

NMR en MRI bij spieronderzoek

Citation for published version (APA):

van Doorn, A. (1994). *NMR en MRI bij spieronderzoek*. (DCT rapporten; Vol. 1994.080). Technische Universiteit Eindhoven.

Document status and date:

Gepubliceerd: 01/01/1994

Document Version:

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.tue.nl/taverne

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

openaccess@tue.nl

providing details and we will investigate your claim.

NMR en MRI
bij
spieronderzoek

André van Doorn
WFW rapportnr 94.080

Technische Universiteit Eindhoven
Eindhoven, april 1994

Samenvatting

Omdat we in biomechanica-onderzoek vaak te maken hebben met de combinatie van complexe geometrie en complex materiaalgedrag werd tot voor kort of het materiaalgedrag of de geometrie (of beide) sterk vereenvoudigd. De vooronderzoeken hebben geresulteerd in realistische materiaal (mengsel) modellen. De toegenomen reken capaciteit heeft het mogelijk gemaakt meer realistische geometrieën te modelleren.

Er zijn een aantal methoden om realistische geometrieën in vivo te bepalen, waaronder Magnetic Resonance Imaging. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is een afbeeldingstechniek waarmee, in vivo, op niet invasieve wijze, doorsneden van (menselijke) lichamen gemaakt kunnen worden. De beeldinformatie geeft de dichtheidsverdeling en de dynamische eigenschappen van in trilling gebrachte waterstofkernen (protonen) in botten, organen, weefsels, lichaamsvloeistoffen, etc. Het basisprincipe van MRI is de kernspinresonantie, of Nuclear Magnetic Resonance (NMR). In een sterk magnetisch veld kunnen kernspins in resonantie worden gebracht door het toevoeren van energie in de vorm van een R.F. puls. De trillende kernspins geven een responssignaal af. Met bepaalde technieken is de ruimtelijke oorsprong van de responssignalen te bepalen en dus de dichtheid van de kernspins te berekenen als functie van de plaats.

Een belangrijk aspect bij deze afbeeldingstechniek is het ontstaan van contrasten op het beeldscherm tussen de verschillende weefsels. De verschillen in signaalintensiteit worden onder andere veroorzaakt door de verschillen in kernspin-relaxatietijden, die afhankelijk zijn het soort weefsel waarin de spins zitten.

Bij onderzoek naar spieren kan er een onderscheid gemaakt worden in onderzoeksmethoden die alle kernspinresonantie gebruiken. Zo kan MRI gebruikt worden bij het bepalen van de geometrie en de structuur van spier. Om cyclische bewegingen van een spier te onderzoeken kan een op MRI gebaseerde techniek toegepast worden. Deze techniek, tagging genoemd, maakt een kunstmatig grid van voorverzadigde lijnen in het beeld. Bij het uitlezen van het beeld (een kleine tijd na het aanbrengen van het grid) is het grid meegedeformeerd met de spier. Bij onderzoek naar metabolisme in de spier kan Nuclear Magnetic Spectroscopy gebruikt worden. De waterhuishouding in de spier kan bestudeerd worden met het meten van de veranderingen in relaxatietijden tijdens een spierinspanning.

Inhoud

Samenvatting	3
1 Inleiding	7
1.1 Inleiding	7
1.1.1 Modelvorming van het hoofd in extreme belastingsituaties	7
1.1.2 Modelvorming van het dynamisch gedrag van het kniegewricht	8
1.1.3 Schade, adaptatie en doorbloeding van de skeletspier	8
1.2 Afbeeldingstechnieken	8
1.3 Van meetdata naar solid-model	9
2 Kernspinresonantie, NMR	11
2.1 Basisprincipes	11
2.1.1 Het NMR-signaal	11
2.2 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy	12
2.3 Nuclear Magnetic Resonance Imaging	12
2.3.1 Contrast	13
2.3.2 Dichtheden als functie van de plaats	13
2.3.3 Ruimtelijke resolutie	14
2.3.4 Andere disciplines	14
2.3.5 Resumerend	15
2.4 Fysische achtergronden van NMR	16
2.5 Het NMR-signaal	16
2.6 Theorie spectroscopie	19
2.6.1 Chemical shift	19
2.6.2 Koppeling tussen protonen (spin-spin koppeling)	21
2.7 Theorie Imaging	22
2.7.1 Relaxatietijden	22
2.7.2 Echo signaal	24
2.7.3 Ruimtelijke coderingsmethoden	25
2.8 Van signaal naar afbeelding	29
3 Toepassingen van NMR bij spieronderzoek	31
3.1 Geometrie en structuur	33
3.1.1 Detaillering	33
3.1.2 Bepaling globale geometrie van de spier	33
3.1.3 Bepaling structuur in een spier	34
3.2 Deformatie bepaling, Tagging	35

3.2.1	Het maken van het tag grid	35
3.2.2	Eisen aan de deformatie	37
3.3	Metabolisme	39
3.3.1	Energievoorziening in de spier	39
3.4	Doorbloeding en watergehalte in weefsels	41
3.5	Diffusie gewogen afbeeldingen	43
3.5.1	Theorie van de Diffusion Weighted Imaging	43
	Literatuur	46
A	Het twee compartimentenmodel	A
B	Gecopieerde stukken uit literatuur	B
C	Chapter 10 uit MRI of the Knee	C
D	Ultrageluid	D

1 Inleiding

1.1 Inleiding

Omdat we in biomechanica-onderzoek vaak te maken hebben met de combinatie van complexe geometrie en complex materiaalgedrag werd tot voor kort of het materiaalgedrag of de geometrie (of beide) sterk vereenvoudigd. De vooronderzoeken hebben geresulteerd in realistische materiaal (mengsel) modellen. De toegenomen reken capaciteit heeft het mogelijk gemaakt meer realistische geometrieën te modelleren. Op dit moment zijn er een aantal projecten binnen de vakgroep Fundamentele Werktuigkunde die zowel realistisch materiaalgedrag als een realistische geometrie combineren. Afbeeldingen met behulp van Magnetic Resonance Imaging (MRI) kunnen voor de volgende projecten belangrijk worden:

- modelvorming van het hoofd onder extreme belastingsituaties,
- modelvorming van het dynamisch gedrag van het kniegewricht,
- schade, adaptatie en doorbloeding van de skeletspier.

In deze inleiding zullen deze projecten wat nader worden bekeken. Daarna zal wat dieper worden ingegaan op een aantal verschillende afbeeldingstechnieken die gebruikt kunnen worden in vivo. Als laatste zal in deze inleiding gekeken worden naar de weg die moet worden afgelegd om van meetdata (MRI beelden met grijswaarden) tot solid models (objecten die gebruikt kunnen worden door rekenprogramma's) te komen. In het tweede hoofdstuk zullen de basisprincipes van Nuclear Magnetic Resonance en Magnetic Resonance Imaging aan de orde komen. Het hoofdstuk is niet bedoeld om een alles omvattende handleiding te zijn. Daarvoor wordt verwezen naar de literatuur. In het derde hoofdstuk wordt verder ingegaan op spieronderzoek waarbij Nuclear Magnetic Resonance gebruikt wordt. Het spieronderzoek kan in verschillende groepen verdeeld worden waarbinnen de onderzoeksmethoden vrijwel dezelfde zijn.

1.1.1 Modelvorming van het hoofd in extreme belastingsituaties

Het project 'Modelvorming van het hoofd in extreme belastingsituaties' heeft tot doel het ontwikkelen van een driedimensionaal continuïmsmodel van het menselijk hoofd waarmee de respons op stootbelasting bestudeerd kan worden. Het onderzoek moet resulteren in concrete uitspraken over de gevoeligheid van de modelresultaten voor de mate van detaillering van deelstructuren, het belang van de constitutieve eigenschappen van en de interactie tussen de structuren en de importantie van randvoorwaarden ter plaatse van de nek. Gedetailleerde invoer kan onder andere verkregen worden uit MRI beelden. Het is technisch mogelijk om driedimensionale informatie te krijgen over een hoofd waarin onderscheid gemaakt is tussen

schedel, hersenen, hersenvliezen en hersenvloeistof. Alleen is het moeilijk om in de afbeeldingen precies te definiëren wat wat is. Bij deze segmentatie stap (de verwerking van beelden met grijswaarden naar het definiëren van objecten) is een radioloog nodig.

1.1.2 Modelvorming van het dynamisch gedrag van het kniegewricht

Doel van het onderzoek is de ontwikkeling van een experimenteel gevalideerd driedimensionaal numeriek model ter beschrijving van de doorleiding van dynamische belastingen in het menselijk kniegewricht via contact tussen femur en de tibia. Hierbij maakt men onderscheid tussen direct contact tussen de met kraakbeen beklede gewrichtsvlakken en indirect contact via de menisci en de gewrichtsvloeistof. Met behulp van MRI beelden, zou driedimensionale informatie te krijgen zijn over een tibio-femoraalgewricht waarin onderscheid gemaakt is tussen kraakbeen, corticaal bot, spongieus bot, synoviaalvloeistof, meniscus, ligamenten, pezen en spieren. Voor bot is het beter om informatie te betrekken van CT scanners.

1.1.3 Schade, adaptatie en doorbloeding van de skeletspier

Op het gebied van onderzoek naar spieren worden spiermodellen ontwikkeld. Hierbij wordt gekeken naar het mechanisch gedrag van de spier onder invloed van een opgelegde belasting. Zowel het directe gedrag van de spier als het gedrag op langere termijn worden bekeken. Het is bekend dat de eigenschappen van skeletspierweefsel voortdurend veranderen onder invloed van een opgelegde belasting. Bij deze veranderingen kan er onderscheid gemaakt worden tussen adaptatie, een aanpassing aan 'normale' belasting en schade, een gevolg van overbelasting van het weefsel. In de modellen speelt anisotropie (het verschillen van de mechanische eigenschappen in verschillende richtingen) een belangrijke rol. Om de anisotropierichtingen (vezelrichtingen) en de veranderingen in vezelrichtingen op langere termijn te kunnen bepalen is het nodig om de vezelrichtingen niet-invasief te bepalen.

In hoeverre is het mogelijk om van één skeletspier gegevens te krijgen op zowel macroscopisch niveau (geometrie van de spier met aanhechting aan de pezen) als op microscopisch (vezelstructuur, spiercellen, bloedvaten, bindweefsel) niveau? Het is mogelijk om deze gegevens uit metingen met één apparaat te krijgen. De vraag is in hoeverre dit in één meting gemeten kan worden. Verder is het mogelijk om in enkele weken deze experimenten verschillende malen uit te voeren op één dier.

1.2 Afbeeldingstechnieken

Magnetic Resonance Imaging (MRI) is een afbeeldingstechniek waarmee, in vivo, op niet-invasieve wijze, doorsneden van (menselijke) lichamen gemaakt kunnen worden. De beeldinformatie geeft de dichtheidsverdeling en de dynamische eigenschappen van in trilling gebrachte waterstofkernen (protonen) in weefsels en lichaamsvloeistoffen. Het basisprincipe van MRI is de kernspinresonantie, of Nuclear Magnetic Resonance (NMR). In een sterk magnetisch veld kunnen kernspins van protonen in resonantie worden gebracht door het toevoeren van energie in de vorm van een R.F. puls. De trillende kernspins geven een bepaald signaal af, het responssignaal. Met bepaalde technieken is de ruimtelijke oorsprong van de responssignalen te bepalen en dus de dichtheid van de kernspins te berekenen als functie van de plaats. Andere vergelijkbare niet-invasieve technieken zijn onder andere: X-ray CT, Emissie Tomografie en ultra geluid.

- X-ray CT (Computer Tomografie) is een techniek waarbij met behulp van een ronddraaiende X-ray bundel een afbeelding wordt gemaakt, gebaseerd op de verschillen in absorptie in het lichaam. CT wordt vooral gebruikt bij goed absorberende objecten zoals botten of bij objecten met grote verschillen in absorptie. Om onderscheid te maken tussen verschillende zachte weefsels is CT minder geschikt dan NMR.
- Bij Emissie Tomografie technieken (bijvoorbeeld PET (Photon Emission Tomography) en SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography)) wordt de dichtheidsverdeling van radioactieve isotopen gemeten. Deze radioactieve stoffen worden ingebouwd in lichaamseigenstoffen of in geneesmiddelen die, na indiening, deelnemen aan (metabole) processen, zonder deze processen te verstoren. De dichtheid van de radioactieve stoffen kan een maat zijn voor de activiteit van het weefsel in dat gebied.
- Ultrageluid is een techniek waarbij met behulp van ultrageluidecho's grensvlakken tussen weefsels en beweging in een medium bepaald kunnen worden en weergegeven op een scherm. Er is onderscheid te maken tussen echografie en Dopplermetingen. Bij echografie worden (stilstaande) grensvlakken weergegeven. Bij Doppler worden alleen de echos van de bewegende deeltjes gebruikt om een afbeelding te maken. Beide technieken zijn alleen toepasbaar voor gebieden dicht onder de huid (3 à 4 cm) (meer over ultrageluid in appendix E).

1.3 Van meetdata naar solid-model

In de onderzoeksprojecten, beschreven in paragraaf 1.1 wordt onder andere gezocht naar nauwkeurige 3D geometrieën die als invoer voor rekenpakketten kunnen dienen.

Om te komen tot voor de projecten nuttige informatie moet er een bepaald traject doorlopen worden. Allereerst moeten de meting worden gedaan met behulp van MRI of CT. Deze leveren leveren 3-D matrices op met getallen. Deze getallen kunnen de protodichtheid of het absorptievermogen van het volume elementje (voxel) uitdrukken. Op de tweede plaats moet in deze matrices bepaald worden waar welke objecten zitten. Met een object wordt bedoeld een bepaald weefsel waarin men geïntereesed is, bijvoorbeeld het bot of een spier. Deze stap heet segmentatie en is moeilijk en bewerkelijk omdat niet altijd vaststaat of iets bot is of niet (dit moet een radioloog doen) en op de tweede plaats bestaan er nog geen automatische segmentatie programma's die universeel toepasbaar zijn (vaak moet er met de hand gecorrigeerd worden). Bij segmentatie krijgt elk voxel een cijfer. Dit cijfer geeft aan tot welk object het voxel behoort. (Zo krijgt al het bot nummer 1, alle voxels waarin spieren zitten nummer 2, etc.) Segmentatie vindt op dit moment nog plaats per plak. Bij het segmenteren van 500 plakken is dus veel manuur vereist. Vervolgens moeten de matrices op elkaar worden 'gefit' zodat gegevens uit de CT scanner en gegevens uit de MRI scanner ruimtelijk in elkaar passen. Het in elkaar passen van meetdata uit verschillende apparaten voor het maken van één matrix heet multi modaliteit. De gegeven zijn dan nog steeds opgeslagen in een 3-D matrix waarin per voxel het nummer van het object staat. Om de gegevens geschikt te maken voor EEM berekeningen moeten de objecten omgeschreven worden naar een 'solid model'. Omdat de randen van geometrieën vaak te gedetailleerd zijn moet er vaak een methode bedacht worden om deze glad te maken.

2 Kernspinresonantie, NMR

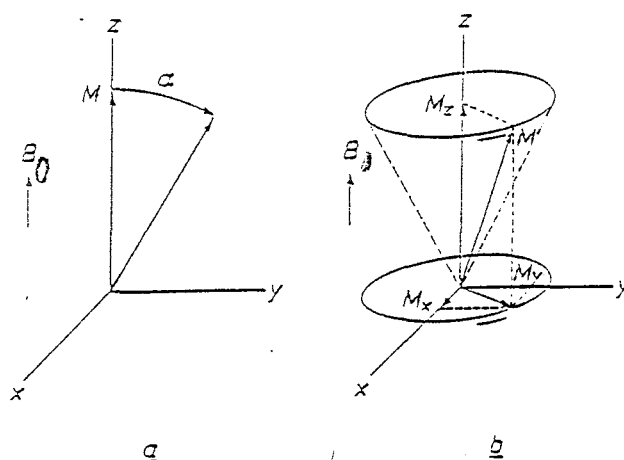
Dit hoofdstuk bestaat uit twee gedeelten. Het eerste behandelt een aantal aspecten van NMR op een globale manier. Geprobeerd is om verschillende basisprincipes en begrippen die gebruikt worden bij NMR duidelijk te maken. Na het lezen van dit eerste gedeelte (paragraaf 2.1 t/m 2.3) heeft de lezer voldoende informatie om het volgende hoofdstuk te lezen. De lezer die het eerste gedeelte te weinig vindt of die door interesse meer wil weten wordt per basisprincipe in het eerste gedeelte verwezen naar het tweede gedeelte wat meer fysische achtergronden geeft. Toch blijft dit uitgebreidere gedeelte globaal en is het niet volledig. Het hoofdstuk is niet bedoeld om een totaal omvattende NMR, MRI handleiding te zijn. Daarvoor wordt verwezen naar de literatuur [34, 35, 12, 32, 33].

2.1 Basisprincipes

2.1.1 Het NMR-signaal

Sommige atomen, die geplaatst zijn in een constant magneetveld met inductie B_0 , voeren met hun spins een precessiebeweging uit om de z -as, de richting van het magnetische veld. Deze spins kunnen worden voorgesteld als kleine magneetjes met bijbehorende magneetvectortjes. Gezamenlijk zorgen de magneetvectortjes voor een magneetvector M , die, in rust, in de z -richting wijst, fig. (2.1). De richting van de magneetvector M kan echter worden veranderd. Door een hoog frequent magneetveld aan te leggen (door middel van een radio golf (RF)) loodrecht op het homogene magneetveld B_0 kunnen de spins in een soort eigentrilling worden gebracht. Als de frequentie van het R.F.signaal gelijk is aan de precessiefrequentie van het proton wordt het proton 'aangeslagen'. Elk atoom heeft zijn eigen precessiefrequentie. Door het aanslaan van de spins gaat ook de magneetvector M rond de z -as draaien. De component van de magneetvector M in het xy -vlak, het vlak loodrecht op de z -as, zorgt voor een dwarsmagnetisatie. Deze M_{xy} draait in het xy -vlak rond met de precessiefrequentie of Larmorfrequentie. De M_{xy} is te meten en wordt het NMR-signaal van de spins genoemd.

Atomen die zijn aangeslagen hebben eigenschappen die karakteristiek zijn voor het atoom en karakteristiek zijn voor de omgeving waarin het atoom zich bevindt. Van deze eigenschappen zijn vooral de resonantiefrequentie van de spins, spindichtheid (ρ) en de relaxatietijden (T_1 en T_2) van belang. De relaxatietijden geven aan hoe lang het signaal instant blijft. Hierover in de volgende paragrafen meer.



Figuur 2.1: De Larmor-precessie. Het magneteveld is langs de z -as gericht. Na een draaiing van de magnetisatie M over een hoek α van de z -as af met behulp van de zgn. α -puls (a), voert M een precessiebeweging om de z -as uit (b) [12].

2.2 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

De NMR-eigenschap wordt in de eerste plaats gebruikt bij analytische spectroscopie. Verschillende atomen blijken verschillende resonantiefrequenties te hebben. Hierdoor is er onderscheid te maken tussen isotopen H , F , P , etc. Zelfs dezelfde atomen, maar in verschillende chemische moleculen, blijken verschillen in resonantiefrequenties te hebben. Zo is er onderscheid te maken tussen isotoop P in ATP en P in ADP . (Deze verschillen in frequenties zijn veel kleiner dan de verschillen in frequentie tussen verschillende isotopen.) Het verschuiven van de frequenties van een isotoop in een bepaalde chemische, moleculaire omgeving, wordt chemical shift genoemd (zie paragraaf 2.6.1).

Vanaf 1953 zijn er commerciële NMR spectroscopen te koop. Tegenwoordig worden NMR spectroscopen vooral gebruikt in organische chemie laboratoria. Er kan bepaald worden of en hoeveel er van een bepaalde stof in een sample zit. Een nieuwe ontwikkeling is het meten van concentraties in levend materiaal. Er is vooral interesse in metabolisme. Het isotoop dat daarin een rol speelt is het fosforatoom P (zie hoofdstuk 3.3).

2.3 Nuclear Magnetic Resonance Imaging

Uit de frequentie van het responssignaal is op te maken welke soorten atomen aanwezig zijn in het meetvolume. De intensiteit van het responssignaal zegt hoeveel er van de stof aanwezig is. Met Magnetic Resonance Imaging (MRI) wordt de hoeveelheid spins bepaald als functie van de plaats (x , y , en z). Het bepalen van de oorsprongen van de signalen, en dus de dichtheid van de spins als functie van de plaats, gebeurt met behulp van een aantal ruimtelijke coderingsmethoden (zie paragraaf (2.7.3)).

Een probleem bij MRI is dat de signalen van de spins zeer klein zijn. Hierdoor kan niet

elke spin afzonderlijk gemeten worden. Gemeten wordt het gezamenlijk effect van een aantal spins in een klein deelvolume. Dit gezamenlijke dwarsmagnetisatie signaal wordt niet direct gemeten. Na het geven van de R.F.puls wordt er nog een extra R.F.puls gegeven die een echosignaal veroorzaakt (zie paragraaf 2.7.2 en pulsreeksen Appendix B). Dit echosignaal wordt gemeten. Toch blijft dit gezamenlijke signaal zeer klein. Het enige isotoop dat in voldoende concentratie aanwezig is, en dus een voldoende sterk responssignaal geeft, om voor imaging in aanmerking te komen, is het H proton. Bij MRI worden alleen de eigenschappen van H als functie van de plaats bepaald. H protonen zijn aanwezig in verschillende stoffen, bijvoorbeeld in water H_2O en onderdelen van vet, CH_2 .

2.3.1 Contrast

Met MRI wordt geprobeerd om verschillende weefsels verschillende intensiteiten te geven op het scherm. Het contrast op het scherm kan op zeer veel verschillende manieren ontstaan. Om contrast te krijgen moet er op de eerste plaats materiële verschillen zijn, zoals H protondichtheid. Doordat de dichtheid van water per orgaan en anatomische structuur verschilt kunnen er op basis van verschillen in dichtheid van water al redelijk duidelijke afbeeldingen gemaakt worden. Een ander mogelijkheid is het maken van onderscheid tussen protonen in water, H_2O , en protonen in vet, (CH_2). In principe hebben de protonen een andere frequentie tengevolge van chemical shift. Toch zijn er andere, en betere, manieren om onderscheid te maken tussen één isotoop in verschillende chemische omgevingen. Veel methoden om contrast te krijgen tussen anatomische structuren, maken gebruik van de relaxatietijden. Er zijn twee relaxatietijden T_1 en T_2 . T_1 geeft weer hoe snel de precederende magneetjes terugvallen naar de rusttoestand en T_2 geeft weer hoe lang de precederende magneetjes een resulterend signaal geven (zie paragraaf (2.7.1)). Het blijkt dat de relaxatietijden van isotopen afhangen van de chemische omgeving van het isotoop. Met chemische omgeving wordt bedoeld in wat voor een soort molecule het proton zit en in welke omgeving het molecule het zit. Er is onder andere onderscheid te maken tussen protonen in vet en water, maar ook tussen protonen van water in, bijvoorbeeld, grijze hersenen en protonen van water in witte hersenen. Op deze manier is er ook onderscheid te maken tussen intracellulaire en extracellulaire vloeistof.

Verschillen in materiële eigenschappen zijn echter niet voldoende om direct contrast te krijgen op het scherm. Ook de instelling van de apparatuur moet zo gekozen worden dat de materiële verschillen zichtbaar worden. Gekozen kan worden uit diverse R.F.pulsreeksen die allemaal inspelen op verschillende materiële eigenschappen. Verder moet per pulsreeks nog een aantal parameters zo worden ingesteld dat er een (optimaal) contrast ontstaat (zie Appendix B).

2.3.2 Dichtheden als functie van de plaats

Bij MRI worden de dichtheden van de protonen als functie van de plaats bepaald. De oorsprong van de signalen moet dus berekend worden. Hiervoor zijn een aantal technieken bekend. Op de eerste plaats kan alleen een klein meetvolume aangeslagen worden en het responssignaal geeft informatie over het aantal protonen in dat kleine meetvolume. Door nu telkens een ander klein meetvolume aan te slaan kan de dichtheid als functie van de plaats van de meetvolumes berekend worden. Dit zou in principe kunnen echter, er zijn betere, nauwkeurigere methoden. Meestal wordt het responssignaal gecodeerd als functie van de plaats. Met deze methode kan door lokaal veranderen van het uitwendige magneetveld, de oorsprong

van het responssignaal berekend worden. Met behulp van het aanbrengen van een magneetgradient in de z -richting kan één bepaalde plak (slice) in trilling gebracht worden, zodat de z -coördinaat van de oorsprongen van responssignalen bekend is. Verder kan de frequentie van het responssignaal veranderd worden als functie van de x -coördinaat van de oorsprong van het responssignaal (frequentie codering). Ook de y -coördinaat wordt met bepaald met behulp van gradiënten. Meerdere malen moet het selectie vlak aangeslagen worden, waarbij verschillende y -gradiënten worden aangelegd. De combinatie van responssignalen geeft informatie over de protodichtheid in de y -richting zie paragraaf (2.7.3). (Deze methode heet fase codering, omdat de fase van het signaal afhangt van de y -coördinaat en de aangelegde y -gradiënt.)

2.3.3 Ruimtelijke resolutie

De spatiële resolutie in het meetgebied hangt, in de z -richting, af van de dikte van het selectie vlak (slice). (De dikte van het selectie vlak hangt af van de grootte van de gradiënt en de bandbreedte van de R.F.puls, zie paragraaf (2.7.3). Normaal gesproken kan er een selectie-vladdikte van 1 mm gehaald worden. De resolutie in de x -richting hangt af van de samplefrequentie van het signaal (dit kan zeer hoog zijn). In de y -richting hangt de resolutie af van het aantal keer dat de selectie vlak wordt aangeslagen met een andere y -gradiënt. In de x - en y -richting wordt het beeld uit 256, 512 of 1024 lijnen worden opgebouwd. Hieruit volgt dat het selectie vlak ook 256, 512 of 1024 keer moet worden aangeslagen. Dit kost tijd. Een hoge resolutie is dus een kwestie van veelvuldig dezelfde slice scannen. De resolutie is relatief ten opzichte van het totale Field Of View (FOV), de grootte van het meetgebied. Er wordt bepaald hoeveel lijnen er in het meetgebied komen. Men kan echter niet ongestraft het FOV verkleinen. Als het signaal dat uit een klein deelgebiedje komt te zwak geworden is, omdat het afkomstig is van te weinig H protonen, waardoor het signaal niet boven de ruis uitkomt, zullen er meerder metingen nodig zijn om via uitmiddeling van de ruis één lijn op te bouwen.

2.3.4 Andere disciplines

Er zijn een aantal disciplines te onderscheiden die gebruik maken van MRI, een daarvan is MRA (Magnetic Resonance Angiography). MRA houdt zich bezig met het weergeven van stromingen in het lichaam, vooral bloedstromingen. Een andere tak houdt zich bezig met het bestuderen van bewegingen van het hart. Om een afbeelding van een doorsnede van een hart te maken is een aantal seconden tot minuten tijd nodig. Het hart staat echter niet stil. Hierdoor is het met een 'gewone' MRI techniek niet mogelijk om een afbeelding te maken. Toch kunnen er afbeeldingen gemaakt worden. Er wordt gebruik gemaakt van het feit dat het hart cyclisch in de tijd beweegt. Cyclisch komt het hart terug in dezelfde positie. Hierdoor is het mogelijk om met behulp van een ECG als trigger, het selectie vlak aan te slaan, als het hart zich cyclische op dezelfde positie bevindt en een kleine tijd later, Δt , na het aanslaan wordt het echosignaal ontvangen. Het hart staat in de tijd Δt niet stil. Het deformeert. Een mogelijkheid om deze deformatie te meten gebeurt door een non-invasief, kunstmatig grid aan te brengen, tagging (zie hoofdstuk (3.2)). Op dezelfde manier als het afbeelden van een stilstaand hart, wordt via een ECG trigger het selectie vlak aangeslagen en na een tijdje, Δt , wordt er een echo-sigitaal ontvangen. Echter net voor het aanslaan van het selectie vlak worden er lijnen in het toekomstig selectie vlak aangeslagen die het grid gaan vormen. Door dit extra aanslaan van de lijnen zijn de spins 'voorverzadigd'. Hierdoor geven die lijnen

geen echosignaal en zullen zwart zijn op het scherm. Bij het aanslaan van het selectievlak zijn de lijnen van het grid netjes recht, bij het echosignaal (na Δt) is het grid met het hart meegedeformeerd. Ook voor tagging heb je een cyclische beweging nodig (128, 256, 512 of 1024 keer moet er gemeten worden, afhankelijk van de gewenste beeld nauwkeurigheid) om één afbeelding te maken.

2.3.5 Resumerend

- Met MRI kan alleen de dichtheid van H protonen als functie van plaats bepaald worden.
- Een voorwaarde om verschillen tussen weefsels te zien is dat er een verschil in materiële eigenschap is. Materiële verschillen die kunnen leiden tot contrast verschillen zijn:
 - verschil in dichtheden van protonen
 - verschil in T_1
 - verschil in T_2 .

Of er wel of geen contrast ontstaat tussen weefsels hangt verder af van de gekozen pulsreeks en parameters behorende bij de pulsreeks.

- Met behulp van lokale magnetische gradiënten wordt de locatie van de precederende magneetjes gecodeerd, waardoor het mogelijk is om de positie van de oorsprongen van de echo-signalen te berekenen. Gebruikt worden:
 - slice selectie: alleen één bepaald vlak wordt aangeslagen, (hierdoor is de z -coördinaat bekend)
 - frequentie codering voor de bepaling van de x -coördinaat
 - fase codering voor de bepaling van de y -coördinaat.
- De spatiële resolutie hangt af van het aantal lijnen waarmee het FOV (Field Of View, totale meetgebied) wordt opgebouwd. Dit aantal lijnen is evenredig met het aantal keren dat het vlak 'gemeten' wordt.
 - De resolutie is relatief ten opzichte van het FOV.
 - Bij een hoge resolutie en een klein FOV kan de signaal-ruis verhouding aanleiding geven om per lijn meerdere malen te 'meten', om de ruis uit het signaal te middelen.
- Er zijn verschillende disciplines binnen NMR, onder andere:
 - NMR Spectroscopy, houdt zich bezig met het analyseren of er en hoeveel van welke stof in een meetvolume zit,
 - MR Angiography, houdt zich bezig met het weergeven en onderzoeken van bloedvaten, bloedstromingen en bloedgolfvormen,
 - MRI Tagging, bestudering van cyclische bewegingen door het aanleggen van een kunstmatig grid.

2.4 Fysische achtergronden van NMR

Het principe van MRI (imaging) en MRS (spectroscopie) berust op de nucleair magnetische resonantie (NMR) eigenschap van isotopen. In de volgende paragrafen wordt meer ingegaan op de fysische achtergronden. Omdat bepaalde gedeelten van de theorie gemakkelijker uit te leggen zijn met behulp van klassieke mechanica dan met de kwantummechanica en andere gedeelten juist met kwantummechanica, zal zowel gebruik worden gemaakt van kwantummechanica als van klassieke mechanica.

2.5 Het NMR-signaal

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) berust op het principe dat alle protonen en neutronen een kernspin bezitten. Deze kernspins kunnen worden opgevat als kleine staafmagneetjes. In een uitwendig magneetveld, B_0 , nemen deze magneetjes, volgens de kwantumtheorie, bepaalde oriëntaties aan. De grootte van de resulterende spin van 1 atoom wordt weergegeven met het kernspinkwantumgetal I . Deze is afhankelijk van het aantal protonen en neutronen in het atoom.

Tabel 2.1: Het kernspinkwantumgetal is afhankelijk van het aantal protonen en neutronen.

aantal protonen	aantal neutronen	I
even	even	0
oneven	even	$\frac{1}{2}, 1\frac{1}{2}, \dots$
even	oneven	$\frac{1}{2}, 1\frac{1}{2}, \dots$
oneven	oneven	1, 2, ..

Tabel 2.2: Het kernspinkwantumgetal, gyromagnetische verhouding, fysiologische concentratie en afbeeldingsgevoeligheid voor een aantal isotopen [34].

Isotoop	1H	^{13}C	^{19}F	^{31}P	2H	^{35}Cl
I	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$
$\gamma / 2\pi [MHzT^{-1}]$	42.57	10.71	40.05	17.23	6.54	4.17
Typische menselijke fysiologische concentratie	100 M	10 mM	10 mM	10 mM	10 mM	20 mM
Relatieve afbeeldingsgevoeligheid bij constante frequentie	1	3×10^{-7}	9×10^{-5}	4×10^{-5}	6×10^{-5}	8×10^{-5}

De aanwezigheid van een kernspin I leidt tot een magnetisch moment μ op de kern:

$$\mu = \gamma \frac{h}{2\pi} I \quad (2.1)$$

met γ de gyromagnetische verhouding, $[\gamma] = \text{rad s}^{-1}T^{-1}$ en h de constante van Planck. Hieruit volgt dat kernen zonder spin, $I=0$, geen magnetisch moment hebben. De gyromagnetische

verhouding, γ , geeft de verhouding tussen de lading, e , van het de atoomkern en de massa m van het de atoomkern:

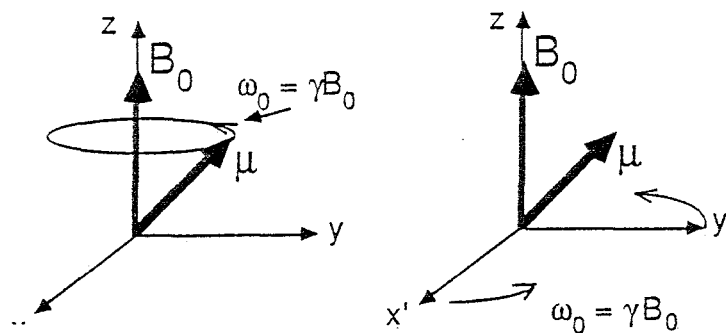
$$\gamma \propto \frac{e}{2m} \quad (2.2)$$

Tabel 2.2 geeft de gyromagnetische verhoudingen voor een aantal isotopen.

In een constant magneetveld B_0 , $[B] = T$, beschrijft het magnetische moment een roterende beweging rond de z -as, die de richting van het constante magneet veld B_0 aangeeft. Dit roteren gebeurt met een hoeksnelheid ω_L de Larmorhoeksnelheid, $[\omega] = \text{rad s}^{-1}$, of met de frequentie f_L , de Larmorfrequentie, $[f] = \text{Hz}$.

$$\omega_L = 2\pi f_L = \gamma B_0 \quad (2.3)$$

In fig. 2.2 is de Larmorprecessie weergegeven in een stilstaand orthogonaal assenstelsel, xyz . Vaak wordt er gebruikt gemaakt van een meeroterend assenstelsel $x'y'z$. In dit assenstelsel draaien de x' -as en y' -as met de Larmorfrequentie rond ten opzichte van het xyz -assenstelsel. Het roterend assenstelsel biedt de mogelijkheid om de kleine afwijkende bewegingen van μ goed weer te geven.

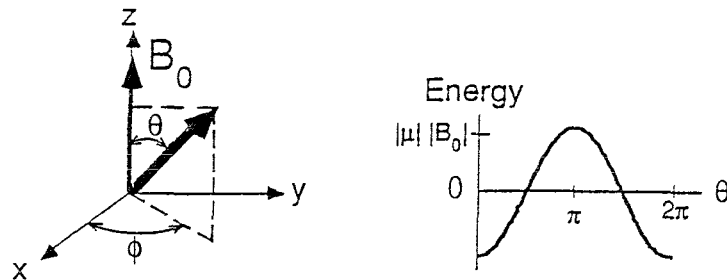


Figuur 2.2: Larmorprecessie in vaststaand en een roterend assenstelsel [33]

De Larmorfrequentie is afhankelijk van de sterkte van het aangebrachte, constante magneet veld B_0 en van het atoom waar het proton deel van uitmaakt. De energie die het magnetische moment μ heeft is gelijk aan:

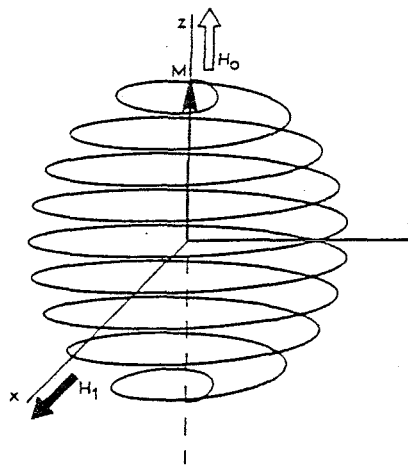
$$Energie = -|\mu|B_0 \cos(\Theta) \quad (2.4)$$

waarbij Θ de hoek tussen de z -as en μ is (zie fig 2.3). Omdat een systeem zoekt naar een situatie met een minimale energie, zal Θ zo klein mogelijk gehouden worden. Om de magnetische moment vector te laten precederen met een grotere hoek (bijvoorbeeld met $\Theta = \frac{1}{2} \pi$) zal er energie toegevoerd moeten worden. Dit heet het aanslaan van de spins. De spins kunnen worden aangeslagen door middel van een energiepuls. Met behulp van een R.F. puls wordt er een magnetisch veld loodrecht op het constante magnetisch veld aangebracht. Als



Figuur 2.3: *Energieverdeling afhankelijk van de hoek Θ [33].*

de frequentie van het R.F. signaal ongeveer gelijk is aan de Larmor frequentie van het proton wordt het proton aangeslagen, dit wil zeggen dat de magnetische momentvector μ van het atoom over een denkbeeldige boloppervlak gaat spiraliseren (zie fig 2.4). Bij een 90° puls is de vector evenveel tijd in het bovenste deel als in het onderste van de bol te vinden. Hoe meer energie een atoom opneemt hoe vaker de magnetische-momentvector in het onderste deel van het boloppervlak te vinden is. Dit onderste deel van de bol is het gebied waar atoom de meeste energie heeft.

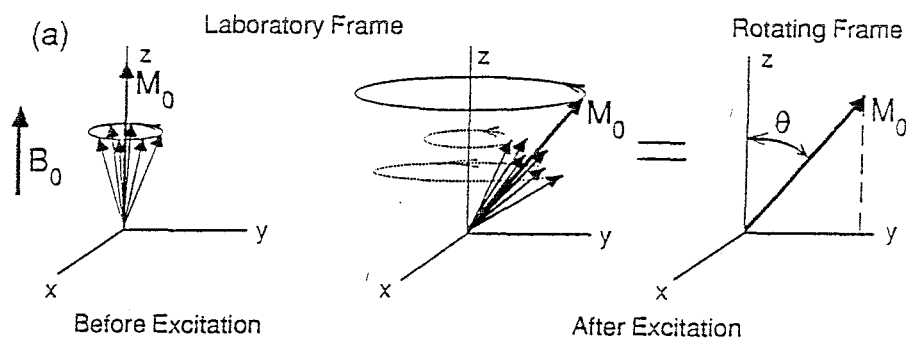


Figuur 2.4: *Spiraliserende beweging van de momentvector over een boloppervlak [33].*

De resulterende macroscopische magneetvector M van een materiaal is een vectoriële sommatie van alle individuele magneetmomenten (zie fig. 2.5)

$$M = \sum_i \mu_i \quad (2.5)$$

Bij een materiaal in rust wijst deze magneetvector M in de z -richting. Als de atomen worden aangeslagen verandert de richting van de magneetvector M . Bij een zogenaamde 90° puls komt de magneetvector in het xy -vlak te liggen, en draait rond met de Larmorfrequentie. Bij een 180° puls (een twee keer zo lang aangehouden puls of een puls met een twee keer zo grote intensiteit) wijst de magneetvector in de negatieve z -richting.



Figuur 2.5: Aanslaan van de spins [33].

Zoals gezegd kan de NMR eigenschap van protonen in verschillende meetsystemen gebruikt worden. In NMR spectroscopie wordt gebruikt gemaakt van het feit dat verschillende isotopen verschillende resonantie frequenties hebben. Zelfs kan er onderscheid gemaakt worden tussen frequenties afkomstig van hetzelfde isotoop in verschillende moleculeverbindingen (zoals P in ATP en P in ADP). MRI maakt gebruik van andere eigenschappen. Bij MRI draait alles rond dichtheidsverschillen van H protonen, relaxatietijden, localisering de oorsprongen van de echosignalen en de verschillende pulsreeksen. Omdat de basis-theorie van spectroscopie en imaging vanaf hier uiteen lopen zullen deze apart worden behandeld.

2.6 Theorie spectroscopie

Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) wordt ook wel High Resolution Magnetic Resonance genoemd. In de spectroscopie worden vooral twee eigenschappen van het NMR signaal gebruikt. Dit zijn chemical shift en spin-spin koppeling.

2.6.1 Chemical shift

Verschuiving van de resonantiefrequentie door niet uniformiteit in het lokale magneetveld. Wanneer een isotoop in een bepaalde chemische verbinding zit (bijvoorbeeld waterstof in CH_2) zal het isotoop een klein verschil in resonantiefrequentie hebben ten opzichte van het niet gebonden atoom H . Voorbeeld: De waterstof atomen in CH_2 (uit triglyceride een bestanddeel van vet) resoneren met een andere frequentie dan de waterstof atomen in H_2O . Dit verschil in resonantiefrequentie wordt veroorzaakt door een verschil in het lokale magnetische veld. De bindingselectronen in de chemische verbinding zorgen voor deze lokale verstoring van het magnetische veld.

$$B = (1 - \sigma)B_0 \quad (2.6)$$

met σ de afschermings of shioldingsconstante, B het lokale magnetische veld en B_0 het aangelegde 'homogene' magnetische veld. Door de lokale verandering van het magnetische veld hebben de isotopen in verschillende chemische bindingen verschillende frequenties bij een gegeven B_0 . De relatieve frequentie verschuiving wordt chemical shift, δ , genoemd. De chemical shift (verschuiving van de resonantiefrequentie) wordt uitgedrukt in parts per million (ppm).

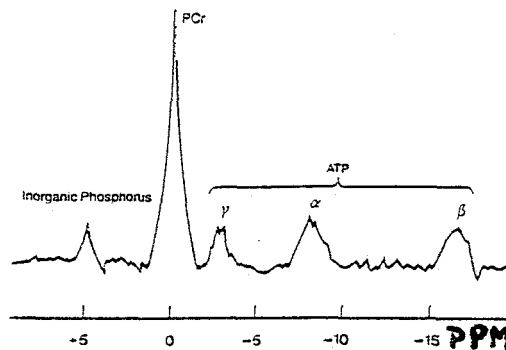
$$\delta = \frac{f - f_{ref}}{f_{ref}} 10^6 \quad (2.7)$$

met de f_{ref} de frequentie van de referentie stof (vaak het organische element, bij fosfaat is de referentie fosforcreatine *PCr*) en f de frequentie van het desbetreffende verschoven frequentie.

De Larmorfrequentie en de chemical shift zijn proportioneel afhankelijk van de magnetische veldsterkte B_0 :

$$f - f_{ref} = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 (\sigma_{ref} - \sigma) \quad (2.8)$$

Om het verschil tussen f en f_{ref} zo groot mogelijk te maken, zodat de chemical shift zo goed mogelijk te bepalen is, is een hoge veldsterkte gewenst. Daarom worden veelal apparaten gebruikt met een magnetische veldsterkte van ver boven de 1,5 Tesla (1,5 T wordt veel gebruikt bij MRI apparaten) bijvoorbeeld 9 T. In chemische laboratoria worden MRS apparaten gebruikt waarin een sample van een stof kan worden geanalyseerd. Hierbij moet worden gedacht aan een klein meetvolume (3cm x \varnothing 1cm).



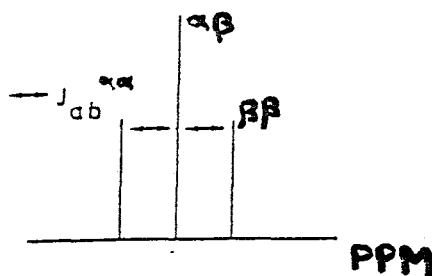
Figuur 2.6: Chemical shift van ^{31}P in ATP en ADP

Via deze methode kan ^{31}P in ATP (adenosinetrifosfaat) onderscheiden worden van ^{31}P in ADP (adenosinedifosfaat). In fig. 2.6 staat de chemical shift voor *PCr* (fosforcreatine) P_i (anorganische fosfaat H_3PO_4), P in ATP, en P in ADP, uitgedrukt in ppm. De hoogte van het signaal geeft een indicatie van de concentraties van de aanwezige fosfaten. ATP heeft drie P atomen, ADP heeft twee P atomen. Elk fosfor atoom heeft een eigen chemical shift. Hierdoor heeft ATP drie pieken en ADP twee. Zowel Piek α , β en γ zijn afkomstig van ATP. De pieken veroorzaakt door het fosfor in ADP vallen helaas over de α en γ pieken. Toch kan de verhouding ATP:ADP bepaald worden. De β piek is alleen afkomstig van ATP. Als er

alleen *ATP* zou zijn, zouden de pieken α , β en γ even groot zijn. Als de β piek van de α en γ pieken wordt afgetrokken blijft alleen de *ADP* bijdrage aan de α en γ pieken over en kan de concentratie *ADP* bepaald worden. In fig.2.6 is geen *ADP* aanwezig. Omdat het moeilijk is om de concentraties van de fosfaten te kwantificeren wordt gebruikt gemaakt van de verhoudingen van de pieken. Deze verhoudingen geven verhoudingen tussen de concentraties fosfaten weer. Toch zijn er een aantal methoden die de concentratie kunnen kwantificeren. De concentraties kunnen worden gemeten met een schattingsfout van ongeveer 4%, gemeten aan een proefstuk [3].

2.6.2 Koppeling tussen protonen (spin-spin koppeling)

Het locale magnetische veld dat een proton ondervindt wordt beïnvloed door de spin van nabuurprotonen. Deze kunnen parallel (α -spin) of antiparallel (β -spin) staan met het magnetische veld. Dit heeft invloed op het signaal van de spin. De piek veroorzaakt door een α -spin van nabuurproton (die het magnetische veld verzwakt) is verschoven in het frequentie domein naar een frequentie die lager is dan de frequentie van een proton zonder nabuurproton. De kans dat een nabuurproton parallel of antiparallel staat is 50%. In een sample met een stof die 2 protonen dicht bij elkaar heeft zitten (1 nabuurproton) ontstaan twee pieken van gelijke intensiteit. Indien er twee nabuurprotonen aanwezig zijn is er een opsplitsing in drieën als gevolg van de spin combinaties $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\alpha$, $\beta\beta$. De spincombinaties $\alpha\beta$ en $\beta\alpha$ geven hetzelfde signaal (zie fig. 2.7). De afstand tussen de pieken is een maat voor de interactie tussen de spins en wordt de koppelingsconstante J genoemd. De intensiteitsverhouding van de pieken en het aantal pieken (doublet, triplet etc.) geeft informatie over het aantal nabuurprotonen, en is karakteristiek voor een molecule. De koppeling tussen de protonen is alleen aanwezig bij niet equivalente protonen. Hierdoor geeft water (met twee equivalente protonen) geen doublet. In tegenstelling tot chemical shift is J (spin-spin koppeling) niet afhankelijk van het uitwendig veld B_0 .



Figuur 2.7: Spin-spin koppeling.

Door het meten van de frequenties van de pieken, de afstand tussen de pieken en de verhouding tussen de hoogte van de pieken kan bepaald worden welk molecule er in het sample zit.

2.7 Theorie Imaging

2.7.1 Relaxatietijden

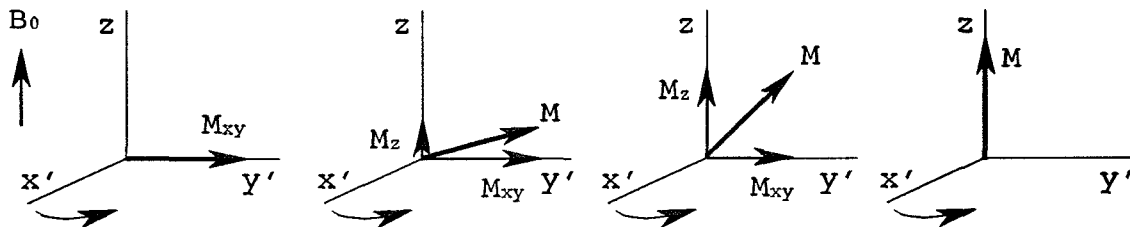
MRI bepaalt de dichtheden van de protonen als functie van de plaats. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de relaxatietijden van de aangeslagen protonen. De spins zoeken naar een situatie met een minimale hoeveelheid energie, en zullen daarom, nadat ze zijn aangeslagen, terugvallen naar de rusttoestand. De tijd die het terugvallen beschrijft is longitudinale relaxatietijd T_1 . Verder blijken er tussen de aangeslagen spins onderling verschillen in frequenties te zijn. Hierdoor verdwijnt de meetbare dwarsmagnetisatie. De tijd die hierbij een rol speelt is de transversale relaxatietijd T_2 . In de volgende paragrafen wordt er van uitgegaan dat de protonen worden aangeslagen met een 90° puls.

Longitudinale relaxatietijd T_1

Nadat de atomen zijn aangeslagen en de individuele magneetvectortjes in het xy -vlak draaien vallen de individuele magneetvectoren terug naar hun rusttoestand. In de rusttoestand hebben de spins de minimale hoeveelheid energie, zie vgl.(2.4). De macroscopische magneetvector in de z -richting, M_z , die direct na de 90° puls gelijk is aan nul, neemt hierdoor toe met:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.9)$$

met T_1 de longitudinale (of spin-lattice) relaxatietijd [T_1] = s, t de tijd [t] = s en M_0 de maximale grootte van de magneetvector M .



Figuur 2.8: Het terugvallen van de magneetvector M naar de rusttoestand.

Transversale relaxatietijden T_2 en T_2^*

Transversale (of spin-spin) relaxatietijden zijn een maat voor de tijd dat de magnetische vector M_{xy} in het xy -vlak instand blijft. Er zijn een aantal mechanismen die een rol spelen bij het verdwijnen van M_{xy} .

- Tengevolge van het terugvallen van de individuele magneetmomenten in de z -richting wordt het aantal magneetmomenten die in het xy -vlak ronddraaien kleiner. Dit mechanisme is verwerkt in zowel de T_1 als de T_2 .
- Door interacties tussen spins onderling of door interacties met andere moleculen (botsingen etc.) krijgen de verstoorde spins een andere (random) spinfrequentie. De individuele, verstoorde, magneetvectoren μ^v kunnen nog in het xy -vlak draaien maar hebben

een andere frequentie gekregen. Omdat de in botsing geraakte atomen een random spinfrequenties hebben is het netto signaal van die verstoorde spins nul. De verstoorde magneetvectoren μ^v leveren geen bijdrage meer aan de totale magneetvector in het xy -vlak M_{xy} . Stel dat het aantal spins dat in het xy -vlak draait gelijk is aan n en het aantal verstoorde spins gelijk is aan m , dan geldt:

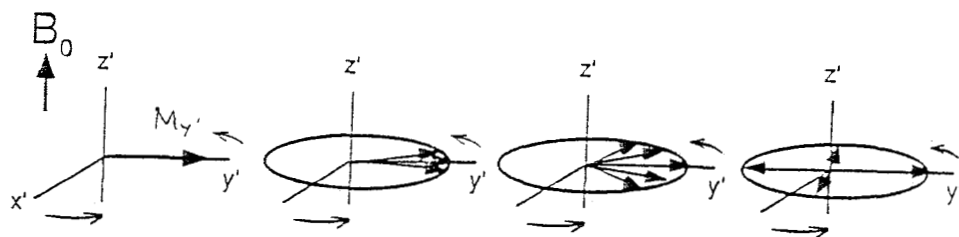
$$M_{xy} = \sum_{i=1}^{n-m} \mu_{i_{xy}} + \sum_{k=1}^m \mu_{k_{xy}}^v = \sum_{i=1}^{n-m} \mu_{i_{xy}} \quad (2.10)$$

Dit mechanisme is verwerkt in de T_2 . Indien er geen dephasing optreedt kan de afname van M_{xy} beschreven worden met:

$$M_x(t) = M_0 e^{-(\frac{t}{T_2})} \cos(\omega_L t) \quad (2.11)$$

$$M_y(t) = M_0 e^{-(\frac{t}{T_2})} \sin(\omega_L t) \quad (2.12)$$

- Door inhomogeniteiten in het magnetische veld draaien alle individuele magneetmomenten bijna even snel rond, maar niet helemaal. Hierdoor gaan de spins uit fase lopen (dephasing). De dephasing van zorgt ervoor dat de resulterende magneetvector M_{xy} snel afneemt. Het snel minder wordende signaal wordt het Free Induction Decay (FID) genoemd (zie fig. 2.9).

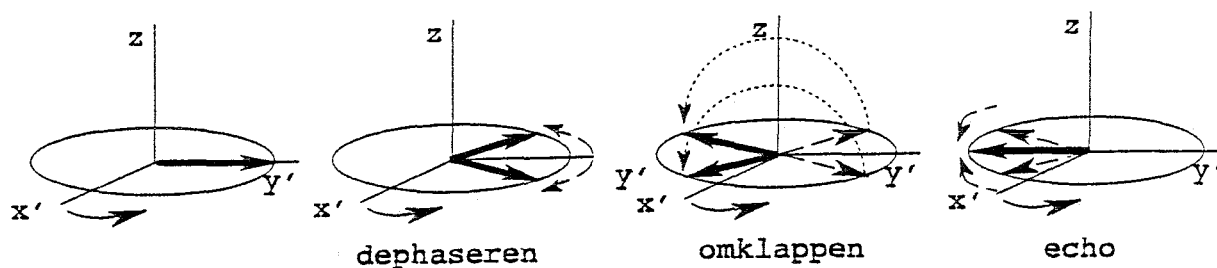


Figuur 2.9: Dephasing [12].

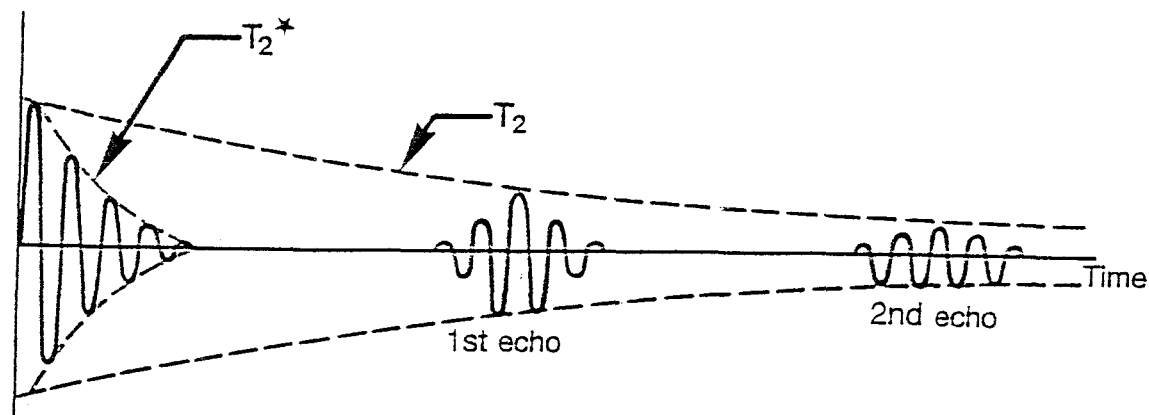
De T_2^* beschrijft de FID (zie fig. 2.11). Hoewel het afnemen van het FID signaal voornamelijk afhangt van dephasing hebben ook de andere twee beschreven mechanismen invloed. Hierdoor kan de T_2^* beschouwd worden als opgebouwd uit een aantal verschillende relaxatie tijden die betrekking hebben op verschillende relaxatie mechanismen. Hiervoor wordt verwezen naar literatuur [34].

2.7.2 Echo signaal

Doordat het magnetisch vectortjes snel dephaseren is er na een korte tijd geen resulterend signaal meer te meten. Voor de apparatuur is het echter moeilijk om het FID signaal te meten. De signaal meetapparatuur wordt gestoord door de magnetische veld gradiënten die snel worden aangelegd en weggehaald. De meest gangbare techniek om het signaal te meten is het meten van een echo in plaats van het FID. Een methode om een echo te produceren is het geven van een 180° puls op tijd τ na de 90° . Hierdoor worden de gedefaseerde magneetvectortjes omgeklapt om de x' -as (zie fig. 2.10). Na een periode $2 \times \tau$ ontstaat er een echo. Deze echo is goed te meten als de amplitude van het signaal niet te sterk is afgenomen door T_2 (zie fig. 2.11).



Figuur 2.10: Het ontstaan van een echo. Als de magneetvectortjes aan het dephaseren zijn worden ze door een 180° puls omgeklapt om de x' -as. Hierna ontstaat er een echo.



Figuur 2.11: Relaxatietijden T_2 en T_2^* [35]

Er zijn ook andere methoden om een echo te krijgen, bijvoorbeeld een gradiënt echo.

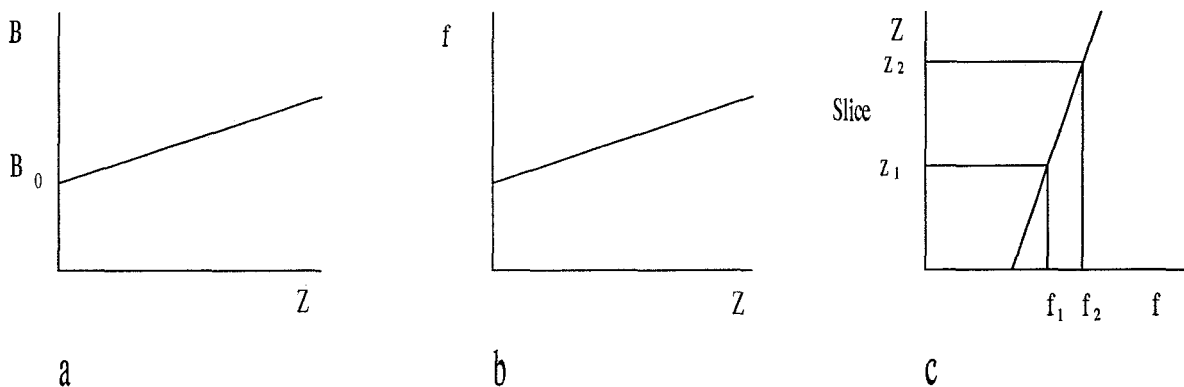
2.7.3 Ruimtelijke coderingsmethoden

Bij imaging worden de dichtheden van protonen als functie van de plaats bepaald. Uit het response signaal zal dus de oorsprong van het signaal bepaald moeten worden. Dit wordt met behulp van drie coderingsmethoden gedaan. De z -coördinaat wordt bepaald door de zogenaamde 'slice selectie'. Alleen één bepaalde slice in het lichaam wordt aangeslagen en kan dus voor een response signaal zorgen. In deze slice wordt verder de y -coördinaat bepaald door fase codering en de x -coördinaat wordt bepaald door frequentie codering. Door deze coderingen verschillen de frequentie en de fase van het signaal afhankelijk van de plaats van uitzending. Uit het totale, samengestelde response signaal van het lichaam kan hiermee de plaats van de individuele signaaltjes (response van de afzonderlijke spins) bepaald worden en dus ook de dichtheid van de spins als functie van de plaats.

Slice selectie

Door het aanleggen van een magnetisch veld gradiënt in de z -richting, kan een dunne plak (slice) uit het lichaam geselecteerd worden waarin de spins gaan precederen. Deze plak is een vlak loodrecht op de z -richting. Alleen in deze plak worden de spins aangeslagen. De gradiënt zorgt er namelijk voor dat het magnetische veld niet overal gelijk is (zie fig 2.12a). Hierdoor hebben de spins langs de z -as verschillende Larmorfrequenties.

$$f_L = \frac{\gamma B}{2\pi} \quad (2.13)$$



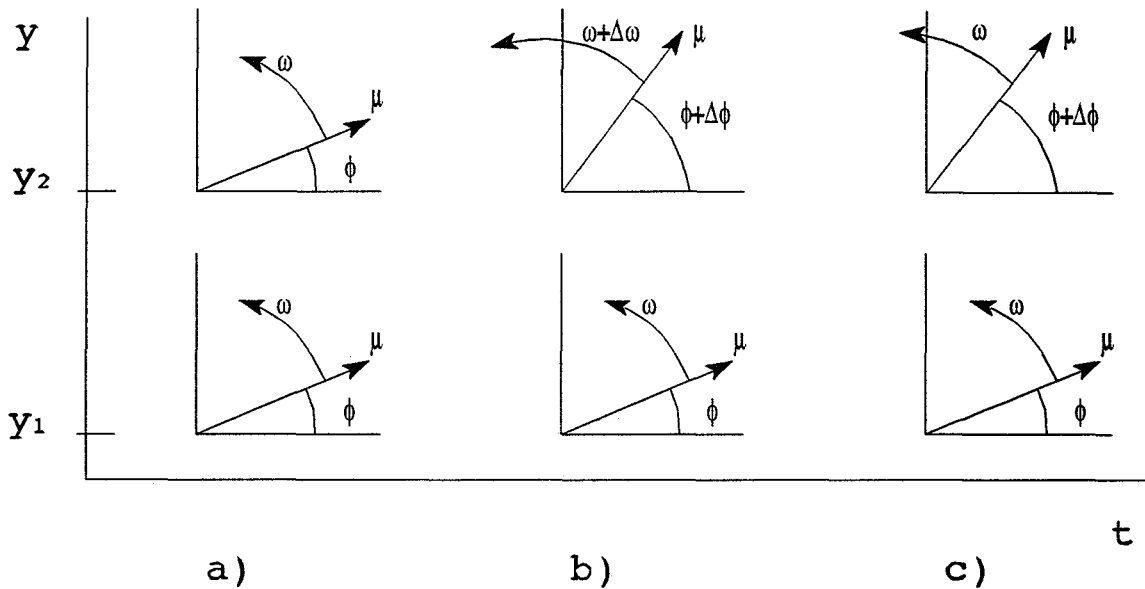
Figuur 2.12: Slice selectie d.m.v. een gradiënt in de z -richting. a) Een magnetische veld gradiënt zorgt ervoor dat het magnetische veld in de z -richting niet overal gelijk is. b) Doordat de magnetische veld sterkte een functie is van z is ook de Larmor frequentie een functie van z zie vgl 2.13 c) Een R.F.puls die is opgebouwd met frequenties tussen f_1 en f_2 zal alleen die spins aanslaan waarvan de Larmorfrequentie ligt tussen f_1 en f_2 . Dit is het geval voor de spins die liggen tussen z_1 en z_2 , het selectie vlak.

Bij het uitzenden van een R.F.puls met een bepaalde bandbreedte zullen alleen bepaalde spins worden aangeslagen die een Larmorfrequentie hebben in de bandbreedte van de R.F.puls. Dit betekent dat alleen de spins in een bepaalde laag liggen, het selectie vlak, worden aangeslagen, zie fig. 2.12c.

Fase codering

Als eenmaal de slice met aangeslagen spins is gecreëerd, wordt er een magnetisch veld gradiënt in de y -richting, G_y aangelegd. (B_z als een functie van y .) Deze gradiënt wordt een bepaalde tijd vastgehouden en daarna weer weggehaald. Afhankelijk van de y heerst er op bepaalde plaatsen een hogere magnetische veld sterkte.

$$B_z(y) = B_0 + yG_y \quad (2.14)$$



Figuur 2.13: Fase codering. a) 2 spins draaien in een homogeen magnetisch veld rond met hoeksnelheid ω . Beide hebben een fasehoek ϕ . b) Doordat gedurende een kleine tijd, Δt , een gradiënt in de y -richting staat, draaien de spins met verschillende hoeksnelheden ω en $\omega + \Delta\omega$. Hierdoor raken de spins uit fase. c) Nadat de y -gradiënt is weggehaald draaien de spins weer even snel rond. De spins blijven met een constant verschil, $\Delta\phi$, uit fase lopen.

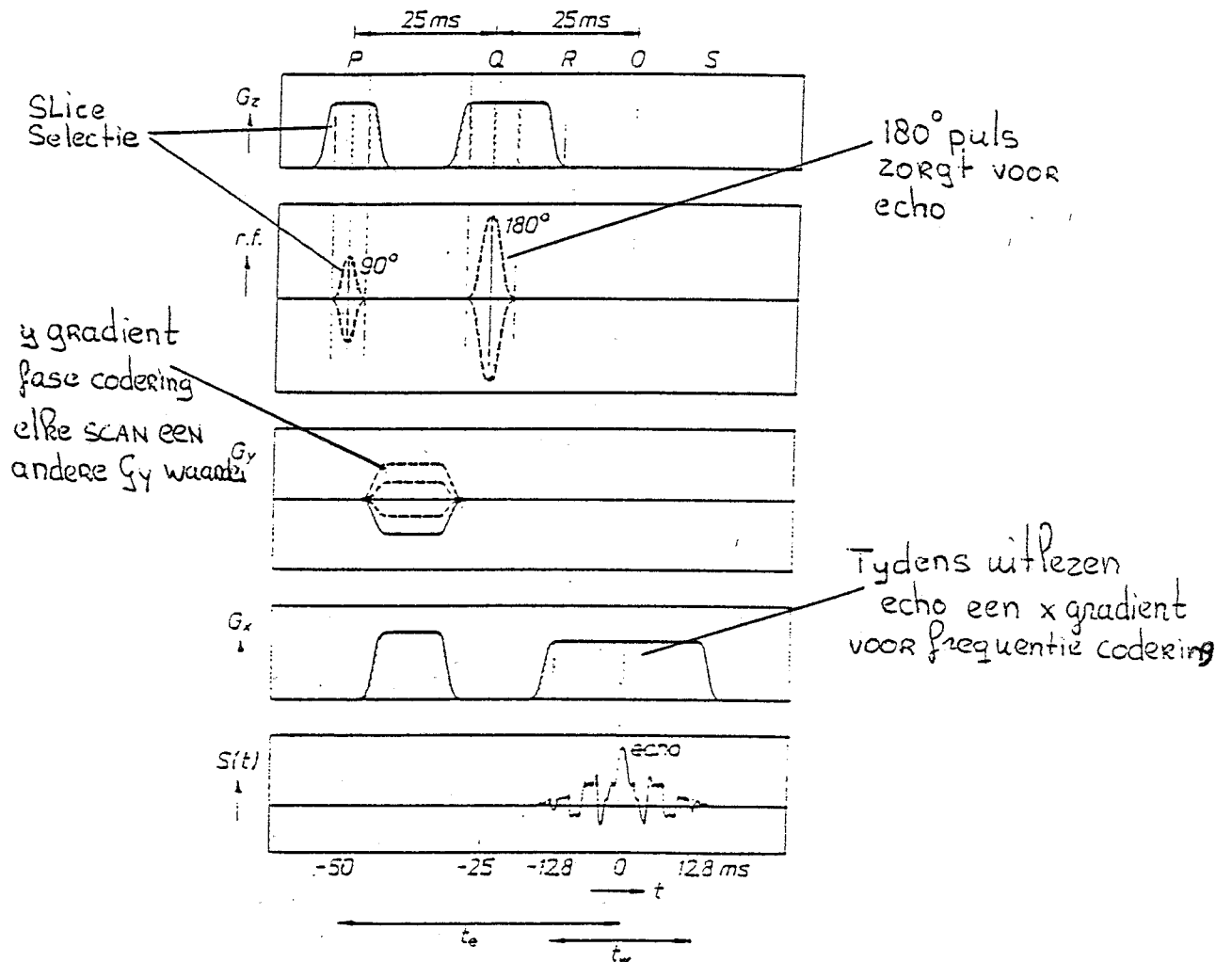
Op die plaatsen draaien gedurende een kleine tijd de spins harder. Hierdoor gaan de spins uit fase lopen. De faseverschuiving is afhankelijk van de tijdsduur van de opgelegde gradiënt, de sterkte van de gradiënt en de y -coördinaat. Uit een aantal echosignalen gekregen door verschillende keren met een andere y -gradiënt sterkte te scannen kan de y -coördinaat van de oorsprong van het uitgezonden signaal bepaald worden.

Frequentie codering Tijdens het uitlezen van het signaal (echo) wordt er een x -gradiënt aangelegd. (B_z als een functie van x .) Hierdoor varieert de frequentie van het echosignaal als functie van de x -coördinaat. Via Fourier transformatie kan de x -coördinaat bepaald worden.

In de tijd zien de puls en gradiënt reeksen er als volgt uit zie fig. 2.14:

- Een z -gradiënt wordt aangelegd om de slice te selecteren.
- Een 90° puls slaat de spins in de slice aan.
- Slice is aangeslagen en de z -gradiënt wordt weggehaald.
- Een y -gradiënt wordt aangelegd en voor een bepaalde tijd vastgehouden om er voor te zorgen dat er een faseverschuiving optreedt als functie van y .
- De z -gradiënt wordt weer aangelegd om de slice te selecteren en een 180° puls zorgt voor de rephasing.
- Een x -gradiënt wordt aangelegd om verschillen in frequentie van het echosignaal te krijgen afhankelijk van de x -coördinaat.

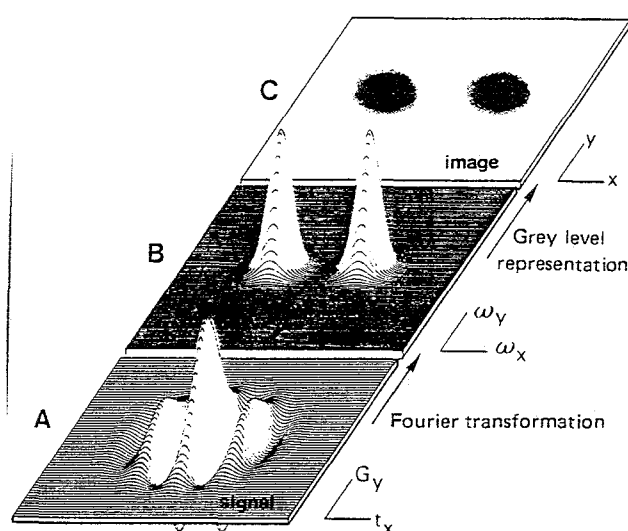
Deze reeks wordt een aantal keer herhaald, waarbij telkens de grootte van de y -gradiënt wordt veranderd.



Figuur 2.14: Gradiënten-, R.F.puls- en echosignaal-reeksen. [12]

2.8 Van signaal naar afbeelding

Tot nu toe hebben we ons bezig gehouden met het ontstaan van het echosignaal. Het uiteindelijke doel het is krijgen van een afbeelding waarbij de verschillende grijswaarden verschillende weefsels voorstellen. De meest gebruikte methode voor het omzetten van echosignalen naar een afbeelding is Fourier imaging (of Spin-warp imaging). Hierbij worden de signalen opgeslagen in een matrix, zie fig. 2.15 A. Elke lijn in de t_x richting stelt een echosignaal voor. In de G_y -richting staan de echosignalen voor de verschillende G_y gradiënten, die zorgen voor de fasecodering.



Figuur 2.15: Van echosignaal naar afbeelding. A) De signaalmatrix, B) 2-D Fourier transformatie van de signaalmatrix. c) Vertaling naar grijswaarden. [31]

Het echosignaal wordt echter niet als een continu signaal verwerkt. Het wordt gesampled. Dit houdt in dat de lijnen zoals weergegeven in fig. 2.15 in feite verzamelingen punten zijn. Fig. 2.15 is een 2-D matrix.

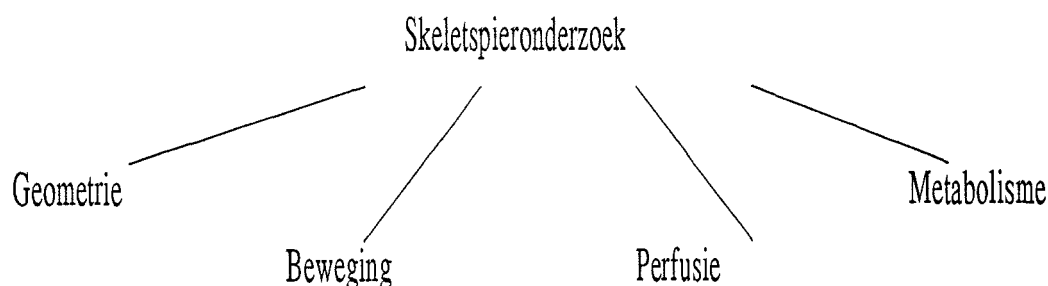
Een echosignaal is een sommatie van kleine signaaltjes van de spins met verschillende frequenties. Deze frequenties zijn afhankelijk van de x -coördinaten van de spins.

Bekijken we een nu een kolom van punten (in de G_y -richting) in de signaalmatrix. Door de faseverschuivingen zijn de echosignalen niet gelijk. De frequentie in een kolom hangt af van de y -coördinaten van de spins. Door een 2-D Fourier transformatie op de signaalmatrix uit te voeren krijgen we in de ω_x -richting de frequenties, zie fig.2.15B . Deze frequenties zijn evenredig met de plaats van de spins. In de ω_y -richting staan de frequenties van de kolommen. Deze zijn evenredig met de y -coördinaat van de spins.

Om een grijswaarden afbeelding te krijgen worden de intensiteiten in het ω_x , ω_y vlak vertaald naar grijswaarden.

3 Toepassingen van NMR bij spieronderzoek

Spiereen zijn zachte weefsels die onder invloed van elektrische prikkels kunnen samentrekken. Om deze complexe dynamische systemen beter te begrijpen wordt er onderzoek gedaan naar zowel mechanische als naar energetische mechanismen in de spieren. In de volgende paragrafen worden skeletspieronderzoeken bekeken waarbij NMR een onderzoeksmethode is. Er is een indeling in vier groepen gemaakt. Per groep zijn de onderzoeksmethoden vrijwel hetzelfde, maar de onderzoeksmethoden tussen de groepen zijn sterk verschillend. Daarbij moet worden opgemerkt dat het niet de bedoeling is om al het onderzoek in de vier groepen te (kunnen) plaatsen.



Figuur 3.1: Skeletspieronderzoek waarbij NMR gebruikt wordt, kan worden verdeeld in vier groepen: geometrie, beweging, metabolisme en perfusie.

In het onderzoek naar de geometrie en de structuur in een spier wordt MR Imaging toegepast. Omdat de globale geometrie vele orden groter is dan de structuur elementen (spiervezels, bloedvaten, etc) in de spier kan het een probleem zijn om zowel de globale geometrie als de structuur in de globale geometrie tegelijk te meten en in één beeld weer te geven (paragraaf 3.1). Bij het afbeelden van de verschillende geometrieën (bijvoorbeeld een spier en de omliggende structuur zoals botten, vet en huid) is het van belang om de apparatuur zo in te stellen dat er (indien mogelijk) contrast tussen de verschillende geometrieën ontstaat.

In onderzoek naar de beweging en deformatie van spieren wordt een kunstmatig grid gebruikt om de beweging vast te leggen (paragraaf 3.2). Deze methode heet tagging. Een voorwaarde voor tagging is dat de beschouwde beweging cyclisch wordt uitgevoerd, zoals bij een hartspier.

Bij onderzoek naar het energetische mechanisme achter het samentrekken van de spier wordt gekeken naar het metabole proces. Hiervoor wordt veelal MR Spectroscopie gebruikt (paragraaf 3.3). Voordelen boven andere meetmethoden die de concentraties kunnen meten is dat MRS *in vivo* de verhoudingen tussen de concentraties van stoffen kan bepalen.

Zowel bij het energetisch als bij het mechanische mechanismen speelt de vloeistofhuishouding in de spier een grote rol. Bloed voert energie in de vorm van voedsel aan en voert afvalstoffen af. Tijdens het samenstrekken van de spier zal de druk in de bloedvaten verhoogd worden terwijl tijdens het ontspannen de druk minder wordt. Bij onderzoek naar de doorbloeding of de perfusie van de spier moet de hoeveelheid water in de diverse compartimenten (bloedvat, spiercellen, extracellulaire ruimtes etc.) in de spier bepaald worden (paragraaf 3.4). Dit gebeurt door middel van het meten van de relaxatie tijden.

3.1 Geometrie en structuur

Bij het bepalen van de geometrie van de spier moet een onderscheid worden gemaakt tussen het bepalen van de globale geometrie en de lokale geometrie of structuur van de spier. Bij dit bepalen van de geometrie spelen dezelfde problemen als bij het maken van contrast tussen twee verschillende weefsels (zie Appendix B). Er zijn veel contrast bepalende factoren zoals de gekozen pulsherhalingsstijden, echotijden, en pulsreeksen zie paragraaf 6.3 N.m.r. imaging: general considerations, uit: [34] toegevoegd in Appendix B.

3.1.1 Detaillering

Naast de aanwezigheid van contrast bepaalt ook de grootte van het object of het terug te vinden is in het beeld. Het MRI beeld is opgebouwd uit een aantal lijnen dat meestal gelijk is aan het aantal keren scannen met verschillende fase coderingen (zie paragraaf 2.7.3). Er zijn een aantal trucs om het aantal keer scannen met een factor ± 2 terug te brengen [36]. Deze hebben te maken met het manipuleren van het k-vlak (niet behandeld). Het aantal lijnen in een MRI beeld moet niet verward worden met het aantal lijnen van een (computer) beeldscherm! De plaatsresolutie van een MRI beeld is relatief ten op zichte van het FOV. Veelal worden 256 of 512 lijnen gebruikt om het totale beeld (FOV) weer te geven. In tabel 3.1 staan een aantal relatieve resoluties omschreven naar absolute spatiële resoluties. Hierbij is ervan uitgegaan dat het beeld gemaakt door het MRI apparaat perfect is; geen bewegingsartefacten, geen vervormingen door inhomogeniteiten van het magneetveld etc.

Tabel 3.1: Absolute plaatsresolutie van een MRI beeld in y -richting, als de plaatsresolutie in y -richting afhankelijk is de grootte van het FOV in de y -richting en het aantal lijnen waarmee het beeld is opgebouwd. Verondersteld is dat het MRI beeld verder perfect is.

aantal lijnen	grootte van FOV in y -richting		
	1 cm	2 cm	5 cm
256	40 μm	80 μm	200 μm
512	20 μm	40 μm	100 μm
1024	10 μm	20 μm	50 μm

Bij kleine FOVs is het mogelijk dat er te weinig signaal uit de deelvolumes komt. Te weinig wil zeggen dat het signaal niet meer boven het ruis signaal uitkomt. Hierdoor is het nodig om meerdere malen per fase codering te scannen en te middelen om de ruis weg te middelen. Per MRI beeld is het dus nodig om vele malen te een pulsreeks uit te voeren:

$$\text{Aantal pulsreeksen} = \text{Aantal lijnen} \times \text{Aantal middelingen} \quad (3.1)$$

3.1.2 Bepaling globale geometrie van de spier

Met het bepalen van de globale geometrie wordt hier verstaan het maken van onderscheid tussen de spier en de rest van het lichaam. Bij spieren is het bepalen van de globale geometrie goed te doen. In Appendix C is een hoofdstuk over spierziekten opgenomen. Hierin staan afbeeldingen van spieren gemaakt met MRI. In de afbeeldingen is de globale geometrie van de spier goed te zien. Afhankelijk van de omgeving van de spier is er goed contrast mogelijk.

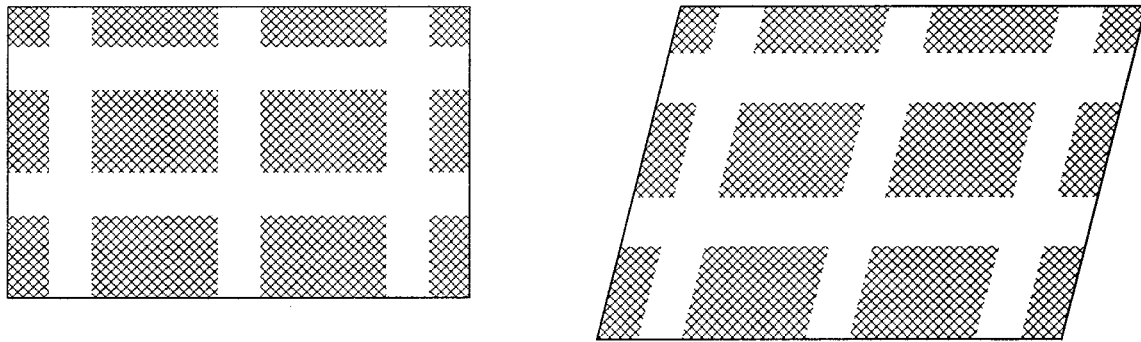
3.1.3 Bepaling structuur in een spier

De structuur in een spier is moeilijker te bepalen. Op de eerste plaats moet worden afgevraagd wat structuur is? Zo kan men denken aan spiervezels, bloedvaten, haarvaten, kapsels rond groepen spiervezels, intra- en extracellulaire ruimtes, ect. In de afbeeldingen in Appendix C (Fig 10.1, 10.3, 10.19) is iets van structuur te zien (door het copieren van de plaatjes is dit vrijwel niet meer te zien). Bij de plaatjes moet worden afgevraagd wat deze structuur voorstelt. Een radioloog zou dit beter kunnen interpreteren. In de plaatjes zijn waarschijnlijk groepen van spiervezels te zien. De individuele spiervezels zijn zeer waarschijnlijk te klein om gedetecteerd te worden in een FOV dat de hele spier omvat. Als het FOV wordt verkleind kunnen de spiervezels misschien wel bepaald worden. Dit is een kwestie van uitproberen. Zoals uit de figuren in Appendix C blijkt zal een gemeenschappelijk effect van de spiervezels wel weer te geven zijn.

3.2 Deformatie bepaling, Tagging

De beweging en de contractiele eigenschappen van de spier bevatten informatie over het al dan niet goed functioneren van de spier. Ook in onderzoek naar het gedrag gezonde spieren is men geïnteresseerd in de beweging van een spier in vivo.

Een bekende techniek om beweging van een complex medium te meten is het aanbrengen van landmarks. Met behulp van het meten van de verplaatsingen (3-D) van de landmarks kan de beweging van het gehele medium bepaald worden. Als er niet genoeg natuurlijke markers (zoals aanhechting pees-spier) in een object aanwezig zijn, of als deze niet goed herkend kunnen worden, kunnen er niet-natuurlijke markers aangebracht worden (bijvoorbeeld kleine kogeltjes die operatief worden ingebracht). Het aanbrengen van markers voor een in vivo experiment is vaak niet gewenst. Met behulp van MRI is er een techniek die kunstmatige landmarks op een spier aanbrengt. Deze methode heet tagging. Bij tagging wordt een kunstmatig grid over de spier aangelegd. Als de spier van vorm verandert zal dit leiden tot een deformatie van het grid fig. 3.2.



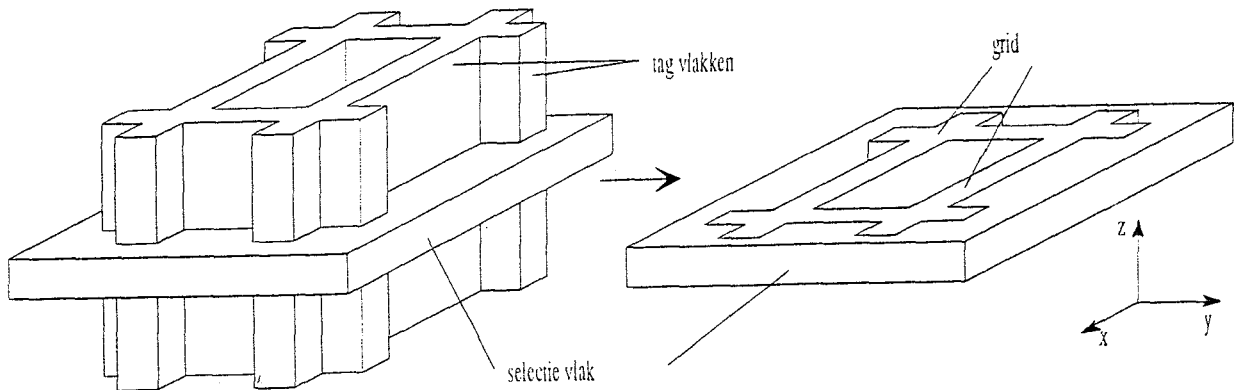
Figuur 3.2: *Het deformeren van een tag-grid.*

Uit het gedeformeerde grid kan de deformatie van de spier (lokaal en globaal) gekwantificeerd worden.

3.2.1 Het maken van het tag grid

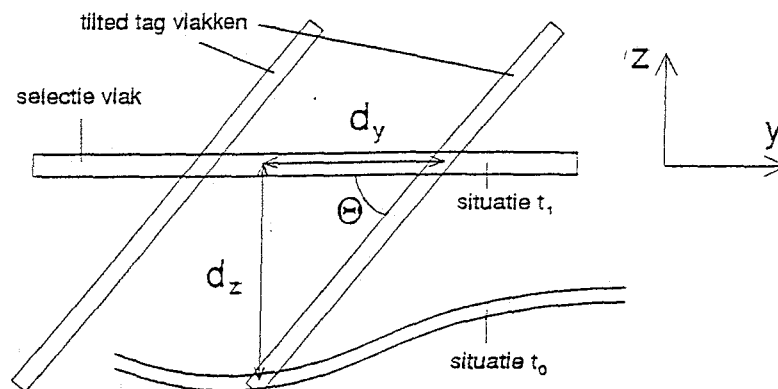
Net zoals bij een normale MRI scan wordt er bij Tagging een selectievlak gemaakt, zie fig. 3.3. In het selectievlak wordt een grid aangebracht van lijnen met een lagere intensiteit.

De lagere intensiteit van de grid lijnen ontstaan door de lijnen voor te verzadigen, voordat het selectievlak wordt aangeslagen. Dit voor verzadigen gebeurt met behulp van zogenaamde binomiale tagging pulsen. Ten gevolge van de binomiale tagging pulsen worden de gebieden die loodrecht op het selectievlak liggen van te voren aangeslagen (tag vlakken) zie fig. 3.3. Door de binomiale tagging vlakken ontstaat er op het selectievlak een grid van voorverzadigde lijnen. Deze methode heet SPATial Modulation of Magnetization (SPAMM) en is voor het eerst geïntroduceerd in 1989 door Axel en Dougherty. Een nadeel van de beschreven meetmethode is dat alleen 2-D deformatie informatie in het gedeformeerde grid zit opgeslagen. Deformatie in de z- richting kan hiermee niet worden bepaald. In principe kunnen er ook tag vlakken in de geselecteerde vlak gelegd worden waardoor een 3-D grid ontstaat. Hierdoor zou het mogelijk zijn om deformatie in 3-D te kwantificeren. Een probleem is dat er ook een extra



Figuur 3.3: Tag vlakken en het selectievlak. Bij het gebruik van tag vlakken ontstaat er een grid van voorverzadigde lijnen op het selectievlak.

fase-codering in de z -richting moet worden toegepast om de z coördinaat van de oorsprong van de signalen te kunnen bepalen. Dit kost veel tijd en wordt daarom niet toegepast. Er zijn echter andere methoden om 3-D de beweging vast te leggen. Een voorbeeld is het toepassen van meerdere selectievlakken (multisection imaging). Hierbij is er geen toename van image tijd, alleen de resolutie in de z -richting blijkt onvoldoende om verplaatsingen in z -richting te meten [22]. Een andere manier om iets te zeggen over de beweging in de z -richting is de zogenaamde tilted tag vlakken methode. Bij het maken van het grid op het selectievlak worden ook twee sets van parallelle tag vlakken gebruikt. Hierbij staat een set parallelle tag vlakken loodrecht op het selectievlak, terwijl de tweede set niet loodrecht op het selectievlak staat, maar een hoek, Θ , maakt met het selectievlak.



Figuur 3.4: Tilted tag vlakken.

Doordat de tag vlakken eerder worden aangebracht dan de image wordt gegenereerd, kan een bepaald punt $(x_0y_0z_0)$, op het moment van tagvlak generatie, zich verplaatsen naar het punt $(x_1y_1z_1)$ ten tijden van image generatie. Als er alleen sprake is van een verplaatsing van het object in z -richting zal het grid gedeformeerd worden. In fig. 3.4 is te zien dat er

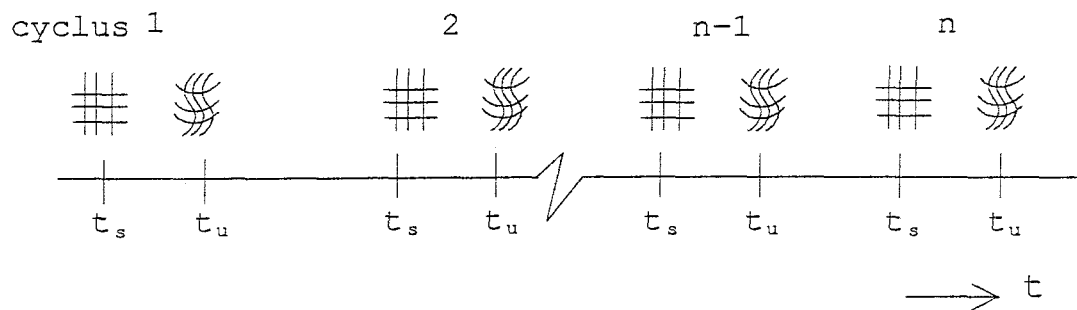
een verplaatsing van een gridpunt is in de y -richting. De grootte van de verplaatsing van het gridpunt is gelijk aan:

$$d_z = d_y \tan(\Theta) \quad (3.2)$$

waarbij d_y de verplaatsing van het gridpunt is in y -richting, d_z de verplaatsing van het punt in z -richting, en Θ de hoek van de tilted tag vlakken [22]. Hoe deze methode kan worden toegepast als er ook beweging is in de y -richting is niet bekend.

3.2.2 Eisen aan de deformatie

Een afbeelding van het grid wordt gemaakt op dezelfde wijze als een normale afbeelding met MRI. Het beeld wordt lijn voor lijn opgebouwd. Dit houdt in dat het grid 128, 256, 516 of 1024 keer aangelegd moet worden, afhankelijk van de gewenste relatieve resolutie van het beeld (de resolutie van de deformatiemeting hangt hier mee samen maar is niet hetzelfde). Dit houdt in dat ook de tag vlakken even veel keer aangelegd moeten worden fig 3.5.



Figuur 3.5: Cyclisch wordt de deformatie gemeten. Nagelang de gewenste nauwkeurigheid van het beeld wordt de cyclus n keer herhaald. Bij het herhalen moet op t_s het lichaam op dezelfde plaats zijn en de resulterende deformatie tussen t_s en t_u moet telkens hetzelfde zijn.

Bij een 'normale' MRI scan wordt verondersteld dat een lichaam stil ligt. Er treden namelijk bewegingsartefacten op bij bewegingen van het lichaam tijdens het scannen. Een bekend probleem is de beweging van darmen. Bij tagging wordt juist de beweging van een lichaam weergegeven. Het gedeformeerde grid geeft alleen informatie over de verandering van het lichaam tussen t_s , het moment van aanslaan van het selectievlak, en t_u , het moment van het meten van het signaal, zie fig 3.5. Om een afbeelding van het grid te krijgen moet de pulsreeks een groot aantal keren worden herhaald. Dit houdt in dat ook de beweging nauwkeurig herhaald moet worden. Telkens moet op het tijdstip waarop het selectievlak wordt aangeslagen de spier op dezelfde plaats zijn. Terwijl de deformatie tussen het aanslaan van het tagvlak en het meten van het gedeformeerde grid hetzelfde moet zijn. Bij het hart is dit niet zo'n groot probleem. Cyclisch komt het hart terug in vrijwel dezelfde positie en verder deformeert het hart in elke cyclus vrijwel op dezelfde manier. Het ECG kan dienen als een soort trigger om de tagvlakken en het selectievlak aan te slaan. Een skeletspier beweegt

niet cyclisch. Bij het gebruik van tagging bij skeletspieren moet er een manier gevonden worden om de beweging van de spier cyclische te herhalen waarbij ook het tijdstip waarop de tagvlakken en het selectievlak moet worden aangeslagen nauwkeurig kan worden bepaald. Een manier is het gebruiken van elektrische stimulerende prikkels om de spier te activeren. Goed definieerbare prikkels zijn prikkels die een tetanische contractie tot gevolg hebben. Een probleem bij het gebruiken van 'tetanische prikkels' is het vermoeid raken van de spier. Hierdoor zal de deformatie niet constant zijn.

3.3 Metabolisme

Als de spier samentrekt ver/gebruikt hij energie. De spier kan veel of weinig belast worden en dit zal een uitwerking hebben op de energiehuishouding van de spier. Deze energie komt via het voedsel het lichaam binnen en wordt daarna op een complexe wijze getransporteerd naar de spier en kan vervolgens gebruikt of opgeslagen worden [30].

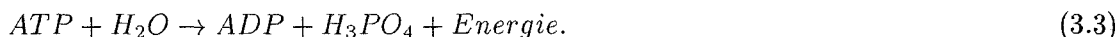
Bij het onderzoek naar metabolisme worden met behulp van Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) de concentraties van stoffen die een rol spelen in de energievoorziening van de spier gemeten. Voornamelijk wordt er gekeken naar de concentraties van de fosfaatverbindingen *PCr* (fosforcreatine), P_i (anorganische fosfaat H_3PO_4), *ATP* (adenosinetrifosfaat), en *ADP* (adenosinedifosfaat). De hoeveelheden van deze stoffen worden onderzocht als functie van de geleverde spierarbeid. Verder wordt gekeken wat de invloeden zijn van training en vermoeiing van de spier op het energetisch mechanisme.

In paragraaf 2.6 is de theorie van spectroscopie uitgelegd. Omdat bij onderzoek naar metabolisme ^{31}P MRS gebruikt wordt, wordt vooral de chemical shift eigenschap gebruikt wordt en niet de spin-spin koppeling eigenschap. In dit hoofdstuk zal worden ingegaan op de energievoorziening van de spier en recent spieronderzoek waarbij spectroscopie een rol speelt.

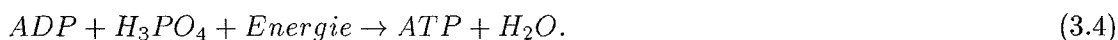
3.3.1 Energievoorziening in de spier

Onderzoek naar metabolisme richt zich vooral op het onderzoek naar de complexe wijze van het aanspreken van de energie bij verschillende soorten spiervezels zoals slow en fast twitch spiervezels.

Spieren kunnen samentrekken door energie die vrijkomt uit de reactie van *ATP* en water:



In zeer korte tijd wordt er in de spier veel energie verbruikt, meer dan er in de totale hoeveelheid *ATP* zit opgeslagen. Er zal dus nieuwe *ATP* moeten worden aangemaakt. Dit wordt door een stofwisselingsproces bereikt. Door middel van verbranding van glucose komt er energie vrij die weer omgezet kan worden in *ATP* (zeer vereenvoudigd weergegeven):

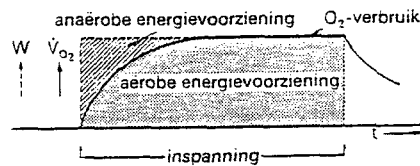


De stofwisselingsactiviteit binnen een spier moet groot zijn en snel kunnen veranderen om snel nieuwe *ATP* te maken. Het duurt echter een tijdje voordat de verbranding van glucose op gang komt. Om de hoeveelheid *ATP* in die tijd niet te snel te laten afnemen beschikt de spier over een tweede energierijke fosfaatverbinding, het fosforcreatine of creatinefosfaat *PCr*. Dit *PCr* kan een zogenaamd 'energievoorschot' leveren voor de resynthese van *ATP* (zeer vereenvoudigd worden weergegeven):



Als de spier energie blijft vragen zal de resynthese van *ATP* gebeuren met energie die vrijkomt uit de afbraak van glucose en vetzuren. Na spieractiviteit, of wanneer de omzetting van glucose goed op gang is, wordt de hoeveelheid creatinefosfaat in de spieren weer op oorspronkelijke waarde teruggebracht. Dit is ongeveer driemaal de hoeveelheid *ATP*.

In rust verschilt de hoeveelheid *ATP* per soort spiervezel. Grofweg kan er een indeling gemaakt worden in slow twitch en fast twitch spiervezels. De hoeveelheid *ATP* in fast twitch



Figuur 3.6: De verbranding van glucose komt langzaam op gang. In die tijd wordt de hoeveelheid *PCr* aangesproken.

blijkt ongeveer tweemaal zo groot te zijn als in slow twitch spiervezels [16]. Bij metingen van de verhoudingen fosfaten in een bilspier van een rat, blijkt dat de verhoudingen $PCr:(PCr+P_i)$ hoger zijn aan de oppervlakte van de bilspier dan in meer dieper gelegen gedeelten van de spier. Hieruit wordt geconcludeerd dat binnen een spier verschillende verhoudingen slow-twitch:fast twitch spiervezels bestaan afhankelijk van de plaats in de spier [6].

Het energetisch mechanisme kan worden bestudeerd met behulp van MRS spectra (fig. 2.6). Vaak worden deze spectra gemeten 1) als de spier in rust is, 2) tijdens contractie(s) van de spier of tijdens het dichtknijpen van bloedvaten naar de spier en 3) tijdens de herstelperiode van de spier. Hierbij komt de non-invasieve eigenschap van MR goed van pas; er kunnen meerdere metingen onder in-vivo condities uitgevoerd worden op één spier. Er zijn een aantal zaken die het energetisch mechanisme in de spier kunnen beïnvloeden. Onder andere wordt er onderzocht wat er gebeurt bij extreme belasting en bij 'vermoeïing' [4, 5].

Een ander gebied in het spieronderzoek is training [10, 14]. Vaak worden de hoeveelheden fosfaten gemeten voor, tijdens en na een oefening als functie van de training van een rat/mens. Natuurlijk wordt ook de inspanning gemeten. Algemene vragen zijn: Waarom zijn de prestaties van een getrainde spier anders dan de prestaties van een niet getrainde spier? Zijn er andere energetische mechanismen aan het werk? Worden bepaalde mechanismen geoptimaliseerd? Het blijkt dat in rust de verhouding $PCr:(PCr+P_i)$ in een spier hetzelfde is bij getrainde en ongetrainde ratten. Echter tijdens de oefeningen blijkt dat de verhouding groter is bij de getrainde dan bij de ongetrainde groep [10]. Verder herstellen getrainde ratten sneller dan ongetrainde. Toch is de hoeveelheid gebruikte zuurstof en *ATP* bij de twee groepen gelijk [7]. Tijdens de oefeningen zijn ook de zuurstofverzadiging van hemoglobine-myoglobine gemeten met near red spectroscopy [14]. Met een gecombineerde meting kunnen relaties gelegd worden tussen spier metabolisme en zuurstof verzadiging van hemoglobine-myoglobine waardoor het energetisch mechanisme verder onderzocht kan worden. De zuurstofverzadiging van hemoglobine/myoglobine kan ook gemeten worden met MRS. De paramagnetische werking van verzadigd hemoglobine/myoglobine is anders dan de paramagnetische werking van het niet verzadigde hemoglobine/myoglobine (gesprek met K. Nicolay zie Appendix A).

3.4 Doorbloeding en watergehalte in weefsels

Een spier heeft voedsel nodig en de spier moet zijn afvalstoffen afvoeren. Dit gebeurt door het bloed. De doorbloeding van de spier is daarom een belangrijke factor in de energiehuishouding. Er wordt verondersteld dat, bij een spier die veel energie gebruikt, de doorbloeding beter wordt. Dit komt doordat de vaten in de spier zich verwijden (dilatatatie). Ook dit fenomeen is waarschijnlijk afhankelijk van trainen. Deze herverdeling van lichaamsvloeistoffen is te meten met behulp van MRI. Hierbij wordt niet de stroming van het bloed direct gemeten maar de hoeveelheid bloed dat er in de spier aanwezig is. Een probleem is dat niet alleen het bloed H protonen bevat. Hierdoor zullen ook de H protonen in de extra vasculaire ruimtes een signaal produceren. Toch zijn er op verschillende manieren onderzoeken mogelijk naar de waterhuishouding in de spier.

Op de eerste plaats kan het volume van de spier gemeten worden [21]. Het blijkt dat de Cross Sectional Area (CSA), de grootte van de dwarsdoorsnede van de spier, afhankelijk is van de 'vermoeding' van de spieren [1] en de training van de spieren [20]. De CSA geeft informatie over de hoeveelheid bloed in de spier.

Op de tweede plaats is het mogelijk om de hoeveelheid water in een lichaam te kwantificeren [25]. In het algemeen zijn er drie parameters die de informatie in een afbeelding bepalen: de spin dichtheid, de relaxatie tijd T_1 en de relaxatietijd T_2 . De intensiteit van een MRI afbeelding hangt van deze parameters af. Er kan gebruik worden gemaakt van de volgende relaties:

$$S(t) = \rho' [1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}] \quad (3.6)$$

hierin is $S(t)$ het signaal, waarvan de sterkte afhangt van de gekozen repetitie tijd T_R (zie pulsreeksen Appendix B), ρ' de pseudo-proton dichtheid en de relaxatietijd T_1 . Het signaal $S(t)$ komt voort uit het gezamenlijke effect van de ronddraaiende spins in het xy -vlak. Vergelijking (3.6) corrigeert voor de T_1 relaxatie. Echter er is ook nog een T_2 relaxatie. Niet alle spins die draaien in het xy -vlak leveren een bijdrage aan het signaal. In vergelijking (3.7) wordt hiervoor gecorrigeerd. Door een aantal verschillende metingen uit te voeren, met verschillende repetitie tijden, kunnen de T_1 en de pseudo-proton dichtheid gefit worden. Daarna kan de actuele proton dichtheid bepaald worden via een correctie voor T_2 relaxatie:

$$\rho = \rho' e^{-\frac{T'}{T_2}} \quad (3.7)$$

waarbij T_2 bekend is via het uitvoeren van een Carr-Purcell reeks [34, 25] en T' een bekende decay tijd is die een functie is van T_2 . Via deze formules kan de proton dichtheid bepaald worden, en dus de dichtheid van het water in het weefsel. Met deze methode kan een relatie worden gelegd tussen de intensiteit van het signaal en de actuele protodichtheid. Uit de afbeelding kan gelezen worden hoeveel water er zich bevindt in afgebeelde weefsel.

Op de derde plaats is het mogelijk om het regionale bloed volume (RBV) te berekenen. Het RBV kan op twee manieren worden bepaald: absoluut en relatief. Absoluut kan het RBV bepaald worden door met behulp van een snelle imaging een 'bolus-transition' van een T_2 contrast middel te volgen. De signaal intensiteit zou een maat zijn voor de hoeveelheid bloed [26]. Een groot nadeel is dat de relatie tussen de concentratie van het contrast middel en de MRI signaal intensiteit bekend moet zijn. Het RBV kan relatief worden bepaald ten opzichte van de ander lichaamsvloeistoffen:

$$RBV = \frac{V_i}{V_i + V_e} \quad (3.8)$$

waarin V_i het intravasculaire volume is en V_e het extravasculaire volume. In Appendix A is het principe van een twee compartimenten model uitgelegd. Er wordt van uitgegaan dat de intra- en extravasculaire ruimte verschillende relaxatietijden hebben doordat er in het bloed een paramagnetische contrast middel wordt ingebracht waardoor de relaxatietijden van de protonen in het bloed kleiner worden. Door de relaxatietijd van een voxel te meten, waarin zowel de intra- als extravasculaire compartiment aanwezig is, kan de RVB bepaald worden:

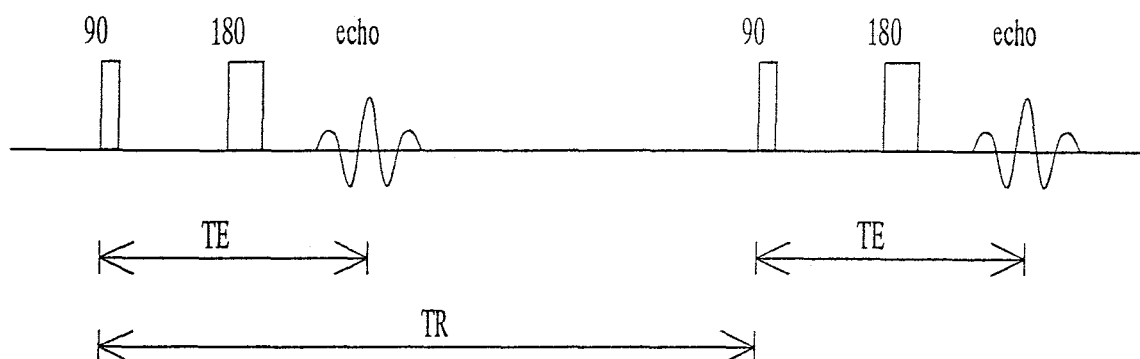
$$\frac{1}{T_1} = \frac{RBV}{T_{1i}} + \frac{1 - RBV}{T_{1e}} \quad (3.9)$$

Zie voor verder uitleg Appendix A en verder [26].

Een ander fenomeen is de T_2 relaxatie afhankelijkheid van de gedane arbeid door de spieren. Het blijkt dat hoe meer de spier belast geweest is hoe groter de T_2 relaxatietijd is, gemeten direct na de spierbelasting [1]. Bij twee MRI afbeeldingen, genomen voor en na een spieroefening, blijkt dat er een verschil in contrast is ontstaan. Dit wordt contrast shift genoemd en wordt veroorzaakt door een verandering in relaxatietijd T_2 . Een conclusie die in [1] wordt getrokken is dat metabolisme niet de oorzaak is van deze contrast shifts. (Hier zal verder niet op ingegaan worden omdat het experiment te gedetailleerd moet worden besproken.) Bekend is dat de T_2 relaxatie van water in weefsel afhangt van binding van het water door bepaalde moleculen, zoals eiwitten, proteoglycanen, etc. Binnen en buiten de cel zijn de concentraties van deze stoffen verschillend [23].

3.5 Diffusie gewogen afbeeldingen

Bij 'algemene' Magnetic Resonance Imaging technieken is het contrast tussen verschillende weefsels afhankelijk van de dichtheid van de H protonen, de relaxatietijden T_1 en T_2 , en de instelling van de apparatuur (met name TR , de puls-repetitietijd, en TE de tijd tussen de 90° en de echo) zie fig. 3.7.



Figuur 3.7: TR pulsrepetitietijd en TE de echartijd.

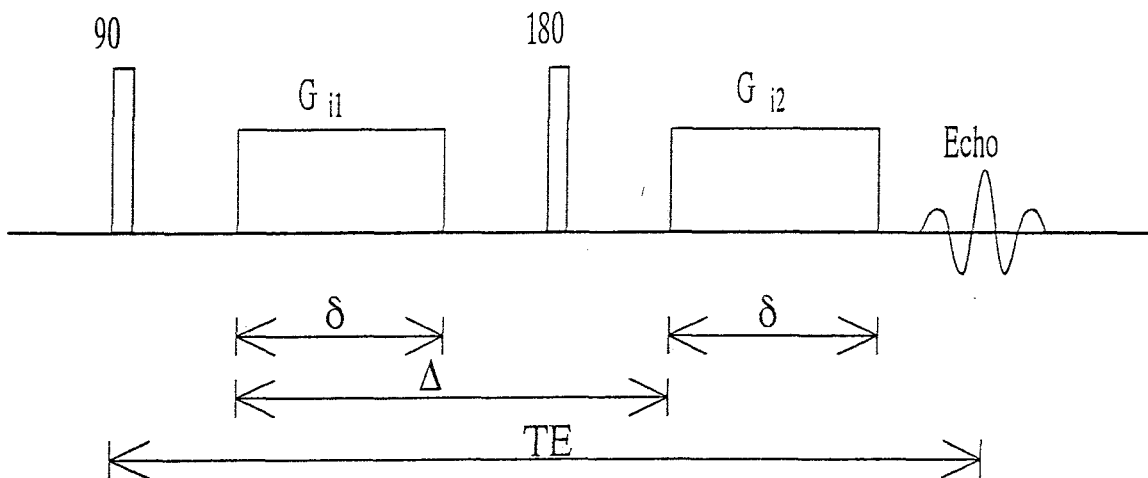
De resolutie van de afbeelding is afhankelijk het aantal lijnen waaruit de afbeelding is opgebouwd. Al vanaf 1965 bestaat er een techniek om 'diffusie' (kleine bewegingen in de orde van microns) van H protonen te gebruiken als contrastmiddel. Deze techniek wordt Diffusion Weighted Imaging (DWI) genoemd. De techniek meet niet de afzonderlijke, zeer kleine bewegingen van de H protonen maar de een soort gemiddelde, absolute bewegelijkheid van spins in een voxel (deze wordt de zelf-diffusiecoëfficiënt genoemd). Het blijkt dat de bewegelijkheid van H protonen in een vloeistof afhangen van het soort vloeistof en de toestand van de vloeistof (bijv. de temperatuur). Stejskal beschreef in 1965 [27] een aantal toepassingen voor deze techniek. Daarbij dacht hij in eerste instantie aan allerlei mogelijkheden waarin de diffusie over kleine afstanden moeilijk te meten zijn door andere technieken en aan verschillende toepassingen waarbij anisotropie een rol speelt. In een aantal systemen wordt de diffusie in een bepaalde richting onderdrukt door een moeilijk of ondoordringbare wand. Een voorbeeld is hout. Hier blijkt de diffusiecoëfficiënt in de richting parallel aan de houtvezels groter te zijn dan de coördinaat loodrecht op de houtvezels. Met behulp van DWI zou de houtvezelrichting bepaald kunnen worden. Hieronder zal de techniek in het kort worden uitgelegd. Voor de volledige theorie wordt verwezen naar de literatuur [27, 28, 18, 11].

3.5.1 Theorie van de Diffusion Weighted Imaging

In deze paragraaf zal eerst de toegepaste techniek beschreven worden in termen van de gebruikte pulsreeks en gradiënten. Daarna zal blijken dat het bewegen van H protonen tot vermindering van het echosignaal leidt. Verder zal er een onderverdeling gemaakt worden in homogeen, laminair stromen en het diffuus (vrijwel in willekeurige richting) bewegen van de H protonen.

In een normale 90° - 180° -echo pulsreeks worden twee sterke magnetisch gradiënten (G_{i1} en G_{i2}) in de i -richting aangelegd zie fig. 3.8. Eisen die aan de gradiëntpulsen worden gesteld zijn:

- de amplitude van de gradiënten zijn even groot en hebben hetzelfde teken,
- de gradiëntpulsen zijn even lang (δ),
- de gradiënten hebben de zelfde richting (i).



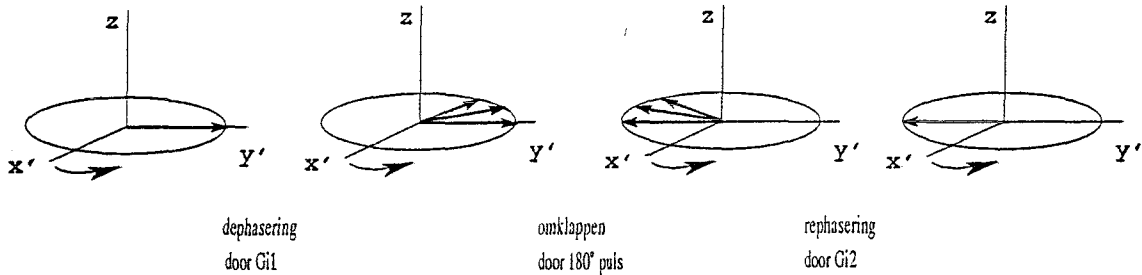
Figuur 3.8: De pulsreeks en gradiënten voor de DWI techniek.

Tengevolge van deze puls-gradiëntreeks treden er twee de-rephaseringsprocessen op. Het eerste de-rephaseringsproces is een ongewenst proces dat voortkomt uit het dephaseren van de spins door inhomogeniteiten van het magneetveld zoals beschreven in paragraaf 2.7.2. Via de 180° puls worden de gedephaseerde spins gerephaseerd. Het tweede de-rephaseringsproces wordt bewust gecreëerd en wordt veroorzaakt door de twee gradiënten. De grootte van de dephasing van een spin is afhankelijk van i_1 , de coördinaat in de i richting van de spin bij het aanleggen van G_{i1} op tijdstip t_1 . De grootte van de rephasing van een spin is afhankelijk van de i_2 , de i -coördinaat i_2 van de spins bij het aanleggen van G_{i2} op tijdstip t_2 . Door de eerste gradiënt (G_{i1}) krijgen de spins een faseverschuiving van $\phi(i_1)$. Nadat de spins zijn omgeklapt om de x' -as door de 180° puls, worden de spins gerefaseerd door de tweede gradiënt (G_{i2}) met faseverschuiving $-\phi(i_2)$ zie fig. 3.9.

De faseverschuiving die overblijft is gelijk aan:

$$\Phi(i_1 - i_2) = \phi(i_1) - \phi(i_2) \quad (3.10)$$

Omdat $\phi(i)$ een lineaire functie is, is $\Phi(i_1, i_2)$ een lineaire functie met $\Phi(0) = 0$. Uit vergelijking 3.10 blijkt dat de faseverschuiving van een spin tijdens de echo afhangt van de verplaatsing ($i_1 - i_2$) tussen t_1 en t_2 . Als een spin zich netto niet verplaatst heeft $i_1 - i_2 = 0$ zal het geen faseverschuiving hebben en een bijdrage leveren aan de echo. Zoals gezegd is het signaal opgebouwd uit een sommatie van kleine signalen van de spins. Indien spins wel een



Figuur 3.9: Het tweede de-rephaseringsproces. Hier wordt er van uit gegaan dat de fasen slechts in één richting verschuiven.

faseverschuiving hebben zullen het verwachte signaal verzwakken met: uit [18]:

$$S(TR, TE, G_i) = S(\infty, 0, 0) e^{-\frac{TE}{T_2}} \times \left[1 - 2e^{-\frac{TR-TE}{T_1}} + e^{-\frac{TR}{T_1}} \right] \times e^{-\gamma^2 \delta^2 G_i^2 (\Delta - \frac{\delta}{3}) D_i} \quad (3.11)$$

met $S(TR = \infty, TE = 0, G_i = 0)$ de maximale signaal intensiteit indien er geen verzwakking optreedt tengevolge relaxatie en diffusie. De eerste twee exponentiële termen aan de rechterkant in vgl. (3.11) geven de verzwakking van het signaal tengevolge van de T_1 en T_2 relaxatieprocessen. De laatste exponentiële term aan de rechterkant geeft de verzwakking van het signaal door het diffusieproces. Hierin zijn D_i de diffusiecoëfficiënt, δ de lengte van de gradiëntpuls, $[\delta] = s$, Δ de tijdsduur tussen t_1 en t_2 , $[\Delta] = s$, en γ de gyromagnetische verhouding.

Het signaal verzwakt dus met:

$$S(G_i) = S(G_i = 0) e^{-b D_i} \quad (3.12)$$

met $b = \gamma^2 \delta^2 G_i^2 (\Delta - \frac{\delta}{3})$. Deze is echter volledig bekend. Als er verschillende signalen worden gemeten voor verschillende G_i kan de D_i gefit worden. Deze techniek kan per voxel worden uitgevoerd en er ontstaat een MRI beeld dat gewogen is met diffusiecoëfficiënten in een bepaalde richting.

Literatuur

- [1] Adams, G. R.; Duvoisin, M. R.; Dudley, G. A. (1992) Magnetic resonance imaging and electromyography as indexes of muscle function. *J. Appl. Physiol* 73(4) pp 1578-1583 (1992)
- [2] Boesiger, P., Fischer, S.E., Hess, O.M., Krayenbuhl H.P., Maier, S.E., McKinnon, G. (1991) Myocardial tagging for noninvasive quantification of myocardial motion. *MedicaMundi*, vol 36, No 2, 1991, p 106-110
- [3] Buchli, R., Boesiger, P. Comparison of Methods for the Determination of Absolute Metabolic Concentrations in Human Muscles by 31P MRS. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30, 552-558, 1993
- [4] Cady, E.B., Jones, D.A., Lynn, J., Newham, D.J. Changes in forces and intracellular metabolites during fatigue of human skeletal muscle. *J. Physiol*, 418, 311-325, 1989
- [5] Cady, E.B., Elshove, H., Jones, D.A., Moll, A. The metabolic causes of slow relaxation in fatigued human skeletal muscle. *J. Physiol*, 418, 327-337, 1989
- [6] Challiss, R.A., Blackledge, M.J., Radda, G.R. Spatial heterogeneity of metabolism in skeletal muscle in vivo studied by 31P-NMR spectroscopy. *Am. J. Physiol*, 254, C417-C422, 1988
- [7] Constable, S.H., Favier, R.J., McLane, J.A., Fell, R.D., Chen, M., Holloszy, J.O. Energy metabolism in contracting rat skeletal muscle: adaptation to exercise training. *Am. J. Physiol*, 253, C316-C322, 1987
- [8] Fischer, S.E., McKinnon, G.C., Maier, S.E., Boesiger, P. Improved Myocardial Tagging Contrast. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30, 191-200, 1993
- [9] Hajnal, J.V., Doran, M., Hall, A.S., Collins, A.G., Oatridge, A., Pennock, J.M., Young, I.R., Bydder, G.M. MR Imaging of Anisotropically Restricted Diffusion of Water in the Nervous System: Technical, Anatomic, and Pathologic Considerations. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 15, 1-18, 1991
- [10] Kuno, S-Y., Akisada, M., Mitsumori, F. Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance study on the effects of endurance training in rat skeletal muscle. *Eur. J. Appl. Physiol*, 65, 197-201, 1992
- [11] Le Bihan, D., Moonen, C.T.W., van Zijl, P.C.M., Pekar, J., Despres, D. Measuring Random Microscopic Motion of Water in Tissue with MR Imaging: A Cat Brain Study. *Journal Computer Assisted Tomography*, 15, 19-25, 1991
- [12] Locher, P.R.. (1983) Proton NMR tomography. *Philips Technical Review* vol 41, 1983/84, No.3
- [13] MacFall, J.R., Maki, J.H., Johnson, G.A., Hedlund, L.W., Cofer, G.P. Pre- and Postmortem Diffusion Coefficients in Rat Neural and Muscle Tissues. *Magnetic resonance in Medicine*, 20, 89-99, 1991
- [14] McCully, K.K., Kakihari, H., Vandenborne, K., Kent-Braun, J. Noninvasive measurements of activity-induced changes in muscle metabolism. *J. Biomechanics*, 24, suppl. 1, 153-161, 1991

- [15] Merboldt, K.D., Hanicke, W, Frahm, J. Diffusion Imaging Using Stimulated Echoes. *Magnetic Resonance in Medicine*, 19, 233-239, 1991
- [16] Meyer, R.A., Kushmerick, M.J., Brown, T.R. Phosphorus nuclear magnetic resonance of fast- and slow-twitch muscle. *Am. J. Physiol*, 242, C279-C287, 1985
- [17] Moonen, C.T.W., Pekar, J., de Vleeschouwer, M.H.M., van Gelderen, P., van Zijl, P.C.M., DesPres, D. Restricted and Anisotropic Displacement of Water in Healthy Cat Brain and in Stroke Studied by NMR Diffusion Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 19, 327-332, 1991
- [18] Moseley, M.E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H.S., Wendland, M.F., Tsuruda, J., Norman, D. Diffusion-Weighted MR Imaging of Anisotropic Water diffusion in Cat Central Nervous System. *Radiology*, 176, 439-445, 1990
- [19] Moseley, M.E., Kucharczyk, J., Asgari, H.S., Norman, D. Anisotropy in Diffusion-Weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 19, 321-326, 1991
- [20] Narici, M.V., Roi, G.S., Landoni, L., Minetti, A.E., Cerretelli, P. Changes in force, cross-sectional area and neural activation during strength training and detraining of the human quadriceps. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 59, 310-319, 1989
- [21] Narici, M.V., Landoni, L., Minetti, A.E. Assessment of human knee extensor muscle stress from in vivo physiological cross-sectional area and strength measurements. *Eur. J. Physiol.*, 65, 438-444, 1992
- [22] Pipe, J.G., Boes, J.L., Chenevert, T.L. Method for Measuring Three-dimensional Motion with Tagged MR Imaging. *Radiology*, 181, 591-595, 1991
- [23] Polak, J.F., Jolesz, F.A., Adams, D.F. NMR of skeletal muscle differences in relaxation parameters related to extracellular/intracellular fluid spaces. *Invest. Radiol.*, 23, 107-112, 1988
- [24] Prince, J.L., McVeigh, E.R.. (1992) Motion Estimation from Tagged MR Image Sequences *IEEE Transactions on medical imaging* vol 11, no2, june pp 238-249 (1992)
- [25] Rajanayagam. V. et al. (1991) In vivo Quantitation of water content in muscle tissue by NMR imaging. *Magnetic Resonance Imaging*. Vol 9 pp 621-625 (1991)
- [26] Schwarzbauer. C., Syha. J., Haase. A.. (1993) Quantification of Regional Blood Volumes by Rapid T1 Mapping. *Magnetic Resonance in Medicine* 29 pp 709-712 (1993)
- [27] Stejskal, E.O. Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic Restricted Diffusion and Flow *The journal of chemical physics*, 43, 3597-3603, 1965
- [28] van Gelderen, P., de Vleeschouwer, M.H.M., DesPres, D., Pekar, J., van Zijl, P.C.M., Moonen, C.T.W. Water diffusion and Acute Stroke. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31, 154-163, 1994
- [29] Weidman. E.R., Charles. H.C., Negro-Vilar R., Sullivan. M.J., MacFall. J.R.. (1991) Muscle activity Localization with ³¹P Spectroscopy and Calculated T2-Weighted ¹H Images. *Invest Radiol* 1991 26 pp 309-316
- [30] Bernards, J.A., Boumans, L.N.. *Fysiologie van de mens, vijfde, herziene druk*, Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht/Antwerpen 1988
- [31] Koops, W., *MR Compendium 1985*, Philips Medical Systems Division, the Netherlands, 11-1985.
- [32] eds Mink, J.H., Reicher, M.A., Crues III J.V., Deutsch A.L.. *Magnetic Resonance Imaging of the Knee Second Edition*, Raven Press, New York 1993
- [33] Marshall, A.G., Verdun, F.R.. *Fourier Transforms in NMR, optical, and mass spectrometry, A user's Handbook*, Elsevier science publishers b.v., Amsterdam 1990

- [34] Morris, P.G., Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology, Clarendon press, Oxford 1986
- [35] Principles of MR imaging, Philips Medical Systems
- [36] Thelissen, G.R.P.. Aantekeningen bij het vak Klinische Fysica (3z160) Maandag 18 oktober 1993 TUE faculteit Natuurkunde, werkgroep klinische fysica (1993)

A Het twee compartimentenmodel

Indien we het watergehalte in (spier)weefsel met behulp van kernspinresonantie (NMR) willen bepalen is het van belang dat we de relatie tussen de verschillende parameters zoals longitudinale-relaxatietijd (T_1), dwarsrelaxatietijd (T_2), proton-dichtheid en watergehalte kunnen bepalen. Kernspinresonantie-relaxatie in weefsels wordt in het algemeen door complexe mechanismen, zoals wisselwerkingen en magnetische interacties tussen verschillende moleculaire bouwstenen in verschillende weefselcompartimenten bepaald. Deze mechanismen zijn echter goed te beschrijven, door gebruik te maken van een twee compartimenten model. Omdat spierweefsel is opgebouwd uit verschillende cellen en dus geen homogene structuur heeft zijn de gemeten relaxatietijden opgebouwd uit meerdere specifieke relaxatietijden. Dit geeft aanleiding tot verschillende theoretische interpretaties.

Er bestaat een discussie over de interpretatie van deze twee compartimenten. Enerzijds wordt geopperd dat het model bestaat uit een anatomische compartimentatie (inter- en extracellulair) anderzijds zou deze opdeling in compartimenten gelegen zijn in chemische verschillen.

We zullen eerst de algemene theorie beschouwen en dan bekijken of de diverse experimenten pleiten voor de anatomische danwel de chemische opdeling.

Wanneer we kijken naar de transversale-relaxatie van water in spieren heeft deze in het algemeen een multiexponentieel verloop. Alhoewel T_2 relaxatie soms een drie- en zelfs meervoudigexponentieel verloop heeft, kan meer dan 90% beschreven worden met een tweevoudig exponentiële snelheid: een "korte" (20-50 ms) en een "lange" component (80 ms) [1].

We beschouwen deze componenten nu als afkomstig van twee afzonderlijke reservoirs (a en b), gekoppeld door een uitwisselingsmechanisme. Deze reservoirs zijn anatomisch te interpreteren als een extracellulair en een intracellulair water reservoir. Het uitwisselingsmechanisme stelt dan de diffusie van water door de celmembranen voor. In het chemische model wordt de relaxatie toegeschreven aan de uitwisseling van de magnetisatie tussen verschillende toestanden van water en macromoleculen in dezelfde ruimtelijke omgeving met een snelheid die langzamer of vergelijkbaar is met dwarsrelaxatiesnelheid van de betrokken protonen.

In het algemeen kan de NMR respons-functie van een inversion recovery T_1 experiment met een systeem met twee verschillende magnetisatiereservoirs weergegeven worden door onderstaande, tweevoudig exponentiële, formule.

$$f(t, \tau) = M^+(t)e^{-\lambda^+\tau} + M^-(t)e^{-\lambda^-\tau} \quad (\text{A.1})$$

Waarin $M^+(0)$ en $M^-(0)$ de component groottes en λ^+ en λ^- de respectievelijke relaxatiesnelheden zijn. De tijd t beschrijft het verloop van het free induction decay (FID) signaal. De functies $M^+(t)$ en $M^-(t)$ beschrijven het verloop van de FID signalen van respectievelijk de snelle en de langzame component. (Deze kunnen op hun beurt weer afhankelijk zijn van verschillende spin-spin relaxatie snelheden.)

De schijnbare component-groottes en hun corresponderende relaxatie snelheden zijn afhankelijk van de intrinsieke NMR eigenschappen van de gekoppelde magnetisatie-reservoirs, hun relatieve grootte en de snelheid van het uitwisselingsmechanisme. Indien de uitwisselingssnelheid veel kleiner is dan de relaxatie snelheden van ieder reservoir afzonderlijk, dan zullen beide magnetisaties onafhankelijk van elkaar relaxeren. Dit is de zgn. "slow exchange limit". Het systeem wordt dan beschreven door formule 8 waarin:

$$M^{\pm}(0) = M_0 P_{a,b} \quad (\text{A.2})$$

en

$$\lambda^{\pm} = R_{a,b} \quad (\text{A.3})$$

De indices a, b geven het reservoir aan, R is de intrinsieke relaxatiesnelheid en P beschrijft de relatieve grootte van het reservoir. Er geldt: $P_a + P_b = 1$; M_0 is de totale magnetisatie van het preparaat. Indien echter de uitwisselingssnelheid veel groter is dan de intrinsieke relaxatie snelheden is het systeem in de zgn. "fast exchange limit" en wordt dan beschreven door formule 8 waarin:

$$M^+(0) = 0 \quad , \quad M^-(0) = M_0 \quad (\text{A.4})$$

en

$$\lambda^- = P_a R_a + P_b R_b \quad (\text{A.5})$$

Wanneer we nu niet te maken hebben met één van deze bovenstaande limietgevallen, wordt de beschrijving ietwat complexer en laat zich waarschijnlijk het best illustreren aan de hand van een voorbeeld. Beschouw een systeem met een klein reservoir a: $P_a = 0.1$ (en dus $P_b = 0.9$). Beide reservoirs zijn gekoppeld door een uitwisselingsproces met een uitwisselingssnelheid k , $[k]=s^{-1}$:

$$k = P_a k_a = P_b k_b = 18s^{-1}. \quad (\text{A.6})$$

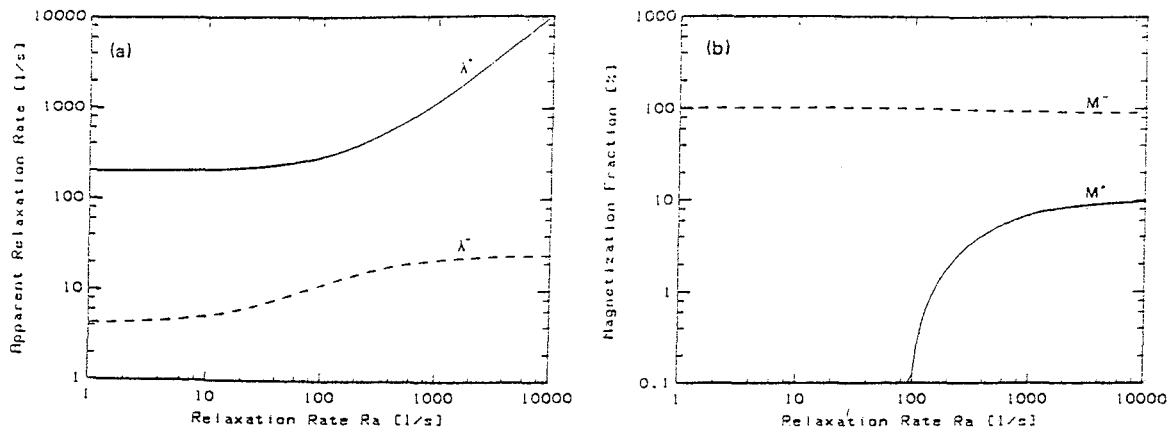
Dit betekent dat de eerste orde uitwisselingssnelheid van reservoir a naar reservoir b is gelijk aan: $k_a = 180s^{-1}$ en de teruggaande stroomsnelheid: $k_b = 20^{-1}$. Neem aan dat de intrinsieke relaxatiesnelheid van reservoir b gelijk is aan $2s^{-1}$, maar de intrinsieke relaxatie van reservoir a kan variëren tussen 1 en $10000s^{-1}$. Het is duidelijk dat, bij de kleinste waarde van R_a , het systeem in de fast exchange limit verkeert. Maar, als R_a toeneemt, zal deze limiet-situatie verdwijnen en er zal een ander relaxatiepatroon optreden. Deze situatie is geïllustreerd aan de hand van fig. A.1.

Uit de analytische oplossingen volgt dat als $R_a \gg k_a, k_b \gg R_b$ dat dan:

$$\lambda^+ = R_a \quad , \quad M^+(0) = P_a \quad (\text{A.7})$$

$$\lambda^- = k_b \quad , \quad M^-(0) = P_b \quad (\text{A.8})$$

Hieruit kunnen we opmaken, dat in deze situatie, de totale magnetisatie van het preparaat relaxeert in twee stappen. In de eerste stap relaxeert de magnetisatie van reservoir a snel (longitudinale-relaxatie); vervolgens "vloeit" de magnetisatie van reservoir b, in de tweede stap, weg naar het rooster dankzij de uitwisseling met het effectieve relaxatie-mechanisme van reservoir a.



Figuur A.1: Twee compartimenten uitwisselingsmodel: (a) relaxatiesnelheden λ^\pm ; b) magnetisatiefracties $M^\pm(0)$ als functie van de intrinsieke relaxatie snelheid van reservoir *a*.

A.1 Discussie en conclusies over het twee compartimenten model

Wat is nu de beste theoretische interpretatie van dit twee compartimentenmodel? Om deze vraag te beantwoorden zijn er verschillende experimenten uitgevoerd [2, 1]. De basis van de experimenten bestaat uit het idee om twee gescheiden compartimenten te maken en metingen van relaxatietijden in deze compartimenten te vergelijken met in vivo metingen in spierweefsel.

Het eerste compartiment (c) bevat alleen stoffen die zich in de extracellulaire ruimten van (spier)cellen bevinden (stoffen als collageen, chondroitin sulfaten en hyaluronische acid [1]). Het tweede compartiment (d) bevat alleen stoffen die zich binnenin cellen van (spier)weefsel bevinden (actomyosin [1]).

Indien de verklaring van het tweevoudig exponentiële verloop van de relaxatie gelegen zou zijn in een proton uitwisseling tussen gebonden en ongebonden water (of macromoleculaire protonen) in de slow exchange limiet, zoals de chemische compartimentatie theorie voorspelt, dan zou men eenzelfde tweevoudig exponentieel verloop waarnemen in elk der compartimenten c en d. Immers ieder van de twee gemaakte compartimenten c en d bevat nog de beide toestanden van de waterprotonen. Wanneer we echter van het anatomische model uitgaan, dan verwachten we dat het relaxatieverloop in ieder van de compartimenten c en d slechts enkelvoudig exponentieel van aard is (met ieder een andere karakteristieke waarde). Aangezien het, zowel in compartiment c als ook in compartiment d, gemeten relaxatieverloop slechts een enkelvoudig exponentieel karakter heeft, verzwakt dit resultaat de chemische theorie en pleit dit tevens vóór het anatomische twee-compartimenten model. Tevens blijkt dat de enige methode die het dubbel-exponentiële verloop verandert in een enkelvoudig-exponentieel verloop, berust op de vernietiging van de anatomische structuur van het spierweefsel. Deze experimentele resultaten zijn de belangrijkste redenen om aan te nemen de anatomische twee-componenten theorie op dit moment de beste verklaring geeft.

Literatuur

- [1] Cole. W., LeBlanc. A.D. Jhingran. S.G.. (1992) The origin of Biexponential T2 Relaxation in Muscle Water. *Magnetic Resonance in Medicine* ? pp 19-24
- [2] Sobol. W.T., Jackels. S.C., Cothran. R.L., Hinson. W.N.. (1991) NMR spin-lattice relaxation in tissue with high concentration of paramagnetic contrast media: Evaluation of water exchange rates in intact rat muscle. *Med.Phys.* 18(2) Mar/Apr 243-250 1991

Appendix B

- B2 • Locher, P.R.. Proton NMR tomography, Philips Technical Review vol 41, 1983/84, No.3, de pagina's 10-15
- B7 • eds Mink, J.H., Reicher, M.A., Crues III J.V., Deutsch A.L.. Magnetic Resonance Imaging of the Knee Second Edition, Raven Press, New York 1993, de pagina's 10-15
- B11 • Morris, P.G., Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology, Clarendon press, Oxford 1986, chapter 4 de pagina's 168-175
- B17 • Morris, P.G., Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology, Clarendon press, Oxford 1986, chapter 6 Applications of NMR to Biological Systems, de pagina's 256-289

ponent die met de spins meedraait — belangrijk; de component die tegen de spins in draait heeft weinig of geen invloed. We vatten het hf-veld derhalve op als een in het x, y -vlak circulair gepolariseerd veld B_1 met hoeksnelheid ω_0 .

Men beschrijft het gedrag van de magnetisatie M nu bij voorkeur in het 'meedraaiende coördinatenstelsel' x', y', z' , waarvan de z' -as samenvalt met de z -as. Het stelsel draait met hoeksnelheid ω_0 om de z' -as rond in de richting van de precessie en van het hf-veld, synchroon met de hf-oscillator. In dit stelsel staat het hf-veld B_1 dus stil. Als de precessie-hoeksnelheid van M precies gelijk is aan ω_0 , dan 'voelt' M in dit stelsel het constante veld B_0 niet meer, het veld is 'in rekening gebracht' door de draaiing. Voor en na een puls staat M dan dus stil in dit stelsel. Tijdens een puls 'voelt' M echter nog wel het hf-veld B_1 , en voert derhalve een Larmor-precessie om B_1 uit [4].

Met behulp van deze kennis is de α -puls eenvoudig te beschrijven (fig. 8). We kiezen de fase van het draaiend assenstelsel zó dat B_1 langs de x' -as ligt. M draait dan vanaf zijn beginstand langs de z' -as in de richting van de y' -as, met hoeksnelheid γB_1 . In een tijdje Δt legt M daarbij dus een hoek $\gamma B_1 \Delta t$ af. Men verkrijgt dus een α -puls door sterkte B_1 en duur Δt zo te kiezen dat $\gamma B_1 \Delta t$ gelijk is aan α . Meestal exciteert men met 90° -pulsen.

Daarnaast zijn 180° -pulsen de meest gebruikte pulsen. Fig. 9 en 10 illustreren wat men zoal met 90° - en 180° -pulsen doet. De zg. inversie-herstelreeks van fig. 9 wordt gebruikt om T_1 te meten. Na een 180° -puls (1 \rightarrow 2 in fig. 9b) begint het spinsysteem aan herstel van thermisch evenwicht (2 \rightarrow 3) volgens fig. 9c. Na een tijdje τ geeft men een 90° -puls (3 \rightarrow 4); het detectiesignaal direct na deze puls is een maat voor de waarde van M_z vlak voor de puls. Door aldus M_z voor een serie waarden van τ te bepalen, vindt men het verloop van M_z in fig. 9c, en daarmee T_1 .

Fig. 10 toont een 'spin-echo'-experiment. Na een 90° -puls (fig. 10a-b) begint de dwarsmagnetisatie te relaxeren. De dwarsmagnetisatie neemt echter bovendien nog af door de reeds genoemde defasering van deelmagnetisaties tengevolge van veldinhomogeniteiten. Dit laatste proces is in fig. 10c in beeld gebracht; de deelmagnetisatie 1 staat in een te groot veld en loopt dus 'voor'; de deelmagnetisatie 2 staat in een te klein veld en loopt achter. Na de periode τ geeft men een 180° -puls (fig. 10c-d). Aangezien 1 nog steeds te snel en 2 nog steeds te langzaam loopt, lopen ze weer naar elkaar toe; de dwarsmagnetisatie is na nog een periode τ weer hersteld (fig. 10e), het signaal vertoont een echo. Als gevolg van de dwarsrelaxatie is het her-

stel niet volledig. Door de proef te herhalen voor verschillende waarden van τ kan men de dwarsrelaxatietijd T_2 bepalen.

Zoals we straks zullen zien, kunnen spin-echo's ook bij NMR-beeldvorming zeer nuttig zijn.

Detectie

Ná een excitatiepuls induceert de Larmor-precessie van de spins een hf-spanning over de uiteinden van een detectiespoel waarvan de as evenwijdig aan de y -as is. Dit signaal, het zg. FID-sigitaal ('free induction decay'), heeft het karakter van een gemoduleerde draag-

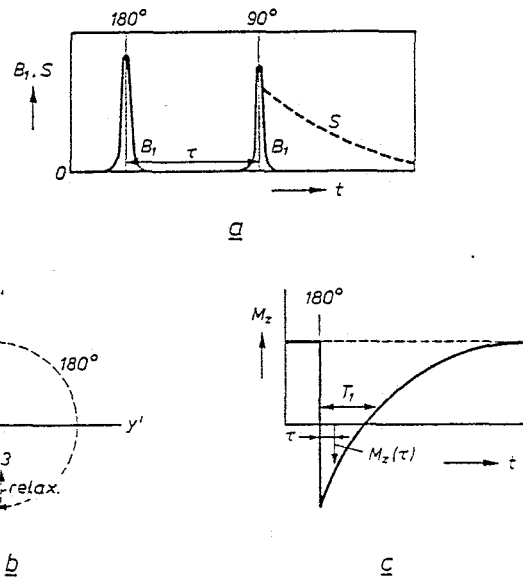


Fig. 9. Inversie-herstelreeks. a) Pulsen (B_1) en het signaal (S) als functie van de tijd. b) De magnetisatie in het meedraaiende stelsel. c) De longitudinale relaxatie. Na de inversie door de 180° -puls (1 \rightarrow 2 in b) begint het spinsysteem aan herstel van thermisch evenwicht (2 \rightarrow 3). Na een tijdje τ wordt dit onderbroken door de 90° -puls (3 \rightarrow 4). Het hf-sigitaal direct na de 90° -puls is een maat voor de waarde van M_z direct vóór de puls; men vindt dus een punt van de relaxatiecurve (c). Herhaling van de proef voor verschillende waarden van τ levert de gehele curve, en daarmee T_1 .

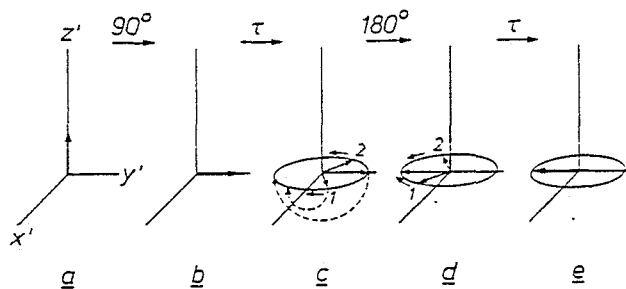


Fig. 10. Spin-echo. Als gevolg van veldinhomogeniteiten beginnen na een 90° -puls (a \rightarrow b) de magnetisaties van verschillende gebiedjes onmiddellijk te defaseren (b \rightarrow c). Na een tijdje τ worden alle deelmagnetisaties 180° om de x' -as gedraaid (180° -puls, c \rightarrow d). De deelmagnetisaties lopen dan weer naar elkaar toe, en zijn na nog een tijdje τ weer geheel in fase (e); zij geven dan een 'echo-sigitaal'. Als gevolg van de dwarsrelaxatie is het herstel niet volledig. T_2 kan bepaald worden uit het echo-sigitaal als functie van τ .

[4] T. C. Farrar en E. D. Becker, Pulse and Fourier Transform NMR, Academic Press, London 1971, blz. 10.

geen
c. h. h. h. h. h.

golf met centrale cirkelfrequentie ω_0 ; de modulatie bevat de informatie. Deze wordt gewonnen door middel van *dubbele fasegevoelige detectie* (PD in fig. 3). Daarbij maakt men twee lf-signalen, $S_1(t)$ en $S_2(t)$, die men elk verkrijgt door menging (d.i. vermenigvuldiging) van het hf-signaal met een referentiesignaal afkomstig van de hf-oscillator en filtering met een laagdoorlaatfilter. De beide referentiesignalen hebben een faseverschil van 90° . Men kan de verkregen signalen samengesteld denken tot een complex signaal $S(t) = S_1 + jS_2$.

In dit procédé verschuift men het spectrum van het signaal van het hf-gebied bij ω_0 naar het lf-gebied bij de frequentie nul (fig. 11). Dit doet men eigenlijk ook als men het magnetisch moment van het monster bekijkt vanuit het meedraaiende stelsel. In wezen zijn de twee procédé's hetzelfde, en men kan de opstelling zó inrichten dat *het complexe uitgangssignaal* $S(t)$ direct *het complexe magnetische dwarsmoment in het meedraaiende stelsel* levert.

Voor het geval van NMR-beeldvorming, met een dunne x, y -laag als 'monster', verkrijgt men het complexe magnetische dwarsmoment in het meedraaiende stelsel door in verg. (2) ω te vervangen door $\omega - \omega_0$. Het complexe uitgangssignaal is dan dus, op een constante factor na, gelijk aan:

$$S(t) = \iint f(x, y) e^{j(\omega - \omega_0)t} dx dy, \quad (3)$$

waarin ook ω nog een functie van x en y is.

We laten hier nog even zien dat men het resultaat (3) inderdaad verkrijgt als men maar de juiste referentiesignalen kiest. Het hf-signaal is, op een constante factor na, gelijk aan de y -component van het magnetische moment, oftewel aan $\text{Im } m$, het imaginaire deel van m (zie verg. (2)). We kiezen als referentiesignalen $-\sin \omega_0 t$ en $\cos \omega_0 t$. De vermenigvuldiging levert dan twee hf-signalen

$$\begin{aligned} s_1(t) &= -(\text{Im } m) \sin \omega_0 t, \\ s_2(t) &= (\text{Im } m) \cos \omega_0 t. \end{aligned}$$

Voor het complexe hf-signaal $s = s_1 + js_2$ vinden we:

$$\begin{aligned} s &= j(\text{Im } m) e^{j\omega_0 t} = j \frac{m - m^*}{2j} e^{j\omega_0 t} = \\ &= \frac{1}{2} \iint f(x, y) e^{-j(\omega - \omega_0)t} dx dy - \frac{1}{2} \iint f^*(x, y) e^{j(\omega + \omega_0)t} dx dy. \end{aligned}$$

Na de laagdoorlaatfilters houden we alleen de eerste, laagfrequente term over, en die is, weer op een constante factor na, gelijk aan de in (3) gegeven uitdrukking.

Twee-dimensionale NMR-projectiereconstructie

Ten einde een afbeelding van een doorsnede van het lichaam te maken 'selecteert' men allereerst bij die doorsnede een plak van laten we zeggen 0,5 cm dikte, bij voorbeeld door alleen de spins in die plak te excite-

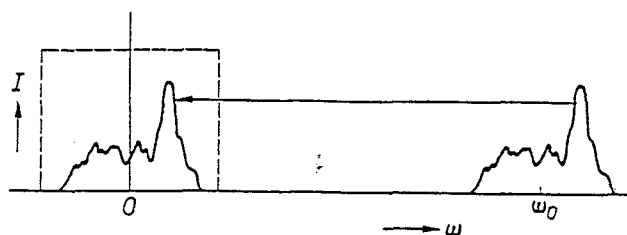


Fig. 11. Fasegevoelige detectie (PD in fig. 3). Het spectrum van het hf-signaal beslaat een frequentiegebied bij ω_0 met een breedte die gegeven wordt door de variatie van het veld over het meetobject. Door menging met een referentiesignaal met frequentie ω_0 wordt het spectrum naar de oorsprong verschoven. Een laagdoorlaatfilter (de rechthoek) elimineert alle signalen en storingen van buiten dit frequentiegebied.

ren. Hoe dat precies in zijn werk gaat zullen we later zien. Eén van de methodes om nu van deze plak een 2D-afbeelding te maken, staat bekend onder de naam '2D-projectiereconstructie'.

In grote lijnen gaat men daarbij als volgt te werk. Men kiest een richting u in het vlak van de plak, en legt in die richting een gradiënt in de veldsterkte aan. In elk smal strookje van de plak loodrecht op u hebben de spins dan dezelfde frequentie en worden dus in het spectrum van het FID-signaal bij elkaar geveegd. Het spectrum is dus een *projectie* van de protonenverdeling. Men herhaalt de meting voor b.v. 200 richtingen u , en reconstrueert uit de verkregen projecties de 2D-verdeling zelf.

Deze voorstelling van zaken behoeft een kleine correctie. Ter toelichting daarvan merken we eerst op dat het reconstrueren van een materieverdeling uit zijn projecties een probleem op zichzelf is dat men mathematisch op verschillende wijzen kan benaderen. Wij hebben hier alleen te maken met een betrekkelijk eenvoudige versie, die geheel geschoeid is op Fouriertransformaties. Welnu, in deze versie is — in het algemeen — de eerste stap dat men van elke projectie de Fourier-getransformeerde bepaalt. Bij NMR-projectiereconstructie echter valt deze stap weg; het gemeten FID-signaal is immers reeds de Fourier-partner van de projectie ('de projectie is het spectrum van het signaal') zodat men hier direct aan de reconstructie kan beginnen zonder eerst op de projecties terug te vallen. De projecties spelen hier slechts een didactische rol. Toch zullen we, in overeenstemming met het gebruik, de naam 'NMR-projectiereconstructie' blijven gebruiken.

We gaan nu, aan de hand van fig. 12, nader op deze methode in. In fig. 12a is voor een hypothetisch geval de door ons gezochte functie $f(x, y)$ — in het eenvoudigste geval de protonenverdeling in het x, y -vlak (zie blz. 78) — geschetst door middel van 'hoogte-lijnen'. In het algemeen is $f(x, y)$ een complexe functie; de simpele weergave in fig. 12a dient alleen om de ge-

dachte te bepalen. De reconstructie vindt nu plaats via de 2D-Fourier-getransformeerde van $f(x,y)$:

$$F(k_x, k_y) = \iint f(x,y) e^{j(k_x x + k_y y)} dx dy. \quad (4)$$

Alle integralen in dit hoofdstuk lopen steeds van $-\infty$ tot $+\infty$. $F(k_x, k_y)$ is een (ook weer complexe) functie op het vlak van de variabelen k_x, k_y die, weer via hoogtelijnen, in fig. 12b is geschetst. De reconstructie berust nu op de stelling dat *het FID-sigitaal, opgenomen onder een gradiënt G in de richting u , een 'doorsnede' vormt van $F(k_x, k_y)$ langs een 'bijbehorende'*

Daarbij ontbreekt nog één aanwijzing: de 'horizontale schaal' waarop we een doorsnede van F vinden als we deze met $S(t)$ identificeren; oftewel de relatie tussen t en k_u . Deze komt vanzelf naar voren bij het bewijs van de genoemde stelling, dat we nu zullen leveren. Daartoe schrijven we de transformatie (4) op in de coördinaten van de gedraaide assenstelsels $u, v; k_u, k_v$ (zie fig. 12):

$$F_u(k_u, k_v) = \iint f_u(u,v) e^{j(k_u u + k_v v)} du dv. \quad (5)$$

Hierin is $F_u(k_u, k_v)$ de functie $F(k_x, k_y)$ uitgedrukt in

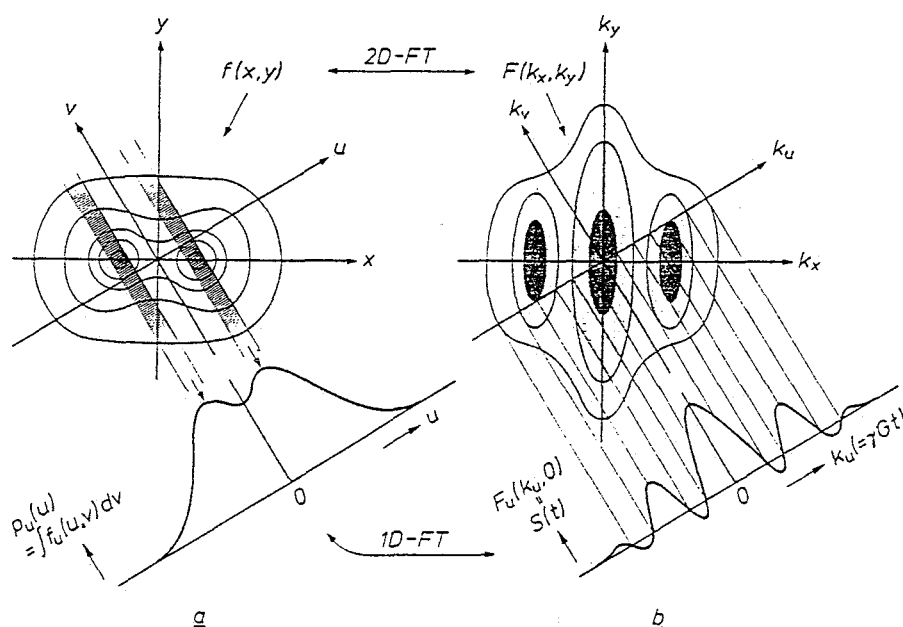


Fig. 12. NMR-projectiereconstructie. *a*) De protonenverdeling in een plak, $f(x,y)$, en *b*) zijn 2D-Fourier-getransformeerde $F(k_x, k_y)$, beide weergegeven door middel van lijnen van gelijke waarde ('hoogtelijnen'). Rechts onder in *a* is een projectie van $f(x,y)$ getekend, rechts onder in *b* een doorsnede van $F(k_x, k_y)$ in de bijbehorende richting. Volgens het 'projectie-doorsnedetheorema' (projection-slice theorem) zijn deze elkaars 1D-Fourier-getransformeerde. Nu is de projectie $p_u(u)$ het spectrum van het NMR-sigitaal onder een gradiënt in de richting u (zie tekst); derhalve is de bedoelde doorsnede het NMR-sigitaal zelf ('sigitaal' en 'spectrum' zijn immers Fourier-partners). Men kan $F(k_x, k_y)$ dus direct reconstrueren uit de signalen voor een groot aantal richtingen. Daaruit vindt men $f(x,y)$ door een 2D-Fourier-transformatie.

lijn k_u in het k_x, k_y -vlak. Met 'doorsnede' bedoelen we daarbij niets anders dan $F(k_x, k_y)$ zelf op de lijn k_u . 'Bijbehorend' betekent dat k_u in het k_x, k_y -vlak dezelfde oriëntatie heeft als u in het x, y -vlak. Rechts onder in fig. 12b is een doorsnede getekend van $F(k_x, k_y)$. De bewering is, dat deze curve dezelfde vorm heeft als het sigitaal $S(t)$, opgenomen met een gradiënt in de bijbehorende richting.

Uitgaande van deze stelling, die we zo dadelijk zullen bewijzen, gaat men bij NMR-projectiereconstructie als volgt te werk. Men neemt het FID-sigitaal op voor een groot aantal richtingen u . Uit de daarmee verkregen doorsneden van $F(k_x, k_y)$ bepaalt men $F(k_x, k_y)$ zelf. Een 2D-Fourier-transformatie voltooit de reconstructie van $f(x,y)$ [5].

k_u en k_v , en $f_u(u,v)$ de functie $f(x,y)$ uitgedrukt in u en v . Voor de 'doorsnede' van F langs k_u , $F_u(k_u, 0)$, geldt derhalve:

$$F_u(k_u, 0) = \iint f_u(u,v) e^{j k_u u} du dv. \quad (6)$$

Anderzijds volgt het FID-sigitaal onder de gradiënt G in de richting u uit verg. (3) door de substitutie:

$$(\omega - \omega_0)t = \gamma(B - B_0)t = \gamma G u t.$$

Dit levert:

$$S(t) = \iint f_u(u,v) e^{i\gamma G u t} du dv. \quad (7)$$

[5] Aangezien $F(k_x, k_y)$ op een polair rooster in de k -ruimte wordt verkregen en men $f(x,y)$ graag op rechthoekige coördinaten heeft, krijgt de 2D-FT hier een bijzondere vorm, te weten die van een zg. 'filtered back projection' met weglating van de eerste stap, de 1D-FT's der afzonderlijke projecties.

De integratie is ook hier uitgevoerd op de coördinaten u, v . We zien nu dat het signaal (7) geheel identiek is met de doorsnede (6) als we stellen:

$$k_u = \gamma G t. \quad (8)$$

Daarmee is het bewijs geleverd en de gezochte relatie tussen k_u en t gevonden.

We kunnen de methode nu ook als volgt formuleren. Als men onder een gradiënt G in de richting u het meetsignaal $S(t)$ opneemt, doorloopt men een k_u -lijn in het k_x, k_y -vlak met het door (8) gegeven tempo; de signaalwaarde geeft daarbij op elk ogenblik de waarde van F in het bereikte punt. Voldoende metingen leveren dus F en daarmee f . Deze formulering zullen wij straks uitbreiden voor het geval dat men achtereen volgens verschillende gradiënten aanbrengt.

In het gegeven bewijs hangt nog een draadje los. Men kan zich nl. afvragen of de transformaties (4) en (5) van $f(x, y)$ — in (5) in de gedaante $f_u(u, v)$ — wel tot hetzelfde resultaat leiden. Dat dit inderdaad zo is, berust op het feit dat $k_x x + k_y y$ bij gelijke draaiing van de assenstelsels (zie fig. 12) overgaat in $k_u u + k_v v$. Dit is vanzelfsprekend: de uitdrukking geeft het inwendige produkt (r, k) van de radiusvectoren r en k in de beide vlakken, en is dus 'invariant' bij draaiing.

Ten slotte nog een opmerking over projectiereconstructie waarbij men — anders dan bij NMR — wél van de projecties zelf uit moet gaan. Dit is bij voorbeeld het geval bij 'Computerized Tomography' (CT); daar levert röntgenafbeelding in een vlak van richtingen de projecties waaruit de materieverdeling in dat vlak wordt gereconstrueerd. Men berekent dan eerst de Fourier-getransformeerden van de projecties (de eerder genoemde 'eerste stap' die bij NMR ontbreekt), identificeert deze met doorsneden van $F(k_x, k_y)$, bepaalt daaruit $F(k_x, k_y)$, en daaruit weer $f(x, y)$. Men formuleert de besproken stelling dan liever als volgt (zie weer fig. 12): *Een projectie van $f(x, y)$ en de 'bijbehorende' doorsnede (slice) van $F(k_x, k_y)$ vormen een 1D-Fourier-paar*. In deze vorm staat de stelling bekend als het 'projectie-doorsnede-theorema' (projection-slice theorem).

Twee-dimensionale Fourier-zeugmatografie

Met 2D-projectiereconstructie verkrijgt men de informatie in het k_x, k_y -vlak langs een groot aantal lijnen door de oorsprong (fig. 13a). Dit is eigenlijk niet zo gunstig. De informatiewinning is zeer inhomogeen: zeer dicht in het midden, schaars aan de rand. Het is — ook in andere opzichten — gunstiger de informatie langs een aantal parallelle lijnen te verzamelen (fig. 13b). Dit gebeurt bij de zg. Fourier-zeugmatografie [6].

Ter toelichting van deze methode kunnen we de hierboven gegeven formulering van NMR-projectiereconstructie als volgt uitbreiden. Als men achtereenvolgens verschillende gradiënten aanlegt, kan men dit opvatten als een wandeling in het k_x, k_y -vlak, waarbij

de snelheid in grootte en richting wordt gegeven door de gradiënt G van het ogenblik volgens de relatie:

$$\frac{dk}{dt} = \gamma G; \quad (9)$$

bij een dergelijke wandeling geeft de signaalwaarde $S(t)$ op elk ogenblik de F -waarde in het bereikte punt.

Dit volgt direct uit de uitdrukking (3) voor het signaal $S(t)$ en de Fourier-relatie (4). In een tijdje δt verandert $S(t)$ doordat de fasehoek $(\omega - \omega_0)t$ verandert, en verandert F doordat wij volgens verg. (9) door het k_x, k_y -vlak lopen. De verandering van de fasehoek is $(\omega - \omega_0)\delta t = \gamma(G_x x + G_y y)\delta t$, en dit is volgens (9) gelijk aan $(x\delta k_x + y\delta k_y)$. Daardoor is δS steeds precies gelijk aan δF bij de voorgeschreven wandelwijze.

Bij de projectiereconstructie maakten we alleen wandelingen met constante snelheid langs rechte lijnen door de oorsprong. Bij Fourier-zeugmatografie maakt men excursies van het type van fig. 14, hetgeen neerkomt op het volgende procédé. In de 'voorbereidingsperiode' geeft men een zendpuls (90°-puls); direct daarna zet men een positieve y -gradiënt en een negatieve x -gradiënt aan. Men loopt dan langs de lijn a . Als men het punt P heeft bereikt, schakelt men beide gradiënten uit. Vervolgens zet men een positieve x -

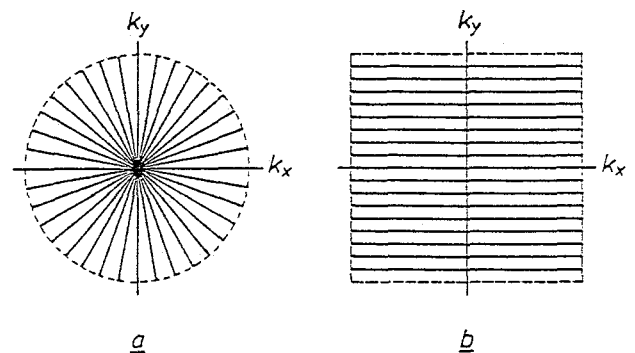


Fig. 13. Projectiereconstructie versus 'Fourier-zeugmatografie'. NMR-signalen zijn doorsneden van de functie $F(k_x, k_y)$ (zie fig. 12). Bij projectiereconstructie neemt men de signalen op langs lijnen door de oorsprong in het k_x, k_y -vlak (a), bij Fourier-zeugmatografie langs evenwijdige lijnen (b).

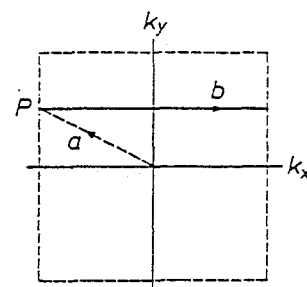


Fig. 14. Wandeling in het k_x, k_y -vlak bij een meting langs één van de lijnen van fig. 13b. Het traject a (voorbereidingsperiode) wordt afgelegd door G_x negatief en (in het getekende geval) G_y positief te kiezen; het meettraject b door G_y nul en G_x positief te kiezen.

gradiënt aan en neemt het detectiesignaal op (detectieperiode). Dit levert de doorsnede van F langs de lijn b . Door in de voorbereidingsperiode de sterkte van de y -gradiënt anders te kiezen, krijgt men andere beginpunten en dus ook andere doorsneden. Men zou natuurlijk ook reeds bij het doorlopen van de lijn a het detectiesignaal kunnen opnemen, maar dat vereist een ingewikkelder verwerkingsprogramma.

Haken en ogen

Het bovenstaande zou rigoureus gelden als na een puls de dwarsmagnetisatie alléén bepaald zou worden door de opeenvolgende gradiënten. De werkelijkheid is anders; de twee belangrijkste oorzaken daarvoor zijn de volgende.

In de eerste plaats zakt het signaal in elkaar als gevolg van dwarsrelaxatie. De tijd gedurende welke men signaal kan opnemen is dus beperkt tot omstreeks T_2 . Dit is één van de redenen waarom men gewoonlijk niet na één zendpuls het gehele k_x, k_y -vlak doorloopt, maar voor elke doorsnede van F opnieuw begint.

In de tweede plaats degradeert het signaal door defasering van de spins als gevolg van ongewenste inhomogeniteiten van het veld. Meestal moet men volstaan met veldinhomogeniteiten van 1 op 10^5 . Dit correspondeert met een frequentie-onzekerheid van ($10^{-5} \times 6 \text{ MHz} =$) 60 Hz, zodat de defasering $60 \times 360^\circ$ per seconde bedraagt, ofwel ca. 20° per ms. Na een voorbereidingsperiode van 10 ms is de defasering dus opgelopen tot 200° . De spin-echo-methode (fig. 10) brengt hier uitkomst. In het centrum van de echo zijn de bedoelde defaseringen juist weer opgeheven, en men detecteert het signaal in een periode die de aanloop, het centrum en de uitloop van het echosignaal geheel of voor een groot gedeelte bevat.

Ten slotte brengt de laagselectie, die wij tot nog toe buiten beschouwing hebben gelaten, zijn complicaties met zich mee [7].

Om te laten zien hoe dit alles uitwerkt, bespreken we nu in enig detail een puls- en gradiëntreeks uit de praktijk.

Een concrete puls- en gradiëntreeks

Fig. 15 geeft een puls- en gradiëntreeks die wij wel gebruiken voor het maken van afbeeldingen (b.v. fig. 1). Op de tijdstippen P en Q , met een afstand van 25 ms, worden achtereenvolgens een 90° - en een 180° -puls gegeven; 25 ms na Q treedt het centrum van de echo op; dit tijdstip definiëren we als $t = 0$. Er wordt gemeten van R tot S , d.i. van $t = -12,8$ tot $+12,8$ ms. De gradiënt G_z dient voor laagselectie, de gradiënten G_x en G_y bepalen de weg die we in het k_x, k_y -vlak bewandelen.

De laagselectie komt tot stand doordat er tijdens de 90° -zendpuls slechts een laag ter dikte Δz in resonantie is met het hf-veld, als gevolg van G_z . Ten einde deze laag zo dun mogelijk te houden, kiezen we een zendpuls met ongeveer een Gauss-profiel en een effectieve duur van ca. 3 ms; de bandbreedte Δf is daardoor beperkt tot 0,3 kHz. (Bij de NMR-spectroscopie zijn veel kortere pulsen, van b.v. 10 μs , met een bandbreedte van de orde van 100 kHz gebruikelijk.) De

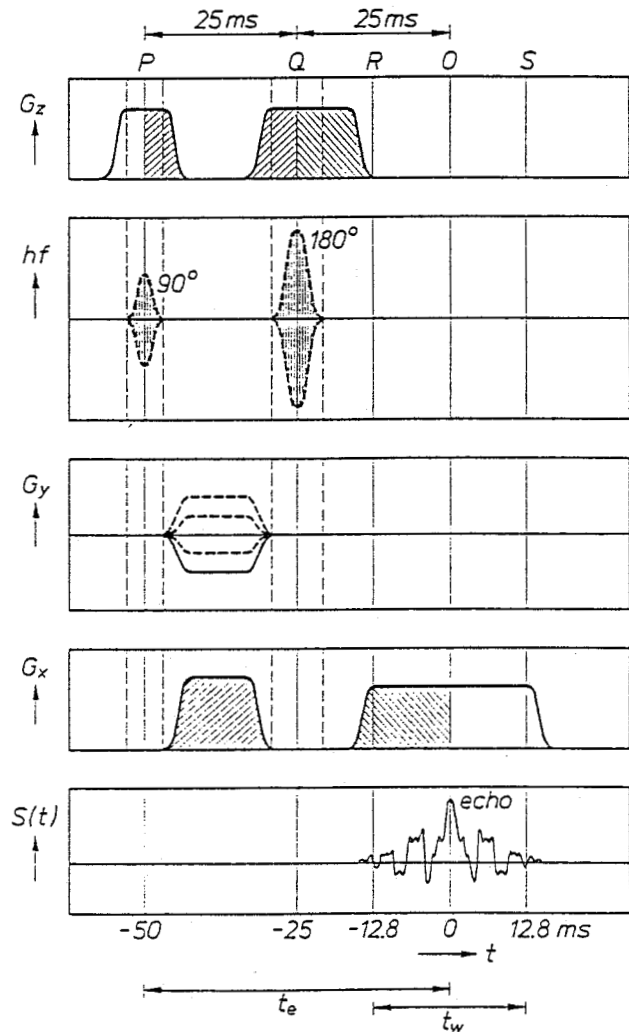


Fig. 15. Praktijkvoorbeeld van een puls- en gradiëntreeks. De 90° -puls in P en de 180° -puls in Q leveren een echo-signaal met het centrum in O . PR voorbereidingsperiode, $RS (= t_w)$ meetperiode, $PO (= t_e)$ echoperiode. Met G_z wordt een laag geselecteerd. G_x en G_y bepalen het traject dat in het k_x, k_y -vlak wordt afgelegd. Voor de meting van een plak wordt de reeks 128 maal herhaald, telkens met een iets andere G_y -waarde.

[6] A. Kumar, D. Welti en R. R. Ernst, J. Magn. Resonance 18, 69, 1975. De wat gekunstelde term 'zeugmatografie' is geïntroduceerd door Lauterbur, en is afgeleid van het Griekse woord ζευγμα voor 'verbinding'; de lokaal resonerende spins 'verbinden' (koppelen) het hf-veld met het statische, plaatsafhankelijke magnetisch veld. Zie de in [2] aangehaalde artikelen van Lauterbur.

[7] P. R. Locher, Philos. Trans. R. Soc. London B 289, 537, 1980.

Magnetic Resonance Imaging of the Knee

Second Edition

Jerrold H. Mink, M.D.

*Director
Tower Musculoskeletal Imaging Center
Los Angeles, California; and
Associate Clinical Professor of Radiology
University of California
San Francisco, California*

Murray A. Reicher, M.D.

*President
Radiology Medical Group
San Diego, California*

John V. Crues III, M.D.

*Medical Director
Medical Imaging Group
Santa Barbara, California; and
Assistant Clinical Professor of Radiology
University of California
Los Angeles, California*

Andrew L. Deutsch, M.D.

*Associate Director
Tower Musculoskeletal Imaging Center
Los Angeles, California; and
Associate Clinical Professor of Radiology
University of California
San Diego, California*

With Contributions by

Gary M. Blum, M.D.
Shirley McCarthy, M.D., PH.D.
Patrick A. Ruwe, M.D.

Frank G. Shellock, PH.D.
David W. Stoller, M.D.
Phillip F. J. Tirman, M.D.

Raven Press  New York

quency of the initial pulse, nuclei lower along the z axis will be excited, and a slice located more caudally can be obtained (Fig. 1.13).

Notice that the TE is typically much shorter than the repetition time (TR) for usual spin-echo sequences. This means that in the interval between the initial RF pulse (90°) for one slice location and the next initial RF pulse (90°) for that same slice location, initial pulses (90°) at other slice locations can be interposed. This is schematically diagrammed in Figs. 1.12 and 1.14 and is the basis for the most frequently used imaging sequence, called the multislice, multiecho, two-dimensional Fourier-transform spin-echo pulse sequence. Notice that the longer the delay in TE, the fewer slice locations that can be placed in a given TR interval (Fig. 1.14). Also notice that with longer TRs, more slice locations can be simultaneously acquired in a given data acquisition. Frequently in MRI, the choices for TR are as much dependent on the number of slices desired as on image contrast (*vide infra*).

RELAXATION MECHANISMS

Of extreme importance in understanding the causes of contrast differences between tissues with MRI is an understanding of the T1, T2, and T2* relaxation processes (47-57). Immediately after the 90° pulse, the bulk magnetization vector begins returning back to its baseline value of magnitude M_0 pointing in the z direction. The process is dependent on two basic principles called T1 relaxation and T2 relaxation. T1 relaxation returns the z component of M from zero to M_0 , and T1 is roughly the time it takes for the z component to go from zero after the 90° pulse up to two-thirds of its maximum value, M_0 (Fig. 1.15). T2 relaxation causes the x - y component of M to return to zero and is defined as roughly the time it takes for the x - y component of the bulk magnetization vector to de-

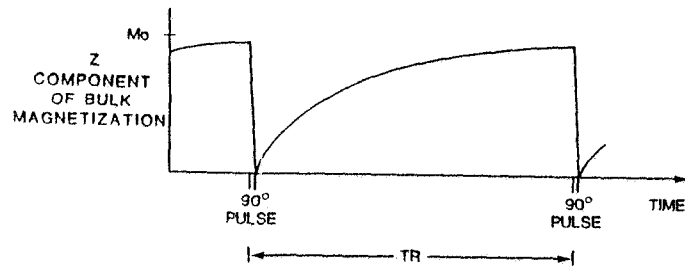


FIG. 1.15. T1 relaxation. After the 90° pulse (or any other pulse), the bulk magnetization vector returns to the baseline value, M_0 , in a logarithmic fashion. The time it takes for the z component of M to return approximately two-thirds of the way back to M_0 is called T1.

crease from its maximum value right after the 90° pulse to roughly one-third of its maximum value (Fig. 1.16).

A simple understanding of the causes of these two processes is helpful in characterizing tissues by MRI (21,58,59). The z component of the bulk magnetization vector, i.e., the component along the direction of the main magnetic field, is strictly determined by the difference in the number of nuclei pointed in the parallel direction versus the number of nuclei pointed in the anti-parallel direction. After the 90° pulse, the number of nuclei pointing parallel and anti-parallel are equal. However, soon after the 90° pulse, more nuclei will lodge in the parallel, low-energy state than in the anti-parallel state. Thus, more will point in the direction of the magnetic field, and the z component of the bulk magnetization vector will go from zero to a positive quantity along the z axis. Any process within the tissues that speeds up the flipping of nuclei will shorten the time it takes for the z component to rise back up to its baseline value. This occurs when hydrogen nuclei are closely associated with large macromolecules, because large macromolecules rotate, and part of their rotation is near the Larmor frequency (21,59,60). The rotations will create local electromagnetic fields which vary at frequencies at or around the Larmor frequency. This will cause rapid switching of nuclei between the parallel and anti-parallel states and will shorten T1. A similar process exists in the arms of triglycerides and is responsible for the short T1 of fat. This process can be markedly accelerated if paramagnetic materials are attached to the macromolecules, since they greatly accentuate the intensity of the locally fluctuating electromagnetic fields (61). Therefore, tissues with short T1 values include proteinaceous cysts, fat, hemorrhage, and tissues containing infused gadolinium, a paramagnetic agent that can be given intravenously.

T2 relaxation processes are somewhat different from T1 processes (13,25,62). Substances with short T2 values contain hydrogen nuclei that are fixed in position.

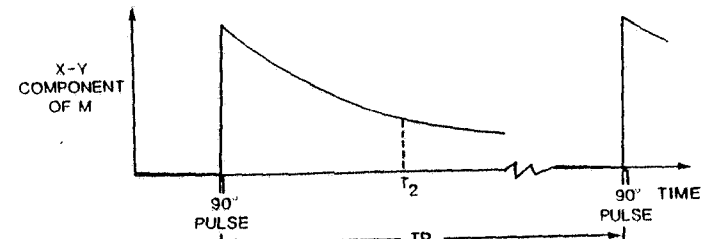


FIG. 1.16. T2 relaxation. After the 90° pulse (or any other RF pulse), the x - y component of the bulk magnetization vector returns toward 0 exponentially. The time required to reach approximately one-third of the maximum value is called T2.

Tremendous variations in the strength of magnetic fields exist at the atomic level. If fixed in location, nuclei in different magnetic fields will precess at different rates (as described by Eq. 1); therefore, nuclei in a given region that begin resonating in phase with each other will soon get out of phase. Substances that are fluid, such as urine or water, have long T2 values because the nuclei move rapidly through the substance. Thus, they spend part of their time in regions of low magnetic field strength and part of their time in regions of high magnetic field strength. The net effect over a pulse sequence is that the nuclei effectively experience a single average magnetic field. The nuclei stay in phase longer, and the tissue has a long T2. This is a process called motional narrowing. Liquids tend to have long T2 values, as do tissues that contain excess amount of free water secondary to edema or neoplastic disease (63,64). Because abnormal states such as inflammation or neoplasm tend to be associated with larger amounts of free water than are found in normal tissues, T2-weighted images are in general more sensitive in detecting many disease processes than sequences which are not T2-weighted.

T2* processes are those magnetic effects which lead to dephasing of nuclei after the initial RF pulse (i.e., the decay of the FID). T2* is defined as roughly the time required for the initial FID to decay to one-third of its peak value (Fig. 1.17). The loss of signal is due to dephasing of the nuclei by all magnetic field inhomogeneities within imaged tissues. In practice for the FID, this process is dominated by fixed (time independent) magnetic field inhomogeneities within the tissues. Such fixed tissue inhomogeneities are usually independent of primary physico-chemical properties of the tissues, but are mostly dependent on equipment imperfections and bulk tissue magnetic susceptibility effects. Thus, soft tissue contrast based on the T2* effects is often poor. However, prominent magnetic field gradients may exist at the interfaces between tissues due to differences between the magnetic suscep-

tibility of two different tissues. This effect may lead to accentuated edges between tissues on T2*-weighted images. These effects may or may not be considered advantageous, depending on the interpreter. These constant field inhomogeneities are mostly reversed by 180° RF induced spin echoes, but magnetic inhomogeneities which change between the initial RF pulse and the spin echo are not corrected by the 180° pulse, leading to irreversible signal loss (the T2 effects). Magnetic field inhomogeneities which change with time are usually less important in the FID decay, but are strongly dependent on the basic physico-chemical properties of tissues. Thus, soft tissue contrast is usually superior on 180° RF spin-echo images than gradient-echo images.

Because of the importance of T1 and T2 in tissue characterization, a thorough understanding of the relationship between the TE and TR selected and the resultant T1 and T2 weightings of the subsequent images is critical in MRI (13,41,49-57,62,65,66). Figure 1.18 shows the height of the z component of the bulk magnetization vector as a function of time after the 90° pulse for two tissues with differing T1 values. Notice that a tissue with a short T1 may have a higher bulk magnetization vector at the time of the next 90° pulse. Because the magnitude of the x - y component of the

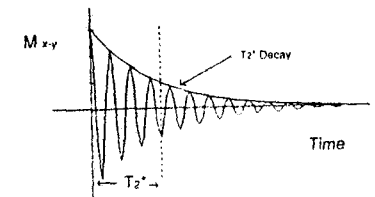


FIG. 1.17. T2* and the free-induction decay (FID). T2* is defined as the time it takes for the FID to decay roughly one-third of its initial peak value.

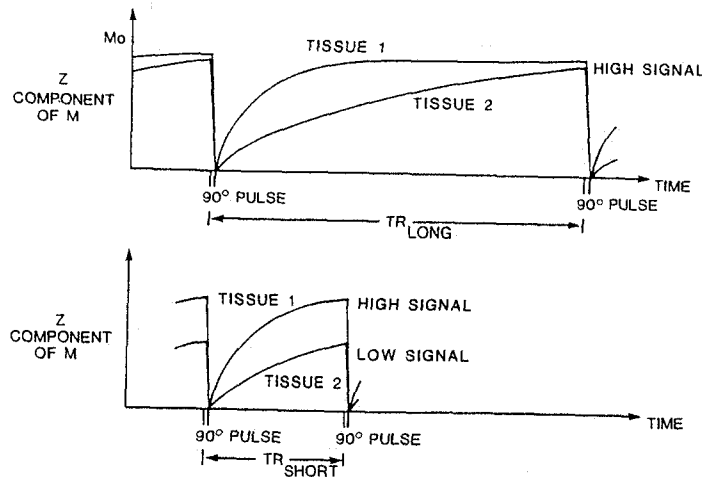


FIG. 1.18. T1 weighting. If two tissues differ in T1 values, then they can best be differentiated by signal intensities with short TR sequences. With a long TR, both tissue 1 (short T1) and tissue 2 (long T1) give high signals. With a short TR, tissue 2 has not regained magnetization and will give a low signal, whereas tissue 1 will have regained magnetization and give a strong signal. The large signal differential will allow easy MR differentiation of the neighboring tissues. Thus, images acquired with short TR values are more T1-weighted than those with long TR values.

bulk magnetization vector after the 90° pulse is proportional to the value of the z component right before the 90° pulse, a tissue with a short T1 will produce a brighter signal than will a tissue with a long T1 if all other factors are equal. Notice also that if the TR is short, there is a large difference between the height of the bulk magnetization vector at the time of the next 90° pulse between long- and short-T1 tissues (Fig. 1.18). Therefore, in general with spin-echo imaging, the shorter the TR, the more T1-weighted is the image.

Conversely, the longer the TR, the less T1-weighted is the image.

Figure 1.19 shows the time course of T2 decay for two tissues, one with a long T2 and one with a short T2. Notice that the x-y component of the bulk magnetization vector, and therefore the intensity of the signal picked up by the receiving wires, is larger for long-T2 substances than for short-T2 substances. Also note that the longer the TE, i.e., the point at which we sample the signal, the more separation there is between

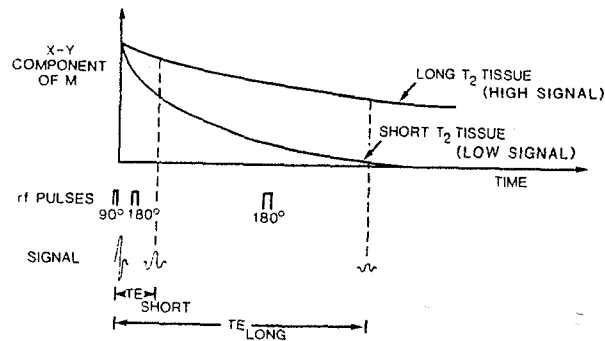


FIG. 1.19. T2 weighting. If other parameters are equal, a long-T2 tissue will emit higher signal than a short-T2 tissue. The difference in signal intensity will be maximal for long TE values. Therefore, long TE acquisitions yield T2-weighted images.

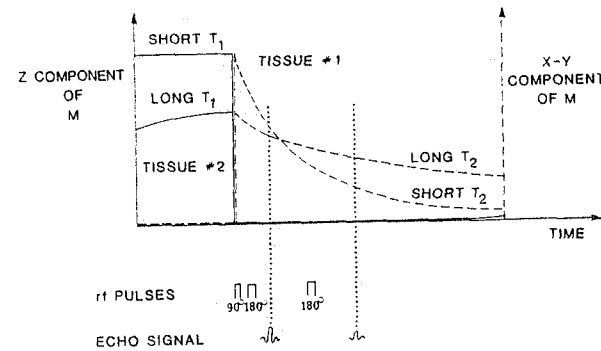


FIG. 1.20. Contrast reversal in MRI. Short T1 and T2 tissues such as fat can be brighter than long T1 and T2 tissues such as joint effusions on first-echo, intermediate weighted images, but darker than effusions on second echo, T2-weighted images. This can be confusing to radiologists familiar with x-ray-based imaging.

tissues with differing T2 values. As a general rule, sequences with longer TE values are more T2-weighted sequences and conversely, sequences with shorter TE values are less T2-weighted sequences.

A frequent dilemma noted by imagers versed in x-ray techniques is that some tissues, such as joint fluid, may appear darker than surrounding fatty tissues on some images (i.e., on T1- and intermediate-weighted images), but brighter than surrounding tissues on other images (i.e., T2-weighted images). This occurs when tissues with long T1 and T2 values (fluid) are adjacent to structures with short T1 and T2 values (fat). On T1- and intermediate-weighted images, such as the first echo in Fig. 1.20, fat will be bright because of its short T1. On the second echo, the contrast reverses because of the long T2 of fluid. Therefore, an understanding of the causes of signal intensities in MRI can eliminate potential confusion and be helpful for tissue characterization.

The STIR technique is a form of inversion recovery sequence. If the T1 is very short (150–200 ms), the 90° pulse of the spin-echo sequence will occur at a time when M of fat is near 0, but tissues with longer T1 values will be non-zero (Fig. 1.21) (33,34). The resultant spin-echo signal will be 0 for regions of the body containing tissue with T1 values similar to fat, but higher for regions of the body containing water-based tissues. The contrast in the resultant images depicts low signal in predominantly fatty regions. STIR images are especially useful in evaluating infiltrative disease or edema in high lipid regions, such as bone marrow (67–70). The signal from disease processes may be masked by the high signal from the lipid in standard spin-echo sequences, but the suppression of lipid signal in the STIR images allows improved visualization of underlying abnormal processes. STIR images may also be useful in evaluating articular cartilage (see chapter 6) because joint fluid tends to be dark because of the T1-weighting of the images and the water-rich

articular cartilage bright (*vide infra*). One drawback of STIR images is that the signal suppression is not specific for fat, but will suppress any tissue which has a short T1 relaxation time. When contrast agents which shorten tissue T1 times, such as gadolinium, are used, STIR images may suppress desired contrast enhancement.

More specific fat suppression using RF pulses just before the spin-echo sequences can specifically suppress signal from fat (71,72). RF fat suppression techniques exploit the small differences in resonant frequency of the proton nuclei in lipid versus the higher resonant frequency of protons in water. The narrow RF pulse centered at the lipid resonant frequency "saturates" fat protons, i.e., rotates their M into the x-y plane, so that subsequent imaging pulses rotate M out of the x-y plane, inhibiting resonance of these selected spins during the subsequent imaging pulse sequence. The water protons are unaffected because the saturation pulse does not contain energy at the resonant frequency of water. Unlike the STIR technique, this technique does not use T1 to determine suppression; therefore, nonlipid short T1 tissues are unaffected and continue to display signal. RF saturation is an excellent technique to use with gadolinium to suppress high signal intensity from fat which may mask signal from contrast-enhanced tissues.

Hematomas can be confusing on MRI (73–84). Acute hematomas may appear isointense compared with surrounding soft tissues on T1- and intermediate-weighted images. On T2-weighted images it may be isointense (because of oxyhemoglobin in intact red cells) or of low intensity because of the magnetic-susceptibility effect of deoxyhemoglobin contained within intact red cells (78). Subacute hemorrhage appears bright on T1-weighted images because of the paramagnetic effect of iron in methemoglobin (73) and on T2-weighted images because of motional narrowing of free water collected during the degradation process

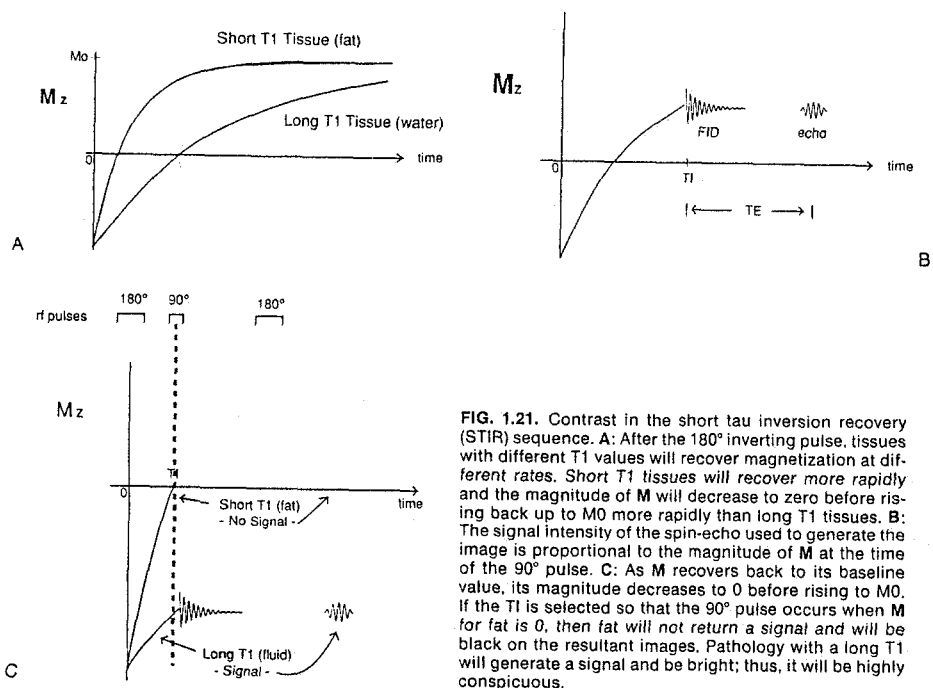


FIG. 1.21. Contrast in the short tau inversion recovery (STIR) sequence. A: After the 180° inverting pulse, tissues with different T1 values will recover magnetization at different rates. Short T1 tissues will recover more rapidly and the magnitude of M will decrease to zero before rising back up to M0 more rapidly than long T1 tissues. B: The signal intensity of the spin-echo used to generate the image is proportional to the magnitude of M at the time of the 90° pulse. C: As M recovers back to its baseline value, its magnitude decreases to 0 before rising to M0. If the TI is selected so that the 90° pulse occurs when M for fat is 0, then fat will not return a signal and will be black on the resultant images. Pathology with a long T1 will generate a signal and be bright; thus, it will be highly conspicuous.

(78). Older hematomas are characterized by a black periphery that is secondary to hemosiderin deposition (78,79,85,86). Knowledge of these characteristic changes is helpful in obviating misinterpretation of findings in acute hematomas that may be isointense with surrounding structures and in dating the ages of old hematomas.

In contrast to hematomas, interstitial hemorrhage into medullary bone and muscle is associated with long T2 relaxation times immediately. This is probably due to separation of the red cells from the serum within the interstitium which does not occur in a pool of whole blood. The water molecules are then separated from the magnetic susceptibility effects of the red cells and display long T2 characteristics typical of free water. Thus, medullary hemorrhage in trabecular fractures of acute bony injuries and interstitial hemorrhage into acute muscle and tendon tears are typically bright on T2-weighted images immediately after the injury (see Chapter 10).

Table 1.1 summarizes the foregoing findings concerning T1 and T2 weighting of images. In general, the best T1-weighted image is one with a short TR and a

TABLE 1.1. Association between pulse parameters and T1 and T2 weighting

		TE	
		SHORT (<30 msec)	LONG (>60 msec)
TR	SHORT (≤800 msec)	T ₁ WEIGHTED	UGLY
	LONG (≈2000 msec)	INTERMEDIATE WEIGHTED	T ₂ WEIGHTED

short TE, so that there is good T1 weighting and limited T2 weighting. Conversely, the best T2-weighted image is one with a long TR (so that there is less T1 weighting) and a long TE (so that there is best T2 weighting). Intermediate weighting can be obtained with a long TR and a short TE. This is occasionally referred to as a balanced image, a spin-density, or a proton-density image; however, the latter terms can be confusing because the TR values are not long enough and the TE values are not short enough in routine imaging to give a truly representative image of proton density. Therefore, I prefer to call them intermediate-weighted images. In general, there is little clinical usefulness for short-TR long-TE images, as the signal-to-noise is generally too poor for good tissue contrast.

SIGNAL-TO-NOISE RATIO

A critical determinant of image quality is the ratio between the strength of the signal coming back from the nuclei and the intensity of the "noise" that comes both from the patient and from the electronics (87,88). A low signal-to-noise ratio (S/N) means that the useful signal is not markedly stronger than the noise. The image appears grainy, to use a common radiologic term based on standard film screen radiography. Several determinants of the MR system combine to determine the S/N for a given image (89). The patient is the source for the signal to be evaluated and for a significant amount of noise that is received. This component of the S/N is fixed and cannot be readily changed by the operator. The antenna, electronics, and computer also generate significant noise if proper engineering and design of the system are not employed, including the use of surface coils when indicated (*vide infra*) (90,91). This component of the S/N is manufacture-dependent, and great progress has been made by manufacturers in limiting the noise from this segment of the system. Another determinant of S/N is the magnetic field strength employed for imaging. At present, it is somewhat controversial exactly how S/N varies with field

strength; however, an approximate guess is that S/N increases roughly in direct proportion to the field strength.

Of significance to users of MRI are the relationships between parameters of the imaging protocols employed and the S/N. Technical factors that can be selected at the time of imaging which affect S/N include the following: (a) the NEX employed, (b) the voxel size, (c) the TR value, (d) the TE value, and (e) the interslice spacing.

The NEX refers to the number of times a set of phase-encoded gradients is averaged together to calculate the image (see Eq. 1.4). In other words, an image could be obtained with one excitation, and if a 128 matrix were used in the y' direction, 128 90° pulses would be performed. This would require 128 times the TR to produce the image. If two excitations were used, then twice as many 90° pulses would be required to produce the image. Therefore, the data acquisition time would be doubled. The S/N improves proportional to the square root of the number of excitations employed (87). Because examination time is an important factor in determining cost, a heavy price must be paid for using increased excitations to decrease the "graininess" of an image.

The S/N is also directly proportional to the square root of the volume of tissue emitting the signal, i.e., the voxel. As the size of the voxel increases, more tissue is available to return a signal. However, there is also more tissue to generate noise. Because the noise is random, it partly cancels itself and the overall S/N improves proportionally to the square root of the voxel size (87). In turn, the voxel size is dependent on the field of view used and the number of pixels into which the field of view is divided. A pixel is the area of the smallest picture unit that is used to generate the image, i.e., the cross-sectional area of a voxel in the plane of the image. Typical imagers use a 256 matrix along the frequency-encoded direction and either a 128, 192, or 256 matrix along the phase-encoded direction. The depth of the voxel is determined by the slice thickness.

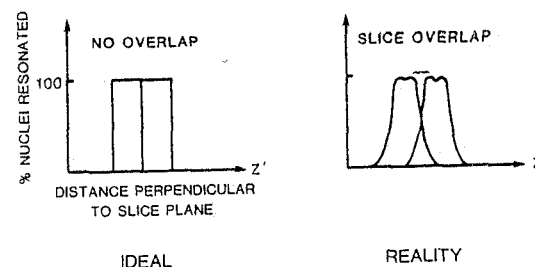


FIG. 1.22. Slice profile. The ideal slice profile would be rectangular. Unfortunately, real profiles have rounded, sloping edges that can overlap and degrade image quality.

Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology

PETER G. MORRIS

*Department of Biochemistry
University of Cambridge*

CLARENDON PRESS · OXFORD · 1986

BIBLIOTHEEK

8 612643

T. H. B. INHOVEN

amplitude G_y is stepped from one extreme through zero to the extreme of opposite polarity this imposes an echo behaviour in the y dimension with beneficial effect on the spatial resolution in this direction (see § 4.2.2.2).

The experiment described thus far measures the spin density distribution (provided the interpulse intervals are sufficiently long to achieve a full recovery of magnetization). The signal can be made dependent on T_1 by preceding the sequence described with a spin inversion (interval 1)). This can either take the form of a π pulse or, as in the case of the Aberdeen approach, an adiabatic fast passage. In this technique, which was commonly applied in the days of c.w. n.m.r. (see Abragam 1961, for example) the field or equivalently the irradiation frequency is smoothly swept (from +8 to -8 kHz in 10 ms in the Aberdeen case) and the magnetization, initially along the z -axis, follows the effective field in the rotating frame, ending up along the negative z -axis. The advantage of this particular technique is the achievement of good (~90 per cent) inversion over the whole sample without the need for high-power, high-homogeneity r.f. pulses which are difficult to produce in full-sized imaging systems. Following inversion of the magnetization, a period TI is allowed during which it is allowed to recover before the signal is recorded (see § 2.5.1.1) for a description of the basic inversion recovery method). If the signal obtained from such an experiment is denoted S_2 and that from the pure spin density experiment as S_1 , then the relaxation time T_1 can be estimated since

$$\rho_2(x, y) = \rho_1(x, y)\{1 - 2 \exp(-TI/T_1)\}, \quad (4.50)$$

where $\rho_2(x, y)$, $\rho_1(x, y)$ are the effective spin densities determined from the two-dimensional Fourier transforms of S_2 and S_1 respectively. Thus:

$$T_1 = TI / \log \left\{ 2 \left(\frac{\rho_1}{\rho_1 - \rho_2} \right) \right\}. \quad (4.51)$$

This can be re-expressed as:

$$T_1 = TI / \log \left\{ 2 \frac{F.t.(S_1)}{F.t.(S_1) - F.t.(S_2)} \right\}$$

$$T_1 = TI / \log \left\{ 2 \frac{F.t.(S_1)}{F.t.(S_1 - S_2)} \right\}. \quad (4.52)$$

For preference, expression (4.52) is used and the difference $S_1 - S_2$ is taken prior to Fourier transformation in order to avoid uncertainty over the sign of the signal in cases of long T_1 relaxation times. (The two-dimensional Fourier transform procedure, as we have seen in § 4.2.2.2, preserves only the magnitude of the data due to the admixture of dispersion and absorption terms). T_1 discrimination is demonstrated in

the image of Fig. 4.28(b) in which the tubes contained water doped with magnesium chloride to give T_1 s of about 200 ms (darker tubes) and 350 ms (lighter tubes).

The Aberdeen team have estimated (Johnson *et al.* 1982) that for a 128×128 image matrix with a slice thickness of 18 mm (equivalent rectangular width) the uncertainty in the ρ values obtained using their spin-warp method at 1.7 MHz without signal averaging is about 6 per cent. For the relaxation-time image the comparable figure is 8 per cent for T_1 values in the region of 200 ms and somewhat greater for other values. Although the T_1 -determination is based on a difference method, the whole-body cross-sections, somewhat surprisingly in view of earlier problems with a similar method (Mallard, Hutchison, Edelstein, Ling, Foster, and Johnson 1980; Hutchison, Edelstein, and Johnson 1980), show very little evidence of motional artefact. Presumably the difference lies in the fact that each f.i.d. yields only a single line in the selective excitation method (§ 3.3) whereas, in the case of spin-warp imaging and Fourier methods in general, all n f.i.d.s contribute equally to each of the n image lines; since they are obtained at different (random) times the motion is effectively averaged.

To date, several hundred patients and volunteers have been examined with the Aberdeen prototype imaging system (see, for example, Edelstein *et al.* 1980; Edelstein, Hutchison, Smith, Mallard, Johnson and Redpath 1981; Smith, Mallard, Hutchison, Reid, Johnson, Redpath, and Selbie 1981; Smith, Mallard, Reid, and Hutchison 1981; Smith 1982; Hutchison and Smith 1982). No ill effects, neither during nor subsequent to scanning, have been reported. A commercial system using this principle with a higher field magnet is now available from M & D Technology (see Table 1.1).

4.2.4. Fourier imaging: current practice

Fourier imaging is efficient and has proved relatively straightforward to implement. It is also versatile and is fast becoming the method of choice for commercial n.m.r. imaging systems. The spatial encoding is generally similar to that used for the spin-warp method (§ 4.2.3); namely, variable amplitude gradients applied for a fixed period of time. A basic pulse scheme for a two-dimensional Fourier imaging experiment is illustrated in Fig. 4.29(a). The selective 90° pulse is applied in the presence of a refocused z gradient to isolate a slice normal to z . The variable amplitude y gradient achieves y -dimension phase encoding, and the fixed gradient G_x allows discrimination in the x direction. Notice the use of the non-selective 180° pulse to generate a spin-echo. The echo delay TE is normally short (≤ 10 ms) and allows data acquisition to be separated from

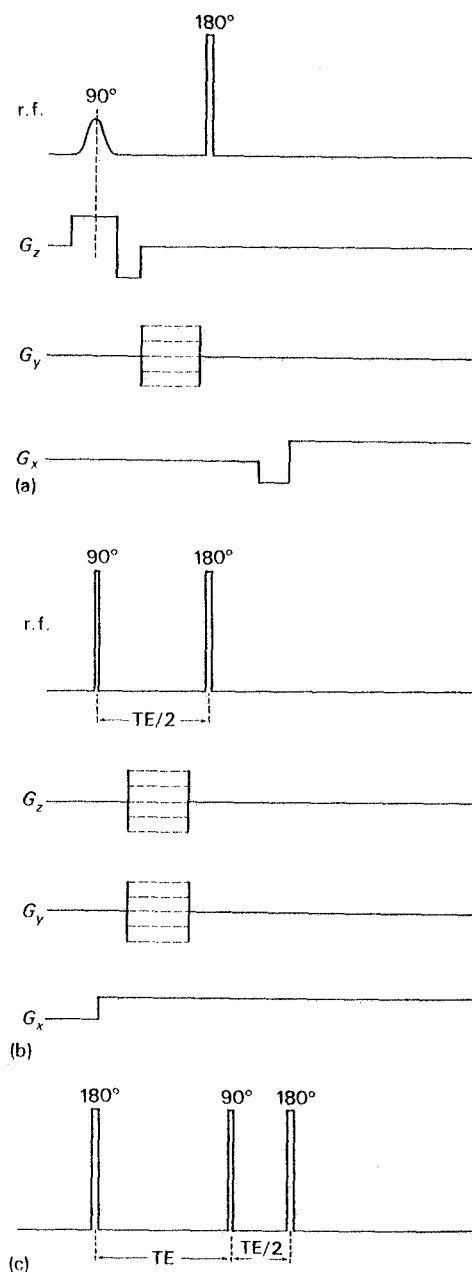


Fig. 4.29. (a) Two-dimensional Fourier imaging method. (b) Three-dimensional Fourier imaging method. (c) Inversion recovery (IR) r.f. pulse sequence for use with three-dimensional Fourier imaging methods.

the gradient switching. It also removes the effects of static field inhomogeneity during the phase-encoding period. The conceptually simpler three-dimensional experiment is shown in Fig. 4.29(b). Note that the phase encoding in z - and y -dimensions can be carried out simultaneously (although, of course, each has to be independently stepped resulting in a large number of experiments). The spatial resolution can be made isotropic by choosing equivalent gradient strengths and numbers of increments for each dimension. However, the total imaging time can then become excessive n^2 times the cycle time where n is the number of pixels across one dimension of the image field). Typical times may be several tens of minutes. It is therefore common practice to select a lower resolution in one dimension (z for example) thereby dividing the volume to be imaged into a set of contiguous slices.

If more than one slice is required the speed of the two-dimensional method can also be considerably improved by making use of the 'dead time' between the end of data acquisition and the next 90° pulse (this is required for T_1 recovery). Since only the spins in the selected slice are excited, one can use this time to excite a second slice. The process can be continued, allowing typically up to 15 slices (depending on the delay) to be simultaneously recorded. Such a scheme approaches the efficiency of the full three-dimensional method and multislice studies have become particularly popular. The method does suffer from one disadvantage however in that imperfections in the slice profile generally prevent excitation of contiguous slices. Commonly then, the slices are interleaved in two separate multislice studies to obtain full coverage of a particular volume.

If in a standard Fourier imaging experiment the cycle time (TR) is less than or of the order of T_1 , spin-lattice relaxation effects will be present in the image. In fact, the repeated 90° pulse is reminiscent of the saturation recovery (SR) method of T_1 measurement (§ 2.5.1.1) and the pulse scheme is often referred to as a SR sequence. The image can be made more sensitive to T_1 effects by preceding the 90° pulse by a non-selective 180° one. This is illustrated for a three-dimensional method in Fig. 4.29(c); for simplicity only the r.f. pulses are shown. The sequence is similar to the 180° -TI- 90° or inversion recovery method for T_1 measurement (§ 2.5.1.1) and the pulse scheme is generally referred to as an IR sequence. T_2 effects can also be introduced by increasing the length of the echo time, TE, so that it becomes comparable with the natural T_2 of the system being studied. For biological tissues values in the range 20–100 ms are typical. The pulse scheme is then referred to as a spin-echo (SE) sequence. SR, IR, SE and hybrid schemes are available for most imaging methods; see § 6.3.1 for a general discussion of image contrast.

It is possible to recall the echo a number of times by using successive 180° pulses in the manner of Carr and Purcell (see § 2.5.2.2). This pulse scheme is known as the multiple spin-echo or MSE sequence and is illustrated in Fig. 4.30(a). Typically 2, 4, or 8 echoes are used, though one can recall many more. It is possible using such a sequence to generate an image displaying pure T_2 information. However, careful attention must then be given to the cumulative effects of pulse imperfections (B_1 inhomogeneity, phase errors, etc.). These studies are especially popular since they generate additional data with little or no time-penalty.

The multiple spin-echo sequence can be further developed in a very

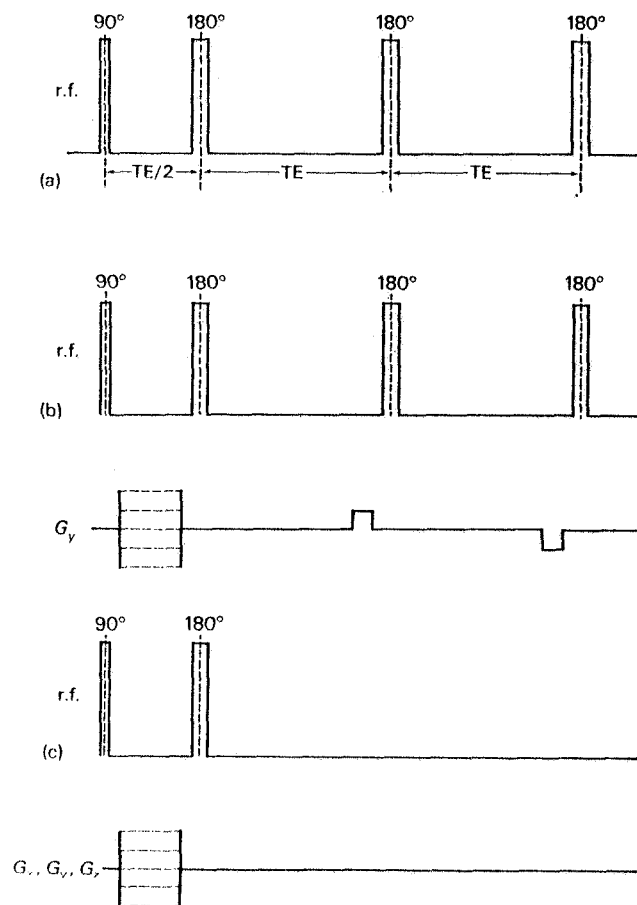


Fig. 4.30. Three-dimensional Fourier imaging variants; (a) multiple spin-echo (MSE) experiment; (b) recalled echo experiment with additional phase encoding in the y dimension; (c) chemical-shift imaging method.

interesting way. Rather than simply recall the train of echoes in the manner of Carr and Purcell, one can interpose further periods of phase encoding (see Fig. 4.30(b)) so that each echo corresponds to a separate free-induction signal in a conventional Fourier imaging experiment. Such a procedure reduces the minimum performance time for imaging by a factor equal to the number of echoes recorded. Rather than use broadband 180° pulses a similar effect can be achieved by periodically reversing the field gradient direction (Johnson, Hutchison, Redpath, and Eastwood 1983), although this has the disadvantage that it fails to refocus the effects of static field inhomogeneity and the length of the echo train is determined by T_{2c} ($1/T_{2c} = 1/T_{2n} + 1/T_{2mi}$; see § 2.5.2). Such a sequence bears more than a passing resemblance to the echo-planar technique proposed by Mansfield in 1977 (see § 4.3). In fact, 180° pulses can equally well be used with the echo-planar method as pointed out in the original papers on the subject. Such 'modified' echo-planar methods are closely related to the recalled echo sequence of Fig. 4.30(b).

It is also possible to achieve savings in processing time by paying attention to the order in which the f.i.d.s are collected (Eastwood 1983). Thus, rather than acquire f.i.d.s for monotonically increasing (or decreasing) gradients when all data has to be present before processing in the second frequency dimension can be commenced, it is possible to collect them in a 'bit-reversed' sequence allowing all but the final point calculations to proceed during signal acquisition.

Fourier imaging lends itself naturally to chemical shift studies, and is becoming increasingly popular for this purpose (see § 6.7). The basic three-dimensional imaging scheme of Fig. 4.29(b) can be used for studies of a single chemical-shift component if the 90° broadband pulse is replaced with a frequency selective one which isolates the required shift component (Hall, Sukumar, and Talagala 1984). Instead of looking at a single component, however, it is preferable to retain the multiplex advantage inherent in Fourier methods, and keep all shift components. This can be achieved by performing all phase encoding prior to the acquisition phase which thus takes place in a homogeneous field and retains chemical shift information (see Fig. 4.30(c)). Early experiments demonstrated the method for a single spatial dimension (Brown, Kincaid, and Ugurbil 1982; Haselgrove, Subramanian, Leigh, Gyulai, and Chance 1983), but these were soon extended to two and three dimensions (Maudsley, Hlal, Perman, and Simon 1983; Pykett and Rosen 1983; Hall and Sukumar 1984b). In the later case, data processing requires a four-dimensional Fourier transform. If high spatial and chemical shift resolution is needed this can place severe demands on the data handling system.

The advent of two-dimensional Fourier transform methods has revolutionized conventional high-resolution spectroscopy. It is too early to

say whether the same will be true of Fourier imaging, but it has certainly made an impressive start.

4.2.5. Rotating-frame Fourier zeugmatography

The method of rotating-frame Fourier zeugmatography was proposed in 1979 by Hoult, who remains its principal proponent. The line of thought which led to the evolution of the method was one which has served n.m.r. spectroscopy well in the past; namely, whatever can be done in the laboratory frame it is also possible to do in the rotating frame. Thus, instead of the magnetic field gradient superimposed on the main magnetic field, one introduces a radiofrequency field gradient B_{1x} or B_{1y} in addition to the uniform r.f. field B_{10} . The three-dimensional version of the experiment appears as illustrated in Fig. 4.31. During time interval 1, of duration t_x , the spin system evolves under a r.f. field, $B_1 = B_{10} + B_{1x}$, directed along the y' -axis (in the rotating frame). This causes a precession of the magnetization away from the z, z' -axis into the $z'x'$ -plane. The angle of nutation is

$$\Theta_1 = \gamma(B_{10} + B_{1x})t_x \tag{4.53}$$

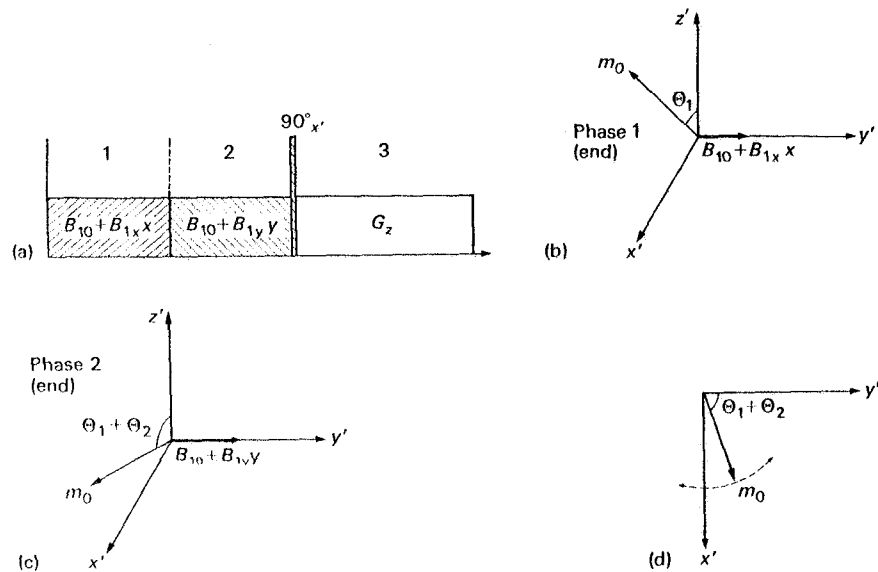


Fig. 4.31. The three-dimensional Fourier zeugmatography experiment. (a) Schematic; (b), (c) magnetization at the end of phases 1 and 2 respectively; (d) magnetization at start of observation phase (3).

and is linearly dependent on the displacement along the x -axis (laboratory frame). In the subsequent time-interval (2) a r.f. field is also applied along the y' -axis, but on this occasion its magnitude varies according to the y co-ordinate. The additional nutation is thus:

$$\Theta_2 = \gamma(B_{10} + B_{1y})t_y \tag{4.54}$$

and the total

$$\begin{aligned} \Theta &= \Theta_1 + \Theta_2 \\ &= \gamma B_{10}(t_x + t_y) + \gamma B_{1x}x t_x + \gamma B_{1y}y t_y. \end{aligned} \tag{4.55}$$

A short (non-selective) $\pi/2$ pulse applied along the x' -axis (i.e. orthogonal to the previous pulses) nutates the magnetization into the $x'y'$ -plane, where it consequently has a phase of

$$\phi = \pi/2 - \Theta. \tag{4.56}$$

In the final period (3) a static magnetic field gradient is applied to the sample and the signal is sampled in the usual manner. The imaging experiment proceeds exactly as in the case of conventional Fourier zeugmatography, with the time intervals being varied in stepwise linear fashion to give an $n \times n$ set of f.i.d.s from which the spin density can be extracted by three-dimensional Fourier transformation. The same comments made in §4.2.2.2 with respect to admixture of absorption and dispersion terms also apply here; either an absolute value image is calculated or several sets of data are acquired from which the separation can be made (see Hoult 1979 for details).

The method of course also exists in a two-dimensional form—one can simply drop either interval 1 or 2. However, there is an alternative to this approach; rather than using the r.f. gradient to phase-encode it is made to generate an amplitude modulation. This is readily achieved by removing the $\pi/2$ pulse which separates the r.f. gradient from data acquisition in the G_z gradient. In this case, the component of magnetization in the $x'y'$ -plane at the start of interval 3 has zero phase (oriented along the x' -direction) and an amplitude given by

$$m(x) = m_0 \sin\{\gamma(B_{10} + B_{1x})t_x\}. \tag{4.57}$$

The experiment proceeds in the usual manner with collection of f.i.d.s for different values of t_x followed by two-dimensional Fourier transformation. The advantage of the amplitude modulation technique is that absorption and dispersion terms are no longer inextricably mixed so that better spatial resolution for a given number of time increments is possible. Hoult (1979) has demonstrated this method, obtaining ^{31}P n.m.r. images in simple phantom objects. The disadvantage of the method is that, since different spatial regions are subject to different nutations, they

Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology

PETER G. MORRIS

*Department of Biochemistry
University of Cambridge*

Verbofs
R

CLARENDON PRESS · OXFORD · 1986

BIBLIOTHEEK

B17

6. Application of n.m.r. to biological systems

6.1. Introduction

This chapter will mainly be concerned with proton imaging, and will be heavily biased in favour of medical applications. In § 6.2, there will be discussion of some of the basic n.m.r. properties of biological tissues in order to provide some insight into the origins of tissue contrast. An elementary introduction for those unfamiliar with imaging terminology is given in § 6.3, followed by a general discussion of some important and novel features of proton n.m.r. imaging. Small-scale studies are the subject of § 6.4, and §§ 6.5 and 6.6, deal specifically with medical applications. Head scanning is considered in § 6.5, where the results of preliminary clinical trials have already demonstrated the great potential of the method, and § 6.6, deals with whole-body clinical studies which have also proved very encouraging. Comparisons with other imaging modalities, in particular X-ray CT, are made, though it should be stressed that such assessments can only be considered preliminary at this stage. Far more extensive clinical studies are necessary to establish the full potential of n.m.r. imaging. Multinuclear and chemical shift imaging studies are dealt with in § 6.7.

One of the great attractions of n.m.r. as opposed to an X-ray- or radioisotope-based system is the lack of ionizing radiation; indeed, the technique promises to be an extremely safe one. However, as should always be the case with new imaging modalities, it is prudent to err on the side of caution. An assessment of potential hazards is given in § 6.8, quoting the National Radiation Protection Board's guidelines for n.m.r. exposure, based on the limited experience so far derived from systems in service.

6.2. Origin of proton n.m.r. signals

6.2.1. Properties of tissue water

On average, water accounts for about 55 per cent of the total human bodyweight. Of this, some 10 per cent occurs in blood plasma, 20 per cent in extracellular and 70 per cent in intracellular fluid. If we consider only the soft tissues, then water constitutes from 60 to 90 per cent of their weight, the remainder arising largely from proteins and cell membranes.

Unless the special line-narrowing techniques of solid state n.m.r. are applied, the large structural proteins such as collagen give rise to extremely broad (several kHz) lines which, in the presence of a narrow (20–50 Hz), intense water peak, are difficult to observe by conventional n.m.r. and are totally lost to n.m.r. imaging studies. Although the membrane components (largely phospholipids) are rather more mobile, they do not contribute significantly to the proton image. The smaller proteins and metabolites present in solution do produce sharp resonances and can be studied *in vitro* by high-resolution n.m.r. (see, for example, Wüthrich 1976). However, as illustrated in § 2.6.1, they are not present in sufficiently high concentration to be observed in imaging experiments. Thus, as far as proton n.m.r. imaging is concerned, the signal is predominantly derived from water.

The only other significant sources of proton signal are the lipids which occur as adipose tissue in some regions of the body, e.g. the mammary glands. The chemical shift difference (~ 3 p.p.m., see § 2.6.1) is sufficient to allow resolution of the glyceride $-\text{CH}_2-$ protons from the water resonance with the homogeneities currently available from whole-body magnets (see § 5.1). For high field studies, the signals from these two sources may be separated in order to avoid the degradation of spatial resolution which results from the two associated images appearing out of register. In general, however, the separation of chemically shifted components introduces an additional level of complexity which is unwarranted. Without this selection, proton images display the total mobile proton density, reflecting predominantly the water distribution, but also including lesser contributions from lipids. Fortunately, the latter tend to have rather different n.m.r. relaxation properties to water and, in some cases, can be distinguished on this basis. Leaving aside the possibility of signals derived from fatty tissue for the moment, we can ask what sort of tissue contrast would be available from an image based solely on water content. A glance at Fig. 6.1, indicates that, in normal soft tissues, the water content spans a range of some 15 per cent. Skeletal muscle, for example, has a particularly high value (~ 80 per cent) whereas that for liver is especially low (~ 70 per cent); we shall return to this point in connection with tissue relaxation times in § 6.2.3. Notice also the difference in water contents between white and grey matter, suggesting that it should be possible to discriminate between them on this basis alone. Together with the high water-content of the cerebrospinal fluid (c.s.f.) in the ventricles, this provided an early indication that well-resolved images of the brain should be a practical proposition; an expectation which was beautifully fulfilled in the publication of a series of n.m.r. head scans obtained at the Hammersmith Hospital with a prototype machine provided by Picker International (Doyle, Gore, Pennock, Bydder, Orr,

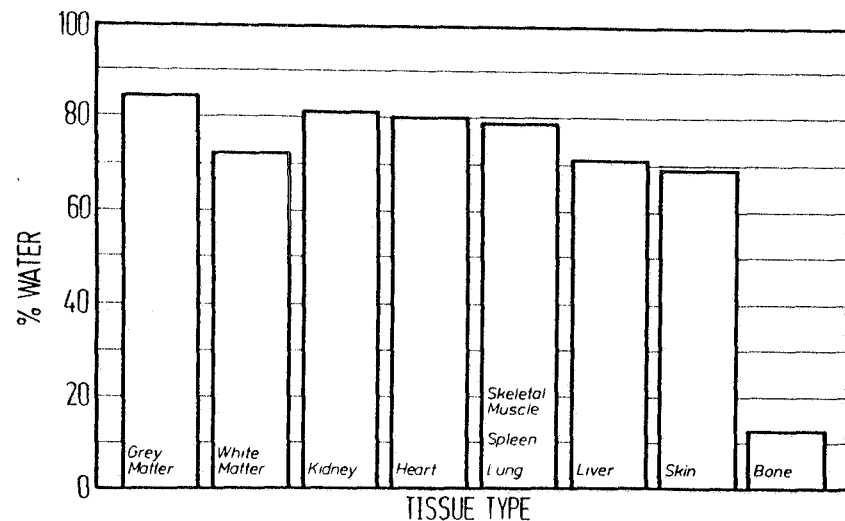


Fig. 6.1. The water content of various human tissues. (From Mansfield and Pykett, 1978.)

Steiner, Young, Burl, Clow, Gilderdale, Bailes, and Walters 1981; Young, Hall, Pallis, Bydder, Legg, and Steiner 1981; Young, Bailes, Burl, Collins, Smith, McDonnell, Orr, Banks, Bydder, Greenspan, and Steiner 1982b).

When it comes to pathological studies, a wide range of conditions are likely to give rise to changes in water content, some of the more obvious examples being fluid-filled cysts and oedema. Tumours also generally have increased water contents associated with them.

Although mobile proton density measurements do provide one basis for distinguishing between tissues, a number of other parameters, notably the relaxation times T_1 and T_2 , are also influential. As discussed below, the best tissue contrast is generally afforded by images containing a strong element of relaxation time discrimination.

6.2.2. Proton n.m.r. relaxation properties of tissues

In pure water at standard n.m.r. frequencies the molecules are in rapid motion (in the sense of § 2.5.1) and the correlation time τ_c is correspondingly short ($\omega_0\tau_c \ll 1$ where ω_0 is the Larmor frequency). In this case, the spin-spin and spin-lattice relaxation times are almost equal, having a value of about 3 s. (T_2 is slightly less than T_1 due to ^{17}O J -coupling to the protons, which is unresolved because the frequency of proton exchange is

of the same order as the coupling constant at neutral pH.) The situation with tissue water is radically different. Spin-spin relaxation often cannot be fitted to a single exponential and has to be analysed in terms of two or more exponential processes with T_2 s which are typically in the range 20–100 ms. Although spin-lattice relaxation in tissues generally is exponential, the relaxation times at typical human imaging frequencies (1–20 MHz) lie in the range 100–500 ms, corresponding only to some 3–16 per cent of the pure water values. There are also differences in the diffusion properties. Thus, whereas the rotational diffusion coefficient determined by dielectric measurements is roughly comparable with that of pure water, the translational coefficient determined by n.m.r. pulsed field gradient studies is found to be about one-half of the pure water value (Chang, Hazlewood, Nichols, and Rorscharch 1972).

A number of theories have been put forward concerning the nature of tissue water, the simplest being that it does not differ in any important respect from bulk water (Dick 1971). Whilst it might be true as far as solvent properties are concerned, this naive assumption is clearly untenable from the n.m.r. viewpoint. Two theories do account, at least qualitatively, for the observed reduction in n.m.r. relaxation times. In the structured water theory (Ling 1962; Hazlewood 1976), the macromolecules and ions confer on the intracellular water a kind of semi-crystallinity, and it is this reduction in motional freedom which accounts both for the shorter relaxation times and for the lower translational diffusion coefficient. The more traditional view is that the majority of tissue water behaves just like bulk water, but that there is a small but significant fraction bound to the macromolecules. There is direct evidence for this in the observation that a certain fraction of tissue water remains unfrozen at temperatures substantially below 0°C (Kuntz, Brassfield, Law, and Purcell 1969; Kuntz 1971). It is tempting to associate this component directly with the bound phase (Belton, Packer, and Sellwood 1973; Woodhouse, Derbyshire, and Lillford 1975) although this assignment is not universal (Foster, Resing, and Garroway 1976). The bound fraction, with severely restricted motional freedom, has a short T_1 . However, it is assumed to be in fast exchange with the remaining 'free' water, which accounts for the observation of a single reduced T_1 . The reduction in translational diffusion coefficient can be ascribed (tentatively) to a barrier effect of the macromolecules. In the past there has been considerable controversy between proponents of these two rival theories (Kolata 1976). For the present purpose interpretation of the observed relaxation times in terms of the two-phase fast exchange model has been decided upon, both because it is the more widely-held view and also because some of its more important predictions can be subjected to experimental test. However, it should be recognized from the outset that

the complex structural nature of the cellular environment (see, for example, Fulton 1982) cannot properly be described by a two-phase, two correlation time, model, particularly when it comes to spin-spin relaxation, for which the effects of anisotropic motion may well be important. Nevertheless, such a model does offer some insight into possible relaxation processes in biological tissues.

The expressions for relaxation in a system consisting of n exchanging phases were derived by Zimmerman and Brittin in 1957. In the fast exchange limit ($\tau_c < T_i$, where τ_c is the exchange time) they obtain

$$M(t) = M_0 \exp\left[-t\left(\sum_i P_i/T_i\right)\right]. \quad (6.1)$$

Here P_i is the fraction of spins and T_i the (generalized) relaxation time in the i th phase. The spin system thus relaxes exponentially at a rate which is the weighted average of the rates in the individual phases. Thus

$$1/T = \sum_{i=1}^n P_i/T_i. \quad (6.2)$$

In the other limiting case, slow exchange ($\tau_c > T_i$), each phase relaxes independently and the relaxation recovery, though not itself exponential, can be resolved into a series of exponential components corresponding to the non- or slowly-exchanging phases. An extreme example for which eqn (6.2) applies is the spin-lattice recovery of breast tissue, which contains a high proportion of fat in addition to water. Protons from these two sources do not exchange ($\tau_c \rightarrow \infty$) and they therefore relax independently. The resultant biphasic recovery can be resolved into its two component exponentials, giving the relative amounts of fat and water (P_i) and their corresponding relaxation times (Bovée, Creighton, Getreuer, Korbee, Lubregt, Smidt, Wind, Lindeman, Smid, and Posthuma 1980).

Many images which purport to show spin-lattice relaxation information are derived from two separate scans taken with different relaxation recovery intervals, TR (see § 2.5.1.1). T_1 values are calculated from the ratio of signal intensities for each image region, based on the assumption of a simple exponential recovery. Clearly, for tissues such as breast, this leads to anomalous T_1 values which are dependent on TR. In order to understand the origins of tissue contrast it is important that more careful T_1 studies be performed. However, from the diagnostic viewpoint, such time-consuming experiments are unlikely to be feasible on a routine basis. Rather, operating conditions should be preferred which maximize contrast for the particular clinical condition for which screening is being carried out; for example, breast cancer (Mansfield, Morris, Ordidge, Coupland, Bishop, and Blamey 1979).

6.2.3. Relationship between water content and relaxation times

We now examine possible correlations between water content and spin-lattice relaxation time. If we assume the two-phase fast exchange model of tissue water then, using eqn (6.2), we can write the spin-lattice relaxation rate ($1/T_1$) as

$$\frac{1}{T_1} = b\left(\frac{1}{T_1}\right)_b + (1-b)\left(\frac{1}{T_1}\right)_f, \quad (6.3)$$

where b is the fraction of the total tissue water in the bound phase and $(1/T_1)_f$, $(1/T_1)_b$ are respectively the free and bound relaxation rates. Equation (6.3) can simply be rearranged to give

$$\frac{1}{T_1} = \left(\frac{1}{T_1}\right)_f + b\left\{\left(\frac{1}{T_1}\right)_b - \left(\frac{1}{T_1}\right)_f\right\}, \quad (6.4)$$

whence it becomes apparent that, provided $(1/T_1)_b$ is not a function of b , the relaxation rate $1/T_1$ should be directly proportional to the fraction of the bound water. This dependence has been observed both in simple protein solutions, where it is possible to achieve a detailed understanding of the important relaxation mechanisms (Koenig and Schillinger 1969), and also in some biological tissues. A particularly clear illustration of this is afforded by the work of Lauterbur, Frank, and Jacobson (1976) on oedematous canine lung tissue, undertaken as part of an early feasibility study for n.m.r. imaging. Figure 6.2, taken from their work, shows the striking linearity of the water-content/spin-lattice relaxation rate plot.

Whereas the finding that $1/T_1$ is proportional to b in a particular tissue type over a limited range of water contents is entirely reasonable, the often-made assumption that water content is the sole factor determining T_1 values in different tissues is much more controversial. A typical example of the evidence in favour of this assertion is given in Fig. 6.3, which shows spin-lattice relaxation rates for a number of healthy and tumourous murine tissues determined by the inversion recovery method at 24 MHz using excised tissue samples (Taylor and Bore 1981). Many similar examples are to be found in the literature; for example, Kiricuta, Demco, and Simplaceanu (1973); Kiricuta and Simplaceanu (1975); Inch, McCredie, Knispel, Thompson, and Pintar (1974); Saryan, Hollis, Economou, and Eggleston (1974); and Bovée, Huisman, and Smidt (1974). However, there are reports in which this simple dependence is not observed.

Notice in Fig. 6.3 that, although the trend of decreasing relaxation rate with increasing water content is readily apparent, the experimental scatter is large. This is really what we should expect; an exact proportionality would require the bound relaxation rates $(1/T_1)_b$ to be the same in all

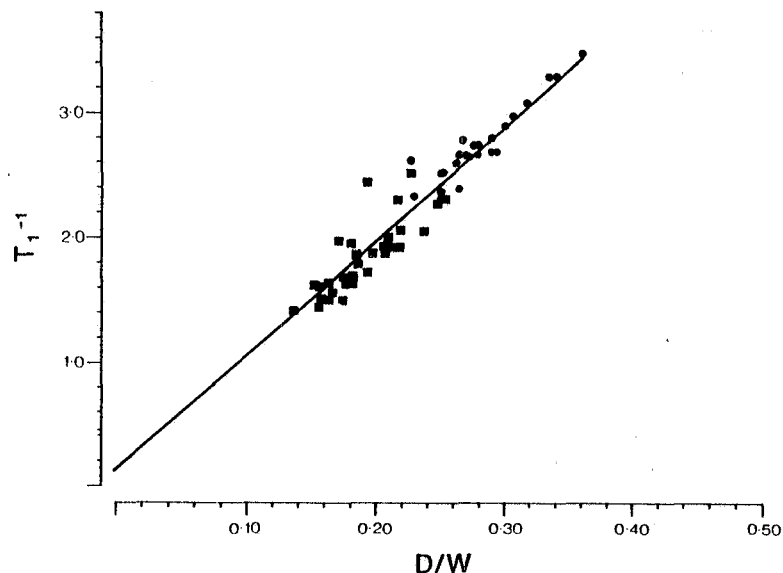


Fig. 6.2. The dependence of ^1H spin-lattice relaxation rate, $1/T_1$, on the dry weight to water ratio in normal (●) and oedematous (■) canine lung tissue. Measurements were made at 4 MHz. (From Lauterbur *et al.* 1976.)

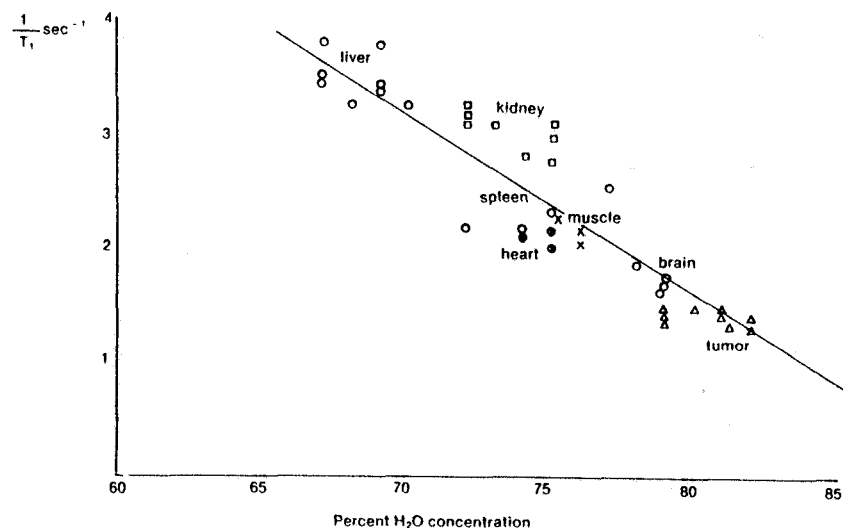


Fig. 6.3. ^1H spin-lattice relaxation rate, $1/T_1$, as a function of percentage water content for a number of healthy mouse tissues and tumours at 24 MHz. The solid line is a least-squares best fit to the data. (From Taylor and Bore 1981. Copyright Pergamon Press 1981.)

tissues. Whilst the mechanisms leading to relaxation will be similar in nature, it is highly likely that differences in detail will occur in tissues as diverse as kidney and skeletal muscle, for example.

Some equations for relaxation times were derived in § 2.5. For convenience we repeat the T_1 expression here. Thus:

$$\frac{1}{T_1} = B \left\{ \frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right\}. \quad (6.5)$$

The interaction term B is generally assumed to arise principally from the proton-proton intramolecular dipolar interaction. Motional frequency components at ω_0 and $2\omega_0$ lead to relaxation. These are given, for the case of isotropic rotation, by the first and second terms respectively within the curly brackets of eqn (6.5). This is the appropriate description for bulk water. It is also assumed to be relevant to the free component in the simple two phase model of tissue water. In this case $\tau_c = \tau_f \sim 10^{-12}$ s, $\omega_0 \tau_f < 1$ and $(1/T_1)_f$ is relatively small. In the bound phase the idea is that the appropriate correlation time τ_b is not that of a freely-rotating water molecule but of the macromolecule to which it is bound. Thus, $\tau_b \gg \tau_f$ and $(1/T_1)_b \gg (1/T_1)_f$. The assumption of isotropic rotation is then questionable, but at least it is possible to get a feel for a possible relaxation mechanism. The fact that the bound relaxation rate is so much greater than the free, perhaps by a factor of ten or so, is the reason for the proportionally larger spread in T_1 relaxation rates. Thus,

$$\Delta \left(\frac{1}{T_1} \right) \sim \left(\frac{1}{T_1} \right)_b \Delta b, \quad (6.6)$$

and a 1 per cent change in water content may give rise to a 10 per cent change in T_1 (see also Figs. 6.2, and 6.3).

T_1 values have been measured for many mammalian tissues over a wide frequency range. Figure 6.4 was compiled from the work of a number of authors and illustrates the frequency dependence of T_1 for various rat tissues. Notice the strong dispersion, a factor of considerable importance given the wide range of frequencies currently used for human n.m.r. imaging.

It was realized at an early stage that there is comparatively little variation in results obtained from the same organs of different mammalian species (Cottam, Vasek, and Lusted 1972), an experience borne out by later investigators (Ling, Foster, and Hutchison 1980). Particularly extensive T_1 -determinations have been made on rabbit tissue by Ling, Foster, and Hutchison (1980) and Mallard, Hutchison, Edelstein, Ling, Foster, and Johnson (1980) who made measurements at both 2.5 and 24 MHz. The authors also report the ratio of T_1 values measured at these two frequencies. If water content is the only factor which determines the differences

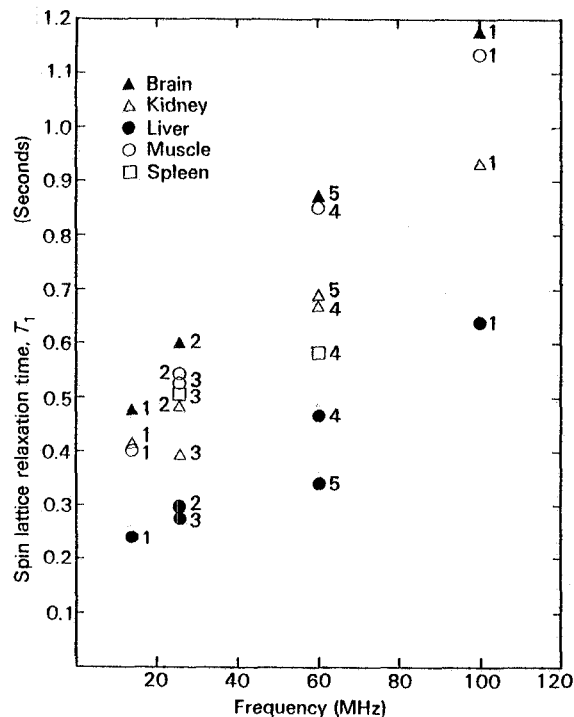


Fig. 6.4. The frequency-dependence of ¹H spin-lattice relaxation times for various rat tissues: ▲ brain; △ kidney; ● liver; ○ muscle; □ spleen. Superscripts denote the origin of results: ¹Block and Maxwell (1974); ²Damadian (1971); ³Hollis, Saryan, Eggleston, and Morris (1975); ⁴Bovée, Huisman, and Smidt (1974); ⁵Kiricuta, Jr. and Simplaceanu (1975).

in T₁ relaxation times at a particular frequency, then this ratio should be the same for all tissues. Certainly it is of the same order (T₁(24 MHz)/T₁(2.5 MHz) ~ 2). However, some tissues, notably muscle and nervous tissue, do differ significantly. This is evidence (within the limitations of the two phase model) for differences in (T₁)_b. This in turn reflects differences in the nature and extent of local ordering which can become important for T₁ as well as T₂ processes at low frequencies. Very extensive measurements have been made by Damadian and co-workers at 22.5 and 100 MHz on human and other mammalian tissues. Their results fall within the lines, drawn for guidance only, on the rat data plot of Fig. 6.4 and thus lend further support to the assertion that different species do not differ significantly in T₁ properties. Much of Damadian's work has been performed in connection with T₁ measure-

ments in the corresponding tumourous tissues, a subject to which we return in § 6.2.5.

6.2.4. Spin-spin relaxation

We turn now to a brief discussion of spin-spin relaxation (see § 2.5.2). The most striking feature of tissue T₂s is their shortness: they are typically 20–100 ms, at least an order of magnitude lower than the corresponding T₁s in the frequency range 4–100 MHz. This suggests that there are additional relaxation mechanisms contributing to the T₂ process.

In order to glean some idea of what is happening we reproduce the expression for 1/T₂ derived in § 2.5.2. (eqn (2.57)) for dipolar relaxation in the case of isotropic rotation. Thus

$$\frac{1}{T_2} = \frac{\gamma^4 \hbar^2 I(I+1)}{5r^6} \left\{ 3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right\}. \quad (6.7)$$

It must be emphasized that this is an inappropriate model, but at least it gives some basis for qualitative discussion. The new feature of eqn (6.7) compared with the analogous expression for the spin-lattice relaxation rate, eqn (6.5), is the presence of a zero-frequency component proportional to τ_c (see also the discussion of § 2.5.2). In our interpretation of spin-lattice relaxation rates, we were concerned with the correlation time in the bound phase, τ_b ~ 10⁻⁸ s, which we suggested might be associated with the tumbling of macromolecules. Motional processes with correlation times ≤ 10⁻⁵ s do not contribute significantly to T₁ processes, but in the case of spin-spin relaxation they can be dominant. The relative lack of importance of the ω₀ and 2ω₀ components is indicated by the rather weak dependence of T₂ on operating frequency (see, for example, Held, Noack, Pollak, and Melton 1973). This means that images based on T₂ contrast will be qualitatively similar for imaging systems operating at different frequencies; potentially a very attractive feature. T₂-based images can give excellent tissue contrast, and spin echo sequences (usually with long echo delays) are finding favour, particularly for high field systems, where the time-saving relative to inversion recovery sequences is most apparent.

A possible candidate which has been implicated in T₂ processes is τ_c, the time associated with the exchange of a water molecule between bound and free phases. Another possibility is that the motion of the bound water molecules is anisotropic so that some of the dipole-dipole interaction (see § 2.5.1) between the two water protons remains unaveraged and thus provides an efficient spin-spin relaxation mechanism. As was the case with T₁, T₂ increases with water content in an approximately linear fashion (Taylor and Bore 1981) lending further support to the two-phase

B22

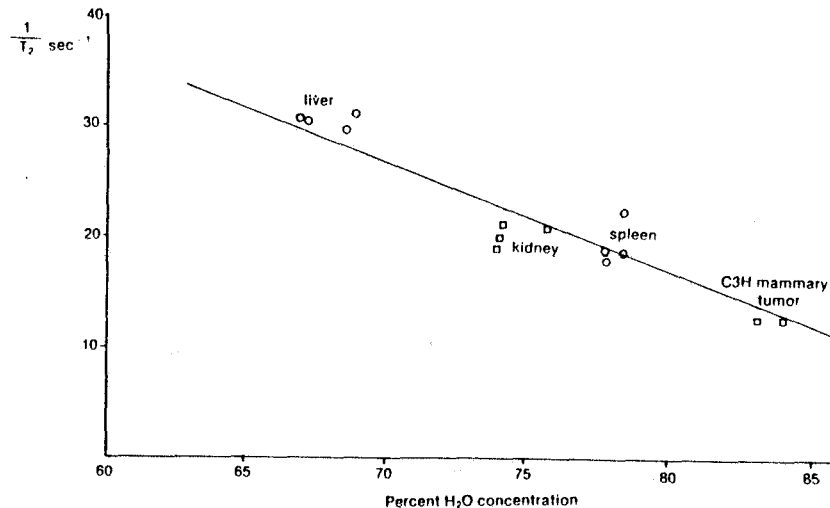


Fig. 6.5. ¹H spin-spin relaxation rate, $1/T_2$, as a function of percentage water content for a number of healthy mouse tissues and tumours at 30 MHz. The solid line is a least-squares best fit to the data. (From Taylor and Bore 1981 Copyright Pergamon Press 1981.)

model. This is illustrated in Fig. 6.5, which shows the 30 MHz ¹H spin-spin relaxation rate as a function of water content for various murine tissues.

A further characteristic of T_2 -relaxation is the common occurrence of non-exponentiality. In most instances (Packer 1977), this has been interpreted as a compartmentalization effect, in which case the T_2 -relaxation (or free-induction decay, f.i.d.) should be resolvable into two or more exponential components. The two obvious 'compartments' which spring to mind are the intracellular and the extracellular pools. Alternatively, the non-exponentiality could be the consequence of residual dipolar broadening. A detailed understanding of T_2 relaxation has not yet emerged in biological tissues. Many of the attempts to interpret data involve empirical fits which give little feeling for the underlying physical processes. However, what is of importance in the context of this monograph is that the mechanisms of T_1 - and T_2 -relaxation in tissues are different. Although both would seem to depend largely on the water content, the optimum tissue contrast for a particular clinical condition might be afforded by a pure-water-content image, a T_1 -image, a T_2 -image, or an image based on some particular combination of these three. Equally, it may require a number of differently-based n.m.r. images to confirm a diagnosis. Some images displaying pure relaxation times (T_1 and T_2) have been published, but this field is only just starting to be explored. Whereas

initially there is bound to be some confusion arising from n.m.r. images obtained under different operating conditions (see discussion of § 6.3.1), this great versatility will prove to be one of the great advantages which n.m.r. has over other imaging modalities.

Absolute values of T_2 (rather than T_{2e}) are also of importance in determining the static field homogeneity and the field gradient intensity necessary to achieve the best S/N for a given spatial resolution (see § 2.5.2.1).

Whilst discussing relaxation times, we should mention that the rotating frame relaxation time $T_{1\rho}$ also shows a strong variation between tissue types. Again, Damadian and co-workers have made extensive studies in their efforts to improve methods of tissue discrimination. There has been no detailed discussion of $T_{1\rho}$ in relation to n.m.r. imaging, however.

6.2.5. Tumour discrimination

Much of the interest in tissue relaxation times has stemmed from the observation by Damadian (1971) that spin-lattice relaxation times are elevated in tumorous tissues. This was demonstrated using two malignant rat tumours, Novikoff hepatoma and Walker sarcoma, which had T_1 values at 24 MHz of 736 and 826 ms respectively, compared with values in normal tissues extending over the range of 257 to 595 ms. Confirmation that this was a general effect followed rapidly with measurements of T_1 values in animal and human tissues. Table 6.1, taken from the work of Damadian, is typical of the results obtained. Often the human tumour T_1 values turned out to be less markedly elevated than was the case for the rapidly growing laboratory tumours generally used in the animal studies. Nevertheless, with very few exceptions, for example melanoma and possibly cancer of the thyroid (Schara, Šentjurc, Auersperg, and Golouh 1974; de Certaines, Herry, Lancien, Benoist, Bernard, and Le Clech 1982), the tumour T_1 values were longer than those for the corresponding normal tissues. It was appreciated that, since T_1 values for tumorous states of some tissues overlapped with normal states of others, problems of interpretation could arise in the case of metastases.

Soon after Damadian's initial discovery, Hazlewood, Chang, Medina, Cleveland, and Nichols (1972) showed that it was possible to detect cancer at an early stage of development. They were able to distinguish normal, preneoplastic and tumorous murine glands not only on the basis of elevated T_1 values but also by way of their increased T_2 values and diffusion constants. Another important observation by Frey, Knispel, Kruuv, Sharp, Thompson, and Pintar (1972) demonstrated the presence of a tumour systemic effect; they found that non-tumorous tissues in tumorous mice had elevated T_1 values. This indicated that such tissues

Table 6.1
 T_1 relaxation times at 100 MHz in normal and malignant human tissues

Tissue	$T_{1 \text{ tumour}}$	$T_{1 \text{ normal}}$	Probability that difference in means are not significant
Breast	1.080 ± 0.08 (13)	0.367 ± 0.079 (5)	0.52×10^{-4}
Skin	1.047 ± 0.108 (4)	0.616 ± 0.019 (9)	0.55×10^{-4}
Muscle:			
Malignant	1.413 ± 0.082 (7)	1.023 ± 0.029 (17)	0.50×10^{-5}
Benign	1.307 ± 0.1535 (2)		
Esophagus	1.04 (1)	0.804 ± 0.108 (5)	
Stomach	1.238 ± 0.109 (3)	0.765 ± 0.075 (8)	0.40×10^{-2}
Intestinal tract:			
Small bowel	1.122 ± 0.04 (15)	0.641 ± 0.080 (8) ² 0.641 ± 0.043 (12) ³	0.27×10^{-5}
Liver	0.832 ± 0.012 (2)	0.570 ± 0.029 (14)	
Spleen	1.113 ± 0.006 (2)	0.701 ± 0.045 (17)	
Lung	1.110 ± 0.057 (12)	0.788 ± 0.063 (5)	0.25×10^{-2}
Lymphatic	1.004 ± 0.056 (14)	0.720 ± 0.076 (6)	0.52×10^{-2}
Bone	1.027 ± 0.152 (6)	0.554 ± 0.027 (10)	0.74×10^{-2}
Bladder	1.241 ± 0.165 (3)	0.891 ± 0.061 (4)	0.36×10^{-1}
Thyroid	1.072 (1)	0.882 ± 0.045 (7)	
Nerve	1.204 (1)	0.557 ± 0.158 (2)	
Adipose	2.047 (1)	0.279 ± 0.008 (5)	
Ovary	1.282 ± 0.118 (2)	0.989 ± 0.047 (5)	
Uterus:			
Malignant	1.393 ± 0.176 (2)	0.924 ± 0.038 (4)	
Benign	0.973 (1)		
Cervix	1.101 (1)	0.827 ± 0.026 (4)	
Testes	1.223 (1)	1.200 ± 0.048 (4)	
Prostate	1.110 (1)	0.803 ± 0.014 (2)	
Adrenal	0.683 (1)	0.608 ± 0.020 (5)	
Peritoneum	1.529 (1)	0.476 (1)	
Malignant			
melanomas	0.724 ± 0.147 (6)		
Tongue	1.288 (1)		
Pericardial layer (mesothelioma)	0.758 (1)		
Kidney		0.862 ± 0.033 (13)	
Brain		0.998 ± 0.016 (8)	
Pancreas		0.605 ± 0.036 (10)	
Heart		0.906 ± 0.046 (9)	

Probability values are reported for series with sample size ≥ 3 . Errors reported are standard error of the mean (SEM). Number of cases analyzed are indicated in parenthesis. [From R. Damadian *et al.*, *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.* **71**, 1471 (1974).]

could not be used to establish normal T_1 values as had previously been assumed.

Workers were not slow to appreciate the implications of their results for cancer diagnosis. However, enthusiasm was somewhat dampened when it became clear that elevated T_1 values are not cancer-specific. Increased T_1 values were observed in fetal tissue and regenerating liver, for example (Inch *et al.* 1974; de Certaines, Moulinoux, Benoist, Bernard, and Rivet 1982). Ling, Foster, and Mallard (1979) reported raised T_1 values for tissue adjacent both to malignant tumours and to normal foreign tissue implanted subcutaneously in a rat thigh. In each case, the increase was apparent within 24 hours. However, the T_1 values in the muscle adjacent to the normal foreign tissue subsided over a period of days, eventually returning to lie within the normal range, whereas, in the case of tissue adjacent to the malignant tumour, the T_1 values remained elevated. On the basis of the two-phase model, these results are not unexpected, and can clearly be interpreted in terms of an 'amplification' of differences in water content (see § 6.2.3). Whilst this is undoubtedly the major effect, it would be surprising if changes arising from differences in macromolecular organization were not also of importance. Some evidence for this is provided by the observation of cyclical changes in T_1 for synchronized HELA cell clones (Beall and Hazlewood 1976).

Much effort has been directed towards an improvement in the discrimination between cancerous and normal tissue. Other n.m.r. parameters (T_2 , $T_{1\rho}$, and D) have been measured and combined with T_1 values to give a 'malignancy index' which is a more successful predictor than any one parameter taken on its own (Koutcher, Goldsmith, and Damadian 1978).

It is quite clear that T_1 values are increased in tumourous tissues, often to a marked degree with increases of 50–100 per cent being not uncommon. Again, the explanation remains controversial, but the importance, at least initially, lies in the existence of the effect rather than an understanding of its origins. With this very large contrast available, n.m.r. imaging ought to find major application in cancer diagnosis. This is strongly confirmed by the results of the first clinical trials (see below).

Arguments against the use of T_1 measurements for cancer diagnosis, based on the lack of specificity, may be justified in the case of a biopsy specimen but are much less tenable in an imaging context where the tumour is observed *in situ* against a background of normal tissue. Other factors, such as the shape, size and location of the abnormality can then be taken into consideration. In addition, as we have seen, it is possible to obtain a series of images, based on different n.m.r. parameters, which can be displayed separately or else combined to yield an image which offers better discrimination in the manner of Damadian's malignancy index. In

fact, far from being a failure of the technique, this lack of specificity means that any condition which affects the state of tissue water, and there are many which fall into this category, is a potential candidate for diagnosis by n.m.r. imaging.

As a final cautionary note, it must be pointed out that the majority of the tissue T_1 s have been determined from biopsy samples. Mathur-de Vré, Grimée, and Rosa (1983) have published details of an experimental protocol which ensures repeatability for *in vitro* measurements. However, although the indications are that these *in vitro* values accurately reflect the *in vivo* ones, there is a need to exercise care in this respect.

6.3. N.m.r. imaging: general considerations

6.3.1. Dependence of image on ρ , T_1 and T_2

The aim of any imaging technique is to measure some physical property, such as ultrasonic absorption, X-ray attenuation or, in the case of n.m.r., mobile proton density, as a function of position and to display this information, suitably encoded, as an image. There is no guarantee that such images will resemble what would be seen by exposure and visual inspection of the object under investigation. Indeed, in the case of medical imaging, it is very much to be hoped that the various imaging modalities will exhibit different forms of tissue contrast. N.m.r. is a somewhat unusual imaging technique in that the physical property employed is, to a certain extent, a matter for choice. Thus, mobile proton density, spin-lattice relaxation time, or spin-spin relaxation time, can be made the basis for an n.m.r. image. Usually, however, all three parameters will be involved to a greater or lesser degree depending on the operating conditions and the particular n.m.r. technique used.

Other parameters may be involved either directly or indirectly. It is clear, for example, that the presence of flow will have an important bearing on the image—this is discussed in § 6.3.6. It is less clear, however, why temperature might be influential. In fact, the relaxation times (particularly T_1) are temperature-dependent, and it has been suggested (Parker, Smith, Sheldon, Crooks, and Fussell 1983) that this dependence may be useful in monitoring the hyperthermic treatment of tumours. Although temperature effects have been observed in phantoms, the resolution obtained ($\sim 2^\circ\text{C}$ for a five-minute scan) was insufficient to justify an immediate application in non-invasive thermometry.

In Chapters 3 and 4 several imaging methods were described which differ in the manner and efficiency with which they achieve spatial encoding of the n.m.r. signal. There are also pulse sequences available which are designed to elicit different types of tissue contrast: for the most

part they are the analogues of the high-resolution methods for measuring relaxation times (see § 2.5), namely saturation recovery (SR) and inversion recovery (IR) for T_1 , and spin-echo (SE) for T_2 . They can be used in combination with most of the proposed imaging methods. The precise manner in which the schemes for spatial and contrast encoding dovetail together depends on the particular method chosen—some examples have been given in Chapter 4 for the cases of projection reconstruction and Fourier imaging.

A method of data collection which was once widely advocated for n.m.r. imaging purposes is steady state free precession (s.f.p.). Its attraction lies in its ability to maintain a sizeable fraction of the total available magnetization in the plane of observation. It found application initially with the sensitive point and sensitive line techniques developed by Hinshaw (see Chapter 3), and more recently with projection-reconstruction methods (see § 4.1). In the limit of 90° pulses and short interpulse intervals the dependence of the n.m.r. signal on the spin density ρ , T_1 and T_2 is given by

$$S \propto \rho(T_1/T_2). \quad (6.8)$$

Latterly the s.f.p. method has fallen out of favour; a principal reason being this dependence on the ratio T_1/T_2 . As indicated in § 6.2, water content is the prime factor determining relaxation times in different tissues. Since T_1 and T_2 depend on the water content in similar fashion (compare Figs 6.3 and 6.5), the use of a ratio technique will eliminate much of the available contrast. This argument applies to other similar techniques, for example the driven equilibrium Fourier transform method, or d.e.f.t. A second reason for abandoning such techniques arises from the relatively high duty cycle of the r.f. pulse train. Although this is not a problem at low frequency, significant r.f. power absorption can occur at the high end of the frequency range used for n.m.r. imaging (see § 6.8.3).

Perhaps the simplest pulse sequence to be used is the saturation recovery (SR) or repeated f.i.d. method. Essentially, this consists of 90° pulses, selective or non-selective, which are regularly repeated with an interpulse interval TR which is not sufficient to allow complete recovery of the longitudinal magnetization (Fig. 6.6(a)). After a few cycles a steady state is reached in which the signal (initial amplitude of the f.i.d.) is given by

$$S \propto \rho[1 - \exp(-TR/T_1(\omega))] \quad (6.9)$$

where the dependence on frequency of T_1 is indicated. Thus the signal is proportional to the spin density but the T_1 contrast can be changed by varying the repetition rate (TR value). This is illustrated in Fig. 6.7(a) which shows the signal as a function of TR for brain tissue and cerebrospi-

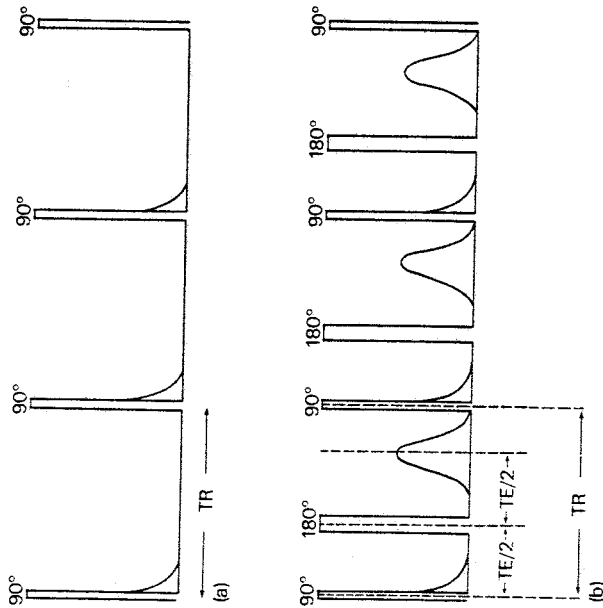


Fig. 6.6. Theoretical (a) and practical (b) saturation recovery (SR) sequences, in which 90° pulses are repeated at intervals TR. In (b) the addition of a 180° pulse causes echo-formation at a time TE after the preceding 90° pulse. N.m.r. signals are shown schematically as solid lines.

nal fluid (c.s.f.). Curves have been calculated using the following parameters: white matter: % $H_2O = 80$, $T_1 = 285$ ms, $T_2 = 90$ ms; grey matter: % $H_2O = 97$, $T_1 = 525$ ms, $T_2 = 100$ ms; c.s.f.: % $H_2O = 100$, $T_1 = 1500$ ms, $T_2 = 600$ ms. These values are intended to simulate the situation at 6.5 MHz. They have also been used in the calculations for Figs. 6.9 and 6.11. If a TR value is chosen which is long compared with the T_1 values of brain tissue and c.s.f., the signal intensity from the two regions will be similar, since they are nearly isodense (same ρ value). A head scan obtained under such conditions would therefore show little tissue contrast (Fig. 6.7(h)). If, however, TR is reduced ($\approx T_1$ of brain and c.s.f.) then substantial differences in signal intensity arise (Fig. 6.7(c)) and a high-contrast head image can be generated (Fig. 6.7(d)). Edelstein, Bottomley, Hart, and Smith (1983) have addressed themselves to the correct choice of TR value, taking as their criterion the differential signal-(i.e. contrast)-to-noise ratio obtainable per unit time. They conclude that TR should be chosen to be equal to the shortest T_1 value which is of interest; at 5.1 MHz they suggest that a value in the range 0.1 to 0.15 s would be appropriate for most regions of the body. Since these short intervals are

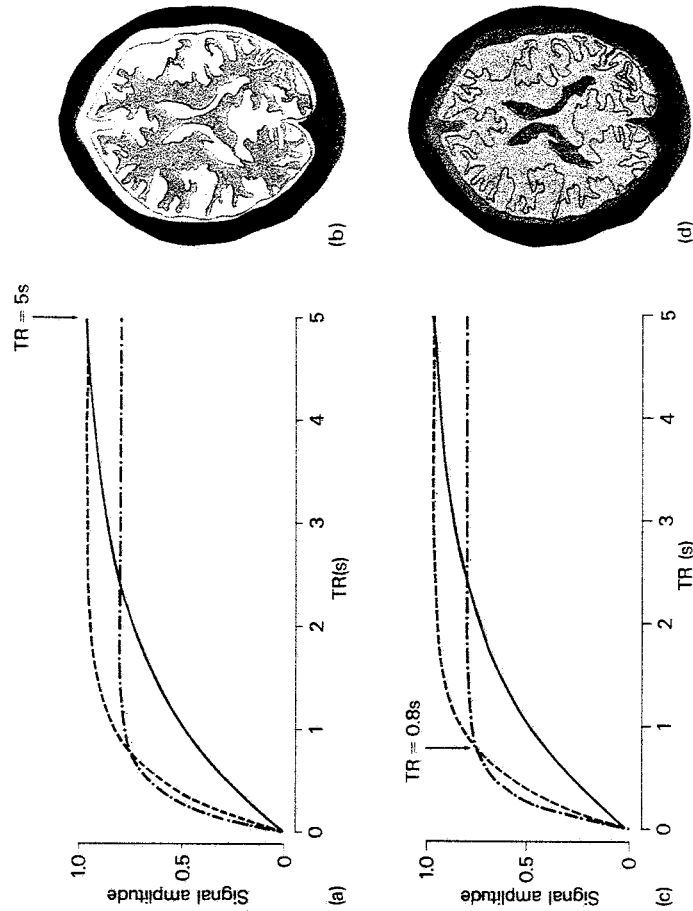


Fig. 6.7. (a), (c) SR signal amplitudes for brain tissue (white matter —; grey matter ---) and c.s.f. (—) as a function of TR. Signals corresponding to $TR > T_1$ (brain, c.s.f.), (a) and $TR \sim T_1$ (brain, c.s.f.) (c) are indicated. (b), (d) Schematic SR n.m.r. head scans corresponding to TR values indicated by arrows in (a) and (c) respectively.

comparable with the spin-spin relaxation time it is necessary to prevent coherence build-up by, for example, introducing gradient 'spoiler' pulses. Excellent contrast can be achieved by this method. As well as producing high-quality visually attractive images much interest has been expressed in the possibility of using absolute T_1 images to make the procedure quantitative, allowing, for example, intercomparison between scans obtained on different machines. Laudable though this objective is, it is fraught with difficulty. There is the problem of what is actually meant by T_1 —it is certainly not an absolute parameter since, as we have seen, it has a strong frequency-dependence. Although the T_1 -relaxation process in tissues is usually exponential and can therefore be described by a single relaxation time, if there is heterogeneity to the degree that one pixel spans more than one tissue type, multicomponent relaxation will be observed. T_1 -determinations based on insufficient measurements (often only two are used) will not detect this and will give values which are

dependent on the interpulse interval chosen. Even in the case of a single T_1 the technical problems associated with measuring it still have to be faced. First, it is necessary to use a model which is appropriate to the sequence actually in use. The expression of eqn (6.9) will generally not be relevant for practical sequences, which almost universally employ a spin-echo to separate acquisition from gradient and r.f. pulses (this also has the effect of reducing the effects of static field inhomogeneity). A typical SR sequence is illustrated in Fig. 6.6(b). The corresponding expression for the signal is:

$$S \propto \rho \exp(-TE/T_2)[1 - \exp(-TR/T_1)(2 \exp(TE/2T_1) - 1)], \quad (6.10)$$

where TE is the (total) time between 90° pulse and echo. Note that for $TE \ll T_1, T_2$ this reduces to eqn (6.9). (In practice, TE is normally made fairly short, typically ~ 10 ms, so this condition is reasonably fulfilled). The extra terms arise from a T_2 decay ($\exp(-TE/T_2)$) and a shift in the origin of the T_1 recovery ($2 \exp(TE/2T_1) - 1$). The recovery process remains exponential with a time constant T_1 so that the addition of a spin-echo does not significantly change things in this case. However, like its high-resolution counterpart, the SR method relies on the precise setting of the 90° pulse condition. Unfortunately, it is not possible to achieve this over the whole field of view, due to the r.f. inhomogeneity of the transmitter coil (see § 5.3.4). Additionally, if the sequence is used with a planar imaging method (i.e. selective pulses are employed) then the use of any slice profile other than square, either by design or as a result of imperfect selection (see § 3.3.3), will lead to errors on this count. As TR is shortened, contributions from the wings of the slice profile become progressively more important, leading to an effective increase in slice thickness—clearly a highly undesirable effect.

Another pulse sequence widely used for n.m.r. imaging studies is the inversion recovery or IR sequence, the basic version of which is illustrated in Fig. 6.8(a). The signal intensity is given in this case by:

$$S \propto \rho[1 - 2 \exp(-TI/T_1(\omega))]. \quad (6.11)$$

Figure 6.9 analogous to Fig. 6.7 for the SR method, illustrates the effect of different choices of TI on tissue contrast. There is, however, a new feature arising from the initial sign change of the magnetization, namely that for very short TI values one can get an apparent reversal of tissue contrast (Fig. 6.9(b)). This arises because, particularly in the case of Fourier methods, one often works with the power spectrum, so that the sign of the signal is lost. However, if steps are taken to preserve it, then no confusion can arise. The region around the zero crossing given by $TI = T_1 \log_2 2$ is, of course, to be avoided. Normally, optimal contrast is achieved for somewhat longer TI values, 0.4 s being a

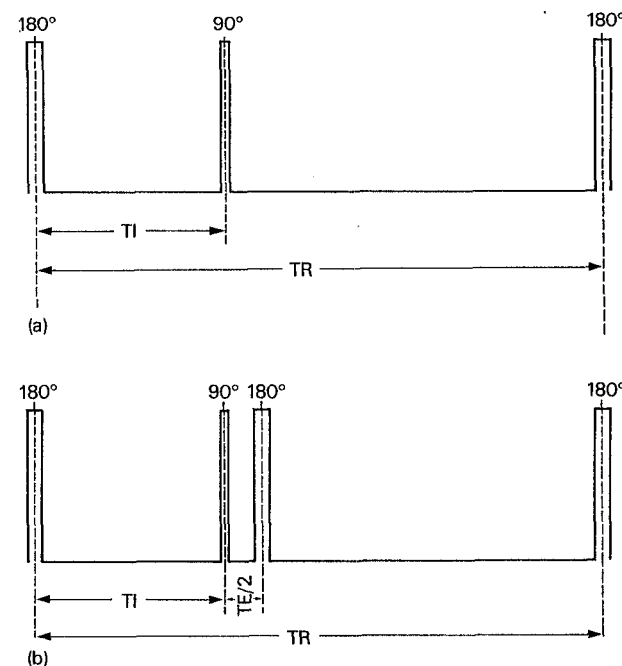


Fig. 6.8. Theoretical (a) and practical (b) inversion recovery (IR) sequences in which a 180° pulse inverts the z -magnetization, which is then allowed to recover towards its equilibrium value. The recovery process is inspected with a 90° pulse applied at a time TI following the inversion. In (b) an additional 180° pulse is used to create a spin-echo as in Fig. 6.6(b).

typical choice at 6 MHz, rather longer at higher frequencies. The IR sequence is capable of yielding excellent contrast, clearly delineating white from grey matter in brain, for example. However, the cycle time TR is necessarily long compared to the SR method. It is possible to use IR to determine quantitative T_1 values. In high-resolution n.m.r. it is the method of choice for this purpose, so the sequence clearly merits careful consideration. Again, we need to take account of the actual sequence used; Figure 6.8(b) is a typical example. Ideally, TR would be chosen to be about five times the longest T_1 present, to allow complete recovery between repetitions. However, this leads to unacceptable prolongation of the imaging time, particularly at high frequency, and it is necessary to come to some compromise. In this case the expression for the signal is:

$$S \propto \rho \exp(-TE/T_2)[1 - (1 + \exp(-TE/T_2))[2 \exp(TE/2T_1) - 1] \exp(-TI/T_1) + \exp(-TE/T_2)[2 \exp(TE/2T_1) - 1] \exp(-TR/T_1)]. \quad (6.12)$$

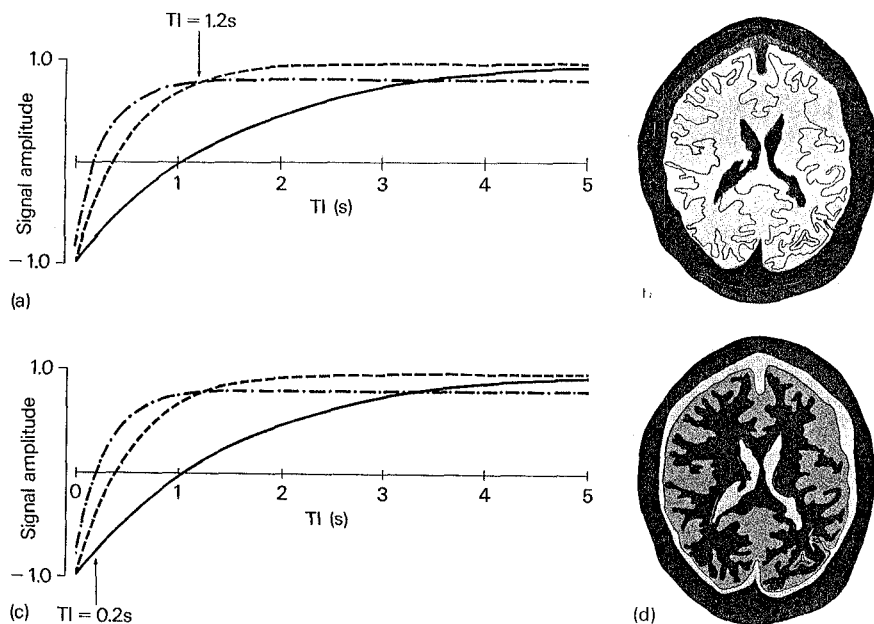


Fig. 6.9. (a), (c) IR signal amplitudes for brain tissue (white matter —; grey matter ---) and c.s.f. (—) as a function of TI in the limit $TR \rightarrow \infty$, $TE \rightarrow 0$. Signals corresponding to $TI \sim T_1$ (brain, c.s.f.) (a) and $TI < T_1$ (brain, c.s.f.) (c) are indicated. (b), (d) Schematic IR n.m.r. head scans corresponding to TI values indicated by arrows in (a) and (c) respectively. Note reversal of contrast.

As $TE \rightarrow 0$ this reduces to:

$$S \propto \rho [1 - \exp(-TI/T_1) + \exp(-TR/T_1)], \quad (6.12a)$$

and if in addition $TR \rightarrow \infty$ it further simplifies to give Equation (6.11). If TE is not short, an unwanted element of T_2 -contrast can enter which in some circumstances can cancel the T_1 -contrast that the sequence is designed to elicit. In spite of the complexity, the process is still single exponential, with a time constant T_1 . However, if an attempt is made to determine T_1 from a single IR measurement in combination with a pure spin density image, using eqn (6.11), gross inaccuracies can result. It is possible to use a T_1 look-up table calculated from the full expression, and this method has been applied with some success (Pykett, Rosen, Buonanno, and Brady 1983). However, a multipoint determination is much to be preferred, if only because it can confirm the single exponentiality of the relaxation. Comments regarding pulse imperfections are also applicable to the IR method.

The spin-echo (SE) pulse sequence (Fig. 6.10(a)) generates contrast on

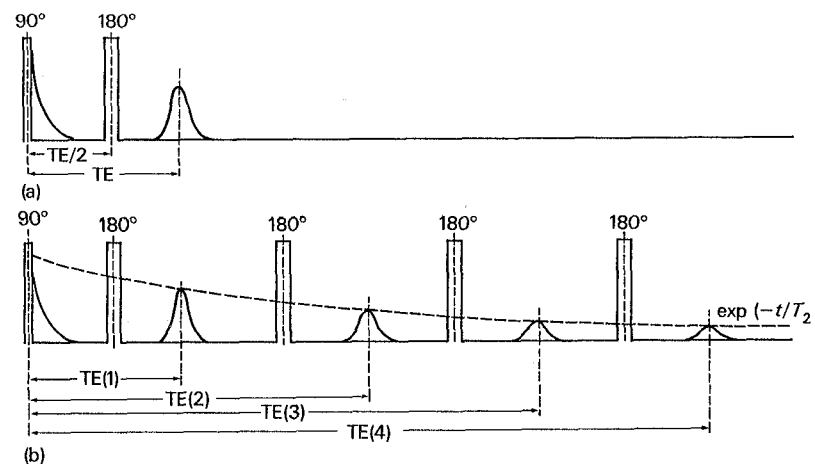


Fig. 6.10. (a) Spin-echo (SE) sequence in which a 180° pulse following a 90° pulse causes a spin-echo at time TE. (b) Multiple spin-echo (MSE) sequence in which repeated 180° pulses successively recall signal to give echoes at times $TE(1) = TE$; $TE(2) = 2TE$, $TE(3) = 3TE$ and $TE(4) = 4TE$. The n.m.r. signal is shown as a full line and the T_2 decay envelope $\exp(-t/T_2)$ in (b) as a broken line.

the basis of the spin-spin relaxation time, T_2 . To a first approximation the signal is given by

$$S \propto \rho \exp(-TE/T_2). \quad (6.13)$$

Figure 6.11 shows the T_2 -decay of brain tissue and c.s.f., and illustrates the contrast available for different choices of echo-delay TE. The SE sequence has been particularly successful in the delineation of multiple sclerosis lesions (see § 6.5.2). It can also be used to determine quantitative T_2 values, either from scans with different TE values or, more conveniently, by using a multiple spin-echo (MSE) sequence in which the signal is refocused by 180° pulses to give a train of echoes in the manner of Carr and Purcell (Fig. 6.10(b)) (see also § 2.5.2.2). A separate image can then be derived from each echo. This method was first introduced by the team at the University of California, San Francisco, who generated two echoes. However, the signal can be recalled many more times within a total time about three times the natural T_2 . Four echoes are commonly employed (see Fig. 6.29), but up to thirty-two separate MSE images have been reported (see front cover of Bruker Medical Report 83/1). Of course, successive images become noisier as the signal progressively decays: T_2 calculations should therefore weight the data accordingly. Typically, TE might have a value of 20 ms, giving times for four echoes (see Fig. 6.10(b)) of $TE(1) = 20$ ms, $TE(2) = 40$ ms, $TE(3) = 60$ ms, and

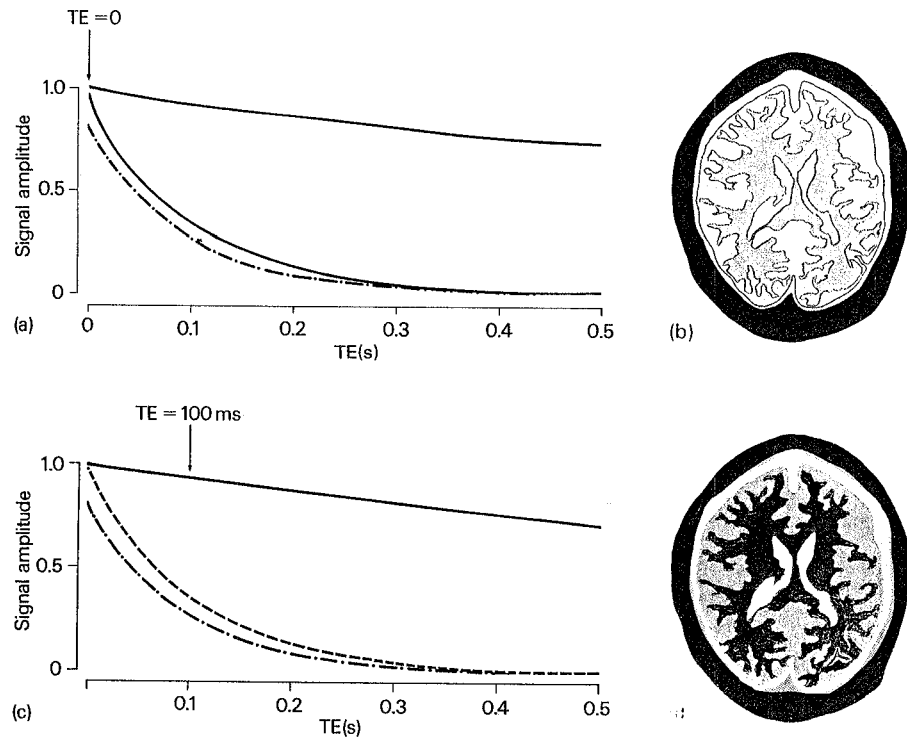


Fig. 6.11. SE signal amplitudes for brain tissue (white matter— · —; grey matter— · —) and c.s.f. (—) as a function of TE. Signals corresponding to $TE < T_2$ (brain, c.s.f.) (a), and $TE \sim T_2$ (brain, c.s.f.) (c), are indicated. (b), (d) Schematic head-scans illustrating contrast arising from TE values indicated by arrows in (a) and (c) respectively.

$TE(4) = 80$ ms. Again, the sequence is susceptible to pulse errors and careful consideration needs to be given to possible cumulative effects of a train of imperfect 180° pulses. Note, too, that the T_2 process is generally not exponential in biological tissues (see § 6.2.4), particularly in the short time-limit. Although the concept of a single T_2 is valuable, it should be treated with caution. The MSE method is nevertheless growing in popularity, since it generates high-contrast images in an efficient manner.

The basic sequences for generating tissue contrast have been discussed above. However, it is quite possible to use them in combination or derive more sophisticated variants. The appearance of the image, as well as depending on the pulse sequence, will also depend on the manner in which the grey scale is selected. Often this is done in rather arbitrary fashion by altering the window controls (see § 5.6) to product a visually-attractive result. However, this does not necessarily guarantee optimum

contrast for the particular clinical condition for which one is screening. A great deal of work is required in this area before routine operating procedures are established (see, for example, Droege, Wiener, Rzeszotarski, Holland, and Young 1983). Until n.m.r. screening becomes routine it will demand considerably more expertise from operator and interpreting radiologist than has its X-ray CT counterpart.

6.3.2. Choice of imaging plane and resolution

In general, whether by choice or physical constraint, an image of the entire object is not normally required. It is therefore necessary to come to a decision over which particular region to select and how best to divide it into a necessarily finite number of image points. The usual choice is a planar slice, which can be selected with the aid of a simple magnetic field gradient oriented normal to the slice. Figure 6.12(a) illustrates this for an axial geometry. Definition within the slice is achieved through the use of two further mutually-orthogonal field gradients. Herein lies one of the great advantages of n.m.r. imaging: it is possible to interchange the roles of these field gradients in order to define sagittal (Fig. 6.12(b)) and coronal (Fig. 6.12(c)) slices. By using the gradients in combination, intermediate slice orientations can be achieved. Note that, provided the desired plane lies within the region of magnet uniformity, no patient movement is required, and switching between slice orientations is entirely electronic. This versatility is extremely useful when attempting to establish the full extent of any pathological changes which may be present.

An important consideration is the thickness of the imaging plane. Whereas there is no theoretical obstacle to making the plane as thin as we like through the simple expedient of increasing the field gradient amplitude, the amount of material contributing to the image decreases in proportion, and the S/N per unit time suffers (see § 5.7). On the other hand, there is no point in increasing the plane thickness too much beyond the dimensions of the smallest structure one hopes to see, since partial volume effects then become dominant (see Fig. 6.13.). Typically, slices are chosen to have a thickness of 5–15 mm, although slices as thin as 3 mm have been used for n.m.r. head scans.

This leads on to a discussion of the manner in which the image slice is divided into individual image points. Normally, this is done in simple fashion by imposing a regular matrix on the slice, thereby dividing it into a set of equal volume elements or 'voxels'. We measure the physical parameter, spin density, T_1 , etc., corresponding to each volume element, convert it to a grey level or colour and display it on a two-dimensional matrix in which each two-dimensional element or 'pixel' has uniform intensity. Of course, in the final image presentation, the data is often

6.3.5. Use of contrast agents

Contrast-enhancing agents have been of great benefit to diagnostic radiology, and there is little doubt that they will ultimately play an important role in n.m.r. imaging, too. Applications include differentiation of 'isomagnetic' tissues and the checking of organ function: for example, a contrast agent which is excreted in urine can be used to demonstrate urological anatomy and renal function. Similarly, an intravenous (i.v.) agent may be useful in showing vascular anatomy, tissue perfusion, and brain pathology at the site of leakage across the blood brain barrier. Non-functioning foci can be distinguished through their failure to show contrast enhancement. It should also be possible to demonstrate biochemical function by imaging natural metabolites or suitably labelled metabolic analogues—see the discussion of chemical-shift imaging in § 6.7.

It is possible to envisage a number of different types of n.m.r. contrast agent. The simplest would be the local increase of mobile spin density through the administration of relatively large quantities of fluid. An example of this type of experiment is the use of mineral oil to highlight the stomach and intestines in a series of studies on the guinea pig abdomen (Newhouse, Pykett, Brady, Burt, Goldman, Buonanno, Kistler, and Pohost 1982). This is really the n.m.r. analogue of radio-opaque dye methods, such as the barium meal, designed to raise the local electron density and consequently the X-ray absorption. It is also possible to envisage the reverse experiment in which existing signal-producing spins are replaced with those of another nuclear species, for example by using heavy water. (Deuterons have a resonance frequency which is only about 15 per cent that of protons and are therefore not excited in a proton imaging instrument.)

Methods which change the water content or balance in tissues will also be of interest. Hricak, Crooks, Sheldon, and Kaufman (1983a) have demonstrated pronounced effects on the images of human kidneys following a 24 h period of dehydration. Beall (1982) has used the diuretic furosemide (5 mg/animal) to remove water from normal tissue in murine mammary glands, highlighting tumours which would otherwise not be clearly delineated, due to the signal from the 'halo' of oedematous tissue which often surrounds diseased areas. The oestrogen analogue clomiphene (20 µg/animal) was also effective in a similar context, though in a reverse role: normal cells with oestrogen receptors were stimulated to take up water in this case whereas tumour cells again failed to respond. Tissue contrast was thereby increased more than tenfold.

Changes in proton density, as well as directly affecting the signal intensity, will also give rise to relaxation time changes (see § 6.2.3). These

are potentially an even greater source of tissue contrast. This leads us to consider another category of n.m.r. contrast agents—those which act through their direct effect on the relaxation times. Paramagnetic centres with one or more unpaired electrons are particularly efficient in this regard, due to the strength of the electronic dipole moment (see § 2.1). Typical paramagnetic substances including simple molecular gases, ions, and stable free radicals are detailed in Fig. 6.14. The theory of solvent relaxation by paramagnetic centres has been given by Solomon (1955), and Bloembergen and Morgan (1961), who showed that this contribution to the relaxation rate depends on the concentration of the paramagnetic

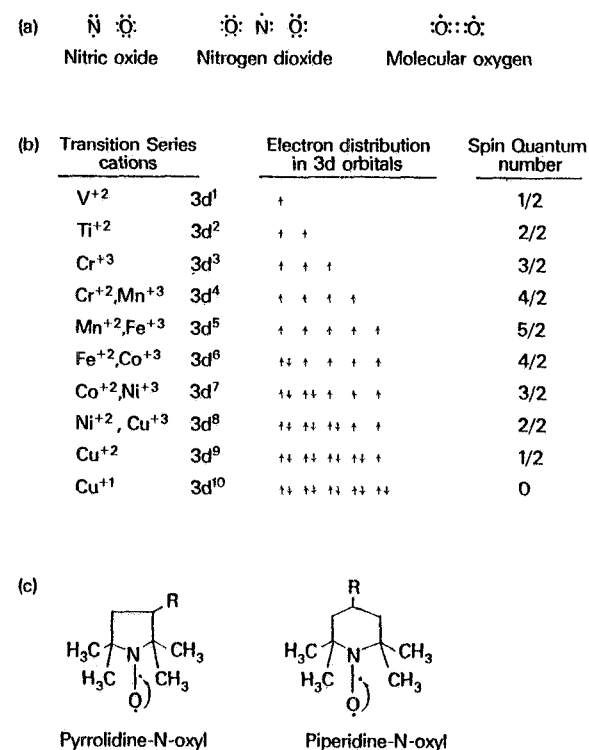


Fig. 6.14. (a) Electron dot diagram showing unpaired electrons for nitric oxide, nitrogen dioxide, and molecular oxygen, all of which exhibit strong paramagnetic behaviour. (b) Electron subshell diagrams of ions in the first transition series of the periodic table. The larger the number of unpaired electrons the higher the spin quantum number and the stronger the paramagnetic behaviour. (c) Pyrrolidine-N-oxyl (i) and piperidine-N-oxyl (ii) nitroxide stable free radicals. Stability is attributed to the steric hindrance of the methyl groups and delocalization (indicated by the arrow) of the unpaired electron (dot) between oxygen and nitrogen atoms. (After Brasch 1983.)

centre, the strength of its magnetic moment, the proximity of the solvent to the centre, as well as on a number of correlation times: one describing the electron-spin relaxation, one describing the tumbling rate of the centre, and one describing the contact time of the centre with the solvent. The details need not concern us here, though the dependence on magnetic moment should be noted. It indicates that the more unpaired spins in the centre the better. Hence, cations near the middle of the transition series, such as Fe^{3+} and Mn^{2+} which both usually (though not always, e.g. Fe(I) in $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$) have five unpaired electrons, are likely to be especially effective. Potentially, an even greater enhancement is available if lanthanide or actinide ions are used. Gadolinium III, for example, generally has seven unpaired electrons.

Trial studies using both Mn^{2+} and Fe^{3+} have been reported. In particular, orally-administered ferric chloride (0.06 per cent; Gore 1982; Gore, Doyle, and Pennock 1981) and ferric ammonium citrate (Wesbey, Brasch, Engelstad, Moss, Crooks, and Brito 1983) were found to give good enhancement of the gastrointestinal tract. Manganese is selectively retained by the liver; an intravenous injection of $20 \mu\text{mol/kg}$ Mn^{2+} into a rabbit leads to a halving of the liver T_1 (Gore *et al.* 1982). At the level of $50 \mu\text{mol/kg}$, Mn^{2+} has also allowed good visualization of ischaemic regions induced in the canine heart by ligation of a coronary artery (Goldman, Brady, Pykett, Burt, Buonanno, Kistler, Newhouse, Hinshaw, and Pohost 1982a; Goldman, Brady, Pykett, Burt, Newhouse, Buonanno, Kistler, Hinshaw, Pohost 1982b; see also Lauterbur, Dias, and Rudin 1978; Hollis, Bulkey, Nunnally, Jacobus, and Weisfeldt 1978). Contrast arose from the reduction of the relaxation times in the normal, adequately perfused, myocardium. Excellent correlation was obtained between the ischaemic regions delineated by this method and by thallium-201 scintigraphy and triphenyl tetrazolium chloride-stained sections.

A major problem with the direct use of paramagnetic ions as contrast agents, arises from their comparative toxicity. One measure of the efficiency of a contrast agent is the ratio of its LD50 to a diagnostically useful dose; for simple salts values $\sim 10:1$ are typical (see Brasch 1983, Table III, for LD50 values and details of metabolism). One way of overcoming this obstacle is to use insoluble contrast agents: barium sulphate, for example, is a safe and widely-used radiological contrast agent, whereas Ba^{2+} itself is highly toxic. A suitable insoluble n.m.r. contrast might be gadolinium oxalate which has been shown to be useful in opacifying the stomach and gut (Runge, Stewart, Clanton, Jones, Lukchart, Partain, and James 1983b).

Rather than administer the ion in the form of a simple salt, it is also possible to 'package' it using a chelator such as ethylenediaminetetraacetic

acid (EDTA) or diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA), giving greatly reduced toxicity. For example, Cr-EDTA, a practical i.v. agent which is renally excreted, does not undergo metal exchange *in vivo*, and doses of up to 3 mmol/kg/day can be tolerated in dogs and rats (Runge *et al.* 1983b). In fact, chelation therapy is an established means of treating metal poisoning, and n.m.r. imaging could provide a means of assessing its efficacy if the ion overload is sufficiently acute. In iron-storage disease of the liver, for example, iron-tissue levels are typically 1.8 mg/g and in Wilson disease liver copper levels as high as 700 mg/g have been described. Runge, Clanton, Smith, Hutchison, Mallard, Partain, and James (1983a) have reported an *in vitro* study in which T_1 determinations on mouse plasma and homogenized tissue were used to assess the efficacy of the iron chelator desferoxamine (1.2 mg/g) following i.v. injection of iron dextran (0.5 mg/g).

The use of ion chelators can confer other advantages to the contrast agent. For example, the rotational correlation time is increased, rendering the relaxation process more efficient and enabling lower doses to be used. Huberty, Engelstad, Wesbey, Moseley, Young, Tuck, Brito, Hattner, and Brasch (1983) have been able to demonstrate renal parenchyma and collecting system enhancement for Gd^{3+} , Mn^{2+} and Fe^{3+} doses as low as 0.001 mmol/kg with a variety of chelating agents. Once the ion has been chelated it is possible to take the process a stage further by adding species such as monoclonal antibodies which give the relaxation agent tissue specificity. Brady, Rosen, Gold, Khaw, Fallon, Goldman, Ter Penning, Yasuda, and Haber (1983) have used Mn^{2+} bound to the monoclonal antibody antimyosin via the bifunctional chelator DTPA to determine the extent of infarcted myocardium in canine hearts. Doses as low as 2 mg of antibody ($50 \mu\text{g}$ Mn^{2+}) were sufficient to cause substantial reduction of T_1 (from 1068 to 245 ms at 61.4 MHz) in the infarcted region, allowing it to be distinguished readily from the normal myocardium, whose T_1 was reduced much less dramatically (from 818 to 690 ms). The method, though costly, is of general applicability—the use of tumour specific antibodies, can be envisaged, for example. Another possibility for the targeting of contrast agents is through the use of liposomes.

Stable free radicals (s.f.r.s) are another group of compounds which can be used as relaxation-enhancing agents. The nitroxide s.f.r.s have attracted particular attention in this regard (Brasch 1983; Brasch, London, Wesbey, Tozer, Nitecki, Williams, Doemeny, Tuck, and Lallemand 1983a; Brasch, Nitecki, Brant-Zawadzki, Enzmann, Wesbey, Tozer, Tuck, Cann, Fike, and Sheldon 1983b), pyrrolidine and piperidine nitroxide s.f.r. derivatives being typical (see Fig. 6.14). Both series of radicals derive their stability from a combination of the steric hindrance afforded

by the four methyl groups on the α -carbons and by electron delocalization to the centre of the molecule. Brasch *et al.* (1983a) have described the use of the water-soluble piperidinylnitroxide s.f.r. derivative *N*-succinyl-4-amino-2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (t.e.s.) in a study of experimentally-induced cerebritis in dogs. Using unenhanced n.m.r., a high-intensity ring was seen surrounding a low-intensity necrotic core, whereas with t.e.s.-(0.9 g/kg i.v.)-enhanced n.m.r. the necrotic centre was enhanced and the overall size of the anomalous region was much greater. Signal intensity increased by 45 per cent, twenty minutes after t.e.s. injection, subsiding after a period of 1 h, indicating that, in contrast to simple paramagnetic ions, t.e.s. has a biological retention-time ideally suited to imaging applications. No enhancement was observed contralaterally, showing that t.e.s. crosses the blood brain barrier only at the site of disease, and suggesting that it has a pathophysiology similar to common radiographic contrast agents. The same group (Brasch *et al.* 1983b) have also described the use of t.e.s. for n.m.r. urography, finding that in rats the threshold dose for observable contrast enhancement was ~ 0.04 g/kg. One problem with s.f.r. contrast agents is their susceptibility to reduction, which leads to a decreased efficiency. Griffiths, Rosen, Rauckman, and Drayer (1983) have shown that a single passage through the lungs is sufficient to reduce up to 97 per cent of a nitroxide s.f.r. when given at low dose, though the process is saturable and the distribution and elimination follow expected kinetics at higher dose-levels.

Interestingly, the paramagnetism of dissolved molecular oxygen can be used to selectively enhance cardiac tissues. For example, when a subject was given pure oxygen to inhale, increased signals were observed from the left ventricle (Young, Bailes, Collins, and Gilderdale 1982a). In measurements on human volunteers and dogs with indwelling catheters, Bydder, Goatcher, Hughes, Orr, Pennock, Steiner, and Tripathi (1982b) have determined the increase in left ventricular T_1 rate as the proportion of inspired oxygen was increased from 21 to 100 per cent. They found it to be 11.6 per cent in humans and 9.6 per cent in greyhound dogs.

These few examples serve to illustrate the potential of n.m.r. contrast agents. However, the field remains very much in its infancy and much more work needs to be done on the development of more specific and efficient agents and on the pharmacokinetics of their distribution and elimination. As we have seen, many relaxation enhancing agents rely on the use of paramagnetic centres. Conveniently, these can be measured directly, even at the low concentrations in which they are used, by n.m.r.'s more sensitive sister technique of electron-spin resonance. Alternatively, conventional isotope tracer techniques are available. Given that (at least) three correlation times enter the expression for the paramagnetic enhanced relaxation rate, the effect is likely to be strongly dispersive. It will

thus be important to conduct trials at or near the frequency at which the agents are to be used clinically (rather than in a conventional high-field analytical instrument). Additionally, the influence of molecular environment on correlation time means that there is no simple substitute for *in vivo* trials. See § 6.5.2 for an example of the use of Gd-DTPA as an enhancing agent for brain tumours.

6.3.6. Flow imaging

There is great interest in the possibility of n.m.r. flow imaging and its use for studies of the vascular system. Much research effort has been expended in the search for a general method. However, the imaging of a vector rather than a scalar quantity poses considerable difficulties, and the problem is greatly simplified if one has *a priori* knowledge of the flow direction, as would be the case for a principal artery or vein, for example.

In fact, many standard n.m.r. images show the evidence of vascular flow. This is particularly apparent in the case of imaging schemes based on steady state free precession, which requires a certain time for the equilibrium (steady state) signal to become established. If during this period, blood flows out of the imaging plane, its signal is lost. Arteries therefore often appear as circles or ellipses (depending on whether or not they run perpendicular to the imaging plane) of reduced signal intensity. Measurement of the lumen is a relatively simple matter. In favourable cases it is also possible to visualize the arterial wall as a surrounding ring of intermediate signal strength (Newhouse *et al.* 1982).

In general, the effect of rapid flow will result in loss of signal intensity due to the disruptive effect on the imaging sequence. This causes the vascular system to be highlighted (negatively) and allows problem areas to be easily identified without recourse to intravenous contrast agents. At lower rates of flow, signal is not completely lost; indeed, for low velocities, it can be increased. In the case of a SR experiment, for example, this arises because fresh, fully polarized, blood entering the imaging plane gives rise to a stronger signal than that from the partially saturated blood which it replaces. Similar effects can be seen in IR scans where flow alters the effective relaxation rate. Flow effects have also been observed in multislice studies. They are most pronounced in the outermost slices. Thus Herfkens, Higgins, Hricak, Lipton, Crooks, Lanzner, Botvinick, Brundage, Sheldon, and Kaufman (1983b) have reported 'paradoxical' flow enhancement for multislice studies of the abdomen, in which the aorta shows the effect in the most cranial slice and the vena cava in the most caudal. Presumably this arises from the entry of unpolarized blood into the imaging volume from top (aorta) and bottom (vena cava) respectively.

The magnitude of flow effects depends on the flow velocity and the

Magnetic Resonance Imaging of the Knee

Second Edition

Jerrold H. Mink, M.D.

*Director
Tower Musculoskeletal Imaging Center
Los Angeles, California; and
Associate Clinical Professor of Radiology
University of California
San Francisco, California*

Murray A. Reicher, M.D.

*President
Radiology Medical Group
San Diego, California*

John V. Crues III, M.D.

*Medical Director
Medical Imaging Group
Santa Barbara, California; and
Assistant Clinical Professor of Radiology
University of California
Los Angeles, California*

Andrew L. Deutsch, M.D.

*Associate Director
Tower Musculoskeletal Imaging Center
Los Angeles, California; and
Associate Clinical Professor of Radiology
University of California
San Diego, California*

With Contributions by

Gary M. Blum, M.D.
Shirley McCarthy, M.D., PH.D.
Patrick A. Ruwe, M.D.

Frank G. Shellock, PH.D.
David W. Stoller, M.D.
Phillip F. J. Tirman, M.D.

Raven Press  New York

CHAPTER 10

Muscle Injuries¹

Jerrold H. Mink

While great progress has been made in the understanding of the function, pathology, and repair processes of cartilage, bone, and ligamentous tissue, there is rather scant literature regarding similar properties of skeletal muscle. This is surprising in view of the fact that muscle injuries account for half of all injuries that occur in some sports, and that they are among the most common, lingering, and disabling conditions treated by orthopedic surgeons (1). Most muscle injuries, commonly known as muscle pulls or strains, result from rapid, violent contraction of the affected muscle during an excessively forceful stretch, and they frequently occur when exercise is intense, unaccustomed, and of long duration. Although injuries to muscles and tendons have been separated into different chapters in this and other books, one should be aware that muscles and tendons are so intimately related to one another that it is best to refer to them as a musculotendinous unit (2,3). The unit is composed of a contractile element, the muscle, and a passive element, the tendon. In fact, most injuries to muscle occur at the musculotendinous junction.

Individual muscle cells are known as muscle fibers, structures that are elongated multinucleated cells spanning up to 30 cm in length. These fibers originate and terminate in an attachment to a tendon or other connective tissue. The cytoplasm of a muscle cell is known as sarcoplasm, which is divided into longitudinal threads called myofibrils. They are crossed by striations known as A, I, H, and Z bands that differ in their chemical and optical properties.

Myofilaments are substructures of the myofibrils. The thicker myofilaments are called myosin; the thinner ones are known as actin. Both types of myofilaments are crossed by Z bands creating serially repeating regions known as sarcomeres. During muscle contraction, the actin filaments are seen to slide toward the center of the sarcomere in relation to the myosin. This action brings the Z bands closer together and produces shortening of the entire muscular unit. By actively shortening, muscle is able to produce force; by contracting and resisting lengthening, muscles serve to regulate movement or decelerate motion (4).

Two types of muscle fibers have been identified (1,4,5). These types, I and II, were initially distinguished from one another on the basis of color since type I fibers are red and type II are white. These fiber types are currently separable on the basis of histochemical differences. Type I fibers are characterized by the presence of low myofibrillar adenosine triphosphatase (ATPase) activity, whereas type II fibers have high ATPase activity. Histologic analysis reveals that type I fibers have abundant mitochondria and have bulky sarcomeres. Type II fibers have electron dense granules, composed of stores of glycogen throughout their sarcoplasm. Their sarcomeres are more streamlined and their membrane system is better developed for rapid transmission of nerve impulses into the fiber. Types I and II fibers show distinctly different physiologic properties reflecting their differing structure. Type I fibers are more resistant to fatigue than type II, and have a slower contraction time. Additionally, the force per unit in a type I fiber is much less than type II. Type I fibers are therefore best adapted for prolonged activity of relatively low intensity, those involving repetitive action, postural activity, or endur-

¹ This chapter is being reprinted from *MRI of the Foot and Ankle* (A. L. Deutsch, J. H. Mink, and R. Kerr, eds), Raven Press: New York, 1992; 281-311.

ance-type activity. In contrast, type II fibers have a well-developed anaerobic energy system. They are best adapted for intense activities demanding speed and strength of short duration. They rapidly generate peak tension levels that fall back to baseline more quickly than type I fibers. Because of these properties, type I fibers have been designated as slow twitch, and type II as fast twitch fibers. Fast twitch fibers dominate in those human muscles that cross two joints, such as the hamstring muscles, rectus femoris, triceps, and biceps.

Since exercise is specific for muscle fiber type, and since individuals differ in their fiber type body composition, it is possible that people may be better suited for one type of activity rather than another (5). Biopsy studies of athletes have shown a significantly higher proportion of type I fibers in long distance runners and a higher proportion of type II fibers in sprinters; the muscle fiber composition of strength-trained athletes were mixed. It does not appear, however, that exercise, endurance, or strength training programs are capable of producing any significant change in the relative percentage of type I and II fibers in the adult population.

IMAGING OF MUSCLES

Before the advent of magnetic resonance imaging (MRI), nuclear medicine techniques, ultrasound, and computed tomography (CT) were used to assess muscle disorders (6-12). Technetium-99m is successful in localizing area of muscle damage by virtue of the deposition of the nuclide into areas of injured cell membranes and accumulation of intracellular calcium. The relative degree of deposition of the nuclear agent is proportional to the extent of muscle damage and the serum creatine phosphokinase. Scintigrams are abnormal within several hours of exercise-induced muscle injury. The pattern is most intense in 24 to 48 hr and within 1 week returns to normal (7,8,9). CT has been used extensively in assessment of soft tissue tumors, tumorlike conditions, and metabolic disorders such as the muscular dystrophies (10-15). There is, however, scant evidence of its use in evaluation of acute and chronic muscle injuries. Acute strains of the hamstring group are manifest on CT as focal areas of low attenuation, most commonly occurring in the long head of the biceps femoris. These areas are thought to represent edema and inflammation rather than blood, since hematomas are hyperdense on CT (12,16,17).

While still in a relative degree of infancy, MRI has rapidly established itself as the premier imaging modality for assessment of the full spectrum of muscle injuries, tumors, and infections (12,16-38).

Normal skeletal muscle is characterized by an in-

termediate to long T1 relaxation time and by a short T2 relative to other soft tissues. Muscle injuries are characterized by a long T2 relaxation time, but T1 values are quite similar to normal muscle; injuries are therefore most conspicuous on T2 and even more dramatically on inversion recovery (STIR) sequences, both of which optimize contrast between normal muscle and edema/hemorrhage (17,29,34,37). T2-weighted images (T2WI), however, may fail to distinguish edema from fatty infiltration of a muscle in those cases in which the degree of edema infiltration of the muscle is only moderate in degree (39). Normally, edema becomes brighter than fat on long TR sequences, but when the edema is "mingled" with the lower signal muscle fibers, the distinction between fat and edema may not be very evident. The T2 of fat is about 60 ms, which is about twice that of muscle (30 ms). When the degree of edema within a muscle is sufficient to lengthen the muscle T2 > 60 ms, edematous muscle is easily distinguished from fat. However, when there is mild or moderate edema so that the T2 of the edematous muscle is between 30 and 60 ms, it may be impossible to distinguish fatty infiltration from edema. Inversion recovery sequences by virtue of their high contrast, high conspicuity properties do not suffer from this difficulty (39). STIR sequences have the advantage that edema-associated increases in muscle T1 and T2 times are generally additive to signal intensity, as is spin density. Unfortunately, STIR sequences are characterized by decreased signal-to-noise ratios and heightened susceptibility to flow artifacts, and they provide only a limited number of slice locations/unit time (34). They must therefore be performed in conjunction with T1 and/or proton density sequence images for optimal anatomic delineation.

We choose to examine a suspected muscle injury by means of an extremity coil, although the body coil is used to accommodate a larger body part (e.g., the upper thigh) and examine a larger field of view (when comparison with the opposite side is necessary). An oil marker is usually placed on the skin at the site of the "mass" or the point of maximal tenderness. The first sequence performed is a short repetition time (TR) study in the coronal plane. This sequence allows one to be certain of proper centering and to localize the superficial skin marker. Short TR sequences, although they are insensitive for detection of acute muscle injury and masses, are helpful for demonstrating atrophy, for detection of related osseous lesions, for quantification of muscle volumes, for detection of subacute hemorrhage, and for assessment of abnormal muscle architecture (29). An axial T2-weighted sequence is usually performed next, employing a TR = 2500-3500, echo time (TE) = 20/120. The axial plane is ideal for determination of (a) the transverse extent of a lesion, and (b) the relationship of the lesion to the surrounding

muscle groups and the neurovascular bundle. Occasionally, a STIR axial sequence is substituted for the long TR sequence. Finally, a sagittal or coronal STIR sequence (depending on the location of the lesion) is performed to describe most graphically the longitudinal extent of the lesion (29,34).

HEMATOMA AND INTERSTITIAL HEMORRHAGE

In order to understand better the MR appearance of muscle injuries, it is important to distinguish between a hematoma and interstitial hemorrhage (2,16,37,40). A hematoma refers to a confluent collection of blood within a relatively restricted area; the lesion is well defined and has a distinctly masslike character. Interstitial hemorrhage refers to bleeding that insinuates itself between the fibers of the damaged connective tissue. The girth of the affected limb and the affected muscle is increased but there is no discrete mass.

The MR appearance of a hematoma is affected by both the field strength of the MR imager as well as the stage of evolution of the mass (37,41) (Fig. 10.1). On T1WI, a hematoma less than 48 hr old has a signal intensity similar to that of muscle; on STIR studies, it is usually dark. As the lesion ages, the water content decreases and the protein content increases. Both events tend to decrease the T1 and the T2 relaxation times moderately. Therefore, a subacute or chronic hematoma (7-300 days) usually has a signal intensity quite close to that of fat on a T1-weighted image. While the tissues are affected by the presence of oxyhemo-

globin, deoxyhemoglobin, and intact red cells, the observed effect of T1 shortening is due predominantly to oxydative denaturation of hemoglobin, resulting in methemoglobin production (37,42,43). Methemoglobin, containing iron in a ferric form, is highly paramagnetic. The local concentration of methemoglobin increases over the 80 to 90 hr following injury; the T1 shortening of the hematoma parallels the time course of methemoglobin production.

While subacute hematomas characteristically demonstrate high signal on T1WI, especially along their rims, the appearance is not specific. A similar finding has been identified in some sarcomas and abscesses (33,44,45) (see Miscellaneous Muscle Disorders, below). On T2WI and occasionally T1WI, a central low intensity focus is commonly seen within a hematoma on images obtained at high field strengths. Its presence relates to preferential T2 shortening secondary to deoxyhemoglobin within intact red cells. This effect is 100 times stronger at high field strengths, and is no longer evident following lysis of the erythrocytes. Finally, the wall of a subacute/chronic hematoma is usually very dark, reflecting the presence of fibrosis and/or hemosiderin deposition (43). The residual of a longstanding hematoma whose liquid component has resorbed may be only a masslike region of decreased signal. In our experience, most hematomas do not demonstrate a "pure" appearance that precisely fits into one of the descriptions above. More commonly, considerable inhomogeneity of the lesion with a wide variety of signal intensities on both T1WI and T2WI is present, and is due to presumed repeated/continuing hemorrhage (Fig. 10.1).



FIG. 10.1. Hematoma. A: Coronal MR, TR/TE 300/15. This classic ovoid hematoma (arrowheads) in the medial head of the gastrocnemius is bright on T1WI, reflecting the characteristic short T1 of subacute lesions. B and C are from another patient. B: Sagittal MR, TR/TE 2000/20.

C3



FIG. 10.1. (Continued) C: Sagittal MR, TR/TE 2000/80. These images are from another patient who suffered direct trauma to the leg 3 weeks prior. This hematoma has areas of high and low signal on both T1 and T2WI. The marked inhomogeneity, due to recurrent bleeding, is quite typical of a subacute hematoma. **D:** Axial MR, TR/TE 2500/80. In a different patient, another appearance of a subacute hematoma is identified. The mass in the gastrocnemius has a very dark rim due to deposition of hemosiderin. The lesion is predominantly bright, reflecting the long T2; the intermediate mass in the center represents intact red cells. **E:** Axial MR, TR/TE 2000/20. "Collapsed" hematoma following a muscle strain. The patient had suffered a muscle injury 6 months prior. In this case, the hematoma has largely resolved and the dark, hemosiderin-laden wall and fibrosis is all that remains.

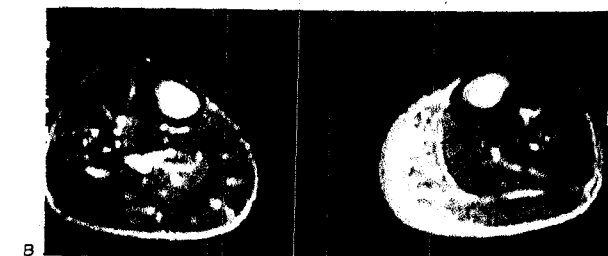
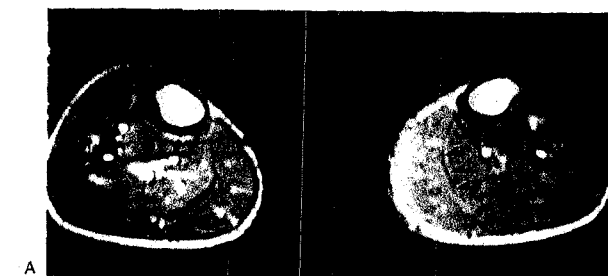


FIG. 10.2. Acute interstitial hemorrhage. A: Axial MR, TR/TE 2000/20. **B:** Axial MR TR/TE 2000/80. This professional football player was struck in the calf with a helmet incurring a painful, swollen calf. MR examination demonstrates abnormal signal in the medial head of the gastrocnemius (arrowheads). The intermediate signal on the proton density and the high signal on T2WI are consistent with edema fluid, yet the mechanism of injury and the marked discoloration of the skin that was present overwhelmingly suggests that significant blood must be present.

The time-dependent effects of hemoglobin breakdown products on relaxation times, so important in determining the MR signal and image character in a hematoma, are much less significant in interstitial hemorrhage (16,37,40) (Fig. 10.2). In the latter, the dominant signal characteristic is one of edema rather than blood.

On a short TR sequence, interstitial hemorrhage has a signal character quite similar to that of muscle. In general, the T2 of oxygenated liquid blood is relatively long (100–200 ms) because of the high free water content relative to soft tissue. The precise reason why edema, rather than blood, dictates the signal character is unknown, but several postulates may be offered: (a) parenchymal blood incites a significant inflammatory response in adjacent tissues, quite different from a hematoma. The inflammatory reaction causes additional prolongation of T2 by further increasing the free water content (16,37). It is the inflammatory response and its attendant water increase that determines the signal, and (b) the existing cellular framework of the soft tissue alters the breakdown process and removal of blood products (37,40). MR signal in interstitial hemorrhage is affected more by the fluid than by the protein component. In summary, T1WI of both acute hematoma and acute interstitial/intraparenchymal hemorrhage demonstrates a signal similar to that of muscle. As a hematoma ages, its decreasing T1 value results in increasing signal on T1WI, whereas the T1 value for interstitial hemorrhage does not change. On T2WI, hematomas develop progressively decreasing T2 values.

but the T2 remains sufficiently long that the lesion remains bright on T2WI. The signal of hemorrhage is not significantly affected by time; hemorrhage has an initially and persistently long T2, and remains bright on long TR sequences (17,40).

DIRECT MUSCLE INJURY

Laceration

Muscle lacerations result from penetrating injury. Although the wound itself heals rapidly, the site of the laceration is permanently characterized by a dense connective tissue scar. There is little true muscle regeneration across the scar site, and the muscle distal to the laceration shows little evidence of reinnervation (4,46). Therefore although the repair process results in reestablishment of structural continuity, restoration of function is incomplete. Only one-half of the ability of a lacerated muscle to generate tension, and two-thirds of its ability to shorten, are recovered (46). The MR appearance of a lacerated muscle is dictated by the extent of the injury (Fig. 10.3). There is typically a transverse defect in the continuity of the muscle, and the gap between the torn fibers usually fills with a combination of both blood and edema, creating a mass with mixed signal characteristics on both T1WI and T2WI. If the laceration has occurred near one end of the muscle, the tendon may also be lacerated, and in such cases the functional defect may be profound.



FIG. 10.3. Laceration of the anterior tibial muscle/tendon. A: Sagittal MR, TR/TE 600/20. There is a focal alteration in signal (arrowheads) of the tibialis anterior muscle. The tendon (arrows) is focally widened and is interrupted at the site of the laceration (large arrow).

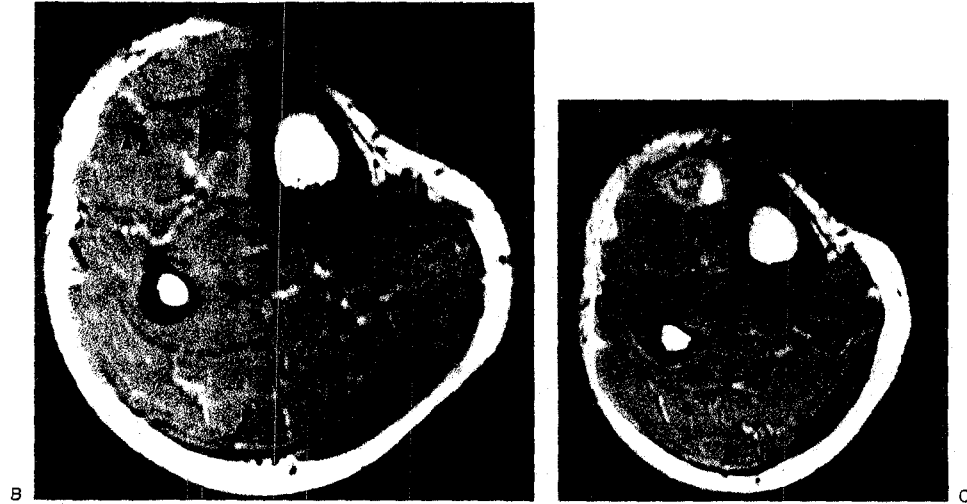


FIG. 10.3. (Continued) B,C: Axial MR, TR/TE 800/20; B is 2 cm above C. In B, the tibialis anterior tendon (arrowhead) is forming deep within the muscle on this image made above the level of the laceration. The extensor hallucis tendon (arrowheads) is also easily identified. In C, a mass of mixed signal (arrow) is seen replacing the normal tibialis anterior muscle/tendon; the mass is a mixture of blood and edema filling the site of the tear.

Contusion

A contusion of muscle is defined as a compressive- or concussive-type injury resulting from direct trauma by a blunt object. The term "charley horse" is synonymous with contusion. This type of injury is quite common in contact sports wherein the impact of one body part, often the knee, produces the injury in a large muscle, often the quadriceps. The blow results in capillary rupture and interstitial hemorrhage followed by edema and an inflammatory reaction. A contusion is differentiated from a muscular rupture by virtue of the uninterrupted ability of the muscle to function, and a contusion is differentiated from a strain by the mechanism of injury. Immediately following the injury, the affected individual may well continue to participate in the activity, but by the following day, muscle spasm sets in, leading to pain, swelling, disability, and stiffness. Contusions are graded in severity by the restriction in the range of motion of the adjacent joint (47). A mild contusion is one in which active or passive range of motion is limited by less than a third of normal. Affected patients have an average of 6 days of disability. A moderate contusion is one in which muscle spasm limits active motion to one-third to two-thirds of normal; these patients suffer disability for an average of 56 days. A severe contusion results in greater than two-thirds of loss of motion (3). Initial

therapy should be directed toward limitation of the extent of the injury. Rest, ice, compression, and elevation are the mainstays of early therapy. Oral anti-inflammatory agents, proteolytic agents, steroids, aspiration of the hematoma (if one has formed), ultrasound, short wave diathermy, and exercise have all been used in therapy with varying degrees of success, but the disability period does not appear to be significantly shortened in any case (47). Extended immobilization is not necessarily beneficial, but the affected limb should be protected until a full range of motion is achieved. If unprotected, the individual may sustain a reinjury and further hemorrhage, and may potentially incur the development of myositis ossificans (3,46).

The MR appearance of a muscular contusion is a reflection of the composition of the inflammatory response which is edema, although surely blood, as evidenced by skin discoloration, is frequent (Fig. 10.2). It has been shown that the early posttraumatic change in muscle, caused by direct or stretch injury, is fiber swelling; the free water associated with this swelling causes the early diffuse increase in T2 (37). CT studies carried out in the hyperacute situation have confirmed this impression. The attenuation values of injured tissue are low relative to muscle, indicating that inflammation and/or edema is the major component of the muscle strain injury (12,37).

A contused muscle has four MRI characteristics: (a)

the affected muscle is usually slightly increased in girth; (b) there is an increase in signal intensity within the muscle on a STIR or a long TR sequence. On short TR studies, the edema appears isointense or hypointense to muscle, and may be very difficult to distinguish from normal muscle; (c) because the inflammatory liquid is dispersed within and between the muscle fibers, the edema manifests a feathery, interstitial pattern; and (d) the integrity of the muscle is not violated; there are no significant areas of fiber disruption.

Myositis ossificans circumscripta (MO) is the localized formation of nonneoplastic heterotopic bone and cartilage in the soft tissues in proximity to bone (48). Histologically, there is rapidly proliferating mesenchymal tissue that may occasionally be mistaken for a

sarcoma. Instead of orderly scar formation, osteogenesis occurs in the soft tissues. The classically described pattern of the "zoning" pattern of maturation of the cellular elements is the most important diagnostic feature. Ossification actually occurs in the interstitial blood rather than primarily in the muscle (2). The reasons proposed for the development of heterotopic ossification include unresolved blood clot, infection of the hematoma, tearing of the periosteum with seeding of cells into the hematoma, or a change in local pH. Symptoms of MO include pain, warmth, tenderness, loss of function out of proportion to the severity of the muscle contusion, and a tendency for symptoms to increase during the period in which one would expect them to decrease. Patients affected with MO present



FIG. 10.4. Myositis ossificans. The patient suffered a deep thigh bruise in a football game. A was made 1 month prior to B. Although the views are not precisely comparable, it is readily apparent that there has been a marked increase in the calcifications/ossification (arrowheads) occurring in the soft tissues during this rather short interval. C: Axial MR, TR/TE 2000/80. This MR was obtained in another patient. The vastus lateralis muscle (arrows) is diffusely filled with high signal, which is mixed in character. The MR appearance of myositis ossificans is nonspecific; this biopsy-proved case of myositis ossificans has a similar appearance to that of other muscle injuries or even neoplasm. The conventional radiographs in this case showed calcifications at the time of the MR.

with a large firm tender mass within the contused muscle and restriction of motion of the adjacent joint. Flocculent calcification typical of MO can first be identified on conventional radiographs by 3 weeks postinjury, and by 6 weeks, structural organization is evident (Fig. 10.4). This calcification is predominantly along the periphery of the lesion. By 4 to 6 months, the bony mass will become mature, joint motion will be regained, and the mass of bone will begin to resorb (2,3). Rarely, resection of a symptomatic bony mass is necessary. Treatment consists of rest and immobilization to prevent further ossification. Proteolytic enzymes, intramuscular hyaluronidase, and radiotherapy are of little value.

The MR appearance of a muscle afflicted with MO is quite nonspecific, and has imaging characteristics quite similar to that of other types of muscle injury (Fig. 10.4). The affected muscle is often slightly enlarged in circumference, and demonstrates a diffuse increase in signal intensity on T2WI. There may be several areas of fluid confluence, suggesting hematoma formation. The conventional radiographically evident calcifications that are diagnostic of MO are generally not visible on MR.

INDIRECT MUSCLE INJURY: EXERCISE-INDUCED MUSCLE ALTERATIONS

Muscle pain is a frequent result of excessive exercise, especially following periods of relative inactivity. Several clinical syndromes characterized by muscle pain after exercise are differentiated by the time of onset of pain relative to the inciting event. Pain may begin during exercise (strain or muscle tear) or it may be delayed for 1 to 2 days (delayed onset muscle soreness).

In order to understand better exercise-related muscle injury, it is necessary to define the different types of muscle contractions. Isometric contraction produces tension without a change in length. Isotonic contraction is one in which the load is constant, and the muscle length changes during contraction. Two types of isotonic action are recognized. If the muscle shortens during contraction, a concentric action is said to have occurred; if the muscle lengthens during contraction, an eccentric action has occurred. An example of both types of isotonic muscle action can be found in the weightlifter performing a biceps-related exercise (Fig. 10.5). If a weight is placed in the hand while the arm is fully extended, and the hand is then brought up to the chest by flexing the arm at the elbow, the biceps muscle has actively shortened (concentric action). If the weight in the hand is then slowly lowered to the side, the biceps muscle is actively lengthening against

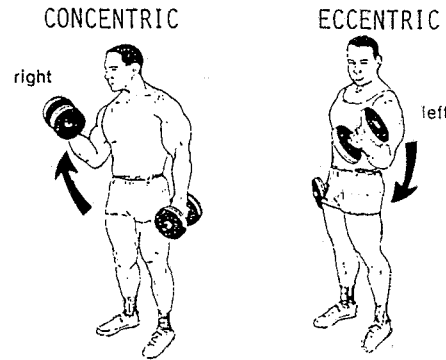


FIG. 10.5. Concentric and eccentric muscle action. This diagram depicts the two essential types of muscle action. In the right hand, the figure pulls the weight to his chest, and in doing so, shortens the biceps muscle. The action is termed concentric. In the left hand, the biceps lengthens while performing work, the essence of eccentric motion.

resistance (eccentric action). Muscles produce greater tension when they stretch than when they shorten. Eccentric contractions are therefore capable of producing greater force than concentric actions, and are considered the primary cause of exertion-related sports injury (1,46,49). Additionally, eccentric actions, as opposed to concentric actions, are associated with reduced oxygen consumption and less lactate production for the same power output. Eccentric muscle contractions require less energy than concentric actions for a given work load (50).

Injury prone muscles have three common characteristics: (a) they commonly perform eccentric actions. Eccentric actions of muscles are frequently those that limit, restrict, or regulate motion; for instance, some of the action of running is eccentric. Hamstring strains most frequently occur during intense bursts of speed when the hamstring is decelerating the rapidly extending knee. The muscle is therefore contracting while being forcefully lengthened; (b) they cross two joints, and they are subject to stretch at more than one site. The biceps brachii, the gastrocnemius, and the hamstring group are examples; and (c) strains are most likely to occur in those muscles used in sports or in activities requiring sudden increases or decreases in speed. These muscles commonly have a greater number of fast twitch type II fibers (49,51). While the hamstrings are the most frequently strained muscle group, the medial head of the gastrocnemius muscle, the rectus femoris, the hip adductors, and the hip flexors are commonly injured (6,46,51-59).

MRI of Physiologic Alterations in Muscle

The simplest type of exercise-induced change in muscle is found in a muscle that undergoes mild, non-exhaustive repetition (Fig. 10.6). Exercise is known to

alter both the amount and distribution of water and electrolytes in muscle. Submaximal exercise transiently increases total muscle water content, and, subsequently, transient changes in tissue relaxation times can be detected by MRI in a forearm muscle that has

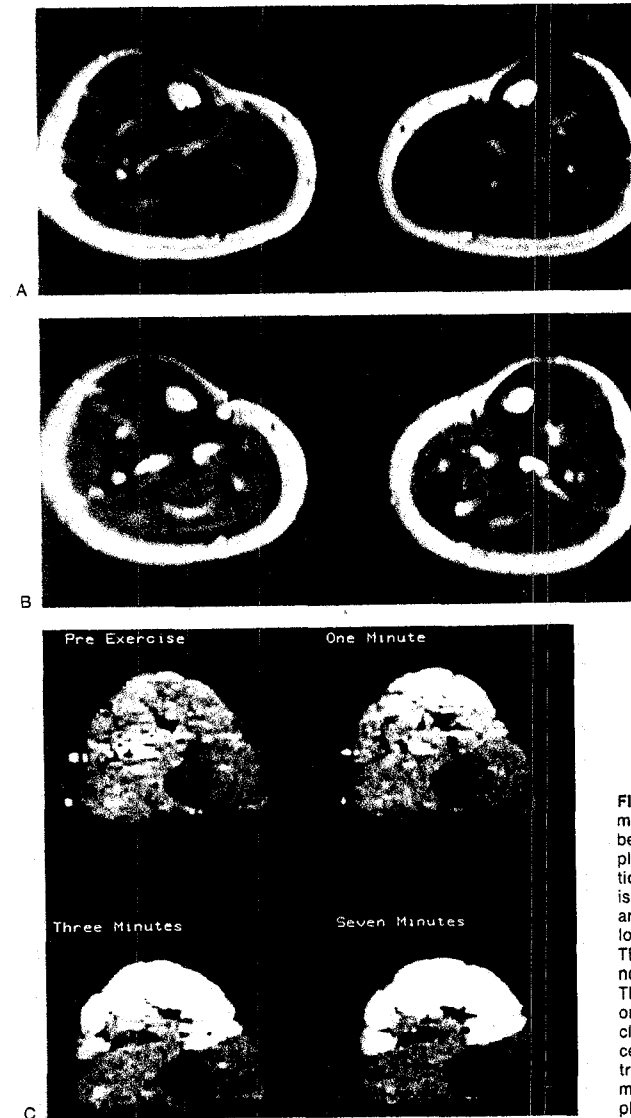


FIG. 10.6. Transient effects of exercise on muscle. A, B: Axial MR, TR/TE 2000/80. A is before, and B is made 5 min after jogging in place. The signal of the musculature is identical on A and B, although a "venogram effect" is identified; both the superficial (large arrow) and deep (arrows) veins become distended following exercise as seen in B. C: Axial MR TR/TE 2200/35/160. This patient performed a mild, nonexhaustive exercise of the biceps muscle. This case demonstrates the rapid (within 1 min) onset of signal increase (T2WI) within the muscle due to benign increases in local water concentrations. Intramuscular signal increases are transient and resolve quite quickly; imaging must be performed rapidly to detect these physiological changes.

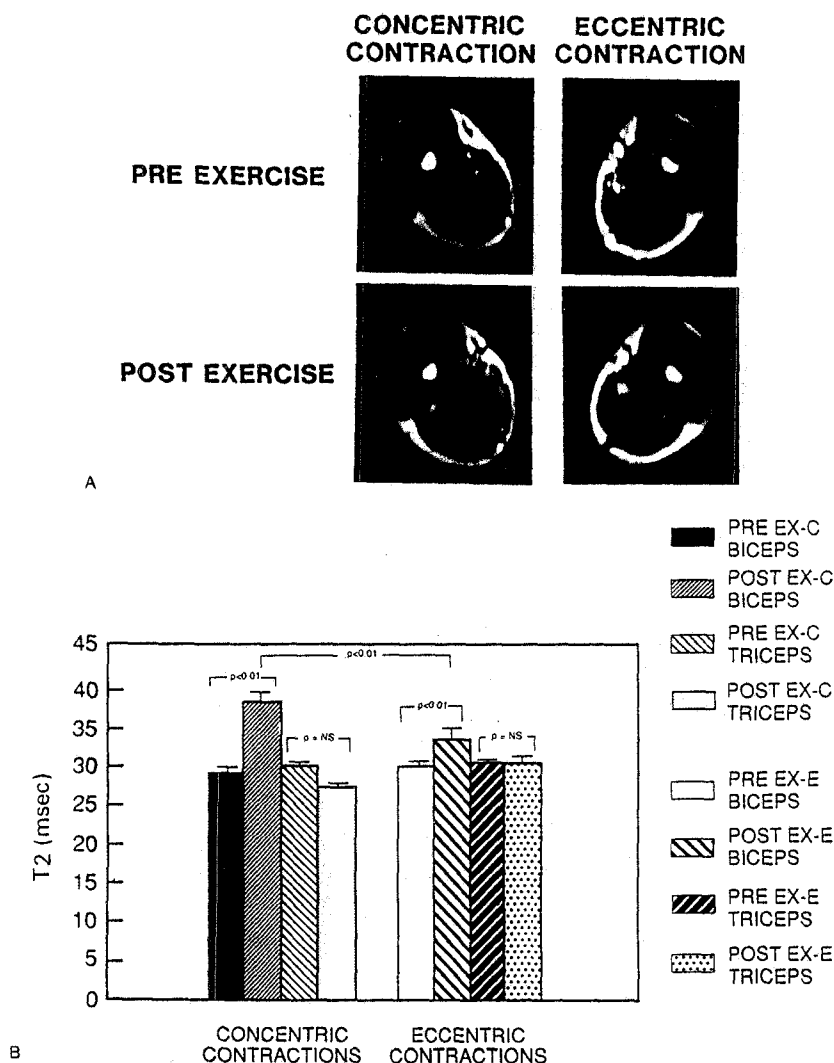


FIG. 10.7. Physiological increases in T2 following exercise. **A:** Axial MR, TR/TE 2000/80. These images are of the upper arms of a patient obtained before (top row) and immediately after (bottom row) the patient performed concentric (left column) and eccentric (right column) actions. The active muscles, the biceps and brachialis, that performed the concentric actions are differentiated easily on postexercise images by an increase in signal intensity. By comparison, little or no change occurs in signal intensity of active muscles that performed eccentric action. **B:** The graph shows T2 values of biceps and triceps measured before and after extremities performed concentric and eccentric actions (EX-C, concentric; EX-E, eccentric). (Courtesy of F. Shellock, Ph.D., Los Angeles, CA.) (From ref. 50, with permission.)

performed as few as eight contractions (60). This initial increase in water content occurs primarily in the extracellular space, while more severe degrees of activity leads to increases in intracellular water and sodium (18,50,61). The water content in muscle increases as a result of the movement of water across the capillary wall, increased local tissue osmolality, and increased local blood flow.

Immediate postexercise T2 relaxation times increase regardless of the type of exercise (concentric vs. eccentric) that the individual performs, but T2 values for muscles that perform concentric actions are statistically significantly higher than those for muscles that perform eccentric actions (50,62). The changes in MR signal are readily detectable on images immediately following concentric, but not eccentric, muscle actions (50) (Fig. 10.7). These immediate postexercise T2 values and corresponding images of them are a reflection of the work done by muscle; MR signal increases on long TR/TE or STIR sequences correlate weakly with the level of exertion, but strongly with the mean force during exercise (18,61). In summary, the MR changes in muscle signal immediately following nonexhaustive exercise is a reflection of the work done by the muscle and the alterations in intra- and extracellular water content. The effect of local blood flow is not critical to the appearance of these changes; vascular occlusion does not prevent their appearance (18). If the exercise is submaximal and muscle damage does not occur, these transient physiologic changes, including venous dilatation, increase in muscle signal on contrast-oriented examinations and the increase in T2 values, reverts to normal within minutes of cessation of activity.

Strains

An acute strain of a muscle is defined as a painful stretch-induced injury resulting from a single applied violent force (2). An example of such an injury might be found in the sprinter who rapidly and forcefully contracts his quadriceps muscles as he pushes out from the blocks to start a race. Contusions and lacerations are a direct injury; strains have an indirect mechanism of production.

Muscle strains are typically divided into three grades that are distinguished from one another by the degree of disruption that occurs, but one should be clearly aware that it may be difficult to make this distinction reliably (2,3,29,53). A grade 1 strain is one in which there is a minor degree of tearing of the muscle fibers so that there is less than 5% of loss of motion distal to the injury; there is no permanent defect. Pathologically, first degree strains are characterized by edema and low grade inflammation without significant muscle fiber disruption. Rest, ice, compression, and elevation

are the mainstays of local therapy. A grade 2 strain is a more significant but still incomplete disruption of the muscle and is best classified as a partial tear. The clinical feature that distinguishes a first from a second degree strain is the loss of strength. Protection from further injury and proper therapy will nearly always result in rapid recovery with resolution by 10 to 14 days. A third degree strain, or complete rupture, is one in which there is extensive interruption of the muscle with a mop-end appearance of the torn edges. It is associated with a nearly complete loss of function, and therapy must be aimed at prompt restoration of the integrity of the musculotendinous unit. Spasm, retraction, and shortening occur immediately, and rapid contracture and necrosis make late repair unfeasible (2).

The direct mechanically induced injury effect of a strain on muscle is relatively minor (3,63,64). Rather, it is the subsequent biochemical response of the body to the injury that produces the histologic and clinical syndrome that is recognized as a strain. Following the injury, the affected cells self-destruct, releasing proteolytic enzymes; the exposed collagen fibers attract platelets that release further enzymes resulting in rapid breakdown of damaged muscle fibers by lysosomal proteases, free radicals, and other substances produced by macrophages. These events reach a peak several days following the exercise. Elevated temperatures, lowered pH, and other metabolic conditions further alter the situation. Eventually phagocytic inflammation, granulation tissue formation, revascularization, and complete restoration of functional myofibers occurs.

While contusions produce injury at the point of impact, strains produce a lesion at the histologic musculotendinous junction where injury to elastic, non-contractile tissue appears to be responsible for symptoms (1,46,65,66). Pain receptors are known to be most prevalent in the region of the tendon and related connective tissues; additionally, the muscle fibers nearest the tendon junction do not stretch exactly as the midportion of the muscle fiber does. It should be noted that when making reference to the musculotendinous junction, one is not referring to the macroscopic transition. In the biceps femoris, the proximal tendon and the muscle/tendon junction extend approximately 60% of the total length of the muscle; the distal tendon and muscle/tendon junction occupy 66% of the muscle length. Therefore, the anatomic and functional muscle tendon junction extend the entire length of the hamstring group, and injury can occur anywhere along the musculotendinous junction (12).

Following muscle strain, a predictable course of functional alterations occur (49,67,68) (Fig. 10.8). Strength decreases immediately following injury and the strained muscle is capable of generating only 70% of its normal force. At 24 hr, muscle function is at its

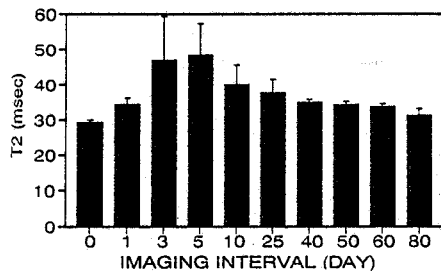
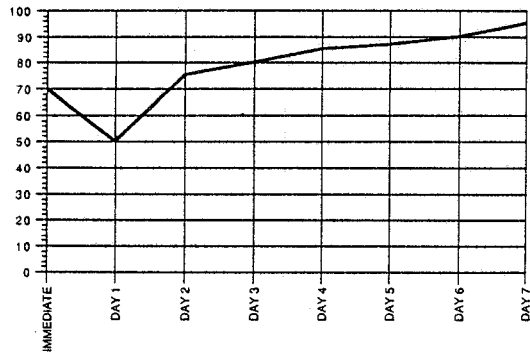


FIG. 10.8. Muscle strength and T2 after muscle strain. **A:** Muscle strain reduces muscle strength, which falls to its nadir on the first day. By the second week, function has returned to normal. **B:** The T2 of muscle following strain varies with the curve of the strength graph.

lowest level (50% of control); recovery begins by 48 hr. The muscle is capable of generating 75% of its control contractile force by 2 days, and by 7 days, the muscle returns to near normal (90%) strength. Measurement of relaxation times of affected muscles in patients with acute strains reveal that both T1 and T2 values are prolonged to approximately two times normal. T2 values of injured muscles increase with increasing degrees of damage, perhaps related to a more extensive inflammatory/repair process and accompanying edema. The observed decrease in function is due to both an absolute decrease in the ability of the muscle to generate force and a voluntary patient component secondary to pain.

The ideal method of treating muscle strains is to prevent them, and a number of activities have been shown to decrease the incidence of such events. Proper warm-up and stretching exercises have been advocated as one method to reduce injury. Stretching increases flexibility in the lower extremity and warming up (iso-

metric preconditioning) is of benefit in preventing muscular injury, increasing muscle contraction efficiency, and increasing the elasticity of the muscle tendon unit (46,69-71).

In contradistinction to the physiological pattern of the MR signal that accompanies exercise, patterns of injury to muscle make their appearance 24 to 48 hr after the event. The appearance of a muscle strain is dependent upon the degree of the injury and the time from injury that the MR is acquired. The MR appearance of a grade 1 strain of a muscle is similar to that of a contusion (Figs. 10.9, 10.10, 10.11). The slightly enlarged muscle has a feathery, interstitial increase in signal (long TR/TE or STIR sequence), due primarily to edema, and there is no interruption of muscle continuity (37,72). Perifascial fluid collections are common. A grade 2 strain has an MR appearance that reflects the greater degree of injury (37) (Figs. 10.12, 10.13, 10.14). Physiologically, the primary difference between the grade 1 and 2 strains is the fact that in the



FIG. 10.9. Grade 1 strain of the rectus femoris. Axial MR, TR/TE 2000/20. This patient experienced pain in the right thigh after beginning a foot race, and underwent an MR the following morning. The rectus muscle (arrows) is enlarged and demonstrates a slight increase in signal. A bright perifascial rim (arrowheads) defines the boundary of the muscle.



FIG. 10.10. Grade 1 muscle strain. **A:** Axial MR, TR/TE 2000/80. The gastrocnemius muscle demonstrates a mild increase in signal, but a perifascial fluid collection (arrowheads) is the most dramatic finding on the image. **B:** Coronal MR, TR/TE/TI 2200/35/160. Arrowheads define the fluid collection just deep to and distal to the gastrocnemius.



FIG. 10.11. Grade 1 muscle strain with small hematomas. **A:** Axial MR, TR/TE 2000/80. **B:** Sagittal STIR MR, TR/TE/TI 2200/35/160. This individual suffered repeated stretch injuries to the thigh. The entire vastus group is diffusely edematous. The rectus femoris (large arrow) is spared. Within the vastus intermedius is one, and perhaps several small focal fluid collections (arrowheads). These collections were bright on T1WI and are thought to represent hematomas from previous injuries. The STIR sequence is more dramatic than T2WI in demonstrating edema.



FIG. 10.12. Grade 2 strain of the gastrocnemius. **A:** This 26-year-old man suffered an acute muscle injury during a foot race. Axial MR, TR/TE 3000/80. The image demonstrates a focal stellate interruption (arrows) of the gastrocnemius. Focal interruption of the muscle fibers is characteristic of a grade 2 strain. A perifascial fluid collection is present just anterior to the muscle injury (arrowheads). **B:** Axial MR, TR/TE 2000/80. Another professional football player suffered a grade 2 strain (arrows) in the peroneal muscles, and there is an adjacent perifascial fluid collection (arrowheads).

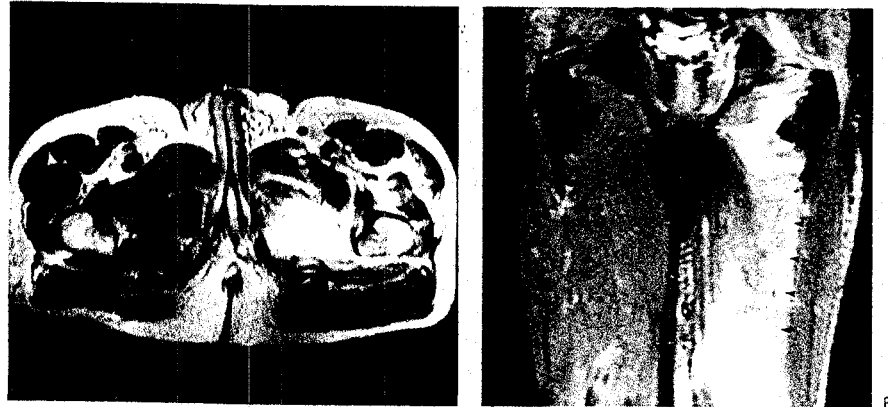


FIG. 10.13. Grade 2 strain of the adductors. **A:** Axial MR, TR/TE 2500/80. **B:** Coronal MR, TR/TE/TI 2200/35/160. This skier suffered abduction injury with the sudden onset of thigh pain. The obturator externus and the quadratus femoris (arrows) demonstrate diffuse edema within their substance with focal areas of apparent muscular discontinuity. The coronal sequence (B) demonstrates the full extent of the injury to the adductors (arrowheads).

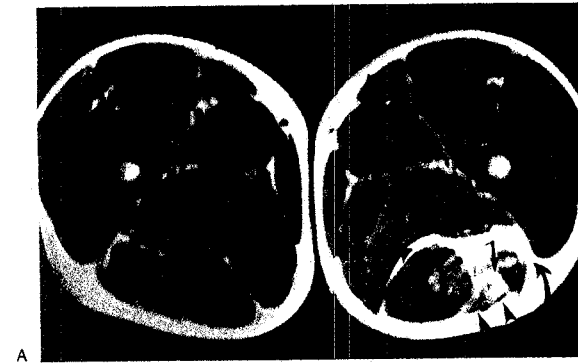


FIG. 10.14. Repetitive grade 2 hamstring strain. This professional football player suffered an acute hamstring strain during push-off from the line of scrimmage; the initial injury is depicted in **A** (axial MR TR/TE 2000/80) and **B** (sagittal MR, TR/TE/TI 2200/35/160). The biceps femoris muscle demonstrates edema throughout its substance (arrowheads) with several small focal areas perhaps representing limited muscle fiber interruption (small arrow) (grade 2 strain). Most striking however, is the ring of perifascial edema (curved arrows). **C:** Sagittal MR, TR/TE/TI 2200/35/160. Three weeks later, following conservative therapy and nearly complete rest, the ring of edema is virtually gone (curved arrows) and the patient was asymptomatic. The biceps muscle is slightly darker than the others, perhaps secondary to diffuse hemosiderin deposition.

53

C10



FIG. 10.14. (Continued) D: Sagittal MR, TR/TE 2200/35/160. Two weeks after C, the patient resumed working out, and again experienced the sudden onset of pain. The MR image again demonstrates intramuscular edema and perifascial fluid (curved arrows). E: Sagittal MR, TR/TE/TI 2200/35/160. The patient was again placed at rest, and 2 weeks later, a repeat MR demonstrates virtual resolution of the intramuscular and perifascial edema (curved arrows). While perifascial fluid collections may be rapidly mobilized if the part is protected, continued activity may lead to hematoma formation.

latter, damage to the musculotendinous unit results in loss of function. The feathery MR appearance of interstitial blood/edema typical of a grade 1 strain is present in the background, but additionally, a focal mass-like lesion and/or a stellate defect can inevitably be found within the injured muscle. While the MR signal character of this lesion is dictated primarily by the presence of water/edema, signal increases on short TR sequences, typical of blood, may rarely be seen (72). Depending on the age of the tear, there may either be a focal increase in the mass of the muscle, or if sufficient posttraumatic atrophy has occurred, the bulk may be decreased. Just as in the clinical situation, the imaging differentiation of grade 1 and 2 strains is often quite difficult.

Longitudinal MR examination of patients suffering first and second degree acute muscle strains reveals a predictable sequence of signal alterations (66,73). Soon after injury, there is a diffuse increase in signal within multiple muscles in the same compartment with the muscle that is in fact injured, but rapidly the pattern of injury becomes localized to those muscles that are

actually injured. MR reveals that the signal increase is initially most evident within the center of the affected muscle. The signal abnormality spreads centrifugally to involve the entire muscle more homogeneously and becomes maximal by day 3 to 5. By 36 hr, a thin rim of increased signal (T2WI) appears in the perifascial space and intermuscular septa, closely applied to the injured muscle. Within the first week following injury, linear, streaky low signal alterations become evident in the fat adjacent to the injured muscle. The precise nature of these streaks is unknown, although similar lesions detected by CT have been attributed to myoglobin. If this supposition is true, the presence of these lines would indicate that the muscle injury is relatively acute. By 2 weeks, the abnormal signal within a strained muscle is often nearly resolved. However, the lesion will persist well beyond the time of clinical recovery (defined as pain-free motion). The clinical examination may therefore overestimate the degree of muscle recovery, an observation that could potentially have implications for rehabilitation programs.

The MR appearance of grade 3 strains is very striking. A definite interruption in the continuity of the entire muscle is evident. The torn edges of the muscle retract and assume a lobulated or serpiginous contour. The gap between the torn edges may fill in with blood in sufficient quantity that a true hematoma forms. Gross functional impairment necessitating surgical reconstruction usually makes MRI superfluous.

Delayed Onset Muscle Soreness

Delayed onset muscle soreness (DOMS) is defined as pain in skeletal muscle that occurs some time following unaccustomed muscular exertion (74). The clinical feature that distinguishes DOMS from strain is the time of onset of pain and dysfunction. The soreness progressively increases in intensity over the first 24 to 48 hr following exercise, peaks at 2 to 3 days, and usually resolves by 7 days (66,75). The most predictable method of producing DOMS is to have a muscle perform eccentric contractions. Although patients experience acute fatigue sooner after performing concentric rather than eccentric work, they will not develop DOMS (65,76,77).

DOMS is associated with a transient decrease in muscle performance (Fig. 10.15). This reduction is due both to reduced voluntary effort secondary to pain and a lowered inherent capacity of the muscle to produce force (68,74). There is no evidence that even repeated episodes of DOMS are associated with long-term loss of function or permanent muscle damage.

Although DOMS is quite prevalent and has been experienced by most adults on countless occasions, rather little is known about the basic cellular and biochemical mechanisms involved in its production. Possible explanations for the observed muscle soreness include accumulation of metabolic waste, structural damage, and elevated muscle temperatures (74). Mus-

cle-based enzymes such as creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (LDH) are routinely elevated in patients with DOMS, and the peak elevation of the enzymes occurs from 18 to 30 hr postexercise, the same time at which DOMS is maximal (75). Sequential muscle biopsies taken up to 1 week postexercise from the soleus muscle of individuals suffering from DOMS reveal no evidence of gross morphological fiber disruption or evidence of ischemic tissue injury. At the ultrastructural level, however, frequent myofibrillar disturbances and Z band streaming (a sign of muscle injury) is observed. Histologically, the pattern of injury and decrease in muscle function is evident immediately after exercise, when there is no soreness, but tissue damage increases over 24 to 48 hr (19,74). It remains unknown whether these findings reflect direct mechanical Z band disruption or whether they are a result of secondary activation of lysosomal enzymes producing inflammation and secondary injury, but it is clear that overloaded muscles do have their contractile machinery partially distorted. Biochemically, the injury manifests itself as an elevation of serum enzymes. Serum LDH, transaminases, and CPK activities increase in patients with DOMS, with the maximum values appearing at 8 to 24 hr postexercise (75,76). Finally, there does not appear to be any treatment for DOMS. Antiinflammatory medications, liniments, methanol, and camphor have little value in actually reducing soreness. Remarkably, performance of precisely the same motor task that caused the muscle soreness may temporarily result in alleviation of discomfort, but unfortunately, with cessation of exercise, the soreness returns.

Exertional rhabdomyolysis may be thought of as an extreme degree of DOMS that results in release of cellular contents into the general circulation (14,35,77). Pathologically, myocyte swelling, inflammation, and hyaline degeneration are present (35). Crush injuries, burns, prolonged muscular compression, toxin expo-

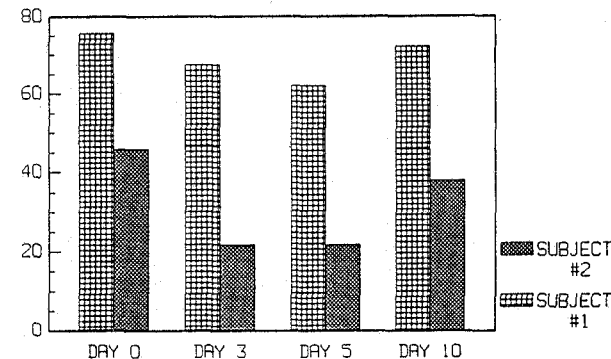


FIG. 10.15. Muscle strength during DOMS. The graph depicts the change in the ability of a muscle to produce force following DOMS. Both patients demonstrate maximal loss of muscle strength on days 3-5, and show a return to baseline strength by the second week.

sure, hypoxia, abnormalities of energy production, and extremely intense exercise, especially in hot climates, can be associated with rhabdomyolysis and even frank muscle necrosis. The diagnosis is confirmed by finding myoglobin in the urine. Patients with rhabdomyolysis experience intense pain and weakness following exercise. Acute renal failure, tetany, compartment syndromes, and disseminated intravascular coagulation may complicate rhabdomyolysis; while these complications may prove life-threatening, they fortunately are rare (74).

The MR findings of postexercise soreness are similar to those described for grade 1 strains (Fig. 10.16). Edema within muscle bundles and perifascial fluid collections dominate the MRI. The similar appearance of muscle strains and DOMS makes it difficult to distinguish reliably between the two clinical syndromes on the basis of MR changes alone (73). Within 24 hr of exhaustive exercise, there is a predictable but transient increase in T1 and T2 relaxation times that can be visualized on STIR and long TR/TE sequences as an increase in signal intensity (29,66,73). This increase in signal is not initially limited to the muscles performing work, but rather extends over a more broad region. Patients do not generally experience soreness at this time. Within 48 to 72 hr, the signal changes become clearly demarcated, involving only those muscles that are sore. The MR signal intensity is proportional to the extent of ultrastructural myofibrillar alterations, and the volume of abnormal muscle on MR (32). The relative increase in T2 values correlates with the degree of functional impairment and pain, all of which become maximally severe by day 3 (29,68). T2 relaxation times remain statistically significantly increased for prolonged periods of time following the resolution of soreness. Shellock et al. longitudinally studied a group of patients that exercised to failure and ultimately developed soreness. While soreness, pain, and joint stiffness were present only in the first week following eccentric muscle actions, MRI showed subclinical signal abnormalities in the biceps muscle that lasted as long as 75 days after the disappearance of symptoms (66) (Fig. 10.16).

Correlation of serum creatine kinase (CK) and signal alterations seen on MRI demonstrate that whereas there was a positive correlation between the relaxation times, CK values, and pain, the MR signal abnormalities preceded and persisted longer than other commonly used indicators of injury (73,75). This finding may have an effect on the timing and the intensity of rehabilitation of athletes.

In patients with rhabdomyolysis, MRI reveals abnormal signal in the affected muscle. Both T1 and T2 values increase in muscles undergoing rhabdomyolysis; subsequently, there is an increase in signal on T2 and STIR sequences. It has been postulated that the

signal alterations are secondary to the ubiquitous edema and inflammation that is present; the contribution of the macromolecular changes in damaged muscle is difficult to evaluate (14). MRI is extremely valuable in patients whose clinical syndrome suggests that decompressive fasciotomy is indicated: MRI can preoperatively localize the affected muscles. MRI cannot, at this time, be used to determine whether or not muscle is irreversibly damaged; preliminary evidence suggests that MR spectroscopy may be valuable in this regard (35).

The exquisite sensitivity of MRI to the detection of pathologic findings far exceeds its specificity. Changes on MRI due to exertional exercise are quite similar to those due to radiation, denervation, and infectious and inflammatory disorders such as polymyositis (29).

Compartment Syndromes

Compartment syndrome is a pathologic condition of skeletal muscle in which increased interstitial pressure within an anatomically confined space interferes with the function of the muscle and neurovascular components (4,37,78). The critical signs and symptoms of compartment syndrome are: (a) pain out of proportion to the injury; (b) weakness and pain on passive stretch; (c) hypoesthesia in the distribution of the nerves traversing the affected compartment; and (d) tenseness of the boundaries of the compartment (79). In patients with compartment syndrome, nuclear medicine flow studies reveal a relative decrease in tracer activity in the affected compartment secondary to the decrease in capillary perfusion, although blood flow images do not demonstrate ischemia (36). The anterior and lateral compartments of the leg and the anterior (volar) compartment of the arm are the most frequently affected compartments. Common etiologies of acute compartment syndrome include hemorrhage, direct muscular trauma, nondisplaced tibial shaft fractures, intense muscular activity, and muscle rupture (4,78,80). The diagnosis is confirmed when intracompartmental pressures are 15 to 20 mm Hg at rest (normal = 0–4), rising to 75 mm Hg during exercise (normal = 50) (7). These elevated pressures compromise capillary perfusion but are not sufficient to occlude major arteries. Therefore, the pulse distal to the affected compartment is present until the very late stages of the syndrome. If sufficiently severe and untreated, an acute compartment syndrome may lead to muscle necrosis and fibrous contracture with permanent neurological damage (e.g., Volkmann's contracture). Therapy includes immediate decompression by means of fasciotomy and debridement of necrotic tissue.

Chronic exertional compartment syndromes (CCS) are more common than the acute variety. CCS is defined as a condition in which exercise-related pain in-

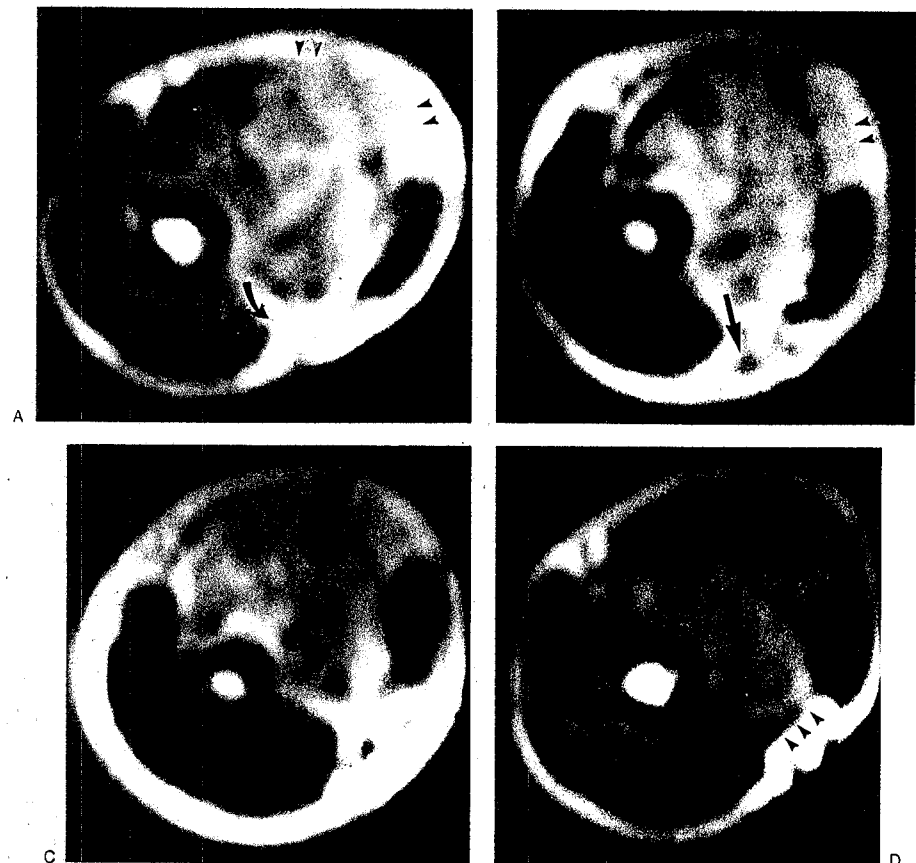


FIG. 10.16. DOMS. A–D: Axial MR, TR/TE 2000/80. This patient exercised to exhaustion by performing eccentric muscle contractions. Images of the biceps muscle were obtained on day 3 (A), 5 (B), 10 (C), and 25 (D) following exercise. On day 3, all of the muscles have a slight increase in signal intensity, with the biceps (arrowheads) revealing the most evident abnormality. By day 5, the signal alteration is confined to the symptomatic injured biceps muscle. There is a small fluid collection present (curved arrow) that is not optimally seen because of the windowing necessary to demonstrate the muscle abnormality best. Although the patient was asymptomatic by day 7, the abnormality can be identified on studies carried out on day 25. Several streaky low signal abnormalities (large arrow) are present in the subcutaneous tissue that are thought to represent myoglobin.

terferes with the performance of recreational athletics (7,36). It is possible that either abnormal blood flow or buildup of noxious metabolites is responsible for symptoms. Patients present with deep pain over the anterior aspect of the leg which occurs after prolonged exercise; the pain is severe enough to limit the patient's activity. In CCS, the postexercise pressures remain

abnormally elevated. At 1 min postexercise, intracompartmental pressures are 30 mm Hg and at 5 min postexercise, the value is at least 20 mm Hg (7,81). Treatment includes fasciotomy if activity alteration fails to relieve symptoms (79,82).

The MR findings in patients with acute compartment syndrome include swelling of the affected limb, re-

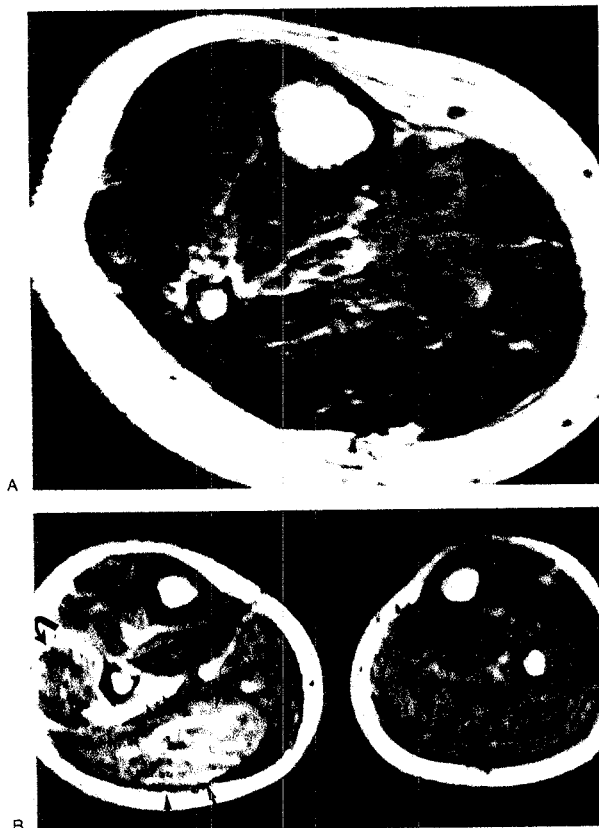


FIG. 10.17. Acute compartment syndrome. Both patients suffered injuries to the leg, and presented with severe leg pain and intact pulses. **A:** Axial MR, TR/TE 2000/80. There is a slight increase in signal in the deep posterior compartment. **B:** Axial MR TR/TE 2000/80. In this patient, there is increase in signal in the deep posterior compartment (arrows) and a slight increase in signal in the lateral compartment (curved arrow). A small perifascial fluid collection (arrowheads) is present. Involvement of multiple compartments often goes undiagnosed by interventional techniques.

sulting in increased girth, and an increase in signal intensity of muscle on contrast-oriented examinations (T2 or STIR sequences) (Fig. 10.17). Interestingly, the signal alteration may not always be limited to the one fascial compartment in which the pressures are elevated (35,37). In patients with symptoms suggestive of chronic compartment syndrome, transient increases in signal may be found within the muscle of one compartment postexercise. These foci often rapidly disappear concurrent with the resolution of symptoms. The signal alterations that are imaged in patients with CCS can be quantified by measurement of the T1 and T2 relaxation times. Both T1 and T2 values achieve a peak immediately postexercise, and regression analysis of percent change in relaxation times versus time indicates that there is a relationship with recovery (36). The curves of T1 and T2 values versus time are similar to those curves generated by direct intracompartmental pressure measurements. It has been suggested that

qualitative assessment of blood flow to injured muscle in patients with compartment syndrome may be evaluated using gadolinium (39).

Potential advantages of MRI over pressure measurements include the noninvasive nature of MRI and its ability to examine multiple compartments simultaneously. MRI has shown abnormalities in more than one compartment when the clinical situation suggested only a single compartment was affected; in those cases, surgical decompression was in fact necessary in more than one compartment (36).

MISCELLANEOUS MUSCLE DISORDERS

Atrophy

Muscle atrophy may result from either a lack of use (disuse atrophy) or from denervation (denervation atrophy) (41,43). Histologically, replacement of nor-

mal muscle by fat cells is identified (43). Following immobilization, muscle strength rapidly declines. This decrease is due to both a diminution in muscle size and a decrease in tension per unit of muscle cross-sectional area. The loss of mass is greatest soon after immobilization; atrophy begins after a lag of 1 to 3 days and is greatest during the next 5 days (83). After as little as 1 to 2 months, muscles may atrophy to one-half of their normal size, but disuse atrophy can be reversed if periods of immobilization are short. However, the longer the state of disuse atrophy is allowed to exist, the longer it takes to reverse the process. In fact, after 4 months, muscle atrophy from disuse may no longer be reversible.

Disuse atrophy with fatty replacement results in a diffuse marbling of increased signal intensity within the striated muscle (T1WI) (17) (Fig. 10.18). Most commonly there is a loss of muscle bulk. Muscle denervation results in detectable increases of both T1 and T2 values (41,43,84). The decrease in the size of the muscle fibers occurs concurrently with a relative shrinking of the myoplasm and a compensatory increase in the size of the extracellular fluid space; both of these events lead to an increase in the T2 values of the denervated tissues.

MRI has been used to assess and to characterize the nature and extent of benign and malignant soft tissue tumors (12,18–28,38). MRI is generally unable to distinguish benign from malignant lesions reliably, either by measurement of relaxation times or by imaging characteristics (17). While the overwhelming majority of neoplasms have decreased signal on T1WI, hemangiomas are one notable exception (24,85) (Fig. 10.19).

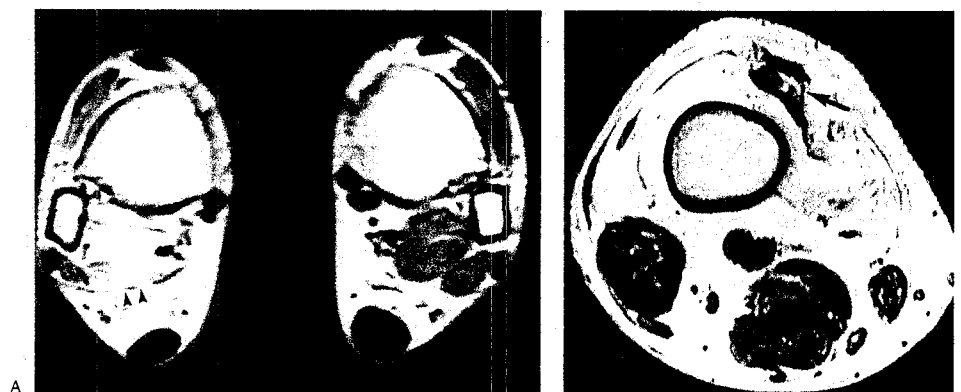


FIG. 10.18. Muscle atrophy. **A:** Atrophy of FHL. Axial MR, TR/TE 500/20. The FHL muscle (arrowheads) is diffusely infiltrated with fat. The extensor digitorum and extensor hallucis muscles and the peroneus brevis are also somewhat atrophic. Incidentally noted is bilateral Achilles tendonitis. **B:** Severe quadriceps atrophy. Axial MR, TR/TE 300/20. The quadriceps muscles are totally atrophic and blend nearly imperceptibly with the subcutaneous fat. The quadriceps tendon (arrow) is all that is visible in the extensor mechanism.

Vascular malformations are among the most common congenital abnormalities occurring in man. They are considered hamartomas rather than true neoplasms because of the frequent finding of vascular, adipose, and fibrous tissue, smooth muscle, and rarely bone within the lesion (28). While a variety of names have been suggested for these lesions (capillary hemangioma, cavernous hemangioma, venous malformation, angioliipoma, etc.), hemangioma is the single best term for these benign growths characterized by an increased number of vascular channels and overgrowth of the endothelial lining cells. Skeletal muscle hemangiomas occur deep within striated muscle. Benign intramuscular hemangiomas have a fatty component within the tumor vascular matrix, a finding that may contribute to the high signal on T1WI. It is this property that may suggest the diagnosis of this benign lesion, and perhaps spare the patient biopsy; however, hemorrhage within a malignant lesion may also result in high signal on T1WI. Additionally, it is common to identify focal muscle atrophy adjacent to a hemangioma (24). This common tumor has a serpiginous configuration with high signal intensity on long TR/TE sequences due to the presence of vascular-lined channels, a finding that is not found in soft tissue sarcomas.

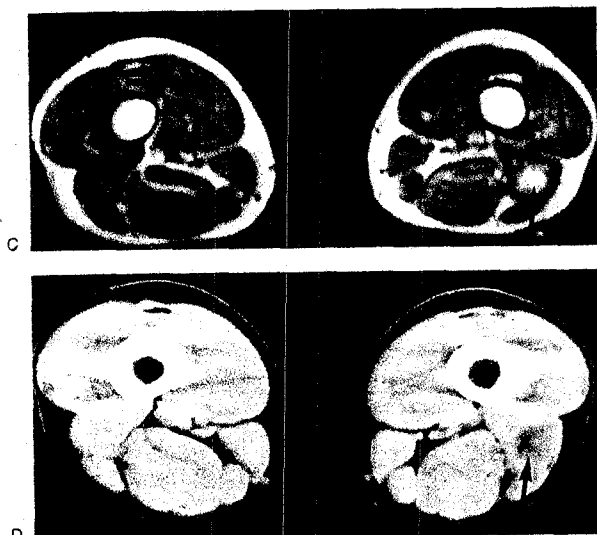
High signal on T2WI may be found in otherwise normal skeletal muscle adjacent to malignant tumors of either bone or soft tissue (17,25). If the obvious tumor mass is well demarcated from the surrounding muscle, the increased signal intensity is most likely secondary to edema. If the distinction between muscle and tumor is not clear, abnormal signal in the adjacent muscle probably reflects local tumor infiltration. Extensive



FIG. 10.19. Hemangioma of the biceps femoris muscle. This 17-year-old boy presented with a palpable mass in the back of the left leg. **A:** Coronal MR, TR/TE 500/20. A mass (arrows) is seen in the biceps femoris muscle. The lesion has both high and intermediate signal components. High signal on T1WI suggests the presence of fat; however, flowing blood and hemorrhage, both of which may be present in a hemangioma, also produce high signal on short TR studies. **B, C:** Axial MR, TR/TE 300/15 both before (B) and after (C) intravenous injection of gadolinium. The lesion (arrow) demonstrates unequivocal enhancement. On a CT scan (D), the low attenuation lesion is readily identified. The presence of an intramuscular mass that has fatty components, especially in the thigh of a young individual, must suggest the diagnosis of a hemangioma.



FIG. 10.19. (Continued) E: Axial MR, TR/TE 2000/80. In another patient with a biopsy-proven hemangioma, the MR demonstrates the classic serpiginous character of the lesion (arrowheads); multiple fine septae (tiny arrowheads) are typical.



muscle edema associated with malignant musculo-skeletal tumors is frequently an ominous finding (38).

Bacterial pyomyositis is an uncommon pyogenic disorder that is usually caused by *S. aureus* (45). While patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) suffer from this disease, myositis occurs most frequently in normal men (86). The muscle of the thighs, calves, and buttocks are most commonly affected; multifocal disease is frequent. Low grade fever, weakness, and leukocytosis may be the only positive findings, but the affected skeletal muscle may be rapidly destroyed and replaced by pus. Prompt diagnosis

is critical as bacterial myositis is one of the more readily treatable complications of HIV. Nuclear medicine techniques, sonography, and CT scanning have all been used to diagnose pyomyositis, but MRI appears to be more sensitive and specific than these other modalities (Fig. 10.20). T1WI images of some patients with bacterial myositis demonstrate a rim of high signal intensity separating a central region that is isointense with the surrounding normal muscle (33,45). This finding is peculiar since it has not been recognized in abscesses in other locations. Potential etiologies for this high signal region include methemoglobin production



FIG. 10.20. Bacterial pyomyositis. **A:** Axial MR, TR/TE 2500/80. This immunologically normal woman developed subacute pain in the left thigh without a known injury. The MR demonstrates a diffuse increase in signal throughout the vastus lateralis with a focal area of fluid within the muscle (arrow). At surgery, an *S. aureus* abscess was drained.

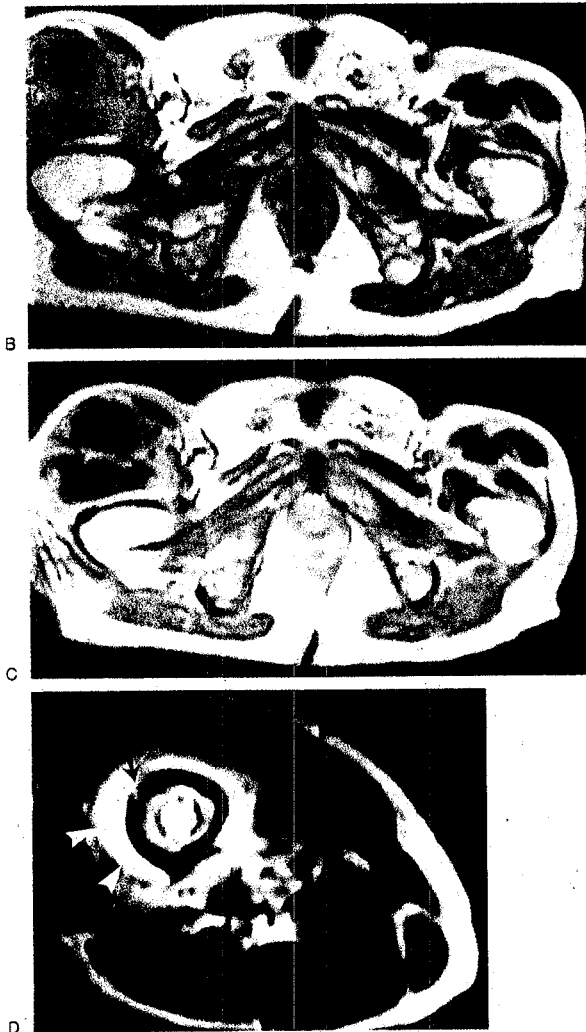


FIG. 10.20. (Continued) **B, C:** Pyomyositis in a patient with HIV. Axial MR, TR/TE 300/15 made before (**B**) and after (**C**) the intravenous administration of gadolinium. A large soft tissue mass is present anterior to the right hip. Following intravenous gadolinium injection, the rim is seen to markedly enhance (*arrows*). An *S. aureus* abscess was drained. **D:** Osteomyelitis. Axial MR, TR/TE 2200/80. In another patient, biopsy of the femur revealed an *S. aureus* infection in the medullary canal. The infection had spread to the adjacent musculature that was also (but secondarily) infected. The circumferential ring of edema/pus, the cortical violation, and the medullary abscess distinguish this osteomyelitis from a primary pyomyositis.

as a result of subacute bleeding, or bacterial or macrophage sequestration of iron. In some patients with bacterial myositis, the abscess does not have this high intensity rim, although the entire mass has a slightly increased signal intensity when compared with normal skeletal muscle. On T2WI and STIR, all patients with bacterial myositis show large, well-defined central regions of markedly increased signal, surrounded by a

broad zone of diffuse muscle edema. MRI is extremely valuable in helping to assess those patients presenting with fever, muscle pain, and a swollen limb. Differential considerations would include osteomyelitis, thrombophlebitis, septic arthritis, cellulitis, and pyomyositis. Osteomyelitis is distinguished by the significant and early involvement of the bone marrow. Thrombophlebitis shows marked signal alterations in

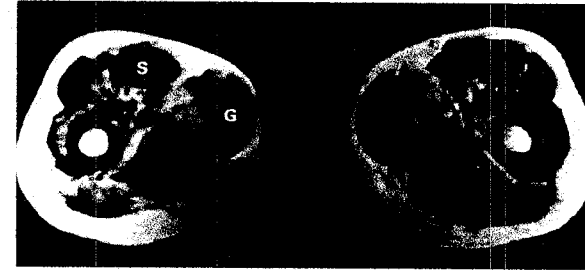


FIG. 10.21. Muscle atrophy and hypertrophy in Duchenne's muscular dystrophy. Axial MR, TR/TE 500/30. Symmetric proximal diminution in muscle volume is evident. The gracilis (**G**) and sartorius (**S**) muscles are spared. (Case courtesy of J. Fleckenstein, M.D., Dallas, TX) (From ref. 39, with permission.)

the intermuscular fascia caused by obstructive edema with relative sparing of the muscles. Cellulitis should have rather little effect on the muscles themselves.

Rapid fatigueability, myalgia, and exercise-induced muscle contracture are characteristic of myophosphorylase deficiency (MPD) and phosphofructokinase deficiency (PFKD). Studies have shown a high prevalence of focal muscle abnormalities in patients with glycolytic myopathies and the ability of MRI to detect them (87). The coexistence of muscle edema, atrophy, and fatty infiltration should suggest a myopathic or neurogenic disorder (29). MRI has been successful in

assessing the changes in muscles found in patients with Duchenne's muscular dystrophy, fascioscapulothoracic muscular dystrophy, and limb girdle muscular dystrophy (88) (Fig. 10.21). In the former, a pattern of pseudohypertrophy may be present, but all patients have decreased thigh muscle mass. Interestingly, the sartorius and gracilis muscles are relatively spared. In patients with limb girdle dystrophy, all have fatty replacement of the thigh. Disease duration does not correlate with severity as depicted by MRI (29).

Polymyositis, an idiopathic inflammatory myopathy, is a noninfectious disorder of muscle that may be

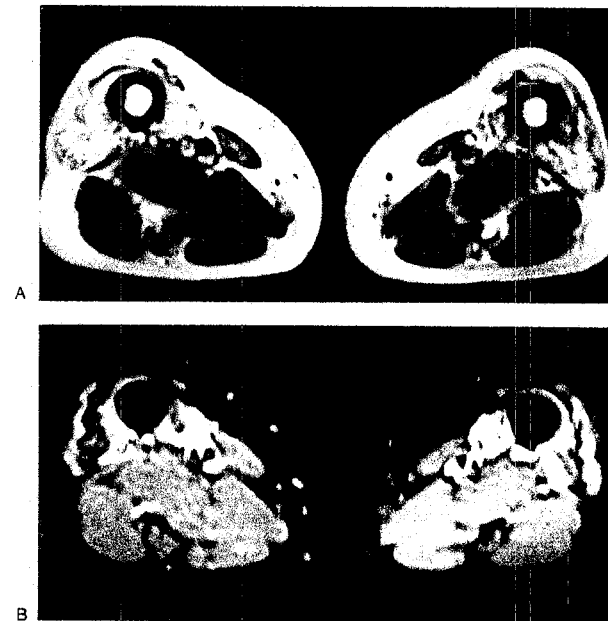


FIG. 10.22. Inclusion body myositis. **A:** Axial MR, TR/TE 700/20. **B:** Axial MR, TR/TE/TI 2200/35/160. The T1WI reveals the marked degree of atrophy of the quadriceps muscles that has occurred bilaterally; the STIR sequence most graphically depicts areas of active muscle inflammation that are intermingled with the atrophic zones. The anterior compartment predominance of the disease should suggest the specific diagnosis of inclusion body myositis.

associated with collagen vascular disease (89). Profound muscular weakness that is out of proportion to the degree of wasting is common; symmetric weakness of the limb girdle musculature and neck flexors, muscle tenderness, and ultimately atrophy characterize the disease.

Patients with chronic polymyositis have proximal and symmetric atrophy but highly focal involvement has been reported. The sartorius and gracilis are frequently spared. Although compensatory hypertrophy is characteristically found in patients with neurogenic muscle disorders, the same is not true for polymyositis, a fact that may be specific for this disease (39). Biopsy reveals necrosis of skeletal muscle fibers. MRI detects the foci of muscle inflammation as mottled or infiltrative increased signal intensity of T2WI (Fig. 10.22). The abnormalities are scattered and noncontiguous, a finding in direct contradistinction to the findings in neoplasms. MRI may be useful in following response to steroid administration (41).

MUSCLE SPECTROSCOPY

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is an important tool for the elucidation of the structure and function of macromolecules. More recently, attempts have been made to apply the same principles to biological systems.

An MRS spectrum is a representation of the intensity of energy released in the resonance process versus applied frequency (Fig. 10.23). The spectrum is usually depicted as a graph of resonant energy on the ordinate and frequency of resonance on the abscissa. Peaks on this graph represent frequencies where many nuclei within the sample resonate; troughs represent frequencies with a paucity of resonating nuclei. By observing the spectroscopic graph, detailed information about the structure of molecules within the sample can be determined.

In the absence of an applied magnetic field gradient, the hydrogen nuclei should resonate at a frequency specified by the strength of the main magnetic field, B_0 , times the gyromagnetic ratio, γ . However, in the presence of large molecules with many surrounding electrons, the precise magnetic field inside of the molecule's electron cloud is not identical to the main applied magnetic field. The electrons "screen" a portion of the magnetic field, so that the field in the midst of the electron cloud is lower than B_0 . Hydrogen nuclei imbedded in a molecule's electron cloud will then resonate at a lower frequency than nuclei in an isolated small molecule, such as free water. This shift to lower frequencies is a sensitive and often specific indicator of the chemical environment surrounding the nucleus and can reveal a wealth of chemical information.

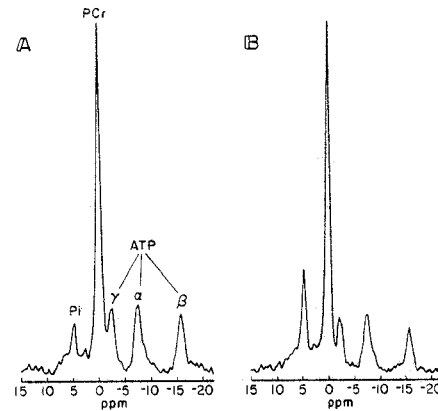


FIG. 10.23. 31-P MRS spectra from wrist flexor muscle of one patient before (A) and 24 hr after (B) 60 lengthening contractions. Each spectrum consists of 60 scans collected over 5 min. The five major peaks are (from left to right) inorganic phosphate (Pi), phosphocreatine (PCr), and the three peaks from ATP (gamma, alpha, and beta). For comparative purposes, the height of each spectrum was normalized to the same value of PCr. Compared with PCr, Pi is elevated and ATP is reduced following the eccentric action. (Case courtesy of K. McCully, Ph.D., Philadelphia, PA.) (From ref. 124, with permission.)

Today, most investigations into the physiology of muscle by means of MRS is being done by examination of phosphorus in its high energy forms, adenosine monophosphate (AMP), di- (ADP) and tri- (ATP) phosphate.

MRS is a noninvasive technique that can obtain detailed chemical information while cells are functioning. MRS has become preeminently important in the evaluation of muscle chemistry and metabolism (88,90-96). MRS's ability to determine chemical concentrations within living tissues has been instrumental in evaluating a variety of important chemical parameters. These include electrolyte shifts (97-100), intracellular pH (101,102), body composition (103,104), energy metabolism (88,90-96), and inborn errors of metabolism (105-107).

Energy metabolism is critically important to the proper function of muscle. MRS allows *in vivo* monitoring of relative concentrations of high energy phosphate metabolites, such as phosphocreatine, ATP, ADP, and AMP. Quantitative analysis of 31-P spectra follows the bioenergetics of exercise response by using the fact that the concentration of phosphocreatine is relatively high in resting muscle but decreases rapidly with exercise (39). These metabolic changes are accompanied by a complementary increase in inorganic phosphate and a reduction in pH. Within minutes, all

of these parameters return to their resting values. Changes in these and other high energy metabolites have proved helpful in evaluating normal muscle function (108), athletic conditioning (96,109-122), normal response to exercise (123), and muscle response to injury (124-126). The mechanisms of fatigue are complex and in addition to examination of high energy metabolites, changes in muscle response to electrical events may be important (123). Muscle metabolism is regulated by a variety of factors. The effects of hormonal influences are important and can be monitored with MRS (127). The detrimental effects of sepsis on muscle function can be quantitated and hopefully better understood with MRS (128). Nutritional effects can also be detected with spectroscopic methods (129).

Although MRS has proved useful in the evaluation of a broad spectrum of muscle function, chemistry, and disease, perhaps its greatest potential use is in the work-up of specific metabolic muscle diseases (130-132). Significant metabolic alterations have been detected in diabetes (133,134), fibromyalgia (135), and malignant hyperthermia (136,137). Molecular changes from denervation from multiple causes including trauma, congenital (21), amyotrophic lateral sclerosis (88,94), and poliomyelitis (94) have characteristic MRS signatures. In-born errors of muscle metabolism and other specific biomolecular abnormalities must be clearly differentiated and defined before specific therapy can be developed. Unfortunately, many of these conditions overlap in clinical presentations. MRS's specific ability to pinpoint abnormal biochemistry will be important to further advances in this field. MRS has been used in the evaluation of many of these diseases including paramyotonia congenita (105), mitochondrial cytopathy (106), McArdle's syndrome (107), Becker's dystrophy (138), rickets (139), PFKD (140,141), phosphoglycerate mutase deficiency (142), Duchenne's muscular dystrophy (143), limb-girdle muscular dystrophy (88), fascioscapulothoracic dystrophy (88), Kearns-Sayre mitochondrial muscle disease (88), mitochondrial myopathies (144), myotonic dystrophy (94,103), and Werdnig-Hoffmann disease (94,103). This list will undoubtedly expand as activity in this field increases.

Muscle ischemia is a common clinical problem, especially in patients with peripheral vascular disease. There is currently tremendous interest in the use of MRS as a clinical tool in assessing this disorder; abnormal levels of phosphocreatine and inorganic phosphate have been associated with regions of ischemia (145-152). MRS may prove to be helpful in determining the significance of angiographically proven vascular lesions and may be helpful in determining location, timing, and extent of vascular interventions. The clinical response to vascular intervention may also be best determined by quantitating the metabolic re-

sponse of ischemic muscle to attempted reperfusion. Compartment syndromes may involve similar pathophysiology and MRS has been used for evaluating this condition (153).

A recent area of research interest in MRS is the evaluation of inflammatory myopathies (30). The use of MRS in clinical decision making in this condition requires further evaluation (31,154).

MRI has revolutionized the detection and staging of soft tissue and muscle neoplasia (15,22,23,26,38,155,156). MRI is highly sensitive in the detection of soft tissue and muscle neoplasia, but its specificity is usually not adequate for treatment planning. It is hoped that the ability of MRS for biochemical analysis will lead to accurate, noninvasive diagnostic criteria for clinical planning. MRI and MRS already show great promise in following neoplasm response to therapy (157,158).

Diagnosis and treatment planning would benefit by having the ability to monitor changes in metabolic parameters using a noninvasive method. The combination of MRI and multivoxel localized spectroscopy can be used to obtain images of the variations in distribution of both P-31 and proton metabolites. In this technique, spatial localization is provided by the same phase-encoding gradients as in MRI, thereby allowing direct comparison with the anatomic images. Because of the low signal to noise ratio of 31-P MRS, spatial resolution is limited. From a clinical point of view, it is essential that accurate methods of quantifying spectral data are available in a form readily interpreted by the clinician. The success of this technique remains to be documented.

Much of the initial enthusiasm for MRI in medicine in the 1970s and early 1980s was fueled by the prospects of using the rich biochemical information generated by MRS for medical diagnosis. MRS was heralded as the "noninvasive biopsy." While enthusiasm for MRS has waned in comparison with the revolution in medical diagnosis provided by MRI, the fundamental information obtainable by MRS continues to be profound. As experience is gained in this complicated field, it is likely that MRS will eventually play a more significant role in medicine than imaging.

REFERENCES

- Garrett WE, Safran MR, Seaber AV, et al. Biomechanical comparison of stimulated and nonstimulated skeletal muscle pulled to failure. *Am J Sports Med* 1987;15(5):448-454.
- O'Donoghue DH. *Treatment of injuries to athletes*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
- Zarins B, Ciullo JV. Acute muscle and tendon injuries in athletes. *Clin Sports Med* 1983;2(1):167-182.
- Garrett WEJ. Basic science of musculotendinous injuries. IN: *The lower extremity and spine in sports medicine*. JA Nicholas, EB Hershman, ed. St Louis, CV Mosby; 1986:42-58.

5. Garrett WE, Mumma M, and Lucaveche C. Ultrastructural differences in human skeletal muscle fiber types. *Orthop Clin* 1983;14(2):413-425.
6. Sutro C, Sutro W. The medial head of the gastrocnemius. A review of the basis for partial rupture and for intermittent claudication. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst* 1985;45(2):150-157.
7. Matin P. Basic principles of nuclear medicine techniques for detection and evaluation of trauma and sports medicine injuries. *Semin Nucl Med* 1988;18(2):90-112.
8. Valk P. Muscle localization of Tc-99m MDP after exertion. *Clin Nucl Med* 1984;9(9):493-494.
9. Matin P, Lang G, Carretta R, et al. Scintigraphic evaluation of muscle damage following extreme exercise: Concise communication. *J Nucl Med* 1983;24(4):308-311.
10. Shirkhoda A, Mauro MA, Staab EV, et al. Soft-tissue hemorrhage in hemophilic patients. Computed tomography and ultrasound study. *Radiology* 1983;147:811-814.
11. Termote J, Baert A, Crolla D, et al. Computed tomography of the normal and pathologic muscular system. *Radiology* 1980;137:439-444.
12. Garrett WE, Rich FR, Nikolaou PK, et al. Computed tomography of hamstring muscle strains. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21(5):506-514.
13. Vukanovic S, Wettstein P. CT localization of myonecrosis for surgical decompression. *AJR* 1980;135:1298-1299.
14. Lamminen AE, Hekali PE, Tiula E, et al. Acute rhabdomyolysis: Evaluation with magnetic resonance imaging compared with computed tomography and ultrasonography. *Radiology (Br)* 1989;62:326-331.
15. Aisen AM, Martel W, Braunstein EM, et al. MRI and CT evaluation of primary bone and soft tissue tumors. *AJR* 1986;146:749-756.
16. Dooms GC, Fisher MF, Hricak H, et al. MR imaging of intramuscular hemorrhage. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:908-913.
17. Fisher MR, Dooms GC, Hricak H, et al. Magnetic resonance imaging of the normal and pathologic muscular system. *Magn Reson Imaging* 1986;4:491-496.
18. Fleckenstein JL, Canby RC, Parkey RW, et al. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle in normal volunteers. *AJR* 1988;151:231-237.
19. Newham DJ, McPhail G, Mills KR, et al. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci* 1983;61:109-122.
20. Milgram JE. Muscle ruptures and avulsions with particular reference to the lower extremities. A.A.O.S. Instructional Course Lectures 1953;10:233-243.
21. Zochodne DW, Thompson RT, Driedger AA, et al. Metabolic changes in human muscle denervation: Topical 31P NMR spectroscopy studies. *Magn Reson Med* 1988;7:373-383.
22. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging versus scintigraphy. *AJR* 1990;155:1043-1048.
23. Wetzel LH and Levine E. Soft-tissue tumors of the foot: Value of MR imaging for specific diagnosis. *AJR* 1990;155:1025-1030.
24. Yuh WTC, Kathol MH, Sein MA, et al. Hemangiomas of skeletal muscle: MR findings in five patients. *AJR* 1987;149:765-768.
25. Beltran J, Simon DC, Katz W, et al. Increased MR signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: Pathologic correlation and clinical relevance. *Radiology* 1987;162:251-255.
26. Sundaram M, McLeod RA. Review article. MR imaging of tumor and tumorlike lesions of bone and soft tissue. *AJR* 1990;155:817-824.
27. Hanna SL, Fletcher BD, Parham DM, et al. Muscle edema associated with musculoskeletal tumors: MR imaging findings and clinical significance. *J Magn Reson Imaging* 1991;1(2):194.
28. Kaplan PA and Williams SM. Mucocutaneous and peripheral soft-tissue hemangiomas: MR imaging. *Radiology* 1987;163:163-166.
29. Fleckenstein JL and Shellock FG. Exertional muscle injuries: MRI evaluation. *Topics Magn Reson Imaging* 1991;3:50-70.
30. Park JH, Vansant JP, Kumar NG, et al. Dermatomyositis: Correlative MR imaging and P-31 MR spectroscopy for quantitative characterization of inflammatory disease. *Radiology* 1990;177(2):473-479.
31. Fraser DD, Frank JA, and Dalakas MC. Inflammatory myopathies: MR imaging and spectroscopy. *Radiology* 1991;179(2):341-342.
32. Giddings CJ, Nurenberg P, Stray-Gundersen J, et al. Muscle injury assessed with magnetic resonance imaging and electron microscopy following downhill running in humans. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23 (Suppl4).
33. Yuh WTC, Schreiber AE, Montgomery WJ, et al. Magnetic resonance imaging of pyomyositis. *Skeletal Radiol* 1988;17:190-193.
34. Greco A, McNamara M, Escher R, et al. Spin-echo and STIR MR imaging of sports-related muscle injuries at 1.5T. *Radiology* 1990;177 (P):306-312.
35. Zagoria RJ, Karstaedt N, Koubek TD. MR imaging of rhabdomyolysis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:268-270.
36. Amendola A, Rorabeck CH, Velleit D, et al. The use of magnetic resonance imaging in exertional compartment syndromes. *Am J Sports Med* 1990;18(1):29-34.
37. Ehman RL, Berquist TH. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal trauma. *Radiol Clin North Am* 1986;24(2):291-319.
38. Hanna S, Fletcher B, Parham D. Muscle edema in musculoskeletal tumors: MR imaging characteristics and clinical significance. *J Magn Reson Imaging* 1991;1:441-449.
39. Fleckenstein JL, Weatherall PT, Bertocci LA, et al. Locomotor system assessment by muscle magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7:79-103.
40. Swensen SJ, Keller PL, Berquist TH, et al. Magnetic resonance imaging of hemorrhage. *AJR* 1985;145:921-927.
41. MRI of the musculoskeletal system: A teaching file. JH Mink, AL Deutsch, eds. Raven Press; New York: 1990.
42. Unger EC, Glazer HS, Lee JKT, et al. MRI of extracranial hematomas: Preliminary observations. *AJR* 1986;146:403-407.
43. Deutsch AL, Mink JH. Magnetic resonance imaging of musculoskeletal injuries. *Radiol Clin North Am* 1989;27(5):983-1002.
44. Sundaram M, McGuire MH, Herbold DR, et al. High signal intensity soft tissue masses on T1 weighted pulsing sequences. *Skeletal Radiol* 1987;16:30-36.
45. Fleckenstein JL, Burns DK, Murphy FK, et al. Differential diagnosis of bacterial myositis in AIDS: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 1991;179:653-658.
46. Garrett WEJ. Injuries to the muscle-tendon unit. *Instr Course Lect* 1988;37:275-282.
47. Jackson DW and Feagin, JA. Quadriceps contusions in young adults. Relationship of severity of injury to treatment and prognosis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1973;55:95-105.
48. Amendola M, Glazer GM, Agha Z, et al. Myositis ossificans circumscripta: Computed tomographic diagnosis. *Radiology* 1983;149:775-779.
49. Garrett WE. Muscle strain injuries: Clinical and basic aspects. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22(4):436-443.
50. Shellock FG, Fukunaga T, Mink JH, et al. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle: Concentric vs eccentric actions. *AJR* 1991;156:765-768.
51. Garrett WE, Califf JC, Bassett FH. Histochemical correlates of hamstring injuries. *Am J Sports Med* 1984;12(2):98-103.
52. Anzel SH, Covey KW, Weiner AD, et al. Disruption of muscles and tendons an analysis of 1,014 cases. *Surgery* 1959;45(3):406-414.
53. Baker BE. Current concepts in the diagnosis and treatment of musculotendinous injuries. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16(4):323-327.
54. Burkett LN. Causative factors in hamstring strains. *Med Sci Sports Exerc* 1970;2(1):39-42.
55. Arner O, Lindholm A. What is tennis leg? *Acta Chir Scand* 1958;116:73-75.
56. Miller WA. Rupture of the musculotendinous juncture of the medial head of the gastrocnemius muscle. *Am J Sports Med* 1977;5(5):191-193.
57. Miller AP. Strains of the posterior calf musculature ("tennis leg"). *Am J Sports Med* 1979;7(3):172-174.
58. Burkett LN. Investigation into hamstring strains: The case of the hybrid muscle. *J Sports Med* 1976;3(5):228-231.
59. Symeonides PP. Isolated traumatic rupture of the adductor longus muscle of the thigh. *Clin Orthop* 1973;88:64-66.
60. Peshock RM, Fleckenstein JL, Malloy CR, et al. Echoplanar imaging in the evaluation of skeletal muscle exercise. *J Magn Reson Imaging* 1991;1(2):149.
61. Fisher MJ, Meyer RA, Adams GR, et al. Direct relationship between proton T2 and exercise intensity in skeletal muscle MR images. *Invest Radiol* 1989;25:480-485.
62. Cohen MS, Shellock FG, Nadeau KA, et al. Acute muscle T2 changes during exercise. *SMRM Book of Abstracts* 1991:107.
63. Fisher BD, Baracos VE, Shnika TK, et al. Ultrastructural events following acute muscle trauma. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:185-193.
64. Armstrong RB. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22(4):429-435.
65. Newham DJ, Mills KR, Quigley BM, et al. Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci* 1983;64:55-62.
66. Shellock FG, Fukunaga T, Mink JH, et al. Exertional muscle injury: Evaluation of concentric versus eccentric actions with serial MR imaging. *Radiology* 1991;179:659-664.
67. Nikolaou PK, MacDonald BL, Glisson RR, et al. Biomechanical and histological evaluation of muscle after controlled strain injury. *Am J Sports Med* 1987;15(1):9-14.
68. Shellock FG, Fukunaga T, Day K, et al. Serial MRI and cybex testing evaluations of exertional muscle injury: Concentric vs eccentric actions. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:S110.
69. Wikorsson-Moller M, Oberg B, Ekstrand J, et al. Effects of warming up, massage, and stretching on range of motion and muscle strength in the lower extremity. *Am J Sports Med* 1983;11(4):249-252.
70. Safran MR, Garrett WE, Seaber V, et al. The role of warmup in muscular injury prevention. *Am J Sports Med* 1988;16(2):123-128.
71. Taylor DC, Dalton JC, Seaber AV, et al. Viscoelastic properties of muscle-tendon units. The biomechanical effects of stretching. *Am J Sports Med* 1990;18(3):300-309.
72. De Smet AA, Heiner JP, et al. Magnetic resonance imaging of muscle tears. *Skeletal Radiol* 1990;19:283-286.
73. Fleckenstein JL, Weatherall PT, Parkey RW, et al. Sports-related muscle injuries: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 1989;172:793-798.
74. Armstrong RB. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16(6):529-538.
75. Tiidus PM, Ianzoso CD. Effects of intensity and duration of muscular exercise on delayed soreness and serum enzyme activities. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:461-465.
76. Schwane JA, Johnson SR, Vandenakker CB, et al. Delayed-onset muscular soreness and plasma CPK and LDH activities after downhill running. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:51-56.
77. Zabetakis P. Muscle soreness and rhabdomyolysis. IN: *The lower extremity and spine in sports medicine*. JA Nicholas, EB Hershman, eds. CV Mosby; St Louis, 1986:59-71.
78. Anouchi YL, Parker RD, Seitz WH. Posterior compartment syndrome of the calf resulting from misdiagnosis of a rupture of the medial head of the gastrocnemius. *J Trauma* 1987;27(6):678-680.
79. Matsen FA, Winkquist RA, Krugmire RB, et al. Diagnosis and management of compartmental syndromes. *J Bone Joint Surg (Am)* 1980;62:286-291.
80. Arciero RA, Shishido NS, Parr TJ. Acute anterolateral compartment syndrome secondary to rupture of the peroneus longus muscle. *Am J Sports Med* 1984;12(5):366-367.
81. Pedowitz RA, Hargens AR, Mubarak SJ, et al. Modified criteria for the objective diagnosis of chronic compartment syndrome of the leg. *Am J Sports Med* 1990;18(1):35-40.
82. Rorabeck CH. The diagnosis and management of chronic compartment syndrome. *Instr Course Lect* 1989;38:466-472.
83. Booth FW. Physiologic and biomechanical effects of immobilization on muscle. *Clin Orthop* 1987;219:15-20.
84. Polak JF, Jolesz FA, Adams DF. Magnetic resonance imaging of the skeletal muscle prolongation of T1 and T2 subsequent to denervation. *Invest Radiol* 1988;23:365-369.
85. Cohen EK, Kressel HY, Perosio T, et al. MR imaging of soft-tissue hemangiomas: Correlation with pathologic findings. *AJR* 1988;150:1079-1081.
86. Scott JA, Palmer EL, Fischman AJ. HIV-associated myositis detected by radionuclide bone scanning. *J Nucl Med* 1989;30(4):556-558.
87. Fleckenstein JL, Peshock RM, Lewis SF, et al. Magnetic resonance imaging of muscle injury and atrophy in glycolytic myopathies. *Muscle Nerve* 1989;12:849-855.
88. Murphy WA, Totty WG, Carroll JE. MRI of normal and pathologic skeletal muscle. *AJR* 1986;146:565-574.
89. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polyomyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann Intern Med* 1989;111:143-157.
90. Achten E, Van CM, Willem R, et al. 31P-NMR muscle fibers and the metabolic properties of different muscle fibers. *J Appl Physiol* 1990;68(2):644-649.
91. McCully KK, Kent JA, Chance B. Muscle injury and exercise stress measured with 31-P magnetic resonance spectroscopy. *Prog Clin Biol Res* 1989;315(1):197-207.
92. Chance B, Yonkin DP, Kelley R, et al. Magnetic resonance spectroscopy of normal and diseased muscles. *Am J Med Genet* 1986;25(4):659-679.
93. Vock P, Hoppeler H, Hartl W, et al. Combined use of magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy (MRS) by whole body magnets in studying skeletal muscle morphology and metabolism. *Invest Radiol* 1985;20(5):486-491.
94. Barany M, Siegel IM, Venkatasubramanian PN, et al. Human leg neuromuscular diseases: P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 1989;172(2):503-508.
95. Barany M, Langer GB, Glick RP, et al. In vivo H-1 spectroscopy in humans at 1.5 T. *Radiology* 1988;167(3):839-844.
96. Edwards RH. New techniques for studying human muscle function, metabolism, and fatigue. *Muscle Nerve* 1984;7(8):599-609.
97. Naritomi H, Kanashiro M, Sasaki M, et al. In vivo measurements of intra- and extracellular Na⁺ and water in the brain and muscle by nuclear magnetic resonance spectroscopy with shift reagent. *Biophys J* 1987;52(4):611-616.
98. Syme PD, Dixon RM, Allis JL, et al. A non-invasive method of measuring concentrations of rubidium in rat skeletal muscle in vivo by 87Rb nuclear magnetic resonance spectroscopy: Implications for the measurement of cation transport activity in vivo. *Clin Sci* 1990;78(3):303-309.
99. Higgins RM, Richardson AJ, Endre ZH, et al. Hypophosphatemia after renal transplantation: Relationship to immunosuppressive drug therapy and effects on muscle detected by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(1):62-68.
100. Le Rumeur E, Le Moyec L, Yvin JC, et al. Assessment of intracellular magnesium depletion in rat striated muscle by in vivo 31P NMR. *Magn Reson Med* 1990;13(3):504-506.
101. Wray S. Regulation of intracellular pH in rat uterine smooth muscle, studied by 31P NMR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta* 1988;972(3):299-301.
102. Victor RG, Bertocci LA, Pryor SL, et al. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *J Clin Invest* 1988;82(4):1301-1305.
103. Barany M, Venkatasubramanian PN, Mok E, et al. Quantitative and qualitative fat analysis in human leg muscle of neuromuscular diseases by 1H MR spectroscopy in vivo. *Magn Reson Med* 1989;10(2):210-226.
104. Leroy WA, Duboc D, Bitoun J, et al. Spectroscopic MRI: A tool for the evaluation of systemic lipid storage disease. *Magn Reson Imag* 1990;8(4):511-515.
105. Lehmann HF, Hopfel D, Rudel R, et al. In vivo P-NMR spectroscopy: Muscle energy exchange in paramyotonia patients. *Muscle Nerve* 1985;8(7):606-610.
106. Narayana PA, Slopis JM, Jackson EF, et al. In vivo muscle magnetic resonance spectroscopy in a family with mitochondri-

E Ultrageluid

Overgangen in akoestische impedantie resulteren in gedeeltelijke reflectie van akoestische signalen. Dit algemene feit wordt gebruikt in de afbeeldingstechnieken die met ultrageluid werken. Een geluidssignaal met frequentie, f_e , [f_e] = Hz, wordt uitgezonden met een transducer (of probe). De golflengte, λ , [λ] = m, van het signaal is gelijk aan :

$$\lambda = \frac{c}{f_e} \quad (\text{E.1})$$

met c de geluidsgolfvoortplantingssnelheid, [c] = ms^{-1} . Als het geluidssignaal een overgang treft tussen weefsels met verschillende akoestische impedanties, zal een gedeelte van het signaal reflecteren. Het gereflecteerde signaal (echo signaal) wordt opgevangen en verwerkt tot afbeelding.

Geluid wordt gereflecteerd door grensvlakken van weefsels met met verschillende akoestische impedanties Z

$$Z = \rho c \quad (\text{E.2})$$

met ρ de soortelijke dichtheid [ρ] = kgm^{-3} . Als een geluidsgolf op een grensvlak valt zal een gedeelte reflecteren en een gedeelte wordt doorgelaten. De gereflecteerde fractie van de invallende amplitude van het signaal is gelijk aan:

$$\frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \quad (\text{E.3})$$

met Z_i de akoestische impedantie van weefsel i . De resterende fractie wordt doorgelaten.

E.1 Doordringdiepte

Naar mate het signaal verder doordringt in het weefsel zal het signaal ook zwakker worden door absorptie. De totale absorptie van het signaal is afhankelijk van de afstand die wordt afgelegd in het absorberende weefsel en de frequentie van het signaal. Algemeen geldt hoe hoger de frequentie hoe groter de absorptie en hoe kleiner de doordringdiepte. Hoe deze afhankelijkheid precies is is mij nog onbekend.

E.2 Resolutie

Bij de resolutie van ultrageluid moet onderscheid worden gemaakt tussen laterale resolutie (resolutie loodrecht op het uitgezonden geluid) en axiale resolutie (in de richting van het geluid)

Als een oppervlakte 'te klein' is zal de geluidsgolf niet reflecteren maar zal er verstrooiing van de geluidsgolf optreden. Hierdoor zal een klein oppervlakte niet gedetecteerd kunnen worden door via een analyse van het echo signaal (misschien wel via het analyseren van het doorgaande signaal).

Als er 'te weinig' ruimte tussen twee oppervlakten in zit kan het echo signaal van het tweede oppervlak over de echo van het eerste oppervlakte heen vallen zodat er één echo ontstaat. Uit dit ene echosignaal is niet meer af te leiden dat het om twee oppervlakten gaat.

E.3 Laterate resolutie

Het geluid dat wordt geproduceerd door de transducent komt als een bundel in het weefsel terecht, de geluidsbundel. Ondanks een focussing van de bundel blijft de bundel minimaal een paar golflengtes breed.

De Laterale resolutie is afhankelijk van de locale breedte van de uitgezonde geluidsbundel. Hoe hoger de emissie frequentie van het signaal hoe kleiner de golflengte en hoe hoger de laterale resolutie.

E.4 Axiale resolutie

De axiale resolutie is afhankelijk van de effectieve duur van de uitgezonden puls. Er bestaat een relatie tussen de bandbreedte, B , en de tijdsduur T van het uitzenden van het signaal, het zogenaamde bandwidth time product. Dit product is voor verschillende transducenten verschillend, maar voor één transducent is het product constant. Een algemene vuistregel is:

$$BT = 1 \quad (\text{E.4})$$

Verder is de relatieve bandbreedte van belang, een relatie tussen de bandbreedte van het signaal en de emissiefrequentie: $\frac{B}{f_e} \times 100\%$. Een normale relatieve bandbreedte is 50%.

Om de axiale resolutie te verhogen moet de emissie frequentie verhoogt worden en de relatieve bandbreedte moet gelijk gehouden worden. Hierdoor wordt de bandbreedte, B , kleiner en ook de effectieve duur van de uitgezonden puls T wordt kleiner. Hierdoor is het mogelijk om de axiale resolutie te verhogen. Een hoge emissie frequentie kan zorgen voor een hoge resolutie.

E.5 Voorbeeld

Spiervezels zijn ongeveer $20 \mu m$ groot. Als spiervezels afzonderlijk gezien moeten worden zal voor de emissie frequentie moeten gelden dat deze hoger moet zijn dan:

$$f_e = \frac{c}{\lambda} = \frac{1580}{20 \times 10^{-6}} = 80 MHz \quad (\text{E.5})$$

Normale klinische toepassingen gebruiken een frequentie tussen 10 en 55 MHz.