

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 Drehimpulzeigenzustand 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).

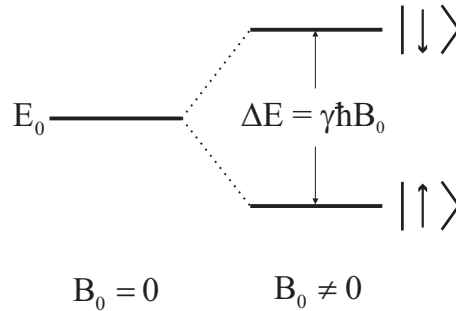


Abbildung 1.1: Kern-Zeeman-Niveaus. Aufspaltung der Energieniveaus eines Kerns mit Spin $I = 1/2$ in einem externen Magnetfeld \vec{B}_0 . Die Zustände sind symbolisch mit $|\downarrow\rangle$ für $m = -1/2$ und $|\uparrow\rangle$ für $m = +1/2$ gekennzeichnet, wobei der Zustand mit $m = +1/2$ der energieärmere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

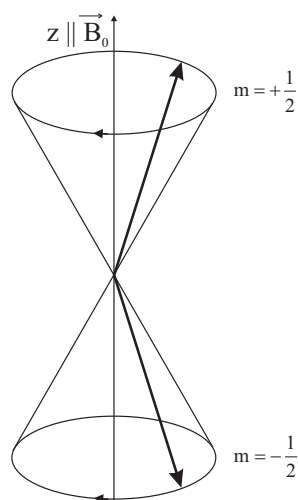


Abbildung 1.2: Doppelpräzessionskegel für einen Kern mit Spin $I = 1/2$. Die beiden erlaubten Spinzustände werden durch die magnetische Quantenzahl $m = \pm 1/2$ beschrieben.

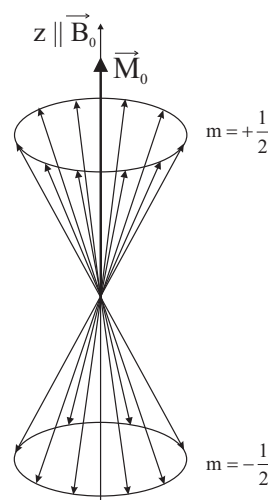


Abbildung 1.3: Makroskopische Magnetisierung. Aufgrund der stärkeren Besetzung des energieärmeren Niveaus mit $m = +1/2$ entsteht eine messbare Kernmagnetisierung \vec{M}_0 .

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.