

Magnetic resonance imaging of cardiac metabolism

Doctoral Thesis

Author(s):

Weiss, Kilian

Publication date:

2012

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-007600247>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 20925

Magnetic Resonance Imaging of Cardiac Metabolism

A dissertation submitted to
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
KILIAN WEISS

Diplom-Physiker Univ., Julius-Maximilians-University Wuerzburg
born June 30th, 1982
citizen of Germany

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Sebastian Kozerke, examiner
Prof. Dr. Markus Rudin, co-examiner
Prof. Dr. Hildo Lamb, co-examiner

2012

Abstract

Cardiac metabolism is designed to provide large amounts of chemical energy for the heart to ensure uninterrupted cardiac function. Due to its high rate of energy consumption the metabolic energy supply of the heart is critical, even under normal conditions. As a result compromised energy metabolism plays a central role in many states of cardiovascular disease. A detailed investigation of cardiac metabolism, its alteration and the underlying processes are of high importance for identifying and understanding pathologic pathways. Insights into metabolism and metabolic changes can help to characterize and diagnose different cardiovascular diseases and disease states and to guide therapeutic strategies.

The only technique to non-invasively assess cardiac metabolism *in vivo*, without ionizing radiation, is magnetic resonance spectroscopy (MRS). In contrast to magnetic resonance imaging (MRI), which is mainly based on the ^1H nuclei in the water and fat molecules in the body, MRS allows the study of the chemical composition of anatomic structures including the heart. Nuclei such as ^1H , ^{13}C and ^{31}P have been utilized to study endogenous substances in the heart involved in cardiac energy metabolism and many questions have been answered. However, the low sensitivity of nuclei other than ^1H , the low concentration of endogenous substances involved in cardiac metabolism, which is at least 1000 times lower compared to ^1H , and the fact that the heart is in constant motion, make cardiac MRS technically challenging. As a consequence, ^1H MRS has hitherto been restricted to large single voxels placed in the cardiac muscle, hence providing only information of global metabolic changes in the heart. In ^{13}C MRS only recent development of hyperpolarization techniques have enabled spatially resolved imaging of the heart.

In this thesis, methods for metabolic imaging using ^1H and hyperpolarized ^{13}C are proposed. These methods are based on spatial and spectral encoding with fast switching magnetic field gradients, cardiac and respiratory motion compensation strategies, the use of large detector coil arrays for ^1H MRS and partially undersampled data acquisitions in

Abstract

combination with the use of spatiotemporal correlations in dynamic hyperpolarized ^{13}C MRS.

In a first study reconstruction methods for combining ^1H MRS data from detector coil arrays with and without the use of additional reference data are proposed. The work investigates the use of large detector coil arrays with 32 elements for single voxel ^1H MRS of the heart. An increase of 20% in signal-to-noise ratio (SNR) compared to a 5 element detector coil array was found, enabling a 1.4 fold reduction in scan time without compromising sensitivity.

A fast spectroscopic imaging sequence for 2D ^1H metabolic imaging of the heart based on echo planar spectroscopic imaging is described as a second line of work. The proposed method combines navigator echoes and cardiac triggering for respiratory and cardiac motion compensation and a field of view reduction technique with fast spectroscopic imaging incorporating rapidly switching magnetic field gradients. To our knowledge, this study shows the first successful implementation of 2D ^1H metabolic imaging on a clinical MRI system to estimate myocardial triglyceride and total creatine content.

The third part of this thesis proposes methods for spectroscopy and fast metabolic imaging to investigate cardiac metabolism in perfused heart models. An echo planar spectroscopic imaging sequence was implemented to map real time metabolism in the perfused heart following injection of hyperpolarized ^{13}C labeled pyruvate.

Finally methods for accelerated image acquisition by partial k-space undersampling using k-t PCA for dynamic imaging of hyperpolarized ^{13}C labeled compounds are investigated. Successful implementations of data acquisition and reconstruction for real-time metabolic imaging of the *in vivo* rat heart of hyperpolarized ^{13}C labeled pyruvate and its downstream products are presented. Using the technique, 3.5 fold scan acceleration was achieved.

Beside this methodological work on metabolic imaging of the heart, contributions to the development of a multi-sample dissolution Dynamic Nuclear Polarizer for the production of hyperpolarized ^{13}C compounds have been made. The polarization system was used for parts of the hyperpolarized metabolic imaging work described.

In conclusion, the methodological improvements described in the present dissertation allow for improved resolution and accuracy of metabolic imaging of the heart using ^1H - and hyperpolarized ^{13}C -MRS and hence promote its use in both the pre-clinical and clinical setting.

Zusammenfassung

Der Stoffwechsel des Herzens ist dafür ausgelegt, grosse Mengen chemischer Energie bereitzustellen und somit eine ununterbrochene Herzfunktion zu gewährleisten. Aufgrund des hohen Energiebedarfs ist die metabolische Energieversorgung des Herzens auch unter normalen Bedingungen immer ein kritischer Faktor. Daher spielen Änderungen und kleinste Störungen des kardialen Energiestoffwechsels eine zentrale Rolle in vielen kardiovaskulären Erkrankungen. Detaillierte Untersuchungen des kardialen Stoffwechsels, im Hinblick auf Veränderungen und der zugrunde liegenden Prozesse, sind daher von grösster Bedeutung für die Identifizierung und das Verständnis pathologischer Änderungen. Einblicke in Veränderungen des kardiovaskulären Metabolismus können daher dazu beitragen, Herz-Kreislauf-Krankheiten zu charakterisieren, zu diagnostizieren und geeignete Therapien zu identifizieren.

Die einzige nicht-invasive Technik, die ohne ionisierende Strahlung Einblick in den kardialen *in vivo* Stoffwechsel erlaubt, ist die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS). Im Gegensatz zur Magnetresonanz-Bildgebung bzw. der Kernspintomographie (MRI), die hauptsächlich auf den Signalen von Kernspins des Wasserstoffprotons (^1H) in körpereigenen Wasser- und Fett-Molekülen basiert, ermöglicht die MRS eine Untersuchung der chemischen Zusammensetzung von anatomischen Strukturen einschließlich des Herzens. Kernspins von Atomen wie ^1H , ^{13}C und ^{31}P wurden genutzt, um körpereigene Substanzen des kardialen Energiestoffwechsels im Herzen mittels MRS zu studieren und Fragenstellungen des Stoffwechsels zu beantworten. Aufgrund geringer Empfindlichkeit, niedriger Konzentration stoffwechselaktiver, körpereigener Substanzen, deren Konzentration mindestens 1000 mal kleiner ist als jene der ^1H Kerne, und der Tatsache, dass das Herz sich in einer konstanten Bewegung befindet, ist MRS im Herz jedoch technisch sehr anspruchsvoll. Die ^1H MRS wird daher nur in einzelnen, großen Voxeln im Herzmuskel durchgeführt, wodurch nur Information über globale Veränderungen des Stoffwechsels im Herzen gewonnen werden können. Im Gegensatz

Zusammenfassung

dazu erlauben die aktuellen Entwicklungen von Hyperpolarisationstechniken eine Mehrvoxel-Bildgebung des *in vivo* Herzens mittels ^{13}C MRS.

In der vorliegenden Arbeit werden weiterentwickelte Methoden zur metabolischen Bildgebung mittels ^1H und hyperpolarisierten ^{13}C vorgestellt. Diese Verfahren beruhen auf der räumlichen und spektralen Kodierung mit schnell schaltenden Magnetfeldgradienten, Strategien zur Kompensation von Herz und Atembewegung, auf der Verwendung von großen Detektorspulenarrays und partiell unterabgetasteter Datenerfassungen in Kombination mit der Nutzung von räumlichen und zeitlichen Korrelationen in Daten der dynamischen MRS von hyperpolarisierten ^{13}C .

In einer ersten Studie wurden Rekonstruktionsverfahren zur Kombination von ^1H MRS Daten von multiplen Detektorspulen mit und ohne Verwendung von zusätzlichen Referenzdaten vorgestellt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Nutzen von großen Detektorspulenarrays mit 32 Elementen für ^1H MRS des Herzens untersucht. Eine ca. 20 prozentige Steigerung des Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wurde für das 32 elementige Detektorspulenarray im Vergleich zu einem 5 Kanalararray festgestellt. Damit kann bei gleichbleibender Empfindlichkeit eine 1,4-fache Reduktion der Messzeit erreicht werden.

In einer zweiten Studie wird eine schnelle Sequenz für die zwei-dimensionale Bildgebung des Herzens mittels ^1H MRS vorgeschlagen, welche auf echo-planarer spektroskopischer Bildgebung basiert. Das Verfahren kombiniert die Nutzung sogenannter Navigatorechos und EKG-Triggerung für die Kompensation von Atem- und Herzbewegung und Techniken für die Messbereichsreduktion mit schneller spektroskopischer Bildgebung. Nach unserem Wissen zeigt diese Studie die erste erfolgreiche Implementation der zwei-dimensionalen metabolischen Bildgebung mittels ^1H MRS am Herzen zur Messung des myokardialen Triglycerid- und Kreatin-Gehalts auf einem klinischen MRI-Scanner.

Der dritte Teil dieser Arbeit schlägt Methoden für die Spektroskopie und die schnelle metabolische Bildgebung zur Untersuchung des myokardialen Stoffwechsels im perfundierten Herzmodell vor. Dazu wurde eine echo-planare Sequenz zur spektroskopischen Bildgebung implementiert, um den Echtzeitstoffwechsel im perfundierten Herzen nach Injektion von hyperpolarisierten und ^{13}C -markiertem Pyruvat darzustellen.

Schließlich werden Methoden zur beschleunigten Bildaufnahme durch partielle k-Raum-Unterabtastung mittels k-t PCA für die dynamische Bildgebung von hyperpolarisierten ^{13}C -markierten Verbindungen untersucht. Hierzu wurden Methoden

zur Datenerfassung und Rekonstruktion für die Bildgebung des Echtzeit-Stoffwechsels im *in vivo* Herzen des Kleintiers nach Injektion von hyperpolarisierten, ^{13}C -markiertem Pyruvat implementiert. Mit den vorgestellten Techniken wurde eine 3,5 fache Beschleunigung der Datenaufnahme erreicht.

Neben der Arbeit zur Methodik der metabolischen Bildgebung des Herzens erfolgten Beiträge zur Entwicklung eines Multi-Proben-Polarisators zur Hyperpolarisierung von ^{13}C Verbindungen. Dieser Polarisator wurde für einen Teil der Bildgebungsexperimente verwendet.

Zusammenfassend wird festgehalten, dass mit den methodischen Entwicklungen, die in der vorliegenden Arbeit beschrieben sind, sowohl für die präklinische als auch klinische Anwendung eine verbesserte Auflösung und Genauigkeit von Verfahren zur metabolischen Bildgebung des Herzens mittels ^1H - und hyperpolarisierter ^{13}C -Spektrroskopie ermöglicht wird.