaxometric constants is presented for the first time. The joint information of the time-resolved 3-dimensional velocity vector field and relaxation times has strong potential for the investigation and diagnosis of vascular diseases such as atherosclerosis where the quantification of the relaxation constants enables characterization of the plaque [5] while the velocity field provides a deep insight into the hemodynamics that may correlate with the progress of the disease [5].

Materials and Methods

The Flow-MRF technique is based on a previously published 2D SSFP-MRF sequence (FISP-MRF) [6]. The sequence is sensitized to changes in velocity by adding bipolar gradients between excitation and a radial readout (cf. Fig.1). These allow the independent modulation of the zeroth (m_0) and a pseudo-random first gradient moment (m_1), thus allowing a phase to be imparted directly proportional to the velocity of the magnetization:

$$\varphi = \gamma m_1 v.$$

Here, γ denotes the gyromagnetic ratio, m_1 the first gradient moment and v the velocity of the magnetization. This modification enables the encoding of the magnetization's velocity into the signal phase but a unique relation between the signal phase and velocity is not yet necessarily given. Since the MRF signal phase is sensitive to local off-resonances. The variable TR employed in the FISP-MRF sequence proposed by Jiang et al. [6] introduces additional phase variations along the acquisition train that are caused by signal contributions of non-FID signal paths during the MRF sequence. In the initial stage of this work this issue was addressed by fixing TR to a constant value, which results in a constant signal phase throughout the MRF

readout train even in case of off-resonances [7]. The only residual phase modulation is a phase change of π when the z-magnetization transitions from an inverted to a non-inverted state, caused by the inversion preparation at the beginning of the MRF readout train. By design, any other change in the signal phase can be related to a finite velocity via the knowledge of the velocity encoding moments. It was also demonstrated that this sequence employing a constant TR does not alter the quantification of the relaxation constants [7].

Fig. 1 illustrates the Flow-MRF sequence scheme, showing the adiabatic inversion preparation followed by the first three TRs of the MRF readout train including the variable flip angles and variable m_1 moments. The flip angle pattern used in this work is identical to the one proposed by Jiang et al. [6]. The present work uses a radial readout, in contrast to the spiral readout of the original publication [1].

All experiments were performed on a whole-body 7T MRI system (Siemens MAGNETOM 7T, Erlangen, Germany). Two separate in-house build phantoms were used to validate the proposed sequence. First, a relaxometric phantom to quantify potential errors in the quantification of T_1 and T_2 caused by the velocity encoding. Second, a flow phantom in combination with a pump (CardioFlow 5000 MR, Shelley Medical Imaging Technologies, London, Canada) capable of producing periodic and pulsatile flow waveforms, which was used to evaluate the velocity quantification compared to established methods. In both phantom experiments the performance of Flow-MRF is evaluated by computing the mean deviation to reference methods.

The relaxometric phantom consists of 13 tube filled with varying concentrations of agarose, contrast agent (Magnevist, Bayer AG, Leverkusen, Germany) and demineralized water to produce a wide range of T_1 and T_2 times. The flow phantom consists of a cylindrical phantom body filled with agarose gel (1.5% mass fraction) and contains 4 tubes of different diameters (4, 8, 12, and 16 mm). Only the two largest tubes were used in the experiments shown.

Finally, an in-vivo study, targeting the human knee, was performed. The time resolved velocities in the popliteal artery are compared to a reference measurement and the determined relaxation times of the gastrocnemius muscle are compared to literature values. In all experiments an external B_1 -map was used as prior knowledge in the relaxometric MRF reconstruction. This B_1 -map is based on an actual flip angle (AFI) measurement [8].

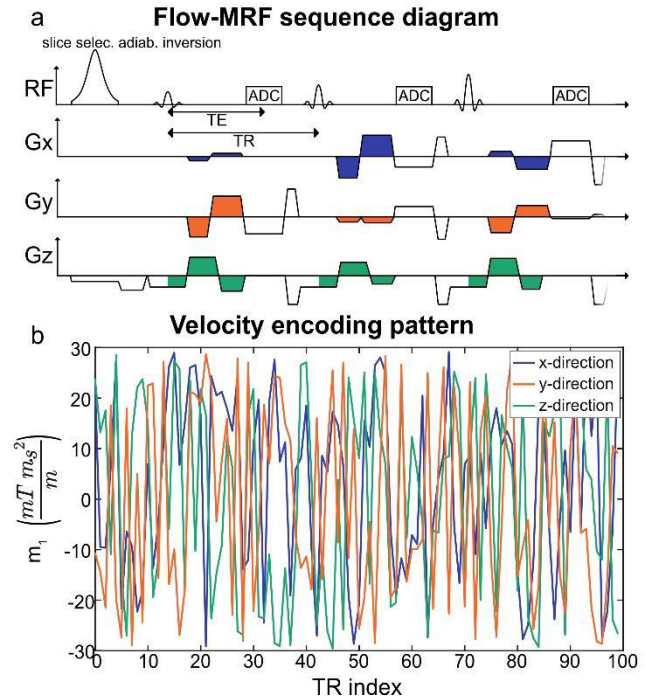


Figure 1: The sequence diagram in (a) shows the beginning of the Flow-MRF sequence. The colored gradient lobes indicate the velocity encoding gradients applying a well-defined m_0 and m_1 on each axis. An exemplary m_1 -pattern is displayed in (b).

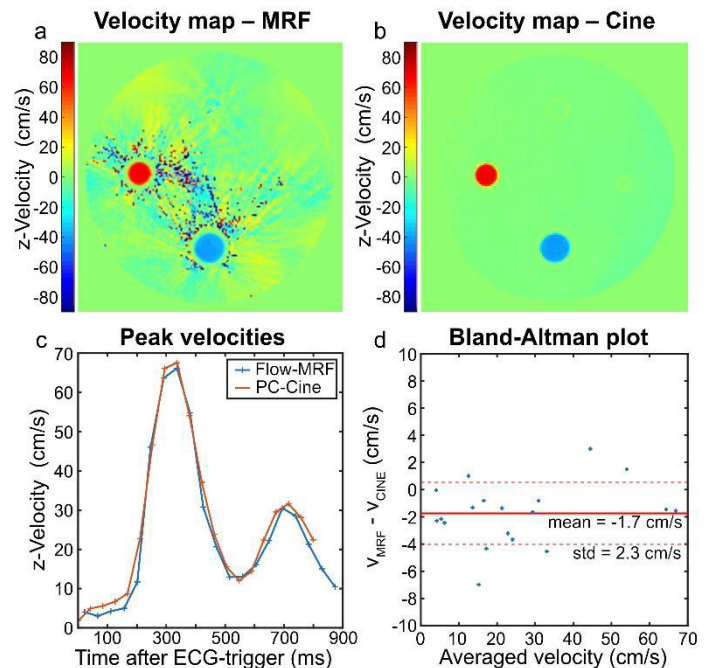


Figure 2: The velocity maps during peak flow for both Flow-MRF and PC cine sequence are displayed (a-b). The plastic tube walls separating the flowing and static regions were masked. The mean velocities in a small central ROI in the smaller tube as a function of time is shown in (c) for both the Flow-MRF and PC cine sequence. The Bland-Altman plot corresponding to the temporal data shown in (c) between the two methods is displayed in (d).

Results

The presented Flow-MRF technique acquires a time series of highly underdamped images in which the relaxometric information is stored in the precise evolution of the complex signal while the velocity, in contrast, is solely encoded in the signal phase. In comparison to conventional phase-contrast based MR velocimetry that computes phase differences to determine the velocities, Flow-MRF does not calculate phase differences, but reconstructs velocities based on the identification of a unique phase pattern imparted by the pseudo-random variation of m_1 throughout the MRF readout train. An exemplary variation is illustrated in Fig. 1b. The reconstruction of the velocities is performed by numerically searching for the velocity vector that maximizes the correlation between the expected and measured *phase pattern* in each pixel. A key feature of Flow-MRF is that all three directions are encoded simultaneously with a unique pseudo-random m_1 -pattern for each axis as shown in Fig. 1b. The overall signal phase is a linear combination of the phase contributions of each velocity direction. The pseudo-random nature of the encoding pattern causes the different m_1 -patterns to be highly uncorrelated, allowing a separation of the three velocity components during reconstruction.

The z-velocity map during peak flow obtained from Flow-MRF data in the flow phantom is shown in Fig. 2a. Corresponding velocity-time curves for both methods, Flow-MRF and a convoluted phase contrast (PC) cine, are shown in Fig. 2c. These time curves were measured in a central ROI in the small tube (upper left tube). As displayed by the Bland-Altman plot in Fig. 2d, the mean temporal deviation between Flow-MRF and the PC-cine is (-1.7 ± 2.3) cm/s. Fig. 2a illustrates higher noise levels present in the static tissue, however comparable noise levels as observed in PC cine (Fig. 2b) in flowing regions. Further, spatially smooth background velocities (up to 12 cm/s) can be observed in the Flow-MRF velocity maps.

Fig. 3 displays the relaxometric maps of the phantom experiment. The maps display homogeneous relaxation constants within each tube, indicating successful correction of local B_1^+ changes. Comparing the T_1 times to references values obtained from multiple inversion recovery spin echo (IRSE) measurements yielded a mean deviation of (-80 ± 25) ms. T_2 times were compared to multiple spin echo (SE) measurements with varying echo times showing a mean deviation of (0.8 ± 2.5) ms.

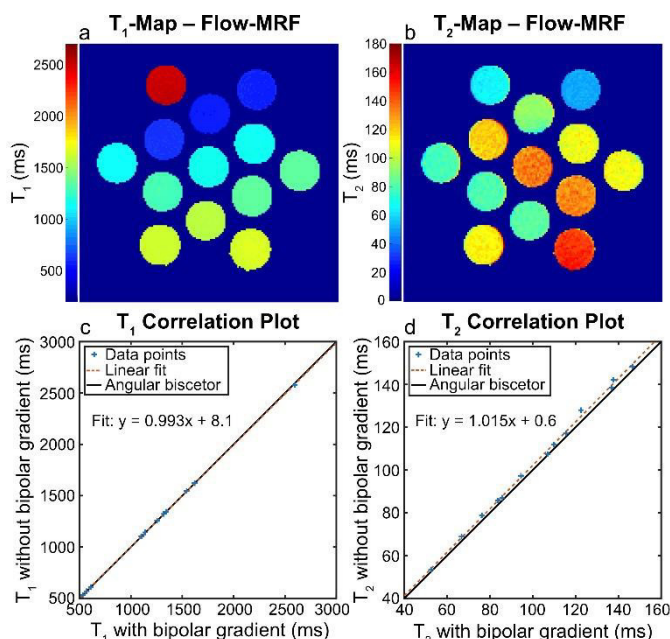


Figure 3: Maps of both relaxometric constants measured by Flow-MRF are shown in (a-b). Plots (c-d) illustrate the measured relaxation constants of the 13 tubes from the relaxation phantom determined by the Flow-MRF sequence and an MRF sequence with identical timings but no velocity encoding gradients.

The influence of the bipolar gradients, which were added in Flow-MRF, on the relaxometric mapping is investigated in Fig. 3(c-d). Here, the results from Flow-MRF and an MRF sequence with identical timings but without the bipolar gradients is shown. The linear fits determined a 0.7% overestimation in T_1 and a 1.5% underestimation of T_2 caused by the addition of the bipolar gradients.

Figure 4 displays quantitative maps obtained from volunteer data. The subplot a) shows the velocity-time curve of a central pixel in the popliteal artery. Qualitatively, a good agreement between Flow-MRF and the reference PC-cine can be seen, although flow-MRF measures an earlier onset of the steep velocity change in early systole. Bland-Altman analysis reveals a similar agreement in all three volunteers with a mean deviation of (-2.6 ± 5.2) cm/s between Flow-MRF and the PC-cine.

The T_1 constants of the gastrocnemius muscle for the three volunteers are quantified as (1380 ± 80) ms, (1394 ± 68) ms, and (1377 ± 78) ms. These values agree with the spectroscopically determined T_1 time of (1440 ± 150) ms by Ren et al. at 7T [9]. T_2 was determined as: (28 ± 4) ms, (24 ± 5) ms, and (26 ± 4) ms, which is again in agreement with the previously reported value of (25.5 ± 3.1) ms [9].

The measurement time per slice for Flow-MRF was 44s, while the acquisition of the PC-cine sequence took 193s on average for all volunteers.

Discussion

Flow-MRF is novel technique, which allows the simultaneous quantification of velocities and relaxation constants with up to 4-fold shorter acquisition times compared to convention velocity mapping techniques.

The strength of the presented method consists of addressing both problems, mapping the relaxation times and quantifying velocities, in the same MRF framework. Here, the disentanglement of the velocity problem by uniquely encoding the velocity purely in the signal phase is a key feature of Flow-MRF. At the same time, efficient sampling of the transient state allows the rapid quantification of relaxation times. This design allows a decoupling of both problems, which can then be solved independently.

Another significant advantage of the proposed technique consists of the dynamic range of the quantifiable velocity. The latter is limited in conventional phase contrast sequences due to the 2π periodicity of the phase *difference*, which sets an upper bound on the maximum m_1 . In contrast, in Flow-MRF the pattern of the temporal phase *evolution* over the time frames is used to reconstruct velocities, this makes the method robust against phase aliasing. Therefore, 5-fold higher velocity encoding moments were feasible in Flow-MRF in both phantom and in vivo experiments compared to the PC-cine.

A limitation of the present implantation of Flow-MRF is that the velocity noise is dependent on the velocity itself for small velocities. Simulations reveal a strong increase in the velocity noise once true velocity falls below 3.0 cm/s. This effect can be attributed to the π phase transition due to the inversion preparation. The reconstruction algorithm is based on the assumption that the inverted magnetization washes out of the slice in flowing regions, which is partially violated in regions of very slow flow or within static tissue. This effect explains the high velocity noise of the static tissue in Fig. 2a. Further, a higher sensitivity to eddy currents and concomitant fields is expected due to the larger velocity encoding moments used by Flow-MRF, both of which are not yet corrected for in the present reconstruction. However, the effect of concomitant fields is likely negligible due to the high main magnetic field, moderate gradient amplitudes and the central position of the investigated targets. Eddy currents are another

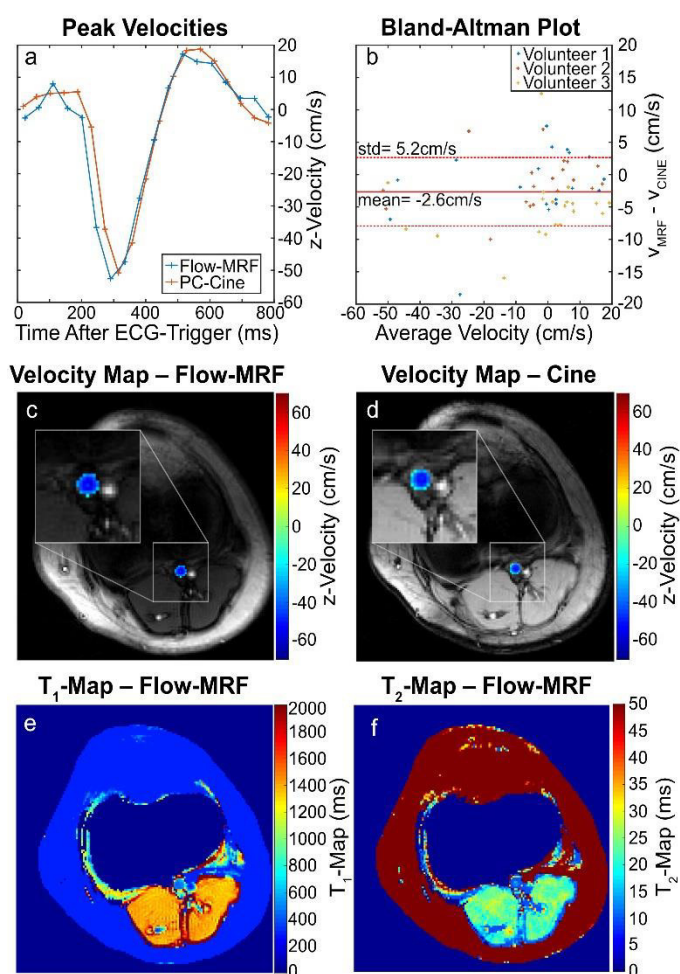


Figure 4: Quantitative comparison of velocity quantification results between Flow-MRF and a conventional PC cine in the popliteal artery (a-b). The line plot displays the velocity in a central voxel of the vessel. The Bland-Altman plot was generated on the basis of all three volunteer measurements. Velocity maps during peak systole within the vessel are displayed on top of a magnitude overlay in (c-d) for both Flow-MRF and the PC cine. Relaxometric maps are displayed in (e-f). The region of the joint was masked to improve the clarity of the maps

potential probable cause for the finite background velocities in Fig. 2a. Eddy current correction methods for Flow-MRF are less straightforward to implement due to the radial readout and therefore still subject of ongoing investigations. Despite the lack of eddy current or concomitant field corrections, highly repeatable and accurate velocity maps can be obtained from Flow-MRF.

The relaxometric phantom experiments showed that the bipolar gradients have only a minor influence on the quantification of T_1 . The systematic underestimation of 1.5% in T_2 , caused by the bipolar gradients, might be linked to an increased diffusion sensitivity. This error, however, is below the noise level of the in vivo experiments. This confirms that accurate relaxometric parameters can be derived from

Flow-MRF data and that the influence of the bipolar gradients is negligible.

The in-vivo experiments showed a good agreement in the quantified velocities, except during the large velocity change in early systole. Differing time points during which the velocities are encoded in each of the sequences could explain this effect. While the PC-cine encodes the three velocity directions sequentially, Flow-MRF, uses a *simultaneous* encoding scheme of all three velocity directions. It is thus unclear which of the two sequences better describes the *true* velocity waveform, as the validity of both time points could be argued.

An early study could show that information on turbulence, in form of the Reynolds stress tensor, is inherently encoded in the Flow-MRF data [10]. The combined information of mean velocities and the Reynolds stress tensor gives direct insight into turbulence and fluid pressure via the Reynolds-averaged Navier-Stokes equation, allowing a more accurate description of the hemodynamics [11]. The use of Flow-MRF based approach to derive this combined information is extremely promising.

Conclusion

This work proposed and successfully validated a new method of quantifying velocities, based on the MRF framework. This unique approach of quantifying velocities allows the use of high velocity encoding moments while maintain a dynamic range of quantifiable velocities well beyond the range physiologically occurring velocities. Further, the acquisition times of Flow-MRF are up to 4-fold shorter than conventional contrast based velocity mapping techniques. Additionally, Flow-MRF provides diagnostically valuable relaxometric maps of static tissue. The simultaneous quantitation of flow velocities and relaxation constants was demonstrated for the first time by the method proposed in this work.

The use of the highly flexible MRF framework allows the quantification of other MR parameters to be integrated into Flow-MRF. The quantification of the Reynolds stress tensor is one such parameter, as it would allow a more complete description of the hemodynamics.

This abstract is based on:

Flassbeck S. (2019). *On the Simultaneous Quantification of Flow Velocities and Relaxation Constants Through Magnetic Resonance Fingerprinting*. Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.

References:

1. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu KC, Sunshine JL, Duerk JL, Griswold MA. *Magnetic resonance fingerprinting*. Nature 2013
2. Kobayashi Y, Terada Y. *Diffusion-weighting Caused by Spoiler Gradients in the Fast Imaging with Steady-state Precession Sequence May Lead to Inaccurate T_2 Measurements in MR Fingerprinting*. Magn Reson Med Sci. 2019
3. Cohen O, Huang S, McMahon MT, Rosen MS, Farrar CT. *Rapid and quantitative chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging with magnetic resonance fingerprinting magnetic resonance fingerprinting (MRF)*. Magnetic Resonance in Medicine 2018
4. Pouliot P, Gagnon L, Lam T, Avti PK, Bowen C, Desjardins M, Kakkar AK, Thorin E, Sakadzic S, Boas DA, Lesage F. *Magnetic resonance fingerprinting based on realistic vasculature in mice*. Neuroimage. 2017
5. Coolen BF, Calcagno C, Ooij P, Fayad ZA, Strijkers GJ, Nederveen AJ. *Vessel wall characterization using quantitative MRI: what's in a number?* Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. 2017
6. Jiang Y, Ma D, Seiberlich N, Gulani V, Griswold MA. *MR Fingerprinting Using Fast Imaging with Steady State Precession (FISP) with Spiral Readout*. Magnetic Resonance in Medicine 2015
7. Flassbeck S, Schmidt S, Breithaupt M, Bachert P, Ladd ME, Schmitter S. *On the Influence of Intra-Voxel Dephasing in FISP-MRF with Variable Repetition Time*. 25th Annual Meeting of ISMRM. Honolulu, USA 2017.
8. Yarnykh VL. *Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: A method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field*. Magnetic Resonance in Medicine 2007
9. Ren J, Dimitrov I, Sherry AD, Malloy CR. *T1 and T2 Relaxation Time Measurements of Metabolites in Human Calf Muscle at 7 Tesla*. 17th Annual Meeting of ISMRM. Honolulu, USA 2009
10. Flassbeck S, Schmidt S, Ladd ME, Schmitter S. *Reynolds stress tensor quantification using a Flow-MRF approach*. 27th Annual Meeting of ISMRM. Montreal, Canada 2017.
11. Haraldsson H, Kefayati S, Ahn S, Dyverfeldt P, Lantz J, Karlsson M, Laub G, Ebbens T, Saloner D. *Assessment of Reynolds stress components and turbulent pressure loss using 4D flow MRI with extended motion encoding*. Magnetic Resonance in Medicine 2018

Multiple Interleaved Mode Saturation (MIMOSA) technique for B_1^+ inhomogeneity mitigation in pulsed Chemical Exchange Saturation Transfer

Andrzej Liebert^{1*}, Moritz Zaiss², Rene Gumbrecht³, Katharina Tkotz¹, Peter Linz¹, Benjamin Schmitt³, Frederik Laun¹, Arnd Doerfler⁴, Michael Uder¹, Armin M. Nagel^{1,5,6}

¹ Institute of Radiology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Germany.

² Max Planck Institute for Biological Cybernetics, Tuebingen, Germany

³ Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany

⁴ Department of Neuroradiology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Germany

⁵ Institute of Medical Physics, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Germany

⁶ Division of Medical Physics in Radiology, German Cancer Research Centre (DKFZ), Heidelberg, Germany

* Corresponding author: andrzej.liebert@uk-erlangen.de.

Abstract: High sensitivity to B_1^+ inhomogeneities of Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRI requires a correction or mitigation of the B_1^+ inhomogeneity at ultra-high magnetic field strengths ($B_0 \geq 7$ Tesla). A novel approach for mitigation of B_1^+ inhomogeneity effects is presented. The method employs two interleaved excitation modes during the saturation pulse train. This "Multiple Interleaved Mode Saturation" scheme leads to improved homogeneity in *in vivo* CEST measurements at 7 Tesla. Compared to previous B_1^+ correction methods this allows to reduce the acquisition time

Zusammenfassung: Die hohe Empfindlichkeit des Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRT Kontrasts auf die Inhomogenität des Anregungsfeldes (B_1^+) erfordert bei ultrahohen Magnetfeldstärken ($B_0 \geq 7$ Tesla) eine Korrektur oder Reduzierung der B_1^+ Inhomogenität. In dieser Arbeit wird ein neuer Ansatz zur Reduzierung der B_1^+ Inhomogenität präsentiert. Die Methode verwendet zwei zeitlich verschachtelte Anregungsmoden während des Sättigungszuges. Dieses "Multiple Interleaved Mode Saturation" Schema führt zu einer verbesserten Homogenität in *in vivo* CEST Messungen bei 7 Tesla. Im Vergleich zu bisherigen B_1^+ Korrekturverfahren ermöglicht dies eine Reduktion der Messzeit.

Motivation / Motivation

Chemical exchange saturation transfer MRI (CEST) is a novel MRI method proposed by Balaban *et al.* [1,2] in 2000. CEST MRI provides information about metabolites which have exchangeable protons. The mechanism is based on the exchange between protons of

metabolites and free protons in a water pool. Frequency selective saturation of the exchangeable protons results in concurrent attenuation of the water signal [3-5]. The CEST contrast of specific metabolites can be acquired through the quantitation of the water saturation spectrum (Z-spectrum).

CEST was successfully applied to imaging of brain tumors in 2003 by Zhou *et al.* [6] and recently the first applications to tumor grading and differentiation have been presented [7-9]. Additionally it was shown that CEST allows for early prediction of progression and therapy response in high-grade tumors [10,11]. As such CEST occurs to be a natural candidate to be applied as another clinical method to differentiation of brain tumors. For this purpose two main effects are under investigation: the amide proton transfer (APT) and the relayed nuclear Overhauser effect (rNOE). Both of these contrasts perform best at ultra-high field (UHF) MRI systems ($B_0 \geq 7$ Tesla).

CEST MRI largely benefits from the UHF as increased spectral bandwidth improves separation of the different metabolites in the Z-spectrum [12]. However, there are also challenges at UHF, since the inhomogeneity of the main magnetic field (B_0) and the transmit field (B_1^+) increase [13,14]. Thus, quantitative

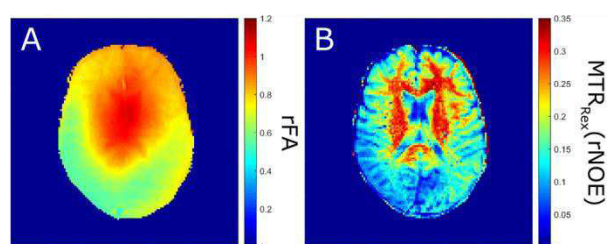


Figure 1 Relative flip angle (rFA) map *in vivo* at $B_0=7$ Tesla and a corresponding $MTR_{Rex}(rNOE)$ CEST contrast in the same slice. A clear influence of the B_1^+ inhomogeneity on the CEST contrast is visible.

CEST measurements at UHF usually require correction [15-17] or mitigation [18] of B_0 and B_1^+ inhomogeneity effect. Especially the local effective B_1^+ value influences the magnitude of the CEST contrast [19,20] (c.f. Figure 1.). Several approaches for B_1^+ correction were previously presented [15,21-23] utilizing an interpolation based on acquired data. This usually requires the acquisition of additional data, which lengthens the total acquisition time.

Mitigation of B_1^+ inhomogeneity is possible via parallel transmission (pTx) systems that enable simultaneous transmission of different B_1^+ fields by various radiofrequency (RF) coil elements [24]. Through the proper choice of these fields and their interference, the effective B_1^+ field can be homogenized [25-27]. A straightforward approach is RF shimming, which is based on modulation of the amplitudes and phases of RF pulses that are transmitted by different RF coils [28-30]. In addition to a modulation of the amplitudes and phases, different RF pulse profiles can be applied for each coil element (Transmit SENSE) [31,32]. The transmit SENSE approach has recently been applied to optimize the saturation pulse train in CEST MRI [18], and thus to mitigate B_1^+ inhomogeneity effects. However, this approach requires optimization of saturation pulses for each individual patient, which complicates translation into clinical studies.

In this work, we propose an approach that is similar to the Time Interleaved Acquisition of Modes (TIAMO) [26,33] method. We applied a multiple interleaved mode saturation (MIMOSA) pulse train that utilizes a pTx system to

interleave two constant excitation modes during the saturation scheme. Such an approach does not require additional subject-specific pulse optimization. We present here the analysis of MIMOSA-CEST approach in *in vivo* measurements of human brain.

Materials and Methods

Multiple interleaved mode saturation

MIMOSA is based on the concept of interleaving of two different sets of complimentary transmitter phases with constant amplitudes (called modes) during the saturation in a pulsed CEST experiment. This interleaving of two modes results in achieving an averaged saturation in every voxel. The average effective B_1^+ field can hence be calculated based on a previously known formula for continuous wave power equivalent [34].

For this work the calculation of the effective B_1^+ can be represented as

$$B_1(r, t) = \sqrt{\frac{C_{1,A}(r)^2 + C_{1,B}(r)^2}{2}} \cdot \frac{1}{(\tau_p + \tau_d)} \int_0^{\tau_p + \tau_d} B_p^2(t) dt \quad (1)$$

Where $C_{1,A}(r)$ and $C_{1,B}(r)$ are spatially dependent relative B_1^+ values for two acquired modes A and B. Hence if two modes $C_{1,A}(r)$ and $C_{1,B}(r)$ are chosen in such a way that

$$\frac{C_{1,A}(r)^2 + C_{1,B}(r)^2}{2} \equiv const \quad (2)$$

a saturation that mitigates the B_1^+ inhomogeneity can be obtained.

The two modes applied in this work were previously proposed by Orzada *et al.* for TIAMO [26] The first mode had 45° phase difference ($\varphi = n \cdot 45^\circ$ for $0 \leq n \leq 7$) between two

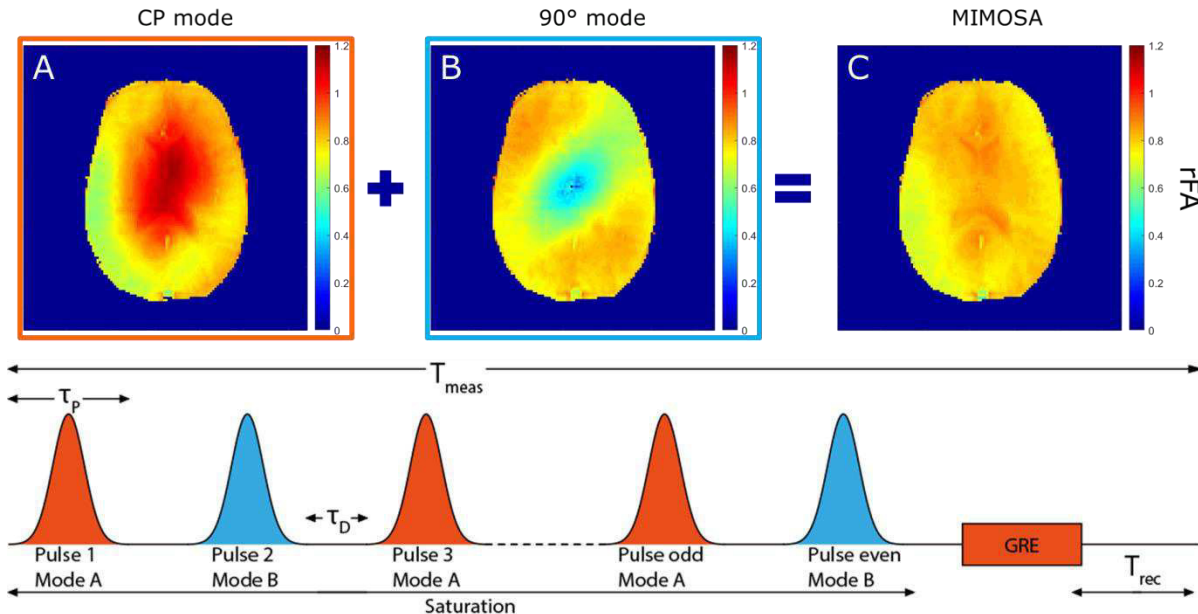


Figure 2 Results of interleaving of the two different modes (Mode A being CP mode and mode B being 90° mode) shown with their respective rFA maps (A and B). The rFA map of the combination of these two modes with MIMOSA is shown in image C. Additionally the interleaving of the two modes is presented below. An increase of the homogeneity in the MIMOSA rFA map can be observed.

adjacent transmitter coil channels ("Circular Polarization - CP", or 1st mode). In the second set a 90° phase increment ($\varphi = n \cdot 90^\circ$ for $0 \leq n \leq 7$) between transmitter coil elements was chosen (90° mode or 2nd mode) [26]. These two modes complementary result achieves a spatial distribution close to fulfilling Equation 2 (c.f. Fig. 2).

B_1^+ acquisitions

To investigate how MIMOSA influences the B_1^+ distribution, B_1^+ maps were acquired for both CP and 90° mode, using pre-saturated 2D turbo-flash sequence [35]. B_1^+ maps for the MIMOSA technique were calculated using the continuous power equivalent [34].

CEST acquisitions

To prove that MIMOSA can achieve comparable contrast to current golden standard techniques a 2D single slice CEST GRE sequence was used for measurements in vivo. Images were acquired with the use of both MIMOSA and a standard CP mode saturation. Additionally, for the CP mode a standard correction as described by Windschuh *et al.* [15] was performed. CEST images were reconstructed using an inverted magnetic transfer ratio metric developed by Zaiss *et al.* [36]. For the comparison of the three different approaches (B_1^+ uncorrected, B_1^+ corrected and MIMOSA) histograms in white and grey matter were calculated and fitted with a Gaussian curve.

Results

As shown in Fig. 3 A in the B_1^+ uncorrected images the $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ value decreases in the outer regions of the image. This is in agreement with areas of lower rFA observed in the CP mode map in Figure 2 A. This effect can be reduced through the use of B_1^+ correction methods (Fig. 3 B).

MIMOSA images (Fig 3 C) show a slight drop of the $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ signal in the central part of

the brain. However, an improvement of the homogeneity in the outer regions of the brain can be observed.

Histograms of $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ images show that the resulting mean $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ value is higher for MIMOSA than for the uncorrected images (c.f. Fig. 4). For MIMOSA the mean $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ is comparable to the mean $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ value of B_1^+ images.

In WM histograms the FWHM of the Gaussian curve is comparable for MIMOSA and B_1^+ corrected images. In grey matter, the FWHM of histograms is similar for all three methods. However, it should be noted that in both, WM and GM the Gaussian fitting of histograms of B_1^+ corrected results and for MIMOSA, fits better to the acquired histograms than in the case of B_1^+ uncorrected images.

Discussion

MIMOSA enables mitigation of B_1^+ inhomogeneity during the CEST saturation pulse train. Previous B_1^+ correction schemes [15] require the acquisition of at least two B_1^+ uncorrected data sets, hence the acquisition time is at least twice as long as for MIMOSA.

In vivo results show that MIMOSA images are much closer to B_1^+ corrected images than B_1^+ uncorrected images. However, a slight difference is still visible. Overall, MIMOSA shows a comparable mean $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ to the B_1^+ corrected images and is in agreement with previous studies [13,20]. The slightly lower mean $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ in WM could be caused by the vaguely lower value of B_1 in the central part of the brain. The FWHM of MIMOSA in WM is similar to the B_1^+ corrected images. A significant difference to B_1^+ uncorrected images can be depicted. The high FWHM in WM of the B_1^+ uncorrected images is also in agreement with previous studies [20,26]. For both, the B_1^+ corrected images and MIMOSA, the mean FWHM in GM is comparable to the FWHM of B_1 uncorrected results. This effect might be caused

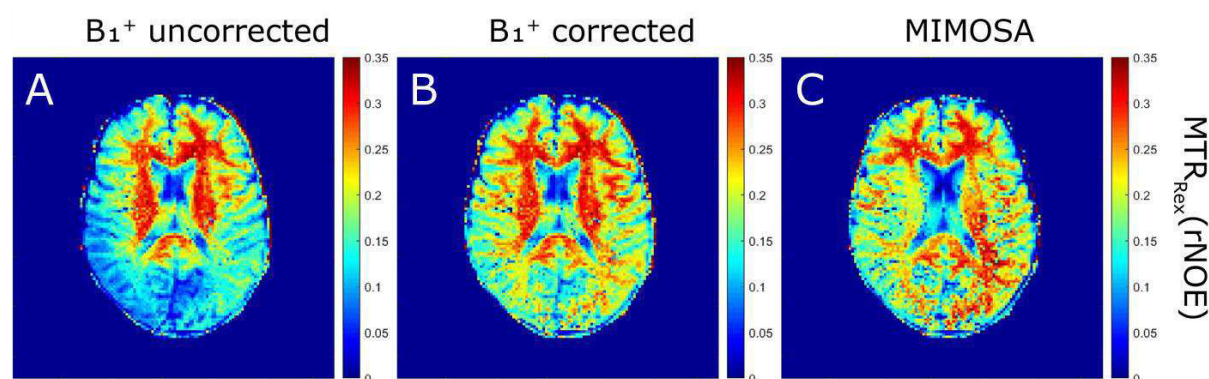


Figure 3 $MTR_{\text{Rex}}(\text{rNOE})$ images in vivo measurements of a single volunteer. Maps without B_1^+ correction methods (A) with B_1^+ correction (B) and with use of MIMOSA (C) are presented. A mitigation of the influence of B_1^+ inhomogeneity can be observed in the MIMOSA images.

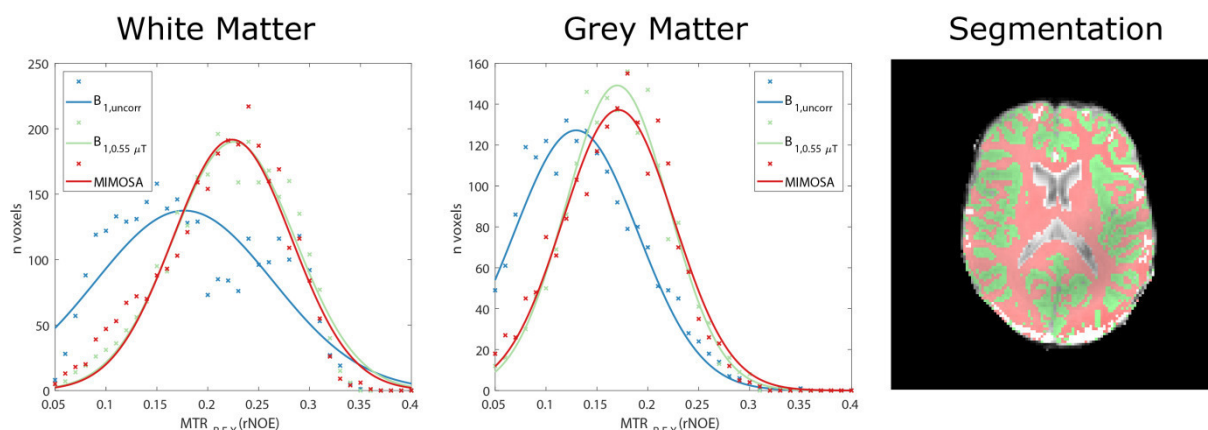


Figure 4 Histograms of $MTR_{Rex}(rNOE)$ for images obtained *in vivo* of a healthy volunteer (c.f. Fig. 3). Segmentation, of *in vivo* results, into white (red) and grey matter (green) is presented with contours displayed on the T_1 weighted image. Histograms (crosses) were fitted with Gaussian functions (lines). Histograms of images obtained without the use of any B_1^+ correction method (blue), with the use of a two point B_1^+ correction method (green, $B_1 = 0.55 \mu T$) and with MIMOSA (red) are presented.

by a small variation of the low B_1 value in the outer part of the brain.

The proposed method has also its limitations. The CEST contrast, under application of MIMOSA, depends on relative contributions of two different modes to the continuous wave power equivalent B_1^+ value. However, this only becomes a major factor in case of a big difference between the effective B_1^+ of two modes ($C_{1,A} \gg C_{1,B}$ or $C_{1,B} \gg C_{1,A}$). Consequently, a strong dependency on the relative amplitudes becomes visible mainly in the central part of the brain, where the rFA value of the 90° mode is close to 0.2. This effect can be observed partially in images of the central part of the brain (c.f. Fig 2 B and 3 C).

Conclusion

An approach to reduce signal variation due to B_1^+ inhomogeneity in CEST MRI was proposed and analyzed. Two excitation modes during the saturation scheme were applied. Although the inhomogeneity could not be fully mitigated, images obtained with the use of MIMOSA resulted in a more homogeneous $MTR_{Rex}(rNOE)$ map, both in phantom and *in vivo* measurements. The resulting $MTR_{Rex}(rNOE)$ contrast *in vivo* has comparable mean and FWHM values to B_1^+ corrected images. MIMOSA does not require additional acquisitions to achieve a homogenous the CEST contrast. Thus, scan time can be reduced by approximately 50%.

In the future, the homogeneity might be further improved by the use of two complimentary calculated universal modes. In addition, MIMOSA can be combined with a B_1^+ correction. As the remaining inhomogeneity is much lower in comparison to standard 7 T data, proposed single scan corrections might be feasible after MIMOSA mitigation [15].

Furthermore, since the B_1^+ correction has only a small region of rFA in which it is applicable [37], the combination of these two methods might increase the potential area in which quantitative CEST measurements are applicable in UHF. This should allow for measurements of CEST for example in the cerebellum which until now was very hard to perform. Furthermore the reduction of the scanning time achieved through MIMOSA together with the increasing number of clinically approved 7 Tesla scanners might allow for the introduction of CEST into the clinical routine for tumor differentiation and grading.

Acknowledgements

Parts of this work were presented at the Annual Meeting of the International Society for MRM in 2018 and were published in *Magn Reson Med.* [38].

The financial support of the Max Planck Society, the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (Grant Agreement No. 667510, support to M.Z.) and FAU Emerging Fields Initiative (MIRACLE, support to A.M.N., K.T. and A.L.) is gratefully acknowledged.

References

1. Ward KM, *et al.* Determination of pH using water protons and chemical exchange dependent saturation transfer (CEST). *Magn Reson Med.* 2000;44(5):799.
2. Ward KM, *et al.* A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST). *J Magn Reson.* 2000;143(1):79.
3. van Zijl PC, *et al.* Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't? *Magn Reson Med.* 2011;65(4):927.
4. Zaiss M, *et al.* Chemical exchange saturation transfer (CEST) and MR Z-spectroscopy in vivo: a review of theoretical approaches and methods. *Phys Med Biol.* 2013;58(22):R221.
5. Liu G, *et al.* Nuts and bolts of chemical exchange saturation transfer MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(7):810.
6. Zhou J, *et al.* Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors. *Magn Reson Med.* 2003;50(6):1120.
7. Togao O, *et al.* Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. *Neuro Oncol.* 2014;16(3):441.
8. Paech D, *et al.* Assessing the predictability of IDH mutation and MGMT methylation status in glioma patients using relaxation-compensated multi-pool CEST MRI at 7.0 Tesla. *Neuro Oncol.* 2018;doi: 10.1093/neuonc/noy073.
9. Durmo F, *et al.* APT-weighted imaging for differentiation between brain tumors of glial origin. Paper presented at: ISMRM Annual Meeting & Exhibition 2019; Montreal.
10. Meissner JE, *et al.* Early Response Assessment of Glioma Patients to Definitive Chemoradiotherapy Using Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging at 7 T. *J Magn Reson Imaging.* 2019;doi: 10.1002/jmri.26702.
11. Regnery S, *et al.* Chemical exchange saturation transfer MRI serves as predictor of early progression in glioblastoma patients. *Oncotarget.* 2018;9(47):28772.
12. Ladd ME, *et al.* Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2018;109:1.
13. Hoult DI, *et al.* Sensitivity and power deposition in a high-field imaging experiment. *J Magn Reson Imaging.* 2000;12(1):46.
14. Van De Moortele PF, *et al.* B-1 destructive interferences and spatial phase patterns at 7 T with a head transceiver array coil. *Magn Reson Med.* 2005;54(6):1503.
15. Windschuh J, *et al.* Correction of B₁-inhomogeneities for relaxation-compensated CEST imaging at 7 T. *NMR Biomed.* 2015;28(5):529.
16. Kim M, *et al.* Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfer (CEST) experiments. *Magn Reson Med.* 2009;61(6):1441.
17. Schuenke P, *et al.* Simultaneous mapping of water shift and B₁ (WASABI)-Application to field-Inhomogeneity correction of CEST MRI data. *Magn Reson Med.* 2016;77(2):571.
18. Tse DH, *et al.* B₁⁺ inhomogeneity mitigation in CEST using parallel transmission. *Magn Reson Med.* 2017;78(6):2216.
19. Zhou J, *et al.* Quantitative description of proton exchange processes between water and endogenous and exogenous agents for WEX, CEST, and APT experiments. *Magn Reson Med.* 2004;51(5):945.
20. McMahon MT, *et al.* Quantifying exchange rates in chemical exchange saturation transfer agents using the saturation time and saturation power dependencies of the magnetization transfer effect on the magnetic resonance imaging signal (QUEST and QUESP): Ph calibration for poly-L-lysine and a starburst dendrimer. *Magn Reson Med.* 2006;55(4):836.
21. Khlebnikov V, *et al.* On the transmit field inhomogeneity correction of relaxation-compensated amide and NOE CEST effects at 7 T. *NMR Biomed.* 2017;30(5): e3687.
22. Sun PZ, *et al.* Correction for artifacts induced by B(0) and B(1) field inhomogeneities in pH-sensitive chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging. *Magn Reson Med.* 2007;58(6):1207.
23. Singh A, *et al.* On B₁ inhomogeneity correction of in vivo human brain glutamate chemical exchange saturation transfer contrast at 7T. *Magn Reson Med.* 2013;69(3):818.
24. Katscher U, *et al.* Parallel RF transmission in MRI. *NMR Biomed.* 2006;19(3):393.
25. Padormo F, *et al.* Parallel transmission for ultrahigh-field imaging. *NMR Biomed.* 2016;29(9):1145.
26. Orzada S, *et al.* RF excitation using time interleaved acquisition of modes (TIAMO) to address B₁ inhomogeneity in high-field MRI. *Magn Reson Med.* 2010;64(2):327.
27. Boulant N, *et al.* Counteracting radio frequency inhomogeneity in the human brain at 7 Tesla using strongly modulating pulses. *Magn Reson Med.* 2009;61(5):1165.
28. Collins CM, *et al.* Combination of optimized transmit arrays and some receive array reconstruction methods can yield homogeneous images at very high frequencies. *Magn Reson Med.* 2005;54(6):1327.
29. Mao W, *et al.* Exploring the limits of RF shimming for high-field MRI of the human head. *Magn Reson Med.* 2006;56(4):918.
30. Metzger GJ, *et al.* Local B₁⁺ shimming for prostate imaging with transceiver arrays at 7T based on subject-dependent transmit phase measurements. *Magn Reson Med.* 2008;59(2):396.
31. Katscher U, *et al.* Transmit SENSE. *Magn Reson Med.* 2003;49(1):144.
32. Katscher U, *et al.* Theoretical and numerical aspects of transmit SENSE. *IEEE Trans Med Imaging.* 2004;23(4):520.
33. Orzada S, *et al.* Mitigation of B₁(+) inhomogeneity on single-channel transmit systems with TIAMO. *Magn Reson Med.* 2013;70(1):290.
34. Zu Z, *et al.* Optimizing pulsed-chemical exchange saturation transfer imaging sequences. *Magn Reson Med.* 2011;66(4):1100.
35. Fautz H, *et al.* B₁ mapping of coil arrays for parallel transmission. Paper presented at: Proceedings of the 16th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, Canada 2008.
36. Zaiss M, *et al.* Inverse Z-spectrum analysis for spillover-, MT-, and T₁-corrected steady-state pulsed CEST-MRI-application to pH-weighted MRI of acute stroke. *NMR Biomed.* 2014;27(3):240.
37. Akbey S, *et al.* Single-shot whole-brain CEST imaging using centric-reordered 3D-EPI. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2018;26.
38. Liebert A, *et al.* Multiple interleaved mode saturation (MIMOSA) for B₁ (+) inhomogeneity mitigation in chemical exchange saturation transfer. *Magn Reson Med.* 2019;doi: 10.1002/mrm.27762.

In Vivo Potassium MRI of the Human Heart

Daniel Wenz^{1*}, Armin M. Nagel^{2,3,4}, Johanna Lott⁴, Andre Kuehne⁵, Sebastian C. Niesporek⁴ and Thoralf Niendorf^{1,5}

¹ Berlin Ultrahigh Field Facility (B.U.F.F.), Max Delbrueck Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association, Berlin Germany

² Institute of Radiology, University Hospital Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany.

³ Institute of Medical Physics, University of Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany

⁴ Division of Medical Physics in Radiology, German Cancer Research Centre (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁵ MRI.TOOLS GmbH, Berlin, Germany

* daniel.wenz@mdc-berlin.de

Abstract: Potassium ions play a critical role in cardiac electrophysiology; changes in their concentration reflect pathophysiological processes related to cardiovascular diseases. Here we investigated the feasibility of potassium MRI of the human heart at 7.0 Tesla using a custom-built ³⁹K/¹H radiofrequency coil. We achieved a nominal spatial resolution of (14.5x14.5x14.5)mm³ within a total scan time of 30 minutes showing that in vivo ³⁹K MRI of the human heart is feasible and might be instrumental for in vivo explorations into cardiac electrophysiology.

Zusammenfassung: Kaliumionen spielen eine entscheidende Rolle in der Elektrophysiologie des Herzens; Änderungen ihrer Konzentration spiegeln pathophysiologische Prozesse im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen wider. Hier untersuchten wir die Durchführbarkeit der Kalium-MRT des menschlichen Herzens bei 7.0 Tesla unter Verwendung einer eigens entwickelten ³⁹K/¹H-Hochfrequenzantenne. Wir erreichten eine räumliche Auflösung von (14.5x14.5x14.5)mm³ innerhalb einer Meßzeit von 30 Minuten. Unsere Ergebnisse demonstrieren weltweit erstmalig die Machbarkeit von in vivo-³⁹K-MRT des menschlichen Herzens und bilden ein Sprunginnovation und Triebkraft hin zu vivo-Untersuchungen der r Elektrophysiologie des Herzens mittels Kaliumbildgebung.

Motivation

Potassium ion (K⁺) channels are one of the largest and most functionally-diverse families of ion-channel proteins in the human genome (1). Sodium/potassium pumps (Na⁺/K⁺-ATPase) play a crucial role in human physiology and metabolism (2), and therefore ³⁹K MRI has the potential to provide unique insights into the activity of Na⁺/K⁺-ATPase, as well as a host of molecular mechanisms relevant to a diverse range of physiological and

pathological processes. Potassium plays a key role in cardiac electrophysiology (3,4). Increased extracellular K⁺ concentration following ischemia can induce ventricular arrhythmia (5,6). Conversely, decreased tissue K⁺ has been shown to lead to irreversible injury to cardiomyocytes (7). Potassium is vasoactive, and is important in regulating smooth muscle tone and blood flow (8). Altered smooth muscle K⁺ channel function may be implicated in several pathological conditions.

Magnetic resonance imaging (MRI) provides means for in vivo probing ³⁹K, but remains challenging due to sensitivity constraints. The nuclear magnetic resonance (NMR) sensitivity of ³⁹K is approximately 180 times lower than that of ²³Na (and 2000 times lower than ¹H). The signal-to-noise ratio (SNR) gain afforded by ultrahigh field MRI (UHF-MR) creates opportunities to investigate ³⁹K with spatial resolution and total acquisition times which might ultimately become feasible for human application. In contrast to current laboratory diagnostics that can be only used to measure extracellular potassium concentration, ³⁹K MRI is sensitive to changes in the total tissue potassium concentration (TPC). Since approximately 98% of potassium ions are located in the intracellular space, ³⁹K MRI detects K⁺ almost exclusively from the intracellular space. Thus, ³⁹K MRI is sensitive to changes in the intracellular volume fraction and the intracellular K⁺ concentration.

Here we provide the first report on in vivo ³⁹K MRI of the human heart. Utilizing the sensitivity gain of UHF-MR, the aim of this study is to demonstrate the feasibility of in vivo ³⁹K MRI of the human heart, using a ³⁹K/¹H RF coil customized for cardiac MRI at 7.0 T.

Materials and Methods

The RF coil design is comprised of two separate coil sets operating at $f_{39K} = 13.9$ MHz and $f_{1H} = 297.2$ MHz (Figure 1). It consists of an anterior and a posterior module, with the former being curved to conform to an average human torso. Each module is composed of one large loop element (270×280 mm²) tuned to f_{39K} , and two concentric smaller loop elements (220×200 mm²) tuned to f_{1H} . The size of the ^{39}K loop elements was chosen to provide acceptable signal uniformity in the region of interest (ROI), and sufficient coverage of the heart. This latter criterion was also an important design consideration for the 1H array, although its size was further modified to reduce coupling with the ^{39}K coil. No additional circuits were used to decouple 1H from ^{39}K , as both resonant frequencies are sufficiently far away from each other. The placement of the proposed $^{39}K/^1H$ RF coil is slightly off the long axis of the torso, which helps to keep the connection between Helmholtz loops as short as possible.

Bench measurements were performed using an eight-channel vector network analyzer (ZVT 8; Rohde & Schwarz, Memmingen, Germany). Full sets of S-parameters were measured for various loading conditions, including eight volunteers (BMI ranging from 18.9 kg/m² to 28.5 kg/m²). S-parameter matrices were measured, exported from the network analyzer and processed in MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA). The quality factor (Q) of the coil was evaluated for two cases: unloaded (Q_{UL}) and when the coil was loaded with a torso phantom (Q_L).

Initial human studies ($n=1$) were conducted on a 7.0 Tesla whole-body MR systems (Magnetom, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), equipped with a gradient system supporting $dG/dt_{max} = 170$ mT/m/ms, $G_{max} = 38$ mT/m. The MR system is provided with a broadband 8 kW RF power amplifier (RFPA) (Stolberg HF-Technik AG, Stolberg-Vicht, Germany).

Further in vivo experiments ($n=6$), were conducted using another 7.0 Tesla whole-body MR system (Terra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) which supports ^{39}K MRI. This MR system is equipped with a gradient system supporting $dG/dt_{max} = 200$ mT/m/ms, $G_{max} = 80$ mT/m.

The multipurpose interface boxes used to connect the coils to the scanner (Figure 1) consist of four transmit/receive switches for 297.2 MHz and one transmit/receive switch for 13.9 MHz along with integrated low-noise preamplifiers for each of the resonant

frequencies (Stark Contrast, Erlangen, Germany).

The in vivo feasibility study was carried out in compliance with institutional guidelines and was approved by the Ethical Review Board of the Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg. Each subject provided a written consent before any measurement was conducted. Proof-of-principle in vivo MRI was performed in a healthy subject (one male: age = 27 years, BMI = 27.1 kg/m²) on Magnetom MR system. These initial measurements were followed using a Terra MR system involving six healthy volunteers (4 male, 2 female; average BMI = 24.1 kg/m², average age = 33.8 years).

Potassium imaging was conducted with a three-dimensional density adapted projection reconstruction (3D-DAPR) imaging technique (9). (TR = 30 ms; TE = 0.7 ms; number of projections = 20000; read-out duration = 5 ms; maximum gradient amplitude = 11.95 mT/m, slewrate = 170 T/(m·s), beginning of the density-adapted part at $t_0 = 0.5$ ms, rectangular pulse duration = 1 ms; radial samples = 64; dwell time = 78.1 μ s; nominal isotropic resolution = $(14.5 \times 14.5 \times 14.5)$ mm³. The acquisition time was 30 minutes. The RF coil and receiver chain do not support simultaneous $^{39}K/^1H$ imaging.

For 1H CINE imaging of the heart two (2CV), three (3CV), four chamber (4CV) and short axis (SAX) views were acquired using breath-hold 2D CINE FLASH (TE = 2.67 ms, TR = 5.66 ms, matrix size = 256×256 , FOV) = (360×291) mm², in-plane spatial resolution = (1.4×1.4) mm², slice thickness = 4.0 mm, flip angle = 32°, receiver bandwidth = 444 Hz/pixel, acquisition time = 12 s.

Results

The S-parameter matrices were measured at both resonant frequencies and averaged over 8 volunteers (Figure 1). Prior to all measurements, the proposed RF coil was placed on the cylindrical phantom and tuned and matched. The average reflection coefficient S_{11} for the ^{39}K coil was -13.5 dB. Coupling between the ^{39}K coil and the four-channel 1H array was found to be negligible at 13.9 MHz (all below -33.4 dB). Coupling at 297.2 MHz was within an acceptable range, between -21.8 dB and -33.0 dB. The phantom measurements yielded $Q_{UL} = 141$, $Q_L = 27$, and the $Q_{UL}/Q_L = 5.2$ for the ^{39}K Helmholtz coil.

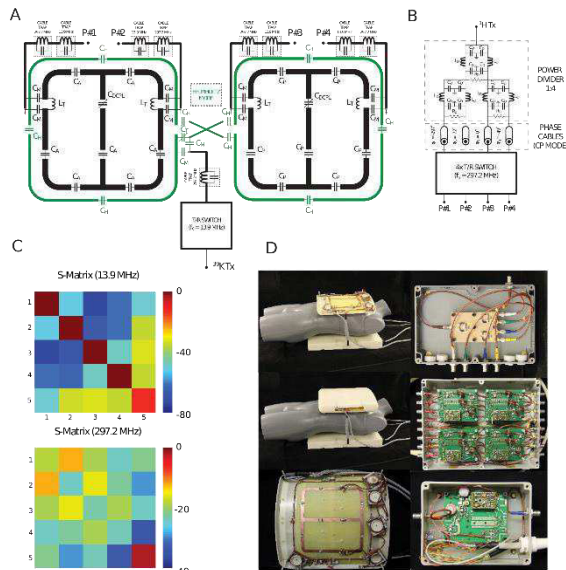


Fig. 1: (A-B) Schematic of the proposed $^{39}\text{K}/^1\text{H}$ RF coil. (C) S-Parameter matrix averaged over 8 volunteers is shown for both resonant frequencies (13.9 and 297.2 MHz). (D) The proposed $^{39}\text{K}/^1\text{H}$ RF coil placed on a mannequin without and with upper part of the casing along with a zoomed view at the anterior module of the coil. A 1:4 power divider, an interface box containing T/R switches ($f_0=297.2$ MHz) and one T/R switch ($f_0=13.9$ MHz) were used to connect the $^{39}\text{K}/^1\text{H}$ RF coil with the scanner.

The in vivo feasibility study which yielded ^{39}K images along with ^1H images of the human heart (Figure 2,3). For ^{39}K MRI of the heart, a nominal isotropic spatial resolution of $(14.5 \times 14.5 \times 14.5)$ mm³ was achieved within 30 minutes of scan time. The in vivo images showed three regions with high ^{39}K signal intensity.

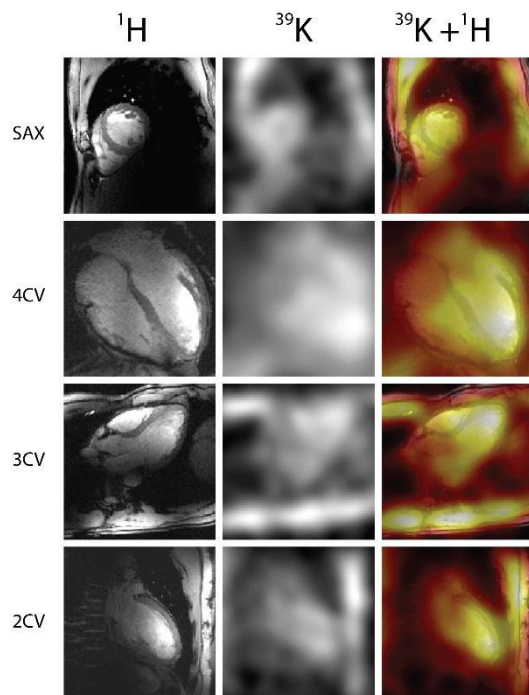


Fig. 2: Left column: ^1H images of the heart obtained from a healthy male volunteer (age = 27 years; BMI = 27.1 kg/m²) by using following parameters: TE/TR = 2.67/5.66 ms, FOV = (360 x 291) mm², in-plane resolution = (1.4 x 1.4) mm², slice thickness = 4.0 mm, flip angle = 32°, acquisition time = 12 s. Middle column: in vivo ^{39}K images of the same volunteer obtained using DA-3DPR imaging; filtered with Hamming filter and four-time zero filling and demonstrated in short axis (SAX), four-chamber (4CV), three-chamber (3CV) and two-chamber (2CV) view. The images were acquired with nominal isotropic resolution = $14.5 \times 14.5 \times 14.5$ mm³ within 30 minutes by using following parameters: TR/TE = 30/0.7 ms, number of projections = 20000, readout duration = 5 ms. Right column: overlay of ^{39}K and ^1H images.

The SNR within the heart was estimated by dividing the signal in the ROI by the standard deviation of the signal in the background. The average SNR (mean/SD) was $\text{SNR} = 9.6 \pm 2.4$ (Figure 5; for male volunteers: MV1 = 9.2, MV2 = 8.7, MV3 = 8.7, MV4 = 6.3; for female volunteers: FV1 = 13.1, FV2 = 11.6). Based on supportive information obtained from anatomical reference images and the data that can be found in the literature (7,10), these regions correspond to the heart and the muscles of the thorax (anterior and posterior part).

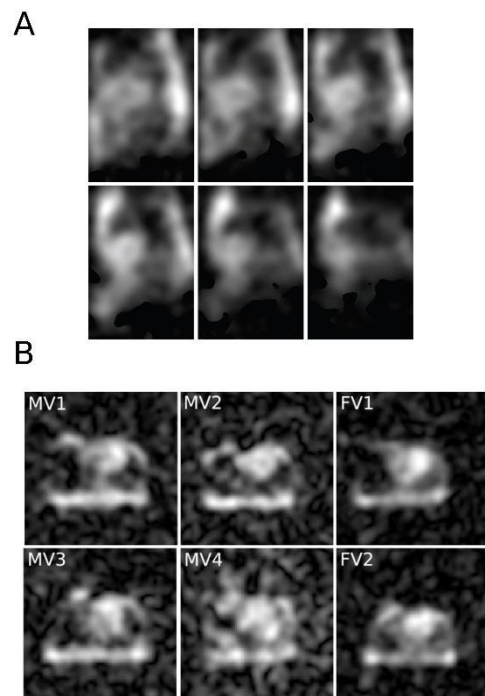


Fig. 3: (A) Six slices of in vivo ^{39}K images of the same volunteer as in Figure 2 obtained using DA-3DPR imaging; filtered with Hamming filter and four-time zero filling and demonstrated in short axis (SAX) view. The images were acquired with nominal isotropic resolution = $14.5 \times 14.5 \times 14.5$ mm³ within 30 minutes by using following parameters: TR/TE = 30/0.7 ms, number of projections = 20000, readout duration = 5 ms. (B) In vivo ^{39}K MR images, shown in axial view, obtained from six healthy volunteers:

four male (MV1, MV2, MV3, MV4) and two female (FV1, FV2) using the same imaging technique as in Figure 2, but different MR system (Terra, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

Discussion

This work demonstrates the feasibility of in vivo ^{39}K MRI of human heart at 7.0 T. Our in vivo experiments revealed three regions in the ^{39}K images with high signal intensity. Based on prior anatomical information, these correspond to the heart and thoracic muscles (anterior and posterior part). This is in agreement with the literature and previous studies which showed substantial K^+ content in muscle tissue (10).

The theoretical basis for sodium and potassium MRI of the human heart at 1.5 T has been provided by simulations (5). This report suggested that ^{39}K MRI of the heart with isotropic spatial resolution of 13 mm^3 and scan time of 30 minutes should be considered "clinically useful". These previous simulations revealed that the sensitivity that could be obtained at 1.5 T was not sufficient to achieve this goal, and that an 8-fold increase in SNR would be required. We were able to approach this with our experiments at 7.0 T by achieving isotropic spatial resolution of 14.5 mm^3 and scan time of 30 minutes.

The $^{39}\text{K}/^1\text{H}$ RF coil configuration supports in vivo ^{39}K and ^1H imaging of the human heart at 7.0 T. The $^{39}\text{K}/^1\text{H}$ RF coil is light-weight, ensures patient comfort and can be applied to an average human torso. Driving the ^{39}K loop elements in Helmholtz mode provides good B_1^+ field homogeneity, as demonstrated in our EMF simulations and in our in vivo measurements. The four-channel ^1H transceiver array yielded anatomical images of sufficient quality to serve as a reference for the ^{39}K images.

In the proposed RF coil, the loop elements for both resonant frequencies are placed in close proximity to the target anatomy and ROI used for imaging. This is advantageous for transmit efficiency, and is particularly useful for receive sensitivity of imaging experiments involving ^{39}K ($\gamma_{^1\text{H}}/\gamma_{^{39}\text{K}} \cong 21$). The $Q_{\text{UL}}/Q_{\text{L}}$ ratio indicates that the losses are sample-dominated, which is not surprising for a large, close-fitting coil even at such a low resonant frequency (11).

Potassium ions are crucial for life and their significance in cardiac physiology and metabolism extends beyond the function they play in the activity of Na^+/K^+ -ATPase. The links between molecular mechanisms involving K^+ channels expressed in human heart and higher risk of arrhythmias remain poorly understood (6). Pathologic alterations in K^+ concentration

have profound implications in a number of cardiovascular contexts, underscoring the broad roles of this element in processes related to heart physiology.

In vivo ^{39}K MRI offers an interesting alternative approach to explore tissue-specific pathophysiological changes that can complement ^{23}Na MRI-based techniques. The accuracy of the methods currently used to distinguish between extracellular and intracellular sodium remains controversial. Nevertheless, ^{39}K MRI is highly promising, since the physio-metabolic information it could provide, can be associated almost exclusively with intracellular space.

Undoubtedly the future of ^{39}K MRI of the heart will not end at 7.0 T, and the field is moving apace in this direction. Electrolyte mapping is one of the key applications desired by the community of scientists and clinicians who are advocating for 14.0 T and 20.0 T human MR scanners (12,13), as outlined in a report of the National Research Council on high magnetic field science and its application. This report forwarded a call for a 20.0 Tesla wide bore MR system – a technical development inspired by the recent progress at 7.0 T. The sensitivity gain at 20.0 T is expected to reduce scan times for ^{39}K MRI by a factor of 8, compared to the 7.0 T capabilities available today. While this is, for the moment, merely a vision, it promises potassium MR with an isotropic spatial resolution of 8 mm (assuming linear noise model) achievable in the same scan time used in our study. Together with other relevant nuclei such as ^{23}Na and ^{35}Cl , this will provide new opportunities for ^{39}K MRI to drive the exploration of structures, functions and physio-metabolic processes of the human heart.

Conclusion

To conclude, this work demonstrates, for the first time, the feasibility of in vivo ^{39}K MRI of human heart at 7.0 T which can become a valuable tool in non-invasive explorations into cardiac electrophysiology.

Acknowledgements

This work was funded by the Helmholtz Alliance iMED, the Helmholtz Initiative on Personalized Medicine. The authors wish to acknowledge: Antje Els (Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany), Darius Lysiak and Helmar Waiczies (MRI.TOOLS GmbH, Berlin, Germany), Reiner Umathum, Nico Behl and

Arthur Magill (German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany).

References

1. Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA, et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 1998;280:69–77.
2. Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. 1957. *Biochim Biophys Acta* 1989;1000:439–46.
3. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiol Rev* 1999;79:917–1017 doi: 10.1152/physrev.1999.79.3.917.
4. Deal KK, England SK, Tamkun MM. Molecular physiology of cardiac potassium channels. *Physiol Rev* 1996;76:49–67 doi: 10.1152/physrev.1996.76.1.49.
5. Parrish TB, Fieno DS, Fitzgerald SW, Judd RM. Theoretical basis for sodium and potassium MRI of the human heart at 1.5 T. *Magn Reson Med* 1997;38:653–61.
6. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Potassium-channel mutations and cardiac arrhythmias--diagnosis and therapy. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:319–32 doi: 10.1038/nrcardio.2012.3.
7. Fieno DS, Kim RJ, Rehwald WG, Judd RM. Physiological basis for potassium (39K) magnetic resonance imaging of the heart. *Circ Res* 1999;84:913–20.
8. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:C799–822 doi: 10.1152/ajpcell.1995.268.4.C799.
9. Nagel AM, Laun FB, Weber MA, Matthies C, Semmler W, Schad LR. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med* 2009;62:1565–73 doi: 10.1002/mrm.22157.
10. Umathum R, Rosler MB, Nagel AM. In vivo 39K MR imaging of human muscle and brain. *Radiology* 2013;269:569–76 doi: 10.1148/radiol.13130757.
11. Blasiak B, Volotovskyy V, Deng C, Tomanek B. An optimized solenoidal head radiofrequency coil for low-field magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2009;27:1302–8 doi: 10.1016/j.mri.2009.05.018.
12. Niendorf T, Paul K, Oezerdem C, et al. W(h)ither human cardiac and body magnetic resonance at ultrahigh fields? technical advances, practical considerations, applications, and clinical opportunities. *NMR Biomed* 2016;29:1173–97 doi: 10.1002/nbm.3268.
13. Niendorf T, Schulz-Menger J, Paul K, Huelnhagen T, Ferrari VA, Hodge R. High Field Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Case for Ultrahigh Field Cardiac Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;10 doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005460.

Vorträge

(V1 – V20)

4D -Einblicke ins Meeresleben

Kristin Kötz^{1,2}, Sarah Hayer³, Dirk Brandis³, Susann Boretius^{1,2,4}

¹ Abteilung Funktionelle Bildgebung, Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen

² MOIN CC, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

³ Zoologisches Museum, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

⁴ Georg-August-Universität Göttingen

*kkoetz@dpz.eu

Abstract: The evolution of organisms is still among the central questions of research in biology. Museum collections may be viewed as a unique window onto the diversity and the functional evolution of species on earth. Detailed information about the inner structure of many precious collectors' items is, however, difficult to gain without destruction of the objects of interest. Here we optimized and used MR techniques to non-invasively visualize anatomical structures of various crustaceans.

Zusammenfassung: Die hochauflösende 3D-MRT von aktuellen bis zu über hundert Jahre alten Museumsexemplaren (Crustacean) bietet nach der Optimierung der Aufnahmeparameter eine nicht-invasive Möglichkeit für anatomisch-taxonomische und auch evolutionäre Einordnung der Spezies.

Motivation

Zoologische Museumssammlungen spiegeln mit ihrer Vielzahl von Proben aus den vergangenen Jahrzehnten die Diversität aber auch die evolutionären (Verdrängungs-) Vorgänge wieder, die an Hand kostbarer, teils seltener Spezies mittels MRT zerstörungsfrei untersucht werden können. Im Rahmen des BMBF geförderten Projektes MARSAMM „Historische Sammlungen mariner Organismen – ein Fenster in die Anfänge von Global Change in Nord- und Ostsee“ werden Spezies aus Museen des NORE-Verbundes mittels morphologischer, molekularbiologischer und genetischer Analysen untersucht.

Material und Methoden

Crustacean unterschiedlicher Herkunft und Alters wurden an einem 7 T ClinScan oder einem 9.4 T Biospec 94/30, (BrukerBiospin, Ettlingen, Germany) gescannt.

Einige Exemplare wurden zusätzlich morphologisch an einem Mikro-CT, vivaCT 80 (Scanco, Brüttisellen, Schweiz) untersucht.

Um eine optimale Darstellung der inneren Strukturen zu gewährleisten, wurden unterschiedliche MR-Parameter und Fixierungen

getestet und die erzielte Bildqualität verglichen. Im Einzelnen wurden folgende Parameter getestet:

1. Fixierungen: Ethanol, Formalin, SuSa
2. MR-Kontraste: T2-, T1-, PD-Wichtung
3. MR-Parameter: Auflösung, Bandbreite (Bw), TE, TR, Spin echo versus Gradienten echo

Im Vergleich zu den Messungen bei 7 T wurden bei einer Feldstärke von 9.4 T verstärkt Suszeptibilitätsartefakte beobachtet (Fig. 1).

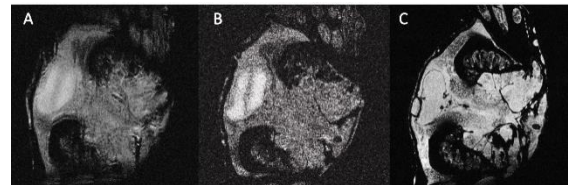


Fig. 1: MR-Parameteroptimierung: Suszeptibilitätsartefakte (A) konnten durch Erhöhung der Bw von 111 Hz/Pixel (A) auf 651 Hz/ Pixel (B) deutlich reduziert werden. Bei einer Messzeit von 2h 30 min (C) im Vergleich zu 13 min (A&B) waren auch feinere Strukturen gut zu erkennen.

Gradientensysteme mit einem Durchmesser von 12 und 20 cm ermöglichten die Untersuchung von Krebstieren sehr unterschiedlicher Größen.

Die Segmentierung der Daten erfolgte mit dem Softwarepaket AMIRA (Zuse Institut, Berlin; Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, U.S.).

Ergebnisse

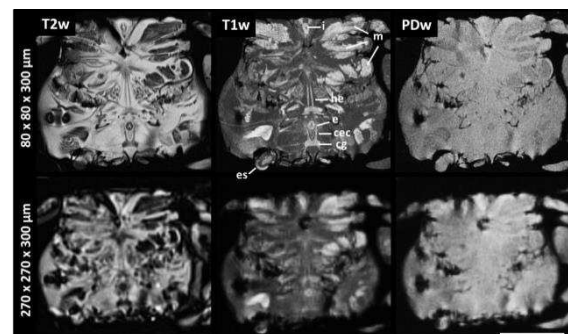


Fig. 2: Vergleich der T2-, T1- und PD-gewichteten MR-Aufnahmen. Maßstab= 10 mm. ¹

Die besten Resultate wurden mit isotropen T1-gewichteten Aufnahmen in ausreichend hoher Ortsauflösung bei Formalin fixierten Tieren erreicht (Fig. 2).

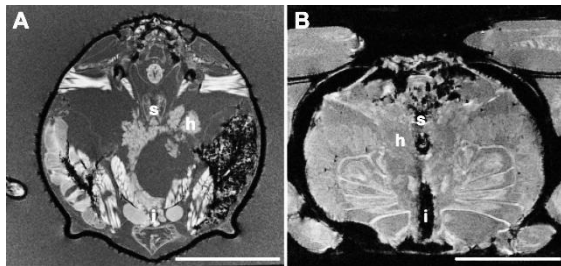


Fig. 3: A. *Ilia nucleus* (2005), B. *Pachygrapsus marmoratus* (1869). h – Hepatopankreas, s – Magen. Maßstab = 5 mm.

Bei Proben mit einer durchschnittlichen Breite von 30 mm ermöglichte eine 100 µm isotrope Auflösung die Darstellung aller wichtigen Organsysteme wie Nervensystem, Magen-Darm-Trakt, Fortpflanzungssystem und Herz (Fig. 3).

Die 3D-Datensätze wurden manuell segmentiert. So konnten z.B. die Reproduktionsorgane visualisiert werden und für einige Exemplare auf diese Weise zum ersten Male beschrieben werden (Fig. 4)^{2,3}.

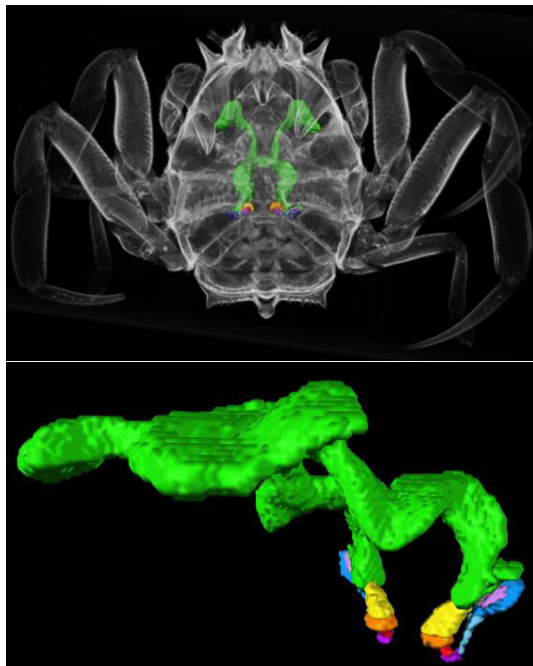


Fig. 4: Ko-Registrierung von MRT und µCT (oben), Segmentierung des Reproduktionsorgans, *Dorippe sinica*

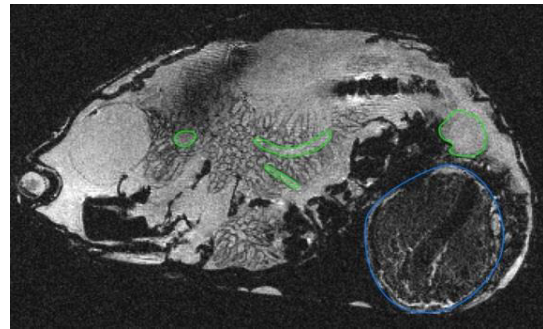


Fig. 5: Sagittaler Schnitt: *Eriocheir sinensis* mit *Sacculina interna* (grün), *Sacculina externa* (blau)

Ebenso gelang die nichtinvasive Detektion von Parasiten, z.B. die Beobachtung einer sehr seltenen Doppelinfektion mit *Bopyrid-Isopoden* und der Befall von *Sacculina externa* und *interna* (Fig. 5).

Schlussfolgerungen

Die MRT bietet umfangreiche Möglichkeiten zur Bearbeitung evolutionärer und ökologischer Fragestellungen sowie Untersuchungen zum parasitären Befall. Dabei kann der immense Reichtum naturhistorischer Sammlungen genutzt werden, ohne die Museumsexemplare zu zerstören.

Literaturverzeichnis

1. Köhnk S, Baudewig J, Brandis D, Boretius S. What's in this crab? MRI providing high-resolution three-dimensional insights into recent finds and historical collections of Brachyura. *Zoology*, 2017; 121:1-9
2. Hayer S, Köhnk S, Schubart CD, Boretius S, Gorb SN, Brandis D. Comparative study of the morphology of the female seminal receptacles of *Ilia nucleus* and *Persephona mediterranea* (Decapoda, Brachyura, Leucosiidae) *Arthropod Structure & Development*. 2017; 46(2):274-286
3. Köhnk, S., Gorb, S. N., Boretius, S., and Brandis, D. (2018) Not only for males: the pleon-holding mechanism in female calappids (Crustacea: Decapoda: Brachyura). *Invertebrate Biology*, 137(2): 93-104

Axon diameter index estimation in fixed human optic chiasm: voxel or streamline space?

Mohammad Ashtarayeh¹, Muhamed Barakovic², Tobias Streubel^{1,3}, Joao Periquito⁴, Andreas Pohlmann⁴, Thoralf Niendorf⁴, Evgeniya Kirilina^{3,5}, Markus Morawski⁶, Carsten Jäger³, Stefan Geyer³, Alessandro Daducci⁷, Siawoosh Mohammadi^{1,3}

¹ Department of Systems Neurosciences, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

² Signal Processing Lab (LTS5), Ecole Polytechnique Federale de Lausanne, Lausanne, Switzerland.

³ Department of Neurophysics, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany.

⁴ Berlin Ultrahigh Field Facility (B.U.F.F.), Max-Delbrueck-Center for Molecular Medicine in the Helmh, Berlin, Germany.

⁵ Neurocomputation Unit, Department of Education and Psychology, Freie Universität Berlin, Berlin, Germany.

⁶ Paul Flechsig Institute of Brain Research, University of Leipzig, Leipzig, Germany.

⁷ Department of computer science, University of Verona, Verona, Italy.

*m.ashtarayeh@uke.de

Abstract: Recently, a biophysical model has been proposed to estimate axon diameter index (ADI) using diffusion MRI in fiber and voxel space. In this study we acquired diffusion weighted MR microscopy on a fixed human optic chiasm sample and assessed the accuracy of fiberwise and voxelwise methods in estimating ADI. We found that there was a good agreement between histological axon diameter distribution (ADDs), as a gold standard, and fiberwise ADDs, but there was an overestimation in voxelwise ADDs.

Zusammenfassung: Kürzlich wurde ein biophysikalisches Modell zur Ermittlung des Axon-Diameter-Index (ADI) vorgestellt, das Diffusions-MRT in Faser- und Voxel-Raum nutzt. In dieser Studie haben wir diffusionsgewichtete MR-Mikroskopie an einem fixierten humanen Chiasma Opticum aufgenommen und bewerteten die Genauigkeit der faser- und voxelbasierten Methoden in Bezug auf die geschätzten ADI. Wir fanden eine gute Übereinstimmung zwischen der histologischen Axondurchmesserverteilung (ADDs), Gold-Standard und Faserbasierten ADDs, wohingegen voxelbasierte ADDs Überschätzungen vorhanden waren.

Motivation

A biophysical model (1,2) to measure the axon diameter index (ADI) in white matter using diffusion MRI (dMRI) is the Cylinder-Zeppelin-Ball (CZB). Recently, this model was incorporated into the AMICO (Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization) framework (3) for fast estimation of ADIs on a voxel-by-voxel basis and into the COMMIT (Convex Optimization Modeling for Microstructure Informed Tractography) framework (4, 5) for estimation of ADIs along

fiber pathways. In this study, we used ultra-high signal-to-noise (SNR) ex-vivo dMRI microscopy in fixed human optic chiasm sample to assess the accuracy of ADIs estimation using voxelwise and fiberwise estimation approaches.

Materials and Methods

Sample: A human optic chiasm sample was obtained at autopsy with prior informed consent using procedure approved by responsible authorities. Following the standard Brain Bank procedures, blocks were immersion-fixed with 4% paraformaldehyde in phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4) at 4°C.

MRI: To facilitate ex-vivo dMRI microscopy, a small bore 9.4T MR system (Bruker Biospin, Ettlingen, Germany) was used together with a cryogenically-cooled TX/RX quadrature surface RF-coil and a high-performance gradient system (Gmax=664 mT/m). Diffusion weighted segmented EPI, TE= 31.88 ms, TR= 15000 ms, spatial resolution 0.19x0.32x0.25 mm, δ = 6 ms, Δ = [13, 16, 18, 20, 23] ms and b= [1000, 4000, 8000, 12000, 16000, 18000 and 20000] s/mm² was performed.

Tractography: To generate fiber bundles, we utilized the iFOD2 algorithm of MRtrix (6). In this study, we restricted analysis to the ipsilateral bundles of the optic chiasm (Figure 2b).

Microstructure analysis: This study used the CZB multi-compartment model in COMMIT and AMICO. We modeled the intra-axonal compartment (IAC) with 9 cylinders having minimum equally-spaced diameters of 1.3 μ m based on resolution limit of our MRI protocol (7) and maximum diameter of 5.3 μ m according to the previous histology studies (8).

The 9 contributions of the cylinders gave us the possibility to study the axon diameter distribution (ADD). The extra-axonal compartment was modeled by zeppelins having

$d_{||}=0.6 \mu\text{m/ms}$ and three $d_{\perp} = [0.24, 0.36, 0.48] \mu\text{m/ms}$. $d_{iso} = 2 \mu\text{m/ms}$ was set to model isotropic diffusion with balls.

Transforming number- to volume-weighted distributions: The ADDs estimated with MRI measurements are weighted by the volume of individual axons. To facilitate comparability with the MRI measurements, the number-weighted (NW) ADD from histology was transformed to a volume-weighted (VW) distribution (9).

Results

After transformation from NW to VW, the peak of histological ADD shifted from 0.7 to 1.5 μm (Figure 1).

Comparing the MRI-based ADD within the ipsilateral fiber pathways of the optic chiasm to the histology literature ⁸, we found that there was a good agreement between the peak of histological distribution (1.4 μm , figure 2f) and fiberwise ADDs (1.5 μm , figure 2e) but a substantial overestimation when using voxelwise fitting (4 μm , figure 2d).

The superior performance of bundlewise ADD as compared to voxelwise ADD could be related to the fact that COMMIT estimates axon diameters along fiber pathway and thus enables modeling of different configuration of fiber pathways within a voxel. In other words, COMMIT to certain degree models fiber crossing, fanning as well as dispersion, which is not possible when the fitting is performed voxelwise using the original formulation. Another possible explanation for this might be that estimating the ADI in fiberwise method introduces a spatial regularization, i.e. a group of voxels will be used to estimate the ADI for each fiber.

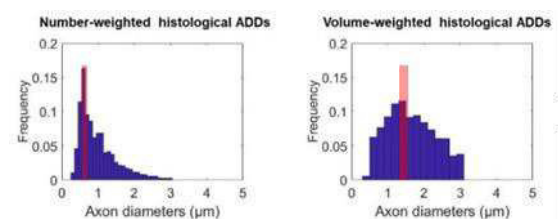


Fig.1: Transformation from histological number-weighted (NW) axon diameter distribution (ADD) to volume-weighted (VW) ADD. Number-weighted Distribution was taken from (8).

Conclusion

We showed that using ex-vivo dMRI microscopy and fiberwise method, a large part of the histologically reported ADD for the optic chiasm could be reproduced including the peak of the distribution, whereas voxelwise axon diameter mapping was less efficient and lead to bias of the ADD towards larger axonal diameters.

Acknowledgements

This work was supported by the German Research Foundation (DFG Priority Program 2041 "Computational Connectomics", [AL 1156/2-1;GE 2967/1-1; MO 2397/5-1; MO 2249/3-1], by the Emmy Noether Stipend: MO 2397/4-1), by the BMBF (01EW1711A and B) in the framework of ERA-NET NEURON, and by the fmthh (01fmthh2017).

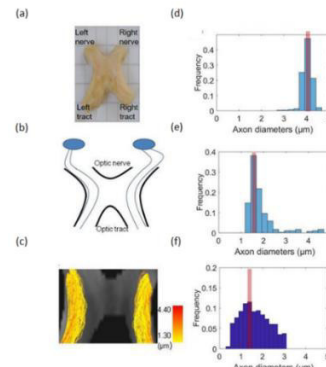


Fig 2 (a) and (b): Photograph and schematic of optic chiasm. (c): Ipsilateral bundles after estimation of mean axon diameters using fiberwise method. (d-e): ADD using voxelwise, fiberwise methods and Histology respectively.

References

- Alexander, D.C. et al. Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI. *Neuroimaging*, 52(4):1374–1389, 2010.
- Panagiotaki, E. et al. Compartment models of the diffusion MR signal in brain white matter: A taxonomy and comparison. *NeuroImage*, 59(3):2241–2254, 2012.
- Daducci, A. et al. Accelerated Microstructure Imaging via Convex Optimization (AMICO) from diffusion MRI data. *Neuroimaging*, 105:32–44, 2015.
- Daducci, A. et al. COMMIT: Convex optimization modeling for microstructure informed tractography. *IEEE transaction on medical imaging*, 34(1), 246-257, 2015.
- Barakovic, M. et al. Assessing feasibility and reproducibility of a bundle-specific framework on in vivo axon diameter estimates at 300mT/m. *ISMRM 2018*.
- <http://www.mrtrix.org>
- Nilsson, M. et al. Resolution limit of cylinder diameter estimation by diffusion MRI: The impact of gradient waveform and orientation dispersion. *NMR in biomedicine* 30(7), 2017.
- Jonas JB. et al. Histomorphometry of the Human Optic Nerve. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, & Visual Science, 31.1990.
- Benjamini, D. et al. White matter microstructure from nonparametric axon diameter distribution mapping.

refined registration (8). Then the transformations previously determined for the MT maps were applied to the other MPM maps. Using SPM registration tools, the fiber-tract atlas from Jülich (9) were registered to the longitudinally registered MPM maps. An additional region-of-interest was used to measure the MR parameters in the PFA / PBS solution along the 15 ex vivo time-points.

Results

All monitored qMRI parameters changed during the fixation process. The temporal evolution of the parameters during fixation could be separated into two stages (figure 2), a rapidly changing stage (days 3-14) and a slow and monotonic (after day 14). The decrease of R_2^* after the wash out of the unbound PFA is in accordance to the different R_2^* values in the solutions.

Out of the investigated fiber pathways, the relative change of the qMRI parameters in the superior-longitudinal fascicle (slf, blue curves) showed the most distinct temporal change during the first 14 days of fixation. Moreover, the relative change of R_1 as a function of fixation is small in the first days and strongly increases to the end of the two weeks period. (figure 2a,d).

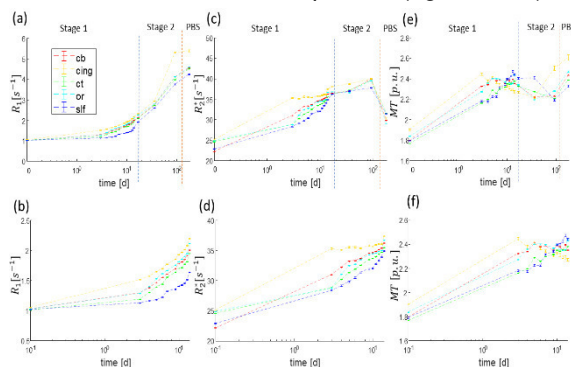


Fig. 2: Temporal evolution of the mean and standard error of the mean for the three monitored MPM contrasts, R_1 (a), R_2^* (c), MT (e), and the magnification for the first two weeks (b, d, f).

Conclusion

Using the MPM protocol to monitor the temporal evolution of R_1 , R_2^* , and MT across the fixation process, we found two characteristic stages: a rapidly changing and a slow and monotonic stage. Moreover, we found that all parameters evolved differently in the superior-longitudinal fascicle as compared to the other fiber tracts, indicating differences in microstructural composition of the slf.

Acknowledgements

This work was supported by: the European Union's Horizon 2020 research and 654 innovation programme under the Marie Skłodowska-Curie grant agreement No 658589, the BMBF (01EW1711A and B) in the framework of 656 ERA-NET NEURON, and the Deutsche Forschungsgemeinschaft, Grant Number: MO 2397/4-1.

References

1. Weiskopf N, Mohammadi S, Lutti A, Callaghan MF. Advances in MRI-based computational neuroanatomy: from morphometry to in-vivo histology. *Curr. Opin. Neurol.* 2015;28:313–322.
2. Turner R, Geyer S. Comparing like with like: the power of knowing where you are. *Brain Connect* 2014;4:547–557.
3. Birkel C, Langkammer C, Golob-Schwarzl N, et al. Effects of formalin fixation and temperature on MR relaxation times in the human brain: Formalin fixation MR relaxation mechanisms. *NMR in Biomedicine* 2016;29:458–465.
4. Weiskopf N, Suckling J, Williams G, et al. Quantitative multi-parameter mapping of R_1 , PD^* , MT and R_2^* at 3T: a multi-center validation. *Front. Neurosci.* 2013;7:95.
5. Lutti A, Stadler J, Josephs O, et al. Robust and fast whole brain mapping of the RF transmit field B_1 at 7T. *PLoS ONE* 2012;7:e32379.
6. Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:363–368.
7. Weiskopf N, Suckling J, Williams G, et al. Quantitative multi-parameter mapping of R_1 , PD^* , MT, and R_2^* at 3T: a multi-center validation. *Frontiers in Neuroscience* 2013;7.
8. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 2007;38:95–113.
9. Bürgel U, Amunts K, Hoemke L, Mohlberg H, Gilsbach JM, Zilles K. White matter fiber tracts of the human brain: Three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *NeuroImage* 2006;29:1092–1105.

Kardiovaskuläre Intervention mit Magnetic Particle Imaging

Patrick Vogel,^{1*} Stefan Herz,² Martin A. Rückert,¹ Thomas Kampf,^{1,3} Thorsten A. Bley² und Volker C. Behr¹

¹ Experimentelle Physik 5 (Biophysik), Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland.

² Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland.

³ Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland.

*Patrick.Vogel@physik.uni-wuerzburg.de.

Zusammenfassung: Magnetic Particle Imaging ist eine neue bildgebende Methode basierend auf der Magnetisierungsantwort von magnetischen Materialien aufgrund sich zeitlich verändernden Magnetfeldern. Dadurch ist MPI nicht nur sehr schnell und sensitiv, sondern auch strahlungsfrei, wodurch es ein vielversprechender Ansatz für die kardiovaskuläre Intervention ist, was in ersten präklinischen Tests gezeigt werden konnte. Mit dem ersten dedizierten MPI Scanner speziell für die Intervention am menschlichen Bein, soll die Machbarkeit gezeigt werden.

Motivation

Die Intervention kardiovaskulärer Erkrankungen bedarf oftmals einer Visualisierung in Echtzeit. Neben Röntgen stehen Computertomographie und Magnetresonanztomographie zur Verfügung, wobei die permanente Strahlenbelastung (Röntgen, CT) sowie die schwierige Handhabung (MRT) sowohl Patient als auch Personal belastet.

Magnetic Particle Imaging (MPI) ist eine schnelle und sensitive bildgebende Methode zur direkten Darstellung von superparamagnetischen Eisenoxidnanopartikeln (SPIOs) (1).

In ersten Studien konnte erfolgreich die Durchführung einer MPI-geführten perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) (2) sowie das Setzen eines Stents (3) in einem präklinischen MPI-Scanner gezeigt werden (4) (siehe Fig. 1).

Der nächste Schritt ist die Skalierung auf Humangröße, wofür im Folgenden ein erstes Konzept für einen dedizierten Magnetic Particle Imaging Scanner speziell für die kardiovaskuläre Intervention vorgestellt wird.

Material und Methoden

MPI basiert auf der nichtlinearen Antwort von SPIONs auf veränderliche Magnetfelder (1). Für die Kodierung werden starke Magnetfeldgradienten in Form von feldfreien Punkten (FFP) oder feldfreien Linien (FFL) erzeugt, welche sehr schnell durch das Field-of-View

(FOV) geschoben werden. Durch die Ummagnetisierung der SPIONs beim Transit von FFP oder FFL kann ein Signal mit einer Empfangsspule induktiv gemessen werden, wodurch eine dreidimensionale Verteilung der SPIONs berechnet werden kann.

Für die Intervention ist oftmals eine reine Projektion durch das betroffene Gewebe ausreichend, was die Hardwareanforderungen an einen dedizierten MPI-Scanner drastisch verringert.

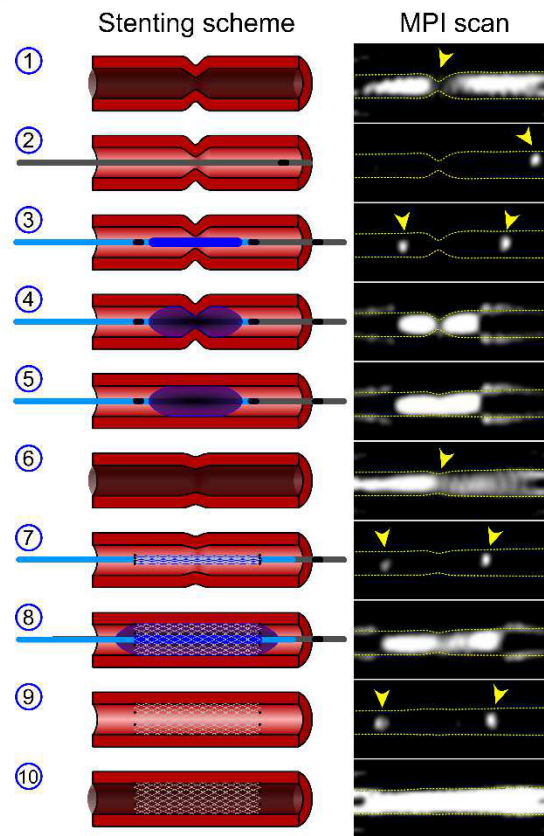


Fig. 1: Schematischer Ablauf einer MPI-geführten PTA mit anschließendem Setzen eines Stents in einem präklinischen MPI-Scanner.

In Fig. 2 ist ein erster Entwurf eines offenen MPI Scanners für die Intervention am Bein gezeigt. Das Design besteht aus zwei abnehmbaren und größtenteils offenen Elementen, was dem Personal einen uneingeschränkten Zugang zum Patienten erlaubt.

Ergebnisse

Durch die um 90° phasenverschobene Ansteuerung mit der Frequenz f_1 der gegenüberliegenden Spulen-paare (CH1 (blau) und CH2 (rot)), wird eine feldfreie Linie (FFL) im Zentrum beider Elemente erzeugt, welche in y-Richtung orientiert ist und entlang der Symmetrieachse (z-Achse) durch den Scanner läuft (Traveling Wave Prinzip) (4). Mit weiteren Spulenpaaren (grün), welche mit der Frequenz $f_2 \gg f_1$ angesteuert werden, kann die FFL entlang der x-Achse verschoben werden. Dadurch kann von dem Messobjekt eine Projektion (x-z-Ebene) aufgenommen und visualisiert werden. Die Akquisitionszeit für eine Projektion ist dabei direkt durch die Hauptfrequenz f_1 gegeben, wodurch sehr kurze Akquisitionszeiten erreicht werden können. Z.B. werden bei $f_1 = 1$ kHz bis zu 2000 Projektionen erreicht (4)(5).

Wie in Fig. 1 dargestellt, können MPI-sichtbare Instrumente mit MPI abgebildet werden.

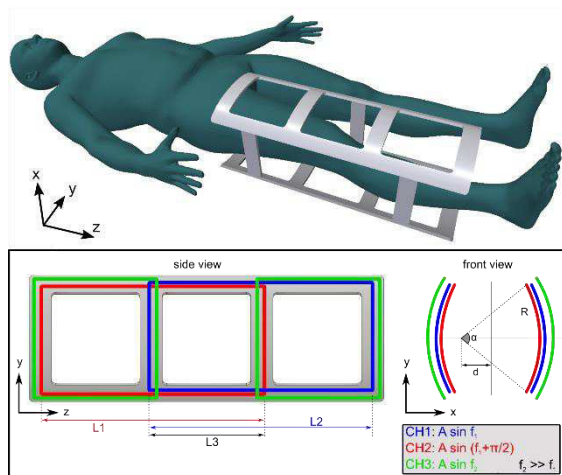


Fig. 2: Erste Designstudie eines dedizierten MPI-Scanners für die Intervention am Bein.

Diskussion

MPI ist eine Tracer-basierte bildgebende Methode und erlaubt eine hintergrundfreie Detektion des magnetischen Tracer-Materials. Die Kombination mit weiteren bildgebenden Methoden, wie MRT (6) oder CT (7) erlaubt MPI ähnlich zu PET oder SPECT eine hochsensitive Bildgebung mit zusätzlichen Hintergrundinformationen. Oftmals eine zusätzliche Hintergrundinformation nicht notwendig oder gar erwünscht, da durch eine Bolusgabe des Tracers die Gefäßstruktur bereits eindeutig sichtbar gemacht werden kann.

Schlussfolgerungen

Erste Simulationsstudien zeigen die Machbarkeit eines MPI-Scanners für die kardiovaskuläre Intervention am Menschen möglich ist. Dies eröffnet neue Wege in der strahlungsfreien Intervention.

Danksagungen

Diese Arbeit wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): VO 2288/1-1 und VO 2288/2-1.

Literaturverzeichnis

1. Gleich B, Weizenecker J. Tomographic Imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature*. 2005;435:1214-7.
2. Herz S, Vogel P, Dietrich P, Kampf T, Rückert MA, Kickuth R, Behr VC, Bley TA. Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(7):1100-5.
3. Herz S, Vogel P, Kampf T, Dietrich P, Veldhoen S, Rückert MA, Kickuth R, Behr VC, Bley TA. Magnetic Particle Imaging-Guided Stenting. *J Endovasc Ther*. 2019;in press.
4. Vogel P, Rückert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Magn Imaging*. 2014;33(2):400-7.
5. Vogel P, Rückert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. Superspeed Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Magn*. 2015;51(2):6501603.
6. Vogel P, Lothar S, Rückert MA, Kullmann WH, Jakob PM, Behr VC. MRI meets MPI: A bimodal MPI-MRI Tomograph. *IEEE Trans Med Imaging*. 2014;33(10):1954-9.
7. Vogel P, Markert J, Rückert MA, Herz S, Keßler B, Dremel K, Althoff D, Weber M, Buzug TM, Bley TA, Kullmann WH, Hanke R, Zabler S, Behr VC. MPI meets CT: first hybrid MPI-CT scanner. *Proc. on IWMPi #9 (NY,USA)*. 2019:ID119.

Bestimmung der Herzfunktion mittels Echtzeit-Bildgebung in nicht humanen Primaten

Amir Moussavi,^{1*} Kristin Kötz,¹ Susann Boretius^{1,2,3}

¹ Abteilung Funktionelle Bildgebung, Deutsches Primatenzentrum GmbH, Göttingen

² Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung eV, Standort Göttingen

³ Johann-Friedrich-Blumenbach Institut für Zoologie und Anthropologie, Göttingen

* amoussavi@dpz.eu.

Abstract: Cine MRI is currently the gold standard for assessing left ventricular function in the diagnostics of heart failure. In non-human primates, however, the necessary breath holding requires artificial ventilation which significantly prolongs the measurement time and induces additional risks for the animal. With the here proposed Real-Time MRI we could overcome these limitations and reduced the measurement time significantly. These benefits came at the cost of slightly lower image quality. Absolute values for ventricular function differed systematically between cine MRI and RT-MRI, but each method for itself was highly reproducible and group comparisons within each method will most likely reveal similar results.

Zusammenfassung: Heutiger Goldstandard in der Diagnostik der Herzfunktion ist Cine MRT. Das beim Menschen hierfür notwendige Atemanhalten wird bei Tierexperimenten mittels künstlicher Beatmung realisiert. Dies führt zu langen Messzeiten und kann mögliche Risiken für das Tier erhöhen. Mittels MR Echtzeit-Bildgebung konnten wir die Messzeit, bei freier Atmung der Tiere, deutlich reduzieren. Die erreichte Bildqualität war allerdings im Vergleich zur Cine MRT etwas geringer. Zudem unterschieden sich die absoluten Werte der ermittelten Herzfunktionsparameter systematisch, waren jedoch für die jeweilige Messung sehr stabil, so dass Gruppenvergleiche jeweils unter Verwendung einer der Methode vergleichbare Ergebnisse liefern sollten.

Motivation

Ein wichtiger Parameter für die Diagnose vieler Herzerkrankungen ist die Funktion des linken Ventrikels. Goldstandard zu dessen Analyse ist die EKG-getriggerte MRT (Cine MRT). Die hierfür benötigten aktiven Atemanhaltungen während der Messungen sind körperlich belastend und für Patienten mit Herz-Lungen-Erkrankungen nur schwer und bei Säuglingen und Tieren so gar nicht realisierbar. In letzteren Fällen greift man üblicherweise auf eine künstliche Beatmung unter Narkose zurück. Diese führt allerdings neben ihren Risiken auch zu einer deutlich verlängerten

Messzeit. Die in den letzten Jahren entwickelte MR Echtzeit-Bildgebung (RT-MRT) ist hier eine vielversprechende Technik, welche diese Limitierungen im Menschen überwinden kann^{1,2}. Allerdings wird im Tiermodell (z.B. in nicht humanen Primaten) im Vergleich zum Menschen eine deutlich höhere räumliche (diastolisches Volumen: Mensch 150 ml, Rhesusaffe: 13 ml) und zeitliche Auflösung (Herzschlagrate: Mensch 60 bpm, Rhesusaffe: 110 bpm) benötigt³. Ziel dieser Studie war es, ein Protokoll für die RT-MRT in nicht humane Primaten zur Bestimmung der Herzfunktion zu etablieren und mit den Ergebnissen der Cine MRT zu vergleichen.

Material und Methoden

7 gesunde Rhesusaffen (*macaca mulatta*; Alter: 8.9 ± 1.0 ; Gewicht 8.9 ± 2.4 kg) wurden für diese Studie in einem 3 Tesla MRT (Siemens Prisma) gemessen.

Für die Cine MRT wurde eine segmentierte FLASH Sequenz mit folgenden Akquisitionsparameter verwendet: TR = 32.45 ms, TE = 2.84 ms, Kippwinkel = 12°, Messfeld = 132×149 mm², räumliche Auflösung = $0.85 \times 0.85 \times 3$ mm³, 8 Segmente und 12 Schichten (von Spitze zur Basis). Die Daten wurde in künstlicher expiratorischer Atemanhalt (Dauer ca. 30 Sekunden) aufgenommen. Die gesamte Messzeit betrug ca. 45 Minuten.

Die RT-MRT wurde mit einer HF-gespoilten radialen FLASH Sequenz durchgeführt: 13 Speichen pro Bild, TR = 2.89 ms, TE = 1.92 ms, Kippwinkel = 8°, FOV = 128×128 mm², räumliche Auflösung = $0.9 \times 0.9 \times 3$ mm³, zeitliche Auflösung = 37 ms, 210 Wiederholungen und 12 konsekutiv aufgenommene Schichten (Von Spitze zur Basis). Die Messzeit betrug 1 Minute und 37 Sekunden. Diese Messungen wurden unter freier Atmung und ohne EKG-Trigger aufgenommen.

Zur Bestimmung der jeweiligen Atem- und Herzphase der kontinuierlich aufgenommenen Echtzeit-Daten wurde das Signal über die Zeit in einer Region an der Grenze zwischen Lunge und Leber (Atmung) und im linken Ventrikel ausgewertet (Abb.1). Das enddiastolische Volume (EDV), das endsystolische Volume

sowie das Schlagvolumen (SV) und die Ejektionsfraktion (EF) wurden mit Hilfe der Software Segment (Medviso, Schweden) bestimmt.

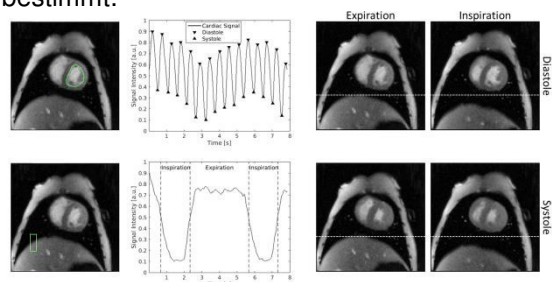


Abb. 1: Die Kardiorespiratorische Phase jedes Echtzeit-Bildes wurde mittels des Signal-Zeit-Verlaufs im linken Ventrikel und am Übergang zwischen Leber und Lunge ermittelt.

Ergebnisse

Die mittels Cine MRT und RT-MRT erzielte Bildqualität ist exemplarisch für 3 Schichten, jeweils in der diastolischen Phase, in Abb. 2 zu sehen. Die verringerte Bildschärfe und der reduzierte Bildkontrast der RT-MRT sind anhand der Papillarmuskeln (weiße Pfeile) besonders deutlich zu erkennen.

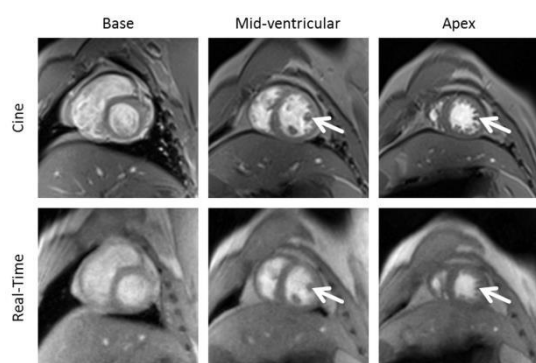


Abb. 2: Vergleich der Bildqualität zwischen Cine MRT und Echtzeit-Bildgebung. Weiße Pfeile verdeutlichen die verringerte Bildschärfe im Bereich der Papillarmuskeln.

Tab. 1 fasst die ermittelten Parameter der Herzfunktion für Cine MRT und RT-MRT zusammen. Im Vergleich zur Cine MRT war das mittels RT-MRT bestimmte EDV, ESV und SV jeweils um ca. 25% niedriger. Die resultierenden EFs waren dagegen nicht signifikant unterschiedlich.

Parameter	Cine MRT	RT-MRT
EDV (mL)	12.4 ± 3.9	9.1 ± 2.8
ESV (mL)	6.1 ± 2.3	4.7 ± 1.5
SV (mL)	6.3 ± 1.8	4.4 ± 1.7
EF (%)	51.2 ± 6.3	48.6 ± 7.6

Die hohe zeitliche Auflösung der RT-MRT ermöglichte zudem die Analyse der

Herzfunktion für verschiedene respiratorische Phasen. Abb. 3 zeigt die Variation der Herzfunktion über verschiedene Herzschläge in einer mittventrikulären Schicht.

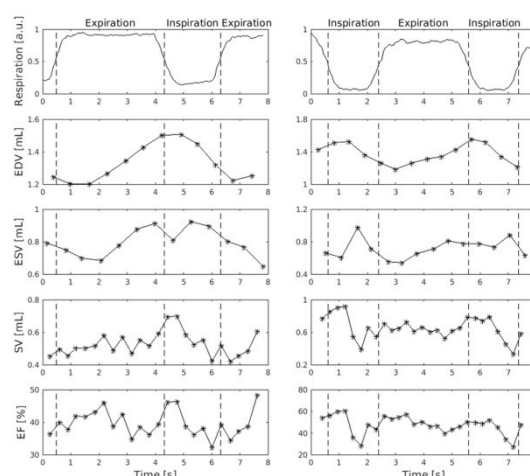


Abb. 3: Verlauf der Herzfunktion in einer mittventrikulären Schicht für verschiedene kardiorespiratorische Phasen in zwei Tieren.

Die expiratorisch ermittelten Volumina (EDV/ESV/SV: 9.1/4.7/4.5 ml) waren signifikant niedriger als die der Inspiration (EDV/ESV/SV: 10.2/5.2/5.0 ml) was im Gegensatz zu Ergebnissen bei gesunden Menschen steht. Grund war vermutlich die künstliche Beatmung der Tiere.

Diskussion

Die RT-MRT ermöglichte eine deutliche Reduktion der Messzeit (ca. 20-fache Beschleunigung im Vergleich zur Cine MRT). Zudem kann auf die Atemanhalte-Phasen und künstliche Beatmung verzichtet werden. Nachteile der Echtzeit-Bildgebung sind die verringerte Bildqualität und die systematische Unterschätzung der ventrikulären Volumina. Wiederholungsmessungen zeigten jedoch eine vergleichbar hohe Reproduzierbarkeit der Messwerte bei beiden Verfahren.

Literaturverzeichnis

1. Voit et al., Real-time cardiovascular magnetic resonance at 1.5 T using balanced SSFP and 40 ms resolution. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2013 15:79.
2. Aandal. et al., Evaluation of left ventricular ejection fraction using through-time radial GRAPPA. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014 16:79.
3. Sampath et al., Characterization of Regional Left Ventricular Function in Nonhuman Primates Using Magnetic Resonance Imaging Biomarkers: A Test-Retest Repeatability and Inter-Subject Variability Study. PloS one, 2015 10(5).

Interindividueller, inter-scanner crossover Vergleich der Quantifizierungsergebnisse kommerzieller Softwarelösungen für die 4D Fluss MRT

A Nowak^{1*}, N Kirschke¹, MM Sieren¹, P Ulloa^{1,2}, J Graessner³, H Kooijman-Kurfürst⁴, J Barkhausen¹, A Frydrychowicz¹, TH Oechtering¹

¹ Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

² Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Germany

³ Siemens Healthcare GmbH, Hamburg, Deutschland.

⁴ Philips GmbH, Hamburg, Deutschland

* andre.nowak@student.uni-luebeck.de

Abstract

Various scanners and software solutions are available for 4D flow MRI examinations. It should be investigated whether different MRI scanners and software provide comparable results. For this purpose, a carefully coordinated 4D flow sequence was acquired from eight healthy volunteers using two MRI scanners from different manufacturers. The quantitative results were compared between the scanners and between the software solutions. In both cases, clinically acceptable deviations were detected. Surprisingly, the choice of the scanner had less influence on the results than the choice of the evaluation program.

Zusammenfassung

Für 4D Fluss MRT-Untersuchungen stehen verschiedene Scanner und Softwarelösungen zur Verfügung. Es sollte untersucht werden, ob unterschiedliche MRT-Scanner und Software vergleichbare Ergebnisse liefern. Hierzu wurde bei acht gesunden Probanden an zwei MRT-Scannern verschiedener Hersteller eine sorgfältig aufeinander abgestimmte 4D Fluss-Sequenz akquiriert. Die quantitativen Ergebnisse wurden zwischen den Scannern sowie zwischen den Softwarelösungen verglichen. In beiden Fällen wurden klinisch akzeptable Abweichungen detektiert. Dabei hatte überraschenderweise die Wahl des Scanners einen geringeren Einfluss auf die Ergebnisse, als die Wahl des Auswertungsprogrammes.

Motivation

Die 4D Fluss MRT Bildgebung bietet eine Vielzahl an Möglichkeiten im wissenschaftlichen und präklinischen Kontext.¹ Zur Auswertung dieses zunehmend eingesetzten Messverfahrens bieten verschiedene Hersteller ihre Softwarelösungen an. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist Grundvoraussetzung für die weitere Verbreitung und Akzeptanz der Methode.

Daher war es das Ziel, quantitative Ergebnisse dreier kommerziell erhältlicher Programme an Probandendaten zweier Scanner unterschiedlicher Anbieter zu vergleichen.

Material und Methoden

Acht gesunde Probanden (27±3 Jahre) wurden jeweils an zwei 3T MRT (Ingenia, Philips; Skyra, Siemens) mit einer 4D Fluss-Sequenz mit vergleichbaren Einstellungen und Untersuchungsdauer entsprechend den Empfehlungen des Consensus Papers von Dyverfeldt und Kollegen¹ untersucht (retrospektive EKG-Triggerung, Atemgating, 24 Herzphasen, Venc 200cm/s, GRAPPA / SENSE Beschleunigungsfaktor 2,1, Messzeit: 12–24 min). Die Messungen erfolgten in zufälliger Reihenfolge im Abstand von 15±8 Wochen. Pro Messung wurden 6 Konturen an definierten Stellen der thorakalen Aorta mit GTFlow (Gyrotools; „S1“), cvi42 (Circle CVI; „S2“) und Caas (Pie Medical Imaging; „S3“) orthogonal zum Gefäßverlauf platziert. Acht quantitative Parameter, u.a. Schlagvolumen (SV), maximaler Fluss (Q) und maximale Geschwindigkeit (V), wurden erhoben. Statistische Auswertung mit t-test und Bland-Altman-Analyse (BA: $\bar{X} \pm 1,96 \cdot SD$), mittlere Abweichung $\bar{X}$ in%.

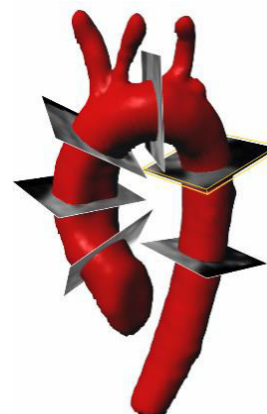


Fig. 1: Positionen der Konturen entlang der Aorta

Ergebnisse

In den resultierenden 96 Konturen war die mittlere Abweichung für Schlagvolumen und maximalen Fluss zwischen S1 und S3 am geringsten (Tab. 1). Bei der maximalen Geschwindigkeit hingegen wurden große Abweichungen bis 21% mit hoher Streubreite bis 42% beobachtet (S1-S3, Tab. 1). Die mittleren Abweichungen zwischen S1, S2 und S3 unterschieden sich nicht zwischen Philips- und Siemens-Daten ($p>0,05$). Der relative Fehler zwischen den Messungen an zwei Geräten (Tab. 2) war tendenziell geringer als der Fehler zwischen unterschiedlichen Softwarelösungen bei Auswertung ein und derselben Messung.

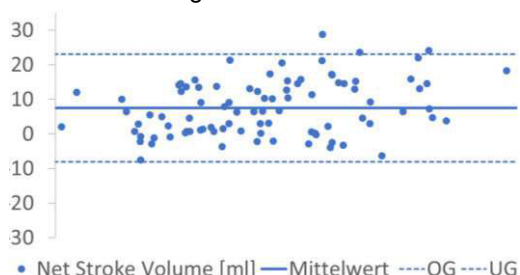


Fig. 2 Bland Altman Plot Vergleich S1 – S2

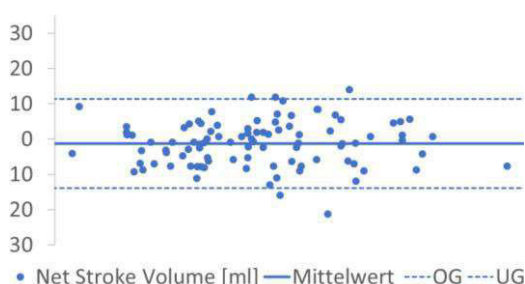


Fig. 3 Bland Altman Plot Vergleich S1 – S3

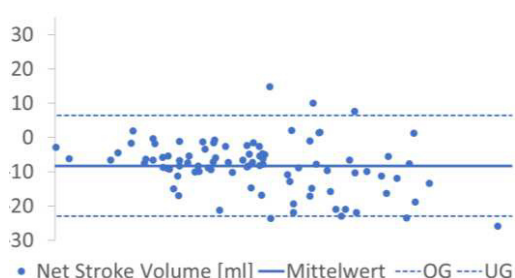


Fig. 4 Bland Altman Plot Vergleich S2 – S3

Diskussion

Mittlere Abweichungen von 1-12% für Schlagvolumen und max. Fluss bei Auswertung der gleichen Datensätze mit drei unterschiedlichen Programmen erscheinen klinisch grenzwertig akzeptabel², wobei sich S1 und S3 am meisten ähnelten. S2 scheint das Schlagvolumen und die max. Geschwindigkeit im Vergleich zu S1 und S2 systematisch zu unterschätzen. Die hohen Abweichungen bei der max. Flussgeschwindigkeit können durch Abweichungen bei der Konturpositionierung und dadurch bedingter Interpolation durch die Software oder unterschiedliche räumliche Glättungsverfahren bedingt sein. Zudem ist dieser Parameter sehr rauschanfällig, so dass schon eine gering veränderte Konturpositionierung zu anderen Ergebnissen führen kann. Ermutigend ist die gute Übereinstimmung zwischen den zwei Messungen an unterschiedlichen Scannern zu verschiedenen Zeitpunkten. Zu dem ohnehin geringen Messfehler kommen die physiologischen Schwankungen bei den Probanden hinzu. Der absolute Fehler sollte noch niedriger liegen.

Schlussfolgerungen

Die Auswertung der erhobenen Flussdaten zeigt, dass die Programme und Scanner der verschiedenen Hersteller ähnliche Ergebnisse liefern. Hervorzuheben ist dabei, dass nach sorgfältiger Anpassung der Sequenzen die Auswahl des Scanners einen geringeren Unterschied auf die erhaltenen Ergebnisse hat, als die Wahl des Auswertungsprogrammes. Für künftige Studien können folglich beide Scanner verwendet werden, sofern diese mit demselben Programm ausgewertet werden.

Literaturverzeichnis

1. Dyverfeldt P et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson 2015; 17: 72. doi:10.1186/s12968-015-0174-5
2. Lotz J et al. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. Radiographics. 2002 May-Jun;22(3):651-71.

	S1 – S2		S1 – S3		S2 – S3	
	abs. Fehler	rel. Fehler	abs. Fehler	rel. Fehler	abs. Fehler	rel. Fehler
Net Stroke Volume [ml]	8 ± 8	9 ± 9%	-2 ± 6	-2 ± 8%	-8 ± 7	-12 ± 9%
Peak Flow [ml/s]	34 ± 30	8 ± 7%	4 ± 28	1 ± 8%	-29 ± 36	-8 ± 11%
max. Velocity [cm/s]	-9 ± 32	-19 ± 40%	-10 ± 31	-21 ± 42%	3 ± 15	2 ± 12%
Area at peak flow [mm²]	-2 ± 229	0 ± 28%	-44 ± 152	-10 ± 29%	-43 ± 216	-12 ± 25%

Tab. 1 Softwarevergleich. Mittelwert ± Standardabweichung für absoluten (abs.) und relativen (rel.) Fehler

	S1		S2		S3	
	abs. Fehler	rel. Fehler	abs. Fehler	rel. Fehler	abs. Fehler	rel. Fehler
Net Stroke Volume [ml]	0 ± 15	-4 ± 18%	3 ± 16	-2 ± 21%	0 ± 17	-9 ± 67%
Peak Flow [ml/s]	16 ± 54	1 ± 14%	26 ± 61	2 ± 18%	14 ± 62	0 ± 18%
max. Velocity [cm/s]	9 ± 16	7 ± 15%	9 ± 29	2 ± 32%	7 ± 22	4 ± 19%
Area at peak flow [mm²]	-17 ± 126	-5 ± 23%	28 ± 249	-4 ± 30%	-4 ± 6	-3 ± 17%

Tab. 2 Scannervergleich. Mittelwert ± Standardabweichung für absoluten (abs.) und relativen (rel.) Fehler.

Validation of accelerated 4D-flow MRI: SENSE vs. compressed SENSE (preliminary results)

Patricia Ulloa,^{1,2} Alexander Reiber,¹ Luisa Quest,¹ Nicolas Kirschke,¹ Malte Sieren,¹ Andreas M. Stroth,¹ Hendrik Kooijman-Kurfürst,³ Joerg Barkhausen,¹ Alex Frydrychowicz¹ and Thekla H. Oechtering¹

¹ Department of Radiology and Nuclear Medicine, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Germany

² Institute of Medical Engineering, University of Lübeck, Lübeck, Germany

³ Philips GmbH, Hamburg, Deutschland

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: Compressed sensing techniques such as Compressed-SENSE may significantly reduce scan time, making 4D-flow compatible with clinical routine. However, as there is no reference standard, a comparison to validate technique is required. Here, two accelerated imaging approaches are being compared: SENSE and CS-SENSE 4D-flow MRI. The results revealed good agreement between these techniques regarding net flow. However, results of average and peak velocity were not conclusive. Additional research is needed to further analyze the differences between these two acquisitions.

Zusammenfassung: Compressed Sensing Techniken haben das Potential, Messungen zu verkürzen und gerade die 4D-Fluss-MRT für die klinische Routine nutzbar zu machen. Die Einführung der 4D-Fluss-MRT in die Routine erfordert eine Validierung; wenn kein Goldstandard existiert, sollte mit bestehenden Techniken verglichen werden. Daher wurde die CS-SENSE 4D-Fluss-Sequenz mit der etablierten SENSE-bechleunigten Sequenz verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung des Nettofluss. Die durchschnittliche und maximale Geschwindigkeit zeigten jedoch uneinheitliche Ergebnisse. Weitere Analysen sind notwendig, um die Weichungen der Methoden besser zu charakterisieren.

Motivation

It has been shown that 4D-flow MRI provides ways for the quantification of vascular and intravascular pathophysiological conditions (1). By using 3-directional velocity encoding, 4D-flow measurements allow visualization and analysis of complex flow dynamics over a cardiac cycle, rendering the detection of, e.g., valvular lesions possible (2). However, those acquisitions can be time-consuming restricting their applicability in the clinical environment.

Several MRI techniques have been developed to accelerate the acquisition time while virtually

preserving image quality (3). Parallel imaging techniques such as Sensitivity Encoding (SENSE) have long been available. More recently, compressed sensing (CS) techniques, in which an image can be reconstructed from several under-sampled data points (in k-space), has become more widely available. Combining these techniques, acceleration factors higher than the achievable by using SENSE or CS imaging alone can be achieved. The combination of both methods is referred to as CS-SENSE. However, validation of those techniques is required before introducing them into the clinical routine. Since there is no reference standard to validate 4D-flow MRI against, this preliminary study aimed at comparing CS-SENSE accelerated 4D-flow MRI with an established SENSE 4D-flow approach on a 3T Philips Ingenia Omega MR system.

Material und Methoden

Six 4D-flow datasets were obtained in 5 healthy volunteers (4 female; 24.6±1.34 y) at 3T (Ingenia, Philips) with a 20-channel body surface coil. Written informed consent was obtained before the scan. MRI acquisition parameters are the same for both measurements and are shown in Table 1.

Table 1: MRI acquisition parameters

Parameter	Value
Field of view (FOV)	280 x 280 x 64 mm ³
Acq. voxel	2.5 x 2.5 x 2.5 mm ³
Recon. voxel	1.94 x 1.94 x 2 mm ³
Matrix	112 x 112 (Rec. 144)
TE/TR	1.58/3.6 (CS TR: 3.3) ms
Flip angle	4°
PC velocity	180 cm/s
Gating window	10 mm

Both measurements were performed using retrospective ECG-gated 4D phase contrast sequence with adaptive respiratory gating. The number of reconstructed heart phases was respect to the effective TR and the average

heart rate of each volunteer, varying between 20 and 25. The SENSE acquisition had reduction along the phase encoding direction of a factor of 4 and the CS-SENSE had an additional acceleration factor of 2.1. The duration of the scans was 13.3 ± 5.4 and 8.5 ± 2.4 minutes, for SENSE and CS-SENSE, respectively.

Images were analyzed using GT-Flow (Gyrotools LLC, Switzerland) in seven contours (two ascending aorta, arch, and four descending aorta). The parameters analyzed were net flow, velocity average and peak velocity.

Results

Figure 1 shows Bland-Altman plots: A) stroke volume and B) peak velocity. The SENSE and CS-SENSE show a strong positive correlation in the estimation of stroke volume ($R^2=0.9$); however, this parameter is underestimated by 5.6 ml in CS-SENSE (29.2% of the measurements).

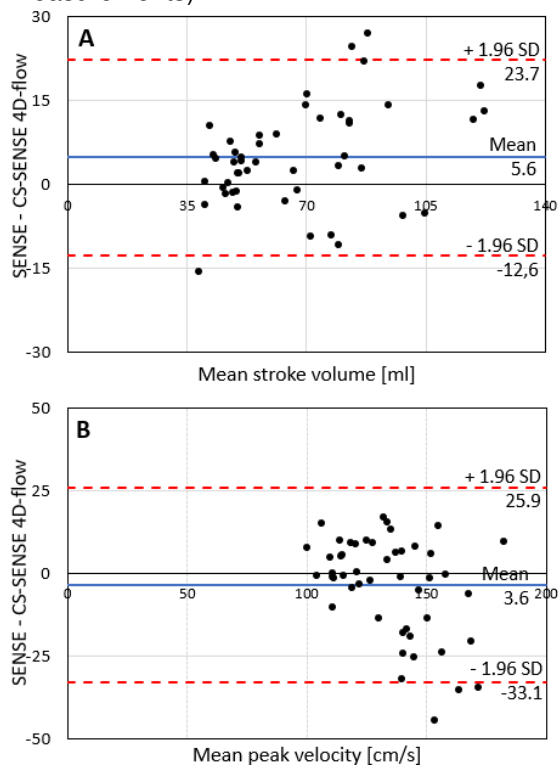


Fig. 1: Bland-Altman plots of the difference between SENSE and CS-SENSE 4D flow in A) mean stroke volume and B) mean peak velocity. Dashed lines mark the limit of agreement.

The peak velocity in CS-SENSE is underestimated in 52.1% of the measurements, showing a low correlation between measurements ($R^2=0.41$). In both acquisitions, the relative error is small; however, it has a high standard deviation ($7 \pm 13\%$ and $-3 \pm 11\%$, for SENSE and CS-SENSE, respectively). Figure 2 shows the net flow in 3 contours in a single volunteer. Wilcoxon rank-sum shows no

significant difference between the SENSE and the CS acquisitions ($p>0.05$) in net flow estimations.

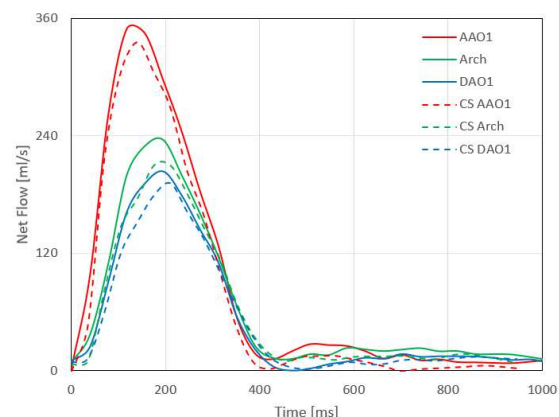


Fig. 1: Net flow vs. time plot from one volunteer.

Discussion and Conclusion

The comparison between a SENSE and a CS-SENSE accelerated 4D-flow MRI sequence revealed that stroke volume and peak velocity showed a consistent underestimation by CS; however, due to the high standard deviation the results are not conclusive. Additionally, a slight net flow underestimation was observed; nonetheless, this difference revealed no statistical significance.

This comparison is a fundamental step to introducing 4D-flow MRI in clinical routine. The results provided here are promising. Yet, more research is needed to assess the equivalence between these two techniques.

Acknowledgements

We acknowledge the Juniorförderung (J31-2018) by the University of Lübeck.

References

1. Dyverfeldt, P, Bissell, M, Barker, AJ, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17: 72–90.
2. Bock J, Töger J, Bidhult S, et al. Validation and reproducibility of cardiovascular 4D-flow MRI from two vendors using 2×2 parallel imaging acceleration in pulsatile flow phantom and in vivo with and without respiratory gating. *Acta Radiol.* 2019; 60:327–337.
3. Tsao J, Kozerke S. MRI temporal acceleration techniques. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36:543–60.

Ateminduzierte B_0 Inhomogenitäten in Echtzeit Phasenkontrast MRT des zervikalen Liquor Cerebrospinalis.

Kristina Sonnabend (geb. Peters),^{1*} Kilian Weiss,^{1,2} David Maintz¹ und Daniel Giese¹

¹ Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und

Uniklinik Köln, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Köln, Deutschland.

² Philips GmbH, Hamburg, Deutschland

* Kristina.Sonnabend@uk-koeln.de

Abstract: Respiration induced susceptibility changes cause temporal variations of the main magnetic field B_0 along the spinal cord. These variations are typically not compensated for in velocity quantifications using phase-contrast magnetic resonance imaging. In this study the errors caused by respiration-induced B_0 variations in real-time phase-contrast echo planar imaging of cervical cerebrospinal fluid velocity measurements were analyzed and the effect for various sequence parameters was evaluated using numerical simulations.

Zusammenfassung: Durch die Atmung hervorgerufene Suszeptibilitätsänderungen erzeugen dynamische Variationen des Hauptmagnetfeldes B_0 entlang des Spinalkanals. Diese werden üblicherweise in Geschwindigkeitsmessungen mittels Phasenkontrast MRT nicht korrigiert. Das Ziel dieser Arbeit war es den Effekt der ateminduzierten B_0 Änderung auf die Aufnahme von Echtzeit Phasenkontrast Echoplanar MRT des zervikalen Liquor Cerebrospinalis zu quantifizieren. In numerischen Simulationen wurden die Auswirkungen verschiedener Aufnahmeparameter auf diesen Effekt analysiert.

Motivation

Die physiologischen Funktionen des Liquor Cerebrospinalis und die Verbindung der Liquorhydrodynamik zum kardiovaskulären Kreislauf sowie der Atmung bilden ein komplexes System, das bis heute unzureichend erforscht ist. Es ist bekannt, dass der pulsatile Fluss des Liquors vom kardialen Zyklus herbeigeführt wird (1). Außerdem konnte durch verschiedene Echtzeit MRT Techniken, wie Magnitudenintensitätsvariation (2) und Phasenkontrast in Kombination mit Echoplanar-Imaging (PCEPI) (3,4) oder radialer Akquisition (5,6), ein Einfluss der Atmung auf den Liquorfluss an verschiedenen Positionen im Hirn und entlang des Spinalkanals gezeigt werden.

Aufgrund von Suszeptibilitätsänderungen, die durch die Atmung erzeugt werden, kommt es zu Änderungen des Magnetfeldes B_0 , was verschiedene Artefakte hervorrufen kann. Beson-

ders entlang des Spinalkanals führen heterogenes Gewebe und dynamischen Suszeptibilitätsänderungen zu lokalen B_0 Änderungen (7). Die durch die Atmung erzeugte Verschiebung der abdominalen Organe, insbesondere Leber, sowie die lokale Variation der (paramagnetischen) Sauerstoffkonzentration in der Lunge haben entlang des Spinalkanals dynamische B_0 Änderungen von bis zu 70 Hz bei 3 Tesla zur Folge (8-10). Diese Effekte wurden bisher bei Phasenkontrast MRT (PCMRI) ignoriert. In der PCMRI werden Geschwindigkeiten auf die Phase des komplexen Signals kodiert. Hintergrundphasen werden durch die Subtraktion eines beispielsweise geschwindigkeitskodierten und geschwindigkeitskompensierten Signals berechnet. Da diese beiden Signale jedoch nur mit einem zeitlichen Versatz (Δt) akquiriert werden können, werden B_0 Änderungen während Δt nicht korrigiert. Unsere Hypothese lautet daher, dass in Echtzeit single-shot PCEPI Aufnahmen dieser Effekt zu einer dynamischen Variation der Hintergrundphase führt, welcher fälschlicherweise als ateminduzierte Geschwindigkeitsänderungen des Liquorflusses interpretiert werden kann.

In dieser Arbeit werden die Effekte von dynamischen B_0 Änderungen durch die Atmung auf PCEPI Geschwindigkeitsmessungen des zervikalen Liquors quantifiziert. B_0 Karten und PCEPI Messungen werden in Echtzeit akquiriert und bezüglich der ateminduzierten Hintergrundphase verglichen. Weiterhin wird in Simulationen der Einfluss der Echozeit, Δt und der Atemtiefe analysiert.

Material und Methoden

In 10 gesunden Probanden wurden an einem 3 Tesla System (Ingenia, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) Daten akquiriert. Es wurden transversale Schichten an drei verschiedenen Positionen entlang des Spinalkanals aufgenommen, jeweils zwischen den Wirbeln C2/C3, C6/C7 und T3/T4. Atmung und Elektrokardiogramm wurden dabei mittels Atemgurt und Elektrokardiographen aufgezeichnet. Zwei verschiedene Sequenzen wurden nacheinander, separat akquiriert: eine

Echtzeit PCEPI und eine Echtzeit B_0 Messung. Beide wurden jeweils während normaler und tiefer Atmung wiederholt. Die Akquisitionszeit betrug 60 s, sodass mehrere Atemzyklen abgebildet werden konnten. Die Bildverarbeitung und Auswertung wurde mittels eigens entwickelter Algorithmen in MATLAB durchgeführt (MATLAB 2018a, The MathWorks, Inc., Natick, MA).

PCEPI: Es wurden transversale, zeitaufgelöste Aufnahmen mit einer single-shot EPI Sequenz mit folgenden Parameter akquiriert: $TE_{PC}/TR = 10\text{-}11/25\text{-}27$ ms, Echoabstand = 0.67 ms, Flipwinkel = 20° , paralleler Bildgebungsfaktor (SENSE) = 2, Partial-Fourier-Faktor = 0.76, räumliche Auflösung = 2.5×2.5 mm², Schichtdicke = 8 mm, Matrixgröße = 100×100 , kodierte Geschwindigkeit (VENC) = 15 cm/s.

Die Phasenkontrastsegmente wurden asymmetrisch geschwindigkeitskodiert, d.h. es wurde wiederholend ein geschwindigkeitskompensiertes und ein geschwindigkeitskodiertes Bild direkt hintereinander akquiriert. Der zeitliche Abstand der beiden Aufnahme wird Δt genannt. Anschließend wurde eine Phasensubtraktion durchgeführt, sodass die zeitliche Auflösung der resultierenden dynamischen Phasenkontrastaufnahmen 50-54 ms betrug.

B_0 -Karten: Es wurden zeitaufgelöste, transversale, geschwindigkeitskompensierte Echtzeit-Dualgradientenecho Daten mit folgenden Parametern akquiriert: $TE_1/TE_2/TR = 1.45/2.69/3.78$ ms, Flipwinkel = 20° , Compressed Sensing Faktor = 4, räumliche Auflösung = 4×4 mm², Schichtdicke = 8 mm, Matrixgröße = 65×65 , zeitliche Auflösung = 50 ms. Anhand dieser Dualecho-Aufnahme wurden B_0 -Karten berechnet.

Für die Auswertung wurden Phasenkurven aus den zeitaufgelösten B_0 -Karten φ_{B_0} sowie den flusskompensierten PCEPI φ_{komp} und dem Phasensubtraktionsbild der PCEPI Aufnahme φ_{diff} extrahiert. Dazu wurden die gemessenen Geschwindigkeiten für jeden Zeitpunkt innerhalb einer ROI, welche den Liquorraum umschließt, gemittelt. Anhand dieser Phasenkurven wurden die Amplitude der Hintergrundphase $\Delta\varphi$ (Differenz zwischen Maximum und Minimum) und der zeitliche Versatz zwischen maximaler Inspiration und maximaler Hintergrundphase $\Delta\theta$ über alle Atemzyklen gemittelt und auf die mittlere Atemperiodendauer normiert. Aufgrund der Periodizität der Atmung wurden die Phasenshifts zwischen -20 und 80% definiert.

Um den Effekt von TE und Δt zu ermitteln wurden die Phasenamplituden aus φ_{B_0} verwendet, um die Amplituden sinusoidaler Atemkurven zu normieren. φ_{diff} Phasenkurven wurden hieraus für die Intervalle $TE = 1\text{-}15$ ms und $\Delta t =$

20-6000 ms simuliert. Dabei wurde $\Delta\theta = 0\%$ für alle Kurven angenommen.

Ergebnisse

Die resultierenden Phasenkurven sind in Fig. 1 beispielhaft für einen Probanden während tiefer Atmung an der Position C6/C7 dargestellt. Der zeitliche Verlauf der Phasenkurven und des Atemsignals für φ_{B_0} und φ_{komp} ist gleichförmig, wobei ein zeitlicher Versatz der beiden Kurven erkennbar ist. Die überlagerten hochfrequenten Änderungen in φ_{diff} entsprechen dem kardialen Zyklus.

Proband 1, Position C6/C7

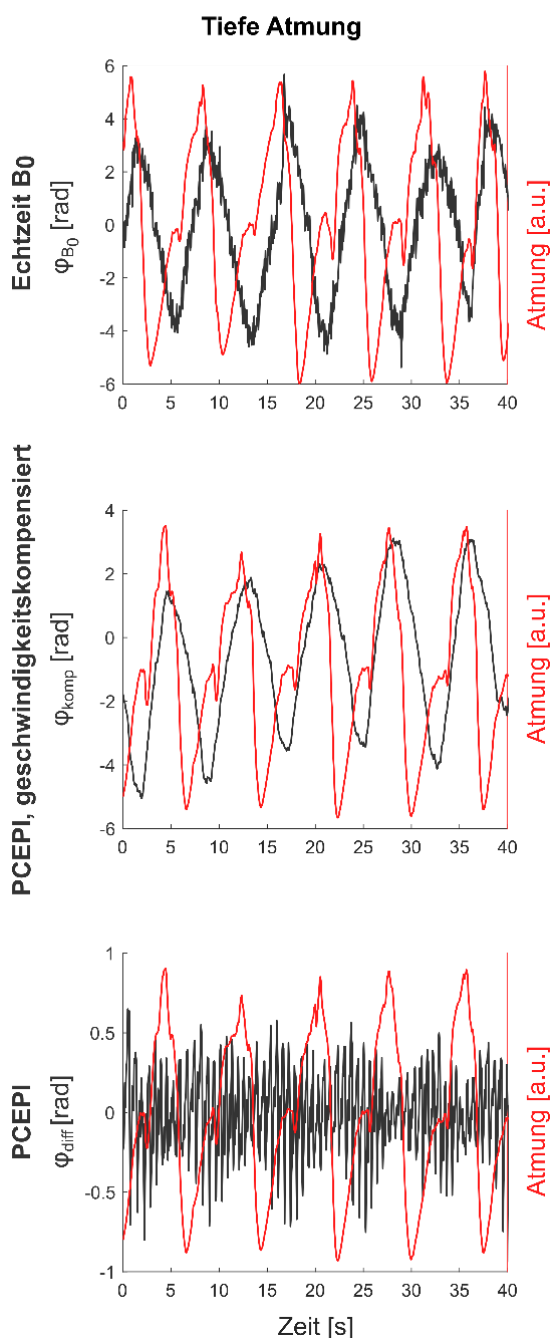


Fig. 1 Phasenkurven (schwarz) und Atemsignal (rot) an Position C6/C7 während tiefer Atmung in Proband 1.

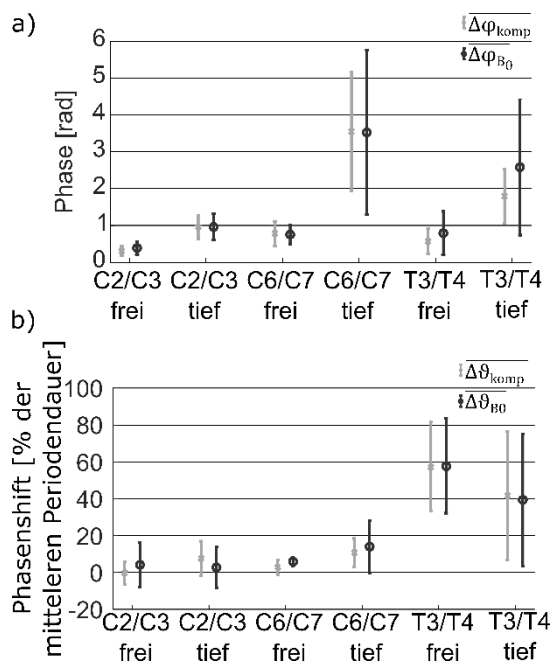


Fig. 2 Mittlere Phasenamplituden (a) und Phasenshifts relativ zur mittleren Periodenlänge der Atmung (b) für φ_{komp} (grau) und φ_{B_0} (schwarz) gemittelt über alle Probanden. Die x-Achse zeigt drei verschiedene Positionen sowie jeweils freie und tiefe Atmung.

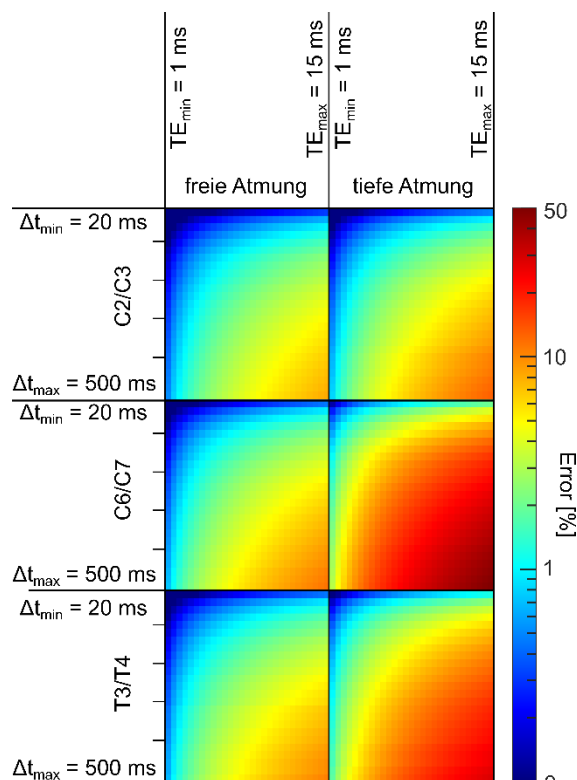


Fig. 3 Simulation der Hintergrundphase durch ateminduzierte B_0 Änderungen für $TE = 1-15$ ms und $\Delta t = 20-500$ ms gemittelt über alle Probanden. Eine logarithmische Skala wurde für eine bessere Visualisierung verwendet.

Die mittleren Phasenamplituden $\Delta\varphi_{B_0}$ und $\Delta\varphi_{komp}$ während freier und tiefer Atmung sind gemittelt über alle Probanden für alle drei Positionen in Fig. 2a dargestellt. Mit der Ausnahme einer Schicht in einem Probanden zeigen alle Daten eine größere Phasenamplitude in tiefer Atmung als in freier Atmung. Die größte Phasenamplitude wurde in der Schicht C6/C7 gemessen.

Die Ergebnisse der Simulation der Hintergrundphase durch ateminduzierte B_0 Änderungen in PCEPI Aufnahmen abhängig von TE und Δt sind in Fig. 3 dargestellt. Die verschiedenen Positionen und Atemtiefen sind dabei gemittelt über alle Probanden aufgetragen. Für lange TE und Δt kann der Fehler in einzelnen Probanden mehr als 13 rad in tiefer Atmung betragen (entspricht ca. 413% des verwendeten VENC) (11).

Für die in dieser Arbeit verwendeten Akquisitionsparameter beträgt der mittlere Fehler über alle Probanden und Positionen 0.4 % des verwendeten VENCs während freier Atmung und 1.1 % während tiefer Atmung. Bei gleichen TE aber $\Delta t = 1$ s, zeigen die Simulationen Fehler von 13.2 % in freier Atmung und 41.0 % in tiefer Atmung.

Diskussion

Ateminduzierte B_0 Änderungen, die zu Hintergrundphasen in PCEPI Messungen des zervikalen Liquors führen, sowie der Einfluss dieser auf PCEPI Geschwindigkeitsmessungen wurden quantifiziert.

Ein Anstieg der Hintergrundphase von der Position C2/C3 zu C6/C7 und eine Abnahme von Position C6/C7 zu T3/T4 ist erkennbar. Dies bestätigt frühere Studien, welche die Ursache des Effekts in der geometrischen Variation an der kranialen Grenze der Lunge sehen (12).

Der quantitative Vergleich der Hintergrundphase in beiden Aufnahmetechniken (φ_{B_0} und φ_{komp}) zeigt eine gute Übereinstimmung in Amplitude und Phasenshift sowie erwartungsgemäß eine höhere Phasenamplitude während tiefer Atmung. Die relativ hohe Standardabweichung zwischen den Probanden kann für beide Parameter den verschiedenen Anatomien und Atemphysiologien, wie Atemtiefe und -frequenz, zugeschrieben werden. In den meisten Probanden konnte ein Phasenshift von über 50 % in der Position T3/T4 festgestellt werden, was sich als „Vorzeichenwechsel“ zwischen Phasenkurve und Atemsignal erkennen lässt. Dies bestätigt ebenfalls vorangegangene Studien, in denen B_0 -Karten während angehaltenen Atems in maximaler Inspiration und maximaler Expiration aufgenommen und subtrahiert wurden. Damit konnte in Schichten kranial zum Wirbel

T2 positive Unterschiede und kaudal zum Wirbel T2 negative Unterschiede gefunden werden (9).

In Geschwindigkeitsmessungen durch PCEPI Akquisitionen ist die ateminduzierte dynamische Hintergrundphase von der Atemtiefe, TE und Δt abhängig. Die Simulationen zeigen sowohl eine starke Variation zwischen den Probanden als auch einen Anstieg mit größerem TE. Mit steigendem Δt zeigt sich zunächst ein Anstieg gefolgt von einer Abnahme der Hintergrundphase, entsprechend der Frequenz der Atmung. Wenn die flusskompensierte und die flusskodierte Aufnahme mit größerem zeitlichem Abstand aufgenommen werden, befinden sich diese in stark unterschiedlichen Atempositionen, woraus ein sehr großer Unterschied der jeweiligen Hintergrundphasen folgt. Bei mehr als einer halben Atemperiodenlänge Abstand nähern sich die Atemzustände jedoch wieder an und der Unterschied der Hintergrundphasen wird wieder geringer. Dies stellt jedoch keine realistischen Parameter dar und wurde lediglich zur Verdeutlichung simuliert (siehe (11), Supporting Information Figure S2). Aufgrund von physiologischen Unregelmäßigkeiten der Atmung kann dieser Effekt jedoch nicht zur Korrektur verwendet werden. Stattdessen sollten die Akquisitionsparameter TE und Δt möglichst kurz gewählt werden, um den Effekt der ateminduzierten Hintergrundphase zu minimieren.

In der PCMRI Aufnahme skaliert die Hintergrundphase mit dem verwendeten VENC. Je höher der VENC, desto geringer ist die Stärke der flusskodierenden Gradienten und desto höher ist somit der Einfluss der Hintergrundphase. Der relative Einfluss auf die Phase bleibt jedoch gleich. B_0 Variationen steigen linear mit der Magnetfeldstärke des Hauptmagnetfeldes, wodurch der Fehler durch die Hintergrundphase ebenfalls mit der Magnetfeldstärke steigt (10).

In vorangegangenen Studien des Liquors während freier oder tiefer Atmung wurde dieser Effekt bisher – soweit uns bekannt – nicht berücksichtigt und möglicherweise als Änderung der Flussgeschwindigkeit und des Flussvolumens mit der Atmung interpretiert. So wurde beispielsweise in der Studie (6) ein ähnlicher, atemabhängiger Verlauf entlang des Spinalkanals gefunden, welcher als „watershed“ bezeichnet und als Änderung des Nettoflusses angesehen wurde. Falls der hier beschriebene Effekt nicht korrigiert wurde, sollten diese Daten mit großer Vorsicht interpretiert werden. Falls, wie angegeben in (6) Akquisitionsparameter ähnlich zu (13) verwendet wurden (TE = 4.5 ms, Δt = 62.5 ms mit sequenzieller Akquisition der geschwindigkeitskodierten und -kompensierten PCMRI Daten), kann der Fehler bis zu 4.1 % des VENC während tiefer Atmung betragen.

Mögliche tatsächliche Liquorfluss Variationen durch die Atmung sind diesem Fehler überlagert und können nicht voneinander unterschieden werden.

Eine Korrektur der ateminduzierten Hintergrundphase könnte durch Echtzeit-Shimming oder dynamisch akquirierte und extrapolierte B_0 -Karten gelingen, welche bislang lediglich zur Korrektur der geometrischen Verschiebung für EPI eingesetzt wurden. Weitere Untersuchungen sind nötig, um ihre Anwendbarkeit auf PCMRI Aufnahmen zu prüfen.

Schlussfolgerungen

Ateminduzierte B_0 Variationen können zu fehlerhaften Geschwindigkeitsmessungen mittels PCEPI führen. Die verbleibende dynamische Hintergrundphase zeigt Abhängigkeiten von der Schichtposition, der Atemtiefe, TE und Δt . Simulationen haben gezeigt, dass dieser Fehler durch unpassende Akquisitionsparameter wie langes TE und Δt stark ansteigt. Dieser Fehler ist tatsächlichen atemabhängigen Geschwindigkeitsänderungen überlagert und muss für die Analyse dieser korrigiert werden.

Danksagungen

Dieses Projekt wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fördernummer 317275652).

Diese Arbeit wurde publiziert als:

Peters K, Weiss K, Maintz D, Giese D. Influence of respiration-induced B_0 variations in real-time phase-contrast echo planar imaging of the cervical cerebrospinal fluid. *Magn Reson Med* 2019;82(2):647-657.

References / Literaturverzeichnis

1. Feinberg DA, Mark AS. Human brain motion and cerebrospinal fluid circulation demonstrated with MR velocity imaging. *Radiology* 1987;163(3):793-799.
2. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, et al. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci* 2015;35(6):2485-2491.
3. Chen L, Beckett A, Verma A, Feinberg DA. Dynamics of respiratory and cardiac CSF motion revealed with real-time simultaneous multi-slice EPI velocity phase contrast imaging. *Neuroimage* 2015;122:281-287.
4. Yildiz S, Thyagaraj S, Jin N, et al. Quantifying the influence of respiration and cardiac pulsations on cerebrospinal fluid dynamics using real-time phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging* 2017;46(2):431-439.

5. Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, et al. Identification of the Upward Movement of Human CSF In Vivo and its Relation to the Brain Venous System. *J Neurosci* 2017;37(9):2395-2402.
6. Dreha-Kulaczewski S, Konopka M, Joseph AA, et al. Respiration and the watershed of spinal CSF flow in humans. *Sci Rep* 2018;8(1):5594.
7. Schenck JF. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys* 1996;23(6):815-850.
8. Raj D, Paley DP, W. Anderson A, Kennan RP, Gore JC. A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging. *Physics in Medicine & Biology* 2000;45(12):3809.
9. Verma T, Cohen-Adad J. Effect of respiration on the B₀ field in the human spinal cord at 3T. *Magn Reson Med* 2014;72(6):1629-1636.
10. Peters K, Bastkowski R, Weiss K, Maintz D, Giese D. Influence of respiration-induced B₀ variations in CSF flow quantification. In *Proceedings of the Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018, Paris, France* 2018;4896.
11. Peters K, Weiss K, Maintz D, Giese D. Influence of respiration-induced B₀ variations in real-time phase-contrast echo planar imaging of the cervical cerebrospinal fluid. *Magn Reson Med* 2019;82(2):647-657.
12. Vannesjo SJ, Miller KL, Clare S, Tracey I. Spatiotemporal characterization of breathing-induced B₀ field fluctuations in the cervical spinal cord at 7T. *Neuroimage* 2017;167:191-202.
13. Untenberger M, Tan Z, Voit D, et al. Advances in real-time phase-contrast flow MRI using asymmetric radial gradient echoes. *Magn Reson Med* 2016;75(5):1901-1908.

T₁ and T₂^{*} quantification of the patellar tendon and entheses with UTE MRI

Marta B. Maggioni,^{1*} Martin Krämer,¹ Jürgen R. Reichenbach^{1,2,3,4}

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

²Michael Stifel Center for Data-driven and Simulation Science Jena, FSU Jena, Germany

³Abbe School of Photonics, Friedrich Schiller University Jena, Germany

⁴Center of Medical Optics and Photonics, Friedrich Schiller University Jena, Germany

* marta.maggioni@uni-jena.de

Abstract: Quantification of T₂^{*} and T₁ relaxation parameters in tendons and entheses requires the use of UTE MR imaging due to their short transverse relaxation times. In this work a quantification of both T₂^{*} and T₁ was performed on healthy volunteers at a field strength of 3T, in order to investigate whether the entheses regions would present different relaxation parameters values when compared with mid-tendon regions.

Zusammenfassung: Zur Quantifizierung der T₂^{*} und T₁ Relaxationsparameter von Sehnen und Entesen werden aufgrund sehr kurzer T₂^{*} Relaxationszeiten MRT Bildgebungssequenzen mit UTE benötigt. In dieser Arbeit werden bei einer Feldstärke von 3T die Relaxationsparameter von Patella-sehnen gesunder Probanden quantifiziert, um zu untersuchen ob sich diese in den Entesen von denen der Mittelsehnen unterscheiden.

Motivation

Entheses are special complex tissue that connects tendons and ligaments to bone¹. Their task is to carry and distribute the load at the interface between two structures with different mechanical properties, as tendons are more compliant than bone. Direct imaging of entheses with MRI (and the adjacent tendon structures) has been proven difficult with conventional techniques.

Due to their short transverse relaxation time (T₂^{*}), no signal originating from entheses and tendons can be directly measured with conventional sequences. However, the recently introduced family of so-called Ultra-short Echo time (UTE) sequences, can accomplish this and has thus sparked increasing interest in quantifying the main relaxation parameters of short T₂^{*} tissues.

Entheses can be divided in two main sub-categories: fibrous and fibrocartilaginous^{1,2}. The former are characteristic of regions where the tendons are attached to the epiphysis or metaphysis (in this work the tibial metaphysis), while the latter (at the interface between patellar tendon and patella) are mostly composed of calcified and un-calcified fibrocartilage (see Fig.1).

These features not only allows them to disperse stress at the junction between tendons and bone but should also be reflected in the T₁ and T₂^{*} relaxation time constants at the enthesis site. Previous work^{2,3} has shown increased signal as well as increased T₁ and T₂^{*} values for the Achilles tendon entheses compared to adjacent tissue. The aim of this work was to verify if the same applies for the entheses of the patellar tendon in the knee.

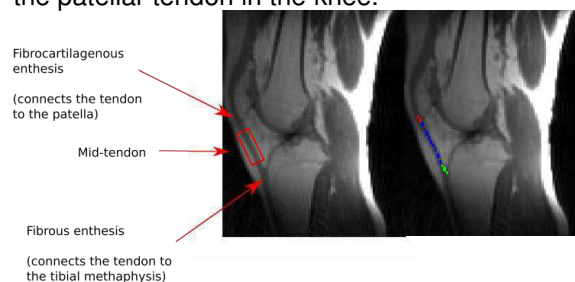


Fig. 1: On the left, locations of the entheses and mid tendon region on the sagittal knee image of a single subject (arrows). On the right, region of interested used to extract T₂^{*} and T₁ values. In red the fibrocartilagenous enthesis site, in blue the mid tendon region and in green the fibrous enthesis at the attach point with the tibia.

Materials and Methods

Five healthy volunteers (age: 24-50 years) were measured using a 3T clinical MRI system (Siemens, Magnetom, PRISMA) with two 8-channel NORAS flexible Variety coils wrapped around the knee. T₂^{*}-maps were estimated voxel-wise by squared mono-exponential fitting of data acquired with a multi-echo 3D UTE sequence⁴ with three echoes (0.1 ms, 2.5 ms, 4.9 ms). T₁-maps were calculated via a Variable Flip Angle (VFA) approach by fitting the FLASH⁵ signal equation to data acquired with 5 different flip angles (7 °, 12 °, 20 °, 30 °, 47 °) and TR of 20 ms.

Both measurements were performed without fat saturation to avoid any influence of the off-centre fat saturation pulse on the broad spectra of the tendons' short T₂^{*}-component. Other acquisition parameters were: bandwidth 1562 Hz/Pixel; acquisition matrix 80 x 80 x 64;

field-of-view (160 x 123 x 100) mm³, spatial resolution (2 x 2 x 2) mm³. Total acquisition time was 22 min. Image reconstruction, fitting, and analysis of the data was performed off-line with a MATLAB script.

Results

Polygonal regions-of-interest (ROI) were manually drawn on the acquired images for all subjects, and applied to the calculated T₁ and T₂* maps in order to extract the corresponding relaxation time constants in the enthesis region as well as from the mid-tendon. Figure 2 shows exemplary parameter maps, whereas Figure 1, also indicates the ROIs for one subject.

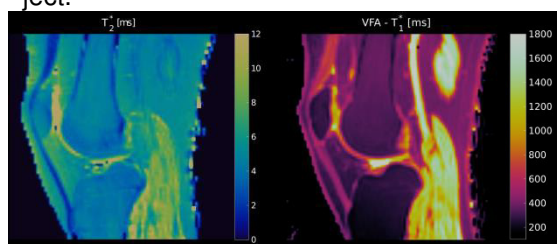


Fig. 2: T₂* map of one subject, scaled between 0 ms and 12 ms (left) and a T₁ map of the same subject scaled between 100 ms and 1800 ms (right). In both maps the patellar tendon and its enthesis can be easily identified.

The mean T₂* value of the fibrous enthesis was 2.58 ± 0.96 ms and 2.80 ± 0.56 ms for an ROI placed in the fibrocartilaginous enthesis, while the mean T₂* value for the mid-tendon portion was 2.24 ± 0.70 ms. The same ROIs resulted in T₁ values of 535 ± 109 ms and 616 ± 102 ms for the fibrous and the fibrocartilaginous enthesis, respectively, while the mean T₁ value of the mid-tendon was 471 ± 50 ms. The results are summarized in the table and Fig. 4.

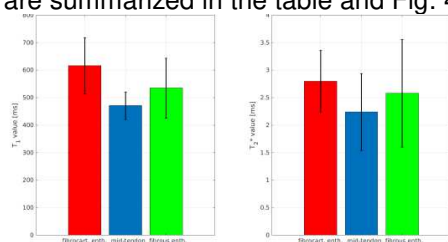


Fig. 4: Bar plots of the mean relaxation parameter values for both entheses and the mid-tendon region. Note that the T₁ (on the left) and T₂* (on the right) values of the mid-tendon are lower than the corresponding values for both entheses. Colour scheme is the same as in Fig. 1.

	T ₁ VFA [ms]	T ₂ * [ms]
fibrous enthesis	535 ± 109	2.58 ± 0.96
fibrocartilaginous enthesis	616 ± 102	2.80 ± 0.56
Mid-tendon	471 ± 50	2.24 ± 0.70

Discussion

Mean T₂* and T₁ values in regions of the entheses are higher compared to mid-tendon values. The only reference known to the authors from literature, which investigated the difference of T₂* and T₁ values between entheses and mid-tendons, reported a similar phenomenon with a significant increase of the T₂* and T₁ at the entheses site in the Achilles tendon region³. That study, however, was conducted ex-vivo.

In future studies and with a larger cohort size, it might be interesting to further analyze whether the morphological difference between fibrous and fibrocartilaginous entheses is also consistently reflected in higher values of the relaxation parameters for the fibrocartilaginous enthesis, as observed in this study.

Conclusion

In this study, we investigated relaxation time values of the entheses of the patellar tendon in-vivo and compared them with corresponding values in the mid-tendon. Values for the entheses were on average higher compared to the mid-tendon values. The results turned out to be in line with other related work.

Acknowledgements

The authors acknowledge support from the German Research foundation (DFG, DU 298/25-1, RE 1123/22-1, ZA 592/4-1) and the Interdisciplinary Centre for Clinical Research (IZKF, J64) in Jena, Germany

References

1. Toumi H Higashiyama I Suzuki D et al. Regional variations in human patellar trabecular architecture and the structure of the proximal patellar tendon enthesis. *J Anatomy*, 2006; 208: 47-57.
2. Benjamin M and Bydder GM Magnetic resonance imaging of entheses using ultrashort TE (UTE) pulse sequences. *J Magn. Reson Imaging* 2007; 25: 381-389.
3. Chen B Cheng X Dorthe EW, et al. Evaluation of normal cadaveric Achilles tendon and enthesis with ultrashort echo time (UTE) magnetic resonance imaging and indentation testing. *NMR in Biomedicine*. 2019; 32-36
4. Herrmann KH Krämer M Reichenbach JR. Time Efficient 3D Radial UTE Sampling with Fully Automatic Delay Compensation on a Clinical 3T MR Scanner. *PLoS One*. 2016; 14;11
5. Haase J Frahm D Matthaei W Hänicke, et al. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson*. 1986; 67: 258 – 266

3D UTE Stack-of-Stars: Ventilation und Dichte

Anke Balasch¹ und Volker Rasche^{1*}

¹ Innere Medizin II, Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland.

*volker.rasche@uniklinik-ulm.de

Abstract: Deriving lung data by MRI is difficult for several reasons. In this study, the approach of a UTE stack-of-stars sequence was tested to obtain information about the lung parenchyma. The images were taken during free breathing. Proton fraction and fractional ventilation were investigated in the images.

Zusammenfassung: Die Erstellung von Lungendaten mittels MRT ist aus mehreren Gründen eine große Herausforderung. In dieser Studie wurde der Ansatz einer UTE *Stack-of-Stars* Sequenz getestet, um Informationen aus dem Lungengewebe zu erhalten. Dabei wurden die Aufnahmen bei freier Atmung aufgenommen. Dichteänderung und Ventilation der Lunge wurden in den Aufnahmen untersucht.

Motivation

MRT Untersuchungen des Lungengewebes gestalten sich aus verschiedenen Gründen als schwierig. Die Lunge besitzt eine sehr geringe Protonendichte, die zu einem geringen Signal führt. Die vielen Luft-Gewebeübergänge in der Lunge verursachen ein sehr geringes T2* (1) (2). Aus diesem Grund ist es von Vorteil, wenn eine Sequenz mit einer sehr kurzen Echozeit (TE) verwendet wird. In vorausgehenden Studien hat sich bereits gezeigt, dass ultrakurze Echozeiten (UTE) Techniken für Aufnahmen von Gewebe mit kurzen T2* eignen (3) (4).

Die Bewegung der Lunge wie auch des Herzens führt zu Bewegungsartefakten in den Bildern. Die Bewegung der Lunge kann zum einen durch Luft anhalten oder aber durch einen *self-gating* Ansatz nahezu eliminiert werden.

Bei einer *Stack-of-Stars* Sequenz werden zwei Verfahren für das füllen des k-Raums kombiniert. Zu einem werden die Daten in der x-y-Ebene radial akquiriert, zum anderen ist in z-Richtung ein kartesischer Aufbau (vgl. Fig.1).

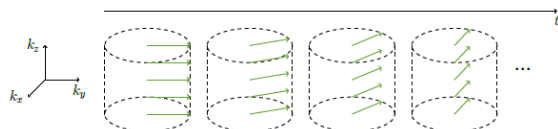


Fig.1: Aufbau des k-Raums. Erst den entsprechenden Spoke für jeden Stack und dann im definierten Winkel weiter im Star.

Material und Methoden

In dieser Studie wurde eine UTE *Stack-of-Stars* Sequenz an einem 3T Scanner (Achieva 3T, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) getestet. Um diese bewerten zu können, wurde diese Sequenz an mehreren Probanden durchgeführt. Diese konnten die komplette Aufnahmezeit frei atmen (FB). Die Sequenz hatte folgende Parameter: FOV 450mm x 450mm, Voxel 2mm x 2mm, Schichtdicke 10mm/8mm/5mm, TE 0,17ms, TR 1,94ms/2ms/2,2m, FA 4°, goldener Winkel $\psi_7 = 23,62814^\circ$.

Das Atemsignal der FB Aufnahmen wurde mit dem *sliding window* Ansatz gewonnen. Dabei wurden niederaufgelöste Bilder rekonstruiert und mittels der Lungen-Leber-Kante, wie in (3) beschrieben, ein Signal generiert. Mittels diesem Signal werden die Bilder für den eingeatmeten (IN) und ausgeatmeten (EX) Zustand gewonnen.

Die ermittelte Signalintensität (SI) in den einzelnen Aufnahmen wurde zur Berechnung des SNR, der *Fractional Ventilation* $FV = \frac{SI_{EX} - SI_{IN}}{SI_{EX}}$ (5) und der *Proton Fraction* $f_P = \frac{SI_{lung}}{SI_{muscle}} \cdot \exp\left(\frac{TE}{T2^*}\right)$ (6) genutzt. Für T2* gilt bei 3T ein Wert von 0,74ms (7). Die SI Werte wurden jeweils aus rauschkorrigierten Bildern entnommen.

Ergebnisse

Mit der UTE *Stack-of-Stars* Sequenz konnten Bilder gewonnen werden, auf denen sich ein Lungensignal abbildet (vgl. Fig.2). Unterschiede der Signalintensität zwischen EX und IN konnten festgestellt werden. Dies erlaubte die Berechnung der *FV Maps*. Die FV hängt davon ab, wie stark der einzelne Proband ein- und ausgeatmet hat. Einige Probanden atmeten flacher als andere, somit ist bei diesen auch der Wert für die *Fractional Ventilation* geringer.

Des Weiteren konnte durch die Analyse der Signalintensität auch die *Proton Fraction* berechnet werden. Ein Beispiel hierfür ist in Fig.3 zu sehen. Es konnte dabei der erwartete Unterschied zwischen EX und IN beobachtet werden, sowie einen leichten Anstieg der Dichte von anterior zu posterior. Das Diagramm in Fig.4 zeigt über alle Probanden den Mittelwert.

Es ist dabei ebenfalls die zuvor erwähnte Werteänderung von anterior zu posterior zu sehen.



Fig.2: Beispiele für die einzelnen Schichten im ausgeatmeten Zustand, von anterior (links oben) zu posterior (rechts unten).

Die Werte für die *Proton Fraction* sollten theoretisch für alle Schichtdicken einen relativ gleichen Wert aufweisen, da es sich um einen Verhältnisswert handelt. Jedoch ist zu erkennen, dass die Werte für die dünnste Schicht merklich geringer ausfallen.

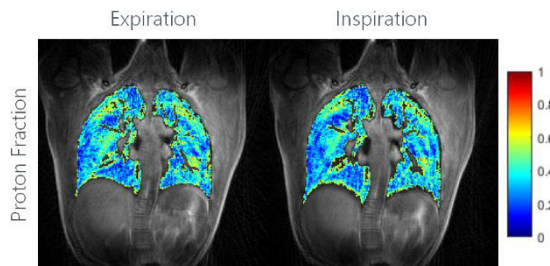


Fig.3: Vergleich der *Proton Fraction* von EX und IN in einer mitten gelegenen Schicht.

Die Standardabweichung der Werte in dem Diagramm (Fig.4) ist so groß, da auf Grund der unterschiedlichen Atmung der Probanden (Atemamplitude zwischen 0,6cm und 5cm) nicht genau dieselbe Atemphase verglichen werden konnte. Mit dem *self-gating* Ansatz wurde der jeweilige end-EX und end-IN Zustand des Probanden rekonstruiert. Dies hatte zur Folge dass stellenweise ein merklicher Unterschied resultierte.

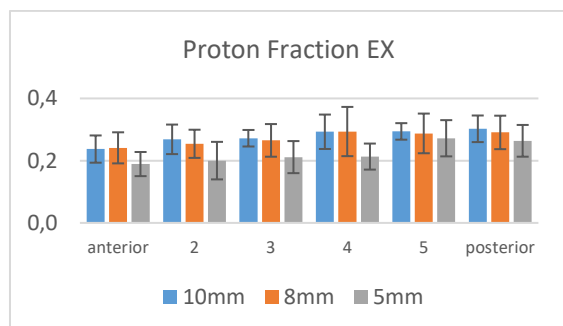


Fig.4: Mittelwerte der *Proton Fraction* über alle Probanden. Dabei ist auch der Werteanstieg von anterior zu posterior zu sehen.

Ferner erzeugten zu dicke Schichten *Gibb's Ringing* Artefakte in Schichtselektionsrichtung, die zum Teil starke Intensitätsmodulationen im Parenchym hervorriefen.

Diskussion

Die festgestellten Unterschiede zwischen eingatmeten und ausgeatmeten Zustand trafen wie im Voraus erwartet ein. Der EX Zustand weist eine höhere Dichte auf als der IN Zustand. Ein Anstieg der Werte von anterior zu posterior wurde bereits in (4) beschrieben.

Die Abhängigkeit der Protonendichte von der Schichtdicke ist wahrscheinlich mit der Abnahme des SNR bei abnehmender Schichtdicke zu erklären, bedarf aber weiterer Untersuchungen.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mittels der UTE *Stack-of-Stars* Ansatz Dichteänderung der Lunge und daraus resultierende Ventilation über den Atemzyklus quantifiziert werden können. Die *self-gating* Methode ermöglichte die Rekonstruktion der einzelnen Atemphasen.

Danksagungen

Die Autoren danken dem Zentrum für Translationale Bildgebung MoMAN für seine Unterstützung.

Literaturverzeichnis

1. Theilmann RJ, et al. Quantitative MRI measurement of lung density must account for the change in T with lung inflation. J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med. 2009;30:527–534.
2. Wild JM, et al. MRI of the lung (1/3): methods. Insights Imaging 2012;3:345–353.
3. Tibiletti M, et al. Multistage three-dimensional UTE lung imaging by image-based self-gating. Magn. Reson. Med. 2016;75:1324–1332.
4. Lederlin M, et al. Three-dimensional assessment of lung tissue density using a clinical ultrashort echo time at 3 tesla: a feasibility study in healthy subjects. J. Magn. Reson. Imaging 2014;40:839–847.
5. Kjørstad A, et al. Quantitative lung ventilation using Fourier decomposition MRI; comparison and initial study. Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med. 2014;27:467–476.
6. Hatabu H, et al. T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. Eur. J. Radiol. 1999;29:245–252.
7. Yu J, et al. Comparison of lung T2* during free-breathing at 1.5 T and 3.0 T with ultrashort echo time imaging. Magn. Reson. Med. 2011;66:248–254.

Richtigkeit und Präzision der Quantifizierung von Metaboliten mit LCModel in der MRS

Baudewig Jürgen^{1*}, Dechent Peter² und Boretius Susann¹

¹ Funktionelle Bildgebung, Deutsche Primatenzentrum GmbH, Göttingen, Deutschland.

² Abt. Kognitive Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland

* J.Baudewig@dpz.eu

Abstract: Localized proton NMR spectroscopy is capable to measure in vivo brain metabolites in different diseases. Accuracy and precision of the quantification of metabolite concentrations is key, especially when comparing results from different patients, diseases, groups, sites or even species. Here we demonstrate that deterioration in SNR of the spectra does not only degrade the precision of obtained values but also cause severe alterations of estimated absolute concentrations. E.g. aberrations of up to 100% were found in Glx (glutamine + glutamate) concentrations.

Zusammenfassung: Mit Hilfe der MR-Spektroskopie (MRS) können Metaboliten *in vivo* bestimmt werden. Dadurch werden Einblicke in biochemische Prozesse möglich, die Gemeinsamkeiten oder Unterschiede verschiedener Hirnstrukturen, gesunden und erkrankten Gewebe oder von verschiedenen Spezies aufdecken können. Dafür ist die Richtigkeit und Präzision der Quantifizierung in unterschiedlichen Systemen und Situationen eine Grundvoraussetzung. Hier zeigen wir, dass Veränderungen des SNR massive Auswirkungen auf die mit LCModel bestimmten Konzentrationen haben können. Ein verringertes SNR erhöht nicht nur die Varianz der geschätzten Konzentrationen sondern kann ebenfalls zu systematischen Überschätzungen führen.

Motivation

Magnetresonanstechniken leisten einen stetig steigenden Beitrag in der Translationalen Medizin. Am Deutsche Primatenzentrum werden u.a. MR Spektren von verschiedenen Spezies (Maus, Ratte, Marmosetten, Makaken) sowie vom Menschen aufgenommen. Für die Übertragbarkeit der gefundenen Ergebnisse ist es sehr wichtig, die mithilfe der MRS bestimmten Konzentrationen der Metaboliten im Gehirn in vergleichbaren Einheiten zu bestimmen. Ein visueller Vergleich von MR Spektren aller hier betrachteten Spezies zeigt eine überraschende Übereinstimmung der grundsätzlichen Form der Gehirnspektren. Eine Literaturrecherche zeigte vergleichbare

Konzentrationen für viele Metabolite. Allerdings gibt es auch Metaboliten, die mit sehr großen Schwankungen sowohl bei einzelnen Spezies aber insbesondere auch im Vergleich verschiedener Spezies berichtet werden. Für die Bestimmung der Konzentrationen ist heute das Softwarepaket LCModel der Goldstandard. Die Abhängigkeit der geschätzten Konzentrationen von der Qualität der aufgenommenen Spektren wurde schon häufiger untersucht^{1,2}. Auffällig hohen Werte für Glx in Tiermodellen begründeten unsere Vermutung, dass systematische Fehler bei der Bestimmung von Konzentrationen mit dem Verhältnis von Signal und Rauschen (SNR) zusammenhängen können.

Material und Methoden:

Um den Einfluss des SNR auf die Bestimmung der Konzentrationen näher zu untersuchen, haben wir in unserem Labor aufgenommene Spektren erneut ausgewertet. Spektren vom menschlichen Kortex (PRESS und STEAM) und Gehirnspektren von Makaken wurden bei 3T (Siemens PRISMA) aufgenommen. Das 9.4 T MR-System (Bruker Biospec) wurde für die Aufnahme von Mäusen, Ratten und kleineren Affen (Marmosetten) benutzt.

Im ersten Schritt wurden für jede Spezies Spektren mit hohem SNR identifiziert bzw. durch Mittelung von Einzelspektren erzeugt. Diese Spektren wurden mit LCModel ausgewertet. Im nächsten Schritt wurde künstlich erzeugtes weißes Rauschen mit steigenden Amplituden (20 Stufen) zu den Ausgangsspektren addiert (Addition der komplexen Rauschdaten zum FID). Dieser Vorgang wurde für jedes Rauschlevel 100mal wiederholt, so dass 2000 „verrauschte“ Spektren erzeugt wurden. Alle Spektren wurden wieder mit LCModel ausgewertet. Die so bestimmten Konzentrationen für 12 Metaboliten wurden dann auf systematische Abweichungen untersucht.

Ergebnisse: Addition von weißem Rauschen zum FID führte, wie erwartet, unmittelbar zu einer Verringerung des beobachteten SNR,

das in LCModel als das Verhältnis vom maximalen Peak-Wert des Spektrums zur Wurzel der Residuen definiert ist. Bei den beiden humanen PRESS-Beispielen wurden die Ausgangswerte des SNR von 58 bzw. 71 errechnet. Für das STEAM-Spektrum ergab sich ein etwas niedrigerer Ausgangswert von 40. In allen Beispielen wurde das SNR in 20 Schritten auf einen Wert von etwa 5 reduziert. Bei den tierexperimentellen Daten wurden deutlich geringere SNR Werte in den einzelnen Spektren gefunden, da notwendigerweise deutlich kleinere Volumina gemessen wurden. Deshalb wurden für diese Beispiele phasenkohärente Mittelungen durchgeführt, um Ausgangsspektren mit hohem SNR zu erhalten.

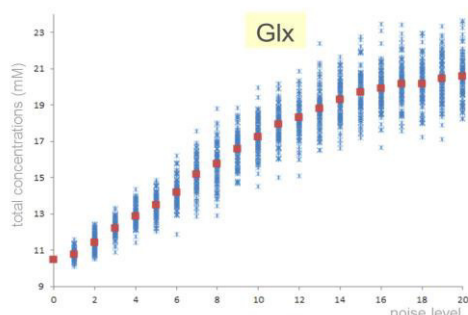


Abb. 1: Makak/PRESS/3T/VOI 512 mm³
Glx Konzentrationen (mM) in Abhängigkeit des addierten Rauschen. $\Delta\text{Glx} = 2.47$ (96.5%)

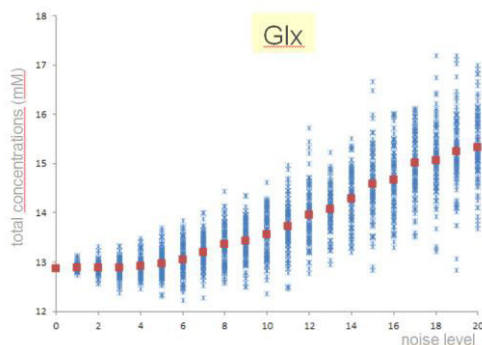


Abb. 2: Maus/STEAM/9.4T/VOI 4.6 mm³
Glx Konzentrationen (mM) in Abhängigkeit des addierten Rauschen. $\Delta\text{Glx} = 2.47$ (19.2%)

Diskussion / Schlussfolgerungen:

Wir konnten zeigen, dass eine Verschlechterung des SNR zu substantiellen Fehlern der geschätzten Konzentrationen für einzelne Metaboliten führt. Diese Fehler waren besonders stark ausgeprägt für Glutamine und Glutamate, die bei niedrigen Feldstärken nur schwer zu separieren sind und deshalb oft zusammen als Glx berichtet werden.

Häufig werden für die Konzentrationen von Metaboliten keine absoluten Werte in mM

angegeben sondern es werden stattdessen relative Werte zu den als stabil angenommenen Werten für Kreatin berichtet.

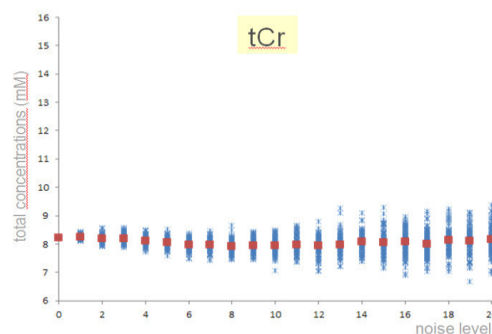


Abb. 3: Human/STEAM/3T/VOI 8000 mm³
tCr Konzentrationen (mM) in Abhängigkeit des addierten Rauschen. $\Delta\text{tCr} = 0.03$ (0.4%)

Da die Kreatinkonzentrationen diesen systematischen Fehler nicht aufweisen und im Mittel unabhängig vom SNR sind, bleibt die beobachtete Überschätzung der Glx Konzentrationen bei niedrigem SNR problematisch.

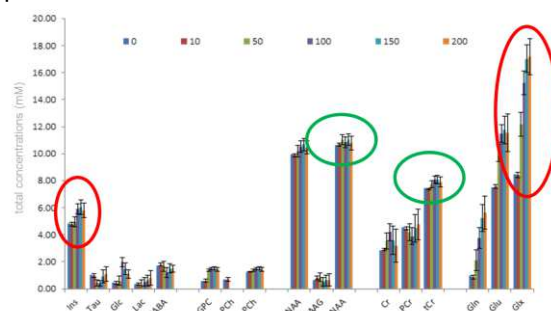


Abb. 4: Human/PRESS/3T/VOI 8000 mm³
Konzentrationen von ausgewählten Metaboliten eines einzelnen Spektrum mit hohem SNR sowie mittlere Konzentrationen bestimmt aus den Spektren mit zusätzlichem Rauschen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Vergleiche von Konzentrationen verschiedener Metaboliten nur dann statistisch valide sind, wenn gewährleistet werden kann, dass die zugrunde liegenden Spektren ein vergleichbares SNR aufweisen. Deshalb sollten mit den Konzentrationen der Metaboliten und den statistischen Kennzahlen immer auch die erreichten SNR Werte mit angegeben werden.

Literaturverzeichnis

1. Hong ST, Pohmann R. Quantification issues of in vivo 1H NMR spectroscopy of the rat brain investigated at 16.4 T. NMR Biomed. 2013 Jan;26(1):74-82.
2. Kanowski M, Kaufmann J, Braun J, Bernarding J, Tempelmann C. Quantitation of simulated short echo time 1H human brain spectra by LCModel and AMARES. Magn Reson Med. 2004 May; 51(5):904-912.

Improving the Sensitivity of Spin-Echo fMRI at 3.0 T by highly Accelerated Acquisitions

Antonia Barghoorn¹, Bruno Riemenschneider¹, Jürgen Hennig¹ and Pierre LeVan¹

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

*antonia.barghoorn@uniklinik-freiburg.de

Abstract: Spin-echo fMRI is more robust against magnetic field inhomogeneity artefacts compared to gradient-echo fMRI, but is seldomly used for BOLD imaging due to its inferior sensitivity. The presented spin-echo implementation of a highly accelerated gradient-echo MRI pulse sequence therefore aims to improve the sensitivity of spin-echo fMRI compared to an unaccelerated readout, while profiting from a reduction of susceptibility-induced signal dropout compared to the GE-counterpart.

Zusammenfassung: Im Vergleich zur funktionellen Gradientenecho-MRT profitiert die funktionelle Spinecho-MRT von einer Reduktion magnetischer Suszeptibilitäts-artefakte. Da jedoch die Sensitivität des BOLD-Kontrasts gegenüber der GE-fMRT deutlich geringer ist, wird die SE-fMRT bei klinischen Flussdichten nur selten verwendet. Das Ziel dieser Studie ist daher die Implementierung einer stark beschleunigten SE-Pulssequenz, die eine 3D-Aufnahme des Gehirns in 250 ms zulässt. Durch die hohe zeitliche Auflösung soll die Sensitivität von SE-fMRT erhöht werden, während gleichzeitig Artefakte durch Magnetfeldinhomogenitäten im Gegensatz zur GE-fMRT reduziert werden.

Motivation

Spin-echo (SE) fMRI can be highly advantageous compared to **gradient-echo (GE) fMRI** with respect to magnetic field inhomogeneity artefacts such as signal dropouts and geometric distortions (1). However, at 3.0 T, the majority of BOLD fMRI experiments are performed using T_2^* weighted GE sequences due to their superior sensitivity compared to SE fMRI (2). In recent years, ultra-fast GE acquisitions using sequences such as **simultaneous multi-slice (SMS)** or **MR-Encephalography (MREG)** have been developed that offer the possibility of whole brain imaging in a few hundred ms (3,4). At such temporal resolutions, benefits include

- direct filtering of physiological artefacts
- improved sensitivities in activation and network connectivity studies.

This study therefore aims at the design of a **highly accelerated SE-MREG pulse sequence** to improve the sensitivity of SE-fMRI while benefiting from a reduction in magnetic field inhomogeneity artefacts.

Materials and Methods

In order to enable SE-MREG with low flip angle excitation RF pulses ($\alpha=33^\circ$) (5), two refocusing pulses were implemented into the pulse sequence. This guarantees maximum SNR since a large percentage of the longitudinal magnetization remains along the B_0 -direction for every excitation. Measurements of five healthy volunteers were performed at 3.0 T (Siemens Prisma, Erlangen, Germany) using a 64 RX head coil array. Additionally, SE-SMS and SE-EPI measurements were performed for comparison of BOLD sensitivity.

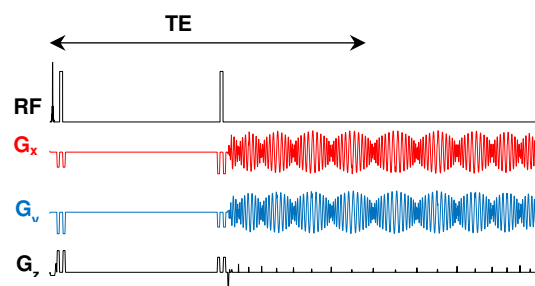


Fig.1: Sequence diagram of the SE-MREG pulse sequence: A single-shot undersampled non-Cartesian 3D stack of spirals trajectory was used for readout, and data was reconstructed using a conjugate gradient method with Tikhonov regularization [4].

Sequence parameters were:

- **SE-MREG:** TR=250 ms, TE=75 ms, matrix size = $192 \times 192 \times 150$, and spatial resolution = $(3 \times 3 \times 3) \text{ mm}^3$
- **SE-SMS:** SMS factor=4, Caipirinha shift= 2, TR=1300ms, TE=75ms, matrix size= $192 \times 192 \times 126$, spatial resolution= $(3 \times 3 \times 3) \text{ mm}^3$
- **SE-EPI:** TR=4400ms, TE=75ms, matrix size = $192 \times 192 \times 126$, spatial resolution= $(3 \times 3 \times 3) \text{ mm}^3$.

Activation maps were computed using FMRISTAT (6) modelling noise as a 10th-order autoregressive process.

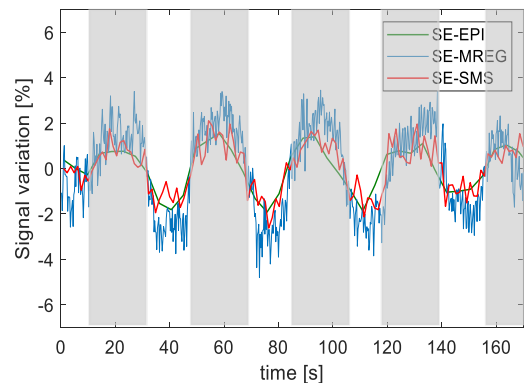


Fig 2: Signal variation (in %) over time for SE-MREG, SE-SMS, and SE-EPI. Visual stimulation (marked in grey) was performed for all volunteers with alternating 18s flickering checkerboard/18s rest, which was repeated five times.

Results

In all eight subjects, the BOLD sensitivity of accelerated sequences was **significantly higher** than SE-EPI, with SE-MREG slightly outperforming SE-SMS (Fig. 3, 4).

Sequence	t>7	t>10	Peak t
SE-MREG	816	262	16.7
SE-SMS	398	144	13.8
SE-EPI	127	6	9.8

Fig 3: Comparison of the mean number of activated voxels above a statistical threshold of $t=7$ ($p<0.05$, corrected), $t=10$, and peak activation value.

Compared to GE-MREG, SE-MREG is **more robust** to signal dropout in the area of the sinuses (Fig 4). Blurring artefacts remain due to the long readout of 76 ms which enables trajectory distortions before and after the spin echo.

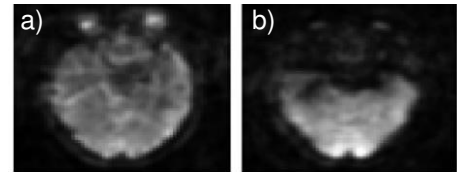


Fig. 4: Comparison of a) SE-MREG and b) GE-MREG: SE-MREG has higher SNR in the area of the sinuses which is affected by signal dropout due to local susceptibility differences at the tissue interfaces

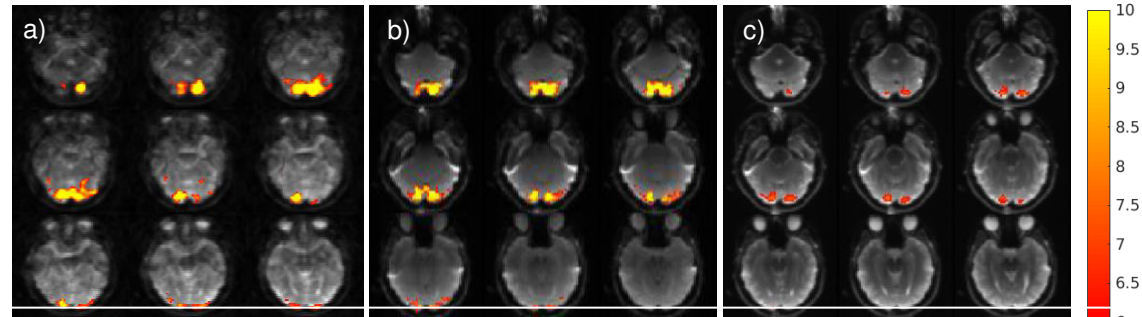


Fig 5: Overlay of statistical t-maps and the first time frame of a) SE-MREG, b) SE-SMS and c) SE-EPI for one volunteer. A clear improvement from the faster acquisition techniques compared to conventional SE-EPI is noticeable where only very small areas of the visual cortex are activated.

Discussion/Conclusion

SE-MREG and SE-SMS demonstrated a superior sensitivity to SE-EPI in all fMRI experiments performed at 3.0 T while additionally benefiting from a high temporal resolution of $TR = 250$ ms / $TR = 1300$ ms, suggesting that accelerated acquisitions could constitute a practical approach for SE-fMRI at such magnetic field strengths.

Furthermore, susceptibility induced signal dropout in the area around the sinuses could be reduced. This offers the opportunity for ultra-fast fMRI in areas strongly affected by magnetic field inhomogeneity artefacts, as for example the inferior temporal lobes [1].

Acknowledgements

This work was supported by grant EXC-1086 „BrainLinks-BrainTools“ from the German Research Foundation (DFG) and grant 13GW0230A from the Federal Ministry of Education and Research of Germany (BMBF).

Literature

1. Halai, A. et al. A comparison of dual gradient-echo and spin-echo fMRI of the inferior temporal lobe. *Human Brain Mapping* 35, 4118–4128 (2014).
2. Norris, D. G. Spin-echo fMRI: The poor relation? *NeuroImage* 62, 1109–1115 (2012).
3. Feinberg, D. A. & Setsompop, K. Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. *Journal of Magnetic Resonance* 229, 90–100 (2013).
4. Assländer, J. et al. Single shot whole brain imaging using spherical stack of spirals trajectories. *NeuroImage* 73, 59–70 (2013).
5. Tkach, J. A. & Haacke, E. M. A comparison of fast spin echo and gradient field echo sequences. *Magnetic Resonance Imaging* 6, 373–389 (1988).
6. Worsley, K. J. et al. A General Statistical Analysis for fMRI Data. *NeuroImage* 15, 1–15 (2002).

Improved T2*-Weighted Echo-Planar Imaging of the Spinal Cord with Slice-Specific Shim Settings

Ying Chu^{1*}, Jürgen Finsterbusch^{1*}

¹ Systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

* y.chu@uke.de, j.fensterbusch@uke.de

Abstract: Signal dropouts and geometric distortions worsen T2*-weighted echo planar imaging (EPI) of the spinal cord. This hampers the functional MRI using the blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) contrast. The reason is field inhomogeneities due to the different susceptibilities of the spinal cord, tissues, and structures close to it. This study shows (i) slice-specific shim settings can improve the image quality as is demonstrated in phantoms and in vivo, and (ii) the optimum values for it can be determined from the EPI reference acquisitions.

Zusammenfassung: Die T2*-gewichtete Echo-Planar-Bildgebung (EPI) des Rückenmarks leidet unter Signalverlusten und geometrischen Verzerrungen, die die funktionelle Bildgebung unter Nutzung des BOLD-Kontrastes (blood-oxygenation-level-dependent), der auf der Sauerstoffsättigung des Blutes basiert, erschwert. Der Grund hierfür sind Feldinhomogenitäten, die durch die unterschiedlichen Suszeptibilitäten des Rückenmarks und naheliegenden Gewebes und Strukturen verursacht werden. Hier wird gezeigt, dass (i) mit schichtspezifischen Shim-Einstellungen die Bildqualität verbessert werden kann, wie in Phantomen und in vivo demonstriert wird, und (ii) die optimalen Werte aus den EPI-Referenzmessungen bestimmt werden können.

Motivation

Echo-planar imaging (EPI) (1) has been successfully used for BOLD-based functional MRI (2) of brain regions. However, its application in the spinal cord is challenging due to pronounced signal losses and geometric distortions. They are caused by field inhomogeneities induced by the different magnetic susceptibilities of tissues, bones, and air. It has been shown previously that the signal dropouts can be reduced with a slice-specific “z-shim” gradient pulse (3,4).

This study aims to extend this approach to full, slice-specific shim settings (“xyz-shim”). An efficient way to determine the optimal shim setting in the phase (“y-shim”) and frequency

encoding direction (“x-shim”) from an EPI reference measurement is presented. Using these shim settings, the geometric distortions can be considerably reduced.

Materials and Methods

The EPI pulse sequence used for this study is shown in Fig.1.

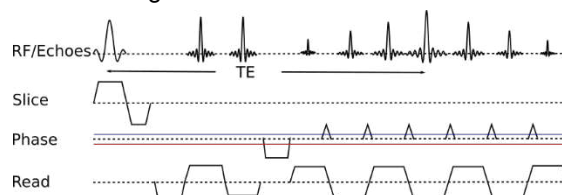


Fig. 1: Basic pulse sequence used in this study. A gradient offset (blue) is used during the entire slice to compensate a linear field inhomogeneity in the phase encoding direction (red). For a field inhomogeneity in the frequency encoding direction, a gradient offset in the readout direction would be required. The initial echoes are used for phase correction.

Due to the small size of the spinal cord in transverse sections, the standard orientations for fMRI acquisitions, field inhomogeneities can be well approximated by a linear, i.e. gradient, term that is present during the entire slice acquisition (cf. Fig. 1). This field inhomogeneity could be compensated by extra gradient pulses or a gradient offset in the opposite direction (cf. Fig. 1).

Measurements were performed with a 3T whole-body MR system (PrismaFit, Siemens Healthineers) on a phantom and in healthy volunteers. The FOV was 256mm and 192mm in the frequency and phase encoding direction, respectively, the in-plane resolution 1.0mm x 1.0mm, and the slice thickness 5.0mm yielding a TE of 49ms. A TR of 3000ms was used for a coverage of one slice in the phantom and 16 slices in vivo. The range of the tested shim gradients was between -1.0mT/m and 1.0mT/m for the phantom with a total of 15 steps in the reference measurements and between -1.5mT/m and 1.5mT/m for the in vivo experiment with 21 steps in the reference measurements. In vivo measurements involved also a slice-specific shim in the slice (“z”) direction to minimize signal dropouts (4).

The required gradient offset for y and x can be determined from a series of images with different offset gradients by selecting the offset with minimum geometric distortions that is characterized by a minimum of phase variations as shown in Fig. 2.

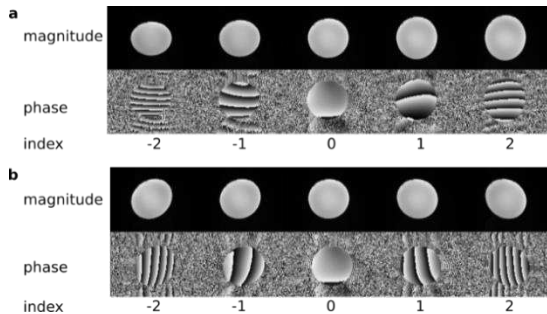


Fig. 2: Images from a reference measurement in a water phantom varying the shim setting in (a) phase-encoding (up-down, “y-shim”) and (b) frequency encoding direction (left-right, “x-shim”). Clearly visible are the geometric distortions (compression/stretch and shearing), the related phase variations along the direction of inhomogeneities, and the homogeneous phase in the absence of field inhomogeneities (index: 0).

Results

To speed up the reference measurements, the offset variations for both, y- and x-shim, can be performed in parallel in a single series because the phase variations due to the field inhomogeneities are perpendicular to each other.

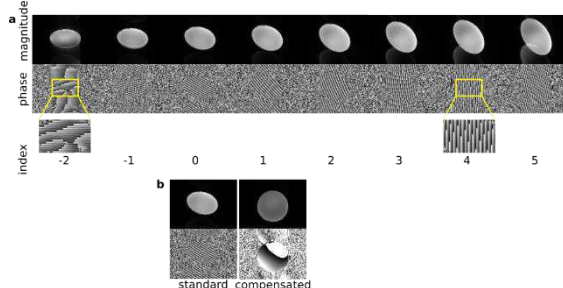


Fig. 3: (a) Combined “xy-shim” reference acquisition in a phantom with a misadjustment of the standard shim settings in the phase and frequency encoding direction to identify the optimum shim settings. (b) Image with optimum shim settings in comparison to the image obtained with field inhomogeneities.

This is demonstrated in Fig. 3 for a misadjustment of the shim settings. The images obtained without and with gradient offsets are also shown. Adjusting the shim to the values determined from the reference acquisition reduces the geometric distortions considerably.

Fig. 4 shows results of an in vivo measurement. The optimum shim settings can be determined from the combined xy reference acquisition as shown in Fig. 4a for one of the

slices. Because the optimum values differ between the slices, the image quality is improved compared to the standard, non-slice-specific shim settings as can be seen in Fig. 4b.

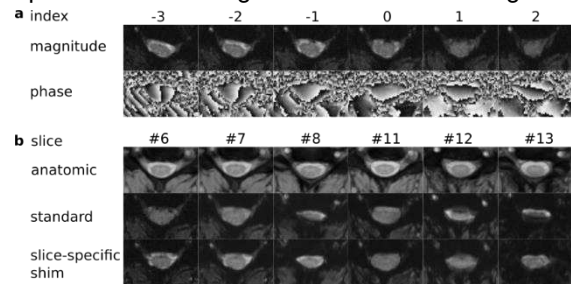


Fig. 4: Results of an in vivo experiment. (a) Magnitude and phase images of the combined xy reference acquisition for one of the slices covered (#7). (b) Comparison of EPI measurements with the fixed, standard shim and with the slice-specific shim settings in comparison to anatomical reference images. With the slice-specific shim settings, the image quality is clearly improved.

Discussion

Due to the small size of the spinal cord, it may not be straightforward to determine the setting by the least phase variation. However, the phase variations are symmetric around the optimum value and therefore could also be determined from settings with similar but opposite phase variations.

Conclusion

Slice-specific shim settings can easily be determined from EPI reference acquisitions and improve the image quality of T2*-weighted EPI of the spinal cord which could facilitate BOLD-based fMRI of the spinal cord.

References

1. Mansfield, P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C*. 1997; 10: 349-352.
2. Ogawa, S., et. al., Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87: 9868-9872.
3. Constable, R.T., Functional MRI using gradient echo EPI in the presence of large field inhomogeneities. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1995; 5, 746-752.
4. Finsterbusch, J., et. al., Single, slice-specific z-shim gradient pulses improve T2*-weighted imaging of the spinal cord. *NeuroImage*. 2012; 59: 2307-2315.

Charakterisierung von Hitzeartefakten in opto-fMRT Studien

Daniel Schache^{1*}, Franziska Albers¹, Lydia Wachsmuth¹, Cornelius Faber¹

¹ AG Faber, Institut für Klinische Radiologie, Universitäts-Klinikum Münster, Münster, Deutschland

*daniel.schache.ds@gmx.de.

Abstract: Heat artifacts may occur during tissue heating, e.g. in optogenetic applications. The measurable signal changes in functional imaging measurements under the influence of heat have some characteristics that distinguish them from those of electrical stimulation. In addition, the measurable heat artifacts are strongly dependent on the measurement sequence used and the laser power applied. GE-EPI and diffusion-weighted SSE measurements are used to determine these differences.

Zusammenfassung: Hitzeartefakte können bei der Erwärmung des Gewebes, z. B. bei optogenetischen Anwendungen, auftreten. Die messbaren Signaländerungen in funktionell-bildgebenden Messungen bei Hitzeeinwirkung haben einige charakteristische Eigenschaften, die sie von denen klassischer elektrischer Stimulation unterscheiden. Darüber hinaus sind die messbaren Hitzeartefakte stark von der verwendeten Messsequenz und der eingebrachten Laserleistung abhängig. Anhand von GE-EPI- und diffusions-gewichteten SSE-Messungen werden diese Unterschiede herausgearbeitet.

Motivation

In optogenetischen Anwendungen im Gehirn wird Laserlicht in das Gewebe eingebracht, um lichtensitive Proteine ansteuern zu können. Zur Kontrolle dieser Manipulation der neuronalen Netzwerke wird häufig ein funktionell-bildgebendes Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) verwendet. Dabei wird es wegen der eingebrachten Laserleistung zu einer Erwärmung im Gewebe kommen, in deren Folge eine Signaländerung im gemessenen fMRT-Signal auch ohne optogenetische Aktivität auftreten kann. Dieser Effekt wird als scheinbarer BOLD-Effekt oder Hitzeartefakt bezeichnet und ist von echter BOLD-Aktivität klar zu unterscheiden [1][2].

Material und Methoden

Es wurden Experimente an sieben weiblichen, nativen Fisher-Ratten unter Medetomidin Sedierung bei 9,4T durchgeführt. Für die Lichtapplikation wurde eine optische Faser in den primären sensorischen Vorderpfotenkortex implantiert. Lichtapplikation mit einem grünen

Laser ($\lambda=552\text{nm}$, 183mW/mm^2 absolute Intensität, 9Hz, 100ms Pulsdauer) und elektrische Stimulation der Vorderpfote (1,5mA, 9Hz, 1ms Pulsdauer) wurden genutzt.

Das verwendete Block-Design-Paradigma bestand aus 10s Ruhe, 5s Stimulation, 15s Ruhe (10-5-15) und wurde jeweils 20-fach wiederholt pro Messreihe.

Dazu wurde eine GE-EPI-Sequenz mit TR 250ms, TE 18ms, FA 30°, 2-3 Schichten ($n_{\text{elek}}=18$, $n_{\text{opt}}=18$) und eine diffusions-gewichtete (DW) Single Spin-Echo (SSE)-Sequenz mit TR 250ms, TE 35,85ms, FA 150°, Δ 15ms, δ 2ms, b 500s/mm², 2-3 Schichten ($n_{\text{elek}}=20$, $n_{\text{opt}}=18$) verwendet.

Darüber hinaus wurden Messungen an vier toten, perfundierten Fisher-Ratten unter Lichtapplikation durchgeführt. Es wurden EPI- und DW SSE-Messungen (jeweils $n_{\text{opt}}=9$) aufgenommen. Alle Stimulations- und Sequenzparameter stimmen mit denen aus den Messungen bei den lebenden Tieren überein.

Jede Messung hatte eine Schichtdicke von 1,2mm und eine Auflösung von 0,325x0,325mm².

Die aufgenommenen Daten wurden mit SPM12 vorverarbeitet und anschließend statistisch ausgewertet. Dazu wurde zunächst jeweils ein t-Test durchgeführt. Der Bereich in jeder Schicht mit den meisten zusammenhängenden aktiven Pixeln wurde in einem selbst geschriebenen MATLAB-Programm als ROI ausgewählt und der Zeitverlauf des Signals in diesem berechnet, auf 1 normiert und mithilfe von Gnuplot dargestellt.

Ergebnisse

Bei elektrischer Pfoten-Stimulation konnten ausschließlich positive Signaländerungen im primären sensorischen Kortex in EPI- und DW SSE-Messungen beobachtet werden. Die Signaländerung bei den EPI- Messungen war gegenüber der diffusionsgewichteten Messung deutlich verzögert, welche direkt mit dem Einsetzen des Stimulus begann (Abb. 1).

Bei Lichtapplikation konnten vorrangig Bereiche negativer, aber auch kleinere Bereiche positiver Signaländerungen in EPI- und DW SSE-Messungen beobachtet werden. Alle messbaren Signaländerungen begannen mit Einsetzen des Stimulus; zwischen EPI- und

DW SSE-Messungen war kein Zeitversatz erkennbar (Abb. 2).

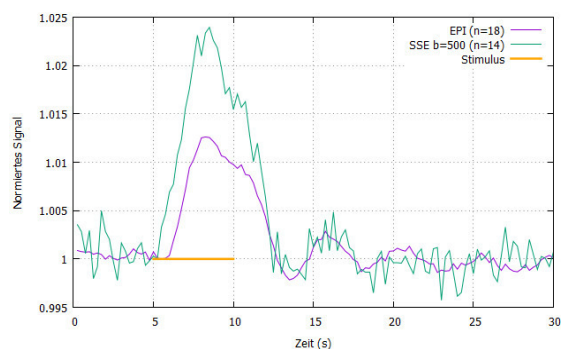


Abb. 1: Zeitverläufe für EPI- und DW SSE-Messungen in der Faserschicht bei elektrischer Stimulation.

Die maximale Signaländerung bei elektrischer Stimulation konnte für beide Sequenzen kurz nach Stimulationsbeginn beobachtet werden (Abb. 1), bei Lichtapplikation hingegen erst am Ende der Stimulationsphase (Abb. 2).

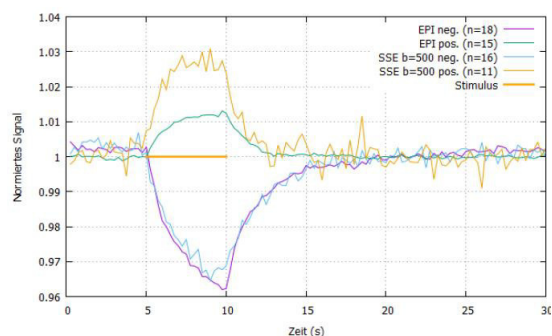


Abb. 2: Zeitverläufe für EPI- und DW SSE-Messungen in der Faserschicht bei Lichtapplikation.

Bei EPI-Messungen konnten Signaländerungen nicht nur in der Faserschicht, sondern zusätzlich in den beiden benachbarten Schichten gemessen werden. Dabei traten Bereiche positiver und Bereiche negativer Signaländerungen auf (Abb. 3).

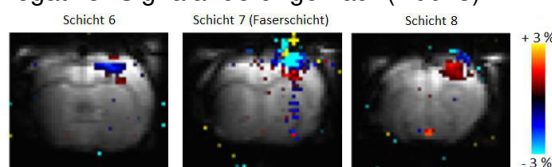


Abb. 3: Aktivitätsmaps, basierend auf den Daten der EPI-Messung eines Tieres bei Lichtapplikation. Gezeigt sind die Faserschicht (Schicht 7) und die beiden benachbarten Schichten.

Sowohl die Amplitude der Signaländerung als auch die räumliche Ausbreitung nehmen mit abnehmender Laserleistung ab (Abb. 4). Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass Bereiche positiver Signaländerung bei sukzessiver Reduzierung der Laserleistung erheblich früher verschwinden als jene negativer Signaländerungen.

Bei Messungen an den toten Tieren konnte eine ähnliche Verteilung der aktiven Bereiche

wie bei lebenden Tieren, insbesondere in der Faserschicht, beobachtet werden. Zudem zeigen die Zeitverläufe von lebenden und toten Tieren bei Lichtapplikation für EPI- und DW SSE-Messungen einen sehr ähnlichen Verlauf.

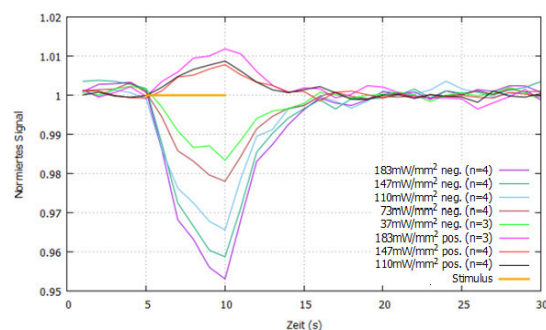


Abb. 4: Zeitverläufe für EPI-Messungen (TR 1s) in der Faserschicht bei verschiedener Laserleistung.

Schlussfolgerungen

Die Signaländerungen bei Lichtapplikation und elektrischer Stimulation weisen sowohl für EPI- als auch für DW SSE-Sequenzen signifikante Unterschiede auf. Dies deutet darauf hin, dass die Signaländerungen bei elektrischer Stimulation kein (reiner) Hitzeeffekt sind.

Die Erwärmung infolge der eingebrachten Laserleistung resultiert in einer messbaren Signaländerung, was für eine Änderung temperaturabhängiger MR-Gewebeparameter im bestrahlten Bereich spricht. Insbesondere die großflächigen Bereiche negativer Signaländerungen um die Position der Faserspitze herum - dort kann die größte Temperaturzunahme erwartet werden [1] - korrelieren mit den Ergebnissen zur Signalabnahme bei Temperaturerhöhung in MR-Messungen [3].

Ein vaskulärer Beitrag zu den beobachteten Signaländerungen bei Lichtapplikation ist wegen der großen Ähnlichkeit der Ergebnisse bei Messungen an lebenden und toten Tieren unwahrscheinlich.

Literaturverzeichnis

1. Christie IN, Wells JA, Southern P et al. fMRI responses to blue light delivery in the naïve brain: Implications for combined optogenetic fMRI studies. *Neuroimage* 2013; 1(66):634-41.
2. Schmid F, Wachsmuth L, Albers F et al. True and apparent optogenetic bold fMRI signals. *Magn. Res. in Med.* 2017; 77:126-136.
3. Harris SS, Boorman LW, Das D et al. Physiological and pathological brain activation in the anesthetized rat produces hemodynamic-dependant cortical temperature increases that can confound the bold fMRI signal. *frontiers in Neuroscience* 2018; 12:550.

Graphentheoretische Netzwerkanalyse von rs-fMRI Daten des Absence-Epilepsie-Rattenmodells

Katharina Kemper^{1*}, Lydia Wachsmuth¹, Franziska Albers¹, Henriette Lambers¹, Dominik Thomas¹, Cornelius Faber¹

¹ Institut für klinische Radiologie, Westfälische Wilhelmsuniversität Münster, Münster, Deutschland.

*katharina.kemper@uni-muenster.de.

Abstract: With a graph theoretical network analysis it is possible to visualize and analyse complex resting state fMRI data from an absence epilepsy rat model. It reveals brain regions such as the retrosplenial cortex as a potential target for optogenetic intervention for seizure interruption.

Zusammenfassung: Durch eine graphentheoretische Netzwerkanalyse lassen sich die hochkomplexen resting state fMRI Daten aus einem Absence-Epilepsie-Rattenmodell darstellen und untersuchen. Dabei konnten einige Hirnregionen wie der retrospleniale cortex als ein potentiell Ziel für eine optogenetische Modulation zur Unterbrechung der Anfälle identifiziert werden.

Motivation / Motivation

Absencen sind epileptische Anfälle, die sich durch eine plötzlich einsetzende Unterbrechung des Bewusstseins auszeichnen und gleichzeitig charakteristische, generalisierte spike-and-wave discharges (SWDs) im EEG und in optischen Kalzium-Messungen aufweisen. In dieser Studie wurden im GAERS Rattenmodell (Genetic Absence Epilepsy Rats from Starsbourg) resting state fMRI Messun-

gen vor und während der Anfälle durchgeführt (pre-SWD- bzw. SWD-Zustand).

Mittels graphentheoretischer Analyse wurden Netzwerke aus den Daten erstellt. Aus der vergleichenden Analyse der Netzwerkdaten könnten mögliche Angriffspunkte für spätere optogenetische Interventionen im Tiermodell gefunden werden.

Materials and Methods / Material und Methoden

Nach Implantation einer Glasfaser in den S1 Kortex von 9 GAERS Ratten wurden fluoreszenzbasierte Kalzium-Messungen mit dem chemischen Sensor OGB-1 durchgeführt, in denen SWDs detektiert werden konnten (1). Die Farbstoffinjektion und die Faserimplantation erfolgte unter Isofluran, welches die Anfälle unterdrückt. Resting state fMRI wurde bei 9.4 T in beatmeten und unter Pancuroniumchlorid relaxierten GAERS unter Fentanyl/Droperidol (15µg/kg bzw. 1.5mg/kg i.p, alle 20 min) mit einem GE-EPI (TR 1 s, TE 18 ms, Auflösung 0.33x0.35 mm², 1.2 mm Schichten, 9 Schichten, 30 min Messzeit) aufgenommen. Nach der Umstellung der Anästhesie auf Fentanyl/Droperidol wurden Messungen bis zum Start der SWDs (nach 116±27 min) und

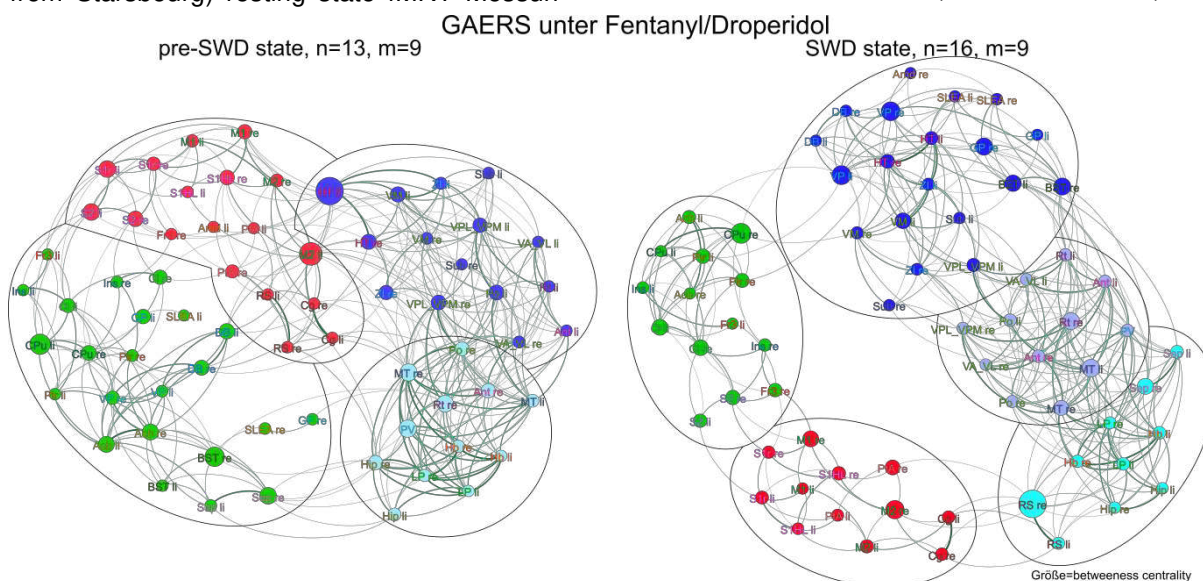


Fig. 1: Kräftebasierte Netzwerkanordnung vom GAERS vor Einsetzen der SWDs (links) und während der SWDs (rechts) von m Tieren und n Messungen. Knoten repräsentieren Hirnregionen, die Größe zeigt die betweenness centrality und die Kantenstärke steht für das Gewicht. Verschiedene Communities sind in der gleichen Knotenfarbe und durch die schwarzen Linien hervorgehoben.

während der SWDs aufgenommen.

Die Daten wurden vorverarbeitet (realigned (mit SPM), Glätten, Filtern, Maskieren, globale Residuen (mit MagnAn, Biocom, Deutschland)) und anschließend mit Hirnregionen des Rattenhirnatlas nach Paxinos und Watson registriert. Zwischen den Hirnregionen wurden Kreuzkorrelationen berechnet und daraus (mit der open source software Gephi) Netzwerke (gemittelt und auf die stärksten Verbindungen reduziert (durchschnittlich 10 pro Hirnregion), damit das Netzwerk nicht zu dicht wird) erstellt. Stark vernetzte Regionen wurden in sogenannten Communities (2) gruppiert und die betweenness centrality (3), welche aussagt, wie viele kürzeste Verbindungen durch den jeweiligen Knoten gehen, berechnet. Signifikante Unterschiede zwischen den Korrelationsmatrizen im pre-SWD- und SWD-Zustand wurden mit einem T-Test ermittelt.

Results / Ergebnisse

Während der Messung im SWD-Zustand hatten die Ratten in 40-80 % der Messzeit SWDs.

Während das pre-SWD-Netzwerk vier Communities zeigte (Fig. 1 links), wurden im SWD-Netzwerk fünf gefunden (Fig. 1 rechts). Außerdem entstand im SWD-Zustand eine klare Trennung zwischen kortikalen Regionen (grüne und rote Community) und dem Thalamus (blaue Regionen). Während die Amygdala (Amd) im pre-SWD-Zustand sowohl mit kortikalen als auch mit thalamischen Regionen eng verbunden war, zeigte sie im SWD-Zustand eine engere Bindung zum Thalamus.

Der retrospleniale cortex (RS) zeigte im SWD-Zustand eine höhere betweenness centrality als im pre-SWD-Zustand, während der Hypothalamus (HT) im pre-SWD-Zustand eine höhere betweenness centrality zeigte (Fig. 2).

GAERS unter Fentanyl/Droperidol pre-SWD state, n=13, m=9
im Vergleich mit GAERS SWD state, n=16, m=9

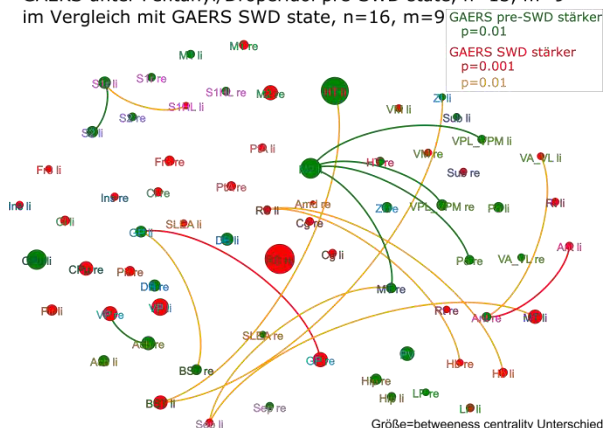


Fig. 2: Vergleich zwischen pre-SWD und SWD Netzwerken. Kanten steht für den p-Wert vom T-Test. Grün/blau repräsentiert Netzwerkverbindungen, die vor Beginn der Absenzen stärker ausgebildet waren, gelb/rot repräsentiert Netzwerkverbindungen die während der Absenzen stärker ausgebildet waren. Die Größe und Farbe der Knoten zeigen die Stärke der betweenness centrality.

Discussion / Diskussion

Die Veränderung des thalamokortikalen Netzwerks ist nicht verwunderlich, da SWDs maßgeblich vom thalamokortikalen Netzwerk gesteuert werden. Eine Trennung der thalamischen und kortikalen Regionen während der SWDs könnte die verminderte Sensitivität für externe Stimuli während der Anfälle erklären.

Während das thalamokortikale Netzwerk durch die SWDs angegriffen wird, bleibt das thalamolimbische Netzwerk intakt. Tatsächlich ist die Amygdala enger mit dem Thalamus verbunden. Dies passt zu der Beobachtung, dass GAERS immun gegen durch kindling der Amygdala ausgelöste Anfälle sind (4).

Der RS weist im SWD-Zustand eine höhere betweenness centrality auf, da er als Verbindung zwischen Kortex (rote Community) und Thalamus (hell/cyan-blaue Communities) fungiert. Der RS ist eine Hirnregion, die auch mit neurodegenerativen Krankheiten in Verbindung steht (5).

Conclusion / Schlussfolgerungen

Im SWD-Zustand ändern sich Hirn-Netzwerke auf komplexe Art und Weise, da eine Vielzahl an Hirnregionen an Erzeugung und Erhalt der SWDs beteiligt ist. Dies zeigt sich in der veränderten community-Struktur des SWD-Zustandes. Mittels der graphentheoretischen Analyse konnten einzelne Hirnregionen, RS und HT, gefunden werden, deren Einbindung in die Netzwerke des Gehirns sich vor und während eines epileptischen Anfalls unterscheidet. Durch seine Rolle in anderen neurologischen Erkrankungen wurde der RS als Ziel für weitere elektrophysiologische Untersuchungen bestimmt.

References / Referenzen

1. Albers F, Wachsmuth L, van Alst TM, Faber C. Multimodal Functional Neuroimaging by Simultaneous BOLD fMRI and Fiber-Optic Calcium Recordings and Optogenetic Control. *Mol Imaging Biol* 2018;20(2):171–182.
2. Blondel VD, Guillaume J-L, Lambiotte R, Lefebvre E. Fast unfolding of communities in large networks. *J. Stat. Mech.* 2008;2008(10):P10008
3. Brandes U. A Faster Algorithm for Betweenness Centrality. *The Journal of Mathematical Sociology.* 2001;25(2):163–177.
4. Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ateş N, van Luijckelaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 5:150–156.
5. Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(11):792–802.

Simultane Charakterisierung der Tumorzellularität & des Warburg Effekts mit PET, MRI & hyperpolarisierter ^{13}C -MRSI

Christian Hundshammer^{1,2,3}, Stephan Düwel^{1,2,3}, Miriam Braeuer¹, Christoph Müller^{4,5,6}, Adam E. Hansen⁷, Mathias Schillmaier⁸, Benedikt Feuerecker¹, Steffen J. Glaser², Axel Haase³, Wilko Weichert^{5,10}, Katja Steiger^{9,10}, Jorge Cabello¹, Franz Schilling¹, Jan B. Hövener¹¹, Andreas Kjær⁷, Stephan G. Nekolla¹, Markus Schwaiger¹

¹Department of Nuclear Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

²Department of Chemistry, Technical University of Munich, Garching, Germany

³Munich School of Bioengineering, Technical University of Munich, Garching, Germany

⁴Department of Radiology, Medical Physics, University Medical Center Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

⁵German Consortium for Cancer Research (DKTK), Heidelberg, Germany

⁶German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

⁷Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine & PET and Cluster for Molecular Imaging Rigshospitalet and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁸Department of Radiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

⁹Department of Pathology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany

¹⁰Comparative Experimental Pathology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich, Munich, Germany

¹¹Section for Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOINCC), Department for Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Kiel, University Kiel

*christian.hundshammer@tum.de

Zusammenfassung: Eine der wichtigsten metabolischen Eigenschaften solider Tumore ist der sogenannte Warburg Effekt. Er beschreibt die Beobachtung, dass Tumore große Mengen Glukose aufnehmen & diese unter regulärer Sauerstoffzufuhr zu Laktat reduzieren. In dieser Arbeit wurden multimodale Bildgebungsstrategien basierend auf Positronen-Emissions Tomographie (PET) & hyperpolarisierter (HP) magnetresonanzspektroskopischer ^{13}C -Bildgebung (MRSI) entwickelt, um den Warburg Effekt in einem präklinischen Brusttumormodell in Ratten nicht-invasiv & an einem klinischen 3T PET/MR Scanner zu charakterisieren.

Abstract: One of the main hallmarks of cancer is the so called Warburg effect. It describes the observation that tumors consume great amounts of glucose & reduce it under normoxic conditions to lactate. In this work, multimodal imaging strategies based on positron-emissions tomography (PET) & hyperpolarized (HP) magnetic resonance spectroscopic ^{13}C -imaging (MRSI) were developed to non-invasively characterize the Warburg effect in a pre-clinical breast cancer model in rats at a clinical 3T PET/MR scanner.

Motivation

Der Warburg Effekt ist eine wichtige metabolische Adaption solider Tumore um schnelles Wachstum & Proliferation zu gewährleisten. Hierfür überexprimieren Tumore Glukosetransporter (GLUT) & nehmen große Mengen Glukose auf. Weitere Veränderungen der Expressions- & Aktivitätslevel glykolytischer Enzyme erlaubt es den Tumoren strukturelle Edukte aus der Glykolyse herauszuschleusen um anaboli-

schen Bedürfnisse zu befriedigen. Stromabwärts der Glykolyse reduzieren Tumore Pyruvat selbst unter normoxischen Bedingungen eher zu Laktat statt es in den Mitochondrien zu Energie zu oxidieren. Dieser Prozess wird auch aerobe Glykolyse genannt & liefert fast 20x weniger Energie als oxidative Phosphorylierung. Jedoch ist aerobe Glykolyse 20-30x schneller, wodurch sich Tumore flexibel & schnell mit Energie versorgen können.[1]

Eine Vielzahl solider Tumore zeichnet sich durch den Warburg Effekt aus. Studien haben gezeigt, dass diese metabolischen Adaption über die Aggressivität & einen Therapieerfolg entscheiden können.[2]

Daher ist es von hoher klinischer Relevanz den hohen Glukosebedarf und die erhöhte Laktatproduktion Tumoren möglichst Patientenschonend, also nicht-invasiv zu quantifizieren. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es den Warburg Effekt mittels simultaner & nicht-invasiver [^{18}F]-2-Fluorodesoxyglukose (FDG) PET[3] & HP ^{13}C -MRSI[4] qualitativ & quantitativ zu charakterisieren.

Material & Methoden (siehe auch [5])

Zur bildgebenden Charakterisierung des Warburg Effekts wurde ein Bildgebungsprotokoll für ein klinisches 3T PET/MRT Gerät (mMR Biograph, Siemens) entwickelt um ein präklinisches Tumormodell zu analysieren. Das gewählte Modell waren subkutane Brusttumore (MAT-B-III) unterschiedlichen Alters & Größe in Ratten. Das entwickelte Protokoll bestand aus einem 90 min 3D FDG-PET Scan während dem 2D & 3D ^1H -Bildgebung (^1H -MRI) zur Lokalisation & Abgrenzung der Tumore durchgeführt wurde. Gegen Ende des PET Scans erfolgte

eine metabolische dynamische 2D MRSI (*FID-CSI: free induction decay chemical shift imaging*) von HP [^{13}C]Pyruvat, das über die Schwanzvene der Ratten injiziert wurde. Die Polarisation erfolgte mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Polarizers (HyperSense, Oxford Instruments). Desweiteren wurde noch 2D Diffusions-gewichtete Bildgebung (DWI) durchgeführt um den Einfluss variabler Tumorzellularität auf metabolische Parameter, die aus Bildern berechnet wurden, zu untersuchen.

FDG-PET Aufnahmeraten wurden als „standard uptake values“ (SUV_{mean}) [6] bestimmt. Metabolische Konversionsraten (k_{pl}) der Laktat Dehydrogenase (LDH) wurde basierend auf Arbeiten von Day et al. [4] berechnet. Apparente Diffusionskonstanten (ADC) wurden aus einer Serie von DWI-Bildern (b -Werte: 10, 150, 300, 500, 700 mm^2s) nach Skejskal-Tanner erhalten. [7]

Ergebnisse & Diskussion

Mit Hilfe des entwickelten multimodalen Bildgebungsprotokolls wurde zunächst der Einfluss variabler Tumorzellularität (DWI) auf metabolische Parameter (FDG-PET & ^{13}C -MRSI) untersucht (Abb. 1). Dabei stellte sich heraus, dass sowohl SUV_{mean} als auch k_{pl} -Werte negativ mit ADC Werten korrelieren.

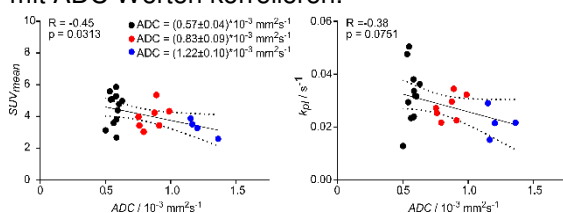


Abb. 1: Korrelationsanalyse von FDG-PET SUV_{mean} (links) & MRSI k_{pl} & (rechts) mit DWI ADC .

Dies indiziert einen Einfluss variabler Tumorzellularität auf die Quantifizierung metabolischer Daten bedingt durch Mittelungseffekte. Die variable Tumorzellularität konnte schließlich noch durch histologische Untersuchung der Tumore auf zunehmende Nekrosebildung bei älteren Tumoren nachgewiesen werden (siehe Hundshammer et al., Supplement [5]). Für die finale Korrelationsanalyse der erhöhten Glukoseaufnahme & Laktatproduktion, wurden die vorliegenden Daten für Tumore ähnliche

Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit wurde ein multimodales Bildgebungsprotokoll zur nicht-invasiven Charakterisierung Tumor-spezifischer metabolischer Adaptionen eines Brustkrebsmodells in Ratten

entwickelt. Durch die Möglichkeit der simultanen Bildgebung wurde zum einen die Tumorlokalisation & Abgrenzung erleichtert. Zum anderen konnten anatomische Bilder koregistriert mit metabolischen Bildern erhalten werden was die Quantifizierung der metabolischen Daten deutlich vereinfachte. Dabei konnte qualitativ & quantitativ dargestellt werden, dass das vorliegende Tumormodell dem Warburg-Effekt folgt.

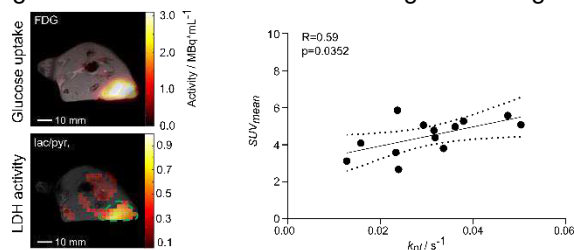


Abb. 2: Qualitative (links) & quantitative (rechts) Korrelationsanalyse von FDG-PET & ^{13}C -MRSI.

Zellularität geclustert. Schließlich zeigte sich für die größte Gruppe mit höchster Tumorzellularität & geringster Variabilität, dass eine erhöhte Glukoseaufnahme & eine vermehrte Laktatreduktion positiv korrelieren (Abb. 2).

Danksagungen (siehe [5])

Literaturverzeichnis

1. Gatenby, R.A. and R.J. Gillies, Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*, 2004. 4(11):891-9.
2. Icard, P., et al., How the Warburg effect supports aggressiveness and drug resistance of cancer cells? *Drug Resist Updat*, 2018. 38:1-11.
3. Phelps, M.E., et al., Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*, 1979. 6(5):371-88.
4. Day, S.E., et al., Detecting tumor response to treatment using hyperpolarized ^{13}C -magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Nat Med*, 2007. 13(11):1382-7.
5. Hundshammer, C., et al., Simultaneous characterization of tumor cellularity and the Warburg effect with PET, MRI and hyperpolarized ^{13}C -MRSI. *Theranostics*, 2018. 8(17):4765-80.
6. Wahl, R.L., Principles and practice of PET and PET/CT 2nd edition. 2008, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
7. Padhani, A.R., et al., Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia*, 2009. 11(2):102-25.

3D metabolic imaging of hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate in prostate cancer using multiecho-bSSFP

Christoph A. Müller^{1,2,*}, Rafat Chowdhury³, Marianthi Vasiliki Papoutsaki³, Fiona Gong³, Lorna Smith³, Harriet Rogers³, Arash Latifoltojar³, Jeraj Hassan³, Saurabh Singh³, David Gadian⁴, Shonit Punwani³, Jan-Bernd Hoeverner⁵, Dominik v. Elverfeldt¹, Jürgen Hennig¹

¹ German Cancer Consortium (DKTK), partner site Freiburg; and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, DE

² Dept. of Radiology, Medical Physics, Medical Center University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, DE

³ Centre for Medical Imaging, University College London, London, UK

⁴ Institute of child health, University College London, London, UK

⁵ Section Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC), Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig Holstein (UKSH), Kiel, DE

* Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Radiologie, Medizin Physik, Killianstr. 5a, 79106 Freiburg,

christoph.mueller.rdiag@uniklinik-freiburg.de

Abstract: This work presents first trials of a 3D dynamic multiecho-bSSFP sequence with IDEAL metabolite separation technique, to image metabolic processes involving hyperpolarized (HP) pyruvate in prostate cancer patients. One case with gleason 3+4 prostate tumour is illustrated, showing rapid dynamic conversion to lactate in the tumour region, when imaged with dynamic multiecho-bSSFP after the injection of HP pyruvate.

Zusammenfassung: Diese Arbeit präsentiert erste Experimente mit einer zeitaufgelösten 3D multiecho-bSSFP Sequenz mit der Metaboliten Rekonstruktion IDEAL zur metabolischen Bildgebung von hyperpolarisiertem (HP) Pyruvat in Prostatakrebspatienten. Es wird ein Fall mit „Gleason 3+4“ Tumor dargestellt, welcher eine schnelle Umwandlung zu Laktat im Tumorbereich aufzeigt, nachdem HP Pyruvat injiziert wurde.

Motivation

Hyperpolarized (HP) ¹³C-MR has the potential to address the need for a non-invasive modality (in contrast to PET or CT) and allows for the in vivo analysis of metabolic processes in real-time, after injection of a HP contrast agent. Human trials are on-going, worldwide, with most sites focusing on prostate cancer and the injection of [1-¹³C]pyruvate, hyperpolarized via d-DNP (1). One of the main limitations of HP ¹³C-MR is the short half-life of the HP agents; pyruvate is observed to have a T₁ of approx. 30 s in vivo. This limited availability of signal demands fast and efficient data acquisition strategies. Balanced steady state free precession (bSSFP ≡ TrueFISP) sequences have been used for imaging of hyperpolarized contrast agents in various studies since 2003; bSSFP with multiecho (me) readout was used for chemical shift imaging of hyperpolarized metabolites in 2D (2,3) and 3D (4). This work presents the first instance of dynamic 3D me-

bSSFP with Iterative Decomposition of chemical shifts with Echo Asymmetry and Least squares estimation (IDEAL) (5,6) being successfully used to measure tumor metabolism in human prostate cancer.

Materials and Methods

Hyperpolarization: [1-¹³C]pyruvic acid was mixed with AH111501 electroparamagnetic agent, loaded into a fluid path and irradiated with microwaves at <1K for 2h in a clinical hyperpolarizer (SPINlab, GE Healthcare, Chicago, US-IL) to a polarization of approx. 17.5%, dissolved with 38 ml pressurized, hot, sterile water and neutralized with 17.5 g sterile trometamol buffer (333 mM Tris & 600 mM NaOH); with a total of 40 ml HP pyruvate solution being produced. Data acquisition began 105 s after dissolution, with the patient already positioned inside a 3T PET-MR (Biograph, Siemens, Erlangen, Germany) and equipped with a clamshell ¹³C transmit and a dual resonant ¹H & ¹³C endorectal receive coil (RAPID Biomedical, Rimpf, Germany). **¹³C MRI:** The me-bSSFP MR volume was oriented axially: with right to left phase encoding and inferior to superior slice encoding, flip angle = 30°, TR = 21 ms, TEs = [4.38, 5.4, 6.42, 7.44, 8.46, 9.48, 10.5, 11.52, 12.54, 13.56, 14.58, 15.6, 16.62] ms, no. of echoes = 13, ΔTE = 1.02 ms, field of view = [90x90x80] mm³, no. of read, phase and slice encoding steps = [8x8x8], spatial resolution = [11.3x11.3x10] mm³/voxel, NSA = 6, acquisition time = 8 s. Pulses with flip angle 15° were played out at time TR/2 before the first and after the last excitation pulse to reduce signal oscillation, and to restore HP signal's M_z, respectively. Acquisition began upon the completion of the of the injection process. After the first three consecutive me-bSSFP scans, a non-localized free induction decay (FID) was acquired: flip angle = 10°, TR = 1 s, TE = 0.225 ms, no. of samples = 1024, readout bandwidth = 4000 Hz.

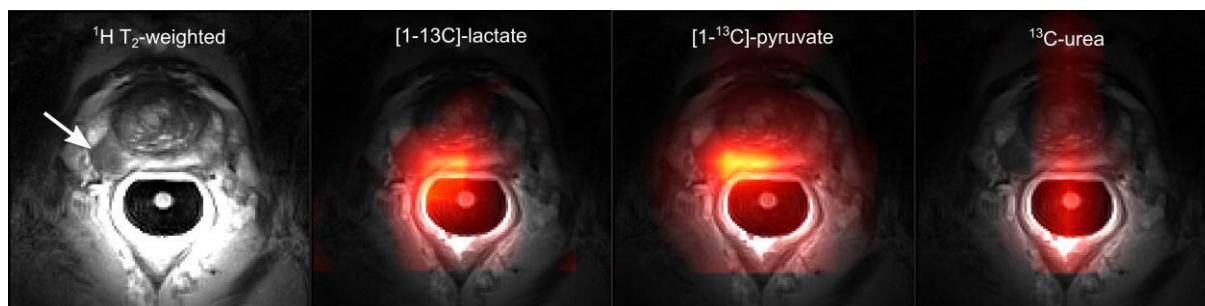


Fig. 1: ^1H T_2 -weighted MRI showing low T_2 signal at tumor location (white arrow), and overlays of ^{13}C MRSI showing lactate, pyruvate and urea. ^{13}C maps are scaled (linear interpolation) to match ^1H T_2 -weighted resolution.

Following this a further fifteen consecutive me-bSSFP acquisitions were performed.

Reconstruction: A ^{13}C spectrum was obtained from the non-localized FID by filtering with exponential apodization with $(128\text{ ms})^{-1}$ and Fourier transformation (FT). The HP signals of lactate, pyruvate and a urea reference signal were identified at the peak frequencies: 7 Hz, -380 Hz, and -616 Hz, respectively. Complex echo images were reconstructed from me-bSSFP raw data (wo. zero-filling or filtering) by FT of K-Space in all spatial dimensions. The IDEAL algorithm was iterated 20 times with field map and complex phase error map estimation, before the final metabolite maps for: lactate, pyruvate and urea were calculated at the peak frequencies.

Parameter derivation: Signal to noise ratio (SNR) was calculated in magnitude metabolite maps by dividing the signal with the mean of noise signal in an artifact free region of the current volume. The area under the curve (AUC) for lactate and pyruvate was calculated from SNR vs. time and the lactate-to-pyruvate ratio was recorded for a voxel at tumor location. All data processing was performed with MATLAB (MathWorks, Natick, US-MA).

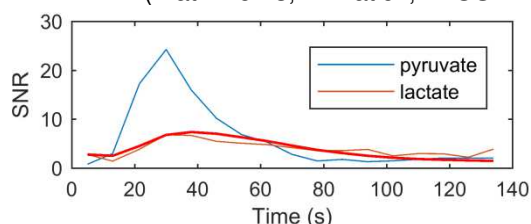


Fig. 2: Variation of pyruvate and lactate SNR over time at tumor location. A 2-site exchange model (red) can be fitted to lactate data.

Results & Discussion

^1H T_2 -weighted MRI shows a large right-sided histologically confirmed as Gleason 3+4 tumor. Strong ^{13}C pyruvate and lactate signal is measured in the rectal wall, where the coil sensitivity is strongest and where blood vessels are located. Smaller ^{13}C signals were measured at the tumor (Fig. 1). Urea signal is localized at reference vial position but shows banding artifacts because the frequency falls into a transition band of the bSSFP signal response.

SNR in both, ^1H and ^{13}C , strongly decreases with increased distance to the coil. The SNR of H signals over time (Fig 2) show the arrival of the pyruvate bolus (10 - 30 s) and the increase of lactate (peaking at approx. 30 s) After approx. 70 s signals of both metabolites is below SNR of 5. Calculating AUC from 0 s - 66 s result in a lactate-to-pyruvate ratio of 0.44.

Conclusion

me-bSSFP is capable of dynamic 3D MRSI and quantification of metabolism with full prostate coverage. HP signal lasts for approx. 60 s after injection. Shorter times between dissolution and injection as well as further optimization of pulse sequence and coil sensitivity could improve outcomes.

Acknowledgements

DFG (SFB 824, 391523415, 68647618); Emmy Noether Program (HO-4604/2-1, HO-4604/2-2); Cluster of Excellence funding (EXC 306, PMI 1267); European Regional Development Fund (122-09-053), Horizon 2020 Marie Skłodowska Curie (642773); ERC Advanced Grant (294582).

References / Literaturverzeichnis

1. Ardenkjær-Larsen JH, Fridlund B, Gram A, et al. *PNAS*. 2003;100(18):10158-10163.
2. Leupold J, Wieben O, Månsson S, et al. *Magn Reson Mater Phys*. 2006;19(5):267-273.
3. Leupold J, Månsson S, Petersson JS, Hennig J, Wieben O. *Magn Reson Mater Phys*. 2009;22(4):251-256.
4. Perman WH, Bhattacharya P, Leupold J, et al. *Magnetic Resonance Imaging*. 2010;28(4):459-465.
5. Reeder SB, Pineda AR, Wen Z, et al. *Magn Reson Med*. 2005;54(3):636-644.
6. Peterson P, Månsson S. *Magn Reson Med*. 2014;71(1):219-229.
7. Abragam A. *Principles of Nuclear Magnetism*. London New York Toronto: Oxford University Press; 1985.
8. Born M, Heisenberg W. The quantum theory of molecules. *Ann Phys-Berlin Ann Phys-Berlin*. 1924;74(9):1-31.
9. Purcell EM, Pound RV, Bloembergen N. Nuclear Magnetic Resonance Absorption in Hydrogen Gas. *Physical Review*. 1946;70:986-987.

Hyperpolarisation fluorierter Phenolderivate in wässriger Lösung

M. Plaumann^{1*}, F. Euchner¹, C. Bruns¹ und J. Bernarding¹

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

* markus.plaumann@med.ovgu.de

Abstract: Previously, it was shown that the nuclear hyperpolarization of ¹⁹F is possible in aqueous solution by using the LED-based photo-CIDNP as hyperpolarization technique. Here, we present data of an investigation of the reproducible hyperpolarization of different fluorinated phenol derivatives. The effects of substituents at the aromatic system are studied and give information for future examinations of e.g. pharmaceuticals.

Zusammenfassung: Vorherige Arbeiten haben gezeigt, dass eine Hyperpolarisation des ¹⁹F-Kerns in wässrigen Lösungen unter Verwendung der LED-basierten photo-CIDNP-Methode möglich ist. In der aktuellen Studie wird die wiederholbare Kernspinhyperpolarisation am Beispiel verschiedener fluorierter Phenolderivate untersucht. Effekte, die durch Substituenten am aromatischen System verursacht werden, werden aufgezeigt. Diese Kenntnisse sind unerlässlich für zukünftige Untersuchungen von z. B. Pharmazeutika.

Motivation

Phenolderivate werden in zahlreichen Anwendungen gefunden: Acetylsalicylsäure, Hydroxyphenol oder Nitrophenol sind Beispiele aus der Pharmakologie. Fluorierte Derivate wie das 3-Fluortyrosin wurden bereits 1939 hinsichtlich ihrer Wirkung auf Tumore untersucht.(1) Andere aromatische Systeme mit einer oder mehreren Hydroxygruppen, wie das 4,4'-[(2,3,5,6-Tetrafluor-1,4-phenylen)di-2,1-ethindyl]diphenol werden in Verbindung mit der Therapie von Alzheimer (Amyloid Plaques) gebracht.(2)

Besonders im Zusammenhang mit der Entwicklung neuer Pharmazeutika und der damit verbundenen Notwendigkeit von Metabolismusstudien und Struktur-Wirkort-Informationen steigt das Interesse an MR-basierten Verfahren. Die *in vivo* eingesetzten Konzentrationen liegen jedoch im Fall der ¹⁹F-MR-Spektroskopie bzw. -Bildgebung zumeist unterhalb der Nachweisgrenze. Hyperpolarisationstechniken wie z. B. *Dynamic Nuclear Polarization*, *Parahydrogen Induced Polarization*, *Chemical Induced Dynamic Nuclear Polarization* (CIDNP) und *photo-CIDNP*(3)

können diesem Problem Abhilfe leisten. Die ¹⁹F-Hyperpolarisation ist jedoch oftmals nur in organischen Lösungsmitteln möglich. Photo-CIDNP bietet eine Möglichkeit der Signalverstärkung der Fluorkerne in Wasser bzw. wässrigen Lösungen. Neben dem Einsatz von Laserstrahlung ist seit den Veröffentlichungen von Feldmeier et al. aus den Jahren 2013 (4) und 2015 (5) bekannt, dass ¹H-NMR-Signalverstärkungen mittels einer LED-Beleuchtungseinheit möglich sind. Dieses konnte 2018 von Bernarding et al. auch auf ¹⁹F übertragen werden.(6) Photo-CIDNP basiert auf einer seit Ende der 70er Jahre bekannten Methode, in der reversible photo-chemische Reaktionen von angeregten Photosensibilisatoren (z. B. Riboflavin) und Systemen wie Tryptophan oder Tyrosin zu Grunde liegen.(7)

In der aktuellen Studie wurden mittels eines LED-basierten Aufbaus verschiedene Phenolderivate (siehe Beispiele in Abbildung 1) bezüglich des Einflusses von Substituenten am Aromaten auf die ¹⁹F-Hyperpolarisierbarkeit hin untersucht. Als Referenzgröße dienen die Ergebnisse des 3-Fluortyrosins.

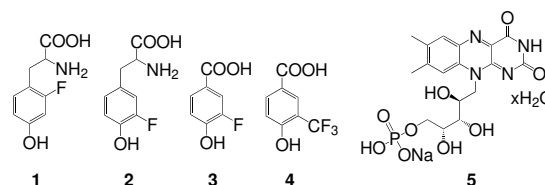


Fig. 1: Molekülstrukturen von vier phenolischen Systemen 1-4 sowie des verwendeten Riboflavin 5'-monophosphatderivats 5.

Material und Methoden

In einem 5 mm NMR-Röhrchen wurden 2 mM Lösungen der fluorierten Substanz (ABCR, Sigma) in Gegenwart des Hydratkomplexes des Natriumsalzes des Riboflavin 5'-mono-phosphats (Sigma) gemessen. Als Lösungsmittel dienten 600 µl D₂O (Deutero) bzw. isotonische Kochsalzlösung. Ein Lichtwellenleiter wurde mittig in der Lösung platziert. Lichtquelle war eine Cree XP-E high power LED (455 nm), die mit 3,2 V, ~350 mA betrieben wurde. Die Ansteuerung erfolgte über das Pulsprogramm eines 7 T-NMR-Spektrometers (Bruker WB-300 Ultrashield). Die Einstrahldauer lag zwischen 0,5 s und

15 s. Zur Aufnahme wurde ein 90°-Puls (^{19}F : P1 = 32,5 μs , PL1 = 17 W) eingesetzt.

Ergebnisse

Die ^{19}F -NMR-Spektren zeigen, dass die Position des ^{19}F -Kerns entscheidend für die Phasenlage des hyperpolarisierten Signals ist. Abb. 2 zeigt das ^{19}F -NMR-Spektrum von 2-Fluortyrosin. Das Signal erfährt eine Phasenänderung mit zunehmender Einstrahldauer.

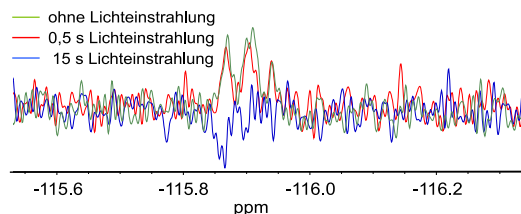


Fig. 2: ^{19}F -MR-Hyperpolarisation von 2-Fluortyrosin **1** in D_2O .

Im Fall einer Fluorierung benachbart zur Hydroxygruppe, wie dieses bei 3-Fluortyrosin **2** und 3-Fluor-4-hydroxybenzoesäure **3** vorliegt, wurden mit dem verwendeten Aufbau Signalverstärkungen von maximal 14-fach ermittelt.(6) Abb. 3 zeigt beispielhaft die Spektren für 3-Fluor-4-hydroxybenzoesäure **3**.

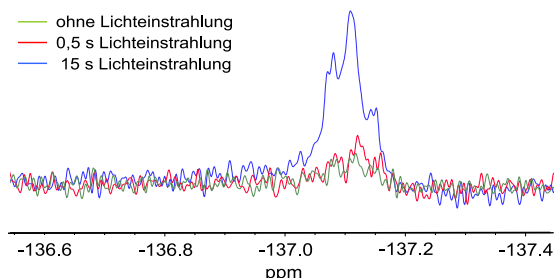


Fig. 3: ^{19}F -MR-Hyperpolarisation der 3-Fluor-4-hydroxybenzoesäure **3** in D_2O .

Die 4-Hydroxy-3-(trifluormethyl)benzoesäure **4**, als weiteres Beispiel, zeigt lediglich eine sehr kleine Signalverstärkung des ^{19}F -NMR-Signals der CF_3 -Gruppe. Die Kopplungen des Systems sind nicht Vergleichbar mit den zuvor beschriebenen Molekülen.

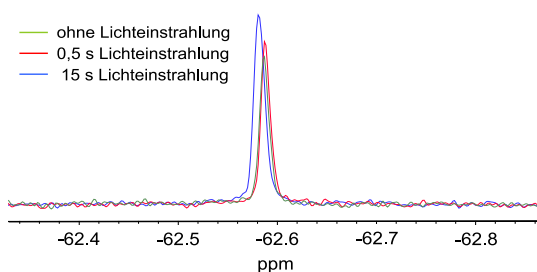


Fig. 4: ^{19}F -MR-Hyperpolarisation von 4-Hydroxy-3-(trifluormethyl)benzoesäure **4** in D_2O .

Diskussion

Die aktuellen Untersuchungen geben Aufschlüsse zur Hyperpolarisierbarkeit

verschiedener fluorierter Phenolderivate innerhalb eines starken Magnetfeldes. Kohlenwasserstoffreste in 1-Position zeigen bislang keinen signifikanten Einfluss auf die ^{19}F -Hyperpolarisation. Dieses erlaubt daher auch die Untersuchung größerer Moleküle (z. B. Proteine/Enzyme).(7)

Schlussfolgerungen

Die hier dargestellten ^{19}F -NMR-Spektren zeigen, dass die Position des Fluors einen entscheidenden Einfluss auf die mögliche Signalverstärkungen hat. Dennoch war für alle Beispiele eine – wenn auch teilweise geringe – Hyperpolarisation des ^{19}F -Kerns im Hochfeld (7T) detektierbar. Weitere Systeme zeigen, dass die Art des Restes in 1-Position eine untergeordnete Rolle spielt, sofern es sich um einen Kohlenwasserstoffrest handelt.

Literaturverzeichnis

1. May H, Litzka G. Über die Hemmung des Tumorwachstums durch Fluortyrosin, Zeitschrift für Krebsforschung. 1939;48(4):376–383.
2. Amatsubo T, Yanagisawa D, Morikawa S, Taguchi H, Tooyama I. Amyloid Imaging Using High-Field Magnetic Resonance, Magn Reson Med Sci, 2010;9(3):95–99.
3. Skinner JG, Menichetti L, Flori A, Dost A, Schmidt A, Plaumann M, Gallagher F, Hövener J-B. Metabolic and Molecular Imaging with Hyperpolarised Tracers, Molecular Imaging and Biology, 2018;20:902-918.
4. Feldmeier C, Bartling H, Riedle E, Gschwind RM. LED based NMR illumination device for mechanistic studies on photochemical reactions. J. Magn. Res. 2013;232:39–44
5. Feldmeier C, Bartling H, Magerl K und Gschwind RM. LED-beleuchtete NMR-Spektroskopie Flavin-katalysierter Photooxidationen zeigt Lösungsmittelkontrolle des Elektronentransfermechanismus. Angew. Chem. 2015;127:1363 –1367.
6. Bernarding J, Euchner F, Bruns C, Ringleb R, Müller D, Trantzsche T, Bargon J, Bommerich U, Plaumann M. Low-cost LED-based photo-CIDNP enables biocompatible hyperpolarization of ^{19}F for NMR and MRI at 7 T and 4.7 T. ChemPhysChem, 2018;19(19): 2453-2456.
7. Bommerich U, Bernarding J, Lego D, Trantzsche T, Plaumann M. Buchkapitel 3: “Hyperpolarization for signal enhancement in fluorine MR applications“ im Buch: ^{19}F Magnetic Resonance Imaging von E. Ahrens und U. Flögel, Pan Stanford Verlag; 2016.

Nuclear Singlet Multimers (NUSIMERS): Untersuchungen der Singulett-Lebenszeit in unterschiedlichen Medien und erste Schritte in Richtung Anwendung in Zellen

P. Saul,^{1,2} S. Mamone,^{1,2} S. Yang^{1,2} und S. Glöggler^{1,2*}

¹ NMR Signalverstärkung, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, 37077 Göttingen, Deutschland.

² NMR Signalverstärkung, Abteilung, Center for Biostructural Imaging of Neurodegeneration der UMG, 37075 Göttingen, Deutschland.

*stefan.gloeggler@mpibpc.mpg.de

Abstract: In this work we present a new class of compounds in which nuclear singlet states can be populated in up to 256 protons at the same time. Nuclear singlet state NMR can be used to eliminate all signal arising from compounds in which no singlet state has been populated. We show experiments in different media, including H₂O and phosphate buffered solutions as well as a stimulus responsive behavior towards acidic environments. We foresee those compounds to have possible applications in *in-vivo* imaging.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit präsentieren wir eine neue Klasse von Verbindungen in denen Kernsingulett-Zustände in bis zu 256 Protonen besetzt werden können. Kernsingulett NMR kann genutzt werden um Signale anderer Verbindungen in denen kein Singulett-Zustand besetzt wurde zu eliminieren. Wir zeigen verschiedene Experimente in unterschiedlichen Milieus wie H₂O und Phosphat gepufferter Lösung sowie eine beobachtbare Veränderung des Singulett-Verhaltens gegenüber saurem Milieu. Mögliche Anwendungen im Bereich der *in-vivo* Bildgebung sind mit dieser Art Verbindungen vorstellbar.

Motivation

Kernsingulett-Zustände sind Kernzustände in denen zwei Spin- $\frac{1}{2}$ Kerne antiparallel miteinander koppeln und dabei einen Spin-0 Zustand bilden. Kernsingulett-Zustände sind immun gegenüber bestimmten Relaxationsmechanismen wie zum Beispiel intermolekularer Dipol-Dipol Relaxation. Dies kann zu langen Singulett-Triplett Übergangszeiten (T_s) führen, die oftmals die Triplett Relaxationszeiten (T_1) um ein vielfaches übersteigen. (1-5) Aufgrund ihrer Langlebigkeit eignen sich Kernsingulett-Zustände hervorragend zur Beobachtung von Dynamiken während sie gleichzeitig als ein Filter für

ungewünschte Signale agieren können. Gerade diese Filtereigenschaften machen Kernsingulett zu einer interessanten Möglichkeit zur *in-vivo* Bildgebung da sie geeignet sind sämtliche Hintergrundsignale, sowohl des Lösungsmittels als auch anderer Verbindungen, zu eliminieren ohne eine Isotopenmarkierung oder xenobiotische Kerne einführen zu müssen.

Material und Methoden

Als Grundgerüst für die hier vorgestellten Verbindungen haben wir ein Polyamido(amid) Dendrimer der 5ten Generation verwendet. Diese Dendrimere besitzen 128 freie terminale Aminofunktionen die für Modifikationen hervorragend geeignet sind. Nach einer Modifikation dieser Verbindungen durch Kopplung mit einer Gly-Gly-Ala Tripeptidsequenz lässt sich ein Kernsingulettzustand in den Glycinprotonen besetzen. Die Lebenszeiten dieses Singulett wurden in unterschiedlichen Milieus wie H₂O, PBS und einem Agarosegel, welches die Konsistenz von Gewebe simuliert, untersucht.

Ergebnisse

Die Singulett-Lebenszeiten in den untersuchten Nuclear Singlet Multimers (NUSIMERen) sind, trotz der Größe des Moleküls (50kDa) konnten Singulett-Lebenszeiten von bis zu 10 s gemessen werden. Des Weiteren konnten Singulett-Zustände in den Glycinprotonen in einem Boc-geschützten Derivat in PBS nichtmehr besetzt werden. Das Entfernen dieser Schutzgruppe in saurem Milieu macht eine Besetzung des Singulett wieder möglich (Fig. 2). Dieses Verhalten veranlasst uns eine stimulus-sensitive Sonde für saure Umgebungen vorzuschlagen.

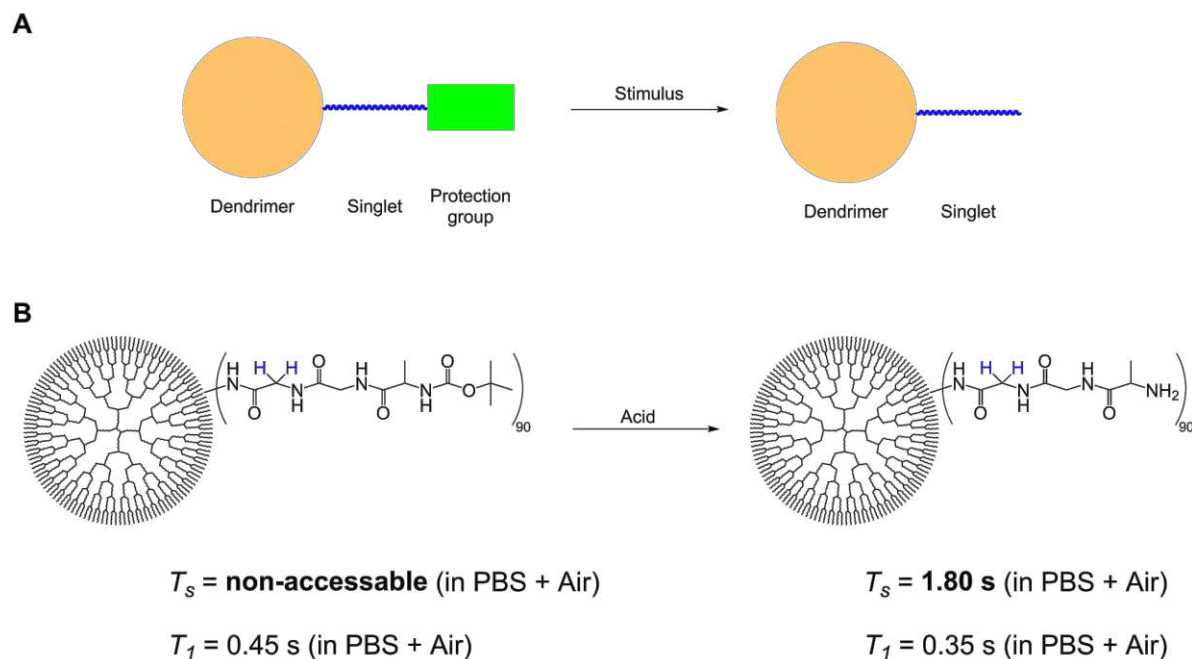


Fig. 1: (A) Entfernen der Schutzgruppe lässt das Besetzen des Singulett im NUSIMER zu. (B) Säure entfernt die Schutzgruppe während T_1 sich im Rahmen von 20% verändert.

Schlussfolgerungen

Die gemachten Beobachtung hinsichtlich der Lebenszeiten von Singulett-Zuständen in unterschiedlichen Milieus sowie eine effektive Eliminierung von Hintergrundsignalen, insbesondere von Wasser bildet eine gute Grundlage für weitere Experimente vor allem in der Bildgebung. Mögliche Anwendungen in Zellen sowie potentielle Anwendungen in *in-vivo* Experimenten scheinen möglich. Erste Untersuchungen hinsichtlich dieser Möglichkeiten werden in unserer Gruppe derzeit durchgeführt.

Danksagungen

Ein großer Dank geht an Christian Griesinger für die Nutzungsmöglichkeiten der NMR-Spektrometer. Des weiteren gilt ein herzlicher Dank der Synthese-Abteilung von Herrn Belov für die Reproduktion großer Syntheseansätze der NUSIMERE.

Literaturverzeichnis

1. Saul P, Mamone S, Glöggler S. Nuclear Singlet Multimers (NUSIMERS) with long-lived nuclear singlet states. *Chem. Sci.* 2019;2:413-417.
2. Carravetta M, Johannessens OG, Levitt MH. Beyond the T_1 Limit: Singlet Nuclear Spin States in Low Magnetic Fields. *Phys. Rev. Lett.* 2004;92:153003.
3. Carravetta M, Levitt MH. Long-Lived Nuclear Spin States in High-Field Solution NMR. *J. Am. Chem. Soc.* 2004;126:6228-6229.
4. Stevanato G, Hill-Cousins JT, Håkansson P, Roy SS, Brown LJ, Brown RCD, Pileio G, Levitt MH. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015;54:3740-3743.
5. Kiryutin AS, Pravdivtsev AN, Yurkovskaya AV, Vieth H-M, Ivanov KL. Nuclear Spin Singlet Order Selection by Adiabatically Ramped RF Fields. *J. Phys. Chem. B* 2016;120:11978-11986.

Continuous Radio Amplification by Stimulated Emission using Parahydrogen Induced Polarization (PHIP-RASER) at 14 Tesla

Andrey N. Pravdivtsev,^{1*} Frank D. Sönnichsen,² und Jan-Bernd Hövener¹

¹ Section Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC), Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Kiel, Kiel University Am Botanischen Garten 14, 24118, Kiel, Germany Land.

² Otto Diels Institute for Organic Chemistry, Kiel University, Otto Hahn Platz 5, 24098, Kiel, Germany.

*andrey.pravdivtsev@rad.uni-kiel.de

Abstract: Parahydrogen Induced Polarization enabled liquid-state radio amplification by stimulated emission (RASER) of ^1H NMR signal continuously for more than 10 min at a frequency of 600 MHz. Full chemical shift resolution is maintained (2 ppb resolution). A new simulation of a RASER effect in a coupled two spin- $\frac{1}{2}$ system was implemented and reproduced experimental findings. The effect was found using standard equipment only; no dedicated setup is necessary, making the NMR RASER accessible to a wide group of researchers.

Zusammenfassung: Parawasserstoff induzierte Polarisation zeigte eine kontinuierliche Signalverstärkung im flüssigen Zustand durch stimulierte Emission (RASER) des ^1H NMR Signals über einen Zeitraum von 10 min bei einer Frequenz von 600 MHz. Dabei blieb die volle Auflösung der chemischen Verschiebung erhalten (2 ppb Auflösung). Neue Simulationen des RASER-Effektes in einem gekoppelten spin- $\frac{1}{2}$ -Systemen wurden implementiert und konnten die experimentellen Ergebnisse bestätigen. Der Effekt trat mit Standardequipment auf; es war kein angepasstes Setup nötig was NMR RASER für eine breite Gruppe an Forschern zugänglich macht.

Motivation

The quest for a continuously emitting, high-frequency, liquid-state radio amplification by stimulated emission (RASER) at MHz frequencies and above is ongoing for more than a decade. Pioneering work demonstrated RASERs at low fields with resonance frequencies from 10 Hz to 50 kHz, based on ^3He or ^{129}Xe gases polarized with Spin Exchange Optical Pumping (SEOP) for hours or days.^(1,2)

In a recent breakthrough, Sufke *et al.* (3) demonstrated a continuous NMR RASER based on an ingenious combination of innovative hardware and Signal Amplification By Reversible exchange (SABRE)⁽⁴⁾: SABRE-RASER. Using a sophisticated setup, a spectral resolution of 0.6 Hz was achieved at ≈ 3.8 mT (≈ 4 ppm); unprecedented resolution of J-couplings was reported. However, no chemical shift resolution was feasible at such low fields.

Materials and Methods

The sample solution contained 2 mM 1,4-Bis(diphenylphosphino) butane (1,5-cyclooctadiene) rhodium(I) tetrafluoroborate (Strem Chemicals, CAS: 79255-71-3) and 60 mM ethyl phenylpropiolate (EP, Sigma-Aldrich, CAS: 2216-94-6) dissolved in acetone- d_6 99.8% (Deutero GmbH, CAS: 666-52-4). Upon hydrogenation, ethyl cinnamate (EC) is formed.

Experiments were carried out on a 600 MHz spectrometer (Bruker Avance II) with a cryogenically cooled probe (TCI). 5 mm screw-cap NMR tube (Wilmad) was filled with 500 μl of the sample solution. $p\text{H}_2$ was delivered into the spectrometer by a 1/16" polytetrafluoroethylene (PTFE) capillary.

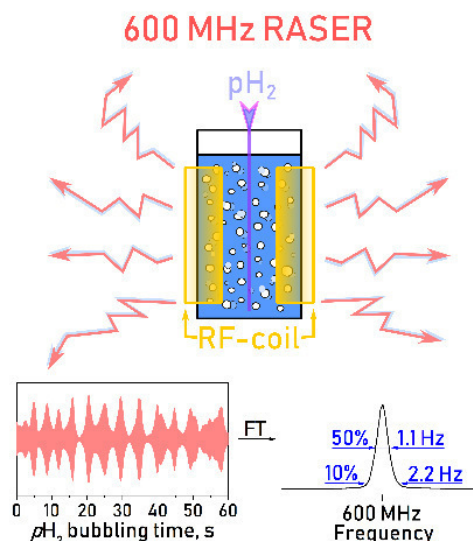


Fig. 1: A liquid state 600 MHz NMR-RASER was induced by supplying $p\text{H}_2$ into an NMR tube coupled to a resonator in situ (top). Upon one 45° RF-excitation, NMR signal was continuously emitted (left). The Fourier transform of 11 min data (right) exhibited two narrow lines (only one is shown) with a full width at half maximum of 2 ppb. The data was well reproduced by a newly developed quantum mechanical model (not shown here).

Results and Discussion

In contrast to SABRE-RASER(3), here pH_2 -induced polarization RASER (PHIP-RASER) is introduced. In PHIP-RASER pH_2 is permanently incorporated into target molecules via homogeneous hydrogenation. The catalytic activity was chosen so that only a small fraction of all precursor molecules is hydrogenated at a time. This way, the reaction was upheld for an extended period of time. In this instance, hyperpolarized signal was emitted continuously after a single “trigger” excitation pulse of 45° and observed for 12 min at 600 MHz. The duration of the emission is limited only by pH_2 supply, the hydrogenation catalyst and the reservoir of receiver molecules.

Two narrow lines were observed with PHIP-RASER in the positions of the added hydrogens after the Fourier transformation of 11 minutes of the acquired RASER signal (Fig 1). The line shape was Lorentzian-like with a full width at half maximum of ≈ 2 ppb (≈ 1 Hz).

Interestingly, the resonances of the thermally polarized solvent acquired directly after the excitation exhibited much wider lines ≈ 100 Hz broadened by the strong magnetic field inhomogeneity induced by the pH_2 supply. Because of this, it remains unclear, how much of the sample actually emits RASER signal.

Conclusion

We expect that this PHIP-RASER is functional at all (high) magnetic fields or in parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment (PASADENA)(5) conditions. This is the case if the J-coupling between the added hydrogens are weak; for $J \approx 10$ Hz and chemical shift difference of 1 ppm, this condition is met at fields > 0.2 T, i.e. at 1H frequencies above 10 MHz.

These findings establish the PHIP-RASER as the first continuously emitting 1H NMR RASER at high field (and high frequencies). Operating with standard NMR equipment, at room temperature and in the liquid state, this PHIP-RASER is likely the simplest implementation of an NMR RASER presented to date. Only minor additions to standard NMR equipment is needed, and the PHIP-RASER is expected to work with most of the installed commercial NMR (and possibly MRI) devices. The key element is a strong coupling between the resonator and hyperpolarized sample.

Given a more homogeneous delivery of pH_2 , it appears feasible to further improve on these linewidths. Simulations suggest that extremely narrow lines of a few mHz can be obtained at 600 MHz, effectively breaking the T_2 limit. Note that at the same time, the full, 14 T chemical shift dispersion is maintained. These and other applications yet to discover make PHIP-RASER a highly interesting effect for NMR, physics, chemistry and more.

Acknowledgements

We acknowledge support by the Emmy Noether Program “metabolic and molecular MR” (HO 4604/2-2), the research training circle “materials for brain” (GRK 2154/1-2019), DFG - RFBR grant (HO 4604/3-1, № 19-53-12013), the Cluster of Excellence “precision medicine in inflammation” (PMI 1267). Kiel University and the Medical Faculty are acknowledged for supporting the Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC) as a core facility for imaging in vivo. MOIN CC was founded by a grant from the European Regional Development Fund (ERDF) and the Zukunftsprogramm Wirtschaft of Schleswig-Holstein (Project no. 122-09-053).

References

1. Richards MG, Cowan BP, Secca MF, Machin K. The 3He nuclear Zeeman maser. *J. Phys. B* 1988;21:665–681.
2. Chupp TE, Hoare RJ, Walsworth RL, Wu B. Spin-exchange-pumped 3He and ^{129}Xe Zeeman masers. *Phys. Rev. Lett.* 1994;72:2363–2366.
3. Suefke M, Lehmkuhl S, Liebisch A, Blümich B, Appelt S. Para-hydrogen raser delivers sub-millihertz resolution in nuclear magnetic resonance. *Nat. Phys.* 2017;13:568–572.
4. Adams RW, Aguilar JA, Atkinson KD, et al. Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer. *Science* 2009;323:1708–1711.
5. Bowers CR, Weitekamp DP. Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment. *J. Am. Chem. Soc.* 1987;109:5541–5542.

Poster

(P1 – P16)

Algorithmus zum Erstellen von Windungsverläufen von Gradientenspulen anhand skalarer Stromfunktionen

Philipp Amrein, Feng Jia, Sebastian Littin und Maxim Zaitsev¹

¹ Technology&Methods, Medizinphysik, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Freiburg

*philipp.amrein@uniklinik-freiburg.de

Abstract: An automated algorithm is presented that generates a manufacturable winding course on arbitrary surfaces based on solutions of the current stream function. After parameterizing the 3D surface into a 2D plane, closed isolines (loops) are divided into groups. These are then connected to continuous paths.

Zusammenfassung: Ein automatisierter Algorithmus wird vorgestellt, der auf Basis von Lösungen der Stromfunktion auf beliebigen Oberflächen einen wickelbaren Windungsverlauf erzeugt. Nach einer Parametrisierung der 3D Oberfläche in eine 2D Ebene werden geschlossenen Isolines (Schleifen) in Gruppen unterteilt. Diese werden anschließend zu durchgehenden Pfaden verbunden.

Motivation

Gradienten- und Shimsysteme in der Magnetresonanztomographie erfahren neuerdings Weiterentwicklungen die mit gesteigerter Komplexität des Windungsverlaufs einhergehen.^{1,2} Hierbei ist ein flexibles Werkzeug unter den modernen Gradienten-Design-Methoden die „Boundary Element Methode“³ d.h. die Optimierung einer skalaren Funktion (Stromfunktion) zur Erzeugung eines gewünschten magnetischen Feld innerhalb einer Zielregion. Isolines dieser skalaren Funktion entsprechen geschlossenen stromführenden Leitern. Typischerweise werden diese einzelnen Schleifen manuell in einen durchgehenden Leiterpfad verbunden. Diese Arbeit stellt einen Algorithmus vor, der diesen arbeitsintensiven Vorgang automatisiert.

Material und Methoden

Der Ausgangspunkt des in MATLAB⁴ geschriebenen Programms bildet die skalare Stromfunktion des jeweiligen Gradienten Designs, deren Werte auf einem 3D Gitter definiert sind, welches die Geometrie der stromführenden Oberfläche abbildet. Eine Parametrisierung^{5,6} erzeugt eine ebene Darstellung der Stromfunktion.

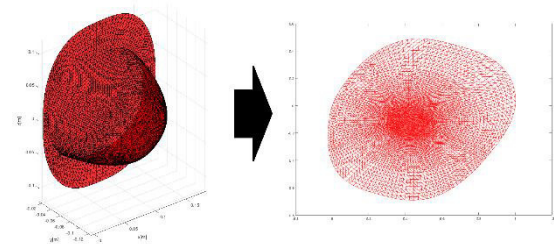


Fig. 1: Ebene Darstellung eines Beispiels einer stromführenden Oberfläche mittels Parametrisierung

Mittels Fit einer kubisch hermetischen Spline lässt sich die Stromfunktion in eine glatte 2D Funktion abbilden, deren Wertebereich sich in eine gewünschte Anzahl gleichmäßiger Intervalle aufteilen lässt. Die Isolines dieser Intervallwerte bilden nun in diesem Verfahren die diskreten Schleifen, welche die Grundlage der Spule bilden werden.

Um kleine, vernachlässigbare Schleifen zu entfernen, wird im Folgenden das Magnetfeld jeder Schleife (mit Einheitsstrom) berechnet. Schleifen, welche nur einen vernachlässigbaren Bruchteil am gewünschten Gesamtfeld beitrage können gelöscht werden.

Zunächst sind die Koordinatenpunkte der Isolines in unregelmäßigen Abständen unterteilt, da das zugrunde liegende Gitter der gefitteten Stromfunktion nicht notwendigerweise gleichmäßig definiert ist. Um eine homogenere Verteilung der Koordinatenpunkte zu erhalten wird deshalb jede Schleife mittels einer Spline-Funktion geglättet und in regelmäßigen Abständen abgetastet.⁷

Es folgt eine automatisierte Gruppierung, die dafür Sorge trägt, dass Gruppen von Schleifen mit einfacher Topologie gebildet werden; d.h. Gruppen, bei denen nur eine Schleife den direkten Inhalt einer anderen Schleife beinhalten darf. Innerhalb jeder Gruppe ist es dadurch wesentlich einfacher, verbundene Windungen zu finden ohne Störfelder zu erzeugen. (siehe Fig.2, H). Der Rückführungsweg gleicht bei dieser Technik den Einfluss der Verbindungsstellen auf das Magnetfeld aus. Um die Schleifen jeder Gruppe untereinander zusammenzufügen, werden sie an einer Schnittebene geöffnet und von außen

nach innen verbunden. Die Schnittebene dient auch dazu die genannte Rückführung des Leiters aus einer einzelnen Gruppe zu definieren.

Für jede Gruppe wird nun eine Position zugewiesen an der die jeweiligen (praktisch zugänglichen) Anschluss darstellt.

Der abschließende Schritt des Algorithmus besteht in der Rücktransformation in die 3D Form der ursprünglichen Stromoberfläche. Dies geschieht unter Erhaltung baryzentrischer Koordinaten zwischen dem 2D und dem 3D Gitter der Stromoberfläche.

Ergebnisse

Der Algorithmus wurde im Rahmen eines Projekts zur Entwicklung lokaler nichtlinearer Gradientenspulen zur diffusionsgewichteten Bildgebung in der Brustkrebsdiagnostik getestet. Die Abbildungen beziehen sich auf dieses Anwendungsbeispiel.

In diesem Beispiel ähnelt die Stromoberfläche einer aufgeschnittenen Kugel mit ebenen Rand. Jedoch weißt die tatsächliche Geometrie von diesen Vereinfachungen ab. Der Algorithmus lässt sich jedoch auf beliebig geformte Oberflächen anwenden, solange diese mathematisch einfach zusammenhängend sind.

Das Programm wurde so eingestellt, dass die Stromfunktion in 30 gleichmäßige Intervalle aufgeteilt wurde. Schleifen mit Gradienten Beitrag unter 0,5% wurden entfernt. Die Gruppierung erzeugte eine Einteilung in drei Gruppen. Die Anschlusspunkte der Gruppen wurden am Rand der Stromoberfläche platziert, sodass der weitere Anschluss an einen Gradientenverstärker vereinfacht wird.

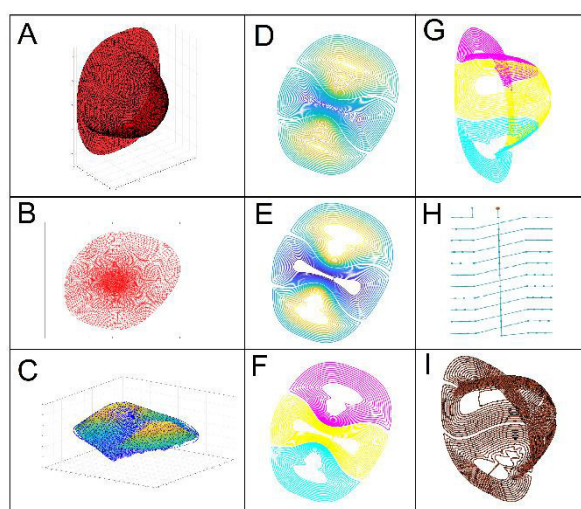


Fig. 1: Schritte des Verfahrens: **A** Stromfunktion auf gekrümmter Oberfläche als Ausgangspunkt, **B**: Parametrisierung in Ebene, **C**: Kubischer Fit der Stromfunktion, **D**: Erzeugen der Isolinen, **E**:

Löschung nicht signifikanter Isolinen, **F**: Gruppierung, **G**: Rücktransformation in die gekrümmte Oberfläche, **H**: Verbindung der Schleifen, **I**: Darstellung des Ergebnisses als Kupferdraht mit definierten Querschnitt entlang des Windungsverlaufs

Diskussion

Der automatische Algorithmus ist für unser Anwendungsbeispiel in wenigen Minuten fertig.

Durch den Algorithmus lässt sich der Designablauf beschleunigen, welches mehr Design-Iterationen erlaubt.

Das Magnetfeld des Ergebnisses des Algorithmus wurde mit dem Feld verglichen, welches sich ebenfalls direkt aus Stromfunktion berechnen lässt. Die durchschnittliche Abweichung im Zielbereich wurde als unter 5% festgestellt. Die Abweichung der z-Komponente des Gradienten-Feldes lag bei 3%.

Glättung der Schleifen und das Entfernen der Schleifen führt zu Abweichungen, die in einer Nachverarbeitung in Zukunft kompensiert werden.

Schlussfolgerungen

Wir präsentieren ein Algorithmus der für die praktische Herstellung von Spulen mit komplizierten Topologien und Stromfunktionen verwendet werden kann.

Danksagungen

Diese Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (Grant Nr. ZA422/5-1 und KS 658/13-1)

Literaturverzeichnis

1. Jia F., Design of a shimming coil matched to the human brain anatomy, ISMRM 2019
 2. Littin S., Development and implementation of an 84-channel matrix gradient coil, MRM (2017)
 3. Lemidasov R. and Ludwig R., A Stream function method for gradient coil design, Concepts in Magn Reson Part B (2005)
 4. MATLAB 8.0 and Statistics Toolbox 8.1, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States.
 5. Schmidt R., Matlab Mesh Toolkit, <http://www.dgp.toronto.edu/~rms/software/matlabmesh/>
 6. Mullen P, Spectral conformal parameterization, Comput Graph Forum (2008)
- D'Errico J., Interparc, Distance based interpolation along a general curve in space (2012).

2D UTE für Ventilationsdarstellung und Protonendichte

Anke Balasch,¹ Patrick Metze,¹ Tobias Speidel² und Volker Rasche^{1*}

¹ Innere Medizin II, Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland.

² AG Experimental Cardiovascular Imaging (ExCaVI), Universität Ulm, Ulm, Deutschland.

*volker.rasche@uniklinik-ulm.de

Abstract: Deriving functional lung data by MRI is challenging, but studies showed the applicability of multi-respiratory stage data for deriving lung data. Investigation of the potential of a two dimensional ultra-short TE (2D UTE) acquisition with breath hold (BH) and free-breathing to analyse the respiratory. Proton density changes in the lung and fractional ventilation could be assessed with both techniques.

Zusammenfassung: Die Erfassung von Lungendaten mittels MRT ist herausfordernd, aber erste Studien haben gezeigt, dass Informationen aus multirepiratorischen Phasen gewonnen werden können. In dieser Studie wurde das Potential einer zwei-dimensionalen ultra-kurzen (2D UTE) Akquisition mit luftanhalten (BH) und freier Atmung zur Analyse der Atemstadien getestet. Dichteänderung und die Ventilation in der Lunge können mit beiden Techniken bewertet werden.

Motivation

Die Untersuchung des Lungengewebes gestaltet sich aus unterschiedlichen Gründen schwierig. Die geringe Protonendichte führt zu einem schwachen Signal. Auf Grund der kurzen T2* Werte, die von der hohen Anzahl an Luft-Gewebeübergängen in der Lunge verursacht werden (1) (2), empfiehlt es sich eine Sequenz mit einer sehr kurzen Echozeit (TE) zu verwenden. Ultra-kurze Echozeit (UTE) Techniken haben sich in der Bildgebung von kurzem T2* Gewebe bereits bewährt (3) (4).

Die Bewegung der Lunge, als auch die des nebenliegenden Herzens, führen zu Artefakten in den Bildern. Die Bewegung der Lunge wurde für diese Arbeit zum einen mit Luftanhalten (BH) als auch mit einem *self-gating* Ansatz nahezu eliminiert.

Material und Methoden

Um die Methode bewerten zu können, wurde diese an mehreren freiwilligen Probanden (6 weiblich, 8 männlich, Durchschnittsalter 32,5 Jahre) getestet. Die einzelnen Akquisitionen wurden an einem 3T Scanner (Achieva 3T, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) durchgeführt.

Das Protokoll bestand aus unterschiedlichen 2D UTE Akquisitionen mit folgenden

Parametern: drei koronale Schichten (anterior, middle, posterior), FOV 450mm x 450mm, Voxel 2mm x 2mm, Schichtdicke 20mm, TE 0,38ms, TR 1,89ms, FA 3,5°, goldener Winkel $\psi_7 = 23,62814^\circ$. Für die verschachtelte Mehrschichtacquisition galt TR=5,6ms (FA=6°) und bei der Verdopplung des BH galt TR=10ms (FA=8°). Die BH Aufnahmen wurden in end-expiration (EX) und end-inspiration (IN) durchgeführt ($T_{ACQ} = 15s$). Bei dem SG Ansatz erfolgte eine kontinuierliche Datenerfassung für ca. 90s / Schicht in freier Atmung.

Das Atemsignal wurde mittels eines *sliding-window* Ansatzes gewonnen. Dabei wurden niederaufgelöste Bilder rekonstruiert und mittels der Lungen-Leber-Kante, wie in (3) beschrieben, ein Atemsignal generiert. Mittels diesem Signal werden die Daten für den eingeatmeten und ausgeatmeten Zustand gewonnen.

Die ermittelte Signalintensität (SI) in den einzelnen Aufnahmen wurde zur Berechnung des SNR, der *Fractional Ventilation* $FV = \frac{SI_{EX} - SI_{IN}}{SI_{EX}}$ (5) und der *Proton Fraction* $f_P = \frac{SI_{lung}}{SI_{muscle}} \cdot \exp\left(\frac{TE}{T2^*}\right)$ (6) genutzt. Für T2* gilt bei 3T ein Wert von 0,74ms (7).

Ergebnisse

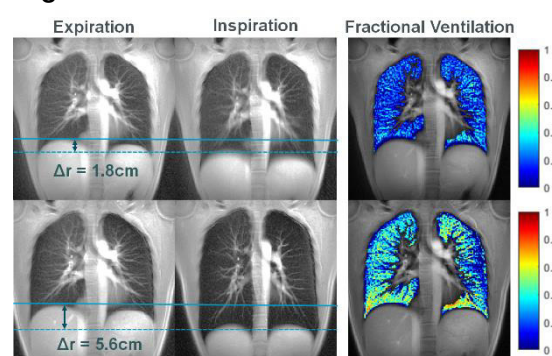


Fig.1: Vergleich von SG (oben) und BH (unten) Aufnahmen. Es ist der deutliche Unterschied in der Atemamplitude zu sehen, welcher den ebenso deutlichen Unterschied in der FV hervorruft.

Es konnten deutliche Unterschiede zwischen den eingeatmeten als auch dem ausgeatmeten Zustand in den BH als auch in den durchgeatmeten Aufnahmen festgestellt werden. Die FV Maps konnten jeweils durch die Analyse der Signalintensität berechnet werden. Im direkten Vergleich von BH und SG Ansatz kann man erkennen, dass die Werte bei SG

geringer sind als bei BH (vgl. Fig.1). Dies ist jedoch dem Unterschied der Atemamplitude geschuldet. Die Amplitude bei BH war durchschnittlich 5,6cm groß, beim Durchatmen jedoch nur 2cm.

Die *Proton Fraction* konnte quantifiziert werden. Es sind deutliche Unterschiede zwischen eingeatmeten und ausgeatmeten Zustand feststellbar. Die Werte steigen von anterior zu posterior an.

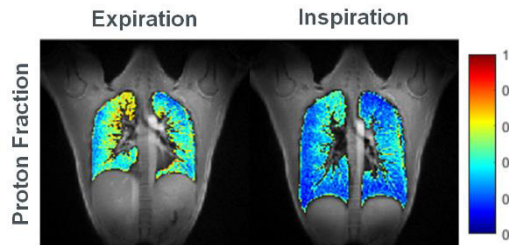


Fig.2: Vergleich der *Proton Fraction* von EX und IN in einer BH Aufnahme.

Beim Vergleich der unterschiedlichen TR konnte eine signifikante Verbesserung des SNR zwischen TR = 1,89ms und 5,6ms bzw. 10ms festgestellt werden. Zwischen 5,6ms und 10ms ist keine signifikante Verbesserung vorhanden. Die Änderung des SNR ist in den Diagrammen der Fig.3 zu sehen. Wie zu sehen, gibt es auch hier einen Anstieg von anterior zu posterior.

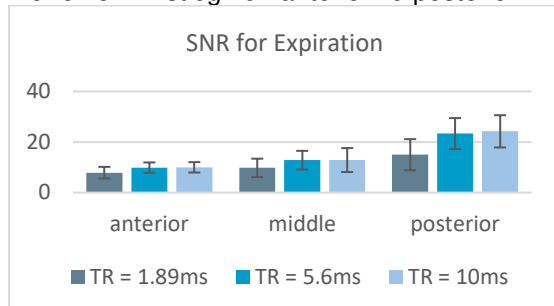


Fig.3: Diagramm für die SNR Werte für die Aufnahmen im ausgeatmeten Zustand für die einzelnen TR.

Diskussion

Dass die Protonendichte in dem eingeatmeten Zustand geringer ist als in ausgeatmeten, wurde so erwartet. Der Grund dafür ist, dass im eingeatmeten Zustand die zusätzliche Luft die Lunge vergrößert aber keine zusätzlichen Protonen liefert.

Der Anstieg der Werte von anterior zu posterior wurde bereits in (4) beschrieben.

Der Grund für den Unterschied zwischen der FV im SG und BH Verfahren ist die unterschiedliche Atemamplitude. Bei den BH Aufnahmen wurde komplett ausgeatmet und tief eingeatmet. Somit kann der ausgeatmete Zustand unter den einzelnen Aufnahmen gut verglichen werden. Das ist im eingeatmeten Zustand nicht der Fall, da die einzelnen Probanden unterschiedlich stark einatmeten.

Die geringere Amplitude bei den SG Aufnahmen rührt daher, dass bei der freien Atmung deutlich flacher geatmet wird, als in einem verharnten Atemzustand.

Bei den BH Bildern ist darauf zu achten, dass das Luftanhaltens nicht zu lange andauert. Probanden und besonders Patienten sind evtl. nicht in der Lage für den geforderten Zeitraum die Luft anzuhalten. Dies würde wieder zu einer Bewegung im Bild führen. Die 15s (TR 1,89ms und 5,6ms) konnten mühelos von allen Probanden eingehalten werden. Die 30s (TR 10ms) hingegen waren problematisch.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine 2D UTE Akquisition für die Lungenbildgebung bei 3T geeignet ist. Die gewählte *self-gating* Methode ermöglichte die Rekonstruktion der Atemphasen. Mit den Daten der erhaltenen Bilder kann die Atmung und Atmungsänderungen in der Lunge sichtbar gemacht werden. Die Protonendichte als auch die Ventilation der Lunge konnte in BH und in SG Aufnahmen gut berechnet werden.

Danksagungen

Die Autoren danken dem Zentrum für Translationale Bildgebung MoMAN für seine Unterstützung.

Literaturverzeichnis

1. Theilmann RJ, et al. Quantitative MRI measurement of lung density must account for the change in T with lung inflation. *J. Magn. Reson. Imaging Off. J. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* 2009;30:527–534.
2. Wild JM, et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights Imaging* 2012;3:345–353.
3. Tibiletti M, et al. Multistage three-dimensional UTE lung imaging by image-based self-gating. *Magn. Reson. Med.* 2016;75:1324–1332.
4. Lederlin M, et al. Three-dimensional assessment of lung tissue density using a clinical ultrashort echo time at 3 tesla: a feasibility study in healthy subjects. *J. Magn. Reson. Imaging* 2014;40:839–847.
5. Kjørstad A, et al. Quantitative lung ventilation using Fourier decomposition MRI; comparison and initial study. *Magn. Reson. Mater. Phys. Biol. Med.* 2014;27:467–476.
6. Hatabu H, et al. T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. *Eur. J. Radiol.* 1999;29:245–252.
7. Yu J, et al. Comparison of lung T2* during free-breathing at 1.5 T and 3.0 T with ultrashort echo time imaging. *Magn. Reson. Med.* 2011;66:248–254.

SAMBADENA Hyperpolarization of Phospholactate

Stephan Berner,^{1,2,3*} Andreas B. Schmidt⁴, Frowin Ellermann⁴, Andrey N. Pravdivstev⁴, Eduard Chekmenev^{5,6,7}, Jürgen Hennig¹, Dominik von Elverfeldt¹, Jan-Bernd Hövener^{4*}

¹Department of Radiology, Medical Physics, Medical Center, University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg

²German Consortium for Cancer Research (DKTK)

³German Cancer Research Center (DKFZ)

⁴Department of Radiology and Neuroradiology, Section Biomedical Imaging, MOIN CC, University Medical Center Schleswig-Holstein, University of Kiel

⁵Vanderbilt University Institute of Imaging Science (VUIIS), Department of Radiology, Department of Biomedical Engineering, and Vanderbilt-Ingram Cancer Center (VICC), Vanderbilt University, Nashville, Tennessee 37232-2310, United States

⁶Department of Chemistry, Integrative Biosciences (IBio), Wayne State University, Karmanos Cancer Institute (KCI), Detroit, Michigan 48202, United States

⁷Russian Academy of Sciences, Leninskiy Prospekt 14, Moscow 119991, Russia

*stephan.berner@uniklinik-freiburg.de, jan.hoevener@rad-uni-kiel.de

Abstract: The hyperpolarization of nuclear spins is a promising method to enable metabolic mapping of ^{13}C nuclei *in vivo*. Here, we present the hyperpolarization of the biomolecule phospholactate by means of the spin order of parahydrogen and SAMBADENA for the first time. The polarization method was optimized and a ^{13}C polarization of 1 % was achieved.

Zusammenfassung: Die Hyperpolarisation von Kernspins ist eine vielversprechende Methode, um Stoffwechsel *in vivo* zu beobachten. Hier werden die ersten Ergebnisse der Hyperpolarisation des Biomoleküls Phospholaktat mittels Parawasserstoff und SAMBADENA vorgestellt. Die Polarisationsmethode wurde optimiert und eine ^{13}C Polarisation von 1 % wurde erreicht.

Motivation

Magnetic Resonance Imaging (MRI) and spectroscopy (MRS) are powerful tools in clinical routine and diagnosis. However, clinical MRI is limited to proton (^1H) imaging due to the low natural abundance and low thermal polarization of other nuclei. Along with sophisticated imaging methods and hardware, a sufficient signal to noise (SNR) is obtained that enables anatomical, functional and dynamical proton imaging *in vivo*.

For other nuclei like, ^{13}C or ^{15}N , the situation is different: their polarization, concentration and natural abundance are much lower, resulting in poor spatial and temporal resolution and long measurement times. The hyperpolarization of nuclear spins is a method to boost the MR signal by many orders of magnitude. One possibility to obtain polarized spin states is to exploit the spin order of parahydrogen ($p\text{H}_2$), the spin singlet isomer of dihydrogen H_2 ^[1]. Nearby X-nuclei can be

hyperpolarized after application of a spin order transfer (SOT) sequence that transfers proton polarization into detectable ^{13}C magnetization.

Recently, Synthesis Amid the Magnet Core Allows Dramatically Enhanced Nuclear Alignment (SAMBADENA) was presented, where the hydrogenation, polarization transfer and detection of the hyperpolarized signal takes place within seconds in the bore of an MRI system^[2,3]. So far, the ^{13}C nucleus of a xenobiotic ^{13}C tracer, $1\text{-}^{13}\text{C}, 2,3,3\text{-}^2\text{H}_3\text{-hydroxyethyl-propionate}$ ^[2] and the biomolecule $1\text{-}^{13}\text{C}, 2,3\text{-}^2\text{H}_2\text{-succinate}$ ^[3] was polarized to 20 % and 10 %, respectively. Here, we present first results of the hyperpolarization of $1\text{-}^{13}\text{C}\text{-phospholactate-}^2\text{H}_2$ (PLAC) using a preclinical MRI system operating a field strength of 7 T.

Materials and Methods

Spin Order Transfer (SOT) Sequence. Several SOT sequences were developed in the last decades to transfer proton spin order into detectable ^{13}C magnetization. Given the NMR properties of PLAC (J-coupling topology and weakly coupled protons), the sequence PH-INEPT⁺^[4] (Fig. 1) is expected to generate ^{13}C magnetization efficiently. The sequence consists of radio frequency pulses on ^1H and ^{13}C and two free evolution intervals, denoted by $t_{\text{IN},1}$ and $t_{\text{IN},2}$ (Fig. 1) after hydrogenation.

Simulations. Quantum Mechanical simulations were carried out to predict the polarization as a function of the free evolution intervals. We assumed a 4-spin- $\frac{1}{2}$ system (^1H , ^1H , ^{13}C and ^{31}P ; Fig. 2) that was driven by the isotropic liquid-state Hamiltonian in the laboratory frame of reference. The relevant J-couplings J_{ij} , in units of Hz, and chemical shifts ν , in ppm, were

taken from literature^[5] as $J_{HH} = 6.90$, $J_{HC} = 3.80$, $J_{HC} = 4.07$, $J_{CP} = 6.52$, $J_{HP} = 8.60$, $\nu_H = 1.29$, $\nu_H = 4.33$, $\nu_{13C} = 182$ and $\nu_{31P} = 4.53$. RF pulses were approximated as ideal rotations and relaxation was neglected. It was assumed that the spin order from pH_2 ($\propto I_1 \cdot I_2$) was reduced to double spin order ($\propto I_{1z}I_{2z}$) before the onset of the SOT because of incoherent hydrogenation and a chemical shift difference of $\Delta\nu_{HH} \approx 3$ ppm.

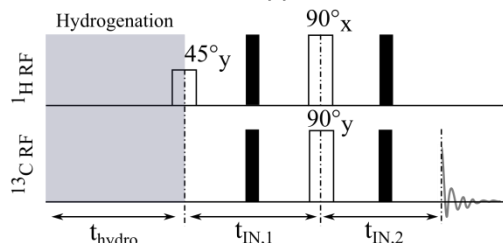


Fig. 1: SAMBADENA hyperpolarization of PLAC. After hydrogenation for $t_{hydro} = 5$ s, transversal ^{13}C magnetization was created by radio frequency (RF) pulses on 1H and ^{13}C and free evolution intervals $t_{IN,1}$ and $t_{IN,2}$. After the second free evolution interval, strongly enhanced ^{13}C magnetization was obtained. Echo pulses are denoted by black bars.

Experiments. Experiments were performed using a small animal 7 T MRI system (Biospec 7/20, Bruker, Germany) and a dual channel $^1H/^{13}C$ volume resonator (Rapid Biomed, Germany). The pH_2 fraction of H_2 gas was enriched to $\approx 90\%$ using a custom made converter^[6]. PLAC was formed by hydrogenation of $1-^{13}C$ -2- H_2 -phosphoenolpyruvate using a rhodium based catalyst at pH 9 (Fig. 2). Hydrogenation was initialized by injecting pH_2 at 15 bars and $80^\circ C$. After a hydrogenation time of $t_{hydr} = 5$ s, the SOT sequence was played out. For optimization of the sequence, the free evolution intervals $t_{IN,1}$ and $t_{IN,2}$ were varied.

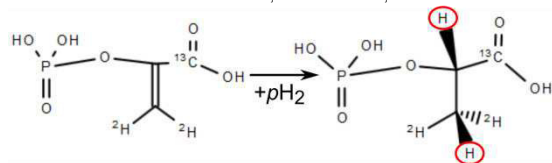


Fig. 2: Conversion of PEP (left) to PLAC (right) by catalytic hydrogenation. After hydrogenation, proton polarization (red circles) is transferred to ^{13}C by means of a spin order transfer sequence. The two protons, ^{13}C and ^{31}P were treated in the simulations.

Results

Simulations predicted $P(^{13}C) = 41\%$ for $t_{IN,1} = 87.70$ ms and $t_{IN,2} = 70.70$ ms. Experimentally, $P \approx 0.6\%$ was found. The polarization increased to $P \approx 1\%$ when shorter intervals were used ($t_{IN,1} = 60$ ms, $t_{IN,2} = 50$ ms, Fig. 3).

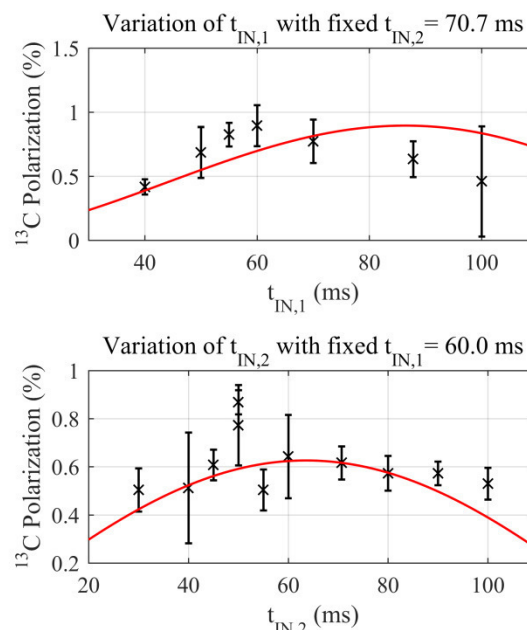


Fig. 3: ^{13}C polarization of PLAC as a function of the free evolution intervals $t_{IN,1}$ and $t_{IN,2}$. Each data point was measured three times (black stars) and the mean value and standard deviation is shown. Note that simulations (red lines) were scaled to match the experimental outcome.

Discussion

The polarization measured experimentally is about a factor of 41 smaller than predicted by theory. The fact that shorter intervals yielded higher polarization suggests that relaxation during the SOT sequence may reduce the spin polarization. Using another catalyst and buffer solution may decrease relaxation of the spin system.

Conclusion

To conclude, PLAC was successfully hyperpolarized by means of SAMBADENA for the first time. However, further optimization and investigation are needed (and ongoing) to increase the polarization yield and to close the gap between theory and experiment.

References

1. Bowers, C. R. & Weitekamp, D. P. Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 5541–5542 (1987).
2. Schmidt, A. B. *et al.* Liquid-state carbon-13 hyperpolarization generated in an MRI system for fast imaging. *Nature Communications* **8**, ncomms14535 (2017).
3. Berner, S. *et al.* SAMBADENA Hyperpolarization of ^{13}C -Succinate in an MRI: Singlet-Triplet Mixing Causes Polarization Loss. *ChemistryOpen* **8**, 728–736 (2019).
4. Haake, M., Natterer, J. & Bargon, J. Efficient NMR Pulse Sequences to Transfer the Parahydrogen-Induced Polarization to Hetero Nuclei. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 8688–8691 (1996).
5. Shchepin, R. V., Coffey, A. M., Waddell, K. W. & Chekmenev, E. Y. PASADENA Hyperpolarized ^{13}C Phospholactate. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 3957–3960 (2012).
6. Hövener, J.-B. *et al.* A continuous-flow, high-throughput, high-pressure parahydrogen converter for hyperpolarization in a clinical setting. *NMR Biomed* **26**, 124–131 (2013).

Die Etablierung angenehmer und neutraler taktiler Berührung in der MR-Umgebung

Melanie Bückner,^{1*} Laura Wirth,¹ Nikolas Makowka,¹ Sabine Ostermann,¹ Susann Boretius,^{1,2} Renate Schweizer^{1,2}

¹ Funktionelle Bildgebung, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen, Deutschland.

² Leibniz-WissenschaftsCampus Primate Cognition, Göttingen, Deutschland.

*MBueckner@dpz.eu

Abstract: Tactile perception originating at the glabrous skin is transmitted to the brain via A β -fibers. In hairy skin, additional CT-fibers are described, associated with the transmission of emotional components. In this MRI-study 12 different tactile and visual stimuli of positive and neutral valence were presented to female participants rating the stimuli during the MRI measurement. With this novel approach, differences were shown both in the affective evaluation of tactile affective stimuli and the elicited activity of associated brain areas depending on the stimulation being applied to the hand or to the lower arm.

Zusammenfassung: Taktile Wahrnehmung wird aus der unbehaarten Haut durch A β -Fasern in die informationsverarbeitenden Hirnareale vermittelt. In der behaarten Haut sind zusätzliche CT-Fasern mit der Verarbeitung von taktilen affektiven Komponenten assoziiert. In der vorliegenden MRT-Studie wurden bei Probandinnen 12 taktile und visuelle Reize positiver und neutraler Valenz präsentiert und individuell bewertet. Durch diesen neuen Ansatz konnten Unterschiede sowohl in der affektiven Bewertung taktiler Reize als auch in der Aktivität assoziierter Hirnareale in Abhängigkeit des Applikationsortes – Hand oder Unterarm – gezeigt werden.

Motivation

Die menschliche Haut ist das größte Organ des Menschen, welches es uns ermöglicht, feine Details unserer Umwelt wahrzunehmen und zu unterscheiden. Wenn ein Objekt berührt wird, werden nicht nur die grundlegenden Eigenschaften wahrgenommen (bspw. Textur), sondern es können auch affektive Reaktionen ausgelöst werden, wie beispielsweise ein angenehmes Gefühl beim Berühren eines flauschigen Stoffes. Diskriminative taktile Wahrnehmung wird durch A β -afferente Nervenfasern weitergeleitet. Neu ist die Beschreibung CT-afferenter Nervenfasern in der behaarten Haut (z.B. Unterarm), welche die affektiven Aspekte taktiler Berührung

vermitteln^{1,2,3}. Affektive Urteile über taktile Stimuli können jedoch auch mittels Berührung an der unbehaarten Haut (z.B. Handinnenseite) gefällt werden⁴. Dies bringt nicht nur die Frage nach dem Prinzip der affektiven Verarbeitung an der unbehaarten Haut auf, sondern auch die Frage welche Hirnareale in die Verarbeitung taktiler affektiver Stimulation der unbehaarten und behaarten Haut involviert sind. Das Ziel dieser Arbeit war die Implementierung taktiler und visueller Reize mit einer zusätzlichen affektiven Komponente in MRT-Untersuchungen. Der Schwerpunkt lag dabei bei der Präsentation verschiedener taktiler Materialien und visueller Bilder, die individuell während der MRT-Messung nach jedem Stimulationsdurchgang bewertet wurden. Damit wurde eine Forschungslücke bisheriger Arbeiten zu taktiler Stimulation mit affektiver Komponente gefüllt.

Material und Methoden

13 gesunde Probandinnen (20-28 Jahre) nahmen an drei MRT-Untersuchungen (3T Magnetom Prisma, 20 Kanal Kopfspule, Siemens) teil. An jedem Termin fanden eine strukturelle Messung, T1-gewichtet, 3D MPRAGE (TR=2400ms, TE=2.22ms, FA=8°, FoV=256mm x 240mm, acquisition matrix = 320 x 300, 208 slices, 0.8mm isotropic resolution, TA=6min 38s) und zwei (drei) funktionelle Messungen, T2*-gewichtet, GE-EPI (TR=2000ms, TE=30ms, FA=70°, FoV=192mm x 192mm, matrix size = 64 x 64, GRAPPA factor 2, 36 slices, 3mm³ isotropic resolution, TA=12min 10s) statt. Während der funktionellen MRT-Messungen wurden 12 verschiedene Stimulusmaterialien manuell von der Versuchsleiterin (MB) mit einer Frequenz von 0.5Hz entweder an der Handinnenfläche und den Fingern der rechten Hand oder der Oberseite des rechten Unterarms appliziert. Jedes Material wurde während der fMRT-Messungen von den Probandinnen durch einen Knopfdruck als angenehm oder neutral bewertet (12s Baseline, [6s Stimulation, 4s Bewertung, 10s Ruhe] x 36).

Simultan zu den taktilen Stimuli wurden sechs neutrale und sechs positive Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS)⁵ präsentiert. Innerhalb einer Sitzung wurden im ersten Durchgang die 12 taktilen Stimulusmaterialien und im zweiten Durchgang die 12 visuellen Stimuli bewertet. Die Stimulationsorte Hand oder Arm variierten zwischen den Sitzungen. In der dritten MR-Sitzung wurden die visuellen und taktilen affektiven Stimuli nicht mehr simultan, sondern in getrennten fMRT-Messungen präsentiert und bewertet.

Die fMRT-Daten Vorverarbeitung, statistische Auswertung (Allgemeines Lineares Modell, 8 Prädiktoren) und Schwellenbestimmung (False Discovery Rate $q \leq 0.05$) wurden mit BrainVoyager QX 2.8.4 (Brain Innovation) durchgeführt.

Ergebnisse

Bei der Auswertung der Stimulationsbewertungen der 12 taktilen affektiven Materialien zeigte sich eine erhöhte Anzahl angenehmer Bewertungen bei taktiler Stimulation der behaarten Haut des Unterarms im Vergleich zu gleicher Stimulation der Hand. Dies resultierte daraus, dass manche Materialien als ‚neutral‘ auf der Hand, aber als ‚angenehm‘ auf dem Arm bewertet wurden. Nichtsdestotrotz konnte durch die Bewertung während der MRT-Messung gezeigt werden, dass taktile affektive Stimulation der unbehaarten Haut der Hand eine klare angenehme affektive Empfindung auslösen kann. Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen deutlichen Unterschied der Wahrnehmung taktiler affektiver Inhalte abhängig von dem Stimulationsort.

Vorläufige Ergebnisse der Analyse der fMRT-Daten auf Basis der einzelnen Probandinnen zeigten ebenfalls einen Unterschied in der Verarbeitung taktiler affektiver Stimulation unbehaarter und behaarter Haut. Bei angenehmer Stimulation der rechten Hand wurden positive BOLD Aktivierungen in kontralateralem SI (Primärer Somatosensorischer Kortex) und kontralateralem und ipsilateralem SII (Sekundärer Somatosensorischer Kortex) gefunden. Im Unterschied dazu zeigte sich bei

angenehmer taktiler Stimulation des Unterarms negative BOLD Aktivierung in kontralateralem SI und SII. Positive BOLD Aktivität wurde in ipsilateralem SI und kontralateralem Insular Kortex gefunden. Zusätzliche positive BOLD Aktivierungen konnten für beide Stimulationsorte in Putamen und Thalamus identifiziert werden.

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie wurden verschiedene taktile Materialien zur Stimulation der behaarten (Unterarm) und unbehaarten (Handinnenfläche) Haut und die individuelle Bewertung dieser Stimuli während der MR-Messung etabliert. Damit konnte zum einen die unterschiedliche affektive Bewertung derselben Stimuli bei Applikation an der Hand bzw. am Arm gezeigt werden. Des weiteren waren diese Unterschiede mit der differentiellen Aktivierung verschiedener Hirnareale assoziiert. Dieser vielversprechende Ansatz ermöglicht ein besseres Verständnis nicht-sozialer taktiler affektiver Wahrnehmung.

Danksagungen

Dieses Projekt wurde durch einen Seed fund des Leibniz-WissenschaftsCampus Primate Cognition unterstützt.

Literaturverzeichnis

1. Field T. (2010). Touch for socioemotional and physical well-being: A review. *Developmental Review*. 2010;30:367-383.
2. Jones LA. *Haptics*. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology; 2018.
3. McGlone F, Wessberg J, Olausson H. Discriminative and affective touch: Sensing and feeling. *Neuron*, 2014,82:737-755.
4. Ackerley R, Saar K, McGlone F, Backlund Wasling H. Quantifying the sensory and emotional perception of touch: differences between glabrous and hairy skin. *Front. Behav. Neurosci.*, 2014,8:1-12.
5. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. University of Florida, Gainesville, FL.;2008.

Quantitative Susceptibility and R2* Mapping in the Macaque Monkey Brain

Rakshit Dadarwal,^{1,2} Amir Moussavi,¹ Susann Boretius^{1,2}

¹Functional Imaging Laboratory, German Primate Center, Göttingen

²Georg August Universität Göttingen, Göttingen

* rdadarwal@dpz.eu.

Abstract: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) and R2* mapping have been shown to be sensitive to local variations in tissue structure and chemical composition of the brain^{1,2}. Non-human primates are the most valuable model organisms to study the healthy and diseased human brain. Here we performed QSM and R2* mapping of the brain in healthy macaque monkey using MR parameters similar to those used in protocols for human studies. Comparing QSM and R2* of selected gray and white matter regions revealed both, a similarity in the differentiation of certain brain region and opposing results. These datasets may become most interesting when extrapolating from studies in non-human primates to humans. Apparently, QSM and R2* provided partially complementary information of tissue microstructure.

Zusammenfassung: *Quantitative Susceptibility* (QS) und R2* Kartierungen haben sich als besonders sensitiv gegenüber lokalen Variationen der Gewebestruktur und der chemischen Zusammensetzung des Gehirns erwiesen. Nicht-humane Primaten sind als Modelorganismen insbesondere für die Erforschung des gesunden und des erkrankten Gehirns von herausragender Bedeutung. In dieser Studie haben wir QS und R2* Kartierungen vom Gehirn gesunder Makaken durchgeführt. Dabei wurden die MR-Parameter so gewählt, dass sie mit denen klinischer Studien am Menschen bestmöglich vergleichbar sind. QS und R2* zeigten für Strukturen der weißen und der grauen Substanz sowohl ähnlich als auch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich deren Differenzierung. Die Ergebnisse könnten insbesondere für translationale Studien von großer Bedeutung sein. Offensichtlich liefern QS und R2* teilweise komplementäre Informationen zur Gewebemikrostruktur.

Motivation

Nonhuman primates and in particular macaque monkeys are indispensable model organisms for basic research and preclinical drug trials.

The growing importance of QSM and R2* mapping in the studies of several nervous system disorders and pathologies increase the need for quantitative assessment of tissue susceptibility and R2* values in nonhuman primates as well. Moreover, combining QSM and R2* may provide a novel means to our understanding of subtle differences in brain tissue compositions depending on age, exposure, region, and species.

Materials and Methods

Data acquisition:

5 healthy adult female macaque monkeys (*Macaca fascicularis*) were at a field strength of 3T (MAGNETOM Prisma, Siemens) using a 3D multi gradient echo (GRE) sequence with echo time (TE₁)/ spacing/ TE₉/ TE₁₀ = 3.7/ 4.9/ 43/ 50.4ms, repetition time (TR) = 57ms, flip angle (FA) = 20°, and spatial resolution of 0.312 × 0.312 × 0.310 mm³.

Data analysis:

QSM maps were reconstructed using the QSMbox³ toolbox and were referenced to the full brain tissue magnetic susceptibility. R2* maps were calculated by fitting the magnitude of signal decay across ten T2* weighted images with a mono-exponential model. Selected regions of interest were segmented manually on the QSM study template image using the ITK-SNAP tool⁴, as shown in Fig. 1.

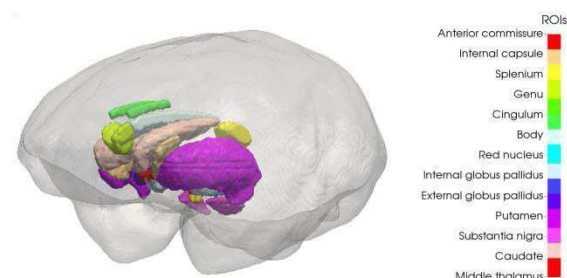


Fig. 1: Location and selected volume of thirteen different brain structures.

Results

All grey matter structures showed, as expected positive susceptibility in contrast to white

matter structures where exclusively negative susceptibility values were observed.

Correlation analysis between susceptibility and R2* showed a strong positive linear relationship (correlation coefficient, $\rho = 0.84$), as shown in Figure 3.

Accordingly, the highest R2* values were found in grey matter structures such as the globus pallidus, whereas white matter regions revealed almost always lower R2* values. However, compared to QSM, the contrast between grey and white matter revealed by R2* was significantly weaker (Figure 2 & 4). Moreover, whereas thalamus and putamen exhibited significant differences in the magnetic susceptibility, the respective R2* values were very similar.

In addition, structures such as corpus callosum and globus pallidus were divided into several substructures and this substructure division proved large heterogeneity within the structure differently reflected by the susceptibility and R2* values.

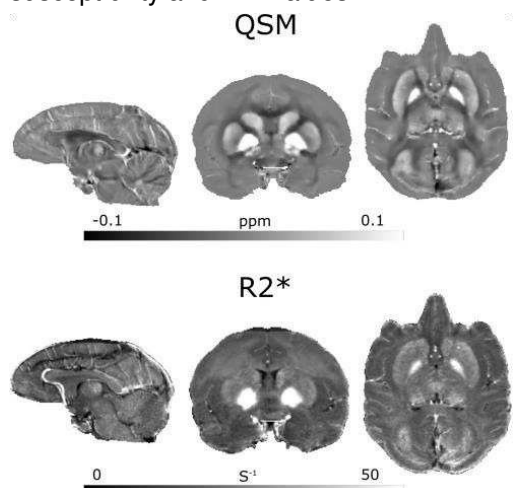


Fig. 2: Illustration of the QSM and R2* study templates in sagittal, coronal and axial planes.

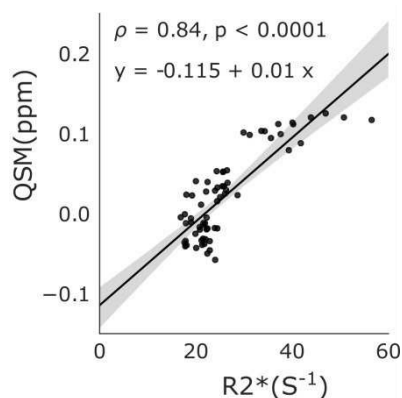


Fig. 3: Correlation between QSM and R2* for the thirteen grey and white matter structures of interest.

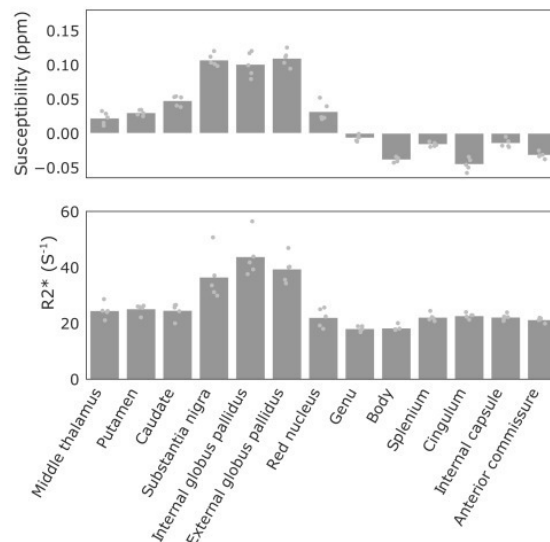


Fig. 4: Regional susceptibility and R2* bar plots for thirteen different brain structures.

Discussion

The observed range of QSM and R2* values in the monkey brain grey matter structures was quite similar to the range that has been published for the healthy human brain and also similar to that what has been measured earlier by these methods in our lab.

Conclusion

QSM showed more sensitivity to the structural differences in the white matter structures compared to R2*. It may be because of R2*'s sensitivity to inhomogeneities of the magnetic field within an image voxel.

Acknowledgements

We would like to thank Luzia Hintz for her excellent support in structures of interest segmentation.

References

1. Haacke et al., 'Quantitative Susceptibility Mapping: current status and future directions'; 2015.
2. Wang et al., 'Stability of R2* and quantitative susceptibility mapping of the brain tissue in a large scale multi-center study'; 2017.
3. Acosta-Cabronero et al., 'A robust multi-scale approach to quantitative susceptibility mapping'; 2018.
4. Yushkevich et al., 'User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability'; 2006.

An open source, high pressure (50 bar), liquid-N₂ cooled parahydrogen generator

Frowin Ellermann^{1*}, Andrey N. Pravdivtsev¹, Olav Jansen² und Jan-Bernd Hövener¹

¹ Section Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC), Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Kiel, Kiel University Am Botanischen Garten 14, 24118, Kiel, Germany.

² Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Kiel, Kiel, Germany.

*frowin.ellermann@rad.uni-kiel.de

Abstract: The signal of magnetic resonance imaging (MRI) can be enhanced by several orders of magnitude using hyperpolarization. In comparison to Dynamic Nuclear Polarization (DNP) method that is already used in clinical trials, para-hydrogen (pH_2) based hyperpolarization approaches are less cost intensive, scalable and offer high throughput. However, pH_2 generator is necessary. The few commercial solutions available have a broad price range (10,000 – 100,000 €). To facilitate spread of pH_2 hyperpolarization studies, here, we provide the blueprint for a low-cost pH_2 generator.

Zusammenfassung: In der Magnetresonanztomographie kann mit Hilfe von Hyperpolarisation die Sensitivität um mehrere Größenordnungen erhöht werden. Im Vergleich zu z.B. Dynamic Nuclear Polarization (DNP) sind auf para-Wassersstoff (pH_2) basierende Systeme u.a. kostengünstiger und leichter skalierbarer. Hierfür wird pH_2 benötigt welches mit kostenintensiven kommerziellen Lösungen hergestellt werden kann (10.000 – 100.000 €). Mit diesem Bauplan können sich Forschungsgruppen einen kostengünstigen pH_2 -Generator selber aufbauen.

Motivation

Magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy (NMR) are versatile and powerful methods in the fields of medical diagnosis and chemical analysis. Although thermal polarization allows imaging of water and fat in soft tissues, non-invasive biochemical analysis *in vivo* is limited. Hyperpolarization techniques increase polarization of target species by several orders of magnitude enabling a variety of biochemical *in vivo* studies. Compared to e.g. Dynamic Nuclear Polarization (DNP), para-hydrogen (pH_2) based hyperpolarization is a prominent approach to achieve high level of polarization, high throughput and simple scalability at lower costs. Consequently, a pH_2 generator is needed to perform these experiments. Our goal is to provide a blueprint

of a simple and low cost pH_2 -generator as well as the corresponding part lists and sketches.

Methods

The generator was designed with the following priorities: (1) safety, (2) low cost and (3) ease of use and reproduction. Primarily, assembly parts as aluminum profiles, tubes and valves are commercially available. Only a few parts are custom made and designed in a way that they can be built in a mechanical workshop at low costs. Furthermore, printing parts with a 3D printer is possible.

Results and discussion

The actual assembly of the setup sketched on Fig. 1 may depend on the individual needs. A proposed assembly is given in Fig. 2. The valves, gauge and flow meters are on two plates which are mounted perpendicular to each other. This arrangement yields to a low volume in the tubing lowering the amount of H₂ in the system.

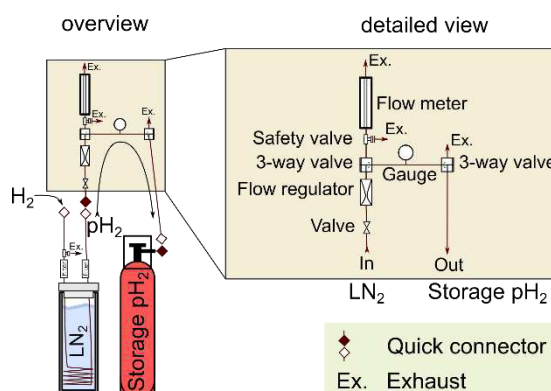


Fig. 1: Schematic of the generator design. The whole setup is shown on the left and a detailed view on the operating panel on the right side in the image.

The generator presented in this work is significantly cheaper as commercial system as noted in Tab. 1. The flow rate allows to fill a volume of 2 liters with pH_2 up to 20 bar in approximately 1 hour.

Tab. 1: Key parameters of different commercial *p*H₂-generators in comparison to this work.

Company	<i>T</i> _{operating} (K)	<i>p</i> H ₂ -fraction (%)	Flow rate (slm)	<i>P</i> _{max} (bar)	Price incl. 19% VAT (€)
Bruker	36-40	85-92	0.2	10	100,000-150,000
Ingenieurbüro D. Budzylek in Neuss	25	98	4	50	37,000
This Work	77	50	0.2	50	<5,000

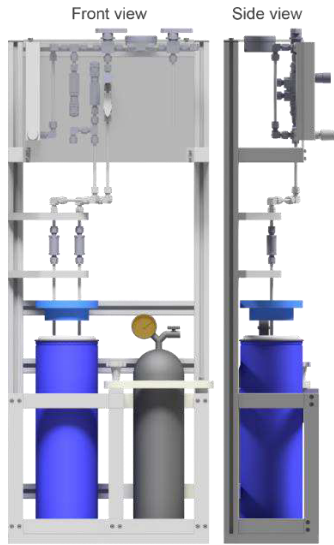


Fig. 2: Proposed assembly of the *p*H₂-generator: front and side views.

The fraction of *p*H₂ was quantified comparing NMR signal intensities of H₂ at thermal equilibrium state at room temperature with para-fraction enriched H₂ (Fig. 2). Ortho/para H₂ ratio of approximately 1:1 was achieved (Fig. 3). Thermal equilibrium value at room temperature is 3:1.

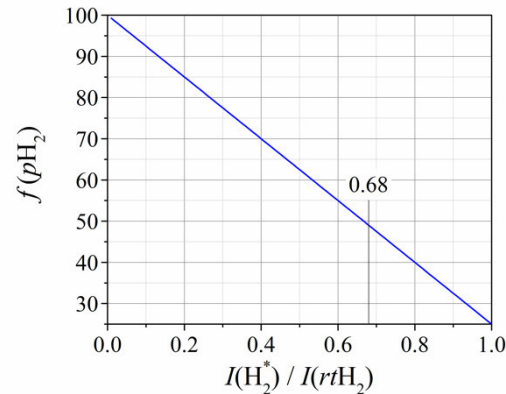


Fig. 2: Fraction of *p*H₂, *f*(*p*H₂), as a function of ortho-hydrogen ratio in thermal equilibrium and in para-hydrogen enriched state that coincides with signal intensities (integrals, *I*(H₂^{*}) and *I*(H₂th)) of H₂ measured with NMR.

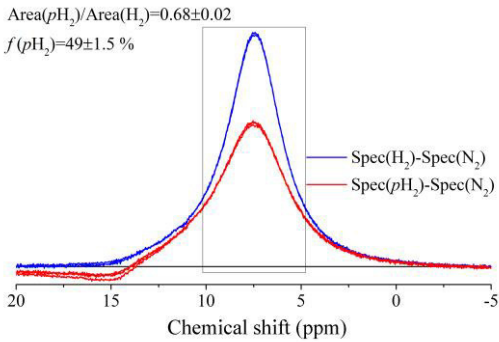


Fig. 3: NMR spectra for H₂ and *p*H₂. For the baseline subtraction, a spectrum with N₂ was used.

Conclusion

A functional prototype of *p*H₂-generator was manufactured and successfully employed for *p*H₂ enrichment. The final generator accounts to less than 5,000 €. An open access approach was chosen and all part lists and construction drawings will be provided on inquiry.

Acknowledgements

We acknowledge support by the Emmy Noether Program “metabolic and molecular MR” (HO 4604/2-2), the research training circle “materials for brain” (GRK 2154/1-2019), DFG - RFBR grant (HO 4604/3-1, № 19-53-12013), the Cluster of Excellence “precision medicine in inflammation” (PMI 1267). Kiel University and the Medical Faculty are acknowledged for supporting the Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC) as a core facility for imaging *in-vivo*. MOIN CC was founded by a grant from the European Regional Development Fund (ERDF) and the Zukunftsprogramm Wirtschaft of Schleswig-Holstein (Project no. 122-09-053).

Robust Diffusion-Weighted Imaging Close to Metallic Objects with Inner-FOV STEAM Based on 2D-selective RF Excitations

Caspar Florin^{1*} und Jürgen Finsterbusch¹

¹Department of Systems Neuroscience, University Medical Center Hamburg–Eppendorf,

*cflorin@uke.de

Abstract:

2DRF inner field-of-view diffusion weighted EPI has shown good image quality in the spinal cord. Still in the vicinity of metallic implants EPI suffers strongly. Thus we searched for other diffusion weighted techniques, which do not suffer that strongly in the vicinity of implants. One technique, diffusion weighted TSTEAM is discussed in this study. Further 2DRF inner field-of-view excitations and partial Fourier acquisition were applied to enhance the image quality and acquisition efficiency. EPI and TSTEAM acquisitions were compared.

Zusammenfassung:

Diffusions gewichtete EPI mit kleinen Messfeldern, basierend auf 2DRF Anregungen, zeigt gute Bildqualität im Rückenmark. In der Nähe von metallischen Implantaten leidet die EPI Leistung jedoch sehr stark. Aufgrund dessen wurde nach diffusions gewichteten Techniken gesucht, die nicht so stark beeinträchtigt werden. Eine dieser Techniken, diffusions gewichteter TSTEAM, wird in dieser Arbeit untersucht. Um die Bildqualität und die Aufnahmeeffizienz zu steigern, wurden auf 2DRF basierende innere Messfelder und partielle Fourier-Transformation verwendet. Als Vergleich wurden EPI und TSTEAM untersucht.

Motivation

A valuable non-invasive access to white matter fibre structures and tissue structure is provided

by diffusion weighted (DW) imaging. This could provide valuable information to characterize and monitor spinal cord injuries. Previous studies with inner field-of-view (FOV) echo-planar imaging (EPI) have shown to improve the image quality in the spinal cord (1). But as fatal artifacts can occur due to strong field inhomogeneities and in the vicinity of metallic implants turbo stimulated echo acquisition mode (TSTEAM) (3) was proposed in this work to test the robustness of it. Additionally partial Fourier (PF) acquisition (2) was used and further inner FOV acquisitions, based on 2D-selective RF (2DRF) excitations (4), were implemented to reduce the amount of k-space lines measured and the duration of the TSTEAM measurement. This study examines the image quality near metallic subjects in test objects and compares the results of TSTEAM and EPI.

Materials and Methods

In Figure 1 the basic DW TSTEAM sequence used in this study is presented. The sequence is based on an initial 2DRF excitation. The 2DRF trajectory is rotated by an angle ϕ to slice and phase -encoding direction. Due to this rotation the side excitations, arising with 2DRF excitations, are shifted out of the slice stack to be measured. Further the field-of-excitation (FOE) and the 2DRF pulse length are reduced.

MR images were acquired on a 3T whole-body MR system (Siemens PrismaFit) using a 64 channel head-neck and a spatial resolution of

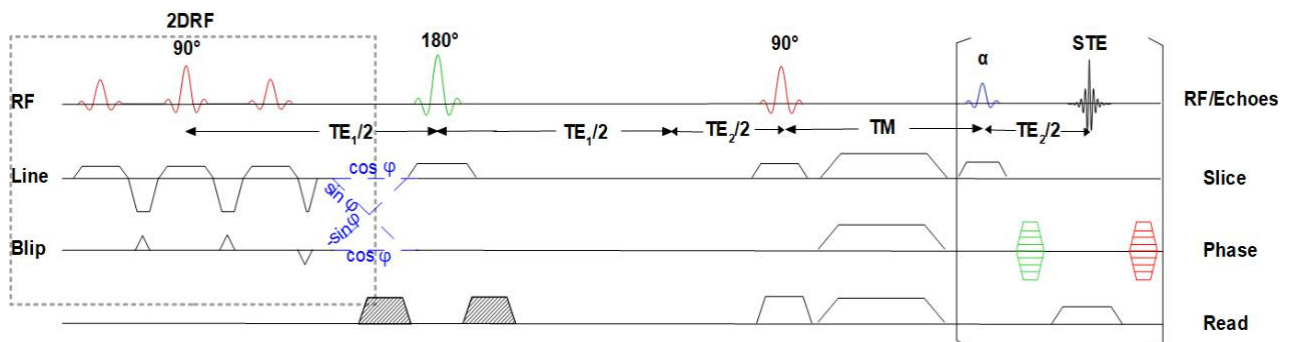


Fig. 1: Basic pulse sequence of DW inner FOV TSTEAM, based on 2DRF excitations where the 2DRF trajectory is rotated by ϕ compared to the imaging trajectory

1.0x1.0x4.0 mm³ covering a FOV of 100x128 mm² and 32x128 mm². Diffusion tensor imaging (DTI) involved 20 slices with 8 averages of 6 directions of the diffusion weighting at a b value of 500 s mm⁻² together with an image without diffusion weighting yielding TRs between 4000 and 8000 ms resulting in total acquisition times between 6.3 and 14 min. The images were acquired in a water phantom and in a cucumber filled with 2 parallel 20 cent coins and one perpendicular in a distance of 1.1 cm to simulate artifacts from metals.

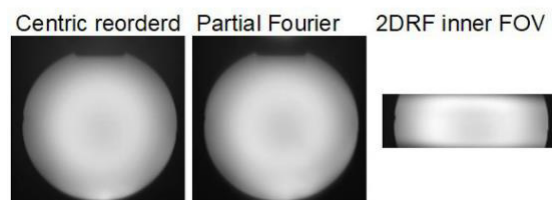


Fig. 2: Images of Water phantom measured with TSTEAM with varying methods. Centric reordered, PF with a Factor of $\frac{1}{2}$, PF combined with 2DRF inner FOV (from left to right).

Results and Discussion

In Figure 2 TSTEAM images of a water phantom acquired using centric reordered and PF method to measure the k-space lines, and 2DRF inner FOV acquisitions. The image quality slightly increases (l.t.r.) and the time needed in comparison is decreasing, from 1.6 s to 1 s to 0.5 s per slice (l.t.r.). This is due to the fact that in case of inner FOV less k-space lines are measured thus on one hand the acquisition is faster and on the other the signal desaturation is smaller, resulting in a higher flip angle of 22° compared to 12° can be used.

In Figure 3 non DW images acquired with TSTEAM and EPI in a cucumber filled with coins is presented. It can be observed that far away from the coins (non marked areas) the image quality and the time efficiency of the EPI measurement (c) is superior to the TSTEAM measurements (b).

But in the vicinity of the coins it can be observed that EPI suffers strongly, the coin or the cucumber are nearly unrecognisable (blue marked areas). The TSTEAM acquisition on the other hand shows nice images in which nearly no artifacts are observable and it is nearly possible to recognise the coins used. The reason behind is that TSTEAM is less sensitive to field inhomogeneities and metallic subjects. This is due to the fact that the echos are RF refocused individually.

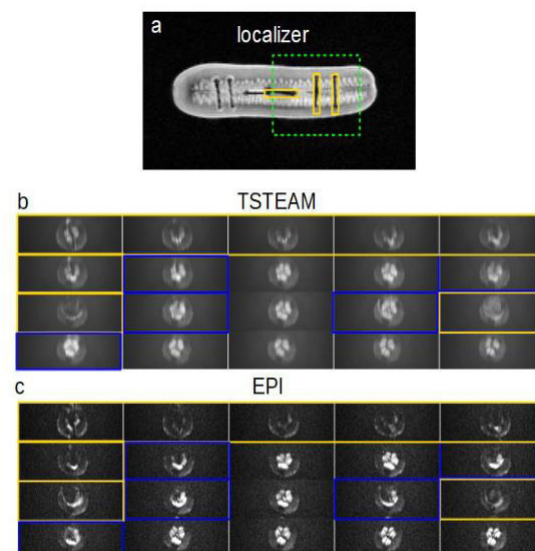


Fig. 3: (a) localizer of a cucumber with coins in it, which are highlighted by yellow rectangles, the measured stack is represented by blue dashed rectangle. Further are in (b) full FOV TSTEAM, (c) inner FOV TSTEAM and (d) inner FOV EPI measurements, with the coins highlighted by gold rectangles and slices in the vicinity of the coins in blue, presented.

Conclusion

The Addition of PF and inner FOV to TSTEAM accelerates the image acquisition and increases the image quality.

Images acquired with EPI with no metals in the vicinity are acquired much faster and show a better image quality compared to inner FOV TSTEAM. But near metals inner FOV TSTEAM shines. TSTEAM is much more robust than EPI and shows no artifacts. To enhance the efficiency of inner FOV TSTEAM one solution could be simultaneous multi-slice imaging.

Acknowledgements

This work was supported by a grant of Wings for Life.

References

1. Saritas EU. DWI of the spinal cord with reduced FOV single-shot EPI. *MRM*, 2008;60: 468-473
2. Margosian P, Schmitt F, Purdy DE, Faster MR imaging: Imaging with half the date. *Health Care Instrum.* 1994;32: 535-539
3. Mulcahey MJ, Diffusion Tensor Imaging in Pediatric Spinal Cord Injury. *Spine.* 2012;37: E797
4. Pauly J, A k-Space Analysis and of Small-Tip-Angle and Excitation. *JMR.* 1989;81:4

Verbesserter Shim-Algorithmus für kombinierte fMRI-Messungen von Gehirn und Rückenmark

Björn Fricke^{1*} und Jürgen Finsterbusch¹

¹ MR-Physik, Neurolmage Nord, Universitätsklinikum Eppendorf, Universität Hamburg, Hamburg, Deutschland.

* bfricke@physnet.uni-hamburg.de

Abstract: In this study, a program to calculate the best shim values for two spatially separated volumes (Brain, Spine) was created. The program takes into account the design specifications of the gradient coils and uses a Levenberg-Marquardt Fit to determine the best shim parameters for the respective volume. By reducing the adjustment region to the area to be investigated and by simultaneously determining the gradients values for both volumes the magnetic field homogeneity can be improved.

Zusammenfassung: In diesem Projekt wurde ein Programm zur Errechnung der optimalen Shim-Werte für zwei räumlich getrennte Volumen (Gehirn, Rückenmark) erstellt. Das Programm berücksichtigt die bauartbedingten Vorgaben der Gradientenspulen und ermittelt mittels eines Levenberg-Marquardt Algorithmus die optimalen Shim-Einstellungen für das jeweilige Volumen. Durch das Reduzieren der zu optimierenden Region auf den zu untersuchenden Bereich, sowie durch das gleichzeitige Bestimmen der Gradienten-Einstellungen für beide Volumen, konnte eine Verbesserung der Magnetfeldhomogenität erreicht werden.

Motivation

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist ein wichtiges Werkzeug, um beispielsweise Hirnaktivitäten zu messen (siehe Abb. 1) [1]. Hierfür wird meist die Echo-Planare Bildgebung (EPI) verwendet, da diese schnelle Aufnahmen ermöglicht.

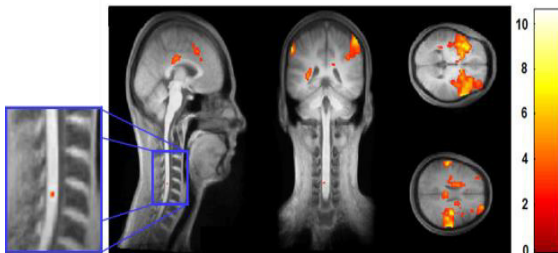


Abb. 1: Eine fMRI-Messung. In den roten Regionen wurde Hirnaktivität gemessen.

Diese Messmethode benötigt jedoch eine sehr gute Magnetfeldhomogenität. Für Messungen, bei denen sowohl Gehirn als auch Rückenmark möglichst simultan gemessen werden sollen, muss beachtet werden, dass die Volumen relativ weit auseinander liegen. Dies erschwert einen guten Shim in beiden Volumen.

Um die zu untersuchenden Bereiche besser optimieren zu können, werden die Shim-Einstellungen für beide Volumen individuell bestimmt. Dabei muss beachtet werden, dass die Justagen für die Gradienten der zweiten Ordnung für beide Volumen verwendet werden müssen, da diese bauartbedingt nicht schnell genug umschalten können [2]. Der Grund hierfür ist, dass es bei zu schnellem Schalten der Gradienten zu Wirbelströmen kommt, was zu einer ungenauen Feldverteilung führt.

In dieser Arbeit wird ein Algorithmus präsentiert, der die optimalen Werte für die Gradienten der zweiten Ordnung, sowie die individuellen Werte für die erste Ordnung und die Frequenz errechnet.

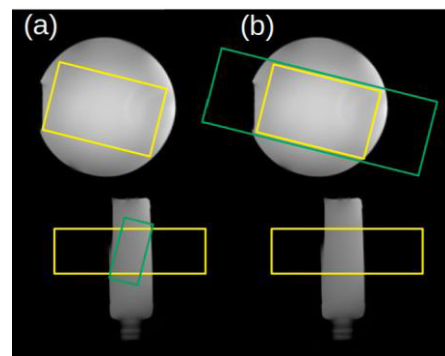


Abb. 2: Localizer-Abbildung der untersuchten Objekte: (a) Positionierungen für das untere Justagevolumen (grünes Rechteck), (b) für das obere Volumen. Die gelben Rechtecke stellen die gemessenen Schichtstapel dar.

Material und Methoden

Um die errechneten Shim-Terme mit den herkömmlich bestimmten Werten zu vergleichen, wurden zwei Phantome mittels eines MRTs (Siemens, Prisma-Fit, Ganzkörpermesssystem) gemessen (siehe

Abb. 2). Diese wurden so angeordnet, dass sie näherungsweise ein Rückenmark und Gehirn simulieren.

Das Programm zum Errechnen der jeweiligen Shim-Werte wurde mit IDL (Interactive Data Language, Version 8.5.1) erstellt. Der Algorithmus analysiert die gemessene Feldverteilung und passt diese mittels Feldkarten der einzelnen Gradienten an. Für die Anpassung wird ein Levenberg-Marquardt Algorithmus verwendet. Die errechneten Gradienteneinstellungen der angepassten Feldkarte werden von den bisherigen Shim-Einstellungen abgezogen, um die Inhomogenitäten aus der Feldverteilung zu unterdrücken.

Ergebnisse und Diskussion

In Abbildung 3 wurden die Terme der ersten Ordnung manuell für unterschiedliche Justagevolumen bestimmt. Dabei wurden die Terme der zweiten Ordnung aus der Messung des großen Justagevolumens (b) für alle Justagen übernommen.

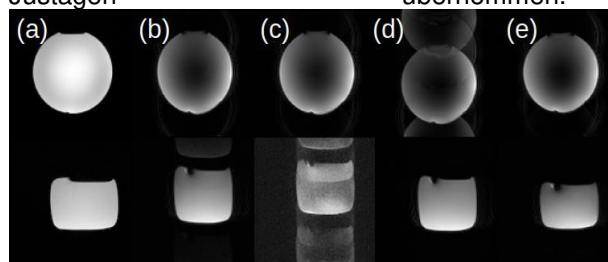


Abb. 3: Darstellung der Ergebnisse der manuellen Shim-Methode v.l.n.r.: (a) Localizer (Referenzmessung), (b) Justagevolumen beider Teilvolumen, (c) des oberen Volumens, (d) des unteren Volumens, (e) des kombinierten Justagevolumens.

Die Ergebnisse zeigen, dass die kombinierte Berechnung der Shim-Werte zu einer Verbesserung der Bildqualität führen. Der Vergleich von Abbildung 3 (a) und (e) zeigt, dass die Geometrien nicht vollkommen übereinstimmen, was vermuten lässt, dass weiterhin Inhomogenitäten vorhanden sind.

Um diese Inhomogenitäten besser unterdrücken zu können, wurde nun das Programm zur Ermittlung der Shim-Werte verwendet. Das Ergebnis wird in Abbildung 4 präsentiert. Der Vergleich von Abbildung 4 (b) und (c) veranschaulicht, dass die Geometrien mit diesen Shim-Einstellungen besser dargestellt werden können. So werden beispielsweise die geometrischen Proportionen des kleineren Volumens besser abgebildet.

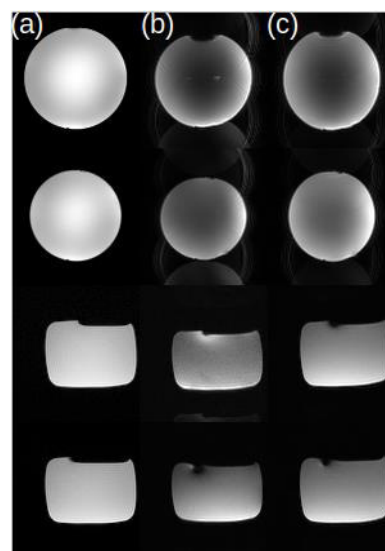


Abb. 4: Gemessene Schichten nach Anwendung unterschiedlicher Shim-Methoden v.l.n.r.: (a) Localizer (Referenzmessung), (b) manuelle kombinierte Shim-Berechnung, (c) durch das Programm ermittelte Shim-Werte.

Das gleichzeitige Shimmen zweier räumlich getrennter Volumen ermöglicht eine signifikante Verbesserung der Bildqualität. Das zusätzliche Verwenden des hier dargelegten Algorithmus führt zu einer weiteren Erhöhung der Bildqualität sowie einer besseren Abbildung der Geometrie. Dies deutet auf eine Verbesserung der Magnetfeldhomogenität hin.

Schlussfolgerungen

Es lässt sich schlussfolgern, dass die Errechnung der optimalen Shim-Parameter für zwei räumlich getrennte Volumen möglich ist. Durch diese Methode lässt sich die Zeit, die für das Shimmen während einer *in-vivo* Messung benötigt wird, reduzieren, und die Qualität des Shimms verbessern. Diese Technik kann in fMRI-Messungen eine nützliche Verbesserung sein.

Literaturverzeichnis

1. Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C. Spinal Cord–Midbrain Functional Connectivity Is Related to Perceived Pain Intensity: A Combined Spino-Cortical fMRI Study. *J.Neurosci.* 2015; 35(10):4248-4257.
2. Finsterbusch J, Sprenger C, Büchel C. Combined T2*-weighted measurements of the human brain and cervical spinal cord with a dynamic shim update. *NeuroImage.* 2013; 79:153–161.

Marker Motion Correction

Xiang Gao^{1*}, Maxim Zeitsev¹

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

*xiang.gao@uniklinik-freiburg.de

Abstract: External tracking systems are widely used in MRI nowadays to capture the rigid body motion and correct motion artifact in real-time. However, it often comes across the so-called marker fixation problem. The error of marker position could be mistranslated into real motion and “corrected” in the MR pulse sequence, which may introduce the marker motion artifact. In this work, we propose a marker motion correction method to alleviate such artifacts.

Zusammenfassung:

Externe Trackingsysteme werden heutzutage in der MRT häufig eingesetzt, um die Starrkörperbewegung zu erfassen und Bewegungsartefakte in Echtzeit zu korrigieren. Dabei stößt man jedoch häufig auf Marker-Fixierungsprobleme. Der Fehler der Markerposition kann in eine reale Bewegung fehlerübersetzt und in der MR-Pulssequenz fehlerhaft korrigiert werden, welches zu Marker-Bewegungsartefakten führen kann. In dieser Arbeit stellen wir eine Markerbewegungskorrekturmethode vor, um das Markerbewegungsartefakt zu reduzieren.

Motivation

Recently prospective motion correction (PMC) has achieved a lot of promising results for providing motion artifacts free image in MRI. Although many external tracking systems, e.g. Moiré Phase Tracking (MPT) could provide outstanding precision on 6 degrees of freedom, the performance of correction highly relies on the fixation of marker on the subject. However marker attachment might cause subject's uncomfortable feeling, especially for children. When the subject is frowning or eyebrow-raising, the inevitable relative motion will happen. It would be transferred into the running sequence and results in MR image artifact. Besides, after frowning the marker normally would not go back to the original position, which may lead to the corruption of the rest of k-space. In addition, due to the leverage effect, the marker motion might be further amplified and it is the so-called marker fixation problem.

To overcome such problem, multi marker method has been proposed to improve the

robustness of the tracking system. However, to tracking multi markers simultaneously and reliably might need to reduce the update frequency of tracking system. Besides, it wouldn't work for all external tracking systems.

In this work, we proposed a method which could correct the marker fixation error by taking advantage of image registration algorithm. The rigid body motion correction is performed in k space based on the updated marker position afterwards. To illustrate the advantages of the proposed retrospective motion correction (PR-MC) method, image reconstruction is also implemented with a conventional image based retrospective motion correction (R-MC) method. A comparison between such two methods is performed.

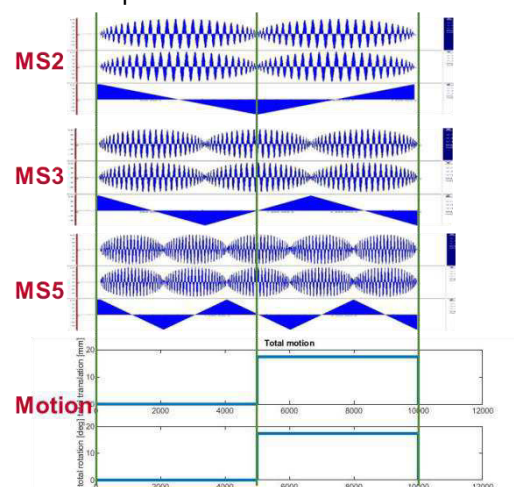


Fig. 1: Sequence sampling trajectory (MS number, $N=2, 3$ and 5) and marker motion pattern.

Materials and Methods

We employed projection imaging with a phyllotaxis encoding ordering [1] as a way to arrange samples on the surface of a sphere. Firstly, the multi-spiral (MS) spherical sampling trajectory is used to acquire multiple image volume. Secondly, the image based registration algorithm is utilized to calculate the transformation matrix between different volumes. And then the marker position is corrected by utilizing the transformation matrix to bring it back to the real position. In the end, the corrected multi-spiral spherical k-space is combined to reconstruct the motion artifacts suppressed image. In R-MC, image

registration algorithm is used to register all volume images into the first volume and then average them in image space.

3D ultra-short TE (UTE) sequence [2] is employed for the data acquisition and the FSL Flirt algorithm [3] is adopted for the transformation matrix calculation and image registration.

To prove the concept, the marker motion is simulated and imported into sequence in real time by XPACE library [4]. Three kinds of trajectories (MS number, $N=2, 3$ and 5) are generated (as shown in Fig. 1). Another motion free measurement is also performed as a reference. The stable phantom experiments are conducted on a 3T MAGNETOM Prisma system (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The Kaiser-Bessel gridding is used for offline reconstruction with MATLAB (2018b, The MathWorks, Natick, MA, USA).

Results

Figure.2 displays phantom image with and without marker motion correction on different trajectories. With the proposed method, the image artifacts are largely alleviated.

Concretely, due to the motion happens right after a complete sphere is sampled, motion artifacts in MS2 are almost fully corrected. When the motion happens in the middle of a sphere, MS5 shows better motion insensitivity than MS3.

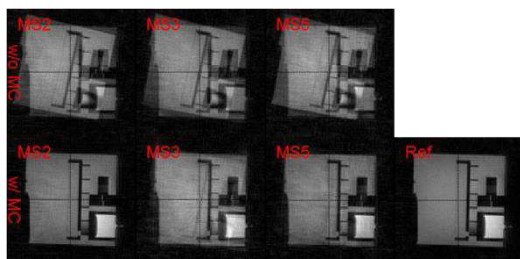


Fig. 2: Phantom image with and without proposed marker correction (MC) method on different trajectories.

Figure.3 displays a comparison of PR-MC method with R-MC method. Compared to pure correction in image space, the proposed method shows sharper edges and better signal to noise.

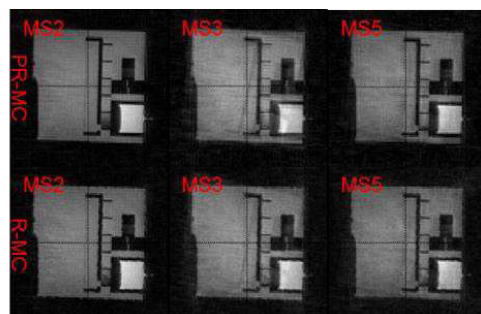


Fig. 3: Phantom image with PR-MC method or with R-MC method on different trajectories.

Discussion

We propose a marker motion correction method, which utilize image registration algorithm to efficiently correct artifacts induced by marker motion. Compare to the R-MC method, our method could provide much better image sharpness and higher SNR, which is because of the image interpolation and phase information lost in pure image based R-MC method.

Besides in our proposed method, since marker motion correction is based on registration in image domain, its temporal resolution is restricted by the acquisition time of volume images. The higher number of MS used; the higher temporal resolved marker motion would be detected. However, less sampling projection would result in image under-sampling artifact, which is negative to calculate transformation matrix.

Conclusion

We propose a new retrospective motion correction method to alleviate marker fixation problem. Comparing to conventional method, the proposed method could provide higher SNR and sharper boundary, which would benefit for clinical MRI scanning.

Acknowledgements

Thanks Johannes Fisher for his help on UTE sequence and Dr. Pierre LeVan on FSL.

References

1. Piccini D, Littmann A, Nielles-Vallespin S, et al. Spiral phyllotaxis: the natural way to construct a 3D radial trajectory in MRI. *Magnetic resonance in medicine*. 2011;66(4):1049-1056.
2. Xiang G, Philipp A, Johannes F, et al. Ultra-High-Resolution Dental MR Imaging Using an Ultra-Short-TE Sequence with Prospective Motion Correction. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 2018; 4099.
3. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical image analysis*. 2001; 5(2):143-56.
4. Zaitsev M, Dold C, Sakas G, et al. Magnetic resonance imaging of freely moving objects: prospective real-time motion correction using an external optical motion tracking system. *Neuroimage*. 2006;31(3):1038-1050.

Patrick Langguth *et. al.*, Non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging for visualization and quantification of endovascular aortic prosthesis, their endoleaks and aneurysm sacs at 1.5 T.

Patrick Langguth^{1,*}, Mona Salehi Ravesh^{1,2}, Julian A. Pfarr¹, Jasper Schupp¹, Jens Trentmann¹, Ioannis Koktzoglou^{3,4}, Robert R. Edelman^{3,5}, Joachim Graessner⁶, Andreas Greiser⁷, David Hautemann⁸, Anja Hennemuth⁹, Marcus Both¹, Olav Jansen¹, Jan-Bernd Hövener², Jost P. Schäfer¹

¹ Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel University, Kiel, Germany

² Section Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC), Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel University, Kiel, Germany

³ Department of Radiology, NorthShore University HealthSystem, Evanston, IL, USA

⁴ University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL, USA

⁵ Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

⁶ Siemens Healthcare GmbH, Hamburg, Germany

⁷ Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany

⁸ Medis Medical Imaging Systems BV, Leiden, the Netherlands

⁹ *Fraunhofer Mevis, Bremen, Germany*

* Kontakt zum kommunizierenden Autor. Patrick.Langguth@uksh.de

Abstract: After an endovascular aortic aneurysm repair (EVAR), lifelong follow-ups are recommended. The standard methods for diagnosing endoleaks and visualization of aneurysms in EVAR-patients are: digital subtraction angiography (DSA), contrast enhanced (CE) computed tomographic angiography (CE-CTA), and magnetic resonance angiography (CE-MRA). These techniques require the use of iodine- or gadolinium-based contrast agents with possibly life threatening side effects. The aim of this study was to compare four non-CE MRI methods with DSA and CE-CTA for diagnostic in EVAR-patients.

Zusammenfassung: Nach einer endovaskulären Aortenaneurysma-Reparatur (EVAR) werden lebenslange Nachuntersuchungen empfohlen. Die Standardmethoden zur Diagnose von Endoleaks und zur Visualisierung von Aneurysmen bei EVAR-Patienten sind: Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), Kontrastmittelangiographie (CE) und Magnetresonanztomographie (CE-MRA). Diese Techniken erfordern die Verwendung von Kontrastmitteln auf Jod- oder Gadoliniumbasis mit möglicherweise lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Das Ziel dieser Studie war es, vier kontrastmittelfreie MRT-Methoden mit DSA und CE-CTA für die Diagnostik bei EVAR-Patienten zu vergleichen.

Motivation

After the implantation of an endoprosthesis, a series of follow-up imaging examinations [1] are normally performed to 1) confirm the position of the prosthesis in the vessel, whether the prosthesis is folded, whether there is an infection and stenosis in the prosthesis, or whether the prosthesis material has a defect, 2)

to determine, whether there is an evidence for the presence of an endoleak, and 3) in case of an aneurysm, to monitor the anatomical evolution of the aneurysm in terms of size and content over time.

MRI offers a variety of non-CE techniques, which can be used for anatomical and functional characterization of vessels and aneurysms. Edelman et al. reported about a 2D electrocardio-gram (ECG)-triggered MRA technique (quiescent-interval slice-selective, QISS) with a radial k-space sampling for the visualization of the pulmonary and coronary arteries [2]. In addition, time-resolved phase contrast MR imaging with blood flow velocity encoding along three dimensional spatial directions (4D-flow MRI) has emerged as a promising technique, that provides a comprehensive visualization of the aortic hemodynamics and also retrospective quantification of its hemodynamic parameters.

Moreover, mapping of the longitudinal (T_1) and transversal (T_2) magnetization relaxation times can be used for characterization of aneurysmal contents. The aim of this prospective study was to compare a non-CE MRI protocol consisting of four MRI methods with DSA and CE-CTA for visualization and quantification of endovascular aortic prosthesis, their endoleaks and the contents of the aneurysmal sacs.

Materials and Methods

Eight patients (mean age 76.8 ± 4.9 years, 63% male), whose thoracic, abdominal, or iliac aneurysms were treated with different endovascular prosthesis and suffered from type I-V endoleaks, were examined on a 1.5 Tesla MR system. QISS-MRA, 4D-flow MRI, T_1 - and T_2 -mapping, as well as DSA and CE-CTA were used for the visualization and quantification of endoprosthesis, endoleaks, and aneurysms in these patients.

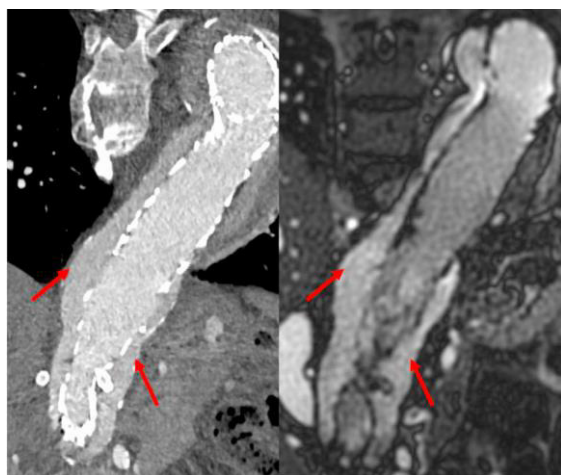


Fig. 1: Comparison between CE-CTA (left) and non-CE QISS-MRA (right) concerning the visualization of endoprosthesis and detection of endoleaks. The endoprosthesis is visible with little metallic image artefacts on the reconstructed maximum intensity projection (MIP) CE-CTA and QISS-MRA images. Red arrows indicate the perfused parts of aneurysm sacs.

Results

QISS-MRA provided good visualization of endoleaks and comparable quantification of aneurysm size with respect to CE-CTA and DSA (Fig. 1). The 4D-flow MRI provided additional information about the wall shear stress (WSS), which could not be determined using DSA. In contrast to CE-CTA, T₁- and T₂-mapping provided detailed information about heterogeneous areas within an aneurysm sac (Fig. 2).

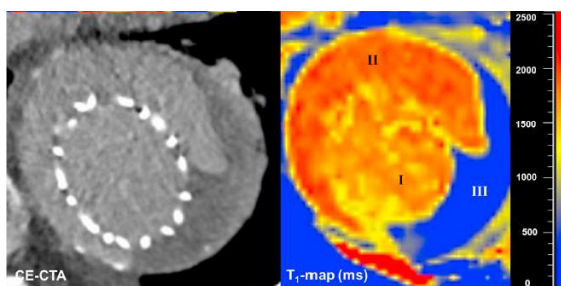


Fig. 2: Comparison between the CE-CTA and non-CE MRI for the investigation of the aneurysm sac content in EVAR-patients. The advanced types of endoleaks (IV, V) can be visualized using CE-CTA, if no image artefacts are present. Detailed information about the heterogeneous texture of the aneurysm sac can be provided using non-CE MRI methods (e.g. T₁-map).

Discussion

Compared to CE-CTA and DSA, QISS-MRA allowed to visualize of endoprosthesis and localize of various types of endoleaks without use of contrast-agents and or harmful radiation,

especially in complex vascular conditions as well as in endoleak types with slow flow rates.

The visualization of the blood flow and relative blood pressure were in good agreement with the invasive angiography. 4D-flow provided additional information on the WSS, which is not assessable using invasive angiography.

In the aneurysm sac, CE-CTA provided limited information about the heterogeneity of aneurysm content. T₁- and T₂- mapping allowed differentiation of more types of tissues based on the differences in their magnetic relaxation times. This information is particularly valuable for the assessment of heterogeneous content of aneurysms in patients with endoleak type IV and V. In contrast, invasive DSA was an unsuitable method for the clarification of changes in an aneurysmal sac.

Conclusion

In this work, four non-CE MRI techniques were used to image endovascular aortic prostheses, type I–V endoleaks, and aneurysm sacs. These results were compared to DSA and CE-CTA, as clinical standard methods, which are invasive/minimal-invasive methods and use ionizing radiation. The results indicate that non-CE MRI is promising for answering specific clinical questions in the framework of personalized diagnosis and post-procedural surveillance of patients with endovascular aortic prosthesis and a wide variety of endoleaks. The clinical impact of these MRI methods as a complementary or alternative modality to DSA and CE-CTA will be investigated in future studies involving a larger group of patients with aortic endoprosthesis.

Acknowledgements

The authors thank the MRI technicians in the Department of Radiology and Neuroradiology for their assistance in MR imaging.

References

1. Eskandari MK, Yao JS, Pearce WH, Rutherford RB, Veith FJ, Harris P, et al. Surveillance after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg* 2001;9:469–71.
2. Edelman RR, Sheehan JJ, Dunkle E, Schindler N, Carr J, Koktzoglou I. Quiescentinterval single-shot unenhanced magnetic resonance angiography of peripheral vascular disease: technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med* 2010;63:951–8.

Estimation of the hemodynamic response function from resting-state fMRI power spectra

Carolin Lennartz,^{1*}, Burak Akin¹, Jürgen Hennig¹ und Pierre LeVan¹

¹ Dept. of Radiology, Medical Physics, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany.

* carolin.lennartz@uniklinik-freiburg.de.

Abstract: Spatial variable hemodynamic latencies can confound subsequent analysis of functional MRI (fMRI) data considerably. Thus, we present a novel method to estimate the hemodynamic response function (HRF) from resting state fMRI data. Information about the form of the HRF is contained in the slope of fMRI power spectra. Therefore, fitting a model of the HRF to the voxel time series' spectrum yields the form of the HRF.

Zusammenfassung: Räumlich variable haemodynamische Latenzen können einen großen Einfluss auf die Analyse von fMRT-Daten haben. Deswegen stellen wir hier eine neue Methode zur Schätzung der Haemodynamischen Antwortfunktion (HRF) aus resting-state fMRT Daten vor. Informationen über die Form der HRF sind in der Steigung der Powerspektren enthalten. Indem ein Modell der HRF an die Zeitreihen-Spektren angepasst wird, kann die HRF geschätzt werden.

Motivation

For functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) data the neuronal activity is measured only indirectly in the form of the blood oxygen level dependent (BOLD) signal, which can be described by a convolution of the neuronal activity with the hemodynamic response function (HRF). The HRF, however, can vary between different brain regions and therefore introduce spurious and variable time delays in the time series confounding further analysis. Thus, it is essential, to correct for these time delays by estimating the HRF. Generally the HRF is estimated with a separate task fMRI. However, this gives only results for specific brain areas, which might not be applicable to the rest of the brain. Estimation of the HRF directly from resting state is a highly under-determined problem as information about neuronal activity and the HRF is missing.

A recent publication (Chen and Glover, 2015) found that the frequency spectrum of resting state fMRI data drops with increasing frequency much more slowly than would be expected with the usually assumed canonical

HRF. Using, however, much narrower and earlier simulated HRFs gave a frequency spectrum similar to the spectrum of fMRI data. This gives rise to the idea, that the slope and form of the spectrum might contain information about the form and latency of the HRFs (see Figure 1). Thus, we propose a methodology to estimate the HRF from the frequency spectrum of the resting state fMRI data.

This methodology was tested on high temporal resolution resting state fMRI data. We gained a high agreement of the results between different subjects. Furthermore, we compared our results to the latency estimation from global signal cross-correlations. Here, we had a good agreement between the estimated and measured latencies.

Materials and Methods

Assuming a fixed HRF over the course of the measurement, the fMRI BOLD data can be described by a linear convolutional model

$$x(t) = s(t) * h(t) + n(t) \quad (1)$$

where $s(t)$ is the underlying neuronal activity, $h(t)$ is the HRF and $n(t)$ is some observation noise. Taking the Fourier transform of (1)

$$\hat{x}(f) = \hat{s}(f) \hat{h}(f) + \hat{n}(f)$$

where ' $\hat{\cdot}$ ' depicts Fourier transformation, illustrates the idea that the form of the spectrum of the HRF scales the spectrum of the neuronal activity like an envelope. Thus, to estimate the HRF we could fit a model of the HRF to the spectrum.

We chose the Balloon-model (Buxton et al., 1998) with the modified equations and the parameters estimated for 3T from (Mildner et al., 2001) to estimate the HRF from the spectrum.

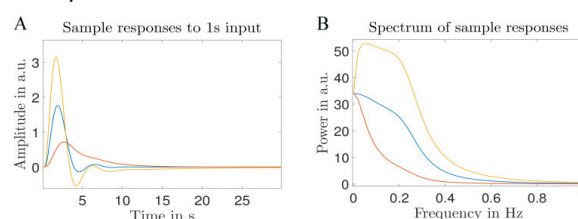


Fig. 1: Sample HRFs (A) and their power spectra (B).

The form of the HRF depends in the balloon model mainly on the two timing parameters τ_0 and τ_v . But also the length of the stimulus $u(t)$ has a major influence on the form and latency of the HRF. Therefore, these three parameters will be tuned for a fit to the spectrum. We created a dictionary of balloon model HRFs by varying τ_0 between 1 and 5s with a stepsize of 0.1s, τ_v between 0 and 30s with stepsize 0.5s and the stimulus length of a boxcar stimulus between 0.1 s and 5s. HRF fitting was then performed by detecting the HRF spectrum from the dictionary that best fitted the spectrum of the fMRI time series at each voxel.

The HRFs were estimated for each subject and each voxel separately. For comparison the latency maps for each subject are calculated from the time to peak of the fitted HRFs at each voxel relative to the mean time to peak from all voxels. These latency maps are then compared with the estimated latency maps from time lagged cross-correlation with the global signal of the data (Erdoğan et al., 2016).

Data acquisition

All measurements were performed on a 3 T Prisma scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Seven healthy volunteers (5m, 2f), underwent a 20 min resting-state fMRI scan using the MREG sequence (Assländer et al., 2013) (TR = 0.1 s, TE = 36 ms, FA = 25°, 64 × 64 × 50 matrix and 3 mm isotropic voxel size). The fMRI data was motion corrected using FSL. Physiological noise correction was conducted with RETROICOR.

Results and Discussion

The estimated HRFs peak much earlier for all subjects than usually assumed with the canonical HRF, in agreement with the findings of (Chen and Glover, 2015). The mean peak is reached between 1.8s and 2.3s with a standard deviation of the time to peak for all HRFs between 0.4 and 1.1s. The relative latency maps show high spatial similarity for all subjects (see Figure 2 for a small subsample).

A comparison with the latency maps from global signal showed remarkable agreement, especially in the posterior part of the brain for intermediate axial slices (cf. figure 2), where both methods predict late responses. We would, however, not expect perfect agreement as the global signal not only contains the HRF but also information about confounding neuronal and physiological processes. Moreover, highly local fMRI fluctuations may not necessarily be reflected in the global signal, precluding the detection of significant cross-correlations between these signals.

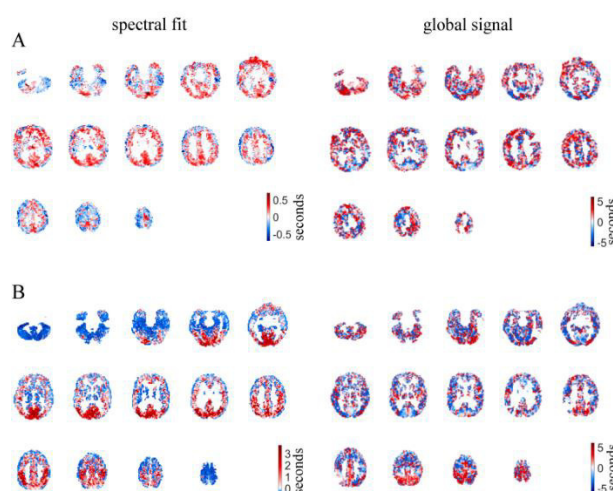


Fig. 2: Comparison of sample latency maps from 2 subjects (A, B) with corresponding latency maps from breath hold task.

Conclusion

In conclusion the proposed method for HRF estimation shows promising results and enables a direct estimation of the HRF for each voxel across the entire brain, allowing to correct for confounds in the data from HRF latency differences in further analysis.

References

- Assländer, J., Zahneisen, B., Hugger, T., Reiser, M., Lee, H.-L., LeVan, P., and Hennig, J. (2013). Single shot whole brain imaging using spherical stack of spirals trajectories. *NeuroImage* 73, 59–70.
- Buxton, R.B., Wong, E.C., and Frank, L.R. (1998). Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magn. Reson. Med.* 39, 855–864.
- Chen, J.E., and Glover, G.H. (2015). BOLD fractional contribution to resting-state functional connectivity above 0.1Hz. *NeuroImage* 107, 207–218.
- Erdoğan, S.B., Tong, Y., Hocke, L.M., Lindsey, K.P., and deB Frederick, B. (2016). Correcting for Blood Arrival Time in Global Mean Regression Enhances Functional Connectivity Analysis of Resting State fMRI-BOLD Signals. *Front. Hum. Neurosci.* 10.
- Mildner, T., Norris, D.G., Schwarzbauer, C., and Wiggins, C.J. (2001). A qualitative test of the balloon model for BOLD-based MR signal changes at 3T. *Magn. Reson. Med.* 46, 891–899.

Effect of three different Flow Diverter stents on flow quantification by MRI.

Eva Peschke ^{1*}, Mariya Pravdivtseva ¹, Olav Jansen ², Jan-Bernd Hövener¹

¹ Section Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC), Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig - Holstein, Kiel University, Kiel, Germany

² Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig - Holstein, Kiel University, Kiel, Germany

*eva.peschke@rad.uni-kiel.de

Abstract: 4D Flow MRI measurements can be used to evaluate the blood flow in vivo. These can be used to investigate the effect of flow diverter stents used for treating aneurysms. Like other metal objects, stents induce artifacts in.

In this study we investigate the influence of metal artifacts, which are induced by flow diverter stents, on flow measurements with magnetic resonance imaging.

Zusammenfassung: 4D Flow MRI-Messungen können zur Beurteilung des Blutflusses in vivo verwendet werden. Diese können verwendet werden, um die Wirkung von Flow Diverter Stents zur Behandlung von Aneurysmen zu untersuchen. Wie andere Metallobjekte induzieren auch Stents Metallartefakte im MRT.

In dieser Studie untersuchen wir den Einfluss von Metallartefakten, welche durch Flow Diverter Stents induziert werden, auf Flussmessungen mit Magnetresonanztomographie.

Motivation

For the treatment of aneurysms flow diverter stents (FD) are used. The FDs prevent the blood flow from circulating in the aneurysm sack. To observe the function of the FD after placement flow measurements with magnetic resonance imaging (MRI) can be used. Problems may occur due to metallic artefacts of the FD. Inside the MRI, all metallic implants could induce artefacts, which result from an inhomogeneous magnetic field near the implants. The goal of this work was to acquire the flow near to three different commercial FDs and evaluate the effect of the FDs on the flow quantification with MRI.

Materials and Methods

To evaluate the effect of the FDs a simple phantom was used. The phantom consists of four silicone tubes with outer diameter of 4 mm and a wall thickness of 1 mm. These are inside

a cylinder, which was filled with 1%-agarose gel to create a homogenous medium around the FD. To evaluate only the effect of the FD artefacts and not directly the FDs on the flow, the FDs were put outside of the tubes, one was left bare and was used as a reference. The tubes were connected to a flow pump (MultiFlow, gampt). With the pump a continuous flow with 5.7 ml/s of water was generated. The three different FDs 1-3 have a diameter of 4 mm (FD1: Derivo, Acandis; FD2: P64, Phenox; FD3: Silk, Balt Extrusion). The phantom was measured inside the MRI (7 T, 16-channel volume coil, Bruker) and was aligned, so that the flow and the FDs are parallel to the external magnetic field. To visualize the artefacts a turbo spin echo sequence (TSE, TE=11 ms, TR=5690 ms, VS=0.19x0.19x1 mm³, FOV=50x50 mm², BW=130 Hz/Px) was used. The flow was measured with a 2D Phase contrast sequence (2D PC, TE=4.2 ms, TR=14.8 ms, VS=0.19x0.19x2 mm³, FOV=50x50 mm², BW=590 Hz/Px) at five different positions (before the FD, at the beginning of the FD, in the middle of the FD, at the end of the FD and after the FD). Additionally, the flow was measured over the whole length of the FD with a 4D Flow sequence (TE=4.9 ms, TR=28.4 ms, VS=0.46x0.46x1 mm³, FOV=60x60 mm², BW = 890 Hz/Px).

Results

All FDs induced artefacts on the TSE MRI, although FD 3 produced least. (Fig. 1).

The flow was successfully quantified at five slices perpendicular to the flow (2D PC) and over the whole length of the FDs (4D Flow). The results of the 2D measurements show no significant effect of the stents (see Fig. 2). We observe a higher velocity in the tubes with FDs. Likewise, a higher flow was observed with 4D flow in the tubes with FDs. In addition, some velocity increase was witnessed at the end and beginning of the stents (Fig. 3), especially for FD1 und FD2.

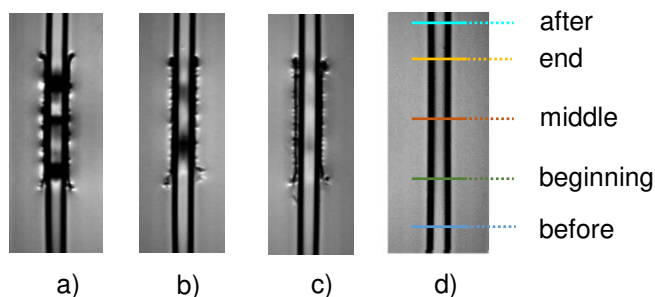


Fig 1: TSE MRI images of the four tubes. a) FD1, b) FD2, c) FD3 and d) reference. In d) also the slices for the 2D PC are shown. The direction of flow is from bottom to top.

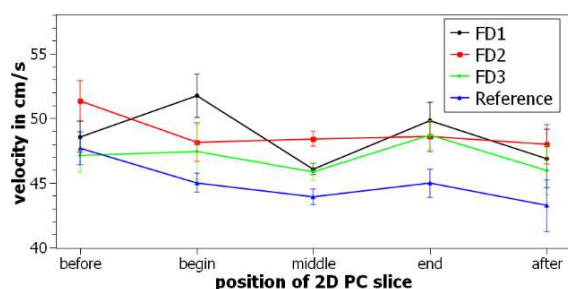


Fig 2: Mean velocities with standard deviation at five different positions for every tube from 2D PC measurements.

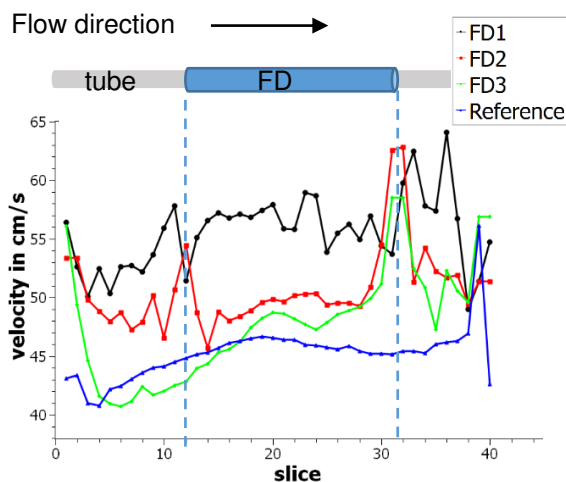


Fig 3: Mean velocities of 4D Flow measurements over the whole length of the FDs. A schematic drawing of the stent is shown to visualize the location of the FDs.

Discussion

In some preliminary measurements at a clinical MRI (3T, 32-channel volume coil, Philips), where we measured the velocity in 3D-printed vessel models, we didn't see a difference in velocity and flow with a FD and without. So we expected to see the same or similar results in this study.

The stents were aligned parallel to the magnetic field, which should result in reduced artefacts compared to an orthogonal orientation.

Since artefacts were observed on the TSE images, it appears likely that the gradient-echo based flow measurements are affected as well. Indeed, a higher and more variable flow was observed in the tubes with stents. It will have to be investigated, if this is real or a metal artefact. Preliminary results from a clinical MRI (3T, Philips) did not reproduce this effect. The different position of the velocity peaks of FD1 and FD2 (Fig. 3) are attributed to differences in positioning of the stent. The flow pattern of FD 3, exhibiting the least artefacts on the TSE MRI, was most similar to the flow in the reference tube. The variation of the flow inside the reference tube without FD, however, has to be investigated.

Conclusion

Flow diverter stents do not contraindicate MRI, but produce artefacts and are likely to affect the quantification of flow. Using the developed setup, we were able to investigate this matter more closely: Some differences between tubes with and without FDs were observed, but warrant further investigation. Interestingly, one stent produced much less artefacts on routine MRI than the others. The same FD showed the most similar flow pattern compared to the reference. Before more complex tube geometries are investigated, the accuracy and precision of the measurement methods will have to be verified.

Acknowledgements

We acknowledge support from the research training group "Materials for Brain" (GRK 2154/1-2019). Kiel University and the Medical Faculty are acknowledged for supporting the Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC) as a core facility for imaging in vivo. MOIN CC was founded by a grant from the European Regional Development Fund (ERDF) and the Zukunftsprogramm Wirtschaft of Schleswig-Holstein (Project no. 122-09-053).

References

1. Bouillot P, Brina O, Delattre BMA, et al. Neurovascular stent artifacts in 3D-TOF and 3D-PCMRI: Influence of stent design on flow measurement. *Magnetic Resonance in Medicine* 2019;81:560–572 doi: 10.1002/mrm.27352.
2. Imai H, Tanaka Y, Nomura N, et al. Three-dimensional quantification of susceptibility artifacts from various metals in magnetic resonance images. *Acta Biomaterialia* 2013;9:8433–8439 doi: 10.1016/j.actbio.2013.05.017.

Sönke Peters¹, Monika Huhndorf¹, Ulf Jensen-Kondering¹, Naomi Larsen¹, Ioannis Koktzoglou^{2,3}, Robert Edelman^{2,4}, Joachim Grässner⁵, Marcus Both¹, Olaf Jansen¹, Mona Salehi Ravesh^{1,*}

¹ Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel University, Kiel, Germany

² Department of Radiology, NorthShore University Health System, Evanston, Illinois, USA

³ University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

⁴ Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

⁵ Siemens Healthcare, Hamburg, Germany.

* Kontakt zum kommunizierenden Autor. Soenke.Peters@uksh.de

Abstract: Non-contrast-enhanced magnetic resonance angiography (MRA) techniques have experienced a renaissance due to the known correlation between the use of gadolinium-based contrast agents and the development of nephrogenic systemic fibrosis and the deposition of gadolinium in some brain regions. The purpose of this study was to assess the diagnostic performance of ungated non-contrast-enhanced radial quiescent-interval slice-selective MRA of the extracranial supra-aortic arteries in comparison with conventional contrast-enhanced MRA in patients with clinical suspicion of carotid stenosis.

Zusammenfassung: Kontrastmittelfreie Magnetresonanztomographie (MRA)-Techniken erleben eine Renaissance aufgrund von bekannter Korrelation zwischen der Verwendung von Gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und der Entwicklung nephrogener systemischer Fibrose, sowie der Ablagerung von Gadolinium in einigen Hirnregionen. Das Ziel dieser Studie war es, den diagnostischen Wert von kontrastmittelfreier, radialer quiescent-interval slice-selective (QISS)-MRA der extrakraniellen supraaortalen Arterien im Vergleich zur konventionellen kontrastverstärkten MRA bei Patienten mit einem klinischen Verdacht auf Karotisstenose zu beurteilen.

Motivation / Motivation

Extracranial ICA stenosis is a common disease and a risk factor for an ischemic stroke [1]. An ICA stenosis can be treated either conservatively, for example with risk-factor control and best medical therapy, or invasively (endarterectomy or stent and angioplasty). The decision on the preferred method for the treatment of an ICA stenosis depends on several factors. Besides the existence of symptoms, the grade of the stenosis is an important factor. Therefore, determination of the stenosis grade is essential to assess the appropriate treatment.

Duplex sonography, contrast-enhanced CT angiography (CE-CTA), and MR angiography

(MRA) are the non-minimally invasive imaging modalities to evaluate the ICA. The accuracy of a duplex ultrasound examination of the carotid arteries depends on the experience of the investigator. In patients with renal insufficiency, a gadolinium-based contrast agent should be used with caution. For these patients, the CE-CTA is not a suitable alternative due to the use of a potentially nephrotoxic iodine contrast medium.

Recently, a new technique for non-CE-MRA of the arteries was presented. The so-called quiescent-interval slice-selective (QISS)-MRA was first used to examine the peripheral arteries and showed promising results [2]. Recent advances in the QISS technique facilitate non-CE-MRA of other vessels, in particular the extracranial carotid arteries at 3T [3]. The aim of this study was to test the feasibility of an ungated radial implementation of QISS-MRA at 1.5T and to assess its diagnostic performance for imaging the extracranial carotid arteries compared with the clinical standard technique of CE-MRA.



Fig. 1: Visualization of internal carotid artery stenosis using CE-MRA and ungated QISS-MRA compared with invasive DSA. Maximum intensity projection (MIP) with angulation to the right carotid bifurcation of the CE-MRA (A, slice thickness: 14.0 mm) and the QISS-MRA (B, slice thickness: 13.5 mm) of a 76-year-old patient with clinically suspected infarction of the right hemisphere and suspected stenosis of the cervical internal carotid artery on the right by sonography. The corresponding DSA of the

right carotid bifurcation (C) before stent angioplasty confirmed the stenosis (*white arrows*).

Materials and Methods / Material und Methoden

In this prospective study, both MRA pulse sequences (QISS-MRA and CE-MRA) were performed in 31 consecutive patients (median age, 68.8 years; 19 men). For the evaluation, the cervical arterial system was divided into 35 segments (right and left side). Three blinded reviewers separately evaluated these segments. An ordinal scoring system was used to assess the image quality of arterial segments and the stenosis grading of carotid arteries.

Results / Ergebnisse

A total of 62 datasets (31 datasets per QISS-MRA and CE-MRA) were evaluated by 3 readers.

Overall venous contamination in quiescent-interval slice-selective MRA was rated as "none" by all readers in 84.9% of cases and in 8.1% of cases in contrast-enhanced MRA ($p < 0.0001$).

The visualization quality of arterial segments (Figs. 1 and 2) was considered good to excellent in 40.2% for the QISS-MRA and in 52.2% for the CE-MRA ($p < 0.0001$).

The diagnostic accuracy of ungated QISS-MRA concerning the stenosis grading showed a total sensitivity and specificity of 85.7% and 90.0%, respectively.

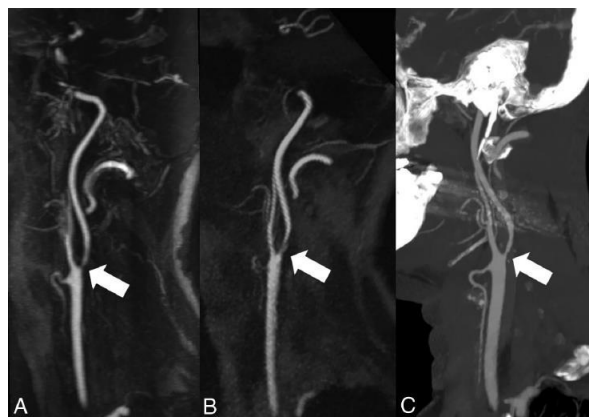


Fig. 2: Visualization of internal carotid artery stenosis using CE-MRA and ungated QISS-MRA compared with CE-CTA. Maximum intensity projection (MIP) with angulation to the left carotid bifurcation of the CE-MRA (A, slice thickness: 13.1 mm), QISS-MRA (B, slice thickness: 13.0 mm), and CE-CTA (C, slice thickness: 13.0 mm) of a 55-year-old patient with confirmed infarction of the left hemisphere and suspected stenosis of the left

internal carotid artery using sonography. All 3 techniques verified the diagnosis of carotid stenosis (*white arrows*).

Discussion / Diskussion

In our prospective study, for the first time the diagnostic accuracy of ungated QISS-MRA was compared with CE-MRA in patients with suspected extracranial carotid artery stenosis at 1.5T. The main findings of this study are the following: 1) QISS-MRA provides good visualization of the supra-aortic arteries without contrast agent and without cardiac gating; 2) on the basis of the performed segmental evaluation by 3 experienced radiologists, ungated QISSMRA showed high sensitivity and specificity and a significant correlation with CE-MRA for the detection of carotid artery stenosis; and 3) ungated QISS-MRA is therefore a reliable technique for diagnosing carotid artery stenosis, in particular in patients with contraindications to gadolinium-based contrast agents.

Conclusion / Schlussfolgerungen

Ungated quiescent-interval slice-selective MRA can be used clinically as an alternative to contrast-enhanced MRA without a significantly different image quality or diagnostic accuracy for the detection of carotid stenosis at 1.5T.

Acknowledgements / Danksagungen

This work was supported, in part, by the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering of the National Institutes of Health under award number R01EB027475.

References / Literaturverzeichnis

1. Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, et al. Carotid artery stenosis as a cause of stroke. *Neuroepidemiology* 2013;40:36 – 41.
2. Edelman RR, Sheehan JJ, Dunkle E, et al. Quiescent-interval single-shot unenhanced magnetic resonance angiography of peripheral vascular disease: technical considerations and clinical feasibility. *Magn Reson Med* 2010;63:951–58.
3. Koktzoglou I, Murphy IG, Giri S, et al. Quiescent interval low angle shot magnetic resonance angiography of the extracranial carotid arteries. *Magn Reson Med* 2016;75:20727–27.

Influence of the stent mesh size on intra-aneurysmal hemodynamics in vitro.

Mariya Pravdivtseva^{1*}, Prasanth Velvaluri², Eva Peschke¹, Olav Jansen³, Jan-Bern Hövener¹

¹ Section Biomedical Imaging, Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC), Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig - Holstein (UKSH), Kiel University, Kiel, Germany

² Chair of Inorganic Functional Materials, Kiel University, Kiel, Germany.

³ Department of Radiology and Neuroradiology, University Medical Center Schleswig - Holstein (UKSH), Kiel University, Kiel, Germany

*mariya.pravdivtseva@rad.uni-kiel.de

Abstract: Flow diverter stents are successfully used for the treatment of wide-neck aneurysms. Still, complications occur, and improved stents are being developed. For a straightforward stent development, understanding of stent performance is required. In this study, we investigate the mechanical property – mesh size and its link to the flow changes after stent deployment for three commercially available stents.

Zusammenfassung: Flow diverter stents werden erfolgreich für die Behandlung von Weithalsaneurysmen eingesetzt. Dennoch treten Komplikationen auf, sodass verbesserte Stents entwickelt werden. Für eine direkte Stententwicklung ist es notwendig das Verhalten der Stents zu verstehen. In dieser Studie untersuchen wir die mechanischen Eigenschaften – Maschenweite und den Einfluss auf Flussänderungen nach dem Einsatz von drei kommerziellen Stents.

Motivation

Intracranial aneurysm rupture leads to subarachnoidal haemorrhage with severe to fatal consequences for the patient. Thus, the identification and treatment of such aneurysms at risk is of high importance. Flow diverter stents (FDs) are a new and minimally invasive treatment option. FDs alter the intra-aneurysmal hemodynamics and therefore promote the formation of thrombosis. However, the specific hemodynamic parameters leading to aneurysm rupture are unclear. Moreover, the link between the mechanical properties and the hemodynamics is not well understood. The goal of this work was to evaluate the treatment efficacy of commercial available FDs deployed in patient-specific model using flow-sensitive MRI and correlate it with a mesh size of the FDs.

Materials and Methods

Based on 3D digital subtraction angiography of the patient intracranial aneurysm, vascular models were produced using 3D printing (Mevislab, Autodesk fusion, Meshmixer, Form 2, Formlabs). Three different FDs 1-3 with 4 mm diameter were deployed into the models (FD1: P64, Phenox; FD2: Derivo, Acandis; FD3: Silk, Balt Extrusion), and a glycerin-water mixture was pumped through the model at a flow rate 1.3 ml/s (CompuFlow 1000, Schelley Medical). Time-of-flight (TOF) and 3D phase-contrast (1) magnetic resonance imaging (MRI) was acquired with and without FDs (3 T, 32-channel volume coil, Philips). Total flow into the aneurysm, mean velocity, vorticity and turnover time (aneurysm volume/flow rate) were calculated (GTflow, Gyrotools, Switzerland). After the flow analysis, the 3D models were cut at the upper part of the aneurysm to perform visual analysis of the stent structure using a laser microscope (Keyence). From the 2D microscope data, the open area between stent wires (mesh size) was measured at proximal, center and distal positions of the model.

Results

All devices exhibited a reduced flow into the aneurysm (Fig. 1). The absolute flow into the aneurysm sac was reduced 1.6 times. Likewise, the mean velocity was reduced 1.3 times. The total flow was decreased and turnover time was increased strongest by FD1 (Table 1). The velocity and vorticity was reduced by FD1, FD2, and FD3 (in this order) for FR1.

The stent structure was successfully analysed. The FD1 has the least mesh size (porosity), which is almost half compared to that of the FD3 (Fig. 2). FD1 had a strongest flow reduction and the smallest mesh size.

Discussion

All stents apparently diverted the flow and reduced the velocity and vorticity. Reduction of velocity leads to the increase of turnover time, which indicates stagnation of the blood in the sac and will promote the formation of thrombosis. According to the reduction of the total flow, the FD1 seems to divert the flow better, but the results should be verified on the bigger sample size.

However, it remains unclear, how reliable these results are, in particular because artefacts are show up on the TOF.

The relation of least area of the mesh and better reduction of vorticity and velocity was discussed previously based on PIV experiment (2). The opportunity to get the same result with *in vivo* technique such as MRI, can provide the patient based flow diversion efficiency of the stent depending on its design.

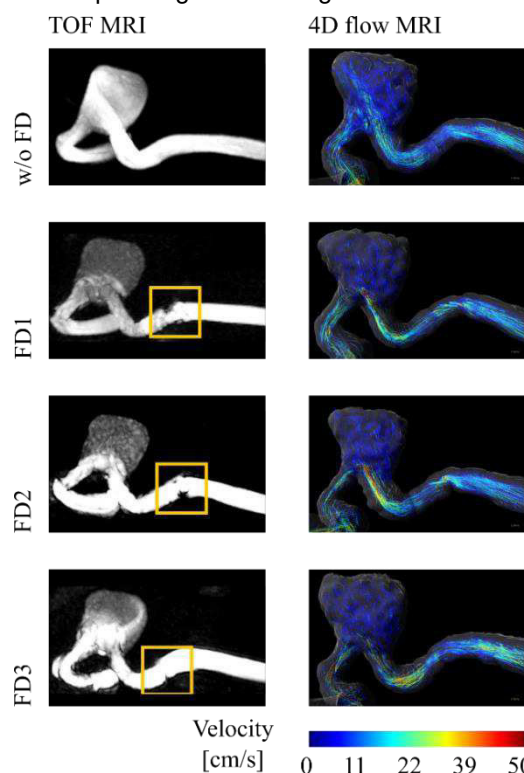


Fig. 1: *In vitro* maximum intensity projection of time of flight (TOF) MRI (left) and 4D flow MRI (right) of aneurysm models with and without FDs. All stents strongly reduced the flow into the aneurysm sac. Artefacts at the ends of the FDs are highlighted by yellow rectangles.

Conclusion

For all stents, a reduced flow into the aneurysm was observed by flow-sensitive MRI, although metal artefacts with unknown effect were present.

Differences in hemodynamic parameters were found between the stents, which is promising for the evaluation of flow-diversion efficiency and FDs design.

The link between mechanical properties and hemodynamics has the potential to improve the development chain for the novel FDs.

Table 1: The list of hemodynamic parameters analysed in the following study.

Parameter	w/o	FD1	FD2	FD3
Flow [ml/s]	2.6	1.4	1.9	1.6
Turnover time [s]	0.46	1.0	0.6	0.9
Velocity [cm/s]	4.9	1.9	3.0	3.8
Vorticity [Hz]	66.9	27.0	42.2	51.8

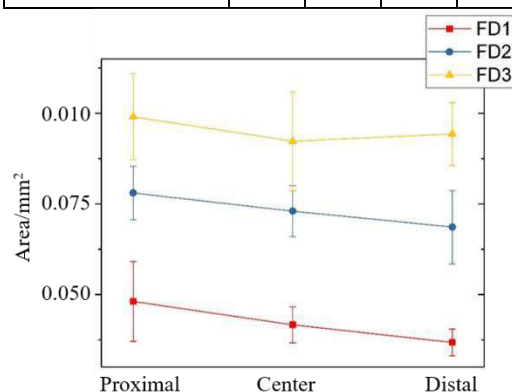


Fig. 2: Area of the mesh measured at different positions in the deployed FDs after flow imaging.

Acknowledgements

We acknowledge support the research training circle “Materials for Brain” (GRK 2154/1-2019), the Cluster of Excellence “precision medicine in inflammation” (PMI 1267). Kiel University and the Medical Faculty are acknowledged for supporting the Molecular Imaging North Competence Center (MOIN CC) as a core facility for imaging *in vivo*. MOIN CC was founded by a grant from the European Regional Development Fund (ERDF) and the Zukunftsprogramm Wirtschaft of Schleswig-Holstein (Project no. 122-09-053).

References

1. Dyverfeldt P, Bissell M, Barker AJ, et al. 4D flow cardiovascular magnetic resonance consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015;17:72 doi: 10.1186/s12968-015-0174-5.
2. Augsburger L, Farhat M, Reymond P, et al. Effect of Flow Diverter Porosity on Intraaneurysmal Blood Flow. *Clin Neuroradiol* 2009;19:204–214 doi: 10.1007/s00062-009-9005-0.

Fast 3D hyperpolarised ^{13}C metabolic MRI using a spectrally selective bSSFP sequence at 7 T

Jason Skinner,¹ Geoffrey Topping,¹ Irina Heid,² Maximilian Aigner,¹ Martin Grashei,¹ Christian Hundshammer,¹ Lukas Kritzer,² Tim Wartewig,^{3,4} Erik Hameister,^{3,4} Jürgen Ruland,^{3,4,5,6} Rickmer Braren,² Franz Schilling^{1*}

¹ Department of Nuclear Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany.

² Institute of Radiology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany.

³ Institute for Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany.

⁴ TranslaTUM, Center for Translational Cancer Research, Technical University of Munich, Munich, Germany.

⁵ German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany.

⁶ German Center for Infection Research (DZIF), partner site Munich, Germany.

* Kontakt zum kommunizierenden Autor.

Abstract: A fast, 3D bSSFP sequence using spectrally selective rf pulses was developed for preclinical metabolic imaging of hyperpolarized ^{13}C agents at 7 T. High spatiotemporal resolution 3D images of metabolism were produced in two endogenous animal models of cancer.

Motivation

Metabolic MRI using hyperpolarized (HP) agents requires sequences that can encode in 5 dimensions (1 temporal, 1 spectral, 3 spatial) fast and efficiently. For MRSI of cancer metabolism using HP pyruvate at 7 T, the sparsity and spacing of the spectrum can be exploited, allowing more time to be allocated to encoding the spatial and temporal dimensions. The bSSFP sequence lends itself well to this approach(1-3) because its encoding is fast (in space and time) and its magnetization usage is efficient. This work aimed to establish a fast, high resolution 3D bSSFP sequence for preclinical metabolic imaging studies at 7 T.

Materials and Methods

A 3D bSSFP sequence with $\alpha/2$, TR/2 preparation pulse was modified: slice select and rephasing gradients were removed; alternating B_1 frequency and B_1 power capabilities were added permitting the use of spectrally selective excitations with alternating flip angles; rf phase was made constant. Bloch simulations of the bSSFP frequency response guided TR and α selection.

MRI: A small animal 7 T MRI (Agilent/GE magnet, Bruker AVANCE III HD electronics), with a 31 mm ID volume coil (RAPID) was used. Tumours were identified with T2w RARE ^1H imaging. For ^{13}C MRSI, a thermally polarized 1-

^{13}C lactate phantom (5 mL, 4.4 M) was used to calibrate ^{13}C rf power and bSSFP center frequency. 3D ^{13}C bSSFP parameters: TR = 11.27 ms, TE = TR/2, matrix = 30x15x12, FOV = 60x30x24 mm³, $\alpha^{\text{Lac}} = 10^\circ$, $\alpha^{\text{Pyr}} = 2^\circ$, readout BW = 10 kHz. Partial Fourier was applied in the 1st phase encode direction (acceleration = 1.5). Pulse FWHM & duration = 400 Hz & 5.25 ms.

Hyperpolarization: A solution containing 200 mM [1- ^{13}C]pyruvic acid and 15 mM OX063 trityl radical was polarized in a HyperSense polarizer ($\nu=94.188$ GHz, 100 mW power). The sample was dissolved with ~4mL of a dissolution buffer (80 mM NaOH, 80 mM Tris, physiological pH) at 185 °C (pressure, 10 bar). 250 μL of this solution (80 mM of HP pyruvate) was injected into the tail veins of the mice.

Disease models: Models of endogenous PDAC(4) (genotype *Ptf1a^{wt/cre};Kras^{wt/G12D};p53^{fl/fl}*) and endogenous T-cell lymphoma(5) were imaged.

Results

3D, time series images of pyruvate-lactate metabolism were obtained with 2 mm³ isotropic resolution in 1.36 s per 3D image (Fig. 1) in PDAC (n=3) and T-cell lymphoma (n=6) mouse models. Current parameters provide a good balance of spatial & temporal resolution, SNR, and signal duration (~18 lactate frames: Fig. 1) while also giving coverage of the entire animal within the rf coil's sensitive region.

Conclusion

Spectrally-selective 3D bSSFP can provide high spatiotemporal resolution, banding-artefact-free images of metabolic activity in mice at 7 T.

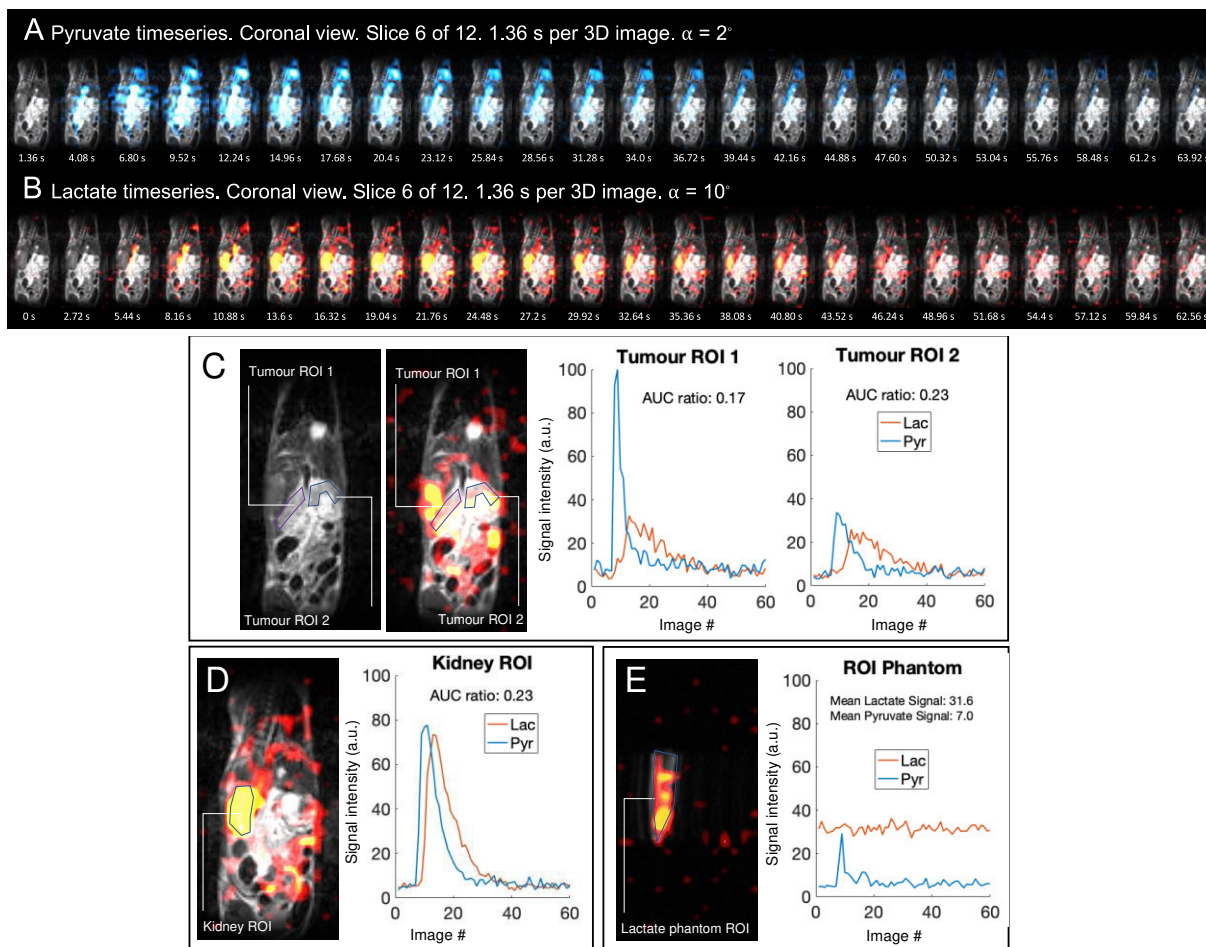


Fig. 1: A&B: 24 timeseries composite images of slice 6 of 12 the pyruvate ($\alpha=2^\circ$) and lactate ($\alpha=10^\circ$) ^{13}C 3D images overlaid on T2-weighted (T2w) RARE ^1H anatomical images respectively. Bolus arrival in image 4 (4.08 s). Vasculature, heart and kidneys can be visualized in both metabolites. **C:** Left to right. T2w RARE ^1H anatomical image corresponding to ^{13}C image slice 5; ^1H & ^{13}C lactate composite of ^{13}C image slice 5. PDAC Tumour ROIs 1 and 2 indicated by solid blue lines; Time courses of tumour ROI 1 and tumour ROI 2. Pyruvate = solid blue line, lactate = solid red line. **D&E:** Composites of ^{13}C lactate images and corresponding T2w RARE ^1H anatomical images for slices 6 & 12 respectively. Kidney & phantom ROIs indicated by solid blue line; Time courses of kidney & phantom ROIs. TR = 11.27 ms, FOV = $60 \times 30 \times 24 \text{ mm}^3$, matrix = $30 \times 15 \times 12$. 1.36 s per 3D image.

We demonstrate this in models of PDAC and T-cell lymphoma. The large chemical shift separation at high field permits use of spectrally-selective spectral encoding. Pilot data indicate that this sequence is a good candidate to characterise PDAC and T-cell lymphoma mouse models.

Acknowledgements

We acknowledge support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation – 391523415, SFB 824), the BMBF (FKZ 13EZ1114) and the Young Academy of the Bavarian Academy of Sciences and Humanities. This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 820374.

References

- Milstejn E, von Morze C, Gordon JW, Zhu Z, Larson PE, Vigneron DBJMrim. High spatiotemporal resolution bSSFP imaging of hyperpolarized $[1-^{13}\text{C}]$ pyruvate and $[1-^{13}\text{C}]$ lactate with spectral suppression of alanine and pyruvate-hydrate. 2018;80(3):1048-1060.
- Shang H, Sukumar S, von Morze C, Bok RA, Marco-Rius I, Kerr A, Reed GD, Milstejn E, Ohliger MA, Kurhanewicz JJMrim. Spectrally selective three-dimensional dynamic balanced steady-state free precession for hyperpolarized C-13 metabolic imaging with spectrally selective radiofrequency pulses. 2017;78(3):963-975.
- Eichhorn TR, Takado Y, Salameh N, Capozzi A, Cheng T, Hyacinthe J-N, Mishkovsky M, Roussel C, Comment AJPotNAoS. Hyperpolarization without persistent radicals for in vivo real-time metabolic imaging. 2013;110(45):18064-18069.
- Heid I, Steiger K, Trajkovic-Arsic M, Settles M, Eßwein MR, Erkan M, Kleeff J, Jäger C, Friess H, Haller BJCCR. Co-clinical assessment of tumor cellularity in pancreatic cancer. 2017;23(6):1461-1470.
- Wartewig T, Kurgys Z, Keppler S, Pechloff K, Hameister E, Öllinger R, Maresch R, Buch T, Steiger K, Winter CJN. PD-1 is a haploinsufficient suppressor of T cell lymphomagenesis. 2017;552(7683):121.

3D GUI zur automatisierten Darstellung intrakranieller Gefäßstrukturen

Patrick Vogel,^{1,5*} Konstanze Guggenberger,¹ Ute Ludwig,² Esther Raithel,³ Christoph Forman,³ Stephan Meckel,⁴ Jürgen Hennig,² Thorsten A. Bley¹ und Axel J. Krafft²

¹ Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland.

² Institut für Radiologie, Medizinische Physik, Medical Center, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland.

³ Siemens Healthcare GmbH, Erlange, Deutschland.

⁴ Institut für Neuroradiologie, Medizinische Physik, Medical Center, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland.

⁵ Experimentelle Physik 5 (Biophysik), Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland.

* Patrick.Vogel@physik.uni-wuerzburg.de.

Zusammenfassung: Für die Darstellung von Entzündungen der Gefäßwände intrakranieller Gefäße sind neben schnellen MR-Sequenzen zur Erzeugung hochaufgelöster isotroper 3D Datensätze auch robuste und schnelle Methoden zur Auswertung der stark gewundenen Strukturen notwendig. Die vorgestellte Software bietet ein 3D graphisches User-Interface (GUI) mit einer intuitiven Bedienung zur schnellen Extraktion und planaren Darstellung stark gewundener Gefäßstrukturen direkt aus Black Blood MR Datensätzen.

Motivation

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist für die Darstellung von Entzündungen an Gefäßwänden ein unverzichtbares Hilfsmittel, so z.B. auch für die initiale Diagnose der Riesenzellarteritis, von der auch intrakranielle Gefäße betroffen sein können (1). Zur suffizienten Beurteilbarkeit sind neben einer MRT-Untersuchung des Kopfes mit isotroper und hoher Auflösung ($\ll 1$ mm) in klinisch akzeptabler Messzeit (< 10 Minuten), auch die planare Darstellung der stark gewundenen intrakraniellen Gefäßstrukturen notwendig (2).

Für die Darstellung entzündeter Gefäßwände in komplex gewundenen Gefäßstrukturen sind mehrere Ansätze gezeigt worden (3). Der Hauptteil besteht darin, die gewünschte Struktur aus einem 3D Datensatz zu extrahieren und für die planare Darstellung zu präparieren. Hierfür ist ein hoher Kontrast (CNR) hilfreich für eine robuste und schnelle Datenbearbeitung, welcher durch spezielle Angiographiesequenzen für MRT (MRA) erreicht werden kann (positiver Kontrast). Die zusätzliche Messzeit durch eine MRA ist jedoch oftmals nicht mit dem vorgegebenen Protokoll vereinbar.

Die Extraktion der gewünschten Gefäßstrukturen direkt aus Black Blood MRT Datensätzen erfordert aufgrund des negativen Kontrastes und dem niedrigen Signal im Zentrum speziell angepasste Algorithmen.

In dieser Arbeit wird eine dreidimensionale graphische Oberfläche (3D GUI) vorgestellt für die automatische Darstellung und Bestimmung intrakranieller Gefäße und deren Wanddicken aus hochaufgelösten 3D Black Blood MRT Datensätzen (optimierte compressed-sensing (CS)-beschleunigten Sequenz).

Material und Methoden

Der Workflow der Auswertung ist in Fig. 1 dargestellt: {1} der Algorithmus arbeitet direkt auf den Black Blood MRT Daten und bietet ein übersichtliches 3D-GUI {2} für die manuelle Markierung der gewünschten Gefäße, von deren Hilfe die Software iterativ die Strukturen extrahiert (3D Dijkstra) {3} und dreidimensional darstellt (Marching-Cube). Darauf basierend werden die zentralen Voxel bestimmt (Thinning Algorithmus) und eine geglättete Centerline (3D-Bezier Algorithmus) berechnet {4}. Entlang dieser Centerline können die gewünschten Ansichten auf die Gefäßstruktur rekonstruiert werden (curved planar reformation – CPR) {5} und {6}.

Die Datensätze wurden mit einer CS-beschleunigten T1-gewichteten SPACE (Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution) Sequenz (4) an einem 3T MRT (Magnetom Prisma, Siemens Healthcare GmbH, Deutschland) mit einer 64 Kanal Kopfspule in weniger als 6 Minuten aufgenommen und erreichen eine isotrope Auflösung von 550 μ m.

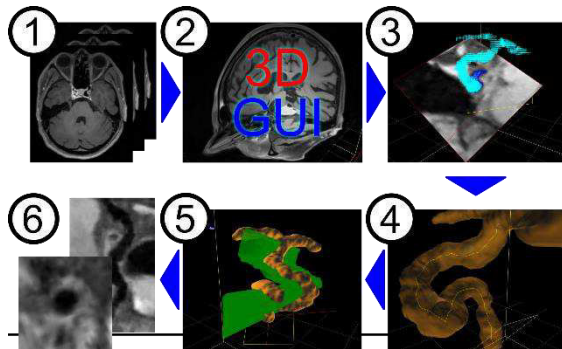


Fig. 1: Skizzierter Ablauf der Datenauswertung: es sind mehrere Schritte notwendig, um von den Black Blood MRT Daten {1} zu der gewünschten planaren Darstellung {6} zu gelangen.

Ergebnisse

Die Darstellung stark gewundener Gefäße ist durch eine einfache planare Schichtdarstellung oftmals nicht möglich (Fig. 2 links). In Fig. 2 rechts ist das Ergebnis einer semi-automatischen Extraktion und Darstellung mit dem vorgestellten Framework dargestellt.

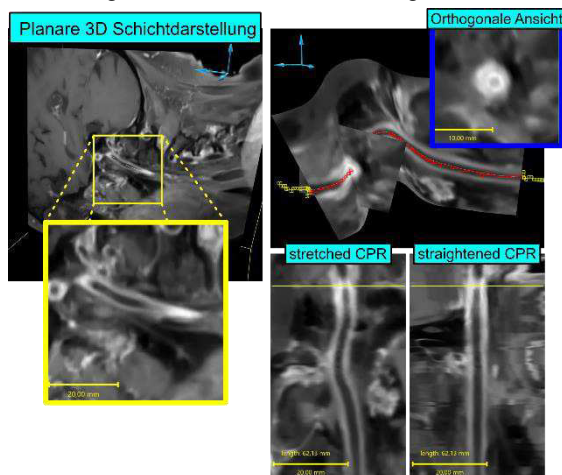


Fig. 2: Links: Planare 3D Schichtdarstellung der rechten Arteria carotis interna. Rechts: Ergebnis nach der semi-automatischen Datenauswertung.

Diskussion

Die Implementierung optimierter Algorithmen kann nicht nur die Schnelligkeit, sondern auch die Stabilität der Ergebnisse verbessern. Dabei helfen Methoden zur Reduzierung ungewollter Strukturen (branches) nach dem Thinning Prozess (5) oder schnellere und genauere GPU gestützte Algorithmen zur extraktion der Centerline (6).

Schlussfolgerungen

In ersten Messungen konnte erfolgreich CPR-Rekonstruktion intrakranieller Gefäße erstellt und visualisiert werden. Die graphische 3D Oberfläche bietet eine optimierte Gefäßdarstellung sowie eine einfache und intuitive Bedienung.

Danksagungen

Diese Arbeit wird unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): HE 1875/26-2 und BL 1132/1-2.

Literaturverzeichnis

1. Klink T, Geiger J, Both M, Ness T, Heinzelmann S, Reinhard M, Holl-Ulrich K, Duwendag D, Vaith P, Bley TA. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis-results from a multicenter trial. *Radiology*. 2014;273(3):844-52.
2. Kanitsar A, Fleischmann D, Wegenkittl R, Felkel P, Groller E. CPR-curved planar reformation, *IEEE Visualization*. 2002;7554916.
3. Moccia SM, Momi ED, Hadji SE, Mattons LS. Blood Vessel Segmentation algorithms - Review of methods, datasets and evaluation metrics. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 2018;158:71-91.
4. Zhu C, Haraldsson H, Tian B, Meisel K, Ko N, Lawton M, Grunstead J, Ahn S, Laub G, Hess C, Saloner D. High resolution imaging of the intracranial vessel wall at 3 and 7 T using 3D fast spin echo MRI. *MAGMA*. 2016;29(3):559-70.
5. Palágyi K, Tschirren J, Hoffman EA, Sonka M. Quantitative analysis of pulmonary airway tree structures. *Computers in Biology and Medicine*. 2006;36(9):974-96.
6. Liu B, Telea AC, Roerdink JBTM, Clapworthy GJ, Williams D, Yang P, Dong F, Codreanu V, Chiarini A. Parallel Centerline Extraction on the GPU. *Computers & Graphics*. 2014;41:72-83.

Erstautorinnen und Erstautoren

Agheiaifar, Ali	S. 19	Langguth, Patrick	S. 114
Amrein, Philipp	S. 96	Lennartz, Carolin	S. 116
Ashtarayeh, Mohammad	S. 52	Liebert, Andrzej	S. 37
Balasch, Anke	S. 72, 98	Maggioni, Marta	S. 70
Barghoorn, Antonia	S. 76	Moussavi, Amir	S. 58
Baudewig, Jürgen	S. 74	Müller, Christoph	S. 86
Berner, Stephan	S. 100	Nowak, Andre	S. 60
Bückner, Melanie	S. 102	Peschke, Eva	S. 118
Chu, Ying	S. 78	Peters, Sönke	S. 120
Dadarwal, Rakshit	S. 104	Plaumann, Markus	S. 88
Eickel, Klaus	S. 25	Pravdivtsev, Andrey	S. 92
Ellermann, Frowin	S. 106	Pravdivtseva, Mariya	S. 122
Flassbeck, Sebastian	S. 31	Saul, Philip	S. 90
Florin, Caspar	S. 108	Schache, Tobias	S. 80
Fricke, Björn	S. 110	Skinner, Jason	S. 124
Gao, Xiang	S. 112	Streubel, Tobias	S. 54
Hundshammer, Christian	S. 84	Ulloa, Patricia	S. 62
Kemper, Katharina	S. 82	Vogel, Patrick	S. 56, 126
Kötz, Kristin	S. 50	Wenz, Daniel	S. 43

Impressum

Deutsche Sektion der ISMRM e.V.
c/o Prof. Dr. Susann Boretius
Abteilung Funktionelle Bildgebung, Deutsches Primatenzentrum GmbH
Kellnerweg 4
37077 Göttingen

Abbildungsquellen

S. 1	Bild (links)	Kristin Kötz
	Bild (Mitte)	Salehi Ravesh, M., Jensen-Kondering, U., Juhasz, J. et al. Neuroradiology (2019) 61: 293.
	Bild (rechts)	Andrzej Liebert
S. 3	Foto	Frowin Ellermann
S. 4	Foto	SoulPicture – König & Völker GbR/Kristina König
S. 5	Foto	Axel Schön/Uni Kiel
S. 6	Fotos	Landeshauptstadt Kiel/Marco Knopp
S. 7	Foto	Frank Peter
S. 9	Karten	©OpenStreetMap contributions. Tiles courtesy of MapQuest
S. 132	Foto	Frowin Ellermann

Organisationsteam

Jan-Bernd Hövener
Frowin Ellermann
Eva Peschke
Andrey Pravdivtsev

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



Section Biomedical Imaging
Department of Radiology and Neuroradiology
University Medical Center Schleswig-Holstein
Kiel University



Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ISSN: 1863-6365