
Einleitung

Seit der ersten Messung des Effekts der Kernspinresonanz (*nuclear magnetic resonance*, *NMR*) durch die Forschungsgruppen um Bloch und Purcell 1945, hat sich auf dieser Grundlage eine Vielzahl von Methoden entwickelt, die heute zu Standard-Analyseverfahren vor allem in den Naturwissenschaften und der Medizin gehören. Während sich in der chemischen Analytik NMR-Methoden etwa zur Strukturaufklärung von Molekülen etablierten, hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten die Kernspintomographie (oft als *magnetic resonance imaging*, *MRI* oder entsprechend Magnetresonanzbildgebung bezeichnet) als diagnostische Technik in der Medizin durchgesetzt.

Durch die zum Teil einzigartige Möglichkeit, nicht-invasiv Einblicke in den Körper, Zellen oder (außerhalb des medizinisch-naturwissenschaftlichen Bereichs) Bauteile zu erlangen sowie die Vielzahl der im Laufe der Zeit entwickelten, unterschiedliche Kontraste aus verschiedenen Gewebearten oder -zuständen, haben sich trotz des großen technischen und finanziellen Aufwands vielfältige Anwendungen durchgesetzt. Aufgrund des hohen diagnostischen Potenzials und der Risikofreiheit für den Patienten resultiert die immer noch wachsende Verbreitung der Kernspintomographie. So wird diese Technik auch zunehmend anstelle herkömmlicher bildgebender Diagnoseverfahren (wie Röntgen, Ultraschall, Computertomographie) angewandt.

Im Rahmen dieser Arbeit werden zum überwiegenden Teil neue Methoden und Weiterentwicklungen vorgestellt, die dem Bereich der spektroskopischen Bildgebung zuzuordnen sind. Hierunter versteht man Techniken, die nicht auf das Signal der Protonen im Wasser abzielen, sondern auf die Konzentration und die räumliche Verteilung der Metaboliten im Körper. Auf diese Art können weitere diagnostische Hinweise erlangt werden, die mittels MR-Bildgebung nicht zugänglich sind, wie etwa über veränderte Stoffwechsel-Prozesse in geschädigtem Gewebe. Die zentralen Probleme der spektroskopischen ^1H -Bildgebung sind einerseits die Empfindlichkeit, da die Metaboliten neben den sehr viel höher konzentrierten Protonen des Wassers detektiert werden müssen und andererseits die erforderliche Mindestmesszeit sehr viel höher ist als in der MR-Bildgebung. Daher wurde in dieser Arbeit versucht, Methoden zu entwickeln oder zu optimieren, die zu einer Lösung dieser Probleme beitragen können.

Zur Evaluation der entwickelten Techniken wurden Phantom- sowie Tier-Experimente an einem 4.7 Tesla-Tomographen gemacht, einige Methoden konnten darüberhinaus an einem erst 2003 installierten 3 Tesla-Tomographen an Probanden erprobt werden.

Das erste Kapitel der vorliegenden Arbeit gibt einen Überblick über die Grundlagen der Magnetresonanz-Physik, auf die im Rahmen der Arbeit zurückgegriffen wird. Ebenso werden die in der ^1H -NMR-Spektroskopie am Gehirn von Säugetieren detektierten Signale vorgestellt.

Im zweiten Abschnitt wird eine Methode vorgestellt, die der sogenannten klassischen spektroskopischen Bildgebung zuzuordnen ist. Dabei handelt es sich um die Weiterentwicklung eines in der vorhergehenden Diplomarbeit entwickelten Verfahrens zur orts aufgelösten Einzelvolumenspektroskopie mit sehr kurzen Echozeiten. Hierzu werden Ergebnisse aus Experimenten am gesunden Rattenhirn vorgestellt.

Das dritte Kapitel greift den Ansatz der sehr kurzen Echozeit auf, wobei diese mit einer aus der MR-Bildgebung bekannten schnellen Messmethode verknüpft wird. Durch den sich im Laufe der Arbeit verlagernden Schwerpunkt wurde die Entwicklung dieses Verfahrens nicht weiter verfolgt und es werden hierzu nur Experimente am Lösungsphantom präsentiert.

Der inhaltliche Schwerpunkt dieser Arbeit liegt im Kapitel zur schnellen spektroskopischen Bildgebung mittels *Steady State Free Precession* (freie Spin-Präzession im Flussgleichgewicht). Hierzu wurde eine Klasse neuer Sequenzen entwickelt, untersucht und optimiert. In diesem Kapitel folgen auf die Vorstellung der Grundlagen einige Simulationen sowie die Beschreibung der neuen Techniken, ihre experimentelle Umsetzung und Ergebnisse aus *in vivo* Experimenten am gesunden Rattenhirn. Daran schließen sich verschiedene Untersuchungen und Analysen dieser Techniken an sowie die Beschreibung der Implementation am 3 T-Kopf-Tomographen und einige Ergebnisse von Messungen an Probanden.

Im letzten Kapitel wird anhand von Vorversuchen die Möglichkeit der Anwendung der SSFP-basierten Techniken zur spektroskopischen Bildgebung an der menschlichen Prostata analysiert. Zu diesem Zweck wurden in Kooperation mit Dr. Tom Scheenen (Universität Nijmegen) Experimente an einem Prostata-Phantom durchgeführt.

Abschließend wird eine kurze Zusammenfassung der vorgelegten Arbeit gegeben.

KAPITEL 1

Physikalische Grundlagen der NMR

1.1 Historischer Abriss

Betrachtet man den Wert wissenschaftlicher Arbeit anhand ihrer Berücksichtigung bei der Vergabe von Nobelpreisen, so ist die Magnetresonanz (MR) ein äußerst fruchtbares Feld innerhalb der Naturwissenschaften, da im Laufe der vergangenen 60 Jahre seit ihrer Entdeckung nicht weniger als vier Nobelpreise für Forschungen auf diesem Gebiet vergeben wurden.

Im Jahr 1945 gelang den Arbeitsgruppen um Felix Bloch [1] in Stanford einerseits und der um Edward Purcell in Cambridge (USA) andererseits [2] unabhängig voneinander die erste Detektion des Signals einer Kernspin-Resonanz (*nuclear magnetic resonance, NMR*). Für die Entdeckung dieses Effekts erhielten Bloch und Purcell bereits 1952 gemeinsam den Nobelpreis für Physik. Der nächste wichtige Schritt war die Entdeckung der chemischen Verschiebung (*chemical shift, cs*) in Festkörpern und Flüssigkeiten durch Proctor und Yu [3] sowie Dickinson [4]. Einen der weiteren Meilensteine stellt die Einführung der Fourier-Transformations-NMR-Spektroskopie durch Ernst und Anderson im Jahr 1966 [5] dar, Richard Ernst erhielt für diesen und weitere fundamentale Beiträge den Nobelpreis für Chemie 1991. Einen Sprung hinsichtlich der Leistungsfähigkeit der Spektrometer und Tomographen machte die Entwicklung durch die Verfügbarkeit supraleitender Spulen für die Magnete in den sechziger Jahren. Seit einigen Jahren sind in den USA und Europa die ersten Ganzkörper-Systeme mit 7 und 9.4 Tesla im Forschungsbetrieb, während 3 Tesla-Tomographen Einzug in die klinische Praxis gehalten haben.

Ein weiterer enormer Schritt [6] war der Einsatz zusätzlicher Magnetspulen (Gradientenspulen), die eine räumliche Auflösung erst ermöglichten und zusammen mit der Entwicklung erster schneller Aufnahmeverfahren [7] den routinemäßigen Einsatz in der medizinischen Diagnostik ermöglichten. Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield erhielten für ihre fundamentalen Beiträge zur MR-Bildgebung den Nobelpreis für Medizin im Jahr 2003.

Aus dem nicht-medizinischen Bereich, der sich zum großen Teil unabhängig weiter entwickelt hat, ist die Idee und Durchführung der 2D-NMR-Spektroskopie durch Jeener und Ernst hervorzuheben, durch welche es möglich wurde, Strukturen von Proteinen und Ma-

kromolekülen in Lösungen zu entschlüsseln, bei denen andere Analyseverfahren wie die Röntgenstrukturanalyse ungeeignet sind. Für Arbeiten zur Identifikation und Strukturaufklärung von biologischen Makromolekülen mittels mehrdimensionaler NMR-Spektroskopie wurde 2002 ein Nobelpreis an Kurt Wüthrich vergeben.

Seit einigen Jahren wird nun auch (und zunehmend in der Medizin) mit Tomographie-Geräten spektroskopisch gearbeitet. Hier ist die vorliegende Arbeit einzuordnen. Das Interesse daran erklärt sich vor allem aus der fast einzigartigen Möglichkeit, Stoffwechselprozesse im Gehirn oder inneren Organen nicht-invasiv und ohne potenzielle Risiken durch ionisierende Strahlung beobachten zu können.

1.2 Magnetisches Moment und Kernspin

Im folgenden werden an zahlreichen Stellen einige Begriffe und Formulierungen benutzt, die sich in der Literatur durchgesetzt haben, wie etwa magnetisches Feld statt magnetischer Induktion oder Frequenz anstelle der Kreisfrequenz. Ebenso wird an vielen Stellen die Benutzung üblicher englischer Fachbegriffe der Verwendung unüblicher deutscher Bezeichnungen vorgezogen.

Protonen und Neutronen, die Bestandteile der Atomkerne, besitzen einen Eigendrehimpuls oder Spin I von $1/2$. Das bedeutet, dass Atomkerne, die aus diesen aufgebaut sind, einen ganz- oder halbzahligen Spin aufweisen bzw. einen Spin von 0, wenn die Massenzahl A und die Ladung Z geradzahlig sind (z.B. ^{12}C , ^{16}O). Mit dem Spin I geht das magnetische Moment $\vec{\mu}_I$ einher,

$$\vec{\mu}_I = \gamma_I \vec{J} = \hbar \gamma_I \vec{I} \quad (1.1)$$

wobei $\hbar = 1,054 \cdot 10^{-34}$ Js für das durch 2π geteilte Planck'sche Wirkungsquantum steht und γ_I eine isotopenspezifische Konstante, das gyromagnetische Verhältnis ist. Quantenmechanisch ergibt sich hieraus als Betrag des Drehimpulses

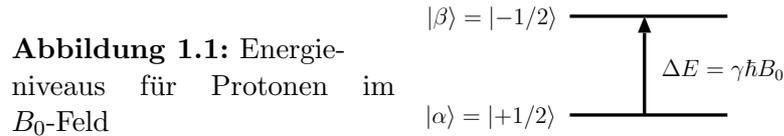
$$\langle |\vec{J}| \rangle = \hbar \langle |\vec{I}| \rangle = \hbar \sqrt{I(I+1)} \quad (1.2)$$

Für Wasserstoffkerne, die nur aus einem Proton bestehen, gilt $I = 1/2$ und $\gamma_I = 2,675 \cdot 10^8 \text{T}^{-1} \text{s}^{-1}$. Dies ist der größte Wert unter den stabilen Isotopen, sodass sich auch ein entsprechend grosses magnetisches Moment ergibt. Unter Berücksichtigung der relativen Häufigkeit des Wasserstoff-Isotops ^1H von 99,985% und des hohen Anteils von Wasser im menschlichen Körper von durchschnittlich 70%, erklärt sich die hervorragende Eignung der ^1H -NMR bei medizinisch-biologischen Fragestellungen.

1.3 Resonanzbedingung

Betrachtet man Protonen vereinfacht als Elementarmagnete, so präzidieren diese in einem statischen magnetischen Magnetfeld \vec{B}_0 mit einer Kreisfrequenz von $\omega_I = 2\pi\nu_I$, welche die *Larmorbedingung* oder Resonanzbedingung erfüllt:

$$\omega = \omega_I = \gamma_I B_0 \quad (1.3)$$



Dies ist eine der Grundgleichungen der NMR. Für die Spinquantenzahl I gilt (siehe hierzu z. B. [8] oder andere Lehrbücher zur Quantenmechanik)

$$\begin{aligned} \hat{I}_z|m\rangle &= m|m\rangle \\ \hat{I}^2|m\rangle &= I(I+1)|m\rangle \end{aligned} \tag{1.4}$$

wobei $m = -I \dots +I$ und $|m\rangle$ den Zustandsvektor des Systems bezeichnet. Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die ^1H -NMR behandelt wird, werden die Bezeichnungen $|\alpha\rangle$ und $|\beta\rangle$ für Spins von $1/2$ in den Zustände $|1/2\rangle$ und $|-1/2\rangle$ eingeführt. Diese Konfigurationen werden auch *parallel* und *anti-parallel* genannt.¹

Der Zustand eines Protons in einem äußeren Magnetfeld \vec{B}_0 wird durch den Hamilton-Operator \hat{H} beschrieben, hier ist es die Interaktion zwischen dem magnetischen Moment und dem statischen Feld $-\vec{\mu}_I \cdot \vec{B}_0$.² Das statische Magnetfeld besitzt eine Vorzugsrichtung, im Allgemeinen ist diese parallel zur z-Achse orientiert, so dass

$$\hat{H} = -\gamma\hbar B_0 \hat{I}_z \tag{1.5}$$

und \hat{H} damit dieselben Eigenvektoren wie \hat{I}_z besitzt. Daraus ergeben sich die in Abb. 1.1 dargestellten Energieniveaus.

Die Auswahlregeln bestimmen, unter welchen Umständen ein Wechsel zwischen den beiden Niveaus erfolgt. Wenn ein äußeres Wechselfeld der Art $\vec{B}_1 \cos(2\pi\nu_0 t)$ mit einer Frequenz, die die Larmorbedingung erfüllt, auf das System einwirkt, ergibt sich der folgende Hamilton-Operator \hat{H}'

$$\hat{H}' = -\gamma\hbar \cos(2\pi\nu_0 t) \left[B_{1x} \hat{I}_x + B_{1y} \hat{I}_y + B_{1z} \hat{I}_z \right] \tag{1.6}$$

Eine notwendige Bedingung für den Energieniveau-Übergang ist die senkrechte Polarisation des Wechselfeldes \vec{B}_1 zum statischen Feld \vec{B}_0 und zusätzlich eine Energiedifferenz von $\Delta E = \gamma\hbar B_0 = h\nu_0$, die also der Larmorbedingung genügen muss. Legt man also ein magnetisches Wechselfeld \vec{B}_1 an, so beobachtet man in Abhängigkeit von dessen Frequenz ω entweder keine oder eine geringe Reaktion des Systems bzw. eben im Resonanzfall für $\omega = \omega_I$ eine sehr starke Wechselwirkung. Dieses Phänomen der Resonanz ist aus vielen anderen Bereichen der Physik bekannt.

1.4 Makroskopische Magnetisierung

Während Spins in Flüssigkeiten ohne äußeres Feld unorientiert vorliegen, kann man folgende Abschätzung für eine makroskopische Magnetisierung durchführen: Für Protonen

¹Dies bezieht sich auf die Richtung des äußeren Feldes, s.u.

²Das negative Vorzeichen ist konventionsbedingt.