
Entwicklung und Optimierung
von Pulssequenzen und Rekonstruktionsalgorithmen
zur ^1H -NMR-spektroskopischen Bildgebung
mit reduzierter Mindestmeßzeit



Entwicklung und Optimierung von Pulssequenzen und Rekonstruktionsalgorithmen zur ^1H -NMR-spektroskopischen Bildgebung mit reduzierter Mindestmeßzeit

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

dem Fachbereich 2, Biologie/Chemie
der Universität Bremen
vorgelegt von

Matthias Althaus

Oktober 2004

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, 2004

Zugl.: Bremen, Univ., Diss., 2004

ISBN 3-86537-311-9

Gutachter der Dissertation: Prof. Dr. Dieter Leibfritz
Prof. Dr. Wolf-Dieter Stohrer

Tag des öffentlichen Kolloquiums: 15.12.2004

Beisitzer der Prüfung: Prof. Dr. Franz-Peter Montforts
Dr. Wolfgang Dreher

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2004

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, 2004

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-86537-311-9



*What is life but a Spectrum
and what is music but life itself.*

Billy Cobham
SPECTRUM

Atlantic Records 1973

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Kernspinresonanz	5
2.1.1	Hochfrequente Anregung	7
2.1.2	Chemische Verschiebung	8
2.1.3	J-Kopplung	9
2.1.4	Relaxation	9
2.1.5	Das NMR-Signal: Freier Induktionszerfall und Spin-Echo	10
2.2	MR-Bildgebung	11
2.2.1	Räumlich selektive Anregung	13
2.2.2	Der Ortsfrequenzraum und das k -Raum-Konzept	14
2.3	Aufbau eines MR-Bildgebungssystems	15
2.3.1	Magnet	15
2.3.2	Gradientensystem	16
2.3.3	Hochfrequenzspulen	16
2.3.4	Steuerungssystem	18
2.4	Signale der MR-Bildgebung und MR-Spektroskopie	19
3	Lokalisierte NMR-Spektroskopie	25
3.1	Lokalisationsprinzipien	25
3.2	Einvolumen-Spektroskopie	26
3.2.1	STEAM	26
3.2.2	PRESS	27
3.2.3	Wasserunterdrückung	27
3.3	Spektroskopische Bildgebung	32
3.3.1	Räumliche, zeitliche und spektrale Auflösung	34

4	Schnelle spektroskopische Bildgebung	39
4.1	Verringerung der Mindestmeßzeit	39
4.2	Steady-State Free Precession	41
4.2.1	Phase-Graph Formalismus	44
4.2.2	Bedingungen für den Steady-State	48
4.2.3	Zusammenfassung	50
4.3	SSFP-basierte spektroskopische Bildgebung	50
4.4	Geschichtete k -Raumabtastung	56
4.4.1	Spectroscopic RARE	57
5	Methodenentwicklung	61
5.1	Experimenteller Aufbau	61
5.2	spCE-FAST/asymmetrische echo-planare SI	63
5.2.1	Experimentelle Parameter und Datennachverarbeitung	64
5.2.2	Phantommessungen	67
5.2.3	Messungen am Rattenhirn <i>in vivo</i>	67
5.2.4	Zusammenfassung und Diskussion	70
5.3	spCE-FAST/interleaved asymmetrische echo-planare SI	70
5.3.1	Experimentelle Parameter und Datennachverarbeitung	70
5.3.2	Phantommessungen	71
5.3.3	Messungen am Rattenhirn <i>in vivo</i>	73
5.3.4	Zusammenfassung und Diskussion	73
5.4	spCE-FAST/symmetrische echo-planare SI	73
5.4.1	Experimentelle Parameter und Datennachverarbeitung	75
5.4.2	Phantommessungen	75
5.4.3	Messungen am Rattenhirn <i>in vivo</i>	75
5.4.4	Zusammenfassung und Diskussion	75
5.5	SSFP-basierte und klassische spektroskopische Bildgebung	77
5.5.1	Signal, Rauschen und Sensitivität	79
5.5.2	Experimentelle Parameter und Datennachverarbeitung	80
5.5.3	Phantommessungen	82
5.5.4	Messungen am Rattenhirn <i>in vivo</i>	82
5.5.5	Zusammenfassung und Diskussion	82
5.6	MPM-basierte Datenrekonstruktion mit spectroscopic RARE	85
5.6.1	Matrix Pencil Methode	85
5.6.2	MPM und spektrale Auflösung	88
5.6.3	<i>in vivo</i> Messungen	89
5.6.4	Zusammenfassung und Diskussion	89

6 Zusammenfassung und Ausblick	93
Literaturverzeichnis	95
Stichwortverzeichnis	105

Einleitung

Das Studium der elementaren Bausteine der Materie und ihrer Wechselwirkungen gehört seit jeher zu den bedeutenden Schwerpunkten der empirischen Naturwissenschaften, insbesondere der Physik, mit weitreichenden Konsequenzen nicht nur für die Wissenschaft selbst, sondern auch für unser Alltagsleben. Seit der experimentellen Verifikation der Körnigkeit der Materie, i.e. dem Nachweis einer inneren Struktur der Atome (speziell der Atomkerne) zu Beginn des 20. Jahrhunderts, sind verschiedenste Experimente erdacht worden, die sich zunächst der Bestimmung der charakteristischen Eigenschaften dieser Kernbausteine (Nukleonen) widmeten. Dazu zählen auch die Versuche von Isaac Isidor Rabi und seinen Mitarbeitern an der Columbia University (USA), die mit Hilfe der als „molecular beam magnetic resonance“ bezeichneten Methode zur Untersuchung von Molekülwechselwirkungen erstmalig das physikalische Phänomen der Kernspinresonanz ausnutzten [1]. Die Weiterentwicklung dieser Methode, für die Rabi 1944 den Nobelpreis für Physik erhielt, mündete in der ersten Beobachtung der Kernspinresonanz in Flüssigkeiten und Festkörpern durch die US-amerikanischen Arbeitsgruppen Purcell, Torrey und Pound [2] am Massachusetts Institut of Technology, Cambridge einerseits sowie Bloch, Hansen und Packard [3] in Stanford andererseits. Die voneinander unabhängige Entdeckung von Bloch und Purcell wurde 1952 ebenfalls mit dem Nobelpreis für Physik gewürdigt und markiert die Geburtsstunde der NMR¹. Abbildung 1.1 zeigt Ergebnisse aus den historischen Originalmessungen von Rabi und Bloch.

Neben der Entdeckung des grundlegenden Effekts der Kernspinresonanz, bei dem die Absorption und Emission elektromagnetischer Strahlung an Kernen in einem starken externen Magnetfeld beobachtet wird, initiierte die Beobachtung, daß Kerne innerhalb eines Moleküls Energie bei verschiedenen Resonanzfrequenzen absorbieren (Proctor und Yu [4], Dickin-son [5]), die Entwicklung der sogenannten NMR-Spektroskopie. Das gemessene Resonanzspektrum basiert dabei auf dem als chemische Verschiebung (cs, engl. chemical shift) bezeichneten Effekt und wird verursacht durch die den Kern umgebenden Ladungsverteilungen, die zu einer Veränderung des effektiven Magnetfelds am Ort des Kerns beitragen.

Verglichen mit anderen spektroskopischen Methoden hat die NMR trotz ihrer relativen Unempfindlichkeit² nicht nur in der chemischen Analytik, sondern auch in der Medizin und den Materialwissenschaften einen weiten Anwendungsbereich gefunden. Speziell in der Me-

¹Neben der Abkürzung NMR (Kernspinresonanz, engl. Nuclear Magnetic Resonance) hat sich vor allem im medizinischen Sektor die Abkürzung MR (Magnetresonanz, engl. Magnetic Resonance) etabliert.

²Diese Unempfindlichkeit ist eine direkte Konsequenz der geringen Energiedifferenz der zulässigen Zustände mit Magnetquantenzahl $m = \pm 1/2$ (z.B. für Protonen). Die daraus resultierende Differenz in den Besetzungszahlen liegt bei Raum- bzw. Körpertemperatur und den in dieser Arbeit verwendeten Feldstärken im Bereich von $3 \cdot 10^{-5}$.

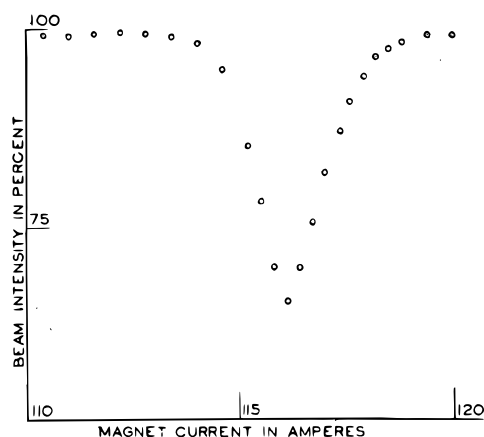


FIG. 1. Curve showing refocused beam intensity at various values of the homogeneous field. One ampere corresponds to about 18.4 gauss. The frequency of the oscillating field was held constant at 3.518×10^6 cycles per second.

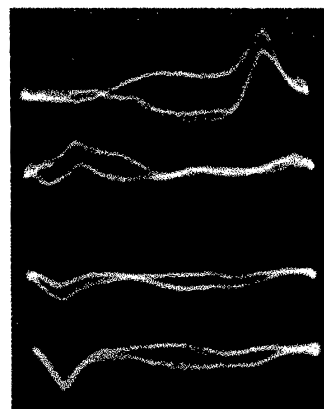


FIG. 10. Photographic record of the proton signal in water. The four traces from top to bottom correspond to the times t_1, t_2, t_3, t_4 of Fig. 9. In the text they are referred to as a, b, c, d , respectively.

Abbildung 1.1: Grundlegende Arbeiten von Rabi [1] und Bloch [3] zur Kernspinresonanz. Links: Die dargestellte Kurve zeigt die $LiCl$ -Strahlintensität in Abhängigkeit der eingestellten Magnetfeldstärke. Anhand der (kalibrierten) Resonanzlinie kann das kernmagnetische Moment von 7Li berechnet werden (Details siehe [1]). Rechts: Die vier gemessenen Zeitsignale der Wasserprotonen variieren je nach „effektiver“ Relaxationszeit (Details siehe [3]).

dizin und der medizinischen Grundlagenforschung liegt der Hauptgrund dafür in den nicht-invasiven und nicht-destruktiven Anwendungsmöglichkeiten der Methode, die sie als besonders geeignet für Messungen am lebenden Organismus (*in vivo*) auszeichnet. Die Entdeckung durch Damadian [6] im Jahre 1971, daß sich die gemessenen Relaxationszeiten von Tumorgewebe signifikant von normalem Gewebe unterscheiden, legte den Schluß nahe, daß die NMR einen medizinisch diagnostischen Wert haben könnte. Weitere Beiträge von Lauterbur [7] und Mansfield [8] (Nobelpreis für Medizin 2003) sowie Ernst [9] führten zu einer rasanten Weiterentwicklung der NMR in Richtung *in vivo* NMR-Bildgebung (MRI, engl. **M**agnetic **R**esonance **I**maging), die heute zu einer medizinischen Routine-Anwendung geworden ist. Die Bedeutung der Kernspinresonanz für die Wissenschaften und für den Alltag wird auch anhand der mittlerweile recht umfangreichen Liste der auf diesem Gebiet mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Wissenschaftler deutlich, die in Tabelle 1.1 aufgeführt sind.

Name	Beitrag	Jahr	Bereich
Isidor Isaac Rabi	für die von ihm zur Aufzeichnung der magnetischen Eigenschaften von Atomkernen entdeckte Resonanzmethode	1944	Physik
Felix Bloch, Edward Mills Purcell	für ihre Entwicklung verfeinerter und vereinfachter Methoden zur Messung magnetischer Kraftfelder im Atomkern	1952	Physik
Richard R. Ernst	für seine Beiträge zur Entwicklung der hochauflösenden Kernresonanzspektroskopie, einer Methode zur Analyse von Molekülstrukturen	1991	Chemie
Kurt Wüthrich	für seine Entwicklung der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie zur Bestimmung der dreidimensionalen Struktur von biologischen Makromolekülen in Lösung	2002	Chemie
Paul C. Lauterbur, Sir Peter Mansfield	für ihre Entdeckungen in Bezug auf die Abbildung mit Magnetresonanz	2003	Medizin

Tabelle 1.1: Zeitlich geordnete Nobelpreisträgerübersicht (bis 2003) mit relevanten Beiträgen zur Kernspinresonanz und Magnetresonanztomographie.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Entwicklung schneller Verfahren zur *in vivo* MR spektroskopischen Bildgebung für Protonen (1H). Im Gegensatz zu den sogenannten Einzivolumen-Methoden (single voxel methods) der NMR-Spektroskopie, in denen nur die aus einem Volumenelement (voxel) stammenden Signale detektiert werden, können in der spektroskopischen

Bildgebung (SI, engl. Spectroscopic Imaging) die gemessenen Signale durch eine entsprechende Ortskodierung verschiedenen Subvoxeln, die innerhalb des durch die Anregung selektierten Volumens liegen, zugeordnet werden. Die erreichbare Ortsauflösung ist in beiden Fällen im wesentlichen durch die intrinsisch geringe Empfindlichkeit der NMR-Spektroskopie begrenzt, die ihrerseits von der kernspezifischen Empfindlichkeit und der Konzentration der zu untersuchenden Stoffwechselprodukte bestimmt wird. Neben den in dieser Arbeit durchgeführten *in vivo* Untersuchungen am Gehirn mit Hilfe der Protonen-NMR-Spektroskopie werden in der medizinischen Forschung darüberhinaus auch Untersuchungen auf der Grundlage weiterer Stabilisotope wie beispielsweise ^{13}C oder ^{31}P durchgeführt. In Tabelle 1.2 wird die auf Protonen bezogene isotopenspezifische Empfindlichkeit S_k bei konstanter Stärke des Hauptmagnetfeldes B_0 für verschiedene NMR-aktive Kerne dargestellt. Aufgrund des quadratischen Zusammenhangs [10] zwischen Signalstärke S und Feldstärke B_0 kommt dem Einsatz starker Magnetfelder in der NMR-Spektroskopie eine große Bedeutung zu³.

Kern	Anwendung	J	Resonanzfrequenz ν_0 [MHz]	a [%]	S_k [%]
^1H	MRI, Stoffwechsel	1/2	200,1	99,98	100
^{13}C	Biosynthese (MRS)	1/2	50,2	1,1	0,018
^{19}F	MRI (Blutersatzstoffe), MRS (Tumorthherapie)	1/2	188,2	100,0	83,0
^{23}Na	MRI (Gehirn)	3/2	52,9	100,0	9,0
^{31}P	Energiestoffwechsel (MRS)	1/2	81,0	100,0	6,6

Tabelle 1.2: *in vivo* Anwendungsbereiche und kernspezifische Empfindlichkeiten S_k in Prozent bei konstantem Magnetfeld B_0 für eine Auswahl NMR-aktiver Kerne (Spinquantenzahl J), bezogen auf Protonen. Die Resonanzfrequenz ν_0 ist angegeben für eine Magnetfeldstärke $B_0 = 4,7\text{T}$, a gibt die natürliche Isotopenhäufigkeit an; zitiert nach [12].

Eines der Hauptanliegen bei der Entwicklung neuer Methoden zur lokalisierten NMR-Spektroskopie ist die Maximierung des erreichbaren Signal-zu-Rauschverhältnisses (SRV oder SNR, engl. Signal-to-Noise Ratio) bei vorgegebener Gesamtmeßzeit, die je nach Anwendung variabel, im medizinischen Einsatz jedoch sowohl aus Sicht des Patienten oder Probanden (Komfort, Kosten, etc.) als auch aus meßtechnischer Sicht (Lokalisation, Vermeidung von Bewegungsartefakten, etc.) möglichst gering sein sollte. Speziell im Falle der spektroskopischen Bildgebung ist im Zusammenhang mit der Entwicklung neuer Meßmethoden die Verringerung der für eine Akkumulation benötigten Mindestmeßzeit von zentraler Bedeutung. In phasenkodierten klassischen SI-Experimenten (siehe Kapitel 3) ist diese Mindestmeßzeit durch die Anzahl der Kodierschritte bestimmt. In der Regel ist dann bei hochdimensionalen (i.e. drei Raumrichtungen und eine spektrale Dimension) SI-Experimenten die Mindestmeßzeit mit der Gesamtmeßzeit identisch. Das Ziel bei der Entwicklung schneller SI-Methoden besteht konsequenterweise in der Reduzierung der Mindestmeßzeit. Dabei ist jedoch zu beachten, daß durch Anwendung einer schnellen SI-Methode zwar eine verbesserte zeitliche Auflösung ermöglicht wird, gleichzeitig jedoch – falls sich das SRV *pro Einheitsmeßzeit* nicht verändert – Abstriche beim zu erreichenden SRV zu erwarten sind. In vielen Fällen wird daher zwischen der benötigten zeitlichen Auflösung einerseits und dem gerade noch akzeptablem SRV andererseits abgewogen.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die methodische Entwicklung und Optimierung schneller spektroskopischer Bildgebungsverfahren, wobei ein besonderes Augenmerk auf Methoden mit inhärent hohem SRV gerichtet wird. Dazu zählen bereits etablierte RARE-

³Neben dem beschriebenen Zusammenhang zwischen Signalstärke und der Stärke des Hauptmagnetfeldes ist jedoch zu beachten, daß die entscheidende Größe für die Qualität einer Messung anhand des erreichbaren Signal-Rausch-Verhältnisses zu bestimmen ist. Abhängig vom thermisch verursachten Spulenrauschen (Nyquist-Rauschen) und dem Beitrag des Probenrauschens ergeben sich unterschiedliche Zusammenhänge zwischen SRV und Magnetfeldstärke mit den Grenzfällen $\text{SRV} \sim B_0^{7/4}$ (NMR-Analytik) und $\text{SRV} \sim B_0$ (*in vivo* Tomographie); Details siehe [11] und in den folgenden Kapiteln dieser Arbeit.

basierte spektroskopische Methoden wie auch eine neue Klasse von SI-Methoden auf der Basis des Prinzips der Steady-State Free Precession. Nach der Diskussion der physikalischen Grundlagen der NMR, der Darstellung des apparativen Aufbaus und der Auflistung der in der *in vivo* ^1H -NMR-Spektroskopie im Gehirn nachweisbaren Metabolite und deren physiologischer Bedeutung in Kapitel 2 folgt in Kapitel 3 eine Übersicht der Methoden und Techniken der lokalisierten NMR-Spektroskopie und der als klassisch zu bezeichnenden spektroskopischen Bildgebung. Auf eine vollständige Darstellung aller Sachverhalte wird in diesem Zusammenhang im Sinne einer übersichtlichen und trotzdem konsistenten Beschreibung im Hinblick auf die eigenen methodischen Beiträge verzichtet. In Kapitel 4 werden die Methoden der schnellen spektroskopischen Bildgebung vorgestellt und anhand etablierter Verfahren der aktuelle Stand der Technik erläutert. Der Schwerpunkt der Ausführungen liegt in der Darstellung der Mechanismen, die den Methoden der Steady-State Free Precession (SSFP) zugrundeliegen.

Das Kapitel 5 behandelt schließlich eine Reihe von selbstentwickelten Verfahren zur schnellen Proton-SI. Die in diesem Kapitel vorgestellten Verfahren zur Reduktion der Mindestmeßzeit verfolgen dabei zwei verschiedene, jedoch nicht zwingend komplementäre Ansätze: Einerseits steht bei der Kombination der SSFP-basierten Sequenzen mit der aus der echo-planaren Bildgebung bekannten Technik die optimierte Daten*akquisition* im Mittelpunkt. Auf der anderen Seite wird am Beispiel der als spectroscopic RARE bezeichneten Methode eine optimierte Daten*rekonstruktion* vorgestellt, die ihrerseits eine Verringerung der erforderlichen Mindestmeßzeit in spectroscopic RARE Experimenten ermöglicht.

Die Arbeit schließt mit einem zusammenfassenden Ausblick auf Erweiterungsmöglichkeiten der vorgestellten Methoden und deren potentiellen Anwendungsgebieten.

Allgemeiner Hinweis: Die sprachliche Umsetzung der Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere die Übersetzung fremdsprachlicher, zumeist englischer Fachbegriffe gestaltet sich an einigen Stellen als schwer lösbare Aufgabe. Sofern es sich bei den englischen Begriffen um auch im deutschen Sprachraum etablierte Fachtermini handelt, werden diese anstelle der Übersetzungen verwendet. Darüberhinaus wird jedem Begriff zusätzlich eine adäquate sprachliche Übertragung ins Deutsche hinzugefügt.