

Diss. ETH No. 18954

IMPROVING EFFICIENCY IN SMALL ANIMAL
MRI: LOW TEMPERATURE DETECTION AND
PARALLEL ACQUISITION

A dissertation submitted to the

SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES ETH ZURICH

presented by

David Ratering

M.Sc. - University of Trento

born October 29th, 1981

citizen of Italy

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Markus Rudin, examiner
Prof. Dr. Peter Bösiger, co-examiner
Prof. Dr. Joachim Seelig, co-examiner

Zürich - 2010

Summary

In recent years, magnetic resonance imaging (MRI) has evolved into a major tool for studying transgenic animal models of human disease providing both important morphological and functional information. One of the crucial advantages of MRI consists in its non-invasiveness and the ability to provide excellent soft tissue contrast compared to other biomedical imaging modalities commonly used in the field of small animal imaging. However, as a key drawback, MRI is limited by its inherent low sensitivity. The sensitivity is given by the degree of polarization, i.e., the population difference of magnetic nuclei between an excited state and the ground state. In MRI, polarization values are of the order of 10^{-5} at room temperature (RT), i.e., only 1 in 10^5 magnetic nuclei will contribute to the signal. The inherent low sensitivity becomes even more an issue in small animal MRI: requirements concerning spatial resolution are significantly higher in imaging studies of small animals when compared to clinical MRI. Hence, due to the smaller voxel volumes involved, sensitivity is dramatically reduced in small animal MRI.

A second drawback of MRI is represented by its relatively low imaging speed, which is due to the sequential acquisition of the data. This low imaging speed often translates into long acquisition times, particularly when high spatial resolution is desired and a large number of encoding steps is needed in order to acquire a complete set of image data. In small animal MRI long acquisition times lead to high mortality rates, especially when diseased animals are involved.

Thus, the present thesis focuses on the evaluation of two strategies aiming for increasing the performance and efficiency of small animal MRI: **1)** the application of ultra-cold detection devices to increase sensitivity per unit time and **2)** the appli-

cation of parallel MRI (pMRI) to decrease acquisition times while maintaining high spatial resolution. For this purpose, evaluations were carried out for a variety of MR imaging techniques to investigate and quantify expected benefits and possible impairments of applying low temperature detection and pMRI to small animal MRI.

The benefits of low temperature detection devices were investigated for a cryogenic 200 MHz radiofrequency transmit/receive probe made of copper and designed for murine brain studies. Its performance was compared to a home-made surface coil of equal dimensions and a mouse head volume resonator, both operating at room temperature. Since in small animal MRI the interrogated tissue volumes are small (< 5 ml), sample noise and thermal noise of the receiver are of comparable magnitude. Thus, considerable noise reduction can be achieved by cooling of the receiver system using cold helium gas. The effect of temperature lowering on the signal-to-noise ratio (SNR) was assessed in phantom and *in vivo* murine brain studies using conventional MRI sequences (spin and gradient echo) and single voxel MR spectroscopy. Consistent sensitivity increases were observed for the proposed transmit/receive cryogenic surface coil. SNR increases by a factor ≥ 2 for the phantom experiments and by factors of 1.8 to 1.9 for *in vivo* experiments when compared to the RT surface coil for both, MRI and MRS experiments. These results were found to be in good agreement with SNR gains estimated from theory for a circular surface coil probe cooled to 30 K.

Self-gated cardiac cine magnetic resonance imaging (cMRI) enables non-invasive visualization of the heart and accurate assessment of cardiac function in mouse models of human disease. During data acquisition a so called navigator echo is acquired, which provides useful information about the respiratory motion and cardiac contraction. Using this information, the acquired data can retrospectively be assigned to the right heart phase of the cardiac cycle. In addition, self-gated cMRI has the advantage to considerably facilitate the animal preparation, since no ECG electrodes and respiratory motion sensors are needed. However, to ensure an accurate and artifact-free reconstruction of cardiac cines, self-gated cMRI requires the acquisition of a large enough data basis. Thus, self-gated cMRI is hampered by long acquisition times putting high demands on the physiological stability of the animal. For

this reason, the feasibility of accelerating data collection using the parallel imaging technique SENSE was evaluated with respect to both anatomical definition and cardiac function quantification. Findings obtained from accelerated data sets were compared to fully sampled reference data. Only minor differences in image quality of short- and long-axis cardiac cines could be found: small anatomical structures of the heart, e.g., the papillary muscles, could be depicted with sufficient CNR and morphological alterations of the heart induced by myocardial infarction could clearly be detected and adequately visualized. In addition, only minor deviations from reference (non-accelerated acquisitions) could be found for the derivation of cardiac functional parameters (deviations $\leq 8\%$ for an acceleration factor of 3.0) in both healthy and diseased animals.

High resolution magnetic resonance angiography (MRA) enables non-invasive and accurate depiction of the murine vasculature and thus represents a very useful tool for the detection and longitudinal monitoring of atherosclerosis in mouse models of human disease. However, due to the high spatial resolution (80 μm isotropic) involved, MRA is hampered by long acquisition times making the application of pMRI to 3D-MRA attractive. Therefore, the feasibility of accelerated MRA using the parallel imaging technique SENSE was evaluated with regard to both lesion detection and quantification by comparing findings obtained from accelerated data sets to fully sampled reference data and histology. The evaluations revealed only minor differences in detecting vascular lesions for data collections accelerated by a factor of 3.3. For vessels with a mean lumen diameter of 500 μm , morphometry of stenotic lesions revealed no substantial deviations from fully sampled data for all investigated acceleration factors: for the highest acceleration factor of 3.3 an average deviation of the degree of stenosis of less than 5% was found. In addition, common carotid stenosis as assessed by *in vivo* MRA displayed a good correlation with histological analyses.

Similar findings were obtained for high resolution 3D-MRA of the murine brain accelerated using the parallel imaging technique SENSE in combination with a four-element surface coil. Results revealed, that the acquisition time of high-resolution 3D-MRA can significantly be reduced using acceleration factors ranging from 2.2 to

3.6 still yielding maximum-intensity-projections (MIPs) of good quality and enough contrast-to-noise ratio (CNR) when considering major brain vessels. These findings revealed the potential of accelerated 3D-MRA of the mouse brain to invest the achieved gain in acquisition speed to further increase spatial resolution for a given scan time or to increase temporal resolution for a given acquisition matrix, as requested for time resolved MRA.

In dynamic-susceptibility-contrast (DSC) MRI important information on brain perfusion is retrieved by the analysis of the first passage of an intravenously injected contrast agent. For this purpose, high temporal resolution is requested to accurately detect and resolve the first passage of the contrast agent through cerebral tissue. In addition, a large coverage of the brain is desired to reveal perfusion changes in the different brain areas. For these reasons, the parallel imaging techniques SENSE and GRAPPA were applied to accelerate data collection of the rat brain. It was shown, that perfusion imaging of the rat brain was successfully accelerated using both the parallel imaging techniques SENSE and GRAPPA: obtained perfusion parameters obtained from accelerated acquisitions were comparable to those obtained from non-accelerated data. In addition, computer simulations revealed the potential of parallel data acquisition to increase the volume coverage while maintaining sufficient temporal resolution for extraction of accurate perfusion values.

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren hat sich die Magnetresonanzbildgebung (MR) immer mehr zu einem der wichtigsten bildgebenden Verfahren zur Untersuchung von transgenen Tiermodellen menschlicher Erkrankungen entwickelt, da sie sowohl wichtige morphologische als auch funktionelle Informationen liefert. Einer der entscheidenden Vorteile der MR-Bildgebung besteht in ihrer Nichtinvasivität und der Fähigkeit, im Vergleich zu anderen bei Kleintieren eingesetzten bildgebenden Verfahren, einen ausgezeichneten Weichgewebekontrast zu ermöglichen. Ein wichtiger Nachteil der MR-Bildgebung besteht jedoch in ihrer relativ geringen Sensitivität. Die Sensitivität wird durch den Polarisationsgrad bestimmt, der als Populationsdifferenz der Wasserstoffprotonen zwischen angeregtem Zustand und Grundzustand definiert wird. In der MR-Bildgebung befinden sich diese Polarisationsgrade bei Raumtemperatur (RT) in einer Grössenordnung von 10^{-5} , d.h. nur 1 von 10^5 Wasserstoffprotonen trägt zum detektierten Signal bei. Einen noch grösseren Nachteil stellt die geringe Sensitivität in der Kleintier MR-Bildgebung dar. Die Anforderungen an die räumliche Auflösung sind in der Kleintier MR-Bildgebung wesentlich höher als in der klinischen Bildgebung, was zu sehr kleinen gemessenen Gewebevolumenta führt. Dadurch wird die Sensitivität in der Kleintier MR-Bildgebung nochmals drastisch reduziert.

Ein zweiter Nachteil der MR-Bildgebung besteht in ihrer relativ geringen Messgeschwindigkeit, da die Daten sequentiell aufgenommen werden. Diese geringe Messgeschwindigkeit führt häufig zu langen Messzeiten, vor allem wenn hohe räumliche Auflösungen erwünscht sind und dadurch eine grosse Anzahl an Phasenkodierschritten nötig ist, um einen kompletten Datensatz aufzunehmen. In der Kleintier

MR-Bildgebung führen lange Messzeiten oft zu hohen Sterblichkeitsraten, besonders dann, wenn kranke Tiere in den Experimenten verwendet werden.

Die vorliegende Doktorarbeit befasst sich deshalb mit der Analyse zweier Strategien zur Steigerung der Effizienz in der Kleintier MR-Bildgebung: **1)** Die Anwendung von tiefgekühlten Empfangsspulen zur Erhöhung der Sensitivität pro Zeiteinheit und **2)** die Anwendung von paralleler MR-Bildgebung, um eine deutliche Verringerung der Akquisitionszeit zu erlangen ohne dabei Einbussen bei der räumlichen Auflösung hinnehmen zu müssen. Zu diesem Zweck wurde eine Vielzahl von Untersuchungen an verschiedenen MR-Messmethoden durchgeführt, um Vorteile und mögliche Beeinträchtigungen der Anwendung von tiefgekühlten Empfangsspulen und paralleler Bildgebung in der Kleintier MR-Bildgebung quantitativ zu erfassen.

Die möglichen Vorteile von Niedrigtemperatur-Empfangsspulen in der Kleintier MR-Bildgebung wurden für eine 200 MHz Sende- und Empfangsspule aus Kupfer, welche für Maushirnstudien konzipiert wurde, quantitativ untersucht. Die Performance der Sonde wurde mit einer selbstgebauten RT Oberflächenspule von identischer Geometrie und einem RT Mauskopf-Volumenresonator verglichen. Da in der Kleintier MR-Bildgebung die gemessenen Gewebevolumina klein sind (< 5 ml), sind das physiologische Rauschen der Maus und das thermische Rauschen der Empfangsspule von vergleichbarer Größenordnung. Somit kann eine erhebliche Rauschverminderung durch Kühlung des Empfängers mit kaltem Heliumgas erreicht werden. Der Einfluss der Kühlung der Empfangsspule auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wurde im Phantom und im Maushirn für übliche MR-Sequenzen (Spin- und Gradientenecho Sequenzen) und für Single Voxel MR-Spektroskopie (MRS) analysiert. Die Untersuchungen ergaben konsistente SNR Gewinne für die tiefgekühlte Sende- und Empfangsoberflächenspule. Verglichen mit der RT Oberflächenspule, wurden für die tiefgekühlte Empfangsspule SNR Gewinne von Faktor ≥ 2 für die Phantom Experimente und von Faktor 1.8 bis 1.9 für die *in vivo* Experimente festgestellt. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit theoretischen SNR Gewinnen überein, die für eine kreisförmige auf 30 K gekühlte Oberflächenspule berechnet wurden.

Die Kleintier MR-Herzbildgebung ermöglicht eine nichtinvasive Erfassung der Herzbewegung und eine genaue Untersuchung der Herzfunktion in Mausmodellen

menschlicher Herzerkrankungen. In der sogenannten *self-gated* MR-Herzbildgebung werden *navigator* Echos aufgenommen, welche sowohl die Atembewegung als auch die Herzkontraktion überwachen. Anhand des *navigator* Signals werden die aufgenommenen Daten retrospektiv den verschiedenen Herzphasen des gesamten Herzzyklus zugeordnet. Zusätzlich wird die Vorbereitung des Tieres in der *self-gated* MR-Herzbildgebung erheblich erleichtert, da keine EKG Elektroden und keine Sensoren zur Überwachung der Atembewegung gebraucht werden. Um jedoch eine akkurate und artefaktfreie Bildrekonstruktion zu gewährleisten, braucht die *self-gated* MR-Herzbildgebung eine ausreichend grosse Menge an aufgenommenen Daten. Aus diesem Grund ist diese Herzbildgebungstechnik durch lange Messzeiten gekennzeichnet, welche hohe Anforderungen an die physiologische Stabilität des Tieres setzen. Daher wurde die Durchführbarkeit der beschleunigten Datenakquisition anhand der parallelen Bildgebungstechnik SENSE sowohl in Bezug auf die anatomische Abbildung des Herzens als auch auf die Quantifizierung der Herzfunktion untersucht. Ergebnisse, die von beschleunigt aufgenommenen Datensätzen gewonnen wurden, wurden mit den Ergebnissen aus den Referenzdaten (unbeschleunigte Akquisitionen) verglichen: nur geringe Unterschiede in der Bildqualität der Herzbilder konnten dabei gefunden werden. Kleine anatomische Strukturen, wie z.B. die Papillarmuskeln, konnten mit genügend hohem Kontrast abgebildet werden und morphologische Veränderungen des Herzens, hervorgerufen durch einen Myokardinfarkt, konnten akkurat detektiert und dargestellt werden. Die quantitative Analyse der Herzfunktion in gesunden und Infarkttieren ergab keine wesentlichen Abweichungen von den Referenzwerten (unbeschleunigte Akquisitionen): für die untersuchten Herzfunktionsparameter wurde eine maximale mittlere Abweichung von 8 % für den höchsten Beschleunigungsfaktor von 3.0 festgestellt.

Die hochaufgelöste Magnetresonanzangiographie (MRA) ermöglicht eine genaue und nichtinvasive Darstellung der Blutgefässe in Kleintieren und stellt deshalb ein sehr wertvolles Werkzeug zur Erfassung und Beobachtung von Atherosklerose in Mausmodellen menschlicher Gefässerkrankungen dar. Aufgrund der benötigten hohen räumlichen Auflösung (80 μm isotrop), ist die MRA durch lange Akquisitionszeiten gekennzeichnet, was die Attraktivität von beschleunigter 3D-MRA durch

parallele Bildgebung umso mehr erhöht. Daher wurde die Durchführbarkeit von beschleunigter MRA in Kombination mit der parallelen Bildgebungs-technik SENSE hinsichtlich Detektion und Quantifizierung von Gefäßläsionen genau analysiert. Dabei wurden die Ergebnisse, welche aus den beschleunigten Datensätzen gewonnen wurden, mit Ergebnissen aus den unbeschleunigten Datensätzen und aus histologischen Untersuchungen verglichen. Die Auswertungen ergaben nur geringfügige Unterschiede bei der Erfassung von vaskulären Läsionen für Datensätze, die mit einem maximalen Beschleunigungsfaktor von 3.3 aufgenommen wurden. Für Gefäße mit einem mittleren Durchmesser von $500\ \mu\text{m}$, ergab die morphometrische Analyse von Stenosen für alle untersuchten Beschleunigungsfaktoren keine wesentlichen Abweichungen von den Resultaten, die von den unbeschleunigten Datensätzen erhalten wurden: für den höchsten Beschleunigungsfaktor 3.3 wurde eine mittlere Abweichung des Stenosegrades von kleiner als 5 % festgestellt. Zudem wurde die Eignung von SENSE beschleunigter 3D-MRA zur Untersuchung von Atherosklerose in Mäusen durch eine gute Korrelation der MR Ergebnisse mit den histologischen Untersuchungen unterstrichen.

Ähnlich gute Ergebnisse wurden für die mit SENSE beschleunigte hochaufgelöste 3D-MRA des Maushirns erhalten. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass die Akquisitionszeiten von hochaufgelöster 3D-MRA deutlich verringert werden können, ohne dabei die Bildqualität der erhaltenen Angiogramme für Beschleunigungsfaktoren von 2.2 bis 3.6 wesentlich zu beeinträchtigen: für die wichtigsten Hauptgefäße des Maushirns konnte ein ausreichend hohes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) für alle untersuchten Beschleunigungsfaktoren gewährleistet werden. Die gewonnenen Erkenntnisse zeigen auf, dass der Gewinn an Akquisitionsgeschwindigkeit für eine vorgegebene Messzeit in noch höhere räumliche Auflösungen investiert werden kann oder dass die zeitliche Auflösung für eine gegebene Akquisitionsmatrix erhöht werden kann, wie es z.B. in der zeitaufgelösten MRA erfordert wird.

In der sogenannten *dynamic-susceptibility-contrast (DSC)* MR-Bildgebung werden durch die Analyse der ersten arteriellen Passage eines intravenös verabreichten Kontrastmittels wichtige Informationen über die Gewebepfusion gewonnen. Deshalb verlangt die DSC MR-Bildgebung sehr hohe zeitliche Auflösungen, um die erste

Passage des Kontrastmittels durch das Hirngewebe akkurat zu detektieren und dadurch genaue quantitative Informationen über die Hirnperfusion zu erlangen. Zusätzlich ist während der Messung eine grosse Abdeckung des Hirns wünschenswert, um Perfusionsveränderungen in verschiedenen Regionen des Hirns erfassen zu können. Aus diesen Gründen wurden die beiden parallelen MR-Bildgebungstechniken SENSE und GRAPPA verwendet, um die Datenakquisition von Perfusionsmessungen am Rattenhirn zu beschleunigen. Die erhaltenen Ergebnisse haben gezeigt, dass die Perfusionsmessungen im Rattenhirn mit SENSE und GRAPPA erfolgreich beschleunigt werden konnten. Alle untersuchten Perfusionsparameter, welche von den beschleunigten Datensätzen erhalten wurden, zeigten nur geringe Abweichungen von den Referenzwerten (Perfusionsparameter aus den unbeschleunigten Datensätzen). Zusätzlich wurde anhand von Computersimulationen aufgezeigt, dass die beschleunigte Datenakquisition durch parallele Bildgebung eine grössere Abdeckung des Hirns erlaubt, ohne dabei wesentlich an Genauigkeit bei der Bestimmung der Perfusionsparameter zu verlieren.