

$T_{1\rho}$ -basierte dynamische Glukose-verstärkte MRT

Patrick Schuenke^{1*}

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

* p.schuenke@dkfz.de

Abstract: In this work an adiabatic chemical exchange sensitive spin-lock (SL) method for imaging of natural glucose was developed. The method yields a high robustness and a high sensitivity for glucose detection and thus enabled the first application of SL-based glucose imaging in humans. Furthermore, an accelerated acquisition scheme and a new glucose contrast were introduced. Applied in a clinical study, the method allowed for the visualization of pathophysiologically increased glucose uptake of brain tumors and thus may become a non-invasive method for the diagnosis of cancer.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit wurde eine adiabatische Spin-Lock (SL) Methode zur Bildgebung von natürlicher Glukose entwickelt, die auf dem Prinzip des chemischen Austauschs beruht. Die Methode weist eine hohe Robustheit sowie eine hohe Glukose-Sensitivität auf und ermöglichte erstmals die Anwendung der SL-Technik zur Glukose-Bildgebung im Menschen. Zusätzlich wurden ein beschleunigtes Aufnahmeverfahren und ein neuer Glukose-Kontrast eingeführt. In einer klinischen Studie erlaubte das Verfahren die Visualisierung der pathophysiologisch gesteigerten Glukoseaufnahme von Hirntumoren und könnte deshalb in Zukunft eine nicht-invasive Methode zur Krebsdiagnostik darstellen.

Motivation

Krebs ist eine der häufigsten Todesursachen in industrialisierten Ländern (1) und eine spezifische und präzise Diagnostik ist die Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine Methode, die seit Jahrzehnten erfolgreich zur Krebsdiagnostik eingesetzt wird, wobei überwiegend Fluordesoxyglucose (FDG) als Radiotracer verwendet wird (2). Die Idee von FDG-PET ist es, Tumoren und gesundes Gewebe auf Grund ihres Glukoseumsatzes zu unterscheiden. Dies ist möglich, da Tumorzellen im Vergleich zu gesunden Zellen einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen (Warburg-Effekt) (3). Die Strahlenexposition, die mit einer PET-Untersuchung einhergeht, limitiert jedoch die Häufigkeit einer solchen Untersuchung und schließt gewisse Patientengruppen, wie z.B. Kinder und schwangere Frauen, aus

(4). Darüber hinaus ist sowohl die räumliche als auch die zeitliche Auflösung der PET limitiert und es wird eine komplexe und teure Infrastruktur benötigt. Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, eine kostengünstige NMR-basierte Methode zur Bildgebung von natürlicher Glukose zu entwickeln, die ohne eine Strahlenexposition auskommt.

Auf Grund des geringen Glukose-Signals ist eine direkte Detektion mittels MRT jedoch nicht, oder zumindest nicht mit einer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung möglich. Aus diesem Grund nutzt man den chemischen Austausch von Protonen zwischen den Hydroxylgruppen der Glukose und Wassermolekülen. Der chemische Austausch führt zu einem zusätzlichen Relaxationspfad und somit zu einer Veränderung der Relaxationszeiten des Wassers. Im Fall von Glukose findet der chemische Austausch mit einer Frequenz im Bereich von einigen hundert bis tausend Hertz statt. $T_{1\rho}$, die longitudinale Relaxationszeit im rotierenden Koordinatensystem, ist besonders sensitiv auf Prozesse in solch einem Frequenzbereich und eignet sich daher als Parameter zur indirekten Glukose-Bildgebung. Der Kontrast in sog. *glucose Chemical Exchange sensitive Spin-Lock* (glucoCESL) Experimenten nimmt mit steigender Feldstärke zu, so dass die Anwendung bei hohen Feldstärken vorteilhaft ist (5). Inhomogenitäten im Anregungsfeld von Ultrahochfeld MR-Tomographen führen allerdings zu Artefakten in der Spin-Lock-Bildgebung (6) und haben daher bislang eine Applikation der Methode zur Glukose-Bildgebung im Menschen verhindert.

Theorie

In einem on-resonanten Spin-Lock-Experiment wird zunächst die Wassermagnetisierung in die Transversalebene gekippt, wo sie dann durch das parallele Anlegen des Anregungsfeldes (B_1) festgehalten wird. Während dieses sog. Spin-Lock-Zustandes zerfällt die Magnetisierung entlang des effektiven Feldes mit der longitudinalen Relaxationsrate im rotierenden Koordinatensystem ($R_{1\rho} = 1/T_{1\rho}$).

Für einen Pool von Wasser-Protonen, der im chemischen Austausch mit einem Glukose-Pool steht, ist $R_{1\rho}$ durch die Summe aus der transversalen Relaxationsrate ($R_2 = 1/T_2$) und

der austauschabhängigen Relaxationsrate R_{ex} gegeben (7)

$$R_{1\rho} = R_2 + R_{ex},$$

wobei R_{ex} linear von der relativen Glukosekonzentration (c_{Glc}) abhängt (5):

$$R_{ex} = c_{Glc} \cdot \frac{k \cdot \delta^2}{\delta^2 + \omega_1^2 + k^2}.$$

Dabei steht k für die chemische Austauschrate und δ für die chemische Verschiebung zwischen den beiden Pools und $\omega_1 = \gamma B_1$ für die Spin-Lock-Frequenz.

Material und Methoden

Auf einem Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 7 Tesla (MAGNETOM, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurden zwei on-resonante Spin-Lock-Sequenzen implementiert: (i) eine konventionelle Variante, bei der herkömmliche Anregungspulse (sog. „hard pulses“) verwendet wurden, um die Magnetisierung in die Transversalebene zu kippen und (ii) eine adiabatische Variante, bei der die „hard pulses“ durch Amplituden- und Frequenz-modulierte adiabatische Pulse ersetzt wurden. Quantitative $T_{1\rho}$ - bzw. $R_{1\rho}$ -Werte wurden ermittelt, indem die Magnetisierung bei verschiedenen Spin-Lock-Zeiten (TSL) gemessen wurde. Aus dem resultierenden Signalverlauf der Form $S(TSL) = S_0 \cdot e^{-R_{1\rho} \cdot TSL}$ wurden mittels eines Fit-Algorithmus die jeweiligen $R_{1\rho}$ -Werte bestimmt.

Für In-vitro-Messungen wurden wässrige Modelllösungen mit unterschiedlichen Glukosekonzentrationen im Bereich zwischen 0 mM und 20 mM verwendet. Bei Probanden- bzw. Patienten-Messungen wurden jeweils ca. 100 ml einer 20%igen Glukoselösung (SE-RAG-WIESSNER GmbH & Co. KG, Naila, Deutschland) intravenös über einen Zeitraum von ca. 2 min appliziert. Durch die Subtraktion der quantitativen $R_{1\rho}$ -Karten bzw. durch die Verrechnung der $T_{1\rho}$ -gewichteten Bilder vor und nach Injektion lässt sich das Glukose-Signal isolieren und man erhält den gewünschten Glukose-Kontrast.

Ergebnisse

Zunächst wurde zur Bestimmung der räumlichen Variationen im statischen Magnetfeld (B_0) bzw. im Anregungsfeld (B_1) des 7 Tesla MR-Tomographen die sog. WASABI Methode entwickelt, welche eine robuste und simultane Quantifizierung beider Parameter erlaubt. Dies konnte durch Vergleiche mit etablierten Methoden zur B_1 - und B_0 -Kartierung verifiziert werden (8).

Mittels Simulationen und Messungen wurde die Performance unterschiedlicher adiabatischer Pulse untersucht. Die besten Ergebnis-

se, unter Berücksichtigung der technischen und gesetzlichen Limitationen von humanen Ganzkörper-MR-Systemen, wurden mit einem Silver-Joseph-Hoult-Puls (9) erzielt. Dieser wurde soweit optimiert, dass er unabhängig von der lokalen B_1 -Amplitude eine Anregungseffizienz von über 97% aufweist (10).

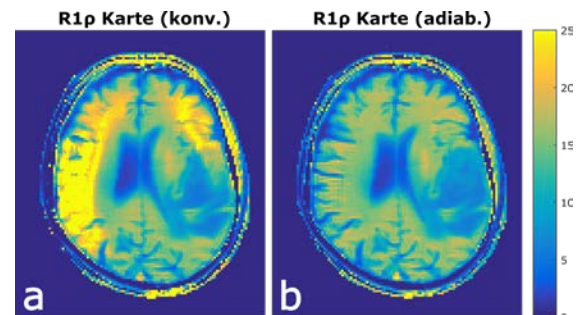


Abb. 1: Aufnahmen des Gehirns einer 63-jährigen Gliosarkom-Patientin bei 7 T. Die mit einer konventionellen Spin-Lock-Sequenz aufgenommene $R_{1\rho}$ -Karte weist, bedingt durch starke Inhomogenitäten im B_1 -Feld, Artefakte auf (a), welche in der adiabatischen $R_{1\rho}$ -Karte (b) nicht mehr auftreten. Grafik in veränderter Form übernommen aus Schuenke et al., *Magn. Reson. Med.* 2017;**78**:215–225.

In Abbildung 1 ist der Vergleich zwischen einer konventionellen und der neu entwickelten und optimierten adiabatischen Spin-Lock-Sequenz bei 7 T gezeigt. Im Gegensatz zu der $R_{1\rho}$ -Karte des Gehirns, die mit der konventionellen Sequenz aufgenommen wurde (Abb. 1a), weist die adiabatische $R_{1\rho}$ -Karte (Abb. 1b) keine Artefakte mehr auf. Auf Grund der Robustheit und der experimentell bestätigten hohen Sensitivität auf Glukose (Daten nicht gezeigt, vgl. Schuenke et al., *Magn. Reson. Med.* 2017;**78**:215–225 Abb. 5), ermöglichte die entwickelte Sequenz die erste Spin-Lock-basierte Glukose-Bildgebung am Menschen.

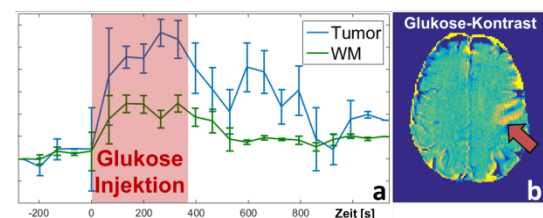


Abb. 2: Erste Spin-Lock-basierte Glukose-verstärkte Bildgebung im Menschen: Untersuchung einer 69-jährigen Patientin mit einem Glioblastom. (a) Der zeitliche Verlauf von $\Delta R_{1\rho}$ zeigt nach Beginn der Glukose-Injektion einen höheren Anstieg im Tumor (blaue Linie) verglichen mit weißer Hirnsubstanz (grüne Linie). (b) Im Glukose-Kontrast (Zeitpunkt $t = 330$ s) ist der Tumor im linken Scheitellappen (roter Pfeil) gut erkennbar. Grafik in veränderter Form übernommen aus Schuenke et al., *Magn. Reson. Med.* 2017;**78**:215–225.

Nach Beginn der intravenösen Glukose-Injektion konnte ein deutlicher Anstieg der $\Delta R_{1\rho}$ -Werte beobachtet werden. Der Anstieg in der Tumor-Region (blaue Linie in Abb. 2a) war dabei höher als in gesunder weißer Hirnsubstanz (WM) (grüne Linie in Abb. 2a). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung weist der Glukose-Kontrast eine Hyperintensität in der Tumorregion auf (Abb. 2b). Die zeitliche Auflösung der Methode beträgt ca. 1 min. Um diese weiter zu steigern, wurden ein neues Aufnahmeverfahren sowie ein neuer Kontrast namens *T_{1ρ}-weighted dynamic glucose enhancement* (DGE_ρ) eingeführt (11). Anstatt auf T_{1ρ}- bzw. R_{1ρ}-Karten beruht der DGE_ρ-Kontrast auf T_{1ρ}-gewichteten Bildern, was eine deutlich höhere zeitliche Auflösung im Sekundenbereich ermöglicht. Durch die im DGE_ρ-Kontrast eingeführte Normierung der T_{1ρ}-gewichteten Signaldifferenzen bleibt dabei der quantitative Charakter der Spin-Lock-basierten Glukose-Bildgebung erhalten, was analytisch und experimentell bestätigt werden konnte (11).

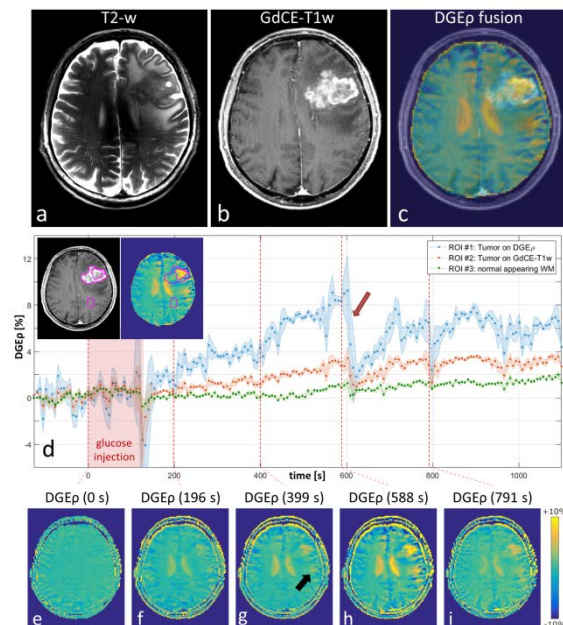


Abb. 3: Anwendung der beschleunigten T_{1ρ}-gewichteten dynamischen Glukose-verstärkten MR-Bildgebung in einem 66-jährigen Patienten mit Glioblastom. (a) T₂-gewichtete Aufnahme, (b) Gadolinium-verstärkte T₁-gewichtete Aufnahme, (c) Fusion aus Gadolinium- und Glukose-verstärkter Aufnahme, (d) DGE_ρ als Funktion der Zeit in drei Hirnregionen (eingezeichnet in den eingebetteten Abbildungen oben links in der Ecke), (e-i) DGE_ρ-Bilder zu fünf repräsentativen Zeitpunkten. Grafik übernommen aus Schuenke et al., *Sci. Rep.* 2017;7:42095.

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse der ersten Anwendung der beschleunigten DGE_ρ-Methode in einem Patienten mit Glioblastom bei 7 T gezeigt. Der im Abstand von ca. 6 Sekunden abgetastete Glukose-Kontrast als

Funktion der Zeit (Abb. 3d) zeigt nach Beginn der Glukose-Injektion erneut einen stärkeren Anstieg in der Tumor-Region (blaue bzw. rote Linie) verglichen mit gesunder weißer Hirnsubstanz (grüne Linie). Der Anstieg des Glukose-Signals in der Tumor-Region sowie in den Ventrikeln ist darüber hinaus auch in den DGE_ρ-Bildern zu beobachten, wie für fünf repräsentative Zeitpunkte gezeigt ist (Abb. 3e-i). Um das Potential der DGE_ρ MR-Bildgebung zur Diagnostik von Krebs zu untersuchen, wurde die Methode in einer prospektiven klinischen Studie angewendet, bei der neun nicht therapierte Patienten mit Glioblastomen untersucht wurden. Dabei konnte ein signifikant ($p < 0.0001$) höherer Glukose-Kontrast in der Tumor-Region ($DGE_{\rho} = 3.25 \pm 2.43\%$) verglichen mit kontralateraler gesunder weißer Hirnsubstanz ($DGE_{\rho} = 0.16 \pm 0.27\%$) beobachtet werden. Die Untersuchung von gesunden Probanden offenbarte darüber hinaus signifikant ($p < 0.028$) höhere DGE_ρ-Werte in grauer verglichen mit weißer Hirnsubstanz (12).

Diskussion

Zur Glukose-verstärkten MR-Bildgebung wurden bislang zwei Techniken verwendet, die den chemischen Austausch von Protonen ausnutzen: *Chemical Exchange Saturation Transfer* (CEST) und der in dieser Arbeit verwendete *Chemical Exchange sensitive Spin-Lock* (CESL). Beide Methoden profitieren von hohen Feldstärken, *Jin et al.* haben aber zeigen können, dass CESL theoretisch eine höhere Sensitivität auf Glukose hat (5). Inhomogenitäten im B₁-Feld bei hohen Feldstärken haben jedoch bislang die Anwendung der CESL-Methode am Menschen verhindert. Das Problem konnte durch die Entwicklung einer adiabatischen Spin-Lock-Sequenz gelöst werden, welche im Wesentlichen eine Fusion der vorherigen Ansätze von *Santyr et al.* (6) und *Mangia et al.* (13) darstellt und die erste CESL-basierte Glukose-Bildgebung im Menschen ermöglichte. Die experimentell bestätigte Robustheit und hohe Sensitivität auf Glukose erlaubte zudem die Einführung eines beschleunigten Akquisitions- und Evaluationsverfahrens. Der beobachtete Kontrast zwischen Tumorgewebe und gesunder Hirnsubstanz kann theoretisch auf einer Veränderung der Glukosekonzentration in den folgenden drei Kompartimenten beruhen: (i) dem intravaskulären Raum, (ii) dem extravaskulären und extrazellulären Raum (EES) und (iii) dem intrazellulären Raum. Obwohl viele Studien zur Bestimmung der Herkunft des Signals durchgeführt wurden, ist der Glukose-verstärkte MR-Kontrast noch nicht komplett verstanden (5,14,15). Die hohe Sensitivität und hohe zeitliche Auflösung der entwickelten Methode könn-

te jedoch in Zukunft dabei helfen, diese Frage zu beantworten. Die Ergebnisse der präsentierten klinischen Studie deuten darauf hin, dass der beobachtete Kontrast überwiegend auf Änderungen im EES und im intrazellulären Raum beruht und somit zumindest teilweise die metabolische Umwandlung der Glukose widerspiegelt (11,12).

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein komplettes Verfahren zur Akquisition und Auswertung von Glukose-verstärkten MR-Aufnahmen entwickelt und erstmals erfolgreich am Menschen angewendet. In einer klinischen Studie offenbarte die entwickelte Methode einen ausgeprägten Kontrast zwischen Tumorgewebe und gesunder Hirnsubstanz, welcher vermutlich auf der erhöhten Aufnahme und metabolischen Umwandlung der injizierten Glukose beruht. Die Methode könnte deshalb in Zukunft eventuell zur nicht-invasiven metabolischen Bildgebung in der Krebsdiagnostik verwendet werden.

Referenzen

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. cancer* 2015;136:E359-86.
2. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat. Rev. Cancer* 2002;2:683-93.
3. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-14.
4. Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al. Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. *J. Nucl. Med.* 2006;47:885-95.
5. Jin T, Mehrens H, Hendrich KS, Kim S-G. Mapping brain glucose uptake with chemical exchange-sensitive spin-lock magnetic resonance imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34:1402-10.
6. Santyr GE, Fairbanks EJ, Kelcz F, Sorenson J. Off-resonance spin locking for MR imaging. *Magn. Reson. Med.* 1994;32:43-51.
7. Trott O, Palmer AG. R1rho relaxation outside of the fast-exchange limit. *J. Magn. Reson.* 2002;154:157-60.
8. Schuenke P, Windschuh J, Roeloffs V, et al. Simultaneous mapping of water shift and B1 (WASABI) - Application to field-Inhomogeneity correction of CEST MRI data. *Magn. Reson. Med.* 2017;77:571-580.
9. Silver, Joseph, Hoult. Selective spin inversion in nuclear magnetic resonance and coherent optics through an exact solution of the Bloch-Riccati equation. *Phys. Rev. A, Gen. Phys.* 1985;31:2753-2755.
10. Schuenke P, Koehler C, Korzowski A, et al. Adiabatically prepared spin-lock approach for T1ρ-based dynamic glucose enhanced MRI at ultrahigh fields. *Magn. Reson. Med.* 2017;78:215-225.
11. Schuenke P, Paech D, Koehler C, et al. Fast and Quantitative T1ρ-weighted Dynamic Glucose Enhanced MRI. *Sci. Rep.* 2017;7:42093.
12. Paech D, Schuenke P, Koehler C, et al. T1ρ-weighted Dynamic Glucose-enhanced MR Imaging in the Human Brain. *Radiology* 2017:162351.
13. Mangia S, Liimatainen T, Garwood M, Michaeli S. Rotating frame relaxation during adiabatic pulses vs. conventional spin lock: simulations and experimental results at 4 T. *Magn. Reson. Imaging* 2009;27:1074-87.
14. Chan KWY, McMahon MT, Kato Y, et al. Natural D-glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer. *Magn. Reson. Med.* 2012;68:1764-73.
15. Xu X, Chan KWY, Knutsson L, et al. Dynamic glucose enhanced (DGE) MRI for combined imaging of blood-brain barrier break down and increased blood volume in brain cancer. *Magn. Reson. Med.* 2015;74:1556-63.