



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Flow-based arterial spin labeling: from brain to body

Franklin, S.L.

### Citation

Franklin, S. L. (2022, June 16). *Flow-based arterial spin labeling: from brain to body*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3309826>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3309826>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# Chapter 8

---

**Dutch summary**

---



Stroming-gebaseerde ASL vormt een veelbelovende groep technieken die ook uitermate geschikt is voor toepassingen buiten het brein vanwege de inherente eigenschappen dat ze niet spatieel-selectief labelen (d.w.z. er hoeft geen labeling plak te worden gepland), en dat ze ongevoelig zijn voor de arteriële transitie tijd (ATT), wat toepassing in organen met verschillende toevoerende vaten en/of langzame bloedstroom mogelijk maakt.

Allereerst is een meer algemeen kenmerk bestudeerd in het brein, waar de techniek al verder ontwikkeld is. **Hoofdstuk 2** beschrijft het onderzoek naar het meten van de hartslaggevoeligheid van een enkele snelheid-selectieve arteriële spin labeling (VS-ASL) en versnelling-selectieve arteriële spin labeling (Acc-ASL) module. De sequentie is specifiek ontworpen zodat andere contributies aan het signaal, die ook beïnvloed worden door de hartslag, geminimaliseerd zijn, d.w.z.: de instroom van 'verse' ongelabelde spins, de afstand dat het label stroomt in het vasculaire netwerk, en het veneuze signaal. Resultaten hebben aangetoond dat de hoeveelheid arterieel label dat gegenereerd wordt door een enkele VS-AL en Acc-ASL module met respectievelijk ~36% en ~64% varieert over de hartcyclus. Echter, omdat in ASL altijd wordt gemiddeld over verschillende herhalingen van de meting, wordt er verwacht dat dit effect zich uitmiddelt en dat het geen grote effecten heeft op de resulterende perfusie meting. Aan de andere kant geven deze resultaten een interessant uitgangspunt voor het ontwikkelen van een techniek om de pulsatiliteit van de microvasculatuur te meten. Het kan de variatie van het gegenereerde ASL-signaal over de hartslag in kaart brengen, d.w.z. hoog pulsatiele bloed stroom leidt tot hoge variatie, en laag pulsatiele bloedstroom tot lage variatie over de hartcyclus. Voordat de techniek klinisch haalbaar wordt, moet de scantijd echter drastisch omlaag gebracht worden.

In **hoofdstuk 3** zijn verschillende stroming-gebaseerde ASL technieken (VS-ASL, Acc-ASL, VS-ASL met meerdere VSASL modules (mm-VSASL) en snelheid-selectieve ASL gebaseerd op inversie (VSI-ASL)) vergeleken met spatieel-selectieve ASL technieken, in het brein (pseudo continue ASL (pCASL)), en in de nieren (pCASL en bloedstroom alternerende inversie herstel (FAIR)). Bij de scans in het brein zijn vrijwilligers gepresenteerd met een visuele taak, wat een perfusieverhoging induceert in de visuele cortex, om de resultaten te valideren. Het onderzoek heeft aangetoond dat VSI-ASL een vergelijkbare gevoeligheid heeft als pCASL voor het oppikken van deze perfusieverhoging, terwijl de andere bloedstroom-gebaseerde technieken minder sensitief zijn. In de nieren had FAIR een hogere temporele signaal-ruis verhouding (tSNR) dan de andere technieken. Alle stroming-gebaseerde ASL technieken lieten een vergelijkbare tSNR zien. Ernstige subtractieartefacten waren zichtbaar in gebieden met lage  $B_1$  voor VSI-ASL. Deze waren waarschijnlijk gerelateerd aan een combinatie van verminderde inversie efficiëntie van de achtergrondpulsen en de VSI-ASL labelingefficiëntie. De resultaten in het brein laten duidelijk zien dat VSI-ASL de meeste potentie heeft als bloedstroom-gebaseerde techniek, maar alleen in het geval van een relatief homogeen magnetisch veld. Voor toepassingen in de rest van het lichaam is het van essentieel belang dat VSI-ASL meer robuust wordt voor veldimperfecties.

Door deze bevindingen rondom veldimperfecties, is er voor gekozen om VS-ASL te gebruiken in plaats van VSI-ASL in de opeenvolgende studie in borstkanker patiënten.

De studie naar de haalbaarheid van VS-ASL in borstkanker patiënten is beschreven in **hoofdstuk 4**. De resultaten hebben laten zien dat, over het algemeen, laesies goed zichtbaar waren met VS-ASL en dat artefacten konden worden onderscheiden van het ASL-sigitaal. Belangrijk om te noemen is dat door het gebruik van een stroming-gebaseerde ASL techniek de hele borst kon worden afgebeeld, terwijl dit niet haalbaar is voor een spatieel-selectieve ASL techniek, zoals FAIR. Bovendien hebben de resultaten laten zien dat er een vergelijkbare morfologie zichtbaar was voor het signaal geobserveerd met VS-ASL als voor de eerste fases van de ultrasnelle dynamische contrast versterkte (DCE) scan. Dit bevestigd dat VS-ASL een maat is voor perfusie en vasculariteit, vergelijkbaar met de eerste fases van de ultrasnelle DCE scan. Daarnaast is er een onverwachte observatie gemaakt omtrent segmentale patronen van verhoogde perfusie rondom een aantal laesies, die overeenkomen met gebieden waar prominente vaten doorheen lopen, wat voedende of afvoerende vaten leken van de laesie. VS-ASL vertoonde sterkere artefacten in patiënten met dicht borstweefsel door het hoge contrast tussen klier- en vet weefsel op de ruwe beelden, wat zelfs met een kleine hoeveelheid beweging tot subtractie-artefacten leidt. Deze eerste poging tot het toepassen van VS-ASL in borstkanker patiënten heeft veelbelovende resultaten laten zien voor de ontwikkeling van een contrastmiddel-vrij alternatief voor de beeldvorming van perfusie voor borstkanker. VS-ASL heeft de potentie om een enorme impact te maken op borstkanker screening, aangezien VS-ASL het gebruik van gadolinium-gebaseerde-contrastmiddelen potentieel zou kunnen limiteren. Deze aanpak zou in lijn zijn met het huidige pogingen om een multi-parametrisch borstprotocol in te zetten om diagnostieke accuraatheid te verbeteren. Daarbij worden meerdere contrastmiddel-vrije scans toegevoegd aan het traditionele borst examen. Dit maakt de integratie van verschillende en complementaire informatie uit deze beelden mogelijk. Tot nu toe was er geen contrastmiddel-vrij alternatief voor DCE-MRI, dat sensitief is voor perfusie en vasculariteit. Het vervangen van DCE-MRI door VS-ASL, zou alle scans contrastmiddel-vrij maken: wat de kosten en het ongemak van patiënten zou verminderen. Nu we de haalbaarheid van VS-ASL in borstkanker patiënten hebben aangetoond, zou de herhaalbaarheid en sensitiviteit van de methode moeten worden onderzocht in grotere patiëntgroepen, vooral voor kleinere laesies. Ook zou het interessant zijn om VSI-ASL te gebruiken om de SNR te verbeteren. Echter, is het dan van belang om ofwel de veldimperfecties in de borst te reduceren ofwel de sensitiviteit van VSI-ASL voor  $B_0/B_1$  inhomogeniteit te verminderen. Daarnaast zou het wenselijk zijn de hoeveelheid subtractie-artefacten te verminderen, die met name zijn geobserveerd in patiënten met dicht borstweefsel. Een mogelijke aanpak zou zijn om de achtergrondsuppressie te optimaliseren, zodat het naast het signaal van vet- ook klierweefsel minimaliseert.

In zowel de nieren als de borststudie is EPI gebruikt als acquisitietechniek, voornamelijk om de tijdsefficiëntie en zodoende robuustheid voor beweging. Echter, EPI is ook bekend om de sensitiviteit voor buiten-resonantie effecten in de fase-encoding richting, wat leidt tot signaalverlies en beeldverstoring. In zowel de nieren als de borststudie, zijn artefacten geobserveerd als het resultaat van deze buiten-resonantie effecten. In nieren, zijn vervormingen, d.w.z. verlenging van de nieren geobserveerd met een EPI acquisitie. De verlenging van de nieren was relatief stabiel, waardoor het geen merkbare subtractie-artefacten produceert. Echter, in sommige vrijwilligers was er signaalverlies rondom de darmen door lucht, waardoor ook signaal in sommige delen van de nieren is weggevallen. In de borst zijn EPI-geïnduceerde vervormingen geobserveerd die veroorzaakt worden door het vullen en legen van de longen tijdens de ademhalingscyclus. Om hier mee om te gaan wordt niet-rigide bewegingscorrectie toegepast. Echter is het gebruik van niet-rigide bewegingscorrectie geassocieerd met een kans op residuele registratie fouten in het ASL beeld. Een andere bron van subtractiefouten waren de herhalingen, of 'ghosts', van het vetsignaal, die voorkwamen ondanks het gebruik van een beeld-gebaseerde shimming methode die specifiek is ontwikkeld voor borst MRI, spectrale geattenuerde inversie herstel (SPAIR) vetsuppressie en achtergrondsuppressie.

Deze  $B_0$ -gerelateerde uitdagingen van ASL bij toepassingen buiten het brein zijn aangesproken in **hoofdstuk 5**. In dit onderzoek is een alternatieve acquisitietechniek geïmplementeerd dat meer robuust is voor  $B_0$ -veld inhomogeniteiten en susceptibiliteit-geïnduceerde  $T_2^*$  defasering, d.w.z. spatio-temporele encoding (SPEN). De haalbaarheid van het combineren van SPEN met ASL is gedemonstreerd voor perfusie beeldvorming in het brein. Dit bevestigt de hogere robuustheid van SPEN voor susceptibiliteit-geïnduceerde artefacten, vergeleken met een spin-echo echo-planaire-beeldvorming (SE-EPI) en gradient echo (GE-)EPI, zonder in te leveren op SNR. Een repetitie tijd (TR) afhankelijkheid was geobserveerd voor de ASL-beelden met SPEN acquisitie; een minimale tijd van  $\sim 1000$ ms wordt geadviseerd tussen de SPEN-excitatie puls en de start van de volgende labeling module, om SNR verlies te voorkomen. De TR-afhankelijkheid is waarschijnlijk veroorzaakt door de chirp-pulse (d.w.z. met lineaire frequentie opbouw) zoals gebruikt in SPEN. Deze heeft invloed op alle spins die in het bereik van de verzendende spoel liggen. De chirp-puls zal een saturatie-effect hebben op de waterstof nuclei in het bloed proximaal aan het labelingvlak, wat de labelingefficiëntie van pCASL vermindert bij de opeenvolgende repetitie. Deze studie heeft een aantal limitaties: het is uitgevoerd met een enkele-plak acquisitie en gebruikte relatief grote voxels voor de SPEN-beelden.  $T_2$ -verval tijdens de acquisitie heeft het gebruik van grotere voxels onhaalbaar gemaakt. Verbeteringen aan de sequentie zijn nodig om multi-plak/3D-scannen en een verbeterde resolutie in combinatie met een groter gezichtsveld (FOV), mogelijk te maken, zoals bijvoorbeeld parallelle beeldvormingstechnieken.

In **hoofdstuk 6** hebben we de  $B_0/B_1$ -sensitiviteit van VSI-ASL, wat kan leiden tot significante artefacten zoals geobserveerd in hoofdstuk 3, bestudeerd. Daarbij is specifiek ingezoomd op de hyperbolische secant achtergrondpuls en de VSI-ASL labelingmodule. Simulaties, die gebaseerd zijn op de Bloch-vergelijkingen, zijn uitgevoerd voor de veldcondities zoals die verwacht kunnen worden bij 3T in anatomieën dicht bij de longen, zoals de nieren en borst ( $B_1$ -niveau = [0.4, 1.2], en  $B_0 = \pm 300$  Hz[127], [128], [190]). Simulaties van de VSI-ASL label- en control modules laten zien dat er een sterke vermindering is van de labelingefficiëntie voor de verwachte  $B_0$ - en  $B_1$ -niveaus wanneer er gebruik gemaakt wordt van een snelheid-gecompenseerde controlmodule. Ze laten verder zien dat snelheid-insensitieve controlmodules meer robuust zijn voor  $B_0$ - en  $B_1$ -inhomogeniteiten en daarmee een goed alternatief vormen. Simulaties van de inversie-efficiëntie van de achtergrondpuls zijn uitgevoerd voor de hyperbolische secant (standaard),  $B_1$ -insensitieve rotatie (BIR)-4, en frequentie afwijking gecorrigeerde inversie (FOCI) puls, op twee verschillende  $B_1$ -niveaus. Resultaten hebben laten zien dat BIR-4 puls een hogere robuustheid kunnen vormen in termen van  $B_1$ , maar alleen in gebieden waar er bijna geen afwijkende frequentie is. Voor beide  $B_1$ -niveaus heeft de hyperbolische secant puls de beste inversie-efficiëntie wanneer zowel  $B_0$ - als  $B_1$ -imperfecties aanwezig zijn. Daarom is geconcludeerd dat de hyperbolische secant puls nog steeds het beste optie is als achtergrondsuppressiepuls voor ASL bij toepassingen buiten het brein.

In conclusie, de studies van deze thesis hebben de grote potentie voor stroming-gebaseerde ASL voor toepassingen buiten het brein in het algemeen gedemonstreerd, en specifiek voor de nieren en de borst. Veranderingen zijn nodig op twee technische domeinen om de prestatie van stroming-gebaseerde ASL bij toepassingen buiten het brein te verbeteren:

1. Verbeteringen aan de labelingmethode: om een  $B_0/B_1$ -robuuste stroming-gebaseerde ASL-methode te realiseren dat de SNR van standaard spatieel-selectieve technieken, zoals bijvoorbeeld pCASL en/of FAIR, kan evenaren.
2. Verbeteringen aan de acquisitietechniek, om het meer  $B_0/B_1$ -robuust te maken dan EPI, zonder dat het een negatief effect geeft op SNR, resolutie, of de labelingefficiëntie van de opeenvolgende meting.





