

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20590> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Versluis, Maarten Jan

**Title:** Technical developments for clinical MR applications at 7 T

**Issue Date:** 2013-03-06



# **Samenvatting en Conclusies**

## SAMENVATTING

Het doel van dit proefschrift was om methoden te ontwikkelen voor de klinische toepassing van 7 Tesla (T) magnetische resonantie beeldvorming (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Ongeveer 15 jaar geleden is de eerste 7 T scanner geïntroduceerd met een diameter die groot genoeg is voor het gehele menselijke lichaam. Sindsdien heeft er veel wetenschappelijk onderzoek met behulp van 7 T MRI plaatsgevonden. In 2011 zijn er meer dan 40 in vivo studies gepubliceerd (PubMed). Echter het aantal puur klinische studies is nog zeer beperkt. Een van de redenen is dat bestaande methoden die gebruikt worden op lagere veldsterktes niet gemakkelijk aan te passen zijn voor 7 T. Door verstoringen die direct gerelateerd zijn aan het hoge veld, zoals de toegenomen gevoeligheid voor magnetische veldinhomogeniteiten ( $B_0$ ) en de verminderde homogeniteit van de zend- en ontvangstvelden ( $B_1$ ) zijn er specifieke protocol en scanner aanpassingen nodig. Wanneer scan protocollen en technieken van een lagere veldsterkte zonder aanpassingen worden overgenomen zijn de behaalde resultaten meestal suboptimaal dan wel slechter. In dit proefschrift wordt een aantal technische ontwikkelingen beschreven om klinische studies mogelijk te maken en zo het volledige potentieel van hoog veld te benutten. Een aantal voordelen van 7 T MRI zijn de toegenomen signaal ruis verhouding, contrast en spatiële resolutie.

In het eerste deel worden technieken beschreven om de toepassing van MRI in het hart en de kuitspier te verbeteren.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de ontwikkeling van een lokale zend- en ontvangstspoel om beeldvorming van het hart mogelijk te maken. Verschillende spoelconfiguraties zijn onderzocht om een  $B_1$ -zend veld te creëren zonder gebieden met destructieve interferentie. Deze interferenties worden veroorzaakt door de kortere radiofrequente (RF) golflengte bij een hoger magnetisch veld. Verschillende spoelen zijn empirisch geoptimaliseerd waaronder een enkele “loop” spoel en een kwadratuur dubbele loop spoel. Met een vrij eenvoudige kwadratuur spoel was het mogelijk om een voldoende groot gebied van het hart in beeld te brengen, zonder gebieden van destructieve interferentie. RF veiligheidsvalidaties zijn uitgevoerd om te zorgen dat de experimenten binnen de veiligheidsmarges vallen, de zogeheten Specific Absorption Rate (SAR). In dit hoofdstuk worden enkele toepassingen van deze kwadratuur spoel getoond, zoals beeldvorming van het bewegende hart (cine) en morfologisch beeldvorming van het rechter coronair vat (RCA).

De verschillende spoelen en technieken die in het vorige hoofdstuk zijn beschreven, worden gebruikt in **hoofdstuk 3** om in studieverband de RCA

af te beelden. Tien gezonde vrijwilligers zijn middels een nagenoeg identiek protocol gescand met een 3 T en 7 T MRI scanner. Er zijn verschillende metingen uitgevoerd, onder andere is er gekeken naar de verhouding tussen contrast en ruis van bloed en epi cardiaal vet, de signaal-ruis ratio van bloed, de vaatscherpte van de RCA als ook de diameter, lengte en efficiëntie van de navigator bewegingscorrectie. De beelden vervaardigd op de 7 T MRI scan toonden een toegenomen vaatscherpte en signaal-ruis ratio ten opzichte van de op 3 T verkregen resultaten.

In **hoofdstuk 4** wordt een nieuwe kalibratiemethode geïntroduceerd die lokaal het zend  $B_1$ -veld bepaalt. De RF versterker moet gekalibreerd worden om een bepaalde fliphoek die is gerelateerd aan het  $B_1$ -veld, te verkrijgen. De waarde van de kalibratie hangt af van de locatie in het lichaam, de positie van de spoel en de lichaams grootte. Het is gebruikelijk bij lagere veldsterktes om de meting uit te voeren over een groot gebied, omdat voor deze veldsterktes de flip hoek als constant verondersteld kan worden binnen dit gebied. Voor 7 T gaat deze aanname niet meer goed op door de kortere golflengte van het RF veld en het frequente gebruik van lokale, intrinsiek inhomogene zendspoelen. De nieuwe kalibratiemethode die is ontwikkeld gebruikt de verhouding tussen twee signalen, zogenaamde gestimuleerde echo's, om de flip hoek te bepalen in een klein zelf te bepalen gebied. Door een aantal iteraties met verschillende RF instellingen kon de juiste fliphoek gevonden worden. Om het effect van de methode aan te tonen is deze gebruikt voor gelokaliseerde spectroscopie scans van de kuitspier. Dit zijn scans die zeer gevoelig zijn voor een juiste bepaling van de fliphoek. Wanneer deze nieuwe methode werd gebruikt werd er een hogere signaal-ruis ratio gevonden, dan met de conventionele methode, wat aantoont dat de nieuwe methode tot een nauwkeurigere fliphoek bepaling leidt. De exacte toename was afhankelijk van de locatie van het meetgebied (voxel) in verhouding tot de zendspoel. Over het algemeen was de toename hoger voor gebieden waar het  $B_1$ -veld minder homogeen was, op grotere afstand van de spoel.

Het tweede deel van dit proefschrift beschrijft technische ontwikkelingen voor hoge resolutie visualisatie van het brein.

In **hoofdstuk 5** wordt  $T_2^*$ -gewogen (een MRI contrast gevoelig voor veldverstoringen) beeldvorming beschreven in patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD). Een van de kenmerken van deze ziekte is de opeenhoping van een eiwit ( $\beta$ -amyloïde) met ijzer. Hoge resolutie  $T_2^*$ -gewogen beeldvorming is een veelbelovende techniek om deze afzettingen te visualiseren. Echter de beeldkwaliteit was ernstig verslechterd wanneer deze techniek werd toegepast in AD patiënten vergeleken met beelden in

gezonde vrijwilligers. De hypothese was dat de afname in beeldkwaliteit veroorzaakt werd door fluctuaties in het statische magnetische veld ( $B_0$ -fluctuaties). Dit werd bevestigd in beelden van gezonde vrijwilligers waar deze  $B_0$ -fluctuaties kunstmatig aan toe werden gevoegd tijdens acquisitie, wat leidde tot vergelijkbare artefacten. De  $B_0$ -fluctuaties worden veroorzaakt door ademhaling en hoesten, maar ook door lichaamsbewegingen die niet gerelateerd zijn aan bewegingen van het hoofd. Verder werd aangetoond dat typische hoofdbewegingen (translaties en rotaties) tijdens acquisitie, een veel kleiner effect op de beeldkwaliteit hadden dan  $B_0$ -fluctuaties. Aan de  $T_2^*$ -gewogen sequentie is een “navigator echo” toegevoegd, waarmee dynamisch de  $B_0$ -fluctuaties gemeten konden worden tijdens acquisitie. Deze informatie kon achteraf gebruikt worden in de reconstructie om de beeldkwaliteit aanzienlijk te verbeteren. Hierdoor was het mogelijk om in AD patiënten een goede beeldkwaliteit te behalen.

Een uitbreiding van deze techniek wordt beschreven in **hoofdstuk 6**. Na correctie met de hiervoor beschreven navigator echo techniek waren de beelden nog altijd van een mindere kwaliteit dan in gezonde vrijwilligers. De hypothese was dat de magnetische veldfluctuaties die gemeten werden in AD patiënten een spatiële verdeling hadden. De eerder genoemde navigator echo correctie was in staat om alleen globale  $B_0$  afwijkingen in een enkele plak te meten en niet de mogelijke spatiële component. In dit hoofdstuk is een nieuwe navigator geïntroduceerd, de “sensitivity encoded navigator (SENSE navigator) die het magnetische veld meet met behulp van de 32 ontvangst spoelen van de hoofdspool. Omdat elk afzonderlijk element alleen signaal ontvangt van een klein gebied in het hoofd, is het mogelijk om hieruit de spatiële distributie van het magnetische veld af te leiden door deze metingen te combineren met apart gemeten spoelgevoeligheidsprofielen. Deze methode is verder uitgebreid met een frequentie-gecodeerde uitleesgradiënt, die de meting nog nauwkeuriger maakte. Hoge resolutie  $T_2^*$ -gewogen opnames zijn gemaakt in gezonde vrijwilligers terwijl ze gevraagd waren hun neus aan te raken, of diep in en uit te ademen, om zo de gevonden veldverstoringen in patiënten na te bootsen. De SENSE navigator techniek was in staat om nauwkeurig de geïnduceerde  $B_0$ -fluctuaties te meten. In het tweede deel van dit hoofdstuk wordt een reconstructie methode geïntroduceerd die de spatiële en dynamische magneetveld veranderingen gebruikt om de beelden te corrigeren. De complexiteit van de reconstructie schaalte met de vierde macht van de acquisitiematrix, daarom is er gekozen voor een iteratieve oplossing gebaseerd op de geconjugeerde gradiënt minimalisatie om zo het geheugengebruik en de reconstructie tijd te minimaliseren. Resultaten laten zien dat met deze methode de beeldkwaliteit sterk verbeterd kon worden. De aanpak die gebruik maakte van de SENSE navigator in

combinatie met de frequentie uitleescodering leverde de beste resultaten. Patientenstudies zijn de volgende stap om deze nieuwe techniek in de klinische praktijk te kunnen valideren en implementeren.

De lange scan tijd van de meeste hoge resolutie  $T_2^*$ -gewogen scans beperkt de toepassing om het hele brein af te beelden met deze techniek.

In **hoofdstuk 7** wordt een nieuw en snel 3D echo planar imaging (EPI) protocol geïntroduceerd. Deze techniek heeft een zeer hoge efficiëntie waardoor het mogelijk was om een hoge signaal-ruis efficiëntie te behalen. Normaal gesproken wordt deze techniek alleen gebruikt voor snelle lage resolutie functionele MR, omdat er mogelijk meer vervormingen kunnen optreden. Om dit te onderzoeken is de voorgestelde EPI sequentie vergeleken met een conventionele 3D  $T_2^*$ -gewogen protocol met gelijke resolutie,  $T_2^*$  weging en scantijd. Het spatiële bereik van het EPI protocol was een factor 4.5 groter dan het conventionele protocol en er werd een toename van een factor 2 in signaal-ruis ratio gemeten. Dit maakte het mogelijk om het hele brein af te beelden met een isotrope resolutie van 0.5 mm, in minder dan 6 minuten scantijd. De langere uitleestrein van het EPI protocol zorgt onvermijdelijk voor meer vervorming en mogelijke gebieden van signaaluitval. Echter met de gekozen parameters voor het protocol konden beide tot een minimum beperkt worden. De vervorming was minder dan 3 mm voor de laagste breinplakken. Omdat de magnetische veldstoring het grootst is in de laagste plakken, zijn deze het meest gevoelig voor vervormingen, de vervormingen van andere hoger gelegen plakken is dan ook veel minder. De nieuwe sequentie levert de stappen die nodig zijn, zoals resolutie en scan bereik om optimaal gebruik te maken van het hoge  $T_2^*$ -gewogen contrast van 7 T MRI.

Het derde deel van dit proefschrift is gericht op huidige klinische toepassingen van 7 T MRI.

**Hoofdstuk 8** beschrijft beeldvorming in AD patiënten met als doel veranderingen in de cortex ten gevolge van de opeenhoping van  $\beta$ -Amyloïde en ijzer weer te geven. De fase van het complexe MRI signaal van een  $T_2^*$ -gewogen sequentie is erg gevoelig voor veldverstoringen ten gevolge van onder andere toename van ijzerconcentratie. Er zijn  $T_2^*$ -gewogen beelden geacquireerd in 15 mild tot matig aangedane AD patiënten en 16 gezonde controle personen. Fase metingen zijn uitgevoerd in de cortex van verschillende hersengebieden en in de hippocampus. Er werd een toename van het fase verschil gevonden tussen grijze en witte stof in de cortex van AD patiënten vergeleken met gezonde personen. Deze verschillen waren sterk geassocieerd met de "Mini Mental State Examination" (MMSE), een test voor de meest fundamentele cognitieve

functies. Geen verschillen werden gevonden in de hippocampus fase waarden. De toegenomen fase verschillen op  $T_2^*$ -gewogen beelden zouden een nieuwe biomarker kunnen zijn om vroege veranderingen gerelateerd aan amyloïde pathologie te meten.

In **hoofdstuk 9** wordt de huidige status van klinische studies op 7 T met patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen besproken. Een aantal van de technische uitdagingen en oplossingen wordt behandeld. Ondanks het beperkte aantal puur klinische studies tot nog toe, zijn er de volgende veelbelovende resultaten verkregen die mogelijk kunnen leiden tot een betere diagnose. Met 7 T MRI was het mogelijk om de lenticulostriate arteriën in groot detail te visualiseren in patiënten met CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). Dit is nog niet eerder vertoond op een lagere veldsterkte. In AD patiënten en patiënten met hippocampus sclerose zijn anatomische veranderingen in de substructuren van de hippocampus gevonden door gebruik te maken van hoge resolutie beeldvorming. Het toegenomen contrast en de hoge resolutie maakten het mogelijk om de periveneuze locatie van multiple sclerose laesies in beeld te brengen als ook de veel voorkomende corticale deelname van deze afwijkingen. Dit zijn slechts enkele voorbeelden, gezien de snelle vooruitgang van de afgelopen jaren is het te verwachten dat de bijdrage van 7 T MRI, vooral in het veld van neurodegeneratieve ziektes, zal toenemen. Veel van de aanvankelijke problemen gerelateerd aan bv. RF veld inhomogeniteiten en het gebrek aan geoptimaliseerde sequenties zijn reeds opgelost.

Hoe personen een 7 T MRI onderzoek beleven wordt beschreven in **hoofdstuk 10**. Om de belofte van een hogere spatiële resolutie en toegenomen gevoeligheid om ziektes te detecteren waar te maken, is het belangrijk te onderzoeken hoe 7 T onderzoeken worden verdragen en wat de mogelijke bijwerkingen zijn. In totaal hebben 101 gezonde personen die een 7 T onderzoek hadden ondergaan een vragenlijst ingevuld met vragen over mogelijke ongemakken, zoals misselijkheid, duizeligheid en lawaai van de scanner. Het meest genoemd (34% van de personen) was duizeligheid tijdens het inschuiven in de scanner, gevolgd door last van scanner lawaai (33%) en duizeligheid tijdens het uitschuiven uit de scanner (30%). Een metaalsmaak werd genoemd door ongeveer 1 van de 10 personen. Ofschoon er vaker melding werd gemaakt van bij-effecten dan bij onderzoeken op een lagere veldsterkte noemde maar 3% van de personen het 7 T onderzoek onaangenaam. Deze resultaten zorgen voor verder bewijs dat 7 T MRI goed verdragen wordt door patiënten.



## CONCLUSIE

Dit proefschrift laat zien dat om volledig te profiteren van de verwachte toename in signaal-ruis ratio en toegenomen contrast, er specifieke sequentie en hardware aanpassingen nodig zijn. Veel van de standaard technieken, die op lagere veldsterktes gebruikt worden, vereisen aanpassingen om rekening te houden met specifieke randvoorwaarden van 7 T, zoals inhomogene RF velden (**hoofdstuk 2,3 en 4**) en toegenomen gevoeligheid voor  $B_0$  artefacten (**hoofdstuk 5 en 6**). Met de juiste aanpassingen is het mogelijk om studies uit te voeren in bijna alle anatomische structuren, waaronder ook lastige gebieden zoals het hart. De belofte van 7 T MRI: hogere signaal-ruis ratio, resolutie en sneller scannen kunnen (gedeeltelijk) waar worden gemaakt. Dit heeft geresulteerd in een verbeterde visualisatie van de rechter coronair arterie. Met behulp van specifieke kalibratie methodes die rekening houden met de inhomogene RF verdeling was het mogelijk om een hogere signaal-ruis ratio te behalen in MR spectra van de kuitspier. De hoge magnetische veldsterkte zorgt voor een zeer hoog contrast op  $T_2^*$ -gewogen beelden, alleen neemt hiermee ook de gevoeligheid voor artefacten veroorzaakt door  $B_0$ -fluctuaties toe. In patiënten, die vaak minder goed stil kunnen liggen dan gemotiveerde ( zou je gemotiveerd ook zo noemen, alsof patiënten niet gemotiveerd zijn) gezonde vrijwilligers, levert dit een sterke verslechtering van de beeldkwaliteit op. Een correctietechniek om deze artefacten te verminderen was ontwikkeld, waarmee het mogelijk werd om met hoge kwaliteit beelden op te nemen in AD patiënten (**hoofdstuk 5,6 en 8**). Verbeteringen in de efficiëntie van  $T_2^*$ -gewogen sequenties resulteerden in beeldvorming van de gehele hersenen binnen een klinisch geaccepteerde scantijd. Dit is van groot belang voor de klinische introductie van 7 T MRI.

De afgelopen jaren is het aantal 7 T studies voortdurend toegenomen, toch is er nog maar een klein aantal puur klinische studies. De diagnostische toegevoegde waarde van 7 T MRI begint zichtbaar te worden in studies met patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen. Het grootste aandeel van klinische studies tot nu toe onderzoekt dan ook patiënten met neurodegeneratieve aandoeningen. De hoge resolutie die te behalen is met 7 T MRI, heeft geleid tot een nauwkeurigere visualisatie van Multiple Sclerose afwijkingen en de weergave van kleine vaten die niet zichtbaar zijn op lagere veldsterktes. De visualisatie van microbloedingen en veranderingen van ijzer ophoping, beide veel voorkomend bij neurodegeneratieve aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer, is verbeterd door de hogere resolutie en de hogere gevoeligheid voor ijzer (**hoofdstuk 8 en 9**). De grotere spectrale scheiding van metabolieten door de toegenomen “chemical shift” resulteert in een nauwkeurigere

kwantificatie van metabolieten in bijvoorbeeld de ziekte van Huntington. De 7 T MRI onderzoeken werden goed verdragen door gezonde vrijwilligers die deel hadden genomen aan een onderzoek (**hoofdstuk 10**), wat een belangrijk voor de klinische introductie.

Deze bevindingen uit de beginfase van 7 T MRI, gecombineerd met de hoge tolerantie van personen voor 7 T MRI onderzoeken, zal hoogstwaarschijnlijk leiden tot meer klinische toepassingen. Door een aantal van de inherente problemen ( $B_1$  en  $B_0$ ) en de hoge kosten zal 7 T MRI niet alle studies vervangen die op dit moment op lagere veldsterktes uitgevoerd worden. Sommige toepassingen lenen zich beter voor lagere veldsterktes, omdat de verwachte toegevoegde waarde niet opweegt tegen de toegenomen problemen. Hoge resolutie beeldvorming van het brein en dan vooral gecombineerd met de hoge gevoeligheid voor ijzer concentraties, of de mogelijkheid om zeer kleine vaten in beeld te brengen hebben al toegevoegde waarde laten zien. Op termijn kan dit leiden tot betere inzichten in vroege ziekteprocessen van onder andere neurodegeneratieve aandoeningen. Verder klinisch onderzoek zou zich moeten richten op deze reeds veelbelovende toepassingen, die mogelijk zullen leiden tot een vroege en betrouwbare klinische diagnose. Voor de meeste andere anatomische gebieden is er nog meer technische ontwikkeling nodig om volledig te kunnen profiteren van 7 T MRI.



