

Meilensteine und Anwendungen der 7 Tesla Magnetresonanztomographischen spektroskopischen Bildgebung in Wien

Gilbert Hangel^{1,2,3}, Fabian Niess², Eva Niess², Georg Widhalm¹, Karl Rössler^{1,3}, Wolfgang Bogner^{2,3},
Siegfried Trattnig^{2,3}

1. Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien;
2. Hochfeld-MR Zentrum, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien;
3. Christian Doppler Labor für MR Imaging Biomarkers;



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE



Department of Biomedical Imaging and
Image-guided Therapy
www.meduniwien.ac.at/radiodiagnostik

Kontakt

PD DI Gilbert Hangel, PhD

Medizinische Universität Wien

Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna

+4314040064710

gilbert.hangel@meduniwien.ac.at

Adaptiert von einem Artikel in Siemens Magnetom Flash, 2023

Kurzfassung

Im Jahr 2019 haben wir eine verbesserte metabolische Bildgebungs-Methode (MRSI) auf dem einzigen Magnetresonanztomografen mit 7 Tesla Magnetfeldstärke in Österreich eingeführt, die dreidimensionale neurochemische Bildgebung des menschlichen Gehirns ermöglicht, z. B. mit 3,4 mm Auflösung in 15 Minuten. Dies ist weitaus schneller und mit besserer Auflösung als vorherige Methoden. In diesem Artikel wird unsere Methode vorgestellt und es werden die ersten Ergebnisse vielversprechender Anwendungen bei Pathologien - Hirntumoren, Multiple Sklerose und Epilepsie - gezeigt. Abschließend geben wir einen Ausblick auf die Anwendung der quantitativen Deuterium-Austausch-MRSI.

Einleitung

Die Kombination der räumlichen Auflösung der konventionellen MRT mit der Fähigkeit der Magnetresonanzspektroskopie (MRS), das Signal einer Reihe anderer Moleküle als Wasser zu erfassen, führt zur magnetresonanzspektroskopischen Bildgebung (MRSI), mit der mehrere neurochemische Karten im menschlichen Gehirn gleichzeitig gemessen werden können. Obwohl MRSI-Methoden seit vier Jahrzehnten zur Verfügung stehen [1], schränken die geringere Konzentration, Bildartefakte und lange Messzeiten ihre klinische Anwendung bei 1,5 Tesla- und 3 Tesla-Systemen ein.

7 Tesla (7T) Systeme erlauben höheres Signal und eine spektrale Trennung von mehr Molekülen, bringen aber ebenso neue technische Herausforderungen [2]. Am Hochfeld-MR-Zentrum der Medizinischen Universität Wien arbeiten wir seit 2010 daran, diese Herausforderungen für 7T MRSI zu überwinden (Abbildung 1A) [3], [4]. Wir konnten schnellere Messzeiten und reduzierte Artefakte erreichen [5], [6]. Und die Anfälligkeit für Lipidkontamination [7] reduzieren. Abbildung 1B zeigt ein Beispielspektrum.

Der nächste große Fortschritt war die Verwendung von konzentrischen Kreisen (CRTs) zur k-Raum Aufnahme. Dabei wird ein Kreis im k-Raum wiederholt mit sinusförmigen Gradientenwellenformen abgetastet (Abbildung 1A), wodurch die spektralen Signale mehrerer k-Raumpunkte während einer Anregung gewonnen werden [9]. Dieser Prozess wird mit unterschiedlichen Radien wiederholt, bis der k-Raum in zwei oder drei räumlichen und einer zeitlichen Dimension ausreichend gefüllt ist und in den Bildraum überführt werden kann.

Im Vergleich zu üblichen modernen Akquisitionsstrategien bei 3T, wie z.B. echoplanare oder spiralförmige Trajektorien, sind CRTs besser für die erforderlichen spektralen Bandbreiten bei 7T geeignet [2]. Insgesamt konnten wir die hochauflösende MRSI-Akquisition im Vergleich zur unbeschleunigten phasen-kodierten MRSI um den Faktor 80 beschleunigen [9]. Der Bereich der zuverlässig quantifizierbaren Neurochemikalien hängt letztendlich von dem erreichbaren Signal und der spektralen Qualität ab, aber für unsere häufigste Anwendungseinstellung eines 15-minütigen Scans

des menschlichen Großhirns mit 3,4 mm nominaler Auflösung können N-Acetylaspartat (NAA), Gesamtcholin (tCho), Gesamtkreatin (tCr), Glutamat (Glu) und Myo-Inositol (mIns) bei gesunden Probanden gut quantifiziert werden [10].

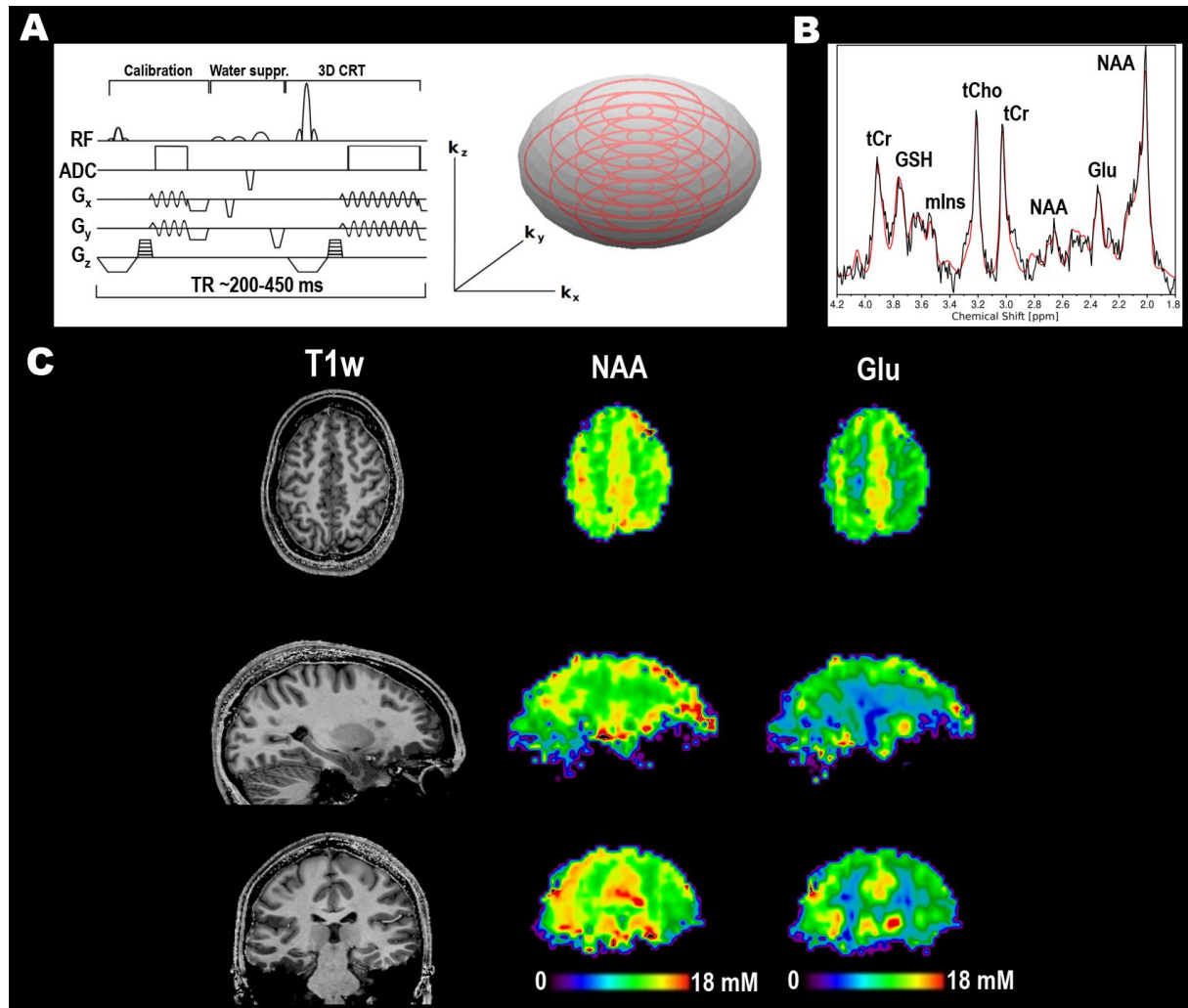


Abbildung 1: A) Sequenzschema für 7T CRT-MRSI und k-Raum-Trajektorien [9]. B) Beispielspektrum mit Resonanzen für tCr, tCho, NAA, mIns, Glu, Glutathion (GSH). C) Bilder von NAA und Glu zeigen die neurochemische Bildgebung des Gehirns mit unserer Methode bei einem gesunden Probanden [10]. A+B mit freundlicher Genehmigung von Lukas Hingerl.

Unter Verwendung von Wasser als interner Referenz können wir auch Konzentrationen abschätzen (Abbildung 1C) [10]. Neben gesunden Probanden haben wir damit begonnen, unsere Methode bei verschiedenen Pathologien zu untersuchen und zu validieren, die sich auf die neurochemische Zusammensetzung des Hirngewebes auswirken.

Hirntumore

Der Überbegriff "Hirntumor" umfasst Entitäten mit unterschiedlichem zellulärem Ursprung, wie z. B. Gliome, Meningeome, Lymphome oder Metastasen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Ursprünge

unterscheiden sich ihre molekularen und metabolischen Eigenschaften erheblich. Ein Beispiel hierfür sind Isozitat-Dehydrogenase (IDH)-Mutationen, die nach der WHO 2021-Klassifikation von Tumoren des Zentralnervensystems [11] das Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen Oligodendrogliom und Astrozytom mit IDH-Mutation auf der einen Seite und Glioblastom ohne IDH-Mutation (IDH-Wildtyp) auf der anderen Seite darstellen. IDH-Mutationen verursachen in Gliomzellen die Produktion von 2-Hydroxyglutarat (2HG), das in anderen Zellen nicht vorkommt und mit speziellen MRS-Methoden nachgewiesen werden kann. Andere Verbindungen, die für den Tumorstoffwechsel, Ödeme und die Ausbreitung von Tumorzellen von Interesse sind, sind Glutamin (Gln) [12] und Glycin (Gly) [13]. Gln kann im 7T-MRSI besser von Glu und Gly besser von mIns getrennt werden als bei Systemen mit niedrigerem Feld.

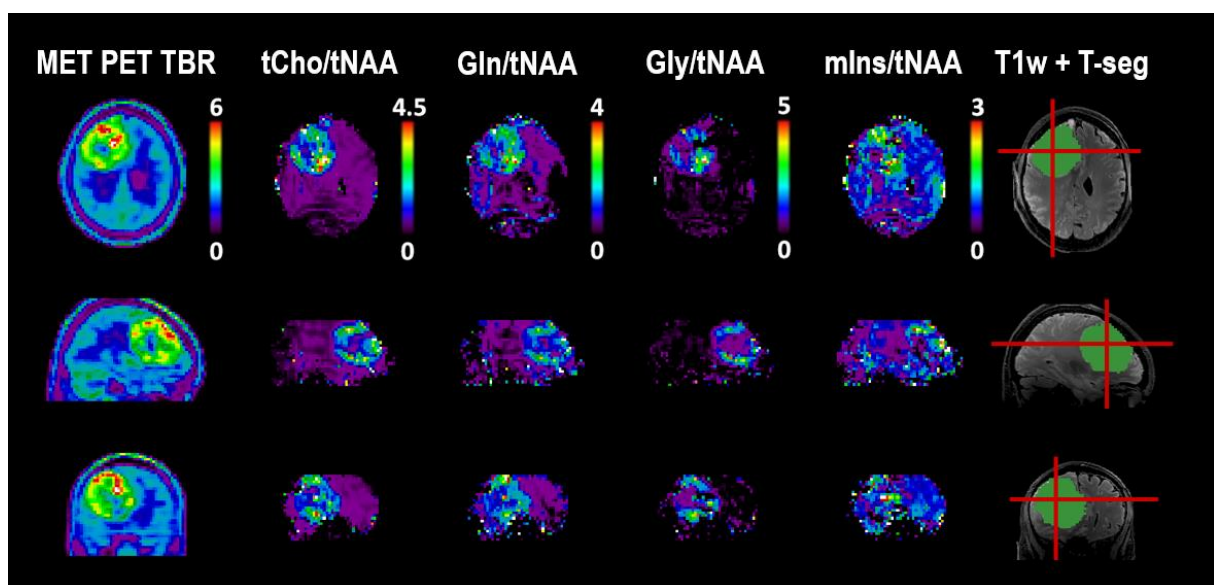


Abbildung 2: Bei diesem Patienten mit einem Astrozytom, IDH-mutiert, Grad 4, stimmen die MRSI-basierten Bilder von tCho/tNAA, Gln/tNAA und Gly/tNAA gut mit Positronenemissionstomografie (PET) überein. Alle zeigen eine räumliche Heterogenität innerhalb des Tumors. Adaptiert aus [15] unter CC-Lizenz.

Während sich klinische Anwendungen der MRSI bei Hirntumoren bisher in der Regel auf die Auswertung von tCho/tNAA in einigen wenigen Voxeln beschränken, die innerhalb des Tumors platziert werden können [14], kann unsere MRSI-Methode ihre räumliche und spektrale Auflösung nutzen, um die Heterogenität zwischen Tumormikroumgebungen abzubilden, die zur Unterscheidung zwischen Tumortypen und -kompartimenten genutzt werden könnten (Abbildung 2, Abbildung 3A). Für eine gründliche Analyse des Potenzials sind zwar größere Kohorten erforderlich, aber in ersten Studien an Gliomen konnten wir vielversprechende Ergebnisse nachweisen. Die Darstellung von Gln und Gly, beides Aminosäuren, zeigt eine größere Übereinstimmung mit Aminosäure-PET als tCho, auch wenn nicht die gleichen Aminosäuren nachgewiesen werden [15].

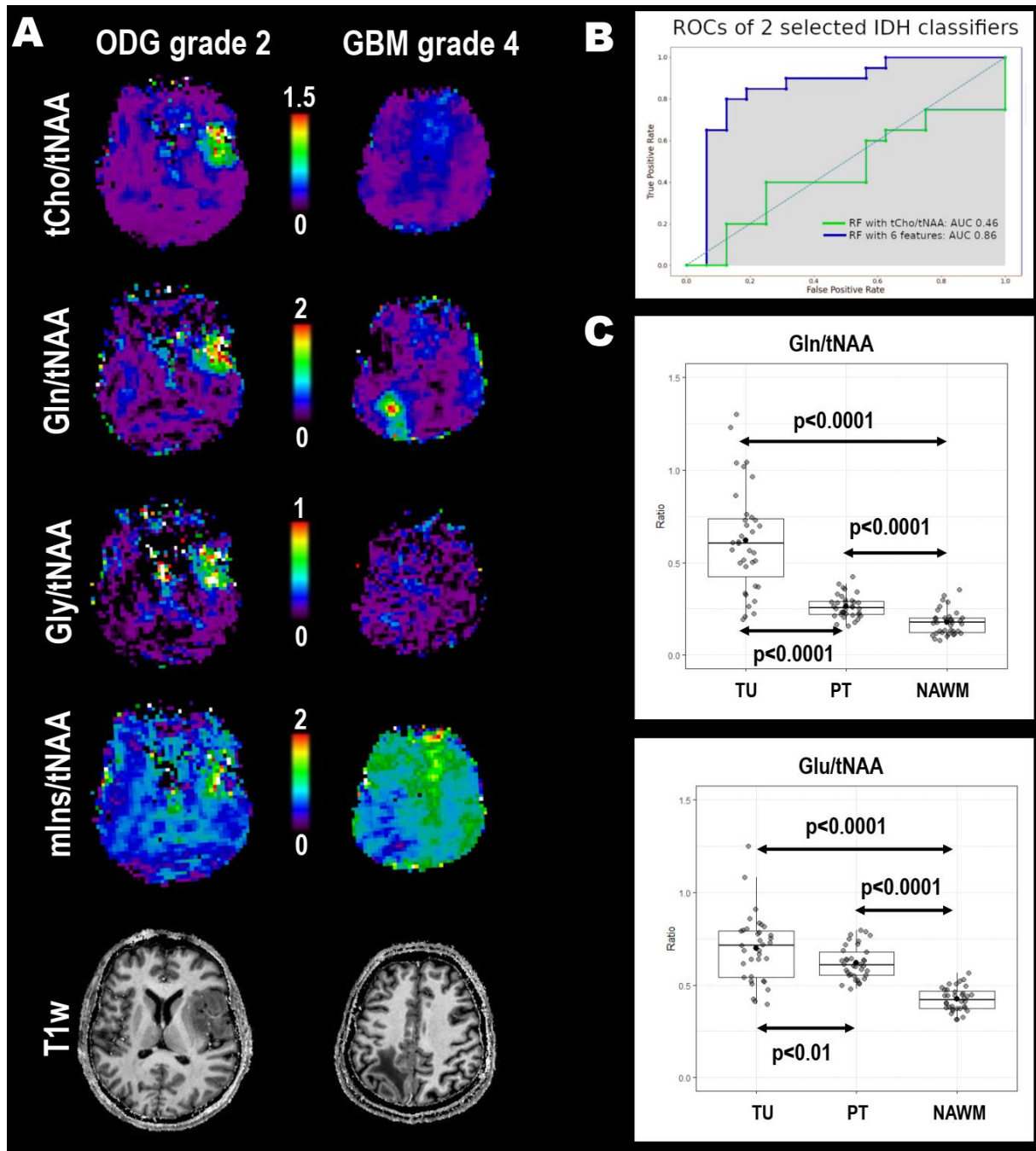


Abbildung 3: A) 7T-MRSI zeigt deutliche metabolische Unterschiede zwischen einem Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-Codeletion (ODG), Grad 2, und der Ödem-/Verdachtszone eines Glioblastoms, IDH-Wildtyp (GBM), Grad 4. B) ROC-Kurve eines Classifiers, der ein metabolisches Profil pro Voxel verwendet, um IDH-Mutationen auf Patientenebene zu identifizieren [17]. C) Gln/tNAA- und Glu/tNAA-Verhältnisse (patientenbezogene ROI-Mediane) zeigen signifikante Unterschiede zwischen dem Tumervolumen (TU), einer peritumoralen Region (PT) und der normal erscheinenden weißen Substanz (NAWM) Session [38]. B) mit freundlicher Genehmigung von Sukrit Shamra und Cornelius Cadrien.

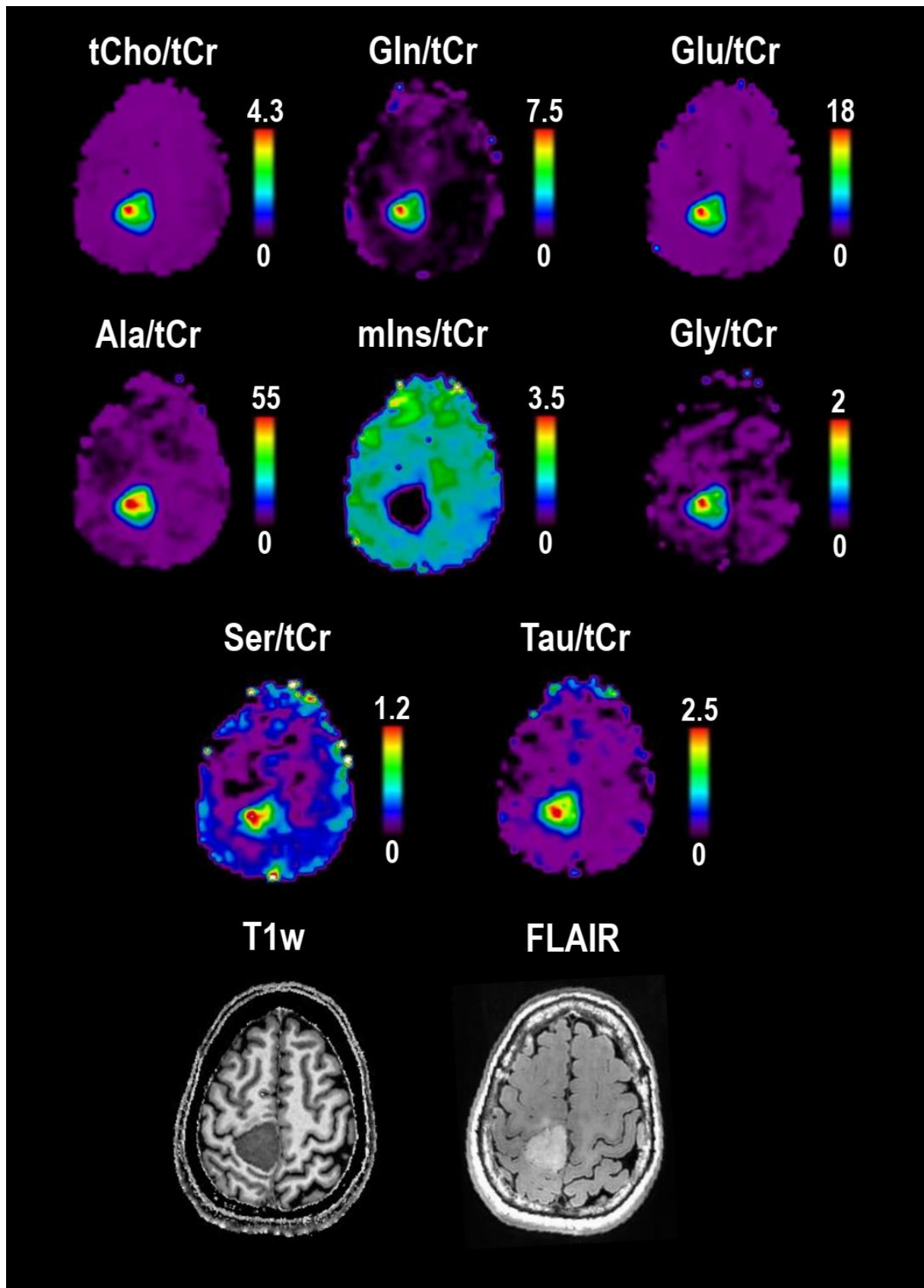


Abbildung 4: Aus der 7T-MRSI abgeleitete Metabolic-Ratio-Karten bei einem Patienten mit einem atypischen Falx-Meningioma, das als WHO-Grad 1-2 eingestuft wurde. Der Anstieg von Alanin (Ala), Serin (Ser) und Taurin (Tau) passt gut zu den Ex-vivo-NMR-Daten [20].

Während unser hochauflösender FID-Ansatz nicht in der Lage ist, 2HG zu detektieren, was maßgeschneiderte Erfassungstechniken [16] und somit IDH-Mutationen direkt zu erkennen, haben wir gezeigt, dass ein auf maschinellem Lernen basierender Klassifikator, der ein vollständiges metabolisches Panel verwendet, IDH-Mutationen besser identifizieren kann als nur tCho/tNAA (Abbildung 3B, [17]). Darüber hinaus haben wir Glu untersucht, von dem bekannt ist, dass es eine Rolle bei der Gliom-Infiltration und der tumorassoziierten Epilepsie spielt [18], [19], und einen signifikant erhöhten peritumoralen Glu/tNAA-Wert im Vergleich zu einer Kontroll-ROI der weißen Substanz festgestellt (Abbildung 3C, [20]).

Abgesehen von Gliomen zeigen unsere ersten Ergebnisse von Meningeom-Scans (Abbildung 4) unterschiedliche Stoffwechselprofile, insbesondere Alanin (Ala), die gut zur Literatur passen [20] und zeigen, dass unsere Methode Spektren in der Nähe des Schädels erfassen kann. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere aktuellen Daten vielversprechend für den klinischen Einsatz sind, von der nicht-invasiven Klassifizierung von Tumoren bis hin zur besseren präoperativen Abgrenzung und Behandlungsüberwachung.

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose wurde in der Vergangenheit ausführlich mit Standard-MRS-Methoden untersucht [21]. Zu den Erkenntnissen gehören eine Abnahme von NAA, die eine neuroaxonale Schädigung oder Dysfunktion widerspiegelt, und erhöhte mIns-Werte, die mit fortschreitender Gliose und Neuroinflammation in Verbindung stehen. Mit einer planaren Auflösung von bis zu 2x2 mm² können wir diese Veränderungen in bisher nicht möglichen Details erkennen und sichtbar machen [22]-[24] (Abbildung 5). Dank dieser verbesserten Auflösung konnten wir größere Bereiche mit neurochemischen Veränderungen nachweisen, d. h. eine weiter verbreitete Pathologie im Vergleich zu Läsionen, die auf konventionellen MRTs zu sehen sind, oder sogar neurochemische Veränderungen, die auf konventionellen MRTs nicht sichtbar sind.

In einer Pilotstudie konnten wir zeigen, dass einige neurochemische Veränderungen, insbesondere solche, die mit einer Neuroinflammation einhergehen, schon früh im Krankheitsverlauf auftreten und mit der neurologischen Beeinträchtigung korrelieren und somit ein prädiktiver Marker für das Fortschreiten der Krankheit sein könnten [24]. Der Wert der MRSI für die Diagnose, die Krankheitsüberwachung oder die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung bei Multipler Sklerose muss jedoch in weiteren klinischen Längsschnittstudien bestätigt werden.

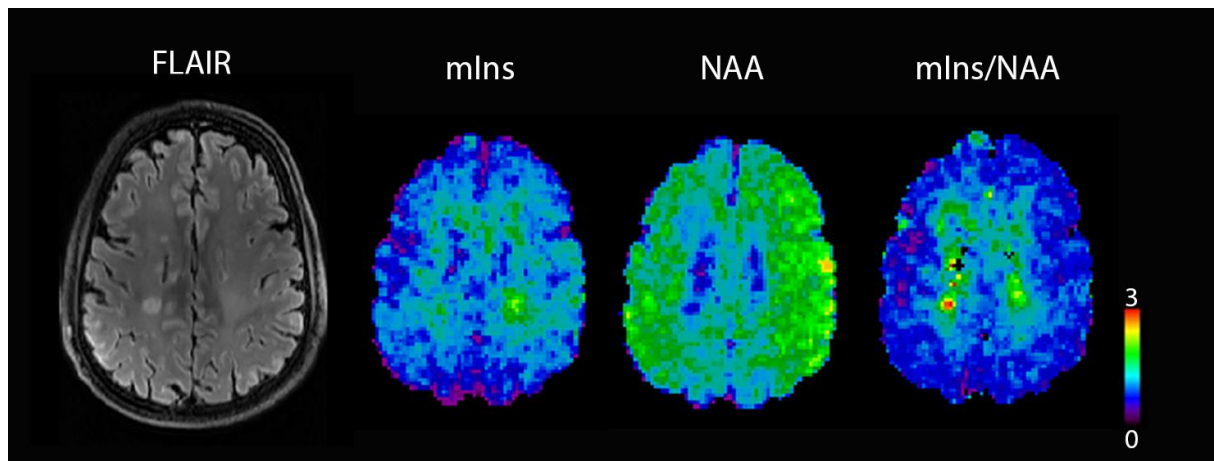


Abbildung 5: Mit 7T-MRSI gemessene neurochemische Bilder von mIns und NAA in einem Fall von Multipler Sklerose. Mit der hochauflösenden MR-spektroskopischen Bildgebung bei 7T können wir nun pathologische Veränderungen in verschiedenen Geweben sichtbar machen, einschließlich relativ kleiner Läsionen der Demyelinisierung und der weißen Substanz, die im MRT intakt erscheinen. mIns und NAA-Karten sind in beliebigen Einheiten skaliert.

Epilepsie

Lange Zeit wurde die Anwendung der MRS bei Epilepsie durch die begrenzte Auflösung und Abdeckung behindert, was die Messung bei MR-negativer oder unklar lokalisierter Epilepsie schwierig macht. Bei 7T wird die Erfassung von Spektren guter Qualität durch die Magnetfeldinhomogenität im Temporallappen aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten nahe der Schädelbasis erschwert. Dennoch haben erste 7T-MRSI-Studien bei Epilepsie die gleichen Trends von verringertem tNAA/tCr und erhöhtem tCho/tNAA [25] gezeigt, die von MRS-Studien mit niedrigeren Feldern bekannt sind, und haben Bildgebung mit niedriger Auflösung von Glu und Gamma-Aminobuttersäure (GABA) [26] gezeigt. Derzeit untersuchen wir die hochauflösende MRSI bei Epilepsie, wobei die ersten vielversprechenden Ergebnisse im Jahr 2021 vorgestellt werden [27]. Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, zeigt die MRSI eines Patienten mit einer später chirurgisch verifizierten fokalen kortikalen Dysplasie (FCD) 2b einen Anstieg von tCho/tNAA, Gln/tNAA und mIns/tNAA sowie eine Abnahme von Glu/tCr innerhalb der Läsion und des späteren Ausmaßes der chirurgischen Resektion. In Fällen ohne morphologisch sichtbare Läsionen ist die Identifizierung von Stoffwechselveränderungen, die sich eindeutig von Artefakten unterscheiden, eine größere Herausforderung. Erschwerend kommt hinzu, dass das neurochemische Verständnis der Epileptogenese unvollständig ist. So ist in der Literatur ein Anstieg von Glutamat als exzitatorischem Neurotransmitter bekannt [28], während unsere vorläufigen Daten sowohl einen Anstieg als auch einen Abfall von Glutamat in unserer Kohorte zeigen. Die Gründe hierfür könnten in der mangelnden Differenzierung zwischen Glu und Gln in den meisten Studien und in den zeitlichen Veränderungen der Neurochemikalien bei epileptogener Aktivität liegen, die sich mit Scans zu einem

einigen Zeitpunkt nur schwer darstellen lassen. Bei weiteren Verbesserungen des Studiendesigns und der Methodik scheinen die Korrelation von Neurotransmittern mit Epileptogenese und die Lokalisierung von MR-negativen epileptogenen Herden jedoch vielversprechende Themen für 7T-Anwendungen in Forschung und Klinik zu sein.

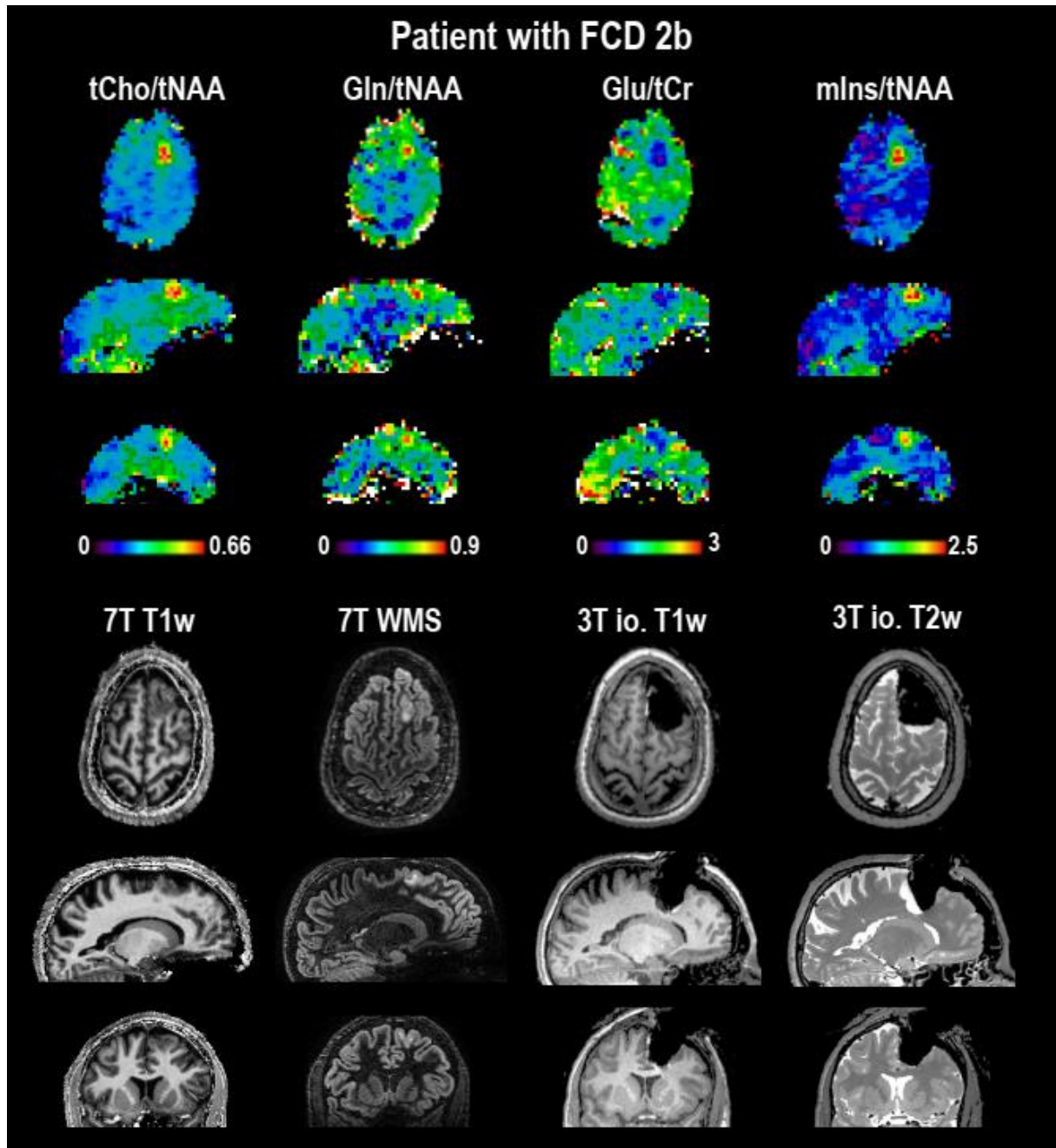


Abbildung 6: Neurochemische Bilder eines Epilepsiepatienten mit einer fokalen kortikalen Dysplasie (FCD) 2b im Vergleich zum 7T-MRT und zum intraoperativen 3T-MRT nach der Resektion. tCho/tNAA, Gln/tNAA und mIns/tNAA sind innerhalb der sichtbaren Läsion erhöht, während Glu/tCr in und um die Läsion herum verringert ist. Diese mit MRSI sichtbaren neurochemischen Veränderungen befinden sich alle innerhalb der späteren Resektionszone, wobei der Patient seither ein Ergebnis der Klasse 1 nach ILAE hat, d. h. vollständige Anfallsfreiheit.

Deuterium-basierte MRSI

Neben Protonen-MRSI können auch andere Kerne abgebildet werden, wobei Phosphor das häufigste Beispiel ist. In den letzten Jahren hat sich jedoch die Möglichkeit ergeben, Deuterium zu verwenden, das Protonen in einer Vielzahl von Molekülen ersetzen kann [29]. Deuterium Metabolic Imaging (DMI) [29]-[31] und Quantitative Exchange Label Turnover (QELT) [32]-[36] sind zwei neue MR-Techniken, bei denen oral oder intravenös verabreichte Deuterium-markierte Glukose als harmloser und nicht radioaktiver Tracer verwendet wird, um nicht nur die Glukoseaufnahme abzubilden, sondern auch einen quantitativen Einblick in die Synthese nachgeschalteter Stoffwechselprodukte wie Glu, Gln und Laktat zu erhalten. Auf diese Weise lassen sich gesunde oxidative von pathologischen anaeroben Stoffwechselwegen unterscheiden, zum Beispiel bei Hirntumoren. Unsere Forschungsgruppe hat einen starken Fokus auf den direkten (DMI) und indirekten (QELT) Deuterium-Nachweis mittels 2H -MRSI bzw. 1H -MRSI gelegt. Eine erfolgreiche In-vivo-Anwendung von 7T- und 3T-QELT wurde kürzlich in Nature Biomedical Engineering [32] und Investigative Radiology [33] veröffentlicht (Abbildung 7), wo die dreidimensionale zeitaufgelöste Bildgebung der nachgeschalteten Glu- und Gln-Synthese mit hoher Auflösung im menschlichen Gehirn vorgestellt wurde.

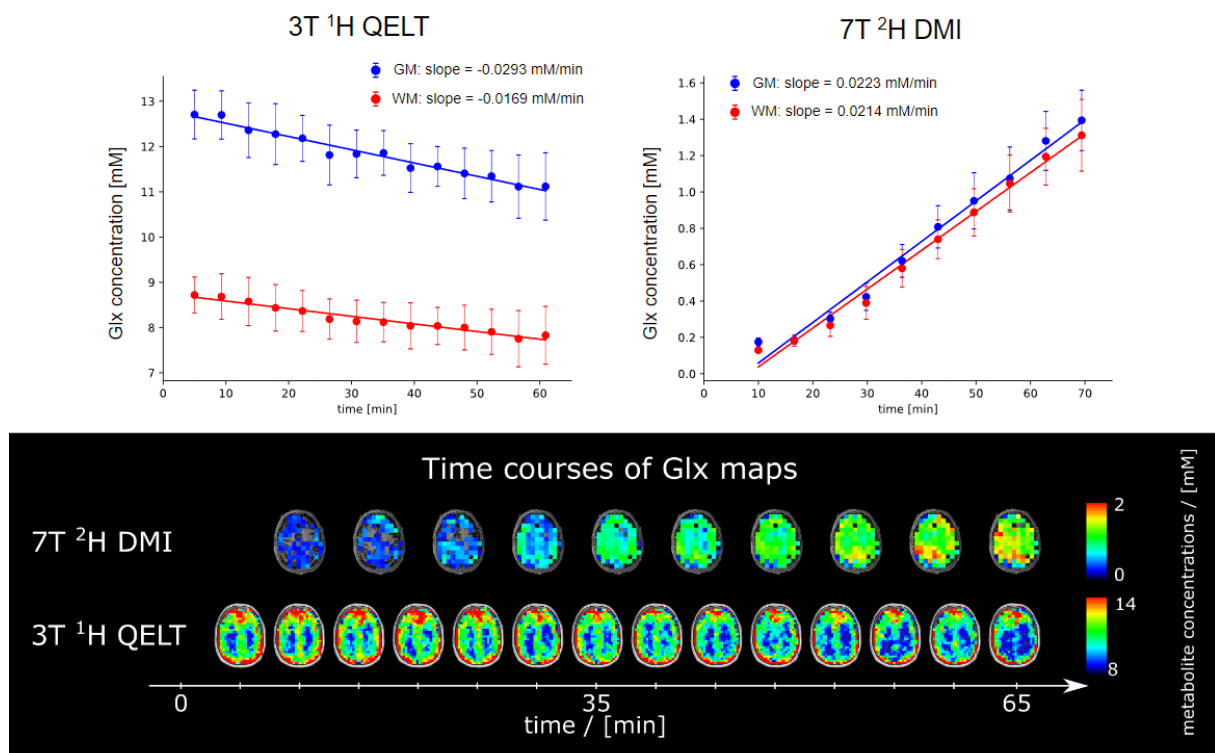


Abbildung 7: Ein Vergleich von 3T QELT mit 7T DMI zeigt, wie gut vergleichbar die Veränderungen von deuteriertem/ nicht deuteriertem Glu über einen Zeitverlauf von einer Stunde sind. Im Vergleich zum DMI ist keine spezielle Hardware erforderlich und die Anwendung ist auf jedem klinischen MRT-System möglich [37].

Abschluss

Bevor unsere Methode auf breiter Basis verfügbar ist, müssen wir standardisierte Lösungen für B0- und B1-Inhomogenitäten sowie für die Online-Rekonstruktion und Quantifizierung von MRSI-Daten entwickeln. Doch mit der höheren räumlichen und spektralen Auflösung und Abdeckung, die wir erreichen können, können wir metabolische Veränderungen in Pathologien besser abbilden als bisher möglich. Wir haben erste vielversprechende Ergebnisse bei Hirntumoren, Multipler Sklerose und Epilepsie sowie die Machbarkeit von Deuterium-Imaging-Anwendungen gezeigt.

Referenzen

- [1] I. L. Pykett and B. R. Rosen, "Nuclear magnetic resonance: in vivo proton chemical shift imaging. Work in progress," *Radiology*, vol. 149, no. 1, pp. 197–201, Oct. 1983, doi: 10.1148/radiology.149.1.6310682.
- [2] G. Hangel, E. Niess, P. Lazen, P. Bednarik, W. Bogner, and B. Strasser, "Emerging methods and applications of ultra-high field MR spectroscopic imaging in the human brain," *Anal. Biochem.*, vol. 638, p. 114479, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.ab.2021.114479.
- [3] A. Henning, A. Fuchs, J. B. Murdoch, and P. Boesiger, "Slice-selective FID acquisition, localized by outer volume suppression (FIDLOVS) for ^1H -MRSI of the human brain at 7 T with minimal signal loss," *NMR Biomed.*, vol. 22, no. 7, pp. 683–696, Aug. 2009, doi: 10.1002/nbm.1366.
- [4] W. Bogner, S. Gruber, S. Trattnig, and M. Chmelik, "High-resolution mapping of human brain metabolites by free induction decay ^1H MRSI at 7 T: ^1H FID MRSI IN THE HUMAN BRAIN AT 7 T," *NMR Biomed.*, vol. 25, no. 6, pp. 873–882, Jun. 2012, doi: 10.1002/nbm.1805.
- [5] G. Hangel *et al.*, "Ultra-high resolution brain metabolite mapping at 7 T by short-TR Hadamard-encoded FID-MRSI," *NeuroImage*, vol. 168, pp. 199–210, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.10.043.
- [6] B. Strasser *et al.*, " $(2 + 1)\text{D}$ -CAIPIRINHA accelerated MR spectroscopic imaging of the brain at 7T: $(2 + 1)\text{D}$ -CAIPIRINHA Accelerated MRSI," *Magn. Reson. Med.*, vol. 78, no. 2, pp. 429–440, Aug. 2017, doi: 10.1002/mrm.26386.
- [7] B. Bilgic *et al.*, "Fast image reconstruction with L2-regularization: Fast Reconstruction With L2-Regularization," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 40, no. 1, pp. 181–191, Jul. 2014, doi: 10.1002/jmri.24365.
- [8] S. W. Provencher, "Automatic quantitation of localized in vivo ^1H spectra with LCModel," *NMR Biomed.*, vol. 14, no. 4, pp. 260–264, Jun. 2001, doi: 10.1002/nbm.698.
- [9] L. Hingerl *et al.*, "Clinical High-Resolution 3D-MR Spectroscopic Imaging of the Human Brain at 7 T," *Invest. Radiol.*, vol. 55, no. 4, pp. 239–248, Apr. 2020, doi: 10.1097/RLI.0000000000000626.
- [10] G. Hangel *et al.*, "Inter-subject stability and regional concentration estimates of 3D-FID-MRSI in the human brain at 7 T," *NMR Biomed.*, vol. 34, no. 12, Dec. 2021, doi: 10.1002/nbm.4596.
- [11] D. N. Louis *et al.*, "The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary," *Neuro-Oncol.*, vol. 23, no. 8, pp. 1231–1251, Aug. 2021, doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- [12] M. Obara-Michlewska and M. Szeliga, "Targeting Glutamine Addiction in Gliomas," *Cancers*, vol. 12, no. 2, p. 310, Jan. 2020, doi: 10.3390/cancers12020310.
- [13] D. Kim *et al.*, "SHMT2 drives glioma cell survival in ischaemia but imposes a dependence on glycine clearance," *Nature*, vol. 520, no. 7547, pp. 363–367, Apr. 2015, doi: 10.1038/nature14363.
- [14] A. Mert *et al.*, "Introduction of a standardized multimodality image protocol for navigation-guided surgery of suspected low-grade gliomas," *Neurosurg. Focus*, vol. 38, no. 1, p. E4, Jan. 2015, doi: 10.3171/2014.10.FOCUS14597.
- [15] G. Hangel *et al.*, "7T HR FID-MRSI Compared to Amino Acid PET: Glutamine and Glycine as Promising Biomarkers in Brain Tumors," *Cancers*, vol. 14, no. 9, p. 2163, Apr. 2022, doi: 10.3390/cancers14092163.
- [16] G. Weng *et al.*, "SLOW : A novel spectral editing method for whole-brain MRSI at ultra high magnetic field," *Magn. Reson. Med.*, vol. 88, no. 1, pp. 53–70, Jul. 2022, doi: 10.1002/mrm.29220.
- [17] S. Sharma, "Glioma Classifications with 7T MR Spectroscopic Imaging," presented at the ISMRM, Toronto, 2023, vol. 4730.
- [18] V. Venkataramani *et al.*, "Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression," *Nature*, vol. 573, no. 7775, pp. 532–538, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41586-019-1564-x.
- [19] F. Lange, J. Hörnschemeyer, and T. Kirschstein, "Glutamatergic Mechanisms in Glioblastoma and Tumor-Associated Epilepsy," *Cells*, vol. 10, no. 5, p. 1226, May 2021, doi: 10.3390/cells10051226.

- [20] O. B. Ijare *et al.*, "Glutamine anaplerosis is required for amino acid biosynthesis in human meningiomas," *Neuro-Oncol.*, vol. 24, no. 4, pp. 556–568, Apr. 2022, doi: 10.1093/neuonc/noab219.
- [21] K. M. Swanberg, K. Landheer, D. Pitt, and C. Juchem, "Quantifying the Metabolic Signature of Multiple Sclerosis by in vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Current Challenges and Future Outlook in the Translation From Proton Signal to Diagnostic Biomarker," *Front. Neurol.*, vol. 10, p. 1173, Nov. 2019, doi: 10.3389/fneur.2019.01173.
- [22] E. Heckova *et al.*, "7 T Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Multiple Sclerosis: How Does Spatial Resolution Affect the Detectability of Metabolic Changes in Brain Lesions?," *Invest. Radiol.*, vol. 54, no. 4, pp. 247–254, Apr. 2019, doi: 10.1097/RLI.0000000000000531.
- [23] A. Lipka *et al.*, "Lesion-Specific Metabolic Alterations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Via 7 T Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging," *Invest. Radiol.*, vol. 58, no. 2, pp. 156–165, Feb. 2023, doi: 10.1097/RLI.0000000000000913.
- [24] E. Heckova *et al.*, "Extensive Brain Pathologic Alterations Detected with 7.0-T MR Spectroscopic Imaging Associated with Disability in Multiple Sclerosis," *Radiology*, vol. 303, no. 1, pp. 141–150, Apr. 2022, doi: 10.1148/radiol.210614.
- [25] J. W. Pan *et al.*, "7T MR spectroscopic imaging in the localization of surgical epilepsy," *Epilepsia*, vol. 54, no. 9, pp. 1668–1678, Sep. 2013, doi: 10.1111/epi.12322.
- [26] T. M. van Veenendaal *et al.*, "High field imaging of large-scale neurotransmitter networks: Proof of concept and initial application to epilepsy," *NeuroImage Clin.*, vol. 19, pp. 47–55, 2018, doi: 10.1016/j.nicl.2018.04.006.
- [27] G. Hangel, "CRT-FID-MRSI at 7T for the high-resolution metabolic imaging of epilepsy: Preliminary results," presented at the ISMRM, Virtual Meeting, 2021, vol. 0723.
- [28] G. L. Sarlo and K. F. Holton, "Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review," *Seizure*, vol. 91, pp. 213–227, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.seizure.2021.06.028.
- [29] H. M. De Feyter *et al.*, "Deuterium metabolic imaging (DMI) for MRI-based 3D mapping of metabolism in vivo," *Sci. Adv.*, vol. 4, no. 8, p. eaat7314, Aug. 2018, doi: 10.1126/sciadv.aat7314.
- [30] J. D. Kaggie *et al.*, "Deuterium metabolic imaging and hyperpolarized ^{13}C -MRI of the normal human brain at clinical field strength reveals differential cerebral metabolism," *NeuroImage*, vol. 257, p. 119284, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.119284.
- [31] E. Serés Roig *et al.*, "Deuterium metabolic imaging of the human brain in vivo at 7 T," *Magn. Reson. Med.*, vol. 89, no. 1, pp. 29–39, Jan. 2023, doi: 10.1002/mrm.29439.
- [32] P. Bednarik *et al.*, "Deuterium labeling enables non-invasive 3D proton MR imaging of glucose and neurotransmitter metabolism in the human brain," In Review, preprint, Dec. 2021. doi: 10.21203/rs.3.rs-1027370/v1.
- [33] F. Niess *et al.*, "Noninvasive 3-Dimensional ^1H -Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging of Human Brain Glucose and Neurotransmitter Metabolism Using Deuterium Labeling at 3T: Feasibility and Interscanner Reproducibility," *Invest. Radiol.*, vol. Publish Ahead of Print, Feb. 2023, doi: 10.1097/RLI.0000000000000953.
- [34] A. T. J. Cember *et al.*, "Integrating ^1H MRS and deuterium labeled glucose for mapping the dynamics of neural metabolism in humans," *NeuroImage*, vol. 251, p. 118977, May 2022, doi: 10.1016/j.neuroimage.2022.118977.
- [35] L. J. Rich *et al.*, " ^1H magnetic resonance spectroscopy of 2H -to- ^1H exchange quantifies the dynamics of cellular metabolism in vivo," *Nat. Biomed. Eng.*, vol. 4, no. 3, pp. 335–342, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41551-019-0499-8.
- [36] L. Ruhm *et al.*, "Deuterium metabolic imaging in the human brain at 9.4 Tesla with high spatial and temporal resolution," *NeuroImage*, vol. 244, p. 118639, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118639.
- [37] Fabian Niess, "Reproducibility of non-invasive 3D imaging of glucose downstream metabolism using deuterium labeling: indirect ^1H QELT at 3T vs direct 2H DMI at 7T," presented at the ISMRM, Toronto, 2023, vol. 8006.
- [38] G. Hangel, "An exploration of peritumoral glutamate and glutamine in diffuse gliomas using 7T MRSI," presented at the ISMRM, Toronto, 2023, vol. 349.