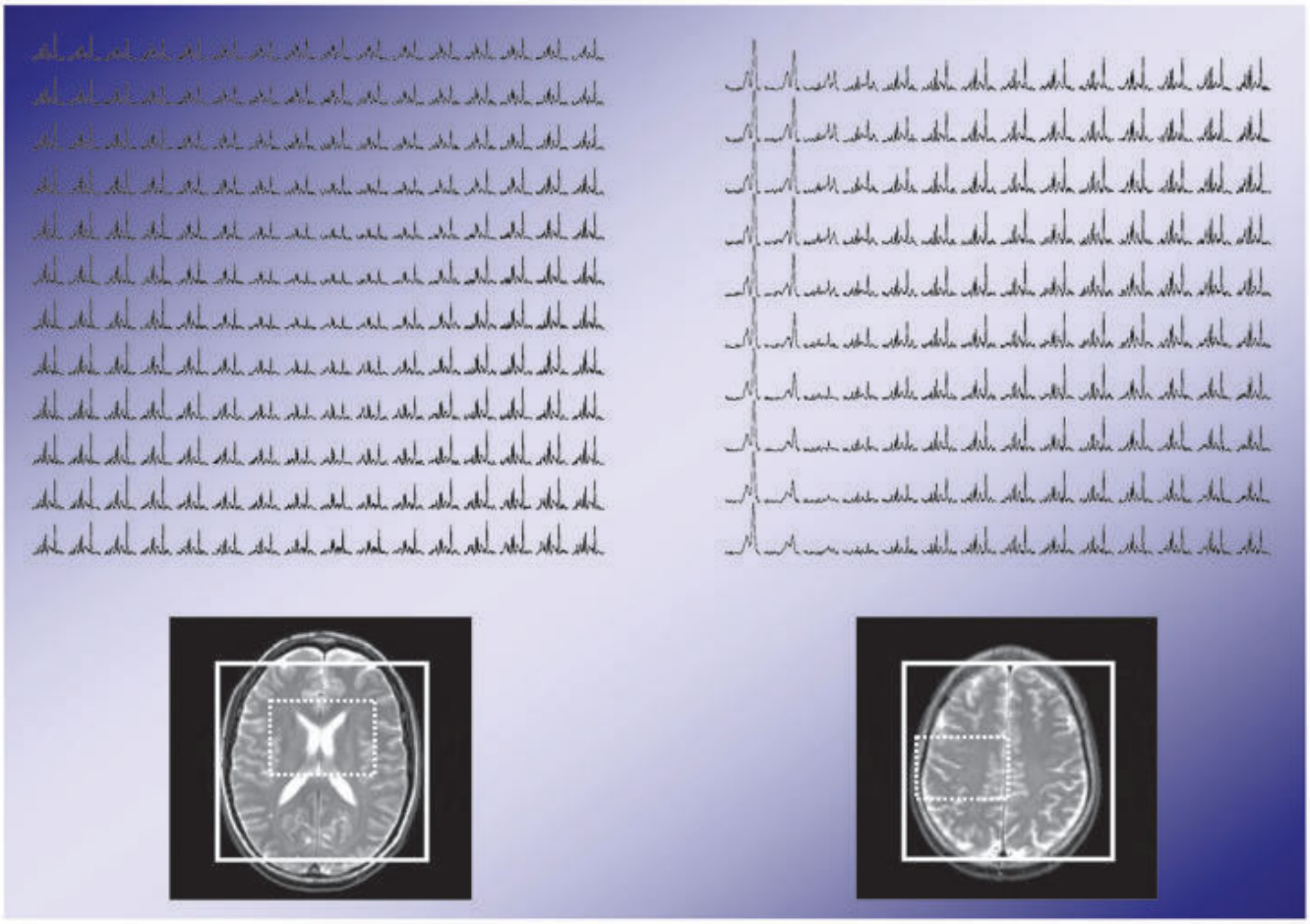
Christian Schuster

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



Cuvillier Verlag Göttingen

Methodische Entwicklungen und Anwendungen der schnellen SSFP-basierten spektroskopischen ^{1}H-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}H-SI . . . 60

5 Methodenentwicklung zu schneller SSFP-basierter ^{1}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}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

EINLEITUNG

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 ^{1}H 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 ^{1}H-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 ^{1}H-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 ^{1}H-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 ^{1}H-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-^{1}H-NMR-Spektroskopie bei 3 Tesla evaluiert. Da die schnellen SSFP-basierten Sequenzen zur spektroskopischen ^{1}H-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 ^{1}H-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* ^{1}H-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: $\hat{\vec{I}}^2|I,m\rangle = \hbar^2 I(I+1)|I,m\rangle$, 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: $\hat{I}_z|I,m\rangle =$

$\hbar m|I,m\rangle$. Die magnetische Spinquantenzahl m nimmt dabei nur die Werte $-I, -I+1, \ldots, I-1, I$ 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:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}. \tag{1.1}$$

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 ^{1}H 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 [%]
^{1}H	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 ^{1}H, RE = γ^3 I(I+1) $\cdot$ 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:

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