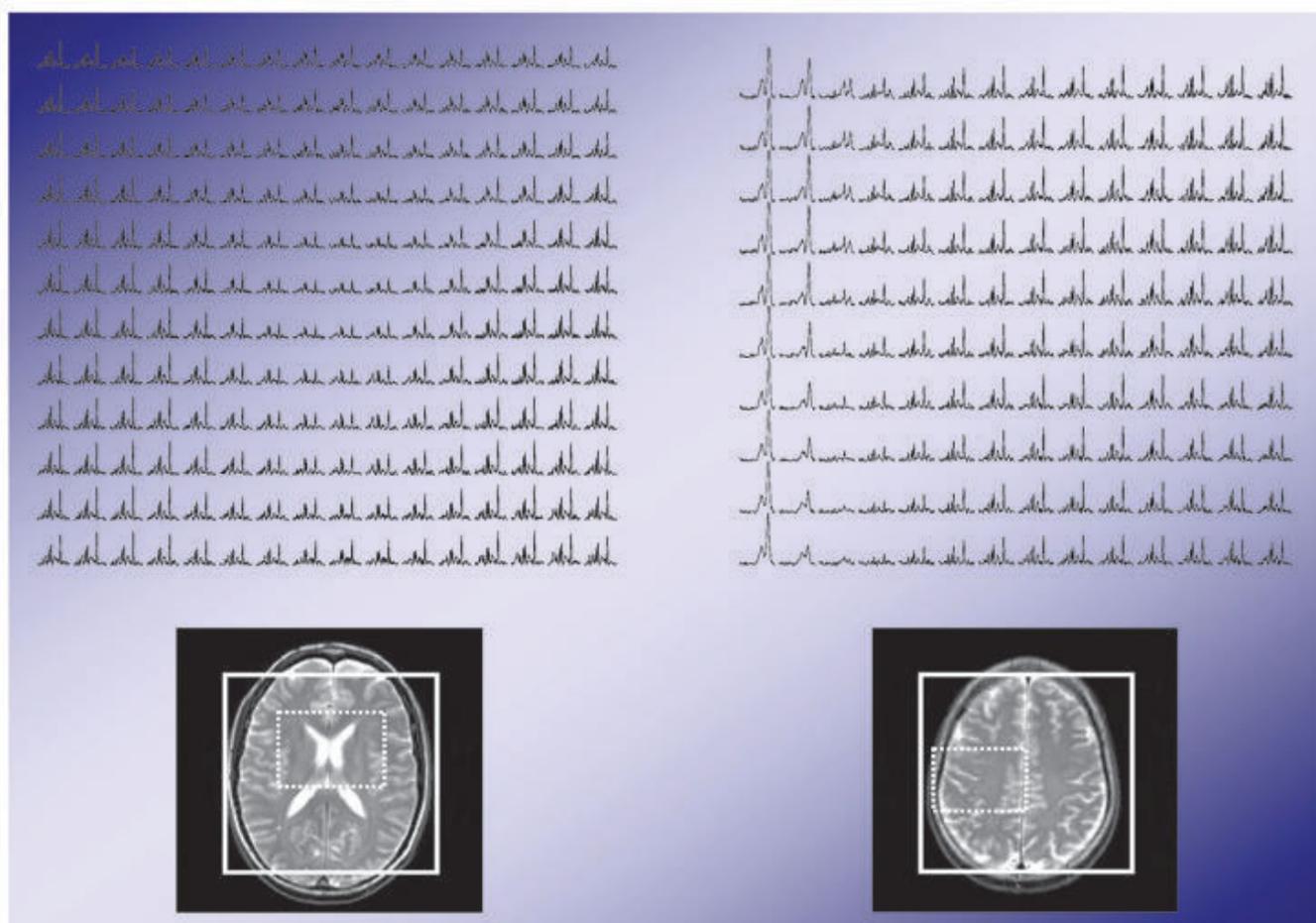


Methodische Entwicklungen und Anwendungen der schnellen SSFP-basierten spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung



Methodische Entwicklungen und Anwendungen der schnellen SSFP-basierten spektroskopischen ¹H-NMR-Bildgebung

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

dem Fachbereich 2 (Chemie)
der Universität Bremen
vorgelegt von

Christian Schuster

Juli 2007

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2007

Zugl.: Bremen, Univ., Diss., 2007

978-3-86727-390-9

Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. Leibfritz
Prof. Dr. Dr. Bernarding

Tag des öffentlichen Kolloquiums: 18. Oktober 2007

Beisitzer des Kolloquiums: PD Dr. Dreher
Dr. Willker

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2007

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2007

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-390-9

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----------|
| Einleitung | 1 |
| 1 Physikalische Grundlagen der NMR | 5 |
| 1.1 Kernspin und magnetisches Moment | 5 |
| 1.2 Atomkern im Magnetfeld, Resonanzbedingung | 6 |
| 1.3 Makroskopische Magnetisierung | 8 |
| 1.4 Dynamik der Magnetisierung | 9 |
| 1.4.1 Resonante Anregung durch ein magnetisches Wechselfeld | 9 |
| 1.4.2 Relaxation und Blochsche Gleichungen | 11 |
| 1.5 Signaldetektion | 12 |
| 1.6 Grundlagen der NMR-Spektroskopie | 14 |
| 1.6.1 Chemische Verschiebung | 14 |
| 1.6.2 Direkte oder Dipol-Dipol-Kopplung | 15 |
| 1.6.3 Indirekte oder Spin-Spin-Kopplung | 15 |
| 1.7 Signale der in vivo- ¹ H-NMR-Spektroskopie | 17 |
| 2 Lokalisierte NMR-Spektroskopie | 23 |
| 2.1 Prinzipien der lokalisierten NMR-Spektroskopie | 23 |
| 2.1.1 Schichtselektion, Ortskodierung, k-Raum | 23 |
| 2.1.2 STEAM und PRESS | 26 |
| 2.1.3 Wasser-/Lipidunterdrückung | 27 |
| 2.2 Spektroskopische Bildgebung - Klassische Methode | 30 |
| 2.3 Schnelle spektroskopische Bildgebung | 32 |
| 2.3.1 Modifikationen der klassischen spektroskopischen Bildgebung | 32 |
| 2.3.2 Sequenzen zur schnellen spektroskopischen Bildgebung | 34 |
| 3 Steady State Free Precession | 39 |
| 3.1 Grundlagen | 39 |
| 3.2 Elementare Sequenztypen | 46 |
| 3.3 Missing-Pulse-SSFP | 48 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4 | SSFP-basierte schnelle spektroskopische Bildgebung | 55 |
| 4.1 | Implementierung der grundlegenden Sequenzen | 56 |
| 4.2 | Simulationen | 57 |
| 4.3 | Allgemeine Eigenschaften SSFP-basierter Sequenzen zur schnellen $^1\text{H-SI}$. . . | 60 |
| 5 | Methodenentwicklung zu schneller SSFP-basierter $^1\text{H-SI}$ | 63 |
| 5.1 | Spectroscopic Missing-Pulse-SSFP bei 3 Tesla | 63 |
| 5.1.1 | Allgemeine Eigenschaften und Simulationen | 64 |
| 5.1.2 | Globale Anregung | 69 |
| 5.1.3 | Spektral-räumliche Anregung | 72 |
| 5.1.4 | 2D Vorlokalisierung | 77 |
| 5.1.5 | 3D Vorlokalisierung mittels Sättigungsschichten | 79 |
| 5.2 | spMP-SSFP in der Prostata- $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ | 86 |
| 5.3 | spMP-SSFP bei 7 Tesla | 93 |
| 5.4 | spFAST bei 3 Tesla | 98 |
| 6 | Zusammenfassung und Ausblick | 105 |
| | Literaturverzeichnis | 108 |
| | Danksagung | 119 |

„This has been a long story and a complicated one. We are dealing not merely with a new tool but with a new subject, a subject I have called simply nuclear magnetism. If you will think of the history of ordinary magnetism – the electronic kind – you will remember that it has been rich in difficult and provocative problems, and full of surprises. Nuclear magnetism, so far as we have gone, is like that too.“

Edward M. Purcell
Nobel-Vortrag, 11. Dezember 1952

Die Entdeckung des Effektes der Kernmagnetresonanz („nuclear magnetic resonance“, NMR) in kondensierter Materie im Jahr 1945 markiert den Beginn einer Reihe von weiteren Entwicklungen, die heutzutage in verschiedenen Bereichen wie der Physik, der Chemie und vor allem der Medizin einen außerordentlich wichtigen Stellenwert einnehmen. Unabhängig voneinander gelang es den zwei Arbeitsgruppen um E. M. Purcell [1] und F. Bloch [2] das Resonanzsignal, welches in einem starken externen Magnetfeld nach Anregung der Protonenspins von Paraffin bzw. Wasser durch ein elektromagnetisches Hochfrequenzfeld induziert wurde, nachzuweisen. Bereits 1952 erhielten sie für diese bahnbrechenden Entdeckungen den Nobelpreis für Physik.

Neben der Physik erlangte die NMR durch die Arbeiten von W. G. Proctor und F. C. Yu [3] sowie W. C. Dickinson [4] zunächst größere Bedeutung in der Chemie. Jene beschrieben die Abhängigkeit der Resonanzfrequenz eines Kernspins von dessen chemischer Umgebung (chemische Verschiebung). Zusammen mit weiteren Entdeckungen wie beispielsweise der J-Kopplung durch N. F. Ramsey und E. M. Purcell [5] im Jahr 1952 entwickelte sich die NMR dadurch in den 1950er- und 1960er-Jahren als spektroskopische Methode zu einem der elementaren Verfahren in der chemischen Analytik. Bis heute ist die NMR-Spektroskopie die einzige Methode, die eine Strukturaufklärung an nicht-kristallisierbaren Proteinen ermöglicht. Für seine Arbeiten zur Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von biologisch relevanten Makromolekülen mittels NMR-Spektroskopie erhielt K. Wüthrich 2002 den Nobelpreis für Chemie.

Die Einführung der gepulsten Fourier-Transform-NMR im Jahr 1966 durch R. R. Ernst und W. A. Anderson [6] ersetzte die bis dahin übliche cw-Methode („continuous wave“), was einen enormen zeitlichen Gewinn sowie eine Steigerung der Empfindlichkeit bedeutete. Dadurch ergaben sich wesentlich breitere Einsatzgebiete der NMR-Spektroskopie. Darüberhinaus basieren sämtliche heutige Standardverfahren in der Medizin auf dieser grundlegenden Entwicklung der NMR. Für seine zahlreichen Beiträge zur Entwicklung der NMR-Spektroskopie und -Tomographie wurde R. R. Ernst 1991 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt.

Mit der Entwicklung von supraleitenden Magneten, durch die höhere und zeitlich stabilere Magnetfeldstärken erzeugt werden können, konnte R. Damadian [7] 1971 zeigen, dass Tumore anhand ihrer veränderten Relaxationszeiten von gesundem Gewebe differenziert werden können. Bereits zu diesem Zeitpunkt wurde klar, dass die NMR einen medizinisch diagno-

stischen Nutzen haben könnte, weshalb die Idee einer bildgebenden NMR von Damadian geboren wurde. Allerdings wurde die heutzutage übliche NMR-Tomographie erst im Jahr 1973 durch die von P. C. Lauterbur [8] und Sir P. Mansfield [9] entwickelte Methode der magnetischen Feldgradienten vollständig realisiert. Durch Zuschalten solcher Gradienten lassen sich die Resonanzsignale aufgrund ihrer unterschiedlichen Frequenzen bestimmten Volumenelementen zuordnen, woraus dann ein Bild errechnet werden kann. Im Jahr 2003 wurde Lauterbur und Mansfield für ihre grundlegenden Arbeiten zur NMR-Tomographie der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin verliehen. Seit der Einführung der NMR-Tomographie hat sich diese nicht-invasive Methode aufgrund ihres hohen Weichteilkontrastes, der beliebigen Schnittrichtung der Bilder und der Fülle an verfügbaren Untersuchungstechniken als Methode der Wahl für viele Untersuchungen am lebenden Organismus (*in vivo*) in der radiologischen Diagnostik etabliert.

Neben der NMR-Tomographie wurde die *in vivo*-NMR-Spektroskopie an verschiedenen Kernen wie ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F und ^1H für Untersuchungen des Stoffwechsels weiterentwickelt. Mit der Einführung der spektroskopischen NMR-Bildgebung im Jahr 1982 durch T. R. Brown et al. [10] und A. A. Maudsley et al. [11] konnte eine Verbindung dieser beiden Methoden zur räumlich aufgelösten NMR-Spektroskopie hergestellt werden. Bereits kurz danach, im Jahr 1984, schlug Sir P. Mansfield [12] basierend auf seinen Arbeiten zur echo-planaren NMR-Tomographie ein erstes schnelles Verfahren der spektroskopischen NMR-Bildgebung vor, welches allerdings erst mit der Entwicklung besserer Hardware für Studien des ortsaufgelösten Metabolismus *in vivo* angewendet werden konnte. Eine Vielzahl weiterer Methoden zur schnellen spektroskopischen NMR-Bildgebung wurde in den 1990er-Jahren vorgeschlagen, von denen einige mittlerweile zu diagnostischen Zwecken in der Medizin eingesetzt werden.

Thematisch fällt die vorliegende Arbeit in diesen Bereich der schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen dabei die Entwicklung und Optimierung neuer Methoden sowie die Weiterentwicklung bereits existierender Methoden, die auf dem Prinzip der Steady State Free Precession (SSFP) basieren. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der *in vivo*-Anwendung dieser Methoden am Menschen. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren im Vergleich zu den etablierten Techniken werden im Verlauf der Arbeit deutlich.

Nach der Einführung der physikalischen Grundlagen der NMR in Kapitel 1 sowie einiger Metabolite, die mit der ^1H -NMR-Spektroskopie im menschlichen Gehirn nachgewiesen werden können, werden in Kapitel 2 die für das weitere Verständnis grundlegenden Prinzipien der lokalisierten NMR-Spektroskopie vorgestellt. Das Kapitel 3 befasst sich ausführlich mit den generellen Mechanismen der Steady State Free Precession und beschreibt nachfolgend die darauf basierenden, aus der NMR-Tomographie bekannten schnellen Bildgebungstechniken. In Kapitel 4 werden die bereits existierenden Methoden zur schnellen SSFP-basierten spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung neben einigen Simulationen und ihren allgemeinen Eigenschaften zusammengefasst, welche den Ausgangspunkt für die eigenen Entwicklungen bildeten.

Die selbstentwickelten bzw. weiterentwickelten SSFP-basierten Methoden zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung sowie deren Optimierungen und Untersuchungen werden in Kapitel 5 detailliert behandelt. Alle diese Methoden wurden anhand von Ex-

perimenten an Phantomlösungen sowie *in vivo*-Messungen an Probanden und in einem Fall an Patienten erprobt. Zunächst wird eine neue SSFP-basierte Methode und deren kontinuierliche Entwicklung zu einer 3D räumlich selektiven Variante vorgestellt, die am menschlichen Gehirn bei 3 Tesla zum Einsatz kam. Nachfolgend wird aufgrund erster *in vivo*-Untersuchungen an Patienten der Nutzen dieser neuen Technik in der Prostata- ^1H -NMR-Spektroskopie bei 3 Tesla evaluiert. Da die schnellen SSFP-basierten Sequenzen zur spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung vor allem bei hohen statischen Magnetfeldern geeignet sind, wird im Anschluss eine erste Implementierung der neuen Methode auf einem 7 Tesla-Tomographen beschrieben, welche am Gehirn von Probanden getestet wurde. Das Kapitel schließt mit der Weiterentwicklung einer bereits bekannten Methode, die die höchste Empfindlichkeit unter den Techniken zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung liefert und die in dieser Arbeit zum ersten Mal *in vivo* bei 3 Tesla am menschlichen Gehirn angewendet werden konnte.

Eine Zusammenfassung der vorgestellten Methoden sowie ein Ausblick auf mögliche Erweiterungen bilden den Abschluss der vorliegenden Arbeit.

KAPITEL 1

Physikalische Grundlagen der NMR

In diesem Kapitel werden die physikalischen Grundlagen der kernmagnetischen Resonanz dargestellt, indem zunächst quantenmechanische Grundgleichungen eingeführt werden, die in eine semi-klassische Beschreibung der Dynamik der Magnetisierung übergehen. Darauf folgend werden die Grundlagen der NMR-Spektroskopie erläutert, bevor das Kapitel mit einer Übersicht über einige wichtige Metabolite, die mit der *in vivo* ^1H -NMR-Spektroskopie detektiert werden können, endet.

1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls \vec{I} , der sich aus den Eigendrehimpulsen der den Kern bildenden Protonen und Neutronen zusammensetzt. Da sowohl Protonen als auch Neutronen jeweils eine Spinquantenzahl (oder auch kurz als *Spin* bezeichnet) von $I = 1/2$ besitzen, haben Atomkerne einen halb- oder ganzzahligen Spin. Ist die Ladungszahl Z und die Massenzahl A eines Atoms gerade, hat dessen Kern einen Spin von 0 und kann mittels NMR-Spektroskopie nicht detektiert werden. Um die Eigenschaften des Kerneigendrehimpulses korrekt zu beschreiben, muss die Quantenmechanik zu Hilfe gezogen werden. Wie jeder Drehimpuls im atomaren und subatomaren Bereich kann auch der Kerneigendrehimpuls \vec{I} keine beliebigen, sondern nur diskrete Werte annehmen. Folgende quantenmechanischen Regeln [13] müssen dazu beachtet werden:

- Betragsquantisierung:

Wie man nach Anwendung des entsprechenden Operators auf einen Drehimpulseigenzustand sieht: $\hat{I}^2|I, m\rangle = \hbar^2 I(I + 1)|I, m\rangle$, ist der Betrag des Eigendrehimpulses $|\vec{I}| = \hbar\sqrt{I(I + 1)}$. Dabei bezeichnet h das Planck'sche Wirkungsquantum ($h = 6,626 \cdot 10^{-34}$ Js, $\hbar = h/2\pi$), I die Spinquantenzahl und m die magnetische Spinquantenzahl, die bei der Richtungsquantisierung eine Rolle spielt.

- Richtungsquantisierung:

Nur die Komponente des Eigendrehimpulses längs einer Vorzugsrichtung (o.B.d.A.) z (in Richtung eines externen Magnetfeldes) ist zu beobachten. Für diese gilt: $\hat{I}_z|I, m\rangle =$

1 Physikalische Grundlagen der NMR

$\hbar m|I, m\rangle$. Die magnetische Spinquantenzahl m nimmt dabei nur die Werte $-I, -I + 1, \dots, I - 1, I$ an. Daraus resultieren $2I + 1$ Einstellmöglichkeiten des Drehimpulses \vec{I} in einer Vorzugsrichtung.

Mit dem Drehimpuls \vec{I} ist ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ verknüpft, das dem Drehimpuls proportional ist:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}. \quad (1.1)$$

Die kernspezifische Proportionalitätskonstante γ wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet. Während für chemische und physikalische Untersuchungen mit der NMR-Spektroskopie prinzipiell alle Kerne mit $I \neq 0$ geeignet sind, wird für die NMR-Tomographie fast ausschließlich der Wasserstoffkern ^1H verwendet. Zwei Gründe sind hierfür ausschlaggebend:

- Das Proton (d. h. der Kern des Wasserstoffatoms) kommt mit Abstand am häufigsten in biologischen Geweben vor.
- Es hat von allen stabilen Isotopen das größte gyromagnetische Verhältnis γ . Der Vorteil eines hohen γ wird in Gleichung 1.9 deutlich.

Tabelle 1.1 zeigt die NMR-relevanten Eigenschaften einiger Atomkerne, die häufig für biomedizinische Untersuchungen genutzt werden.

| Isotop | Kernspin I | $\gamma/10^7$ [rad T ⁻¹ s ⁻¹] | ν bei 1,5 T [MHz] | NH [%] | RE [%] |
|------------------|------------|---|--------------------------|-----------|-----------|
| ^1H | 1/2 | 26,752 | 63,866 | 99,985 | 100,00 |
| ^{13}C | 1/2 | 6,728 | 16,062 | 1,11 | 0,018 |
| ^{19}F | 1/2 | 25,181 | 60,115 | 100,00 | 83,41 |
| ^{23}Na | 3/2 | 7,080 | 16,902 | 100,00 | 9,27 |
| ^{31}P | 1/2 | 10,841 | 25,881 | 100,00 | 6,66 |

Tabelle 1.1: NMR-relevante Eigenschaften einiger Atomkerne, zitiert nach [14] (γ : gyromagnetisches Verhältnis, ν : Resonanzfrequenz, NH: natürliche Häufigkeit des Isotops, RE: relative MR-Empfindlichkeit bezogen auf ^1H , $\text{RE} = \gamma^3 I(I+1) \cdot \text{NH}$)

1.2 Atomkern im Magnetfeld, Resonanzbedingung

Befindet sich ein Atomkern im feldfreien Raum, so sind alle Orientierungen des magnetischen Moments $\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$ energetisch gleichwertig. Wird dagegen von außen ein statisches, homogenes Magnetfeld $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$ o.B.d.A. in z-Richtung angelegt, so wechselwirkt das magnetische Moment des Kerns mit diesem Feld, und die zusätzliche potentielle Energie wird durch folgenden Hamiltonoperator beschrieben:

$$\hat{H}_z = -\hat{\vec{\mu}}\vec{B}_0 = -\gamma\hat{I}\vec{B}_0 = -\gamma\hat{I}_z B_0. \quad (1.2)$$

1.2 Atomkern im Magnetfeld, Resonanzbedingung

Die Eigenzustände von \hat{H}_z sind demnach gleich den Drehimpulseigenzuständen $|I, m\rangle$. Damit erhält man aus der Schrödinger-Gleichung

$$\hat{H}_z|I, m\rangle = E_m|I, m\rangle \quad (1.3)$$

$(2I+1)$ Energiezustände, die sogenannten Kern-Zeeman-Niveaus (Abb. 1.1).

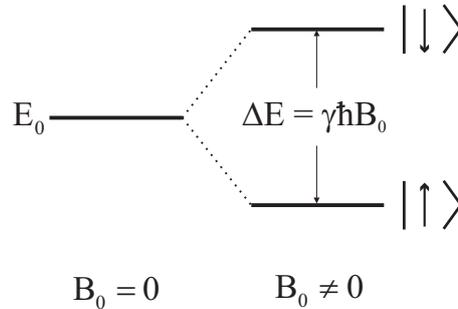


Abbildung 1.1: Kern-Zeeman-Niveaus. Aufspaltung der Energieniveaus eines Kerns mit Spin $I = 1/2$ in einem externen Magnetfeld \vec{B}_0 . Die Zustände sind symbolisch mit $|\downarrow\rangle$ für $m = -1/2$ und $|\uparrow\rangle$ für $m = +1/2$ gekennzeichnet, wobei der Zustand mit $m = +1/2$ der energieärmere Zustand ist.

Das Magnetfeld hebt somit die Entartung der Zustände auf, was als *Zeeman-Effekt* bezeichnet wird. Setzt man Gleichung (1.2) in (1.3) ein, so folgt:

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0. \quad (1.4)$$

Dies bedeutet, dass benachbarte Niveaus ($\Delta m = \pm 1$) einen Energieunterschied von

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \quad (1.5)$$

aufweisen. Betrachtet man ein isoliertes magnetisches Moment in einem statischen Magnetfeld, so sind aufgrund der Energieerhaltung Übergänge zwischen zwei benachbarten Niveaus verboten; sie können aber durch ein senkrecht zu \vec{B}_0 eingestrahktes, zeitabhängiges Wechselfeld \vec{B}_1 der richtigen Energie, d. h. durch eine elektromagnetische Welle der richtigen Frequenz, induziert werden (siehe Kap. 1.4.1). Diesen Effekt bezeichnet man als *magnetische Resonanz*. Da die Energie des Hochfrequenz-Quants $E = \hbar\omega$ mit der Energiedifferenz $\Delta E = \hbar\omega_0 = \gamma \hbar B_0$ zweier benachbarter Niveaus übereinstimmen muss, ergibt sich die Resonanzbedingung

$$\omega = \omega_0 = \gamma B_0. \quad (1.6)$$

Dies ist eine der Grundgleichungen der Kernmagnetresonanz (auch *Larmor-Gleichung* genannt).

Hier erfolgt nun der Übergang von der quantenmechanischen Beschreibung zu einem semi-klassischen Modell der Dynamik der Magnetisierung (siehe Kap. 1.4), das für viele Anwendungen der NMR ausreichend ist. Dieses liefert eine eher bildhafte Darstellung der Reaktionen des Spinsystems auf beispielsweise Hochfrequenzpulse und ist damit für ein intuitives Verständnis der NMR-Effekte vorteilhafter.

1 Physikalische Grundlagen der NMR

In diesem semi-klassischen Modell lassen sich die Atomkerne mit ihrem Spin als „rotierende magnetische Kreisel“ auffassen. Wie makroskopische, rotierende Kreisel, die (einmal aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt) sich um das Gravitationsfeld drehen, präzedieren auch die Kerne um die Richtung des externen Magnetfeldes \vec{B}_0 . Die Präzessionsfrequenz, genannt Larmorfrequenz, stimmt mit der in (1.6) angegebenen Resonanzfrequenz ω_0 überein. Die Richtungsquantisierung des magnetischen Moments $\vec{\mu}$ wird als Diskretisierung des Winkels zwischen der Magnetfeldachse und dem Präzessionskegel in das semi-klassische Modell übertragen. Die Werte des Winkels entsprechen hier den $(2I + 1)$ Energieniveaus im quantenmechanischen Bild. Für Kerne mit $I = 1/2$ ergibt sich somit ein Doppelpräzessionskegel (Abb. 1.2).

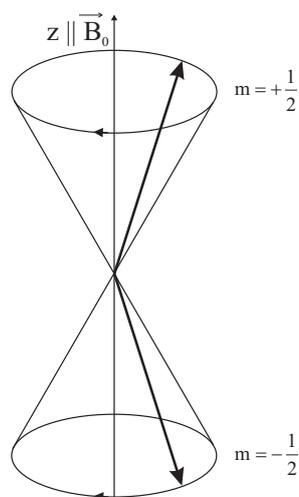


Abbildung 1.2: Doppelpräzessionskegel für einen Kern mit Spin $I = 1/2$. Die beiden erlaubten Spinzustände werden durch die magnetische Quantenzahl $m = \pm 1/2$ beschrieben.

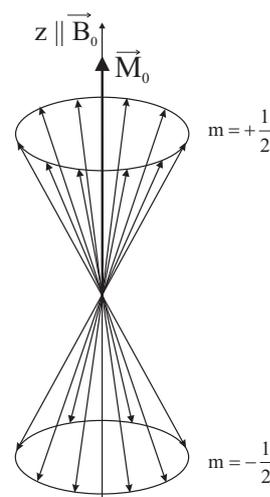


Abbildung 1.3: Makroskopische Magnetisierung. Aufgrund der stärkeren Besetzung des energieärmeren Niveaus mit $m = +1/2$ entsteht eine messbare Kernmagnetisierung \vec{M}_0 .

1.3 Makroskopische Magnetisierung

Die Verteilung der magnetischen Momente in einer makroskopischen Probe auf die verschiedenen Spin-Zustände wird durch die Boltzmann-Statistik beschrieben. Für Kerne mit $I = 1/2$ sei N_{\uparrow} die Anzahl der Kerne im energieärmeren Niveau, N_{\downarrow} die der Kerne im energiereicheren Niveau. Damit ergibt sich:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}}, \quad (1.7)$$

wobei k die Boltzmann-Konstante ($1,38 \cdot 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$) und T die absolute Temperatur in K ist. Obwohl der Überschuss im energieärmeren Niveau bei Zimmertemperatur und typischen Magnetfeldstärken B_0 von einigen Tesla nur im Bereich von tausendstel Promille liegt, bildet sich doch aufgrund der großen Anzahl von Kernen in der makroskopischen Probe eine

messbare Kernmagnetisierung \vec{M}_0 in Richtung von \vec{B}_0 aus (Abb. 1.3). Der geringe Unterschied in der Besetzungszahl ist der Hauptgrund für die geringe Empfindlichkeit der NMR im Vergleich zu anderen spektroskopischen Methoden, bei denen die Energiedifferenz der Spin-Zustände deutlich größer ist. Die makroskopische Magnetisierung ist definiert als Vektorsumme der magnetischen Momente bezogen auf das Volumen V der Probe. Mit Hilfe der sogenannten „Hochtemperatur-Näherung“

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{kT}} \approx 1 + (\Delta E/kT), \text{ da } \Delta E \ll kT \quad (1.8)$$

lässt sich der Betrag der makroskopischen Magnetisierung berechnen:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N (\mu_z)_i = \rho \cdot \frac{I(I+1)(\gamma\hbar)^2 B_0}{3kT}. \quad (1.9)$$

Dabei wird ρ als Spindichte bezeichnet und beschreibt die Gesamtzahl N der magnetischen Momente pro Volumeneinheit.

1.4 Dynamik der Magnetisierung

1.4.1 Resonante Anregung durch ein magnetisches Wechselfeld

Wie in Abschnitt 1.2 bereits erwähnt, kann durch ein magnetisches HF-Feld $\vec{B}_1(t)$, welches von einer HF-Sendespule senkrecht zum statischen Magnetfeld \vec{B}_0 eingestrahlt wird, das thermische Gleichgewicht der makroskopischen Magnetisierung gestört werden. Obwohl ein einzelnes magnetisches Moment nur diskrete Einstellmöglichkeiten relativ zu einem externen Magnetfeld hat, ist für die makroskopische Magnetisierung jede beliebige Richtung möglich. Die zeitliche Änderung des Erwartungswertes des magnetischen Moments eines Spins in einem zeitabhängigen Magnetfeld $\vec{B}(t)$ ist nach Heisenberg

$$\frac{d}{dt} \langle \vec{\mu} \rangle = \frac{i}{\hbar} \langle [\hat{H}, \vec{\mu}] \rangle. \quad (1.10)$$

Durch Einsetzen von $\hat{H} = -\gamma \hat{I} \vec{B}(t)$ und (1.1) in (1.10) und mit Hilfe der Vertauschungsrelationen $[\hat{I}_x, \hat{I}_y] = i\hbar \epsilon_{xyz} \hat{I}_z$ erhält man

$$\frac{d}{dt} \langle \vec{\mu} \rangle = \langle \vec{\mu} \rangle \times \gamma \vec{B}(t). \quad (1.11)$$

Dieses Ergebnis entspricht der klassischen Kreisgleichung mit dem Erwartungswert des magnetischen Moments anstelle des klassischen Drehimpulses und gilt ebenso für die makroskopische Magnetisierung

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \vec{M} \times \gamma \vec{B}(t). \quad (1.12)$$

Anschaulich bedeutet dies, dass auch die Magnetisierung mit der Larmorfrequenz um das äußere Magnetfeld \vec{B}_0 präzediert, falls sie aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt wird.

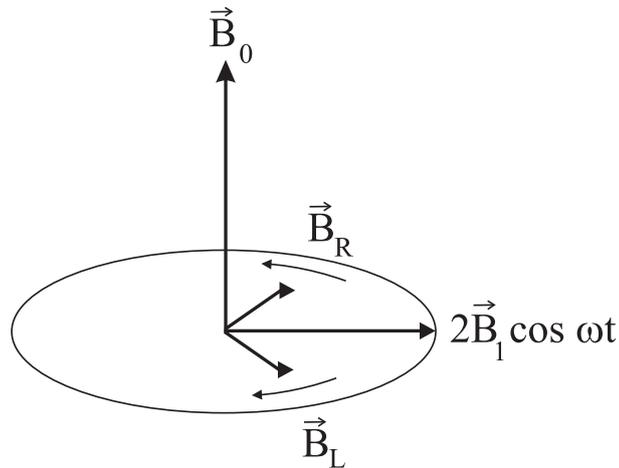


Abbildung 1.4: Linear polarisiertes HF-Feld. Zerlegung des linear polarisierten HF-Feldes $\vec{B}_x(t) = 2\vec{B}_1 \cos \omega t$ in zwei zirkular polarisierte HF-Felder \vec{B}_R und \vec{B}_L .

Den auslenkenden Effekt eines oszillierenden, linear polarisierten HF-Feldes o.B.d.A. in x-Richtung $\vec{B}_x(t) = 2\vec{B}_1 \cos \omega t$ auf die Magnetisierung (*die resonante Anregung*) ist am besten ersichtlich, wenn man dieses Feld in zwei zirkular polarisierte Felder \vec{B}_R und \vec{B}_L zerlegt, die gegenläufig rotieren. Diese Felder sind in Abb. 1.4 dargestellt. Die entgegengesetzt zur Präzession des magnetischen Moments rotierende Komponente (z. B. \vec{B}_L) kann in der Nähe der Resonanz vernachlässigt werden, da sie um 2ω *off-resonant* ist (\rightarrow Bloch-Siegert-Shift) und somit nur eine geringe Wechselwirkung mit den Spins eingeht. Daher kann das anregende magnetische HF-Feld als

$$\vec{B}_1 = B_1 \cos \omega t \vec{x} - B_1 \sin \omega t \vec{y} \quad (1.13)$$

geschrieben werden, wobei \vec{x} und \vec{y} die Einheitsvektoren in x- und y-Richtungen sind. Unter Berücksichtigung des statischen magnetischen Feldes und des anregenden HF-Feldes ergibt Gleichung (1.12) nun

$$\begin{aligned} \frac{dM_x(t)}{dt} &= \gamma [M_y(t)B_0 - M_z(t)B_1 \sin \omega t] \\ \frac{dM_y(t)}{dt} &= \gamma [M_z(t)B_1 \cos \omega t - M_x(t)B_0 \sin \omega t] \\ \frac{dM_z(t)}{dt} &= \gamma [M_x(t)B_1 \sin \omega t - M_y(t)B_1 \cos \omega t]. \end{aligned} \quad (1.14)$$

Um die Bewegungsgleichung für die Magnetisierung zu lösen, ist es zweckmäßig, diese in ein mit ω mitrotierendes Koordinatensystem ($x', y', z' = z$) zu transformieren. Mit den Komponenten der Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem

$$\begin{aligned} M'_x &= M_x \cos \omega t - M_y \sin \omega t \\ M'_y &= M_x \sin \omega t + M_y \cos \omega t \\ M'_z &= M_z \end{aligned} \quad (1.15)$$

ergibt sich somit einfacher

$$\begin{aligned}
 \frac{dM'_x(t)}{dt} &= (\omega_0 - \omega)M'_y(t) \\
 \frac{dM'_y(t)}{dt} &= (\omega - \omega_0)M'_x(t) + \gamma M'_z(t)B_1 \\
 \frac{dM'_z(t)}{dt} &= -\gamma M'_y(t)B_1.
 \end{aligned}
 \tag{1.16}$$

Falls die Resonanzbedingung $\omega = \omega_0$ erfüllt ist („on-resonance“), wird die Dynamik der Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem nur noch durch das in x' -Richtung statische B_1 -Feld bestimmt. Die Magnetisierung präzediert nun mit der Frequenz $\omega_1 = \gamma B_1$ um die x' -Achse. Der gesamte Präzessionswinkel, auch Kippwinkel α genannt, wird durch die Zeitdauer T und die Amplitude B_1 des Hochfrequenzpulses bestimmt

$$\alpha = \gamma \int_0^T B_1(t) dt.
 \tag{1.17}$$

Je nach Kombination von Pulsdauer und HF-Amplitude lässt sich jeder beliebige Winkel einstellen. Wichtig sind vor allem der 90° - oder $\pi/2$ -Puls, der die Magnetisierung in die Transversalebene dreht, sowie der 180° - oder π -Puls, der sie invertiert, also auf die negative z -Achse kippt.

Auf *off-resonance* Effekte soll hier nicht näher eingegangen werden: falls $\omega \neq \omega_0$, präzediert die Magnetisierung in einer komplexeren Art und Weise um ein effektives Magnetfeld \vec{B}_{eff} , welches aus der Vektorsumme von \vec{B}_1 und $(\vec{\omega}_0 - \vec{\omega})/\gamma$ gebildet wird.

1.4.2 Relaxation und Blochsche Gleichungen

Nach Auslenkung der Magnetisierung durch einen HF-Puls aus der Gleichgewichtslage kehrt sie nach Abschalten des HF-Feldes durch Relaxation wieder in das thermische Gleichgewicht M_0 zurück. Mikroskopisch spielen dabei mehrere Relaxationsmechanismen eine Rolle, die im wesentlichen auf der thermischen Bewegung der Moleküle und der Wechselwirkung der Kerne mit ihrer Umgebung und untereinander beruhen. Eine ausführliche Theorie der mikroskopischen Ursachen der Relaxation findet sich beispielsweise in [15] und vor allem in der Arbeit von Bloembergen, Purcell und Pound [16], nach denen die *BPP-Theorie* der Relaxation benannt ist.

F. Bloch [17] berücksichtigte die Relaxationseffekte durch phänomenologische Erweiterung der Bewegungsgleichung der Magnetisierung in einfacher Art und Weise und lieferte damit eine in den meisten Fällen korrekte quantitative Beschreibung des Verhaltens von Kernspinsystemen mit hinreichend hoher thermischer Beweglichkeit (z. B. Flüssigkeiten, Weichteilge-

webe). Die nach ihm benannten Blochschen Gleichungen lauten:

$$\begin{aligned}
 \frac{dM'_x(t)}{dt} &= (\omega_0 - \omega)M'_y(t) - \frac{M'_x(t)}{T_2} \\
 \frac{dM'_y(t)}{dt} &= (\omega - \omega_0)M'_x(t) + \gamma M'_z(t)B_1 - \frac{M'_y(t)}{T_2} \\
 \frac{dM'_z(t)}{dt} &= -\gamma M'_y(t)B_1 - \frac{M'_z(t) - M_0}{T_1}.
 \end{aligned} \tag{1.18}$$

Dabei bezeichnet man T_1 als *Spin-Gitter-* oder *longitudinale Relaxationszeit* und T_2 als *Spin-Spin-* oder *transversale Relaxationszeit*. Die Ursache der longitudinalen Relaxation besteht in der Wechselwirkung der Kernmomente mit ihrer Umgebung (dem „Gitter“). Nach dem HF-Puls geben die Spins ihre absorbierte Energie wieder an die Umgebung ab und kehren in das thermische Gleichgewicht zurück. Der Prozess der Querrelaxation aufgrund von Spin-Spin-Wechselwirkungen lässt sich anschaulich beschreiben. Die Bewegung der einzelnen magnetischen Momente erzeugt mikroskopische fluktuierende Magnetfelder, wodurch es zu einer Dephasierung und somit zu einer Abnahme der Transversalmagnetisierung kommt. Die Spin-Gitter-Relaxation ist demnach ein enthalpischer Effekt, während die Spin-Spin-Relaxation als entropischer Prozess zu sehen ist. Typische Werte von T_1 liegen *in vivo* im Bereich von 100 ms bis zu einigen Sekunden. T_2 -Werte sind in der Größenordnung von wenigen μ s bis zu einigen Sekunden zu finden, wobei immer $T_2 \leq T_1$ gilt. Im realen Experiment tragen nicht nur die mikroskopischen fluktuierenden Magnetfelder zur Querrelaxation bei, sondern auch (aufgrund der endlichen Ausdehnung der Probe) Inhomogenitäten ΔB_0 des statischen Grundfeldes \vec{B}_0 . Daraus resultiert die effektive transversale Relaxationszeit T_2^*

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{\gamma \Delta B_0}{2}. \tag{1.19}$$

1.5 Signaldetektion

Nachdem ein HF-Puls (z. B. ein 90° -Puls) die longitudinale Ausgangsmagnetisierung M_0 in die Transversalebene gekippt hat, wird in einer Empfangsspule, die entweder die Sendespule selbst oder eine zusätzliche HF-Spule sein kann, durch die freie Präzession der Magnetisierung um das äußere Magnetfeld B_0 dem Induktionsgesetz zufolge eine Spannung induziert. Diese Spannung nimmt mit der Zeit durch die T_2^* -Relaxation der Magnetisierung exponentiell ab. Das aufgenommene Signal wird als *freier Induktionszerfall* oder kurz FID (engl.: „free induction decay“) bezeichnet (Abb. 1.5). Mathematisch kann dieses zeitabhängige Signal $s(t)$ wie folgt dargestellt werden:

$$\begin{aligned}
 s(t) &= M_0 e^{i(\omega_0 t + \phi)} e^{-t/T_2^*} \quad \forall t \geq 0 \\
 s(t) &= 0 \quad \forall t < 0.
 \end{aligned} \tag{1.20}$$

In dieser komplexen Formel ist bereits die Aufnahmetechnik der NMR-Geräte erkennbar: die Quadraturdetektion ermöglicht die separate Aufnahme der x- und y- Komponente der Magnetisierung, wobei M_x als Realteil und M_y als Imaginärteil bezeichnet wird. Obwohl in diesem Zeitsignal alle relevanten Informationen über die Kernspins enthalten sind, wird

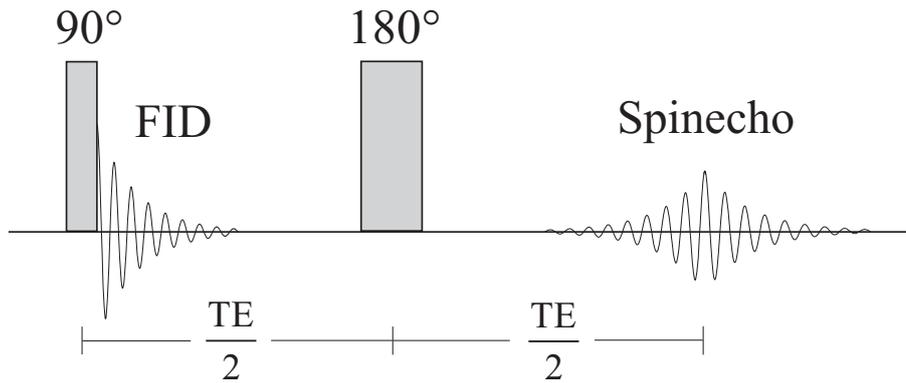


Abbildung 1.5: FID und Spinecho. Nachdem der 90°-Puls die Ausgangsmagnetisierung M_0 in die Transversalebene gekippt hat, entsteht das FID-Signal. Mit Hilfe eines refokussierenden 180°-Pulses kann zur Zeit TE ein Echosignal aufgenommen werden.

es meist zur leichteren Interpretation mittels Fourier-Transformation („fast fourier transform“ oder FFT [18]) in ein Frequenzspektrum umgewandelt. Die Fourier-Transformation angewandt auf das Zeitsignal $s(t)$

$$S(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t)e^{-i\omega t} dt \quad (1.21)$$

liefert

$$\operatorname{Re}(\omega) = A(\omega) \cos \phi - D(\omega) \sin \phi \quad (1.22)$$

$$\operatorname{Im}(\omega) = A(\omega) \sin \phi - D(\omega) \cos \phi \quad (1.23)$$

das komplexe Frequenzspektrum, das aus einem Absorptionsanteil $A(\omega)$ und einem Dispersionsanteil $D(\omega)$ einer Lorentzlinie besteht:

$$A(\omega) = \frac{M_0 T_2^*}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^{*2}} \quad (1.24)$$

$$D(\omega) = \frac{M_0 T_2^{*2} (\omega - \omega_0)}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^{*2}} \quad (1.25)$$

Mit Hilfe einer Phasenkorrektur $\Delta\phi$ kann das Absorptionsspektrum vollständig in den Realteil, das Dispersionsspektrum in den Imaginärteil des komplexen Frequenzsignals verschoben werden. Da der Dispersionsanteil wesentlich breiter ist als der Absorptionsanteil, werden Absorptionsspektren zur bestmöglichen spektralen Auflösung mehrerer Spektrallinien bevorzugt. Dies gilt jedoch nicht für Spinecho-Signale. Auf diese Tatsache wird im Folgenden näher eingegangen, da in dieser Arbeit vorwiegend Spinechos behandelt werden (siehe dazu auch [19]). Wird nach dem ersten 90°-Puls ein zweiter refokussierender HF-Puls (z. B. ein 180°-Puls) zur Zeit $TE/2$ eingestrahlt, kann die Wirkung der Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes B_0 aufgehoben werden und es entsteht nach der Echozeit TE ein Spinecho (siehe Abb. 1.5). Dieses ist in seiner Amplitude wegen der T_2 -Relaxation während der Echozeit

um e^{-TE/T_2} kleiner als das FID-Signal. Wendet man auf ein Spinecho-Signal

$$\begin{aligned} s(t) &= M_0 e^{i(\omega_0 t + \phi)} e^{-t/T_2^*} \quad \forall t \geq 0 \\ s(t) &= M_0 e^{i(\omega_0 t + \phi)} e^{t/T_2^*} \quad \forall t \leq 0 \end{aligned} \quad (1.26)$$

die Fourier-Transformation an, erhält man ein reines Absorptionssignal, da der Dispersionsanteil gleich Null ist. Die von der Resonanzfrequenz abhängige große Phasenmodulation des Absorptionssignals kann mit Hilfe einer linearen Phasenkorrektur kompensiert werden. Für ein Spinecho-Signal, dessen Maximum zeitlich exakt in der Mitte des Auslesefensters liegt, beträgt die Phasenänderung von Punkt zu Punkt des aufgenommenen Signals jeweils 180° . Eine Phasenkorrektur der Spektren ist jedoch nicht notwendig, wenn die Signale im Frequenzraum als Magnitudenspektren

$$S(\omega) = \sqrt{(\text{Re}(\omega)^2 + \text{Im}(\omega)^2)} = \frac{2M_0 T_2^*}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T_2^{*2}} \quad (1.27)$$

dargestellt werden. Wegen der Aufnahme des gesamten Spinechos (Dispersionsanteil gleich Null) ist dies ohne Verlust der spektralen Auflösung möglich.

1.6 Grundlagen der NMR-Spektroskopie

1.6.1 Chemische Verschiebung

Die Resonanzfrequenz eines Atomkerns wird durch das lokale Magnetfeld \vec{B}_{lok} am Ort des Kerns bestimmt. Bei molekular gebundenen Kernen verursachen die Elektronen eine Abschirmung des äußeren Magnetfeldes \vec{B}_0 und erzeugen so ein leicht abgeschwächtes Feld \vec{B}_{lok} am jeweiligen Atomkern

$$\vec{B}_{\text{lok}} = \vec{B}_0 (1 - \sigma). \quad (1.28)$$

Da die Größe σ mit der Position des Kerns im Molekül variiert (d. h. von der chemischen Struktur abhängig ist), nennt man diesen Effekt *chemische Verschiebung*. Die Resonanzfrequenz des jeweiligen Kerns berechnet sich dementsprechend zu

$$\omega = \gamma B_{\text{lok}} = \gamma B_0 (1 - \sigma). \quad (1.29)$$

Die chemische Verschiebung δ wird relativ zu einer Referenzsubstanz mit der Frequenz ω_R als dimensionslose Größe in „parts per million“ (ppm) angegeben:

$$\delta = \frac{\omega - \omega_R}{\omega_R} = (\sigma_R - \sigma). \quad (1.30)$$

Die chemische Verschiebung liegt beim ^1H -Atomkern in der Größenordnung von 10 ppm.

Nicht nur der Effekt der chemischen Verschiebung, sondern auch Wechselwirkungen der angeregten Spins untereinander können das lokale Magnetfeld \vec{B}_{lok} am Ort des zu messenden Kernspins und damit dessen Resonanzfrequenz beeinflussen. Dies wird in den Abschnitten 1.6.2 und 1.6.3 näher erläutert.

1.6.2 Direkte oder Dipol-Dipol-Kopplung

Die Wechselwirkung zweier Spins durch den Raum bezeichnet man als direkte oder Dipol-Dipol-Kopplung. Dabei ist die Stärke der Wechselwirkung sowohl von der Größe und der Orientierung der magnetischen Momente $\vec{\mu}_1$ und $\vec{\mu}_2$ der Spins als auch von der Länge und Orientierung des Verbindungsvektors \vec{r} abhängig

$$E_{\text{DD}} = \frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{\vec{\mu}_1 \vec{\mu}_2}{r^3} - \frac{3(\vec{\mu}_1 \vec{r})(\vec{\mu}_2 \vec{r})}{r^5} \right). \quad (1.31)$$

Dieses aus der klassischen Elektrodynamik bekannte Gesetz für die Wechselwirkung zweier magnetischer Dipole kann weiter vereinfacht werden: mit dem Übergang zu Polarkoordinaten und der Hochfeldnäherung (Dipol-Dipol-Wechselwirkung klein gegen Zeeman-Aufspaltung für große B_0) ergibt sich für das lokale Magnetfeld am Ort von $\vec{\mu}_1$ oder $\vec{\mu}_2$

$$B_{\text{lok}} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\mu_z(3 \cos^2 \theta - 1)}{r^3}, \quad (1.32)$$

wobei μ_z nur die zu \vec{B}_0 parallele Komponente von $\vec{\mu}_1$ oder $\vec{\mu}_2$ ist. Der Winkel zwischen \vec{r} und \vec{B}_0 wird als θ bezeichnet. Diese lokale Magnetfeldänderung hat eine Aufspaltung der Spektrallinien zur Folge, welche allerdings in Flüssigkeiten nicht sichtbar ist. Durch die schnelle Brownsche Molekularbewegung ändert sich das lokale Magnetfeld ständig, was im zeitlichen Mittel zu einer Aufhebung der Dipol-Dipol-Kopplung führt. Da die meisten *in vivo*-Untersuchungen in flüssiger Phase stattfinden, ist demnach keine Aufspaltung der Linien aufgrund direkter Kopplung zu erwarten.

Eine interessante Eigenschaft ist die Winkelabhängigkeit der dipolaren Wechselwirkung: es gibt einen ausgezeichneten Winkel θ von 54.7° , bei dem das lokale Magnetfeld verschwindet. Dies wird in der Festkörper-NMR beim sogenannten *magic angle spinning* [20] ausgenutzt, indem man die zu messende Probe um eine Achse rotieren lässt, die gegen das äußere Magnetfeld um den „magischen Winkel“ geneigt ist.

1.6.3 Indirekte oder Spin-Spin-Kopplung

Neben der Dipol-Dipol-Kopplung existiert eine weitere Spin-Spin-Wechselwirkung, die als indirekte oder Spin-Spin-Kopplung bezeichnet wird [5]. Im Gegensatz zur direkten Kopplung, die durch den Raum wirkt, kann die indirekte Kopplung zweier benachbarter Kernspins nur intramolekular sein, da diese durch die chemische Bindung, d. h. die zugehörigen Elektronen in den Molekülorbitalen vermittelt wird. Aufgrund des Paulischen Ausschlussprinzips sind nur bestimmte Konfigurationen der Kern- und Elektronenspins zulässig, die unterschiedliche Energiezustände besitzen und damit zu einer Aufspaltung der Spektrallinien führen. Die Stärke der Kopplung (und damit die Größe der Aufspaltung) wird durch die vom äußeren Magnetfeld unabhängige Kopplungskonstante J charakterisiert, die in Hz angegeben wird. Aufgrund dessen wird die indirekte Kopplung häufig auch als J -Kopplung bezeichnet. Da die Kopplungsmuster von der Anzahl, der relativen Größe von J und der chemischen Verschiebung der beteiligten Kernspins abhängig sind, hat sich eine Bezeichnungsweise durchgesetzt, die die Nähe der chemischen Verschiebung der Kernspins durch die Nähe zweier Buchstaben im Alphabet darstellt. Ein A_2X -System beispielsweise beschreibt zwei identische Kerne A in

1 Physikalische Grundlagen der NMR

gleicher chemischer Umgebung, die an einen Kern X gekoppelt sind, wobei der Unterschied in der chemischen Verschiebung [Hz] viel größer ist als die Kopplungskonstante zwischen A und X. In diesem Fall spricht man von *schwacher Kopplung*. Liegt der Unterschied in der chemischen Verschiebung jedoch in gleicher Größenordnung wie die Kopplungsstärke, handelt es sich um eine *starke Kopplung*, wobei die koppelnden Kerne als AB bezeichnet werden. Abbildung 1.6 zeigt den einfacheren Fall der schwachen Kopplung anhand eines AX-Systems. Da hier der chemische Verschiebungsunterschied viel größer ist als die Kopplungskonstante J zwischen den Kernspins A und X, dominiert die Zeeman-Wechselwirkung und die Energiezustände können in der Produktdarstellung $|m_A m_X\rangle$ angegeben werden, wobei m_A und m_X die Eigenwerte der Zeeman-Operatoren I_{Az} und I_{Xz} sind. Wie in Abb. 1.6 gezeigt, entstehen durch die Spin-Spin-Kopplung zwei Dubletts, die die vier verschiedenen Energieübergänge repräsentieren.

Auf den komplexen Fall der starken Spin-Spin-Kopplung soll hier nicht näher eingegangen werden.

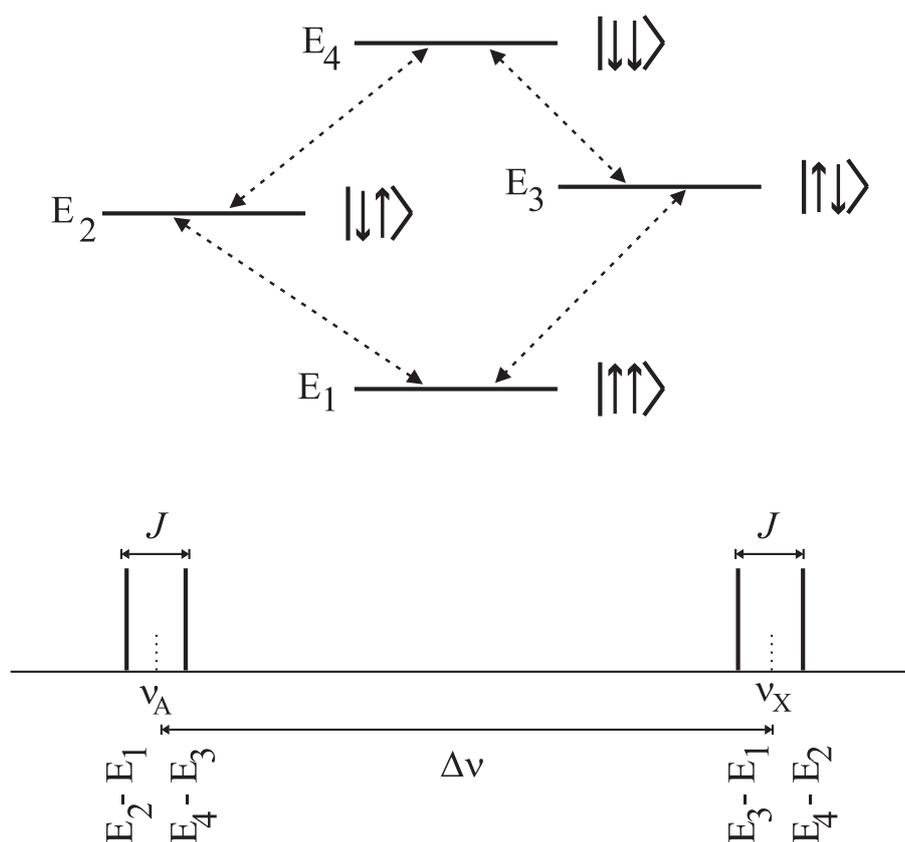


Abbildung 1.6: Energiezustände eines AX-Systems mit Spin 1/2 im Fall schwacher Kopplung. Die Resonanzlinien spalten sich in zwei Dubletts mit den Resonanzfrequenzen $\nu_A \pm J/2$ und $\nu_X \pm J/2$ auf. Der chemische Verschiebungsunterschied ist mit $\Delta\nu$ gekennzeichnet.

1.7 Signale der *in vivo*-¹H-NMR-Spektroskopie

Im folgenden Abschnitt werden die für diese Arbeit wichtigen Metabolite vorgestellt, die mit der *in vivo*-¹H-NMR-Spektroskopie detektiert werden können. Um diese im millimolaren Bereich konzentrierten Moleküle allerdings *in vivo* messen zu können, muss zunächst für eine adäquate Wasser- und Fettunterdrückung gesorgt werden. Mit einer Konzentration von ca. 40 M ist Wasser das mit Abstand am häufigsten vorkommende, ¹H-enthaltende Molekül im lebendigen Gewebe und erschwert dadurch die Detektion der physiologisch interessanten Metabolite. Ähnlich verhält es sich mit den hochkonzentrierten Lipidmolekülen, die insbesondere in der Kopfhaut, der Hirnhaut und der Schädeldecke eingelagert sind und deren breite Resonanzsignale vor allem in der spektroskopischen Bildgebung erhebliche Probleme verursachen können. Deshalb wurden verschiedene Lösungsmöglichkeiten zur Wasser- und Fettunterdrückung entwickelt, die im Abschnitt 2.1.3 näher erläutert werden.

Sämtliche spektroskopisch relevante Eigenschaften der Metabolite wie die chemische Verschiebung δ , die Kopplungskonstanten J , die Signalmultiplizitäten und die *in vivo*-Konzentrationen im Gehirn eines gesunden menschlichen Erwachsenen sind aus [21] entnommen. Eine ausführlichere Beschreibung dieser Metabolite findet sich ebendort.

N-Acetylaspartat (NAA)

Die auffälligste Resonanzlinie in einem *in vivo*-¹H-Spektrum des gesunden menschlichen Gehirns ist das Singulett-Signal der Methylgruppe in N-Acetylaspartat (Abb. 1.7) bei 2.01 ppm. Dies ist u. a. auf die hohe Konzentration des Metaboliten von durchschnittlich ca. 10 mM zurückzuführen. Im Gegensatz zu den anderen NAA-Resonanzlinien ist aber auch die relativ lange T₂-Relaxationszeit und die Form eines Singulett für die hohe Intensität dieses Peaks

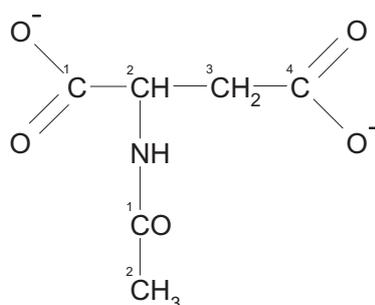


Abbildung 1.7: Strukturformel von N-Acetylaspartat.

| Gruppe | δ [ppm] | J [Hz] | Mult. | Konz. [mM] |
|------------------------------|----------------|----------|-------|------------|
| ² CH ₃ | 2.01 | | s | 7.9-16.6 |
| ² CH | 4.38 | 3.86 | dd | |
| ³ CH ₂ | 2.67 | 9.82 | dd | |
| | 2.49 | -15.6 | dd | |
| NH | 7.82 | 6.4 | d | |

bei allen gebräuchlichen Echozeiten TE verantwortlich. Alle weiteren Resonanzlinien sind in Näherung J -gekoppelte Dubletts bzw. Doppeldubletts, die mit TE modulieren und deshalb insbesondere bei Verwendung von kurzen TE zu beobachten sind.

Trotz vieler Untersuchungen zur Synthese, zur Verteilung im Gehirn und zu möglichen Funktionen ist die genaue Bedeutung von NAA bis heute noch nicht abschließend geklärt. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in [22]. Da NAA aber hauptsächlich in Neuronen auftritt, betrachtet man es mittlerweile als neuronalen Marker, wobei die Konzentration in verschiedenen Neuronen-Arten variieren kann [23]. Bei fast allen Krankheiten mit neuronaler Schädigung, z. B. Schlaganfall, Multiple Sklerose oder Tumoren ist eine Abnahme des NAA-Signals zu verzeichnen. Dagegen wird eine Zunahme des NAA-Signals lediglich bei Morbus Canavan bei Neugeborenen und kleinen Kindern [24] festgestellt.

Creatin (Cr), Phosphocreatin (PCr)

Creatin und Phosphocreatin (Abb. 1.8) findet man sowohl im Gehirn als auch im Muskelgewebe und im Blut des Menschen. Insbesondere beim Energiestoffwechsel, genauer bei der schnellen Synthese von ATP (Adenosintriphosphat) aus ADP (Adenosindiphosphat), spielt Phosphocreatin eine bedeutende Rolle: die benötigte Phosphatgruppe wird während der Creatin-Kinase-Reaktion durch Abspaltung von Phosphocreatin gewonnen, was vor allem in der Phosphor-Spektroskopie im Muskelgewebe gut zu beobachten ist. Im *in vivo*- ^1H -Spektrum sind Creatin und Phosphocreatin jedoch oft nicht getrennt darstellbar, da der Unterschied in der chemischen Verschiebung viel kleiner als typische Linienbreiten ist. Deshalb werden sowohl das Signal der Methylgruppe bei 3.03 ppm als auch das der Methylengruppe bei 3.91 ppm häufig als *tCr* („total creatine“) bezeichnet. Bei sehr hohen Feldern (9.4T) allerdings ist es Pfeuffer et al. gelungen, Creatin und Phosphocreatin im Rattenhirn

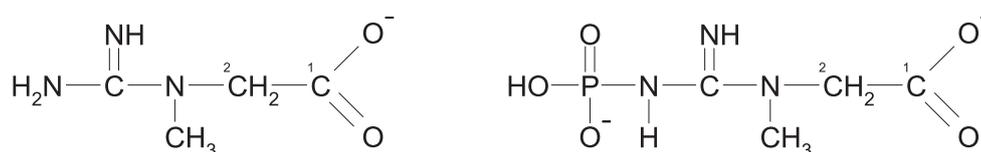


Abbildung 1.8: Strukturformel von Creatin und Phosphocreatin.

| Gruppe | δ [ppm] | J [Hz] | Mult. | Konz. [mM] |
|-----------------|----------------|----------|-------|------------|
| Cr | | | | |
| CH_3 | 3.03 | | s | 5.1-10.6 |
| $^2\text{CH}_2$ | 3.91 | | s | |
| NH | 6.65 | | s | |
| PCr | | | | |
| CH_3 | 3.03 | | s | 3.2-5.5 |
| $^2\text{CH}_2$ | 3.93 | | s | |
| NH | 6.58 | | s | |
| NH | 7.30 | | s | |

separat zu quantifizieren [25].

Cholin (Cho) enthaltende Moleküle

Trotz der geringen Konzentration von ca. 1-2 mM lässt sich vor allem das Singulettsignal der Cholin enthaltenden Moleküle (Abb. 1.9) bei 3.19 ppm im *in vivo*-¹H-Spektrum beobachten. Grund dafür sind die neun magnetisch äquivalenten Protonen der drei Methyl-Gruppen, die alle zu diesem Signal beitragen. Die zwei weiteren Resonanzlinien, Multipletts bei 4.05 und 3.50 ppm, können aufgrund der geringeren Intensität und der Überlappung mit vielen anderen Resonanzen *in vivo* nicht isoliert detektiert werden. Ähnlich wie beim Creatin-Signal tragen mehrere Cholin enthaltende Substanzen, die *in vivo* nicht aufgelöst werden können, zum Cholin-Signal bei, weshalb es oft als *tCho* („total choline“) zusammengefasst wird. Im Gehirn und im Muskelgewebe bilden Glycerophosphorylcholin (GPC) und Phosphorylcholin (PC) die Hauptanteile, während freies Cholin aufgrund seiner sehr geringen Konzentration nur einen kleinen Beitrag im gesunden Gehirn liefert. Ein weiteres wichtiges Cholin enthaltendes Molekül ist Acetylcholin, das als Neurotransmitter in Synapsen cholinergischer Neuronen nachweisbar ist [26].

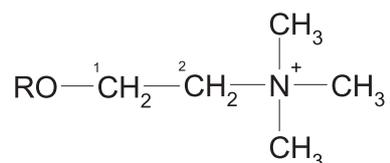


Abbildung 1.9: Strukturformel von Cholin. Die Restgruppe (R) bezeichnet für Cholin ein H-Atom, für GPC eine Glycero-Phosphatgruppe und für PC eine Phosphatgruppe.

| Gruppe | δ [ppm] | J [Hz] | Mult. | Konz. [mM] |
|----------------------------------|----------------|----------|-------|------------|
| N(CH ₃) ₃ | 3.19 | | s | 0.9-2.5 |
| ¹ CH ₂ | 4.05 | 3.14 | m | |
| ² CH ₂ | 3.50 | 2.7-7.0 | m | |

Die biochemische Deutung einer Intensitätsänderung von Cholin wird durch die zahlreichen zum *tCho*-Signal beitragenden Moleküle erschwert. Da aber vor allem GPC und PC die Hauptanteile von *tCho* bilden und diese während der Phospholipid-Synthese umgesetzt werden, deutet eine Änderung in der Signalintensität von *tCho* auf eine veränderte Membran-Synthese hin. Eine erhöhte Intensität findet man bei Krankheitsbildern wie Multipler Sklerose, Alzheimer, Ischämie und nahezu allen Tumoren [27], während erniedrigte Cholinsignale bei Erkrankungen der Leber und Schlaganfall [28] beobachtet werden.

myo-Inosit (m-Ins)

Der zyklische Alkohol myo-Inosit (Abb. 1.10), eines von neun Isomeren des Inosits, besitzt sechs Protonen, die insgesamt vier verschiedene Gruppen von gekoppelten Resonanzlinien bilden, wobei sich die Resonanzen der Protonen 1 und 3 sowie der Protonen 4 und 6

überlappen. Im *in vivo*- ^1H -Spektrum werden allerdings nur die Doppeldoublets bei 3.52 ppm und 3.61 ppm beobachtet, da die Resonanzlinie bei 3.27 ppm normalerweise vom tCho-Signal überdeckt und das Triplett bei 4.05 ppm von der notwendigen Wasserunterdrückung häufig beeinflusst wird.

Die biochemische Funktion von myo-Inosit ist bislang noch nicht gut verstanden. Da jedoch bei der intrazellulären Signalvermittlung Inosit-Phosphate eine große Rolle spielen [29], dient myo-Inosit möglicherweise als Speicherform für Inositdiphosphat [30]. Bei Krankheiten wie der hepatischen Enzephalopathie wurden erniedrigte [31], bei Alzheimer erhöhte [32] Konzentrationen von myo-Inosit gefunden.

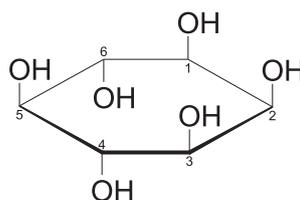


Abbildung 1.10: Strukturformel von myo-Inosit.

| Gruppe | δ [ppm] | J [Hz] | Mult. | Konz. [mM] |
|-------------------|----------------|----------|-------|------------|
| $^{1,3}\text{CH}$ | 3.52 | 2.9-3.0 | dd | 3.8-8.1 |
| ^2CH | 4.05 | 10.0 | t | |
| $^{4,6}\text{CH}$ | 3.61 | 9.5-10.0 | dd | |
| ^5CH | 3.27 | 9.5 | t | |

Acetat (Ac)

Acetat (Abb. 1.11) kann wegen seiner geringen Konzentration von 0.4-0.8 mM im gesunden menschlichen Gehirn *in vivo* nicht gemessen werden (die Konzentrationsangabe stammt aus hochaufgelösten NMR-Studien an Gewebeextrakten). Allerdings wurde es *in vivo* in Gehirn-Abszessen [33] aufgrund der dort erhöhten Signalintensität beobachtet. Da Acetat aber in den in dieser Arbeit durchgeführten Phantomexperimenten verwendet wurde, wird es hier

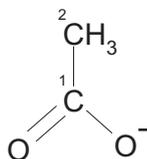


Abbildung 1.11: Strukturformel von Acetat.

| Gruppe | δ [ppm] | J [Hz] | Mult. | Konz. [mM] |
|-----------------|----------------|----------|-------|------------|
| $^2\text{CH}_3$ | 1.90 | | s | 0.4-0.8 |

der Vollständigkeit halber aufgeführt. Acetat ist ein einfaches Molekül mit einem einzigen Singulettsignal bei 1.9 ppm, welches von den Protonen der Methylgruppe stammt.

Weitere Metabolite

Da im *in vivo*-¹H-Spektrum des gesunden menschlichen Gehirns weitere Signale wichtiger Metabolite auftreten können, die aber für die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden eher eine nachrangige Bedeutung haben, sollen jene Moleküle hier nur kurz erwähnt werden.

Die beiden strukturähnlichen Aminosäuren Glutamin (Gln) und Glutamat (Glu) bestehen ausschließlich aus gekoppelten Protonen, weshalb die Kopplungsmuster (Multipletts) äußerst komplex und die Intensitäten der einzelnen Peaks sehr gering sind. Nichtsdestotrotz können beide unter bestimmten Bedingungen *in vivo* gemessen werden, wobei sie häufig wegen zu geringer spektraler Auflösung als Glx zusammengefasst werden. Die chemischen Verschiebungen der einzelnen Multipletts liegen im Bereich von 2.04 bis 2.45 ppm, während das Doppeldublett bei 3.74 ppm (Glu) bzw. 3.76 ppm (Gln) liegt. Glutamat ist die am häufigsten im Gehirn vorkommende Aminosäure mit einer Konzentration von ca. 12 mM und wirkt dort als exzitatorischer Neurotransmitter. Glutamin ist ein Vorläufer und eine Art Speicher für Glutamat, das in Konzentrationen von 2-4 mM in den Astrozyten vorliegt. Erhöhte Konzentrationen von Glutamat treten bei Krankheiten wie z. B. zerebraler Ischämie und hepatischer Enzephalopathie [34] auf.

Eine weitere wichtige Aminosäure, die ebenfalls eine Rolle im Glutamin-Glutamat-Kreislauf spielt, ist die γ -Aminobuttersäure (GABA). Sie zählt im Unterschied zu Acetylcholin und Glutamat zu den inhibitorischen Neurotransmittern und liegt in einer Konzentration von ca. 1 mM im gesunden menschlichen Gehirn vor. Da die Resonanzlinien von GABA bei 1.89, 2.28 und 3.01 ppm mit anderen Linien häufiger vorkommender Moleküle überlappen, kann GABA im Allgemeinen nur mit speziellen Sequenzen oder „spectral editing“-Methoden [35] gemessen werden.

Darüberhinaus wird im gesunden menschlichen Gehirn häufig die Aminosäure Taurin beobachtet, die dort mit einer Konzentration von ca. 2 mM beim Erwachsenen vorliegt. Dagegen ist die Konzentration im Gehirn von Neugeborenen mit ca. 6 mM deutlich größer. Im *in vivo*-¹H-Spektrum wird Taurin meistens nur das Signal bei 3.42 ppm zugeschrieben, da das Signal der zweiten Methylengruppe bei 3.25 ppm von dem intensiveren Signal von Cholin überdeckt wird. Wie bei NAA ist die genaue physiologische Bedeutung von Taurin noch nicht abschließend aufgeklärt. Es wurden verschiedene Funktionen als Osmoseregulator, Calciumregulator oder Modulator der Neurotransmitteraktivität [36] vorgeschlagen.

Das Molekül Lactat (Lac) ist als Endprodukt der anaeroben Glykolyse aufgrund seiner geringen Konzentration im gesunden Gewebe nicht nachweisbar. Erhöhte messbare Konzentrationswerte treten jedoch bei Tumoren, Nekrose oder Hypoxie [37] auf. Weiterhin kann im Rahmen der funktionellen MR-Spektroskopie bei visueller Stimulation der geringe Anstieg des Lactat-Signals im visuellen Kortex detektiert werden [38]. Vorwiegend wird das Dublettsignal bei 1.33 ppm zum Nachweis von Lactat benutzt, da das Quartett bei 4.11 ppm aufgrund seiner geringen Intensität und der Beeinflussung durch die Wasserunterdrückung selten reproduzierbar gemessen werden kann. Um das Lactatsignal bei 1.33 ppm von den benachbarten Lipidresonanzen oder den Signalen von Makromolekülen zu trennen, werden

1 Physikalische Grundlagen der NMR

zumeist bestimmte Echozeiten oder spezielle Sequenzen verwendet.

KAPITEL 2

Lokalisierte NMR-Spektroskopie

In diesem Kapitel werden zunächst die grundlegenden Methoden zur Ortslokalisierung in der NMR-Spektroskopie vorgestellt. Nach einer kurzen Darstellung einiger Techniken zur Wasser- und Lipidunterdrückung wird die klassische Methode der spektroskopischen Bildgebung und darauf folgend die Modifizierungen dieser Methode zur schnellen spektroskopischen Bildgebung beschrieben.

2.1 Prinzipien der lokalisierten NMR-Spektroskopie

2.1.1 Schichtselektion, Ortskodierung, k-Raum

Die folgenden Prinzipien zur Ortslokalisierung wurden zunächst für die NMR-Tomographie vorgeschlagen, die sich dadurch schnell zu einer der wichtigsten Bildgebungsmodalitäten in der klinischen Praxis entwickelte. Diese Methoden gelten aber ebenso für die NMR-Spektroskopie, sofern man Spektren aus wohldefinierten Volumina messen möchte. In der NMR-Tomographie werden Schnittbilder eines Messobjektes erzeugt, indem man dieses in quader- oder würfelförmige Volumenelemente (sogenannte *Voxel*) unterteilt. Um nun die Signalbeiträge der einzelnen Voxel voneinander zu trennen, werden dem homogenen Magnetfeld \vec{B}_0 zusätzliche Gradientenfelder (oder kurz Gradienten) überlagert, deren Feldvektor z. B. in z-Richtung zeigt. Deren Feldstärke hängt linear von der jeweiligen Ortskoordinate (x, y, z) ab:

$$B_x = G_x \cdot x, \quad B_y = G_y \cdot y, \quad B_z = G_z \cdot z. \quad (2.1)$$

G_x , G_y und G_z bezeichnet man dabei als Stärke oder Amplitude der Gradienten.

Schichtselektion

Mit einem nicht-selektiven HF-Puls werden alle Spins innerhalb des von der Hochfrequenzspule sichtbaren Volumens angeregt. Wird aber gleichzeitig mit dem Einstrahlen des Pulses ein *Schichtselektionsgradient* G_z (o. B. d. A. in z-Richtung) orthogonal zur ausgewählten Schichtebene angelegt, erhält die Larmorfrequenz der Spins eine Ortsabhängigkeit:

$$\omega(z) = \gamma(B_0 + G_z \cdot z). \quad (2.2)$$

Durch die rechteckförmige breitbandige Frequenzverteilung $\omega \pm \Delta\omega$ eines zeitlich sinc-förmigen Anregungspulses werden nur die Spins in diesem Frequenzintervall und somit innerhalb der Schichtdicke

$$d = \Delta z = \frac{2\Delta\omega}{\gamma G_z} \quad (2.3)$$

um die Position

$$z = \frac{\omega - \gamma B_0}{\gamma G_z} \quad (2.4)$$

angeregt. Durch den gleichzeitig zum HF-Puls der Länge τ_p angelegten Gradienten erfahren auch die Spins innerhalb der angeregten Schicht eine ortsabhängige Dephasierung, welche zu Signalabschwächung führt. Mittels Umpolung des Gradienten (auch *Rephasierungsgradient* genannt) für die Dauer $\tau_p/2$ nach dem Puls kann diese Dephasierung für selektive 90° -Pulse in guter Näherung kompensiert werden.

Phasenkodierung

Nach der selektiven Anregung einer Schicht (z. B. in der xy-Ebene) muss diese nur noch in zwei Dimensionen ortskodiert werden. Die Kodierung in eine Raumrichtung (o. B. d. A. in y-Richtung) wird durch die sogenannte Phasenkodierung realisiert. Für eine definierte Zeit t_{phase} wird dem homogenen Grundfeld \vec{B}_0 vor der Aufnahme des Signals ein *Phasenkodiergradient* G_y überlagert, der die Larmorfrequenz mit der Position in y-Richtung verknüpft:

$$\omega(y) = \gamma(B_0 + G_y \cdot y). \quad (2.5)$$

Dadurch erfährt die Magnetisierung in Abhängigkeit von der y-Position eine relative Phasenverschiebung

$$\Delta\varphi(y) = \gamma G_y t_{\text{phase}} y = k_y \cdot y. \quad (2.6)$$

k_y bezeichnet hierbei einen Abtastpunkt des sogenannten Ortsfrequenzraums oder auch k-Raums. Nach Abschalten des Gradienten präzediert die Magnetisierung wieder mit der Larmorfrequenz $\omega_0 = \gamma B_0$, allerdings mit obiger Phasenverschiebung. Unter Vernachlässigung von Relaxationseffekten ergibt sich für die Magnetisierung

$$M_{xy}(k_y) = M_{xy}(0) \cdot e^{ik_y y}. \quad (2.7)$$

Um nun ein Objekt in y-Richtung in N_y Voxel zu unterteilen, wird k_y meist durch n_y -faches Variieren der Gradientenamplitude $G_y = n_y \Delta G_y$ verändert, wobei $n_y = -(N_y/2) + 1, \dots, -1, 0, 1, \dots, (N_y/2)$. Für die nominelle räumliche Auflösung in y-Richtung gilt dann:

$$\Delta y = \frac{\text{FOV}_y}{N_y} = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G_y N_y t_{\text{phase}}} = \frac{2\pi}{\Delta k_y N_y}, \quad (2.8)$$

wobei FOV_y (engl.: „field of view“) die aufgenommene Bildgröße in y-Richtung darstellt. Die verschiedenen Werte Δk_y spannen hierbei den k-Raum in einer Dimension (hier der y-Richtung) auf.

Mit der Phasenkodierung ist nicht nur die Ortskodierung in einer Richtung möglich. Wendet man zwei oder drei orthogonale Phasenkodiergradienten in $N_x \cdot N_y$ oder $N_x \cdot N_y \cdot N_z$ Teilexperimenten an, gelingt die Ortskodierung auch in zwei oder drei Raumdimensionen, was allerdings wegen der großen Zahl an Teilexperimenten zeitlich sehr aufwändig ist.

Frequenzkodierung

Mit Hilfe der Frequenzkodierung wird die Kodierung in der verbleibenden Raumrichtung (o. B. d. A. in x-Richtung) ermöglicht, falls die Phasenkodierung nur in einer Raumrichtung gewählt wurde. Dazu legt man während der Akquisitionszeit des Signals einen *Auslese-* („*Readout*“-) oder *Frequenzkodiergradienten* G_x an, der wie bei der Phasenkodierung die Larmorfrequenz eindeutig mit der Position in x-Richtung verbindet:

$$\omega(x) = \gamma(B_0 + G_x \cdot x). \quad (2.9)$$

Hier ist die Ortsinformation in der Frequenz kodiert. Für die Magnetisierung im rotierenden System gilt:

$$M_{xy}(k_x) = M_{xy}(0) \cdot e^{ik_x x}, \quad (2.10)$$

wobei $k_x = \gamma G_x t_{\text{readout}}$ wiederum ein Abtastpunkt des k-Raums ist (t_{readout} : Dauer des Auslesegradienten). Messtechnisch wird das analoge Signal mit Hilfe eines Analog-Digital-Wandlers in diskreten Schritten Δt (der sogenannten „dwell time“) über den Zeitraum t_{readout} abgetastet. Für die Fourier-Analyse stehen somit $N_x = t_{\text{readout}}/\Delta t$ Messwerte zur Verfügung. Zwischen der Ortsauflösung Δx in x-Richtung, der Anzahl der Messwerte N_x , der Gradientenstärke G_x und der Zeit Δt besteht folgender Zusammenhang:

$$\Delta x = \frac{\text{FOV}_x}{N_x} = \frac{2\pi}{\gamma G_x N_x \Delta t} = \frac{2\pi}{\Delta k_x N_x}. \quad (2.11)$$

Wie bei der Phasenkodierung definieren die Werte Δk_x der Frequenzkodierung den k-Raum in einer Dimension (hier in x-Richtung).

Mit Hilfe von Phasen- und Frequenzkodierung kann also durch Kombination der jeweiligen Gradienten der gesamte zwei- oder dreidimensionale Ortsfrequenzraum oder k-Raum aufgespannt werden. Die zeitliche Reihenfolge der Datenakquisition (das „Abtasten“ einzelner k-Werte) definiert einen Weg durch den k-Raum, die sogenannte k-Raum-Trajektorie.

Das gemessene Gesamtsignal entsteht für eine beispielsweise zweidimensionale Kodierung durch Integration über die Signalbeiträge der einzelnen Voxel:

$$S(k_x, k_y) = \iint M_{xy,0}(x, y, z) \cdot e^{i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (2.12)$$

Mittels der inversen Fourier-Transformation von $S(k_x, k_y)$ erhält man dann die gesuchte Signalverteilung $M_{xy}(0)$, mit der das MR-Bild rekonstruiert werden kann:

$$M_{xy,0}(x, y, z) = \iint S(k_x, k_y) \cdot e^{-i(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y. \quad (2.13)$$

Für das Gesamtsignal $S(k_x, k_y, k_z)$ einer dreidimensionalen Kodierung wird die inverse Fourier-Transformation lediglich durch eine zusätzliche Integration über dk_z erweitert:

$$M_{xy,0}(x, y, z) = \iiint S(k_x, k_y, k_z) \cdot e^{-i(k_x x + k_y y + k_z z)} dk_x dk_y dk_z. \quad (2.14)$$

2.1.2 STEAM und PRESS

Aufbauend auf dem Prinzip der Schichtselektion lassen sich nun Pulssequenzen entwickeln, die sowohl für die Einzivolumenspektroskopie als auch zur Vorlokalisierung für die spektroskopische Bildgebung (siehe hierzu Abschnitt 2.3.1) geeignet sind. Diese Sequenzen haben zum Ziel, Spins in einem bestimmten Volumen so zu manipulieren, dass nur diese einen Beitrag zum aufgenommenen Signal liefern. Realisiert wird dies z. B. durch drei aufeinander folgende, räumlich selektive HF-Pulse, die drei orthogonal zueinander stehende Schichten anregen, wobei nur Spins im Schnittvolumen dieser Schichten das gewünschte Spinecho bilden (siehe Abb. 2.1).

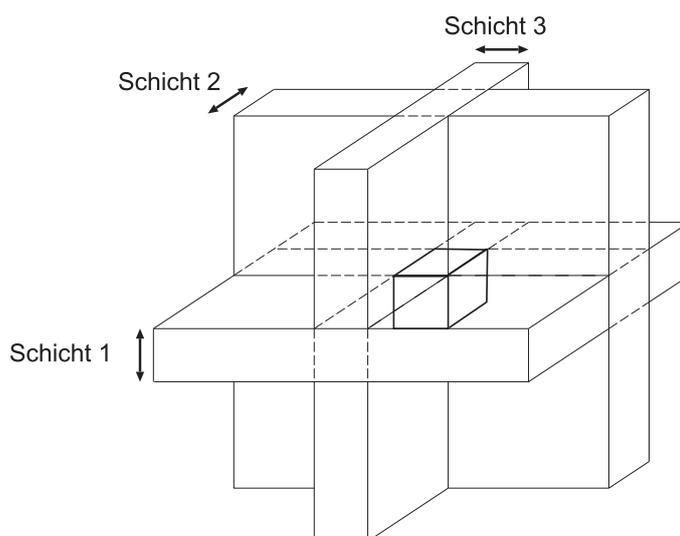


Abbildung 2.1: Einzelvolumen-Lokalisierung. Mittels dreier HF-Pulse, die orthogonal aufeinander stehende Schichten anregen, kann ein bestimmtes Volumen ausgewählt werden. Nur Spins, die sich innerhalb dieses Schnittvolumens (schraffiert) befinden, tragen zum Signal des durch die drei HF-Pulse erzeugten Spinechos bei.

In der *in vivo*-NMR-Spektroskopie werden hauptsächlich zwei Pulssequenzen, STEAM (*ST*imulated *E*cho *A*cquisition *M*ode [39–41]) und PRESS (*P*oint *R*Esolved *S*pectro*S*cropy [42, 43]), angewendet. Der Unterschied zwischen beiden besteht in der Wahl der Anregungswinkel der drei HF-Pulse. Während bei STEAM eine Folge von drei 90° -Pulsen ein stimuliertes Echo erzeugt, kann bei PRESS durch die drei Pulse 90° - 180° - 180° ein direktes Spinecho erzeugt werden. Bereits im Jahr 1950 beschäftigte sich E. L. Hahn [44] mit diesen fundamentalen Prinzipien der Echo-Erzeugung. Durch die vollständige Refokussierung der Magnetisierung bei PRESS ergibt sich der Vorteil der zweifach höheren Empfindlichkeit gegenüber der STEAM-Methode, bei der nur ein Teil der Ausgangsmagnetisierung durch die drei 90° -Pulse refokussiert wird. Allerdings können mit STEAM sehr kurze Echozeiten (bis zu 1 ms) erreicht werden, weshalb diese Methode vor allem bei Messungen an *J*-gekoppelten Systemen und bei Substanzen mit sehr kurzen T_2 -Zeiten eingesetzt wird. Mit Hilfe von asymmetrischen Pulsen können jedoch auch mit der PRESS-Sequenz Echozeiten von 6 ms realisiert werden [45]. Abbildung 2.2 zeigt die vollständigen Pulssequenzen von STEAM und PRESS für die Einzivolumenspektroskopie. Hier wird auch der Vorteil der kürzeren Echozeiten von STEAM deutlich.

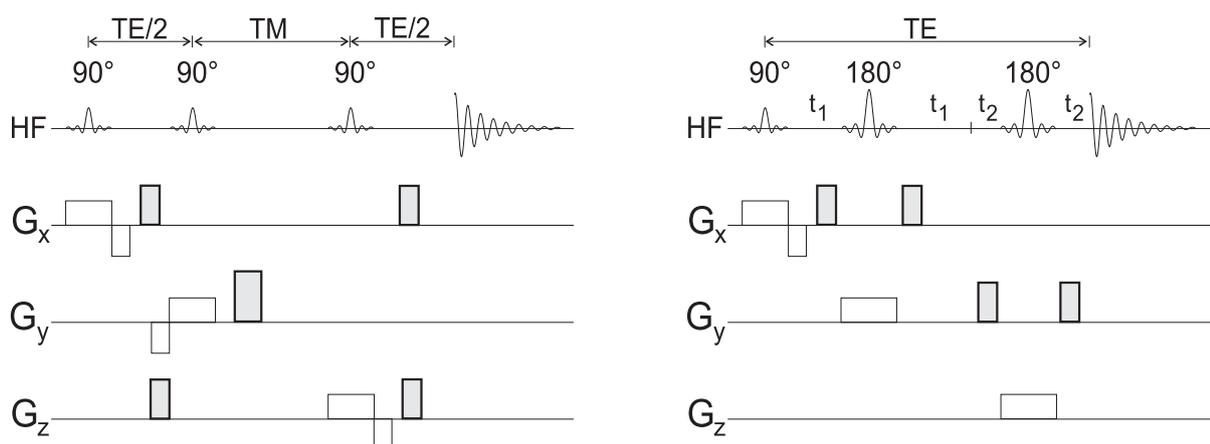


Abbildung 2.2: STEAM- (*links*) und PRESS-Sequenz (*rechts*). Die Spoilergradienten zur Dephasierung unerwünschter Echos und FIDs sind grau eingefärbt.

Bei PRESS tritt das erste Spinecho nach einer Dauer von $2t_1$ auf, welches nach einer Zeit t_2 von dem zweiten 180° -Puls refokussiert wird, d. h. die Echozeit TE setzt sich zusammen aus $TE = 2t_1 + 2t_2$. Die Echozeit TE bei STEAM berechnet sich aus der Addition der Zeit zwischen dem ersten und zweiten 90° -Puls sowie der Zeit zwischen dem dritten Puls und dem Echomaximum. Dazwischen liegt die Magnetisierung in der sogenannten Mischzeit TM nur als Longitudinalmagnetisierung vor. Dies bedeutet, dass während der Mischzeit TM nur die T_1 -Relaxation wirksam ist und deshalb die Echozeit TE sehr kurz gewählt werden kann. Neben den Schichtselektionsgradienten sind in Abb. 2.2 auch sogenannte Spoilergradienten eingezeichnet, die in beiden Sequenzen die Aufgabe haben, die zusätzlich auftretenden, unerwünschten Echos und FIDs zu dephasieren.

2.1.3 Wasser-/Lipidunterdrückung

Wie bereits in Abschnitt 1.7 erwähnt, müssen in der *in vivo*- ^1H -NMR-Spektroskopie entsprechende Methoden eingesetzt werden, um trotz der hohen Protonensignale der Wasser- und Lipidmoleküle die um ein Vielfaches geringer konzentrierten Metabolite messen zu können. In der Vergangenheit wurde dazu zunächst eine Vielzahl an einfachen Verfahren beschrieben, die auf eine vollständige Unterdrückung der Signale von Wasser und Fett abzielen. Im folgenden werden von diesen Unterdrückungsmethoden nur einige, für diese Arbeit relevante, vorgestellt. Durch die Entwicklung von Analog-Digital-Wandlern mit einem großen Dynamikbereich existieren mittlerweile allerdings auch verschiedene Methoden (z. B. [46]), die zum Ziel haben, sowohl das Signal des Wassers als auch die Signale der Metabolite gleichzeitig aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, dass das Wassersignal damit als interne Referenz zur Korrektur der Metabolitenspektren herangezogen werden kann.

CHES

Eine der am meisten genutzten Methoden zur Wasserunterdrückung in der *in vivo*- ^1H -NMR-Spektroskopie ist die CHES-Methode [47] (*CHEmical Shift Selective*), die eine vollständige Zerstörung der Longitudinalmagnetisierung des Wassers vor der eigentlichen Signalanregung

zum Ziel hat. Hierbei regt ein frequenzselektiver HF-Puls (meist ein Gauss-Puls) nur die Protonenspins des Wassers an, welche durch den nachfolgenden Spoilergradienten dephasiert werden. Die Verwendung eines Gauss-Pulses zur Selektion der Wasserresonanz begründet sich in seiner geringen Bandbreite bei einer kurzen Pulsdauer. Da bei dieser Methode keine Metabolitenresonanzen angeregt werden, kann sie vor jeder Sequenz ausgeführt werden, worin der Grund für die weite Verbreitung von CHESS liegt. Ein Nachteil von CHESS besteht jedoch in der Abhängigkeit von der longitudinalen Relaxationszeit T_1 und der Inhomogenität des B_1 -Feldes. Um die Abhängigkeiten von diesen beiden Parametern so gering wie möglich zu machen, kann CHESS mehrmals hintereinander angewendet werden. Eine Weiterentwicklung, die sich dies zunutze macht, wurde von Ogg et al. [48] als sogenannte WET-Methode (*Water suppression Enhanced through T_1 effects*) vorgestellt. Durch Variation der Anregungspulswinkel von mehreren aufeinander folgenden CHESS-Modulen kann eine nahezu vollständige Unabhängigkeit von T_1 und der B_1 -Inhomogenität erreicht werden, solange deren Werte in typischen *in vivo*-Bereichen liegen. Abbildung 2.3 zeigt eine häufig verwendete WET-Sequenz mit drei Gauss-Pulsen.

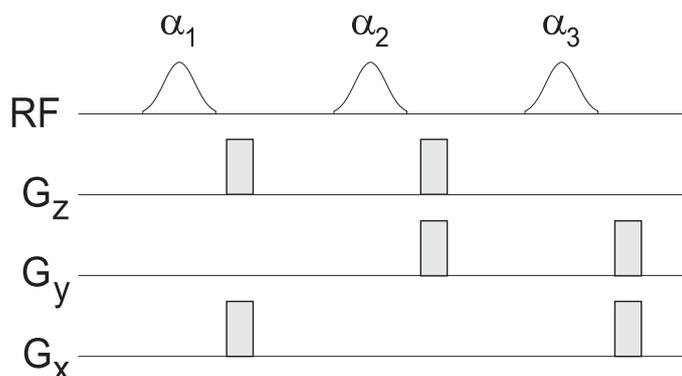


Abbildung 2.3: WET Wasserunterdrückung. Durch die Kippwinkelvariation ($\alpha_1=89.2^\circ$, $\alpha_2=83.4^\circ$, $\alpha_3=160.8^\circ$) kann eine Unabhängigkeit der CHESS-Wasserunterdrückung für typische *in vivo*-Werte von T_1 und der B_1 -Inhomogenität erzielt werden.

OVS

Eine CHESS-ähnliche Methode zur Lipidunterdrückung ist die OVS-Technik [49] (*Outer Volume Suppression* oder *Outer Volume Saturation*). Da die Lipide beispielsweise bei Messungen des Gehirns gut lokalisiert in der Kopfhaut vorliegen (und nicht wie Wasser im gesamten Gehirn), wird hier nicht auf eine frequenzselektive, sondern auf eine schichtselektive Unterdrückung zurückgegriffen. Das Ziel der OVS-Technik ist genauso wie bei CHESS die vollständige Sättigung der Lipidresonanzen. Nach einem schichtselektiven Anregungspuls folgt wiederum ein Spoilergradient, der die Transversalmagnetisierung dephasiert. Durch die Kombination mehrerer Schichtselektionsgradienten und zugehörigen Anregungspulsen können somit vor der eigentlichen Sequenz alle unerwünschten Lipidresonanzen lokal gesättigt werden, so dass sie nicht zum gemessenen Signal beitragen.

Binomialpulse

Eine weit verbreitete Technik zur Wasser- und Lipidunterdrückung, die nahezu bei allen in dieser Arbeit entwickelten Sequenzen eingesetzt wurde, ist die der frequenzselektiven Anregung der Spins durch Binomialpulse. Auf der Suche nach Methoden zur verbesserten Wasserunterdrückung in ^1H -Spektren wässriger Lösungen fand P. J. Hore [50, 51] bereits 1983 Pulsfolgen (sogenannte Kompositpulse), die aus mehreren Einzelpulsen mit unterschiedlicher Länge bestehen. Einen konzeptionellen Zugang zu diesen Pulsen bietet die Überlegung nach dem gewünschten Pulsprofil in der Frequenzdomäne. Dieses sollte im Bereich der Anregungsfrequenz der Wasserspins (*on-resonance*) ausreichend breit und flach sein, während die restlichen Frequenzen (*off-resonance*) möglichst nicht unterdrückt werden sollten. Funktionen in der Frequenzdomäne mit diesen Eigenschaften sind beispielsweise

$$S_n(\omega) = \sin^n\left(\frac{\omega\tau}{2}\right), \quad (2.15)$$

wobei n eine ganze, positive Zahl ist. Diese Funktionen besitzen Nullstellen bei den Frequenzen $\omega = 0, \pm 2\pi, \pm 4\pi, \dots$. Die zugehörigen Funktionen in der Zeitdomäne können in Näherung für kleine Anregungswinkel ($\sin \omega \approx \omega$) durch die inverse Fourier-Transformation berechnet werden

$$S_n(t) = \sum_{k=0}^n (-1)^k \binom{n}{k} \delta\left(t + \left(k - \frac{n}{2}\right)\tau\right) \quad (2.16)$$

und bestehen aus $n + 1$ Delta-Funktionen mit gleichem zeitlichen Abstand τ , wechselnden Vorzeichen und verschiedenen Amplituden, die von den Binomialkoeffizienten $\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$ vorgegeben werden. Die ersten vier ($n = 3$) Kompositpulse dieser Art sind demnach $1\bar{1}$, 121 , $1\bar{3}3\bar{1}$ und $1\bar{4}6\bar{4}1$, wobei die Zahlen die relative Pulslänge angeben und die Striche darüber einen um 180° phasenverschobenen Puls kennzeichnen. Zudem ist der Pulsabstand durch die Zeit τ bestimmt.

Anschaulich kann man die Funktionsweise der Binomialpulse im rotierenden Koordinatensystem folgendermaßen verstehen: betrachtet man die Magnetisierung *on-resonance* (in diesem Fall bei der Resonanzfrequenz des Wassers), wird diese durch die Einzelpulse immer wieder vor- und zurückgekippt, bis sie am Ende des Kompositpulses wieder in ihrer Ausgangslage ist, d. h. es ist keine Transversalmagnetisierung vorhanden. Bei einem Frequenzoffset gilt dies jedoch nicht: die Magnetisierung erfährt nach der Anregung der Einzelpulse eine Präzession, wodurch sie am Ende des Kompositpulses um den vom Frequenzoffset abhängigen Gesamtwinkel aus der Ausgangslage ausgelenkt wird. Speziell für den Fall der Offsetfrequenz $\Delta f = \frac{1}{2\tau}$ addieren sich die Kippwinkel der Einzelpulse zum maximalen Gesamtkippwinkel.

Die Frequenzprofile in Form der angeregten Transversalmagnetisierung der ersten vier Binomialpulse sind in Abb. 2.4 für einen Gesamtkippwinkel von 90° dargestellt. Diese Näherung (δ -Funktionen ersetzt durch HF-Pulse einer endlichen Dauer) gilt nur für kurze Rechteckpulse (auch „hard pulses“ genannt) und kleine Frequenzoffsets. Werden längere HF-Pulse eingesetzt, resultieren Abweichungen vom oben beschriebenen idealen Frequenzprofil.

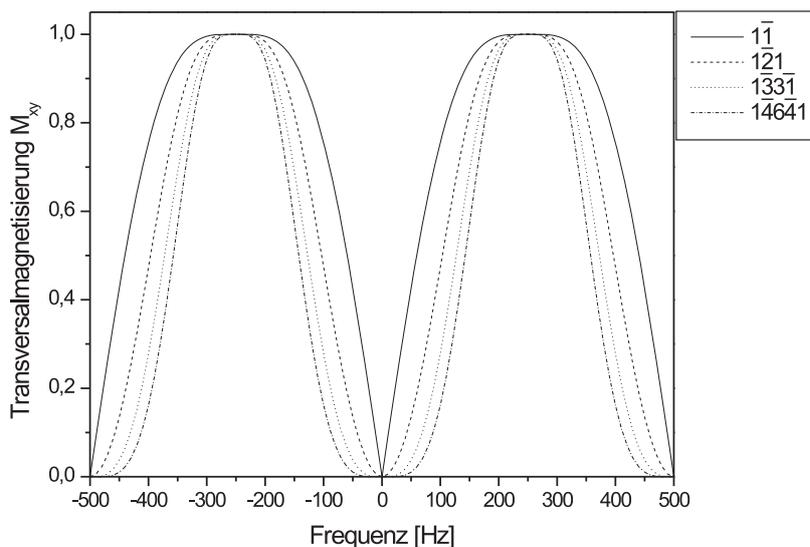


Abbildung 2.4: Frequenzprofile der ersten vier Binomialpulse. Aufgetragen ist die angeregte Transversalmagnetisierung M_{xy} über dem Frequenzoffset für einen Gesamtkippwinkel von 90° . Der zeitliche Abstand zwischen den Einzelpulsen beträgt $\tau = 2$ ms, wodurch die Anregungsminima neben dem Minimum bei 0 Hz bei ganzzahligen Vielfachen von $1/\tau = 500$ Hz liegen.

2.2 Spektroskopische Bildgebung - Klassische Methode

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 erwähnt, lassen sich mit den dort vorgestellten Methoden der Ortskodierung nicht nur Spektren eines einzelnen Volumens, sondern einer ganzen Schicht oder sogar mehrerer Schichten aufnehmen. Dazu ist es notwendig, neben der Kodierung der Ortsinformation auch eine Kodierung der chemischen Verschiebung vorzunehmen. In den von Brown et al. [10] und Maudsley et al. [11] eingeführten Methoden der spektroskopischen Bildgebung (oder kurz: SI, engl.: „spectroscopic imaging“) wird die Ortsinformation durch die Anwendung von Phasenkodiergradienten in mehreren Richtungen kodiert, wobei das Signal ohne den störenden Einfluss eines konstanten Frequenzkodiergradienten aufgenommen werden kann. Dieser würde, während der Signalaufnahme geschaltet, die Information der chemischen Verschiebung vollständig zerstören. Abbildung 2.5 zeigt zwei Sequenzen dieser konventionellen oder auch klassischen Methode der spektroskopischen Bildgebung mit dreidimensionaler Ortskodierung. Das für die MR-Tomographie entwickelte Konzept des k -Raums (siehe Abschnitt 2.1.1) muss für eine Anwendung in der spektroskopischen Bildgebung um die Information der chemischen Verschiebung erweitert werden. Genauso wie eine durch Kodiergradienten generierte Phase führt auch die von der chemischen Verschiebung erzeugte Phase zu einer Modulation des Gesamtsignals. Deshalb lässt sich das Gesamtsignal einer spektroskopischen Bildgebungssequenz durch

$$S(k_x, k_y, k_z, k_\omega) = \iiint\int M_{xy,0}(x, y, z, \omega) \cdot e^{i(k_x x + k_y y + k_z z + k_\omega \omega)} dx dy dz d\omega \quad (2.17)$$

beschreiben, wobei die chemische Verschiebung entlang k_ω abgetastet wird. Analog zur MR-Tomographie kann in der spektroskopischen Bildgebung das gesuchte Signal durch eine in-

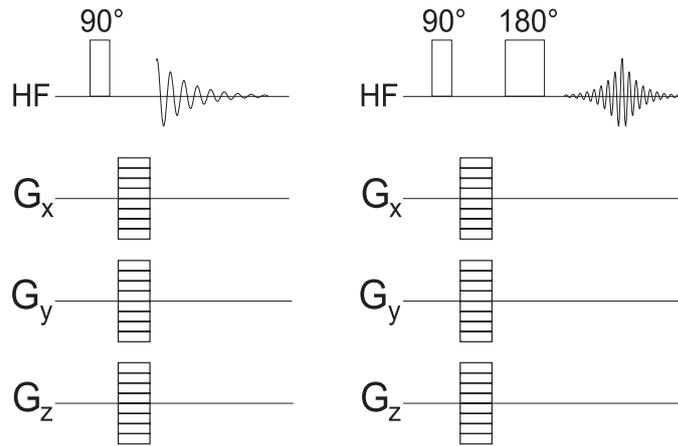


Abbildung 2.5: Prinzip der klassischen spektroskopischen Bildgebung. *Links* eine FID-Sequenz, bei der nach Ortskodierung durch Phasenkodiergradienten das abfallende Signal eines FID aufgenommen wird. *Rechts* eine Spinecho-Sequenz, die das durch den 180°-Puls refokussierte Spinecho detektiert.

verse, vierdimensionale (drei räumliche Dimensionen plus eine spektrale Dimension) Fourier-Transformation gefunden werden:

$$M_{xy,0}(x, y, z, \omega) = \iiint S(k_x, k_y, k_z, k_\omega) \cdot e^{-i(k_x x + k_y y + k_z z + k_\omega \omega)} dk_x dk_y dk_z dk_\omega. \quad (2.18)$$

Daher wird die spektroskopische Bildgebung oft auch als vierdimensionale Bildgebung bezeichnet.

Der zeitliche Verlauf des unkodierten Signals der in Abbildung 2.5 dargestellten Sequenzen lässt sich mittels der Blochschen Gleichungen berechnen, wobei für das Zeitsignal bei Aufnahme des FID gilt:

$$s(t) = M_0 \cdot \sin(\alpha) \cdot \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}} \cdot e^{-t/T_2^*}. \quad (2.19)$$

Bei gegebenen Werten von TR und T_1 kann durch Differentiation dieser Gleichung der optimale Kippwinkel α_{Ernst} (der sogenannte *Ernst-Winkel* [6]) für die maximale Signalintensität bestimmt werden:

$$\alpha_{\text{Ernst}} = \arccos(e^{-TR/T_1}). \quad (2.20)$$

Für das Signal-Rausch-Verhältnis (oder kurz: SNR, engl: „signal-to-noise-ratio“) pro Einheitsmesszeit ergibt sich:

$$\text{SNR}_t = \frac{s(\alpha, TR)}{\sqrt{SW} \cdot \sqrt{TR}}, \quad (2.21)$$

wobei SW die Frequenzbandbreite ist, mit der das Signal abgetastet wird.

Ein Nachteil dieser klassischen Methode der spektroskopischen Bildgebung ist die lange Mindestmesszeit. Da die räumliche Information ausschließlich durch Phasenkodierung gewonnen wird, tragen sämtliche Phasenkodierschritte zur Gesamtmesszeit T_{mess} einer zweidimensionalen (bzw. dreidimensionalen) räumlichen Kodierung bei:

$$T_{\text{mess}} = N_A \cdot N_x \cdot N_y (\cdot N_z) \cdot TR, \quad (2.22)$$

| N_x | N_y | N_z | TR | T_{\min} |
|-------|-------|-------|----|---------------|
| 8 | 8 | 1 | 2s | 2min 8s |
| 16 | 16 | 1 | 2s | 8min 32s |
| 32 | 32 | 1 | 2s | 34min 8s |
| 8 | 8 | 8 | 2s | 17min 4s |
| 16 | 16 | 16 | 2s | 2h 16min 32s |
| 32 | 32 | 32 | 2s | 18h 12min 16s |

Tabelle 2.1: Mindestmesszeiten von Sequenzen der klassischen spektroskopischen Bildgebung in Abhängigkeit der Anzahl der Phasenkodierschritte. Angaben der Mindestmesszeit T_{\min} in Stunden (h), Minuten (min) und Sekunden (s).

wobei N_A die Anzahl an Akkumulationen der Messung bezeichnet. Die Mindestmesszeit T_{\min} ergibt sich damit für $N_A = 1$. Die Repetitionszeit TR muss häufig wesentlich länger als die longitudinale Relaxationszeit T_1 der Metabolitensignale gewählt werden, damit die Magnetisierung wieder in den Gleichgewichtszustand zurückkehren kann. Daraus resultieren Mindestmesszeiten, die eine Anwendung *in vivo* oftmals erheblich erschweren oder sogar unmöglich machen. Tabelle 2.1 zeigt die Mindestmesszeiten der klassischen zwei- oder dreidimensionalen spektroskopischen Bildgebung in Abhängigkeit der Anzahl der Phasenkodierschritte (und damit unterschiedlicher räumlicher Auflösung bei gleichem FOV) bei einer festen Repetitionszeit TR von 2s. Trotz dieser langen Messzeiten werden die Sequenzen der klassischen spektroskopischen Bildgebung in klinischen Routineuntersuchungen sehr häufig angewendet (vor allem in der Modifikation als *Zoom-SI* (siehe Abschnitt 2.3) und gelten aufgrund ihres im Vergleich zu anderen Verfahren hohen SNR_t als Referenzverfahren innerhalb der spektroskopischen Bildgebung. Um jedoch die Mindestmesszeiten vor allem für Messungen mit 3D, aber auch 2D räumlicher Auflösung zu senken, wurden in der Vergangenheit viele Methoden vorgeschlagen, von denen einige — für diese Arbeit relevante — im Folgenden vorgestellt werden.

2.3 Schnelle spektroskopische Bildgebung

In diesem Abschnitt werden zunächst Modifikationen der klassischen SI-Methode, die zu einer Senkung der Mindestmesszeit beitragen, erläutert. Darauf folgend werden eigenständige Sequenzen zur schnellen spektroskopischen Bildgebung vorgestellt, die aus Sequenzen der schnellen MR-Bildgebung abgeleitet wurden.

2.3.1 Modifikationen der klassischen spektroskopischen Bildgebung

Zoom-SI

Wie bereits in Abschnitt 2.1.2 vorweggenommen, können die dort eingeführten Methoden der Einvolumenspektroskopie auch zur Vorlokalisierung bei Sequenzen der spektroskopischen Bildgebung eingesetzt werden. Will man ausschließlich Spektren aus einem bestimmten Teilvolumen des Messobjektes detektieren, können mit Hilfe der STEAM- und PRESS-Sequenz

nur solche Spins angeregt werden, die sich in diesem Teilvolumen befinden. Die Ortskodierung erfolgt mit Hilfe von Phasenkodiergradienten. Der Vorteil dieser *Zoom-SI* genannten Methode liegt darin, dass nun durch die Vorlokalisierung eine Reduktion des FOV und damit bei gegebener räumlicher Auflösung eine Senkung der Mindestmesszeit möglich wird. Abbildung 2.6 zeigt eine vollständige PRESS-SI-Sequenz, in der neben der PRESS-Anregung auch die CHESS-Methode zur Wasserunterdrückung und die Methode der OVS zur räumlich selektiven Sättigung von Lipidsignalen implementiert sind.

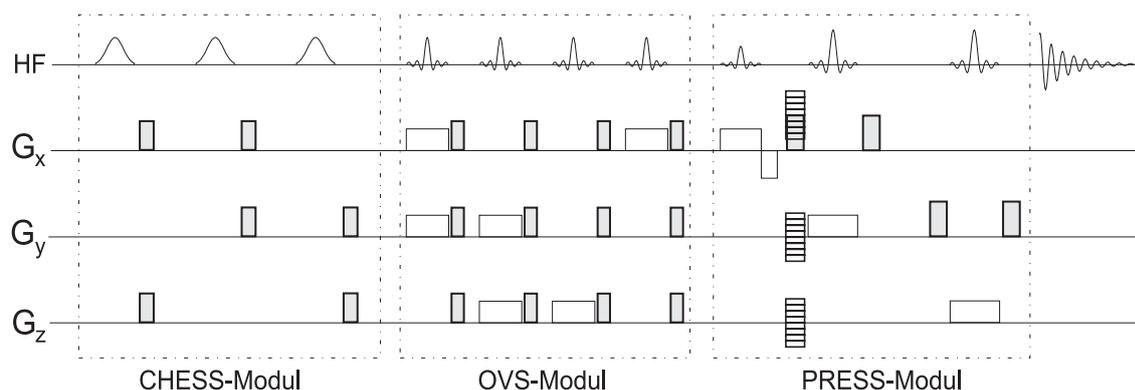


Abbildung 2.6: Zoom-SI. Nach einem CHESS-Modul zur Wasserunterdrückung und vier Sättigungspulsen im OVS-Modul zur schichtselektiven Unterdrückung der Lipidsignale folgt die eigentliche Anregung der Spins innerhalb eines Teilvolumens mittels einer PRESS-Sequenz.

Reduzierte Abtastung des k-Raums

Eine weitere Methode zur Verkürzung der Mindestmesszeit, die auf einer zirkular reduzierten Abtastung des k-Raums beruht, wurde von Maudsley et al. [52] für die spektroskopische Bildgebung vorgeschlagen. Es werden dabei nur diejenigen Punkte im k-Raum gemessen, die für 3D-Messungen innerhalb einer Kugel oder eines Ellipsoids um das k-Raum-Zentrum herum liegen, d. h. für die gilt: $\sqrt{k_x^2 + k_y^2 + k_z^2} \leq k_{r,\max}$. Da hierzu nur eine geringere Anzahl an Phasenkodierschritten im Vergleich zur würfel- oder quaderförmigen Abtastung des k-Raums notwendig ist, kann die Mindestmesszeit erheblich verringert werden. Darüberhinaus ergibt sich ein weiterer Vorteil dieser Methode durch eine verbesserte Punktverbreiterungsfunktion (oder kurz: PSF, engl.: „point-spread-function“), die — im Gegensatz zu der PSF bei vollständiger Abtastung des k-Raums — isotrop ist und reduzierte Nebenmaxima besitzt. Allerdings wird dieser Vorteil durch eine Verbreiterung der Halbwertsbreite des Hauptmaximums erkauft, was in einer geringeren räumlichen Auflösung resultiert. Abbildung 2.7 zeigt den Vergleich zwischen vollständiger und reduzierter k-Raum-Abtastung sowie die dazugehörigen Punktverbreiterungsfunktionen für eine 2D räumliche Auflösung mit 16^2 Phasenkodierschritten.

Gewichtete Abtastung des k-Raums

Für SI-Messungen, bei denen wegen des erwarteten geringen SNR mehrere Akkumulationen, also $N_A > 1$, notwendig sind, kann eine Messzeitverkürzung durch eine gewichtete

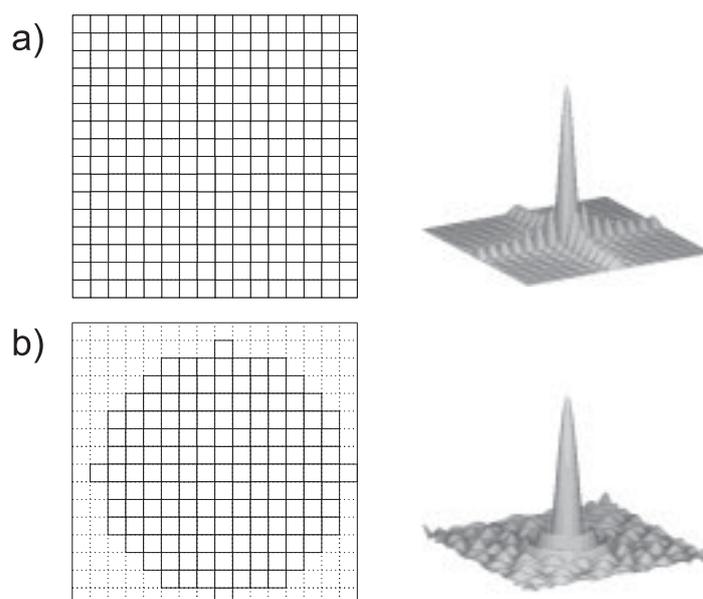


Abbildung 2.7: Reduzierte k-Raum-Abtastung. a) klassische quadratische k-Raum-Abtastung mit 256 Phasenkodierschritten (schraffiert) und zugehörige PSF. b) zirkular reduzierte k-Raum-Abtastung mit 149 Phasenkodierschritten (schraffiert) und zugehörige PSF. Durch diese Zirkularreduktion lässt sich die Messzeit um 42% verringern.

Abtastung des k-Raums erzielt werden [53]. Die Anzahl der Akkumulationen ist hierbei abhängig vom Abstand des jeweiligen k-Raum-Punktes zum k-Raum-Zentrum, wobei N_A vom Zentrum des k-Raums zum Rand hin abnimmt. Ähnlich wie bei der zirkular reduzierten Abtastung des k-Raums wird durch diese Methode die PSF verbessert, allerdings wiederum auf Kosten einer breiteren Halbwertsbreite des Hauptmaximums. Eine optimale Filterfunktion zur Bestimmung der Anzahl an Akkumulationen ist die Hamming-Funktion [54, 55]: $N_A(k) = 0.54 + 0.46 \cos(\pi k/k_{\max})$, die einen guten Kompromiss zwischen räumlicher Auflösung und der Empfindlichkeit darstellt.

Weitere Modifikationen

Einige weitere Modifikationen zur Reduzierung der Mindestmesszeit der klassischen spektroskopischen Bildgebung, die hier der Vollständigkeit halber nur erwähnt, auf die aber nicht näher eingegangen werden soll, sind hexagonale k-Raum-Abtastung [56], Mehrschicht-SI-Sequenzen [57, 58], die Erweiterung der klassischen SI auf Multiecho-Verfahren [59], SI-Messungen mit variabler Repetitionszeit TR [60], Abtastung des k-Raums mit variabler Dichte [61] und parallele SI [62] mit SENSE [63].

2.3.2 Sequenzen zur schnellen spektroskopischen Bildgebung

Die im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Modifikationen der klassischen spektroskopischen Bildgebung reichen vor allem für Anwendungen mit 3D räumlicher Auflösung, bei denen ein möglichst großes Volumen abgedeckt werden soll, oftmals nicht aus, um die Mindestmesszeit so zu verringern, dass *in vivo*-Messungen möglich werden. Deshalb wurden seit

Beginn der 1990er Jahre schnelle Sequenzen zur spektroskopischen Bildgebung entwickelt, die zumeist von Sequenzen der schnellen MR-Bildgebung [64] abgeleitet wurden. Ausgewählte Beispiele hierfür finden sich in [65–69] und werden in [70] miteinander verglichen. Im Folgenden werden aus der Vielzahl dieser Methoden zwei mittlerweile weit verbreitete Sequenzen herausgegriffen, die auf einer zeitlich sehr effizienten k-Raum-Abtastung beruhen und zu den bislang schnellsten SI-Sequenzen gehören.

Echo-planare spektroskopische Bildgebung — EPSI

Eine der ersten Methoden zur schnellen spektroskopischen Bildgebung ist die echo-planare SI (kurz: EPSI), die bereits 1984 von P. Mansfield [12] vorgeschlagen und seitdem in vielen Varianten weiterentwickelt und verbessert wurde [71–80]. Sie basiert auf der Anwendung eines sich zeitlich ändernden Gradienten während der Datenauslese und unterscheidet sich damit grundlegend von der klassischen SI. Die Messzeitreduzierung resultiert aus der gleichzeitigen Aufnahme der spektralen und einer räumlichen Dimension (o. B. d. A. beispielsweise der x-Richtung), was im k-Raum der k_ω - k_x -Ebene entspricht, während die restlichen räumlichen Dimensionen klassisch phasenkodiert werden. Im Vergleich zur klassischen SI-Methode (siehe Gleichung 2.22) ist somit die Messzeit für eine 3D-räumliche Messung nur noch durch $T_{\text{mess}} = N_A \cdot N_y \cdot N_z \cdot \text{TR}$ gegeben, sofern während einer Repetitionszeit TR die gesamte k_ω - k_x -Ebene abgetastet werden kann. Das Sequenzschema und die k-Raum-Trajektorie in k_ω und k_x sind in Abb. 2.8 dargestellt. Durch die periodisch oszillierenden Auslesegradienten, deren Integral sich über eine TR-Periode zu Null ergibt, werden mehrere Gradientenechos erzeugt, wobei die ansteigenden bzw. abfallenden Flanken der Echos die Ortsinformation enthalten. Die spektrale Information wird durch die unterschiedlichen Frequenzen der Signale in einer Phasenmodulation sichtbar, die sich von Plateau zu Plateau entwickelt, weshalb die chemische Verschiebung mit einer Frequenzbandbreite von $1/\Delta T$ detektiert wird. Die Ortsinformation, im k-Raum also die k_x -Komponente, kann entweder über die gesamte Dauer des Gradientenzugs oder nur auf den Gradientenplateaus aufgenommen werden. Da das

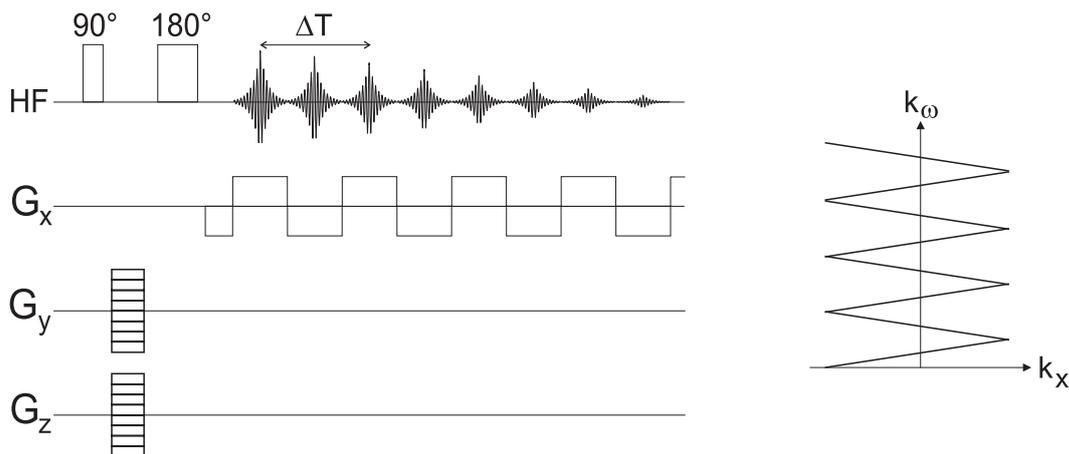


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung der Pulssequenz zur echo-planaren SI mit zugehöriger k-Raum-Trajektorie. Durch die oszillierenden Auslesegradienten wird im k-Raum die zweidimensionale k_ω - k_x -Ebene abgetastet. Die Gradienten sind hier vereinfacht dargestellt, da reale Gradienten eine endliche Anstiegs- bzw. Abfalldauer haben (engl.: „ramp time“).

2 Lokalisierte NMR-Spektroskopie

SNR_t unabhängig von der eingesetzten Empfängerbandbreite ist, ermöglicht eine Aufnahme über die gesamte Dauer des Gradientenzugs eine optimale Empfindlichkeitsausbeute. Allerdings geht damit auch eine erhöhte Datenmanipulation einher, da die k_x -Punkte durch die Abtastung auf den Gradientenrampen nicht äquidistant im k -Raum eingeordnet werden. Um die Vorteile der schnellen Fourier-Transformation zu nutzen, ist daher ein sogenanntes *Regridding*, also die Interpolation der k_x -Punkte auf ein kartesisches Gitter, notwendig. Mitunter wird deshalb die Ortsinformation nur auf den positiven und negativen Gradientenplateaus aufgenommen, was allerdings eine Verringerung des SNR_t zur Folge hat. Je nach vorhandener Hardware existieren viele weitere Möglichkeiten die Auslesegradienten zu variieren, beispielsweise können sinusförmige oder asymmetrisch geschaltete Gradienten eingesetzt werden. Reicht die durch $1/\Delta T$ gegebene spektrale Bandbreite nicht aus, kann durch eine Wiederholung der Akquisition mit zeitlich versetztem Gradientenzug während der Auslese (engl.: „interleaving“) die Bandbreite angepasst werden. Jede dieser Variationen hat ihre eigenen Vor- und Nachteile und muss für ein gegebenes Gradientensystem und je nach Anwendung ausgewählt werden.

Spiral SI

Eine Verkürzung der Mindestmesszeit im Vergleich zur klassischen SI wird durch die gleichzeitige Aufnahme eines k_x - k_y - k_ω -Volumens (volumetrische SI) erzielt, wie in Abb. 2.9 gezeigt.

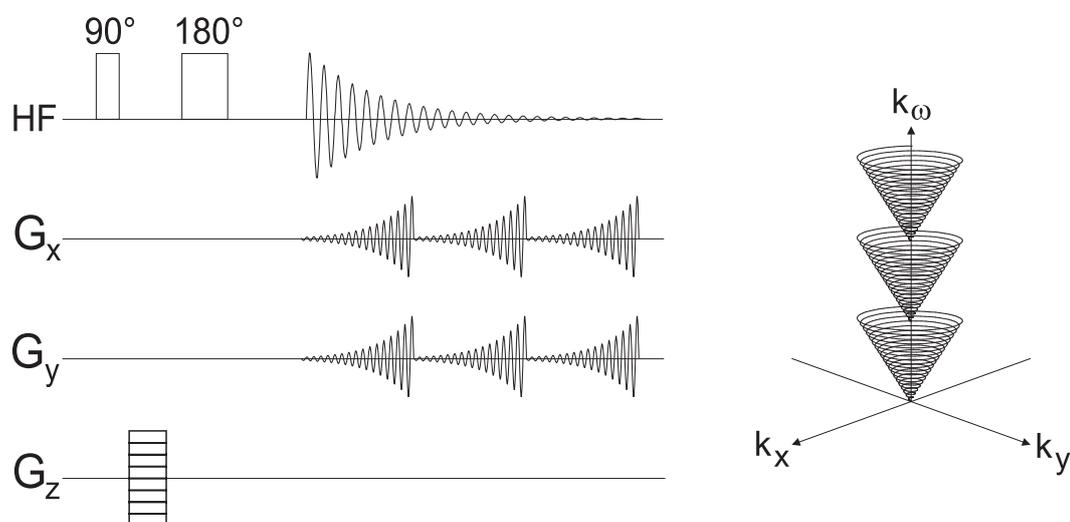


Abbildung 2.9: Schematische Darstellung der Pulssequenz zur volumetrischen oder spiral SI mit zugehöriger k -Raum-Trajektorie. Im k -Raum wird gleichzeitig ein dreidimensionales k_x - k_y - k_ω -Volumen abgetastet.

Da hierzu die räumliche k_x - k_y -Ebene des k -Raums in einer spiralförmigen Trajektorie durchlaufen wird, wird diese Methode auch engl. „spiral SI“ genannt [81, 82]. Die Messzeit für eine 3D-räumliche Auflösung verkürzt sich dadurch maximal auf $T_{\text{mess}} = N_A \cdot N_z \cdot \text{TR}$, falls die gesamte spektrale Bandbreite mit einer einzigen spiralförmigen Trajektorie abgetastet werden kann. In der Praxis ist dies allerdings aufgrund der hohen Anforderungen an das

Gradientensystem nicht möglich. Durch mehrere geschachtelte Messungen kann jedoch eine sukzessive Aufnahme der gesamten spektrale Bandbreite realisiert werden, wobei sich die Messzeit um den Faktor der Anzahl der notwendigen Messungen erhöht. Neben der erhöhten Leistungsfähigkeit des Gradientensystems erfordern diese Sequenzen ebenso einen komplizierten Rekonstruktionsalgorithmus, der die ungleichmäßig aufgenommenen k -Raum-Punkte wieder in einen kartesischen k -Raum überführen muss.

Die soeben vorgestellten Methoden EPSI und spiral SI sind Beispiele dafür, wie die Mindestmesszeit der klassischen SI durch eine möglichst effiziente k -Raum-Abtastung, bei der innerhalb einer Repetitionszeit TR möglichst große Bereiche des vierdimensionalen k -Raums aufgenommen werden, reduziert werden kann.

Im Folgenden wird eine alternative Technik zur Reduzierung der Mindestmesszeit in der spektroskopischen Bildgebung beschrieben. Diese bildet den Hauptbestandteil der vorliegenden Arbeit.

KAPITEL 3

Steady State Free Precession

In diesem Kapitel werden die fundamentalen Eigenschaften einer weit verbreiteten Methode zur schnellen MR-Bildgebung zusammengefasst, die die Grundlage für die im nächsten Kapitel vorgestellten Techniken der schnellen spektroskopischen Bildgebung bilden. Nach der Einführung der grundlegenden Prinzipien der „Steady State Free Precession“ (SSFP), deren Beschreibung sich an einer einfachen bildhaften Darstellung orientiert [83], werden darauf aufbauend die Eigenschaften verschiedener SSFP-basierter Sequenztypen vorgestellt.

3.1 Grundlagen

Bereits im Jahr 1958 entdeckte H. Y. Carr [84] den Zustand der Steady State Free Precession, der sich ins Deutsche etwa mit „freie Spin-Präzession im Fließgleichgewicht“ übersetzen lässt. Dieser entsteht, wenn die Spins durch HF-Pulse in einer Repetitionszeit TR wiederholt angeregt werden, die kürzer oder in der Größenordnung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 und der transversalen Relaxationszeit T_2 ist, d.h. es gilt $TR \leq T_2 < T_1$. Da die Spins während dieser kurzen Repetitionszeit nicht ins thermische Gleichgewicht relaxieren können, stellt sich nach einer gewissen Einschwingzeit ein Fließgleichgewicht der Magnetisierung ein. Dieses Fließgleichgewicht wird im Folgenden kurz als „Steady State“ bezeichnet. Im Gegensatz zu der bekannten Ernst-Formel [6]

$$M_{xy} = M_0 \cdot \sin(\alpha) \cdot \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}}, \quad (3.1)$$

die eine analytische Beziehung zwischen der Signalintensität des FID (Transversalmagnetisierung M_{xy}), der Repetitionszeit TR, der longitudinalen Relaxationszeit T_1 und des Kippwinkels α herstellt, wird bei SSFP-basierten Sequenzen eine andere Abhängigkeit beobachtet. Die Ernst-Formel beschreibt zwar die Abhängigkeit der gemessenen Transversalmagnetisierung für ein repetitives FID-Experiment mit $TR \ll T_1$ korrekt, allerdings beschränkt sich die Gültigkeit dieser Formel auf Experimente, in denen die Transversalmagnetisierung am Ende jeder TR-Periode verschwindet, sei es durch die Wahl der Repetitionszeit ($TR \gg T_2$) oder durch Zerstörung der noch vorhandenen Transversalmagnetisierung beispielsweise durch

3 Steady State Free Precession

Spoilergradienten. Im SSFP-Experiment mit $TR \leq T_2 < T_1$ wird jedoch dafür gesorgt, dass der Einfluss der Gradienten in jeder einzelnen TR-Periode gleich ist, um zusätzlich zum Steady State in der longitudinalen Richtung auch ein Steady State in der transversalen Richtung zu erreichen. Dazu müssen z. B. die sich mit jeder TR-Periode ändernden Phasenkodiergradienten jeweils kompensiert werden. Die am Ende einer TR-Periode noch nicht zerfallene Transversalmagnetisierung wird somit durch den nachfolgenden HF-Puls refokussiert und trägt als Spin-Echo oder als Echo höherer Ordnung während der nächsten Signalauslese konstruktiv oder destruktiv zur Signalamplitude bei.

Eine korrekte mathematische Beschreibung der Magnetisierung, die sich von HF-Puls zu HF-Puls entwickelt, gelingt durch die Anwendung der Bloch-Gleichungen, was allerdings in Bezug auf eine intuitive Vorstellung eher unvorteilhaft ist. Im Folgenden wird deshalb auf den „Extended-Phase-Graph“-Formalismus (EPG) [85–87] zurückgegriffen, der in einfacher Art und Weise die Prinzipien der Echoentstehung erklärt und die Berechnung der Echoamplituden ermöglicht.

Betrachtet man zunächst die Wirkung eines einfachen HF-Pulses (o. B. d. A. entlang der x-Richtung im rotierenden Koordinatensystem) auf die Ausgangsmagnetisierung M_0 im thermischen Gleichgewicht, so wird diese um den Winkel α aus der longitudinalen Richtung ausgelenkt. Die resultierenden Komponenten der Magnetisierung sind dann transversal $M_y = -M_0 \sin \alpha$ und longitudinal $M_z = M_0 \cos \alpha$. Nach diesem HF-Puls wird die erzeugte Transversalmagnetisierung entweder durch Inhomogenitäten des statischen Magnetfelds, durch Suszeptibilitätseffekte oder insbesondere durch Magnetfeldgradienten dephasiert, was in Abb. 3.1 illustriert ist.

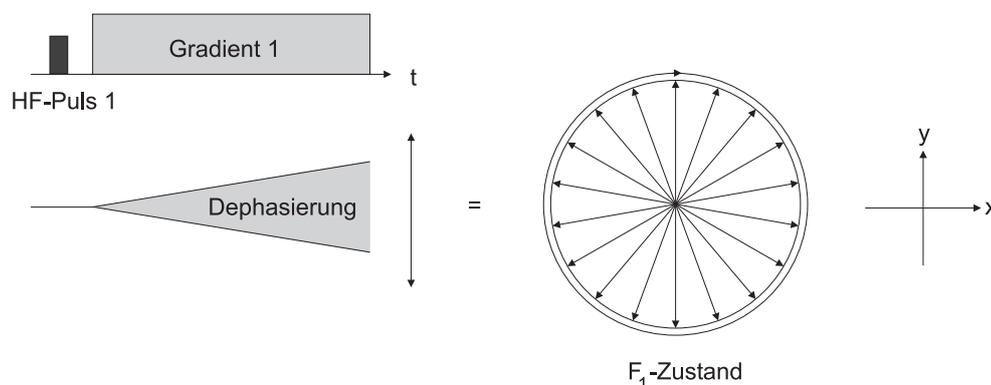


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Entwicklung der Magnetisierung nach einem HF-Puls und einem Gradienten. Der HF-Puls kippt die Magnetisierung aus der longitudinalen Richtung heraus. Die resultierende Transversalmagnetisierung dephasiert aufgrund des nachfolgenden Gradienten, wobei der Phasenzustand F_1 der Magnetisierung am Ende des Gradienten durch gleichmäßig verteilte Vektoren dargestellt wird.

Der Phasenzustand der Magnetisierung am Ende dieses Gradienten kann symbolisch durch eine Scheibe von Vektoren beschrieben werden, die gleichmäßig in der Transversalebene verteilt sind. Die messbare Gesamtmagnetisierung ist gleich Null, da die Vektorsumme aller Isochromaten sich zu Null ergibt. Allerdings ist die Summe der Absolutwerte aller Vektoren immer noch gleich $M_0 \sin \alpha$, jedoch durch T_2 -Relaxation um den Faktor e^{-TR/T_2} verringert, wobei die Reduzierung für die Bedingung $TR \ll T_2$ klein ist. Für die folgende Diskussion ist

es sinnvoll, diesen Phasenzustand mit F_1 zu bezeichnen, wobei der Index 1 für eine Periode der Dephasierung durch einen Gradienten steht.

Mittels eines weiteren invertierten Gradienten oder eines zweiten HF-Pulses kann dieser F_1 -Zustand wieder rephasiert werden, woraus ein Gradienten- oder ein Spinecho messbar wird. Dieses Spinecho kann jedoch nicht nur, wie in Abschnitt 1.5 dargestellt, durch einen 180° -Puls, sondern prinzipiell durch jeden HF-Puls mit beliebigem Kippwinkel erzeugt werden. Dies wurde bereits 1950 experimentell von E. L. Hahn [44] bewiesen, der zur Erzeugung eines Spinechos zwei 90° -Pulse verwendete.

Abbildung 3.2 zeigt den Effekt eines zweiten HF-Pulses in x-Richtung auf den Zustand F_1 . Die dephasierte Transversalmagnetisierung wird aus der x-y-Ebene um den Winkel α herausgekippt, wodurch nach Zerlegung in transversale und longitudinale Anteile zwei neue Zustände entstehen. Der transversale Zustand hat die Form einer Ellipse und ist als Linearkombination zweier zirkularer Verteilungen darstellbar. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Phase (diese ist genau entgegengesetzt) sowie ihrer Amplituden und werden mit F_1^+ und F_{-1}^+ bezeichnet. Der longitudinale Zustand Z_1^+ besteht aus der Summe verschiedener Vektoren in z-Richtung, deren Betrag durch eine Sinus-Funktion gegeben ist. Das Plus-Zeichen in der Bezeichnung kennzeichnet die Zustände direkt nach dem HF-Puls. Wird nun ein zweiter Gradient der gleichen Länge und Amplitude wie der erste Gradient angelegt, erzeugt der Zustand F_{-1}^+ durch Rephasierung ein Spinecho F_0 , wobei sich die Amplitude aus der Besetzung des Zustandes F_{-1}^+ ergibt. Der Zustand F_1^+ wird durch den Gradienten ein zweites Mal dephasiert und entwickelt sich zum Zustand F_2 . Da der longitudinale Zustand Z_1^+ vollständig in z-Richtung liegt, tritt keine Phasenentwicklung auf, so dass der Zustand

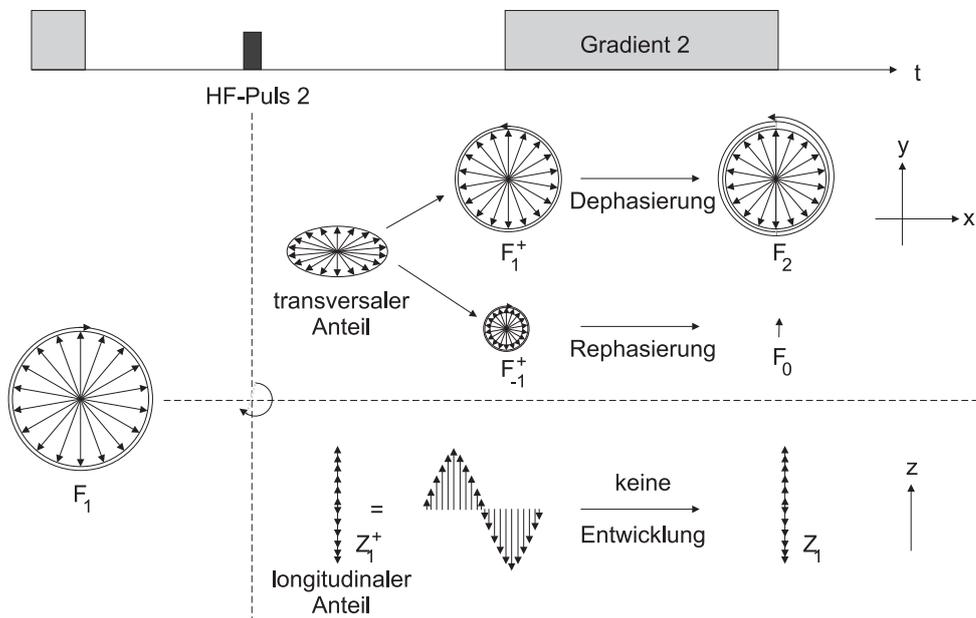


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Entwicklung der Magnetisierung nach einem zweiten HF-Puls und einem weiteren Gradienten. Der rein transversale Zustand F_1 wird durch den zweiten HF-Puls in einen transversalen, elliptischen Zustand und einen longitudinalen Zustand überführt. Der elliptische Zustand kann in zwei zirkular polarisierte Zustände zerlegt werden, von denen einer (F_{-1}^+) aufgrund des zweiten Gradienten zum Spinecho refokussiert wird.

3 Steady State Free Precession

nach dem Gradienten einfach als Z_1 bezeichnet wird.

Der zweite HF-Puls beeinflusst nicht nur die Entwicklung des F_1 -Zustandes (siehe Abb. 3.2), sondern auch die noch vorhandene Longitudinalmagnetisierung der Amplitude $M_0 \cos \alpha$ nach dem ersten HF-Puls. Diese wird zumindest anteilig in die Transversalebene gekippt, was zu einem gewöhnlichen FID führt, der nach dem zweiten Gradienten zu einem Zustand F_1 dephasiert wird. Dieser Zustand F_1 kann wiederum in zwei Zustände F_1^+ und F_{-1}^+ zerlegt werden und entwickelt sich zu einem F_2 - und einem F_0 -Zustand.

Die Anwendung eines dritten HF-Pulses und dritten Gradienten überführt den F_2 -Zustand in entsprechender Weise in eine elliptische Konfiguration, die eine Linearkombination zweier Zustände F_2^+ und F_{-2}^+ ist, welche sich zu F_3 und F_{-1} weiter entwickeln.

Die sinusförmige Verteilung des longitudinalen Zustandes Z_1 wird durch den dritten HF-Puls in die Transversalebene gekippt und kann wiederum in einen transversalen und longitudinalen Anteil aufgespalten werden (siehe Abb. 3.3). Während der longitudinale Anteil Z_1^+ durch den dritten Gradienten keine Phasenentwicklung erfährt und somit danach als Z_1 -Zustand vorliegt, wird der transversale Anteil, dessen Vektoren in $\pm y$ -Richtung liegen, in zwei Zustände F_1^+ und F_{-1}^+ zerlegt. Diese zwei Zustände unterscheiden sich lediglich in ihrer entgegengesetzten Phase, weshalb sich durch den dritten Gradienten ein stimuliertes Echo F_0 und ein Zustand F_2 ausbilden.

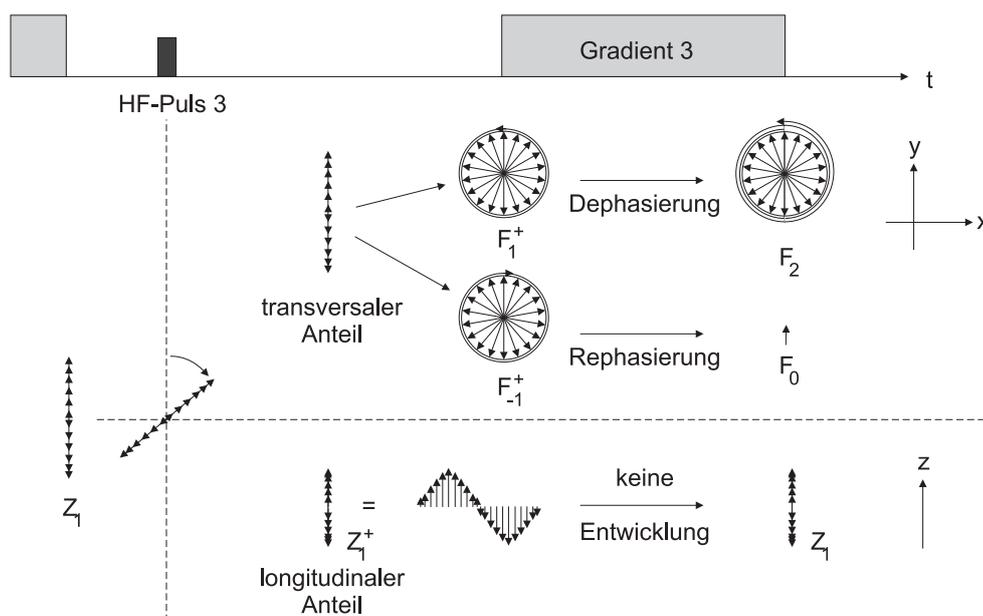


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der Entwicklung der Magnetisierung nach einem dritten HF-Puls und einem dritten Gradienten. Der dritte HF-Puls wandelt die longitudinale Magnetisierung in einen transversalen Zustand, der wiederum als Superposition zweier zirkular polarisierter Zustände dargestellt werden kann, und einen longitudinalen Zustand um. Der Zustand F_{-1}^+ wird zum stimulierten Echo refokussiert.

Da nun sämtliche Mechanismen zum Verständnis der Entwicklung von Magnetisierungszuständen beschrieben wurden, können diese auf Multiecho-Experimente übertragen werden. Mit Hilfe des EPG-Formalismus wird die graphische Darstellung der Zustandsentwicklungen sehr einfach, was in Abbildung 3.4 für ein Experiment mit drei HF-Pulsen und drei Gradienten-

ten unterschiedlicher Fläche illustriert ist, wobei die Pulsabstände nicht äquidistant sind. Die Entstehung neuer Zustände ist durch kleine Pfeile gekennzeichnet, die die Zustände vor und nach einem HF-Puls miteinander verbinden. Gestrichelte Linien stellen Z_n^+ -Zustände dar. Echos (F_0) sind mit Kreisen hervorgehoben und entstehen immer dann, wenn die einzelnen Kohärenzpfade die Null-Linie der Phase kreuzen.

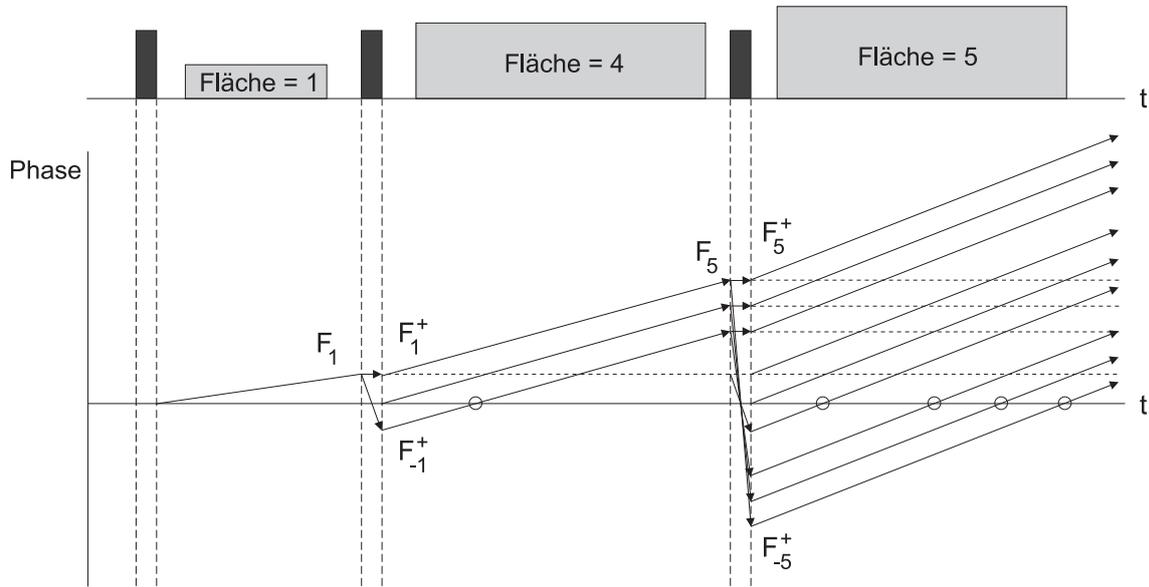


Abbildung 3.4: Entstehung von fünf Echos (durch Kreise markiert) mit drei HF-Pulsen in der graphischen Darstellung des EPG-Formalismus.

Eine quantitative Beschreibung der Echoamplituden gelingt mit der Einführung einer komplexen Magnetisierung $F = M_x + iM_y$, wobei der Einfluss eines HF-Pulses mit Kippwinkel α und Phase ϕ äquivalent zu einer Vektorrotation ist. Dieser kann für die Transversalmagnetisierung F und die Longitudinalmagnetisierung M_z durch die komplexe Blochgleichung zu

$$\begin{aligned} F^+ &= \cos^2\left(\frac{\alpha}{2}\right) F + e^{2i\phi} \sin^2\left(\frac{\alpha}{2}\right) F^* - ie^{i\phi} \sin(\alpha) M_z \\ M_z^+ &= -\frac{i}{2} e^{-i\phi} \sin(\alpha) F + \frac{i}{2} e^{i\phi} \sin(\alpha) F^* + \cos(\alpha) M_z. \end{aligned} \quad (3.2)$$

berechnet werden. F^* bezeichnet hierbei die komplex konjugierte Magnetisierung zu F . Da jedoch der Einfluss von HF-Pulsen auf vollständig dephasierte F_n - und Z_n -Zustände von Interesse ist, kann die Magnetisierung nach mehreren Pulsen und Gradienten als Summe aller Zustände, integriert über alle räumliche Positionen r , geschrieben werden:

$$\begin{aligned} F &= \sum_{n=-\infty}^{\infty} F_n \int_r e^{in\phi Gr} dr \\ Z &= \sum_{n=-\infty}^{\infty} Z_n \int_r e^{in\phi Gr} dr. \end{aligned} \quad (3.3)$$

3 Steady State Free Precession

Hierbei bezeichnet $e^{in\phi_G r}$ die Phasenentwicklung eines Spins an der Position r verursacht durch n Gradienten mit der Fläche $\phi_G = \gamma GT$ (G : Amplitude, T : Dauer des Gradienten). Da die longitudinale Magnetisierung immer reell ist, gilt $Z_n = Z_{-n}^*$. Um nun den Übergang der Zustände F_n und Z_n vor einem HF-Puls zu denen nach einem HF-Puls zu berechnen, setzt man 3.3 in 3.2 ein und erhält:

$$\begin{pmatrix} F_n \\ F_{-n}^* \\ Z_n \end{pmatrix}^+ = \begin{pmatrix} \cos^2 \frac{\alpha}{2} & e^{2i\phi} \sin^2 \frac{\alpha}{2} & -ie^{i\phi} \sin \alpha \\ e^{-2i\phi} \sin^2 \frac{\alpha}{2} & \cos^2 \frac{\alpha}{2} & ie^{-i\phi} \sin \alpha \\ -\frac{i}{2} e^{i\phi} \sin \alpha & \frac{i}{2} e^{i\phi} \sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} F_n \\ F_{-n}^* \\ Z_n \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Neben dem Übergang der Zustände benötigt man zur vollständigen Beschreibung eines Mehrpuls-Experiments aber auch noch die Berechnung der Zustandsevolution zwischen den HF-Pulsen und Gradienten. Für ein Experiment mit konstantem Abstand zwischen den Pulsen und gleichen Gradientenflächen (siehe Abb. 3.5), was für die meisten Mehrpuls-Experimente der Fall ist, lässt sich diese Evolution unter Berücksichtigung von Relaxation und Dephasierung relativ einfach darstellen:

$$\begin{aligned} F_n^+ &\longrightarrow F_{n+1} = e^{-\text{TR}/T_2} F_n^+ \\ Z_0^+ &\longrightarrow Z_0 = e^{-\text{TR}/T_1} Z_0^+ + M_0(1 - e^{-\text{TR}/T_1}) \\ \text{für } n \neq 0 : Z_n^+ &\longrightarrow Z_n = e^{-\text{TR}/T_1} Z_n^+ \end{aligned} \quad (3.5)$$

Die Entstehung und Entwicklung der verschiedenen Zustände ist für eine solche Anregung beschränkt, wobei die Anzahl an neuen Zuständen linear ansteigend ist. Echos treten nach Abb. 3.5 immer genau zum Zeitpunkt der HF-Pulse auf.

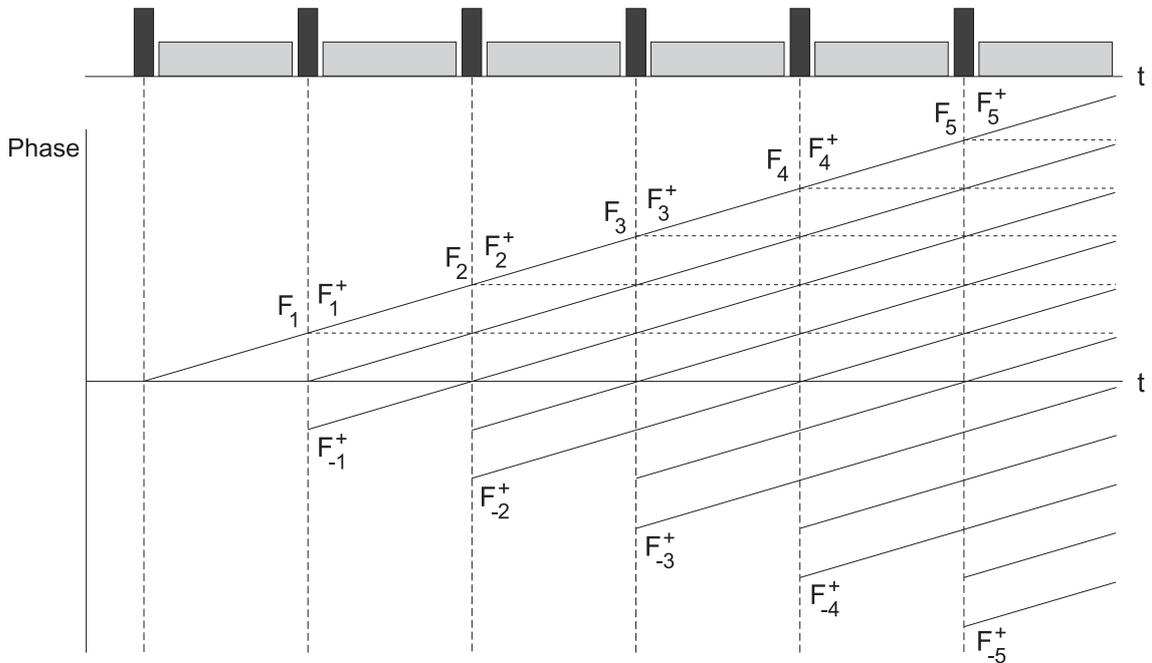


Abbildung 3.5: Grundschemata eines Mehrpuls-Experiments mit gleichförmigen HF-Pulsen und Gradienten. Die Zahl der Zustände steigt linear mit der Anzahl der HF-Pulse.

Um nun einen definierten, stationären Steady State zu erzeugen, sind folgende Bedingungen notwendig:

- Die Dephasierung der Zustände zwischen den HF-Pulsen muss konstant sein.
- Die Repetitionszeit TR zwischen den HF-Pulsen muss gleich sein.
- Die Anregungskippwinkel der HF-Pulse müssen konstant sein.
- Die Phasen der HF-Pulse müssen der Gleichung $\phi_n = a + bn + cn^2$ gehorchen, um eine destruktive Überlagerung der verschiedenen Zustände für beliebige Kippwinkel α sowie beliebige T_1 - und T_2 -Zeiten zu verhindern [88].

Strenge mathematische Beweise dieser Bedingungen finden sich in [88, 89]. Mit Hilfe der Formeln 3.4 und 3.5 können verschiedene Simulationsrechnungen zur Zustandsentwicklung eines solchen Mehrpuls-Experiments durchgeführt werden. Abbildung 3.6 zeigt ein Beispiel, in dem die Entwicklung der Zustände F_0^+ und F_{-1}^+ mit einer Repetitionszeit $TR = 0,025 \cdot T_1 = 0,05 \cdot T_2$ und einem Kippwinkel $\alpha = 70^\circ$ abhängig von der Anzahl der HF-Pulse simuliert wurde. Basierend auf dem C-Programmcode, welcher im Anhang von [83] dokumentiert ist, zeigen die Berechnungen das Einschwingverhalten zweier Zustände F_0^+ und F_{-1}^+ , die im Folgenden vereinfacht als akquiriertes Signal S1 (F_0^+) nach einem HF-Puls und S2 (F_{-1}^+) vor einem HF-Puls bezeichnet werden. Aus dem abklingenden Oszillationsverhalten von S1 und S2 lässt sich schließen, dass nach spätestens etwa $5 \cdot T_1/TR$ Anregungspulsen der Steady State eintritt. In den SSFP-basierten Pulssequenzen, die im nächsten Abschnitt näher beschrieben werden sollen, werden deshalb vor der eigentlichen Signalakquisition sogenannte Dummyzyklen, also eine bestimmte Anzahl an Sequenzrepetitionen ohne Signalakquisition ausgeführt, bis der Steady State erreicht ist.

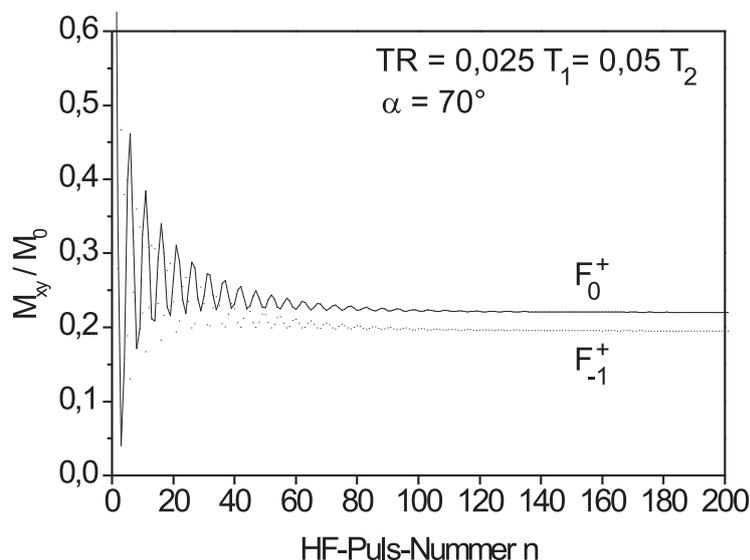


Abbildung 3.6: Simulation des Übergangs in der Steady State für zwei Zustände F_0^+ und F_{-1}^+ . Die Transversalmagnetisierung bezogen auf M_0 ist über der Anzahl der HF-Pulse aufgetragen. Nach maximal $5 \cdot T_1/TR$ Anregungspulsen tritt der Steady State ein.

3.2 Elementare Sequenztypen

Unter Beachtung der im vorigen Abschnitt dargestellten notwendigen Bedingungen zum Erreichen des Steady State können durch unterschiedliche Gradientenschaltungen einzelne Zustände aus den F_n Zuständen für die Signaldetektion ausgewählt werden. In der MR-Tomographie wird dies durch Manipulation des Auslesegradienten bewerkstelligt, so dass die jeweils ausgewählten Signale als Gradientenechos aufgenommen werden. Insgesamt können so vier elementare Pulssequenzen erzeugt werden, von denen drei im Folgenden näher charakterisiert werden. Abbildung 3.7 zeigt schematisch diese drei Sequenzen zusammen mit den jeweils ausgewählten Zuständen im EPG-Formalismus.

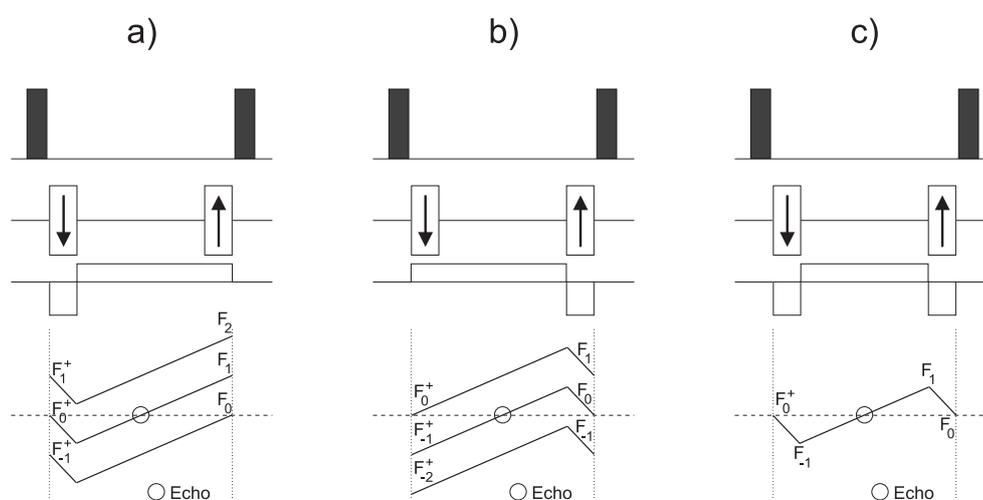


Abbildung 3.7: Elementare SSFP-basierte Sequenzen zur MR-Tomographie in schematischer Darstellung: a) FAST, b) CE-FAST und c) TRUE-FISP. Details siehe Text.

Die ersten beiden Sequenzen (siehe Abb. 3.7 a,b) wurden 1988 von M. L. Gyngell [90] unter den Akronymen FAST (**F**ourier **A**cquired **S**tady **S**tate) und CE-FAST (**C**ontrast **E**nhanced **F**ourier **A**cquired **S**tady **S**tate) vorgestellt. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Akronymen, die herstellerspezifisch verwendet werden. So ist beispielsweise FAST auch als GRASS oder FISP bekannt, während CE-FAST auch als PSIF bezeichnet wird. In FAST wird durch den zu Beginn negativen Gradienten mit anschließender Refokussierung das FID-artige S1-Signal (entspricht dem Zustand F_0^+) als Gradientenecho zur Datenaufnahme ausgewählt (siehe Abb. 3.7 a), wohingegen in CE-FAST die Detektion des echo-artigen S2-Signals (entspricht dem Zustand F_{-1}^+) erfolgt (siehe Abb. 3.7 b). Bei der Aufnahme des S2-Signals in CE-FAST ergibt sich eine stärkere T_2 -Wichtung als bei FAST, woraus die Bezeichnung von CE-FAST resultiert. In beiden Sequenzen muss der Phasenkodiergradient vor dem nächsten HF-Puls wieder kompensiert werden, da sonst die Bedingung der konstanten Dephasierung zwischen den HF-Pulsen nicht gegeben wäre und damit der Steady State gestört würde.

In Abbildung 3.7 c) wird die Sequenz TRUE-FISP (**T**RUE **F**ast **I**maging with **S**tady **P**recession) illustriert, die in der Originalarbeit von Oppelt et al. [91] jedoch als FISP eingeführt wurde. Sie basiert auf der vollständigen Refokussierung nicht nur der Phasenkodiergradienten, sondern auch des Auslesegradienten und zielt somit darauf ab, die Signale S1 und S2 in einer kohärenten Überlagerung zu akquirieren. Da bei perfekter Gradientenschal-

tung nur der F_0 -Zustand erzeugt wird, d.h. in der Phasengraphik nur eine einzelne Zick-Zack-Linie zu sehen ist, liefert TRUE-FISP das höchstmögliche SNR der SSFP-basierten Sequenzen. Es muss jedoch beachtet werden, dass die Phasen der HF-Pulse abwechselnd zu 0° und 180° gewählt werden müssen, um zu verhindern, dass das S2-Signal in Anti-Phase zum S1-Signal steht. Aufgrund der hohen Anforderung von TRUE-FISP an das Gradientensystem wurde die Sequenz viele Jahre in klinischen Routineuntersuchungen nicht verwendet. Seit der Verfügbarkeit besserer Hardware ist sie jedoch mittlerweile an jedem klinischen Tomographen nutzbar. Ein nach wie vor bestehender Nachteil von TRUE-FISP ist die starke Abhängigkeit des detektierten Signals von der durch B_0 -Inhomogenitäten erzeugten Phasenentwicklung θ zwischen den Pulsen, die Signalauslöschungen zur Folge hat und die in MR-Bildern als sogenannte *banding-* oder *off-resonance-*Artefakte sichtbar ist. Abbildung 3.8 zeigt die Abhängigkeit der Signalintensität von TRUE-FISP von der Phase θ für Sequenzparameter $TR = 0,025 \cdot T_1 = 0,05 \cdot T_2$ und einen Kippwinkel $\alpha = 50^\circ$. Daher ist eine möglichst hohe Magnetfeldhomogenität über das gesamte FOV für TRUE-FISP notwendig, um eine gleichmäßige Signalintensität im gesamten MR-Bild zu erhalten.

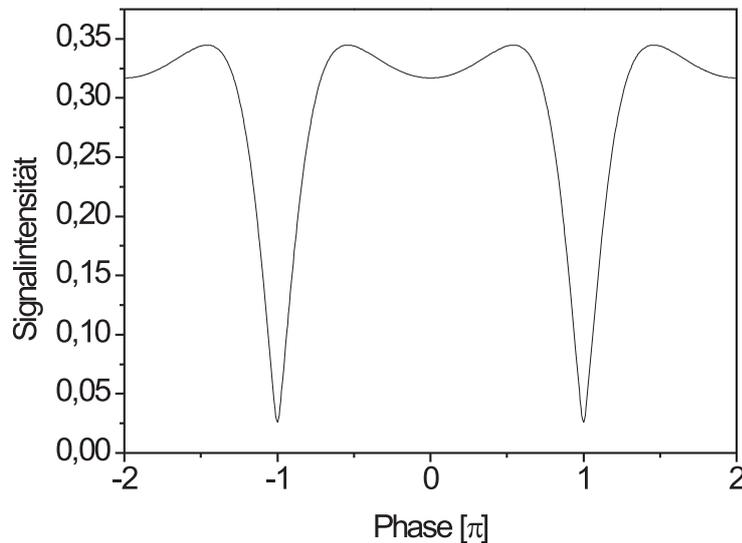


Abbildung 3.8: Off-Resonance-Verhalten der TRUE-FISP-Sequenz. Dargestellt ist die Signalintensität über die off-resonance Phase in Einheiten von π .

Eine weitere SSFP-basierte Sequenz, die hier nur erwähnt werden soll, wurde von Redpath et al. [92] als FADE (**F**ast **A**cquisition **D**ouble **E**cho) vorgestellt. In dieser Sequenz, die auch unter dem Akronym DESS (**D**ual **E**cho **S**tady **S**tate) zu finden ist, werden die Signale S1 und S2 zwar gleichzeitig in einer TR-Periode, jedoch in getrennten Akquisitionsfenstern detektiert, so dass keine Interferenzen zwischen beiden entstehen. Zur Erhöhung des SNR können während der Bildrekonstruktion die beiden Signale S1 und S2 addiert werden.

Bislang wurden die vier elementaren Sequenzen lediglich in ihrer Funktionsweise beschrieben, ohne quantitativ die Amplituden der Signale im Steady State zu berechnen. Mittels des oben eingeführten EPG-Formalismus ließe sich dieses nach mehreren Iterationen durchführen. Allerdings soll hier auf einen anderen, äquivalenten Ansatz von Zur et al. [93] eingegangen werden. Indem die in einer Repetitionszeit TR akkumulierte Phase ϕ_G über eine

3 Steady State Free Precession

volle Periode 2π integriert wird, lassen sich geschlossene Ausdrücke für die Signalamplituden im Steady State angeben:

$$F_0 = \frac{\sin \alpha}{1 + \cos \alpha} (1 - E(E_1 - \cos \alpha)) \quad (3.6)$$

$$F_{-1} = -\frac{\sin \alpha}{E_2(1 + \cos \alpha)} (1 - E(1 - E_1 \cos \alpha)), \quad (3.7)$$

wobei $E_1 = e^{-\text{TR}/T_1}$ und $E_2 = e^{-\text{TR}/T_2}$. Der Faktor E berechnet sich zu:

$$E = \frac{\sqrt{1 - E_2^2}}{\sqrt{1 - E_1^2 E_2^2 - 2E_1(1 - E_2^2) \cos \alpha + (E_1^2 - E_2^2) \cos^2 \alpha}}.$$

Aus diesen Gleichungen 3.6 und 3.7 lässt sich ein Ausdruck für die Signalamplitude der TRUE-FISP-Sequenz herleiten:

$$F_0 = \frac{(1 - E_1) \sin \alpha}{1 - (E_1 - E_2) \cos \alpha - E_1 E_2}. \quad (3.8)$$

Wie bereits in Abschnitt 3.1 erwähnt, fallen für alle diese SSFP-Sequenzen die durch die schnelle Folge von HF-Pulse erzeugten Spinechos zeitlich mit den HF-Pulsen zusammen, so dass die Aufnahme jener Echosignale in der Praxis erschwert wird. Deshalb werden die Echos, wie beschrieben, als Gradientenechos detektiert. Ein Nachteil dieser Aufnahmetechnik ist, dass Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes dadurch nicht refokussiert werden können. Im nächsten Abschnitt wird daher eine weitere SSFP-basierte Variante detailliert besprochen, die durch das Auslassen einzelner HF-Pulse der elementaren SSFP-Sequenzen charakterisiert ist und somit die Spinechos ohne den störenden Einfluss des HF-Pulses akquirieren kann.

3.3 Missing-Pulse-SSFP

Die SSFP-basierte Sequenz Missing-Pulse-SSFP (MP-SSFP) wurde 1989 von Patz et al. [94] als eine Sequenz der Klasse von SSFP-basierten Techniken beschrieben, in denen jeder n -te HF-Puls der elementaren SSFP-Sequenzen fehlt. In der Originalarbeit wurde jedoch nur diejenige Sequenz implementiert, in der jeder dritte HF-Puls ausgelassen und stattdessen ein Spinecho aufgenommen wird. Etwa gleichzeitig mit der ersten Veröffentlichung der MP-SSFP-Sequenz entwickelte W. Sattin [95] eine weitere Sequenz, die er SPEX (**S**yncopated **P**eriodic **E**Xcitation) nannte, in welcher jeder vierte HF-Puls weggelassen wird. Auf diese wird im Folgenden jedoch nicht eingegangen, sondern nur auf jene mit $n = 3$. Der Vorteil der MP-SSFP-Sequenz gegenüber den bisher vorgestellten SSFP-Sequenzen ist bereits im vorherigen Abschnitt kurz angedeutet worden. Durch die Aufnahme des durch die Folge der HF-Pulse generierten Spinechos zum Zeitpunkt des fehlenden Pulses können die Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes refokussiert werden, was mit der Detektion von Gradientenechos nicht gelingt. Abbildung 3.9 zeigt ein Schema der MP-SSFP-Sequenz. Die Kippwinkel α_1 und α_2 können frei und unabhängig voneinander gewählt werden, wobei im Weiteren nur auf zwei Fälle eingegangen werden soll: $\alpha_2 = \alpha_1$ (MP-SSFP ohne Phasenzzyklus) und $\alpha_2 = -\alpha_1$ (MP-SSFP mit Phasenzzyklus). Wie bei den elementaren SSFP-basierten

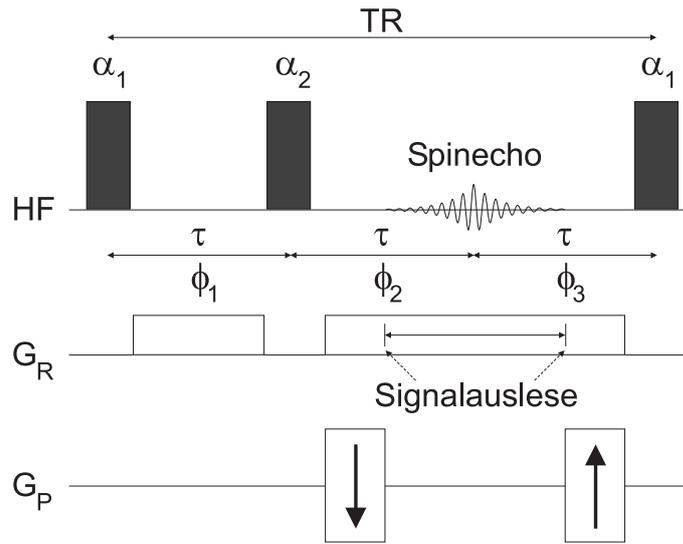


Abbildung 3.9: Schematische Darstellung der MP-SSFP-Sequenz. Jeder dritte HF-Puls einer elementaren SSFP-basierten Pulssequenz fehlt, an dessen Stelle ein aus mehreren Echos bestehendes Spinecho aufgenommen wird. Die Phasen ϕ_1 , ϕ_2 und ϕ_3 bezeichnen die jeweils akkumulierte Phase innerhalb der drei τ -Intervalle. Die Kippwinkel α_1 und α_1 können unabhängig voneinander gewählt werden.

Sequenzen muss auch hier der Phasenkodiergradient (G_P) wieder kompensiert werden, um den Steady State aufrecht zu erhalten.

Um nun quantitativ die zu erwartende Signalintensität des detektierten Spinechos zu bestimmen, kann wiederum der EPG-Formalismus zu Hilfe gezogen werden, der im Falle der MP-SSFP-Sequenz erweitert werden muss. Allerdings wird zunächst die ursprünglich von Patz et al. gewählte Berechnung nachfolgend dargestellt. Mittels der Bloch-Gleichungen kann ein Ausdruck für die Magnetisierung im Steady State zu jedem Zeitpunkt im Intervall von α_2 über das Spinecho bis zu α_1 der nächsten Sequenzwiederholung (also die „ τ - Spinecho - τ “ - Periode, siehe Abb. 3.9) hergeleitet werden. Unter der Annahme, dass die HF-Pulse eine Rotation der Magnetisierung (o. B. d. A.) um die x-Achse des rotierenden Koordinatensystems bewirken, kann die Folge der HF-Pulse ab dem Zeitpunkt nach dem α_2 -Puls durch Rotationsmatrizen beschrieben werden. Für die Magnetisierung nach dem n -ten α_2 -Puls gilt somit:

$$M_{n+1} = R_x(\alpha_2)[R_z(\phi_1)R_x(\alpha_1)[R_z(\phi_3)[R_z(\phi_2)M_n + C] + C] + C, \quad (3.9)$$

wobei

$$R_x(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \alpha & \sin \alpha \\ 0 & -\sin \alpha & \cos \alpha \end{pmatrix}, \quad R_z(\phi) = \begin{pmatrix} E_2 \cos \phi & E_2 \sin \phi & 0 \\ -E_2 \sin \phi & E_2 \cos \phi & 0 \\ 0 & 0 & E_1 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0(1 - E_1) \end{pmatrix},$$

$E_1 = e^{-\tau/T_1}$, $E_2 = e^{-\tau/T_2}$ und M_0 die Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht ist. ϕ_1 , ϕ_2 und ϕ_3 bezeichnen die jeweils akkumulierten Phasen im ersten, zweiten und dritten τ -Intervall. Der Zeitverlauf der Magnetisierung $M(t)$ im Steady State kann durch Lösen der Gleichung $M_{n+1} = M_n = M(0)$ gefunden werden, wobei $t = 0$ den Zeitpunkt direkt nach dem

3 Steady State Free Precession

α_2 -Puls bezeichnet. Für die komplexe transversale Magnetisierung $M_{xy}(t)$ in Abhängigkeit der Zeit mit $M_{xy}(t) = M_x(t) + iM_y(t)$ gilt:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{i\phi(t)}e^{-t/T_2}, \quad 0 \leq t \leq 2\tau. \quad (3.10)$$

$\phi(t)$ ist die gesamte, seit $t = 0$ akkumulierte Phase. Würde man nun die obigen Vektorrotationen ausführen und die Transversalmagnetisierung über alle räumliche Positionen r integrieren, käme man zu einem komplexen analytischen Ausdruck für die Signalintensität im Steady State. Da jedoch zunächst nur die Signalintensität des Spinechos zum Zeitpunkt des fehlenden dritten HF-Pulses ($t = \tau$) von Interesse ist, und sich dieses Spinecho für $\phi_1 = \phi_2 = \phi_3 = \phi$ ausbildet, lässt sich die Gleichung für die Transversalmagnetisierung vereinfachen:

$$M_{xy}(\tau) = \frac{iM_0(1 - E_1)E_2}{2D} [A_1e^{-i\phi} + A_2e^{-2i\phi} - A_3 - A_4e^{i\phi} - A_5e^{2i\phi} - A_6] \quad (3.11)$$

mit

$$\begin{aligned} A_1 &= 2(1 + E_1 \cos \alpha_1 + E_1^2 \cos \alpha_1) \sin \alpha_2, & A_4 &= 2E_2^4(\cos \alpha_2 + E_1 \cos \alpha_2 + E_1^2) \sin \alpha_1, \\ A_2 &= E_2(1 + E_1 + E_1^2)(1 + \cos \alpha_2) \sin \alpha_1, & A_5 &= E_2^3(1 + E_1 + E_1^2)(1 + \cos \alpha_1) \sin \alpha_2, \\ A_3 &= E_2(1 + E_1 - E_1^2)(1 - \cos \alpha_2) \sin \alpha_1, & A_6 &= E_2^3(1 - E_1 - E_1^2)(1 - \cos \alpha_1) \sin \alpha_2, \end{aligned}$$

und

$$\begin{aligned} D &= (1 - E_1^3 \cos \alpha_1 \cos \alpha_2) - E_2^6(E_1^3 - \cos \alpha_1 \cos \alpha_2) \\ &+ [E_1E_2(E_1 - E_2^4) \sin \alpha_1 \sin \alpha_2 - \frac{1}{2}E_2^3(1 - E_1^3)(1 - \cos \alpha_1)(1 - \cos \alpha_2)] \cos \phi \\ &+ E_1E_2^2(1 - E_1E_2^2) \sin \alpha_1 \sin \alpha_2 \cos 2\phi \\ &- \frac{1}{2}E_2^3(1 - E_1^3)(1 + \cos \alpha_1)(1 + \cos \alpha_2) \cos 3\phi. \end{aligned}$$

Die Berechnungen zeigen, dass das akquirierte Spinecho also nicht nur aus dem ersten direkten Spinecho besteht, sondern eine Überlagerung dieses direkten Spinechos mit mehreren höheren Echos bildet. Um nun die tatsächliche Signalintensität im Bild zu erhalten, muss Gleichung 3.11 über eine volle 2π -Periode der Phase ϕ integriert werden. Abbildung 3.10 zeigt die Abhängigkeit der Signalintensität der MP-SSFP-Sequenz von T_1/τ und T_2/τ für die Fälle ohne (a) und mit (b) Phasenzyklus. Die Simulationen wurden anhand Gleichung 3.11 ausgeführt, wobei Kippwinkel von 90° angenommen wurden. Die Signalintensität für die Sequenz ohne Phasenzyklus fällt mit größeren Werten von T_1 und T_2 rasch ab, weshalb diese Variante eher für Objekte mit sehr kleinen Relaxationszeiten zur Anwendung kommt. Die Sequenz mit Phasenzyklus erreicht die maximale Signalintensität, wenn T_2/T_1 maximal wird. Die Kontraste in den MR-Bildern können demnach durch die Wahl der Kippwinkel stark beeinflusst werden.

Eine weitere Simulation (Abb. 3.11) zeigt die zu erwartenden Kontraste, da in dieser die Signalintensität als Funktion der Kippwinkel α_1 und α_2 wiederum für MP-SSFP mit und ohne Phasenzyklus aufgetragen ist. Für die Relaxationszeiten T_1 und T_2 wurden dabei wie in [94] typische Werte für $B_0 = 0,5$ Tesla verwendet (graue Hirnsubstanz 650 ms/100

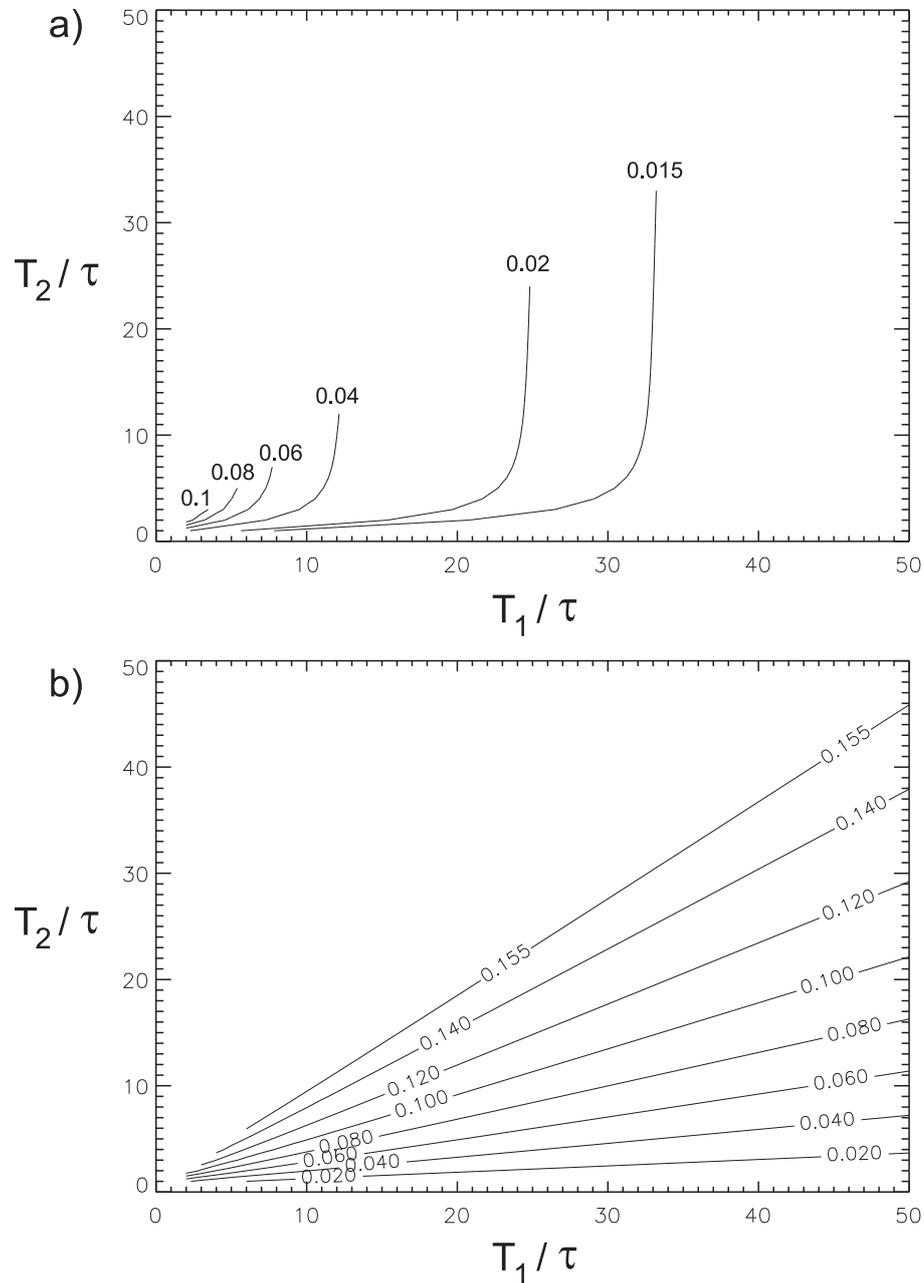


Abbildung 3.10: Simulationen der Signalintensität von MP-SSFP als Funktion von T_1 und T_2 . a) MP-SSFP ohne Phasenzzyklus, b) MP-SSFP mit Phasenzzyklus. Es wurde $|\alpha_1| = |\alpha_2| = 90^\circ$ angenommen.

3 Steady State Free Precession

ms, weiße Hirnsubstanz 550 ms/80 ms, Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit 2000 ms/1500 ms). Die Zeit τ wurde zu $\tau = 11.1$ ms gewählt. Die Sequenz ohne Phasenzklus (Abb. 3.11 a) erreicht im Allgemeinen eine geringere Signalintensität als die mit Phasenzklus (Abb. 3.11 b). Darüberhinaus ändern sich auch die relativen Signalintensitäten für Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit bezogen auf weiße oder graue Hirnsubstanz.

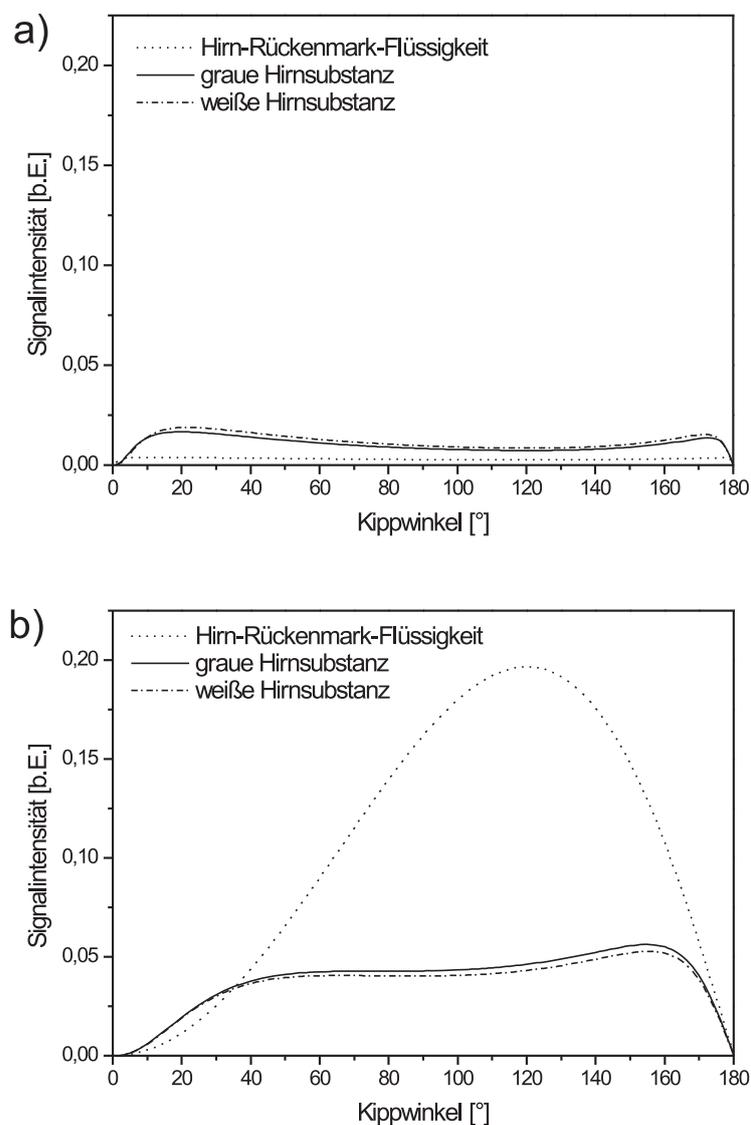


Abbildung 3.11: Signalintensität der MP-SSFP-Sequenz als Funktion von α_1 und α_2 ohne (a) und mit (b) Phasenzklus. Die für $B_0 = 0,5$ Tesla typischen Relaxationszeiten T_1/T_2 sind nach [94] für Hirn-Rückenmark-Flüssigkeit 2000 ms/1500 ms, für graue Hirnsubstanz 650 ms/100 ms und für weiße Hirnsubstanz 550 ms/80 ms.

Patz et al. beabsichtigten ursprünglich, die Inhomogenitäten des statischen magnetischen Feldes durch Aufnahme des Spinechos zur Zeit des fehlenden dritten HF-Pulses zu beseitigen. Neben diesem Spinecho können jedoch innerhalb einer Messung simultan vier weitere

Signale detektiert werden (siehe Abb. 3.12), die dann insgesamt zu fünf MR-Bildern mit unterschiedlichen Kontrasten führen. Dies wurde systematisch von Hwang et al. [96] untersucht. Mit Hilfe des EPG-Formalismus lassen sich alle Signale der MP-SSFP-Sequenz simulieren und graphisch darstellen. Die Berechnung der Signalintensitäten aller fünf Signale mittels EPG wird allerdings erst an späterer Stelle bei den SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen $^1\text{H-SI}$ in Abschnitt 5.1.1 ausgeführt.

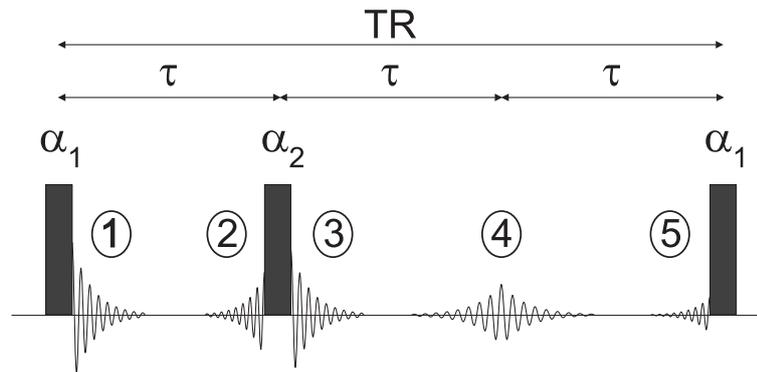


Abbildung 3.12: Die fünf Signale der MP-SSFP-Sequenz. Neben dem Spinecho zur Zeit des fehlenden HF-Pulses (4) treten noch vier weitere Signale auf: ein FID-artiges Signal nach dem α_1 -Puls (1), ein echo-artiges Signal vor α_2 (2), ein FID-artiges Signal nach α_2 (3) und ein echo-artiges Signal vor α_1 (5).

Durch das Auslassen eines HF-Pulses der elementaren SSFP-basierten Pulssequenzen bietet sich für die MP-SSFP-Sequenz eine Fülle von Freiheitsgraden, die zu jeweils anderen Eigenschaften führen. Die freie Wahl der Anregungskippwinkel mit und ohne Phasenzyklus wurde hier bereits erläutert. Desweiteren können beispielsweise die akkumulierten Phasen ϕ_1 , ϕ_2 und ϕ_3 in den einzelnen τ -Intervallen durch bestimmte Gradientenschaltungen nicht gleich gewählt werden. Zudem ist eine Änderung der Zeiten zwischen den HF-Pulsen unabhängig voneinander möglich, so dass z. B. $\tau_1 = \tau_2 \neq \tau_3$ ist. Eine verallgemeinerte Darstellung dieser SSFP-Sequenzen, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird, findet sich in [97]. Dort erscheinen sie unter den Akronymen COSESS und INSESS (**CO**herent/**IN**coherent **Spin Echoes in the Steady State**), da die einzelnen zum Gesamtsignal beitragenden Echos je nach Modifikation kohärent oder inkohärent überlagert werden.

Weitere, auch für diese Arbeit interessante Modifikationen der MP-SSFP-Sequenz wurden 2004 von Hwang et al. [98] vorgestellt. In der Variante zur „Inner Volume“-Bildgebung (siehe Abb. 3.13) werden die Schichtgradienten der Anregungspulse α_1 und α_2 in zwei zueinander orthogonale Richtungen geschaltet. Dadurch erreicht man, dass nur Spins aus der Schnittmenge beider angeregter Schichten refokussiert werden und somit zum Spinecho zur Zeit des fehlenden dritten Pulses beitragen. Spins, die ausschließlich von einem der beiden schichtselektiven Pulse angeregt werden, werden inhärent dephasiert und bilden lediglich Echos zu den Zeiten der existierenden HF-Pulse, nicht jedoch zur Zeit des fehlenden HF-Pulses, aus. Mit dieser Methode kann also eine zweidimensionale räumliche Selektion erfolgen und sogenannte *Aliasing*- oder Übersprechungsartefakte durch ein zu klein gewähltes FOV in Phasenkodierrichtung vermieden werden.

3 Steady State Free Precession

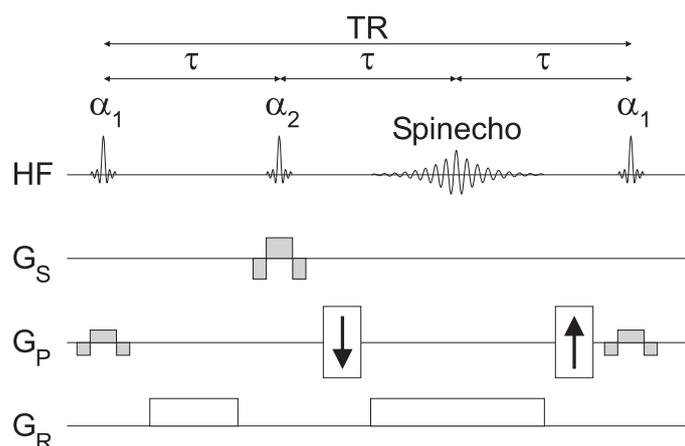


Abbildung 3.13: Inner Volume MP-SSFP-Sequenz. Der Schichtselektionsgradient des α_1 -Pulses ist in Phasenkodierichtung geschaltet, während der Gradient zur Zeit von α_2 in Schichtrichtung angelegt ist.

Eine weitere Variante, die in [98] vorgeschlagen wurde, wählt durch die Substitution eines schichtselektiven Anregungspulses mit einem frequenzselektiven HF-Puls nur Spins einer bestimmten Frequenz aus, die zum Spinecho zur Zeit des fehlenden HF-Pulses beitragen. Diese Sequenz ist schematisch in Abb. 3.14 gezeigt und wird als CHESS (**C**HEMical **S**hift **S**elective) MP-SSFP bezeichnet. Wiederum werden Spins, die nur von einem der beiden HF-Pulse angeregt werden, inhärent dephasiert. Somit können einzelne Frequenzen zur Bildgebung ausgewählt werden, was beispielsweise zur Trennung von Fett- und Wassersignalen in MR-Bildern eingesetzt werden kann. Sowohl die „Inner Volume MP-SSFP“- als auch die „CHESS MP-SSFP“-Sequenz können auch als Variante der oben genannten SPEX-Sequenz (MP-SSFP ohne jeden vierten HF-Puls einer elementaren SSFP-Sequenz) implementiert werden.

Im folgenden Kapitel wird nun erläutert, inwieweit die vorgestellten SSFP-basierten Methoden sich zu Sequenzen der schnellen spektroskopischen Bildgebung modifizieren lassen.

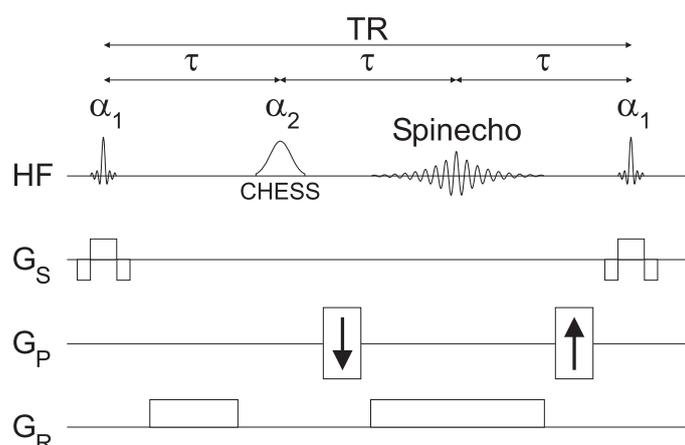


Abbildung 3.14: CHESS MP-SSFP-Sequenz. Der ursprünglich für α_2 schichtselektiv gewählte HF-Puls ist durch einen frequenzselektiven HF-Puls ersetzt.

KAPITEL 4

SSFP-basierte schnelle spektroskopische Bildgebung

Dieses Kapitel behandelt die grundlegenden Vorarbeiten für die eigenen Beiträge der Methodenentwicklung zur SSFP-basierten schnellen spektroskopischen Bildgebung, die darauf folgend im nächsten Kapitel zusammengefasst werden.

Wie bereits in Abschnitt 2.3 angedeutet, basieren viele der in den 1990er Jahren eingeführten Methoden zur schnellen spektroskopischen Bildgebung auf Grundkonzepten der Techniken zur schnellen MR-Tomographie. Obwohl die im vorigen Kapitel detailliert beschriebenen SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen Bildgebung bereits vor fast 20 Jahren vorgeschlagen wurden, konnten diese erst in jüngster Zeit durch die fortschreitende Entwicklung besserer Hardware, vor allem besserer Gradientensysteme für den Einsatz in klinischen Routineuntersuchungen nutzbar gemacht werden. Dort werden sie mittlerweile in weiten Bereichen eingesetzt, was in dem – im Vergleich zu anderen Bildgebungstechniken – unübertroffenen SNR_t und der sehr kurzen Mindestmesszeit begründet ist. Diese Eigenschaften machen SSFP-Sequenzen äußerst interessant für Anwendungen, die ein intrinsisch geringes Signal liefern, wie es bei MR-spektroskopischen Aufnahmen des lebendigen Gewebes der Fall ist. Insbesondere die MR-Spektroskopie von Kernen mit kleinem gyromagnetischen Verhältnis γ wie beispielweise ^{31}P zeichnet sich durch ein geringes SNR aus. Dies veranlasste Speck et al. [99] im Jahr 2002 dazu, die SSFP-basierte Sequenz mit dem maximal erreichbaren SNR_t , TRUE-FISP, als spektroskopische Variante für die schnelle ^{31}P -SI am menschlichen Wadenmuskel zu implementieren und deren Nutzen zu evaluieren. Sie konnten zeigen, dass z. B. das Signal des Phosphocreatins mit hohem SNR *in vivo* räumlich kodiert gemessen werden kann. Aufgrund der im vorigen Kapitel in Abschnitt 3.2 gezeigten starken off-resonance Artefakte der TRUE-FISP-Sequenz (siehe dazu auch Abb. 3.8) können allerdings nur einzelne Frequenzen und nicht der gesamte Bereich der chemischen Verschiebung gleichzeitig abgebildet werden. Deshalb wurde der Nutzen dieser SSFP-Sequenzen für die schnelle ^1H -SI als gering eingeschätzt. In der Veröffentlichung von Dreher et al. [100] wurde jedoch gezeigt, dass es durch Trennung der Signale S1 und S2 durchaus möglich ist, SSFP-basierte Methoden für die schnelle ^1H -SI einzusetzen. In den folgenden Abschnitten werden daher die dort zuerst eingeführten Sequenzen und deren Weiterentwicklungen, in [101, 102] zusammengefasst, näher charakterisiert.

4.1 Implementierung der grundlegenden Sequenzen

Prinzipiell können alle SSFP-basierten Sequenzen, die in Kapitel 3 erläutert wurden, als spektroskopische Varianten genutzt werden. Die in [100] vorgestellten Sequenzen zur schnellen ^1H -SI sind in Abb. 4.1 veranschaulicht und wurden zunächst an einem 4.7 Tesla Tierscanner implementiert. Den Bezeichnungen der Bildgebungssequenzen nachempfunden, werden die Sequenzen in Abb. 4.1 a) als spectroscopic FADE (spFADE), in b) als spectroscopic FAST (spFAST) und in c) als spectroscopic CE-FAST (spCE-FAST) bezeichnet. In der Variante spFAST wird ausschließlich das FID-artige Signal S1 detektiert, in spCE-FAST nur das echoartige Signal S2 und in spFADE sowohl S1 als auch S2, allerdings in getrennten Akquisitionsfenstern. Die Trennung der Signale S1 und S2, welche in den Bildgebungssequenzen durch die Schaltung des Auslesegradienten ermöglicht wurde, wird hier durch zusätzliche Spoiler-

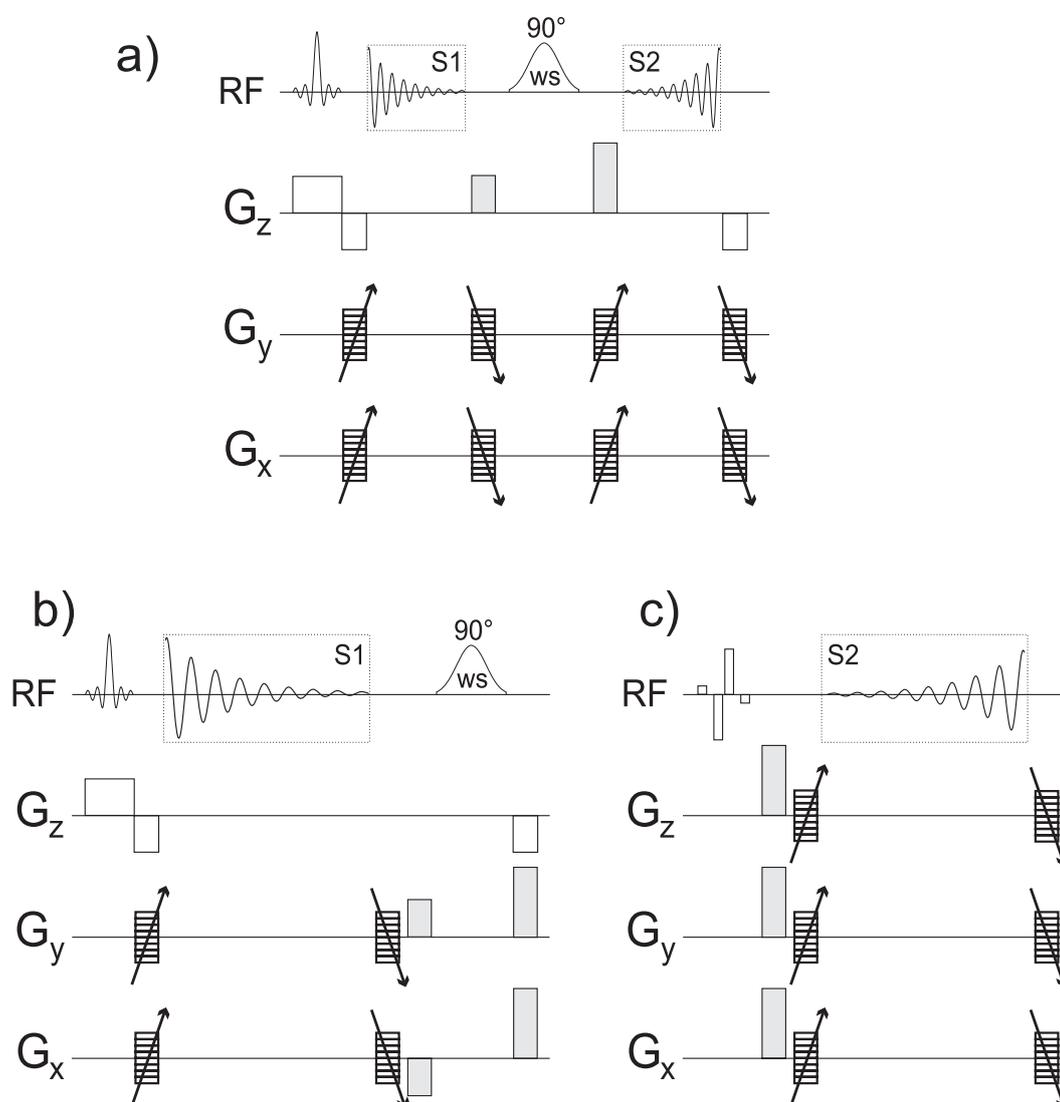


Abbildung 4.1: SSFP-Sequenzen zur ^1H -SI: a) spFADE, b) spFAST, c) spCE-FAST. Details siehe Text.

gradienten realisiert, die das jeweils unerwünschte Signal dephasieren. Alle drei Sequenzen können mit verschiedenen Arten der Anregung bzw. Refokussierung – Anregungspulse sind in SSFP-basierten Sequenzen auch immer Refokussierungspulse –, schichtselektiv oder frequenzselektiv, implementiert werden. In Abb. 4.1 sind, wie auch in der Originalpublikation [100], die Anregungspulse in spFADE und spFAST als einfache, schichtselektive sinc-Pulse gewählt, weshalb ein zusätzlicher frequenzselektiver 90° -Puls zur Wassersignalunterdrückung eingesetzt werden muss. Da das Messobjekt hier durch die Schichtselektion bereits in einer räumlichen Dimension eingeschränkt ist, werden lediglich die restlichen zwei räumlichen Dimensionen phasenkodiert. Nichtsdestotrotz ist eine räumliche Auflösung in allen drei Dimensionen mit Hilfe eines dritten Phasenkodiergradienten in Schichtrichtung selbstverständlich möglich. Aufgrund des zusätzlichen HF-Pulses zur notwendigen Wasserunterdrückung kann sowohl in spFADE als auch in spFAST die Repetitionszeit TR nicht so kurz wie in der folgenden Variante spCE-FAST gewählt werden, was ein verringertes SNR_t zur Folge hat. Die Variante spCE-FAST beinhaltet eine frequenzselektive, jedoch globale Anregung mittels eines Kompositpulses, der in [103] vorgestellt wurde. Dieser Kompositpuls, dessen relative Amplituden und zeitliche Folge durch $1 - 2\tau - \overline{5.4} - \tau - 5.4 - 2\tau - \overline{1}$ beschrieben wird, ist den in Abschnitt 2.1.3 zusammengefassten Binomialpulsen sehr ähnlich. Allerdings ist dieser auf ein besseres Frequenzprofil zur Unterdrückung der Lipid- und Wasserresonanzen optimiert. Die Zeit τ zwischen den einzelnen Pulsen bestimmt auch hier die spektralen Minima im Frequenzprofil, die bei 0 Hz und ganzzahligen Vielfachen von $\pm 1/\tau$ Hz liegen. Der offensichtliche Nachteil der globalen Anregung des Kompositpulses kann durch sogenannte *spectral-spatial*-Pulse [104, 105], die gleichzeitig frequenz- und schichtselektiv sind, aufgehoben werden. Diese wurden für die spCE-FAST-Sequenz bei 4.7 Tesla bereits erfolgreich von Geppert et al. [106] *in vivo* angewendet. Auf spectral-spatial-Pulse soll in der vorliegenden Arbeit jedoch erst an späterer Stelle detaillierter eingegangen werden (siehe Abschnitt 5.1.3).

Generell wurde in [100] gezeigt, dass mit allen soeben beschriebenen Sequenzen zur schnellen ^1H -SI Spektren von Metaboliten mit sowohl ungekoppelten als auch J-gekoppelten Spins aufgenommen werden können, wobei zunächst nur die spCE-FAST-Sequenz zur *in vivo*-Anwendung am Rattenhirn eingesetzt wurde. Der Grund hierfür wird im nächsten Abschnitt deutlich, bevor im darauf folgenden Abschnitt die allgemeinen Eigenschaften SSFP-basierter Methoden zur schnellen ^1H -SI beschrieben werden.

4.2 Simulationen

Die nachfolgenden Simulationen wurden in den Originalarbeiten [100–102] zumeist für ein statisches Magnetfeld von 4.7 Tesla durchgeführt. Sie sollen hier allerdings für 3 Tesla berechnet werden, da der Großteil der in dieser Arbeit entwickelten Methoden an 3T-Tomographen implementiert wurde. Die aus den Simulationen gezogenen Schlussfolgerungen gelten jedoch qualitativ für beide Feldstärken, weshalb hier nur der Fall 3 Tesla behandelt wird.

Bezüglich einer effizienten Wasser- und Lipidunterdrückung ist die relative Signalintensität der Metabolite im Vergleich zu Wasser und Fett in den SSFP-basierten Sequenzen von Interesse. Zu diesem Zweck wurde in einer Simulation, die auf dem EPG-Formalismus basiert und mit Hilfe des Programmcodes im Anhang von [83] berechnet wurde, die relative Intensität von Metaboliten mit ungekoppelten Spins, Wasser und Lipiden (Hauptsignal) in

4 SSFP-basierte schnelle spektroskopische Bildgebung

| Metabolite | T_1 [ms] | T_2 [ms] | T_1 (gH/wH) [ms] | T_2 (gH/wH) [ms] |
|---------------|------------|------------|--------------------|--------------------|
| NAA (2.0 ppm) | 1340 | 221–301 | 1470/1350 | 247/295 |
| Cr (3.0 ppm) | 1110 | 143–178 | 1460/1240 | 152/156 |
| Cr (3.9 ppm) | 760 | 112–137 | 970/870 | 116/141 |
| Cho (3.2 ppm) | 1140 | 201–276 | 1300/1080 | 207/187 |

Tabelle 4.1: Relaxationszeiten einiger Metabolite im gesunden menschlichen Gehirn bei 3 Tesla, zitiert nach [107] (linke Werte) und [108] (rechte Werte) (gH: graue Hirnsubstanz, wH: weiße Hirnsubstanz). Die Zeiten wurden für verschiedene Bereiche im Gehirn und mit unterschiedlichen Methoden gemessen.

Abhängigkeit der Kippwinkel der Anregungspulse bestimmt, wobei für die drei Bestandteile gleiche Konzentrationen angenommen wurden. Die Relaxationszeiten der Metabolite, die in diese Rechnung eingingen, stellen einen typischen Durchschnitt der Werte dar, die bei 3T *in vivo* gemessen wurden und in Tabelle 4.1 angegeben sind. Unter der Annahme einer Repetitionszeit TR von 72 ms, die für spFAST und spCE-FAST bei 3T realistisch ist, sind in Abb. 4.2 a) (spFAST) und b) (spCE-FAST) die Ergebnisse der Simulation veranschaulicht. Sie zeigen, dass spFAST für alle drei Bestandteile bei mittleren Kippwinkeln immer eine größere relative Signalintensität im Vergleich zu spCE-FAST liefert und deshalb als Methode der Wahl gelten sollte. Allerdings wird für spCE-FAST eine inhärente Wasser- und Lipidunterdrückung erreicht, da die relative Signalintensität für Metabolite mit ungekoppelten Spins im Kippwinkelbereich zwischen 30° und 40°, in dem sie ihr Maximum hat, um einen Faktor 3-4 größer ist als die von Wasser und Fett. Dies ergibt sich aus den längeren T_2 -Zeiten der Metabolite verglichen mit Wasser und Fett. Für eine *in vivo*-Anwendung, bei der eine effiziente Wasser- und Lipidunterdrückung vonnöten ist, liegt der Vorteil also klar bei spCE-FAST, weshalb diese Methode in [100] trotz geringerem SNR_t zuerst für eine Demonstration der SSFP-basierten schnellen ^1H -SI an lebendigem Gewebe genutzt wurde.

Das Ergebnis einer weiteren Simulation ist in Abb. 4.2 c) dargestellt. Hier wurde das SNR_t für Metabolite mit ungekoppelten Spins (unter der Annahme von 1400 ms und 210 ms für T_1 und T_2) über den Anregungskippwinkeln aufgetragen und für spFAST, spCE-FAST und der klassischen SI miteinander verglichen. Für die klassische SI wurde das SNR_t für zwei verschiedene Repetitionszeiten TR mit Hilfe der Ernst-Gleichung (siehe Gleichung 3.1) berechnet, wobei der Fall TR = 6 s eine weitgehend relaxierte Magnetisierung repräsentieren soll und der Fall TR = 72 ms einen direkten Vergleich mit den SSFP-basierten Sequenzen bei gleicher TR erlaubt. Die Simulation zeigt, dass mit spFAST ein höheres SNR_t im Vergleich zu der klassischen SI (sogar bei gleicher TR) erzielt werden kann. Dies ist umso erstaunlicher, wenn man bedenkt, dass die klassische SI in Bezug auf das maximal zu erreichende SNR_t bislang als sogenannter Gold-Standard [70] angesehen wurde. Ein experimenteller Vergleich der SNR_t -Werte von spCE-FAST und klassischer SI im Phantom und *in vivo* zur Bestätigung der theoretischen Simulation wurde in [101] zusammengefasst.

Die Ergebnisse der Simulationen in Abb. 4.2 zeigen eine weitere positive Eigenschaft der SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen ^1H -SI. Sowohl spFAST als auch spCE-FAST erreichen die maximale Signalintensität für Metabolite mit ungekoppelten Spins innerhalb eines

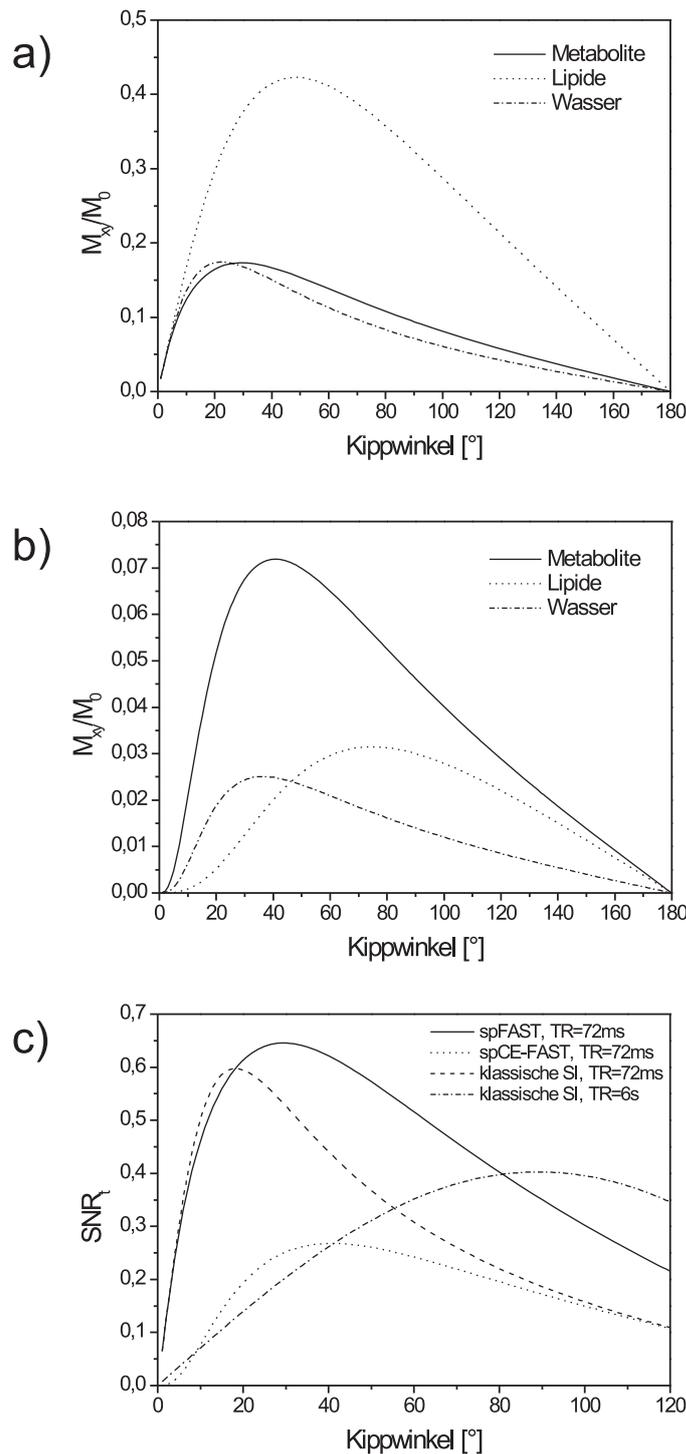


Abbildung 4.2: Simulationen zu SSFP-Sequenzen zur ^1H -SI. Für spFAST (a) und spCE-FAST (b) wurden die relativen Signalintensitäten für Metabolite mit ungekoppelten Spins, Wasser und Fett über den Anregungskippwinkeln α aufgetragen. Repräsentative Werte für die Relaxationszeiten T_1/T_2 in ms sind: Metabolite 1400/210, Wasser 1200/90, Fett 200/65. In c) ist das $SNR_t = SNR/\sqrt{TR}$ für Metabolite mit ungekoppelten Spins der spFAST-, spCE-FAST- und der klassischen SI-Sequenz mit zwei verschiedenen TR in Abhängigkeit der Kippwinkel dargestellt.

relativ breiten Bereichs der Kippwinkel (spFAST: 25° - 35° , spCE-FAST: 30° - 40°). Dies führt zu einer geringen Anfälligkeit dieser Sequenzen gegenüber Fehleinstellungen des Kippwinkels oder Inhomogenitäten des B_1 -Feldes. Darüberhinaus haben diese Sequenzen aufgrund der kleinen Kippwinkel für maximales Signal eine geringe spezifische Absorptionsrate (SAR) trotz ihrer kurzen TR. Dies ist vor allem für hohe statische Magnetfelder von großem Vorteil, da die SAR quadratisch mit dem äußeren B_0 -Feld ansteigt.

Die hier vorgestellten Simulationen gelten, wie bereits betont, lediglich für Metabolite mit ungekoppelten Spins. Die Signalintensitäten der J-gekoppelten Resonanzen hängen in hohem Maße von sowohl den Anregungskippwinkeln α als auch der Repetitionszeit TR ab. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine Programme existieren, mit denen eine Simulation der Signalintensität für Metabolite mit J-gekoppelten Spins berechnet werden kann, muss die Optimierung der Sequenzparameter für das maximale Signal eines bestimmten J-gekoppelten Metaboliten empirisch erfolgen.

Weitere Eigenschaften der SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen ^1H -SI werden im folgenden Abschnitt aufgeführt.

4.3 Allgemeine Eigenschaften SSFP-basierter Sequenzen zur schnellen ^1H -SI

Aufgrund der kurzen Repetitionszeit TR, die ein hohes SNR_t und eine geringe Mindestmesszeit für die SSFP-basierten Sequenzen zur ^1H -SI garantiert, kann das Signal im Steady State nur in einem relativ kurzen Zeitraum aufgenommen werden. Die Konsequenz, die sich daraus ergibt, ist eine begrenzte spektrale Auflösung, welche einen der Nachteile der SSFP-Sequenzen darstellt. Daher sind diese eher bei höheren statischen Magnetfeldern ($B_0 \geq 3T$) von Interesse, da hier für eine gegebene Dauer des Akquisitionsfensters inhärent eine höhere spektrale Auflösung erzielt werden kann: durch die erhöhte Dispersion der chemischen Verschiebung bei höheren Feldern ist die relative Linienbreite in ppm geringer. Unabhängig vom äußeren statischen Magnetfeld kann die spektrale Auflösung darüberhinaus generell durch optimierte Apodisierungsfunktionen, durch Datenextrapolation oder Fitten des Zeitsignals, wie es für die spCE-FAST-Variante in [109] veröffentlicht wurde, erhöht werden. Im Allgemeinen ist die Repetitionszeit TR je nach Anwendung als Kompromiss zwischen einer ausreichend hohen spektralen Auflösung und dem maximal erreichbaren SNR_t zu wählen. Aus diesem Grund wurde die Variante spFADE bei den bisherigen Betrachtungen außer Acht gelassen. Wie beschrieben, werden dort beide Signale S1 und S2 in separaten Akquisitionsfenstern detektiert, was bei ähnlicher Repetitionszeit TR im Vergleich zu beispielsweise spFAST zu einer geringeren spektralen Auflösung führt, da nur etwa die Hälfte der Zeit für ein Auslesefenster zur Verfügung steht. Bei gleicher Auflösung wie beispielsweise spFAST muss für spFADE die Repetitionszeit TR viel größer gewählt werden, was mit einem Verlust des SNR_t einhergeht.

Die absolute Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen, wie es beispielsweise mit der klassischen SI möglich ist, stellt sich aufgrund der starken Abhängigkeit der Signalintensität von den Relaxationszeiten T_1 und T_2 als schwierig heraus. Allerdings gilt dies nicht nur für die schnellen SSFP-basierten Sequenzen, sondern ebenso für eine Vielzahl anderer schneller SI-Methoden. Zudem können für SSFP-basierte Sequenzen Korrekturen in Bezug auf die

Relaxationszeiten mit Hilfe von Literaturwerten oder selbst gemessenen Werten für T_1 und T_2 durchgeführt werden.

Die wesentlichen Vorteile der SSFP-basierten Methoden zur $^1\text{H-SI}$ gegenüber anderen schnellen SI-Methoden sind, wie bereits erwähnt, zum einen das hohe SNR_t und zum anderen die kurze Mindestmesszeit, die anhand des folgenden Zahlenbeispiels verdeutlicht wird. Die Mindestmesszeit T_{\min} beträgt für eine Messung mit 16^3 Phasenkodierschritten (3D räumliche Auflösung) mit der klassischen SI ($\text{TR} = 2 \text{ s}$) $T_{\min} = 2 \text{ h } 16 \text{ min } 32 \text{ s}$ (siehe Tabelle 2.1 in Abschnitt 2.2). Diese Mindestmesszeit kann für eine spCE-FAST-Sequenz mit einer TR von 72 ms und 128 Dummyzyklen zum Erreichen des Steady State auf $T_{\min} = 5 \text{ min } 4 \text{ s}$ verkürzt werden, die damit überhaupt erst für eine klinische Anwendung realistisch ist. Es muss hier allerdings erwähnt werden, dass dieser Vergleich nicht ganz fair ist, da für die klassische SI beispielsweise durch eine vorangeschaltete PRESS-Anregung eine 3D räumliche Vorselektion erfolgen kann, falls nur ein Teilbereich des Messobjektes von Interesse ist. Somit wird ein kleineres FOV ermöglicht, wodurch bei gleicher räumlicher Auflösung die Anzahl der Phasenkodierschritte und damit die Mindestmesszeit gesenkt werden kann. Der hier gegebene Vergleich der Mindestmesszeiten soll deshalb nur den enormen Geschwindigkeitsgewinn der SSFP-basierten Sequenzen dokumentieren. Insofern eignen sich die SSFP-basierten Sequenzen vor allem für Anwendungen, bei denen die Messzeit kritisch ist oder bei denen ein möglichst großes Volumen spektroskopisch abgebildet werden soll. Um die ohnehin schon kurzen Mindestmesszeiten der SSFP-basierten Sequenzen weiter zu reduzieren, bietet sich auch eine Kombination mit anderen schnellen SI-Methoden an, die in Abschnitt 2.3 vorgestellt wurden. Die Kombination der spCE-FAST-Sequenz mit einem echo-planaren Gradientenschaltenschema wie in EPSI wurde bereits für eine *in vivo*-Anwendung am Rattenhirn bei 4.7 Tesla erfolgreich implementiert [110].

Um die generelle Machbarkeit der hier vorgestellten SSFP-basierten Methoden zur schnellen $^1\text{H-SI}$ zu zeigen, wurden diese zunächst auf einem 4.7 Tesla Tierscanner implementiert und erfolgreich am Tiermodell getestet. Ein weiterführender Schritt ist die Übertragung dieser SSFP-Sequenzen auf einen klinischen MR-Tomographen, um Anwendungen am Menschen zu ermöglichen. Dazu wurde bisher aus oben genannten Gründen der inhärenten Wasser- und Lipidunterdrückung zunächst die Variante spCE-FAST auf einem 3T Kopfscanner (Siemens Allegra) zur Anwendung gebracht und deren Entwicklung in mehreren Modifikationen von Geppert et al. [111–113] vorangetrieben.

Im nun folgenden Kapitel werden eigene Arbeiten zur Entwicklung dieser SSFP-Methoden zur schnellen $^1\text{H-SI}$ in besonderem Hinblick auf Anwendungen am Menschen vorgestellt.

KAPITEL 5

Methodenentwicklung zu schneller SSFP-basierter $^1\text{H-SI}$

Nach der Darstellung der grundlegenden Vorarbeiten zur schnellen $^1\text{H-SI}$ mittels SSFP-basierter Methoden werden in diesem Kapitel die eigenen Beiträge dazu zusammengefasst und die implementierten Methoden im Detail erläutert. Zunächst wird die Modifikation einer aus der MR-Bildgebung bekannten SSFP-basierten Sequenz zur schnellen $^1\text{H-SI}$ vorgestellt, die als spektroskopische Variante (spMP-SSFP) eine dreidimensionale Vorlokalisierung ermöglicht und damit den Nachteil der lediglich eindimensionalen Schichtlokalisierung der bisher beschriebenen SSFP-Methoden aufhebt. Neben der Anwendung dieser Sequenz am menschlichen Gehirn bei 3 Tesla wird eine weitere mögliche Anwendung in der Prostata-Spektroskopie evaluiert. Da der Vorteil einer erhöhten spektralen Auflösung und eines erhöhten SNR_t der SSFP-basierten Methoden bei höheren statischen Magnetfeldern zum Tragen kommt, wird eine weitere Modifikation der spMP-SSFP eingeführt, die an einem 7-Tesla-Tomographen implementiert wurde und am gesunden menschlichen Gehirn zum Einsatz kam. Das Kapitel endet mit der Darstellung der Implementierung und einer *in vivo*-Anwendung der SSFP-basierten Sequenz mit dem höchsten SNR_t (spFAST) zur schnellen $^1\text{H-SI}$ bei 3 Tesla.

5.1 Spectroscopic Missing-Pulse-SSFP bei 3 Tesla

Wie im Verlauf dieser Arbeit schon mehrmals angedeutet, wurden die Grundkonzepte vieler Methoden der schnellen spektroskopischen Bildgebung von schnellen Sequenzen der MR-Tomographie übernommen. Neben den bisher vorgestellten Techniken der SSFP-basierten schnellen $^1\text{H-SI}$ wird in diesem Abschnitt eine weitere SSFP-Sequenz, die bereits als Methode zur schnellen MR-Bildgebung in 3.3 eingeführt wurde, als spektroskopische Variante (spMP-SSFP) beschrieben und deren Weiterentwicklung Schritt für Schritt verfolgt. Zunächst folgt allerdings eine kurze Betrachtung der allgemeinen Eigenschaften sowie Simulationen der zu erwartenden Signalintensitäten.

5.1.1 Allgemeine Eigenschaften und Simulationen

Die spektroskopische Variante der von Patz et al. [94] entwickelten Missing-Pulse-SSFP-Sequenz ist schematisch in Abb. 5.1 dargestellt und wird konsequenterweise als spectroscopic Missing-Pulse-SSFP (spMP-SSFP) bezeichnet. Wie in der entsprechenden Bildgebungssequenz ist hier jeder dritte HF-Puls einer elementaren, spektroskopischen SSFP-Sequenz ausgelassen, wobei das zum Zeitpunkt des fehlenden HF-Pulses entstehende Echo, das eine Überlagerung aus direktem Spinecho und Echos höherer Ordnung bildet, in der Zeit T_{acq} aufgenommen wird. Ein Vorteil der Aufnahme des vollen Spinechos (und nicht nur einer Hälfte wie in den bisherigen SSFP-basierten spektroskopischen Sequenzen) liegt darin, dass zur spektralen Analyse Betragsspektren verwendet werden können, ohne dabei an spektraler Auflösung zu verlieren, wie in Abschnitt 1.5 gezeigt wurde. Eine sonst notwendige, oftmals zeitintensive und fehleranfällige Phasenkorrektur der Spektren ist somit überflüssig.

Wie in den im vorigen Kapitel vorgestellten elementaren SSFP-basierten SI-Sequenzen wird die räumliche Kodierung mittels Phasenkodiergradienten vorgenommen, die nach der Signalaufnahme wieder kompensiert werden, um den Steady State aufrecht zu erhalten.

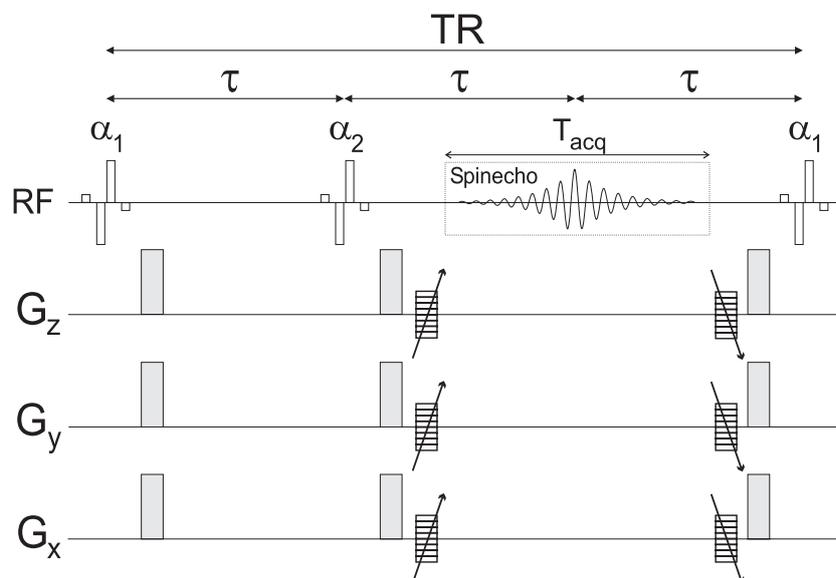


Abbildung 5.1: spectroscopic Missing-Pulse-SSFP (spMP-SSFP). Details siehe Text.

In der im vorigen Kapitel vorgestellten Variante spCE-FAST wurde zur Wasser- und Lipidunterdrückung der Anregungspuls als Kompositpuls implementiert, der durch $1 - 5.4 - 5.4 - \bar{1}$ charakterisiert wurde. Der gleiche frequenzselektive Anregungspuls wird ebenso in spMP-SSFP für α_1 und α_2 zur simultanen Wasser- und Lipidunterdrückung verwendet und ist in Abb. 5.1 dargestellt.

Ein offensichtlicher Nachteil der spMP-SSFP-Sequenz ist die längere Repetitionszeit TR und damit die längere Mindestmesszeit im Vergleich zu den bisherigen spektroskopischen SSFP-Sequenzen. Da für eine Sequenzwiederholung drei τ -Intervalle nötig sind, wobei die Zeit τ der Repetitionszeit TR einer elementaren SSFP-basierten SI-Sequenz entspricht, ist die Mindestmesszeit drei Mal so lang. Allerdings kann die Zeit τ bei gegebener Dauer T_{acq} des

der Kippwinkel berechnet. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 5.3 und 5.4 für die Sequenz ohne und mit Phasenzyklus veranschaulicht. Die Relaxationszeiten für Metabolite mit ungekoppelten Spins ($T_1/T_2 = 1400 \text{ ms}/210 \text{ ms}$), für Wasser ($T_1/T_2 = 1200 \text{ ms}/90 \text{ ms}$) und für Lipide ($T_1/T_2 = 200 \text{ ms}/65 \text{ ms}$) wurden als typische Werte für eine Feldstärke von 3 Tesla angenommen. Die Zeit τ betrug 68 ms. Die Werte der Signalintensitäten auf der Ordinate lassen sich bis auf die unterschiedliche Zeit τ bzw. TR mit denen in Abb. 4.2 a,b) vergleichen und ermöglichen somit eine direkte Gegenüberstellung von spMP-SSFP, spCE-FAST und spFAST.

Aus den Ergebnissen der Simulationen lässt sich schließen, dass die echo-artigen Signale und das volle Spinecho zur Zeit des fehlenden HF-Pulses generell eine höhere Signalintensität für die spMP-SSFP-Sequenz mit Phasenzyklus im Vergleich zu der ohne Phasenzyklus erreichen. Die FID-artigen Signale erfahren jedoch kaum Änderungen durch einen Phasenzyklus der Anregungspulse. Desweiteren ist die relative Signalintensität der Metabolite bei den echo-artigen Signalen und dem vollen Spinecho für nahezu alle Kippwinkel größer als die von Wasser und Fett, wodurch sich eine inhärente Wasser- und Lipidunterdrückung ergibt. Der Grund dafür ist die längere T_2 -Relaxationszeit der Metabolite. Im Fall des vollen Spinechos in der Sequenz ohne Phasenzyklus gilt die Aussage der inhärenten Lipidunterdrückung nur für Kippwinkel bis ca. 70° . Bei den FID-artigen Signalen dominiert dagegen das relative Signal der Lipide aufgrund der kürzeren T_1 -Relaxationszeit. Obwohl diese FID-artigen Signale für Metabolite durchweg höhere Signalintensitäten als die anderen Signale liefern, sind sie für *in vivo*-Anwendungen eher ungeeignet, da eine effiziente Wasser- und vor allem Lipidunterdrückung erheblich erschwert wird.

Da in allen folgenden Messungen bis auf einen Fall in Abschnitt 5.1.3 ausschließlich das volle Spinecho zur Zeit des fehlenden HF-Pulses detektiert wird, wird nochmals speziell auf die Ergebnisse der Simulation für dieses Spinecho eingegangen. Wie bereits erläutert, erreichen die Metabolite mit ungekoppelten Spins eine höhere Signalintensität für die spMP-SSFP-Sequenz mit Phasenzyklus, da sich hierbei die Beiträge aus verschiedenen Kohärenzwegen konstruktiv überlagern. Die Signalintensitäten von Wasser und Fett ändern sich kaum. In sämtlichen folgenden Experimenten der vorliegenden Arbeit wird deshalb für die spMP-SSFP-Sequenz immer ein Phasenzyklus vorausgesetzt, ohne dies gesondert zu erwähnen. Die Sequenz erreicht ihre maximale relative Signalintensität für Kippwinkel im Bereich von 40° - 60° , wenn das lokale Maximum bei ca. 160° wegen der in diesem Fall hohen HF-Leistungsabgabe außer Acht gelassen wird. Ein aus den Ergebnissen ersichtlicher Vorteil ist das breite Plateau der maximalen Intensität, das die Sequenz robust gegenüber Fehleinstellungen der Kippwinkel und Inhomogenitäten des B_1 -Feldes macht. Allerdings steigt mit anwachsenden Kippwinkeln nicht nur der SAR-Wert, sondern auch die relative Signalintensität der Lipide, wodurch eine effiziente Lipidunterdrückung somit erschwert wird. Aus diesem Grund ist die Einstellung der Kippwinkel ein Kompromiss zwischen der maximalen Signalintensität für Metabolite, einer ausreichenden Lipidunterdrückung und einer akzeptablen HF-Leistungsabgabe.

Im Vergleich zu spCE-FAST (siehe Abb. 4.2 b) erreicht spMP-SSFP nur etwa die Hälfte des SNR_t , was einen Nachteil gegenüber den elementaren SSFP-SI-Sequenzen darstellt. Allerdings kann dieser Nachteil durch den Vorteil einer möglichen 3D Vorlokalisierung der spMP-SSFP-Sequenz (siehe Abschnitt 5.1.5) kompensiert werden.

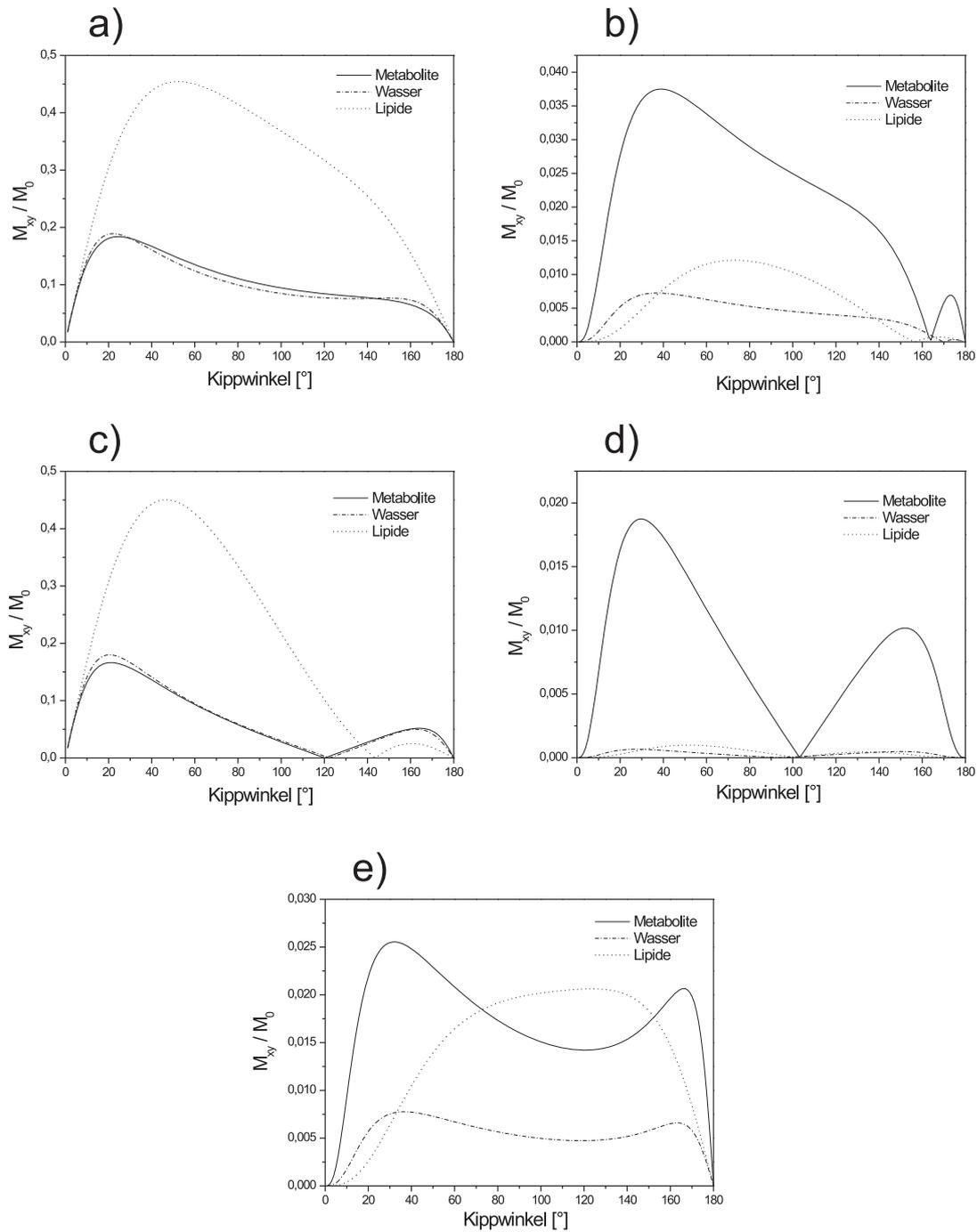


Abbildung 5.3: Ergebnisse der Simulation für spMP-SSFP ohne Phasenzyklus. Für alle fünf Signale ist die Transversalmagnetisierung in Abhängigkeit der Kippwinkel aufgetragen: a) FID-artiges Signal nach α_1 , b) echo-artiges Signal vor α_2 , c) FID-artiges Signal nach α_2 , d) echo-artiges Signal vor α_1 und e) Spinecho zur Zeit des fehlenden HF-Pulses.

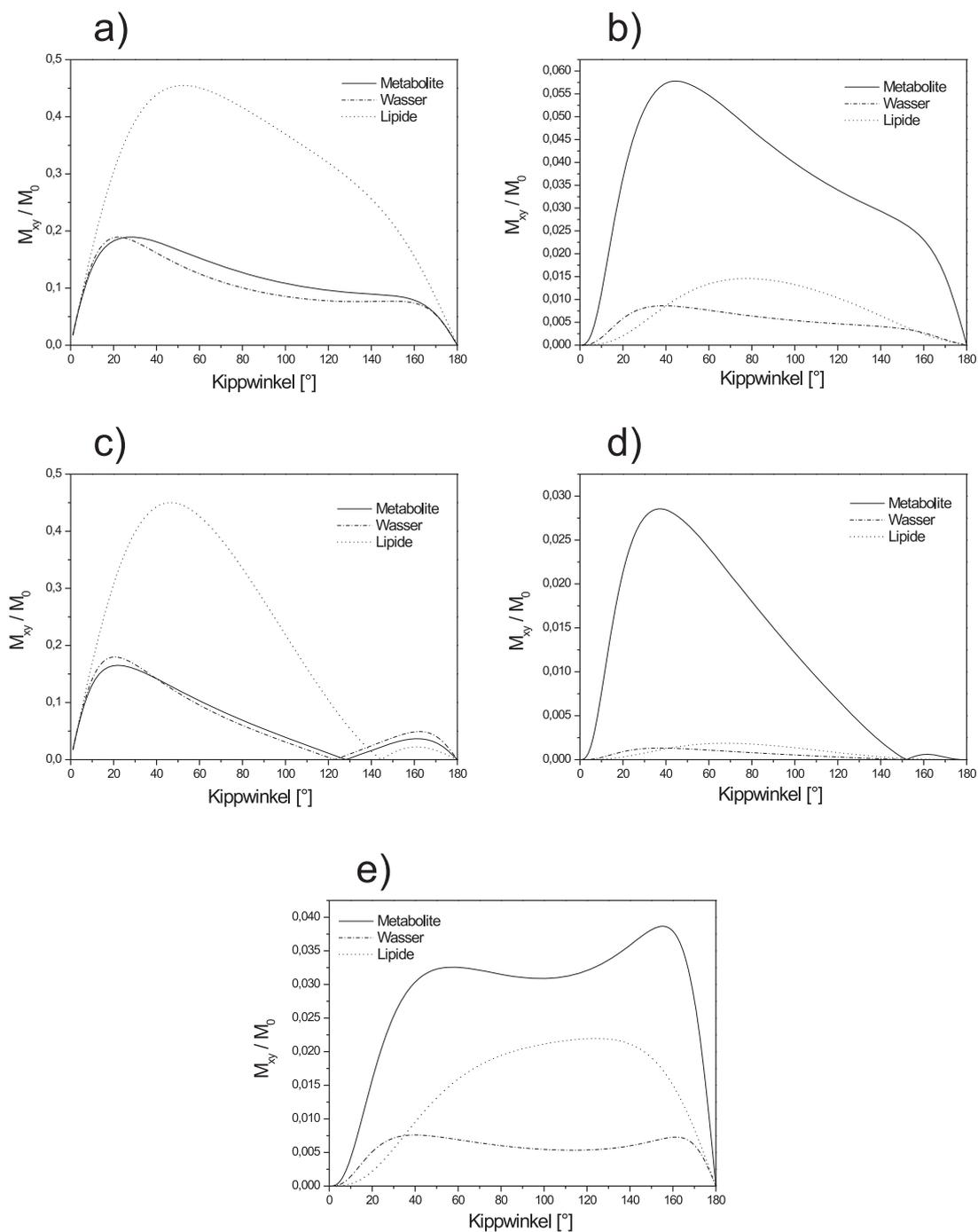


Abbildung 5.4: Ergebnisse der Simulation für spMP-SSFP mit Phasenzyklus. Für alle fünf Signale ist die Transversalmagnetisierung in Abhängigkeit der Kippwinkel aufgetragen: a) FID-artiges Signal nach α_1 , b) echo-artiges Signal vor α_2 , c) FID-artiges Signal nach α_2 , d) echo-artiges Signal vor α_1 und e) Spinecho zur Zeit des fehlenden HF-Pulses.

Abschließend wird darauf hingewiesen, dass obige Simulationen ebenso wie bei den elementaren SSFP-SI-Sequenzen nur für Metabolite mit ungekoppelten Spins gelten. Um die maximale Signalintensität eines jeweiligen Metaboliten mit gekoppelten Spins zu erreichen, müssen der Kippwinkel und die Repetitionszeit TR der spMP-SSFP-Sequenz empirisch optimiert werden.

5.1.2 Globale Anregung

Die in Abb. 5.1 schematisch dargestellte Sequenz mit räumlich globaler, frequenzselektiver Anregung wurde zunächst als Test der generellen Funktionsweise der spMP-SSFP-Sequenz auf einem 3T Kopf-Tomographen Magnetom Allegra der Firma Siemens Medical Solutions implementiert und lediglich in Phantomexperimenten angewendet. Das Allegra (siehe Abb. 5.5) wurde im Jahr 2003 am „Center for Advanced Imaging“ (CAI) der Universität Bremen installiert und ist ein klinisches Gerät der neuen Generation von 3T-Tomographen, die sowohl in der klinischen Diagnostik als auch zu Forschungszwecken eingesetzt werden. Alle im Abschnitt 5.1 beschriebenen Experimente wurden an diesem Gerät durchgeführt. Die Gradienten des Allegra ermöglichen eine maximale Amplitude von 40 mT/m und haben eine „slew rate“ (Flankensteilheit) von 400 T/m/s. Dies bedeutet, dass die volle Gradientenamplitude in einer Anstiegszeit (auch als „ramp time“ oder „rise time“ bezeichnet) von 100 μ s erreicht werden kann. Sämtliche in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Sequenzen verwenden jedoch Anstiegszeiten von 200 μ s und damit „slew rates“ von nur maximal 200 T/m/s. Für alle im Folgenden beschriebenen Messungen wurde eine zirkular-polarisierte Kopfspule, die in Abb. 5.5 auf der Patientenliege zu sehen ist, sowohl zur Anregung der Spins als auch zum Empfang des HF-Signals eingesetzt.



Abbildung 5.5: Der am „Center for Advanced Imaging“ (CAI) der Universität Bremen installierte 3T Kopf-Tomograph Allegra der Firma Siemens Medical Solutions (Erlangen).

Als Lösungsphantom kam eine Plastikkugel von ca. 18 cm Durchmesser, die mit einer wässrigen Lösung von 50 mM Acetat und 50 mM myo-Inosit gefüllt war, zum Einsatz. In die Kugel wurde ein Röhrchen (etwa 1.5 cm Durchmesser) mit einer wässrigen 100 mM myo-Inosit-Lösung eingebracht. Dieses sollte als Indikator für die räumliche Auflösung dienen.

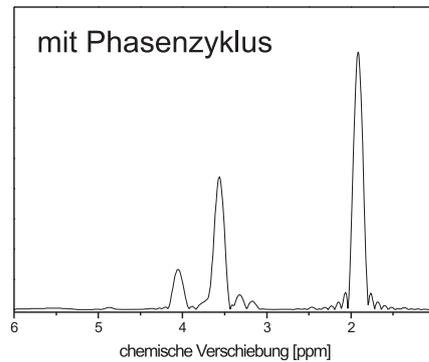
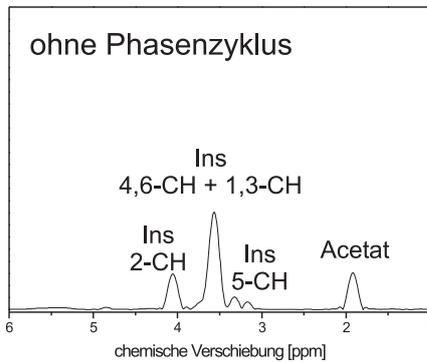
Der in Abb. 5.1 gezeigte globale Kompositpuls besteht aus vier Einzelpulsen der Pulsdauer von 80 μs . Der Interpulsabstand, der die Bandbreite des Frequenzprofils des Kompositpulses vorgibt, ist 1.96 ms, so dass die Minima im Frequenzprofil bei 0 Hz (Wasser) und 510 Hz (Fett) liegen und somit für eine simultane Wasser- und Lipidunterdrückung sorgen. Das experimentell bestimmte Frequenzprofil dieses Pulses ist im nächsten Abschnitt in der Abb. 5.8 dargestellt. Aufgrund der Ergebnisse der Simulationen wurde der Gesamtkippwinkel des Kompositpulses auf 40° eingestellt. Spoilergradienten mit einer Länge von 2 ms und einer Amplitude von 25 mT/m dephasieren die unerwünschten FID-artigen Signale nach α_1 und α_2 sowie das echo-artige Signal vor α_1 . Die Dauer des Akquisitionsfensters wurde auf 102.4 ms eingestellt, indem bei einer Auslesebandbreite von 5 kHz 512 komplexe Datenpunkte aufgenommen wurden. Die kleinstmögliche Zeit τ ergibt sich somit zu $\tau = 61$ ms, was eine minimale Repetitionszeit TR von 183 ms zur Folge hat. In einer ersten 3D räumlichen Messung wurde eine räumliche Auflösung von 16^3 Phasenkodierschritten bei einem würfelförmigen FOV von $(200 \text{ mm})^3$ gewählt. Daraus resultierte eine Gesamtmesszeit TA = 12:41 min inklusive 64 Dummyzyklen zum Erreichen des Steady State. Die Datennachverarbeitung umfasste die Erweiterung der Datensätze durch Zero-Filling, Apodisierung in spektraler Dimension mit einem Sinusglocken-Filter, in räumlicher Dimension mit einem Hammingfilter und Betragsberechnung der Spektren. Es wurden zwei aufeinander folgende Messungen durchgeführt, um die spMP-SSFP-Sequenz ohne und mit Phasenzyklus experimentell zu vergleichen.

Ergebnisse und Diskussion

Die Ergebnisse der Messungen sind in Abb. 5.6 zusammengefasst. Die einzelnen Betragsspektren in Abb. 5.6 a) zeigen Signale des Acetatsingulets bei 1.9 ppm und mehrere gekoppelte Signale von myo-Inosit. Die Skala der Ordinate ist bei beiden Spektren gleich. Gemäß der Simulation zeigt die spMP-SSFP-Sequenz mit Phasenzyklus eine höhere Signalintensität als die ohne Phasenzyklus, was insbesondere für Acetat sehr gut zu sehen ist. Die Spektrenmatrizen in Abb. 5.6 b) stammen aus der achten der sechzehn Schichten des Kugelphantoms und stellen die Geometrie des Phantoms sehr gut dar. Ein Übersichtsbild, das mit einer schnellen T_1 -gewichteten Lokalisierungssequenz aufgenommen wurde, sowie Metabolitenbilder von Acetat und myo-Inosit sind in Abb. 5.6 c) dargestellt. Die Größe des FOV ist im Übersichtsbild durch ein weißes Quadrat angedeutet. Die Metabolitenbilder wurden durch Berechnung der Fläche des jeweiligen Signalpeaks aufgrund der höheren Signalintensität lediglich für die Sequenz mit Phasenzyklus erstellt.

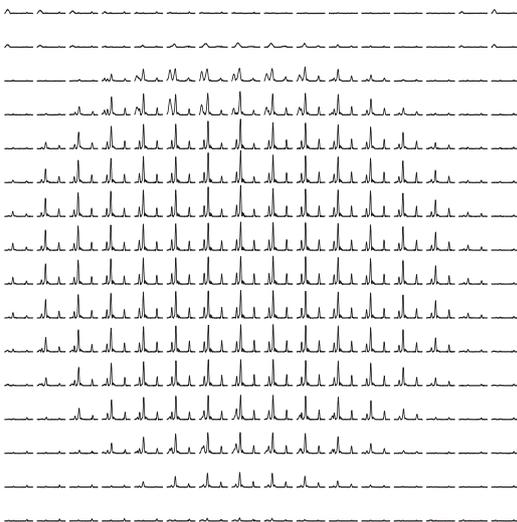
In den Einzelspektren und den Spektrenmatrizen wird die sehr gute Wasserunterdrückung des Kompositpulses durch das nahezu vollständig unterdrückte Wassersignal bewiesen. Die Spektrenmatrizen zeigen darüberhinaus eine homogene Intensität über die gesamte Schicht, was auch in den Metabolitenbildern ersichtlich ist. Zu beiden Seiten des Acetatsignals im Einzelspektrum mit Phasenzyklus lassen sich Abschneideartefakte aufgrund dessen hoher Intensität erkennen, die eine unzureichende Apodisierungsfunktion andeuten. Da im Phan-

a)

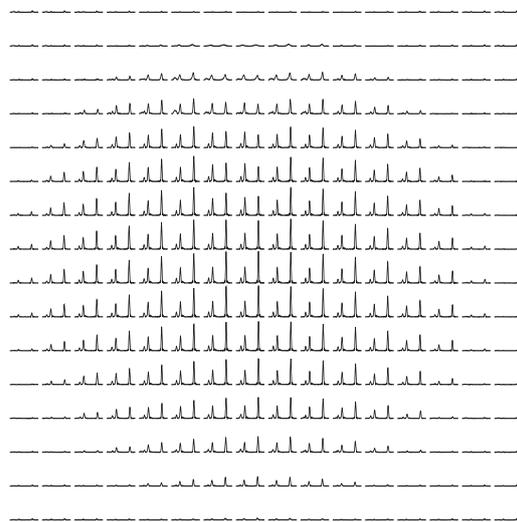


b)

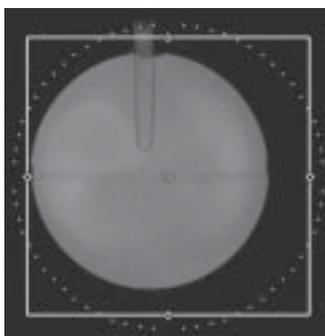
ohne Phasenzklus



mit Phasenzklus



c)



Acetat



Ins
4,6-CH + 1,3-CH

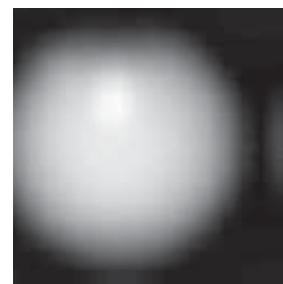


Abbildung 5.6: Ergebnisse der spMP-SSFP-Sequenz mit globaler Anregung. Die Spektrenmatrizen in b) zeigen einen Bereich der chemischen Verschiebung von 1-4.5 ppm. Die metabolischen Bilder in c) wurden lediglich für die Sequenz mit Phasenzklus berechnet.

tom die Relaxationszeiten allerdings viel länger als die *in vivo*-Relaxationszeiten sind und deshalb solche hohen Intensitäten *in vivo* nicht zu erwarten sind, wurde hier auf eine bessere Apodisierung verzichtet. Die räumliche Auflösung in diesen ersten Messungen wurde aus Messzeitgründen mit 16^3 Phasenkodierschritten nicht allzu hoch gewählt. Dennoch ist das in die Plastikku­gel eingebrachte Röh­rchen auf den Metabolitenbildern gut zu erkennen, welches sich im Acetat-Bild durch ein Fehlen des Signals und im myo-Inosit-Bild aufgrund der höheren Konzentration durch Hyperintensität abzeichnet.

Die Ergebnisse der Phantomexperimente zeigen die generelle Funktionsweise der spMP-SSFP-Sequenz. Aufgrund der Vorarbeiten zu spectral-spatial-Pulsen [113], die den Nachteil der globalen Anregung aufheben, wurden *in vivo*-Experimente erst mit diesen Pulsen durchgeführt. Im folgenden Abschnitt wird die Modifikation der spMP-SSFP-Sequenz mit spectral-spatial-Pulsen vorgestellt.

5.1.3 Spektral-räumliche Anregung

Der Nachteil der globalen Anregung, mit der ein lokales Shimmen nicht möglich ist, wird durch spectral-spatial-Pulse, die gleichzeitig spektral und räumlich selektiv sind, beseitigt. Darüberhinaus führen die starken Lipidsignale der Kopfhaut bei einer globalen Anregung zu Einfaltungen in Voxel innerhalb des Gehirns und können somit eine Messung unbrauchbar machen. Oftmals ist eine Aufnahme eines derart großen Volumens bei globaler Anregung auch nicht sinnvoll. Deshalb wurden in allen folgenden Experimenten spectral-spatial-Pulse zur Anregung verwendet. Die modifizierte spMP-SSFP-Sequenz ist in Abb. 5.7 veranschaulicht und unterscheidet sich nur durch die Art der Anregung von der vorigen spMP-SSFP-Sequenz.

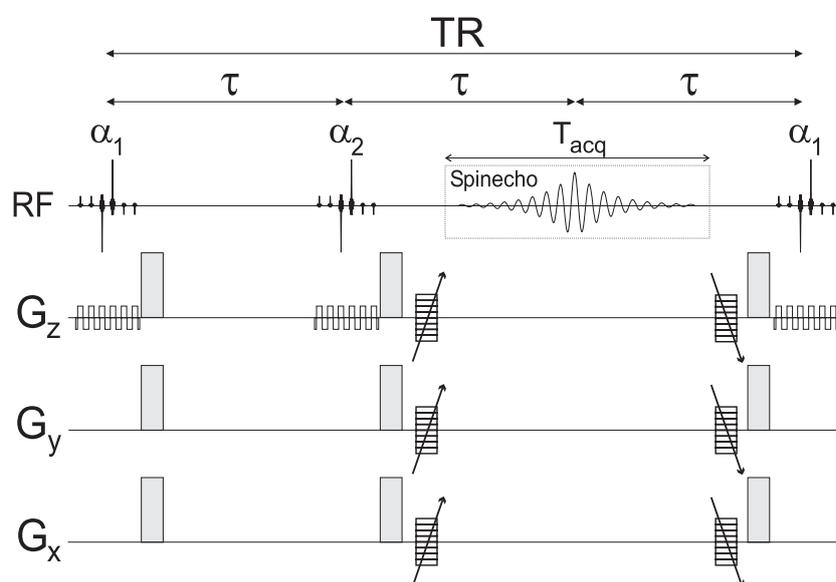


Abbildung 5.7: spMP-SSFP mit spectral-spatial-Pulsen. Die Rechteckpulse der globalen Anregung sind hier durch schichtselektive sinc-Pulse mit zugehörigen Schichtselektionsgradienten ersetzt.

Die hier genutzten spectral-spatial-Pulse sind generell von Kompositpulsen abgeleitet, die in [103] vorgestellt wurden. Sie nutzen demnach die Frequenzselektivität dieser Pulse zur

Wasser- und Lipidunterdrückung. Um allerdings auch eine räumliche Selektivität in der gewünschten Richtung zu gewährleisten, sind die rechteckförmigen HF-Pulse der Kompositpulse in den spectral-spatial-Pulsen durch sinc-förmige Anregungspulse ersetzt. Diese sind gepaart mit Schichtgradienten in der gewünschten Richtung, wobei die einzelnen Gradienten jeweils refokussiert werden. In der spMP-SSFP-Sequenz muss zudem darauf geachtet werden, dass die Schaltung der Gradienten symmetrisch erfolgt, da die akkumulierten Phasen in den einzelnen τ -Intervallen gleich groß sein müssen. Dazu ist es auch zwingend notwendig, die Spins vor dem eigentlichen spectral-spatial-Puls durch einen zusätzlichen Gradienten zu dephasieren und sie nach dem spectral-spatial-Puls wieder zu refokussieren. Besitzen diese zusätzlichen Gradienten eine Fläche, die halb so groß wie die eines Schichtgradienten ist, kann gewährleistet werden, dass die Gradienten über den gesamten spectral-spatial-Puls summarisch keine Phasenänderung bewirken.

Der Kompositpuls, der in der globalen spMP-SSFP-Sequenz zur Anwendung kam und durch $1 - 2\tau_p - \overline{5.4} - \tau_p - 5.4 - 2\tau_p - \overline{1}$ charakterisiert ist, wurde in dieser Implementierung durch einen anderen Kompositpuls ersetzt. Die einzelnen HF-Pulse, aus der dieser Kompositpuls zusammengesetzt ist, haben die relativen Amplituden und die zeitliche Abfolge $1 - \tau_p - 1 - \tau_p - \overline{8} - \tau_p - 8 - \tau_p - \overline{1} - \tau_p - \overline{1}$. Der Grund für diese Änderung wird aus Abb. 5.8 ersichtlich. Die Abbildung zeigt die mit der spMP-SSFP-Sequenz gemessenen Frequenzprofile beider Kompositpulse im Steady State nach 64 Dummyzyklen. Da die Unterdrückungsbänder bei 0 Hz und 510 Hz liegen sollten, wurde die Zeit τ_p zwischen den einzelnen Pulsen eines Kompositpulses auf 1.96 ms gesetzt. Die Messungen der maximalen Intensität des Wassersignals wurden am Phantom bei einem Kippwinkel von 40° mit unterschiedlichen Offset-Frequenzen des jeweiligen Kompositpulses durchgeführt.

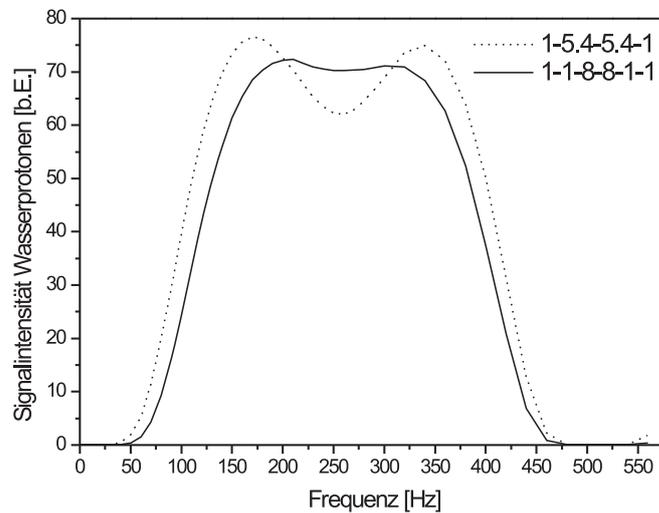


Abbildung 5.8: Experimentell bestimmte Frequenzprofile der Kompositpulse $1 - 2\tau_p - \overline{5.4} - \tau_p - 5.4 - 2\tau_p - \overline{1}$ und $1 - \tau_p - 1 - \tau_p - \overline{8} - \tau_p - 8 - \tau_p - \overline{1} - \tau_p - \overline{1}$ im Steady State. Der Gesamtkippwinkel beträgt 40° .

Das Anregungsprofil des $1 - \overline{5.4} - 5.4 - \overline{1}$ -Kompositpulses ist für die spMP-SSFP-Sequenz eher ungeeignet, da große Signalmodulationen der Frequenzen im Anregungsband deutlich werden, die in die Analyse der aufgenommenen Spektren miteinbezogen werden müssten.

Das Anregungsprofil dieses Kompositpulses wurde in der Originalpublikation [103] für einen Gesamtkippwinkel von 79.2° optimiert, weshalb das hier gemessene Profil für Kippwinkel von 40° dementsprechend vom Optimum abweicht. Daher wurde aufgrund des besseren Anregungsprofils des $1 - 1 - \bar{8} - 8 - \bar{1} - \bar{1}$ -Kompositpulses sowie des etwas breiteren Unterdrückungsbandes, das eine bessere Wasser- und Lipidunterdrückung zur Folge hat, dieser in allen folgenden Messungen verwendet. Die sinc-förmigen Einzelpulse haben eine Länge von $600 \mu\text{s}$, woraus eine Gesamtdauer des spectral-spatial-Pulses – inklusive des Dephasier- und Refokussiergradienten – von 11.9 ms resultiert.

Mittels der in Abb. 5.7 dargestellten Sequenz wurde eine *in vivo*-Messung mit 3D räumlicher Auflösung am gesunden Gehirn eines Probanden durchgeführt. Das FOV betrug $220 \times 220 \times 160 \text{ mm}^3$, wobei in Schichtrichtung lediglich eine 120 mm breite Schicht von den spectral-spatial-Pulsen erfasst wurde. Diese Schicht wurde durch Phasenkodiergradienten in 5 vollständig angeregte Schichten unterteilt. Die Kippwinkel wurden wie oben zu 40° mit Phasenzyklus gewählt. In Bezug auf die Aufnahme des k-Raums erfolgte in dieser Messung eine gewichtete k-Raumabtastung mit 3 Akkumulationen, die von der maximalen Anzahl von $32 \times 32 \times 8$ Phasenkodierschritten abgeleitet wurde. Statt 8192 Phasenkodierschritten wurden so lediglich 3663 Phasenkodierschritte aufgenommen. Dies hatte eine reale Voxelgröße von 2.2 cm^3 zur Folge. Mit einer TR von 183 ms und 64 Dummyzyklen ergab sich eine Gesamtmesszeit von $11:21 \text{ min}$.

In einer zusätzlichen Messung mit 2D räumlicher Auflösung wurde eine Modifikation der spMP-SSFP-Sequenz evaluiert, die neben der Aufnahme des Spinechos zur Zeit des fehlenden Pulses gleichzeitig das echo-artige Signal vor α_2 detektiert. Dazu wurde ein zweites Auslesefenster mit zusätzlichen Phasenkodiergradienten in das erste τ -Intervall zwischen α_1 und α_2 eingefügt, wobei die Zeit τ auf 69 ms ausgedehnt werden musste, um eine vernünftige spektrale Auflösung des echo-artigen Signals zu garantieren. Aus diesem Grund verlängerte sich die Repetitionszeit TR auf 207 ms . Zur Erhöhung des SNR wurde auch hier eine k-Raumwichtung mit 3 Akkumulationen verwendet, die von einer Matrix mit 32×32 Phasenkodierschritten abgeleitet wurde. Das FOV betrug $(220 \text{ mm})^2$ und die Dicke der angeregten Schicht 17 mm . Die reale Voxelgröße ergab sich somit zu 1.3 cm^3 . Inklusiv der 64 Dummyzyklen zum Erreichen des Steady State wurde eine Gesamtmesszeit von $4:01 \text{ min}$ erreicht.

Die Datennachverarbeitung bestand bei beiden Experimenten aus einer Apodisierung in k_ω mit einer TRAF-Funktion ($T_2^* = 80 \text{ ms}$) [114], in k_x und k_y mit einer Hammingfunktion ($\alpha_H = 0.66$), Zero-Filling und FFT. Die Spektren, die aus der Aufnahme des echo-artigen Signals vor α_2 hervorgingen, wurden zusätzlich noch phasenkorrigiert und als Absorptionsspektren dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion

Die folgenden Ergebnisse wurden in [115] vorgestellt. Abbildung 5.9 zeigt links das Betragspektrum eines Voxels, dessen Position in der Spektrenmatrix rechts markiert ist. Der dargestellte Ausschnitt der Matrix ist im T_2 -gewichteten Referenzbild durch ein weißes Rechteck gekennzeichnet. Die Signale im Spektrum können den CH_3 -Protonen von NAA bei 2.0 ppm , von tCr bei 3.0 ppm und von tCho bei 3.2 ppm zugeordnet werden. Desweiteren werden die $^{[1,3]}\text{CH}$ - und $^{[4,6]}\text{CH}$ -Signale von m-Ins bei 3.55 ppm sowie Signale bei etwa 2.7 ppm , die hauptsächlich von den CH_2 -Protonen des NAA stammen, beobachtet. Die Resonanzen von

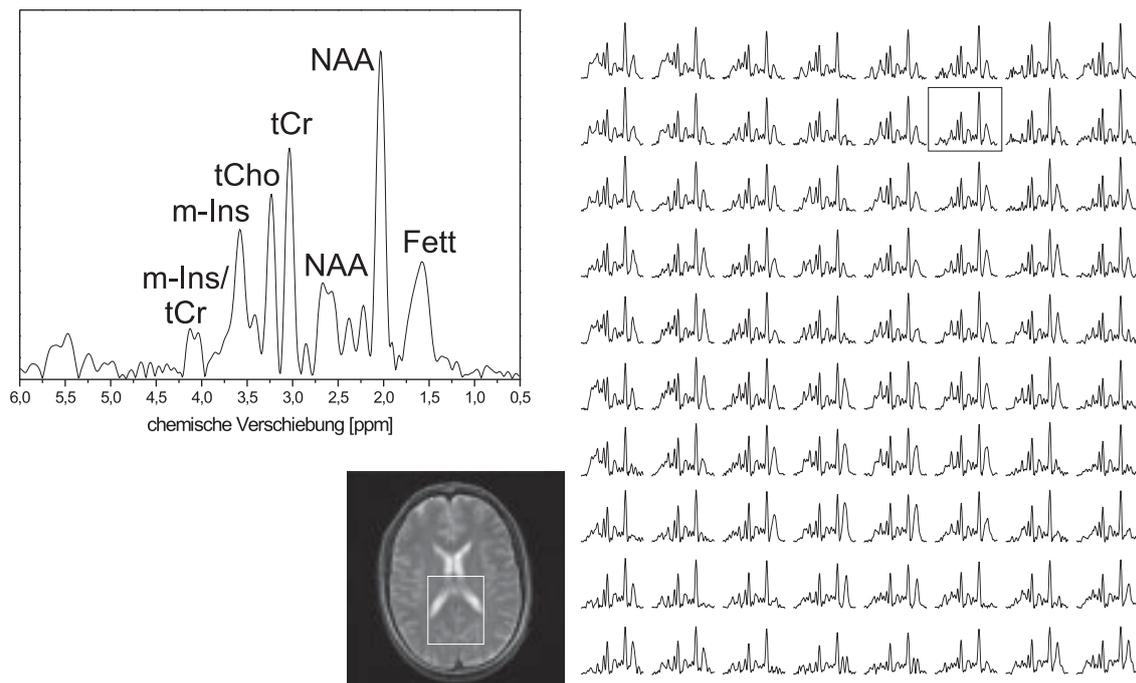


Abbildung 5.9: Ergebnisse der 3D *in vivo*-Messung mit spMP-SSFP bei Anregung mit spectral-spatial-Pulsen. Die Position der Spektrenmatrix rechts ist im Referenzbild durch ein weißes Rechteck gekennzeichnet. Das vergrößerte Betragsspektrum links oben ist in der Matrix rechts markiert.

m-Ins und tCr bei 4.05 ppm bzw. 3.9 ppm sind nur mit geringer Signalintensität sichtbar, da deren chemische Verschiebungen bereits auf der Flanke des Frequenzprofils (Abb. 5.8) des spectral-spatial-Pulses liegen und daher teilweise unterdrückt werden. Das fehlende Wassersignal bei 4.7 ppm lässt auf die sehr gute Wasserunterdrückung schließen. In fast allen Spektren der Spektrenmatrix treten restliche Fettsignale auf, die von den starken Lipidsignalen in der Kopfhaut übersprechen. Die Notwendigkeit einer besseren Fettunterdrückung ist hiermit vorgegeben und wird in den Modifikationen der spMP-SSFP-Sequenz in den folgenden Abschnitten berücksichtigt. Metabolitenbilder des NAA-Signals bei 2.0 ppm und des tCr-Signals bei 3.0 ppm wurden durch Integration der Fläche des jeweiligen Peaks berechnet und sind in Abb. 5.10 dargestellt. Aufgrund der starken Lipidkontaminationen konnten nur für drei der fünf angeregten Schichten metabolische Verteilungen berechnet werden. Die Referenzbilder links zeigen die annähernd gleichen Positionen dieser Schichten, wobei die Schichtdicke der Referenzbilder mit 5 mm viel geringer als die der SI-Messung mit 20 mm war. Die Verteilungen von NAA sind wegen der hohen Lipidsignale nur für einen eingeschränkten Bereich abgebildet, welcher in den Referenzbildern jeweils durch ein weißes Rechteck markiert ist. Die metabolischen Bilder von tCr konnten über das gesamte FOV berechnet werden und zeigen die Lipidsignale der Kopfhaut deutlich. Die räumliche Auflösung dieser ersten *in vivo*-Messung war insbesondere in Schichtrichtung mit einer Schichtdicke von 20 mm nicht allzu hoch, weshalb Strukturen im Gehirn wie z.B. die Ventrikel durch sogenannte Partialvolumeneffekte in den Metabolitenbildern nur schwierig zu erkennen sind. Dennoch betrug die Messzeit 11:21 min, die deutlich länger als die Messzeiten der elemen-

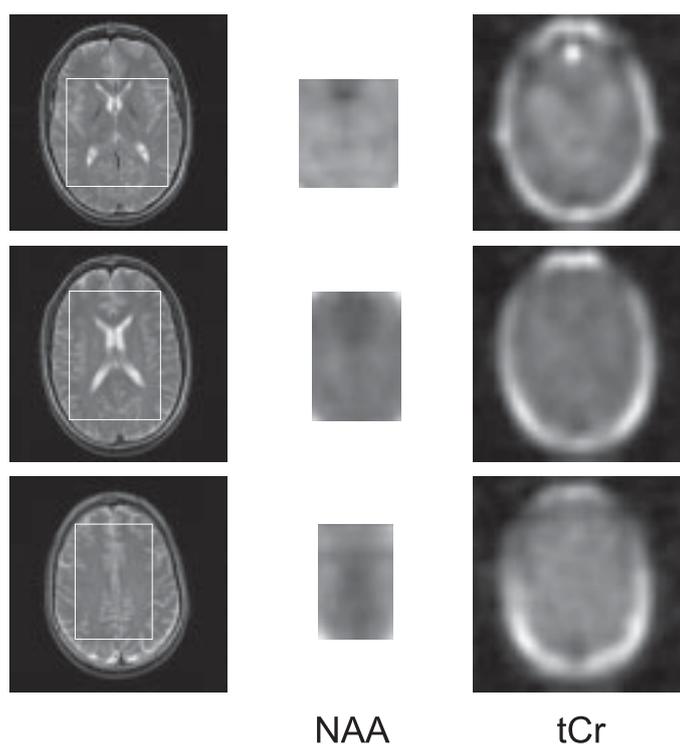


Abbildung 5.10: Metabolische Bilder von drei Schichten der 3D *in vivo*-Messung mit spMP-SSFP bei Anregung mit spectral-spatial-Pulsen. Die Bilder von NAA konnten aufgrund der hohen restlichen Lipidsignale nur in dem in den Referenzbildern weiß markierten Bereich berechnet werden.

taren SSFP-basierten SI-Sequenzen ist. Durch eine 3D räumliche Selektion ließe sich dieser Nachteil erheblich abschwächen. Die Entwicklung der spMP-SSFP-Sequenz dorthin wird in den nächsten Abschnitten beschrieben.

Die Ergebnisse der *in vivo*-Messung mit 2D räumlicher Auflösung sind in Abb. 5.11 zusammengefasst. Auf der linken Seite in Teilabbildung a) ist sowohl ein Betragsspektrum des Spinecho-Signals zur Zeit des fehlenden HF-Pulses als auch eine Spektrenmatrix (0.5 bis 5.5 ppm) des Bereichs abgebildet, der im Referenzbild durch ein weißes Rechteck gekennzeichnet ist. Eine Spektrenmatrix desselben Bereichs sowie ein phasenkorrigiertes Absorptionsspektrum des gleichzeitig detektierten echo-artigen Signals ist in Teilabbildung b) rechts gezeigt. Alle Spektren des Spinecho-Signals sind wiederum durch hohe Lipidsignale kontaminiert, die in einigen mit Pfeilen markierten Voxeln sogar die NAA-Resonanzlinie bei 2.0 ppm beeinflussen. In den Spektren des echo-artigen Signals rechts haben diese Lipidsignale eine weitaus geringere Intensität und üben keinen Einfluss auf das NAA-Signal aus. Diese experimentellen Ergebnisse stützen die Simulationen in Abschnitt 5.1.1, die für das echo-artige Signal vor α_2 ein höheres Verhältnis der relativen Signalintensitäten der Metabolite bezüglich Fett im Vergleich zum Spinecho voraussagten. Daraus folgt eine bessere Fettunterdrückung, die in den Spektren deutlich zu sehen ist. Allerdings birgt die hier notwendige Phasenkorrektur durch den fehlenden Wasserpeak die Gefahr von Phasenfehlern in diesen Spektren, so dass eine korrekte Interpretation der Spektrallinien oftmals schwer fällt. Im Folgenden wurde deshalb auf die weitere Aufnahme des echo-artigen Signals vor α_2 verzichtet und stattdessen die zur Verfügung stehende Zeit zwischen α_1 und α_2 zu einer räumlichen Vorlokalisierung genutzt.

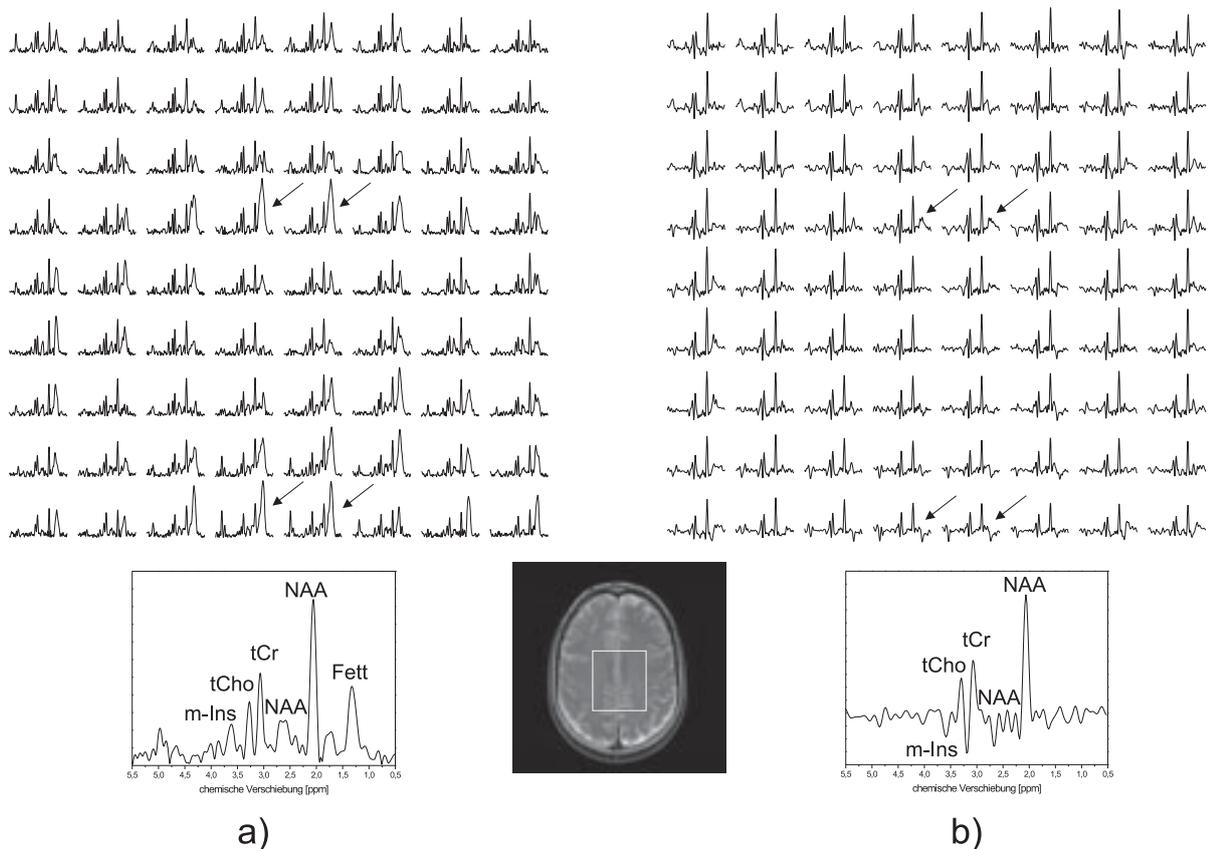


Abbildung 5.11: Ergebnisse der 2D *in vivo*-Messung mit spMP-SSFP bei Anregung mit spectral-spatial-Pulsen. a) Spektren des Spinecho-Signals zur Zeit des fehlenden HF-Pulses, b) Spektren des echo-artigen Signals vor α_2 .

5.1.4 2D Vorlokalisierung

Eine relativ einfache Änderung der spMP-SSFP-Sequenz mit großem Nutzen für eine bessere Fettunterdrückung wird durch die von Hwang et al. [98] vorgestellte Variante der „Inner Volume Anregung“ realisiert. Diese wurde bereits für die Bildgebungssequenz in Abschnitt 3.3 beschrieben. Der spektroskopischen Variante liegt der gleiche Mechanismus zugrunde. Durch Schaltung der Schichtselektionsgradienten des spectral-spatial-Pulses α_2 in eine orthogonale Richtung bezüglich des Gradienten von α_1 (siehe Abb. 5.12) werden lediglich die Spins in der Schnittmenge beider Schichten zur Zeit des fehlenden HF-Pulses refokussiert und tragen zum Spinecho bei. Die Spins, die nur von einem der beiden spectral-spatial-Pulse angeregt werden, erfahren eine zusätzliche Phase und werden so inhärent dephasiert. Die in Abb. 5.12 dargestellte Sequenz wurde zunächst in einem Phantomexperiment mit 2D räumlicher Auflösung getestet. Als Phantom diente eine Plastikugel mit 18 cm Durchmesser, die mit einer wässrigen Lösung von jeweils 50 mM Acetat, Creatin und myo-Inosit gefüllt war. Ein Röhrchen mit etwa 1.5 cm Durchmesser, das lediglich mit Wasser gefüllt war und deshalb keine Metabolitensignale erzeugen sollte, wurde in die Kugel eingeführt.

Für das Phantomexperiment wurde ein FOV von $(200 \text{ mm})^2$ mit 32×32 Phasenkodierschritten und eine transversale Schicht der Dicke 20 mm, die von den spectral-spatial-Pulsen

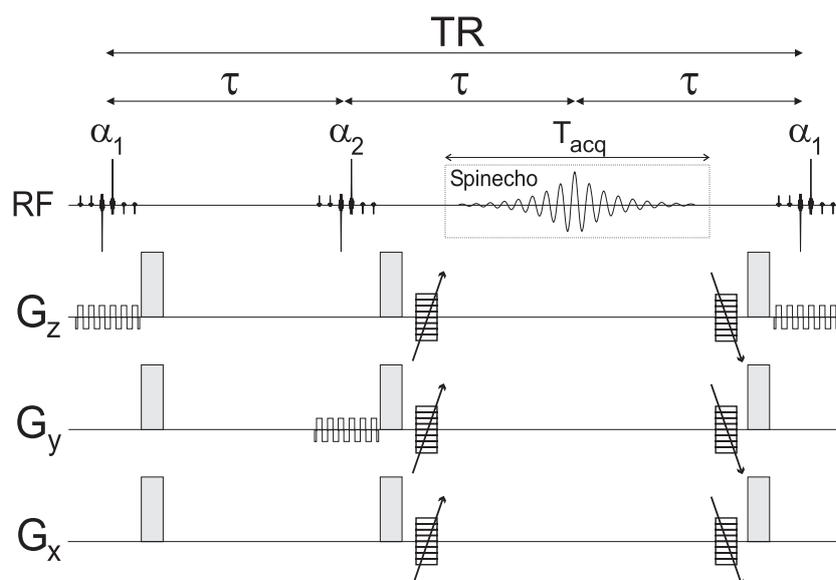


Abbildung 5.12: spMP-SSFP-Sequenz mit 2D Vorlokalisierung. Details siehe Text.

α_1 angeregt wurde, verwendet. Die räumliche Selektion von α_2 bestand in einer orthogonalen Schicht der Dicke 125 mm. Die Kippwinkel wurden zu 40° mit Phasenzyklus gewählt. Die Interpulsabstände der spectral-spatial-Pulse betragen in allen folgenden Messungen 2 ms. Mit einer Repetitionszeit von 186 ms, einer Dauer des Auslesefensters von 102.4 ms (Bandbreite: 2500 Hz, 256 komplexe Datenpunkte) und 64 Dummyzyklen ergab sich eine Gesamtmesszeit von 3:22 min für eine vollständige Aufnahme des k-Raums. Die übliche Datennachverarbeitung bestand aufgrund der langen T_2^* -Relaxationszeit im Phantom aus einer zweifachen Apodisierung in spektraler Richtung mit einer Sinusglocken-Funktion, in räumlichen Richtungen mit einer Hamming-Funktion ($\alpha_H = 0.66$), Zero-Filling, FFT und Betragsberechnung der Spektren.

Ergebnisse und Diskussion

Ein typisches Betragsspektrum, die Spektrenmatrix des gesamten FOV von 1.0 - 4.5 ppm sowie Metabolitenbilder der drei größten Signale sind in Abb. 5.13 gezeigt. Aufgrund der zweifachen spektralen Apodisierung, die wegen der starken Abschneideartefakte notwendig war, können die Resonanzen von Cr bei 3.9 ppm und m-Ins bei 4.05 ppm nicht getrennt voneinander dargestellt werden. Die räumliche Selektion durch den spectral-spatial-Puls α_2 , die im Referenzbild mit weißen Linien gekennzeichnet ist, gelingt außerordentlich gut. Dies wird sowohl durch die stark reduzierte Signalintensität der Spektren oben und unten in der Spektrenmatrix als auch durch die erstellten Metabolitenbilder bewiesen, in denen lediglich die 125 mm dicke Schicht zu sehen ist. Die hohe räumliche Auflösung in der transversalen Schicht lässt sich in den Metabolitenbildern erkennen, da sich das eingebrachte Röhrchen deutlich abzeichnet, obwohl die Schichtdicke mit 20 mm etwas größer als der Durchmesser des Röhrchens mit 15 mm war.

Mittels dieser Modifikation der „Inner Volume Anregung“ ließe sich bereits eine *in vivo*-Messung durchführen, in der die hohen Lipidsignale der Kopfhaut z. B. in frontalen und

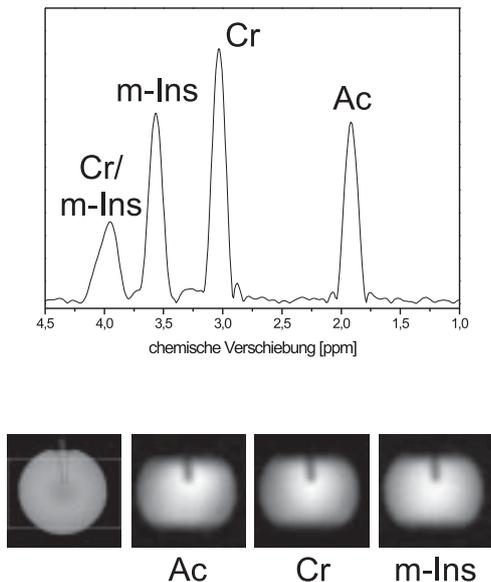


Abbildung 5.13: Ergebnisse des Phantomexperiments der spMP-SSFP-Sequenz mit 2D Vorlokalisierung.

okzipitalen Bereichen des menschlichen Kopfes durch die 2D Vorlokalisierung unterdrückt würden. Allerdings wurde hierauf zunächst verzichtet, da mit der spMP-SSFP-Sequenz eine vollständige 3D räumliche Vorlokalisierung möglich ist. Diese wird im folgenden Abschnitt detailliert beschrieben.

5.1.5 3D Vorlokalisierung mittels Sättigungsschichten

Eine 3D räumliche Vorlokalisierung wird mit der Einführung von Sättigungsschichten erreicht. Da die zeitliche Abfolge der spMP-SSFP-Sequenz durch die benötigte Zeit für Signaldetektion, Phasenkodierung/-refokussierung und Spoilergradienten im zweiten und dritten τ -Intervall bestimmt wird, können die Sättigungsschichten in die frei verfügbare Zeit des ersten τ -Intervalls eingefügt werden (siehe Abb. 5.14). Ähnlich der in Abschnitt 2.1.3 vorgestellten Methode der OVS wird dies durch schichtselektive 90° -Pulse mit nachfolgendem Spoilergradienten realisiert. Die Positionen der Sättigungsschichten können frei gewählt werden. Allerdings ist eine Kompensation der Schichtselektionsgradienten der jeweiligen Sättigungspulse zwingend notwendig, da ansonsten eine zusätzliche Phase im ersten τ -Intervall akkumuliert werden würde. Die 90° -Pulse haben eine Länge von 2.56 ms, so dass bei einer minimalen Zeit $\tau = 62$ ms unter Berücksichtigung der für die Spoilergradienten und spectral-spatial-Pulse benötigten Zeit maximal vier Sättigungsschichten eingesetzt werden können.

Zunächst wurden Phantomexperimente der spMP-SSFP-Sequenz mit 3D Vorlokalisierung durchgeführt. Wiederum kam das im vorigen Abschnitt beschriebene Phantom zum Einsatz. Die Sequenzparameter und die Datenverarbeitung waren die gleichen wie in der dort erläuterten Phantommessung. Zusätzliche wurden jedoch vier Sättigungsschichten mit ei-

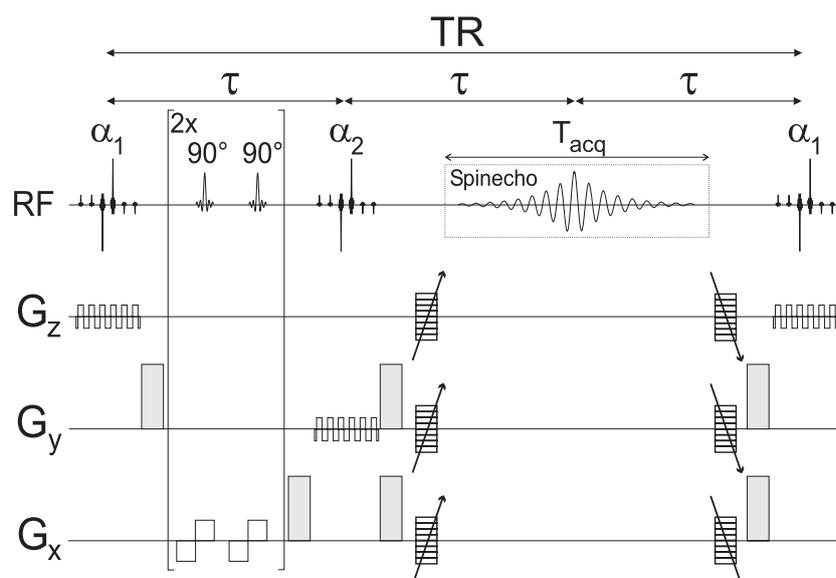


Abbildung 5.14: spMP-SSFP-Sequenz mit 3D Vorlokalisierung. Mittels zusätzlicher Sättigungsschichten im ersten τ -Intervall wird eine vollständige 3D Vorlokalisierung realisiert. Die Schichtgradienten der 90° -Pulse sind hier nur der Übersicht wegen in G_x -Richtung geschaltet, können im Allgemeinen aber beliebig gewählt werden.

ner Schichtdicke von 25 mm so angeordnet, dass die Sättigungsschichten zusammen mit der 2D Vorlokalisierung einen sechseckigen angeregten Bereich formten. Die Anordnung der Sättigungsschichten kann in den entsprechenden Metabolitenbildern in Abb. 5.17 nachvollzogen werden.

Für eine *in vivo*-Messung mit 3D räumlicher Auflösung wurden die Sättigungsschichten mit einer Schichtdicke von 30 mm in einer wie in Abb. 5.15 b) dargestellten Art und Weise doppelt-schräg positioniert. Die Lipidsignale in der Kopfhaut können somit links und rechts gesättigt werden. Der spectral-spatial-Puls α_1 selektierte eine 58 mm breite Schicht, während der zweite Puls α_2 eine 120 mm dicke Schicht anregte, um Lipidsignale in frontalen und okzipitalen Regionen des Kopfes auszuschließen. Die Positionierung des VOI ist in Abb. 5.15 a) durch das weiße Rechteck erkennbar.

Das FOV betrug $105 \times 150 \times 150 \text{ mm}^3$ und wurde durch $12 \times 20 \times 20$ Phasenkodierschritte unterteilt. Die nominelle Voxelgröße kann somit zu 0.5 cm^3 berechnet werden. Allerdings wurde zur Erhöhung des SNR eine k-Raum-Wichtung mit 2 Akkumulationen verwendet, die zwar die Gesamtzahl der Phasenkodierschritte auf 1920 verringerte, aber die reale Voxelgröße auf 1.8 cm^3 ausdehnte. Mit einer Repetitionszeit TR von 186 ms bei einem Auslesefenster von 102.4 ms ergab sich somit inklusive 64 Dummyzyklen eine Gesamtmesszeit von nur 6:09 min für diese Messung mit 3D räumlicher Auflösung. Die mit Phasenzyklen angewendeten Kippwinkel waren hier $\alpha_1 = 50^\circ$ und $\alpha_2 = 65^\circ$, um eine maximale Signalintensität für Metabolite zu erreichen. Diese optimalen Kippwinkel wurden mit Hilfe einer auf dem EPG-Formalismus basierten Simulation bestimmt, deren Ergebnis in Abb. 5.16 veranschaulicht ist. Jedoch muss beachtet werden, dass mit einem Ansteigen der Kippwinkel auch eine höhere relative Signalintensität der Lipide einhergeht.

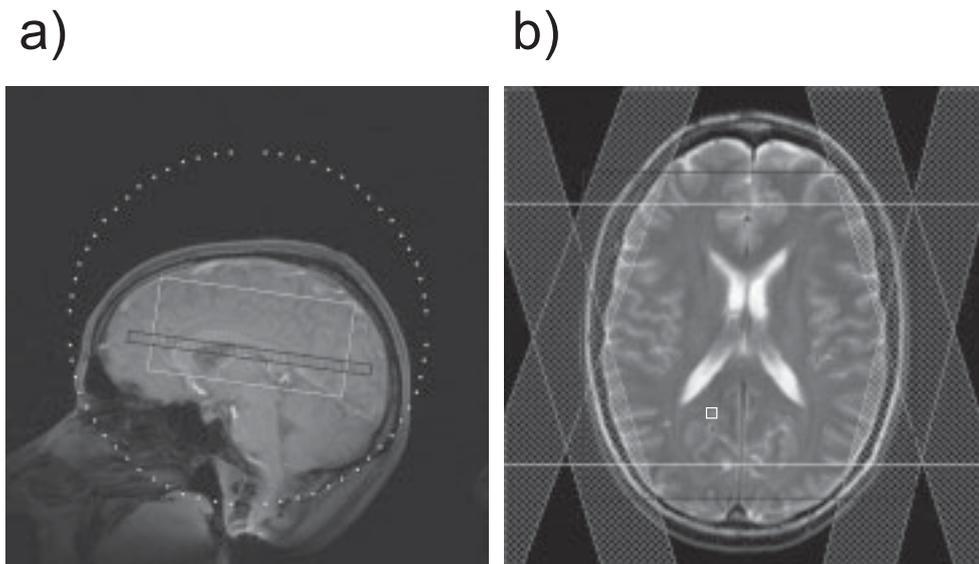


Abbildung 5.15: Positionierung der 3D *in vivo*-Messung. Das VOI ist in a) durch das weiße Rechteck und in b) durch die weißen Linien wiedergegeben. Der Teilabbildung b) lässt sich zusätzlich die Positionierung der vier Sättigungsschichten entnehmen.

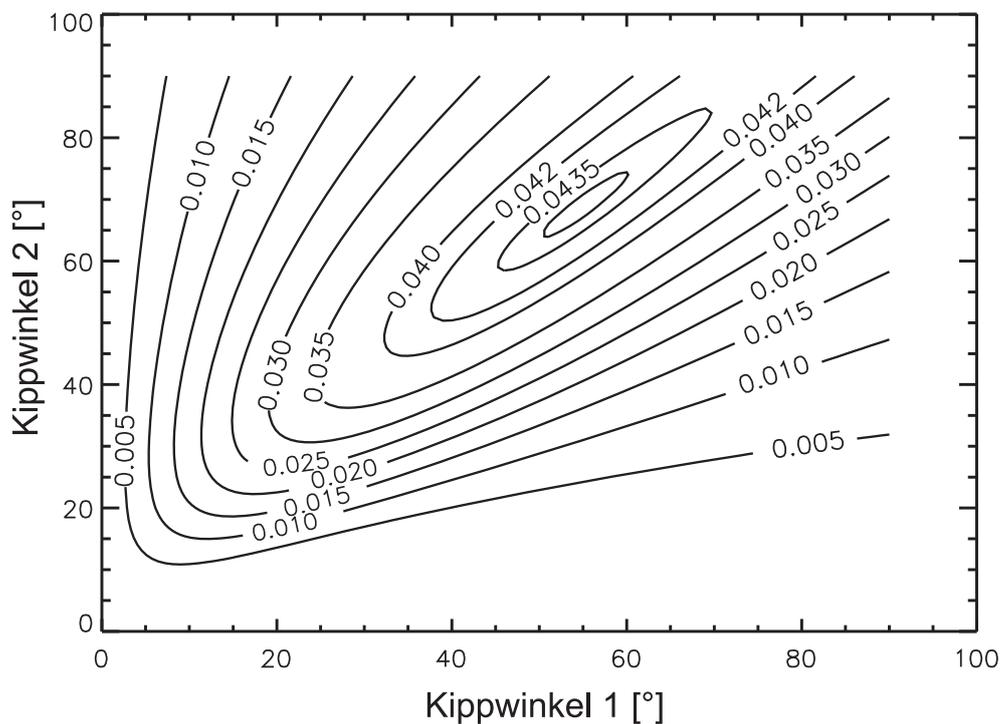


Abbildung 5.16: Abhängigkeit der Signalintensität der spMP-SSFP-Sequenz von α_1 und α_2 . Es wurden typische Relaxationszeiten für Metabolite mit ungekoppelten Spins bei 3 Tesla ($T_1/T_2 = 1400 \text{ ms}/210 \text{ ms}$) und eine TR von 186 ms in der Simulation verwendet. Die Signalintensitäten sind als Konturlinien abhängig von den Kippwinkeln mit Phasenzyklus aufgetragen.

Die Nachverarbeitung der aufgenommenen *in vivo*-Daten umfasste die üblichen Schritte wie Apodisierung in k_z mit einer Sinusglocken-Funktion, in k_x und k_y mit einer Hamming-Funktion ($\alpha_H = 0.66$), in k_w mit einer TRAF-Funktion ($T_2^* = 80$ ms), Zero-Filling, FFT, Frequenzkorrektur und Betragsberechnung der Spektren. Um Metabolitenbilder der einzelnen Signale zu berechnen, wurde eine Integration der jeweiligen Peakfläche über das gesamte FOV durchgeführt und die Bilder wurden, ohne ein einziges Voxel zu maskieren, vollständig dargestellt. Obwohl die 12 gemessenen Phasenkodierschritte die angeregte 58 mm dicke Schicht in 6 dünnere Schichten unterteilte, wurden durch das anschließende Zero-Filling auf 16 Phasenkodierschritte insgesamt 8 vollständig angeregte Schichten erzeugt. Für alle diese Schichten konnten metabolische Bilder errechnet werden.

Ergebnisse und Diskussion

Die folgenden Ergebnisse wurden in [116] veröffentlicht. Ein Betragsspektrum der 2D Phantommessung, dessen Position im Referenzbild mit einem Pfeil angedeutet wird, sowie durch Peakflächen-Integration berechnete Metabolitenbilder der vier stärksten Signale sind in Abb. 5.17 dargestellt. Alle relevanten Resonanzen werden im Phantom detektiert. Zusätzlich wird

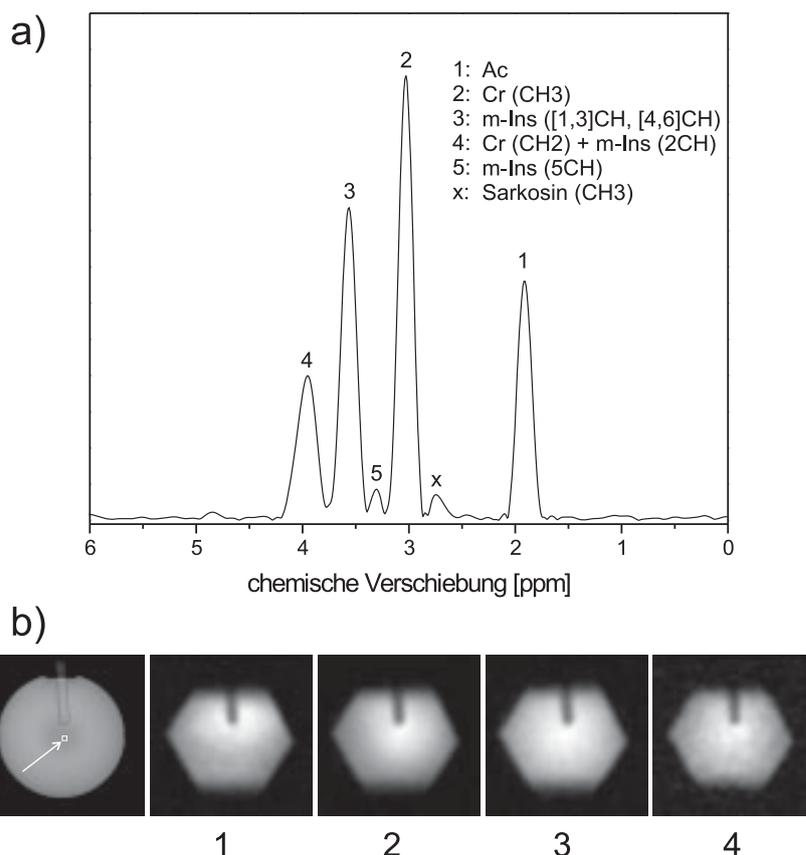


Abbildung 5.17: Ergebnisse der 2D Phantommessung. a) Betragsspektrum eines Voxels, dessen Position mit einem Pfeil im Referenzbild (b) markiert ist. b) Metabolische Bilder der vier größten Signale Ac, Cr, m-Ins und (Cr+m-Ins).

bei etwa 2.7 ppm ein Signal der CH₃-Protonen von Sarkosin gefunden, welches ein Abbauprodukt von Creatin ist. Dies konnte mittels zweidimensionaler hochauflösender NMR-Spektroskopie an einem 600 MHz Spektrometer bestätigt werden. Aufgrund der starken Apodisierung in spektraler Richtung sind die Spektrallinien von Creatin und myo-Inosit bei 3.9 bzw. 4.05 ppm nicht getrennt darstellbar. Zudem werden sowohl diese Linie als auch die des Acetats bei 1.9 ppm aufgrund der Lage ihrer chemischen Verschiebung durch das Frequenzprofil der spectral-spatial-Pulse geringfügig unterdrückt. Das kaum sichtbare Wassersignal bei ca. 4.8 ppm im Spektrum ist ein Beleg für die exzellente Wasserunterdrückung. Die 3D Vorlokalisierung, die sowohl durch die spectral-spatial-Pulse mit orthogonaler Schichtorientierung als auch durch die Sättigungsschichten realisiert wurde, gelingt außerordentlich gut. Die Signalintensitäten der nicht-angeregten bzw. gesättigten Spins werden bis auf das Rauschniveau reduziert, was in den Metabolitenbildern durch die scharfen Kanten des Sechsecks sichtbar ist. Das sich gegen das restliche Phantom deutlich abgrenzende Röhrrchen stellt die hohe räumliche Auflösung dieser 2D Phantommessung unter Beweis.

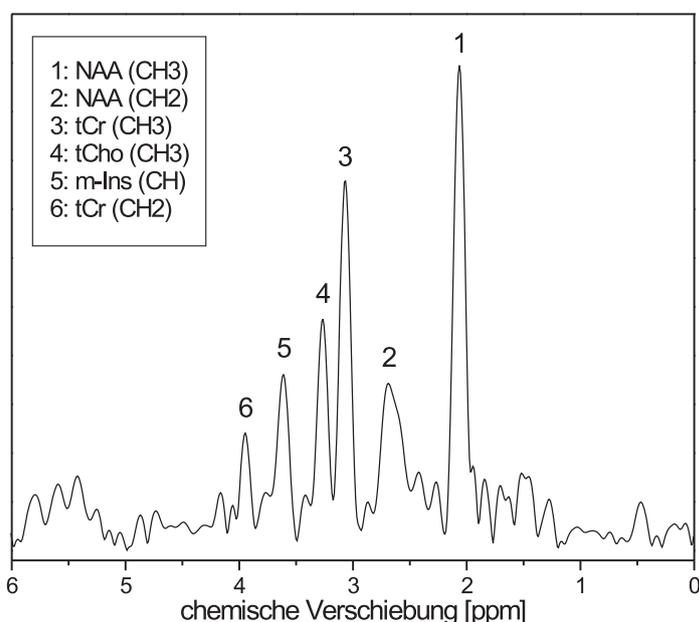


Abbildung 5.18: Betragsspektrum der 3D *in vivo*-Messung. Die Position des Spektrums ist im Referenzbild der Abb. 5.15 b) gekennzeichnet.

Abbildung 5.18 zeigt ein typisches Betragsspektrum der 3D *in vivo*-Messung mit 6 Signalen von ungekoppelten und gekoppelten Spins im Bereich von 0 bis 6 ppm. Die Position des Spektrums ist in Abb. 5.15 b) markiert. Die 6 Signale können folgenden Molekülgruppen zugeordnet werden: den CH₃-Protonen von NAA bei 2.0 ppm, von tCr bei 3.0 ppm, von tCho bei 3.2 ppm, den ^[1,3]CH- und ^[4,6]CH-Protonen von myo-Inosit bei 3.6 ppm und der CH₂-Gruppe von tCr bei 3.9 ppm. Das breite Signal bei etwa 2.7 ppm wird aufgrund der chemischen Verschiebung und den Kopplungskonstanten hauptsächlich der CH₂-Gruppe des NAA zugeordnet. Durch die Lage seiner chemischen Verschiebung auf der Flanke des Frequenzprofils der spectral-spatial-Pulse wird das ²CH-Signal von myo-Inosit bei 4.05 ppm unterdrückt.

Auch *in vivo* wird die sehr gute Wasserunterdrückung, die nur durch die spectral-spatial-Pulse bewerkstelligt wird, aufgrund des fehlenden Wassersignals bei 4.7 ppm deutlich. Ebenso ist in diesem Spektrum kein Übersprechen der Fettsignale aus der Kopfhaut zu sehen, was auf eine gute Fettunterdrückung schließen lässt. Trotz der geringen Dauer des Auslesefensters bei spMP-SSFP reicht die spektrale Auflösung bei 3 Tesla aus, um die eng beieinander liegenden Signale von tCr bei 3.0 ppm und tCho bei 3.2 ppm bis auf die Basislinie zu trennen.

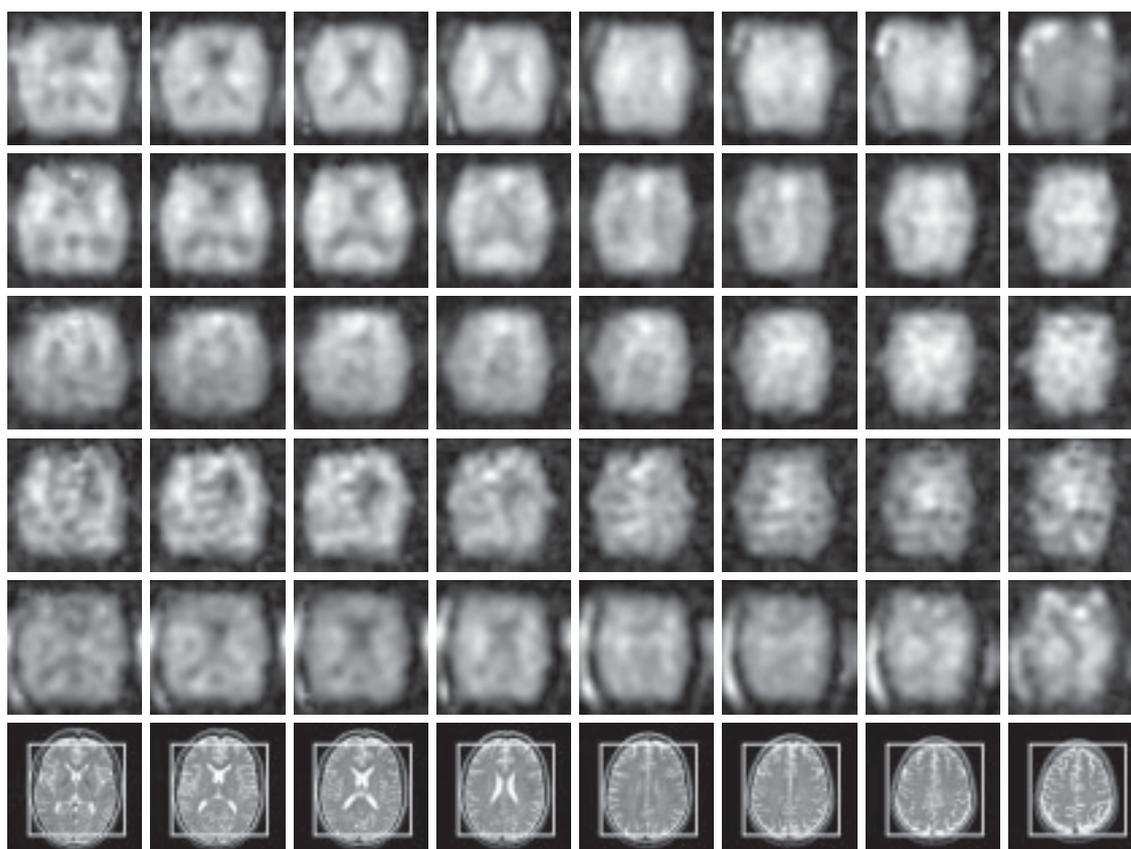


Abbildung 5.19: Metabolische Bilder der 3D *in vivo*-Messung. Von oben nach unten: NAA (2.0 ppm), tCr (3.0 ppm), tCho (3.2 ppm), m-Ins (3.6 ppm) und NAA (2.7 ppm). In den Referenzbildern ist das FOV durch ein weißes Rechteck markiert.

Die über das gesamte FOV berechneten metabolischen Bilder aller 8 angeregten Schichten sind in Abb. 5.19 zu sehen. Von oben nach unten sind dies die Verteilungen von NAA (2.0 ppm), tCr (3.0 ppm), tCho (3.2 ppm), m-Ins (3.6 ppm) und NAA (2.7 ppm). Die letzte Reihe zeigt die jeweils entsprechenden Schichten der Referenzbildgebung mit dem als weißes Rechteck eingezeichneten FOV. Die metabolischen Bilder von NAA und tCr geben die Strukturen des Gehirns sehr gut wieder. Die Ventrikel können vom umgebenden Gehirn mit hoher Auflösung abgegrenzt werden. Der Signalverlust in den frontalen Bereichen des Hirns in den ersten zwei Schichten resultiert aus der starken B_0 -Inhomogenität, die durch die Anatomie des Gehirns bedingt ist. Die metabolischen Bilder von tCho und m-Ins sind im Gegensatz zu jenen von NAA und tCr etwas „verschmierter“, was durch das geringere SNR erklärt werden kann. Die vier Sättigungsschichten in Kombination mit den spectral-spatial-

Pulsen in orthogonalen Schichtrichtungen reduzieren die Intensitäten der Lipidsignale bis auf Höhe der Metabolitensignale. Restliche Lipidsignale sind sehr gut lokalisiert, wodurch ein Übersprechen dieser in Voxel innerhalb des Gehirns verhindert wird. Die exzellente Lokalisierung der Lipide wird durch die Metabolitenbilder belegt, da in diesen das gesamte FOV abgebildet wird. Lediglich in der letzten Schicht des oberen NAA-Bildes (nahe der Schädeldecke) sind die Lipidsignale in frontalen Regionen etwas höher und beeinflussen das NAA-Signal. Die hohe räumliche Auflösung und die gute Lokalisierung der Lipidsignale kann auch in Abb. 5.20 nachvollzogen werden. Die Abbildung zeigt Spektren zweier Bereiche aus verschiedenen Schichten, die in den Referenzbildern durch weiße, gestrichelte Rechtecke angedeutet sind.

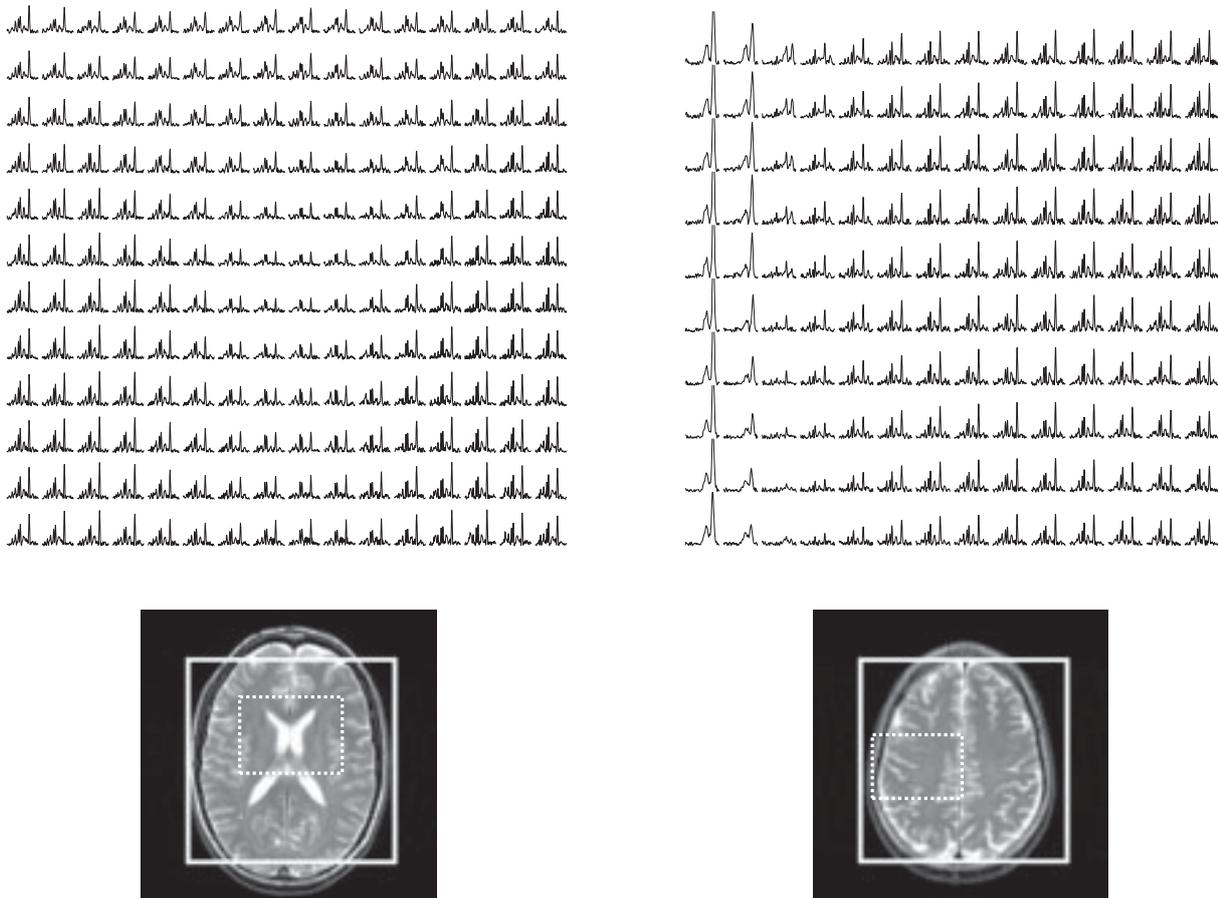


Abbildung 5.20: Spektrenmatrizen der 3D *in vivo*-Messung aus zwei verschiedenen Schichten. Das FOV ist durch das weiße, durchgezogene Rechteck, der dargestellte Bereich der Spektren durch das weiße, gestrichelte Rechteck gekennzeichnet. Restliche Lipidsignale sind sehr gut lokalisiert und beeinflussen Spektren innerhalb des Gehirns nicht.

Die in das erste τ -Intervall eingefügten Sättigungsschichten haben zwei Effekte auf die Magnetisierung: erstens sättigen sie die noch vorhandene, „anregbare“ longitudinale Magnetisierung, was von der Relaxationszeit T_1 abhängig ist, und zweitens dephasieren sie die transversale Magnetisierung. Wie in [117] vorgestellt wurde, lässt sich eine komplette Dephasierung der transversalen Magnetisierung durch 180° -Pulse erreichen. In dieser Implemen-

tionierung wurden jedoch aus Gründen der hohen spezifischen Absorptionsrate Sättigungspulse mit einem Kippwinkel von nur 90° verwendet. Typische Gesamtwerte der SAR für *in vivo*-Messungen mit 3D Vorlokalisierung waren hier bereits 60% des maximal erlaubten SAR-Wertes, von denen etwa $2/3$ auf die Sättigungspulse entfallen. Mit etwas höheren Kippwinkeln der Sättigungspulse ließe sich eine noch bessere Lipidunterdrückung verwirklichen, wobei die dadurch ebenfalls steigenden SAR-Werte zu berücksichtigen sind. Insofern ist die maximal erreichbare Unterdrückung der Lipidsignale ein Kompromiss zwischen der Anzahl an Sättigungsschichten, der Wahl der Kippwinkel und der SAR-Werte, die unterhalb des maximal erlaubten Grenzwertes liegen müssen.

Mit Hilfe der 3D Vorlokalisierung der spMP-SSFP-Sequenz gelingt es, die aufgrund der – im Vergleich zu den elementaren SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen $^1\text{H-SI}$ – längeren Repetitionszeit vorgegebene längere Messzeit beträchtlich zu verkürzen. Es können kleinere FOVs und somit weniger Phasenkodierschritte bei gleicher räumlicher Auflösung gewählt werden, was eine reduzierte Messzeit zur Folge hat. Mit dieser Variante können also 3D metabolische Bilder des Gehirns mit einer adäquaten räumlichen Auflösung in ca. 6 min bei 3 Tesla aufgenommen werden. Darüberhinaus werden durch die 3D Vorlokalisierung der spMP-SSFP-Sequenz erst Anwendungen der SSFP-basierten Techniken möglich, bei denen eine räumliche Fettunterdrückung aufgrund des umgebenden Fettgewebes unumgänglich ist, wie beispielsweise die schnelle ^1H -spektroskopische Bildgebung der Prostata. Diese Anwendung wird im folgenden Abschnitt untersucht.

5.2 spMP-SSFP in der Prostata- $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$

In klinischen Untersuchungen ist die 3D ^1H -spektroskopische Bildgebung der Prostata von großem Interesse, was auf medizinischen Tatsachen beruht, die im Folgenden kurz erläutert werden. Prostata-Krebs ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung bei Männern in Westeuropa und Nordamerika. Darüberhinaus stellt Prostata-Krebs die zweithäufigste Todesursache aufgrund einer Krebserkrankung in einem Alter von über 60 Jahren dar [118]. Seit vielen Jahren wird deshalb nach einer nicht-invasiven diagnostischen Methode gesucht, die verlässlich zwischen bösartigem Krebsgewebe, gutartiger Hyperplasie (Prostatavergrößerung aufgrund erhöhter Zellteilung) und gesundem Gewebe der Prostata differenzieren kann. Nicht-invasive Techniken wie Ultraschall, Computertomographie oder konventionelle MR-Bildgebung liefern bisher keine zufriedenstellenden Ergebnisse, weshalb Prostata-Krebs klinisch nur durch eine invasive Biopsie zuverlässig zu diagnostizieren ist. In jüngster Zeit hat sich die $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ als vielversprechende Technik zur Erkennung und Lokalisierung von Prostata-Krebs herausgestellt [119, 120]. Da bösartiges Gewebe überall in der Prostata entstehen kann, ist insbesondere die 3D ^1H -spektroskopische Bildgebung die Methode der Wahl, um Spektren aus der gesamten Prostata aufnehmen zu können [121, 122]. In der Prostata lassen sich die aus der $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ des Gehirns bekannten Metabolite wie (Phospho-)Creatin (12 mM) und Cholin (9 mM) messen. Zudem wird ein weiteres Molekül, Citrat (siehe Abb. 5.21), detektiert, welches in der gesunden Prostata in einer Konzentration von ca. 60 mM vorliegt. In Krebsgewebe ist die Konzentration des Citrats aufgrund von Oxidationsprozessen um ein Vielfaches geringer, wodurch sich ein ^1H -Spektrum von Prostata-Krebs durch erniedrigte Signalintensitäten von Citrat sowie oftmals

durch erhöhte Signale von Cholin auszeichnet. Deshalb wird das Verhältnis der Signalintensitäten von (Creatin + Cholin) / Citrat als Marker herangezogen, um zwischen Krebsgewebe, Hyperplasie und gesundem Prostatagewebe zu unterscheiden. Der Grund für die Summierung der Intensitäten von Creatin und Cholin liegt darin, dass *in vivo* eine Trennung dieser Signale im gesunden Gewebe nicht möglich ist, da zwischen diesen Resonanzen weitere Signale von Polyaminen liegen.

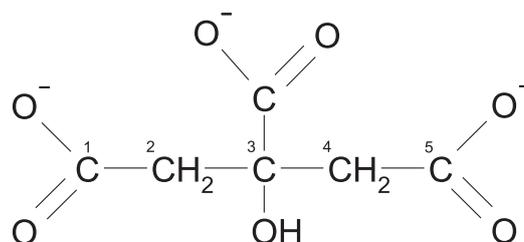


Abbildung 5.21: Strukturformel von Citrat.

| Gruppe | δ [ppm] | J [Hz] | Konz. [mM] |
|-----------------|----------------|----------|--------------|
| CH ₂ | 2.60 | 15.1 | ca. 60 [123] |

Die Anforderungen an eine ¹H-SI-Methode zur Aufnahme von Spektren der gesamten Prostata sind eine robuste Unterdrückung der Lipidsignale, die die Prostata umgeben, ein geringes Übersprechen der restlichen Lipidsignale in Voxel innerhalb der Prostata und eine möglichst kurze Gesamtmesszeit [124]. SSFP-basierte Sequenzen zur schnellen ¹H-SI erscheinen nicht nur deshalb für eine Anwendung an der Prostata geeignet, sondern auch wegen der oben erläuterten geringen Anforderung an die spektrale Auflösung, da für die Diagnose von Prostata-Krebs die Signale von Creatin und Cholin nicht getrennt dargestellt werden müssen. Allerdings ist eine 3D Vorlokalisierung wegen der hohen Konzentration des Fettgewebes, welches die Prostata umgibt, unumgänglich. Aus diesem Grund wurde in einer Kooperation mit Dr. Tom Scheenen von der Universität Nijmegen (Niederlande) der Nutzen der spMP-SSFP-Sequenz zur schnellen ¹H-SI der Prostata anhand erster *in vivo*-Untersuchungen evaluiert. Die Sequenz wurde zudem mit den an der Universität Nijmegen etablierten klassischen SI-Techniken verglichen.

Um einen Überblick über die zu erwartenden Signalintensitäten zu erlangen, wurden zunächst Simulationen der spMP-SSFP-Sequenz basierend auf dem EPG-Formalismus durchgeführt. Die in die Berechnung eingegangenen Relaxationszeiten für Creatin und Cholin wurden an der Universität Nijmegen bei einer Feldstärke von 3 Tesla gemessen und betragen für Citrat $T_1/T_2 = 470$ ms/170 ms und für Cholin $T_1/T_2 = 1600$ ms/240 ms. Die Werte für Lipide waren wie bisher $T_1/T_2 = 200$ ms/65 ms. Die Ergebnisse der Simulation sind in Abb. 5.22 veranschaulicht. Die Signalintensitäten in Form der Transversalmagnetisierung sind in Abhängigkeit der Kippwinkel mit Phasenzyklus aufgetragen. Da Citrat ein stark koppeln- des System mit einer Kopplungskonstanten von $J = 15.1$ Hz ist [123], die Simulation aber nur für ungekoppelte Spins gültig ist, kann diese lediglich als erste Näherung verstanden werden. Die tatsächlichen Intensitäten und das Kopplungsverhalten sind abhängig von den

Kippwinkeln sowie der Repetitionszeit TR und können für SSFP-basierte Sequenzen bislang nicht simuliert werden. Daher sollten die Sequenzparameter für Citrat empirisch optimiert werden. Um für Cholin eine maximale Signalintensität zu erreichen, wurden in den folgenden Messungen Kippwinkel von ca. 50° gewählt, die aufgrund der SAR und des mit höheren Kippwinkeln ansteigenden Signals der Lipide als sinnvoll erschienen.

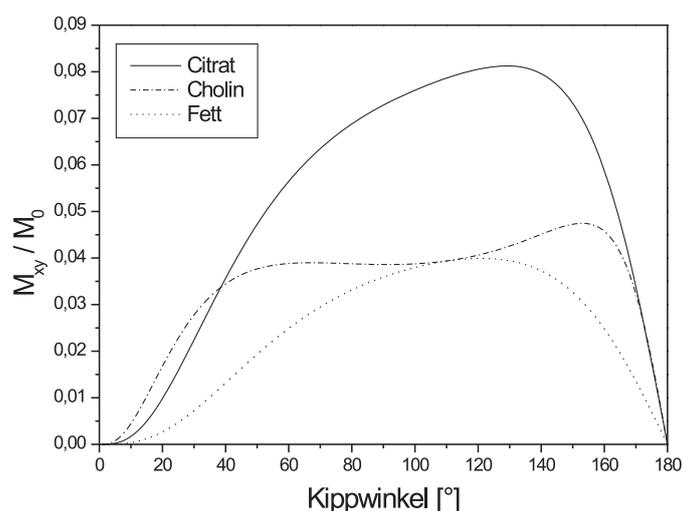


Abbildung 5.22: Ergebnis der Simulation der spMP-SSFP-Sequenz für Citrat, Cholin und Fett, wobei die Simulation nur für Metabolite mit ungekoppelten Spins gilt. Für Citrat kann diese deshalb lediglich als erste Näherung verstanden werden (Details siehe Text).

Im Zusammenhang mit einer klinischen Routineuntersuchung am Universitätsklinikum in Nijmegen, bei der auch eine dort etablierte, optimierte PRESS-basierte klassische SI-Messung [125] zum Einsatz kam, wurde das Potential der spMP-SSFP-Sequenz erstmalig an zwei Patienten mit Prostata-Krebs evaluiert. Die Tumore wurden zuvor durch Biopsien bestätigt. Die Messungen wurden an einem 3T-Ganzkörpertomographen der Firma Siemens Medical Solutions (Magnetom Trio) durchgeführt, wobei eine Endorektalspule für die Standard-MR-Bildgebung sowie beide SI-Messungen verwendet wurde. Die gesamte Messdauer für das Routineprotokoll umfasste ca. 30 Minuten. Bevor jedoch die Sequenzparameter der spMP-SSFP-Sequenz beschrieben werden, wird zunächst die optimierte klassische SI-Sequenz vorgestellt, die in Abb. 5.23 schematisch dargestellt ist.

Mit Hilfe von bis zu acht Sättigungsschichten, die in der Abbildung unter OVS zusammengefasst sind, können die Lipidsignale bereits vor der eigentlichen Anregung der Spins räumlich selektiv dephasiert werden. Zusätzlich werden durch zwei frequenzselektive Shinnar-Le Roux-Pulse [126] mit 180° Kippwinkeln, die in Abb. 5.23 mit 180°_{sel} bezeichnet sind, sowohl Lipid- als auch Wasserresonanzen unterdrückt. Die Pulse sind jeweils umgeben von zwei Spoilergradienten, die zur Dephasierung jener Resonanzen beitragen. Diese Methode entspricht der sogenannten MEGA- [117] oder BASING-Technik [127] zur selektiven Wasser- bzw. Fettunterdrückung. Der Rest der Sequenz ist eine gewöhnliche PRESS-Anregung, durch die ein selektives 3D VOI angeregt wird. Die Repetitionszeit TR und die Echozeit TE sind für 3

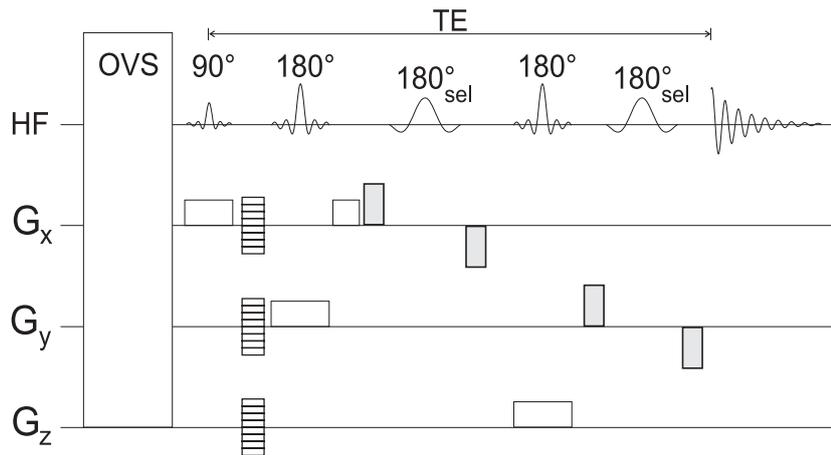


Abbildung 5.23: Optimierte PRESS-basierte SI-Sequenz zur Prostata-Spektroskopie.

Tesla auf ein maximales Citratsignal optimiert und betragen $TR = 750$ ms und $TE = 145$ ms.

Das FOV wurde zu $84 \times 60 \times 60$ mm³ gewählt und durch $14 \times 10 \times 10$ nominelle Phasenkodierschritte unterteilt. Aufgrund der k-Raum-Wichtung mit 5 Akkumulationen wurden tatsächlich jedoch lediglich 685 Phasenkodierschritte ausgeführt, was eine Erhöhung der nominellen Voxelgröße von 0.216 cm³ auf eine reale Voxelgröße von 0.715 cm³ zur Folge hatte. Die Messzeit betrug somit 8:37 min. Das angeregte VOI wurde je nach anatomischen Gegebenheiten angepasst und betrug im Fall des ersten Patienten $52 \times 30 \times 35$ mm³ und beim zweiten Patienten $54 \times 28 \times 34$ mm³. Mit einer Akquisitionsbandbreite von 1.25 kHz wurden 512 komplexe Datenpunkte aufgenommen, was einer Dauer des Auslesefensters von 409.6 ms entspricht. Bereits während der Messung wurde im k-Raum eine räumliche Apodisierung durch einen 100% Hamming-Filter vorgenommen. Die Datennachverarbeitung umfasste eine spektrale Apodisierung mit einer Gauss-Funktion, Zero-Filling, FFT und Phasenkorrektur der Spektren.

Das FOV der SI-Messung mit spMP-SSFP musste in der Richtung, in der die Unterdrückung der Signale nur durch die vier Sättigungsschichten gewährleistet wird (in diesem Fall links-rechts), sehr groß gewählt werden, um Einfaltungen der restlichen Lipidsignale in Voxel innerhalb der Prostata zu verhindern. Die Größe des FOV betrug demnach $168 \times 72 \times 72$ mm³. Das VOI, das durch die zwei spectral-spatial-Pulse mit orthogonaler Schichtorientierung angeregt wurde, war im Fall des ersten Patienten $168 \times 30 \times 35$ mm³ und im Fall des zweiten Patienten $168 \times 28 \times 34$ mm³. Die Anordnung der vier Sättigungsschichten sowie die Größe des FOV und des VOI kann in Abb. 5.24 nachvollzogen werden. Um eine bessere Lokalisierung der restlichen Lipidsignale zu erreichen, wurde die Anzahl der nominellen Phasenkodierschritte in die nicht-selektive Richtung erhöht und betrug somit $28 \times 12 \times 12$. Auch hier wurde eine k-Raum-Wichtung mit 6 Akkumulationen (reale Anzahl an Phasenkodierschritten: 2572) und eine räumliche Apodisierung mit einem 100% Hamming-Filter vorgenommen, wodurch sich die nominelle Voxelgröße von 0.216 cm³ auf eine reale Voxelgröße von 0.626 cm³ erhöhte. Die Kippwinkel waren $\alpha_1 = \alpha_2 = 44^\circ$ für den ersten bzw. 50° mit Phasenzyklus für den zweiten Patienten. Die Repetitionszeit TR wurde beim ersten

Patienten zu 195 ms (entspricht einer Zeit τ von 65 ms) und beim zweiten Patienten zu 202 ms gewählt. Der Grund für die unterschiedliche Zeit TR und die unterschiedlichen Kippwinkel bei beiden Patienten wird an späterer Stelle in der Diskussion deutlich. Es wurden 128 komplexe Datenpunkte mit einer Bandbreite von 1.2 kHz aufgenommen. Die Messzeit betrug 8:34 min beim ersten und 8:52 min beim zweiten Patienten. Die aufgenommenen Daten wurden spektral mit einer Gauss-Funktion apodisiert, mit Nullen gefüllt und nach der FFT als Betragsspektren dargestellt.

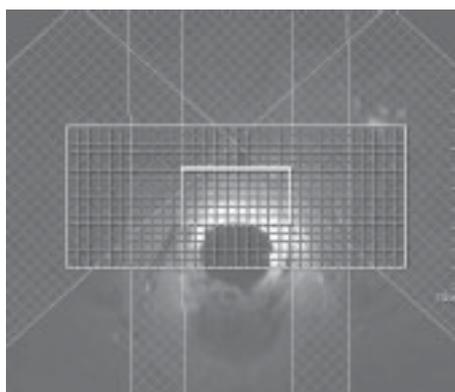


Abbildung 5.24: Positionierung und Größe der vier Sättigungsschichten, des FOV und des VOI bei der SI-Messung an der Prostata mit spMP-SSFP (Patient 1).

Ergebnisse und Diskussion

Die folgenden Ergebnisse wurden in [128] veröffentlicht. Abbildung 5.25 zeigt vier Spektren, wobei a) und b) Ergebnisse der klassischen SI und c) und d) der spMP-SSFP SI des ersten Patienten darstellen. Die Spektren in a) und c) stammen aus derselben Region der Prostata und zeigen ein typisches Spektrum für gesundes Prostatagewebe. Das Citratsignal bei 2.6 ppm hat eine hohe Intensität und sowohl Creatin als auch Cholin sind im Spektrum der klassischen SI erkennbar. Im spMP-SSFP-Spektrum sind diese beiden Resonanzen aufgrund der dazwischen liegenden Resonanzen der Polyamine nicht trennbar. In Abb. 5.25 b) und d) sind ebenfalls Spektren aus derselben Region zu sehen, die charakteristisch für Tumorgewebe sind. Im Spektrum der klassischen SI sowie im Spektrum der spMP-SSFP-Sequenz ist das Signal von Citrat stark vermindert, während Cholin erhöht ist. Zusätzlich ist in den Spektren der spMP-SSFP-Sequenz ein Signal bei etwa 3.55 ppm nahezu in der gesamten Prostata zu finden, das möglicherweise myo-Inosit zuzuordnen ist. Da myo-Inosit auch sehr gut in den Gehirn-Spektren der spMP-SSFP-Sequenz bei ähnlichem Timing zu erkennen ist und darüberhinaus auch in hochaufgelösten *in vitro*-MAS-MR-Spektren der Prostata gefunden wird [129], ist diese Zuordnung sehr wahrscheinlich. Allerdings sollte eine genauere Analyse dazu erfolgen. In den klassischen SI-Messungen ist myo-Inosit aufgrund der langen TE von 145 ms zumindest teilweise unterdrückt und deshalb nicht sichtbar.

Sämtliche Spektren innerhalb des VOIs sind für eine Schicht der 3D Messungen sowohl für die klassische SI (a) als auch für die spMP-SSFP SI (b) in Abb. 5.26 dargestellt. Die Daten wurden den Messungen des zweiten Patienten entnommen. Sowohl im rechten peripheren

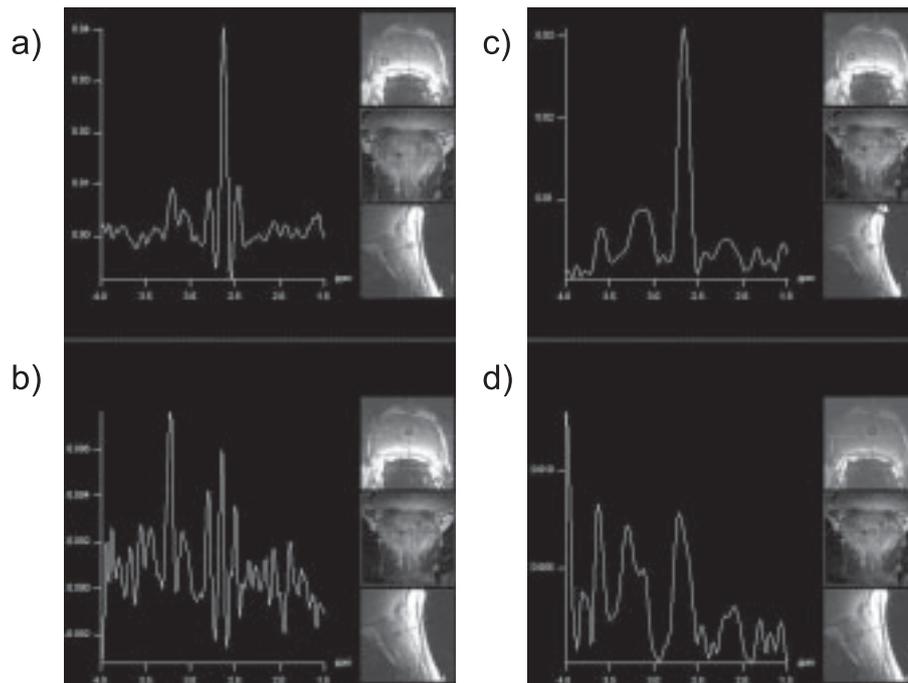


Abbildung 5.25: Ergebnisse der Prostata-SI-Messungen des ersten Patienten. a) und b) zeigen Spektren der klassischen SI, c) und d) der SI mit spMP-SSFP, wobei a) und c) sowie b) und d) jeweils aus den gleichen Regionen entnommen sind.

Bereich als auch im Zentrum der Prostata sind die Signalintensitäten des Citrats bei beiden Sequenzen deutlich geringer als in der linken Region, was auf Tumorgewebe hinweist. In den Spektren der spMP-SSFP-Sequenz sind allerdings noch restliche Lipidsignale in Voxeln, die nahe am umgebenden Fettgewebe liegen, erkennbar.

Aus diesen ersten Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine 3D ¹H-SI der Prostata mittels spMP-SSFP grundsätzlich möglich ist. Die vier Sättigungsschichten in Kombination mit der frequenzselektiven Unterdrückung durch die spectral-spatial-Pulse reduzieren die Intensität der vom umgebenden Fettgewebe übersprechenden Lipidsignale auf das Intensitätsniveau der Metabolite. Allerdings gelingt die Fettunterdrückung in Voxeln nahe dem Fettgewebe noch nicht ausreichend gut, so dass beispielsweise der Einsatz zusätzlicher Sättigungsschichten in Betracht gezogen werden sollte. Das ursprüngliche Ziel des Einsatzes der spMP-SSFP-Sequenz, die weitere Reduzierung der Mindestmesszeit im Vergleich zur optimierten PRESS-SI, konnte in dieser Implementierung nicht erreicht werden. Der Grund hierfür ist die notwendige Vergrößerung des FOV und die hohe Zahl an Kodierschritten, um Einfaltungen der starken Lipidsignale zu verhindern. Eine bessere Fettunterdrückung mittels zusätzlicher Sättigungsschichten würde diese Notwendigkeit zunichte machen. Allerdings ist in der aktuellen Implementierung eine Erhöhung der Anzahl an Sättigungsschichten aus zwei Gründen nicht möglich. Erstens reicht die momentan verfügbare Zeit im ersten τ -Intervall für weitere Sättigungsschichten nicht aus. Zweitens würde eine Zunahme der Anzahl an Sättigungspulsen zu einem Anstieg der SAR führen, deren Wert in diesen Messungen schon nahe am maximal erlaubten Grenzwert lag. Aus diesem Grund wurden die Kippwinkel beim ersten Patienten auch nur auf $\alpha_1 = \alpha_2 = 44^\circ$ eingestellt. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass der

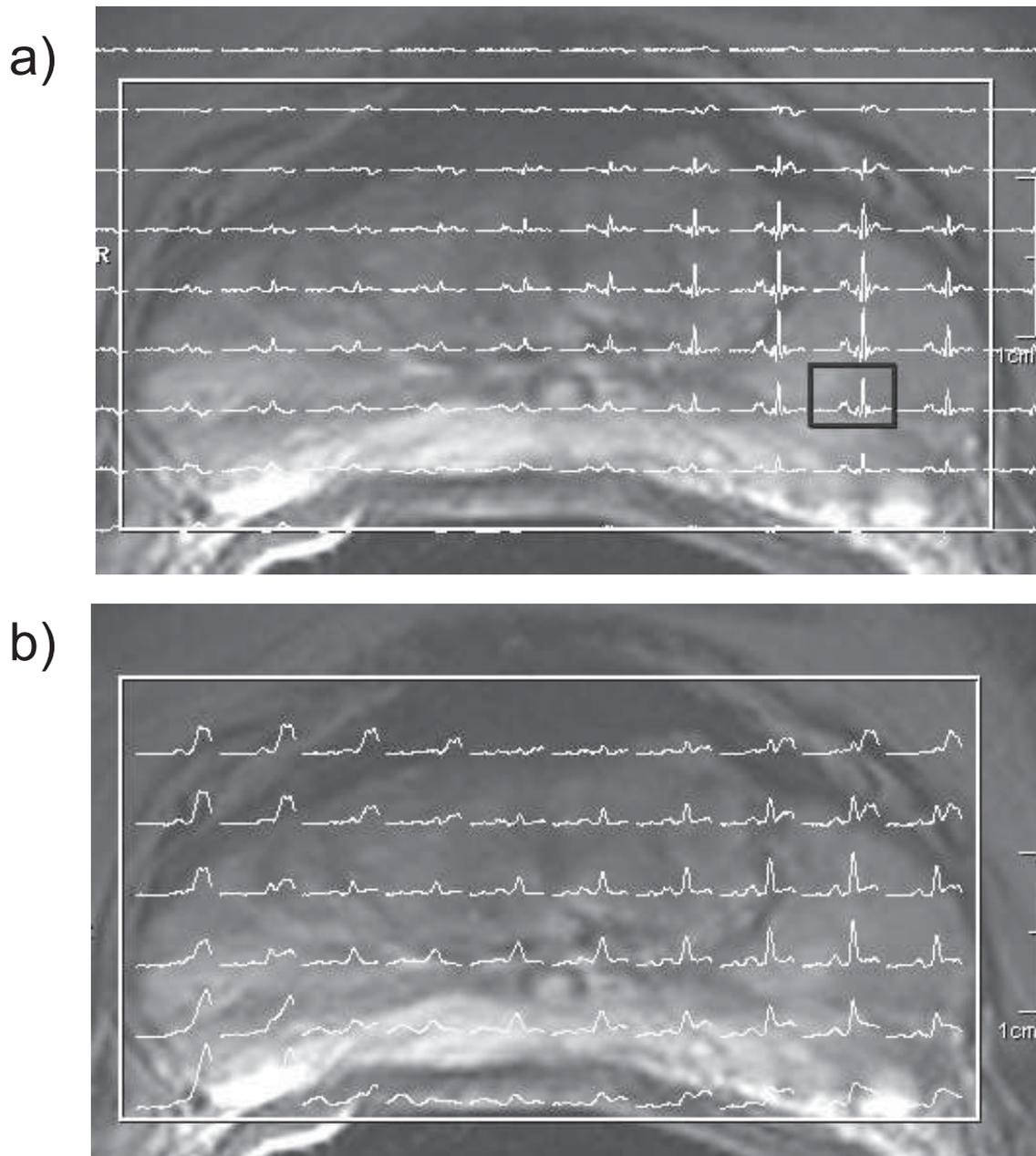


Abbildung 5.26: Ergebnisse der Prostata-SI-Messungen des zweiten Patienten. Abgebildet sind Spektren einer vollständigen Schicht der 3D Messung, die in a) der klassischen SI und in b) der SI mit spMP-SSFP entstammen.

maximale Grenzwert der SAR für die verwendete Endorektalspule aufgrund von geringen residualen Kopplungen lediglich die Hälfte des ansonsten gültigen Grenzwertes beträgt. Ein Austausch der Endorektalspule durch eine Körperspule mit mehreren Elementen kann diese Einschränkung aufheben und wird an der Universität Nijmegen für die klassische SI seit kurzem erprobt [130, 131]. Der Grund hierfür ist allerdings nicht die SAR, sondern mehrere allgemeine Schwierigkeiten, die mit der Verwendung der Endorektalspule einhergehen, wie z. B. die korrekte Positionierung der Spule und die dafür notwendige Zeit oder insbesondere auch das generelle Unbehagen der Patienten. Die für die Messung des zweiten Patienten länger gewählte Repetitionszeit TR von 202 ms (bei einem τ von 65 ms) war ebenso eine Folge des hohen SAR-Wertes der spMP-SSFP-Sequenz. Die Repetitionszeit musste erhöht werden, um unterhalb des erlaubten Grenzwertes zu bleiben, wobei dabei vergessen wurde, die Zeit τ dementsprechend zu ändern. Das direkte Spinecho und die höheren Spinechos hatten deshalb ihr Maximum zu unterschiedlichen Zeiten und wurden nicht korrekt überlagert, woraus ein verringertes SNR resultierte.

Diese ersten *in vivo*-Messungen der Prostata mit der spMP-SSFP-Sequenz können zusammenfassend aus oben genannten Gründen lediglich als Beweis der Machbarkeit gelten. Ein fairer, quantitativer Vergleich der spMP-SSFP-Sequenz mit der optimierten klassischen SI bezüglich des SNR_t muss zukünftig erfolgen, nachdem auch die SSFP-basierte Sequenz beispielsweise hinsichtlich des maximalen Signals des Citrats optimiert worden ist. Desweiteren sollte durch den Einsatz von optimierten Sättigungspulsen eine höhere Anzahl an Sättigungsschichten erreicht werden, damit die Mindestmesszeit für spMP-SSFP weiter reduziert werden kann.

5.3 spMP-SSFP bei 7 Tesla

In diesem Abschnitt wird eine Modifikation der spMP-SSFP-Sequenz vorgestellt, die eine Aufnahme von ^1H -Spektren bei 7 Tesla erlaubt.

Im Allgemeinen wird die Entwicklung der MR-Tomographie und der MR-Spektroskopie bei immer höheren statischen Magnetfeldern von hauptsächlich zwei Vorteilen angetrieben. Zum einen steigt das SNR etwa linear mit dem B_0 -Feld an [132], wobei der SNR-Gewinn bei hohen Feldern in eine bessere räumliche oder zeitliche Auflösung investiert werden kann. Insbesondere profitieren vor allem Anwendungen mit einem inhärent geringen SNR wie beispielsweise funktionelle MR-Tomographie oder Diffusions-Tensor-Bildgebung von hohen Magnetfeldern. Zum anderen wird durch die mit höheren Feldern linear zunehmende chemische Verschiebung eine höhere spektrale Auflösung erreicht, was einen großen Vorteil für die MR-Spektroskopie bedeutet, da somit eine bessere Signaltrennung und Quantifizierung der Metabolitensignale möglich ist. Während in klinischen Routineuntersuchungen heutzutage größtenteils 1.5-Tesla-Systeme und in jüngster Zeit auch vermehrt 3-Tesla-Tomographen eingesetzt werden, schreitet die Entwicklung von Systemen mit noch höherer Feldstärke zu Forschungszwecken stetig voran. Mittlerweile existieren weltweit mehrere Ganzkörper- sowie Kopftomographen mit einer Feldstärke von 7 Tesla, wobei sogar vereinzelt 9.4-Tesla-Scanner für die Humananwendung verwendet werden. In Frankreich wurde mit dem Bau eines 11.7-Tesla-Systems für den Einsatz am Menschen begonnen. Neben den Vorteilen des erhöhten SNR und der höheren spektralen Auflösung müssen jedoch mehrere Probleme, die bei hohen

B_0 -Feldern auftreten, gelöst werden, was Gegenstand aktueller Forschung ist. Im Folgenden werden einige der wichtigsten Probleme aufgeführt [132–136].

Die Relaxationszeiten sind abhängig vom äußeren statischen Magnetfeld. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 erhöht sich mit steigender B_0 -Feldstärke, wodurch für einige Anwendungen längere Repetitionszeiten und längere Inversionszeiten in Anspruch genommen werden müssen. Die Abhängigkeit ist je nach B_0 mit einer Potenz von 0.5 - 0.8 jedoch nur moderat, weshalb die etwas längere T_1 -Zeit keine große Beeinträchtigung darstellt. Die transversale Relaxationszeit T_2 hat eine sehr schwache bis keine Abhängigkeit von B_0 und wird mit höheren Magnetfeldern nur leicht vermindert. Allerdings sinkt die Relaxationszeit T_2^* , die die Einflüsse der Inhomogenitäten des B_0 -Feldes berücksichtigt, mit ansteigendem Magnetfeld deutlich, da die Dephasierung pro Zeiteinheit durch die Inhomogenitäten aufgrund der höheren Larmorfrequenz zunimmt. Dies bedeutet einerseits einen Vorteil für die funktionelle MR-Tomographie, die die Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätseffekten nutzt, andererseits werden mit höherem Feld aber auch die Suszeptibilitätsartefakte größer. Durch eine Erhöhung der räumlichen Auflösung können diese allerdings teilweise wieder reduziert werden.

Da die Resonanzfrequenz proportional zum statischen Magnetfeld B_0 ist, nimmt die Frequenz der anregenden HF-Wellen mit steigendem B_0 zu und deren Wellenlänge ab. Schon bei 3 Tesla, aber insbesondere bei noch höheren Feldern, tritt für die Resonanzfrequenz des ^1H -Kerns damit der sogenannte Effekt des „field-focusing“ ein, da die Wellenlänge in etwa der Größenordnung der Ausdehnung des Messobjektes entspricht. In den MR-Bildern und MR-Spektren der spektroskopischen Bildgebung ist dieser Effekt als stark erhöhtes Signal im Zentrum des Bildes bzw. der Spektrenmatrix zu erkennen. Diese starken Inhomogenitäten des B_1 -Feldes können durch den Einsatz von Mehrkanalspulen teilweise kompensiert werden. Der Vorteil der erhöhten chemischen Verschiebung zur Steigerung der spektralen Auflösung bei hohen Feldern bringt auch einen Nachteil mit sich. Die räumliche Voxel-Verschiebung zwischen einzelnen Metaboliten (der sogenannte *chemical shift*-Artefakt) nimmt zu, so dass sich für verschiedene Metabolite eine unterschiedliche räumliche Selektion, z. B. eine Schicht oder ein VOI, ergibt. Dieser Artefakt kann durch kürzere HF-Pulse (und damit einer erhöhten Anregungsbandbreite) auf Kosten von höheren Schichtgradienten sowie einer höheren maximalen B_1 -Amplitude vermindert werden. Allerdings resultiert daraus auch eine höhere spezifische Absorptionsrate, die unter Berücksichtigung der ohnehin schon notwendigen höheren HF-Leistung bei hohen B_0 -Feldern mehr als quadratisch ansteigt.

Der Wunsch des Einsatzes der SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen $^1\text{H-SI}$ bei hohen statischen Magnetfeldern wird vor allem von zwei speziell für diese Sequenzen günstigen Vorteilen getragen. Zum einen kann die durch die kurze Dauer des Akquisitionsfensters begrenzte spektrale Auflösung der SSFP-Sequenzen verbessert werden. Zum anderen kann bei gegebener spektraler Auflösung die ohnehin schon kurze Repetitionszeit TR weiter gesenkt werden, was eine noch geringere Mindestmesszeit und damit einen zusätzlichen Gewinn im SNR_t für SSFP-Sequenzen zur Folge hat. Aufgrund der erhöhten spezifischen Absorptionsrate sind für hohe Magnetfelder zudem Sequenzen mit kleinen Kippwinkeln empfehlenswert, um den Grenzwert der SAR nicht zu überschreiten. Deshalb scheinen zunächst die spFAST- und die spCE-FAST-Sequenz, die ihr maximales SNR für Kippwinkel im Bereich von 20° bis 40° erreichen, als geeignet. Aus den im Folgenden dargestellten Gründen wurde jedoch für eine erste Implementierung SSFP-basierter Sequenzen auf einem 7-Tesla-Tomographen die

spMP-SSFP-Sequenz ausgewählt.

Alle in dieser Arbeit vorgestellten SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen ^1H -SI verwenden zur gleichzeitig räumlichen und frequenzselektiven Anregung spectral-spatial-Pulse. Diese Pulse, die bei 3 Tesla zum Einsatz kamen, müssen für eine Anwendung bei 7 Tesla modifiziert werden. Die Interpulsabstände, die die Breite des Frequenzprofils der spectral-spatial-Pulse bestimmen, haben bei 3 Tesla einen Wert von 2 ms. Dies entspricht zwei Unterdrückungsbändern mit dem jeweiligen Minimum bei 0 Hz und 500 Hz (oder bei 4.7 ppm und ca. 0.7 ppm), um sowohl das Wassersignal als auch das Lipidsignal zu unterdrücken. Zum gleichen Zweck müssen bei 7 Tesla aufgrund der erhöhten Dispersion der chemischen Verschiebung die Minima der Unterdrückungsbänder bei 0 Hz und etwa 1167 Hz liegen. Daraus resultiert ein Interpulsabstand von nur 857 μs . Da bereits die sechs Einzelpulse des spectral-spatial-Pulses jeweils eine Dauer von 600 μs haben, reichen die Schaltzeiten der derzeitigen Gradienten nicht aus, um die Schichtgradienten der Einzelpulse zwischen diesen zu refokussieren. Eine Verkürzung der Länge der Einzelpulse ist wegen der zu geringen Leistung des HF-Senders z. Z. nicht möglich. Aus diesen Gründen müssen die bei 3 Tesla eingesetzten spectral-spatial-Pulse bei 7 Tesla ersetzt werden. Um die Möglichkeit der räumlich selektiven Anregung aufrecht zu erhalten, bieten sich einfache schichtselektive HF-Pulse an. Allerdings muss somit nach einer alternativen Methode der Wasser- und Lipidunterdrückung gesucht werden. Mit Hilfe der spMP-SSFP-Sequenz ist es ohne Verlängerung der Repetitionszeit – wie es bei spFAST oder spCE-FAST der Fall wäre – in einfacher Art und Weise möglich, Wasser- und Lipidsignale zu unterdrücken. Da die bei 3 Tesla eingeführten Sättigungsschichten zur 3D Vorlokalisierung bei 7 Tesla aufgrund der erhöhten SAR ohnehin nicht eingesetzt werden können, lassen sich in das erste τ -Intervall stattdessen globale, frequenzselektive HF-Pulse einfügen. Zudem ist durch die schichtselektiven Anregungspulse α_1 und α_2 eine 2D Vorlokalisierung möglich. Die bei 7 Tesla verwendete spMP-SSFP-Sequenz ist in Abb. 5.27 schematisch dargestellt. Die schichtselektiven sinc-Pulse haben bei einer Dauer von 2 ms eine Anregungsbandbreite von 4.375 kHz, die bei 7 Tesla ausreichend ist, um den „chemical shift“-Artefakt auf ein erträgliches Maß zu vermindern. Die Wasser- und Lipidunterdrückung wurde mit zwei 7.5 ms langen Gauss-Pulsen mit Kippwinkeln von 180° sowie nachfolgenden Spoilergradienten realisiert.

Die spMP-SSFP-Sequenz wurde an einem 7-Tesla-Ganzkörpermagnetographen der Firma Siemens Medical Solutions implementiert. Der Tomograph ist am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg installiert und kann im Rahmen des Center for Advanced Imaging (CAI) zu Messungen genutzt werden. Erste 3D *in vivo*-Experimente wurden am Gehirn eines Probanden durchgeführt, wobei sowohl zur Anregung der Spins als auch zum Signalempfang eine 8-Kanal-Kopfspule zum Einsatz kam. Mit Hilfe der 2D Vorlokalisierung der schichtselektiven sinc-Pulse wurde innerhalb des FOV ($190 \times 190 \times 105 \text{ mm}^3$) ein VOI der Größe $190 \times 115 \times 45 \text{ mm}^3$ angeregt. Die Kippwinkel α_1 und α_2 der sinc-Pulse wurden zu 40° mit Phasenzzyklus gewählt. Durch eine nominelle Anzahl von $24 \times 24 \times 12$ Phasenkodierschritten wurde das FOV räumlich kodiert, wobei eine k-Raum-Wichtung mit 2 Akkumulationen die Anzahl der realen Phasenkodierschritte auf 2848 verminderte. Dadurch vergrößerten sich die Voxel auf eine reale Größe von 1.95 cm^3 . Mit einer Akquisitionsbandbreite von 5 kHz und 512 komplexen Datenpunkten (entspricht einem Auslesefenster von 102.4 ms) ließ sich eine minimale TR von 183 ms realisieren. Die Gesamtmesszeit inklusive 64 Dummyzyklen ergab sich somit zu 8:53 min.

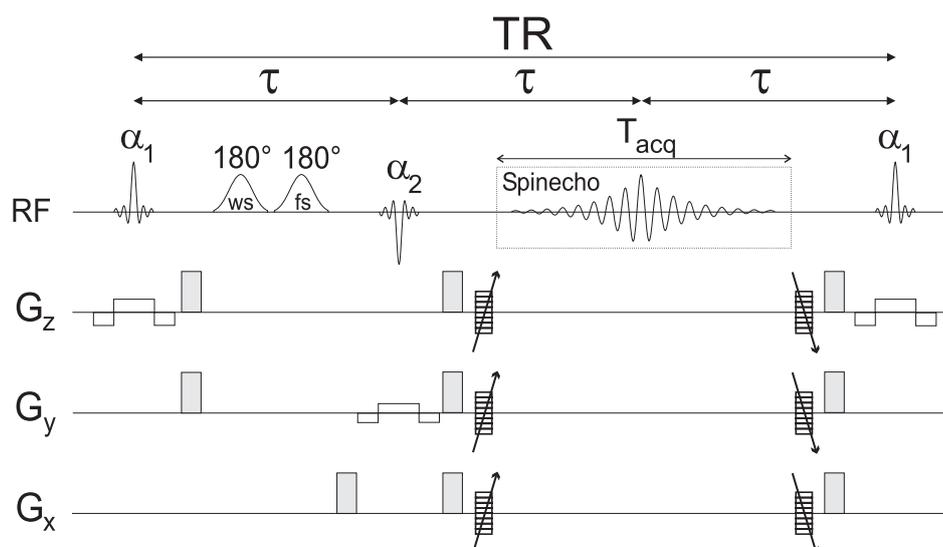


Abbildung 5.27: spMP-SSFP-Sequenz bei 7 Tesla. Schichtselektive sinc-Pulse ermöglichen eine 2D Vorlokalisierung. Zusätzliche, in das erste τ -Intervall eingefügte frequenzselektive Gauss-Pulse sorgen für eine Wasser- (ws) und Fettunterdrückung (fs).

Die Messdaten wurden für jeden der 8 Kanäle separat abgespeichert. Die Nachverarbeitung umfasste eine spektrale Apodisierung mit einer Sinusglocken-Funktion, eine Apodisierung in k_x und k_y mit einer Hamming-Funktion ($\alpha_H = 0.66$), Zero-Filling und FFT. Die Spektren der einzelnen Kanäle wurden mit Hilfe der in [137] beschriebenen Methode der „sum-of-squares“ kombiniert und anhand des Wassersignals einer zusätzlichen Referenzmessung gewichtet und normalisiert.

Ergebnisse und Diskussion

Die hier vorgestellten Ergebnisse wurden in [138] veröffentlicht. In Abb. 5.28 sind Betragspektren einer repräsentativen Schicht der 3D *in vivo*-Messung im Bereich der chemischen Verschiebung von 1 bis 4.3 ppm dargestellt. Das entsprechende Referenzbild zeigt die Positionierung des FOV und des VOI sowie den Bereich der abgebildeten Spektrenmatrix. Frontale und okzipitale Regionen des Gehirns werden durch die 2D Vorlokalisierung nicht angeregt, wodurch ein Übersprechen der in diesen Regionen starken Lipidsignale in Voxel innerhalb des Gehirns verhindert wird. Die gute räumliche Selektion wird durch die stark reduzierten Signalintensitäten in diesen Regionen bestätigt.

Um die Qualität der Spektren zu veranschaulichen, zeigt Abb. 5.29 eine vergrößerte Matrix mit 25 Spektren aus einer anderen Schicht. Die Hauptmetabolite NAA, tCr und tCho sind deutlich zu erkennen, wobei die Signale von tCr und tCho klar getrennt dargestellt werden. Über weitere Metabolite lassen sich aufgrund der Schwankungen in den Spektren nur schwierig Aussagen treffen. Möglicherweise sind in einigen Spektren noch die CH_2 -Signale von NAA bei 2.5 und 2.7 ppm getrennt zu sehen. In einigen Spektren deuten restliche Lipidsignale auf eine unzureichende Lipidunterdrückung hin.

Diese ersten Ergebnisse einer 3D *in vivo*-Messung der spMP-SSFP-Sequenz bei 7 Tesla zeigen die grundsätzliche Möglichkeit, ohne spectral-spatial-Pulse, mit denen die Sequenz

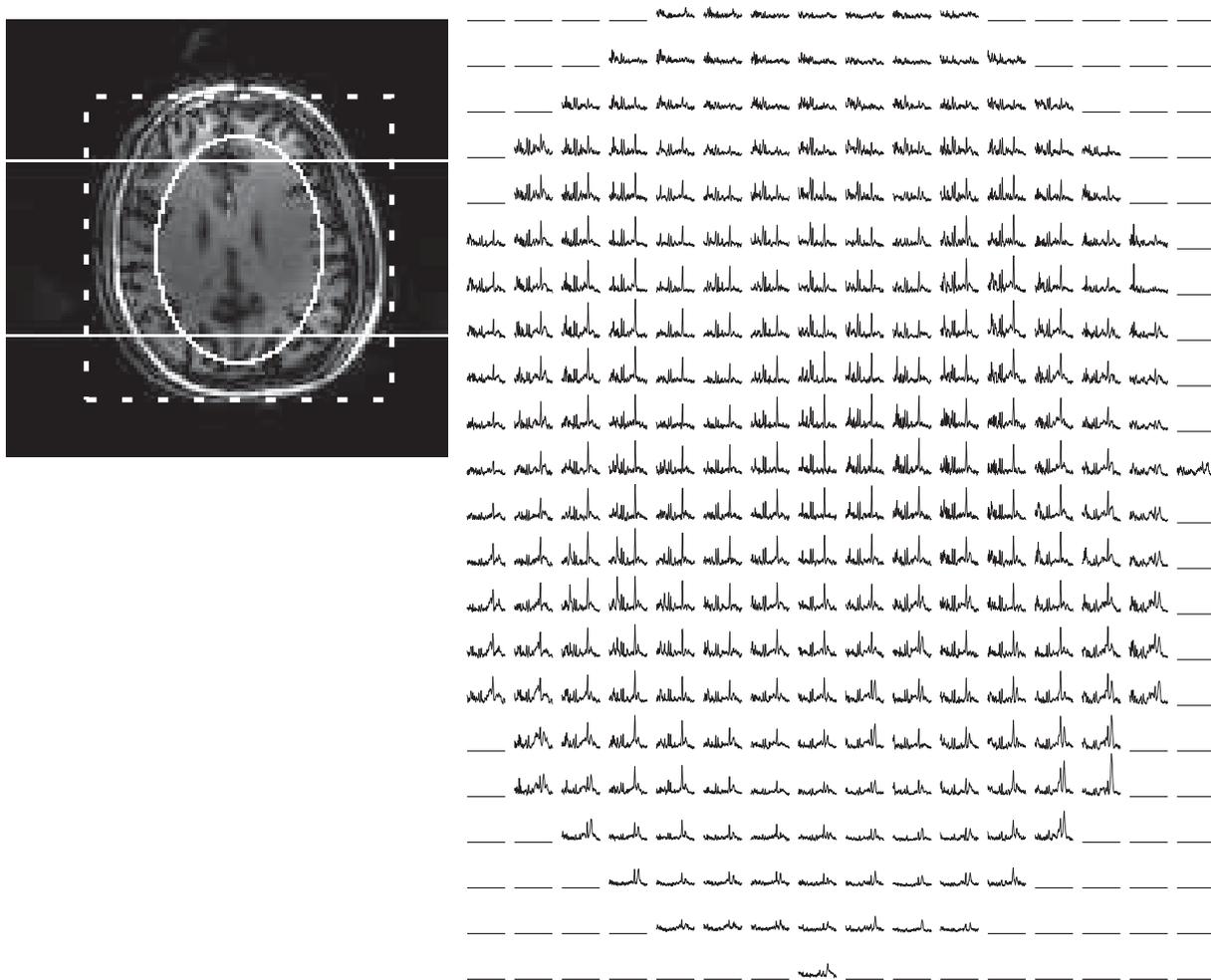


Abbildung 5.28: Betragsspektren (1.0–4.3 ppm) einer repräsentativen Schicht der 3D *in vivo*-Messung bei 7 Tesla mit spMP-SSFP. Das FOV ist im Referenzbild durch ein weißes, gestricheltes Rechteck, das VOI durch weiße, durchgezogene Linien gekennzeichnet. Der dargestellte Bereich der Spektrenmatrix ist im Referenzbild mit einer weißen Ellipse markiert.

bei 3 Tesla sehr gute Ergebnisse liefert, ^1H -Spektren des menschlichen Gehirns bei hohen Magnetfeldern aufzunehmen. Die Wasser- und Lipidunterdrückung, die lediglich durch zwei zusätzliche frequenzselektive 180° -Gauss-Pulse implementiert wurde, gelingt trotz der bei hohen Feldern auftretenden B_1 -Inhomogenitäten erstaunlich gut. Der Einsatz von adiabatischen 180° -Pulsen würde die Wasser- und Lipidunterdrückung weiter verbessern. Allerdings würde dies durch die zwangsläufige Erhöhung der SAR in der hier vorgestellten Implementierung zu Problemen führen, da die SAR-Werte der Sequenz mit 99% des maximalen erlaubten Wertes bereits an der oberen Grenze lagen. Aus diesem Grund wurden die Kippwinkel der schichtselektiven Anregungspulse auch lediglich auf 40° gesetzt, obwohl das maximal erreichbare SNR bei höheren Kippwinkeln liegt. Dieses wurde jedoch wegen der SAR-Beschränkung für eine bessere Wasser- und Lipidunterdrückung, die für Gauss-Pulse mit 180° Kippwinkeln optimal ist, geopfert. Da die Dauer des Auslesefensters mit 102.4 ms die gleiche wie in der Sequenz bei 3 Tesla war, zielte diese erste *in vivo*-Messung in erster Linie auf eine höhere

spektrale Auflösung im Vergleich zu der bei 3 Tesla ab, die qualitativ erreicht wurde. Ein fairer, quantitativer Vergleich kann aufgrund der hier stärkeren spektralen Apodisierung in der Nachverarbeitung erst zukünftig erfolgen. Wegen der hohen restlichen Lipidsignale musste bei den 7-Tesla-Spektren mit einer Sinusglocken-Funktion apodisiert werden, wohingegen die Apodisierung bei 3 Tesla mittels einer TRAF-Funktion geringere relative Linienverbreiterungen bewirkt.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass eine schnelle SSFP-basierte $^1\text{H-SI}$ mit Hilfe der spMP-SSFP-Sequenz bei 7 Tesla prinzipiell möglich ist, wobei trotz der auftretenden Probleme der SAR-Beschränkung und der großen B_1 -Inhomogenitäten weitere Optimierungen – beispielsweise mittels HF-Pulsen mit geringer SAR – hinsichtlich des SNR_t und der Qualität der Spektren folgen müssen.

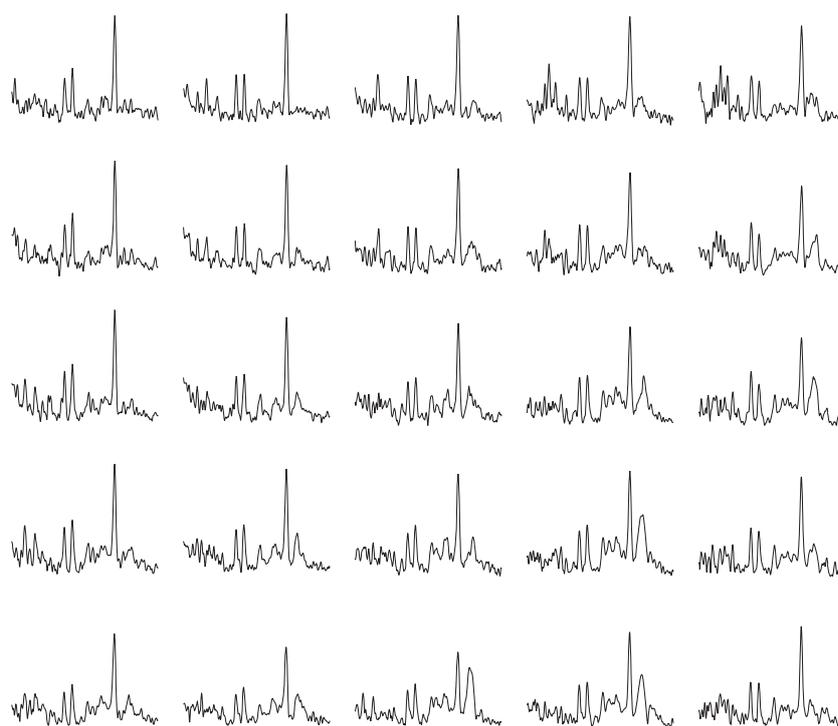


Abbildung 5.29: Ausschnitt mit 25 Betragsspektren (1.0-4.3 ppm) einer zweiten Schicht der 3D *in vivo*-Messung bei 7 Tesla mit spMP-SSFP. In einigen Spektren sind restliche Lipidsignale sichtbar.

5.4 spFAST bei 3 Tesla

In Kapitel 4 wurden bereits die Sequenzen spFAST, spCE-FAST und spFADE zur schnellen SSFP-basierten $^1\text{H-SI}$ beschrieben, die in [100] anhand von Phantomexperimenten und ersten *in vivo*-Anwendungen am Tier bei 4.7 Tesla vorgestellt wurden. Allerdings kam weder in dieser Erstveröffentlichung noch in den Weiterentwicklungen der SSFP-SI-Sequenzen [101,102] die spFAST-Methode in einer *in vivo*-Anwendung zum Einsatz, obwohl diese Variante das höchste SNR_t der drei genannten Methoden zur $^1\text{H-SI}$ liefert. Der Grund dafür liegt in der

inhärent besseren Wasser- und Lipidunterdrückung der Variante spCE-FAST, so dass diese zunächst als Methode der Wahl für *in vivo*-Anwendungen galt. In den Simulationsergebnissen in Abb. 4.2 b) kann diese inhärente Wasser- und Lipidunterdrückung nachvollzogen werden, da die relative Signalintensität der Metabolite mit ungekoppelten Spins bei maximaler Intensität um einen Faktor 3-4 größer ist als die von Wasser und Fett. Allerdings ist in Teilabbildung c) ebenso ersichtlich, dass das mit spCE-FAST erreichbare SNR_t nur etwa die Hälfte des SNR_t von spFAST beträgt. Die Ergebnisse der Simulation der spFAST-Methode in Teilabbildung a) zeigen, dass die relative Signalintensität von Fett über den gesamten dort abgebildeten Kippwinkelbereich dominierend und bei maximaler Intensität der Metabolite etwa doppelt so hoch wie diese ist. *In vivo* können somit aufgrund der vielfach höheren Konzentration der Lipide Probleme auftreten: bei unzureichender Behandlung werden die starken Lipidsignale der Kopfhaut durch die Datenverarbeitung der Fourier-Transformation mit hoher Intensität in Voxel innerhalb des Gehirns gestreut („point-spread-function“, Abb. 2.7), was zur Überdeckung der eigentlich interessanten Metabolitensignale führen kann. Die Messung wäre damit unbrauchbar. In diesem Abschnitt wird jedoch gezeigt, dass es durch angepasste Sequenzparameter und einer adäquaten Datennachverarbeitung dennoch möglich ist, die Variante spFAST mit 2D räumlicher Auflösung *in vivo* bei 3 Tesla anzuwenden und somit das volle Potential, ein maximales SNR_t und eine kurze Mindestmesszeit, der SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen ^1H -SI auszuschöpfen.

Die am 3T Allegra implementierte spFAST-Sequenz zur schnellen ^1H -SI mit 2D räumlicher Auflösung ist in Abb. 5.30 schematisch dargestellt.

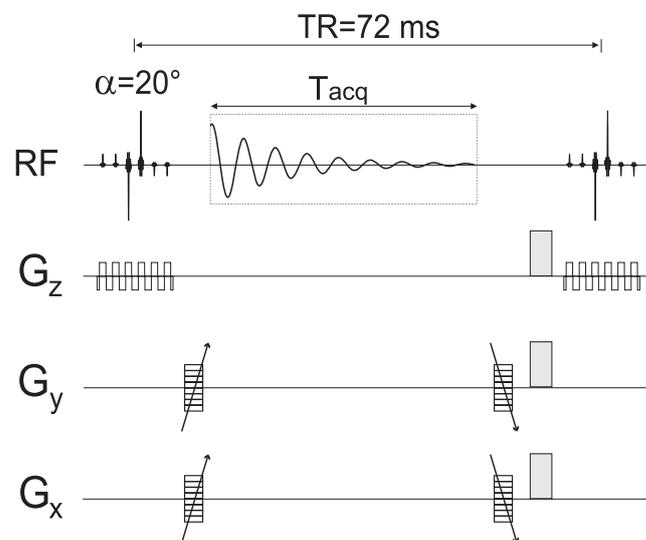


Abbildung 5.30: Schematische Darstellung der implementierten spFAST-Sequenz bei 3 Tesla.

Zur Anregung der Spins wurde der bekannte spectral-spatial-Puls mit relativen Amplituden von $1 - 1 - \bar{8} - 8 - \bar{1} - \bar{1}$ verwendet, um sowohl eine Schicht mit 20 mm Dicke zu selektieren als auch gleichzeitig für eine Wasser- und Fettunterdrückung zu sorgen. Die Interpulsabstände betragen 2 ms und der Gesamtkippwinkel $\alpha = 20^\circ$. Es wurden keine zusätzlichen frequenzselektiven HF-Pulse zur Wasser- oder Fettunterdrückung eingefügt. Die Spoilergradienten zur Dephasierung des echo-artigen S2-Signals hatten eine Amplitude von

25 mT/m und eine Dauer von 2 ms. Die Spektren wurden in einer Zeit von 51.2 ms (mit einer Bandbreite von 5 kHz und 256 komplexen Datenpunkten) akquiriert, wodurch sich eine minimale Repetitionszeit TR von 72 ms ergab. Mit diesen Einstellungen wurde die spFAST-Variante *in vivo* am Gehirn von gesunden Probanden getestet, wobei sowohl zur Anregung der Spins als auch zum Signalempfang die zirkular-polarisierte Kopfspule verwendet wurde. Die Positionierung der gemessenen Schicht mit einem FOV von $190 \times 220 \text{ mm}^2$ ist in Abb. 5.31 ersichtlich.

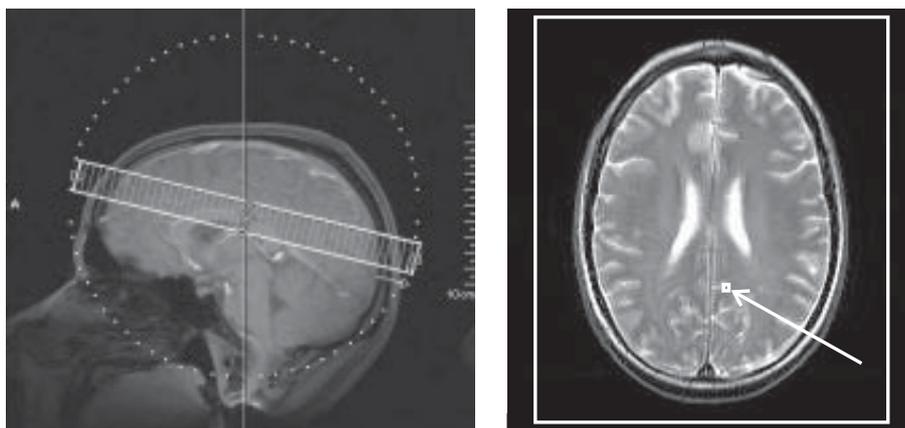


Abbildung 5.31: Schichtpositionierung der 2D Messung mit spFAST. Das FOV ist im rechten Referenzbild durch eine weißes Rechteck zu erkennen. Die Position des Voxels, aus dem die Spektren in Abb. 5.32 stammen, ist mit einem Pfeil gekennzeichnet.

Um die oben beschriebenen, in *in vivo*-Messungen auftretenden Probleme der starken Lipidsignale möglichst gering zu halten, wurden neben der Lipidunterdrückung durch die spectral-spatial-Pulse weitere Sequenzparameter optimiert. Zur Verbesserung der PSF wurde in der Messung eine elliptische k-Raum-Abtastung sowie eine nachfolgende räumliche Apodisierung in k_x und k_y mit einer 100% Hamming-Funktion durchgeführt. Auf Kosten der räumlichen Auflösung werden die Seitenbänder der PSF durch die elliptische k-Raum-Abtastung isotrop verteilt und deren Amplitude mit Hilfe der Apodisierung vermindert, so dass ein Übersprechen der Lipidsignale in Voxel innerhalb des Gehirns minimiert wird. Mit Hilfe einer großen Anzahl an nominellen Phasenkodierschritten und damit einer hohen räumlichen Auflösung können die restlichen Lipidsignale in der Kopfhaut besser lokalisiert werden. In Bezug auf diese Lokalisierung der Lipidsignale sowie das erreichbare SNR wurden drei aufeinander folgende Messungen mit unterschiedlicher räumlicher Auflösung evaluiert:

1. Phasenkodierschritte: 28×32 , nominelle/**reale** Voxelgröße: $0.93 \text{ cm}^3/2.02 \text{ cm}^3$, Messzeit: 0:48 min.
2. Phasenkodierschritte: 42×48 , nominelle/**reale** Voxelgröße: $0.41 \text{ cm}^3/0.83 \text{ cm}^3$, Messzeit: 1:49 min.
3. Phasenkodierschritte: 56×64 , nominelle/**reale** Voxelgröße: $0.23 \text{ cm}^3/0.47 \text{ cm}^3$, Messzeit: 3:13 min.

Die Datennachverarbeitung umfasste eine spektrale Apodisierung mit einer Sinusglockenfunktion, Zero-Filling, FFT sowie Frequenz- und Phasenkorrektur.

Ergebnisse und Diskussion

Die folgenden Ergebnisse wurden in [139] vorgestellt. Abbildung 5.32 zeigt jeweils ein phasenkorrigiertes Absorptionsspektrum desselben Voxels der drei Messungen. Die Position des Voxels ist in Abb. 5.31 im rechten Referenzbild mit einem Pfeil gekennzeichnet. Die Signale können folgenden Molekülgruppen zugeordnet werden: den CH_3 -Gruppen von NAA (2.0 ppm), tCr (3.0 ppm) und tCho (3.2 ppm), den $^{[1,3]}\text{CH}$ - und $^{[4,6]}\text{CH}$ -Gruppen von m-Ins (3.55 ppm) sowie der CH_2 -Gruppe von NAA (2.5 ppm). Die restlichen Lipidsignale bei etwa 1.5 ppm werden innerhalb des gesamten Hirngewebes stark unterdrückt, so dass sie allenfalls die Signalintensität von NAA bei 2.0 ppm erreichen.

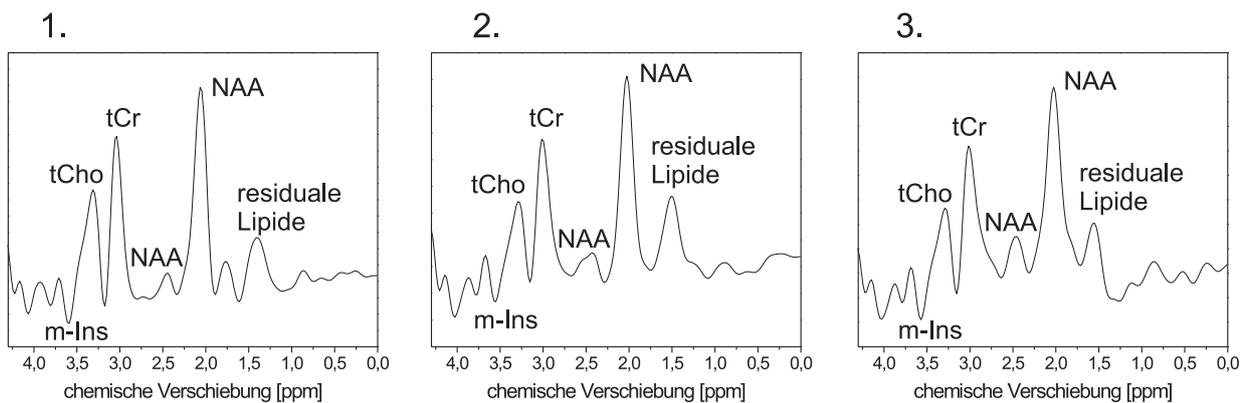


Abbildung 5.32: Spektren der 2D *in vivo*-Messungen mit spFAST. Die phasenkorrigierten Absorptionsspektren desselben Voxels im Bereich von 0-4.3 ppm wurden den Messungen mit 1. 2.02, 2. 0.83 und 3. 0.47 cm^3 räumlicher Auflösung entnommen.

Das SNR dieses NAA-Signals wurde für mehrere Voxel aus verschiedenen Regionen des Gehirns gemittelt und als Signalmaximum geteilt durch die Standardabweichung des Rauschens in einem signalfreien Bereich der chemischen Verschiebung für alle drei Messungen bestimmt. Für die Messung mit 2.02 cm^3 realer Voxelform ergab sich somit ein SNR von ca. 50, für eine reale Voxelform von 0.83 cm^3 ein SNR von ca. 30 und für 0.47 cm^3 reale Voxelform ein SNR des NAA-Signals von ca. 25. Metabolische Bilder von NAA, tCr und des restlichen Wassersignals, die durch Integration der Fläche unter dem jeweiligen Peak berechnet wurden, sind in Abb. 5.33 für das gesamte Hirngewebe dargestellt. Sie zeigen sehr deutlich die unterschiedlichen räumlichen Auflösungen der drei aufeinander folgenden Messungen. In frontalen Regionen treten vor allem in den Bildern des restlichen Wassersignals sowohl hypo- als auch kleine hyperintense Bereiche auf, welche durch die anatomisch bedingte Inhomogenität des B_0 -Feldes in diesen Regionen erklärt werden können. Aus diesem Grund sind ebenso kleine Bereiche von Signalauslöschungen in frontalen Bereichen der Bilder von NAA und tCr zu erkennen.

Die Absorptionsspektren eines vergrößerten Ausschnitts der Messung mit 56×64 nominalen Phasenkodierschritten zusammen mit dem hinterlegten Referenzbild sind in Abb. 5.34 dargestellt. Die 20×18 Spektren stellen die hohe räumliche Auflösung durch den Abfall der Signalintensität von NAA innerhalb der Ventrikel unter Beweis. Desweiteren ist das geringe Übersprechen der Lipidsignale in Spektren innerhalb des Gehirns erkennbar.

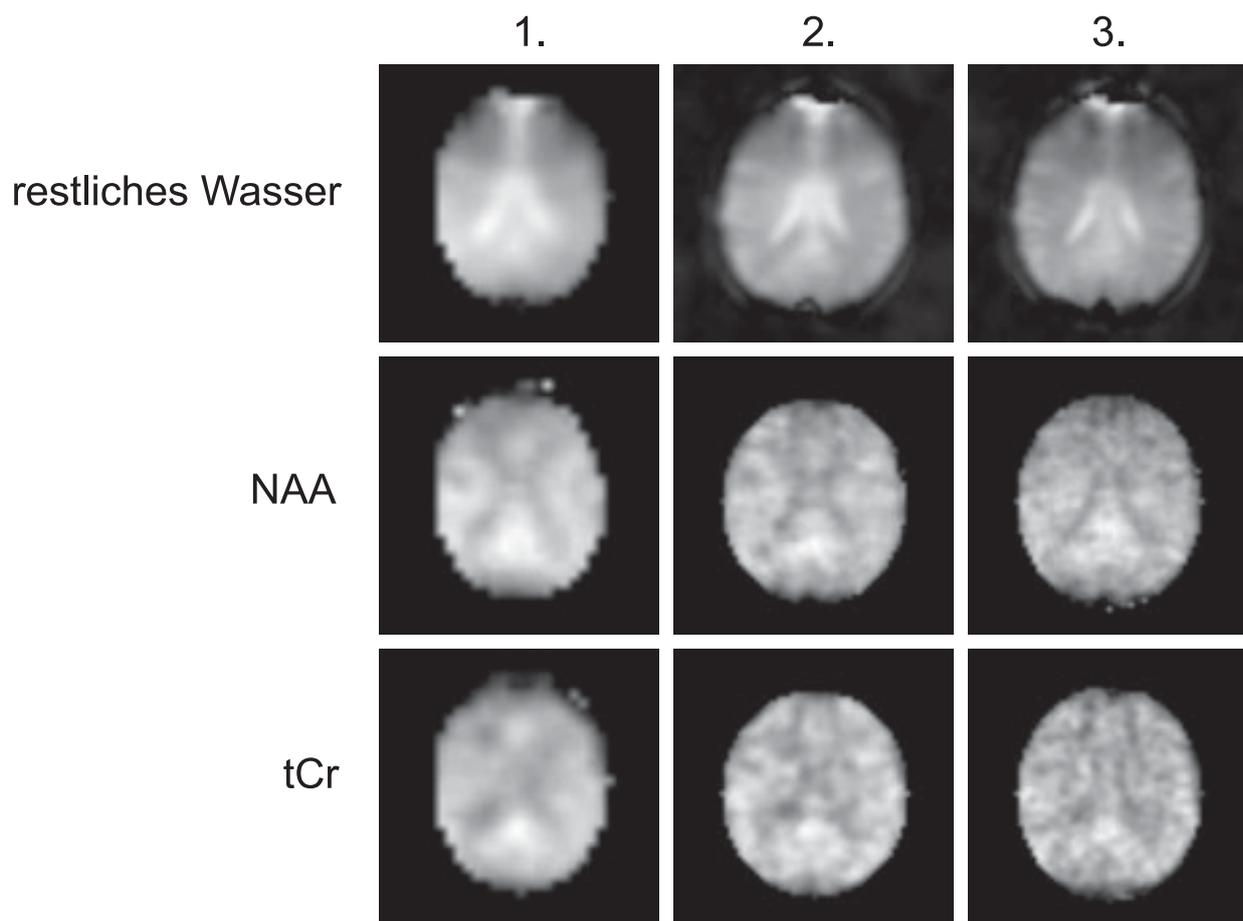


Abbildung 5.33: Metabolische Bilder der 2D *in vivo*-Messungen mit spFAST. Die drei Reihen zeigen jeweils die Bilder der Signale des restlichen Wassers, des NAA und des tCr der Messungen mit verschiedenen räumlichen Auflösungen von 2.02 cm^3 (1.), 0.83 cm^3 (2.) und 0.47 cm^3 (3.) der Spalten.

Trotz der höheren relativen Intensität der Lipidsignale im Vergleich zu den Signalen der Metabolite mit ungekoppelten Spins, können mit der spFAST-Sequenz *in vivo*-Messungen mit 2D räumlicher Auflösung durchgeführt werden. Das Übersprechen dieser starken Lipidsignale in Spektren innerhalb des Gehirns wird durch die Unterdrückung der spectral-spatial-Pulse, der elliptischen k-Raumabtastung mit nachfolgender Filterung sowie der hohen Anzahl an Phasenkodierschritten effizient minimiert. Sogar die kleinste nominelle Anzahl von 28×32 Phasenkodierschritten, die in den hier vorgestellten Messungen verwendet wurde, ist bereits ausreichend für eine angemessene Lokalisierung der Lipidsignale. Eine zusätzliche, inhärente Unterdrückung dieser Signale wurde durch die Wahl des Anregungskippwinkels realisiert. Obwohl das Intensitätsmaximum für Metabolitsignale nach den Simulationen bei einem Kippwinkel von ca. 30° liegt, wurde in den *in vivo*-Messungen ein Kippwinkel von lediglich 20° verwendet. Dadurch beträgt der Verlust der Signalintensität der Metabolite zwar etwa 5% im Vergleich zur maximalen Intensität, allerdings wird somit eine Unterdrückung der Lipidsignale von ca. 20% erreicht.

Zusammenfassend können mit Hilfe der hier vorgestellten Implementierung der spFAST-Sequenz bei 3 Tesla zweidimensionale metabolische Bilder des menschlichen Gehirns mit einer hohen Auflösung von ca. 0.5 cm^3 und einem hohen SNR_t in etwa 3 Minuten akquiriert werden. Ein experimenteller Vergleich der spFAST-Sequenz mit den Sequenzen der klassischen SI hinsichtlich des SNR_t steht noch aus. Eine Erweiterung dieser Methode auf drei räumliche Dimensionen kann durch Einfügen eines dritten Phasenkodiergradienten mühelos vollzogen werden, wobei dabei aufgrund des größeren Volumens auf den erhöhten Einfluss der starken Lipidsignale zu achten ist.

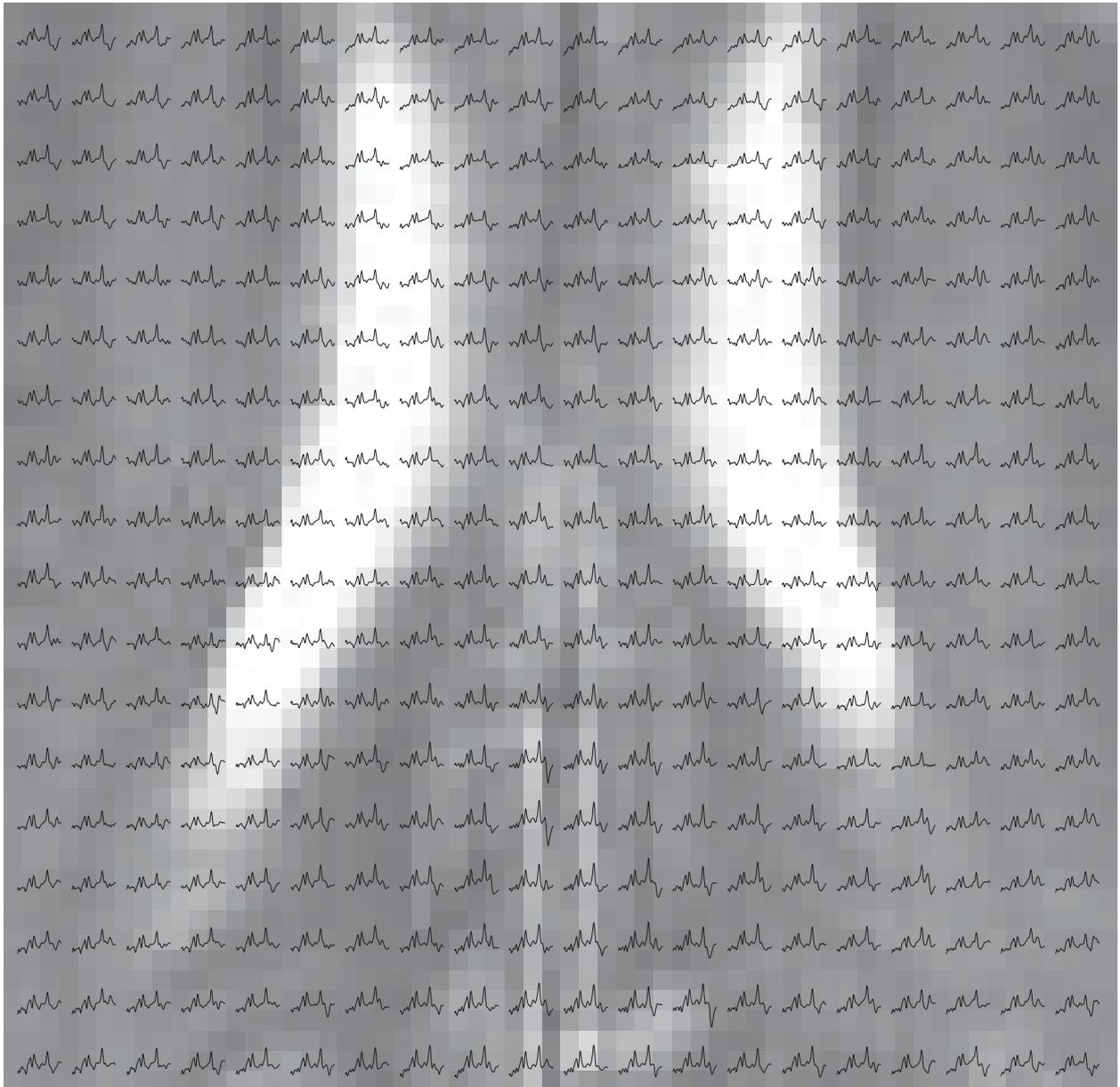


Abbildung 5.34: Vergrößerter Ausschnitt mit 20×18 Absorptionsspektren der *in vivo* spFAST-Messung mit 56×64 nominellen Phasenkodierschritten. Das entsprechende Referenzbild ist hinterlegt.

Für Stoffwechseluntersuchungen im lebenden Organismus ist die spektroskopische NMR-Bildgebung (SI) die Methode der Wahl, da hiermit die räumliche Verteilung vieler verschiedener Metabolite abgebildet werden kann. Nicht nur deshalb, sondern vor allem aufgrund der Möglichkeit, den Metabolismus nicht-invasiv und zerstörungsfrei zu messen, erhält sie eine immer größere Bedeutung in der klinischen Diagnostik. Ein Nachteil der ursprünglich vorgeschlagenen, klassischen Methode der spektroskopischen NMR-Bildgebung ist jedoch die lange Mindestmesszeit, weshalb viele Anwendungen, vor allem solche mit 3D räumlicher Auflösung, *in vivo* nur bedingt oder gar nicht durchgeführt werden können. In den vergangenen Jahren wurden aus diesem Grund viele schnelle SI-Verfahren vorgestellt, die spektroskopische Varianten bekannter Techniken der schnellen NMR-Bildgebung sind. Dazu gehören ebenfalls die auf dem Konzept der Steady State Free Precession (SSFP) basierenden schnellen SI-Techniken. Es wurde gezeigt, dass mit dieser Klasse von Pulssequenzen sowohl kurze Mindestmesszeiten als auch ein hohes SNR_t erreicht werden kann, weshalb sie für *in vivo*-Anwendungen als vielversprechend gelten.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit umfasste deshalb die Entwicklung und Optimierung neuer sowie die Weiterentwicklung bereits existierender Methoden der SSFP-basierten schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung. Dabei lag der Schwerpunkt insbesondere auf deren *in vivo*-Anwendung am Menschen.

Zunächst wurde in dieser Arbeit eine neue SSFP-basierte Sequenz zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung vorgestellt, die als spektroskopische Variante der entsprechenden Bildgebungssequenz implementiert wurde. Die sogenannte „spectroscopic Missing-Pulse-SSFP“-Sequenz (spMP-SSFP) lässt jeden dritten HF-Puls einer elementaren SSFP-Sequenz aus und detektiert stattdessen das gesamte Spinecho-Signal, welches zum Zeitpunkt des fehlenden HF-Pulses refokussiert wird. Durch die Aufnahme des vollen Spinechos (und nicht nur einer Hälfte wie bei den elementaren SSFP-SI-Sequenzen) ist eine oftmals zeitintensive und fehleranfällige Phasenkorrektur überflüssig, da die Spektren ohne Verlust der spektralen Auflösung als Betragsspektren dargestellt werden können. Die Sequenz kann entweder mit oder ohne Phasenzklus ausgeführt werden, wobei in Simulationen gezeigt wurde, dass für spektroskopische Anwendungen *in vivo* ein Phasenzklus das höhere SNR_t liefert.

Ein Nachteil der spMP-SSFP-Sequenz besteht in der inhärent längeren Mindestmesszeit und des geringeren SNR_t im Vergleich zu den elementaren SSFP-SI-Sequenzen. Dieser Nachteil kann allerdings durch die Möglichkeit der 3D räumlichen Selektion der spMP-SSFP-Sequenz gegenüber den elementaren SSFP-SI-Sequenzen teilweise wettgemacht werden. Die Weiterentwicklung der Sequenz zu einer 3D räumlich selektiven Variante ermöglichte zum einen die Mindestmesszeit zu verkürzen und zum anderen *in vivo*-Anwendungen, bei denen eine 3D räumliche Vorlokalisierung aufgrund der hohen Lipidsignale notwendig ist. Mittels dieser spMP-SSFP-Variante wurden an einem 3T-Kopf-Tomographen dreidimensionale metabolische Bilder des menschlichen Gehirns mit einer räumlichen Auflösung von 1.8 cm^3 in ca. 6 Minuten aufgenommen.

Die 3D räumliche Selektion der spMP-SSFP-Sequenz erlaubte erste *in vivo*- ^1H -NMR-Untersuchungen mit Hilfe SSFP-basierter Sequenzen an der Prostata. In Zusammenarbeit mit Dr. Tom Scheenen (Universität Nijmegen) konnten an zwei Patienten mit Prostatakrebs erste vielversprechende Messergebnisse bei 3 Tesla erzielt werden. Im Vergleich zu einer optimierten, an der Universität Nijmegen etablierten klassischen SI-Variante wurde zunächst das Ziel, die Mindestmesszeit mittels spMP-SSFP zu verkürzen, nicht erreicht. Dies lag an den intensiven restlichen Lipidsignalen aus dem die Prostata umgebenden Fettgewebe, die durch die 3D räumliche Selektion nicht ausreichend unterdrückt wurden. Dadurch musste zur besseren Lokalisierung jener eine hohe Anzahl an Phasenkodierschritten eingesetzt werden. Mit Hilfe von weiteren optimierten Sättigungspulsen in der spMP-SSFP-Sequenz sollte die Unterdrückung der Lipidsignale jedoch deutlich verbessert werden können.

Ein elementarer Vorteil der SSFP-basierten Sequenzen zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung liegt in ihrer Anwendung bei hohen statischen Magnetfeldern. Zum einen kann dadurch die begrenzte spektrale Auflösung erhöht werden; zum anderen hat eine mögliche Reduzierung der Repetitionszeit bei gegebener spektraler Auflösung sowohl eine Verkürzung der Mindestmesszeit als auch eine Steigerung des SNR_t zur Folge. Zu diesem Zweck wurde in dieser Arbeit eine Modifikation der spMP-SSFP vorgestellt, die am menschlichen Gehirn bei 7 Tesla zur Anwendung kam. Erste Ergebnisse waren auch hier vielversprechend, obwohl die Implementierung dieser spMP-SSFP-Variante nicht auf ein maximales SNR_t optimiert wurde. Dennoch muss durch den Einsatz von HF-Pulsen, welche die bei hohen Magnetfeldern spezifischen Probleme berücksichtigen, zukünftig eine weitere Verbesserung der Qualität der Spektren erfolgen.

Außer der Entwicklung der neuen spMP-SSFP-Sequenz wurde in dieser Arbeit auch die Weiterentwicklung der Variante spFAST für Anwendungen *in vivo* vorangetrieben. Diese Methode erzielt das höchste SNR_t unter den Techniken zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung und ist darüberhinaus wegen der kurzen Mindestmesszeit für *in vivo*-Anwendungen von besonderem Interesse. Allerdings können hierbei aufgrund der intensiven Lipidsignale Schwierigkeiten mit der notwendigen Fettunterdrückung auftreten. Mit Hilfe einer frequenzselektiven Anregung mittels spectral-spatial-Pulsen und einer adäquaten Datenverarbeitung konnte jedoch gezeigt werden, dass mit spFAST 2D metabolische Bilder des menschlichen Gehirns bei 3 Tesla mit einer hohen räumlichen Auflösung von ca. 0.5 cm^3 in etwa 3 Minuten aufgenommen werden können. Selbst bei geringer räumlicher Auflösung der Metabolitenbilder von 2 cm^3 , welche in 48 Sekunden aufgenommen wurden, erweisen sich die Probleme der hohen Signalintensitäten der Lipide als handhabbar.

Insgesamt eignen sich alle hier vorgestellten SSFP-basierten Sequenzen aufgrund ihrer eingeschränkten spektralen Auflösung eher für Anwendungen, bei denen eine kurze Mindestmesszeit im Vordergrund steht. Allerdings kann die spektrale Auflösung durch alternative Rekonstruktionsverfahren, die jedoch einen hohen Rechenaufwand mit sich bringen, erhöht werden. Eine Schwierigkeit der SSFP-basierten SI-Sequenzen ergibt sich bei der absoluten Quantifizierung, da die Signalintensität von den Relaxationszeiten abhängt. Für gekoppelte Spins tritt eine weitere Signalmodulation in Abhängigkeit der Repetitionszeit und der Kopplungsmuster auf. Zukünftige Entwicklungen im Hinblick auf optimierte HF-Pulse, die nur eine geringe HF-Leistung abgeben, könnten insbesondere für die spMP-SSFP-Sequenz von großem Nutzen sein. Mit diesen wäre sowohl bei 3 Tesla als auch bei 7 Tesla eine bessere räumliche oder spektrale Unterdrückung der Lipidsignale erreichbar, was für einige Anwendungen wünschenswert wäre. Die bereits kurzen Mindestmesszeiten der SSFP-basierten Methoden zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung können durch Kombination mit anderen schnellen Verfahren, wie beispielsweise der echo-planaren SI oder der Spiral-SI weiter verkürzt werden. Aufgrund ihrer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung ließen sich diese kombinierten Methoden somit zu einer funktionellen spektroskopischen Bildgebung einsetzen.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden zur schnellen SSFP-basierten spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung erlauben die Aufnahme des menschlichen Metabolismus *in vivo* mit einer adäquaten zweidimensionalen bzw. dreidimensionalen räumlichen Auflösung innerhalb weniger Minuten. Während die Sequenz „spectroscopic Missing-Pulse-SSFP“ aufgrund der 3D räumlichen Selektion eine Methode zur schnellen 3D spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung für verschiedene Anwendungsgebiete darstellt, ist „spectroscopic FAST“ eher für eine schnelle Aufnahme von 2D metabolischen Bildern des menschlichen Gehirns mit hoher räumlicher Auflösung geeignet. Im Hinblick auf die kurze Mindestmesszeit und das hohe SNR_t erscheinen diese SSFP-basierten Techniken zur schnellen spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung für den klinischen Einsatz als Erfolg versprechend.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;69:37–38.
- [2] Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear Induction. *Phys Rev* 1946;69:127.
- [3] Proctor WG, Yu FC. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *Phys Rev* 1950;77:717.
- [4] Dickinson WC. Dependence of the ^{19}F nuclear resonance position on chemical compound. *Phys Rev* 1950;77:736.
- [5] Ramsey NF, Purcell EM. Interactions between nuclear spins in molecules. *Phys Rev* 1952;85:143–144.
- [6] Ernst RR, Anderson WA. Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. *Rev Sci Instrum* 1966;37:93–102.
- [7] Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151–1153.
- [8] Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: Examples employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973;242:190–191.
- [9] Mansfield P, Grannell PK. NMR 'Diffraction' in solids? *J Phys C: Solid State Physics* 1973;6:422–426.
- [10] Brown TR, Kincaid BM, Ugurbilm K. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:3523–3526.
- [11] Maudsley AA, Hilal SK, Perman WH, Simon HE. Spatially resolved high resolution spectroscopy by "four-dimensional" NMR. *J Magn Reson* 1983;51:147–152.
- [12] Mansfield P. Spatial mapping of the chemical shift in NMR. *Magn Reson Med* 1984;1:370–386.

- [13] Haken H, Wolf HC. Atom- und Quantenphysik. Springer 1996.
- [14] de Graaf RA. In vivo NMR Spectroscopy – Principles and Techniques. John Wiley & Sons Ltd. 1998.
- [15] Farrar TC, Becker ED. Pulse and Fourier Transform NMR. Academic Press, Inc. 1971.
- [16] Bloembergen N, Purcell EM, Pound RV. Relaxation effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. Phys Rev 1948;73:679–712.
- [17] Bloch F. Nuclear Induction. Phys Rev 1946;70:460–474.
- [18] Cooley J, Tukey J. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. Math Comput 1965;19:297–301.
- [19] Kumar A, Welte D, Ernst RR. NMR Fourier Zeugmatography. J Magn Reson 1975; 18:69–83.
- [20] Andrew ER, Bradbury A, Eades RG. Removal of dipolar broadening of Nuclear Magnetic Resonance spectra of solids by specimen rotation. Nature 1959;183:1802–1803.
- [21] Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. NMR Biomed 2000;13:129–153.
- [22] Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. Dev Neurosci 1998;20:271–276.
- [23] Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. Neuroscience 1991;45:37–45.
- [24] Grodd W, Krägeloh-Mann I, Petersen D, Trefz FK, Harzer K. In vivo assessment of N-acetylaspartate in brain in spongy degeneration (Canavan's disease) by proton spectroscopy. Lancet 1990;336:437–438.
- [25] Pfeuffer J, Tkáč I, Provencher SW, Gruetter R. Toward an in vivo neurochemical profile: quantification of 18 metabolites in short-echo-time ^1H NMR spectra of the rat brain. J Magn Reson 1999;141:104–120.
- [26] Stadler H, Földner HH. Proton NMR detection of acetylcholine status in synaptic vesicles. Nature 1980;286:293–294.
- [27] Ackerstaff E, Glunde K, Bhujwala ZM. Choline phospholipid metabolism: a target in cancer cells? J Cell Biochem 2003;90:525–533.
- [28] Graham GD, Hwang JH, Rothman DL, Prichard JW. Spectroscopic assessment of alterations in macromolecule and small-molecule metabolites in human brain after stroke. Stroke 2001;32:2797–2802.

- [29] Berridge MJ, Irvine RF. Inositol phosphates and cell signalling. *Nature* 1989;341:197–205.
- [30] Ross BD. Biochemical considerations in ^1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed* 1991;4:59–63.
- [31] Binesh N, Huda A, Thomas MA, Wyckoff N, Bugbee M, Han S, Rasgon N, Davanzo P, Sayre J, Guze B, Martin P, Fawzy F. Hepatic encephalopathy: a neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological study. *J Appl Clin Med Phys* 2006;7:86–96.
- [32] Moats RA, Ernst T, Shonk TK, Ross BD. Abnormal cerebral metabolite concentrations in patients with probable Alzheimer disease. *Magn Reson Med* 1994;32:110–115.
- [33] Kim SH, Chang KH, Song IC, Han MH, Kim HC, Kang HS, Han MC. Brain abscess and brain tumor: discrimination with in vivo H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1997;204:239–245.
- [34] Chamuleau RA, Bosman DK, Bovée WM, Luyten PR, den Hollander JA. What the clinician can learn from MR glutamine/glutamate assays. *NMR Biomed* 1991;4:103–108.
- [35] Rothman DL, Petroff OA, Behar KL, Mattson RH. Localized ^1H NMR measurements of gamma-aminobutyric acid in human brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:5662–5666.
- [36] Hardy DL, Norwood TJ. Spectral editing technique for the in vitro and in vivo detection of taurine. *J Magn Reson* 1998;133:70–78.
- [37] Posse S, Dager SR, Richards TL, Yuan C, Ogg R, Artru AA, Müller-Gärtner HW, Hayes C. In vivo measurement of regional brain metabolic response to hyperventilation using magnetic resonance: proton echo planar spectroscopic imaging (PEPSI). *Magn Reson Med* 1997;37:858–865.
- [38] Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, Howseman A, Hanstock C, Shulman R. Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:5829–5831.
- [39] Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W. Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *J Magn Reson* 1987;72:502–508.
- [40] Granot J. Selected volume excitation using stimulated echoes (VEST). Applications to spatially localized spectroscopy and imaging. *J Magn Reson* 1986;70:488–492.
- [41] Kimmich R, Höpfel D. Volume-selective multipulse spin-echo spectroscopy. *J Magn Reson* 1987;72:379–384.
- [42] Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 1987;508:333–348.

- [43] Gordon RE, Ordidge RJ. Volume selection for high resolution NMR studies. In Proc SMRM, 4th Annual Meeting, New York (USA) 1984; 272–273.
- [44] Hahn EL. Spin Echoes. *Phys Rev* 1950;80:580–594.
- [45] Geppert C, Dreher W, Leibfritz D. PRESS-based proton single-voxel spectroscopy and spectroscopic imaging with very short echo times using asymmetric RF pulses. *MAGMA* 2003;16:144–148.
- [46] Dreher W, Leibfritz D. New method for the simultaneous detection of metabolites and water in localized in vivo ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2005;54:190–195.
- [47] Haase A, Frahm J, Hänicke W, Matthaei D. ^1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol* 1985;30:341–344.
- [48] Ogg RJ, Kingsley PB, Taylor JS. WET, a T_1 - and B_1 -insensitive water-suppression method for in vivo localized ^1H NMR spectroscopy. *J Magn Reson B* 1994;104:1–10.
- [49] Singh S, Rutt BK, Henkelman RM. Projection presaturation: a fast and accurate technique for multidimensional spatial localization. *J Magn Reson* 1990;87:567–583.
- [50] Hore PJ. A new method for water suppression in the proton NMR spectra of aqueous solutions. *J Magn Reson* 1983;54:539–542.
- [51] Hore PJ. Solvent suppression in Fourier Transform Nuclear Magnetic Resonance. *J Magn Reson* 1983;55:283–300.
- [52] Maudsley AA, Matson GB, Hugg JW, Weiner MW. Reduced phase encoding in spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 1994;31:645–651.
- [53] Hugg JW, Maudsley AA, Weiner MW, Matson GB. Comparison of k-space sampling schemes for multidimensional MR spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 1996; 36:469–473.
- [54] Mareci T, Brooker H. Essential considerations for spectral localisation using indirect gradient encoding of spatial information. *J Magn Reson* 1991;92:229–246.
- [55] Pohmann R, von Kienlin M. Accurate phosphorus metabolite images of the human heart by 3D acquisition-weighted CSI. *Magn Reson Med* 2001;45:817–826.
- [56] Schuff N, Ehrhardt J, Weiner M. Efficient data acquisition for 2D spectroscopic imaging using hexagonal k-space sampling. In Proc SMR 1994; 1177.
- [57] Moonen CTW, van Zijl PCM, Gillen J, Sobering G. Multi-slice proton spectroscopic imaging of the human brain. In Proc SMRM, 11th Annual Meeting, Berlin 1992; 931.
- [58] Spielman DM, Glover G, Macovski A. Multislice proton spectroscopic imaging of the human brain. In Proc SMRM, 11th Annual Meeting, Berlin 1992; 932.

- [59] Duyn JH, Moonen CT. Fast proton spectroscopic imaging of human brain using multiple spin-echoes. *Magn Reson Med* 1993;30:409–414.
- [60] Kühn B, Dreher W, Norris DG, Leibfritz D. Fast proton spectroscopic imaging employing k-space weighting achieved by variable repetition times. *Magn Reson Med* 1996;35:457–464.
- [61] Greiser A, von Kienlin M. Efficient k-space sampling by density-weighted phase-encoding. *Magn Reson Med* 2003;50:1266–1275.
- [62] Dydak U, Weiger M, Pruessmann KP, Meier D, Boesiger P. Sensitivity-encoded spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001;46:713–722.
- [63] Pruessmann KP, Weiger M, Scheidegger MB, Boesiger P. SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med* 1999;42:952–962.
- [64] Nitz WR. Fast and ultrafast non-echo-planar MR imaging techniques. *Eur Radiol* 2002;12:2866–2882.
- [65] Haase A, Leibfritz D, Werk W. ^{31}P FLASH NMR imaging. *Magn Reson Med* 1988;7:358–363.
- [66] Norris DG, Dreher W. Fast proton spectroscopic imaging using the sliced k-space method. *Magn Reson Med* 1993;30:641–645.
- [67] Dreher W, Leibfritz D. Improved proton spectroscopic U-FLARE imaging for the detection of coupled resonances in the rat brain in vivo. *Magn Reson Imaging* 1999;17:611–621.
- [68] Dreher W, Leibfritz D. Fast proton spectroscopic imaging with high signal-to-noise ratio: spectroscopic RARE. *Magn Reson Med* 2002;47:523–528.
- [69] Dreher W, Leibfritz D. A new method for fast proton spectroscopic imaging: spectroscopic GRASE. *Magn Reson Med* 2000;44:668–672.
- [70] Pohmann R, von Kienlin M, Haase A. Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods. *J Magn Reson* 1997;129:145–160.
- [71] Guilfoyle DN, Mansfield P. Chemical-shift imaging. *Magn Reson Med* 1985;2:479–489.
- [72] Doyle M, Mansfield P. Chemical-shift imaging: a hybrid approach. *Magn Reson Med* 1987;5:255–261.
- [73] Guilfoyle DN, Blamire A, Chapman B, Ordidge RJ, Mansfield P. PEEP—a rapid chemical-shift imaging method. *Magn Reson Med* 1989;10:282–287.
- [74] Webb P, Spielman DM, Macovski A. A fast spectroscopic imaging method using a blipped phase encode gradient. *Magn Reson Med* 1989;12:306–315.

- [75] Posse S, DeCarli C, Bihan DL. Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. *Radiology* 1994;192:733–738.
- [76] Posse S, Tedeschi G, Risinger R, Ogg R, Bihan DL. High speed ^1H spectroscopic imaging in human brain by echo planar spatial-spectral encoding. *Magn Reson Med* 1995;33:34–40.
- [77] Metzger G, Hu X. Application of interlaced Fourier transform to echo-planar spectroscopic imaging. *J Magn Reson* 1997;125:166–170.
- [78] Hanson LG, Schaumburg K, Paulson OB. Reconstruction strategy for echo planar spectroscopy and its application to partially undersampled imaging. *Magn Reson Med* 2000;44:412–417.
- [79] Ebel A, Soher BJ, Maudsley AA. Assessment of 3D proton MR echo-planar spectroscopic imaging using automated spectral analysis. *Magn Reson Med* 2001;46:1072–1078.
- [80] Chu A, Alger JR, Moore GJ, Posse S. Proton echo-planar spectroscopic imaging with highly effective outer volume suppression using combined presaturation and spatially selective echo dephasing. *Magn Reson Med* 2003;49:817–821.
- [81] Adalsteinsson E, Irarrazabal P, Spielman DM, Macovski A. Three-dimensional spectroscopic imaging with time-varying gradients. *Magn Reson Med* 1995;33:461–466.
- [82] Adalsteinsson E, Irarrazabal P, Topp S, Meyer C, Macovski A, Spielman DM. Volumetric spectroscopic imaging with spiral-based k-space trajectories. *Magn Reson Med* 1998;39:889–898.
- [83] Scheffler K. A pictorial description of steady-states in rapid magnetic resonance imaging. *Concepts Magn Reson* 1999;11:291–304.
- [84] Carr HY. Steady-State Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance. *Phys Rev* 1958;112:1693–1701.
- [85] Hennig J. Multiecho imaging sequences with low refocusing flip angles. *J Magn Reson* 1988;78:397–407.
- [86] Hennig J. Echoes—How to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences: Part 1. *Concepts Magn Reson* 1991;3:125–143.
- [87] Hennig J. Echoes—How to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences: Part 2. *Concepts Magn Reson* 1991;3:179–192.
- [88] Zur Y, Wood ML, Neuringer LJ. Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences. *Magn Reson Med* 1991;21:251–263.
- [89] Sobol WT, Gauntt DM. On the stationary states in gradient echo imaging. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:384–398.

- [90] Gyngell ML. The application of steady-state free precession in rapid 2DFT NMR imaging: FAST and CE-FAST sequences. *Magn Reson Imaging* 1988;6:415–419.
- [91] Oppelt A, Graumann R, Barfuß H, Fischer H, Hartl W, Schajor W. FISP – eine neue schnelle Pulssequenz für die Kernspintomographie. *Electromedica* 1986;54:15–18.
- [92] Redpath TW, Jones RA. FADE—a new fast imaging sequence. *Magn Reson Med* 1988;6:224–234.
- [93] Zur Y, Stokar S, Bendel P. An analysis of fast imaging sequences with steady-state transverse magnetization refocusing. *Magn Reson Med* 1988;6:175–193.
- [94] Patz S, Wong ST, Roos MS. Missing pulse steady-state free precession. *Magn Reson Med* 1989;10:194–209.
- [95] Sattin W. Syncopated Periodic EXcitation (SPEX): fast imaging with reduced susceptibility artifacts. *Magn Reson Imaging* 1988;6 (Suppl.1):54.
- [96] Hwang K, Lewin JS, Duerk JL. Mathematical Analysis of MP-SSFP Gradient Refocused Echoes. In *Proc ISMRM, 11th Annual Meeting, Toronto (Kanada) 2003*; 554.
- [97] Werthner H, Krieg R, Ladebeck R, Saemann-Ischenko G. COSESS and INSESS: coherent and incoherent spin echoes in the steady state. *Magn Reson Med* 1996;36:294–305.
- [98] Hwang KP, Flask C, Lewin JS, Duerk JL. Selective missing pulse steady state free precession (MP-SSFP): Inner volume and chemical shift selective imaging in a steady state sequence. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:124–132.
- [99] Speck O, Scheffler K, Hennig J. Fast ^{31}P chemical shift imaging using SSFP methods. *Magn Reson Med* 2002;48:633–639.
- [100] Dreher W, Geppert C, Althaus M, Leibfritz D. Fast proton spectroscopic imaging using steady-state free precession methods. *Magn Reson Med* 2003;50:453–460.
- [101] Althaus M. Entwicklung und Optimierung von Pulssequenzen und Rekonstruktionsalgorithmen zur ^1H -NMR-spektroskopischen Bildgebung mit reduzierter Mindestmeßzeit. Dissertation, Universität Bremen 2004.
- [102] Geppert C. Methodische Entwicklungen zur spektroskopischen ^1H -NMR-Bildgebung. Dissertation, Universität Bremen 2005.
- [103] Starcuk Z, Sklenar V. New hard pulse sequences for solvent signal suppression in Fourier transform NMR. II. *J Magn Reson* 1986;66:391–397.
- [104] Meyer CH, Pauly JM, Macovski A, Nishimura DG. Simultaneous spatial and spectral selective excitation. *Magn Reson Med* 1990;15:287–304.
- [105] Spielman DM, Meyer C, Macovski A, Enzmann D. ^1H spectroscopic imaging using a spectral-spatial excitation pulse. *Magn Reson Med* 1991;18:269–279.

- [106] Geppert C, Dreher W, Althaus M, Leibfritz D. Fast ^1H spectroscopic imaging using steady state free precession and spectral-spatial RF pulses. *MAGMA* 2006;19:196–201.
- [107] Träber F, Block W, Lamerichs R, Gieseke J, Schild HH. ^1H metabolite relaxation times at 3.0 Tesla: Measurements of T_1 and T_2 values in normal brain and determination of regional differences in transverse relaxation. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:537–545.
- [108] Mlynárik V, Gruber S, Moser E. Proton T_1 and T_2 relaxation times of human brain metabolites at 3 Tesla. *NMR Biomed* 2001;14:325–331.
- [109] Althaus M, Dreher W, Geppert C, Leibfritz D. Time domain analysis of SSFP based proton SI data using the Matrix Pencil Method. In Proc ISMRM, 13th Annual Meeting, Miami (USA) 2005; 2464.
- [110] Althaus M, Dreher W, Geppert C, Leibfritz D. Fast SSFP based proton spectroscopic imaging with EPI readout. In Proc ISMRM, 11th Annual Meeting, Toronto (Canada) 2003; 1122.
- [111] Geppert C, Dreher W, Althaus M, Leibfritz D. Initial results using spectroscopic CE-FAST for fast 3D proton SI of the human brain at 3T. In Proc ESMRMB, 21st Annual Meeting, Kopenhagen (Dänemark) 2004; 328.
- [112] Geppert C, Dreher W, Althaus M, Schuster C, Leibfritz D. SSFP based ^1H spectroscopic imaging on the human brain at 3T using k-space weighted acquisition. In Proc ISMRM, 13th Annual Meeting, Miami (USA) 2005; 723.
- [113] Geppert C, Dreher W, Schuster C, Leibfritz D. Very fast ^1H spectroscopic imaging of the human brain using spectral-spatial RF pulses and spCE-FAST. In Proc ESMRMB, 22nd Annual Meeting, Basel (Schweiz) 2005; 224.
- [114] Traficante DD, Ziessow D. A new apodization function for resolution enhancement with a minimum loss of sensitivity. *J Magn Reson* 1986;66:182–186.
- [115] Schuster C, Dreher W, Geppert C, Leibfritz D. Fast ^1H spectroscopic imaging of human brain at 3T using spectroscopic Missing Pulse - SSFP. In Proc ESMRMB, 22nd Annual Meeting, Basel (Schweiz) 2005; 226.
- [116] Schuster C, Dreher W, Geppert C, Leibfritz D. Fast 3D ^1H spectroscopic imaging at 3 Tesla using spectroscopic Missing-Pulse SSFP with 3D spatial preselection. *Magn Reson Med* 2006;57:82–89.
- [117] Mescher M, Tannus A, Johnson MO, Garwood M. Solvent suppression using selective echo dephasing. *J Magn Res Ser A* 1996;123:226–229.
- [118] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15–36.

- [119] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, Hricak H, MacDonald JM, Konety B, Narayan P. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 1995;45:459–466.
- [120] Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, Barentsz JO, de la Rosette JJ, Oosterhof GO, Ruijter ET, Ruijs SH. In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. *Anticancer Res* 1997;17:1455–1460.
- [121] Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198:795–805.
- [122] Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J. Prostate cancer: Localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473–480.
- [123] Schick F, Bongers H, Kurz S, Jung WI, Pfeffer M, Lutz O. Localized proton MR spectroscopy of citrate in vitro and of the human prostate in vivo at 1.5 T. *Magn Reson Med* 1993;29:38–43.
- [124] Scheenen TWJ, Klomp DWJ, Röhl SA, Fütterer JJ, Barentsz JO, Heerschap A. Fast acquisition-weighted three-dimensional proton MR spectroscopic imaging of the human prostate. *Magn Reson Med* 2004;52:80–88.
- [125] Scheenen TWJ, Gambarota G, Weiland E, Klomp DWJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Heerschap A. Optimal timing for in vivo ¹H-MR spectroscopic imaging of the human prostate at 3T. *Magn Reson Med* 2005;53:1268–1274.
- [126] Pauly J, LeRoux P, Nishimura D, Macovski A. Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 1991; 10:53–65.
- [127] Star-Lack J, Nelson SJ, Kurhanewicz J, Huang LR, Vigneron DB. Improved water and lipid suppression for 3D PRESS CSI using RF band selective inversion with gradient dephasing (BASING). *Magn Reson Med* 1997;38:311–321.
- [128] Schuster C, Scheenen T, Dreher W, Hambrock T, Heerschap A, Leibfritz D. Fast 3D proton spectroscopic imaging of the human prostate in vivo at 3 Tesla using spectroscopic Missing Pulse - SSFP. In Proc ISMRM, 14th Annual Meeting and ESMRMB, 24th Annual Meeting, Berlin (Deutschland) 2007; 1243.
- [129] Swanson MG, Zektzer AS, Tabatabai ZL, Simko J, Jarso S, Keshari KR, Schmitt L, Carroll PR, Shinohara K, Vigneron DB, Kurhanewicz J. Quantitative analysis of prostate metabolites using ¹H HR-MAS spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006;55:1257–1264.

- [130] Scheenen T, Roell S, Heijmink S, Heerschap A. 3D ^1H -MR spectroscopic imaging of the in vivo human prostate with combined external coils. In Proc ISMRM, 12th Annual Meeting, Kyoto (Japan) 2004; 612.
- [131] Scheenen TW, Heijmink SW, Roell SA, de Kaa CAHV, Barentsz JO, Heerschap A. 3D ^1H -MR spectroscopic imaging of the in vivo human prostate at 3T with a body array coil: a step towards MR screening of prostate cancer ?. In Proc ISMRM, 14th Annual Meeting, Seattle (USA) 2006; 113.
- [132] Vaughan JT, Garwood M, Collins CM, Liu W, DelaBarre L, Adriany G, Andersen P, Merkle H, Goebel R, Smith MB, Ugurbil K. 7T vs. 4T: RF power, homogeneity, and signal-to-noise comparison in head images. *Magn Reson Med* 2001;46:24–30.
- [133] Norris DG. High field human imaging. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:519–529.
- [134] Hoult DI, Phil D. Sensitivity and power deposition in a high-field imaging experiment. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:46–67.
- [135] Korb JP, Bryant RG. Magnetic field dependence of proton spin-lattice relaxation times. *Magn Reson Med* 2002;48:21–26.
- [136] Michaeli S, Garwood M, Zhu XH, DelaBarre L, Andersen P, Adriany G, Merkle H, Ugurbil K, Chen W. Proton T_2 relaxation study of water, N-acetylaspartate, and creatine in human brain using Hahn and Carr-Purcell spin echoes at 4T and 7T. *Magn Reson Med* 2002;47:629–633.
- [137] Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med* 1990;16:192–225.
- [138] Schuster C, Dreher W, Stadler J, Bernarding J, Leibfritz D. Fast 3D proton spectroscopic imaging of the human brain in vivo at 7 Tesla using spectroscopic Missing Pulse - SSFP: First results. In Proc ISMRM, 14th Annual Meeting and ESMRMB, 24th Annual Meeting, Berlin (Deutschland) 2007; 44.
- [139] Schuster C, Dreher W, Leibfritz D. Very fast 2D proton spectroscopic imaging of the in vivo human brain at 3 Tesla with high spatial resolution using the SSFP based sequence spectroscopic FAST. In Proc ISMRM, 14th Annual Meeting and ESMRMB, 24th Annual Meeting, Berlin (Deutschland) 2007; 774.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die in verschiedener Art und Weise direkt oder indirekt einen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet haben. Ohne deren Zutun wäre die Arbeit so nicht möglich gewesen.

Ganz besonders danke ich

- Prof. Dr. Dieter Leibfritz für die freundliche Aufnahme in seiner Arbeitsgruppe, für das mir überlassene spannende Thema und für die uneingeschränkte Möglichkeit, meine Arbeiten auf mehreren Kongressen vorstellen zu dürfen. Weiterhin bedanke ich mich für zahlreiche, sehr interessante Diskussionen über nicht nur fachliche Themen und insbesondere für die nicht selbstverständliche Bereitschaft, meine Interessen bezüglich meines weiteren Berufslebens wie seine eigenen zu vertreten.
- PD Dr. Wolfgang Dreher für die hervorragende Betreuung während der gesamten Dauer der Arbeit, für seine unzähligen hilfreichen Tipps und geduldigen Antworten auf meine Flut von Fragen. Ich schätze es sehr, dass ich an seinem breiten Wissen über die NMR teilhaben konnte. Ich möchte mich jedoch nicht nur für die fruchtbaren fachlichen Diskussionen, sondern in gleichem Maße für viele spannende Gespräche abseits der NMR bedanken, die nur durch die von ihm geschaffene freundschaftliche Atmosphäre zustande kommen konnten.
- Prof. Dr. Dr. Johannes Bernarding für sein spontanes Angebot, das Zweitgutachten der Arbeit zu übernehmen. Darüberhinaus möchte ich mich für die außergewöhnlich gute und intensive Betreuung bei sämtlichen Messungen am 7-Tesla- und 3-Tesla-Tomographen in Magdeburg bedanken, bei denen er sich trotz seiner vielen Projekte immer Zeit für uns nahm.
- meinen ehemaligen Mitstreitern Dr. Matthias Althaus und Dr. Christian Geppert, die mich während meiner Einarbeitungszeit in allen Bereichen unterstützten und die ich immer mit Fragen löchern durfte. Besonders die enge Zusammenarbeit mit Christian zu Beginn meiner Arbeit erleichterte mir die Einarbeitung erheblich, wofür ich sehr dankbar bin.

Danksagung

- den aktuellen Mitgliedern und „Angehörigen“ der Arbeitsgruppe Dmitry Ebel, Dr. Ekkehard Küstermann, Dr. Peter Erhard, Dr. Martin Meier sowie Melanie Löbe für zahlreiche Anregungen, Diskussionen und Hilfen bei meinen Messungen.
- dem „chemischen Teil“ der Arbeitsgruppe: Timo Dansauer, Dr. Thomas Dülcks, Dr. Sven Gottschalk, Miriam Herrmann, Michaela Hohnholt, Dorit Kemken, Ingrid Killer, Ghasem Mohammadi, Frauke Nehen, Markus Plaumann, Marion Schilling, Johannes Stelten, Dr. Wieland Willker, Jan Willmann, Simone Witt und Dr. Claudia Zwingmann für viele schöne Feiern in der Teeküche und für nette Abende während der monatlichen Arbeitsgruppentreffen sowie für die fröhliche Atmosphäre bei der Betreuung des Praktikums. . .
- Dr. Jörg Stadler (Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg) für seine Hilfen jeglicher Art, wenn Messungen am 7-Tesla-Tomographen anstanden.
- Dr. Tom Scheenen (Radboud Universität, Nijmegen) für sein Interesse an neuen Methoden in der Prostata-Spektroskopie und für seine Hilfsbereitschaft bei unseren Messungen in Nijmegen.
- Dr. Uwe Böttcher und Dr. Stefan Röll (Siemens Medical Solutions, Erlangen) für ihre Hilfe und Unterstützung während der gesamten Dauer der Arbeit.
- meinen Eltern, die mich immer in allem unterstützt und ermutigt haben und mir so den nötigen Rückhalt gaben.
- Steffi für das erste Korrekturlesen der Arbeit und insbesondere dafür, dass sie immer für mich da war, auch wenn sie mich oft entbehren musste.

