HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	7テスラMRIの多チャンネル送信システムにおける画像再現性および信号均一性の向上に関する検討
Author(s)	亀田, 浩之
Description	配架番号：2372
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12993号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12993
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70819
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroyuki_Kameda.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

7 テスラ MRI の多チャンネル送信システムにおける

画像再現性および信号均一性の向上に関する検討

(Improvement of the Repeatability and Signal Homogeneity of Parallel Transmission at 7T)

2018 年 3 月

北　海　道　大　学

亀　田　浩　之

学　位　論　文

7 テスラ MRI の多チャンネル送信システムにおける

画像再現性および信号均一性の向上に関する検討

(Improvement of the Repeatability and Signal Homogeneity of Parallel Transmission at 7T)

2018 年 3 月

北　海　道　大　学

亀　田　浩　之

目次

発表論文目録および学会発表目録 1

緒言 2

略語表 7

対象および実験方法 8

実験結果 14

考察 25

総括および結論 29

謝辞 31

引用文献 32

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Hiroyuki Kameda, Kohsuke Kudo, Tsuyoshi Matsuda, Taisuke Harada, Yuji Iwadate, Ikuko Uwano, Fumio Yamashita, Kunihiro Yoshioka, Makoto Sasaki, Hiroki Shirato.
Improvement of the Repeatability of Parallel Transmission at 7T Using Interleaved Acquisition in the Calibration Scan.
Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2017 Dec 4. [Epub ahead of print]

本研究の一部は以下の学会に発表した。

Hiroyuki Kameda, Kohsuke Kudo, Tsuyoshi Matsuda, Taisuke Harada, Yuji Iwadate, Ikuko Uwano, Fumio Yamashita, Makoto Sasaki, Hiroki Shirato.
Better Reproducibility of 7T Parallel Transmit with Interleaved Transmission at the Calibration.
103rd scientific assembly and annual meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, 2017. 11. 26-12. 3

緒言

1）背景

MRI（Magnetic resonance imaging：核磁気共鳴画像）は、強力な静磁場と高周波の電磁波を用いて、体内の水素原子核（プロトン）の磁気的な物理現象（磁気共鳴現象）をコントラストとして画像化することができる装置である。コンピュータ断層撮影法（Computed Tomography：CT）と比較して、被曝がなく、また組織の高いコントラストの画像化や生体機能の画像化が可能であり、1980 年代初頭より現在に至るまで、脳、頭頸部、体幹部、脊椎・脊髄、心臓領域、整形領域など、各臓器の様々な疾患の画像診断に広く臨床応用されている。MRI 装置の基本性能の目安となる静磁場強度（static magnetic field：B0）は画質を決定する重要な要素であり、国内では 3.0 テスラ（Tesla：T）までが薬事承認された検査機器として一般臨床で使用されている。一方で、研究目的では 7 テスラまでがヒトの撮像に応用されており、信号雑音比（signal-to-noise ratio：SNR）やコントラスト雑音比の上昇による画質の向上、プロトンの核磁気共鳴現象における特性変化（T1 緩和時間の延長、T2*時間の短縮、化学シフトの上昇、磁化率効果の上昇）などの画像上の利点により、形態画像や機能画像における様々な有用性が期待されている[1,2]。

7 テスラという強い静磁場により高画質が期待できる一方で、超高磁場 MRI が抱える重大な問題点として、静磁場（B0）およびラジオ波（RF）の送信磁場（B1+）の不均一性が挙げられる[1-4]。B0 の不均一性は主に局所の磁化率変化に起因し、画像の信号損失やアーティファクトの原因となる。また、B1+の不均一性は、超高磁場 MRI の RF 励起に必要な高周波でみられる B1+ 収束や定常波などの現象に起因し、撮像対象物の不均一な RF 励起の原因となる。これら B0 および B1+の不均一性により、撮像対象物に不均一な信号や信号損失が生じ、画質の劣化（画像ムラ）につながる。画像の後処理による補正も場合によっては可能であるが、補正前の画像で高度のアーティファクトや信号損失がある場合には補正は困難である[5,6]。このような B0 および B1+の不均一性の問題により、これまで 7 テスラ MRI の高い SNR を十分に臨床応用することができていない状況であった。

多チャンネル型送信システム（Parallel Transmission：pTx）は、このような超高磁場 MRI の B1+不均一性に対して有力な解決方法である[1,2,7,8]。pTx は複数の RF 送信チャンネルを有しており、それぞれの送信コイルは各々の RF の振幅および位相（RF シミング）を独立して制御可能なシステムとなっている（図 1）。これに加えて、それぞれの RF の波形（RF デザイン）を最適化することで、B1+分布の制御が可能となる[9,10]。そして、B1＋の不均一性を改善させることで、画像ムラを低減させることができる。

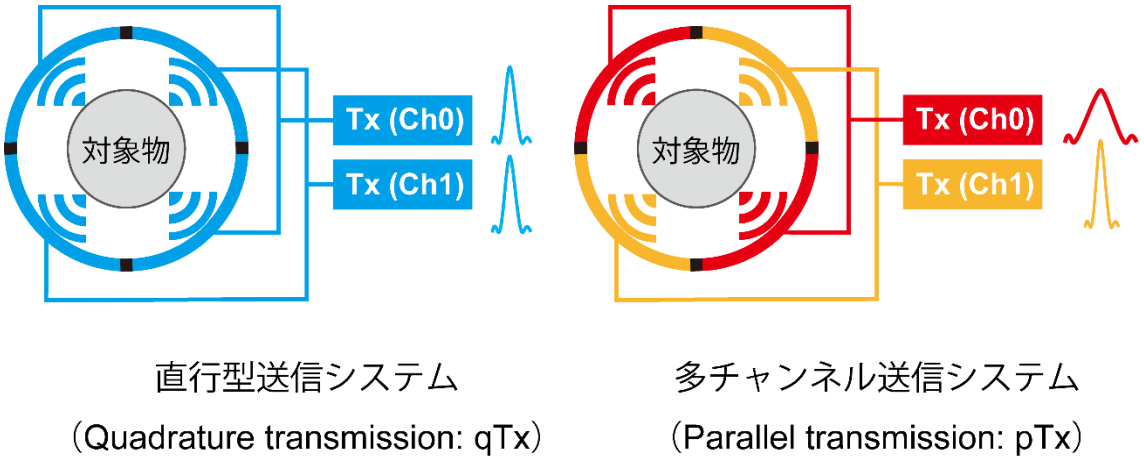


図 1　RF 送信システム（qTx と pTx）

ここでは 2 チャンネル RF 送信システムを図示している。従来型である直行型送信システム（quadrature transmission：qTx）では 1 つの RF 送信コイル（Ch0）から 90 度固定の直角位相と同一の振幅を有する RF を照射する。一方で、pTx では各送信チャンネルの RF 波の振幅、位相および波形を独立して制御し照射可能な構造となっている。B1+分布を自在に制御できる特性により、超高磁場 MRI における B1+不均一性の改善や局所励起などの用途に用いられる。

pTx システムが B1+分布を補正するために各送信チャンネルの RF を最適化するためには、各送信チャンネルの B1+分布をキャリブレーション撮像で取得する必要がある。B1+マップを取得する方法は過去にいくつか報告がある[11-14]。その中で、2 種類のオフレゾナンスパルスを用いた位相画像を利用する Bloch–Siegert（BS）法は、組織の繰り返し時間（repetition time：TR）や T1 緩和時間の依存性が少なく、その他の方法と比較して B1+マッピングの正確性や安定性が高いと報告されている（図 2）。そのため、超高磁場 MRI における B1+マッピングの手法として広く用いられている[14]。B1+分布に加えて、RF 波の波形も制御する RF デザインにおいては、B0 分布も RF の最適化に必要である。これには、2 種類の異なるエコー時間（echo time：TE）で取得した位相画像の差分から一般に求められる[15]。

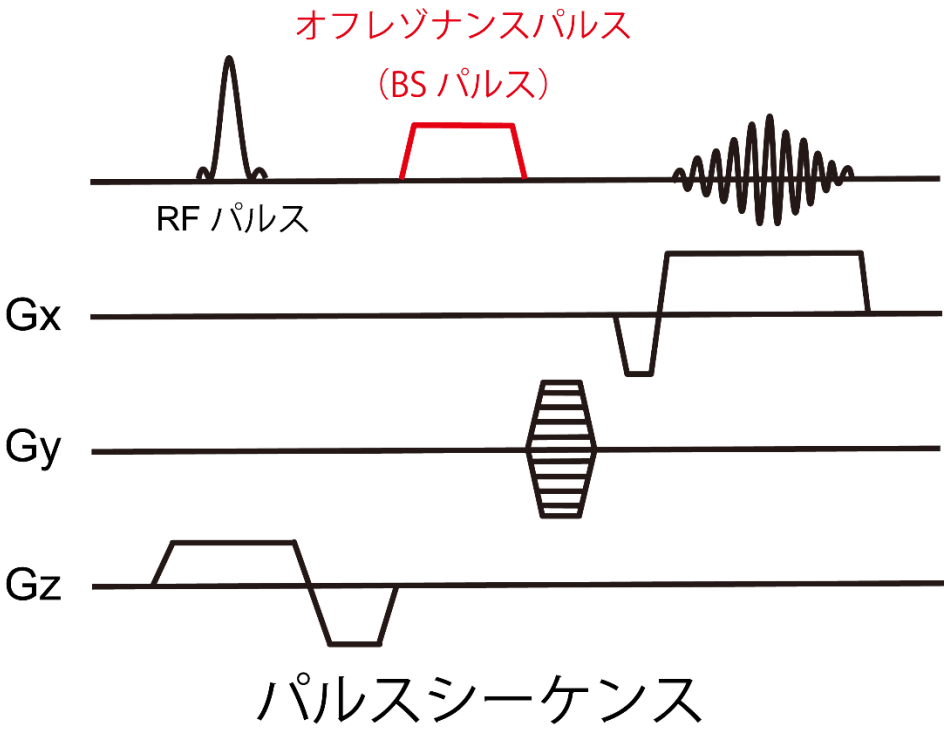


図 2　GRE シークエンスにおける Bloch–Siegert 法

励起パルス後にオフレゾナンスパルスを照射することで、局所の B1+に相関した位相シフト（BS シフト）が生じる。2 つの異なる周波数オフセット（水の共鳴周波数 $\pm\omega_{BS}$）のオフレゾナンスパルスを印加して得られた 2 つの位相画像の差分から B1+分布を作成する。

Gx：周波数エンコード傾斜磁場、Gy：位相エンコード傾斜磁場、Gz：スライス選択傾斜磁場

しかしながら、7T でのヒトの頭部撮影において、これら B0 および B1+マップは呼吸による変化が顕著であり、これらのデータを用いた pTx の本スキャンの画像の再現性が顕著に低下することが報告されている[16]。呼吸による B0 の変動は超高磁場 MRI における機能的（functional）MRI の領域でもいくつも報告されている[17-22]。このような B0 の変動は、呼吸中の肺や胸壁の動きによる局所の磁化率変化が主な原因として、その他の生理的ノイズ（血液や脳脊髄液の拍動など）も併せて影響していると考えられている[23]。B0 マップは一般に 2 種類の位相画像の差分で作成されるため、このような呼吸による位相シフトの影響を受けると考えられる[24]。これに加えて、BS 法は 2 種類のオフレゾナンスパルスを印加して得られた 2 つの位相画像を用いた技術であり、BS 法によって得られた B1+マップも同様に、呼吸による位相シフトの影響を受けると考えられる[16]。

このような問題に対して、先行研究では pTx のキャリブレーション撮像中に息止めを併用することで、B0 および B1+マップの呼吸性変動を減少させ、pTx の本スキャン画像の再現性を改善させることができた[16]。ただし、同研究はシングルスライス撮像、そして 2 チャンネル pTx システムでの検討にとどまる。マルチスライス撮像や多チャンネル（8 チャンネル）pTx などの、7 テスラ pTx が臨床応用されるのに必要と考えられる条件下においては、実行不可能な長時間の息止めが必要となってくる。これに加えて、一般臨床では、小児や呼吸機能障害を有する患者などにおいて、必ずしも息止めを適用することができない場合がある。したがって、より実用的で汎用性の高い代替手法が必要と考えられる。

そこで我々は、pTx のキャリブレーション撮像中のデータ収集方式を変更することにより、B0 および B1+マップの再現性を簡便に改善することができないかと考えた。我々が提案する方法では、RF 送信コイルを位相エンコードステップごとに切り替えることで、B0 および B1+マップの作成に必要な複数の位相画像のデータ充填スペース（k 空間）をデータ行（位相エンコードステップ）ごとに交互に埋めていく方式をとる。このような方式にすることで、B0 および B1+マップの作成に必要な 2 つの位相画像にそれぞれ生じる呼吸由来の位相シフトが一定となり、それら位相画像の差分として求められる B0 および B1+マップの再現性が向上するのではないかと仮説を立てた。

本研究は、pTx のキャリブレーションスキャンをインターリーブ収集することにより B0 および B1+マップの呼吸性変動を減少させ、pTx の本スキャンでの B1+（フリップ角）分布や画像の信号強度の再現性、そして画像の均一性が改善するか検証することを目的とした。

2）本研究で何を明らかにしようとしているか

7T での pTx において、RF 最適化の計算に必要な B0 および B1 マップをキャリブレーションスキャンにより取得するが、超高磁場である 7T においてこれらのマップは呼吸による中心周波数や位相の変動により影響を受け、pTx の本スキャンの再現性が低下することが報告されている。キャリブレーション撮像中の息止め併用によりこの問題を解決できるが、マルチスライス撮像や 8 チャンネルなどの多チャンネル送信においては実行不可能な長時間の息止めが必要となり、実用的ではないと考えられる。そして、これまでに息止めの代替となりうる方法を提案した報告はない。我々は、キャリブレーションデータの収集方式を従来のシーケンシャル収集からインターリーブ収集に変更することにより、B0 および B1+マップの作成に必要な 2 つの位相画像それぞれに生じる呼吸性変動が同一となり、それらの差分として得られる B0 および B1+マップの画像再現性が向上するのではないかという仮説を立てた。加えて、pTx の本スキャンの画像の再現性も向上すると予想される。本研究では、pTx のキャリブレーション撮像を 3 つの条件下、すなわち、①シーケンシャル収集/自由呼吸下、②シーケンシャル収集/息止め併用、③インターリーブ収集/自由呼吸下で行い、新規法（インターリーブ収集）が従来法（シーケンシャル収集）と比較して、B0 および B1+マップ、そして pTx の本スキャンの画像の再現性をどの程度まで向上させるか、また、息止め併用と比較したその効果の程度を明らかにしようとした。加えて、pTx の本スキャンにおけるフリップ角分布や信号強度の面内均一性が、従来の RF 送信システムである qTx と比較してどの程度まで改善するかを検討した。

3）本研究によって何が明らかになったか

7T でのヒトの頭部撮影において、pTx のキャリブレーション撮像を従来のシーケンシャル収集方式からインターリーブ収集方式に変更することにより、B0 マップでは息止め併用と同等、B1+マップでは息止め併用よりも良好に再現性が向上した。また、pTx の本スキャンにおいては、フリップ角分布や画像の信号強度の再現性の改善が認められた。これらの結果から、pTx のキャリブレーション撮像時のインターリーブ収集法は、B0 および B1+マップの呼吸性変動を減少させ、pTx の本スキャンの再現性を息止め法と同等に向上させることができる簡便かつ汎用性の高い方法であることが明らかとなった。また、インターリーブ収集法を用いた pTx の本スキャンにおいては、qTx と比較して、フリップ角分布や画像の面内均一性を向上させた。したがって、同手法を用いた pTx スキャンは、息止め法と同等に再現性を低下させることなく、B1+や画像の不均一性を補正できることが示された。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである

AFI	Actual flip-angle imaging
B0	Static magnetic field
B1+	Radiofrequency magnetic field
BH	Breath holding
BS	Bloch–Siegert
Ch	channel
CV	Coefficient of variation
FA	Flip angle
FB	Free breathing
FOV	Field of View
GRE	Gradient echo
MRI	Magnetic resonance imaging
pTx	Parallel transmission
qTx	Quadrature transmission
RF	Radiofrequency pulse
ROI	Region of interest
SD	Standard deviation
SE	Spin echo
T	Tesla
TE	Echo time
TR	Repetition time

対象および実験方法

1）対象

2016 年 8 月から 10 月の期間中に、9 人の健康成人ボランティア（男性 8 名、女性 1 名、27-54 歳[中央値 34 歳]）を対象として MRI 撮影を行った。本研究プロトコールは岩手医科大学の倫理審査委員会の承認を得ており、全ての被検者で MRI 撮像前に研究参加への同意を取得している。また、全ての被検者で MRI 撮像前に神経学的症状がないことを確認した。

2）MRI

MRI 装置は Discovery MR950（GE Healthcare, Waukesha, WI, USA）を使用した。RF 送受信は 2 チャネルの直行型ヘッドコイル（Nova Medical、Wilmington、MA、USA）を用いた。RF 送信システムは 2 つの送信チャネル（Ch0 と Ch1）を有しており、各々の RF 波の振幅、位相、波形を独立して制御することが可能である。

3）pTx のキャリブレーション撮像

まず pTx のキャリブレーション撮像を行い、RF の最適化の計算に必要な B0 マップおよび各チャネル（Ch0 と Ch1）の B1+マップを作成した。撮像シークエンスは 2D の GRE シークエンスを用い、繰り返し時間（repetition time：TR） 38 ms、エコー時間（echo time：TE） 7.9 ms、フリップ角（flip angle：FA） 20° 、マトリックス 32×32、FOV 24×24 cm、加算回数 1 回、スライス厚 8 mm の条件で撮像を行い、撮像時間は 11 秒であった。撮像断面を半卵円中心レベルとするシングルスライスで撮像した。BS 法による B1+マップ作成のために [14]、フェルミ波形のオフレゾナンスパルス（オフレゾナンスシフト=±4kHz、持続時間=4.0 ms）を励起パルスの後に照射して得られる位相画像、これに加えてオフレゾナンスパルスを照射しない位相画像の 3 種類の位相画像をそれぞれの RF 送信チャネルにおいて取得した。また、B0 マップ作成のために、異なる 2 つのエコー時間（TE1/TE2=7.9/8.8 ms）を用いて 2 つの位相画像を取得した [15]。したがって、合計で 8 枚の位相画像を同一のキャリブレーション撮像で取得した（図 3）。これらの画像から B0 および B1+マップを作成し、多スポーク法を用いて RF 波の最適化の計算を行った [9,10]。スポーク数は 3 に固定して RF の最適化を行った。

MRI 信号のデータ充填スペース（k 空間）への充填方式として標準的なカーテシアン充填法において、従来法では、各画像の k 空間を位相エンコード方向の端から順番に 1 行ずつ充填していき、1 枚の画像のデータ充填が終了すれば、次の画像の k-スペースをまた 1 行ずつ充填していく（シーケンシャル収集)。これに対して、本研究で我々が提案するインターリーブ収集法では、8 枚の画像の k 空間のそれぞれの 1 行目を順番に充填し、次に 8 枚の画像のそれぞれの 2 行目を順番に充填するといった方式で、8 枚の画像の k 空間のデータ行（周波数エンコード方向）を交互（インターリーブ）に順番に充填していく（図 3)。これは、8 枚の画像間、特に B0 および B1+マップ作成の際に対となる 2 つの位相画像間で、k 空間上の同じデータ行に生じる呼吸由来の位相変動をほぼ同一にすることで、これらの差分として得られる B0 および B1+マップに生じる呼吸の影響を減少させることを意図している。

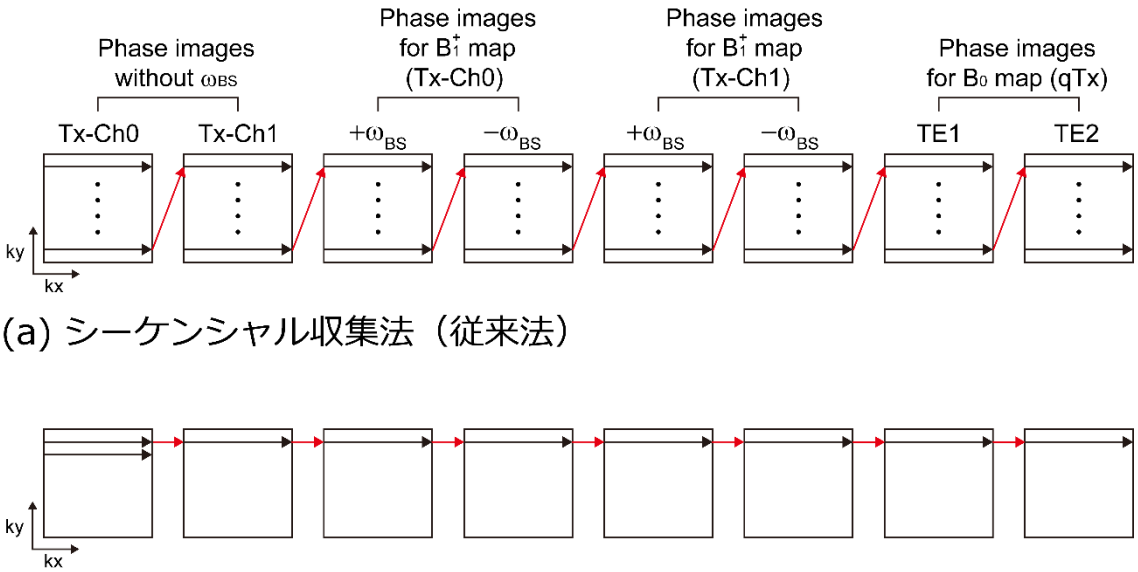


図 3　pTx のキャリブレーション撮像のデータ収集法

各々の四角はそれぞれの画像の k 空間を図示しており、横軸が周波数エンコード方向（kx）、縦軸が位相エンコード方向（ky）を示す。k 空間は MR 信号を格納するデータ空間であり、これをフーリエ変換することで撮像対象物の実際の MR 画像が得られる。各々の矢印線（黒色）は k 空間上の周波数エンコード方向のデータセットを示している。pTx のキャリブレーション撮像では、まず、各送信コイルの位相画像をオフレゾナンスパルス併用なしで取得する。次に、B1+マップを作成するために、2 種類のオフレゾナンスパルス（$\pm\omega_{BS}$）をそれぞれ印加した 2 つの位相画像を各々の送信コイルにおいて取得する。最後に、B0 マップ作成に必要な 2 つの位相画像を異なるエコー時間（echo time : TE）で撮像する。したがって、合計で 8 つの位相画像（同一撮像断面）を pTx のキャリブレーションとして取得する。従来法である **(a)** シーケンシャル収集法では、これら 8 つの画像の k 空間を 1 枚ずつ順番に矢印線（赤色）に沿って埋めていく方式をとる。一方で、新規法である **(b)** インターリーブ収集法においては、最初の位相画像の 1 行目のデータ（周波数エンコード方向のデータセット）を取得した後、次の位相画像の 1 行目を取得し、8 枚目までの位相画像の 1 行目のデータを取得後、また最初の位相画像の 2 行目のデータを取得するといった方式で、8 枚の位相画像のデータ行を交互に取得していく。

7 テスラ pTx の再現性向上に対するインターリーブ収集法の性能を評価するために、我々はデータ収集方式および息止め併用の有無で、次の 3 つの条件下で pTx のキャリブレーション撮像を行った。

①シーケンシャル収集/自由呼吸下

(sequential acquisition/free-breathing [**Seq-FB**])

②シーケンシャル収集/息止め併用

(sequential acquisition/ breath-holding [**Seq-BH**])

③インターリーブ収集/自由呼吸下

(interleaved acquisition/free-breathing [**Int-FB**])

なお、息止めは呼気にて行い、被検者の腹部に呼吸ベルトを装着して息止めをモニタリングした。息止めが不十分な場合には再撮像を行った。

4）pTx の本スキャン

pTx の本スキャンでは、上記の 3 つの条件下で取得したキャリブレーションデータをそれぞれ用いて、B1+（フリップ角）分布の評価のために actual flip-angle imaging（AFI）画像を[25]、画像の信号強度を評価するために gradient-recalled acquisition in steady state（GRE）画像を以下に示すパラメータで撮像した。また、pTx 撮像との比較のために、従来の RF 送信システムである qTx でも AFI および GRE 画像を取得した。AFI および GRE 画像は自由呼吸下で撮像した。

(a) AFI 画像の撮像

AFI 画像の撮像パラメータは、TR1/TR2 25/125 ms、TE 5.4ms、FA 30°、マトリックス 32×32、FOV, 24×24 cm、加算回数 1 回、スライス厚 8 mm とした。

(b) GRE 画像の撮像

GRE 画像の撮像パラメータは、TR 120 ms、TE 10ms、FA 10°、 マトリックス 224×128、FOV 24 × 24 cm、加算回数 1 回、スライス厚 8 mm とした。

5）撮像セッションの全体像

キャリブレーションデータから作成される B0 および B1+マップ、pTx 本スキャンで得られる AFI および GRE 画像の再現性を評価するために、3 つの条件下のキャリブレーション撮像と pTx 本スキャン、および qTx での撮像を同一被検者内でそれぞれ 5 回繰り返した（図 4）。これらのスキャン中、MRI の撮像台を動かすことはなく、それぞれの被検者において同一の体位、同一のスライス断面で撮像を行った。

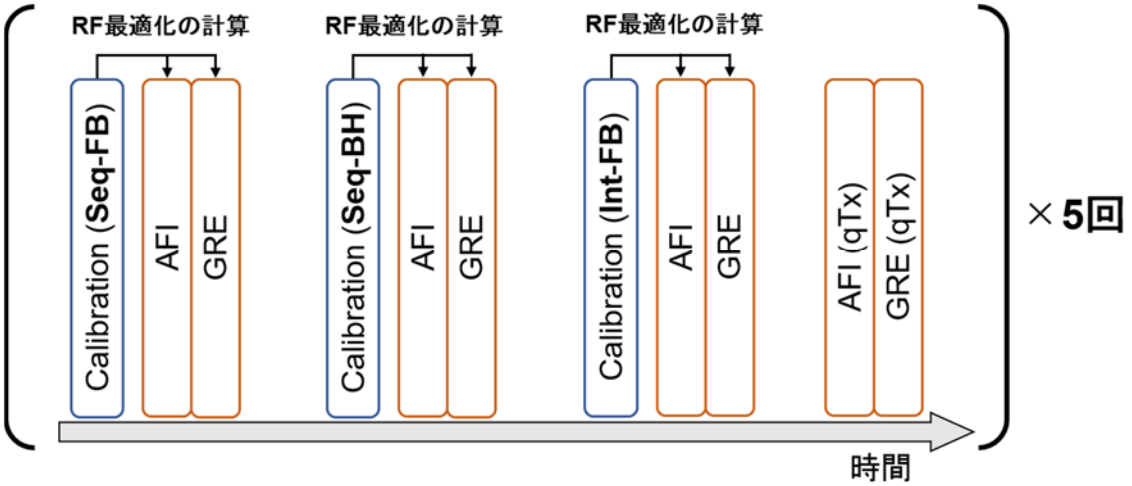


図 4　撮像セッションの全体像

まず、条件①（Seq-FB）で pTx のキャリブレーション撮像を行い、得られた B0 および B1+マップから RF 最適化の計算を行い、AFI および GRE 画像を撮像する。条件②（Seq-BH）、条件③（Int-FB）についても同様に撮像する。最後に qTx でも AFI および GRE 画像を撮像する。これらを 1 セットとして、同じ被検者で同様の撮像を 5 セット繰り返す。

６）画像解析

(a) 画像再現性の評価

画像の再現性を評価するために、B0 マップでは各ボクセル信号値の 5 セッション分の標準偏差（Standard deviation : SD）を示したセッション間 SD マップを作成した。B1+マップ、AFI 画像、GRE 画像では、各ボクセル信号値の 5 セッション分の変動係数（coefficient of variation : CV）を示したセッション間 CV マップを作成した。そして、脳実質全体を含むような関心領域（resion-of-interest : ROI）を各々のセッション間 SD およびセッション間 CV マップに手動で設定した。5 セッション間の再現性はこの ROI 内の平均値（セッション間 SD および CV）で評価した。セッション間 SD および CV マップの作成や ROI 解析は自作のソフトウェア（Perfusion Mismatch Analyzer [PMA], research version 5.2.0.0, http://asist.umin.jp/data-e.shtml）を用いて行った。

(b) 画像均一性の評価

AFI 画像の均一性については上記と同様の ROI を用いて、面内 CV（ROI 面内の各ボクセル信号値間の SD を、ROI 面内の各ボクセル信号値の平均値で除した値）で評価した。GRE 画像においては、解剖学的構造のコントラストの影響があり、AFI と同様の手法で画像均一性を評価することができないと考えられた。そのため、まず直径約 9.4mm 大（10 ピクセル）の小さな円形 ROI を、脳実質全体をカバーするように複数個自動で設定した。その後、各円形 ROI 内の信号値の平均を求めた。それら円形 ROI の平均値間の CV を面内 CV として用いて、GRE 画像の均一性を評価した。

７）統計解析

全ての比較の組み合わせで正規性があることをコルモゴロフ-スミルノフ検定で確認した後に（P 値 > 0.05）、対応のある 2 標本検定で多重比較を行い、P 値をボンフェローニ法で補正した。統計学的有意水準はボンフェローニ補正後 P 値 < 0.05 とした。全ての統計解析は R ソフトパッケージ（The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, http://www.r-project.org/）を用いて行った。

実験結果

1）視覚的評価

B0 マップ、各 RF 送信チャンネル（Ch0 と Ch1）の B1+マップ、AFI 画像、GRE 画像の 1 例を図 5、図 6 に示す。Seq-FB 条件下では、脳実質内の B0 および各チャンネルの B1+分布は 5 回の撮像で視覚的な変動が目立つ一方で、Seq-BH と Int-FB 条件下ではそのような変動は視覚的に目立たなかった。これらの傾向はセッション間 SD および CV マップで顕著に示されており、Seq-FB 条件下ではセッション間 SD および CV マップは全体に高値を示すのに対して、Seq-BH と Int-FB 条件下では全体に低値を示した。また、AFI および GRE 画像においても、Seq-FB 条件下では 5 セッション間で各画像の視覚的な変動が目立ち、AFI および GRE 画像のセッション間 CV マップも高値を示した。これに対して、このような画像の変動は Seq-BH と Int-FB 条件下では顕著に小さく、セッション間 CV マップは qTx 撮像下と同程度に全体に低値であった。AFI および GRE 画像の均一性に関して、qTx 撮像下で認められた脳実質中心部の高いフリップ角や高信号領域は、いずれの pTx 撮像下でも目立たなかった。ただし、pTx 撮像下においても、特に脳実質の辺縁部でフリップ角や信号の不均一を部分的に認めた。

全被検者の B0 のセッション間 SD マップおよび各 RF 送信チャンネルの B1+のセッション間 CV マップを図 7 に示す。Seq-FB 条件下と比較して、Seq-BH 条件下ではほとんどの被検者でセッション間 SD および CV は低値を示した。ただし、被検者によっては、Seq-BH 条件下でも脳室に一致してセッション間 SD および CV は高値を示した。しかしながら、Int-FB 条件下では Seq-FB 条件下と比較して、全ての被検者で低いセッション間 SD および CV 値を示した。図 8 では全被検者の AFI および GRE 画像の CV マップが示されているが、これらも Seq-BH と Int-FB 条件下で、Seq-FB 条件下と比較して全体に低値を示した。

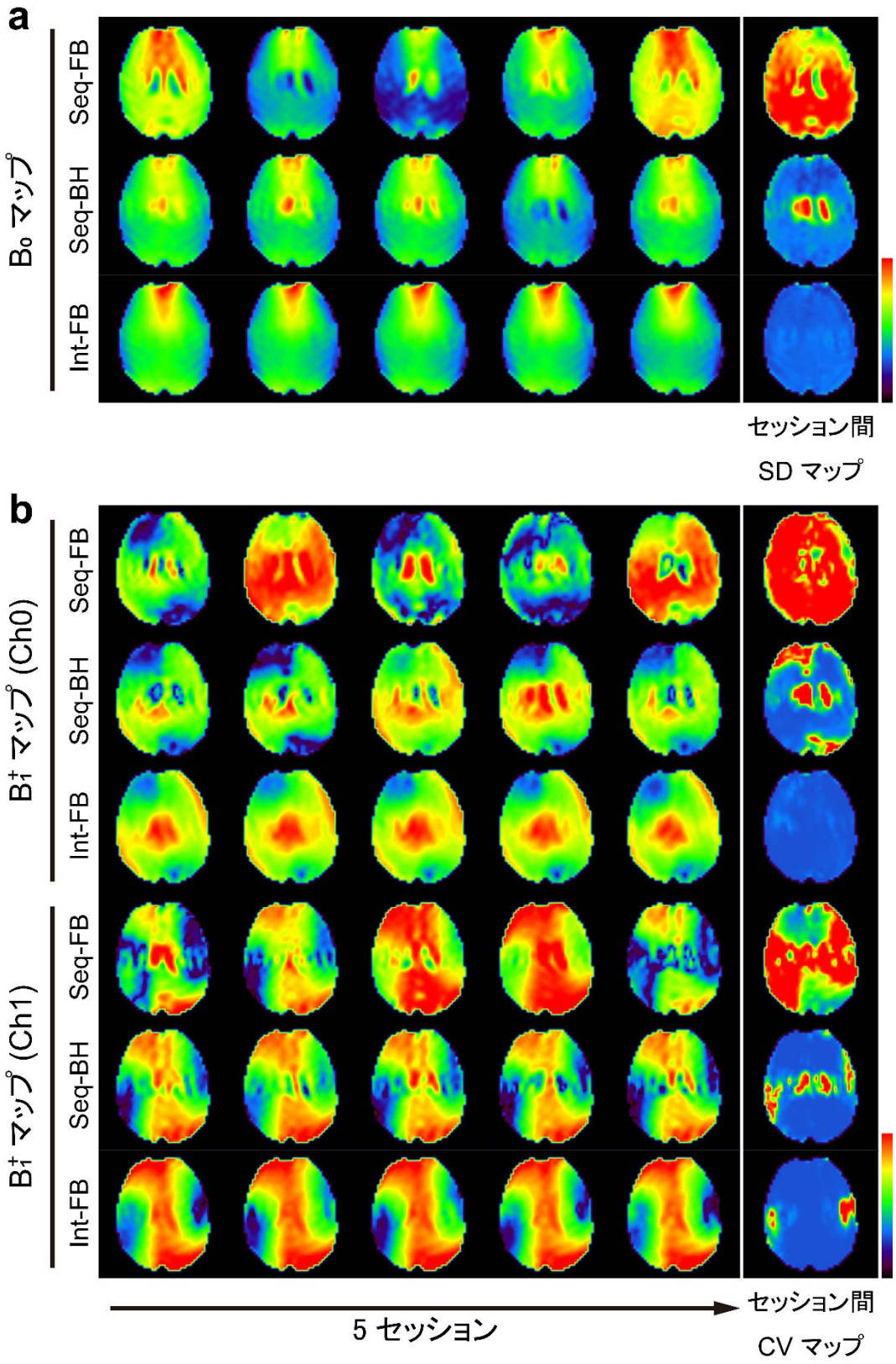


図 5　B0 マップおよび各 RF 送信チャネルの B1+マップの 1 例

それぞれの条件下（Seq-FB、Seq-BH、Int-FB）での 5 セッション分の B0 マップ **(a)** および各 RF 送信チャネル（Ch0 と Ch1）の B1+マップ **(b)** を示す。右端の列は、B0 マップではセッション間 SD マップ、B1+マップではセッション間 CV マップを示す。

B0：静磁場、B1+：送信磁場、Ch：チャンネル、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、SD：標準偏差、CV：変動係数

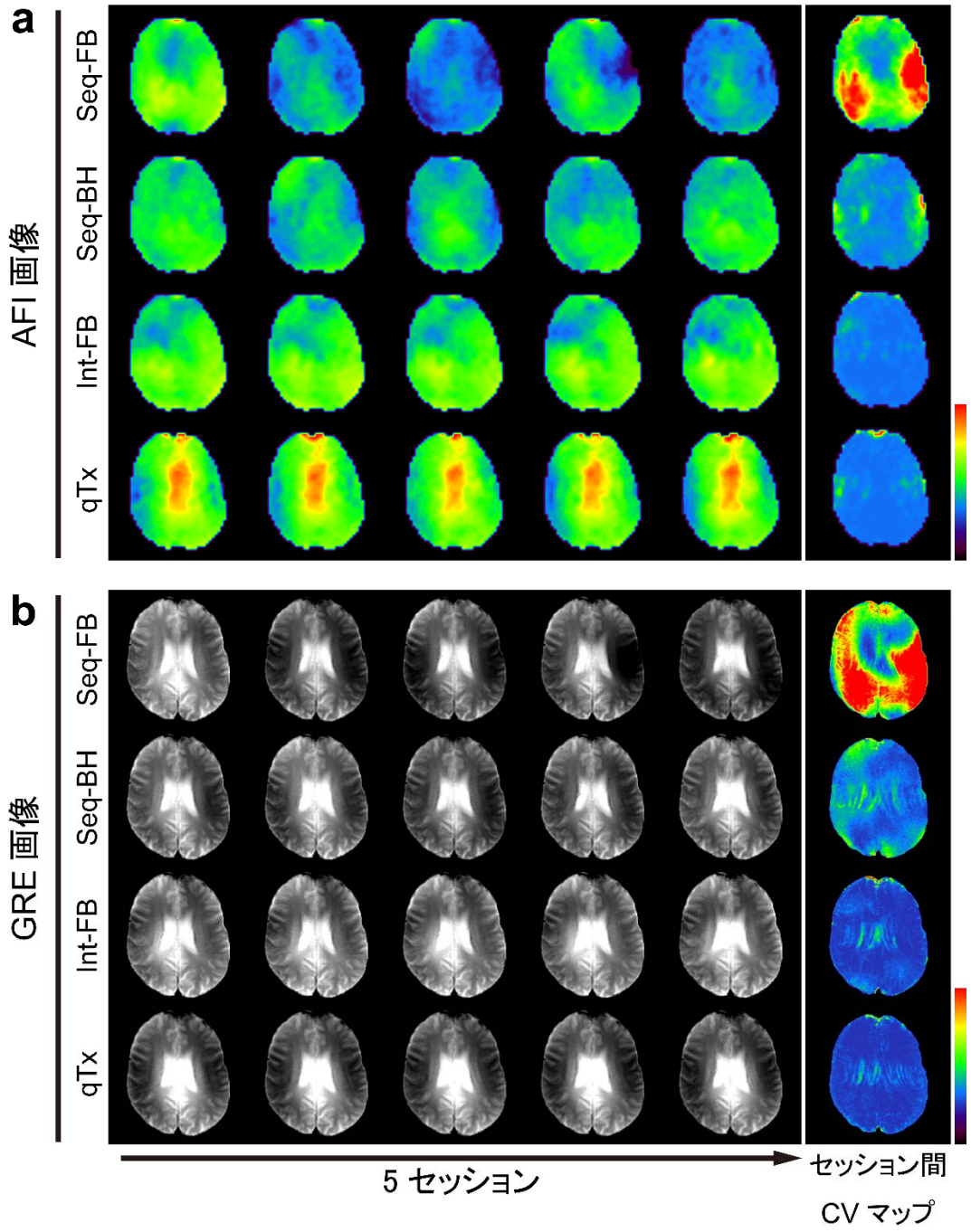


図 6　AFI 画像および GRE 画像の 1 例

それぞれの pTx 条件下（Seq-FB、Seq-BH、Int-FB）に加えて、qTx 撮像下での 5 セッション分の AFI 画像 **(a)** および GRE 画像 **(b)** を示す。図 5 と同一被検者の画像である。右端の列はセッション間 CV マップを示す。AFI：フリップ角画像、GRE：グラディエントエコー画像、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、qTx：直行型送信、CV：変動係数

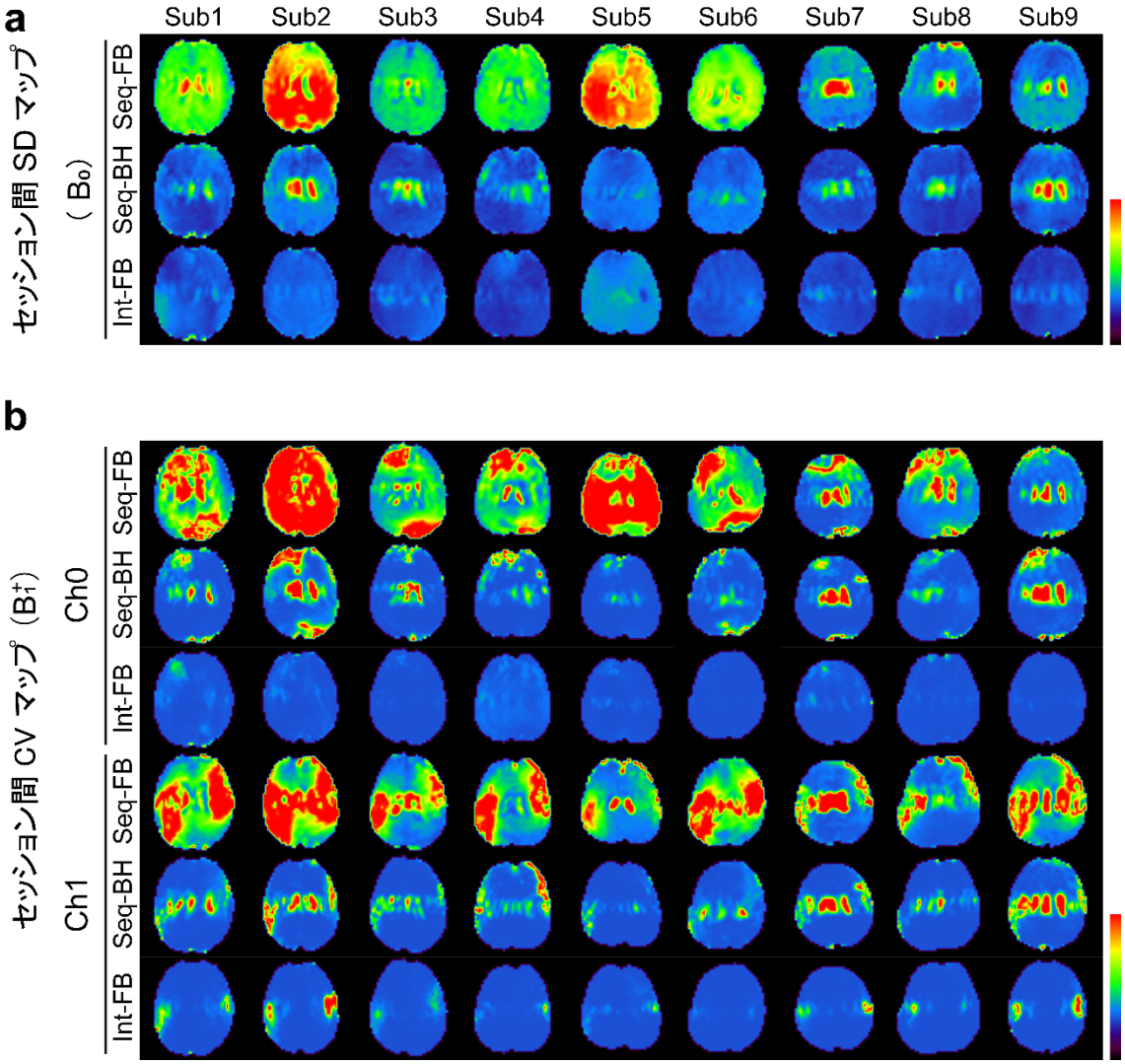


図 7　全被検者の B0 および B1+のセッション間 SD および CV マップ

B0 分布のセッション間 SD マップ **(a)** や各送信チャネルの B1+分布のセッション間 CV マップ **(b)** はほどんどの被検者で、Seq-FB 条件下と比較して、Seq-BH と Int-FB 条件下では低値を示している。被検者によっては、Seq-FB や Seq-BH 条件下で側脳室に一致して認められる高値の領域が Int-FB 条件下では目立たなくなっている。

B0：静磁場、B1+：送信磁場、Ch：チャンネル、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、SD：標準偏差、CV：変動係数、Sub：被検者

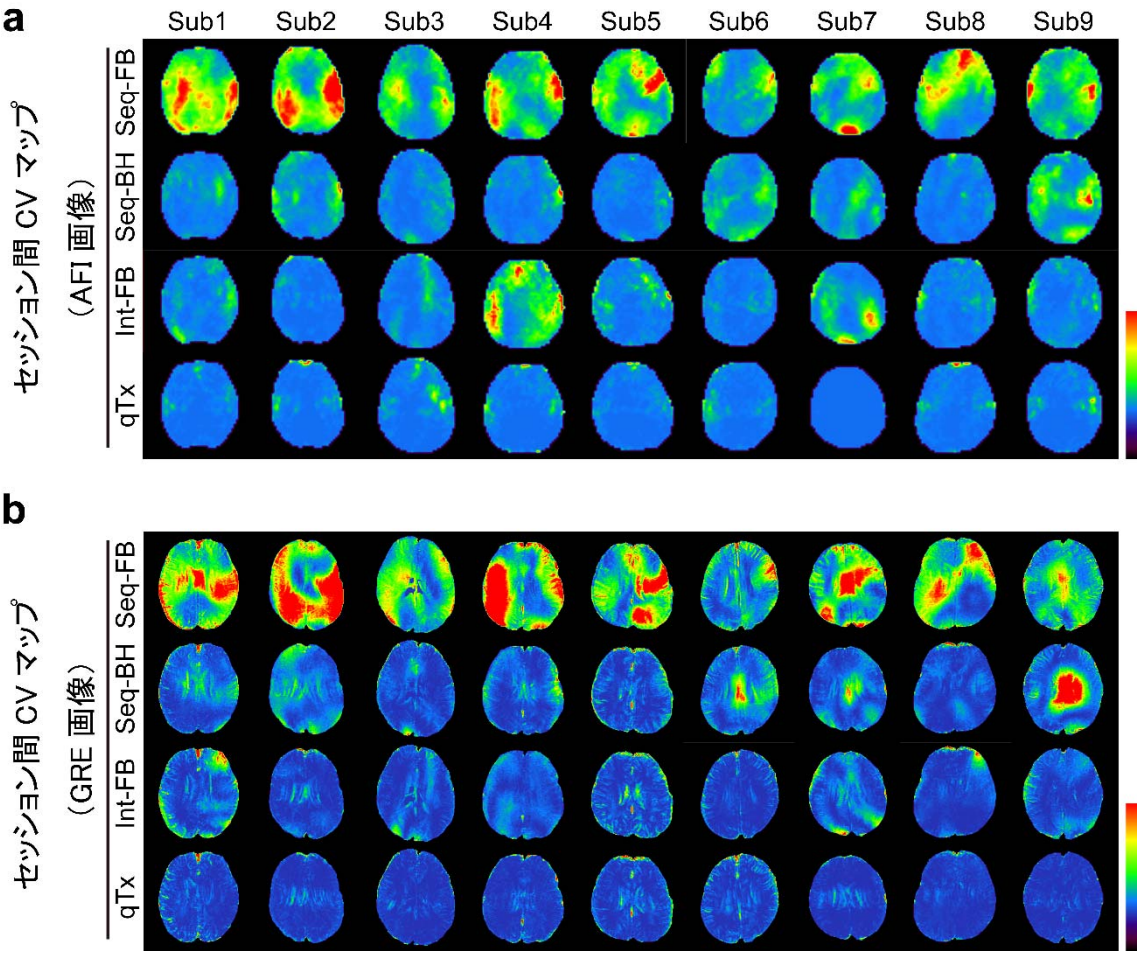


図 8　全被検者の AFI および GRE 画像におけるセッション間 CV マップ

ほとんどの被検者において、AFI および GRE 画像のセッション間 CV は、Seq-FB 条件下と比較して、また、qTx 撮像下と同程度に、Seq-BH と Int-FB 条件下では低値を示している。

AFI：フリップ角画像、GRE：グラディエントエコー画像、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、qTx：直行型送信、CV：変動係数、Sub：被検者

2）ROI 解析および統計学的検討

(a) B0 マップおよび B1+マップの再現性

ROI 解析では、B0 マップのセッション間 SD は Seq-BH（平均値±標準偏差 : 255.7 ± 76.2）および Int-FB（181.7 ± 67.3）条件下で、Seq-FB 条件下（780.8 ± 417.3）と比較して有意に低値を示した（全ての組み合わせで、ボンフェローニ補正後 P 値 < 0.01、図 9）。一方で、Seq-BH と Int-FB 条件下間では有意差は認めなかった（ボンフェローニ補正後 P 値=0.13）。各送信チャネル（Ch0 と Ch1）のセッション間 CV については、Int-FB（Ch0 2.2 ± 1.7、Ch1 4.4 ± 3.6）条件下で、Seq-FB（Ch0 85.5 ± 67.0、Ch1 69.6 ± 28.4）と Seq-BH（Ch0 19.7 ± 15.6、Ch1 16.7 ± 11.3）条件下と比較して有意に低値を示した（Ch0, Seq-FB vs. Int-FB, Seq-BH vs. Int-FB, いずれもボンフェローニ補正後 P 値 < 0.05; Ch1, Seq-FB vs. Int-FB, ボンフェローニ補正後 P 値 < 0.01, Seq-BH vs. Int-FB, ボンフェローニ補正後 P 値 < 0.05）。Seq-FB と Seq-BH 条件下間の有意差は Ch1 でのみ認められた（ボンフェローニ補正後 P 値 < 0.01）。

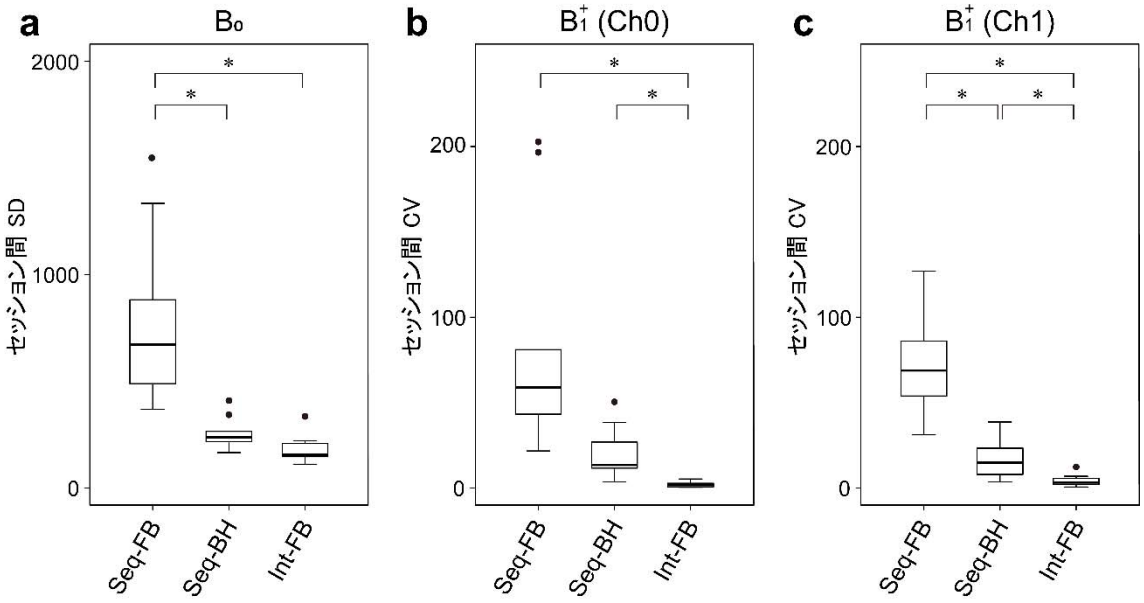


図 9　B0 のセッション間 SD および B1+のセッション間 CV の ROI 解析

B0 マップのセッション間 SD は、Seq-BH と Int-FB 条件下で、Seq-FB 条件下と比較して有意に低値を示す **(a)**。各送信チャネルの B1+マップのセッション間 CV も Seq-BH と Int-FB 条件下で、Seq-FB 条件下と比較して有意に低値を示す **(b、c)**。Seq-BH と Int-FB 条件下の有意差はチャネル 1 の B1+マップでのみ認める。*ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.05

ROI：関心領域、B1+：送信磁場、Ch：チャネル、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、SD：標準偏差、CV：変動係数

(b) AFI および GRE 画像の再現性

AFI 画像のセッション間 CV は、Seq-BH（平均値±標準偏差；7.9 ± 4.4）と Int-FB（7.7 ± 7.6）条件下および qTx 撮像下（4.1 ± 2.0）で、Seq-FB 条件下（28.0 ± 10.5）と比較して有意に低値を示した（Seq-FB vs. Seq-BH、ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.01; Seq-FB vs. Int-FB, ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.05; Seq-FB vs. qTx, ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.01、図 10a)。加えて、GRE 画像のセッション間 CV も、Seq-BH（7.8 ±4.3）と Int-FB（4.9 ± 2.0）条件下および qTx 撮像下（2.6 ± 1.1）で、Seq-FB 条件下(25.2 ± 9.2)と比較して有意に低値を示した（すべての組み合わせでボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.01、図 10b)。Seq-BH と Int-FB 条件下間では、AFI および GRE 画像いずれにおいても有意差は認めなかった。

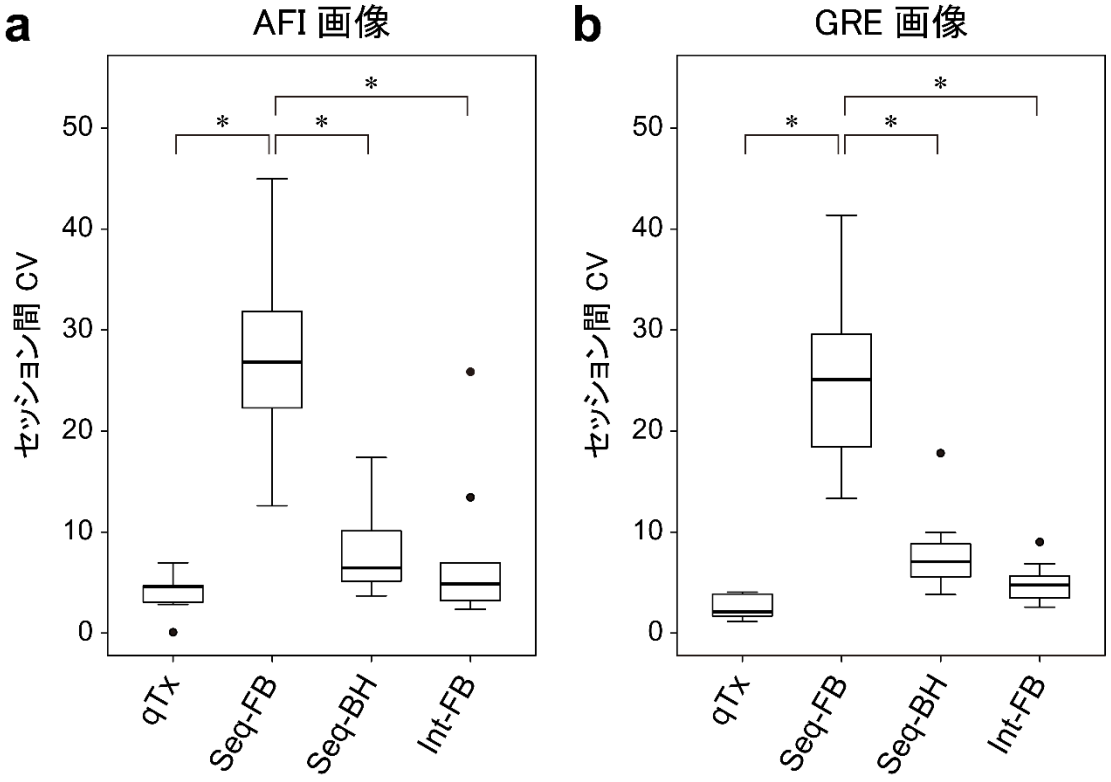


図 10　AFI および GRE 画像のセッション間 CV の ROI 解析

AFI (a)および GRE 画像 (b)ともに、セッション間 CV は Seq-BH と Int-FB 条件下および qTx 撮像下で、Seq-FB 条件下と比較して有意に低値を示す。その他の組み合わせでは有意差は認めない。*ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.05

ROI：関心領域、AFI：フリップ角画像、GRE：グラディエントエコー画像、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、qTx：直行型送信、CV：変動係数

(c) AFI および GRE 画像の画像均一性

AFI および GRE 画像の面内 CV は、pTx 撮像の 3 つの条件、Seq-FB（AFI；0.13 ± 0.03、GRE；0.19 ± 0.03）、Seq-BH（AFI；0.12 ± 0.02、GRE；0.18 ± 0.02）、Int-FB（AFI；0.14 ± 0.03、GRE；0.18 ± 0.03）いずれにおいても、qTx 撮像（AFI；0.16 ± 0.02、GRE；0.26 ± 0.02）と比較して有意に低値を示した（すべての組み合わせでボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.01、図 11）。AFI 画像では、Seq-BH 条件下の面内 CV は Seq-FB と Int-FB 条件下と比較して有意に低値であった（Seq-FB vs. Seq-BH；ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.05、Int-FB vs. Seq-BH,；ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.01）。一方で、GRE 画像では 3 つの pTx 条件間（Seq-FB、Seq-BH、Int-FB）で面内 CV に有意差は認めなかった。

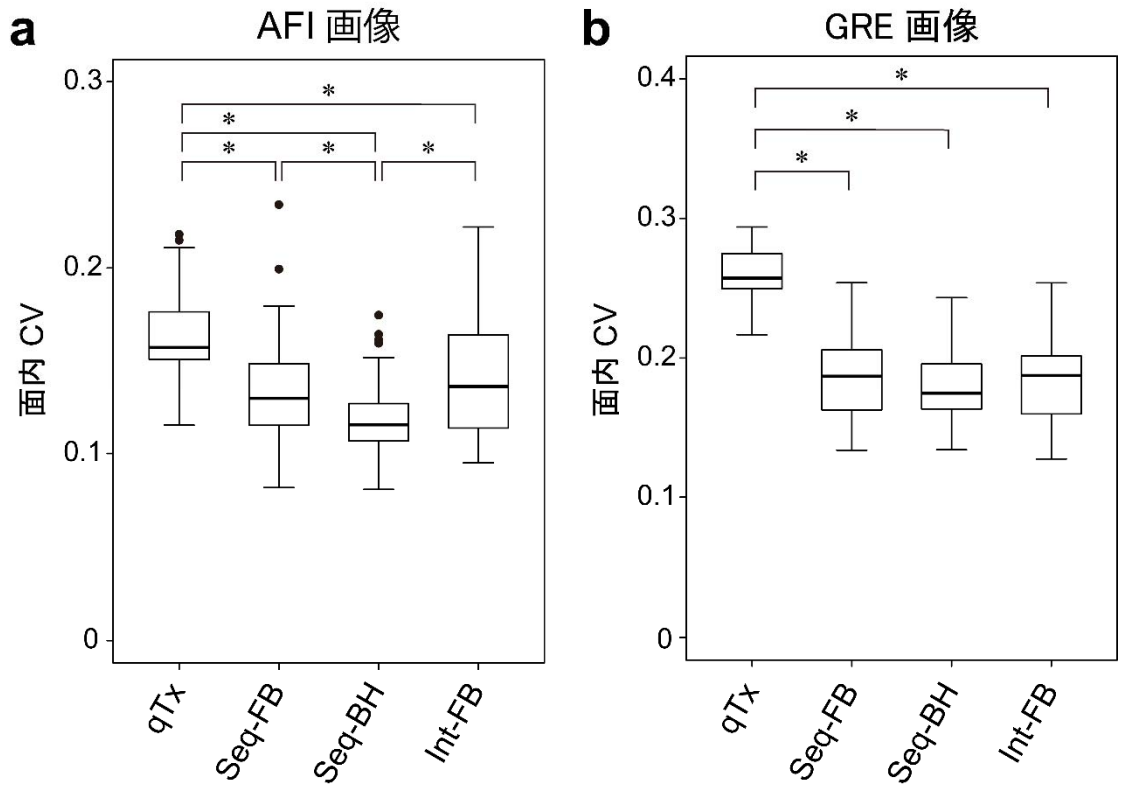


図 11　AFI および GRE 画像の面内 CV の ROI 解析

AFI (a)および GRE 画像 (b)ともに、面内 CV はいずれの pTx 撮像下(Seq-FB、Seq-BH、Int-FB)においても、qTx 撮像下と比較して有意に低値を示す。AFI 画像では、Seq-BH 条件下で面内 CV は Seq-FB と Int-FB 条件下と比較して有意に低値を示すが、GRE 画像ではこれら 3 つの pTx 条件下間で有意は認めない。*ボンフェローニ補正後 P 値 ＜0.05

ROI：関心領域、AFI：フリップ角画像、GRE：グラディエントエコー画像、Seq-FB：シーケンシャル収集/自由呼吸下、Seq-BH：シーケンシャル収集/息止め併用、Int-FB：インターリーブ収集/自由呼吸下、qTx：直行型送信、CV：変動係数

考察

本研究において、pTx キャリブレーション撮像時のインターリーブ収集法は B0 および B1+マップの呼吸変動を有意に減少させ、pTx の本スキャンである AFI 画像および GRE 画像の再現性を有意に改善させることが明らかとなった。特に、B1+マップにおいてはインターリーブ収集法のほうが息止め併用よりも再現性向上が良好であった。また、pTx のキャリブレーションスキャンの 3 つの条件いずれにおいても、AFI 画像および GRE 画像の面内均一性は qTx と比較して有意に高かった。

BS 法は 2 種類のオフレゾナンスパルスを用いて得られた 2 つの位相画像の差分から B1+マップを取得する方法である。7 テスラ MRI 装置では、呼吸による位相シフトが各位相画像に影響し、取得される B1+マップには呼吸による変動が認められる[16]。この BS 法による B1+マップの呼吸性変動を減少させるには、B1+マップの作成に必要な 2 つの位相画像の k 空間上の同じデータ行に生じる呼吸由来の位相シフトを同一にする必要があると我々は考えた。つまり、図 3 に示すインターリーブ収集法を図 12 に示す仮説のもとに pTx のキャリブレーション撮像に適用し、自由呼吸下でも B1+マップの呼吸変動を減少させることを証明した。加えて、それぞれ異なる TE で撮像された 2 種類の位相画像から作成される B0 マップの呼吸性変動も、同手法により減少させることができた。

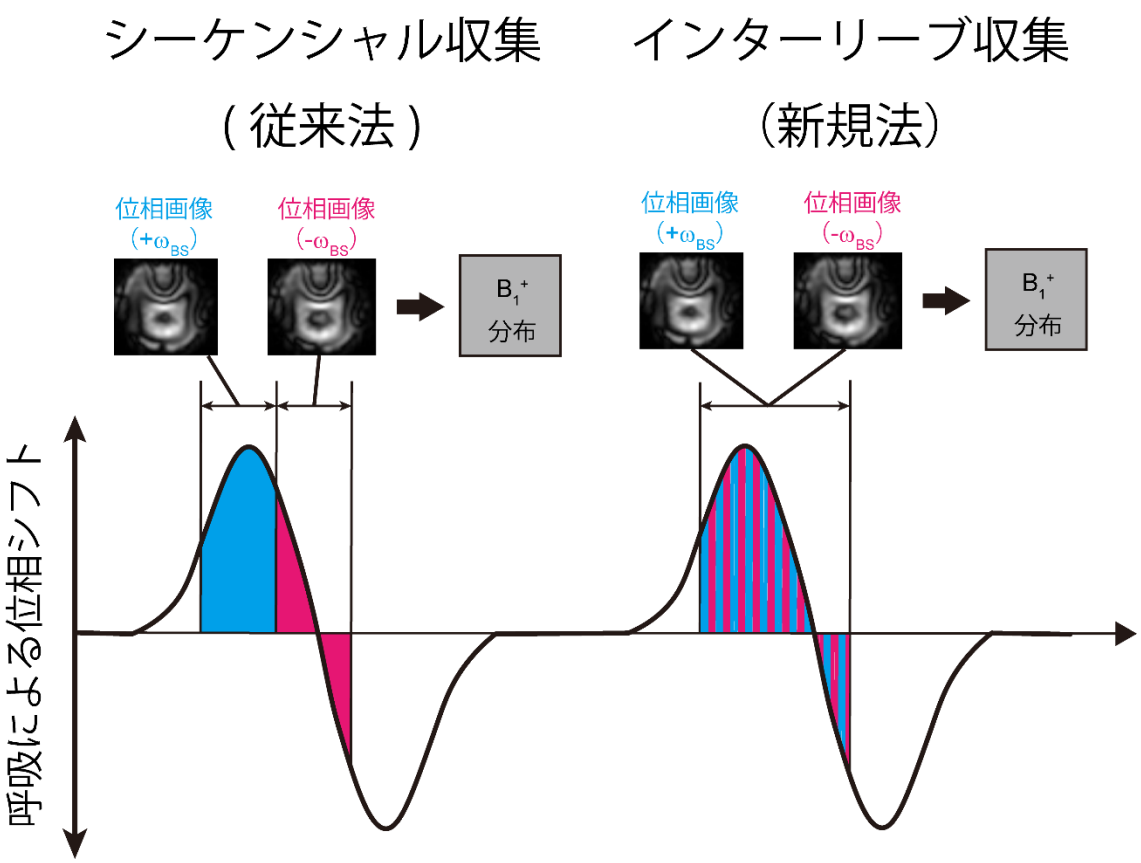


図 12　pTx のキャリブレーション撮像時のデータ収集方式

横軸が時間、縦軸が呼吸から各々の画像が呼吸から受ける位相変動量を呼吸 2 周期分について模式した図である。オフレゾナンスパルス（$+\omega_{BS}$）とオフレゾナンスパルス（$-\omega_{BS}$）を付加して取得する 2 つの位相画像の k 空間を充填する際に呼吸から受ける位相シフト量を、それぞれ青、赤の領域で模式している。左側のシーケンシャル収集法（従来法）ではそれぞれの位相画像が呼吸から受ける位相シフトは異なっている。一方、右側のインターリーブ収集法（新規法）では、2 つの位相画像の同一データ行が呼吸から受ける位相変動は、従来法と比較して同一となっている。このため、どのような呼吸タイミングで撮影しても、再現性のある B1+マップが取得されると考えられる。同様の理論が、B0 マップを取得する際にも適用されると考えられる。

インターリーブ収集を pTx のキャリブレーションスキャンに適応することにより、B0 および B1+マップの呼吸性変動を簡便に抑制することができた。本手法には、息止め法と比較していくつかの利点がある。具体的には、長時間の撮像シークエンスに対応できること、個々人の呼吸パターンや息止めの仕方に依存しないこと、また、息止めでは抑制することができない生理的ノイズ（血液や脳脊髄液の拍動など)による位相変動も減少させる可能性がある点が挙げられる。インターリーブ収集法や息止め法以外の解決方法として、呼吸同期も併用した撮像も考えられるが、一般的には長い撮像時間を要し、実用的ではないと考えられる。加えて、同一個体内でも呼吸パターンの変化が生じる可能性があり、一定の呼吸タイミングで撮像できたとしても、呼吸から受ける位相シフトが同一になるとは限らないと考えられる。

画像均一性に関して、本研究で使用した 2 チャンネル pTx システムは qTx と比較して、超高磁場 MRI で認められる撮像対象中心部の高い励起あるいは高信号領域を改善させた。実際に pTx 撮像下の面内 CV はいずれの条件においても qTx と比較して有意に低かった。しかしながら、AFI 画像や GRE 画像では部分的には不均一な部分も認められた。これはおそらく、7 テスラ MRI でのヒトの脳イメージングにおける B1+の不均一性を 2 チャンネル pTx システムの自由度では完全に制御できないのではないかと考えられる。したがって、より多くの RF 送信コイル（例えば 8ch かそれ以上の送信コイル数）が超高磁場 MRI における B1+の十分な均一度を達成するために必要と考えられる。あるいは、RF 最適化アルゴリズムのさらなる改善が必要かもしれない。

今回の検討では、AFI 画像の面内均一度は Int-FB 条件下より Seq-BH 条件下のほうが、その差はわずかではあるが、有意に高かった。これは、我々の提案した方法では、呼吸による位相シフトの影響を完全には取り除くことができないことが原因と考えられる。これの 1 つの解決方法として、本研究では 8 つの位相画像全体をインターリーブ収集法で取得したが、実際に B0 および B1+マップの計算に使用される 2 つの位相画像のペアごとにインターリーブ収集することで、呼吸由来の位相シフトの影響をさらに少なくした B0 および B1+マップを取得することができる可能性がある。

本研究ではいくつかの制限がある。第 1 に、本研究はヒトの頭部の 1 スライスでのみしか検討していないことが挙げられる。しかし、長時間となるため息止めが実行できないマルチスライス撮像においても、本手法は有用であると考えられる。また、本研究で検討した半卵円中心より尾側の撮像断面においては、胸部（肺）に近いために呼吸による中心周波数や位相の変動がより顕著と考えられ、本手法がより有用である可能性がある[22]。第 2 に、我々は呼吸ベルトで被験者の息止めが十分かどうかのみ監視したため、呼吸の状態（吸気、呼気）と B0 および B1+の変動量の定性・定量的関係については不明である。第 3 に、本研究では GRE シークエンスしか検討していな

い。本手法を用いた 7 テスラ pTx が臨床応用されるためには、スピンエコー法、高速スピンエコー法、3D シークエンスなどのその他の撮像シークエンスにおいても、本手法の妥当性を検討すべきである。また、本研究では水平断像のみの検討であったが、呼吸による位相シフトはスライス（z 軸）方向でより顕著であり[21,26,27]、矢状断像や冠状断像ではより画像再現性の低下や B1+の不均一性が大きく、本手法がより有用である可能性がある。最後に、少人数の健康成人ボランティアでの検討であり、また、患者は含まれていない。

総括および結論

1）結論

我々は、pTx のキャリブレーション撮像時のデータ収集法をインターリーブ収集に変更することにより、B0 および B1+マップの再現性低下を改善させ、さらには pTx の本スキャン（AFI および GRE 画像）の再現性を向上できることを明らかにした。本研究は画像の再現性という画像評価の根本的な問題を扱っているがゆえに、これらの結果は、7 テスラ MRI でのヒトの脳イメージングにおける多チャンネル送信の研究のさらなる発展に寄与するものと考えられる。

2）本研究から得られた新しい知見

・7 テスラ MRI によるヒトの頭部撮影において、pTx のキャリブレーション撮影中の呼吸による中心周波数や位相の変動が B0 および B1+マップ作成の再現性低下に影響を与えたが、この影響はキャリブレーションデータの k 空間を位相エンコードステップごとにインターリーブ収集することで改善させることができた。

・インターリーブ収集法で取得したキャリブレーションデータを用いることで、pTx の本スキャンの画像の再現性も改善することができた。

・インターリーブ収集法を用いた pTx の本スキャンにおいて、qTx と比較して面内の信号均一性を改善することができた。

3）新知見の意義

pTx のキャリブレーションスキャンのデータ集収方式をインターリーブ収集に変更することで、キャリブレーションスキャンおよび pTx の本スキャンの呼吸による変化を簡便に減少させることができる。これは息止め法と比較して、マルチスライス撮像や 8 チャンネルなどの多チャンネル送信にも対応できる汎用性の高い方法であり、特に小児や息止めの困難な高齢者において、pTx による 7 テスラ MRI の研究を促進するものと考える。また、理論的には、頭部撮像のみならず、体幹部臓器の pTx 撮像においても同様の効果が期待される。そして、7 テスラ MRI 装置が抱える B1+不均一性という深刻な問題が本手法を用いた pTx 撮像により解決されたことで、7 テスラ MRI の特性を生かして、各臓器の様々な疾患における新たな病態解明や診断法の確立につながると考えられる。

４）本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

7テスラMRIのpTx撮像における、画像再現性の低下という深刻な問題に対して、本研究結果により１つの有力な解決策が示された。本手法により、信号雑音比の向上、コントラスト雑音比の向上、高い空間分解能、MRスペクトロスコピーにおける高い周波数弁別能などの、7テスラMRIがもつ潜在的な特性が十分に発揮することができ、これまでB1+の不均一性のため困難であった種々の定性・定量画像、また、局所励起などの技術が様々な病態や疾患で応用されると考えられる。これにより、1.5テスラや3テスラなどの従来のMRI装置では観察することができなかった解剖構造の微細な形態変化や組織学的変化、生理的現象を画像化できることが期待される。例えば、頭部領域であれば、MRアンギオグラフィーによる微小血管の描出による脳虚血性疾患の病態解明や早期診断・リスクの層別化、微細な形態・信号変化をとらえることによる変性疾患の早期診断や腫瘍との鑑別、MRスペクトロスコピーで微量な代謝物を定量することによる代謝性･変性疾患の診断法の確立などの研究が展開されうる。特に、7テスラMRIの高感度を生かすことにより、病理組織学的変化やタンパク質・遺伝子異常などと相関した変化を捉えられる可能性があり、組織を直接採取することなくそのような変化をMRIで非侵襲的に検出・診断できることは、頭部領域や小児において意義が大きいことと考える。また、呼吸の影響の強い腹部臓器や、より生理的変動（ノイズ）の顕著な心臓イメージングなど、体幹部領域への7テスラpTxの応用も期待され、頭部領域だけにとどまらず、MRIによる新たな病態解明や診断法の確立につながる。

５）今後の課題

今回提案・検証したインターリーブ収集法について、一般臨床で頻用されるその他のシークエンス（スピンエコー法や高速スピンエコー法、3Dシークエンスなど）でも同様の効果があるか検証する必要がある。また、より自由度の高いB1+分布の補正が可能と考えられる多チャンネルpTx（8チャンネルなど）の導入やRF最適化アルゴリズムの改良など行い、7テスラMRIにおけるB1+の不均一性のより正確な制御を図る必要がある。これらを検証した後に、上記に示すような7テスラMRイメージングの様々な病態解明や疾患の診断に対する有用性についての研究へ発展させていく。

謝辞

本研究を行うに当たり、多くの方々にご協力を頂きました。

特に放射線医学分野の白土博樹教授には 科学的な姿勢や研究の発展のさせ方を、また、北海道大学病院放射線診断科の工藤與亮先生には MRI の基礎から本研究の計画や解析、論文執筆など、本研究の全体的なご指導を頂きました。心より深く感謝を申し上げます。また、岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門の松田豪様や GE ヘルスケアジャパンの岩館雄二様には pTx の開発および調整について、佐々木真理先生には研究環境について多大なるサポートをして頂きました。最後に、本研究に関して様々な助言やご指導を頂きました北海道大学放射線診断科、岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門の皆様に深く感謝いたします。

この研究は、最先端・次世代研究開発支援プログラム（NEXT Program）、科研費（26293269）からの支援を受けて行われました。

引用文献

1 Truong, T. K., Chakeres, D. W., Beversdorf, D. Q., Scharre, D. W. & Schmalbrock, P. Effects of static and radiofrequency magnetic field inhomogeneity in ultra-high field magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imaging.* **24**, 103-112(2006).

2 Moser, E., Stahlberg, F., Ladd, M. E. & Trattnig, S. 7-T MR--from research to clinical applications? *NMR. Biomed.* **25**, 695-716(2012).

3 Morelli, J. N., Runge, V. M., Ai, F., Attenberger, U., Vu, L., Schmeets, S. H., Nitz, W. R. & Kirsch, J. E. An image-based approach to understanding the physics of MR artifacts. *Radiographics* **31**, 849-866(2011).

4 Ugurbil, K. Magnetic resonance imaging at ultrahigh fields. *IEEE. Trans. Biomed. Eng.* **61**, 1364-1379(2014).

5 Uwano, I., Kudo, K., Yamashita, F., Goodwin, J., Higuchi, S., Ito, K., Harada, T., Ogawa, A. & Sasaki, M. Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. *Med. Phys.* **41**, 022302(2014).

6 Vovk, U., Pernus, F. & Likar, B. A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in MRI. *IEEE. Trans. Med. Imaging.* **26**, 405-421(2007).

7 Padormo, F., Beqiri, A., Hajnal, J. V. & Malik, S. J. Parallel transmission for ultrahigh-field imaging. *NMR. Biomed.* **29**, 1145-1161(2016).

8 Hetherington, H. P., Avdievich, N. I., Kuznetsov, A. M. & Pan, J. W. RF shimming for spectroscopic localization in the human brain at 7 T. *Magn. Reson. Med.* **63**, 9-19(2010).

9 Grissom, W. A., Khalighi, M. M., Sacolick, L. I., Rutt, B. K. & Vogel, M. W. Small-tip-angle spokes pulse design using interleaved greedy and local optimization methods. *Magn. Reson. Med.* **68**, 1553-1562(2012).

10 Setsompop, K., Wald, L. L., Alagappan, V., Gagoski, B., Hebrank, F., Fontius, U., Schmitt, F. & Adalsteinsson, E. Parallel RF transmission with eight channels at 3 Tesla. *Magn. Reson. Med.* **56**, 1163-1171(2006).

11 Cunningham, C. H., Pauly, J. M. & Nayak, K. S. Saturated double-angle method for rapid B1+ mapping. *Magn. Reson. Med.* **55**, 1326-1333(2006).

12 Hornak, J. P., Szumowski, J. & Bryant, R. G. Magnetic field mapping. *Magn. Reson. Med.* **6**, 158-163(1988).

13 Morrell, G. R. A phase-sensitive method of flip angle mapping. *Magn. Reson. Med.* **60**, 889-894(2008).

14 Sacolick, L. I., Wiesinger, F., Hancu, I. & Vogel, M. W. B1 mapping by Bloch-Siegert shift. *Magn. Reson. Med.* **63**, 1315-1322(2010).

15 Glover, G. H. & Schneider, E. Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B0 inhomogeneity correction. *Magn. Reson. Med.* **18**, 371-383(1991).

16 Harada, T., Kudo, K., Uwano, I., Yamashita, F., Kameda, H., Matsuda, T., Sasaki, M. & Shirato, H. Breath-holding during the Calibration Scan Improves the Reproducibility of Parallel Transmission at 7T for Human Brain. *Magn. Reson. Med. Sci.* **16**, 23-31(2017).

17 Lee, J., Santos, J. M., Conolly, S. M., Miller, K. L., Hargreaves, B. A. & Pauly, J. M. Respiration-induced B0 field fluctuation compensation in balanced SSFP: real-time approach for transition-band SSFP fMRI. *Magn. Reson. Med.* **55**, 1197-1201(2006).

18 Marshall, O., Uh, J., Lurie, D., Lu, H., Milham, M. P. & Ge, Y. The influence of mild carbon dioxide on brain functional homotopy using resting-state fMRI. *Hum. Brain. Mapp.* **36**, 3912-3921(2015).

19 Rudrapatna, U. S., van der Toorn, A., van Meer, M. P. & Dijkhuizen, R. M. Impact of hemodynamic effects on diffusion-weighted fMRI signals. *Neuroimage* **61**, 106-114(2012).

20 van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Starewicz, P., Hinks, R. S. & Duyn, J. H. Real-time shimming to compensate for respiration-induced B0 fluctuations. *Magn. Reson. Med.* **57**, 362-368(2007).

21 Van de Moortele, P. F., Pfeuffer, J., Glover, G. H., Ugurbil, K. & Hu, X. Respiration-induced B0 fluctuations and their spatial distribution in the human brain at 7 Tesla. *Magn. Reson. Med.* **47**, 888-895(2002).

22 Triantafyllou, C., Hoge, R. D., Krueger, G., Wiggins, C. J., Potthast, A., Wiggins, G. C. & Wald, L. L. Comparison of physiological noise at 1.5 T, 3 T and 7 T and optimization of fMRI acquisition parameters. *Neuroimage* **26**, 243-250(2005).

23 van der Zwaag, W., Jorge, J., Butticaz, D. & Gruetter, R. Physiological noise in human cerebellar fMRI. *MAGMA.* **28**, 485-492(2015).

24 Zeller, M., Kraus, P., Muller, A., Bley, T. A. & Kostler, H. Respiration impacts phase difference-based field maps in echo planar imaging. *Magn. Reson. Med.* **72**, 446-451(2014).

25 Yarnykh, V. L. Actual flip-angle imaging in the pulsed steady state: a method for rapid three-dimensional mapping of the transmitted radiofrequency field. *Magn. Reson. Med.* **57**, 192-200(2007).

26 Raj, D., Paley, D. P., Anderson, A. W., Kennan, R. P. & Gore, J. C. A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging. *Phys. Med. Biol.* **45**, 3809-3820(2000).

27 Raj, D., Anderson, A. W. & Gore, J. C. Respiratory effects in human functional magnetic resonance imaging due to bulk susceptibility changes. *Phys. Med. Biol.* **46**, 3331-3340(2001).