

# Bilaterale $^{23}\text{Na}$ -MR-Bildgebung der Mamma und Quantifizierung der Natriumkonzentration

Meike Danisch<sup>1,\*</sup>, Raffi Kalayciyan<sup>1</sup>, Friedrich Wetterling<sup>2</sup>, Lothar R. Schad<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Computerunterstützte Klinische Medizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Germany

<sup>2</sup> Trinity College Dublin, College Green, Dublin 2, Ireland

Eingegangen am 14. Dezember 2012; akzeptiert am 4. Juli 2013

## Zusammenfassung

Es wurde ein neuartiger Versuchsaufbau für die  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung getestet, welcher die bilaterale Abbildung der Brust ermöglicht. Hierfür wurde eine achtförmige  $^{23}\text{Na}$ -Oberflächenspule zum Signalempfang entwickelt. Für Experimente an drei Proben mit NaCl-Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen und an zwei Probandinnen haben wir eine asymmetrische Käfigspule zum Senden und die entwickelte Oberflächenspule zum Empfangen des Signals bei 3 T verwendet. Die Proben-Messung zeigt die Anwendbarkeit des verwendeten Normierungsverfahrens zur Bestimmung der Natriumkonzentrationsverteilung. In einer Probe mit einer Natriumkonzentration von  $[\text{Na}^+] = 51 \text{ mM}$  haben wir ein SNR von 70 bei einer nominellen isotropen Auflösung von 2,5 mm gemessen ( $T_R = 66 \text{ ms}$ ,  $T_E = 0,6 \text{ ms}$ ,  $T_A = 20 \text{ min}$ ). Des Weiteren haben wir gezeigt, dass mit dem verwendeten System die Natriumkonzentration im Brustgewebe (TSC) mit einer Genauigkeit von 23% quantifiziert werden kann ( $T_R = 150 \text{ ms}$ ,  $T_E = 0,5 \text{ ms}$ ,  $T_A = 45 \text{ min}$ ).

**Schlüsselwörter:** Natrium-MR-Bildgebung, Receive-only-Oberflächenspule, Brust-MR-Bildgebung

## Bilateral $^{23}\text{Na}$ MR imaging of the breast and quantification of sodium concentration

### Abstract

A novel setup for  $^{23}\text{Na}$  MRI, which allows bilateral imaging of the breast, is presented. For this purpose a figure-eight receive-only  $^{23}\text{Na}$  surface coil was developed. For our experiments on three samples with NaCl solutions of different sodium concentrations and two female subjects we used an asymmetric birdcage coil in transmit mode and the developed surface coil for receiving the signal at 3 T. Imaging of the samples showed the applicability of the employed normalization method for measuring the distribution of sodium concentration. In a sample of concentration  $[\text{Na}^+] = 51 \text{ mM}$  we achieved SNR = 70 at a nominal isotropic resolution of 2,5 mm ( $T_R = 66 \text{ ms}$ ,  $T_E = 0,6 \text{ ms}$ ,  $T_A = 20 \text{ min}$ ). Furthermore we showed that by means of this setup it is possible to quantify the sodium concentration in breast tissue (TSC) of a female subject with an accuracy of 23% ( $T_R = 150 \text{ ms}$ ,  $T_E = 0,5 \text{ ms}$ ,  $T_A = 45 \text{ min}$ ).

**Keywords:** sodium MRI, receive-only surface coil, breast MRI

## 1 Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs ist eine präoperative

systemische Therapie (PST) eine der üblichen Anwendungen [1]. Falls eine solche Therapie bei einer Patientin allerdings nicht anschlägt und dies frühzeitig erkannt wird, besteht die Möglichkeit durch Anpassung des Wirkstoffs

\* Korrespondenzanschrift: Meike Danisch, Computerunterstützte Klinische Medizin, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Germany.

E-mail: [danisch@mpi-hd.mpg.de](mailto:danisch@mpi-hd.mpg.de) (M. Danisch).

die Erfolgchancen zu erhöhen und gleichzeitig die Nebenwirkungen der Therapie möglichst gering zu halten [2]. Die Standard-Methode, um den Erfolg einer Krebs-Therapie zu beurteilen sind die RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien, welche die Größe eines Tumors als Anhaltspunkt verwenden [3]. Allerdings können zelluläre Veränderungen eines Tumors schon vor der Verringerung seiner Größe auftreten (s. z.B. [4]), sodass Untersuchungen der Vitalität des Tumorgewebes für eine möglichst frühe Beurteilung des Therapieerfolgs nützlich sein können [4]. Während sowohl die Computer-Tomografie als auch die  $^1\text{H}$ -MR-Bildgebung morphologische Informationen über das Gewebe liefern, kommt für zusätzliche funktionelle Informationen bei entsprechender Interpretation der Aufnahmen beispielsweise die nicht-invasive  $^{23}\text{Na}$ -MR-Bildgebung infrage.

In [5] wurde gezeigt, dass das Maß an Zellschaden durch Chemotherapie in einem Ratten-Gliom durch das  $^{23}\text{Na}$ -Signal abgeschätzt werden kann. Des Weiteren konnte in einem ähnlichen Experiment der TSC-Anstieg die nachfolgende Verkleinerung eines Tumors vorhersagen, welche durchschnittlich ca. 10 Tage später auftrat [4]. In [6] wurde bestätigt, dass die  $^{23}\text{Na}$ -MR-Bildgebung Informationen über Veränderungen der Vitalität von Lungenkarzinomen vor, während und nach einer Chemotherapie liefern kann. In [7] wurden Frauen mit operablem Brustkrebs in Stadium 2 und 3 während der PST untersucht und es konnte gezeigt werden, dass die TSC nach dem ersten Durchlauf der PST in Brust-Tumoren der “Responder” um 27% abnimmt, in denen der “Non-Responder” jedoch gleich bleibt. Diese Studien deuten darauf hin, dass eine Veränderung der TSC in Tumorgewebe als Anhaltspunkt zur frühen Einschätzung des Therapie-Erfolgs verwendet werden könnte.

Da Natriumkerne jedoch nur 9,3% der NMR-Sensitivität von Protonen aufweisen [8] und außerdem eine deutlich geringere Konzentration im Körper, ist das In-vivo-Signal bei  $^{23}\text{Na}$ -Aufnahmen im Vergleich zu  $^1\text{H}$ -Aufnahmen etwa um 4 Größenordnungen verringert [8]. Somit ist es bei der  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung besonders wichtig, dass die verwendete Hardware eine möglichst große Signalausbeute ermöglicht.

Unser Ziel war es, einen neuartigen Versuchsaufbau für die bilaterale  $^{23}\text{Na}$ -Brust-Bildgebung zu entwickeln und diesen auf das erreichte SNR und die TSC-Quantifizierungsgenauigkeit zu testen.

## 2 Materialien und Methoden

### 2.1 Hardware

Alle Untersuchungen und Tests wurden an einem 3 T MR-Tomografen (Magnetom Tim Trio, Siemens Healthcare Sector, Erlangen) durchgeführt.

Die Hochfrequenzanregung der Natriumkerne erfolgte mit einer asymmetrischen Käfigspule (StarkContrast, Erlangen), welche in Abb. 1 gezeigt ist. Diese erreicht eine sehr gute

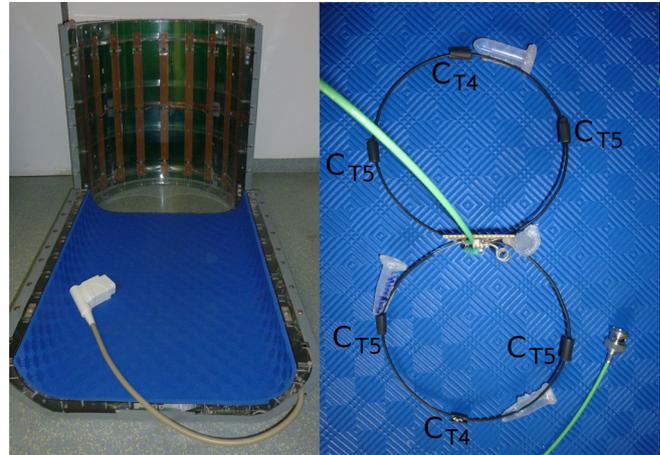


Abbildung 1. Links: Foto der Käfigspule (transmit, für Details s. [9]). Rechts: Foto der Oberflächenspule (receive). Die Kondensatoren haben die Kapazitäten  $C_{T4} = 233$  pF und  $C_{T5} = 247$  pF.

Homogenität, nämlich weniger als  $\pm 10\%$  Abweichung des Anregungswinkels über 66% des Innenvolumens [9].

Das MR-Signal wurde mit der selbst entwickelten Oberflächenspule ausgelesen, welche in Abb. 1 und Abb. 2 zu sehen ist.

Als Spulengeometrie wurde die Form einer Acht gewählt, wobei die beiden Schleifen einen Durchmesser von je 13 cm haben. Es wurde versilberter Kupferdraht mit einem Durchmesser von 1,2 mm verwendet und die beiden Enden des Drahtes mit der Schaltung auf eine Platine gelötet. Die Spule kann als elektromagnetischer Schwingkreis aufgefasst werden, dessen Resonanzfrequenz mit Hilfe von mehreren Kondensatoren (zunächst  $C_{T1}$  und  $C_{T2}$ ) an die Larmorfrequenz der Natriumatomkerne,  $\omega_L = 32,6$  MHz, angepasst werden musste (Tuning, s. z.B. [10]).

Zur aktiven Entkopplung [10] der Empfangsspule von der Sendespule enthält die Schaltung einen Sperrkreis mit einer PIN-Diode (s. Abb. 2). Mit Hilfe der Induktivität  $L_E$  und der Kapazität  $C_{T1}$  wurde die Resonanzfrequenz dieses Schwingkreises ebenfalls auf  $\omega_L$  abgestimmt. Dies hat zur Folge, dass während der Hochfrequenzanregung die Empfangsspule durch einen peak-split von 4,5 MHz off-resonant wird und somit in dieser der Stromfluss auf der Resonanzfrequenz der Volumenspule maximal unterdrückt wird. Dies reduziert die Kopplung zwischen beiden Systemen, sodass die Homogenität des Hochfrequenzfeldes  $B_1$  möglichst wenig beeinträchtigt wird. Durch diese aktive Entkopplung wird eine Dämpfung von 30 dB erreicht. Dieser Wert wurde mit angeschlossenem Vorverstärker am Netzwerkanalysator (ZVL3, Rhode und Schwarz, München) mit Hilfe einer Transmissionsmessung bestimmt.

Zum Sperren des Wechsel- bzw. Gleichstroms wurden eine hohe Induktivität  $L_S$  und ein Sperr-Kondensator  $C_S$  verwendet.

Bei der Anpassung der Empfangsspule an den Vorverstärker war es das Ziel, die geringe Eingangsimpedanz des

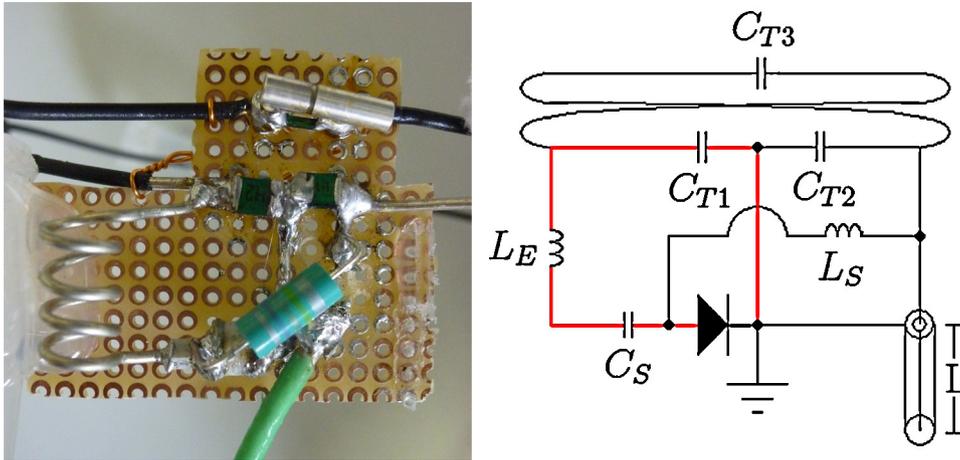


Abbildung 2. Links: Foto der Platine der entwickelten Oberflächenspule. Rechts: Schaltung in der Ebene der Platine. Die drei Tune-Kondensatoren auf der Platine haben Kapazitäten von  $C_{T1} = 600$  pF,  $C_{T2} = 465$  pF und  $C_{T3} = (237 \pm 4)$  pF (variabel). Der rot markierte Schaltkreis dient der aktiven Entkopplung und enthält eine Induktivität  $L_E$  (1,5 cm lange Solenoidspule mit 4 Windungen und einem Innendurchmesser von 0,6 cm) eine PIN-Diode, die Kapazität  $C_{T1}$  und einen Sperr-Kondensator  $C_S$ .  $L_S$  bezeichnet eine Sperr-Induktivität. Die Länge des Koaxialkabels beträgt  $L = 95$  cm.

Vorverstärkers in eine große Impedanz auf der Seite der Empfangsspule zu transformieren. Hierfür führten wir zusätzlich zu der im Vorverstärker (StarkContrast) vorhandenen Rauschanpassung durch Variation der Koaxialkabellänge  $L$  eine Phasen Anpassung durch. Die Segmentierung der Spule mit dem Einfügen weiterer Kondensatoren diente der Verringerung der elektrischen Felder durch das abzubildende Volumen.

Schließlich haben wir für die Messungen an den Probandinnen die Platine mit einem Gehäuse aus Kunststoff und die freiliegenden Drähte und Kondensatoren mit einer Isolierung versehen. Darüber hinaus kann die Spule mit einem Gurt an der Probandin befestigt werden. Der Spulendraht umgibt dann die Brust, wobei sich die Spulenebene parallel zur Brustwand befindet. Des Weiteren ist die Sicherheit der Probandinnen dadurch gewährleistet, dass es sich um eine passive Spule handelt, in welcher der Stromfluss während der Hochfrequenzanregung auf der Resonanzfrequenz aktiv unterbunden wird (siehe aktive Entkopplung).

Zylinderförmige Plastikröhrchen mit einem Durchmesser von ca. 1 cm, gefüllt mit 0,9%-iger NaCl-Lösung, was einer Natriumkonzentration von  $[Na^+] = 154$  mM entspricht, sind an der Oberflächenspule als Bezugspunkte angebracht, um die Aufnahmen von Phantom und Probe bzw. Probandin zu koregistrieren.

Für die  $^1H$ -Aufnahmen verwendeten wir eine klinische Standard-Brust-Spule (Siemens Healthcare Sector, Erlangen).

## 2.2 Proben und Probandinnen

Bei den zu quantifizierenden Proben handelt es sich um drei Plastikröhrchen mit einem Durchmesser von 1,5 cm, gefüllt

mit Kochsalzlösung, welche 0,3%, 0,6% bzw. 0,9% NaCl enthalten ( $[Na^+] = 51$  mM, 102 mM bzw. 154 mM).

Für die Humanmessungen standen zwei Probandinnen zur Verfügung; Probandin 1 ohne Auffälligkeiten, Probandin 2 mit einem Fetteinschluss im Brustgewebe.

Als Phantome für die Normierung der MR-Aufnahmen (vgl. Abschnitt 2.5) wurden zwei mit 0,5%-iger NaCl-Lösung ( $[Na^+] = 85$  mM) gefüllte zylindrische Plastikbehälter verwendet, welche das Innenvolumen der Spule komplett ausfüllen.

## 2.3 Messequenz

Wegen der schnellen transversalen Relaxation von Natriumkernen [11] verwendeten wir bei allen  $^{23}Na$ -Messungen eine 3D dichteangepasste radiale Sequenz [12]. Es wurden zwei verschiedene Sätze von Sequenzparametern benutzt:

Parametersatz 1: Repetitionszeit  $T_R = 150$  ms, Echozeit  $T_E = 0,5$  ms, Aufnahmezeit  $T_A = 45$  min, Flipwinkel  $\alpha = 60^\circ$  und

Parametersatz 2:  $T_R = 66$  ms,  $T_E = 0,6$  ms,  $T_A = 20$  min,  $\alpha = 60^\circ$ ,

wobei Parametersatz 2 für eine möglichst SNR- und zeiteffiziente Bildaufnahme verwendet wurde, während Parametersatz 1 wegen der längeren Repetitionszeit besser zur Quantifizierung der Natriumkonzentration geeignet ist. Es wurde bei allen Messungen eine isotrope nominelle Ortsauflösung von 2,5 mm erreicht. Die Rekonstruktion der Daten einer Messung geschah mittels Kaiser-Bessel-Interpolation, um dreidimensionale Bilder der Matrixgröße  $128 \times 128 \times 128$  zu erhalten, welche dann mit Hilfe von MATLAB (Mathworks) bearbeitet wurden.

Für die  $^1\text{H}$ -Aufnahmen wurde eine  $T_1$ -gewichtete 3D FLASH Sequenz mit den Parametern  $T_R=6,31$  ms bzw.  $T_R=6,04$  ms bei Probandin 1 bzw. 2,  $T_E=2,45$  ms,  $T_A \approx 2$  min,  $\alpha=19^\circ$ , nominelle Auflösung  $(0,8 \times 0,8 \times 1,0)\text{mm}^3$  verwendet.

## 2.4 Bestimmung des SNR

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Aufnahmen wurde je für ein Pixel  $i$  gemäß

$$\text{SNR}_i = \frac{S_i - N}{\sigma_N} \quad (1)$$

berechnet, wobei  $S_i$  die Signalstärke eines Pixels und  $N$  die Signalstärke des Rauschens ist, welche aus dem Mittelwert mehrerer Pixel außerhalb des Probandinnen- bzw. Probenvolumens bestimmt wurde. Die Größe  $\sigma_N$  steht für die Standardabweichung von  $N$ .

## 2.5 Quantifizierung der Natriumkonzentration

Die Signalstärke in einer Spindichte-gewichteten  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme ist nicht nur proportional zu der Konzentration der Natriumatome in einer Probe bzw. im menschlichen Körper, sondern auch abhängig von der Sensitivität der Oberflächenspule, welche nicht über den gesamten gemessenen Bereich konstant ist. Aus diesem Grund muss eine Korrektur der Empfindlichkeitsverteilung (vgl. [13], [14], [15]), im Folgenden auch als Normierung bezeichnet, vorgenommen werden, um eine quantitative Aussage über die Natriumkonzentration machen zu können.

Zu diesem Zweck wurde zu einer Proben- oder Probandinnen-Messung jeweils eine Messung der Phantome bekannter Konzentration mit der Oberflächenspule durchgeführt. Da in der Phantom-Aufnahme bei homogenem Sensitivitätsprofil eine ebenfalls homogene Signalintensitätsverteilung zu sehen wäre, lässt sich hier das Sensitivitätsprofil ablesen.

Diese Empfindlichkeitsverteilung soll nun zur Normierung auf die Proben- bzw. Probandinnen-Aufnahmen übertragen werden. Da aber die Position und Ausrichtung der flexiblen Spule zwischen zwei Messungen verändert werden, müssen zunächst die Phantom- mit den Proben- bzw. Probandinnen-Aufnahmen über NaCl-Röhrchen, welche zur Orientierung an der Oberflächenspule befestigt sind, koregistriert werden.

Bei der Koregistrierung werden zunächst die Datenmatrizen, welche die Signalintensitätswerte enthalten, bis zur Übereinstimmung in bis zu drei Raumrichtungen gedreht. Schichten, in denen die NaCl-Röhrchen signalstark zu sehen sind, werden verwendet, um Kontrollpunkte zu bestimmen, welche die Verschiebung der Phantom- zu den Proben- bzw. Probandinnen-Aufnahmen festlegen. Schließlich wurden die Bilder anhand der Kontrollpunkte verschoben und zugeschnitten, sodass die Positionen der NaCl-Röhrchen

übereinstimmen. In Abb. 6 (s. Abschnitt 3.2) sind koregistrierte Aufnahmen von Phantom (links) und Brustgewebe (Mitte) zu sehen.

Um schließlich normierte Aufnahmen der Proben bzw. des Brustgewebes zu erhalten werden die Quotienten der Signalstärken jedes Pixels gebildet. Darin hängt nun die Signalstärke nicht mehr von dem Sensitivitätsprofil der Spule, sondern nur noch von der relativen Verteilung der Natriumkonzentration ab:

$$S_{rel} = \frac{S_{Brust/Probe}}{S_{Phantom}} \quad (2)$$

Um die Natriumkonzentration im Brustgewebe absolut zu bestimmen, müssen die Daten nun mit der bekannten Konzentration des Phantoms  $[\text{Na}^+]_{Phantom}$  und zwei Korrekturfaktoren multipliziert werden:

$$[\text{Na}^+]_{Brust} = S_{rel} \cdot [\text{Na}^+]_{Phantom} \cdot B \cdot R \quad (3)$$

Den Beladungsfaktor  $B$  haben wir aus dem Verhältnis der Signalintensitäten in den an der Spule befestigten NaCl-Röhrchen bestimmt.

Da mit den verwendeten Parametern keine reine Spindichte-Gewichtung erreicht werden kann, sind  $S_{Brust}$  und  $S_{Phantom}$  aufgrund von  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Relaxation gemäß

$$S = S_0 \cdot (1 - e^{-(T_R/T_1)}) \cdot e^{-(T_E/T_2^*)} \quad (4)$$

abgeschwächt worden, wobei  $S_0$  das rein Spindichte-gewichtete Signal aus dem Brustgewebe bzw. dem Phantom ist. Aus diesem Grund ist ein weiterer Korrekturfaktor  $R$  notwendig, welchen wir anhand der Relaxationszeiten von NaCl-Lösung und Brustgewebe (s. Diskussion) berechnet haben. In Abb. 6 (rechts) (s. Abschnitt 3.2) ist die absolute Natriumkonzentrationsverteilung des Brustgewebes von Probandin 1 zu sehen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Bilaterale $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung und SNR

Zunächst sollte untersucht werden, ob mit Hilfe des verwendeten Resonatorsystems eine quantitative Aussage über die Natriumkonzentration im abgebildeten Volumen gemacht werden kann. Hierfür wurde eine Messung der drei NaCl-Proben mit Parametersatz 2 durchgeführt, die signalstärkste Schicht wie in Abschnitt 2.5 beschrieben normiert und anschließend sowohl der Mittelwert als auch die Standardabweichung der normierten Signalintensitäten innerhalb der NaCl-Röhrchen-Querschnitte berechnet. Die *Regions of Interest (RoIs)* haben wir dabei so gewählt, dass Partialvolumeneffekte klein gehalten wurden (ca. 4 Pixel). In Abb. 3 sind die Werte über die Natriumkonzentration aufgetragen.

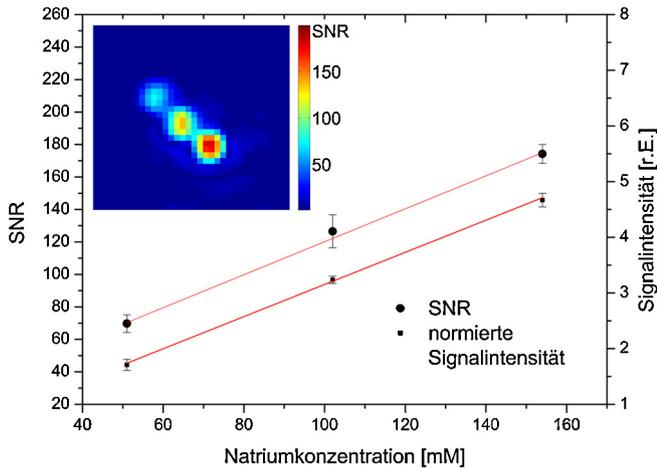


Abbildung 3. Linearer Zusammenhang zwischen sowohl normierter Signalintensität ( $S_{rel}$ ) als auch  $SNR$  und Natriumkonzentration in der  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme der Proben. Die Fehlerbalken stellen die statistischen Fehler dar, die beiden Geraden sind lineare Fits an die Daten. Oben links:  $SNR$ -Karte der Proben.

Des Weiteren wurden vor der Normierung die  $SNR$ -Werte, ebenfalls innerhalb der  $\text{NaCl}$ -Röhrchen-Querschnitte, berechnet. Diese sind auch in Abb. 3 dargestellt. Bei einer Konzentration von 51 mM, was in der Größenordnung der Natriumkonzentration von Brustgewebe liegt, konnte ein  $SNR$  von  $(70 \pm 5)$  und bei 154 mM ein  $SNR$  von  $(174 \pm 6)$  erreicht werden.

Beide Datensätze, die auf das Sensitivitätsprofil korrigierte Signalintensität und das  $SNR$ , weisen einen linearen Zusammenhang auf, wobei die Datenpunkte innerhalb der Fehlergrenzen gut mit der Ausgleichsgeraden vereinbar sind.

Abb. 4 (rechts) zeigt eine transversale und eine koronale Schicht der  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme von Probandin 1, bei der Parametersatz 1 verwendet wurde. Darauf ist das Brustgewebe der Probandin zu sehen, Knorpelgewebe kann an der erhöhten Signalintensität erkannt werden. Außerdem sind in Abb. 4 (links) Schnittbilder der Probandin 2 mit einem Fetteinschluss im Brustgewebe gezeigt, welche mit Parametersatz 2 aufgenommen wurden. Hier sind die Bereiche, in denen Fettgewebe eingeschlossen ist, deutlich an der im Vergleich zu Drüsengewebe niedrigeren Signalintensität zu erkennen. Des Weiteren kann man das Herz und den Brustkorb der Probandinnen erkennen. Dass die linke Brust der Probandin 2 mehr  $^{23}\text{Na}$ -Signal aufweist als die rechte liegt daran, dass diese Aufnahmen nicht normiert sind und somit durch das Sensitivitätsprofil der Spule beeinflusst werden. Wenn also die Bildebene nicht mit der Spulenebene zusammenfällt, ist die Sensitivität auf der Seite des Bildes größer, auf der die Bildebene näher an der Spulenebene liegt. Die Probandin 2 lag während der  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Messung auf dem Rücken. Diese Position ist zwar angenehmer für die Probandin, jedoch wird so das Brustgewebe eher komprimiert, während es in Bauchlage gedehnt wird und somit Strukturen besser erkennbar sind. Trotz Rückenlage kann man anhand dieser  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahmen den Fetteinschluss gut erkennen.

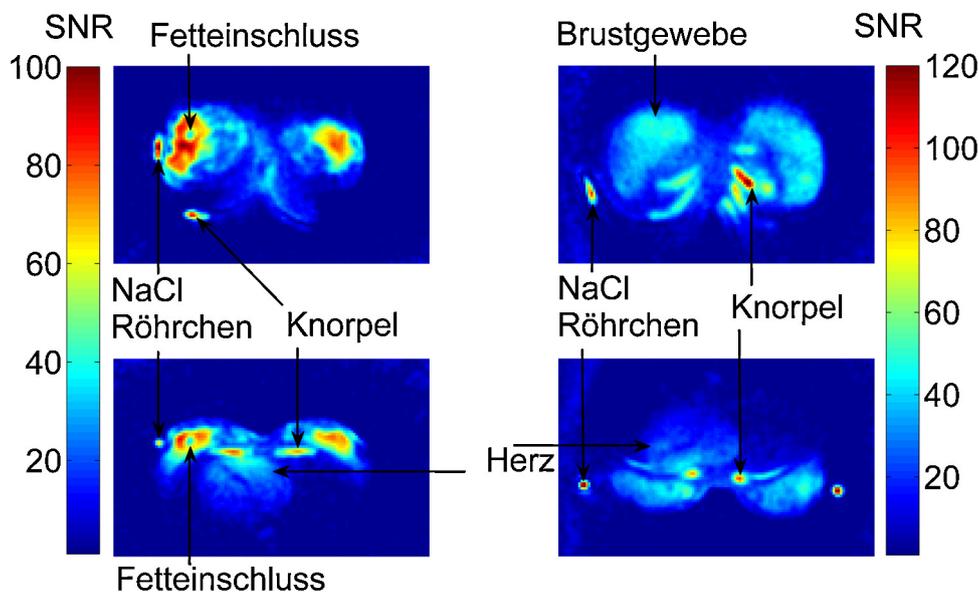


Abbildung 4. Links: Bilaterale  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme der Probandin 2 mit Fetteinschluss im Brustgewebe, aufgenommen mit Parametersatz 2, wobei die Probandin auf dem Rücken lag. Zu sehen sind  $SNR$ -Karten in der Transversal- und Koronalebene. Unterschiede zwischen Drüsengewebe und Fettgewebe, wobei letzteres eine niedrigere Natriumkonzentration aufweist (s. z.B. [14]) und somit ein schwächeres Signal hervorruft, sind deutlich zu sehen; in der Mitte der linken Brust ist ein Fetteinschluss zu erkennen. Rechts: Bilaterale  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme der Probandin 1, aufgenommen mit Parametersatz 1, wobei sich die Probandin in Bauchlage befand. Zu sehen sind  $SNR$ -Karten der Transversal- und Koronalebene.

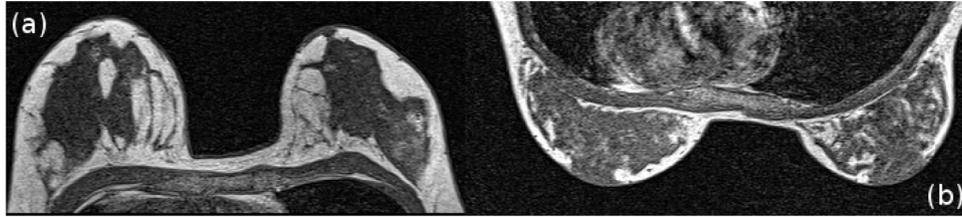


Abbildung 5.  $^1\text{H}$ -MRT-Aufnahmen des Brustgewebes der beiden Probandinnen. Aufgrund der  $T_1$ -Gewichtung erscheint Fettgewebe heller als Drüsengewebe. (a) Die Probandin 2 lag während der  $^1\text{H}$ -Messung im Gegensatz zu der  $^{23}\text{Na}$ -Messung auf dem Bauch, zum besseren Vergleich wurde die Aufnahme hier gedreht. (b) Probandin 1

Zum Vergleich sind in Abb. 5  $T_1$ -gewichtete  $^1\text{H}$ -MRT-Aufnahmen beider Probandinnen gezeigt.

### 3.2 Quantifizierung der Natriumkonzentration in Brustgewebe

Die in Abschnitt 2.5 beschriebene Methode zur Quantifizierung wendeten wir auf eine Seite der Brust von Probandin 1 an. Abb. 6 stellt die Vorgehensweise zur Bestimmung der absoluten Natriumkonzentration nach abgeschlossener Koregistrierung dar. Es wurden *RoIs* über das normierte Brustgewebe in fünf transversalen Schichten definiert und die mittlere Signalintensität aus allen Pixeln berechnet. Weder die von Fettgewebe dominierten äußeren Bereiche der Brust, welche mit Hilfe der  $^1\text{H}$ -Aufnahmen erkannt werden konnten, noch den signalstarken Fleck, welcher in Abb. 6(f) zu sehen und durch Fehler bei dem Normierungs-Verfahren entstanden ist, haben wir mit einbezogen.

Diese Messung von  $S_{rel}$  wurde fünfmal wiederholt, um Abweichungen bei der Festlegung der Umrisse des Drüsengewebes durch die Definition einer ROI zu berücksichtigen.

Schließlich haben wir die Natriumkonzentration im Drüsengewebe der Probandin 1 gemäß Gl. (3) zu  $[\text{Na}^+]_{\text{Brust}} = (55 \pm 13) \text{ mM}$  berechnet.

## 4 Diskussion

Es wurde erstmalig ein System aus Ganzkörper-Anregungsspule und lokaler Empfangsspule für die bilaterale  $^{23}\text{Na}$ -MR-Bildgebung der weiblichen Brust auf dessen SNR-Ausbeute und TSC-Quantifizierungsgenauigkeit getestet.

Bisher übliche Spulengeometrien sind z.B. eine einzelne kreisförmige Spule [16], eine Solenoidspule [14] oder die Anordnung von kreisförmigen Spulenelementen auf einer schalenförmigen Ebene (phased array) [17].

Ein Vorteil der entwickelten Oberflächenspule in Form einer Acht gegenüber bisher verwendeten Spulen ist, dass die Abbildung beider Seiten der Brust möglich ist, wie es auch

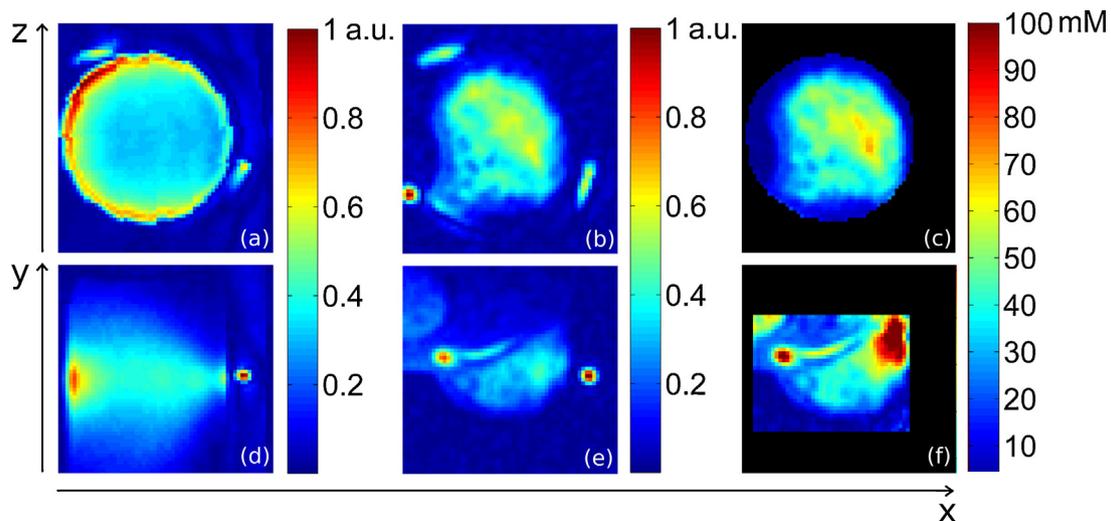


Abbildung 6. Bestimmung der absoluten Natriumkonzentration nach abgeschlossener Koregistrierung. Oben: Koronalebene. (a)  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme eines NaCl-Phantoms, welches sich in der rechten Schleife der Spule befand, nach Drehung der Datenmatrix. (b)  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahme der rechten Brust von Probandin 1. Die Positionen der NaCl-Röhrchen in Phantom- und Brustbild stimmen überein. (c) Verteilung der Natriumkonzentration im Brustgewebe, berechnet gemäß Gl. (3) und Gl. (4). Unten: Transversalebene. Der signalstarke Bereich oben rechts in (f) ist kein Anzeichen einer erhöhten Natriumkonzentration (s. Diskussion).

in der  $^1\text{H}$ -Brust-Bildgebung üblich ist. Eine weitere günstige Eigenschaft ist, dass sich das abzubildende Volumen direkt in der Spulenebene befindet, wo die Sensitivität der Spule am größten ist. Ein Nachteil, welcher bei der Quantifizierung der Natriumkonzentration deutlich wird, ist, dass die Spule bei der Phantommessung und der Humanmessung nicht die gleiche Position einnimmt und außerdem bei der Befestigung an der Probandin in der Mitte leicht abknickt, so dass die Koregistrierung beider Seiten der Brust einzeln erfolgen muss. Aus technischen Gründen wurde hier nur die Quantifizierung einer Seite durchgeführt. Um dieses Problem zukünftig zu beheben soll die Spule in ein Gehäuse eingebaut werden, welches fest im MR-Tomographen platziert werden kann. So könnte man dann nacheinander die Phantom- und die Humanmessung mit der Probandin in Bauchlage durchführen, ohne die Position der Spule im MR-Tomografen verändern zu müssen. Dadurch wäre die Quantifizierung der Natriumkonzentration in der Brust weniger fehlerbehaftet und zeitaufwendig.

Die bisher verwendeten  $^{23}\text{Na}$ -Brust-Spulen sind fest mit einer  $^1\text{H}$ -Brust-Spule verbunden [14,16,17,7,2]. Auf diese Weise können sowohl  $^{23}\text{Na}$ - als auch  $^1\text{H}$ -Aufnahmen gemacht werden, ohne die Spule oder die Patientin bewegen zu müssen. Dadurch ist auch die Koregistrierung der  $^1\text{H}$ - mit den  $^{23}\text{Na}$ -Aufnahmen und die daraus resultierende Identifizierung der Umrisse des Brustgewebes und die Unterscheidung von Fett- und Drüsengewebe besser möglich. Als Alternative hierzu wäre auch die Verwendung einer doppelresonanten Spule denkbar, mit der sowohl  $^{23}\text{Na}$ - als auch  $^1\text{H}$ -Aufnahmen möglich wären. Es ist allerdings zu erwarten, dass hierdurch die Sensitivität der Spule beeinträchtigt werden würde, welche auch in der Resonanz nur bezüglich einer Larmorfrequenz begründet liegt (vgl. [10,18]).

Ein weiterer Unterschied zu bisher verwendeten  $^{23}\text{Na}$ -Brust-Spulen ist, dass es sich bei der entwickelten Oberflächenspule um eine receive-only Spule handelt und die HF-Anregung mit einem  $^{23}\text{Na}$ -Resonator erfolgte. Dadurch kann die gute Sensitivität der Oberflächenspule mit der homogenen Anregung durch den Volumenresonator kombiniert werden.

Die Probenmessung zeigt, dass mit der verwendeten Hardware die genaue Bestimmung der relativen Natriumkonzentrationen (vgl. Gl. (2)) im abgebildeten Volumen möglich ist, da die Messpunkte der normierten Signalstärke innerhalb der Fehlergrenzen gut mit der Ausgleichsgeraden übereinstimmen (vgl. Abb. 3). Der relative Fehler beträgt etwa 5%. Hierbei handelt es sich um den statistischen Fehler, welcher aus den Standardabweichungen von  $S_{\text{Probe}}$  und  $S_{\text{Phantom}}$  berechnet wurde. Dieser ist allerdings nur bedingt belastbar, da die Probenquerschnitte nur sehr wenige Pixel enthalten und somit keine gute Statistik erreicht werden kann. Da die Signalstärken der Pixel über den Röhrchenquerschnitt wegen Partialvolumeneffekten stark variieren, hängt diese Standardabweichung außerdem von der Größe der gewählten ROI ab. Bei der Bestimmung der relativen Natriumkonzentration

in Brustgewebe ist dieser statistische Fehler zwar aussagekräftig, aber vernachlässigbar klein, da über sehr viele Pixel gemittelt wird um  $S_{\text{Brust}}$  zu erhalten.

Die Tatsache, dass die SNR-Werte der drei NaCl-Proben ebenfalls einen linearen Zusammenhang aufweisen, zeigt, dass das Sensitivitätsprofil in der Mitte der Spule relativ homogen ist und hier eine Normierung nicht nötig wäre.

Zu der Genauigkeit bei der relativen Quantifizierung trägt vor allem die Verwendung einer Ganzkörper-Anregungsspule bei, insbesondere im Zentrum derselben. Im äußeren Bereich können z.B. kleine Abweichungen des  $B_1$ -Feldes oder eine fehlerhafte Koregistrierung zu großen Fehlern bei der Quantifizierung führen. Diese fallen besonders in einem äußeren Bereich der Oberflächenspule ins Gewicht, in dem die Sensitivität derselben sehr klein ist. Hier tritt nach der Normierung der Aufnahmen von Probandin 1 ein sehr signalstarker Fleck auf (s. oben rechts in Abb. 6(f)), da durch kleine Intensitätswerte der Phantommessung geteilt wird (s. oben rechts in Abb. 6(d)). Dieser wurde bei der Bestimmung der Natriumkonzentration außer Acht gelassen. Diese Eigenschaft des Sensitivitätsprofils der Oberflächenspule stellt für die quantitative Bestimmung der Verteilung der Natriumkonzentration im gesamten Brustgewebe ein Problem dar. Es wäre jedoch möglich, dass dieses durch den Einbau der Spule in ein festes Gehäuse und die dadurch verbesserte Koregistrierung behoben wird.

Nach der Normierung der  $^{23}\text{Na}$ -MRT-Aufnahmen von Probandin 1 konnte die mittlere Natriumkonzentration in gesundem Drüsengewebe der Probandin zu  $[\text{Na}^+]_{\text{Brust}} = (55 \pm 13) \text{ mM}$  bestimmt werden.

In [14] wurde unter anderem die Natriumkonzentration von gesundem Drüsengewebe mehrerer Probandinnen bestimmt und im Mittel zu  $[\text{Na}^+] = (34 \pm 13) \text{ mM}$  angegeben. Innerhalb beider Fehlergrenzen stimmen diese beiden Ergebnisse miteinander überein.

Bei dem angegebenen Gesamtfehler von 23% des Messwertes haben wir die folgenden Ungenauigkeiten berücksichtigt.

Sowohl mögliche Inhomogenitäten des  $B_1$ -Feldes spielen eine Rolle als auch die Unsicherheit des Beladungsfaktors (vgl. Gl. (3)), welche einen relativen Fehler von 8% ausmacht. Andererseits kann die Ungenauigkeit bei der Bestimmung der Umrisse des Drüsengewebes nur bedingt durch die  $^1\text{H}$ -Aufnahmen korrigiert werden, da für die beiden Aufnahmen zwei verschiedene Spulen verwendet wurden. Eine weitere Fehlerquelle stellt die Koregistrierung der Bilder dar, da die Genauigkeit bei der Erkennung der Position der NaCl Röhrchen, welche zur Bestimmung von Kontrollpunkten an der Oberflächenspule angebracht sind, durch die limitierte Signalstärke der  $^{23}\text{Na}$ -Messung eingeschränkt ist. Dieser Fehler konnte nicht quantitativ bestimmt werden, wird aber in Zukunft behoben werden, wenn die Empfangsspule nicht mehr flexibel ist.

Die Hauptfehlerquelle liegt allerdings in der nicht vernachlässigbaren Relaxation begründet, wodurch eine Korrektur

(Faktor  $R$  in Gl. (3)) notwendig wird. Dieser Korrekturfaktor wird aus den Relaxationszeiten von NaCl-Lösung und Brustgewebe berechnet, welche nicht genau bekannt sind. Der daraus resultierende relative Fehler beträgt 21%.

In [19] wurde die longitudinale Relaxationszeit in NaCl-Lösung zu  $T_1 = (60,0 \pm 0,4)$  ms sowohl bei  $B_0 = 2T$  als auch bei  $B_0 = 4T$  bestimmt, die transversale Relaxationszeit beträgt bei  $B_0 = 4T$   $T_2^* = 11$  ms [19]. In [16] wurden die Relaxationszeiten von gesundem Drüsengewebe bei  $B_0 = 3T$  gemessen. Hierfür gilt  $T_1 = (39,0 \pm 4,8)$  ms, die  $T_2^*$ -Relaxationszeit setzt sich zusammen aus einer kurzen und einer langen Komponente  $T_{2,s}^* = (0,8 \pm 0,5)$  ms und  $T_{2,l}^* = (21,0 \pm 5,9)$  ms.

Um die  $T_1$ -Gewichtung vernachlässigen zu können, wäre eine Repetitionszeit optimal, die etwa vier- bis fünfmal so groß ist wie die  $T_1$ -Zeiten von NaCl-Lösung und Gewebe. Der Nachteil einer längeren Repetitionszeit ist allerdings die damit verbundene längere Aufnahmezeit  $T_A$ , welche möglichst kurz gehalten werden sollte, um die Einsetzbarkeit der MR-Untersuchung in der klinischen Routine sicherzustellen. Für die Quantifizierung wurde Parametersatz 1 mit einer Repetitionszeit von  $T_R = 150$  ms verwendet, was in etwa dem Vierfachen der  $T_1$ -Relaxationszeit des Gewebes entspricht, allerdings nur dem Zwei- bis Dreifachen der  $T_1$ -Relaxationszeit von NaCl-Lösung. Da letztere allerdings relativ genau bekannt ist, ist die  $T_1$ -Korrektur kaum fehlerbehaftet. Die verwendete Repetitionszeit resultiert in einer akzeptablen Aufnahmezeit von  $T_A = 45$  min.

Für die Quantifizierung wurde eine Echozeit von  $T_E = 0,5$  ms verwendet, was viel kleiner ist als die  $T_2^*$ -Relaxationszeit von NaCl-Lösung, aber in der Größenordnung der kurzen Komponente der  $T_2^*$ -Relaxationszeit von Brustgewebe liegt. Da letztere stark fehlerbehaftet ist, wird die Messgenauigkeit durch die  $T_2^*$ -Gewichtung im Brustgewebe begrenzt.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe einer relativ einfachen, selbst entwickelten bilateralen Oberflächenspule zum Empfangen, und der verwendeten  $^{23}\text{Na}$ -Käfigspule zum Senden des HF-Signals, die Quantifizierung der Natriumkonzentration in Brustgewebe mit einer Genauigkeit von 23% möglich ist und ein sehr gutes SNR erreicht werden kann.

## Danksagung

Ich bedanke mich bei Dr. Simon Konstandin und Matthias Malzacher für die fachliche Hilfe, sowie bei PD Dr. Klaus Wasser für die ärztliche Betreuung der Messungen an den Probandinnen.

## Literatur

- [1] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940–9.

- [2] Jacobs MA, Ouwerkerk R, Wolff AC, Gabrielson E, Warzecha H, Jeter S, et al. Monitoring of neoadjuvant chemotherapy using multiparametric,  $^{23}\text{Na}$  sodium MR, and multimodality (PET/CT/MRI) imaging in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:119–26.
- [3] Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *British Journal of Radiology* 2001;74:983–6.
- [4] Schepkin VD, Chenevert TL, Kuszpit K, Lee KC, Meyer CR, Johnson TD, et al. Sodium and proton diffusion MRI as biomarkers for early therapeutic response in subcutaneous tumors. *Magn Reson Imaging* 2006;24(3):273–8.
- [5] Schepkin VD, Ross BD, Chenevert TL, Rehemtulla A, Sharma S, Kumar M, et al. Sodium Magnetic Resonance Imaging of Chemotherapeutic Response in a Rat Glioma. *Magn Reson Med* 2005;53(1):85–92.
- [6] Henzler T, Konstandin S, Schmid-Bindert G, Apfaltrer P, Haneder S, Wenz F, et al. Imaging of Tumor Viability in Lung Cancer: Initial Results Using  $^{23}\text{Na}$ -MRI. *Rofo* 2012;184(4):340–4.
- [7] Jacobs MA, Stearns V, Wolff AC, Macura K, Argani P, Khouri N, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging, spectroscopy and multinuclear ( $^{23}\text{Na}$ ) imaging monitoring of preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Acad Radiol* 2010;17(12):1477–85.
- [8] Cannon PJ, Maudsley AA, Hilal SK, Simon HE, Cassidy F. Sodium nuclear magnetic resonance imaging of myocardial tissue of dogs after coronary artery occlusion and reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):573–9.
- [9] Wetterling F, Corteville DM, Kalayciyan R, Rennings A, Konstandin S, Nagel AM, et al. Whole body sodium MRI at 3T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer. *Phys Med Biol* 2012;57(14):4555–67.
- [10] Mispelter J, Lupu M, Briguet A. NMR Probeheads for Biophysical and Biomedical Experiments: Theoretical Principles and Practical Guidelines. Imperial College Press; 2006.
- [11] Berendsen, Herman JC. The observation and general interpretation of sodium magnetic resonance in biological material. *Ann NY Acad Sci* 1973;204:459–85.
- [12] Nagel AM, Laun FB, Weber MA, Matthies C, Semmler W, Schad LR. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med* 2009;62(6):1565–73.
- [13] Thulborn KR, Davis D, Adams H, Gindin T, Zhou J. Quantitative tissue sodium concentration mapping of the growth of focal cerebral tumors with sodium magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1999;41(2):351–9.
- [14] Ouwerkerk R, Jacobs MA, Macura KJ, Wolff AC, Stearns V, Mezban SD, et al. Elevated tissue sodium concentration in malignant breast lesions detected with non-invasive  $^{23}\text{Na}$  MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(2):151–60.
- [15] Wetterling F, Tabbert M, Junge S, Gallagher L, Macrae IM, Fagan AJ. A double-tuned (1)H/(23)Na dual resonator system for tissue sodium concentration measurements in the rat brain via Na-MRI. *Phys Med Biol* 2010;55(24):7681–95.
- [16] Kaggie J, Park D, Newbould RD, Morrell GR, Hargreaves B, Staroswiecki E, et al. In Vivo Breast Sodium T1 Measurements Using Inversion Recovery 3D Cones. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2011;19:3506.
- [17] Kaggie JD, Campbell JR, Badal J, Hadley R, Park DJ, Morrell G, et al. A Sodium Phased Array Breast Coil with Hydrogen Transceive. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2012;20:1698.
- [18] Alecci M, Romanzetti S, Kaffanke J, Celik A, Wegener HP, Shah NJ. Practical design of a 4 Tesla double-tuned RF surface coil for interleaved  $^1\text{H}$  and  $^{23}\text{Na}$  MRI of rat brain. *J Magn Reson* 2006;181(2):203–11.
- [19] Shapiro EM, Borthakur A, Dandora R, Kriss A, Leigh JS, Reddy R. Sodium visibility and quantitation in intact bovine articular cartilage using high field  $^{23}\text{Na}$  MRI and MRS. *J Magn Reson* 2000;142(1):24–31.