

## Entwicklung und in-vitro-Evaluation einer GlucoCEST-Sequenz an klinischen 3 T MR-Scannern

Tobias Krähling,<sup>1\*</sup> Jochen Bauer<sup>2</sup> und Verena Hoerr<sup>1</sup>

<sup>1</sup> AG Hybrid MRI Physics, Klinik für Radiologie, UK Münster, Münster, Deutschland.

<sup>2</sup> Translational Research Imaging Center, Klinik für Radiologie, UK Münster, Münster, Deutschland.

\* Email: tobias.kraehling@uni-muenster.de.

**Synopsis:** A self-developed CEST sequence with multiple saturation pulses and FLASH imaging was evaluated for the measurement of glucose on two clinical 3 T scanners. Here, it is shown that integration over the entire z-spectrum, leads to a linear relationship to glucose concentration, with comparable slopes on both scanners. Our results also demonstrate that a higher B<sub>1</sub> field is advantageous. This method shows potential to be used in vivo as an easy-to-use technique for glucose quantification.

**Zusammenfassung:** Es wurde eine selbstentwickelte CEST-Sequenz mit mehreren Sättigungspulsen und FLASH-Bildgebung für die Messung von Glukose an zwei klinischen 3 T-Scannern evaluiert. Hier zeigt sich, dass mittels einer Integration über das gesamte z-Spektrum ein linearer Zusammenhang mit vergleichbaren Steigungen auf beiden Scannern zur Glukosekonzentration besteht. Ein höheres B<sub>1</sub>-Feld erwies sich hierfür als günstig. Diese Methode zeigt Potential, auch in vivo als einfach anzuwendende Technik für die Glukosequantifizierung eingesetzt werden zu können.

### Motivation

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) ist eine Messmethode, die einen molekülspezifischen Kontrast ermöglicht und sich auch zum Nachweis und zur Quantifizierung von verschiedenen Molekülgruppen bei niedrigen Konzentrationen eignet. [1] Das Basisprinzip hinter der CEST-Methode ist die selektive Sättigung von Wasserstoffprotonen des nachzuweisenden Moleküls, die eine gegenüber Wasser verschobene Resonanzfrequenz aufweisen und die Übertragung dieser Sättigung auf Wasserprotonen mittels chemischem Austausch. Die Detektion und Quantifizierung erfolgt hierbei indirekt über die Messung des Wassersättigungssignals in Abhängigkeit der Sättigungsfrequenz.

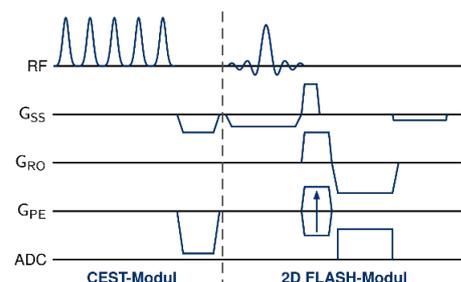
Für viele Pathologien wie Entzündungen, Tumorerkrankungen, Hirninfarkt oder neurodegenerative Veränderungen stellt die Pharmakokinetik und Metabolismus von Glukose einen sensitiven Biomarker dar. Durch Verabreichung von Glukoselösung als Kontrastmittel können

Veränderungen der Glukosekonzentration mittels CEST bestimmt werden. [2] Hierfür wurde eine neue Pulssequenz auf zwei humanen 3 T MR-Scannern entwickelt und zunächst *in vitro* überprüft.

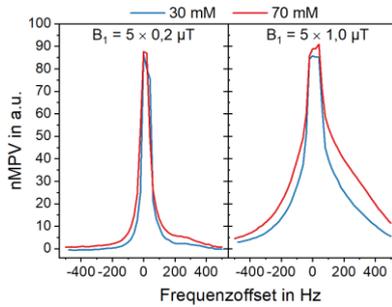
### Material und Methoden

Die Messungen erfolgen an zwei 3 T MR-Scannern (Siemens Biograph mMR VE11P und Prisma<sup>fit</sup> VE11E) mit einer selbstgeschriebenen Pulssequenz unter Verwendung der Kopfspule. Die Sequenz besteht aus einem CEST Präparationsmodul und einem 2D FLASH-Modul für die Bildgebung (Abb. 1). Das entwickelte CEST-Modul erlaubt die Anzahl und Pulsform der RF-Sättigungspulse, die Pulslänge, Abstand zwischen den Pulsen und das B<sub>1</sub>-Feld zu variieren. Für jede akquirierte k-Raum-Linie wird die CEST-Präparation vorab durchgeführt, als Beschleunigungstechnik ist GRAPPA implementiert. Verwendete Standardparameter für die Bildgebung sind: TR 1000 ms; TE 30 ms; FOV 80×80 mm<sup>2</sup>; Matrix 32×32; Einzelschicht mit 5 mm; iPAT 4.

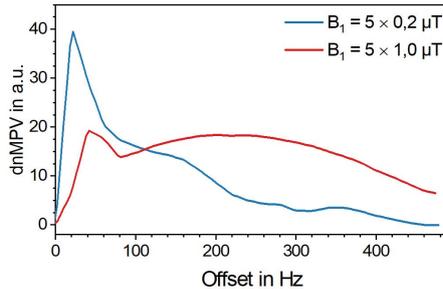
Über alle Messungen konstante Parameter für das CEST-Modul waren: Frequenzoffset -500 – 500 Hz; Schrittweite 20 Hz; Pulsform Gauss; Pulsbreite 100 ms; Pulsanzahl 5; Abstand zwischen Pulsen 1 ms. Zusätzlich wurde bei einem Offset von 4000 Hz ein Referenzbild akquiriert. Bild- und Datenanalyse erfolgen mittels Fiji ImageJ und OriginPro 2020 (OriginLab Cor., Northampton, USA), wobei die inversen z-Spektren für eine ROI über  $nMPV = (1 - S/S_{Ref}) \times 100$  und die Asymmetriespektren über  $dnMPV = nMPV(\omega) - nMPV(-\omega)$  ermittelt wurden.



**Abb. 1:** Pulsdiagramm der selbstentwickelten Sequenz mit CEST-Präparationsmodul und 2D FLASH-Modul für die Bildgebung.



**Abb. 2:** Inverse z-Spektren für 30 mM und 70 mM Glukose und zwei  $B_1$ -Felder, gemessen am Siemens Biograph mMR.



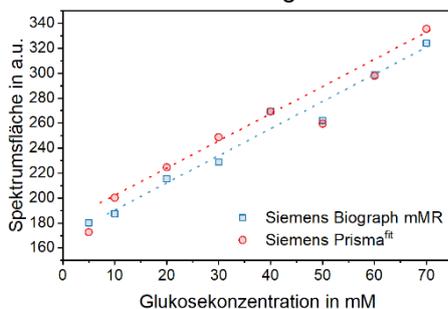
**Abb. 3:** Asymmetriespektrum für 70 mM bei niedrigem und hohem  $B_1$ -Feld, gemessen am Siemens Biograph mMR.

Als Proben wurden Glukoselösungen in zweifach-destilliertem Wasser mit Konzentration zwischen 5 und 70 mM Glukose in Glasflaschen verwendet.

### Ergebnisse

Die Variation des  $B_1$ -Feldes der Sättigungspulse führt bei höherem  $B_1$ -Feld zu einer Verbreiterung der Peaks, insbesondere des Wasserpeaks (Abb. 2). Wasser- und Glukoseresonanzen (bei 0,5, 1,2, 1,8 und 2,4-2,8 ppm) überlagern sich bei hohem  $B_1$ -Feld derart, dass eine spektrale Trennung nicht möglich ist, wohingegen bei niedrigem  $B_1$ -Feld einzelne Resonanzen noch erkennbar sind (Abb. 3). Unterschiede im spektralen Auflösungsvermögen zwischen Biograph mMR und Prisma<sup>fit</sup> sind nicht zu erkennen.

Zur Überprüfung des Antwortverhaltens auf Konzentrationsänderungen wurden Konzentra-



**Abb. 4:** Abhängigkeit der Spektrumsfläche über das gesamte Abtastintervall in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration für  $B_1 = 5 \times 1,0 \mu\text{T}$ .

tionen zwischen 5 und 70 mM an beiden MR-Scannern untersucht und das gesamte z-Spektrum integriert (Abb. 4). Beide Systeme zeigen hier einen linearen Zusammenhang mit ähnlicher Steigung. Die Reproduzierbarkeit der Quantifizierungsmethode wurde durch Wiederholungsmessungen an verschiedenen Tagen überprüft. Zudem wurde variiert: Empfangsspule (Kopf auf Body-Array/Spine) und Schrittweite (20 Hz auf 40 Hz und 100 Hz). Die Streuung der Messwerte lag bei max. 6 %.

### Diskussion

Durch die PET-Komponente beim Biograph mMR sind zunächst Verbreiterungen des Spektrums aufgrund höherer Wirbelstromeffekte zu erwarten, die jedoch im Vergleich zum Prisma nicht bestätigt werden konnten. Vielmehr zeigt das  $B_1$ -Feld einen stärkeren Effekt auf die Verbreiterung der Peaks im Spektrum. Hohe  $B_1$ -Felder führen zwar zu einer deutlichen Verbreiterung (Abb 1), bei Konzentrationsänderungen ist hierdurch aber eine größere Änderung der gesamten Peakfläche verbunden, die zu einer geringeren Streuung und höheren Sensitivität führt. Für die Glukosequantifizierungen über die Integration des gesamten Spektrums sollten daher eher höhere  $B_1$ -Felder verwendet werden.

Nachteil ist jedoch, dass hiermit auch andere Moleküle als Glukose erfasst werden, deren Einfluss auf die Quantifizierung weiter untersucht werden muss. Des Weiteren sind pH-Änderungen unterschiedliche Glukosekonzentrationen nicht berücksichtigt. Um die vorgestellte Methode auch auf in vivo-Messungen übertragen zu können, muss der lineare Zusammenhang zwischen Konzentration und Spektrumsfläche unter Verwendung verschiedener Pufferlösungen verifiziert werden.

### Schlussfolgerung

Mit der entwickelten CEST-Sequenz ist eine in-vitro Konzentrationsbestimmung von Glukose an 3T-Scannern möglich. Ein Anfitten von Peaks ist hierfür nicht notwendig, sondern kann durch Integration der gesamten Spektrumsfläche erfolgen.

### Referenzen

1. van Zijl PC, Yadav NN. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't? *Magn. Reson. Med.* 2011;65:927-948.
2. Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 2018;47:11-27.