

Zur Anwendung der balanced Steady-State Free Precession Sequenz in der MR-Mikroskopie

Sébastien Bär,^{1,2*} Thomas Oerther³, Matthias Weigel^{4,5}, Angelina Müller⁶, Patrick Hucker¹, Jan G Korvink⁷, Matthias C Wapler⁶, Jochen Leupold^{1,2}

¹ Klinik für Radiologie, Medizin Physik, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

² BrainLinks-BrainTools Cluster of Excellence, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

³ Mikrobildgebung Applikation, Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland

⁴ Radiologische Physik, Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

⁵ Department of Biomedical Engineering, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

⁶ Institut für Mikrosystemtechnik-IMTEK, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

⁷ Institut für Mikrostrukturtechnik- IMT, Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe, Deutschland

* sebastien.baer@uniklinik-freiburg.de

Abstract: The bSSFP sequence allows high-SNR-images which makes an application to MR-microscopy promising. However, at ultra-high-fields, some constraints arise: frequency sensitivity of the bSSFP-signal, gradient duty cycle and intrinsic diffusion signal attenuation due to the imaging gradients. Using several microscopy phantoms, bSSFP was evaluated and optimized. Accurate choice of phantom materials and optimization of the flipangle to the diffusion-attenuated steady-state, bSSFP imaging with a maximal in-plane resolution of 16µm could be demonstrated, making this sequence valuable in the field of material research or in biomedical research.

Zusammenfassung: Die bSSFP-Sequenz ermöglicht die Aufnahme von Bildern mit hohem S/R, was eine Anwendung im Bereich der MR-Mikroskopie vielversprechend macht. Bei Ultra-hohen Feldern entstehen jedoch einige Einschränkungen: Die Frequenzempfindlichkeit der Sequenz, der Auslastungsgrad der Gradienten und die Diffusionsbedingte Signalabschwächung aufgrund der Bildgebungsgradienten. Anhand von mehreren Mikroskopie-Phantomen wurde diese Sequenz evaluiert und optimiert. Genaue Auswahl der Phantommaterialien und die Optimierung des Flipwinkels hinsichtlich des diffusionsgedämpften Steady-States, ermöglichte bSSFP-Bildgebung mit einer maximalen in-plane Auflösung von 16µm. Dies macht diese Sequenz wertvoll im Bereich der Materialforschung und in der biomedizinischen Forschung.

Einleitung

Im Gebiet der mikroskopischen MR-Bildgebung [1] ist, sobald die Hardware (Magnet, RF-Spule, Gradienten-System) gegeben ist, das Streben nach dem höchstmöglichen Signal-Rausch-Verhältnis

(S/R) zentral von der Wahl der Bildgebungssequenz geleitet. Die standardgemäße Gradientenecho-sequenz (auch als „unbalanced steady-state free precession“ (SSFP) bezeichnet) hat in der 3D-Bildgebung ihre Robustheit bewiesen und ist daher kanonischer Kandidat für die MR-Mikroskopie. Jedoch zeigt im Allgemeinen die „balanced SSFP“ (bSSFP) Sequenz deutlich mehr S/R-Effizienz, leidet aber wiederum unter ihrer starken Frequenz-empfindlichkeit was zu den bekannten Streifenartefakten im MR-Bild führen kann [2-4]. Um in der MR-Mikroskopie erfolgreich die bSSFP Sequenz anwenden zu können, müssen somit in einem ersten Schritt die experimentellen Bedingungen angepasst werden, so dass die Streifenartefakte verschwinden oder zumindest erträglich gemacht werden. Jedoch garantiert die Abwesenheit von Artefakten allein nicht einen effizienten S/R-Gewinn im Vergleich zur SSFP. Ein weiterer Einfluss auf das S/R ergibt sich aus der intrinsischen Diffusionsgewichtung des stationären Zustands (Steady-States) durch die Bildgebungsgradienten. In der klinischen Routine wird die intrinsische Diffusionsgewichtung der Sequenz vernachlässigt, da die b-Werte der Bildgebungsgradienten zu niedrig sind um eine entsprechende Diffusionsgewichtung des Steady-States zu induzieren. Allerdings ist dieses Szenario im Bereich der MR-Mikroskopie (Voxelgrößen $\sim \leq 100 \mu\text{m}$ [1]) nicht mehr gültig. In diesem Regime sind die Momente der Bildgebungsgradienten stark genug um eine signifikante Diffusionsdämpfung des Steady-States (sogar bei der bSSFP Sequenz) zu induzieren [5].

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anwendbarkeit der bSSFP Sequenz in der mikroskopischen Bildgebung bei 7T und 9.4 T auf speziell hierfür gefertigte Phantome aus verschiedenen Materialien untersucht. Am wichtigsten hierfür ist einerseits die

Materialwahl um artefaktfreie Bilder zu erhalten und die Optimierung der Signalausbeutung unter Berücksichtigung der Diffusionsgewichtung der bSSFP Bildgebungsgradienten.

Material und Methoden

Hardware:

Drei verschiedene MR Systeme wurden für die Messungen benutzt: Ein Bruker 7T NMR Spektrometer mit vertikaler Bohrung zusammen mit einer 5 mm linearen Volumenspule und einem Micro5 Gradientensatz, der maximale Gradientenamplituden von 2.95 T/m ermöglicht. Hier kann ein relativ großes FOV (~5mm) mit hoher Auflösung abgebildet werden, jedoch auf Kosten der Spulensensitivität. Ein Bruker Biospec 70/20 7T Kleintierscanner zusammen mit einer 2 cm Oberflächen-Quadratur-Cryospule, und ein Bruker Biospec 94/20 9.4 T Scanner zusammen mit einer selbstgebauten 1 mm Helmholtz Mikrospule mit 2 Windungen [6] wurden ebenso benutzt. Die maximale Gradientenamplitude dieser Systeme entspricht 676mT/m bzw. 724 mT/m. Die Mikrospule wurde speziell für MR-Mikroskopie gebaut und erlaubt somit eine sehr hohe Sensitivität durch das sehr kleine Spulenvolumen. Dafür können aber nur Bilder von sehr kleinen Proben aufgenommen werden.

bSSFP Sequenz:

Eine Standard bSSFP-Sequenz (ParaVision6, Bruker BioSpin, Ettlingen, Deutschland) wurde für die mikroskopische Bildgebung angepasst: Da hochaufgelösten Experimente unter niedrigem S/R leiden, werden mehrere Akquisitionen zur Signalmittelung von k-Raum-Daten benötigt. Durch die Implementierung einer Paarungsstrategie der Phasenkodiergradienten, kann dann die Minimierung induzierter Wirbelstrom-Artefakte ermöglicht werden [7,8]. Darüber hinaus wurde bei 3D-Experimenten eine nicht-räumliche selektive Anregung ermöglicht, so dass die Sequenz beschleunigt und der Auslastungsgrad (Duty Cycle) der Gradienten reduziert werden kann.

Phantome:

Fünf Phantome aus vier verschiedenen Materialien mit unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten wurden gebaut (Abbildung 1): Borosilikat (Glas), Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon), Poly Methyl Methacrylat (PMMA) und Polyimid (PI). Die Phantome aus Glas, PTFE und PMMA wurden präzisionsgeschliffen und gebohrt. Das PI Phantom dagegen wurden laserstrukturiert. Alle Phantome wurden außerdem bei

Raumtemperatur mit Sauerstoffplasma behandelt um die Wasserbenetzung der Phantomoberfläche zu verbessern. Schließlich wurden die Phantome in mit Wasser gefüllte 5 mm NMR-Röhrchen platziert. Diese Phantome wurden sowohl am 7T Scanner mit Cryospule als auch am 7T Spektrometer benutzt. Für die Versuche mit der Mikrospule am 9.4 T Scanner wurden außerdem 50 μm Polymer Mikrokugeln in mit Wasser gefüllten spezifischen Einwegproben aus PMMA benutzt.

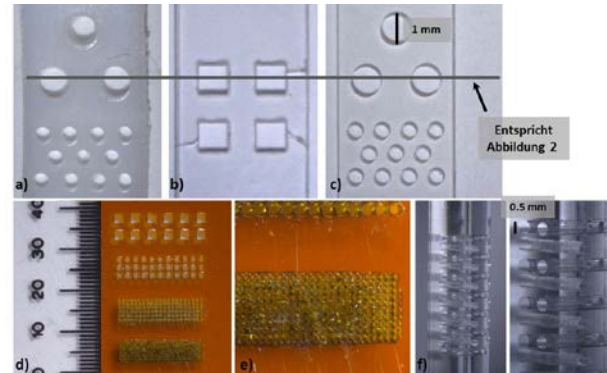


Abbildung 1: Die Phantome aus PTFE (Dicke $D = 1$ mm, Lochdurchmesser $d = 1$ mm und $500 \mu\text{m}$) (a), Glas ($D = 500 \mu\text{m}$, $d = 1$ mm) und PMMA ($D = 400 \mu\text{m}$, $d = 1$ mm und $500 \mu\text{m}$) (c), die verschiedene magnetische Suszeptibilitäten haben werden für den Material-vergleich benutzt. Das $150 \mu\text{m}$ dicke Phantom aus PI (d) zeigt Details mit 200 , 100 , 50 und $25 \mu\text{m}$. Eine Vergrößerung der kleinsten Löcher des Phantoms in (d) wird in (e) gezeigt. Das 3 mm dicke 3D PMMA Phantom in (f) zeigt $500 \mu\text{m}$ breite zylindrische Bohrungen senkrecht zueinander. Alle Phantome wurden in mit Wasser gefüllten NMR Röhrchen platziert.

Bilder der Phantome aus Glas und PTFE, die eine hohe magnetische Suszeptibilitätsdifferenz zu Wasser aufweisen (-2.56 ppm bzw. -1.24 ppm) wurden verglichen mit Bildern des Phantoms aus PMMA, dessen magnetische Suszeptibilität sehr nahe an der von Wasser liegt (-0.02 ppm) [9]. Das 3D-strukturierte PMMA Phantom und das hochaufgelöste Phantom aus PI, das gleichfalls eine magnetische Suszeptibilität nahe an Wasser hat (0.12 ppm), wurden gebaut um die Bildqualität der 2D und 3D bSSFP-Bilder zu verifizieren.

bSSFP Flipwinkel Optimierung:

Wird eine Bildauflösung $< 100 \mu\text{m}$ erwünscht, sind die Bildgebungsgradienten der bSSFP-Sequenz stark genug, um eine signifikante Diffusionsdämpfung des Steady-State Signals zu erzeugen. Es wurde von uns gezeigt, dass besonders bei Proben mit hohen T_2 -Werten die Signalamplitude des Steady-States abgesenkt wird und ein Maximum an Signal bei einem Flipwinkel, der niedriger ist als im Fall von vernachlässigbarem Diffusionseinfluss, auftritt

[5]. Dieses Verhalten wurde im Mikro-MR-Bereich überprüft indem Bilder des PMMA-Phantoms mit 40 μm in-plane Auflösung für Flipwinkel von 5° bis 90° in 5° Schritten aufgenommen wurden und das jeweilige S/R quantifiziert wurde. Entsprechend wurde ein Algorithmus, der auf dem „Extended Phase-graph“ (EPG) Konzept basiert [10-12] und der die Diffusionseffekte der Bildgebungsgradienten berücksichtigt [5], mit Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA) programmiert. Das resultierende S/R wurde dann normiert und zusammen mit den Simulationen mit und ohne Diffusionseffekte als Funktion der Flipwinkel aufgetragen.

In diesem Abstract wird nur die diffusionsbedingte Steady-State Abschwächung aufgrund aller Bildgebungsgradienten betrachtet. Jedoch kann man die Diffusionseffekte der Phasenkodier-Gradienten von denen der Readout(RO)- und Schicht-Gradienten unterscheiden [5]. Durch das Variieren der PE-Gradienten erfolgt eine Modulation des Signals über die Sequenzzyklen. Außerdem ist die Signaldämpfung die durch PE-Gradienten induziert wird bei den hohen Auflösungen die in der MR-Mikroskopie vorkommen, nicht mehr vernachlässigbar. Die Theorie dazu und die genauen Effekte der verschiedenen Gradienten wurden ebenfalls untersucht, können jedoch aus Platzgründen im Abstract nicht detailliert dargestellt werden [5].

Ergebnisse und Diskussion

Materialvergleich

Bilder von Phantomen aus drei verschiedenen Materialien wurden mit dem 7 T Spektrometer aufgenommen und verglichen. Sowohl die Bilder des PTFE als auch des Glas-Phantoms (Abbildung 2a und 2b) zeigen typische bSSFP-Streifenartefakte (rote Pfeile in Abbildung 2), die aufgrund der starken magnetischen Suszeptibilitätsdifferenz des Phantom-Materials und des umliegenden Wassers induziert werden. In diesem Beispiel liegen die dunklen Streifen-Artefakte, die aus der sequenzspezifischen Frequenzempfindlichkeit resultieren, $1 / \text{TR} = 83.3 \text{ Hz}$ auseinander (entspricht 0.28 ppm). Im Falle des PMMA-Phantoms ist die magnetische Suszeptibilität des Materials sehr nahe an der des Wassers, weshalb sogar bei einem langen TR von 12 ms artefaktfreie Bilder aufgenommen werden können. Somit zeigt Abbildung 2 den wichtigen Einfluss der Materialwahl.

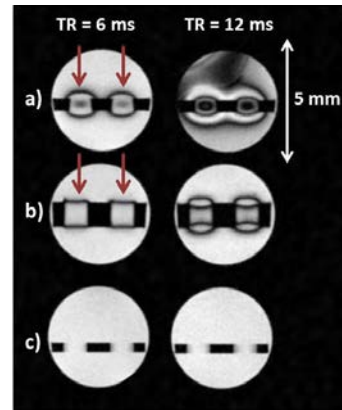


Abbildung 2: Axiales Bild der (a) PTFE, (b) Glas und (c) PMMA Phantome, aufgenommen mit einer bSSFP Sequenz bei einem TR von 6 ms und 12 ms. Die Schichtposition der dargestellten axialen Schichten entspricht der grauen Linie in Abb. 1.

3D bSSFP Aufnahme

Die 3D-bSSFP-Aufnahmen des PMMA Phantoms (Abbildung 3) und des PI Phantoms (Abbildung 4) wurden mit dem 7T Spektrometer aufgenommen.

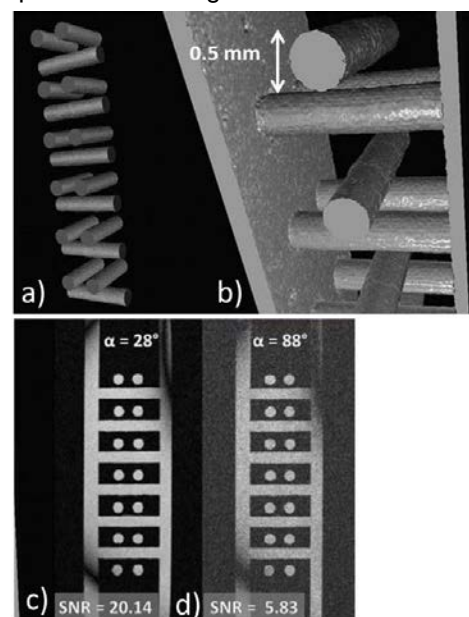


Abbildung 3: Die 500 μm Löcher senkrecht zu jeder Oberfläche der mit Wasser gefüllten Längsseite des PMMA-Phantoms werden in (a) gezeigt. Ein Zoom auf das Wasser an einer der Seiten des Phantoms und dessen Verbindung zu den Löchern (b). Eine Reduzierung des Flipwinkels von $\alpha = 88^\circ$ (d) auf $\alpha = 28^\circ$ (c) ermöglicht einen Signalgewinn von etwa einem Faktor 3.5.

Beim PMMA-Phantom (Abbildung 3) wurde eine isotrope Voxelgröße von 29 μm erreicht durch ein FOV von 15 mm x 7.5 mm x 7.5 mm und eine Matrixgröße von 512 x 256 x 256, bei einem TR von 4 ms und einer Echozeit (TE) von 2 ms. Die Abbildungen 3a und 3b zeigen eine Maximumintensitätsprojektion (MIP) der 3D Daten mit Flipwinkel $\alpha = 28^\circ$. Eine Schicht

der 3D-Daten wird für zwei verschiedene Flipwinkel dargestellt: $\alpha = 88^\circ$ (Abbildung 3d), der das bSSFP-Signal ohne Diffusionseffekte maximiert und $\alpha = 28^\circ$ (Abbildung 3c), der laut Simulationen das durch die Bildgebungsgradienten induzierte diffusionsgedämpfte Signal maximiert. Hier wird die Wichtigkeit der Wahl des Flipwinkels besonders hervorgehoben, da somit eine 3.5-fache S/R – Verstärkung erreicht werden kann.

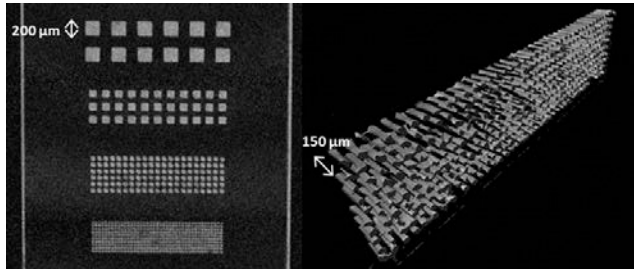


Abbildung 4: Die kleinsten Löcher des PI-Phantoms sind 25 μm klein. Dieses Phantom wurde gebaut um die Machbarkeit hochauflöster Bilder mit der bSSFP Sequenz zu untersuchen (links). Ein Zoom der kleinsten Löchern des linken Bildes wurden als MIP dargestellt: Jeder Zylinder ist 150 μm lang und hat einen Durchmesser von 25 μm (rechts).

Die 3D-bSSFP-Aufnahme des PI-Hochauflösungs-phantoms wurde mit einer isotropen in-plane Bildauflösung von 16 μm und 78 μm Auflösung in Schichtrichtung aufgenommen. Eine entsprechende Matrixgröße von 320 x 320 x 64 sowie ein isotropes FOV von 5 mm wurden hierfür benutzt (Abbildung 4). TR / TE von 9 ms / 4.5 ms und ein Flipwinkel von $\alpha = 15^\circ$ wurden außerdem gewählt. Man beachte die hohe Auflösung der kleinsten Details, mit Wasser gefüllte 150 μm lange zylindrische Löcher mit 25 μm Durchmesser (Abbildung 4, rechts). 25% mehr Signal als mit einer Standard SSFP-Sequenz mit Ernst-Winkel von 6° konnte hier erreicht werden (hier nicht gezeigt).

Optimierung der bSSFP-Sequenzparameter in der Mikro-Bildgebung

3D-bSSFP Messungen eines PMMA-Phantoms (Abbildung 5a) wurden an dem 7 T BioSpec Tier-Scanner mit Cryospule durchgeführt. Daten und entsprechende Simulationen werden in Abbildung 5b dargestellt. Eine in-plane Auflösung von 40 μm und 94 μm Auflösung in Schichtrichtung wurde erreicht durch eine Matrixgröße von 600 x 600 x 64 und ein FOV von 24 mm x 24 mm x 6 mm. Bei einem TR / TE von 8 ms / 4 ms wurden Bilder mit Flipwinkel von 5° bis 90° in 5° Schritten aufgenommen und das S/R einer ausgewählten ROIs (siehe Abbildung 5a) ausgewertet. Wird die Diffusionsdämpfung berücksichtigt, liegt der optimale Flipwinkel bei ca. 20° , siehe Abbildung 5c (statt $\sim 90^\circ$ wenn

Diffusionseffekte nicht berücksichtigt werden müssen, rote Kurve in Abbildung 5b).

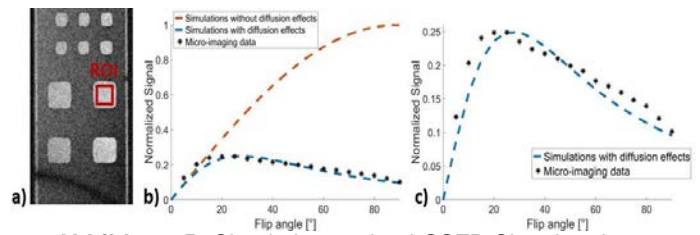
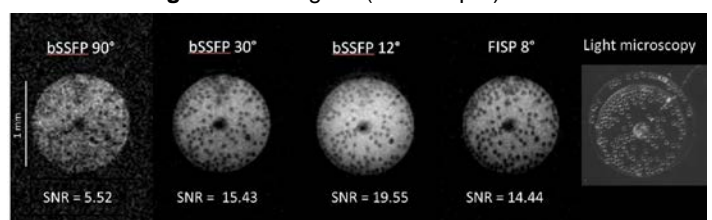


Abbildung 5: Simulationen des bSSFP-Signals mit (blau) und ohne (rot) Berücksichtigung der durch die Bildgebungsgradienten induzierten Diffusionseffekte. Die schwarzen Punkte zeigen die entsprechenden experimentellen Ergebnisse der 3D-bSSFP Aufnahmen des PMMA Phantoms (a) mit einer Cryospule am 7 T-Tier-scanner (b). Ein Zoom in das Flipwinkelabhängige diffusionsgedämpfte Signal von (b) visualisiert die mögliche Signalverstärkung durch eine Änderung des Flipwinkels auf ca. 20° für die gewählte Bildauflösung von 40 μm / pixel (c).

Anwendung in der 3D Bildgebung mit Mikrospule Am 9.4 T Tier-scanner wurden mit einer Helmholtz-Mikrospule [6] und mit einer bSSFP-Sequenz 3D-Bilder aufgenommen. Eine in-plane Auflösung von 20 μm und von 100 μm in Schichtrichtung wurde erreicht. TR / TE = 16 ms / 8 ms. Abbildung 6 zeigt bSSFP-Bilder mit Flipwinkeln von 90° , 30° und 12° sowie ein SSFP-Bild mit gleichen Parametern und einem Flipwinkel von 8° (~Ernstwinkel). Ein Maximum an Signal kann erreicht werden durch die Nutzung einer bSSFP-Sequenz und eines Flipwinkels von 12° (S/R = 19.55), es konnte einen Faktor 1.35 mehr Signal als bei einer optimierten SSFP Akquisition (S/R = 14.44) bestimmt werden.

Abbildung 6: Mikrokugeln ($d = 50 \mu\text{m}$) wurden in



einem mit Wasser gefüllten Probeneinsatz ($d = 1\text{mm}$) aus PMMA als Phantom verwendet. Bilder wurden sowohl mit einer bSSFP-Sequenz und Flipwinkel $\alpha = 90^\circ$, $\alpha = 30^\circ$ und $\alpha = 12^\circ$ als auch mit einer Standard SSFP-Sequenz und Flipwinkel $\alpha = 8^\circ$ aufgenommen. Ein mit einem Dunkelfeldmikroskop aufgenommenes optisches Bild der Probe wird zum Vergleich gezeigt. Die dunkle Struktur in der Mitte des Phantoms kommt von der Struktur des Probeneinsatzes.

Diskussion/Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Voraussetzungen für die MR-Mikroskopie mittels bSSFP untersucht. Einige wichtige Aspekte wurden identifiziert auf die in der

Praxis besonders geachtet werden muss. Wie erwartet ist eine ausreichende Feldhomogenität unerlässlich, um die typischen bSSFP-Streifenartefakte zu vermeiden. Daher ist es notwendig, Suszeptibilitätsänderungen so weit wie möglich zu vermeiden. Für feste Probenanteile, wie z. B. in Phantomen, Probenhaltern, Behältern, Implantationsmaterialien oder interventionellen Geräten, muss die magnetische Suszeptibilität der Probe möglichst die des umliegenden Fluids annehmen, was in unseren Experimenten anhand von Materialien aus PMMA und PI mit magnetischer Suszeptibilitätsdifferenz von -0.02 ppm bzw. 0.12 ppm im Vergleich zu Wasser ermöglicht wurde. Sobald diese Anforderung bezüglich der magnetischen Suszeptibilität erfüllt ist, ist das B₀-Shimming kein großes Problem. In unseren Experimenten reichte ein nicht-selektives FID-basiertes Shimming mit den drei linearen Komponenten (und der Z²-Komponente für die Proben in den NMR-Röhrchen) aus. Im Bereich der MR-mikroskopischen Bildgebung kann die durch die Bildgebungsgradienten diffusionsbedingte bSSFP-Signaldämpfung nicht mehr vernachlässigt werden. Die praktische Konsequenz davon ist, dass der signalmaximierende Flipwinkel beträchtlich niedriger ist als im Fall, in dem die diffusionsbedingte Abschwächung des Signals keine Rolle spielt. Dies ist insbesondere relevant für Proben mit langem T₂. Mehrere Gründe können die beobachteten Abweichungen zwischen den Simulationen und den Daten (Abbildung 5) erklären: Erstens kann es sein dass die Sequenz aufgrund von Hintergrundgradienten nicht vollständig ausgeglichen ist, so dass die tatsächlichen b-Werte anders sein können. Zweitens betrachten die Simulationen nur den Fall von Onresonanz-Signal aber in gewissem Maße können Offresonanzen vorkommen. Drittens variiert der Diffusionskoeffizient mit der Proben temperatur. Messungen über 14 Stunden zeigten eine Temperaturzunahme von 5°C des Wasserphantoms und eine entsprechende Änderung des Diffusionskoeffizienten des Wassers von 2.24*10⁻³ mm²/s zu 2.4*10⁻³ mm²/s. Der praktisch am meisten einschränkende Faktor, um in unseren Experimenten eine sehr hohe Auflösung zu erreichen, war jedoch eine potentielle Gradientenspulenüberhitzung. Somit schränken der Duty Cycle der Gradienten, der proportional zur Gradientendauer und dem Quadrat des Stroms in der Gradientenspule ist, die Messungen stark ein: Obwohl eine maximale Gradientenamplitude von 2.95 T/m am Spektrometer gegeben ist, konnte tatsächlich

nur eine maximale Amplitude von 782.9 mT/m genutzt werden. Auch die Überhitzung der Gradientenverstärker ist ein limitierender Faktor. Um dieses Problem zum Teil lösen zu können wurden Totzeiten von bis zu einer Minute zwischen den einzelnen Mittelungen eingeführt.

Referenzen

1. Glover, P. & Mansfield, S. P. Limits to magnetic resonance microscopy. *Rep. on Prog. In Phys.* **65**, 1489–1511 (2002).
2. Markl, M. & Leupold, J. Gradient echo imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* **35**, 1274–1289 (2012).
3. Hargreaves, B. A. Rapid gradient-echo imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* **36**, 1300–1313 (2012).
4. Bieri, O. & Scheffler, K. Fundamentals of balanced steady-state free precession MRI: Fundamentals of Balanced SSFP MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* **38**, 2–11 (2013).
5. Bär, S. *et al.* Intrinsic diffusion sensitivity of the bSSFP imaging sequence. *NMR in Biomed.* **28**, 1383–1392 (2015).
6. Spengler, N. *et al.* Heteronuclear Micro-Helmholtz Coil Facilitates μm-Range Spatial and Sub-Hz Spectral Resolution NMR of nL-Volume Samples on Customisable Microfluidic Chips. *PLOS ONE* **11**, e0146384 (2016).
7. Bieri, O. *et al.*, K. Analysis and compensation of eddy currents in balanced SSFP. *Mag. Reson. Med.* **54**, 129–137 (2005).
8. Markl, M. *et al.* Double average parallel steady-state free precession imaging: Optimized eddy current and transient oscillation compensation. *Mag. Reson. Med.* **54**, 965–974 (2005).
9. Wapler, M. C. *et al.* Magnetic properties of materials for MR engineering, micro-MR and beyond. *J. Magn. Reson.* **242**, 233–242 (2014).
10. Hennig, J. Echoes—how to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. Part I: Fundamental and not so fundamental properties of spin echoes. *Concepts in Magn. Reson.* **3**, 125–143 (1991).
11. Weigel, M. *et al.*, Extended phase graphs with anisotropic diffusion. *J. Magn. Reson.* **205**, 276–285 (2010).
12. Weigel, M. Extended phase graphs: dephasing, RF pulses, and echoes - pure and simple. *J Magn Reson Imaging* **41**, 266–295 (2015).

Acknowledgements

This work was (partly) supported by BrainLinks-BrainTools, Cluster of Excellence funded by the German Research Foundation (DFG, grant number EXC 1086).