

Weiterführende Techniken in der
Spektroskopischen Bildgebung *in vivo*
durch heteronuklearen Polarisationstransfer und
anatomie-basierte Spektrenquantifizierung

Wolfgang Weber-Fahr

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich-Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Wolfgang M. Weber-Fahr

aus Recklinghausen

Tag der mündl. Prüfung 19.12.2001

Weiterführende Techniken in der
Spektroskopischen Bildgebung *in vivo*
durch heteronuklearen Polarisationstransfer und
anatomie-basierte Spektrenquantifizierung

Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Josef Bille

Weiterführende Techniken in der Spektroskopischen Bildgebung *in vivo* durch heteronuklearen Polarisationstransfer und anatomie-basierte Spektrenquantifizierung

Eine signifikante ^{31}P -NMR-Signalverstärkung durch heteronuklearen Polarisationstransfer wurde an einem mit zwei Hochfrequenzsystemen ausgestatteten Ganzkörper-NMR-Tomographen sowohl an Modell-Lösungen, als auch *in vivo* erreicht. Mit dem RINEPT-Doppelresonanz-Experiment können die viel größeren Unterschiede in den Besetzungszahlen der Zeeman-Energieniveaus der Protonen durch eine Serie von simultan eingestrahlten breitbandigen HF-Pulsen auf das ^{31}P -Spinsystem übertragen werden. RINEPT erlaubt einen Polarisationstransfer aller ^1H - auf ^{31}P -Zustände mit äquivalenter skalarer Kopplung und der gleichen Anzahl gebundener Wasserstoffatome. Dadurch werden die Signale der Metaboliten mit skalarer ^1H - ^{31}P -Kopplung verstärkt, während die Signale der Metaboliten ohne Kopplung in den Spektren unterdrückt werden. Durch Optimierung der Zeitparameter wurde an Modell-Lösungen mit RINEPT eine von der Repetitionszeit (TR) abhängige Verstärkung von $\eta = (29 \pm 3)\%$ für Methylendiphosphonsäure (MDPA) und $(56 \pm 1)\%$ für Phosphorylethanolamin (PE) gegenüber Ernstwinkel-anregung gemessen. Die Messergebnisse wurden durch Vergleich mit Modellrechnungen bestätigt. Bei *In-vivo*-Messungen konnte unter Verwendung der optimierten Echozeiten eine maximale ^{31}P -NMR-Signalverstärkung von $\eta = (55 \pm 39)\%$ erzielt werden. Darüber hinaus wurde durch Entwicklung von Algorithmen zur Gewebedifferenzierung innerhalb des Messbereichs der spektroskopischen Bildgebung (MRSI) des menschlichen Gehirn die Datennachverarbeitung in der *In-vivo*- ^1H - und ^{31}P -NMR-Spektroskopie verbessert. Es wurden Korrekturen der MRSI-Daten eingeführt, die die Varianz der Messwerte beim interpersonellen Vergleich signifikant verringern.

Advanced techniques for spectroscopic imaging *in vivo* through heteronuclear polarisation transfer and image-guided quantification of spectra

Significant ^{31}P NMR signal enhancement through heteronuclear polarisation transfer was achieved on model solutions as well as *in vivo* on a whole-body NMR scanner equipped with a second RF channel. The much higher population differences involved in proton Zeeman energy levels can be transferred to the ^{31}P levels with the RINEPT double resonance experiment by means of a series of simultaneously applied broadband RF pulses. RINEPT achieves a polarisation transfer from ^1H to ^{31}P spin states with equivalent scalar coupling and the same number of coupled protons. Thus only the ^{31}P NMR signal of metabolites with scalar ^1H - ^{31}P coupling is enhanced, while the other metabolite signals in the spectra are suppressed. Compared to Ernst-angle excitation a repetition-time-dependent (TR) signal enhancement of $\eta = (29 \pm 3)\%$ for methylenediphosphonic acid (MDPA) and $(56 \pm 1)\%$ for phosphorylethanolamine(PE) was measured on model solutions through optimization of the time parameters. The results were compared to numerical calculations of the theoretical model. Using the determined echo times for *in vivo* measurements a maximum signal enhancement of $\eta = (55 \pm 39)\%$ could be achieved. Additionally, an algorithm for tissue separation over the measurement range of MR spectroscopic imaging (MRSI) in the human brain was developed to improve *in vivo* ^{31}P and ^1H MRSI postprocessing. These corrections lead to a significant decrease in the variance of inter-subject comparison of metabolite signals.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
<i>In-vivo</i> - ¹ H-MRS	5
<i>In-vivo</i> - ³¹ P-MRS	7
Fragestellung und Ziele	9
1 Physikalische Grundlagen des Polarisationsstransfers	13
1.1 Dichtematrizen	14
1.2 Rotationsoperatoren	15
1.3 Zeitabhängigkeit der Dichtematrix	17
1.3.1 Bewegungsgleichung im rotierenden Koordinatensystem	18
1.4 Dichtematrix für Spin 1/2	19
1.4.1 Rotationsmatrix des HF-Pulses	21
1.4.2 Das Spin-Echo-Experiment	21
1.5 AK-Spinsystem	26
1.5.1 Basis-Matrizen des AK-Systems	27
1.5.2 Rotations- und Zeitentwicklungsmatrizen	29
1.6 Das INEPT- und RINEPT-Experiment	31
2 Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRSI)	41
2.1 Point-Spread-Funktion bei unterschiedlicher k-Raum Abtastung	43
3 Material und Methoden	45
3.1 Apparative Ausstattung	45
3.1.1 MR-Tomograph	45
3.1.2 Der Zweite HF-Kanal	49

3.1.3	Hochfrequenz-Antennensysteme	50
3.2	Software	52
3.3	Phantome	53
3.4	Sequenzen	54
3.4.1	^{31}P -Sequenzen	54
3.4.2	^1H -Sequenzen	56
3.5	Auswertung von <i>In-vivo</i> -NMR-Spektren	58
3.5.1	Frequenzdomäne	59
3.5.2	FITT und SITOOLS	60
3.5.3	Zeitdomäne	63
3.5.4	LPSVD-Algorithmus	67
3.5.5	VARPRO-Algorithmus	71
3.6	Segmentierung und Pulsprofilkorrektur	76
3.7	Sequenzsimulation mit GAMMA	85
4	Messungen und Ergebnisse	89
4.1	Heteronuklearer Polarisationstransfer am Flüssigkeitsphantom	89
4.1.1	MDPA: Messergebnisse	90
4.1.2	Modellrechnungen für MDPA	96
4.1.3	PE: Messergebnisse	107
4.1.4	Modellrechnungen für PE	114
4.2	Relaxationseffekte am Flüssigkeitsphantom	119
4.2.1	T_1 und T_2 Messungen von MDPA und PE	119
4.2.2	Auswirkungen der Relaxation auf den Polarisationstransfer	123
4.3	RINEPT <i>in vivo</i>	129
4.4	Auswirkungen der Segmentierung auf die quantitative MRSI-Auswertung	132
4.4.1	Beispielstudie: Quantitative Untersuchung von NAA-Konzentrationen im Hippocampus schizophrener Patienten	136
5	Zusammenfassung und Diskussion	141
5.1	RINEPT an Modell-Lösungen	142
5.1.1	Relaxationseffekte	144
5.2	RINEPT <i>in vivo</i>	147

5.3 Auswertung und Segmentierung von MRSI-Daten	150
Anhang	153
Anhang A: Technische Daten des Kernspintomographen	154
Anhang B: PARGEN Sequenzprogrammierung	155
Anhang C: GAMMA Simulationsprogramme	166
 Literaturverzeichnis	 170

Abkürzungen

Symbole

\vec{B}_0	statisches Magnetfeld
η	Signalverstärkung
γ	gyromagnetisches Verhältnis
INEPT	Insensitive Nucleus Enhancement by Polarization Transfer
J_{AA}	homonukleare Kopplungskonstante
J_{AK}	heteronukleare Kopplungskonstante
LPSVD	Linear Prediction by SVD
MR	Magnetische Resonanz
MRI	MR-Bildgebung
MRS	MR-Spektroskopie
MRSI	MR-spektroskopische-Bildgebung
NEX	Anzahl der Akquisitionen
NOE	Nuklearer Overhauser-Effekt
PRESS	Point RESolved Spectroscopy
PSF	Point-Spread-Funktion
RINEPT	Refocused INEPT
S/N	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
STEAM	STimulated Echo Acquisition Mode
SVD	Singular Value Decomposition
T_1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T_2	Spin-Spin-Relaxationszeit
TA	Messzeit
TE	Echozeit
TE1	Echozeit bei INEPT/RINEPT
TE2	Refokussierungszeit bei RINEPT
TR	Repetitionszeit
VARPRO	VARIABLE PROjection
VOI	Zielvolumen [Volume Of Interest]
VOXEL	3D-Volumenelement

Substanzen

ATP	Adenosin-5'-triphosphat
CH	cholin-enthaltende Substanzen
CR	Kreatin & Phosphokreatin
GPC	1-Glycerophosphorylcholin
GPE	1-Glycerophosphorylethanolamin
MDPA	Methyldiphosphonsäure
NAA	<i>N</i> -Acetyl-Aspartat
PC	0-Phosphorylcholin
PCr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PE	O-Phosphorylethanolamin
P_i	intrazelluläres Phosphat
PME	Phosphomonoester



Tabellenverzeichnis

3.1	Spektrenauswertung: Zeitdomäne vs. Frequenzdomäne	59
3.2	Ergebnisse des LPSVD-Fits	70
3.3	Ergebnisse des VARPRO-Fits	75
4.1	Vergleich RINEPT und Ernstwinkelanregung bei PE	128
4.2	Auswirkung der PSF auf die MRSI-Segmentierung	135

Abbildungsverzeichnis

1	<i>In-vivo</i> - ¹ H-Spektrum	6
2	<i>In-vivo</i> - ³¹ P-MR-Spektrum	8
1.1	Spin-Echo Sequenz	22
1.2	Energietermschema des AK-Systems	31
1.3	Sequenzschema der RINEPT-Sequenz	33
1.4	Entwicklung der Magnetisierung im RINEPT-Experiment	36
1.5	Linienpektrum für das INEPT-Experiment am AK-System	38
1.6	Linienpektrum für das RINEPT-Experiment am AK-System	40
2.1	PSF für kubisches und sphärisches Aufnahmeverfahren	43
3.1	Schematische Darstellung des Kernspintomographen	46
3.2	Darstellung des Gradientensystems	48
3.3	Variation der HF-Pulse des Zweiten Kanals	49
3.4	Flüssigkeitsphantom	53
3.5	³¹ P-2D-MRSI-Sequenz	54
3.6	Gradiententabellen für sphärisches Aufnahmeverfahren	55
3.7	³¹ P-3D-MRSI-RINEPT-Sequenz	56
3.8	STEAM-Sequenz	57
3.9	PRESS-Sequenz	58
3.10	Quantifizierung von <i>In-vivo</i> - ¹ H-Spektren mit FITT	61
3.11	Digitale Aufnahme eines FID-Signals	64
3.12	<i>In-vivo</i> - ³¹ P-NMR-Spektrum des Gehirns mit LPSVD-Fit	69
3.13	Linienaufspaltung beim LPSVD-Fit	71
3.14	VARPRO-Fit	74

3.15	Flowchart zum Segmentierungs-Programm	77
3.16	Überblick der Segmentierung	79
3.17	Gemessene Schichtprofile einer PRESS-Volumenselektion	81
3.18	Segmentierung: Korrektur der Point-Spread-Funktion	82
3.19	GAMMA-Beispiel	87
4.1	Struktur von MDPA	90
4.2	^1H - und ^{31}P -Spektren von MDPA	91
4.3	Sequenzen zur Parameterbestimmung von RINEPT und INEPT bei MDPA	92
4.4	INEPT bei MDPA	93
4.5	RINEPT bei MDPA	94
4.6	Zusammenfassung der Doppelresonanz-Experimente bei MDPA	95
4.7	GAMMA: 90° -HF-Anregung des AK-Systems	97
4.8	Modellrechnung von INEPT am AK-System	98
4.9	Modellrechnung von RINEPT am AK-System	98
4.10	Modellrechnung von RINEPT mit Entkopplung am AK-System	99
4.11	GAMMA: 90° -HF-Anregung des AAK-Systems	100
4.12	Modellrechnung von INEPT am AAK-System	101
4.13	Modellrechnung von RINEPT am AAK-System	102
4.14	Modellrechnung von RINEPT am AAK-System mit Entkopplung	103
4.15	GAMMA: 90° -HF-Anregung des AAKK-Systems	104
4.16	Modellrechnung von INEPT am AAKK-System	105
4.17	Modellrechnung von RINEPT am AAKK-System	106
4.18	Modellrechnung von RINEPT am AAKK-System mit Entkopplung	107
4.19	Struktur von PE	108
4.20	^1H - und ^{31}P -Spektrum von PE	109
4.21	Hochaufgelöste ^1H -Spektren von PE	110
4.22	INEPT bei PE	111
4.23	RINEPT bei PE	112
4.24	Zusammenfassung der Doppelresonanz-Experimente bei PE	113
4.25	GAMMA: 90° -HF-Anregung des PE-Spinsystems	116
4.26	Modellrechnung von INEPT am PE-System	117

4.27	Modellrechnung von RINEPT am PE-System	117
4.28	Modellrechnung von RINEPT am PE-System mit Entkopplung . .	118
4.29	Sequenzen zur T_1 - und T_2 -Messung	120
4.30	T_1 -Messung von MDPA	121
4.31	T_2 -Messung von MDPA	121
4.32	T_1 -Messung von PE	122
4.33	T_2 -Messung von PE	122
4.34	Theoretische Verstärkung von RINEPT in Abhängigkeit von TR .	126
4.35	RINEPT und Ernstwinkelanregung bei PE: TR-Abhängigkeit . . .	127
4.36	RINEPT-Verstärkungsfunktion bei PE	128
4.37	RINEPT <i>in vivo</i>	130
4.38	Profilkorrigiertes Metabolitenbild	134
4.39	Ausgewählte Voxel zur Demonstration der PSF-Korrektur	135
4.40	Ergebnisse der Pilotstudie	139
5.1	Effektive RINEPT-Verstärkung	146

Einleitung

Mit Beginn der 80er Jahre hielt die NMR als Magnetresonanztomographie (MRT) Einzug in die medizinische Diagnostik und Forschung. Seither schreitet die Entwicklung neuer Verfahren sowohl zur morphologischen Bildgebung (engl. MRI), als auch zur funktionellen MRI (fMRI) und MR-Spektroskopie (MRS) stetig voran. Es stellte sich dabei heraus, dass diese nicht-invasiven Untersuchungstechniken Einblicke in die Konnektivität, Funktionalität und Plastizität des menschlichen Gehirns ermöglichen.

Die MRS stellt eine einzigartige Methode dar, um Stoffwechselfvorgänge *in vivo* nicht-invasiv zu untersuchen. Sie erlaubt den Nachweis bestimmter zellulärer Metaboliten und deren Konzentrationsverteilung im intakten Gewebe. Eine begrenzte Zahl niedermolekularer, frei beweglicher zellulärer Metaboliten oder zugeführter Pharmaka sind über ihr ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - oder ^{31}P -Kernresonanzsignal im Gewebe nachweisbar.

Mit der spektroskopischen Bildgebung (MR Spectroscopic Imaging, MRSI) lässt sich in Erweiterung der Einzelvolumen-MR-Spektroskopie (*single-voxel*-MRS) die anatomische Information der MR-Bildgebung zusammen mit der biochemischen Information der MRS im gleichen Messvorgang erfassen. Mit diesem Verfahren haben sich Fragestellungen für die MRS eröffnet, die bisher der Nuklearmedizin, insbesondere der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), vorbehalten waren.

^1H - ^{31}P -Doppelresonanz-Spektroskopie

Effektive Methoden zur Verbesserung der spektralen Auflösung und des Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/N) der *In-vivo*- ^{31}P -MRS benutzen Doppelresonanz-Puls-

sequenzen.

Doppelresonanz bedeutet, dass nicht nur das Resonanzspektrum der zu untersuchenden Kernspezies angeregt wird, sondern im gleichen Experiment auch in einem zweiten Spektralbereich eingestrahlt wird. An einem ^{31}P -MRS-fähigen MR-Tomographen sind hierfür ein zweiter Hochfrequenzgenerator und geeignete doppelresonante HF-Antennensysteme (Spulen) zur Anregung und Detektion der Kernsignale zusätzliche technische Voraussetzung. Sowohl die Sensitivität als auch die Auflösung können durch die ^1H - ^{31}P -Doppelresonanz (durch Polarisationstransfer und Protonen-Entkopplung) deutlich verbessert werden. Verschiedene Arbeiten konnten die große Bedeutung der ^1H - ^{31}P -Doppelresonanz für die *In-vivo*-MRS zeigen [Luyt89a, Bach90a, Bach91a, Bach92a, Bach92b, Ende93a, Ende93b, Gone94a, Li96a, Murp93a, Mend96a, Nege96a, Ross96a, Jens99a].

Polarisationstransfer

Die Intensitäten der mit der MR-Spektroskopie beobachteten Resonanzlinien sind abhängig von den Besetzungszahlunterschieden der Energieniveaus eines Spinsystems. In gekoppelten Spinsystemen unterschiedlicher Kerne (A, K), gibt es große Differenzen in den Besetzungszahlunterschieden zwischen den Energieniveaus in Abhängigkeit vom Quotienten der verschiedenen gyromagnetischen Verhältnisse der beteiligten Kerne (γ_A/γ_K). Durch Störung der Besetzung der Energieniveaus der einen Spinsorte verändern sich aufgrund der Kopplung auch die Besetzungen der zweiten Spinsorte. Verwendet man diese Konnektivität verschiedener Spins in gekoppelten Systemen, um Besetzungszahlunterschiede von sensitiven Kernen A auf insensitive Kerne K zu übertragen, spricht man von Polarisationstransfer ($\gamma_A > \gamma_K$).

Der Kern-Overhauser-Effekt (engl. Nuclear Overhauser Effect, NOE) [Over53a, Nogg71a, Neuh89a, Bach97a] ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Signalverstärkung in der ^{31}P -MRS. Er beruht auf der dipolaren Kopplung des ^1H - ^{31}P -Spinsystems und ist ein Spezialfall von dynamischer Kernpolarisation. Eine HF-Einstrahlung auf der Resonanzfrequenz der Protonen vor der Detektion der ^{31}P -Spins bewirkt eine Signalerhöhung in den ^{31}P -Spektren. Die dipolare Kopplung

kann bei *In-vivo*-MR-spektroskopischen Messungen gewöhnlich unberücksichtigt bleiben, weil sie wegen der hohen Beweglichkeit der Moleküle in Flüssigkeiten keinen direkten Einfluss auf die Linienform des Spektrums hat. Durch isotrope Brownsche Molekularbewegung wird die Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen ^1H - und ^{31}P -Spinsystem zeitabhängig, und ihr Mittelwert ist Null. Deshalb verursacht die dipolare Kopplung, im Gegensatz zur skalaren Kopplung, keine Linienaufspaltung in MR-Spektren von Flüssigkeiten. Sie bildet jedoch einen effektiven Relaxationsmechanismus, der die Signalerhöhung durch den NOE verursacht. Die Größe der beobachteten Signalverstärkung ist abhängig von den gyromagnetischen Verhältnissen $\gamma_{^1\text{H}}$ und $\gamma_{^{31}\text{P}}$, sowie von den Relaxationszeiten der gekoppelten Kerne. Daraus ergibt sich eine Abschätzung der theoretisch maximal erreichbaren ^{31}P -Signalverstärkung im ^{31}P - ^1H -Spinsystem zu 1,24. Diese Maximalverstärkung wird bei *In-vivo*-Experimenten jedoch nicht erreicht. Die zu erwartende Signalverstärkung durch den NOE variiert für die unterschiedlichen Metaboliten-Resonanzen im Gehirn und hängt von der Art der doppelresonanten Frequenzeinstrahlung ab [Ende93a,Ende93b].

Während der NOE auf dipolarer Kopplung und Relaxationseffekten beruht, kann bei Molekülen mit skalarer ^1H - ^{31}P -Kopplung eine weitere Verstärkung durch RINEPT (Refocused Insensitive Nucleus Enhancement by Polarization Transfer) [Buru80a,Gone97a] erzielt werden. Mit einer zeitlich abgestimmte Folge phasierter Pulse auf beiden HF-Kanälen, können die weit höheren Besetzungszahlunterschiede der ^1H -Zustände auf die ^{31}P -Zustände übertragen werden. RINEPT erlaubt einen Polarisationstransfer aller ^1H -Zustände auf ^{31}P -Zustände mit der gleichen Kopplung und der gleichen Anzahl gebundener Wasserstoffatome. Daher werden die Signale der Metaboliten mit ^{31}P - ^1H -Kopplung verstärkt, während Resonanzen von Metaboliten ohne skalare ^1H -Kopplung in den Spektren unterdrückt werden.

Aus der hochaufgelösten NMR sind Verfahren der dynamischen Kernpolarisation, zur chemischen Strukturbestimmung sowie Signalverstärkung seit langem bekannt, ihre Übertragung auf Anwendungen der *In-vivo*-MRS ist jedoch nicht trivial. In der ^{31}P -MR-Spektroskopie wurde heteronuklearer Polarisationstransfer durch skalare Kopplung wegen der schwachen indirekten Kopplung der Phosphor-

an die Wasserstoffatome ($J_{AK} = 5 \text{ Hz} - 10 \text{ Hz}$) bisher kaum für *In-vivo*-Studien eingesetzt. Dennoch konnte gezeigt werden, dass mit diesen Verfahren auch *in vivo* deutliche Verbesserungen der Sensitivität und Spezifität der Messungen erzielt werden kann.

Schwerpunkt dieser Arbeit ist es, die Attraktivität der *In-vivo*- ^{31}P -MRS am klinischen Tomographen durch Übertragung von Kernpolarisation der Protonen auf den insensitiveren ^{31}P -Kern zu erhöhen.

Protonenkopplung

Die skalare Kopplung zwischen zwei Kernspins (hier ^1H und ^{31}P) bewirkt, dass statt einer einfachen Resonanzlinie ein Dublett im Spektrum auftritt. Kopplungen mit mehr als zwei Kernen führen zu Multipletts mit komplizierten Intensitätsverhältnissen. Die meisten Metaboliten, die mit der *In-vivo*- ^{31}P -MR-Spektroskopie detektiert werden können, verfügen über keine direkte Bindungen von ^{31}P zu Protonen. Die Größenordnung der typischen skalaren Kopplung von ^{31}P zu Protonen *in vivo*, die drei Bindungen voneinander entfernt sind (P-O-CH₂), beträgt nur 5-10 Hz. Daher weisen *In-vivo*- ^{31}P -MR-Spektren bei 1,5 T keine auflösbaren Multiplettstrukturen aufgrund skalarer ^{31}P - ^1H -Kopplung auf. Diese langreichweitigen Kopplungen sind jedoch eine der Ursachen der bei 1,5 T sehr breiten Phosphomonoester- und Phosphodiester-Resonanzen im *In-vivo*- ^{31}P -MR-Spektrum des Gehirns. Die skalare Spin-Spin-Wechselwirkung lässt sich durch Einstrahlen eines zusätzlichen HF-Feldes bei der Larmorfrequenz der ^1H -Spins während der Beobachtung des Signals der ^{31}P -Spins unterdrücken. Dieses Verfahren wird Entkopplung genannt und bewirkt eine Vereinfachung der Spektren. Es wird daher erwartet, mittels ^1H -entkoppelter ^{31}P -MRSI, die Zusammensetzung der oftmals sehr breiten Signale von geringer Intensität in den mit Phosphomonoestern und -diestern bezeichneten Regionen der *In-vivo*-Spektren weiter zu klären. Verschiedene Methoden der Spin-Entkopplung wurden für *In-vivo*- und *In-vitro*- ^{31}P -MRS vorgeschlagen [Slic89a, Wick92a]. Um die benötigte HF-Leistung zu begrenzen und im Rahmen der für *In-vivo*-MR-Untersuchungen vorgeschriebenen spezifischen Absorptionsrate (SAR) zu halten, werden die Protonen zur Entkopplung meist mit sogenannten Composite-Pulsen angeregt, die aus

mehreren Pulselementen geringer Leistung bestehen („WALTZ-Sequenzen“) [Levi81a, Shak83a].

In-vivo-¹H-MRS

Das Proton (¹H) ist aufgrund seiner natürlichen Häufigkeit und seines hohen gyromagnetischen Verhältnis ($\gamma_{^1\text{H}} = 42,57 \text{ MHz/T}$) in der *In-vivo*-MRS am einfachsten zu messen. Allerdings ist Wasser das häufigste ¹H-enthaltende Molekül *in vivo* mit einer Konzentration von bis zu 40 Mol/l im Gewebe. Zwar bildet das MR-Signal des Wassers die Grundlage der MRI, stört aber bei der MRS durch die vielfach (10^4 - 10^5) größere Intensität gegenüber dem der MR-detektierbaren Metaboliten. Inzwischen stehen aber Methoden zur Verfügung, um das Wassersignal bei Aufnahme der Spektren zu unterdrücken bzw. durch Datennachverarbeitung aus den Spektren zu entfernen [Moon90a, Beer94a].

In ¹H-Spektren des gesunden Gehirns lässt sich die auffälligste Metaboliten-Resonanz der Methylgruppe von *N*-Acetyl-Aspartat (NAA) bei einer chemischen Verschiebung von 2,02 ppm (H₂O per def. bei 4,7 ppm) zuordnen (Abb. 1). Die Intensität des NAA-Signals gilt als Maß für den Bestand morphologisch intakter und funktionierender Neuronen, somit als unspezifischer Indikator neurogener Strukturen [Ross94a, Vion94a].

Daneben ist die Resonanz der cholinhaltigen Verbindungen (Ch) klinisch relevant. Obwohl die Konzentration von Ch im Normalgewebe wesentlich geringer als die von NAA ist, hat es aufgrund der neun magnetisch äquivalenten Protonen der drei Methylgruppen eine intensive Resonanz bei 3,22 ppm. Neben dieser Singulett-Resonanz gibt es noch weitere Signale von Cholin mit Multipletstruktur bei 3,54 ppm und 4,05 ppm, die allerdings *in vivo* nicht von den Signalen anderer Metaboliten mit geringer Intensität zu trennen sind. Das Cholin-Signal repräsentiert den Cholinpool. Die beiden wichtigsten Moleküle, deren Vorstufe Cholin bildet, sind Acetylcholin, ein häufiger Neurotransmitter, und Phosphatidylcholin, ein integraler Bestandteil der Zellmembran. Eine Zunahme des Cholin-Signals gilt als Ausdruck eines verstärkten Membran-Turnover bzw. einer reaktiven Gliazunahme.

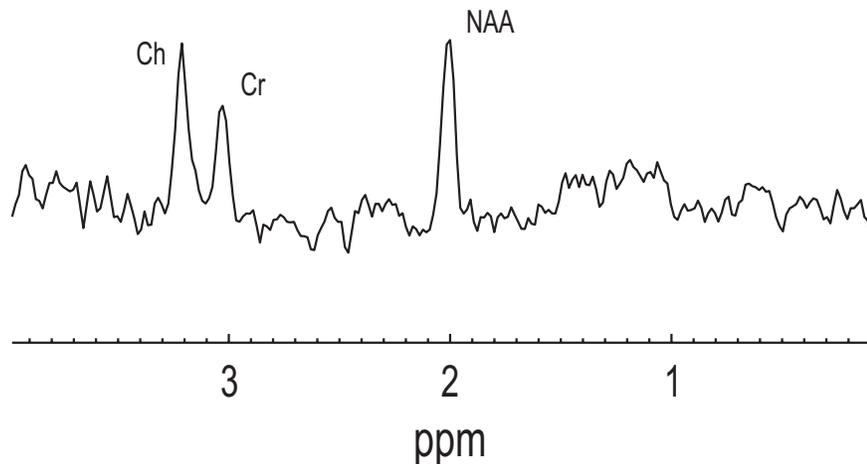


Abb. 1: Typisches *In-vivo*- ^1H -MR-Spektrum aus dem Gehirn eines gesunden Probanden (32 Jahre, Voxel aus dem anterioren Cingulum, PRESS-Sequenz, TE = 135 ms, TR = 1,8 s, NEX = 448, 15 mm Schichtdicke, 24×24 Voxel, FOV = 210 mm. NAA = *N*-Acetyl-Aspartat, CH = cholin-enthaltende Substanzen, CR = Kreatin).

Die dritte prominente Resonanz im *In-vivo*-Gehirnspektrum repräsentiert Kreatin und Phosphokreatin (Cr). Die Protonen der CH_3 -Gruppe stellen sich als Signal bei 3,02 ppm dar. Die Resonanzen von Kreatin und Phosphokreatin sind im *In-vivo*- ^1H -Spektrum nicht voneinander zu unterscheiden. Kreatin wird zum Teil mit der Nahrung aufgenommen und zum Teil in Leber, Nieren und Pankreas aus Arginin, Glycin und 5-Adenosylmethionin synthetisiert. Phosphokreatin ist ein chemischer Energiespeicher in Muskeln, Hirngewebe und Nerven. Es dient zur Pufferung von ATP und ADP.

Die Protonenspektroskopie hat mittlerweile zu klinisch relevanten Ergebnissen geführt, insbesondere wurden folgende Erkrankungen des Gehirns untersucht: Zerebrale Ischämien; hepatische Enzephalopathie; chronische Depression; Hirntumoren; Epilepsie; entzündliche und degenerative Erkrankungen, wie z.B. Multiple Sklerose, Enzephalopathie bei AIDS; genetisch bedingte Erkrankungen (Down-Syndrom, Chorea Huntington'sche Erkrankung); Erkrankungen mit unbekannter Ursache, wie die Alzheimer'sche Krankheit und Stoffwechselerkrankungen, wie z.B. die Gruppe der Leukodystrophien.

In-vivo-³¹P-MRS

MR-detektierbare ³¹P-enthaltende Metaboliten sind sowohl am Energie- als auch am Phospholipid-Metabolismus der Zellen beteiligt. Die Möglichkeiten der Anwendung der ³¹P-MR-Spektroskopie *in vivo* und *in vitro* sind z.Zt. noch nicht ausgeschöpft. Der Phosphorkern, ³¹P, mit Spin 1/2 und 100 % natürlicher Häufigkeit, hat ein gyromagnetisches Verhältnis $\gamma_{31P} = 17,2 \text{ MHz/T}$. Die MR-detektierbaren ³¹P-Metaboliten zeichnen sich durch sehr kurze Spin-Spin-Relaxationszeiten T_2 und lange Spin-Gitter-Relaxationszeiten T_1 aus. Obwohl ³¹P nur 6,6 % der MR-Sensitivität des Protons aufweist, erhält man *in vivo* relativ unkomplizierte Spektren mit gutem S/N.

³¹P-MR-Spektren des Gehirns zeigen Resonanzen von Phosphomonoestern (PME, Vorläufer bei der Phospholipid-Biosynthese) bei einer chemischen Verschiebung zwischen 5 und 7 ppm, anorganischem Phosphat (P_i) bei 4 bis 5 ppm (abhängig vom pH-Wert), Phosphodiestern (PDE, Phospholipid-Abbauprodukte) zwischen 2 und 3 ppm, Phosphokreatin (PCr) bei 0 ppm und Resonanzen von phosphorylierten Ribonukleotiden, vor allem Adenosin-5'-Tri- und -Diphosphaten (ATP, ADP) mit Linienschwerpunkten bei -2,4 ppm (Dublett), -7,5 ppm (Dublett) und -16,0 ppm (Triplett). Den PME-Linien werden hauptsächlich Phosphoethanolamin (PE), Phosphocholin (PC) und phosphorylierte Zucker zugeordnet. Die PDE-Resonanzen enthalten Signale von Glycerophosphorylcholin (GPC) und Glycerophosphorylethanolamin (GPE) (Abb. 2). Der spektrale Bereich von PME und PDE der Gehirnspektren beinhaltet zusätzlich breite Untergrundresonanzen, die sogenannte „breite Komponente“, der Phospholipide, die die Quantifizierung der PME-, P_i - und PDE-Resonanzen erschwert. Diese breite Resonanz wurde bislang Vesikeln oder Makromolekülen, die Phospholipide enthalten, zugeordnet [McNa94a, Pett94a].

³¹P-MR-spektroskopische-Bildgebung

Eine wirkungsvolle Methode zur Lokalisierung von ³¹P-MR-Spektren ist die spektroskopische Bildgebung. MRSI beruht auf einer vom Spin-Warp-Verfahren der MR-Bildgebung abgeleiteten Gradientenpuls-Technik zur lokalisierten MR-Spek-

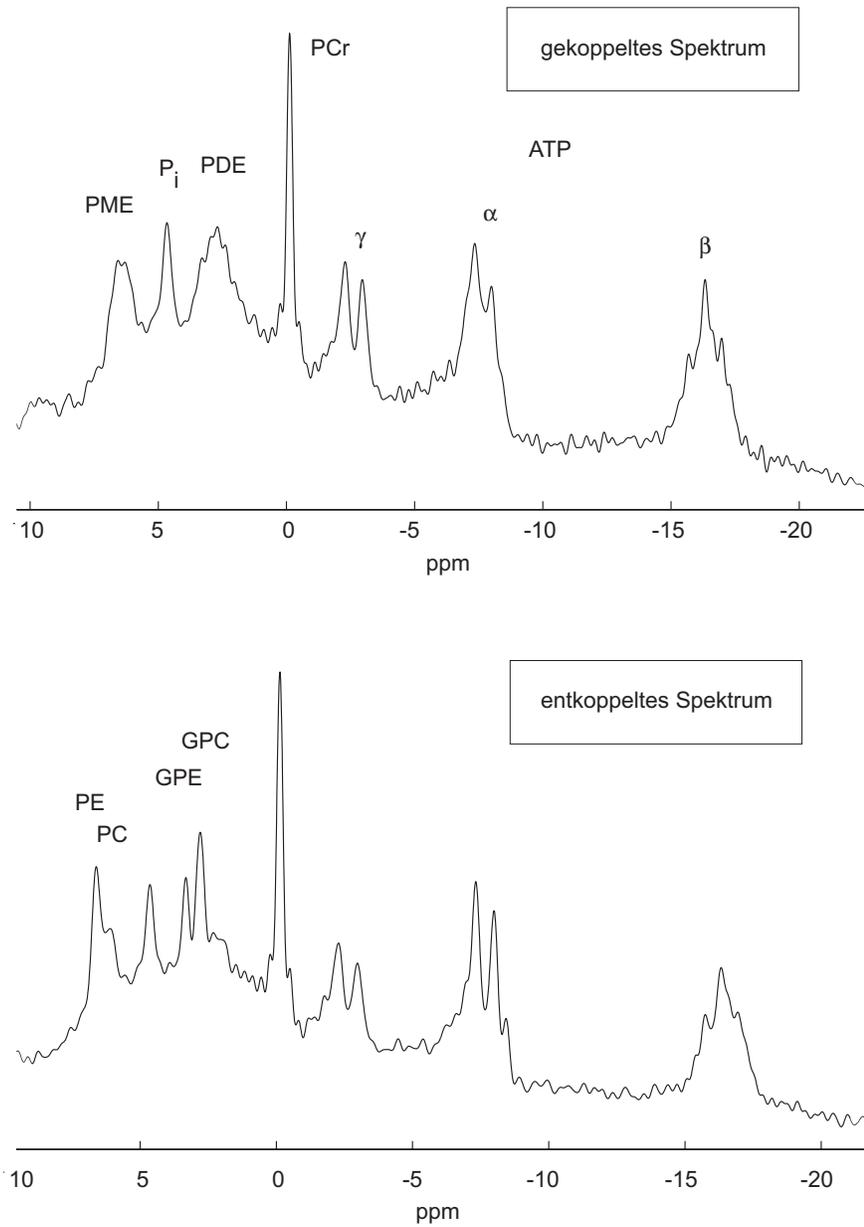


Abb. 2: Typisches unlokalisiertes *In-vivo*- ^{31}P -Spektrum aus dem Gehirn eines gesunden Probanden (38 Jahre), mit und ohne Breitband- ^1H -Entkopplung gemessen (1-Puls-Sequenz, $\text{TR} = 2 \text{ s}$, $\text{NEX} = 64$, 100 ms WALTZ- ^1H -Entkopplung. PME = Phosphomonoester, P_i = Phosphat, PDE = Phosphodiester, PCr = Phosphokreatin, ATP = Adenosin-5'-triphosphat, PE = Phosphorylethanolamin, PC = Phosphorylcholin, GPE = Glycerophosphorylethanolamin, GPC = Glycerophosphorylcholin).

troskopie, mit der 1-, 2- oder 3-dimensionale Datensätze entsprechend der Anzahl der Phasenkodierrichtungen erzeugt werden können [Brow82a, Maud83a, Hall84a]. Werden die MR-Signalintensitäten spezifischer Metaboliten, z.B. des Phosphokreatins (PCr) oder der Phosphomonoester (PME) pixelweise im Bild aufgetragen, spricht man auch von metabolischer Bildgebung. Aufgrund des großen Bereiches der chemischen Verschiebung der *In-vivo*- ^{31}P -MR-Resonanzen, sind Pulssequenzen, die schicht- bzw. volumenselektive Pulse zur Lokalisierung der ^{31}P -Spins verwenden, ungeeignet. Eine 3D-MRSI-Sequenz erscheint für ^{31}P -MRSI daher als Methode der Wahl. Dies ist jedoch auch die zeitaufwendigste Messmethode.

Die meisten klinischen Anwendungen der *In-vivo*- ^{31}P -MRS sind am Gehirn durchgeführt worden. Veränderungen des Phosphormetabolismus wurden z.B. bei Patienten mit Hirninfarkten [Hugg92a], Epilepsie [Hugg93, Laxe92a], AIDS [Deic91a], Schizophrenie [Cala93a] und Herzmuskelschäden [Nunn81a, Bott87a] berichtet. In klinischen Studien mit schizophrenen Patienten ergeben sich insbesondere Hinweise auf einen erhöhten Phospholipid-Metabolismus (PME erniedrigt, PDE erhöht) [Blüm98a].

Fragestellung und Ziele

Drei zentrale Limitationen erschweren die klinische Anwendbarkeit der MRSI *in vivo*:

- Die Messzeit. Insbesondere in der Psychiatricforschung ist die Belastbarkeit der Patienten begrenzt, wodurch die maximale Messzeit inklusive Sequenzpräparation bei ungefähr einer Stunde liegt.
- Die Qualität der aufgenommenen Spektren. Durch die begrenzte Messzeit ist auch die Qualität der aufgenommenen Spektren limitiert, da S/N proportional zum Volumen der MRSI-Voxel und zur Wurzel aus der Anzahl der Akquisitionen (NEX) ist. Dies führt vor allem durch die niedrige MR-Sensitivität der ^{31}P -Kerne zu geringer räumlicher Auflösung in der ^{31}P -MRSI mit minimalen Voxelgrößen von $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$. Die MRSI-Voxel bestehen daher in der ^{31}P - aber auch der ^1H -MRSI aus einer inhomogenen

Zusammensetzung verschiedener Gehirngewebe, was die klinische Interpretation der aufgenommenen Spektren erschwert.

- Die Auswertung der aufgenommenen Spektren (Postprocessing). Die Interpretation von *In-vivo*-MR-Spektren ist nicht allein wegen des geringen S/N schwierig. Hinzu kommen Limitationen der spektralen Auflösung durch die Überlagerung einer Vielzahl von Metaboliten-Resonanzen und durch lokale Suszeptibilitätseffekte infolge der Heterogenität des Gewebes. Das Problem wird verstärkt, wenn die Resonanzlinien durch skalare Spin-Spin-Kopplung verbreitert oder in Multipletts aufgespalten werden. Im ^{31}P -MR-Spektrum des Gehirns erschwert darüber hinaus, die „breite Komponente“ die Interpretation der Spektren.

Die Auswertung der bei MRSI anfallenden großen Zahl von Spektren ist mit interaktiven Auswerteprozeduren nicht nur sehr aufwendig, sondern auch subjektiv. Daher ist eine automatisierte Methode notwendig, die die Resonanzlinien auch bei schlechtem S/N zuverlässig und reproduzierbar anpasst.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Verbesserung der ersten beiden Punkte in der ^{31}P -MRSI. Eine Verminderung der Messzeit bei gleichzeitig verbessertem S/N kann durch Polarisationstransfer-Techniken wie RINEPT erzielt werden. Durch dieses Verfahren werden die Signale der Metaboliten mit ^{31}P - ^1H -Kopplung (GPE, GPC, PE, PC) verstärkt, während Resonanzen von Metaboliten ohne skalare ^1H -Kopplung in den Spektren unterdrückt werden. Man erhält ein stark vereinfachtes Spektrum ohne die durch die breiten Signale der Phospholipide gestörte Baseline. Da diese Methode bisher in der *In-vivo*-Spektroskopie kaum verwendet wurde, ist eine systematische Untersuchung der nötigen Voraussetzung und Messparameter erforderlich.

Weiterhin ist es durch effektivere Konzepte der Datenakquisition (des sogenannten k-space sampling) möglich, die Meßzeit bei gleicher Auflösung zu verringern oder die Auflösung bei gleicher Meßzeit zu verbessern [Maud94a, Schu94a]. Die effektive Voxelgröße (Integration der Point-Spread-Funktion über ein größeres Volumen) ist abhängig von der Methode der k-Raum Abtastung und dem angewendeten Filter bei der Fourier-Transformation [Hugg96a].

Zur Etablierung der *In-vivo*- ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ -MRSI wurde von Dr. Gerald Matson vom VA Medical Center in San Francisco eine doppelresonante ^{31}P - ^1H -Birdcage-Spule [Mats99a] für das ZI Mannheim entwickelt.

Parallel dazu wurden alle nötigen Phantommessungen zur Untersuchung des heteronuklearen Polarisationsstransfers an einer doppelresonanten, gekreuzten Helmholtz-Spule am DKFZ Heidelberg durchgeführt, die allerdings nicht für *In-vivo*- ^{31}P -MRS mit ^1H -Entkopplung zugelassen ist. Nach Fertigstellung der Birdcage-Spule konnte eine abschließende *In-vivo*-Pilotmessung mit RINEPT durchgeführt werden.

Zusätzlich konzentriert sich die Arbeit auf die Untersuchung und Entwicklung von Postprocessing-Methoden sowohl für die ^{31}P - als auch für die ^1H -MRSI. Schwerpunkte liegen zum einen bei der Evaluation, Anpassung und nötigenfalls Entwicklung von Algorithmen zur automatischen Quantifizierung von MRSI-Spektren, sowie bei der Bestimmung der zum Metabolitensignal beitragenden Gewebeteile in MRSI-Voxeln des menschlichen Gehirns. Dies kann durch Segmentierung von hochaufgelösten morphologischen MRI-Datensätzen und Koregistrierung der Informationen zu MRSI-Daten erreicht werden. Durch den Einbezug der Informationen über die Gewebezusammensetzung der MRSI-Voxel wird der interpersonelle Vergleich der gemessenen Metabolitenkonzentrationen vereinfacht und die Detektion auch von kleinen Konzentrationsunterschieden, wie sie bei psychischen Erkrankungen häufig sind, möglich [Webe00a, Webe01a].

Die Arbeit gliedert sich wie folgt:

In Kap. 1 wird die grundlegende Theorie des Polarisationsstransfers bei heteronuklearer skalarer Kopplung und der RINEPT-Methode dargestellt. Die Techniken zur räumlichen Lokalisation durch MRSI sowie die Auswirkungen verschiedener k -Raum-Abtastungen auf die akquirierten Daten werden in Kapitel 2 beschrieben.

Im Material- und Methodenteil (Kap. 3) liegt der Schwerpunkt auf dem Vergleich verschiedener Verfahren zur automatischen Spektrenquantifizierung der Sequenzentwicklung sowie auf der Methodenentwicklung zur Segmentierung von MRSI-Voxeln.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zum heteronuklearen Polarisationstransfer werden in Kapitel 4 dargestellt. Weiterhin werden hier die Auswirkungen der Segmentierung auf die MRSI-Auswertung anhand einer Pilotstudie beschrieben.

In Kap. 5 folgt eine Zusammenfassung und Diskussion der Methoden und Ergebnisse.

Kapitel 1

Physikalische Grundlagen des Polarisationstransfers

Die Ursache für die Intensitäten der in der NMR-Spektroskopie beobachteten Resonanzlinien sind die Besetzungszahlunterschiede der Energieniveaus zwischen denen im Experiment ein Austausch stattfindet. Wegen ihres großen gyromagnetischen Verhältnisses sind bei Protonen die Besetzungszahlunterschiede der Energieniveaus wesentlich größer als bei ^{31}P . Dies führt dazu, dass das S/N bei gleicher Messzeit in der ^{31}P -Spektroskopie wesentlich kleiner als in der ^1H -Spektroskopie ist. In diesem Kapitel werden die theoretischen Grundlagen einer Methode beschrieben, mit der durch Umordnung der Besetzung der Zustände, Polarisation von den sensitiven Protonen auf die insensitiven ^{31}P -Kerne übertragen werden kann. Im Experiment geschieht dies mit Hilfe von zeitlich aufeinander abgestimmten Anregungspulsen auf zwei getrennt ansteuerbaren Hochfrequenz-Kanälen, die die Besetzung der Energiezustände in Molekülen mit schwacher Kopplung beider Kerne ändern.

Dazu werden zunächst in den Abschnitten 1.1 bis 1.4 die Beschreibung quantenmechanischer Systeme durch Dichtematrizen und die Auswirkung von HF-Pulsen und Zeitentwicklungsoperatoren auf Systeme mit Spin-1/2-Kernen dargestellt. In Abschnitt 1.5 wird die Methode auf schwach gekoppelte Systeme mit zwei verschiedenen Kernen (AK-System) erweitert und in Abschnitt 1.6 der Polarisationstransfer durch das INEPT- und RINEPT-Experiment beschrieben.

1.1 Dichtematrizen

Zur Beschreibung von Systemen, über deren Zustand nur unvollständige Information vorliegen, können meist keine Wellenfunktionen aufgestellt werden. Sind die Wahrscheinlichkeiten dafür, dass sich ein solches System in einem bestimmten Zustand befindet, bekannt, ist eine vollständige Beschreibung durch die Dichtematrix möglich.

Der Zustand ψ_j kann durch einen Satz von k orthonormalen Funktionen $\{\phi_k\}$ dargestellt werden:

$$\psi_j = \sum_k C_{jk} \phi_k. \quad (1.1)$$

Der Erwartungswert eines Operators \hat{A} im Zustand j ist dann

$$\begin{aligned} \langle \hat{A} \rangle_j &= \int \psi_j^* \hat{A} \psi_j d\tau, \\ &= \int \left(\sum_k C_{jk} \phi_k \right)^* \hat{A} \left(\sum_l C_{jl} \phi_l \right) d\tau, \\ &= \sum_{k,l} C_{jk}^* C_{jl} \int \phi_k^* \hat{A} \phi_l d\tau. \end{aligned} \quad (1.2)$$

Das Integral in der letzten Zeile ist die Definition der k, l Matrix Elemente von \hat{A} in der Basis ϕ ,

$$A_{kl} = \int \phi_k^* \hat{A} \phi_l d\tau. \quad (1.3)$$

Eine weitere Matrix $\mathbf{P}^{(j)}$ wird durch die Elemente

$$P_{lk}^{(j)} = C_{jl} C_{jk}^* \quad (1.4)$$

definiert. Damit ergibt sich

$$\begin{aligned} \langle \hat{A} \rangle_j &= \sum_{k,l} P_{lk}^{(j)} A_{kl} \\ &= \text{tr } \mathbf{P}^{(j)} \mathbf{A}, \end{aligned} \quad (1.5)$$

wobei tr für die *Spur* der Produktmatrix steht. Ist die Wahrscheinlichkeit p_j dafür, dass das System sich im Zustand j befindet bekannt, wird die *Ensemble Dichtematrix*

$$\mathbf{P} = \sum_j p_j \mathbf{P}^{(j)} \quad (1.6)$$

definiert. Damit lässt sich der Erwartungswert des Operators \hat{A} für alle Zustände durch

$$\overline{\langle A \rangle} = \text{tr } \mathbf{P} \mathbf{A} = \sum_j p_j \langle \hat{A} \rangle_j \quad (1.7)$$

ausdrücken. Die Matrix \mathbf{P} ist die Dichtematrix des unvollständig beschriebenen Systems. Sie ist hermitesch, positiv und hat die Spur $\text{tr } \mathbf{P} = 1$. Für eine Dichtematrix mit einem $p_j = 1$ und allen $p_k = 0$, $k \neq j$ ist die Beschreibung des Systems identisch der Darstellung durch die Wellenfunktion. In einem solchen Fall ist die Dichtematrix *idempotent* und der Zustand ist ein *reiner Zustand*. Ist eine Dichtematrix nicht idempotent, beschreibt sie einen *gemischten Zustand*, der nicht durch eine Wellenfunktion beschrieben werden kann. Die Dichtematrix ist daher eine allgemeinere Beschreibung eines Systems als die Wellenfunktionen.

1.2 Rotationsoperatoren

Die Auswirkung einer Rotation des Koordinatensystems auf die Beschreibung des quantenmechanischen Systems wird durch Rotationsoperatoren ausgedrückt. Dies ist insbesondere interessant für ein System mit einem Drehimpuls \vec{J} , das durch die Eigenzustände des Drehimpulses $|j, m\rangle$ beschrieben wird. Die Operatoren des Drehimpulses \hat{J}_x , \hat{J}_y und \hat{J}_z sind die Komponenten eines Vektors und haben somit ebenso wie der Ortsvektor \vec{r} wohldefinierte Transformationseigenschaften. Der Drehimpuls im rotierenden Koordinatensystem \vec{J}' kann durch eine reelle und orthogonale Matrix \mathbf{R} als $\vec{J}' = \mathbf{R} \vec{J}$ berechnen werden.

Die Eigenvektoren von \hat{J}'_z sind nicht die selben wie die Eigenvektoren von \hat{J}_z , können aber als Linearkombination der ursprünglichen Vektoren dargestellt werden.

Da \hat{J}^2 ein skalarer Wert und somit invariant gegenüber Rotationen ist, ergibt sich

$$\hat{J}_{z'} |jm'\rangle = m'\hbar |jm'\rangle, \quad (1.8)$$

mit

$$|jm'\rangle = \sum_{m=-j}^j U_{mm'} |jm\rangle. \quad (1.9)$$

U ist eine unitäre Matrix, die sich durch einen unitären Operator \hat{U} verallgemeinern lässt. Operatoren des gestrichenen Koordinatensystems werden durch

$$\hat{A}' = \hat{U} \hat{A} \hat{U}^\dagger \quad (1.10)$$

aus Operatoren des ungestrichenen Koordinatensystems berechnet. Für eine Rotation um einen Winkel φ um die z -Achse ergibt sich

$$\hat{U}(\varphi) = e^{-i\hat{J}_z\varphi/\hbar}. \quad (1.11)$$

Diese Darstellung von \hat{U} wird ersichtlich durch Ableitung der Funktion

$$\hat{F}_a(\varphi) = e^{-i\hat{J}_z\varphi/\hbar} \hat{J}_a e^{i\hat{J}_z\varphi/\hbar} \quad (1.12)$$

nach φ , wobei $a = x, y, z$ ist. Es ergibt sich

$$\begin{aligned} \hat{F}_x &= \cos \varphi \hat{J}_x + \sin \varphi \hat{J}_y, \\ \hat{F}_y &= -\sin \varphi \hat{J}_x + \cos \varphi \hat{J}_y, \\ \hat{F}_z &= \hat{J}_z. \end{aligned} \quad (1.13)$$

Dies sind genau die Komponenten von $\vec{\hat{J}}$ bezüglich des rotierten Koordinatensystems nach einer Rotation um die z -Achse um den Winkel φ durch die Rotationsmatrix

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} \cos \varphi & \sin \varphi & 0 \\ -\sin \varphi & \cos \varphi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (1.14)$$

Für eine Rotation um eine beliebige Achse ist

$$\hat{U}(\varphi) = e^{-i\vec{j}\cdot\vec{u}\varphi/\hbar} \quad (1.15)$$

der Operator für eine Rotation um φ in Richtung des Einheitsvektors \vec{u} .

1.3 Zeitabhängigkeit der Dichtematrix

Die zeitliche Veränderung eines Systems unter Einfluss des Hamilton Operators kann ebenfalls durch die Dichtematrix beschrieben werden. Die Kets $|k, t\rangle$ sind ein kompletter Satz von Lösungen der zeitabhängigen Schrödinger-Gleichung

$$i\hbar \frac{\partial |k, t\rangle}{\partial t} = \hat{H} |k, t\rangle. \quad (1.16)$$

Wird der Dichteoperator $\hat{\rho}$ durch

$$\hat{\rho}(t) = \sum_{j,k} \rho_{jk} |j, t\rangle \langle k, t| \quad (1.17)$$

ausgedrückt, so wird

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{\rho}}{dt} &= \sum_{j,k} \rho_{jk} [(i\hbar)^{-1} \hat{H} |j, t\rangle \langle k, t| + |j, t\rangle \langle k, t| \hat{H} (-i\hbar)^{-1}] , \\ &= (i\hbar)^{-1} [\hat{H}, \hat{\rho}] . \end{aligned} \quad (1.18)$$

Diese Gleichung hat wegen $[\hat{H}, \hat{\rho}] = -[\hat{\rho}, \hat{H}]$ ein anderes Vorzeichen als die zeitliche Ableitung eines Operators \hat{A} im Heisenberg Bild.

Für einen explizit zeitunabhängigen Operator \hat{A} ($\partial\hat{A}/\partial t = 0$), lässt sich dessen Erwartungswert im Ensemble Durchschnitt im Heisenberg Bild $\overline{\langle\hat{A}\rangle}$ durch

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\overline{\langle\hat{A}\rangle} &= \frac{d}{dt}\text{tr } \hat{A}\hat{\rho}(t) \\ &= \text{tr } \frac{d\hat{A}_t}{dt}\hat{\rho} \\ &= (i\hbar)^{-1}\text{tr } [\hat{A}_t, \hat{H}] \hat{\rho} \\ &= (i\hbar)^{-1}\text{tr } \hat{A}_t [\hat{H}, \hat{\rho}] \end{aligned} \tag{1.19}$$

berechnen.

1.3.1 Bewegungsgleichung im rotierenden Koordinatensystem

Da NMR-Spektroskopie Experimente typischerweise im rotierenden Koordinatensystem beschrieben werden, soll untersucht werden, wie sich die Bewegungsgleichung eines Heisenberg Operators oder einer Dichtematrix durch die Transformation in ein sich mit konstanter Winkelgeschwindigkeit Ω drehendes Koordinatensystem verändern.

Im Laborsystem ist

$$i\hbar\frac{d\hat{A}}{dt} = \pm [\hat{H}, \hat{A}] , \tag{1.20}$$

wobei \hat{H} dem Hamilton Operator und \hat{A} entweder einer Observablen im Heisenberg Bild (minus Zeichen) oder der Dichtematrix $\hat{\rho}$ (plus Zeichen) entspricht.

Entsprechend Gleichung 1.10 können die Operatoren durch eine unitäre Transformation

$$\hat{A}_R = \hat{U}\hat{A}\hat{U}^\dagger , \quad \hat{H}_R = \hat{U}\hat{H}\hat{U}^\dagger \tag{1.21}$$

in das rotierende Koordinatensystem überführt werden, wobei nun

$$\hat{U} = e^{-i\Omega\hat{J}_z/\hbar} \tag{1.22}$$

ist, mit \hat{J}_z als z Komponente des Gesamtdrehimpulses. Im rotierenden Koordinatensystem ist dann

$$\begin{aligned} i\hbar \frac{d\hat{A}_R}{dt} &= i\hbar \left(\frac{d\hat{U}}{dt} \hat{A} \hat{U}^\dagger \right) + \hat{U} \frac{d\hat{A}}{dt} \hat{U}^\dagger + \hat{U} \hat{A} \frac{d\hat{U}^\dagger}{dt}, \\ &= i\hbar \left\{ \hat{U} \left(-\frac{i\Omega}{\hbar} \right) \hat{J}_z \hat{A} \hat{U}^\dagger + \hat{U} \hat{A} \left(\frac{i\Omega}{\hbar} \right) \hat{J}_z \hat{U}^\dagger \right\} \pm \hat{U} [\hat{H}, \hat{A}] \hat{U}^\dagger. \end{aligned} \quad (1.23)$$

Fügt man $\hat{U}\hat{U}^\dagger$ zwischen den Faktoren ein, kann der letzte Term als $\pm [\hat{H}_R, \hat{A}_R]$ dargestellt werden. Weiterhin ist $(\hat{J}_z)_R = \hat{J}_z$, da \hat{J}_z mit \hat{U} kommutiert. Es folgt, dass

$$i\hbar \frac{d\hat{A}_R}{dt} = \Omega [\hat{J}_z, \hat{A}_R] \pm [\hat{H}_R, \hat{A}_R], \quad (1.24)$$

beziehungsweise

$$i\hbar \frac{d\hat{A}_R}{dt} = \pm [\hat{H}_{\text{eff}}, \hat{A}_R], \quad (1.25)$$

mit der Definition

$$\hat{H}_{\text{eff}} = \hat{H}_R \pm \Omega \hat{J}_z. \quad (1.26)$$

Der Operator \hat{H}_{eff} beschreibt die zeitliche Entwicklung von \hat{A}_R , entspricht aber nicht mehr dem zeitinvarianten Energieoperator des Systems.

1.4 Dichtematrix für Spin 1/2

In diesem Abschnitt wird die Beschreibung der Auswirkung von NMR-Pulsexperimenten auf ein Spinsystem durch die Dichtematrix für den einfachsten Fall dargestellt: ein System von identischen Spins jeweils mit Spin $I = 1/2$ in einem magnetischen Feld B_0 bei einer Temperatur T . Die Basis des Systems sind die Funktionen α und β , die Eigenfunktionen des Hamilton Operators $\hat{H} = -\gamma B_0 \hbar \hat{I}_z$ sind. Entsprechend Gleichung 1.6 sind die Diagonalelemente der Dichtematrix

durch die Besetzungszahl der Energieniveaus

$$\begin{aligned} E_1 &= \frac{\langle \Psi_1 | \hat{H} | \Psi_1 \rangle}{\langle \Psi_1 | \Psi_1 \rangle} = -\frac{\gamma \hbar B_0}{2} = -\frac{1}{2}\nu, \\ E_2 &= \frac{\langle \Psi_2 | \hat{H} | \Psi_2 \rangle}{\langle \Psi_2 | \Psi_2 \rangle} = +\frac{\gamma \hbar B_0}{2} = +\frac{1}{2}\nu \end{aligned} \quad (1.27)$$

im thermischen Gleichgewicht gegeben durch

$$n_j^0 = \frac{e^{-(E_j/kT)}}{\sum_{m=1}^2 e^{-(E_m/kT)}}. \quad (1.28)$$

Da die Energiewerte E_j klein im Vergleich zu kT sind, ergibt sich nach Entwicklung der e -Funktion in zweiter Näherung

$$\begin{aligned} n_1^0 &= \frac{1}{2} - \frac{E_1}{2kT} = \frac{1}{2} \left[1 + \frac{\gamma \hbar B_0}{2kT} \right], \\ n_2^0 &= \frac{1}{2} - \frac{E_2}{2kT} = \frac{1}{2} \left[1 - \frac{\gamma \hbar B_0}{2kT} \right]. \end{aligned} \quad (1.29)$$

Die Dichtematrix ergibt sich mit der Definition $p = \gamma \hbar B_0 / 2kT$ zu

$$\begin{aligned} \rho &= \begin{pmatrix} \frac{1}{2} + \frac{p}{2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} - \frac{p}{2} \end{pmatrix}, \\ &= \frac{1}{2}(\sigma_0 + p\sigma_z). \end{aligned} \quad (1.30)$$

Den letzten Term erhält man durch Verwendung der Pauli Matrizen

$(\sigma_r)_{ij} = \langle \phi_i | \hat{I}_r | \phi_j \rangle$:

$$\begin{aligned} \sigma_0 &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, & \sigma_x &= \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \\ \sigma_y &= \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, & \sigma_z &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}, \\ \sigma_r^2 &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = \sigma_0, & r &= x, y, z, \end{aligned} \quad (1.31)$$

die eine vollständige Basis für ein Spin 1/2 System darstellen. Für die NMR-Spektroskopie ist nur der zweite Summand in Gleichung 1.30 von Bedeutung.

Durch die Matrix

$$\xi = \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} = \frac{p}{2} \sigma_z \quad (1.32)$$

können beobachtbare Signale berechnet werden.

1.4.1 Rotationsmatrix des HF-Pulses

Die Veränderung der Dichtematrix durch einen HF-Puls kann durch den Rotationsoperator in Gleichung 1.15 berechnet werden. Das Symbol \mathbf{I} steht für den Drehimpuls des Kernspins in Einheiten von \hbar . Mit $I = J/\hbar$ ist der Operator für die Rotation um einen Winkel φ um die x -Achse

$$\hat{\mathbf{U}}_{\varphi x} = e^{-i\varphi \hat{\mathbf{I}}_x}. \quad (1.33)$$

Durch Entwicklung der Exponentialfunktion und anschließendes Sortieren der Summanden erhält man

$$\mathbf{u}_{\varphi x} = \begin{pmatrix} \cos(\varphi/2) & -i \sin(\varphi/2) \\ -i \sin(\varphi/2) & \cos(\varphi/2) \end{pmatrix}. \quad (1.34)$$

Auf entsprechende Weise berechnen sich die Rotationsmatrizen für die y und z Richtung, gegeben durch

$$\begin{aligned} \mathbf{u}_{\varphi y} &= \begin{pmatrix} \cos(\varphi/2) & -\sin(\varphi/2) \\ \sin(\varphi/2) & \cos(\varphi/2) \end{pmatrix}, \\ \mathbf{u}_{\varphi z} &= \begin{pmatrix} e^{-i\varphi/2} & 0 \\ 0 & e^{+i\varphi/2} \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1.35)$$

Da die Rotationsmatrizen unitär sind, ist $\mathbf{u}^\dagger = \mathbf{u}^{-1}$ und $(\mathbf{u}^{-1})_{jk} = \mathbf{u}_{kj}^*$.

1.4.2 Das Spin-Echo-Experiment

Durch Kombination von Rotationsmatrizen und Zeitentwicklungsmatrizen, die die zeitliche Entwicklung des Spinsystems im konstanten Magnetfeld beschreiben,

lässt sich nun die Auswirkung eines NMR-Pulsexperiments auf ein Spinsystem - beschrieben durch die Dichtematrix - und dessen Magnetisierung berechnen. Entsprechend Abb. 1.1 werden die Dichtematrizen eines Systems aus einem Spin $1/2$ zu den Zeitpunkten a,b,c,d und e berechnet.

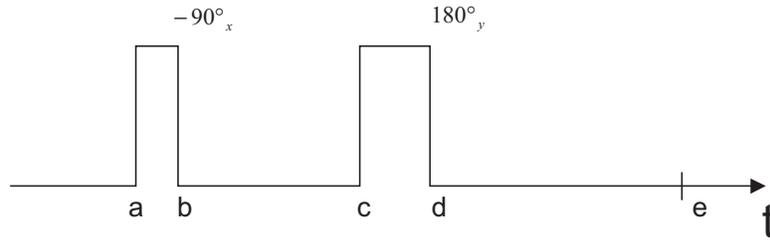


Abb. 1.1: HF-Pulsfolge der Spin-Echo-Sequenz. Die zeitliche Ausdehnung der Pulse wird vernachlässigt.

Für eine negative 90° -Rotation um die $+x$ -Achse (-90°_{+x}) ist die neue Dichtematrix gegeben durch ($\xi_a = \rho/2 \sigma_z$)

$$\begin{aligned}
 \xi_b &= \mathbf{U}_{-90^\circ_x} \xi_a \mathbf{U}_{-90^\circ_x}^{-1}, \\
 &= \frac{\rho}{4} \begin{pmatrix} 1 & i \\ i & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & -i \\ -i & 1 \end{pmatrix}, \\
 &= \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix} = \frac{\rho}{2} \sigma_y.
 \end{aligned} \tag{1.36}$$

Durch diesen Puls wird eine Gleichbesetzung der beiden Energieniveaus erreicht und transversale Magnetisierung entlang der positiven y -Achse erzeugt. Stellt man die transversale Magnetisierung durch die komplexe Zahl

$$\underline{M} = M_x + iM_y \tag{1.37}$$

dar, so ergibt sich für den Erwartungswert

$$\begin{aligned}\langle \overline{\mathcal{M}} \rangle &= \langle \overline{\mathbf{I}_x + i\mathbf{I}_y} \rangle, \\ &= \langle \overline{\mathbf{I}_+} \rangle, \\ &= \text{tr } \mathbf{I}_+ \boldsymbol{\xi},\end{aligned}\tag{1.38}$$

mit der Matrixdarstellung von

$$\begin{aligned}\mathbf{I}_+ = \mathbf{I}_x + i\mathbf{I}_y &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} + \frac{i}{2} \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \\ &= \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.\end{aligned}\tag{1.39}$$

Somit ist die Transversalmagnetisierung

$$\langle \overline{\mathcal{M}} \rangle = \text{tr } \frac{p}{2} \begin{pmatrix} i & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} = i\frac{p}{2}.\tag{1.40}$$

Da der Erwartungswert der Transversalmagnetisierung zum Zeitpunkt \mathbf{b} eine imaginäre Größe und positiv ist, liegt sie nach Gl. 1.37 in Richtung der positiven \mathbf{y} -Achse. Aus Gl. 1.39 wird ersichtlich, dass nur solche Matrixelemente der Dichtematrix zur Transversalmagnetisierung beitragen, die nicht auf der Diagonalen der Matrix liegen. Sie werden als Kohärenzen bezeichnet. Die zeitliche Entwicklung der Dichtematrix nach dem 90° -Puls wird durch Verwendung des Zeitentwicklungsoperators durch

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\xi}_{\mathbf{b}}(t) &= e^{-i\hat{H}t/\hbar} \boldsymbol{\xi}_{\mathbf{b}} e^{+i\hat{H}t/\hbar}, \\ &= \mathbf{U}_{\mathbf{H}} \boldsymbol{\xi}_{\mathbf{b}} \mathbf{U}_{\mathbf{H}}^{-1},\end{aligned}\tag{1.41}$$

beschrieben. Hierbei ist $\boldsymbol{\xi}_{\mathbf{b}}$ die partielle Dichtematrix zum Zeitpunkt \mathbf{b} ($t=0$) nach dem 90° -Puls und $\boldsymbol{\xi}_{\mathbf{b}}(t)$ entspricht der partiellen Dichtematrix zu einem späteren Zeitpunkt t . $\mathbf{U}_{\mathbf{H}}$ ist die Matrixdarstellung des Zeitentwicklungsoperators für das System. Für den Fall eines einzelnen Spin 1/2 ist der Hamilton Operator gegeben durch $\hat{H} = -\hbar\omega\hat{I}_z$ und der Zeitentwicklungsoperator durch

$$\begin{aligned}\hat{U}_{\mathbf{H}} &= e^{i\hbar\omega\hat{I}_z t/\hbar} = e^{i\omega\hat{I}_z t}, \\ \mathbf{U}_{\mathbf{H}} &= \begin{pmatrix} e^{i\omega t/2} & 0 \\ 0 & e^{-i\omega t/2} \end{pmatrix}.\end{aligned}\tag{1.42}$$

Durch Matrixmultiplikation ergibt sich für die partielle Dichtematrix zum Zeitpunkt t entsprechend Gl. 1.41

$$\xi_{\mathbf{b}}(t) = \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & -ie^{-i\omega t/2} \\ +ie^{+i\omega t/2} & 0 \end{pmatrix}. \quad (1.43)$$

Zum Wechsel in ein mit der Geschwindigkeit Ω um die z-Achse rotierendes Koordinatensystem wird die zeitabhängige Rotationsmatrix

$$\mathbf{D}_{\Omega}(t) = \begin{pmatrix} e^{-i\Omega t/2} & 0 \\ 0 & e^{i\Omega t/2} \end{pmatrix} \quad (1.44)$$

verwendet.

Die partielle Dichtematrix im rotierenden Koordinatensystem $\xi_{\mathbf{b}}^{\mathbf{R}}(t)$ berechnet sich entsprechend Abschnitt 1.3.1 durch

$$\begin{aligned} \xi_{\mathbf{b}}^{\mathbf{R}}(t) &= \mathbf{D}_{\Omega} \xi_{\mathbf{b}}(t) \mathbf{D}_{\Omega}^{-1} \\ &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & -ie^{-i(\Omega-\omega)t} \\ +ie^{+i(\Omega-\omega)t} & 0 \end{pmatrix}, \end{aligned} \quad (1.45)$$

und für die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung ergibt sich

$$\begin{aligned} \langle \overline{\mathbf{M}} \rangle(t) &= \text{tr} \{ (\mathbf{I}_x + i\mathbf{I}_y) \xi_{\mathbf{b}}^{\mathbf{R}}(t) \}, \\ &= \frac{p}{2} \text{tr} \begin{pmatrix} ie^{+i(\Omega-\omega)t} & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}, \\ &= i \frac{p}{2} e^{+i(\Omega-\omega)t}, \\ &= \frac{p}{2} [i \cos(\mathbf{q}t) - \sin(\mathbf{q}t)], \end{aligned} \quad (1.46)$$

mit $\mathbf{q} = \Omega - \omega$.

Der Vektor der Magnetisierung bewegt sich also mit einer Rate \mathbf{q} [rad/sec] im rotierenden Koordinatensystem, wobei \mathbf{q} die Differenz der Rotation des Koordinatensystems und der Präzession des Kernspins ist. Zum Zeitpunkt $t = 0$ ist $\langle \overline{\mathbf{M}} \rangle = (ip)/2$ eine positive rein imaginäre Größe, also liegt der Vektor der Transversalmagnetisierung entlang der $+y$ Achse. Zur Zeit $t = \pi/2\mathbf{q}$ ist $\langle \overline{\mathbf{M}} \rangle = -(p/2)$ eine negative reelle Größe, die Magnetisierung ist entlang der negativen x -Achse ausgerichtet.

Nun sollen noch die Auswirkungen des 180°-Pulses zum Zeitpunkt c (s. Abb. 1.1) auf die Dichtematrix und die Magnetisierung untersucht werden. Liegt der Zeitpunkt $t = c$ s Sekunden nach dem anfänglichen 90°-Puls ergibt sich für die Dichtematrix im rotierenden Koordinatensystem

$$\xi_c^R = \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & -ie^{-iqs} \\ ie^{iqs} & 0 \end{pmatrix} \quad (1.47)$$

und für den Erwartungswert der Magnetisierung

$$\begin{aligned} \langle \overline{M}_c \rangle &= \text{tr} \{ (\mathbf{I}_x + i\mathbf{I}_y) \xi_c \}, \\ &= \frac{p}{2} [i \cos(qs) - \sin(qs)]. \end{aligned} \quad (1.48)$$

Zur Vereinfachung wurde hier auf den Index R verzichtet. Im Folgenden werden alle weiteren Beschreibungen im rotierenden Koordinatensystem stattfinden. Zur Zeit $t = d$ nach dem 180°-Puls ist die Dichtematrix gegeben durch

$$\begin{aligned} \xi_d &= \mathbf{U}_{180y} \xi_c \mathbf{U}_{180y}^{-1}, \\ &= i \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & -e^{-iqs} \\ e^{iqs} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix}, \\ \xi_d &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & -ie^{iqs} \\ ie^{-iqs} & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1.49)$$

Der Erwartungswert der Magnetisierung zum Zeitpunkt $t = d$ in Abb. 1.1 ist gegeben durch

$$\langle \overline{M}_d \rangle = \frac{p}{2} [i \cos(qs) + \sin(qs)]. \quad (1.50)$$

Der Vergleich von Gl. 1.48 mit Gl. 1.50 zeigt, dass sich das Vorzeichen des reellen Teils der Magnetisierung geändert hat, während das Vorzeichen des imaginären Teils unverändert ist. Die Magnetisierung wurde durch den 180°-Puls an der y -Achse gespiegelt. Entwickelt sich das Spinsystem im Magnetfeld für einen weiteren Zeitraum von s Sekunden, ergibt sich zum Zeitpunkt $t = e$ nach einer Gesamtzeit von $t = 2 \cdot s$ Sekunden

$$\begin{aligned} \xi_e &= \mathbf{U}_H \xi_d \mathbf{U}_H^{-1}, \\ &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix} = \frac{p}{2} \sigma_y. \end{aligned} \quad (1.51)$$

Der 180°-Puls refokussiert also ξ_e zum Zeitpunkt $t = e$ zurück in die Originalkonfiguration ξ_b .

1.5 AK-Spinsystem

Die Theorie wird nun auf ein System mit zwei schwach skalar gekoppelten Kernen (A und K) mit Spin 1/2 erweitert. Wenn A und K jeweils die Resonanzfrequenz ν_A und ν_K haben und für die Kopplungskonstante $J_{AK} \ll \nu_A - \nu_K$ gilt, sind sie schwach gekoppelt. Die Wellenfunktionen sind gegeben durch

$$\begin{aligned}
 \phi_1 &= \alpha(A)\alpha(K) = \alpha\alpha \quad F_z = 1, \\
 \phi_2 &= \alpha(A)\beta(K) = \alpha\beta \quad F_z = 0, \\
 \phi_3 &= \beta(A)\alpha(K) = \beta\alpha \quad F_z = 0, \\
 \phi_4 &= \beta(A)\beta(K) = \beta\beta \quad F_z = -1.
 \end{aligned} \tag{1.52}$$

mit $F_z = I_{z1} + I_{z2}$.

Die allgemeine Zustandsfunktion für ein solches System mit zwei Spins ist gegeben durch

$$\Psi_k = \sum_{j=1}^4 c_{kj} \phi_j. \tag{1.53}$$

Die Energiewerte lassen sich durch Lösung der zeitunabhängigen Schrödinger-Gleichung

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = E \langle \Psi | \Psi \rangle \tag{1.54}$$

mit dem Hamilton Operator

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N -\nu_i \hat{I}_{zi} + \sum_{i>j} J_{ij} \vec{I}_i \cdot \vec{I}_j. \tag{1.55}$$

berechnen. Hierbei ist ν_i die Resonanzfrequenz des Kerns I und J_{ij} die skalare Kopplungskonstante.

Unter Verwendung von Gl. 1.54 erhält man die Eigenwertgleichung

$$\begin{vmatrix} -\frac{V}{2} + \frac{J}{4} - E & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{\Delta}{2} - \frac{J}{4} - E & J/2 & 0 \\ 0 & J/2 & \frac{\Delta}{2} - \frac{J}{4} - E & 0 \\ 0 & 0 & 0 & +\frac{V}{2} + \frac{J}{4} - E \end{vmatrix} = 0 \quad (1.56)$$

mit $V = (\nu_A + \nu_K)$, $\Delta = (\nu_A - \nu_K)$ und $J = J_{AK}$.

Die Lösungen dieser Gleichung sind

$$\begin{aligned} E_1 &= -\frac{1}{2}V + \frac{1}{4}J_{AK}, \\ E_2 &= -\frac{1}{2}[\Delta^2 + J_{AK}^2]^{\frac{1}{2}} - \frac{1}{4}J_{AK}, \\ E_3 &= +\frac{1}{2}[\Delta^2 + J_{AK}^2]^{\frac{1}{2}} - \frac{1}{4}J_{AK}, \\ E_4 &= +\frac{1}{2}V + \frac{1}{4}J_{AK}. \end{aligned} \quad (1.57)$$

Die entsprechenden Zustandsfunktionen lauten

$$\begin{aligned} \Psi_1 &= \phi_1 = |\alpha\alpha\rangle, \\ \Psi_2 &= (1 + Q^2)^{-\frac{1}{2}}[\phi_2 - Q\phi_3], \\ \Psi_3 &= (1 + Q^2)^{-\frac{1}{2}}[Q\phi_2 + \phi_3], \\ \Psi_4 &= \phi_4 = |\beta\beta\rangle, \end{aligned} \quad (1.58)$$

mit der Abkürzung

$$Q = \frac{J}{\Delta + \sqrt{\Delta^2 + J_{AK}^2}}. \quad (1.59)$$

Bei schwacher Kopplung ist $(\nu_A - \nu_K) \gg J_{AK}$ und $Q \rightarrow 0$.

1.5.1 Basis-Matrizen des AK-Systems

Entsprechend Abschnitt 1.4 können die Matrizen für jeden Operator durch die Zustandsfunktionen in Gl. 1.52 ausgedrückt werden. Das ij Matrixelement der x -Komponente des Drehimpulses für den Kern A ist gegeben durch

$$(I_x^A)_{ij} = (A_x)_{ij} = \langle \phi_i | \hat{A}_x | \phi_j \rangle. \quad (1.60)$$

Die Matrix hat dann die Form

$$\mathbf{A}_x = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad (1.61)$$

oder ausgedrückt durch das direkte Produkt (\otimes) der Basismatrizen für ein System aus einem Spin 1/2

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_x &= \frac{1}{2} \boldsymbol{\sigma}_x \otimes \boldsymbol{\sigma}_0, \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} \mathbf{0} & \boldsymbol{\sigma}_0 \\ \boldsymbol{\sigma}_0 & \mathbf{0} \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1.62)$$

Hier ist $\mathbf{0}$ die Matrix, bei der alle Elemente Null sind. Die Definition der Elemente einer Produktmatrix \mathbf{C} aus den Matrizen \mathbf{A} und \mathbf{B} ist gegeben durch

$$C_{(ij),(kl)} = A_{ij} B_{kl}. \quad (1.63)$$

Für ein System aus N Spins mit Quantenzahl 1/2 gibt es 2^{2N} Basismatrizen der Dimension 2^N . Sie formen einen kompletten Satz und die Dichtematrix des Systems kann durch eine Linearkombination dieser Matrizen ausgedrückt werden. Durch die Einführung des Produktformalismus können die Zustände des N -Spinsystems als direkte Produkte der Basismatrizen der einzelnen Spins dargestellt werden.

Die 16 Basismatrizen des AK-Spin-Systems sind

$$\begin{aligned} \mathbf{A}_i \mathbf{K}_i &= \frac{1}{2} \boldsymbol{\sigma}_i \otimes \boldsymbol{\sigma}_j, \\ \mathbf{A}_i \mathbf{1} &= \frac{1}{2} \boldsymbol{\sigma}_i \otimes \boldsymbol{\sigma}_0 = \mathbf{A}_i, \\ \mathbf{1} \mathbf{K}_i &= \frac{1}{2} \boldsymbol{\sigma}_0 \otimes \boldsymbol{\sigma}_i = \mathbf{K}_i. \end{aligned} \quad (1.64)$$

Die Matrizen \mathbf{A}_x , \mathbf{A}_y und \mathbf{A}_z sind die Matrixdarstellungen der x-, y- und z-Komponenten der A-Spin-Magnetisierung. Entsprechendes gilt für \mathbf{K}_x , \mathbf{K}_y und \mathbf{K}_z . Sie werden als Ein-Quanten-Kohärenzen bezeichnet, da sie sich durch Kohärenzen zwischen Zuständen ergeben, bei denen sich die Hauptquantenzahl F_z um eins unterscheidet.

Die zeitliche Entwicklung der Matrizen $\mathbf{A}_x \mathbf{K}_x$, $\mathbf{A}_x \mathbf{K}_y$, $\mathbf{A}_y \mathbf{K}_x$ und $\mathbf{A}_y \mathbf{K}_y$ können im Experiment nicht direkt beobachtet werden. Sie stellen eine Kombination aus Null- und Zwei-Quanten Kohärenzen dar. Diese Zustände bilden die Grundlage zur Übertragung von Magnetisierung zwischen den Kernen und können auf indirekte Weise dargestellt werden.

Die Matrizen $\mathbf{A}_x \mathbf{K}_z$ und $\mathbf{A}_y \mathbf{K}_z$ repräsentieren x- und y-A-Spin-Magnetisierung in Antiphase. Das bedeutet, dass die eine Hälfte der Transversalmagnetisierung des Kerns A in Richtung der positiven Achse, die andere Hälfte in Richtung der negativen Achse zeigt. $\mathbf{A}_z \mathbf{K}_z$ repräsentiert schließlich die z-Magnetisierung beider Spins in Antiphase. Dieser Zustand wird als J-geordneter Spinzustand bezeichnet.

1.5.2 Rotations- und Zeitentwicklungsmatrizen

Die Matrixrepräsentation der Rotationsoperatoren des AK-Spinsystems kann auch durch direkte Produkte der Paulimatrizen und der Rotationsoperatoren der einzelnen Spins erstellt werden. Mit den Abkürzungen $c = \cos(\phi/2)$ und $s = \sin(\phi/2)$ ergibt sich entsprechend Abschnitt 1.4.1 für eine Drehung um ϕ des A-Spins um die x-Achse

$$\begin{aligned} \mathbf{U}_{\phi x}^A &= \mathbf{U}_{\phi x} \otimes \sigma_0 = \begin{pmatrix} c & -is \\ -is & c \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} c & 0 & -is & 0 \\ 0 & c & 0 & is \\ -is & 0 & c & 0 \\ 0 & -is & 0 & c \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1.65)$$

Die Rotationsmatrizen für Drehungen um die y- und z- Achse berechnen sich auf entsprechende Weise.

Für den Zeitentwicklungsoperator enthält man im Falle schwacher Kopplung mit

$V = \omega_\Lambda + \omega_K$ und $\Delta = \omega_\Lambda - \omega_K$

$$\mathbf{u}_H^{AK} = \begin{pmatrix} e^{+(it/2)(V-J/2)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & e^{+(it/2)(\Delta+J/2)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & e^{+(it/2)(-\Delta+J/2)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & e^{+(it/2)(V+J/2)} \end{pmatrix}. \quad (1.66)$$

Zur Berechnung der Dichtematrix im thermischen Gleichgewicht kann der Einfluss der Kopplungskonstante auf die Energieniveaus in Gl. 1.57 vernachlässigt werden, da sie klein gegenüber der Zeeman-Wechselwirkung ist. Die Besetzungszahl der Energieniveaus ist gegeben durch

$$n_j^0 = \frac{e^{-E_j/kT}}{\sum_{m=1}^4 e^{-E_m/kT}}. \quad (1.67)$$

Damit ergibt sich in zweiter Näherung

$$\begin{aligned} n_1^0 &= \frac{1}{4}[1 + (\gamma_\Lambda + \gamma_K)\hbar B_0/2kT], \\ n_2^0 &= \frac{1}{4}[1 + (\gamma_\Lambda - \gamma_K)\hbar B_0/2kT], \\ n_3^0 &= \frac{1}{4}[1 - (\gamma_\Lambda - \gamma_K)\hbar B_0/2kT], \\ n_4^0 &= \frac{1}{4}[1 - (\gamma_\Lambda + \gamma_K)\hbar B_0/2kT]. \end{aligned} \quad (1.68)$$

Da nur die Besetzungszahlunterschiede von Bedeutung sind kann die 1 in Gl. 1.68 vernachlässigt werden. Mit den Definitionen $d = \gamma_\Lambda/\gamma_K$ und $p = \gamma_K\hbar B_0/4kT$ ergibt sich für die relativen Besetzungszahlen der vier Energieniveaus

$$\begin{aligned} p_1 &= p(d+1)/2, \\ p_2 &= p(d-1)/2, \\ p_3 &= -p(d-1)/2, \\ p_4 &= -p(d+1)/2, \end{aligned} \quad (1.69)$$

und damit für die partielle Dichtematrix im thermischen Gleichgewicht

$$\xi_0 = \frac{p}{2} \begin{pmatrix} d+1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & d-1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(d-1) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -(d+1) \end{pmatrix} = p(d\mathbf{A}_z + \mathbf{K}_z). \quad (1.70)$$

Das Energietermschema ist mit den Definitionen $n_A = \gamma_A \hbar B_0 / 4kT$ und $n_K = \gamma_K \hbar B_0 / 4kT$ in Abb. 1.2 dargestellt.

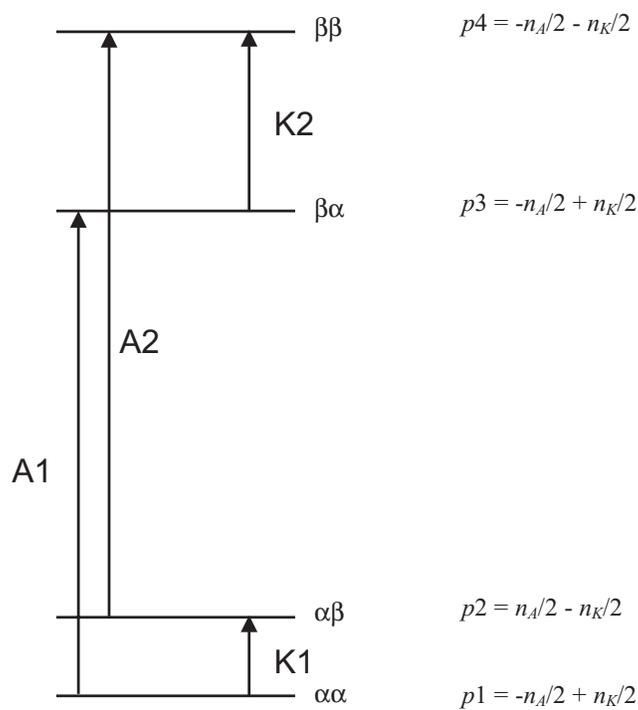


Abb. 1.2: Energietermschema des AK-Systems mit einer Spin-Kopplungskonstante J_{AK} größer als Null. Die Werte $p1$ bis $p4$ zeigen die relativen Besetzungen der Energieniveaus. Der Effekt der Kopplung wurde in der Darstellung stark vergrößert.

1.6 Das INEPT- und RINEPT-Experiment

Mit den angeführten Methoden lässt sich nun das INEPT (Insensitive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer) und RINEPT (*Refocused* INEPT) Experiment berechnen. Diese Sequenz verwendet kurze nichtselektive Pulse, um Polarisationstransfer zu realisieren. Der Effekt ist ähnlich dem *Selective Polarization Transfer* (SPI) Experiment, das allerdings sehr genaue frequenzselektive Pulse voraussetzt und daher schwierig durchzuführen ist. Im Gegensatz dazu ist INEPT sehr tolerant gegenüber experimentellen Fehlern, die durch ungenaue

Pulsbreite, Phase und zeitliche Position der HF-Pulse auftreten können. Die SPI- und INEPT-Experimente können durch Veränderungen der Besetzungszustände der Energieniveaus erklärt werden.

Im INEPT-Experiment werden Veränderungen der Linienintensitäten des einen Spins (z.B. ^{31}P) beobachtet, die dadurch entstehen, dass Polarisation des zweiten, gekoppelten Spins (z.B. ^1H) übertragen wird. Die Pulsfolge des Experiments für die beiden Kanäle ist in Abb. 1.3 dargestellt. Die Entwicklung der Transversalmagnetisierung der A-Spins wird in Abb. 1.4 beschrieben.

Der Ausgangspunkt des Experiments ist die Dichtematrix in Gleichung 1.70, die die Besetzung der Energieniveaus im thermischen Gleichgewicht beschreibt. Die relativen Besetzungszahlunterschiede sind in Abb. 1.2 gezeigt. Die A-Spins entsprechen hier Protonen und die K-Spins ^{31}P .

Ein einfacher -90°_x -Puls mit der Resonanzfrequenz der A-Spins hat zur Folge, dass Transversalmagnetisierung aus zwei Komponenten entsteht, die mit einer um die Kopplungskonstante J unterschiedlichen Frequenz rotieren (Abb. 1.4a'). Die neue Dichtematrix entspricht

$$\begin{aligned} \xi_{a'} &= \mathbf{U}_{-90x}^A \xi_0 [\mathbf{U}_{-90x}^A]^{-1}, \\ &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -i d & 0 \\ 0 & -1 & 0 & -i d \\ i d & 0 & 1 & 0 \\ 0 & i d & 0 & -1 \end{pmatrix}, \\ &= p (d \mathbf{A}_y + \mathbf{K}_z). \end{aligned} \quad (1.71)$$

Nach dem Puls sind die beiden Frequenzanteile (s. Abb. 1.2) A1 oder ξ_{13} und A2 oder ξ_{24} in Phase und entlang der positiven y -Achse orientiert. Für die Transversalmagnetisierungen von A und K gilt zu diesem Zeitpunkt

$$\begin{aligned} \overline{\langle M_{a'}^K \rangle} &= \text{tr} (\mathbf{I}_+^K \xi_{a'}) = 0, \\ \overline{\langle M_{a'}^A \rangle} &= \text{tr} (\mathbf{I}_+^A \xi_{a'}) = i d p. \end{aligned} \quad (1.72)$$

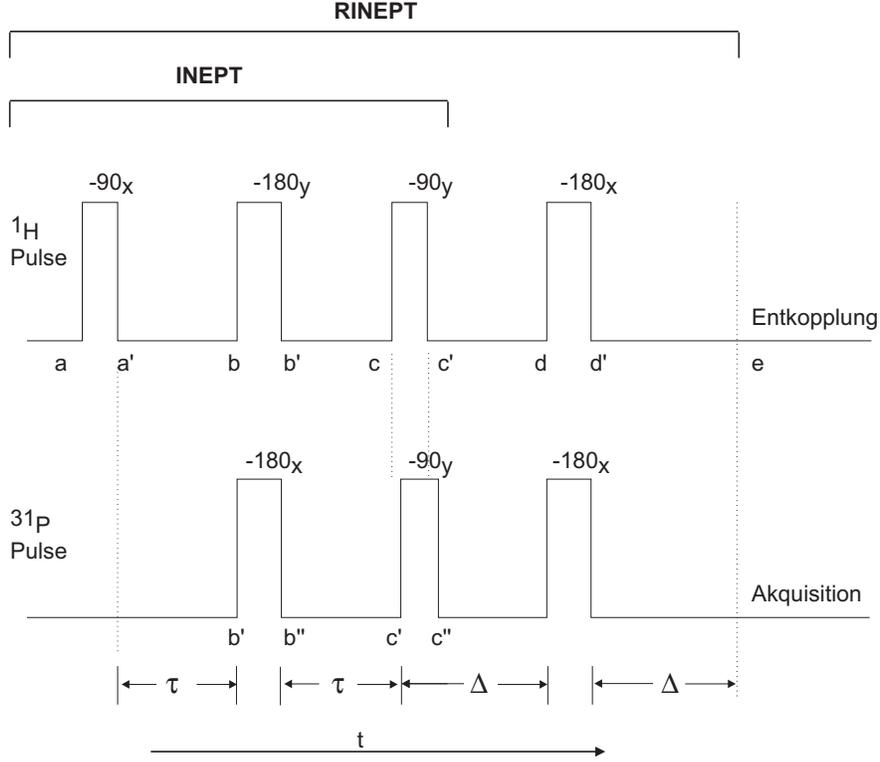


Abb. 1.3: Die Phosphor- und Proton-Pulssequenz für das RINEPT-Experiment. Der erste Teil der Sequenz (bis $t = c''$) ist das INEPT-Experiment. Das Intervall τ zwischen den Pulsen muss $\frac{1}{4J}$ betragen. Das Zeitintervall Δ ist variabel und wird verwendet, um die Sensitivität zu optimieren.

Nach einer Zeitentwicklung von t Sekunden ergibt sich für die Dichtematrix

$$\begin{aligned}
 \xi_b(t) &= \mathbf{U}_H \xi_{a'} [\mathbf{U}_H]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -ide^{i(\omega_A - \pi)t} & 0 \\ 0 & -1 & 0 & -ide^{i(\omega_A + \pi)t} \\ ide^{-i(\omega_A - \pi)t} & 0 & 1 & 0 \\ 0 & ide^{-i(\omega_A + \pi)t} & 0 & -1 \end{pmatrix}, \\
 &= p \left\{ d \cos(\omega_A t) [\mathbf{A}_y \cos(\pi J t) - 2\mathbf{A}_x \mathbf{K}_z \sin(\pi J t)] \right. \\
 &\quad \left. - d \sin(\omega_A t) [\mathbf{A}_x \cos(\pi J t) + 2\mathbf{A}_y \mathbf{K}_z \sin(\pi J t)] + \mathbf{K}_z \right\}, \quad (1.73)
 \end{aligned}$$

und für die Transversalmagnetisierung der A-Spins entsprechend

$$\begin{aligned}\langle \overline{M_b^A} \rangle(t) &= \text{tr} (\mathbf{I}_+^A \boldsymbol{\xi}_b), \\ &= \frac{d}{2} \text{ip} \left[e^{-i(\omega_A - \pi J)t} + e^{-i(\omega_A + \pi J)t} \right].\end{aligned}\quad (1.74)$$

Die beiden Komponenten der Magnetisierung der A-Spins (A1 und A2) präzedieren nun durch die Kopplung J mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Die Komponente A1 gehört zu solchen Spins, die mit sich im Zustand $|\alpha\rangle$ befindenden K-Spins gekoppelt sind (s. Abb. 1.4). Sie dreht sich um J langsamer im Uhrzeigersinn, als die A-Spins, die mit K-Spins im Zustand $|\beta\rangle$ gekoppelt sind. Nach einem Zeitraum von $\tau = 1/(4J)$ hat die Dichtematrix den Wert

$$\begin{aligned}\boldsymbol{\xi}_b\left(\frac{1}{4J}\right) &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -ide^{i(\frac{\omega_A}{4J} - \frac{\pi}{4})} & 0 \\ 0 & -1 & 0 & -ide^{i(\frac{\omega_A}{4J} + \frac{\pi}{4})} \\ ide^{-i(\frac{\omega_A}{4J} - \frac{\pi}{4})} & 0 & 1 & 0 \\ 0 & ide^{-i(\frac{\omega_A}{4J} + \frac{\pi}{4})} & 0 & -1 \end{pmatrix}, \\ &= p \left\{ d \frac{\cos(\omega_A/(4J))}{\sqrt{2}} [\mathbf{A}_y - 2\mathbf{A}_x \mathbf{K}_z] \right. \\ &\quad \left. - d \frac{\sin(\omega_A t/(4J))}{\sqrt{2}} [\mathbf{A}_x + 2\mathbf{A}_y \mathbf{K}_z] + \mathbf{K}_z \right\},\end{aligned}\quad (1.75)$$

und für die Magnetisierung gilt

$$\langle \overline{M_b^A} \rangle = \frac{d}{2} \text{ip} \left[e^{-i(\frac{\omega_A}{4J} - \pi/4)} + e^{-i(\frac{\omega_A}{4J} + \pi/4)} \right]. \quad (1.76)$$

Zum Zeitpunkt b haben die beiden Komponenten der A-Magnetisierung eine relative Phase von $\pi/2$ zueinander (Abb. 1.4b). Die beiden gleichzeitig eingestrahelten 180° -Pulse sowohl im A-Kanal, als auch auf dem K-Kanal, haben folgende Wirkung: Der 180° -Puls im A-Kanal bewirkt eine Spiegelung der beiden Vektoren A1 und A2 an der y -Achse (Abb. 1.4b'). Dadurch werden sowohl Dispersionen aufgrund der chemischen Verschiebung des Systems refokussiert, als auch die Phasenverschiebung durch die Kopplungskonstante. Ohne weitere HF-Pulse würde sich das System nach einer folgenden Entwicklungszeit von $1/(4J)$ wieder im Zustand $\boldsymbol{\xi}_a$ befinden. Der gleichzeitig eingestrahelte HF-Puls im K-Kanal hat keinen direkten Einfluss auf die Refokussierung der chemischen Verschiebung der

A-Spins (Abb. 1.4b''). Allerdings bewirkt er, dass sich die Zustandsdichte der Energieniveaus $\alpha\alpha$ mit $\alpha\beta$ und $\beta\alpha$ mit $\beta\beta$ vertauscht (s. Abb. 1.2). Dadurch sind die A-Spins der Magnetisierungskomponente A1 nicht mehr mit K-Spins im Zustand α , sondern mit solchen im Zustand β gekoppelt. Entsprechendes gilt für A2. Dies führt dazu, dass der Refokussierungseffekt des ersten 180° -Pulses auf die Phasendispersion durch die Kopplungskonstante aufgehoben wird. Die beiden Magnetisierungskomponenten A1 und A2 laufen weiterhin relativ zueinander mit der Kopplungskonstante auseinander. Phasendispersion durch chemische Verschiebung und Magnetfeldinhomogenitäten wird aber rephasiert. Die Veränderung der Dichtematrix berechnet sich durch

$$\begin{aligned}
 \xi_{b'} &= \mathbf{U}_{-180y}^A \xi_b [\mathbf{U}_{-180y}^A]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 1 & 0 & -ide^{i(\frac{\omega_A}{4J} - \frac{\pi}{4})} & 0 \\ 0 & -1 & 0 & -ide^{-i(\frac{\omega_A}{4J} + \frac{\pi}{4})} \\ ide^{-i(\frac{\omega_A}{4J} - \frac{\pi}{4})} & 0 & 1 & 0 \\ 0 & ide^{i(\frac{\omega_A}{4J} + \frac{\pi}{4})} & 0 & -1 \end{pmatrix}, \\
 &= p \left\{ d \frac{\cos(\omega_A/(4J))}{\sqrt{2}} [\mathbf{A}_y + 2\mathbf{A}_x \mathbf{K}_z] \right. \\
 &\quad \left. - d \frac{\sin(\omega_A/(4J))}{\sqrt{2}} [-\mathbf{A}_x + 2\mathbf{A}_y \mathbf{K}_z] + \mathbf{K}_z \right\}, \tag{1.77}
 \end{aligned}$$

und schließlich

$$\begin{aligned}
 \xi_{b''} &= \mathbf{U}_{-180y}^A \xi_{b'} [\mathbf{U}_{-180y}^A]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} -1 & 0 & -ide^{-i(\frac{\omega_A}{4J} - \frac{\pi}{4})} & 0 \\ 0 & 1 & 0 & -ide^{i(\frac{\omega_A}{4J} + \frac{\pi}{4})} \\ ide^{i(\frac{\omega_A}{4J} - \frac{\pi}{4})} & 0 & -1 & 0 \\ 0 & ide^{-i(\frac{\omega_A}{4J} + \frac{\pi}{4})} & 0 & 1 \end{pmatrix}, \\
 &= p \left\{ d \frac{\cos(\omega_A/(4J))}{\sqrt{2}} [\mathbf{A}_y - 2\mathbf{A}_x \mathbf{K}_z] \right. \\
 &\quad \left. - d \frac{\sin(\omega_A/(4J))}{\sqrt{2}} [\mathbf{A}_x - 2\mathbf{A}_y \mathbf{K}_z] - \mathbf{K}_z \right\}. \tag{1.78}
 \end{aligned}$$

Nach einer zweiten Zeitentwicklungsphase von $\tau = 1/(4J)$ liegen die beiden Magnetisierungskomponenten der A-Spins durch weitere Dephasierung entlang der

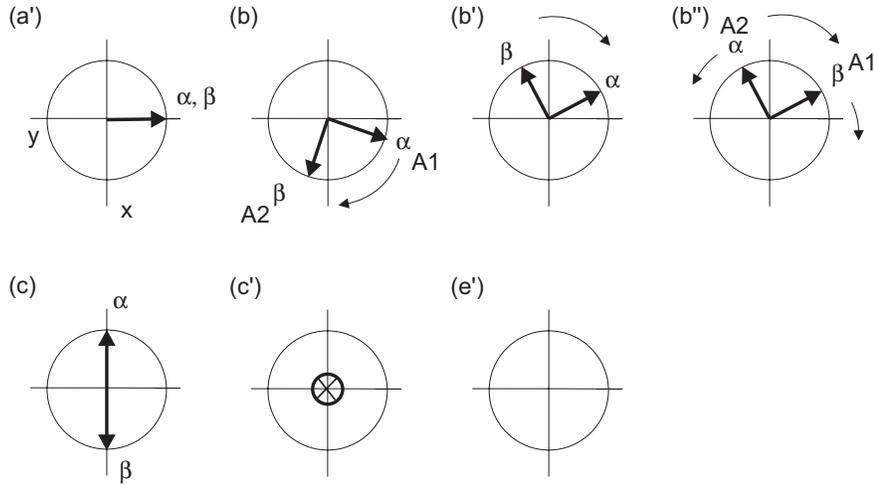


Abb. 1.4: Die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung des A-Spins im AK-Spinsystem während des RINEPT-Experiments.

positiven und negativen x-Achse (Abb. 1.4c).

$$\begin{aligned}
 \xi_c &= \mathbf{U}^H(1/(4J)) \xi_{b''} [\mathbf{U}^H(1/(4J))]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} -1 & 0 & -d & 0 \\ 0 & 1 & 0 & d \\ -d & 0 & -1 & 0 \\ 0 & d & 0 & 1 \end{pmatrix}, \\
 &= p [d \mathbf{2A}_x \mathbf{K}_z - \mathbf{K}_z].
 \end{aligned} \tag{1.79}$$

Die Nettomagnetisierung der A-Spins ist durch die Dephasierung zum Zeitpunkt $t = c$ verschwunden:

$$\langle \overline{M_c^A} \rangle = \text{tr} (\mathbf{I}_+^A \xi_c) = 0. \tag{1.80}$$

Der 90_y^A -Puls zum Zeitpunkt $t = c$ rotiert die Magnetisierung der Protonen in eine antiparallele Konfiguration entlang der +z- und -z-Achse (s. Abb. 1.4c'):

$$\begin{aligned}
 \xi_{c'} &= \mathbf{U}_{-90y}^A \xi_c [\mathbf{U}_{-90y}^A]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} -(d+1) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & d+1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(d-1) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & d-1 \end{pmatrix}, \\
 &= p [d \mathbf{2A}_z \mathbf{K}_z - \mathbf{K}_z].
 \end{aligned} \tag{1.81}$$

Dieser Zustand $\mathbf{A}_z \mathbf{K}_z$ wird als J-geordneter Spinzustand bezeichnet. Wie die Dichtematrix $\xi_{c'}$ zeigt, ist die ursprüngliche Protonenmagnetisierung nun gleichmäßig zwischen den Protonen und ^{31}P -Kernen verteilt. Der Besetzungsunterschied bestimmt die Amplitude und die Orientierung der vier unterschiedlichen Kohärenzen. Für beide Kerne, die A-Spins und K-Spins, ist die Magnetisierung antiparallel entlang der z-Achse ausgerichtet. Der -90_y^K -Puls bei (c') wirkt nun auf einen Zustand, der sich sehr vom Grundzustand ξ_0 unterscheidet. Die neue Dichtematrix ist

$$\begin{aligned}
 \xi_{c''} &= \mathbf{U}_{-90y}^K \xi_{c'} [\mathbf{U}_{-90y}^K]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & d+1 & 0 & 0 \\ d+1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1-d \\ 0 & 0 & 1-d & 0 \end{pmatrix}, \\
 &= p [d \mathbf{2A}_z \mathbf{K}_x - \mathbf{K}_x].
 \end{aligned} \tag{1.82}$$

An dieser Stelle beginnt beim INEPT-Experiment die Akquisition der K-Kohärenzen. Die zeitliche Entwicklung der Transversalmagnetisierung zeigt sich durch Anwendung von \mathbf{U}^H auf $\xi_{c''}$. Mit den Abkürzungen $\omega_{K1} = \omega_K - \pi J$ und $\omega_{K2} = \omega_K + \pi J$ ergibt sich

$$\begin{aligned}
 \xi_{c''}(t) &= \mathbf{U}^H \xi_{c''} [\mathbf{U}^H]^{-1}, \\
 &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & (d+1)e^{i\omega_{K1}t} & 0 & 0 \\ (d+1)e^{-i\omega_{K1}t} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (1-d)e^{i\omega_{K2}t} \\ 0 & 0 & (1-d)e^{i\omega_{K2}t} & 0 \end{pmatrix}.
 \end{aligned} \tag{1.83}$$

Für die Transversalmagnetisierung der K-Spins folgt

$$\begin{aligned} \overline{\langle M_{c''}^K \rangle}(t) &= \text{tr}(\mathbf{I}_+^K \xi_{c''}(t)), \\ &= \frac{p}{2} \left[(d+1)e^{-i(\omega_K - \pi J)t} - (d-1)e^{-i(\omega_K + \pi J)t} \right]. \end{aligned} \quad (1.84)$$

Die $\mathbf{A}_z \mathbf{K}_z$ Magnetisierung ergibt zusammen mit \mathbf{K}_x zwei Linien mit den relativen Intensitäten $(d+1)$ und $(d-1)$. Das Linienspektrum ist für $d = 2,4 = \gamma_{1H}/\gamma_{31P}$ in Abb. 1.5 dargestellt. Die Zielsetzung einer Verstärkung der K-Kernmagnetisierung ist an diesem Punkt erreicht. Die maximal mögliche Verstärkung bei Vernachlässigung von Relaxationseffekten ist $(\gamma_A/\gamma_K) + 1$ bzw. $(\gamma_A/\gamma_K) - 1$. Die beiden 90° -Pulse zwischen $t = c$ und $t = c''$ werden zwar hier nacheinander berechnet, im Experiment aber gleichzeitig angelegt. Berechnet man den Effekt der Pulse in umgekehrter Reihenfolge, gelangt man über einen anderen Zustandspfad zum selben Ergebnis.

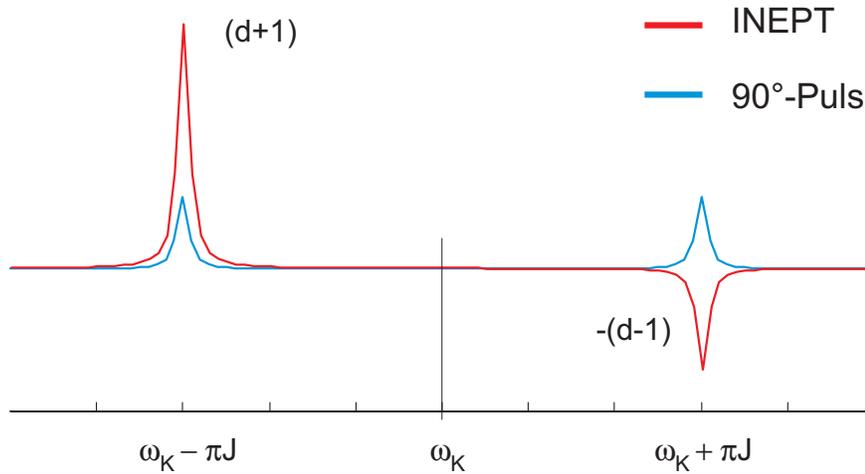


Abb. 1.5: Linienspektrum für das INEPT-Experiment im AK-System mit $d = \omega_A/\omega_K = 2,4$. Linienverbreiterung wurde hinzugefügt. Die blaue Linie zeigt das Spektrum der K-Spins nach einem 90° -Puls auf ξ_0 , die rote Linie das INEPT-Spektrum. Die Verstärkung der beiden Linien ist $(d+1)$ bzw. $-(d-1)$.

Der Nachteil des INEPT-Experiments ist, dass während der Akquisitionsphase keine Protonen-Entkopplung stattfinden kann. Wird die Entkopplung zum Zeitpunkt $t = c''$ gestartet, heben sich die beiden in Antiphase liegenden ^{31}P -

Resonanzen teilweise gegenseitig auf. Dieses Problem wird durch die Refokussierung im RINEPT Experiment gelöst.

Nach einer weiteren Zeitentwicklung des Systems um $t = \Delta = 1/(4J)$ haben die beiden Komponenten der K-Magnetisierung wieder eine relative Phase von $\pi/2$ zueinander. Der doppelte 180° -Puls in beiden Kanälen bewirkt eine Spiegelung der Magnetisierung an der x-Achse und eine Refokussierung der relativen Phase durch den Austausch der ^1H -Besetzungszahlen. Für die Dichtematrix ergibt sich zum Zeitpunkt $t = d'$

$$\begin{aligned} \xi_{d'} &= \mathbf{u}_{-180x}^A \mathbf{u}_{-180x}^K \xi_{c'}(\Delta) [\mathbf{u}_{-180x}^K]^{-1} [\mathbf{u}_{-180x}^A]^{-1}, \\ &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & (1-d)e^{-i\Delta\omega_{K2}} & 0 & 0 \\ (1-d)e^{i\Delta\omega_{K2}} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (d+1)e^{-i\Delta\omega_{K2}} \\ 0 & 0 & (d+1)e^{i\Delta\omega_{K2}} & 0 \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1.85)$$

Nach einer weitere Zeitentwicklungsphase von $t = \Delta = 1/(4J)$ erhält man die Dichtematrix

$$\begin{aligned} \xi_e &= \mathbf{u}^H(\Delta) \xi_{c''} [\mathbf{u}^H(\Delta)]^{-1}, \\ &= \frac{p}{2} \begin{pmatrix} 0 & (1-d)e^{-i2\pi\Delta J} & 0 & 0 \\ (1-d)e^{i2\pi\Delta J} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (d+1)e^{i2\pi\Delta J} \\ 0 & 0 & (d+1)e^{-i2\pi\Delta J} & 0 \end{pmatrix}, \\ &= p [d \mathbf{K}_x - 2\mathbf{A}_z \mathbf{K}_y]. \end{aligned} \quad (1.86)$$

Zum Zeitpunkt e wird im ^{31}P -Kanal (K) die Datenakquisition gestartet. Die Transversalmagnetisierung der K-Spins hat die Form $\langle \overline{\mathbf{M}}_e^K \rangle = -ipd$. Die Aufspaltung des Spektrums ohne parallele Entkopplung der Protonen zeigt sich durch Multiplikation mit einem weiteren Zeitentwicklungsoperator. Es ist

$$\begin{aligned}
 \langle \overline{M}_e^K \rangle(t) &= \text{tr} \left(\mathbf{I}_+^K [\mathbf{U}^H(t) \xi_e [\mathbf{U}^H(t)]^{-1}] \right), \\
 &= -i \frac{p}{2} \left[(d-1) e^{-i\omega_{K1}t} + (d+1) e^{-i\omega_{K2}t} \right]. \quad (1.87)
 \end{aligned}$$

Es entsteht ein Spektrum mit zwei Linien bei $\omega_{K1} = \omega_K - \pi J$ und $\omega_{K2} = \omega_K + \pi J$, die nun die gleiche Phase entlang der negativen y-Achse haben. Die Verstärkung der beiden Linien ist entsprechend dem INEPT Experiment $(d-1)$ bzw. $(d+1)$, wobei die Linie mit der niedrigeren Frequenz jetzt die kleinere Verstärkung hat. Das zu erwartende Spektrum für $d = 2,4$ ist in Abb. 1.6 gezeigt.

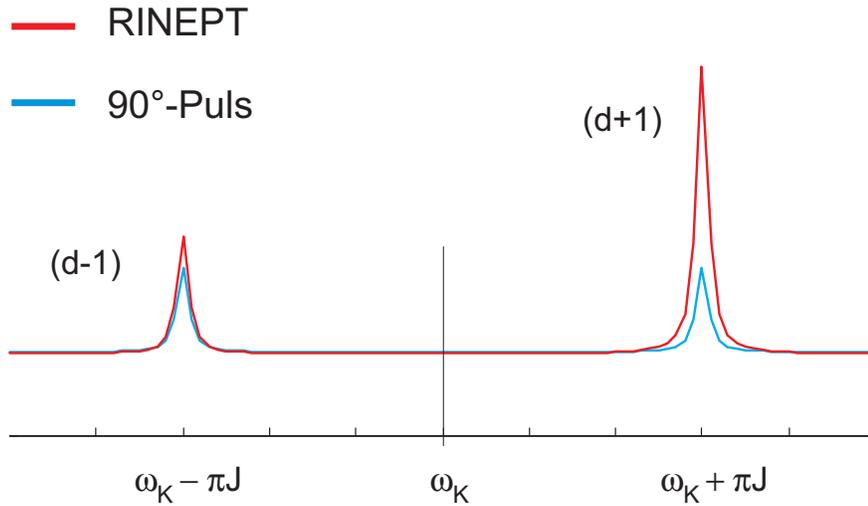


Abb. 1.6: Linienpektrum für das RINEPT-Experiment im AK-System mit $d = \omega_A/\omega_K = 2,4$. Linienverbreiterung wurde hinzugefügt. Die blaue Linie zeigt das Spektrum der K-Spins nach einem 90° -Puls auf ξ_0 , die rote Linie das RINEPT Spektrum ξ_e . Die Verstärkung der beiden Linien ist $(d+1)$ bzw. $(d-1)$.

Durch Protonenkopplung während der Akquisitionsphase fallen die beiden Linien zusammen und die Gesamtverstärkung der RINEPT Sequenz durch Polarisationstransfer ist $d = \omega_A/\omega_K = \gamma_A/\gamma_K = 2,4$ für ein schwach gekoppeltes System aus einem Proton und ^{31}P -Kern.

Kapitel 2

Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (MRSI)

Die verschiedenen Techniken zur räumlichen Lokalisation von *In-vivo*-Spektren können in zwei Gruppen aufgeteilt werden: Die Lokalisation einzelner Regionen (Single-Voxel) und die gleichzeitige Aufnahme von Spektren an verschiedenen räumlichen Positionen (Multi-Voxel, MRSI). Insbesondere in den Anfangszeiten der lokalisierten Spektroskopie wurde die Single-Voxel-Methode vorgezogen aufgrund von technischen Limitationen der Hardware. Im Vergleich zu MRSI ist die Homogenität des \vec{B}_0 -Feldes über das angeregte Volumen (VOI) größer und die Messzeiten kürzer. Mit vortschreitender Verbesserung der Hardware, der HF-Pulssequenzen (Wassersignalunterdrückung), und durch automatische Shim-Routinen zur Verbesserung der \vec{B}_0 -Homogenität wird die Spektroskopische Bildgebung häufig zur bevorzugten Methode.

Bei der MRSI-Technik werden die bildgebenden Verfahren der MRI - die Ortskodierung des gemessenen Signals durch Phasenkodiergradienten - auf die Spektroskopie übertragen. Hierdurch ist eine selektive tomographische Darstellung von relativen Konzentrationen oder Konzentrationsverhältnissen der in den Spektren identifizierbaren Metaboliten möglich. Mit der MRSI-Technik eröffnet sich insbesondere für klinische Anwendungen am Menschen die Möglichkeit, funktionell-metabolische Eigenschaften lebenden Gewebes nicht-invasiv orts aufgelöst zu beobachten.

Das bei der Spektroskopie gemessene Signal $\tilde{S}(t)$ besteht aus der Summe der Signale sämtlicher Spins im angeregten Volumen. Bei unmittelbar nach der Anregung beginnender Datenakquisition wird das Gesamtsignal

$$\tilde{S}(t) = \int_{\text{Spins}} S(\vec{x}, t) d\vec{x} \quad (2.1)$$

beobachtet, das keine Ortsinformationen enthält. Wird das \vec{B}_0 -Feld zusätzlich für die Zeitdauer t_G mit einem Phasenkodiergradienten $\vec{G}(t)$ überlagert erhalten die Spins eine ortsabhängige Phase

$$\phi(\vec{x}) = \gamma \int_t^{t+t_G} \vec{G}(\tau) \cdot \vec{x} d\tau = \vec{k} \cdot \vec{x}. \quad (2.2)$$

Damit ergibt sich für das Gesamtsignal

$$\tilde{S}(\vec{k}, t) = \int_{\text{Spins}} S(\vec{x}, t) e^{-i\vec{k} \cdot \vec{x}} dV. \quad (2.3)$$

Die Größe $\tilde{S}(\vec{k}, t)$ beschreibt das Signal im sogenannten k-Raum. Durch Fouriertransformation von Gleichung 2.3 erhält man das orts aufgelöste Signal jedes Raumpunktes \vec{x} :

$$S(\vec{x}, t) = \int_{\vec{k}} \tilde{S}(\vec{k}, t) e^{i\vec{k} \cdot \vec{x}} d\vec{k}. \quad (2.4)$$

Im MRSI-Experiment wird die Aufnahme der Spektren in jeder Raumrichtung bei sukzessivem Durchlaufen der Phasenkodierung in N Schritten von ΔG wiederholt. Es entsteht eine Signalmatrix, die je nach Anzahl der unterschiedlichen Raumrichtungen der Phasenkodiergradienten (Sequenztyp) ein- bis dreidimensional sein kann. Hinzu kommt eine weitere Dimension mit der zeitlichen Information des aufgenommenen Signals. Nach dem Nyquist-Theorem ergibt sich für das beobachtbare Volumen (Field-Of-View, FOV) und die nominale Voxelgröße ΔV :

$$\begin{aligned} \text{FOV} &= \frac{2\pi}{\gamma \Delta G t} = \frac{2\pi}{\Delta k}, \\ \Delta V &= \frac{\text{FOV}}{N}. \end{aligned} \quad (2.5)$$

2.1 Point-Spread-Funktion bei unterschiedlicher k-Raum Abtastung

Die nominale Voxelgröße im MRSI Experiment ist in Gl. 2.5 gegeben, d. h. das gesamte FOV, geteilt durch die Anzahl der Phasenkodierschritte. Die tatsächliche räumliche Verteilung des Signals eines Voxels kann allerdings durch die Eigenschaften der digitalen Fouriertransformation stark von der nominalen Voxelgröße abweichen [Marc91a, Hugg96a]. Durch die limitierte Anzahl von Phasenkodierschritten und die Tatsache, dass das Signal bei den maximalen k-Werten nicht Null wird, verteilt sich das Signal eines Punktes nach Fouriertransformation über den gesamten Datensatz. Die Art und Weise dieser räumlichen Verteilung des Signals wird durch die digitale Antwortfunktion oder „Point-Spread-Funktion“ (PSF) beschrieben. Die Form der PSF hängt von dem Aufnahmeschema der Phasenkodiergradienten und dem betrachteten Objekt ab. Weiterhin kann die Verteilung des Signals eines Punktes in benachbarte Voxel („Voxelbleeding“) durch die PSF mit symmetrischer Filterfunktion im k-Raum minimiert werden, die das Signal am Rand des k-Raums unterdrücken („Apodisierung“).

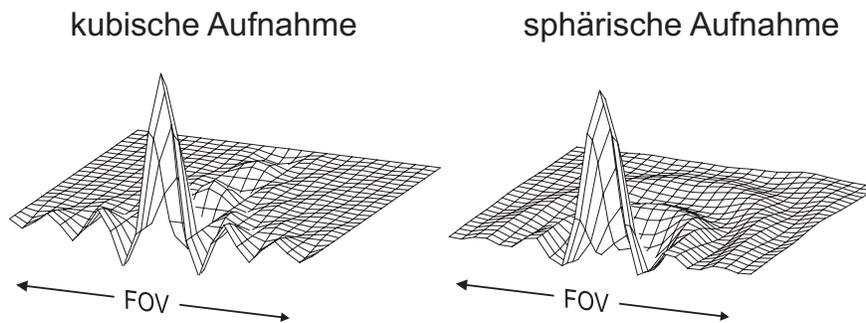


Abb. 2.1: Point-Spread-Funktion eines Punktes in der Mitte einer zweidimensionalen MRSI-Schicht bei kubischem und sphärischem Aufnahmeverfahren (24^2 Voxel). In einer Raumrichtung ist nur das halbe FOV gezeigt.

In Abb. 2.1 ist die PSF eines idealen Punktes in der Mitte des FOV bei zwei verschiedenen Arten des Durchlaufens der Phasenkodiergradienten bei einer zweidimensionalen MRSI-Sequenz mit $N = M = 24$ Phasenkodierschritten in jeder

Raumrichtung gezeigt (Berechnungen mit Maple, Kap. 3.2). Beim kubischen Aufnahmeverfahren werden die beiden Phasenkodiergradienten jeweils von ihrem Minimalwert bis zum Maximalwert in gleichmäßigen Schritten durchlaufen. Beim sphärischen Aufnahmeverfahren werden nur solche Punkte aufgenommen, deren Radius (Abstand zum Zentrum des k -Raums) im k -Raum kleiner oder gleich k_{\max} ist. Die resultierende PSF zeigt beim kubischen Aufnahmeverfahren vor allem in Richtung der Hauptachsen Störungen der benachbarten Voxel über das gesamte FOV. Beim sphärischen Aufnahmeverfahren ist die Verteilungsfunktion isotrop und das Voxelbleeding in Richtung der Hauptachsen geringer.

Ein weiterer Vorteil des sphärischen Aufnahmeverfahrens ist, dass durch das Weglassen der Phasenkodierschritte für $k > k_{\max}$ Messzeit in der Größenordnung $4/\pi$ bei 2D-Sequenzen und $6/\pi$ bei 3D-Sequenzen gespart werden kann. Der Verlust für das Verhältnis von Signal zu Rauschen (S/N) ist dabei gering, da das Signal in den „Ecken“ der k -Matrix durch die notwendige räumliche Apodisierung am meisten unterdrückt wird [Maud94a]. Da beim sphärischen Aufnahmeverfahren die mittleren k -Raum-Punkte, die die wesentlichen räumlichen Informationen des Messobjekts enthalten, zuerst gemessen werden, ist diese Methode etwas weniger anfällig für Bewegungsartefakte.

Kapitel 3

Material und Methoden

In diesem Kapitel werden die Materialien und Methoden beschrieben, die zur Aufnahme und Auswertung von *In-vivo*-MRS-Daten benötigt werden und im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und angewandt wurden. Dabei wird auch auf die Verwendung und Anpassung vorhandener Methoden eingegangen.

3.1 Apparative Ausstattung

3.1.1 MR-Tomograph

Ein MR-Tomograph ist wie ein rechnergesteuertes Fourier-NMR-Spektrometer aufgebaut. Die zusätzliche neue Komponente ist das Gradientensystem. Abb. 3.1 zeigt den prinzipiellen Aufbau eines MR-Tomographen mit den Hauptkomponenten:

- Grundfeldmagnet,
- Gradientensystem,
- Shimsystem,
- Hochfrequenzsystem,
- Prozessrechner.

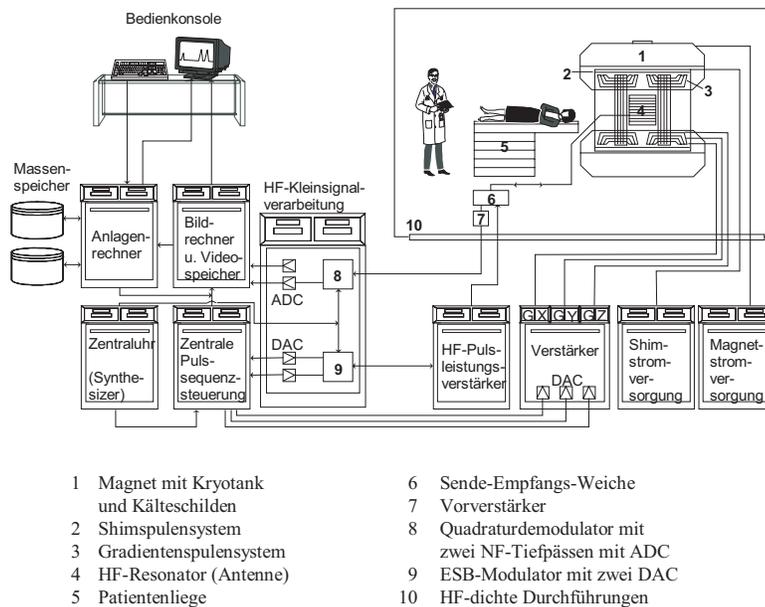


Abb. 3.1: Schematische Darstellung der Komponenten eines Kernspintomographen (nach [Kres88a]).

Eine Beschreibung der einzelnen Komponenten und ihrer Funktionsweise findet sich beispielsweise in [Kres88a]. Alle Experimente dieser Arbeit wurden an Ganzkörpertomographen des Types Magnetom VisionTM (Siemens Medizintechnik AG, Erlangen) des Forschungsschwerpunkts Radiologische Diagnostik und Therapie des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (DKFZ) und des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim (ZI) durchgeführt. Die wichtigsten Daten dieser Systeme finden sich im Anhang.

Grundfeldmagnet

Der Hauptmagnet liefert das statische Grundfeld \vec{B}_0 . Die Anforderungen an dieses Feld sind zum einen eine ausreichende Stärke und zum anderen eine möglichst hohe räumliche Homogenität und zeitliche Konstanz. Mit zunehmender magnetischer Feldinduktion \vec{B}_0 steigt auch die Intensität des Resonanzsignals an, wodurch ein höheres S/N und damit bessere Bildqualität in der Bildgebung und

kürzere Messzeiten oder kleinere Voxel in der Spektroskopie erreicht werden. Auf der anderen Seite ist die Homogenität bei steigender Feldstärke technisch zunehmend schwieriger zu realisieren. Im inhomogenen Feld sinkt die Relaxationszeit T_2^* . Dies bedeutet, die Transversalmagnetisierung und damit das detektierbare Signal fallen schneller ab. Mit \vec{B}_0 steigt auch die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 an, wodurch sich die Messzeit verlängert. Für Messungen am menschlichen Körper sind zudem Grenzen durch die mit der Frequenz zunehmenden, im Gewebe deponierten Leistung gesetzt.

Für MR-Systeme, die sowohl in der Bildgebung, als auch in der Spektroskopie zum Einsatz kommen, werden in der Regel Feldstärken um $\vec{B}_0 = 1,5 \text{ T}$ oder höher verwendet. Speziell für die ^1H -Bildgebung ausgelegte MR-Systeme werden meist mit Feldstärken $\vec{B}_0 \leq 1,5 \text{ T}$ betrieben und nutzen den langsamen Abfall des Signals für schnelle Bildgebungssequenzen.

Zur Erzeugung des Feldes können prinzipiell Permanentmagnete, Widerstandsmagnete oder supraleitende Magnete genutzt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Tomographen verwenden supraleitende Magneten (Material: Niob-Titan-Legierung in Cu-Matrix) mit einer Feldstärke von $1,5 \text{ T}$. Der Vorteil der supraleitenden Magnete liegt in einem auch bei dieser Feldstärke noch sehr homogenen und zeitlich konstanten Feld. Allerdings entstehen bei dieser Form der Felderzeugung hohe Anschaffungs- und Betriebskosten durch die erforderliche Kühlung des Kryostaten mit flüssigem Stickstoff und Helium.

Gradientensystem

Das Gradientensystem eines Kernspintomographen besteht aus stromdurchflossene Spulen, die in den drei Raumrichtungen linear mit der entsprechenden Ortskoordinate wachsende Felder erzeugen (Die Feldvektoren weisen stets in z-Richtung = Richtung des statischen Feldes). Sie werden zur Ortskodierung des gemessenen Signals verwendet (Abb. 3.2). Die Anforderungen an das Gradientensystem sind:

- Hohe Gradientenstärke. Mit steigender Gradientenstärke nimmt die Ortsauflösung des Systems bei kürzerer Messzeit zu. Auf der anderen Seite sinkt bei hohen Gradientenfeldern das S/N. Die Gradientenstärken liegen

typischerweise zwischen 1 mT/m und 25 mT/m. Die maximale Gradientenstärke des Magnetom Vision liegt bei 25 mT/m.

- Kurze Schaltzeiten der Gradientenfelder. Das Magnetom Vision hat eine Anstiegszeit (Ramp) von 625 ms auf 25 mT /m.
- Hohe Linearität.

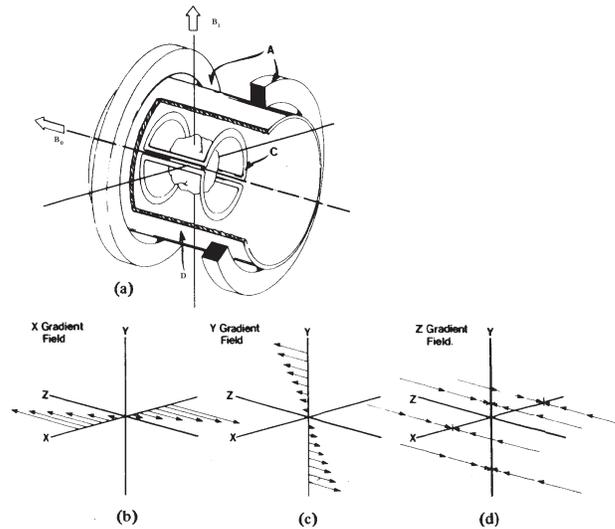


Abb. 3.2: Erzeugung von statischem Grundfeld (\vec{B}_0), oszillierendem HF-Feld ($\vec{B}_1(t)$) und orthogonalen Gradientenfeldern ($G_x(t)$, $G_y(t)$, $G_z(t)$) im Kernspintomographen. Das statische \vec{B}_0 -Feld wird von der Magnetwicklung A, der HF-Puls von der Spule C erzeugt. Das Gradientensystem besteht aus einer komplexen Anordnung von Spulen auf dem Mantel D. (b), (c) und (d) zeigen die räumliche Abhängigkeit der drei Gradientenfelder. Die Feldvektoren weisen stets in z-Richtung (\vec{B}_0) [Hins83a].

Shimsystem

Zum Ausgleich residueller Inhomogenitäten des \vec{B}_0 -Feldes wird das sogenannte Shimsystem verwendet. Das passive Shimsystem besteht aus einer Reihe von Metallblechen, die auf die Innenbohrung und auf der Außenfläche des Magneten

aufgebracht sind. Zusätzlich befindet sich innerhalb des Magnetfeldes ein komplexes System von *Shimspulen*, die Inhomogenitäten des \vec{B}_0 -Feldes durch zusätzliche frei ansteuerbare Felder ausgleichen.

3.1.2 Der Zweite HF-Kanal

Für die Protonenkopplung während der Akquisitionsphase und den Polarisationstransfer mit der RINEPT-Sequenz wird ein zweiter HF-Sendekanal mit ^1H -Frequenz benötigt. Der zweite Kanal des Siemens VISION besteht aus einem HF-Sender mit einer Spitzenleistung von 2 kW bei 16-85 MHz. Er wird über einen Industrie-PC 386, 25 MHz mit 4 MB Hauptspeicher gesteuert. Die Steuersoftware bietet die Möglichkeit, die Anzahl, Reihenfolge, Stärke, Länge, Frequenz, Phase und Art (Rechteck-, Sinc-, Gauß- oder WALTZ4-Pulse) der HF-Pulse zu bestimmen. Der Zeitpunkt, wann die Pulse gesendet werden, erfolgt über die Sequenz am Hauptgerät mit Hilfe von Synchronisationspulsen (*OSC*-Pulse).

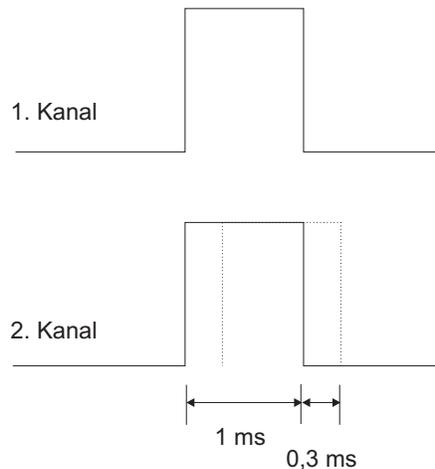


Abb. 3.3: Variation der HF-Pulse des Zweiten Kanals gegenüber dem Ersten HF-Kanal.

Die Synchronisation zwischen MR-Tomograph und zweitem Kanal wurde mit einem Oszilloskop überprüft und weist aufgrund der begrenzten Leistungsfähigkeit des Steuerrechners eine Variation der HF-Pulse des zweiten Kanal um $300\ \mu\text{s}$ nach hinten auf (Abb. 3.3). Das kann insbesondere für die INEPT- und RINEPT-

Sequenz problematisch werden, da die synchron eingestrahlten HF-Pulse auf dem ersten und zweiten Kanal um ein Drittel ihrer Pulslänge (bei 1 ms HF-Pulsen) verschoben sein können.

Die vom Prozessrechner des Tomographen an den zweiten HF-Kanal gesendeten Synchronisationspulse haben zweierlei Aswirkungen. Zum einen wird der Steuerrechner des zweiten Kanals aufgefordert, den nächsten in der dort gespeicherten HF-Puls-Liste stehenden Puls zu senden. Die Länge des zu sendenden HF-Pulses ist ebenfalls nur dem Steuerrechner des zweiten Kanals bekannt. Bei dieser Anforderung kann die oben beschriebene Verzögerung von 300 μs auftreten. Andererseits öffnet die Länge des OSC-Pulses ein Zeitfenster, in dem der Verstärker des zweiten HF-Kanals senden kann. Da die zeitliche Position des Fensters sehr genau ist, hat die variable Verzögerung des Pulses auf dem zweiten HF-Kanal zusätzlich den Effekt, dass der verzögerte HF-Puls durch das Ende des Zeitfensters abgeschnitten werden kann. Das bedeutet, dass die Pulse des zweiten Kanals, abhängig von der Verzögerung, variable Länge haben und damit die Magnetisierung der Protonen um unterschiedliche Winkel drehen.

Zum Ausgleich wurden daher bei der Sequenzprogrammierung der INEPT- und RINEPT-Sequenz die Synchronisationspulse 250 μs vor Beginn der HF-Pulse auf dem ersten Kanal gestartet und erst mindestens 100 μs nach Ende der HF-Pulse beendet.

3.1.3 Hochfrequenz-Antennensysteme

Das Hochfrequenzsystem besteht aus einem Sender, der HF-Pulse zur Kernanregung emittiert, und dem Empfänger, der das induzierte Kernspinresonanzsignal detektiert. Im allgemeinen ist die Sende- mit der Empfangsspule identisch. Der Füllfaktor der Spule (Verhältnis von Proben- zu Spulenvolumen) muss möglichst groß sein. Deshalb werden spezielle Spulen eingesetzt, die den Abmessungen der zu untersuchenden Körperregion angepasst sind (Ganzkörperresonator, Extremitätenspule, Oberflächenspule). In der vorliegenden Arbeit wurden für die Experimente verschiedene Kopfspulen verwendet.

Da das empfangene Signal sehr klein ist, muss sorgfältig darauf geachtet werden,

dass das Rauschen in der Empfangsspule bei maximaler Signalspannung möglichst klein gehalten wird. Das Verhältnis aus Signalspannung S und Rauschen N ist proportional zur Spindichte ρ , der Größe ΔV des Messvolumens und der Quadratwurzel aus der Messzeit t [Reis90a]:

$$\frac{S}{N} \propto \rho \Delta V \sqrt{t}. \quad (3.1)$$

Um S/N zu erhöhen, kann einerseits das zu messende Volumen vergrößert werden, wodurch allerdings die Ortsauflösung abnimmt, oder die Messzeit verlängert werden. Die Spule muss vor der Messung auf ihre Eigenresonanzfrequenz mit der Belastung durch das Messobjekt abgestimmt werden.

¹H-Spule

Zur Akquisition von *In-vivo*-¹H-Spektren, sowie zur Aufnahme der ¹H-Spektren der verwendeten Phantome wurde die zirkular polarisierte Standard-Kopfspule des Magnetom Vision verwendet (Siemens Medizintechnik AG, Erlangen).

³¹P-¹H-Doppelresonanzspulen

Für die Aufnahme von ³¹P-Spektren wurden zwei Typen von HF-Spulen, eine gekreuzte Helmholtzspule, sowie eine doppelresonante Birdcage-Spule verwendet. Bereits Anfang 1996 wurde bei einem externen Anbieter eine doppelresonante ³¹P-¹H-Spule durch das ZI in Auftrag gegeben. Sie wurde drei Jahre später fertiggestellt, erfüllte allerdings nicht die vertraglich festgelegten Spezifikationen bezüglich der Homogenität des \vec{B}_1 -Feldes. Dadurch ist eine Einstrahlung von 180°-HF-Pulsen über die gesamte Ausdehnung des Gehirns nicht möglich. Daraufhin wurde von Dr. Gerald Matson vom VA Medical Center in San Francisco (USA) eine doppelresonante zirkular polarisierte Birdcage-Spule gebaut [Mats99a], die zum Ende dieser Arbeit fertiggestellt war. Alle Phantommessungen wurden an der gekreuzten Helmholtzspule des DKFZ durchgeführt, die nicht für *In-vivo*-Messungen mit ¹H-Entkopplung zugelassen ist. Sie besteht aus zwei Wicklungen für Protonenresonanz mit 23 cm Durchmesser, und zwei weiteren, dazu senkrecht

angeordneten Windungen für ^{31}P -Resonanz mit 17 cm Durchmesser (Siemens Medizintechnik AG, Erlangen).

Eine notwendige HF-technische Voraussetzung für die Doppelresonanz-Spektroskopie ist die Entkopplung der beiden Resonanzkreise. Durch die ^1H -Entkopplungsspule, die während der Akquisitionsphase des Heterokern-Signals (^{31}P), mit in Amplitude und Phase schnell geschalteter HF betrieben wird, kommt es zur Einkopplung von HF-Signal und (Sender-) Rauschen in die ^{31}P -Spule, das sich mehr oder weniger gleichmäßig im 26 MHz Frequenzbereich von ^{31}P ausbreitet und signifikant über dem thermischen Rauschen liegt. Deshalb müssen entsprechende Filter verwendet werden, die gerade die gewünschte ^{31}P -Frequenzbandbreite besitzen. Bei größerer Bandbreite würden die eingekoppelten Signale bzw. das Rauschen den Vorverstärker sättigen. Für die gekreuzte Helmholtz-Spule wurde ein Filter verwendet, mit dem eine Entkopplung der beiden Resonanzkreise (^{31}P - ^1H) von mindestens 50dB für 25.8 MHz erzielt wird (H.-J. Zabel, DKFZ, eigene Entwicklung).

Ein weiteres Problem, das bei Experimenten mit Protonen-Entkopplung am Magnetom VISION auftritt, ist der breitbandige Vorverstärker im Empfangssystem. Die durch die Filter gewährleistete Entkopplung der Resonanzkreise reicht nicht aus, um das während der Akquisition eingestrahlte ^1H -Signal aus dem Empfangssignal zu eliminieren. Bei Experimenten mit ^1H -Entkopplung wurde daher der Vorverstärker des Tomographen nach allen nötigen Messungen mit ^1H -Aufnahme überbrückt und durch einen schmalbandigen ^{31}P -Vorverstärker eines älteren Geräts (Magnetom SP, Siemens Medizintechnik, Erlangen) ersetzt.

3.2 Software

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Expertensysteme unter den Betriebssystemen Windows NT und LINUX verwendet: Für die symbolischen Matrix-Berechnungen in Kap. 1, sowie für die Berechnungen der Point-Spread-Funktion in Kap. 2.1 wurde Maple[™] (Waterloo Maple Inc., Waterloo, Kanada) verwendet. Das Programm „FITT“ zur Quantifizierung von ^1H -Spektren [Sohe98a, Youn98a,

Youn98b] (Kap. 3.5.2) und die Routinen zur Auswertung von Spektren mit dem LPSVD-Algorithmus (Kap. 3.5.4) wurden mit IDL[™] (*Interactive Data Language*, Research Systems, Boulder, USA) entwickelt.

Für die Entwicklung des Programms zur Bestimmung der Gewebebeanteile in MRSI-Voxeln (Kap. 3.6) wurde MATLAB[™] (The Mathworks Inc., Natick, USA) verwendet.

Konvertierungsroutinen (Siemens-Format → MATLAB-Format bzw. IDL-Format) sowie die GAMMA-Simulationen (Kap. 3.7) wurden mit GNU-C++ (Freie Software) und Microsoft Visual C++ 6.0 (Microsoft, Seattle, USA) kompiliert.

3.3 Phantome

Für die Phantommessungen wurde die in Abb. 3.4 gezeigte Anordnung verwendet. Innerhalb einer mit Wasser gefüllten Flasche mit Volumen von 2 l wurde eine

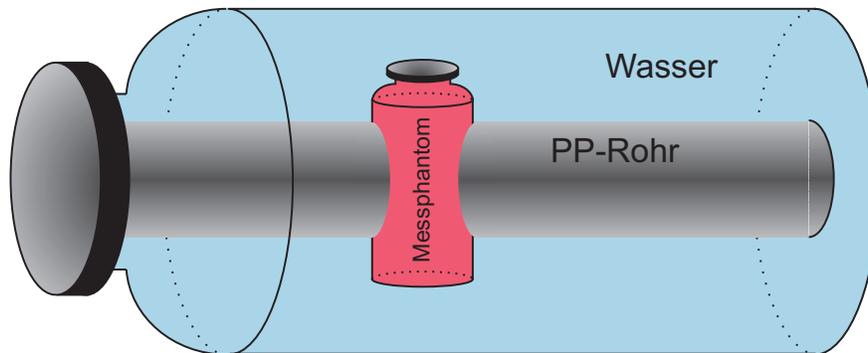


Abb. 3.4: Schematische Darstellung des für die Phantommessungen konstruierten Flüssigkeitsphantoms.

Flasche von 100 ml mit Hilfe von PP-Rohren positioniert. Diese Flasche ist mit einer hochkonzentrierten Lösung der zu messenden Substanz gefüllt. Die äußere Flasche dient zum einen als Last und zum anderen zur Vermeidung von Suszeptibilitätsartefakten.

3.4 Sequenzen

In diesem Abschnitt werden die am klinischen Tomographen verwendeten und entwickelten Messsequenzen beschrieben. Dabei wird insbesondere auf volumen-selektive und MRSI-Sequenzen eingegangen.

3.4.1 ^{31}P -Sequenzen

2D-MRSI-Sequenz mit sphärischem Aufnahmeverfahren

Als Standard-Messsequenz für ^{31}P -Studien wurde eine 2D-MRSI-Sequenz mit sphärischem Aufnahmeverfahren verwendet (s. Kap. 2). Der schematische Aufbau der Sequenz ist in Abb. 3.5 dargestellt.

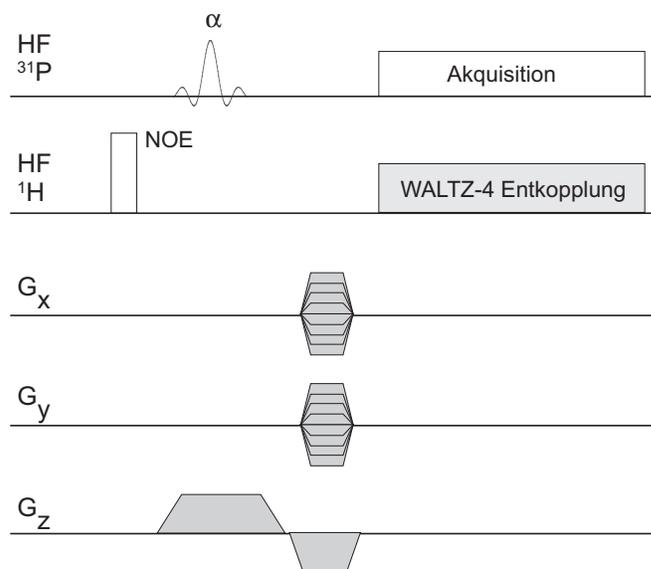


Abb. 3.5: Schematischer Aufbau der 2D-MRSI-Sequenz zur *In-vivo*- ^{31}P -Messung mit ^1H -Entkopplung.

Die Schicht wird durch einen frequenzselektiven ^{31}P -Puls (α) bei gleichzeitiger Aktivierung des Schichtselektionsgradienten G_z angeregt. Die Ortskodierung in x - und y -Richtung geschieht durch die Phasenkodiergradienten G_x und G_y . Die Sequenz gibt eine 8×8 k-Raum Matrix zurück. Anstatt der sonst üblichen zwei

verschachtelten Schleifen zum sukzessiven Durchschalten der beiden Phasenkodiergradienten wird nur eine Schleife verwendet, die die beiden Gradiententabellen entsprechend Abb. 3.6 durchläuft.

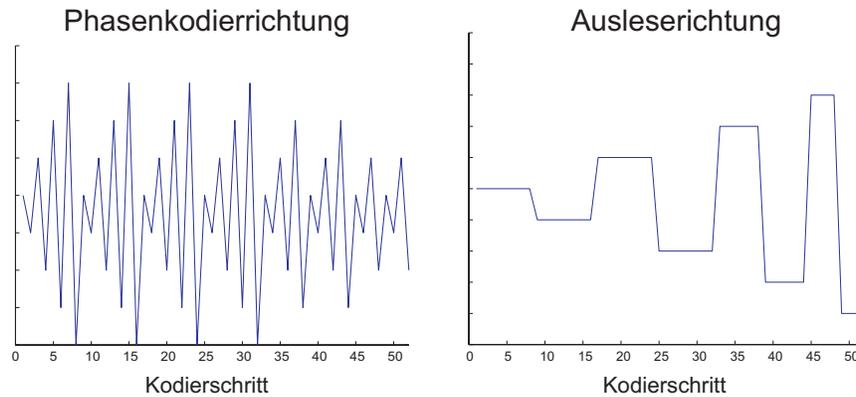


Abb. 3.6: Gradiententabellen für die 8×8 MRSI-Sequenz mit sphärischem Aufnahmeverfahren. Beide Tabellen werden in insgesamt 52 Schritten durchlaufen.

Durch das sphärische Aufnahmeverfahren werden statt 64 nur noch 52 Phasenkodierschritte zur Aufnahme des gesamten Datensatzes benötigt. Optional kann über den zweiten HF-Kanal Signalverstärkung durch einen NOE-Puls und ^1H -Entkopplung mit einer WALTZ-4 Entkopplung durchgeführt werden.

3D-MRSI-RINEPT-Sequenz

Zur MRSI-Messung mit RINEPT bietet sich ein 3D-Verfahren an, das ohne selektive HF-Pulse auskommt. Es wurde eine Sequenz geschrieben, die eine $12 \times 12 \times 12$ k-Raum-Matrix durch sphärische Phasenkodiergradienten zurückgibt. Das Schema der Sequenz ist in Abb. 3.7 dargestellt.

Entsprechend der 2D-MRSI-Sequenz werden die drei Phasenkodiergradienten über eine Schleife durchlaufen. Aufgrund von Begrenzungen für die maximale Größe von Gradiententabellen wird die Anregung und Akquisition in der Sequenz acht mal mit versetzten Gradiententabellen wiederholt. Bei einer Schleifenlänge von 114 Messpunkten erhält man damit 912 Akquisitionen zur Aufnahme der gesamten k-Raum-Matrix gegenüber $12^3 = 1728$ Akquisitionen beim kubischen

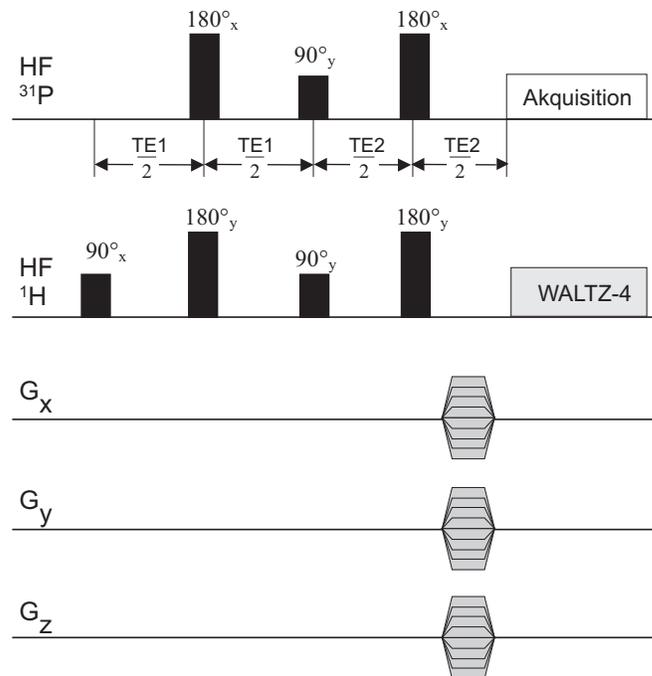


Abb. 3.7: Schematischer Aufbau der 3D-MRSI-Sequenz zur *In-vivo*-³¹P-Messung mit Verstärkung durch Polarisationstransfer und ¹H-Entkopplung.

Aufnahmeverfahren. Das Sequenzprogramm ist im Anhang dargestellt.

3.4.2 ¹H-Sequenzen

STEAM-Sequenz

Zur Messung der ¹H-Spektren der untersuchten Metaboliten im Flüssigkeitsphantom wurde eine STEAM-Sequenz („STimulated Echo Acquisition Mode“) verwendet, um das angeregte Volumen auf die 100 ml Flasche mit Messlösung zu begrenzen (s. Kap. 3.3). Die STEAM-Sequenz ist eine Drei-Puls-Sequenz mit volumenselektiven 90°-Pulsen. Im Zeitintervall TM liegt die Magnetisierung nicht in der Transversalebene und ist somit nicht anfällig gegenüber Magnetfeld- oder Frequenzschwankungen. Da dieses Intervall nicht zur effektiven Echozeit zählt, aber einen Teil der Refokussierungs- und Spoiler-Gradienten aufnehmen kann, ist die STEAM-Sequenz auch für Metaboliten mit kurzer T₂-Relaxation geeignet

(Abb. 3.8).

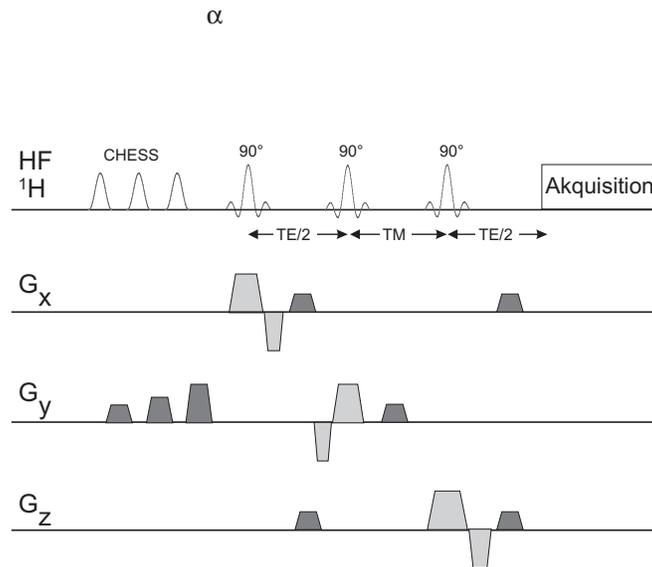


Abb. 3.8: Schematischer Aufbau der STEAM-Sequenz zur lokalisierten ^1H -Messung (Single Voxel). Die dunkel markierten Gradienten beschreiben Dephasierungsgradienten zur Eliminierung der Wasserresonanz und von unerwünschten Echos.

Zur Unterdrückung der unerwünschten Wasserresonanz werden vor Beginn der eigentlichen Sequenz mehrere CHESS-Pulse (CHEMical Shift Selective) in Verbindung mit starken Dephasierungsgradienten verwendet [Garw97a, Bove97a].

PRESS-Sequenz

Für *In-vivo*- ^1H -Messung am Gehirn wurde eine MRSI-Sequenz mit PRESS-Volumenselektion („Point RESolved Spectroscopy“) verwendet. Die Volumenselektion ist bei Messungen des Gehirns vorteilhaft, um die starken Lipid-Signale aus dem Bereich der Kalotte zu vermeiden. Sie geschieht durch einen frequenzselektiven 90° -Puls gefolgt von zwei frequenzselektiven 180° -Pulsen, jeweils in Gegenwart von Gradienten in x-, y- bzw. z-Richtung (Abb. 3.9).

Da bei der PRESS-Sequenz das zweite Echo ausgewertet wird, ist sie nicht zur Untersuchung von Metaboliten mit kurzem T_2 geeignet. Die Ortsauflösung innerhalb des angeregten Volumens geschieht durch Phasenkodiergradienten in x- und

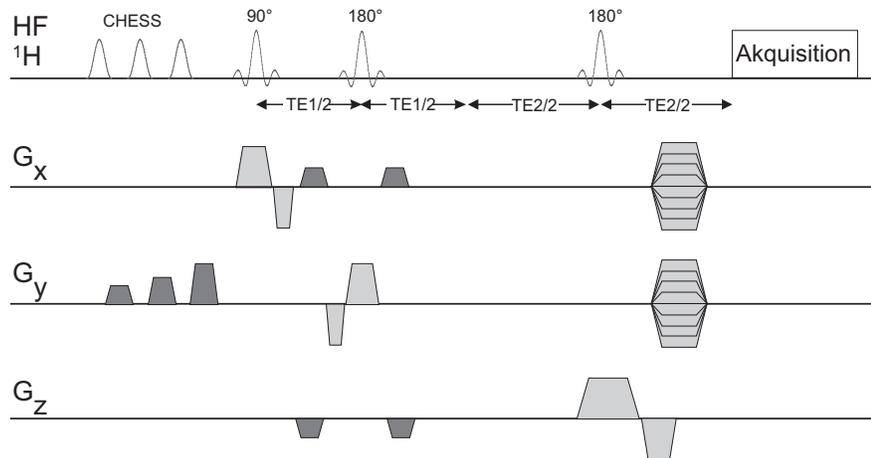


Abb. 3.9: Schematischer Aufbau der PRESS-Sequenz zur *In-vivo*- 1H -MRSI-Messung. Die dunkel markierten Gradienten beschreiben Dephasierungsgradienten. Die 2D-Ortskodierung geschieht durch die beiden Gradiententabellen vor der Akquisition. Zur Wasserunterdrückung werden drei CHESS-Pulse verwendet.

y-Richtung mit sphärischem Aufnahmeverfahren zur Akquisition einer k-Raum-Matrix mit 24×24 Phasenkodierschritten.

3.5 Auswertung von *In-vivo*-NMR-Spektren

Die mit der MRSI-Technik aufgenommenen lokalisierten Spektren beinhalten durch die Intensitäten der detektierten Resonanzlinien Informationen über den metabolischen Zustand des im jeweiligen MRSI-Voxel erfassten Gewebes. Zur Auswertung der MRSI-Daten wird eine relative Quantifizierung aller MRSI-Spektren durchgeführt, wobei insbesondere die Peakflächen (Frequenzdomäne) bzw. die Amplituden (Zeitdomäne) der beitragenden Signalkomponenten bestimmt werden. Hieraus wird die zugehörige räumliche NMR-Intensitätsverteilung (Metabolitenbilder) berechnet, welche zur Erstellung eines klinischen Befundes herangezogen werden kann. Die Metabolitenbilder bieten den Vorteil, dass sie mit anderen diagnostischen Verfahren (z.B. mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)) korreliert werden können. Ergänzend hierzu bietet sich die Möglichkeit

eines gezielten, quantitativen Vergleichs von MRSI-Spektren aus pathologischem und gesundem Gewebe.

Die zentrale Aufgabe nach Rekonstruktion der lokalisierten MRSI-Spektren besteht somit darin, die Parameter (v.a. Signalintensitäten) der interessierenden ^{31}P - und ^1H -Resonanzen im Spektrum quantitativ zu bestimmen. Entscheidend für die klinische Anwendbarkeit der MRSI-Technik und für die Aussagekraft der Metabolitenbilder ist dabei die Auswertungsmethode, mit deren Hilfe die MRSI-Spektren quantifiziert werden. Da bei MRSI Messungen in der Regel eine große Anzahl auszuwertender Spektren anfallen, ist es notwendig, eine weitgehend automatische Routine zur Spektrenauswertung einzusetzen.

Ein wichtiger Punkt bei der Quantifizierung der Resonanzen eines NMR-Spektrums ist die Entscheidung, in welcher Domäne (Frequenzdomäne oder Zeitdomäne) die Analyse durchgeführt wird. Da die Fouriertransformation eine lineare Operation ist, sind alle Informationen der Zeitdomäne auch in der Frequenzdomäne enthalten. Tab. 3.1 zeigt die Beziehung zwischen den Zeit- und Frequenzdomäne Parametern bei einer Lorentz-Resonanzlinie.

Tab. 3.1: Verhältnis der Spektroskopie Parameter in der Zeit- und Frequenzdomäne unter der Voraussetzung eines exponentiell gedämpften sinusförmigen Zeitsignals.

Zeitdomäne	Frequenzdomäne
Frequenz, $\nu (= \omega/2\pi)$	Position der Resonanz ν auf der Frequenzachse
Relaxation, $R_2 (= 1/T_2^*)$	Linienbreite (Breite bei halbem Maximum)
Amplitude, M_0 (erster Punkt)	Integral der Fläche unterhalb der Lorentz Linie ($-\infty < \nu < +\infty$)
Phase, θ	Phase θ der Lorentz-Linie

3.5.1 Frequenzdomäne

Der Vorteil der Analyse in der Frequenzdomäne ist, dass der Quantifizierungsprozess direkt (visuell) interpretiert werden kann. Allerdings führen die Gegebenheiten

ten des Experiments häufig zu Störungen des aufgenommenen FID-Signals (FID, Free Induction Decay), die durch die Fouriertransformation in das Frequenzspektrum übertragen werden. Von den verfügbaren Methoden zur Spektrenquantifizierung in der Frequenzdomäne ist die Integration der Flächen unterhalb der Resonanzlinien die einfachste. In der hochauflösenden NMR ist diese Vorgehensweise meist ausreichend, da die Resonanzlinien gut voneinander getrennt und „wohlgeformt“ sind und keine Fluktuationen der Baseline vorliegen. Diese Voraussetzungen sind allerdings bei der Auswertung von *In-vivo*-NMR Spektren nicht gegeben. Die dominante H₂O-Resonanz in der ¹H-Spektroskopie und die Signale langsam beweglicher Moleküle führen zur Überschätzung der Flächen der Resonanzlinien. Zudem ist eine „saubere“ Trennung der einzelnen Metabolitensignale im Frequenzspektrum häufig nicht möglich.

Aufgrund dieser Einschränkungen muss eine Auswertungsmethode von *In-vivo*-NMR-Spektren in der Frequenzdomäne folgende grundlegende Aufgaben durchführen:

- Feststellung und Korrektur der konstanten und linearen Phase der zu quantifizierenden Resonanzen.
- Berechnung der durch H₂O und langsam beweglichen Moleküle verursachten Baseline und Subtraktion vom Frequenzspektrum.
- Quantifizierung der Resonanzlinien des Phasen- und Baselinekorrigierten Frequenzspektrums durch Anpassung von Lorentz- und/oder Gauss-Linien.

Der erste Schritt, die Phasenkorrektur, ist notwendig, um die anschließenden Verarbeitungsschritte durchführen zu können und ist insbesondere bei geringem S/N schwierig. Da eine automatisierte Auswertung der großen Anzahl von anfallenden Spekten bei MRSI unbedingt notwendig ist, muss der verwendete Algorithmus auf der Eingabe von biochemischen *A-priori*-Informationen basieren.

3.5.2 FITT und SITOOLS

Zur Auswertung von ¹H-Spektren in der Frequenzdomäne wurde das Programm FITT verwendet, das von Brian Soher am VA Medical Center in San Francis-

co (USA) entwickelt und im Rahmen dieser Arbeit für spezielle Anwendungen erweitert wurde. FITT ist ein Teil des Gesamtpakets SITOOLS [Sohe98a, Youn98a, Youn98b], das sämtliche Schritte der Auswertung (räumliche und zeitliche Fouriertransformation, Wasser- und Lipidsignalunterdrückung, Spektrenquantifizierung und Darstellung der Ergebnisse) von MRSI-Datensätzen durchführt.

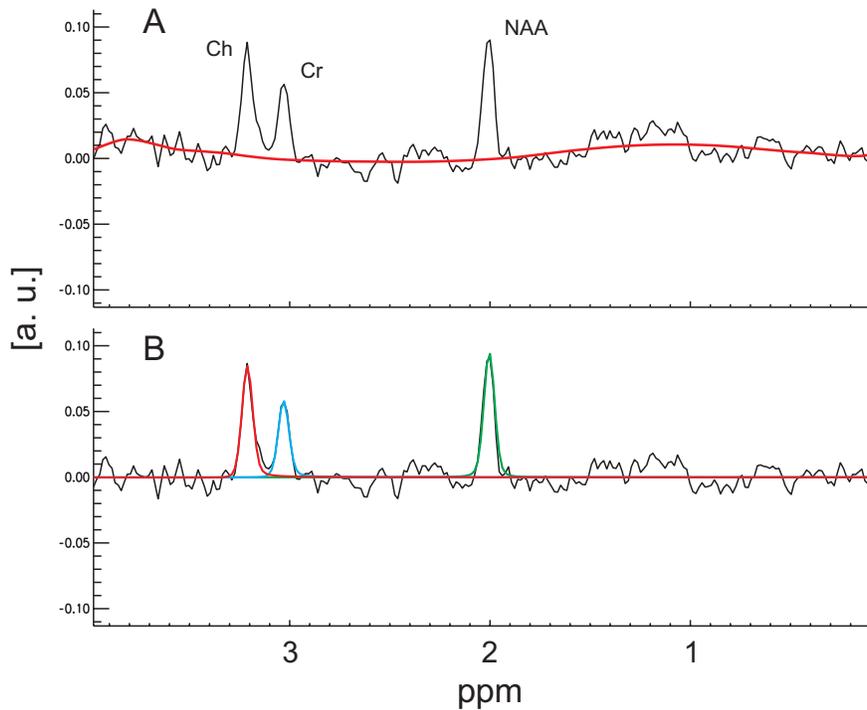


Abb. 3.10: Quantifizierung von *In-vivo*- ^1H -Spektren mit FITT bei einem typischen mit einer PRESS-Sequenz (Kap. 3.4) aufgenommenes Spektrum aus dem menschlichen Gehirn (24×24 Voxel, sphärisches Aufnahmeverfahren, $TE = 135$ ms, $TR = 1,8$ s, $NEX = 448$, Cingulum). **A**: Realteil des gemessenen Spektrums nach Wasserunterdrückung und Phasenkorrektur. Die rote Linie zeigt die durch Wavelet-Optimierung berechnete Baseline. **B**: Die Rohdaten aus A nach Abzug der Baseline mit den angepassten Resonanzlinien für Ch, Cr und NAA

Das Programm basiert auf IDL (Kap. 3.2) und ist in eine Widget-Umgebung zur vollständig automatisierten Auswertung von MRSI-Datensätzen eingebunden. Zur Beschleunigung der Methode sind Teile des Algorithmus als Fortran Routinen kompiliert. Ein zentrales Merkmal des Programms ist die sehr detaillier-

te Eingabe von biochemischen *A-priori*-Informationen. Mit der C++-Bibliothek GAMMA (siehe Kap. 3.7) wird durch Simulation der im Experiment verwendeten Sequenzen und Messparameter der erwarteten Metaboliten eine Datenbank erstellt. In dieser Datenbank sind Informationen über die relative Signalintensität, Phasierung und Linienaufspaltungen der einzelnen Metaboliten enthalten.

Diese Informationen werden dann in dem parametrischen Modell zur spektralen Analyse genutzt, indem die Resonanzen aller Metaboliten kombiniert werden. Das Ergebnis beschreibt ein spektrales Muster für die Signale jedes Metaboliten. Für die vollständige Charakterisierung der Metabolitensignale im gemessenen Spektrum sind nur zwei zusätzliche Parameter nötig, ein Amplitudenfaktor und ein Wert für die \vec{B}_0 -abhängige Frequenzverschiebung. Das parametrische Modell für die Beschreibung des Metabolitenanteils des Signals ist dann

$$f(\Theta) = \text{FFT} \left\{ \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^{N(m)} A_m A_n e^{-i[(\omega_m + \omega_n)(t + \phi_1) + \phi_0 + \phi_n]} e^{-\left[\frac{t}{T_a} + \left(\frac{t}{T_b}\right)^2\right]} \right\}. \quad (3.2)$$

Der Metabolitenanteil des Spektrums wird als Summe von über die Zeit t abfallenden Sinusfunktionen modelliert und in die Frequenzdomäne Fourier-transformiert. Mit m indizierte Terme stellen die individuellen Metabolitensignale im Spektrum dar, jeweils durch die Amplitude A_m und die Frequenz ω_m beschrieben. Die Größe ω_m soll lediglich kleinere Frequenzverschiebungen miteinbeziehen, da bereits in einem vorherigen Schritt die Frequenzdrift des gesamten Spektrums durch Korrelation mit dem Modellspektrum berechnet wird (\vec{B}_0 -Korrektur). Mit n indizierte Terme geben die *A-priori*-Informationen über die interne Struktur der Resonanzen jedes Metaboliten mit der Amplitude A_n der Frequenz ω_n und der Phase ϕ_n wieder. Diese Werte ändern sich nicht im Laufe der Anpassung. Vier zusätzliche Parameter werden auf das gesamte Spektrum angewandt. Die Phase nullter und erster Ordnung, ϕ_0 und ϕ_1 , und zwei Relaxationsparameter, T_a und T_b um die Lorentz-Gauss-Linienform zu beschreiben.

In einem iterativen Verfahren werden in jedem Schritt zunächst Startwerte für die Amplituden und Phasen aus *A-priori*-Informationen, oder dem vorherigen Schritt verwendet, um das Modellspektrum zu erstellen und von den Rohdaten zu subtrahieren. Das verbleibende Baseline-Signal wird durch nichtparametrische

Waveletoptimierung angepasst [Youn98a]. Die Baseline-Anpassung wird nun wiederum von den Originaldaten abgezogen, und die Parameter der Modellfunktion werden durch eine Levenberg-Marquardt-Optimierung der verbleibenden Metabolitensignale geschätzt. Die berechneten Parameter werden dann als Startwerte im nächsten Iterationsschritt verwendet. Zwischen jeder Iteration werden durch räumliche Filter Ausreißer in Frequenz, Amplitude und Phase identifiziert und zurückgesetzt.

In Abb. 3.10 ist ein mit einer PRESS MRSI-Sequenz (Kap. 3.4) bei einer Echozeit von $TE = 135$ ms aufgenommenes *In-vivo*- ^1H -Spektrum aus dem menschlichen Gehirn gezeigt. Die mit dem FITT-Programm berechnete Anpassung zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Rohdaten.

Das Programm ist zur vollständig automatisierten Auswertung großer Mengen von ^1H -MRSI-Daten gut geeignet und wird sowohl im DKFZ, als auch im ZI standardmäßig verwendet. Allerdings beruht die verwendete Modellfunktion in Gl. 3.2 auf der Annahme, dass die durch die Parameter T_a und T_b beschriebene Linienbreite für alle Resonanzen gleich ist. Diese Voraussetzung ist in der ^{31}P -Spektroskopie nicht mehr erfüllt, weshalb zur Auswertung von *In-vivo*- ^{31}P -Spektren andere Methoden verwendet wurden, die im nächsten Abschnitt beschrieben werden.

3.5.3 Zeitdomäne

Die Auswertung der Spektren in der Zeitdomäne vereinfacht die Berechnungen in vielerlei Hinsicht: Das Spektrum kann so gefittet werden wie es aufgenommen wurde. Es ist keine Baselinekorrektur und Phasierung des Signals nötig. Insbesondere die schwierig zu automatisierende Korrektur der linearen Phase des Spektrums, wie sie bei Phosphorsequenzen ohne Echopuls erforderlich ist, fällt weg.

Ein FID-Signal besteht aus der Überlagerung mehrerer gedämpfter komplexer Sinusschwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen, Phasen und Dämpfungsfaktoren. Betrachtet man zur Vereinfachung nur eine Komponente des Signals (Abb. 3.11), das bei N diskreten Zeitintervallen Δt aufgenommen wird, so wird

der nte Punkt beschrieben durch

$$x_n = M_0 e^{+i(\phi_0 + \phi_1)} e^{-(R_2 + i\Delta\omega)t_n} \quad n = 0, 1, \dots, N - 1. \quad (3.3)$$

Hierbei ist M_0 die Amplitude, ϕ_0 die Phase nullter Ordnung, ϕ_1 die Phase erster Ordnung und R_2 und $\Delta\omega$ entsprechen $1/T_2$ bzw. $(\omega - \omega_0)$. Der nte Datenpunkt wird zum Zeitpunkt $t_n = t_0 + n \Delta t = (\delta + n)\Delta t$ aufgenommen, t_0 ist die Zeit bei der der erste Datenpunkt aufgenommen wurde.

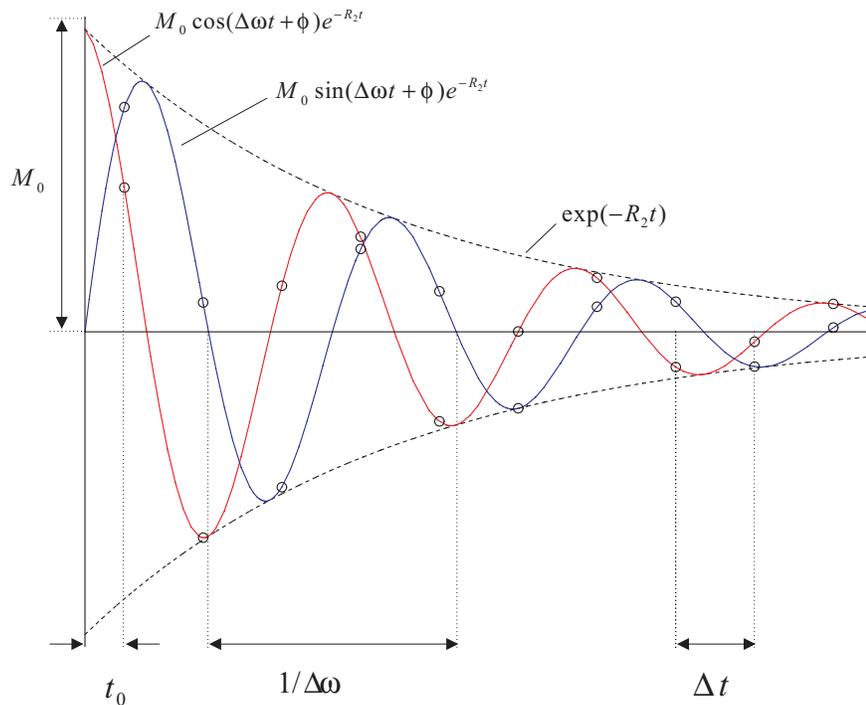


Abb. 3.11: Digitale Abtastung eines komplexen FID-Signals mit nur einer Frequenz. Die Startzeit t_0 verursacht die Phase erster Ordnung ϕ_1 , wenn $t_0 \neq 0$. Bei einer Abtastrate von Δt ergibt sich für die Zeitvariable: $t_n = t_0 + n \Delta t$. Die Phase zwischen der realen und imaginären Komponente des FID zur Zeit t_0 verursacht die Phase nullter Ordnung ϕ_0 im Spektrum. M_0 repräsentiert die Intensität des FID, und R_2 ist die transversale Relaxationsrate (unter Vernachlässigung von \vec{B}_0 -Inhomogenitäten).

Erweitert man die Gleichung auf K verschiedene Metabolitensignale, ergibt sich das Signal durch Addition der einzelnen Schwingungen

$$x_n = \sum_{k=1}^K M_{0,k} e^{+i(\phi_0 + \phi_{1,k})} e^{-(R_{2,k} + i\Delta\omega_k)t_n} \quad n = 0, 1, \dots, N-1. \quad (3.4)$$

Zur Vereinfachung der Matrix Algebra kann x_n folgendermaßen dargestellt werden:

$$x_n = \sum_{k=1}^K c_k z_k^{n+\delta}, \quad (3.5)$$

mit den Abkürzungen

$$c_k = M_{0,k} e^{+i(\phi_0 + \phi_{1,k})} \quad (3.6)$$

und

$$z_k = e^{-(R_{2,k} + i\Delta\omega_k)\Delta t}. \quad (3.7)$$

$\delta \Delta t = t_0$ ist die Zeit zwischen $t = 0$ und dem ersten aufgenommenen Signalpunkt. Ziel aller Auswertungsroutinen ist die Abschätzung der Parameter M_0 , $\phi = (\phi_0 + \phi_{1,k})$, R_2 und $\Delta\omega$ im aufgenommenen Signal. In nicht-iterativen Fitmethoden schätzen alle Modelle die relevanten Parameter in einem Schritt, ohne dass Anfangsbedingung nötig sind. Dadurch kann die Prozedur vollständig automatisiert werden. Allerdings ist die verwendete Modellfunktion auf exponentiell abfallende Sinusfunktionen limitiert. „Singular value decomposition“ (SVD) ist das Kernstück der meisten nicht-iterativen Fitalgorithmien und wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

Mit Gl. 3.5 ist ersichtlich, dass die Dämpfungsfaktoren und Frequenzen nicht-linear in die Modellfunktion eingehen. Die komplexen Amplituden sind lineare Parameter. Im Allgemeinen erfordert die Nichtlinearität der Parameter eine iterative Fitprozedur und Anfangsparameter. Mehrere Methoden wurden entwickelt, die dieses Problem umgehen [Graa98a]. Die grundlegende Eigenschaft dieser Methoden ist, dass die N Datenpunkte in der Zeitdomäne in einer speziellen Matrix angeordnet werden, die dann durch SVD faktorisiert (diagonalisiert) wird. Mit den gegebenen Datenpunkten x_n (siehe Gl. 3.5) kann die Datenmatrix

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_0 & x_1 & x_2 & \dots & x_M \\ x_1 & x_2 & & & \vdots \\ x_2 & & \ddots & & \\ \vdots & & & & \\ x_L & \dots & & & x_{N-1} \end{pmatrix}. \quad (3.8)$$

aufgestellt werden. Die Dimensionen der Matrix L und M sind beliebig, sollten aber größer als die Anzahl der Sinusfunktionen im Signal sein. Weiterhin ist $L + M = N - 1$. Die Matrix \mathbf{X} hat Hankel-Struktur, das bedeutet, dass alle Elemente auf einer Nebendiagonalen gleich sind. Im vereinfachten Fall einer rauschlosen Signalaufnahme, die aus einer exponentiell abfallenden Sinusfunktion besteht, ist die Matrix \mathbf{X} gegeben durch

$$\mathbf{X}_1 = c_1 z_1^\delta \begin{pmatrix} z_0 & z_1 & z_2 & \dots & z_M \\ z_1 & z_2 & & & \vdots \\ z_2 & & \ddots & & \\ \vdots & & & & \\ z_L & \dots & & & z_{N-1} \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

Da die Zeilen und Spalten von \mathbf{X}_1 linear abhängig sind, ist der Rang der Matrix gleich eins. Besteht das Signal aus K exponentiell abfallenden Sinusfunktionen, kann die gesamte Datenmatrix \mathbf{X} durch

$$\mathbf{X} = \sum_{k=1}^K c_k z_k^\delta \mathbf{X}_k \quad (3.10)$$

dargestellt werden. Die Datenmatrix \mathbf{X} besteht nun aus K linear unabhängigen Spalten (oder Zeilen). Im Falle rauschloser Signale ist der Rang der Matrix K . Bei Rauschen im Signal wird die lineare Abhängigkeit der Spalten zerstört, wodurch \mathbf{X} regulär wird. Solange allerdings das S/N der Datenpunkte nicht zu klein wird, ist der Rang der Matrix näherungsweise gleich K und die Parameter der Sinusfunktionen können durch eine Ranganalyse mit Hilfe von SVD bestimmt werden.

Singular Value Decomposition (SVD)

Jede rechteckige Matrix kann durch die Transformation

$$\begin{pmatrix} \mathbf{H} \\ (\mathbf{L} \times \mathbf{M}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{U} \\ (\mathbf{L} \times \mathbf{L}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{\Lambda} \\ (\mathbf{L} \times \mathbf{M}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{V}^\dagger \\ (\mathbf{M} \times \mathbf{M}) \end{pmatrix} \quad (3.11)$$

in ihre Diagonalform überführt werden. \mathbf{U} und \mathbf{V} sind unitäre Matrizen, † bezeichnet die hermitesch konjugierte Matrix. $\mathbf{\Lambda}$ ist eine Diagonalmatrix, deren Elemente die Singulärwerte von \mathbf{H} repräsentieren. Im Fall eines rauschlosen Signals sind nur K Werte von $\mathbf{\Lambda}$ ungleich Null. Enthält das Signal Rauschen, sind alle Werte der Diagonalen größer Null. Werden die Singulärwerte graphisch aufgetragen zeigt sich ein Sprung zwischen den tatsächlichen Schwingungen und Rauschen falls S/N nicht zu klein ist. Aus den Singulärwerten lassen sich durch weitere Berechnung die Signalpole bestimmen.

3.5.4 LPSVD-Algorithmus

Da das Abschätzen der Parameter der Modellkurve durch eine nicht-iterative Quantifizierungsmethode erfolgt, muss die nicht-lineare Modellfunktion durch eine alternative Modellfunktion ersetzt werden, die nur lineare Parameter enthält. Dies geschieht durch das „Linear Prediction“ (LP) Modell. Das Modell beruht auf der Annahme, dass jeder Datenpunkt der Zeitdomäne durch eine Linearkombination der vorhergehenden oder darauffolgenden Punkte dargestellt werden kann. Im Falle der Voraussage, die auf nachfolgende Punkte beruht, gilt

$$\hat{s}_n = q_1 s_{n+1} + q_2 s_{n+2} + \dots + q_M s_{n+M} \quad (3.12)$$

mit $n = 0, 1, \dots, N-M-1$. Üblicherweise ist $M \gg K$ (bei K harmonischen Sinusschwingungen). \hat{s}_n sind die Punkte der Modellfunktion und q_m ($m = 1, 2, \dots, M$) die LP Koeffizienten. Falls das Signal in der Zeitdomäne mit Rauschen überlagert wird, ist Gl. 3.12 nicht exakt. Der Fehler kann aber minimiert werden, wenn die Länge der LP Gleichung $M \gg K$ ist.

In der Matrixnotation kann die LP Gleichung als

$$\begin{pmatrix} \hat{s}_0 \\ \hat{s}_1 \\ \vdots \\ \hat{s}_{N-M-1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} s_1 & s_2 & s_3 & \dots & s_M \\ s_2 & s_3 & s_4 & \dots & s_{M+1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ s_{N-M} & s_{N-M+1} & s_{N-M+1} & \dots & s_{N-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_1 \\ q_2 \\ q_3 \\ \vdots \\ q_M \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

dargestellt werden. Die Matrix hat die gleiche Hankel-Struktur wie die Datenmatrix in Gl. 3.8. Um die LP-Koeffizienten q_m zu bestimmen, muss die Summe $\sum |s_n - \hat{s}_n|^2$ für $n = 0, \dots, N - M - 1$ minimiert werden. In der Praxis wird $M \approx \frac{2N}{3}$ gewählt, das heisst es muss ein unterdeterminiertes Problem der kleinsten Quadrate (LS) gelöst werden. Es wurde von Lawson und Hanson [Beer94a] gezeigt, dass die eindeutige Lösung des LS-Problems durch

$$\vec{q} = \mathbf{V}_{MK} \mathbf{\Lambda}_K^{-1} \mathbf{U}_{N-M,K}^\dagger \vec{s} \quad (3.14)$$

gegeben ist. Der Vektor \vec{q} kann somit direkt durch SVD bestimmt werden. Es kann gezeigt werden, dass für eine beliebige Länge M der LP-Gleichung die Lösungen des Polynoms

$$\xi^M - q_1 \xi^{M-1} - \dots - q_M \xi^0 = 0 \quad (3.15)$$

den reziproken Signalpolen entsprechen. Von den bis zu M berechneten Polen entsprechen allerdings nur K den tatsächlichen Signalpolen z_k aus Gl. 3.7. Die restlichen $(M - K)$ Lösungen beschreiben lediglich Rauschen. Die Werte können getrennt werden durch die Länge der komplexen Signalpole. Da abfallende Schwingungen beschrieben werden, ist $|z_k| < 1$.

Im letzten Schritt des LPSVD-Algorithmus werden die komplexen Amplituden c_k durch Einsetzen der gefundenen Signalpole in Gl. 3.4 berechnet und das nun lineare LS-Problem wird in einem Schritt durch SVD gelöst.

Der Algorithmus wurde in IDL programmiert und in eine Widget Umgebung eingebunden, die MRSI-Spektren visualisieren kann und Operationen wie Phasierung, Zerofilling, Wassersignalunterdrückung (bei ^1H -Spektren) und Linienverbreiterung erlaubt. Weiterhin können die Originaldaten mit den gefitteten Kurven überlagert und Metabolitenbilder erstellt werden.

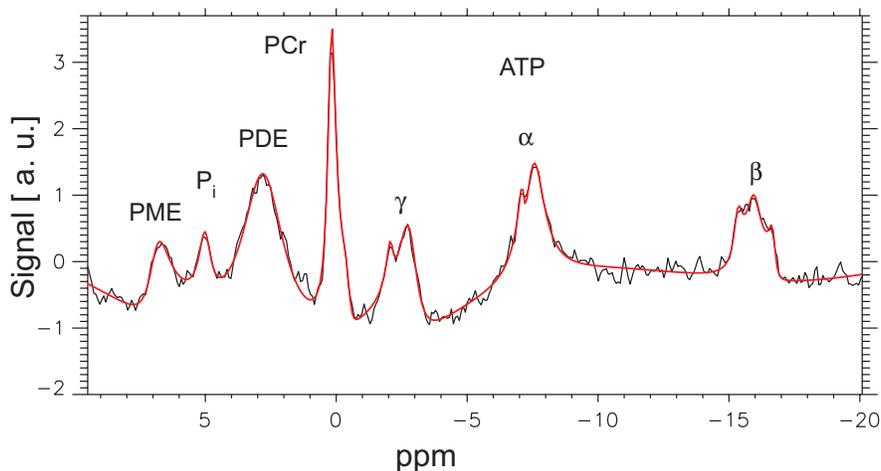


Abb. 3.12: *In-vivo*- ^{31}P -Spektrum aus dem Hirn eines gesunden Probanden (28 Jahre). Die angegebenen Resonanzen lassen sich immer identifizieren (Werte in Tab. 3.2). Das Spektrum wurde mit einer 2D-MRSI-Sequenz (8×8 Voxel, sphärisches Aufnahmeverfahren, 320 mm FOV, 8 Mittelungen, NEX = 416, TR = 314 ms) aufgenommen (Kap. 3.4). Die rote Linie ist das Ergebnis eines LPSVD-Fits mit 250 Freiheitsgraden. Das Spektrum ist phasenkorrigiert (PME = Phosphomonoester, P_i = Phosphat, PDE = Phosphodiester, PCr = Phosphokreatin, ATP = Adenosin-5'-triphosphat).

Die Ergebnisse des LPSVD-Fits für ein typisches *In-vivo*-MRSI ^{31}P -Spektrum des menschlichen Gehirns sind in Abb. 3.12 dargestellt. Die berechnete Fit-Kurve zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Rohdaten. Die gefundenen Werte der Linien sind in Tab. 3.2 aufgelistet.

Der Vorteil, aber auch der Nachteil des LPSVD-Algorithmus liegt darin, dass er ohne Eingabe von biochemischen *A-priori*-Informationen über die Modellfunktion arbeitet (Black-Box-Methode). Dies führt dazu, dass die Lösungen der Methode mathematisch, korrekt aber häufig physikalisch fragwürdig sind. SVD lässt sich nur bei Datensätzen verwenden, die aus exponentiell gedämpften Sinusschwingungen bestehen (d.h. Lorentz-Linien). Da die Linienform im Experiment meist von der idealen Lorentzform abweicht, werden die Linien des gemessenen Spektrums häufig durch mehrere phasenverschobene Komponenten dargestellt.

In Abb. 3.13 wird dieses Problem an der PCr-Linie im berechneten Datensatz

Tab. 3.2: Ergebnisse der Auswertung des Spektrums in Abb. 3.12 mit der LPSVD-Methode. Die Amplituden (Zeitdomäne) sind relativ zur komplexen Summe der beiden Komponenten der PCr-Linie (PCr1 und PCr2) aufgetragen. Die unterschiedliche Phasierung der Resonanzen liegt an der durch die verzögerte Datenakquisition (Phasenkodiergradienten) verursachten linearen Phase.

Linie	Frequenz [ppm]	Amplitude	Linienbreite [Hz]	Phase
PME	6,82	55,22	24,2	-21,67
P _i	4,93	30,72	14,2	-14,03
PDE	2,70	255,78	51,5	31,28
PCr1	0,11	94,27	9,7	102,60
PCr2	-0,54	17,83	10,9	26,28
γ-ATP1	-2,16	12,15	8,0	119,15
γ-ATP2	-2,92	78,34	22,7	128,69
α-ATP1	-7,22	10,67	6,0	-163,75
α-ATP2	-7,60	100,21	25,3	-82,70
β-ATP1	-15,41	17,83	10,5	104,04
β-ATP2	-16,03	42,95	18,8	103,97
β-ATP3	-16,78	12,15	7,8	79,89

demonstriert (vgl. Tab. 3.2). In diesem Fall wird die PCr-Linie durch zwei Komponenten dargestellt, die eine relative Phasenverschiebung von 90° aufweisen. Komplexe Addition der beiden Komponenten führt nicht zu dem gleichen Ergebnis, das eine Integration über die Linie ergibt.

Auch die Aufspaltung der ATP Linien zeigt Ergebnisse, die physikalisch nicht korrekt sind. Zwar wurden jeweils zwei Komponenten für die α- und γ-ATP-Dubletts und drei Linien für das β-ATP-Triplett gefunden, aber die relativen Intensitäten sind grob unrichtig. Da meist nur die Summe der Komponenten von Belang ist, können die berechneten Werte allerdings übernommen werden.

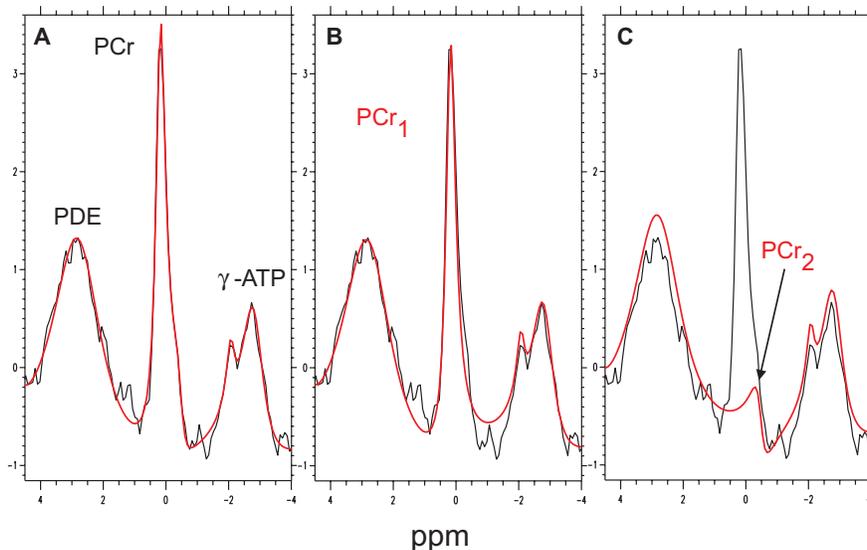


Abb. 3.13: Scheinbare Aufspaltung der PCr-Resonanz beim LPSVD-Fit. **A:** Rohdaten und LPSVD-Fit (rot) im Bereich der PCr-Linie. **B:** Der gleiche Fit nach Abzug der PCr2-Linie. **C:** Der gleiche Fit nach Abzug der PCr1-Linie. Die Parameter der beiden Linien finden sich in Tab. 3.2.

3.5.5 VARPRO-Algorithmus

Viele Eigenschaften der nicht-iterativen („black box“) Zeitdomäne-Methoden wie LPSVD sind nützlich in der *In-vivo*-MRS. Die Algorithmen sind im Allgemeinen relativ schnell und benötigen ein Minimum an Operatoreingaben. Obwohl nicht-iterative Prozeduren einen gesamten Datensatz perfekt anpassen können, limitiert die fehlende Möglichkeit zur Eingabe von *A-priori*-Informationen den praktischen Einsatz. Zu diesem Zweck wurden iterative Fit-Prozeduren entwickelt. Die Modellwerte werden in einer Anzahl von iterativen Schritten geschätzt, die zu einem globalen Minimum des Anpassungsprozesses konvergieren. Anfängliche Schätzwerte (Startwerte) für die nicht-linearen Parameter (Dämpfungswerte und Frequenzen) sind für die erste Iteration nötig. Sie werden entweder anhand der Fourier-transformierten Signaldaten geschätzt oder durch eine nicht-iterative Prozedur wie LPSVD ermittelt. Biochemische *A-priori*-Information kann zusätzlich Verhältnisse zwischen jedem der vier Parameter enthalten, die eine Resonanz

beschreiben. Im Falle von ^{31}P -Spektren kann die Dublett- und Triplet-Struktur der ATP-Resonanzen in der Modellfunktion festgelegt werden.

Zum Vergleich mit dem LPSVD-Algorithmus wurde die „Variable Projection“ (VARPRO) Methode verwendet. Für diese Methode wird die Darstellung der Datenmatrix aus Gl. 3.5 folgendermaßen verändert:

$$x_n = \sum_{k=1}^K c_k f_k(p_k, n) \quad n = 0, 1, \dots, N-1, \quad (3.16)$$

wobei c_k die komplexen Amplituden und damit die linearen Parameter repräsentieren. $f_k(p_k, n)$ sind unabhängige Modellfunktionen der nicht-linearen Parameter p_k . Um biochemische *A-priori*-Informationen zu implementieren, wird beispielsweise ein Dublett durch einen Satz von Funktionen f_k mit gekoppelten Frequenzen, Dämpfungskonstanten, Phasen und relativen Amplituden (Zeitdomäne) beschrieben. Die verallgemeinerte Modellfunktion von Gl. 3.16 kann in Matrixdarstellung entsprechend

$$\vec{x} = \begin{pmatrix} f_1(p_1, 0) & f_2(p_2, 0) & \dots & f_K(p_K, 0) \\ f_1(p_1, 1) & f_2(p_2, 1) & \dots & f_K(p_K, 1) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ f_1(p_1, N-1) & f_2(p_2, N-1) & \dots & f_K(p_K, N-1) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_K \end{pmatrix} = \mathbf{F} \vec{c} \quad (3.17)$$

geschrieben werden, wobei \vec{x} die N Beiträge der Modellfunktion zu den gemessenen Daten des Zeitsignals enthält. Der Spaltenvektor \vec{c} enthält die K komplexen Amplituden und \mathbf{F} ist eine vollrangige Matrix mit den Funktionen f_k ($k = 1, 2 \dots K$). In dieser Notation ist die Summe der Quadratresiduen der aufgenommenen Daten minus der Modellfunktion, definiert durch

$$R = \|\vec{x} - \vec{x}\|^2 = \|\vec{x} - \mathbf{F} \vec{c}\|^2, \quad (3.18)$$

wobei der Vektor \vec{x} die Originaldaten erhält. Die Größe R soll durch einen nicht-linearen Fit der kleinsten Quadrate minimiert werden, wobei die variablen Parameter sowohl in \mathbf{F} (nicht linear) als auch in \vec{c} (linear) enthalten sind. In einem ersten Schritt eliminiert VARPRO die komplexen Amplituden von R . Die komplexen Amplituden können durch eine lineare Methode der kleinsten Quadrate

berechnet werden. Die Lösung ist gegeben durch

$$\vec{c} \simeq (\mathbf{F}\mathbf{F}^\dagger)^{-1}\mathbf{F}^\dagger\vec{x}. \quad (3.19)$$

Durch Multiplikation beider Seiten von Gl. 3.19 von links mit \mathbf{F} , projiziert der Operator $\mathbf{F}(\mathbf{F}\mathbf{F}^\dagger)^{-1}\mathbf{F}^\dagger$ den Vektor \vec{x} in den Spaltenraum von \mathbf{F} . Durch Kombination der Gleichungen 3.19 und 3.18 ergibt sich ein neuer Ausdruck für die Summe der Quadratresiduen R' durch

$$R' = \|\vec{x} - \mathbf{F}(\mathbf{F}\mathbf{F}^\dagger)^{-1}\mathbf{F}^\dagger\vec{x}\|^2. \quad (3.20)$$

Die Amplituden wurden in der Summe der Quadratresiduen eliminiert. R' wird nun durch einen nicht-linearen Fit der kleinsten Quadrate durch Variation der nicht-linearen Parameter minimiert. Wenn die nicht-linearen Parameter geschätzt sind, werden die komplexen Amplituden durch Gl. 3.19 ohne iterative Methoden und damit ohne Startwerte berechnet [Graa98a].

Die VARPRO-Methode ist in der frei erhältlichen Software MRUI (*Magnetic Resonance User Interface* von Aad van den Boogaart et al. [Boog97a] enthalten. MRUI basiert auf dem Expertensystem MATLAB (Kap. 3.2) sowie auf FORTRAN-Routinen. Der Quellcode der Software ist ebenfalls frei erhältlich. Da MRUI nur einzelne Spektren und keine MRSI Datensätze auswerten kann, wurde eine Routine geschrieben, die einen MRSI-Datensatz in einzelne Spektren zerlegt, die dann von MRUI über eine Stapelverarbeitung eingelesen und ausgewertet werden können.

In Abb. 3.14 ist das Ergebnis des VARPRO-Fit für dasselbe *In-vivo*-Spektrum, das auch schon mit der LPSVD-Methode ausgewertet wurde gezeigt. Als *A-priori*-Information wurden die ungefähren Linienpositionen und Linienbreiten, sowie die Dublett und Triplet Struktur der ATP-Linien angegeben. Die Parameter des Modellspektrums sind in Tab. 3.3 angegeben.

Die Ergebnisse der VARPRO-Methode für die einzelnen Linien und die Summe der Dubletts und des Tripletts sind ähnlich den Ergebnissen des LPSVD-Fits. Die Abweichungen der einzelnen Linienintensitäten von bis zu 30% sind vor allem auf die scheinbare Aufspaltung der PCr-Resonanz bei der LPSVD-Anpassung zurückzuführen, die als Referenz (Amplitude 100) dient. Durch die Angabe von

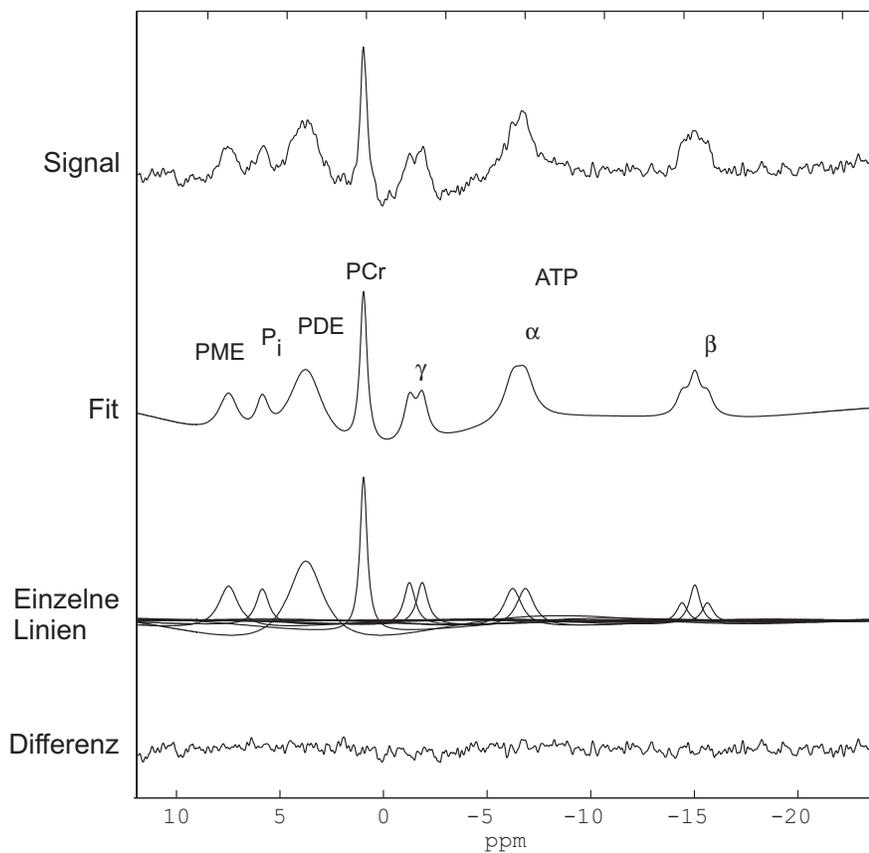


Abb. 3.14: Dieselben Signaldaten wie in Abb. 3.12 mit VARPRO angepasst. Als *A-priori*-Information wurden die ungefähren Linienpositionen und Linienbreiten, sowie die Dublett- bzw. Triplet-Struktur der ATP-Linien angegeben.

A-priori-Informationen werden aber einzelne Linien der VARPRO-Abschätzung nicht durch zwei Linien des Modellspektrums geschätzt, und die Aufspaltung und relativen Intensitäten der Multipletts entsprechen den „physikalischen Erwartungen“.

Tab. 3.3: Ergebnisse des VARPRO-Fits: Die Amplituden (Zeitdomäne) sind relativ zur Amplitude der PCr-Linie aufgetragen. *A-priori*-Informationen beinhalten Kopplung, Linienbreite und Amplitudenverhältnisse der ATP-Linien (Dubletts und Tripletts). Da der Algorithmus eine globale Phase erster und zweiter Ordnung berechnet, werden für die einzelnen Resonanzen keine Phaseninformationen angegeben (s. Abb. 3.14).

Linie	Frequenz [ppm]	Amplitude [a.u.]	Linienbreite [Hz]
PME	6,82	74,76 ± 15,44	26,77
P _i	5,17	41,96 ± 8,98	16,55
PDE	3,05	291,07 ± 40,80	52,81
PCr	0,22	100,00 ± 4,50	7,93
γ-ATP1	-2,03	43,34 ± 3,81	14,13
γ-ATP2	-2,65	43,34 ± 3,81	14,13
α-ATP1	-7,07	61,78 ± 6,95	23,97
α-ATP2	-7,70	61,78 ± 6,95	23,97
β-ATP1	-15,36	19,90 ± 1,91	13,85
β-ATP2	-15,98	39,80 ± 3,82	13,85
β-ATP3	-16,60	19,90 ± 1,91	13,85

3.6 Segmentierung und Pulsprofilkorrektur

Bei der Interpretation der Spektren und insbesondere bei der Absolutquantifizierung von Metabolitensignalen ist die Zusammensetzung des jeweiligen mit MRSI gemessenen Volumens (Voxel) aus grauer Gehirns substanz (GM), weißer Gehirns substanz (WM) und Liquor (*CerebroSpinal Fluid*, CSF) von Bedeutung. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Metabolitenkonzentrationen in verschiedenen Gehirnregionen und Gewebetypen (GM und WM) unterschiedlich sind [Heth01a, Wang98a, Webe00a]. In CSF findet man nur sehr geringe Metabolitenkonzentrationen. Zusätzlich kann bei pathologischen Befunden wie DAT (Demenz vom Alzheimer Typ) oder Schizophrenie die Zusammensetzung der Gewebetypen in bestimmten Gehirnregionen verändert sein [Nair97a, Sull98a]. Besonders in der klinischen Anwendung der MRS spielt daher die gewebliche Zusammensetzung der aufgenommenen Voxel daher wichtige Rolle.

Kortikale graue Gehirns substanz hat eine Dicke von 3 mm bis 6 mm und ist inhomogen im Voxel verteilt. Mit typischen (nominalen) Voxelgrößen von 1 cm³ bis 4 cm³ in der ¹H-Spektroskopie und 27 cm³ oder mehr in der ³¹P-Spektroskopie werden in der Regel die Metaboliten-Konzentrationen verschiedener Gehirngewebe und CSF gemessen. Der interindividuelle Vergleich der gemessenen Konzentrationen wird dadurch erschwert.

Das Programm SPM99 (SPM = Statistical Parametric Mapping) wurde ursprünglich zur Auswertung von PET-Daten verwendet, und wird inzwischen auch zur Datenanalyse in der funktionellen MR-Bildgebung (fMRI) eingesetzt [Ashb97a]. SPM99 kann unter anderem hochaufgelöste anatomische 3D-Datensätze in GM, WM und CSF segmentieren und verschiedene anatomische Datensätze koregistrieren, also in räumliche Übereinstimmung bringen. Das Programm basiert auf dem Expertensystem MATLAB (Kap. 3.2) und der Quellcode ist frei verfügbar. Es wurde daher auf der Basis von MATLAB ein Programm entwickelt, das die Segmentierung und Koregistrierung von SPM verwendet und für die Auswertung einer MRSI-Messung nutzbar macht.

Um eine Segmentierung der Voxel einer MRSI-Messung zu erreichen, müssen verschiedene Arbeitsschritte durchgeführt werden (Abb. 3.15):

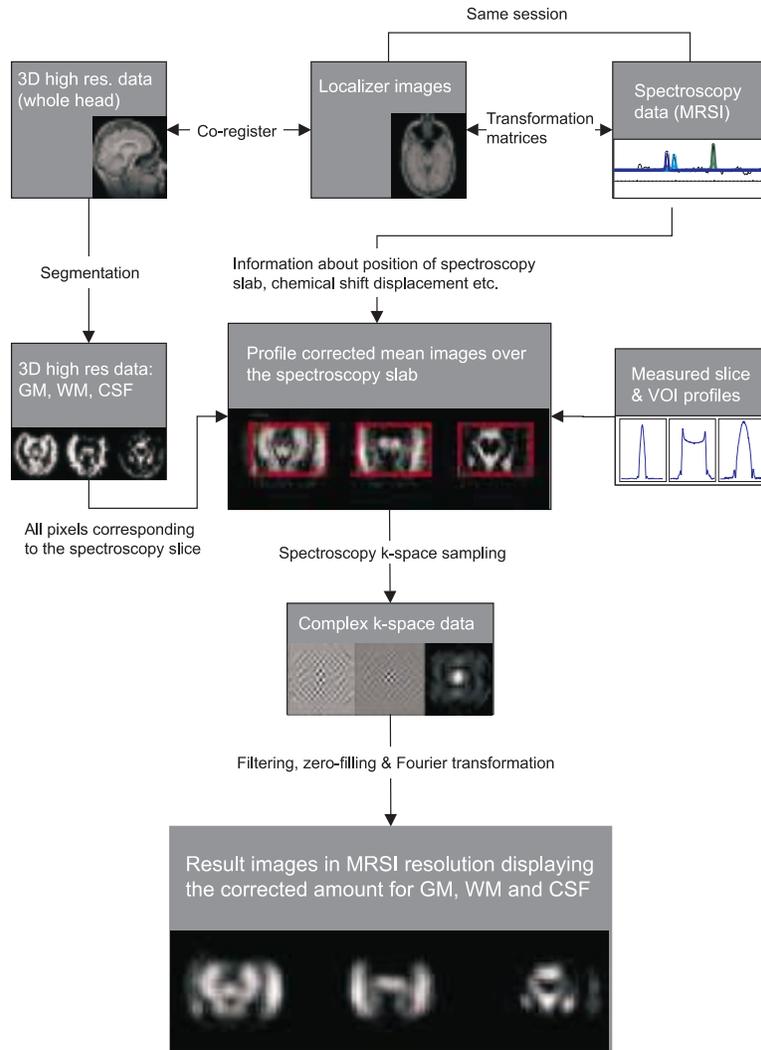


Abb. 3.15: Schematische Darstellung der verschiedenen Arbeitsschritte zur Segmentierung, Koregistrierung und Korrektur der hochaufgelösten 3D-Bilddaten [Webe01a].

- Die Segmentierung eines hochaufgelösten 3D-Datensatzes in GM, WM und CSF.
- Die Koregistrierung der segmentierten Daten zum Spektroskopie-Datensatz.
- Korrektur der Daten bezüglich des Spektroskopie-Aufnahmeverfahrens unter Berücksichtigung des durch die Point-Spread-Funktion beschriebenen Voxelbleedings (s. Kap. 2); Korrektur bezüglich der durch die chemische Verschiebung der beobachteten Metaboliten verursachten räumliche Verschiebung des angeregten Volumens; Korrektur bezüglich der Anregungsprofile bei volumenselektiven Sequenzen.

Insgesamt werden drei verschiedene Datensätze benötigt: (1) Ein hochaufgelöster morphologischer 3D-Bilddatensatz und eine ausreichende Anzahl von (2) 2D-Lokalisierungsbildern, die zusammen mit den (3) MRSI-Daten aufgenommen werden.

Die hochaufgelösten 3D-Bilddaten werden zuerst mit einer modifizierten Routine von SPM99 in GM, WM und CSF segmentiert. Der implementierte Algorithmus bewirkt eine gute Segmentierung, die auf dem „maximum likelihood mixture model“ und zusätzlichem Vergleich mit Referenzbildern („Templates“) beruht. Die Templates wurden durch manuelle Segmentierung und Mittelung einer großen Anzahl von Probanden erstellt und sind Teil von SPM99 [Ashb97a, Wrig95a]. Die Segmentierungsroutine erstellt drei 3D-Datensätze mit Wahrscheinlichkeitsbildern für GM, WM und CSF, die die gleiche Auflösung haben wie der ursprüngliche 3D-Datensatz und für die weiteren Berechnungen verwendet werden.

In einem zweiten Schritt werden die 3D-Bilddaten mit dem MRSI-Daten koregistriert. Dies geschieht ebenfalls mit Hilfe einer modifizierten Routine von SPM99, die die hochaufgelösten 3D-Bilder mit den Lokalisierungsschichten, die parallel zum Spektroskopie-Datensatz liegen koregistriert. Die affine Transformationsmatrix, die die 3D-Daten in den Raum der Lokalisierungsschichten überführt, wird dann auf jedes der segmentierten Wahrscheinlichkeitsbilder angewandt, die bei der MR-Untersuchung erhalten wurden.

Um die räumliche Lage der MRSI-Daten in den Lokalisierungsbildern zu bestimmen, werden die Position, Auflösung und Schichtführung sowohl der Loka-

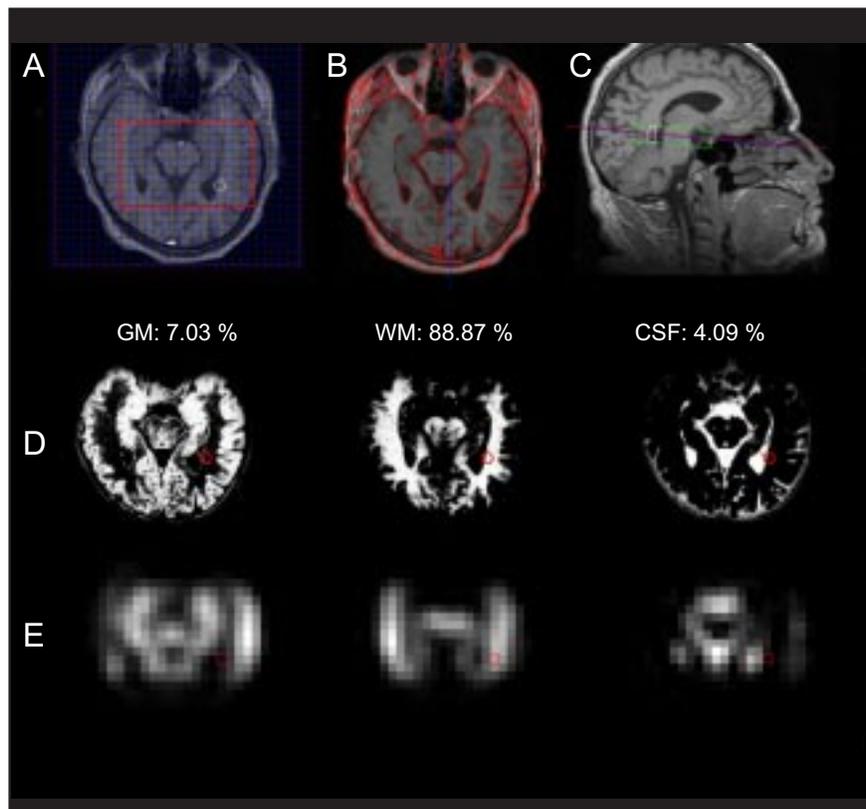


Abb. 3.16: Koregistrierung der verschiedenen Datensätze und Ergebnisse der Segmentierungskorrektur. **A:** Die Lokalisierungsschicht parallel zur Mitte der Spektroskopie-Schicht. Das MRSI-Gitter und das VOI einer PRESS-Sequenz sind überlagert. **B:** Die zur Lokalisierungsschicht korrespondierende Schicht durch den koregistrierten hochauflösten 3D-MRI-Datensatz. Zur Überprüfung der Koregistrierung ist ein Konturplot von A überlagert. **C:** Sagittaler Schnitt durch den 3D-MRI-Datensatz. Die Position des VOI und der Lokalisierungsschicht sind eingezeichnet. **D:** Die zu B korrespondierende Schicht durch die segmentierten 3D-Datensätze. **E:** Intensitätsbilder der Gewebeanteile (GM, WM, CSF) der MRSI-Voxel nach Korrektur der Daten bezüglich der VOI-Fehllokalisierung durch chemische Verschiebung (2,02 ppm, NAA) sowie der HF-Pulsprofile und PSF.

lisierungsbilder, als auch der MRSI-Daten aus den Rohdaten gelesen und affine 4×4 -Transformationsmatrizen erstellt. Eine weitere Matrix wird aus den im Spektroskopie-Rohdatensatz enthaltenen Informationen über das angeregte Volumen (Volume Of Interest, VOI) bei volumenselektiven PRESS- oder STEAM-Sequenzen (Kap. 3.4) erstellt.

Dadurch liegt ein Satz von Transformationsmatrizen vor, durch den Punkte im VOI des Spektroskopie-Datensatzes in den segmentierten und koregistrierten 3D-Daten dargestellt werden können und umgekehrt. Abb. 3.16 **A-D** zeigt die Koregistrierung der verschiedenen Datensätze.

Bevor die Gewebeanteile der MRSI-Voxel bestimmt werden können, müssen verschiedene Korrekturen an den segmentierten Daten durchgeführt werden:

Für 2D-MRSI Messungen muss in Abhängigkeit der chemischen Verschiebung der gemessenen Metaboliten die Fehllokalisierung der Schicht bzw. dem VOI (bei PRESS- oder STEAM-Sequenzen) korrigiert werden. Dazu werden die Matrizen, die die Position des VOI und der MRSI-Schicht definieren, entsprechend der chemischen Verschiebung des betrachteten Metaboliten korrigiert. Die Werte für die Verschiebung hängen von den verwendeten Gradienten ab und sind in Einheiten von mm/ppm im Spektroskopie-Rohdatensatz enthalten.

Da bei schicht- und volumenselektiven MRSI-Sequenzen die Intensitätsverteilung im angeregten Volumen in der Regel kein perfektes rechteck-förmiges Profil hat, wurden die Pulsprofile der verwendeten Sequenzen gemessen. Hierzu wurde ein Bildgebungssequenz geschrieben, die die selektiven Pulse einer volumenselektiven MRSI-Sequenz mit dem hochauflösenden Akquisitionsschema einer Bildgebungssequenz verbindet. Die Anregung des VOI bzw. das Schichtprofil (bei 2D-Sequenzen ohne Volumenselektion) wurden in einem Wasserphantom mit einer Auflösung von 1 mm^2 gemessen und Profile durch das Zentrum des VOI extrahiert (Abb. 3.17 **A-C**).

Die gemessenen Pulsprofile werden jeweils an die tatsächliche Größe und Position des VOI bzw. der Schicht im gemessenen Datensatz angepasst. Zur Korrektur des Pulsprofils in Schichtselektionsrichtung werden über einen Bereich von 40 mm senkrecht zur Spektroskopie-Schicht in Abständen von 1 mm Schichten aus den

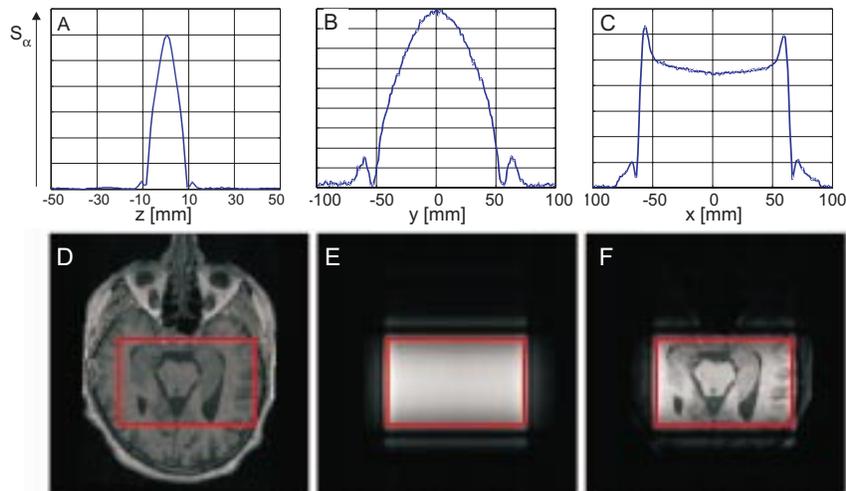


Abb. 3.17: Gemessene Schichtprofile einer PRESS-Volumenselektion und Korrektur der Bilddaten. **A**: Signalintensität als Funktion von z nach 180° -Anregung in Schichtselektionsrichtung. **B**: Signalintensität als Funktion von y nach 180° -Anregung in Phasenkodierichtung. **C**: Signalintensität als Funktion von x nach 90° -Anregung in Ausleserichtung. **D**: Zentrale Schicht durch den 3D-Datensatz korrespondierend zur Spektroskopie-Schicht und mit dem PRESS-VOI überlagert. **E**: VOI-Profilbild, das aus den Profilen von B und C berechnet wurde und das auf die tatsächliche Größe des aktuellen Datensatzes angepasst wurde. **F**: Korrigiertes Bild durch Überlagerung von D und E.

drei segmentierten 3D-Datensätzen parallel zum Spektroskopie-Datensatz extrahiert, mit dem Schichtprofil normiert und gemittelt.

In Phasen- und Ausleserichtung wird ein Profildbild erstellt, das die Signalverteilung innerhalb des VOI darstellt. Die drei (GM, WM, CSF) mit dem Schichtprofil gewichteten Mittelwertbilder werden mit dem Profildbild überlagert. Das Ergebnis sind drei hochaufgelöste Bilder (1 mm^2 in der Bildebene), die die tatsächliche räumliche Intensitätsverteilung der Beiträge von GM, WM und CSF zum gemessenen Signal widerspiegeln (Abb. 3.17 **D-F**).

Zuletzt müssen die segmentierten Bilddaten an das Aufnahmeverfahren der MRSI-Sequenz angepasst werden. In Abhängigkeit von der Auflösung der MRSI-Sequenz und der Methode der k-Raum Abtastung verteilt sich das Signal der

Metaboliten eines ausgewählten Spektroskopie-Voxels auf die benachbarten Voxel und in geringerem Ausmaß auf den gesamten Datensatz (Voxelbleeding; s. Kap. 2). Daraus folgt, dass das Metabolitensignal eines Spektroskopie-Voxels nicht nur aus der Gewebezusammensetzung über die räumliche Ausdehnung des Voxels resultiert. Das spezifische Muster, mit dem das Signal eines Voxels über die gesamte Schicht verteilt ist, wird durch die Point-Spread-Funktion beschrieben, die eine Folge der diskreten Fouriertransformation ist. Die Form der PSF ist von der Auflösung, der Abtastungsmethode des k -Raums, der räumlichen Filterfunktion und von der Verteilung der Metaboliten innerhalb der Voxel abhängig. Somit muss die PSF der MRSI-Messung bestimmt und mit den hochauflösten MRI-Bildern gefaltet werden, um den tatsächlichen Beitrag der Metabolitensignale aus GM, WM und CSF bestimmen zu können.

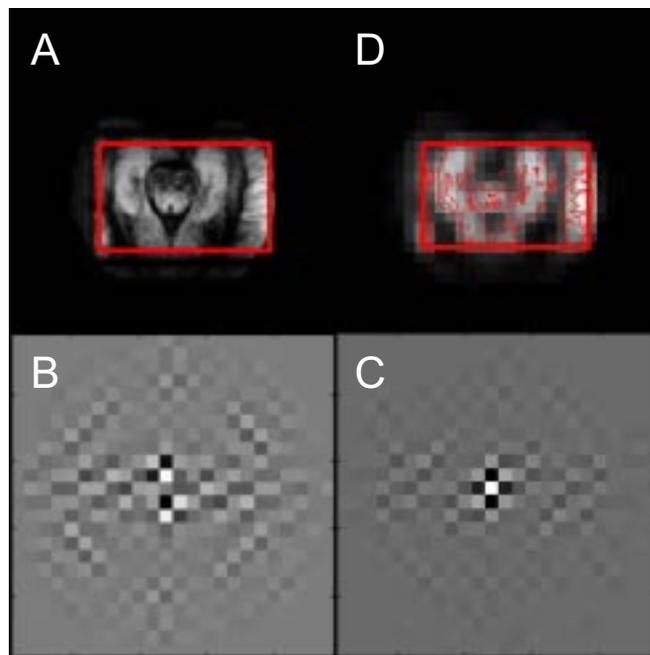


Abb. 3.18: Korrektur der Point-Spread-Funktion: **A**: Gemittelt und profilkorrigiertes GM-Bild; **B** und **C**: Real- und Imaginärteil des berechneten k -Raumbildes (sphärisches Aufnahmeverfahren mit überlagelter Filterfunktion [Gauss, 50%]). **D**: PSF-korrigiertes GM-Bild in Auflösung des MRSI-Datensatzes durch Fouriertransformation von B und C.

Der Einfluss der Point-Spread-Funktion wird berechnet, indem das Aufnahmeschema der Spektroskopie-Sequenz (orthogonale Phasenkodiergradienten) auf die drei segmentierten hochaufgelösten Datensätze angewendet wird. Im Falle von zweidimensionalen MRSI-Sequenzen werden die mit den Pulsprofilen korrigierten und über die Schicht gemittelten Datensätze verwendet. Diese Abtastung der hochaufgelösten Daten gewährleistet die Erfassung von Veränderungen in der Point-Spread-Funktion durch asymmetrische Metabolitenverteilung innerhalb der MRSI-Voxel durch gewebeabhängige Konzentrationsunterschiede [Marc91a]. Durch Berechnung der Auswirkung jedes Phasenkodiergradienten der Spektroskopie-Sequenz auf die segmentierten, hochaufgelösten Mittelwertbilder wird ein komplexes k-Raum-Bild erstellt, das die Signale der Gewebetypen in der Spektroskopie-Messung repräsentiert.

Durch den Einfluss der Phasenkodiergradienten während des Kodierungsschrittes (m, n) , erhalten Spins (bzw. das Signal in den hochaufgelösten segmentierten Bildern) an der Position (x, y) eine Phasenverschiebung von

$$\varphi_{xy} = \gamma \int_0^t (xG_x(\tau) + yG_y(\tau)) d\tau = x k_m + y k_n, \quad (3.21)$$

mit

$$\begin{aligned} k_m &= \gamma \pi \int_0^t G_x(\tau) d\tau = \pi \left(1 - \frac{2m}{M}\right) \frac{M}{X}, & 1 \leq m \leq M, \\ k_n &= \gamma \pi \int_0^t G_y(\tau) d\tau = \pi \left(1 - \frac{2n}{N}\right) \frac{N}{Y}, & 1 \leq n \leq N. \end{aligned} \quad (3.22)$$

Der Einfluss der Gradienten wird durch $M \times N$ Phasenkodierschritte der Spektroskopie-Sequenz und die Matrixgröße X, Y der hochaufgelösten Daten dargestellt.

Die allgemeine Form der Signalmatrix an der Position (m, n) im k-Raum ist

$$S(k_m, k_n) \propto \int \rho(x, y) e^{-i k_m x} e^{-i k_n y} dx dy, \quad (3.23)$$

wobei $\rho(x, y)$ die Spindichte an der Position (x, y) ist. Verwendet die Spektroskopie-Sequenz ein Standardabtastverfahren, dann ergibt sich die korrespondierende k-Matrix aus den Summen

$$S_{mn} = \sum_{x,y} \rho_{xy} e^{-i(k_m x + k_n y)}, \quad (3.24)$$

wobei die Spindichte ρ_{xy} nun der Signalintensität eines Punktes an der Position (x, y) in den segmentierten Bildern entspricht. Wird für die Spektroskopie-Sequenz ein sphärisches Aufnahmeverfahren verwendet, werden nur solche S_{mn} berechnet, für die die Bedingung $m^2 + n^2 \leq M^2$ zutrifft (Abb. 3.18 **B**, **C**) [Maud94a]. Die anderen Werte von \mathbf{S} werden gleich Null gesetzt. Die berechnete k-Matrix \mathbf{S} wird mit der räumlichen Filterfunktion überlagert, die auch auf die MRSI-Daten vor Fouriertransformation angewendet wurde. Zuletzt wird die k-Matrix entsprechend den MRSI Daten mit Nullen aufgefüllt und Fouriertransformiert (Abb. 3.18 **D**).

Die entstandenen drei Bilder haben die gleiche räumliche Auflösung wie die MRSI-Daten. Die Gewebezusammensetzung eines MRSI-Voxels aus GM, WM und CSF kann direkt abgelesen werden. Jeder Punkt dieser Bilder beschreibt die Beiträge aller Punkte in den hochaufgelösten Bildern zum betrachteten Spektroskopie-Voxel durch die Point-Spread-Funktion.

Das Programm öffnet zwei Graphikfenster, um die Berechnungen zu steuern und zu überprüfen. Das erste Fenster (Abb. 3.16 **A**) zeigt eine der gemessenen Lokalisierungsschichten mit dem MRSI-Gitter und dem angeregten Volumen bei Verwendung räumlich selektiver Pulse (VOI). In diesem Fenster können durch Mausaktionen die Berechnungen gestartet und die Ergebnisse für einzelne MRSI-Voxel gezeigt werden.

Das zweite Fenster (Abb. 3.16 **B-E**) zeigt zur Überprüfung der Koregistrierung, einen der Lokalisierungsschicht entsprechenden Schnitt durch den hochaufgelösten 3D-Datensatz (Abb. 3.16 **B**). Das Bild ist mit einer Konturgraphik der Lokalisierungsschicht überlagert. Zusätzlich wird ein sagittaler Schnitt durch die hochaufgelösten 3D-Daten mit dem Verlauf der Lokalisierungsschicht, der Mittellinie der MRSI-Schicht und des VOI gezeigt (Abb. 3.16 **C**). Die Position des VOI und der Spektroskopie-Schicht in den Abb. 3.16 **A** und 3.16 **C** ist entsprechend der chemischen Verschiebung des gewählten Metaboliten korrigiert.

Die drei Bilder in Abb. 3.16 **D** zeigen der Lokalisierungsschicht entsprechende Schnitte durch die segmentierten Datensätze für GM, WM und CSF. Nach Beendigung der Berechnungen zur Korrektur der Anregungsprofile und der PSF wird ein drittes Fenster geöffnet, in dem die korrigierten Gewebeanteile jedes

MRSI-Voxels direkt abgelesen werden können (Abb. 3.16 E).

3.7 Sequenzsimulation mit GAMMA

Für die Simulation von Polarisationstransfer-Experimenten, sowie zur Erstellung der *A-priori*-Datenbanken des FITT-Programms wird die Umgebung GAMMA verwendet [Smit99a]. GAMMA ist eine Sammlung von C++-Bibliotheken, mit denen die Berechnung von NMR-Experiment-Simulationen vereinfacht werden kann. Es wird eine Reihe von Typen und Klassen zur Verfügung gestellt, die es erlauben, die in Kap. 1 beschriebenen Dichtematrizen für komplizierte Spinsysteme numerisch zu berechnen. Weiterhin können die Auswirkungen von HF-Pulsen und die Zeitentwicklung des Systems im Magnetfeld durch entsprechende Operatoren simuliert werden.

Die Möglichkeiten von GAMMA werden im Folgenden an einem einfachen Beispiel - die Auswirkungen eines 90°-Pulses auf ein gekoppeltes aus zwei Kernen bestehendes Spinsystems - beschrieben.

Das Spinsystem wird in einer separaten Textdatei definiert:

```
fSysName (2) : Spinsystem
NSpins (0)  : 2 - Anzahl der Kerne
Iso(0) (2)  : 1H - Typ des 1. Kerns
Iso(1) (2)  : 31P - Typ des 2. Kerns
PPM(0) (1)  : 2.2 - Chemische Verschiebung 1. Kern
PPM(1) (1)  : 18 - Chemische Verschiebung 2. Kern
J(0,1) (1)  : 21.0 - Kopplungskonstante
Omega (1)   : 65 - B0-Feldstärke in MHz (Protonen)
```

Das Simulationsprogramm für einen 90°-Puls auf beiden Frequenzen mit anschließender Datenakquisition hat die Form

```
#include <gamma.h> // Gammabibliotheken
int main ()
{
    const int t2pts = 2048; // Punkte im FID
    double t2dt = 0.0005; // Abstand der Punkte (SW 2000 Hz)
    string innames[1]; // Name des Spinsystems
    string infiles[1];
    innames[0] = "Spinsystem";
```

3. Material und Methoden

```
infile[0] = "Spinsystem.sys";
string fname2;           // Dateiname für Ausgabedatei
int k;                  // Zähler
FILE *fp;              // Zeiger für Ausgabedatei
spin_system sys;       // Variable für Spinsystem
row_vector data(t2pts); // Variable für FID/Spectrum

sys.read(infile[0]);    // Einlesen des Spinsystems

gen_op sigma0 = sigma_eq(sys); // Dichtematrix im thermischen Gleichgewicht
gen_op H = Hcs(sys)+HJ(sys);   // Hamiltonoperator
string IsoD="31P";
gen_op detect = Fp(sys,IsoD);  // Detektionsoperator
gen_op p31_90y=Iypuls_U(sys,"31P",90.0);
                                // Operator für 90°-Puls auf Phosphorfrequenz
gen_op h1_90y=Iypuls_U(sys,"1H",90.0);
                                // Operator für 90°-Puls auf Protonenfrequenz
gen_op sigma;                // Variable für veränd. Dichtematrix

// Sequenz:
sigma =evolve(sigma0, p31_90y); // 90°-Puls auf Phosphor
sigma =evolve(sigma, h1_90y);   // 90°-Puls auf Protonen
FID(sigma,detect,H,t2dt,t2pts,data); // Erstellung des FID bei Akquisition
exponential_multiply(data);     // Apodisierung des FID
acquire1D ACQ(detect,H);        // Erstellung der Resonanztabelle
cout << "31P: \n" << ACQ.table(sigma); // Ausgabe der Dichtematrix
const TTable1D ptrans = ACQ.table(sigma); // Tabelle mit Resonanzen
fname2=innames[0]+string("_fid.txt"); //Ausgabe des FID
cout << "Writing " << fname2 << "\n";
fflush(stdout);
fp=fopen(fname2.c_str(),"wt");
for (k=0;k < data.size();k++) {
    fprintf(fp,"%8.5f \t", (data.getRe(k))); // Realteil des FID
    fprintf(fp,"%8.5f \n", (data.getIm(k))); // Imaginärteil des FID
}
fclose(fp);
MATLAB("Spinsystem.m","SSys",data); // Ausgabe in MATLAB-Datei
data = FFT(data); // Fouriertransformation des FID
GP_1D("spec.asc",data,0,1000,-1000); // Ausgabe für Gnuplot
GP_1Dplot("spec.gnu", "spec.asc"); // Darstellung des Spektrums
                                // mit Gnuplot
}
```

Das Programm berechnet zuerst die Dichtematrix für das eingelesene System im Gleichgewichts-Zustand (σ_0). Danach werden die Auswirkungen der HF-Pulse auf das System durch Multiplikation mit den entsprechend definierten Operatoren (p_{31_90y} , h_{1_90y}) simuliert, und das Zeitsignal unter Einfluss des Ha-

miltonoperators berechnet und in eine Text-Datei ausgegeben. Weiterhin gibt es die Möglichkeit zur Ausgabe der Daten in ein MATLAB-lesbares Format oder der Darstellung der Ergebnisse mit GNU-Plot, einem frei erhältlichen Programm zur graphischen Darstellung von Daten. Die erhaltenen Text-Dateien werden mit anderen Programmen weiterverarbeitet.

Die Ergebnisse des Beispiel-Programmes sind in Abb. 3.19 dargestellt.

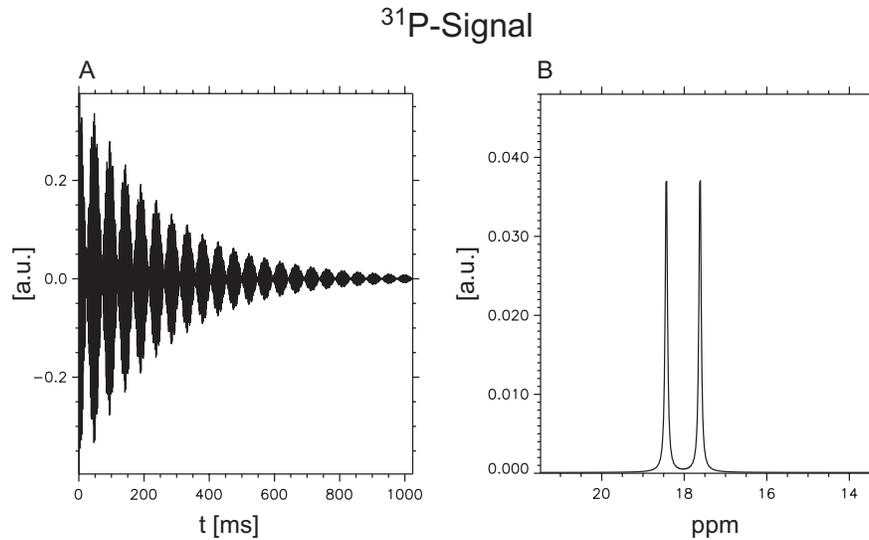


Abb. 3.19: Ergebnisse des GAMMA-Beispielprogramms für eine 90° -HF-Anregung an einem aus zwei Kernen bestehenden Spinsystem. **A**: Das von GAMMA ausgegebene Zeitsignal der ^{31}P -Resonanz. **B**: Das simulierte Spektrum nach Fouriertransformation von A.

Kapitel 4

Messungen und Ergebnisse

4.1 Heteronuklearer Polarisationstransfer am Flüssigkeitsphantom

In diesem Abschnitt wird die Abhängigkeit der Signalverstärkung beim Polarisationstransfer von den Sequenzparametern untersucht. Dazu wurden verschiedene Substanzen im Flüssigkeitsphantom mit INEPT und RINEPT gemessen und die Ergebnisse mit Modellrechnungen verglichen. Ziele der Messungen und Simulationen waren:

- Feststellung der Möglichkeiten für Polarisationstransfer am klinischen Tomographen bei den Einschränkungen des verfügbaren zweiten HF-Kanals (zeitliche Unbestimmtheit der HF-Pulse (s. Kap. 3.1.2), fragliche Phasierung).
- Bestimmung der optimalen Echozeiten TE_1 und TE_2 für maximalen Polarisationstransfer bei unterschiedlichen Kopplungskonstanten und Spinkonfigurationen.
- Vergleich mit Modellrechnungen der verwendeten Sequenzen für die untersuchten Substanzen zur Überprüfung der Theorie und Vorhersage der optimalen Sequenzparameter auch bei komplexeren Molekülen.

- Vergleich des Polarisationsstransfers mit konventionellen Aufnahmemethoden (1-Puls-Sequenzen) der NMR-Spektroskopie unter optimalen Bedingungen. Bestimmung der optimalen Verstärkung unter Einbeziehung von Relaxationseffekten.

Die Substanzen wurden in dem in Kap. 3.3 beschriebenen Phantom mit nicht-lokalisierten Sequenzen gemessen. Zuerst wurden die optimalen Echozeiten TE1 und TE2 bestimmt und die Messergebnisse wurden mit Modellrechnungen verglichen. In einem weiteren Schritt wurde der Einfluss von Relaxationsparametern bestimmt. Alle Phantommessungen wurden am klinischen Tomographen des DKFZ in Heidelberg mit einer doppelresonanten gekreuzten Helmholtzspule (s. Kap. 3.1.3) durchgeführt.

4.1.1 MDPA: Messergebnisse

Um die Anwendbarkeit am klinischen Tomographen zu prüfen wurden zuerst Phantommessungen an Methylendiphosphonsäure (MDPA: $\text{CH}_2(\text{PO}(\text{OH})_2)_2$) durchgeführt. Im Gegensatz zu den *In-vivo*-detektierbaren Metaboliten, die sehr schwache skalare Kopplungen zwischen ^{31}P und Protonen aufweisen, hat MDPA eine wesentlich größere Kopplungskonstante und eine einfachere Struktur.

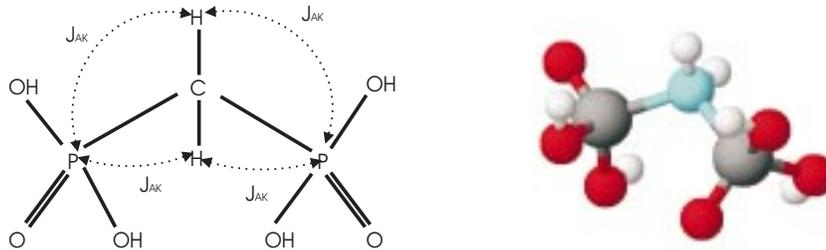


Abb. 4.1: Chemische Struktur von MDPA. Die skalaren Kopplungskonstanten betragen $J_{AK} = 21 \text{ Hz}$.

Wie an der Struktur des MDPA-Moleküls erkennbar ist, liegen die miteinander gekoppelten Kerne zwei Bindungslängen auseinander. Durch die symmetrische ska-

lare Kopplung von vier Kernen entsteht sowohl im ^1H - als auch im ^{31}P -Spektrum ein Triplett mit einer Kopplungskonstante von 21 Hz.

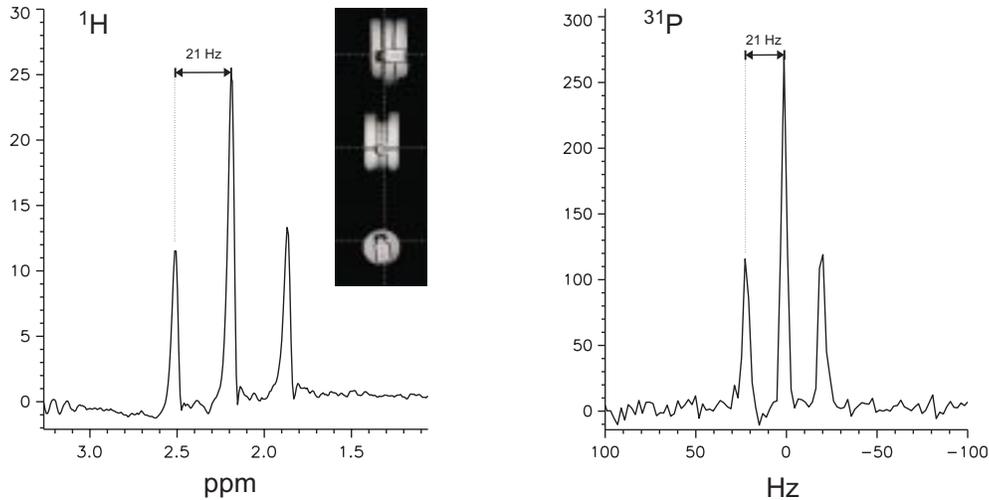


Abb. 4.2: ^1H - und ^{31}P -Spektrum von MDPA. Das Triplett mit Zentrum bei 2,2 ppm (^1H) entsteht durch die Kopplung der beiden Protonen mit den Phosphor-Kernen des Moleküls (Abb. 4.1). Die Kopplungskonstante beträgt 21 Hz.

Das ^1H -Spektrum in Abb. 4.2 wurde mit einer STEAM-Sequenz (Kap. 3.4) bei einer Echozeit von $TE = 20$ ms gemessen. Das angeregte Volumen (VOI) der STEAM-Sequenz wurde so positioniert, dass nur die innere, mit MDPA gefüllte Flasche erfasst wurde. Zur Wassersignalunterdrückung wurden CHES-Pulse verwendet (Kap. 3.4). Das ^{31}P -Spektrum wurde mit einer 90° -HF-Anregung und anschließender Datenaufnahme mit $TR = 5$ s und 2 Akquisitionen aufgenommen.

INEPT und RINEPT bei MDPA

Um die optimalen Parameter des INEPT- und RINEPT-Experiments zu bestimmen, wurde das mit 80 mM MDPA gefüllte Phantom zuerst in einem einfachen Experiment mit direkter 1-Puls-Anregung und dann mit INEPT und RINEPT bei Variation der Messparameter untersucht. Abb. 4.3 zeigt die verwendeten Sequenzen. Alle Messungen wurden mit einer Repetitionszeit $TR = 5$ s und 2

Akquisitionen aufgenommen.

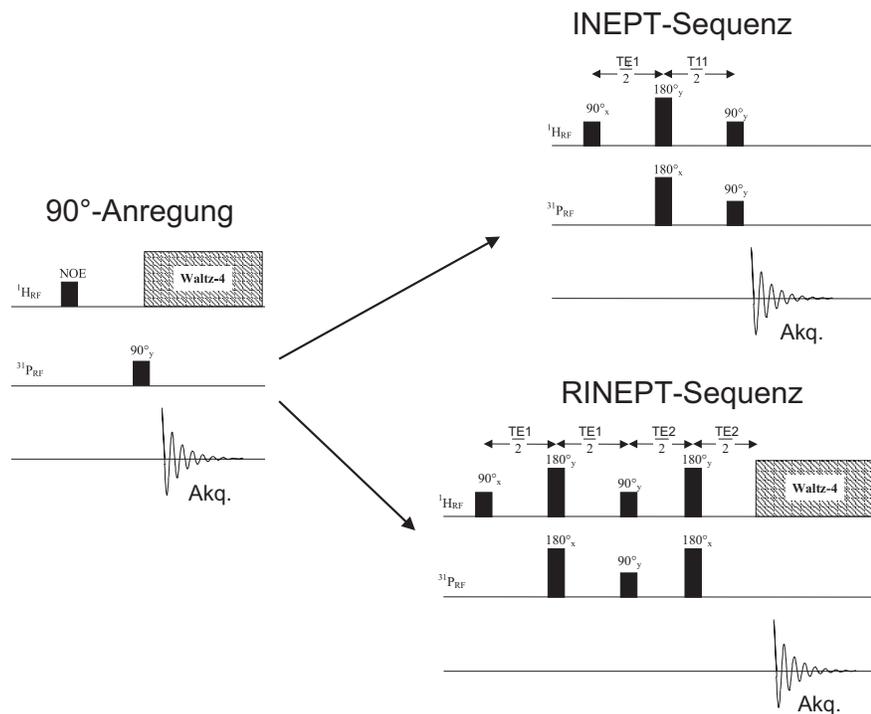


Abb. 4.3: Schematische Darstellung der verwendeten Sequenzen und Messparameter.

Zur Darstellung der Intensitätsabhängigkeit von $TE1$ ($I(TE1)$) bei MDPa im INEPT-Experiment wurde die Echozeit $TE1$ von 3 ms bis 25 ms in Schritten von 1 ms variiert. Die Ergebnisse sind in Abb. 4.4 dargestellt. Für $TE1 > 3$ ms liegen die beiden äußeren Linien des ^{31}P -Triplets in Antiphase zueinander und werden abhängig von $TE1$ verstärkt. Die mittlere Linie bleibt unverändert. Optimale Verstärkung wurde nicht, wie die Theorie aus Kap. 1 erwarten lässt, bei $TE1 = 1/(2J) = 24$ ms gemessen, sondern bei $TE1 = 12 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms}$.

Die Echozeit $TE2$ bestimmt die Position des simultanen 180° -Pulses im RINEPT-Experiment in beiden HF-Kanälen zur Refokussierung der beim INEPT-Experiment in Antiphase liegenden Linien (s. Abb. 4.3). Zur Bestimmung von $TE2$ wurde MDPa mit der RINEPT-Sequenz bei Festlegung der optimalen Echozeit $TE1 = 12$ ms aus dem INEPT-Experiment unter Variation der Refokussierungszeit $TE2$ von 3 ms bis 20 ms in Schritten von 1 ms gemessen.

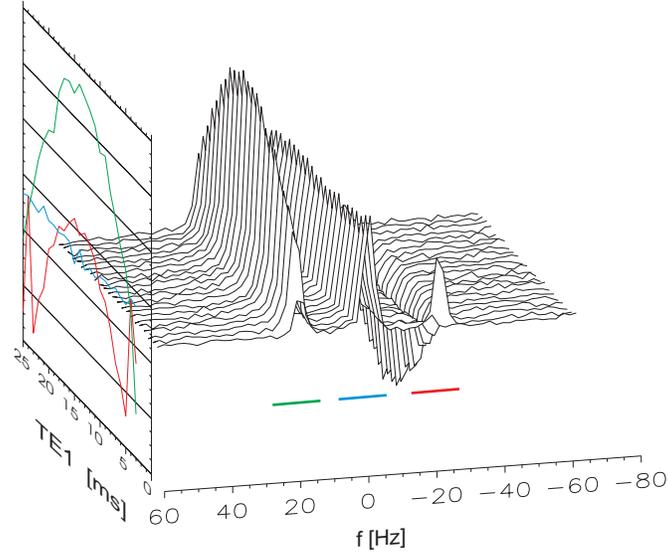


Abb. 4.4: Serie von INEPT-Spektren von MDPA in Abhängigkeit von TE1. Variation der Echozeit TE1 von 3 ms bis 25 ms in Schritten von 1 ms. Der Plot auf der linken Seite zeigt den Verlauf der mit LPSVD (Kap. 3.5.4) angepassten Intensitäten als Funktion von TE1.

Im Gegensatz zur Theorie für ein System aus zwei schwach gekoppelten Kernen (Kap. 1.5), ist beim RINEPT-Experiment für MDPA eine korrekte Phasierung aller drei Resonanzlinien nicht mehr möglich (Abb. 4.5). Die maximale Verstärkung wird durch ^1H -Entkoppelung der Zustände sichtbar und wird sowohl durch die Verstärkung der einzelnen Resonanzen durch Polarisationstransfer, als auch durch die relative Phasenlage der drei Linien bestimmt. Maximale Verstärkung der entkoppelten ^{31}P -Resonanz wird bei $\text{TE1} = 12 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms}$ und $\text{TE2} = 10 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms}$ erreicht.

Die Ergebnisse der Phantommessungen mit MDPA-Lösung sind in Abb. 4.6 zusammengefasst. Die Intensitäten der dargestellten Resonanzlinien wurden mit VARPRO abgeschätzt. Definiert man die durch NOE und RINEPT erreichte Signalverstärkung durch

$$\eta = \frac{I - I_0}{I_0} = \frac{I}{I_0} - 1, \quad (4.1)$$

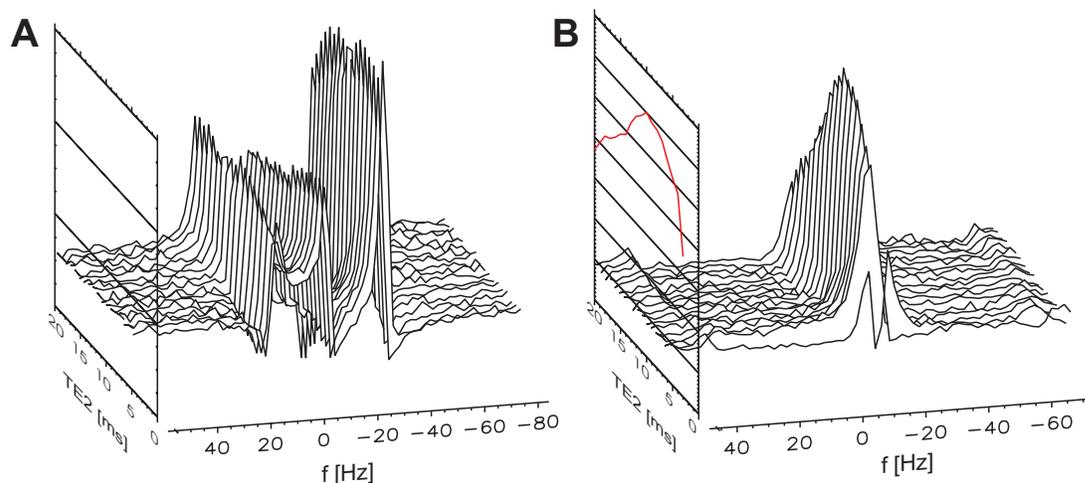


Abb. 4.5: Serie von RINEPT-Spektren von MDPA als Funktion von TE2 ($TE_1 = 12 \text{ ms} = \text{konst.}$). **A**: gekoppelte ^{31}P -Spektren. **B**: ^{31}P -Spektren nach WALTZ- ^1H -Entkopplung. Variation der Refokussierungszeit TE2 von 3 ms bis 20 ms in Schritten von 1 ms. Die Echozeit TE1 wurde auf 12 ms festgelegt.

wobei I_0 der gemessenen Signalintensität nach einem 90° -Puls und I der Signalintensität bei zusätzlichem NOE-Puls bzw. RINEPT entspricht, so ergeben sich folgende Signalverstärkungen:

Die Signalverstärkung durch dipolare Kopplungseffekte (NOE) ergibt sich aus dem Vergleich der Linienintensitäten nach einem 90° -Puls (Abb. 4.6 **A**) mit denen der 90° -HF-Anregung mit zusätzlichem NOE-Puls (Abb. 4.6 **B**):

$$\frac{I(90^\circ + \text{NOE})}{I(90^\circ)} = 1,14 \pm 0,04 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{NOE}} = 0,14 \pm 0,04. \quad (4.2)$$

Die angegebenen Fehlergrößen errechnen sich aus der Standardabweichung der durch den VARPRO-Algorithmus abgeschätzten Amplituden der Resonanzen im Zeitsignal.

Da die HF-Pulse mit ^1H -Frequenz bei der RINEPT-Sequenz neben der Signalverstärkung durch skalare Kopplung auch NOE verursachen, zeigt sich die Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz durch Vergleich des ^1H -entkoppelten MDPA-Spektrums (Abb. 4.6 **C**), das ebenfalls mit NOE-Puls aufgenommen wurde, mit dem entkoppelten Spektrum der RINEPT-Sequenz (Abb. 4.6 **F**):

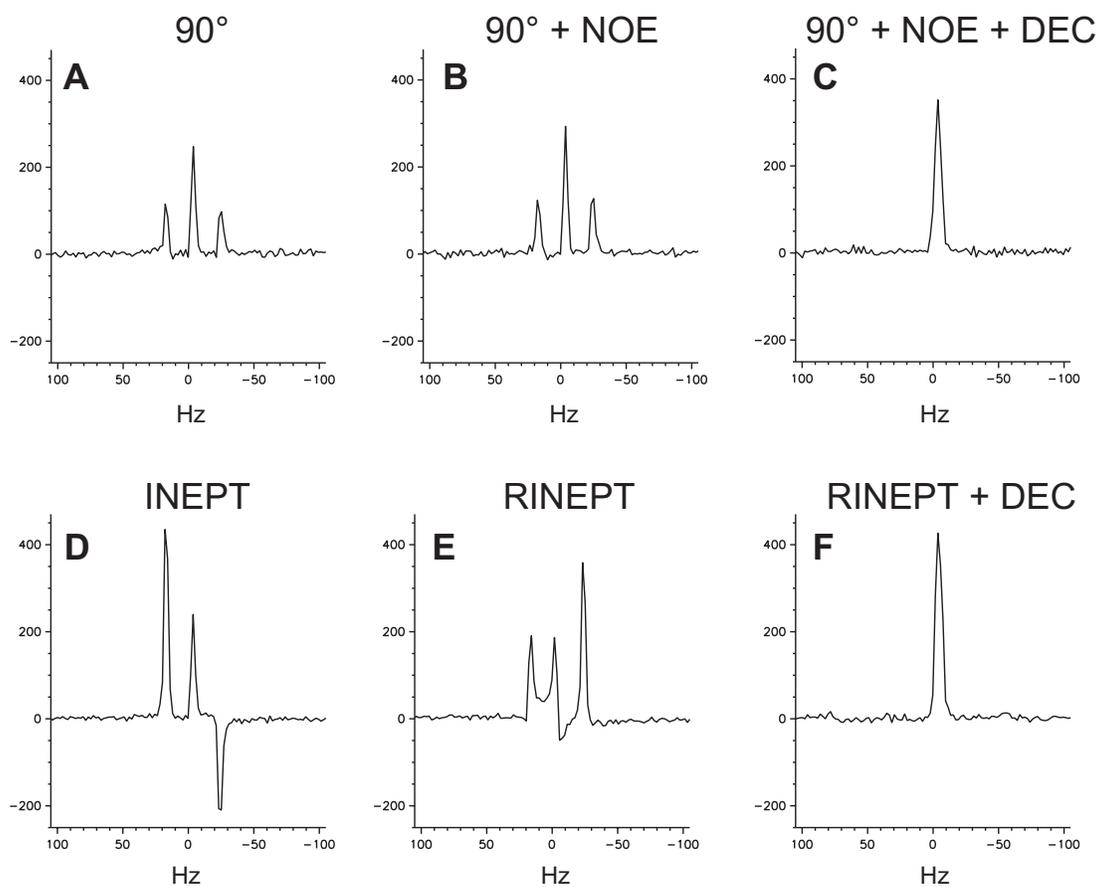


Abb. 4.6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Doppelresonanz-Experimente an einer Modell-Lösung von MDPA. Alle ^{31}P -Spektren wurden mit 2 Akquisitionen bei einer Repetitionszeit $\text{TR} = 5$ s aufgenommen. **A:** Einfache 90° -HF-Anregung. **B:** 90° -HF-Anregung mit 180° -NOE-Puls. **C:** 90° -HF-Anregung mit NOE-Puls und ^1H -Entkopplung. **D:** INEPT mit $\text{TE}_1 = 12$ ms. **E:** RINEPT mit $\text{TE}_1 = 12$ ms, $\text{TE}_2 = 10$ ms. **F:** RINEPT mit $\text{TE}_1 = 12$ ms, $\text{TE}_2 = 10$ ms und ^1H -Entkopplung.

$$\frac{I(\text{RINEPT} + \text{DEC})}{I(90^\circ + \text{NOE} + \text{DEC})} = 1,29 \pm 0,03 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{MDPA}} = 0,29 \pm 0,03. \quad (4.3)$$

4.1.2 Modellrechnungen für MDPA

Aufgrund der Abweichung der gemessenen Zeitparameter für MDPA von den erwarteten Werten aufgrund der Theorie des Polarisationstransfers für ein einfaches AK-System (s. Kap. 1.6), wurden Modellrechnungen durchgeführt, die auf der in Kap. 1 entwickelten Theorie aufbauen, aber auf komplexere Spinsysteme erweitert wurden (Größe der verwendeten Dichte- und Operatormatrizen: 2^N mit N beteiligten Spins). Dazu wurde ein Programm geschrieben, das unter Verwendung der GAMMA-Bibliotheken (s. Kap. 3.7), eine INEPT- bzw. RINEPT-Sequenz mit den im Experiment verwendeten Zeitparametern und HF-Pulsen für ein entsprechend definiertes Spinsystem simuliert. Zum Vergleich wurde ein Routine geschrieben, die eine einfache 90° -HF-Anregung der ^1H - bzw. ^{31}P -Spins simuliert. Zur Überprüfung der Programme und der theoretischen Voraussage wurde zuerst das Verhalten eines einfachen AK-Spinsystems (zwei Spins) berechnet. Danach wurde ein System aus zwei ^1H -Spins und einem ^{31}P -Spin (AAK-System) simuliert, das schließlich auf die Struktur von MDPA - zwei ^{31}P -Spins und zwei ^1H -Spins, gekoppelt entsprechend Abb. 4.1 - erweitert wurde.

GAMMA-Simulation des AK-Systems

Für ein einfaches AK-System erhält man entsprechend Kap. 1.5 ein Dublett in beiden Frequenzbereichen (Abb. 4.7). Die Resonanzlinien liegen jeweils 21 Hz auseinander. Die Intensitätsunterschiede der Resonanzen beider Spektralbereiche betragen γ_A/γ_K .

Bei der Simulation der INEPT-Sequenz wurde die Echozeit TE1 von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms variiert und für beide Spektralbereiche ein FID-Spektrum berechnet (siehe Abb. 4.8).

Bei TE1 = 24 ms haben die Intensitäten der beiden Resonanzlinien im ^{31}P -Spektrum eine maximale Verstärkung mit $I(\text{INEPT})/I(90^\circ) = 1,44$ bzw. 3,44 ge-

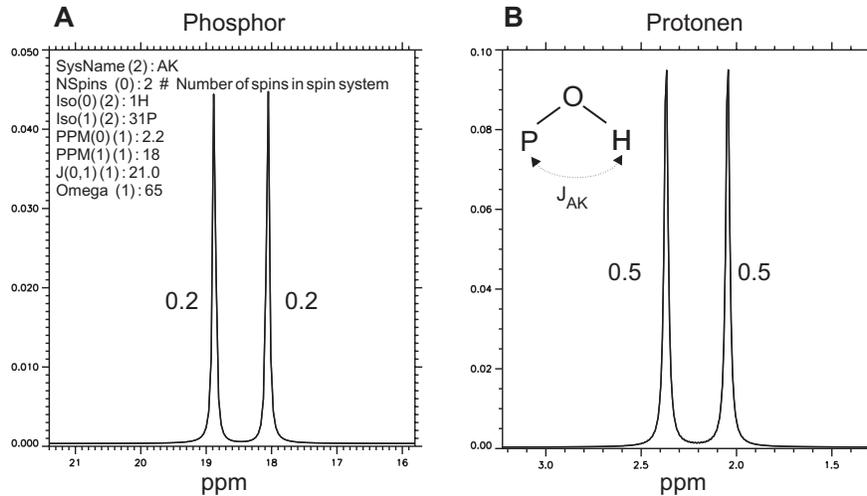


Abb. 4.7: FID-Spektrum nach einem idealen 90° -HF-Puls auf ein AK-System, mit GAMMA berechnet. Es entsteht in jedem Frequenzbereich ein Dublett. **A**: ^{31}P -Spektrum (mit Beschreibung des Spinsystems). **B**: ^1H -Spektrum mit Darstellung einer beispielhaften Kernanordnung mit entsprechender Kopplung $J_{AK} = 21$ Hz. Die Zahlen neben den Linien sind die relativen Intensitäten (LPSVD) der Resonanzen.

genüber dem Spektrum der 90° -HF-Anregung und liegen in Antiphase zueinander. Die beiden ^1H -Resonanzlinien verschwinden bei dieser Echozeit entsprechend der Theorie aus Kap. 1.6 vollständig.

Zur Simulation des RINEPT-Experiments (ohne ^1H -Entkopplung) wurde die optimale Echozeit aus dem INEPT-Experiment $TE1 = 24$ ms konstant gehalten, und die Refokussierungszeit $TE2$ von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms variiert.

Da Relaxationseffekte vernachlässigt wurden, sind die Intensitäten der Resonanzlinien bei allen Echozeiten gleich (Abb. 4.9 **A**). Allerdings ändert sich die relative Phasenlage der beiden Resonanzlinien des ^{31}P -Spektrums. Wie in Abb. 4.9 **B** dargestellt wird, haben die beiden Linien bei $TE2 = 24$ ms die gleiche Phase. Die Verstärkung der Signalintensitäten der beiden Linien bei der Simulation des RINEPT-Experiments gegenüber der 90° -HF-Anregung ist in Übereinstimmung mit der in Kap. 1.6 dargestellten Theorie $I(\text{RINEPT})/I(90^\circ) = 1,44$ bzw. $3,44$.

Zur Simulation der ^1H -Entkopplung beim RINEPT-Experiment wurde der Ha-

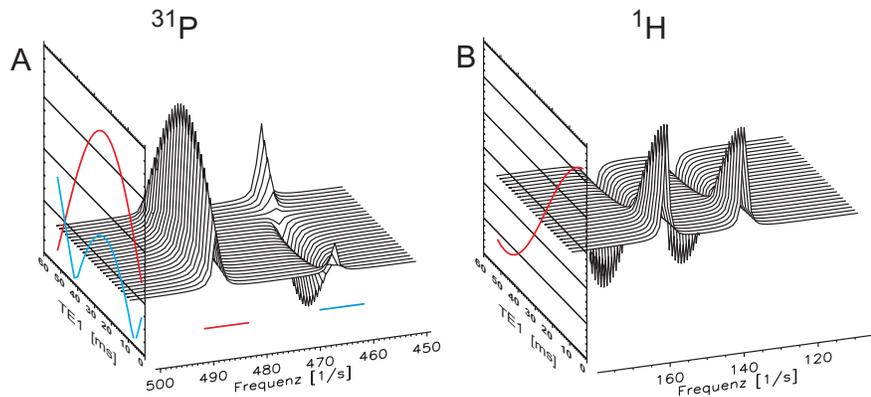


Abb. 4.8: Simulation des Resultats eines INEPT-Experiments mit einem AK-Spinsystem bei Variation der Echozeit TE1 von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms. **A:** Serie von simulierten ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE1. **B:** Serie von ^1H -Spektren. Die seitlichen Graphen zeigen die Veränderungen der Intensitäten der einzelnen Linien in Abhängigkeit von TE1.

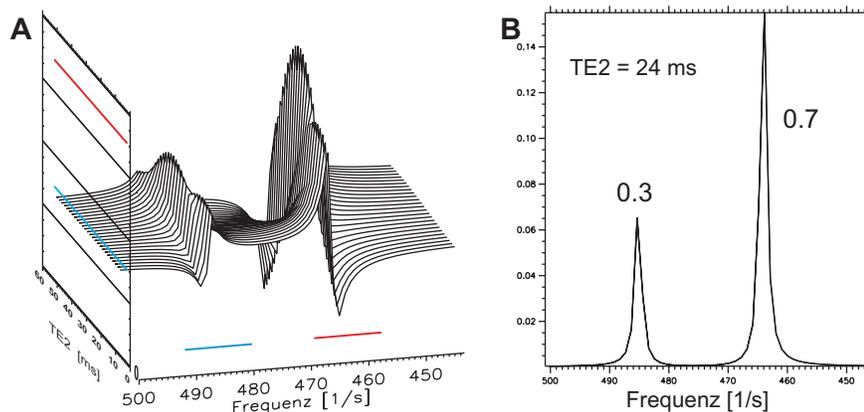


Abb. 4.9: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments am AK-System mit Echozeiten TE2 = 2 - 52 ms und TE1 = 24 ms = Konst. **A:** Serie von ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE2. **B:** ^{31}P -Spektrum bei TE1 = 24 ms und TE2 = 24 ms. Die Zahlen an den Linien entsprechen den relativen Signalintensitäten der Linien.

miltonoperator während der (simulierten) Datenaufnahme (s. Kap. 3.7) so modifiziert, dass keine skalare Kopplung mehr berücksichtigt wird ($\hat{H}_J = J_{AK} \hat{I}_A \cdot \hat{I}_K \equiv 0$). Die berechneten ^{31}P -Spektren enthalten dadurch nur noch eine Resonanzlinie.

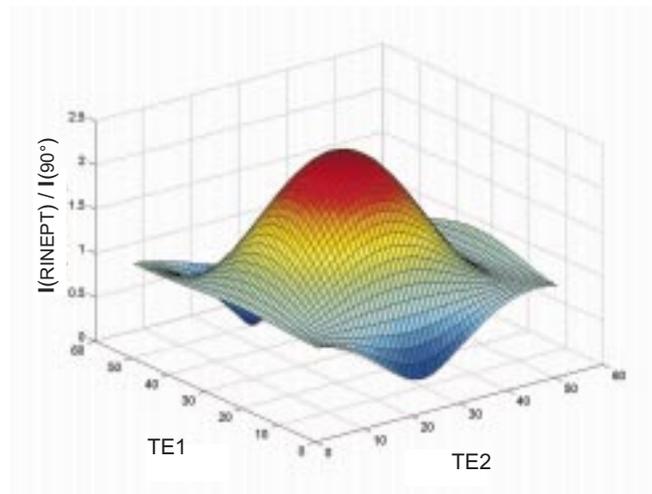


Abb. 4.10: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments an einem AK-System mit ^1H -Entkopplung. Die beiden Echozeiten TE1 und TE2 wurden von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 1 ms variiert. Auf der z-Achse ist die Signalverstärkung relativ zur einfachen 90° -HF-Anregung ($I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})/I(90^\circ)$) aufgetragen.

Da nun keine Informationen bezüglich der Phase der einzelnen Linien berücksichtigt werden müssen, wurde zur Darstellung der Simulationsergebnisse eines RINEPT-Experiments mit ^1H -Entkopplung eine andere Form gewählt (Abb. 4.10). Die Intensität der Resonanzlinie in Abhängigkeit der beiden Echozeiten TE1 und TE2 wurde jeweils durch die Intensität des Dubletts, das sich mit einfacher 90° -Anregung ergibt, geteilt ($I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})/I(90^\circ)(\text{TE1}, \text{TE2})$). Bei der Simulation wurden beide Echozeiten der RINEPT-Sequenz (TE1, TE2) von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 1 ms variiert. Aus der 3D-Graphik lässt sich die Signalverstärkung der RINEPT Sequenz in Abhängigkeit der beiden Echozeiten direkt ablesen.

Die Maximale Verstärkung der RINEPT-Sequenz mit Entkopplung wird bei $\text{TE1} = \text{TE2} = 1/(2J) = 24$ ms erreicht und beträgt

$$\frac{I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})}{I(90^\circ)} = \frac{\gamma_A}{\gamma_K} = 2,44 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{AK}} = 1,44. \quad (4.4)$$

Damit ist gezeigt, dass die zur Simulation der INEPT- und RINEPT-Sequenz entwickelten Programme für ein AK-System in Übereinstimmung mit der in Kap. 1.6 dargestellten Theorie liegen und auch für die Simulation komplizierterer Spin-

systeme verwendet werden können.

GAMMA-Simulation des AAK-Systems

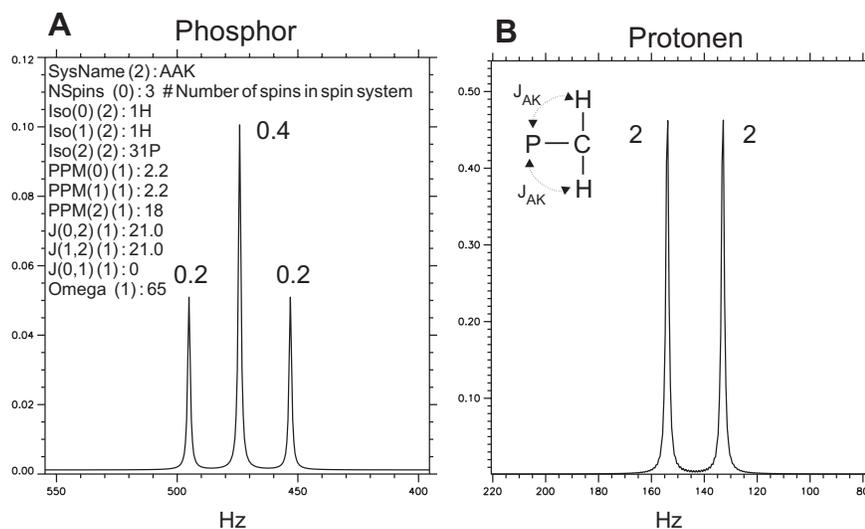


Abb. 4.11: Simuliertes FID-Spektrum nach Anregung des AAK-Systems mit einem idealen 90° -Puls (GAMMA). Im ^{31}P -Spektrum erscheint ein Triplett im ^1H -Spektrum ein Dublett. **A:** ^{31}P -Spektrum mit Beschreibung des Spinsystems (s. Kap. 3.7). **B:** ^1H -Spektrum mit beispielhafter Kernanordnung ($J_{AK} = 21$ Hz). Die Zahlen neben den Resonanzlinien bezeichnen die relativen Intensitäten der Resonanzen.

Die Veränderung der Signale bei Variation der Echozeiten im INEPT- und RINEPT-Experiment wurde nun an einem erweiterten Spinsystem untersucht, das aus einem ^{31}P -Spin, der mit zwei ^1H -Spins gekoppelt ist, besteht. Zwischen den beiden ^1H -Spins soll keine skalare Kopplung bestehen. Die Kopplungskonstante betrage wie bei der Untersuchung des AK-Systems $J_{AK} = 21$ Hz.

In Abb. 4.11 sind die Resonanzlinien beider Spektralbereiche nach einer simulierten 90° -HF-Anregung dargestellt. Die Spektren dieses Moleküls weisen im ^{31}P -Spektralbereich ein Triplett und im ^1H -Spektralbereich ein Dublett mit einer Linienaufspaltung von 21 Hz auf.

Bei der Simulation des INEPT-Experiments wurde wiederum die Echozeit TE1

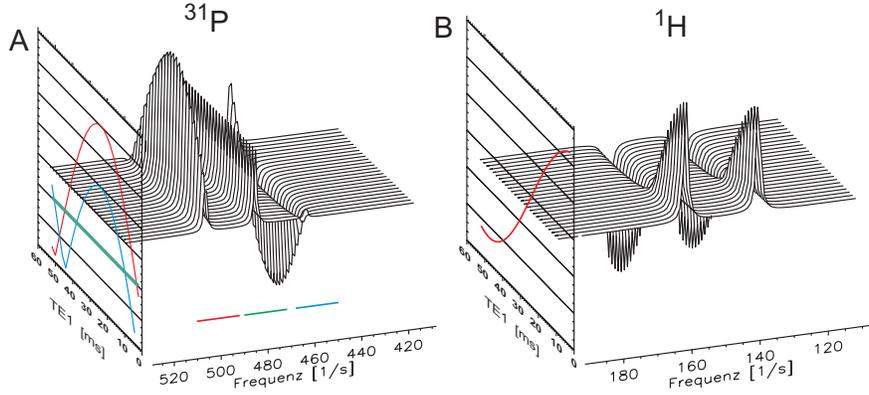


Abb. 4.12: Simulation des Resultats eines INEPT-Experiments mit einem AAK-Spinsystem bei Variation der Echozeit TE1 von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms. **A:** Serie von simulierten ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE1. **B:** Serie von ^1H -Spektren. Die seitlichen Graphen zeigen die Veränderungen der Intensitäten der einzelnen Linien in Abhängigkeit von TE1.

von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms variiert und jeweils ein Spektrum für beide Spektralbereiche berechnet (Abb. 4.12). Wie bei einem aus zwei Spins bestehenden System verschwinden die beiden ^1H -Resonanzen bei $\text{TE1} = 21$ ms. Die Magnetisierung der Protonen befindet sich bei dieser Echozeit in einer antiparallelen Konfiguration entlang der z -Achse (s. Kap. 1.6). Die beiden äußeren Linien des ^{31}P -Spektrums sind bei $\text{TE1} = 24$ ms entsprechend der Simulation des AK-Systems verstärkt und antiphasisch. Die mittlere Linie bleibt allerdings für alle TE1 unverändert.

Die Intensitäten der drei Resonanzlinien bei $\text{TE1} = 24$ ms betragen $1,2/0,4/0,8$ gegenüber $0,2/0,4/0,2$ nach einem einzelnen 90° -Puls. Damit ist die gesamte Verstärkung des INEPT- Experiments bei Vernachlässigung der Phase der einzelnen Linien mit

$$\frac{I(\text{INEPT})}{I(90^\circ)} = 2 \left(\frac{\gamma_A}{\gamma_K} - 1 \right) = 2,97 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{INEPT}}^{\text{AAK}} = 1,97. \quad (4.5)$$

größer als die maximal erreichbare Verstärkung der INEPT Sequenz am AK-System.

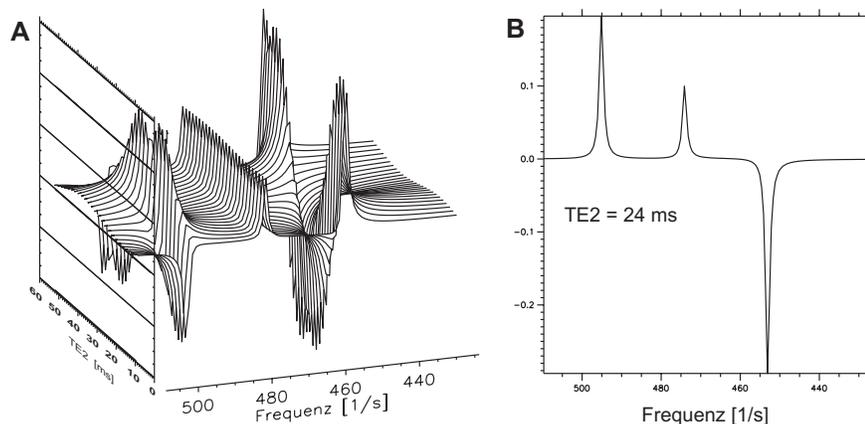


Abb. 4.13: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments am AAK-System mit Echozeiten $TE2 = 2 - 52$ ms und $TE1 = 24$ ms = Konst. **A**: Serie von ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von $TE2$. **B**: ^{31}P -Spektrum bei $TE1 = 24$ ms und $TE2 = 24$ ms. Im Gegensatz zum AK-System sind die beiden äußeren Komponenten des Spektrums bei dieser Echozeit nicht rephasiert.

Die Simulation des RINEPT-Experiments für das AAK-System zeigt allerdings, dass durch den abschließenden simultanen 180° -Puls auf beide Frequenzbereiche keine Refokussierung aller drei Linien des ^{31}P -Spektrums möglich ist (Abb. 4.13 **A**). Weiterhin sind die äußeren Resonanzen bei der optimalen Refokussierungszeit ($TE2 = 24$ ms) des AK-Systems in Antiphase zueinander (Abb. 4.13 **B**), was bedeutet, dass bei dieser Echozeit die gesamte Signalverstärkung minimal ist.

Die durch die INEPT-Pulse erhaltene Signalverstärkung hebt sich nach dem 180° -Refokussierungspuls durch die unterschiedliche Phasierung der Resonanzlinien abhängig von der Echozeit $TE2$ also teilweise wieder auf. Auch ist das Optimum der Verstärkung nun nicht mehr bei $TE1 = TE2 = 1/J_{\text{AK}}$. Die optimale Echozeit zeigt sich bei der Simulation der RINEPT-Sequenz mit ^1H -Entkopplung.

Die Modellrechnung der RINEPT-Sequenz mit ^1H -Entkopplung während der Akquisitionsphase wurde analog zu den Simulationen am AK-System bei Variation der beiden Echozeiten $TE1$ und $TE2$ von 2 bis 52 ms in Schritten von 1 ms durchgeführt. Die Intensität der erhaltenen ^{31}P -Resonanzlinie wurde jeweils durch die Intensität des Triplets der 90° -HF-Anregung geteilt ($I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})/I(90^\circ)(TE1, TE2)$)

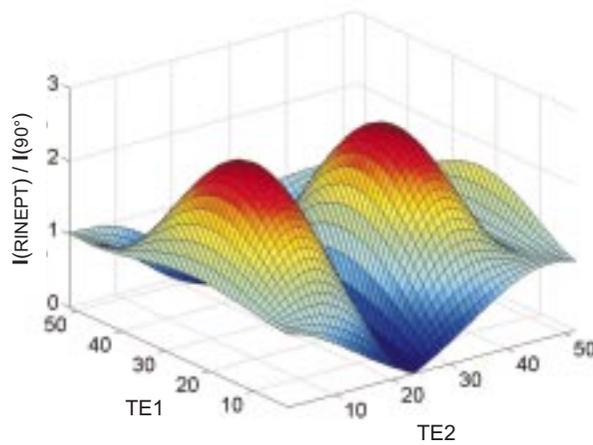


Abb. 4.14: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments an einem AAK-System mit ^1H -Entkopplung. Die beiden Echozeiten TE1 und TE2 wurden von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 1 ms variiert. Auf der z-Achse ist die Signalverstärkung relativ zur einfachen 90° -HF-Anregung ($I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})/I(90^\circ)$) aufgetragen.

und damit die Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz dargestellt. In Abb. 4.14 ist die Signalverstärkung als Funktion der Echozeiten aufgetragen. Die maximale Verstärkung der RINEPT-Sequenz mit Entkopplung wird bei $\text{TE1} = 1/(2J_{\text{AK}}) = 24 \text{ ms}$ und $\text{TE2} = 1/(4J_{\text{AK}}) = 12 \text{ ms}$ erreicht. Sie beträgt

$$\frac{I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})}{I(90^\circ)} = 2,56 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{AAK}} = 1,56, \quad (4.6)$$

und ist damit trotz der unzureichenden Rephasierung der Magnetisierungskomponenten des Triplets größer als die RINEPT-Verstärkung des AK-Systems.

GAMMA-Simulation des AAKK-Systems

In einem letzten Schritt wurde ein Spinsystem simuliert, das aus vier Kernen besteht (AAKK-System): Zwei K-Spins (^{31}P), die jeweils mit den beiden A-Spins (^1H) gekoppelt sind (Abb. 4.15 **B**). Die Kopplungskonstanten der vier skalaren Kopplungen betragen $J_{\text{AK}} = 21 \text{ Hz}$. Die Konfiguration dieses Systems entspricht der Struktur des MDPA-Moleküls aus Abb. 4.1. Die beiden Protonen der Me-

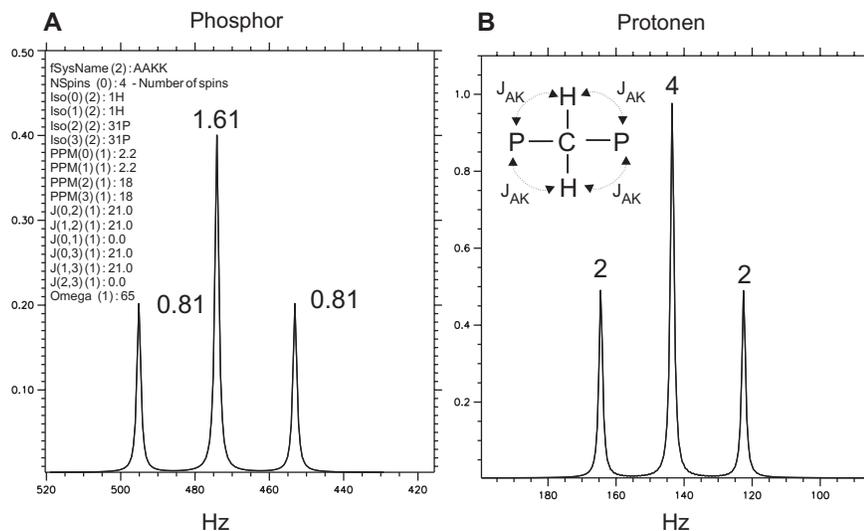


Abb. 4.15: Simuliertes FID-Spektrum nach Anregung des AAKK-Systems mit einem idealen 90° -Puls (GAMMA). In beiden Spektralbereichen entsteht ein Triplet mit einer Linienaufspaltung von 21 Hz. **A:** ^{31}P -Spektrum mit Beschreibung des Spinsystems. **B:** ^1H -Spektrum mit beispielhafter Kernanordnung ($J_{AK} = 21$ Hz). Die Zahlen neben den Linien bezeichnen die relativen Intensitäten der Resonanzen.

thylgruppe koppeln jeweils mit beiden Phosphorkernen des Moleküls.

In Abb. 4.11 sind die simulierten Resonanzlinien beider Frequenzbereiche nach einer 90° -HF-Anregung dargestellt. Bei diesem Molekül entstehen sowohl im ^{31}P - als auch im ^1H -Spektrum ein Triplet mit einer Linienaufspaltung von 21 Hz. Beide Spektren stimmen mit den gemessenen Ergebnissen des MDPA Moleküls (s. Abb. 4.2) überein.

Bei der Simulation des INEPT-Experiments wurde das gleiche Verfahren angewandt, das auch bei den beiden anderen Spinsystemen verwendet wurde. Die Echozeit TE_1 wurde in 2 ms Schritten von 2 ms bis 52 ms variiert und zu jeder Echozeit ein Spektrum jeweils für die ^{31}P -Frequenz und die ^1H -Frequenz berechnet (Abb. 4.16).

Die Modellrechnungen zeigen, dass die maximale Signalverstärkung der äußeren Linien im Gegensatz zum AK-System und zum AAK-System nicht mehr bei

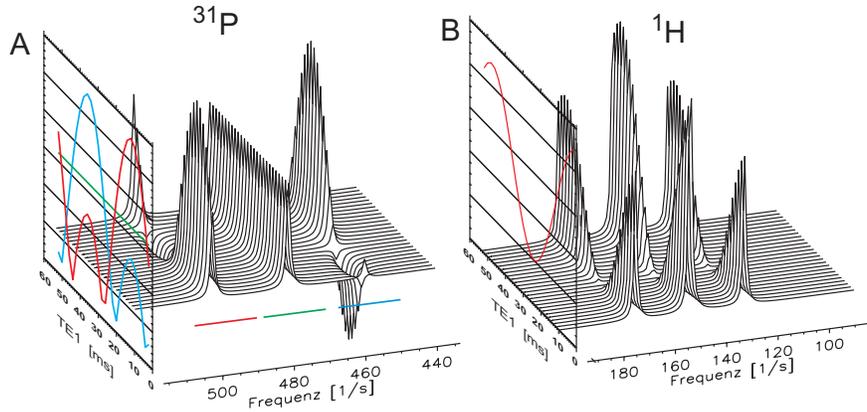


Abb. 4.16: Simulation des Resultats eines INEPT-Experiments mit einem AAKK-Spinsystem bei Variation der Echozeit TE1 von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms. **A**: Serie von simulierten ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE1. **B**: Serie von ^1H -Spektren. Die seitlichen Graphen zeigen die Veränderungen der Intensitäten der einzelnen Linien als Funktion von TE1.

TE1 = $1/(2J)$ = 24 ms, sondern bei TE1 = $1/(4J)$ = 12 ms erreicht wird (Abb. 4.16 **A**). Zu diesem Zeitpunkt ist, wie aus den Protonenspektren ersichtlich wird (Abb. 4.16 **B**), die ^1H -Magnetisierung nicht antiparallel entlang der z-Achse ausgerichtet. Ein Großteil der ^1H -Magnetisierung befindet sich bei dieser Echozeit in der Transversalebene, wodurch kein optimaler Polarisationstransfer stattfindet (s. Kap. 1.6).

Die Signalverstärkung ($I(\text{INEPT})/I(90^\circ)$) der beiden äußeren Resonanzen ist 1,47 bzw. 3,47 beträgt bei TE1 = 12 ms. Die mittlere Linie des ^{31}P -Triplets bleibt entsprechend der Modellrechnung für das AAK-System, bei allen Echozeiten unverändert. Für die Verstärkung ergibt sich damit insgesamt (unter Vernachlässigung der Phase der einzelnen Resonanzlinien)

$$\frac{I(\text{INEPT})}{I(90^\circ)} = 2,47 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{INEPT}}^{\text{AAKK}} = 1,47. \quad (4.7)$$

Die Veränderungen der Resonanzlinien bei der Simulation der INEPT-Sequenz am AAKK-System in Abhängigkeit von der Echozeit TE1 entspricht der beobachteten TE1-Abhängigkeit der INEPT-Signalverstärkung für MDPA (s. Abb. 4.4).

Zur Simulation der RINEPT-Sequenz am AAKK-System wurde die in der Simu-

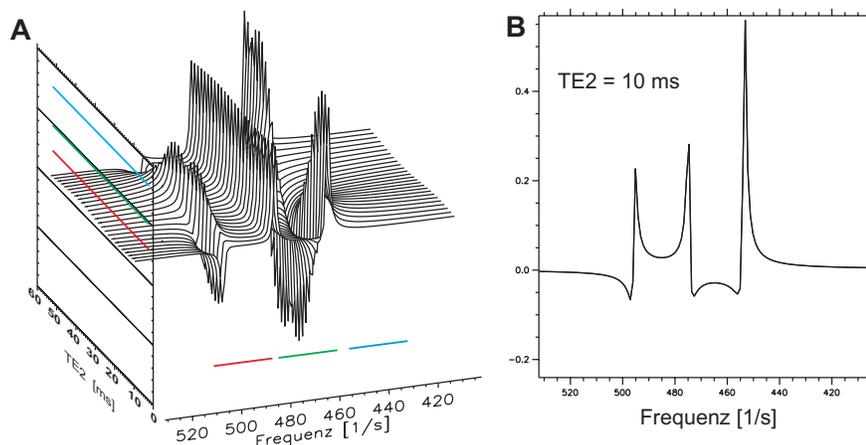


Abb. 4.17: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments am AAKK-System mit Echozeiten $\text{TE}_2 = 2 - 52$ ms und $\text{TE}_1 = 1/(4J) = 12$ ms = Konst. **A**: Serie von ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE_2 . **B**: ^{31}P -Spektrum bei $\text{TE}_1 = 12$ ms und $\text{TE}_2 = 10$ ms.

lation des INEPT-Experiments bestimmte optimale Echozeit $\text{TE}_1 = 12$ ms konstant gehalten und die Refokussierungszeit TE_2 von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 2 ms variiert. Die berechneten Spektren sind in Abb. 4.17 **A** in Abhängigkeit von TE_2 aufgetragen. Durch den simultanen 180° -Refokussierungspuls lassen sich wie beim AKK-System die Resonanzen für kein TE_2 vollständig refokussieren. Das Modellspektrum in Abb. 4.17 **B** stimmt mit dem gemessenen RINEPT-Spektrum von MDPa bei Verwendung der gleichen Zeitparameter $\text{TE}_1 = 12$ ms und $\text{TE}_2 = 10$ ms überein (s. Abb. 4.6 **E**).

Die effektive Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz am AAKK-System lässt sich durch Simulation der Sequenz mit ^1H -Entkopplung feststellen. Entsprechend den Simulationen am AK- und AAK-System wurden beide Echozeiten TE_1 und TE_2 variiert und jeweils die Verstärkung gegenüber der Simulation der 90° -HF-Anregung berechnet (Abb. 4.18). Da bei dieser Spinkonfiguration weder ein vollständiger Polarisationstransfer durch INEPT erreicht wird, noch eine Rephasierung der drei Resonanzlinien durch RINEPT möglich ist, ist die Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz nach ^1H -Entkopplung kleiner als bei den anderen untersuchten Spinsystemen.

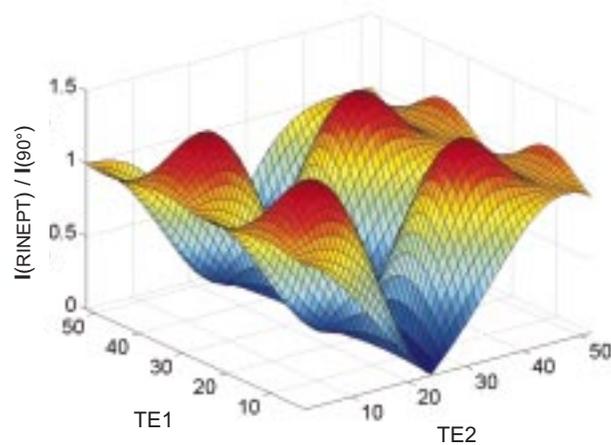


Abb. 4.18: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments an einem AAKK-System mit ^1H -Entkopplung. Die beiden Echozeiten TE1 und TE2 wurden von 2 ms bis 52 ms in Schritten von 1 ms variiert. Auf der z-Achse ist die Signalverstärkung relativ zur 90° -HF-Anregung ($I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})/I(90^\circ)$) aufgetragen.

Die maximale Verstärkung der RINEPT-Sequenz wird bei $\text{TE1} = 12$ ms und $\text{TE2} = 10$ ms erreicht und beträgt

$$\frac{I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})}{I(90^\circ)} = 1,33 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{AAKK}} = 0,33. \quad (4.8)$$

Nach Abzug der T_2 -Relaxation während TE2 (s. Kap. 4.2.1 und Kap. 4.2.2) liegt dieser Wert im Fehlerbereich der gemessenen Verstärkung von MDPA (s. S. 94).

4.1.3 PE: Messergebnisse

Als zweite Substanz wurde im Phantomexperiment Phosphorylethanolamin (PE: $\text{C}_2\text{H}_4\text{NH}_3\text{PO}(\text{OH})_2$) untersucht. PE gehört zu den *in vivo* messbaren Metaboliten und sein ^{31}P -MR-Signal ist ein Bestandteil der Resonanzen der Phosphomonoester (PME). Durch ^1H -Entkopplung während der Akquisitionsphase lässt es sich im Spektrum von der Phosphocholin (PC) Resonanzlinie trennen. Zum Resonanzband der Phosphodiester (PDE) trägt das Signal einer Verbindung von PE mit einer Glyceringruppe, Glycerophosphorylethanolamin (GPE) bei.

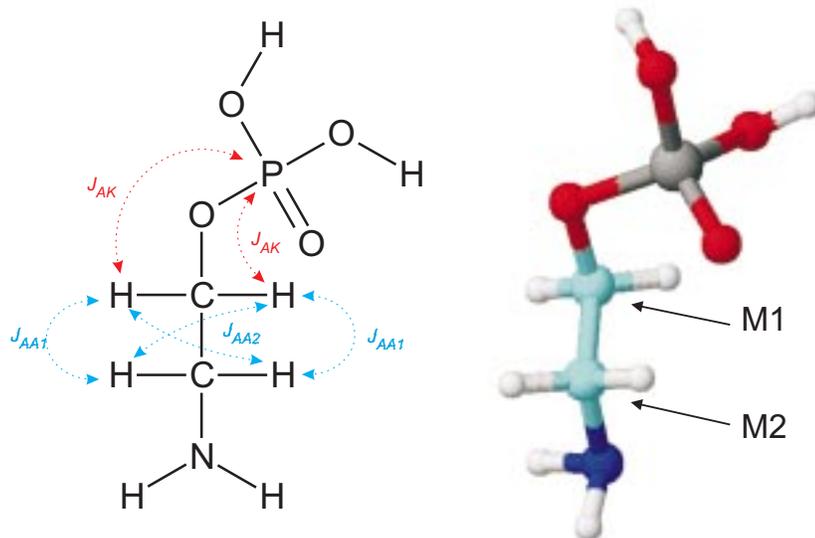


Abb. 4.19: Chemische Struktur von PE: Die skalaren Kopplungskonstanten betragen $J_{AK} = 6,48$ Hz, $J_{AA1} = 6,90$ Hz und $J_{AA2} = 3,25$ Hz

PE wurde zur Untersuchung in Phantomexperimenten außerdem wegen seiner leichten Handhabbarkeit (Löslichkeit und chemische Reinheit) gewählt, und weil es einfach in ausreichender Menge zur Erstellung hochkonzentrierter Lösungen zu beziehen ist. PC unterscheidet sich von PE lediglich durch weitere Methylgruppen, die die mit dem Stickstoffatom verbundenen Protonen ersetzen und wegen ihrer Entfernung zum ^{31}P -Kern keine wesentlichen Auswirkungen auf die Dynamik der Spinsysteme beim Polarisationstransfer haben.

Die Struktur des PE-Moleküls (Abb. 4.19) ist aufgrund der unterschiedlichen skalaren Kopplungen in Bezug auf Polarisationstransfer komplizierter als die des MDPA Moleküls. Der ^{31}P -Kern koppelt skalar mit den beiden Protonen der ersten Methylengruppe (M1). Die miteinander gekoppelten Kerne liegen drei Bindungslängen auseinander, was zu Kopplungskonstanten von $J_{AK} = 6,48$ Hz führt. Die Dynamik des Systems wird durch zusätzliche 3J-Kopplungen der Protonen von M1 mit denen der zweiten Methylengruppe (M2) kompliziert (J_{AA1} , J_{AA2}). Die

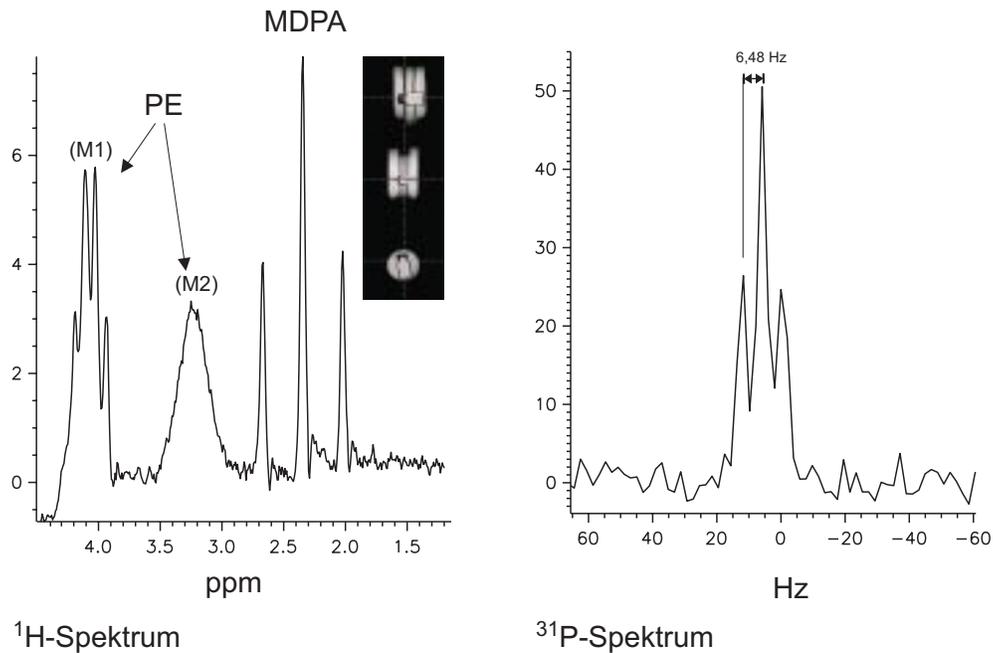


Abb. 4.20: ^1H - und ^{31}P -Spektrum von PE. Das Quartett mit Zentrum bei 4,1 ppm (^1H) kann den Protonen der ersten Methylgruppe (M1) zugeordnet werden (s. Abb. 4.19). Die zweite PE zuzuordnende Resonanz im ^1H -Spektrum (3,27 ppm) ist ein nicht aufgelöstes Multiplett der zur zweiten Methylgruppe (M2) gehörenden Protonen. Die komplizierte Linienaufspaltung entsteht durch homonukleare Kopplung der Protonen. Im ^{31}P -Spektrum zeigt sich ein gut aufgelöstes Triplet mit einer Kopplungskonstante von $J_{AK} = 6,48$ Hz.

geminale ($2J$)-Kopplung der Protonen einer Methylengruppe untereinander hat auf die Dynamik des Polarisationstransfers keine Auswirkung [Günt92a]. Im ^1H -Spektrum von PE ergeben sich zwei Multipletts bei 4,1 ppm (M1) und 3,27 ppm (M2) (Abb. 4.20). Das dominante Quartett des M1-Multipletts ist am klinischen Tomographen gerade noch auflösbar.

Das ^1H -Spektrum in Abb. 4.20 wurde mit einer STEAM-Sequenz bei einer Echozeit von $TE = 20$ ms gemessen. Das VOI der STEAM-Sequenz wurde so positioniert, dass nur die innere, mit MDPA und PE gefüllte Flasche erfasst wurde. Für die Wasserunterdrückung wurden CHESS-Pulse (s. Kap. 3.4) verwendet. Das

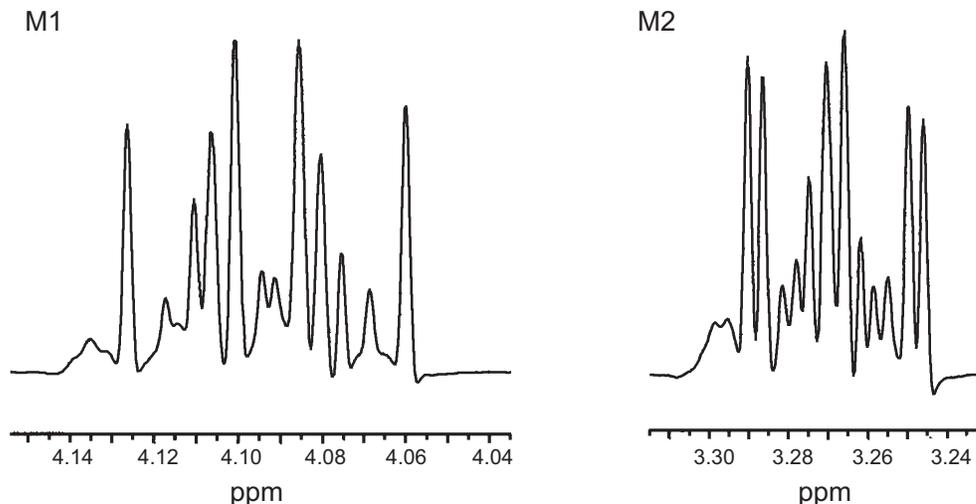


Abb. 4.21: Hochaufgelöste ^1H -Spektren bei $250\text{ MHz} \cong B_0 = 6\text{ T}$ der beiden Multipletts von PE in D_2O ($\text{TR} = 3\text{ s}$, 64 Akquisitionen). Der pH-Wert wurde entsprechend der im klinischen Tomographen gemessenen Modell-Lösung eingestellt.

^{31}P -Spektrum wurde mit einer einzelnen 90° -HF-Anregung mit $\text{TR} = 5\text{ s}$ und 2 Akquisitionen aufgenommen.

Analyse der beiden Multipletts im ^1H -Spektrum von PE mit hochauflösender Spektroskopie (Abb. 4.21) ergibt Kopplungskonstanten von $J_{AA1} = 6,90\text{ Hz}$ und $J_{AA2} = 3,25\text{ Hz}$ für die 3J-Kopplungen der Protonen [Hull01a]. Damit ist $J_{AA} \approx J_{AK}$ und kann bei der Dynamik des Polarisationstransfers nicht vernachlässigt werden.

INEPT und RINEPT bei PE

Entsprechend den Messungen am MDPA-Flüssigkeitsphantom wurde PE mit der INEPT- und RINEPT-Sequenz bei Variation der Zeitparameter TE1 und TE2 untersucht und die Ergebnisse mit einer einfachen 90° -HF-Anregung verglichen (s. Abb. 4.3). Abgesehen von den variablen Echozeiten wurden alle Sequenzen mit den identischen Sequenzparametern $\text{TR} = 5\text{ s}$ und 4 Akquisitionen verwendet. Um das Triplet der PE-Resonanz noch gut auflösen zu können, wurden die Bandbreite der in Abschnitt 4.1.1 zur Untersuchung von MDPA verwendeten Sequenzen unter Beibehaltung der Anzahl der Messpunkte halbiert. Die Fre-

quenz der ^{31}P -HF-Anregung wurde bei allen Messungen auf die Frequenz von PE eingestellt.

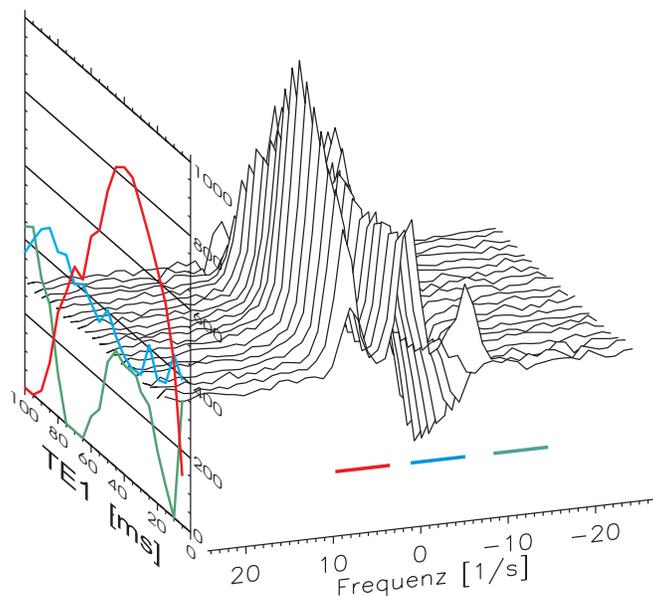


Abb. 4.22: Serie von INEPT-Spektren von PE in Abhängigkeit von TE1. Variation der Echozeit TE1 von 5 ms bis 100 ms in Schritten von 5 ms. Der Plot auf der linken Seite zeigt den Verlauf der mit LPSVD (Kap. 3.5.4) angepassten Intensitäten als Funktion von TE1.

Aufgrund der wesentlich kleineren heteronuklearen Kopplungskonstanten des PE-Moleküls sind beim INEPT- und RINEPT-Experiment entsprechend längere Echozeiten TE1 und TE2 zu erwarten. Beim INEPT-Experiment wurde daher die Echozeit TE1 von 5 ms bis 100 ms in Schritten von 5 ms variiert. Die aufgenommenen Spektren sind in Abb. 4.22 in Abhängigkeit von TE1 dargestellt.

Wie bei der Untersuchung des Polarisationstransfers am MDPA-Molekül, bleibt auch bei PE die mittlere Linie des ^{31}P -Triplets für alle Echozeiten TE1 unverändert. Die beiden äußeren Linien liegen in Antiphase zueinander und werden abhängig von TE1 verstärkt. Wie bei MDPA wird der maximale Polarisationstransfer nicht bei $\text{TE1} = 1/(2J)$, sondern bereits bei $\text{TE1} = 1/(4J) \approx 40 \text{ ms} \pm 5 \text{ ms}$ erreicht (wie bei der Modellrechnung des AAKK-Systems).

Zur Untersuchung der Auswirkungen des simultanen 180° -HF-Pulses zur Refo-

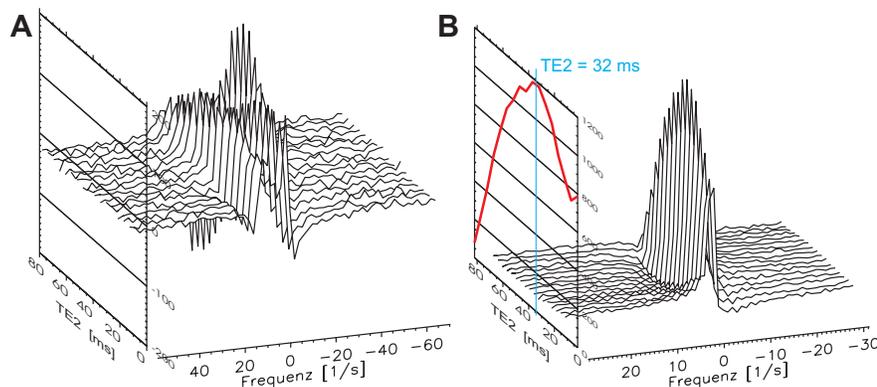


Abb. 4.23: Serie von RINEPT-Spektren von PE als Funktion von TE2 ($TE1 = 40 \text{ ms} = \text{konst.}$). **A**: gekoppelte ^{31}P -Spektren. **B**: ^{31}P -Spektren nach WALTZ- ^1H -Entkopplung. Variation der Refokussierungszeit TE2 von 2 ms bis 82 ms in Schritten von 5 ms. Auf der linken Seitenfläche der Grafik sind die mit LPSVD angepassten Linienintensitäten als Funktion von TE2 aufgetragen.

kussierung der äußeren Linien im RINEPT Experiment wurde die im INEPT-Experiment bestimmte optimale Echozeit $TE1 = 40 \text{ ms}$ konstant gehalten und TE2 von 2 ms bis 82 ms in Schritten von 5 ms variiert. Die gemessenen Spektren sind in Abb. 4.23 **A** in Abhängigkeit von TE2 dargestellt. Eine vollständige Phasierung der drei Resonanzlinien des Triplets ist für kein TE2 möglich.

Wird das Experiment bei zusätzlicher ^1H -Entkopplung der Zustände wiederholt, zeigt sich, dass für PE eine maximale Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz bei $TE1 = 40 \text{ ms} \pm 5 \text{ ms}$ und $TE2 = 32 \text{ ms} \pm 5 \text{ ms}$ erreicht wird (Abb. 4.23 **B**).

Die Ergebnisse der Phantommessungen mit PE-Lösung sind in Abb. 4.24 zusammengefasst. Die Intensitäten der Resonanzlinien wurden mit VARPRO abgeschätzt. Entsprechend Gl. 4.1 wurden die Verhältnisse der Signalintensitäten zu Bestimmung der NOE- und RINEPT-Signalverstärkung berechnet. Die angegebenen Fehlergrößen errechnen sich aus der Standardabweichung der durch den VARPRO-Algorithmus abgeschätzten Amplituden der Resonanzen im Zeitsignal.

Die Signalverstärkung durch dipolare Kopplungseffekte (NOE) ergibt sich aus dem Vergleich der Linienintensitäten nach einem 90° -Puls (Abb. 4.24 **A**) mit denen der 90° -HF-Anregung mit zusätzlichem NOE-Puls (Abb. 4.24 **B**):

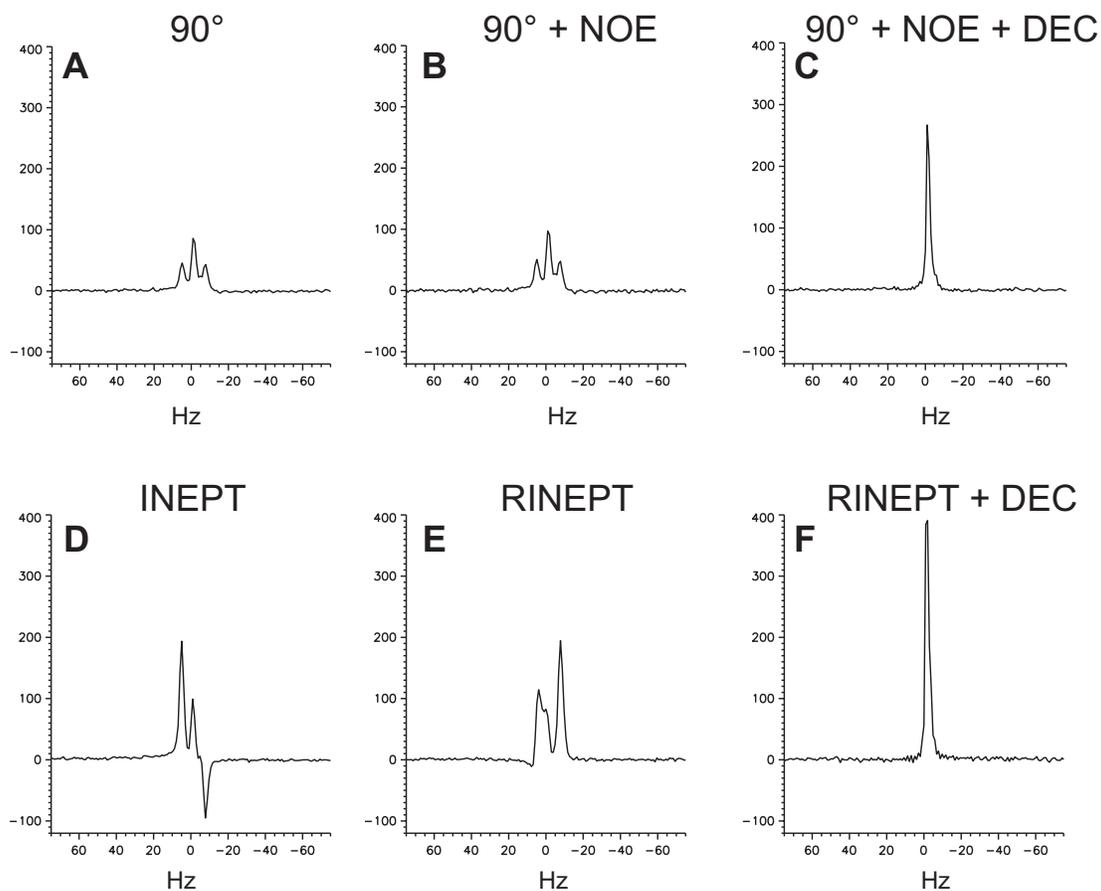


Abb. 4.24: Zusammenfassung der Ergebnisse der Doppelresonanz-Experimente an einer Modell-Lösung von PE. Alle ^{31}P -Spektren wurden mit 4 Akquisitionen bei einer Repetitionszeit $\text{TR} = 5$ s aufgenommen. **A**: Einfache 90° -HF-Anregung. **B**: 90° -HF-Anregung mit 180° -NOE-Puls. **C**: 90° -HF-Anregung mit NOE-Puls und ^1H -Entkopplung. **D**: INEPT mit $\text{TE}_1 = 40$ ms. **E**: RINEPT mit $\text{TE}_1 = 40$ ms, $\text{TE}_2 = 32$ ms. **F**: RINEPT mit $\text{TE}_1 = 40$ ms, $\text{TE}_2 = 32$ ms und ^1H -Entkopplung.

$$\frac{I(90^\circ + \text{NOE})}{I(90^\circ)} = 1,13 \pm 0,03 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{NOE}} = 0,13 \pm 0,03. \quad (4.9)$$

Entsprechend Kap. 4.1.1 zeigt sich die Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz durch Vergleich des ^1H -entkoppelten PE-Spektrums, das mit NOE-Puls aufgenommen wurde (Abb. 4.24 C), mit dem entkoppelten Spektrum der RINEPT-Sequenz (Abb. 4.24 F):

$$\frac{I(\text{RINEPT} + \text{DEC})}{I(90^\circ + \text{NOE} + \text{DEC})} = 1,66 \pm 0,02 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PE}} = 0,66 \pm 0,02. \quad (4.10)$$

4.1.4 Modellrechnungen für PE

Für die Simulation des heteronuklearen Polarisationstransfers bei PE wurde ein Spinsystem gewählt, das aus einem ^{31}P -Spin und vier ^1H -Spins besteht. Entsprechen Abb. 4.19 bestehen heteronukleare Kopplungen $J_{\text{AK}} = 6,48$ Hz zwischen dem ^{31}P -Spin und zwei ^1H -Spins und homonukleare (3J) Kopplungen $J_{\text{AA1}} = 6,90$ Hz bzw. $J_{\text{AA2}} = 3,25$ Hz der Protonen untereinander. Dabei koppeln die beiden Protonen einer Methylengruppe jeweils an beide Protonen der benachbarten Methylengruppe. Kopplungen der Protonen innerhalb einer Methylengruppe (geminale-(2J)-Kopplung) haben keinen Einfluss auf Polarisationstransfer und wurden in den Modellrechnungen nicht berücksichtigt. Ebenso wurden homonukleare Kopplungen der Protonen der Methylengruppen mit anderen Protonen des Moleküls, sowie Effekte durch innere Rotation des Moleküls vernachlässigt. Die chemische Verschiebung der zu den beiden Methylengruppen gehörenden Protonen wurde auf 4,1 ppm bzw. 3,25 ppm gesetzt. Da bei gleichzeitiger Berechnung von ^{31}P - und ^1H -Spektren alle Zeitsignale in einem Datensatz überlagert werden, wurde die chemische Verschiebung des ^{31}P -Spins auf 18 ppm gesetzt. Dies hat auf die Modellrechnungen keinen Einfluss, gewährleistet aber eine Trennung der ^1H - und ^{31}P -Resonanzen im Spektrum.

Das von GAMMA lesbare Spinsystem hat dann folgende Form (vgl. Kap. 3.7):

```

SysName (2) : PE
NSpins (0) : 5 - Anzahl der Spins im System
Iso(0) (2) : 1H - M1
Iso(1) (2) : 1H - M1
Iso(2) (2) : 31P
Iso(3) (2) : 1H - M2
Iso(4) (2) : 1H - M2
PPM(0) (1) : 4.1 - M1 Chemische Verschiebung
PPM(1) (1) : 4.1
PPM(2) (1) : 18 - Chemische Verschiebung des Phosphor-Spins
PPM(3) (1) : 3.27 - M2 Chemische Verschiebung
PPM(4) (1) : 3.27
J(0,1) (1) : 0
J(0,2) (1) : 6.48 - Heteronukleare Kopplung
J(0,3) (1) : 6.9 - Homonukleare Kopplung
J(0,4) (1) : 3.25 - Homonukleare Kopplung
J(1,2) (1) : 6.48 - Heteronukleare Kopplung
J(1,3) (1) : 6.9 - Homonukleare Kopplung
J(1,4) (1) : 3.25 - Homonukleare Kopplung
J(2,3) (1) : 0
J(2,4) (1) : 0
J(3,4) (1) : 0
Omega (1) : 65 - Feldstärke des B0-Felds (Protonenfrequenz)

```

In Abb. 4.25 sind die Resonanzlinien beider Frequenzbereiche nach Simulation einer idealen 90° -HF-Anregung dargestellt. Für das PE-Spinsystem mit den genannten Nebenbedingungen entsteht im ^{31}P -Spektrum ein Triplet mit der Linienaufspaltung von $J_{AK} = 6.48$ Hz. Im ^1H -Spektrum entstehen zwei Multipletts für die beiden Methylengruppen M1 und M2 (vgl. Abb. 4.19), die sowohl durch die heteronukleare, als auch die homonukleare Kopplung verursacht werden. Für M1 entsteht ein Quartett, für M2 ein Triplet bei den in der Systembeschreibung angegebenen chemischen Verschiebungen.

Die Simulation des INEPT-Experiments an diesem Spinsystem zur Bestimmung des optimalen TE1 wurde entsprechend den Modellrechnungen für MDPA durchgeführt. Die Echozeit TE1 wurde in 2 ms Schritten von 2 ms bis 80 ms variiert und zu jeder Echozeit ein Spektrum jeweils für die ^{31}P -Frequenz und die ^1H -Frequenz berechnet (Abb. 4.26).

Wie bei den Simulationen für MDPA und in Übereinstimmung mit den Experimenten bleibt auch hier die mittlere Linie des Triplets bei allen Echozeiten

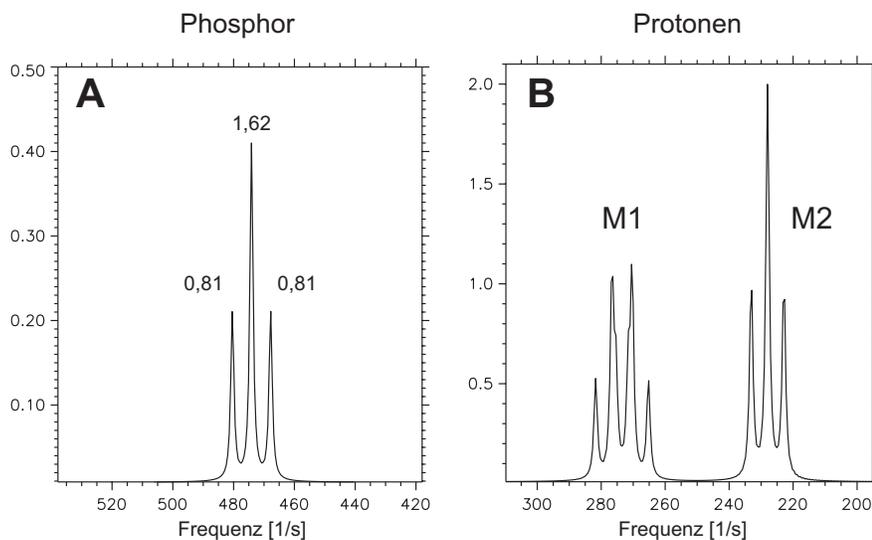


Abb. 4.25: FID-Spektrum nach einem idealen 90° -HF-Puls auf das vereinfachte PE-Spinsystem, mit GAMMA berechnet. Im ^{31}P -Spektrum entsteht ein Triplettspektrum mit einer Linienaufspaltung von $J_{\text{AK}} = 6,48$ Hz (A). Die Zahlen neben dem ^{31}P -Triplettspektrum zeigen die Intensitäten der Resonanzlinien. Das ^1H -Spektrum besteht aus zwei Multipletts (B). Die M1-Resonanz zeigt das dominante Quartett der ersten Methylengruppe. Die M2-Resonanz bildet ein Triplettspektrum.

TE1 unverändert. Die beiden äußeren Linien des Tripletts werden verstärkt und liegen für $\text{TE1} \geq 10$ ms in Antiphase zueinander (Abb. 4.26 A). Die maximale Verstärkung der INEPT-Sequenz wird in der Simulation des vereinfachten PE-Spinsystems bei $\text{TE1} = 37$ ms erreicht. Dieser Wert liegt innerhalb der Fehlergrenzen des an der PE-Modell-Lösung experimentell bestimmten optimalen TE1 . Zu diesem Zeitpunkt ist, wie aus den Protonenspektren ersichtlich wird (Abb. 4.26 B), die ^1H -Magnetisierung nicht antiparallel entlang der z-Achse ausgerichtet. Ein Großteil der ^1H -Magnetisierung befindet sich bei $\text{TE1} = 37$ ms in der Transversalebene, wodurch wie beim AAKK-Spinsystem kein optimaler Polarisationstransfer stattfindet (s. Kap. 1.6 & Kap. 4.1.2).

Zur Simulation der RINEPT Sequenz am vereinfachten PE-System wurde die in der Simulation des INEPT-Experiments bestimmte optimale Echozeit $\text{TE1} = 37$ ms konstant gehalten und die Refokussierungszeit TE2 von 2 ms bis 80 ms in Schritten

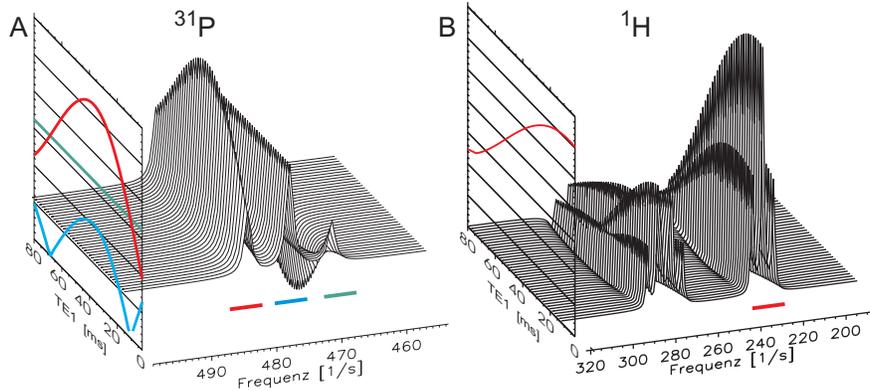


Abb. 4.26: Simulation des Resultats eines INEPT-Experiments mit dem vereinfachten PE-Spinsystem bei Variation der Echozeit TE_1 von 2 ms bis 80 ms in Schritten von 2 ms. **A:** Serie von simulierten ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE_1 . **B:** Serie von ^1H -Spektren. Die seitlichen Graphen zeigen die Veränderungen der Intensitäten der einzelnen Linien als Funktion von TE_1 .

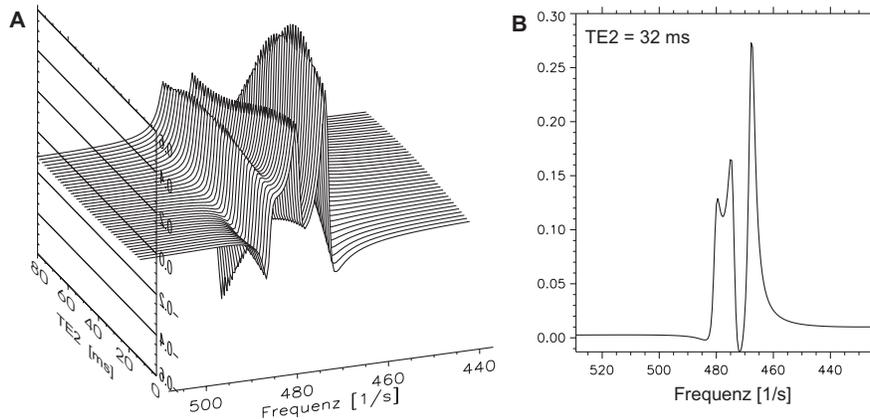


Abb. 4.27: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments mit dem vereinfachten PE-Spinsystem bei Variation der Echozeit TE_2 von 2 ms bis 80 ms in Schritten von 2 ms bei $\text{TE}_1 = 37$ ms = konst.. **A:** Serie von simulierten ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von TE_2 . **B:** ^{31}P -Spektrum bei $\text{TE}_1 = 37$ ms und $\text{TE}_2 = 34$ ms

von 2 ms variiert. Die berechneten Spektren sind in Abb. 4.27 **A** in Abhängigkeit von TE_2 aufgetragen. Durch den simultanen 180° HF-Refokussierungspuls lassen sich wie beim AAKK-System die Resonanzen für kein TE_2 vollständig refokus-

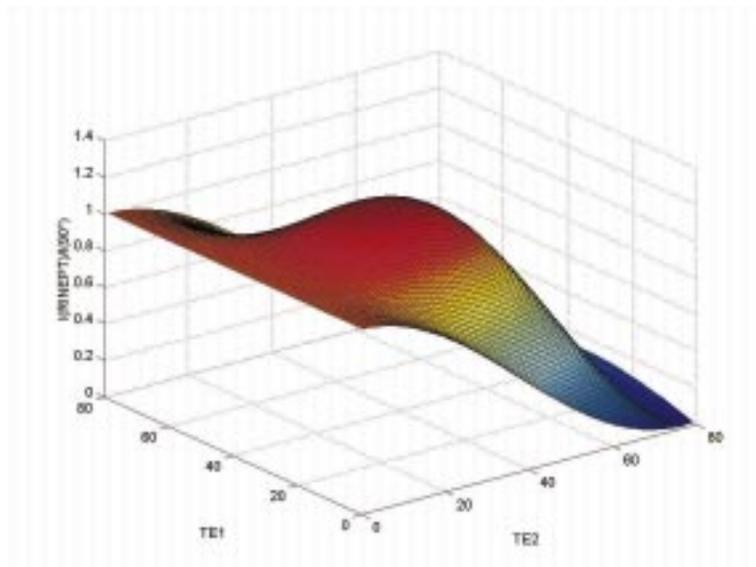


Abb. 4.28: Simulation des Resultats eines RINEPT-Experiments am vereinfachten PE-System mit ^1H -Entkopplung. Die beiden Echozeiten TE1 und TE2 wurden von 1 ms bis 80 ms in Schritten von 1 ms variiert. Auf der z-Achse ist die Signalverstärkung relativ zur 90° -HF-Anregung ($I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})/I(90^\circ)$) aufgetragen.

sieren. Das Ergebnis der Modellrechnung für $\text{TE1} = 37$ ms und $\text{TE2} = 32$ ms (Abb. 4.27 **B**) weist dieselbe Phasenlage wie das gemessenen RINEPT-Spektrum von PE am Flüssigkeits-Phantom bei Verwendung der gleichen Zeitparameter auf (s. Abb. 4.24 **E**). Die Signalintensität der beiden äußeren Linien im Vergleich zur mittleren Resonanz ist im gemessenen Spektrum allerdings größer als im Spektrum der Modellrechnung. Dieser Unterschied kann auf Relaxationseffekte zurückgeführt werden und wird in Abschnitt 4.2.2 diskutiert.

Die effektive Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz am vereinfachten PE-System lässt sich durch Simulation der Sequenz mit ^1H -Entkopplung feststellen. Entsprechend den Simulationen für MDPA wurden beide Echozeiten TE1 und TE2 von 1 ms bis 80 ms in Schritten von 1 ms variiert und jeweils die Verstärkung gegenüber der Simulation der 90° -HF-Anregung berechnet (Abb. 4.28). Da bei dieser Spinkonfiguration weder ein vollständiger Polarisationstransfer durch INEPT erreicht wird, noch eine Rephasierung der drei Resonanzlinien durch RINEPT

möglich ist, ist die Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz nach ^1H -Entkopplung kleiner der theoretische Maximalwert für ein aus zwei Spins bestehendes System (Kap. 1.6). Die maximale Verstärkung wird bei $\text{TE1} = 37 \text{ ms}$ und $\text{TE2} = 32 \text{ ms}$ erreicht und beträgt

$$\frac{I(\text{RINEPT}_{\text{dec}})}{I(90^\circ)} = 1,23 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PEsim}} = 0,23. \quad (4.11)$$

4.2 Relaxationseffekte am Flüssigkeitsphantom

Im vorangegangenen Abschnitt wurden die Zeitparameter TE1 und TE2 für einen optimalen Polarisationstransfer an MDPA und PE im Flüssigkeitsphantom bestimmt und mit Modellrechnungen überprüft. Die Ergebnisse der Modellrechnungen für TE1 und TE2 zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Messergebnissen. Allerdings ist die für PE gemessene Verstärkung der RINEPT-Sequenz bei $\text{TR} = 5 \text{ s}$ (4 Akquisitionen) $\eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PE}} = 0,66 \pm 0,02$ (s. S. 114) wesentlich größer als die durch Modellrechnung ermittelte Verstärkung $\eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PEsim}} = 0,23$. Da in die Simulationen mit GAMMA keine Relaxationseffekte eingehen, werden in diesem Abschnitt die Auswirkungen von T_1 und T_2 auf die Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz im Experiment untersucht.

4.2.1 T_1 und T_2 Messungen von MDPA und PE

Um den Einfluss der Relaxation auf die Polarisationstransfer-Messungen zu bestimmen wurden zunächst die T_1 - und T_2 -Konstanten von MDPA und PE im Flüssigkeitsphantom bestimmt.

Zur Messung der longitudinalen (Spin-Gitter) Relaxationszeit T_1 wurde eine *Inversion-Recovery* Sequenz verwendet (Abb. 4.29). Sie besteht aus einem 180° -Puls, der die Magnetisierung in Richtung der negativen z -Achse dreht und dem nach einer variablen Zeitdauer TI ein 90° -Puls und die Akquisitionsphase folgt. Für die Transversalmagnetisierung und damit die Linienintensitäten in Abhängigkeit von TI gilt:

$$M_{xy}(TI) = M_0 \left(1 - 2 e^{-\frac{TI}{T_1}} \right), \quad (4.12)$$

wobei M_0 der Transversalmagnetisierung nach einem einfachen 90° -Puls entspricht.

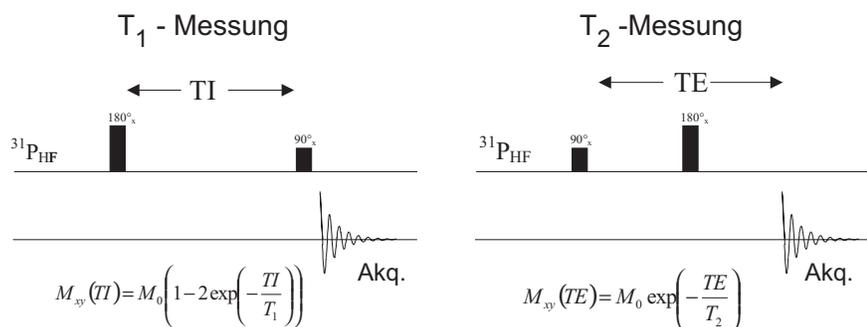


Abb. 4.29: Schematische Abbildung der zur T_1 - und T_2 -Messung verwendeten konventionellen Sequenzen.

Die transversale (Spin-Spin-) Relaxationszeit T_2 wurde mit einer *Spin-Echo*-Sequenz (Abb. 4.29) bestimmt. Die Abhängigkeit der Signalintensitäten von der Echozeit ist gegeben durch

$$M_{xy}(TE) = M_0 e^{-\frac{TE}{T_2}}. \quad (4.13)$$

Zur Messung der Zeitkonstanten (T_1 und T_2) wurde die Sendefrequenz jeweils auf die chemische Verschiebung des untersuchten Moleküls eingestellt (die Triplets von MDPA und PE liegen 460 Hz auseinander). Für jeden variablen Zeitparameter TE und TI wurde ein Spektrum mit 4 Akquisitionen aufgenommen. Um Veränderungen der experimentellen Bedingungen zwischen den Akquisitionen zu minimieren, wurde mit einer Repetitionszeit $TR = 30$ s gemessen.

Die aufgenommenen Spektren von MDPA und PE wurden mit VARPRO (s. Kap. 3.5.5) quantifiziert. Als *A-priori*-Informationen wurden die Triplettstruktur und die Linienaufspaltung (21 Hz für MDPA und 6,48 Hz für PE) verwendet. Die

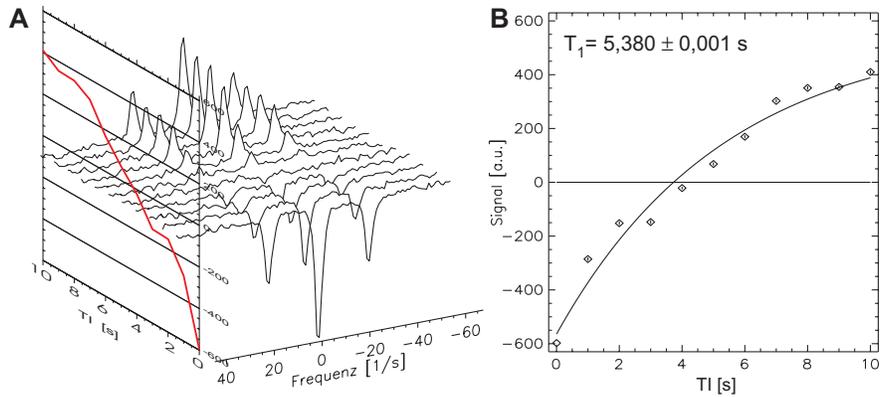


Abb. 4.30: T_1 -Messung von MDPA. **A**: Serie der gemessenen Spektren von MDPA in Abhängigkeit von der Inversionszeit TI. Der Graph an der linken Seite gibt den Verlauf der quantifizierten Linienintensitäten an (VARPRO). **B**: Die Ergebnisse der Quantifizierung und die berechnete Anpassungskurve. Der Fit liefert den Wert $T_1 = 5,380 \pm 0,001$ s.

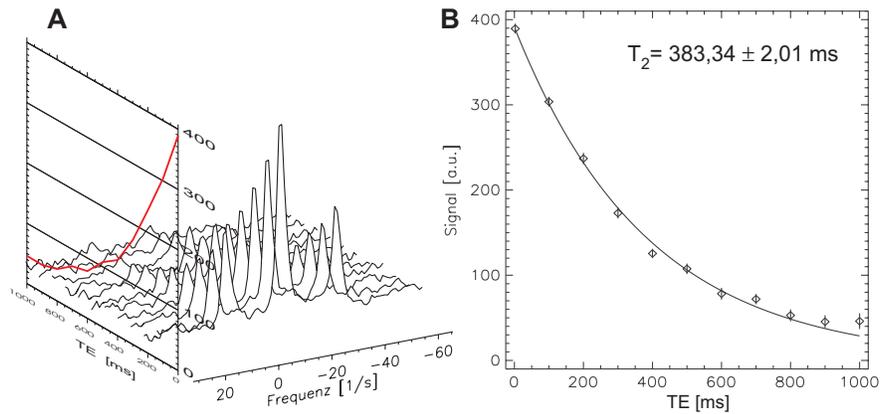


Abb. 4.31: T_2 -Messung von MDPA. **A**: Serie der gemessenen Spektren von MDPA in Abhängigkeit von der Echozeit TE. Der Graph an der linken Seite gibt den Verlauf der quantifizierten Linienintensitäten an (VARPRO). **B**: Die Ergebnisse der Quantifizierung und die berechnete Anpassungskurve. Der Fit liefert den Wert $T_2 = 383,34 \pm 2,01$ ms.

Intensität des gesamten Triplets wurden gegen den variablen Zeitparameter aufgetragen. Die Stoffparameter T_1 und T_2 wurden durch Anpassung der Funktionen

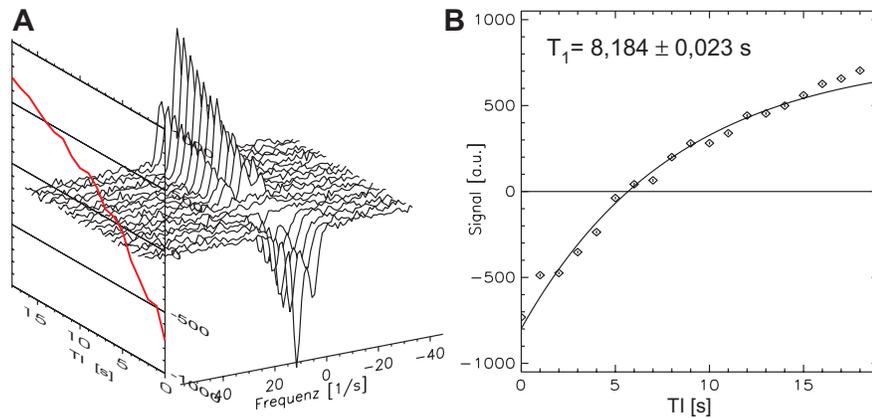


Abb. 4.32: T_1 -Messung von PE. **A**: Serie der gemessenen Spektren von PE in Abhängigkeit von der Inversionszeit TI. Der Graph an der linken Seite gibt den Verlauf der quantifizierten Linienintensitäten an (VARPRO). **B**: Die Ergebnisse der Quantifizierung und die berechnete Anpassungskurve. Der Fit liefert den Wert $T_1 = 8,184 \pm 0,023$ s.

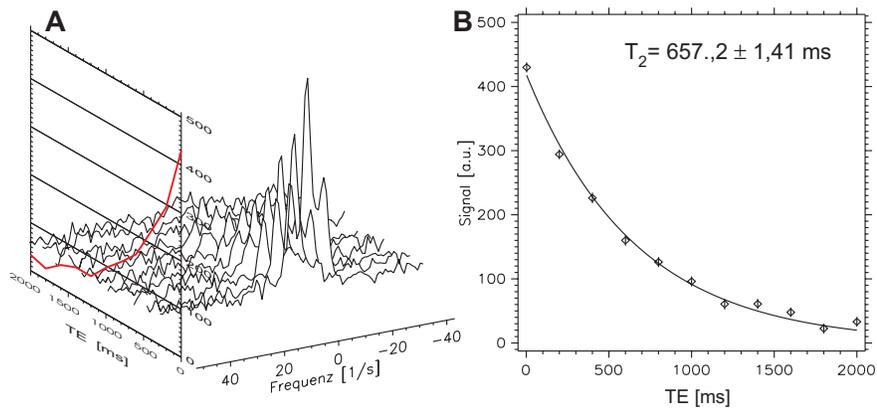


Abb. 4.33: T_2 - Messung von PE. **A**: Serie der gemessenen Spektren von PE in Abhängigkeit von der Echozeit TE. Der Graph an der linken Seite gibt den Verlauf der quantifizierten Linienintensitäten an (VARPRO). **B**: Die Ergebnisse der Quantifizierung und die berechnete Anpassungskurve. Der Fit liefert den Wert $T_2 = 657,52 \pm 1,41$ ms.

aus Gl. 4.12 und Gl. 4.13 an die Messdaten durch einen iterativen nicht-linearen Algorithmus (IDL) ermittelt.

Die Ergebnisse der Messungen und Berechnungen zur Bestimmung von T_1 und T_2 sind in Abb. 4.30 - 4.33 dargestellt. Die Graphen auf der rechten Seite der Abbildungen zeigen jeweils die quantifizierten Intensitäten der Triplets und die berechnete Fitkurve. Die senkrechten Linien durch die Messpunkte entsprechen den Standardabweichungen, die der VARPRO-Algorithmus bei der Quantifizierung der Spektren angibt.

4.2.2 Auswirkungen der Relaxation auf den Polarisations-transfer

Mit den in Abschnitt 4.2.1 gemessenen Werten werden nun die Auswirkungen der Relaxation auf die Verstärkung des RINEPT-Experiments diskutiert. Im Vergleich zur 90° -HF-Anregung treten bei RINEPT während der zweiten Echozeit (TE2) Verluste durch T_2 -Relaxation auf. Im Flüssigkeitsphantom belaufen sich die Verluste entsprechend Gl. 4.13 mit den ermittelten T_2 -Werten auf 3,9 % für MDPA und auf 4,7 % für PE und sind damit klein im Vergleich zu der durch Polarisationstransfer erreichten Verstärkung. Die Verluste durch T_2 -Relaxation spielen bei *In-vivo*-Messungen eine größere Rolle, da die T_2 -Zeiten wesentlich kürzer sind.

Die longitudinale Relaxation hat über die Repetitionszeit TR sowohl Auswirkungen auf die Signalintensität bei der 90° -HF-Anregung, als auch auf die RINEPT-Sequenz.

Bei der Anregung mit einem HF-Puls auf ^{31}P -Frequenz gilt für die Transversalmagnetisierung in Abhängigkeit vom Anregungswinkel α und der Repetitionszeit TR [Erns87a]

$$M_{xy}(\alpha) = M_0 \frac{1 - e^{-\text{TR}/T_1^P}}{1 - e^{-\text{TR}/T_1^P} \cos \alpha} \sin \alpha, \quad (4.14)$$

mit der longitudinalen Zeitkonstante der ^{31}P -Spins T_1^P und der Transversalmagnetisierung M_0 nach einem 90° -Puls für $\text{TR} \rightarrow \infty$.

Abhängig von der Repetitionszeit TR und T_1^P erhält man den optimalen Anre-

gungswinkel (Ernstwinkel) bei

$$\cos(\alpha_{\text{opt}}) = \exp(-\text{TR}/T_1^{\text{P}}) . \quad (4.15)$$

Durch Einsetzen von Gl. 4.15 in Gl. 4.14 ergibt sich das optimale Signal M_e für die HF-Anregung mit dem Ernstwinkel

$$\begin{aligned} M_e &= M_0 \frac{1 - e^{-\text{TR}/T_1^{\text{P}}}}{1 - e^{-2\text{TR}/T_1^{\text{P}}}} \sqrt{1 - e^{-2\text{TR}/T_1^{\text{P}}}} , \\ &= M_0 \frac{(1 - e^{-\text{TR}/T_1^{\text{P}}})}{\sqrt{1 - e^{-2\text{TR}/T_1^{\text{P}}}}} . \end{aligned} \quad (4.16)$$

Die Signalintensität der RINEPT-Sequenz hängt dagegen vor allem vom Besetzungszahlunterschied der ^1H -Zustände und damit von der longitudinalen Relaxationszeit T_1^{H} der gekoppelten Protonen ab [Gone97a]. Da durch die ^1H -Entkopplung während der Akquisitionsphase die ^1H -Zustände am Ende der Datenaufnahme gesättigt sind, gilt für das RINEPT-Signal in Abhängigkeit von T_1^{H} und Tr

$$M_r^{\text{H}} = E M_0 \left(1 - e^{-(\text{TR}-\delta)/T_1^{\text{H}}} \right) . \quad (4.17)$$

Der Parameter E beschreibt das Verhältnis der Signalintensitäten der RINEPT-Sequenz mit einer einzelnen 90° -HF-Anregung M_r^{H}/M_0 für $\text{TR} \rightarrow \infty$ und wird zur Vereinfachung der Gleichungen im Folgenden anstelle von η als Maß für die Verstärkung verwendet. Es gilt $E = \eta + 1$. Die Größe $\delta = \text{TE1} + \text{TE2} + \text{Akq}$ stellt den Zeitraum vom Anfang der Sequenz bis zum Ende der Datenakquisition dar.

Sowohl in den Messergebnissen, als auch den Modellrechnungen für MDPA und PE hat sich allerdings gezeigt, dass für den Fall einer Tripletstruktur im ^{31}P -Spektrum die mittlere Resonanz von Polarisationstransfer nicht beeinflusst wird. Die Intensität dieser Linie entspricht in allen Fällen der Intensität nach einer einfachen 90° -HF-Anregung. Dies legt nahe, dass die Intensität des entkoppelten

Signals (entsprechend der komplexen Summe der drei Komponenten des Triplets) zumindest teilweise auch von der longitudinalen Relaxation der ^{31}P -Spins (T_1^{P}) abhängen muss. Die von Gonen et al. [Gone97a] vorgeschlagene Abhängigkeit des RINEPT-Signals von TR wurde daher zu

$$M_r^{\text{HP}} = \frac{1}{2} E_1 M_0 \left(1 - e^{-(\text{TR}-\delta)/T_1^{\text{H}}}\right) + \frac{1}{2} E_2 M_0 \left(1 - e^{-\text{TR}/T_1^{\text{P}}}\right) \quad (4.18)$$

erweitert. Der letzte Summand in Gl. 4.18 beschreibt die Abhängigkeit des Signals nach einem 90° -Puls auf der Phosphorfrequenz und somit den Anteil des Gesamtsignals dessen TR-Abhängigkeit durch T_1^{P} bestimmt wird. Die beiden Faktoren E_1 und E_2 beschreiben sowohl die Verstärkung durch Polarisationstransfer, als auch das durch die unterschiedliche Phasierung gegebene Verhältnis der Signalanteile, die von T_1^{H} bzw. T_1^{P} abhängen. Die von TR unabhängige Verstärkung durch Polarisationstransfer (M_r^{HP}/M_0) ergibt sich für $\text{TR} \rightarrow \infty$ durch $E = (E_1 + E_2)/2$. Durch Division von Gl. 4.17 bzw. 4.18 durch Gl. 4.16 erhält man damit einen Ausdruck für die Verstärkung der RINEPT-Sequenz gegenüber der Ernstwinkelanregung in Abhängigkeit von der Repetitionszeit TR mit

$$E_{\text{TR}}^{\text{H}} = \frac{M_r^{\text{H}}}{M_e} = E \frac{1 - e^{-(\text{TR}-\delta)/T_1^{\text{H}}}}{1 - e^{-\text{TR}/T_1^{\text{P}}}} \sqrt{1 - e^{-2\text{TR}/T_1^{\text{P}}}}, \quad (4.19)$$

falls M_r^{H} lediglich von T_1^{H} abhängt, und

$$\begin{aligned} E_{\text{TR}}^{\text{HP}} &= \frac{M_r^{\text{HP}}}{M_e}, \\ &= \frac{1}{2} \frac{E_1 \left(1 - e^{-(\text{TR}-\delta)/T_1^{\text{H}}}\right) + E_2 \left(1 - e^{-\text{TR}/T_1^{\text{P}}}\right)}{1 - e^{-\text{TR}/T_1^{\text{P}}}} \sqrt{1 - e^{-2\text{TR}/T_1^{\text{P}}}}, \end{aligned} \quad (4.20)$$

falls das RINEPT-Signal M_r^{HP} von beiden Relaxationskonstanten T_1^{H} und T_1^{P} abhängig ist.

In Abb. 4.34 sind Gl. 4.19 und Gl. 4.20 als Funktion von TR für drei verschiedene Verhältnisse der longitudinalen Relaxationszeiten T_1^{P} der ^{31}P -Spins und T_1^{H} der ^1H -Spins dargestellt. Sowohl E_{TR}^{H} , als auch $E_{\text{TR}}^{\text{HP}}$ haben für $T_1^{\text{H}} < T_1^{\text{P}}$ bei kleinem

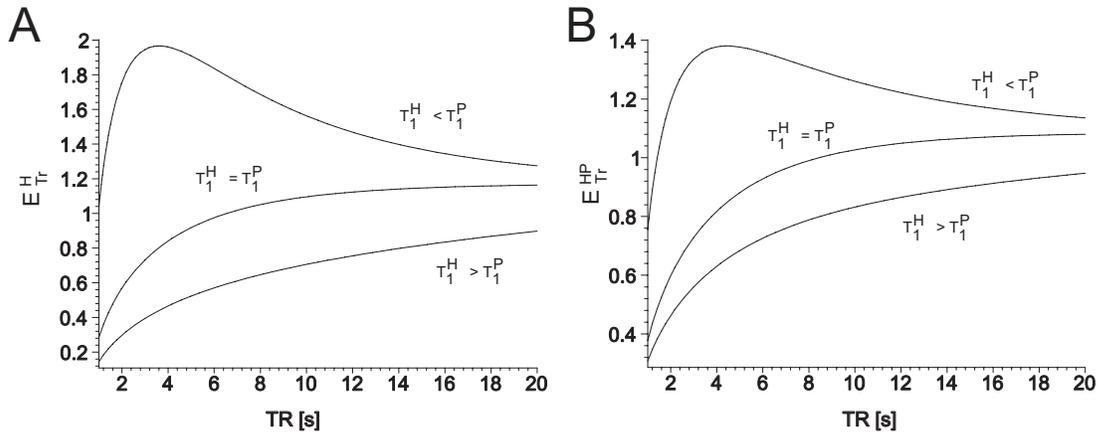


Abb. 4.34: Theoretische Verstärkung von RINEPT gegenüber Ernstwinkelanregung in Abhängigkeit von TR. **A:** E_{TR}^H , falls das RINEPT-Signal nur von T_1^H abhängt. **B:** E_{TR}^{HP} , falls das RINEPT-Signal von T_1^H und T_1^P abhängt. Die Kurven zeigen die Verstärkung für drei verschiedene Verhältnisse der beiden longitudinalen Relaxationszeiten $T_1^H < T_1^P$, $T_1^H = T_1^P$ und $T_1^H > T_1^P$ mit $E = 1,2$ ($E_2 = 1$).

TR eine optimale Verstärkung, die die theoretische Verstärkung durch Polarisationstransfer übersteigt ($E_{TR} > E$). Diese ist bei gleichen Parametern größer für E_{TR}^H als für E_{TR}^{HP} . Die optimale Repetitionszeit für maximale Signalverstärkung der RINEPT-Sequenz gegenüber Ernstwinkelanregung ist $TR \approx 1.6 T_1^H + \delta$ für E_{TR}^H und $TR \approx 1.8 T_1^H + \delta$ für E_{TR}^{HP} . Ist $T_1^H \leq T_1^P$ wird die RINEPT-Verstärkung E erst bei großem TR erreicht.

Die gemessenen Verstärkungen für PE am Flüssigkeitsphantom aus Kap. 4.1.3 wurden mit 4 Akquisitionen bei einer Repetitionszeit $TR = 5$ s aufgenommen. Da die longitudinale Relaxationszeit von PE im Flüssigkeitsphantom $T_1^P = 8,2$ s $>$ TR ist (Abb. 4.32), müssen die Auswirkungen der Repetitionszeit auf die RINEPT-Signalverstärkung bei PE untersucht werden.

Zur Messung der Verstärkung durch Polarisationstransfer in Abhängigkeit von TR wurden die Signale von PE sowohl mit Ernstwinkelanregung, als auch mit der RINEPT-Sequenz mit Repetitionszeiten von $TR = 1,2$ s bis $TR = 20$ s aufgenommen. Die weiteren Sequenzparameter waren: $TE1 = 40$ ms, $TE2 = 32$ ms (RINEPT), 32 Akquisitionen, 512 ms Datenaufnahme und 400 ms WALTZ-

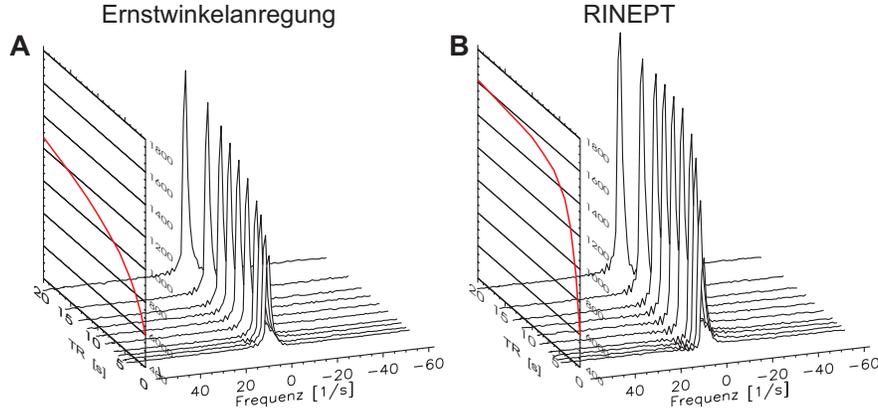


Abb. 4.35: Serie von gemessenen ^{31}P -Spektren von PE als Funktion von TR. **A**: Ernstwinkelanregung. **B**: RINEPT-Sequenz

Entkopplung. Um die Auswirkungen von dipolaren Kopplungseffekten (NOE) aus dem Signalverhältnis zu entfernen, wurde der Ernstwinkelanregung ein 180° -NOE-Puls vorangestellt. Zur Berechnung des Ernstwinkels α_{opt} wurde der gemessene T_1^{P} -Wert aus Abb. 4.32 mit Gl. 4.15 verwendet.

Die Resonanzlinien der aufgenommenen Spektren (Abb. 4.35) wurden mit VARPRO quantifiziert und der Quotient M_r/M_e gebildet. Die gemessenen und berechneten Werte sind in Tab. 4.1 aufgetragen und in Abb. 4.36 graphisch dargestellt.

Die angegebenen Fehler der Messwerte entsprechen den Standardabweichungen der Signalintensitäten bei der Quantifizierung mit VARPRO und gehen relativ in die berechnete Verstärkung E_{TR} ein. Die maximale Verstärkung der RINEPT-Sequenz wird bei $\text{TR} = 4 \text{ s}$ erreicht und beträgt

$$E_{\text{TR}}^{\text{max}} = 1,56 \pm 0,01 \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{TRmax}} = 0,56 \pm 0,01. \quad (4.21)$$

Die berechneten Verstärkungswerte wurden durch einen iterativen, nicht linearen Fit sowohl durch Gl. 4.19 (RINEPT-Signal unabhängig von T_1^{P}), als auch durch Gl. 4.20 (RINEPT-Signal abhängig von T_1^{H} & T_1^{P}) angepasst, wobei die Parameter $T_1^{\text{P}} = 8,184 \text{ s}$ und $\delta = 0,5 \text{ s}$ festgelegt wurden (Abb. 4.36). Die ermittelte Funktion für die Signalverstärkung $E_{\text{TR}}^{\text{HP}}(\text{TR})$ bei der das RINEPT-Signal von beiden

Tab. 4.1: Gemessene Verstärkungsfaktoren bei RINEPT und Ernstwinkelanregung in Abhängigkeit von TR.

TR [s]	α_{opt}	M_e [a.u.]	M_r [a.u.]	E_{TR}
1,2	30°	596,9 ± 3,5	590,0 ± 3,5	0,988 ± 0,012
2,0	38°	703,5 ± 3,7	953,1 ± 3,7	1,355 ± 0,012
3,0	47°	797,0 ± 4,0	1209,7 ± 3,8	1,518 ± 0,012
4,0	52°	864,5 ± 3,8	1349,0 ± 3,7	1,560 ± 0,011
6,0	61°	967,0 ± 4,4	1467,0 ± 4,3	1,517 ± 0,011
8,0	67°	1028,4 ± 4,1	1512,9 ± 4,2	1,471 ± 0,010
10,0	73°	1084,6 ± 3,9	1551,0 ± 4,4	1,430 ± 0,009
12,0	77°	1132,2 ± 4,1	1566,4 ± 4,4	1,384 ± 0,009
15,0	80°	1188,8 ± 4,2	1583,2 ± 3,8	1,332 ± 0,008
20,0	85°	1267,4 ± 3,9	1614,5 ± 4,0	1,274 ± 0,007

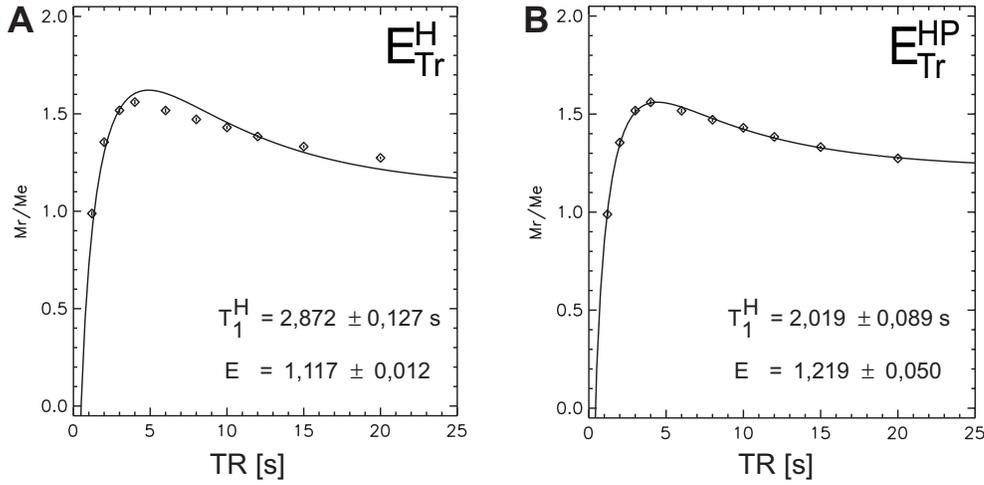


Abb. 4.36: Gemessene Signalverstärkungen von RINEPT gegenüber Ernstwinkelanregung (M_r/M_e) in Abhängigkeit von TR mit Anpassung verschiedener theoretischer Funktionen. **A**: Anpassung der Verstärkungsfunktion E_{TR}^{H} (Gl. 4.19) \Rightarrow das Signal der RINEPT-Sequenz ist nur von T_1^{H} abhängig. **B**: Anpassung von $E_{\text{TR}}^{\text{HP}}$ (Gl. 4.20) \Rightarrow das Signal der RINEPT-Sequenz ist von T_1^{H} und T_1^{P} abhängig.

Relaxationszeiten T_1^H und T_1^P abhängt (Gl. 4.20) zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Messdaten (Abb. 4.36 **B**). Die Anpassung der Signalverstärkung für den Fall, dass das RINEPT-Signal lediglich durch T_1^H bestimmt wird (Gl. 4.19) weist dagegen deutliche Differenzen zu den gemessenen Verstärkungen auf (Abb. 4.36 **B**).

Wie sich bereits durch die vom Polarisationstransfer unabhängige Signalintensität der mittleren Linie des PE-Triplets in Abschnitt 4.1.3 gezeigt hat, wird die Signalintensität von RINEPT durch T_1^H und T_1^P bestimmt.

Aus der Abschätzung der Parameter von E_{TR}^{HP} ergibt sich in Übereinstimmung mit den Modellrechnungen an PE ($\eta_{RINEPT}^{PEsim} = 0,23$ (Gl. 4.11)) eine RINEPT-Signalverstärkung für $TR \rightarrow \infty$ von

$$E = \left(\frac{M_e}{M_0} \right)_{TR \rightarrow \infty} = 1,22 \pm 0,05 \quad \Rightarrow \quad \eta_{RINEPT}^{PE} = 0,22 \pm 0,05. \quad (4.22)$$

Für die longitudinale Relaxationszeit der an den ^{31}P -Kern gekoppelten 1H -Spins ergibt sich aus der Anpassung von E_{TR}^{HP} an die Messdaten $T_1^H = 2,02 \text{ s} \pm 0,09 \text{ s}$.

Durch die Einbeziehung der Relaxationseffekte kann auch die in Abschnitt 4.1.3 gemessene Verstärkung des RINEPT Signals gegenüber einer einfachen 90° -HF-Anregung von $M_r/M_{90^\circ} = 1,66 \pm 0,02$ (siehe S. 114) erklärt werden. Da diese Messung mit vier Akquisitionen und einem $TR = 5 \text{ s} < T_1^P$ durchgeführt wurde gilt $M_e > M_{90^\circ}$ und damit $M_r/M_{90^\circ} > M_r/M_e \simeq 1,56$. Hierbei ist M_r das Signal der RINEPT-Sequenz, M_e das Signal nach Ernstwinkel Anregung und M_{90° das Signal nach einem 90° -Puls bei mehreren Akquisitionen ($TR < T_1^P$).

4.3 RINEPT *in vivo*

Zur Überprüfung der Anwendbarkeit von 1H - ^{31}P -Polarisationstransfer *in vivo* wurde eine erste Testmessung mit unlokalisierten Sequenzen durchgeführt. In einer Sitzung wurde sowohl eine Spektroskopie mit einfacher HF-Anregung ($\alpha = 60^\circ$) durchgeführt, als auch mit der RINEPT-Sequenz.

Für die Zeitparameter der RINEPT-Sequenz wurden die durch die Experimente am PE-Flüssigkeitsphantom bestimmten optimalen Echozeiten $TE1 = 40 \text{ ms}$ und

TE2 = 32 ms verwendet.

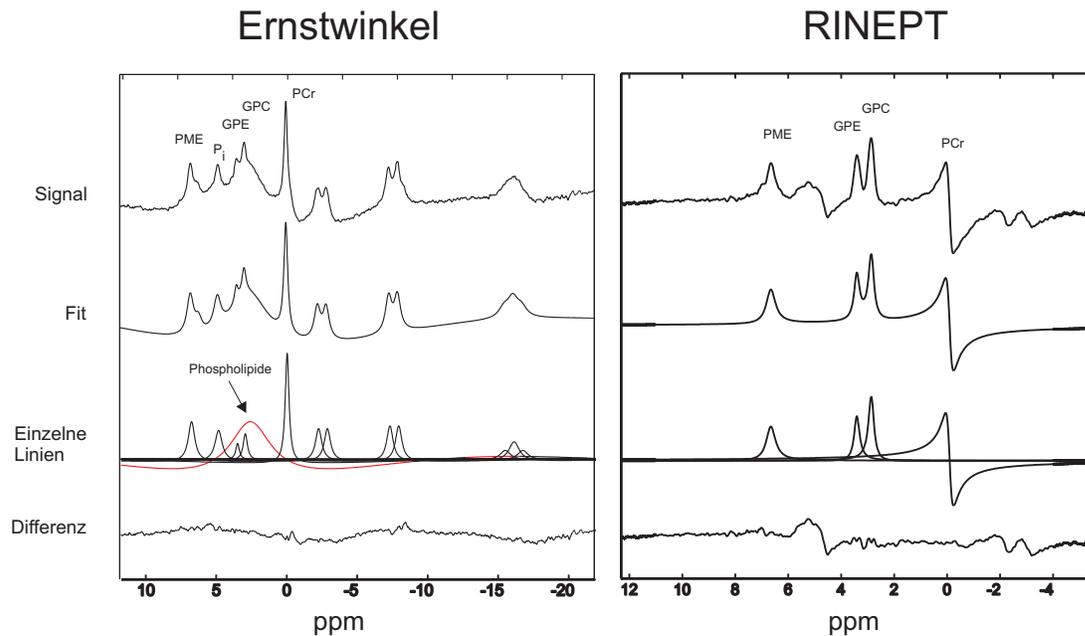


Abb. 4.37: Vergleich zwischen den Signalen der Ernstwinkelanregung und RINEPT-Sequenz unlokalisiert *in vivo*. Die Resonanzlinien wurden mit VARPRO angepasst. Beide Spektren wurden mit 64 Akquisitionen, TR = 2 s und WALTZ-¹H-Entkopplung aufgenommen. Die Echozeiten der RINEPT-Sequenz betragen TE1 = 40 ms, TE2 = 32 ms. Der Ernstwinkelanregung war ein 180°-NOE-Puls vorangestellt.

Bei der Wahl der Repetitionszeit wurde versucht im Bereich der maximalen Verstärkung der RINEPT-Sequenz gegenüber der Ernstwinkel-Anregung zu liegen (vgl. Abb. 4.36). Allerdings sind die Literaturwerte für die Relaxationskonstanten von PME und PDE widersprüchlich und reichen von $T_1^P = 1,3 \text{ s} - 7 \text{ s}$ für PDE bzw. $T_1^P = 1,4 \text{ s} - 3 \text{ s}$ für PME [Roth89a,Lara93a,Graa98a,Gone97a]. Die longitudinale Relaxation der ¹H-Signale wurde von Gonen et. al. auf $T_1^H = 1,42/1,39/1,16 \text{ s}$ für PME/GPE/GPC aggeschätzt [Gone97a]. Es wurde daher eine Repetitionszeit von TR = 2 s ($\approx 1,7 \cdot T_1^H$) und ein Ernstwinkel von $\alpha_{\text{opt}} = 60^\circ$ verwendet. Der Ernstwinkelanregung wurde ein 180°-¹H-Puls zur Verstärkung des Signals durch NOE vorangestellt.

Die Messungen wurden mit 64 Akquisitionen, und 100 ms WALTZ-¹H-Entkopp-

lung während der Akquisitionsphase durchgeführt. Die Inhomogenitäten des \vec{B}_0 -Feldes resultierten in einer Linienbreite der H₂O-Resonanz von 21 Hz über den gesamten Bereich des Kopfes. Für die Messung wurde die doppelresonante Birdcage-Spule (Kap. 3.1.3) verwendet.

Die Ergebnisse der beiden Messungen sind mit VARPRO-Anpassungskurven in Abb. 4.37 dargestellt. In dem mit RINEPT aufgenommenen Spektrum sind bis auf Reste der PCr-, ATP- und P_i-Resonanzen nur noch die Linien der Phosphomonoester und Phosphodiester (PME, GPE und GPC) enthalten. PC, die kleinere Resonanz im PME-Band konnte in keiner der beiden Messungen aufgelöst werden.

Die im Spektrum der Ernstwinkelanregung dominierende breite Resonanz der Phospholipide ist nach Polarisationstransfer vollständig verschwunden. Da die RINEPT Sequenz auf Spinechos beruht, treten auch keine linearen Phasen auf. Aufgrund dieser beiden Faktoren wird die Auswertbarkeit des Spektrum nach Polarisationstransfer wesentlich vereinfacht.

Die Ergebnisse der VARPRO-Anpassung ergeben bei der HF-Anregung mit einem 60°-Puls Linienintensitäten für PME = $111,16 \pm 4,77$, für GPE = $24,69 \pm 4,04$ und für GPC = $46,91 \pm 4,68$. Die Linienbreiten der drei Resonanzlinien betragen 12,45/5,85/7,23 Hz für PME/GPE/GPC. Die breite Resonanz der Phospholipide wurde mit einer Amplitude von $1000,98 \pm 75,93$ bei einer Linienbreite von 88,8 Hz abgeschätzt.

Die Ergebnisse der Linienintensitäten des mit RINEPT gemessenen Spektrums sind PME = $46,04 \pm 3,05$, GPE = $38,32 \pm 3,30$ und GPC = $63,07 \pm 2,96$. Für die Linienbreiten ergeben sich 7,56/5,79/4,90 für PME/GPE/GPC.

Von den ermittelten Intensitätswerten dieser Spektren etwas über die tatsächliche Verstärkung durch die RINEPT-Sequenz auszusagen ist schwierig. Scheinbar ist die Intensität der PME-Linie bei der RINEPT-Messung wesentlich niedriger als ohne Polarisationstransfer, während die Intensitäten der beiden PDE-Linien

(GPE und GPC) verstärkt wurden:

$$\begin{aligned}\frac{I(\text{PME})_{\text{RINEPT}}}{I(\text{PME})_{60^\circ}} &= 0,42 \pm 0,05, \\ \frac{I(\text{GPE})_{\text{RINEPT}}}{I(\text{GPE})_{60^\circ}} &= 1,55 \pm 0,39, \\ \frac{I(\text{GPC})_{\text{RINEPT}}}{I(\text{GPC})_{60^\circ}} &= 1,34 \pm 0,20. \end{aligned} \quad (4.23)$$

Allerdings erreicht die Varianz der überlagernden breiten Resonanz der Phosphorlipide die Größenordnung der Metabolitensignale der Phosphomonoester und Phosphodiester. Dadurch sind die ermittelten Intensitäten von PE, GPE und GPC im Spektrum der Ernstwinkel Anregung mit einem schwer abzuschätzenden Fehler behaftet. Auch Abhängigkeit der Signale von den *In-vivo*-Relaxationskonstanten T_1 und T_2 bedürfen weitere Untersuchung. Die PME-Resonanz hat eine größere Linienbreite als die beiden PDE-Resonanzen, was auf ein kürzeres T_2 und damit auf einen größeren Signalverlust durch Spin-Spin-Relaxation während der Refokussierungszeit TE_2 beim RINEPT-Experiment oder auf die Überlagerung mehrerer Linien hindeutet. Auch ergeben die Literaturwerte für PME tendenziell kürzere T_1^P -Zeiten und längere T_1^H -Zeiten als für PDE. Dies kann zu einer Verkleinerung des RINEPT-Signals im Vergleich zur Ernstwinkel Anregung und zu einer Verschiebung der optimalen Repetitionzeit (TR) führen (s. Kap. 4.2.2). Die RINEPT-Signalverstärkung *in vivo*, und die Abhängigkeit von den Relaxationskonstanten muss weiter untersucht werden.

4.4 Auswirkungen der Segmentierung auf die quantitative MRSI-Auswertung

In diesem Abschnitt werden die Auswirkungen der in Abschnitt 3.6 beschriebenen Segmentierung, Koregistrierung und Korrektur anatomischer Datensätze zur Bestimmung der Gewebeanteile in MRSI-Voxeln auf die Auswertung überprüft. Der Einfluss der PSF- und HF-Profilkorrektur wird beispielhaft an mit einer PRESS-Sequenz (Kap. 3.4) gemessenen ^1H -MRSI-Daten aus der Hippocampusregion aufgezeigt. Die Ergebnisse lassen sich jedoch auf andere Sequenztypen

und Kerne verallgemeinern.

Es wurden zunächst die nötigen Anatomie- und Spektroskopiedatensätze im Rahmen einer ^1H -Studie *in vivo* akquiriert. Zur Positionierung der MRSI-Schicht und um ausreichend Daten für die spätere Koregistrierung der anatomischen 3D-Daten zur Verfügung zu haben, wurde eine FLASH- Lokalisierungsmessung (*Fast Low Angle Shot*, konventionelle MRI-sequenz) mit 13 Schichten (512×512 Matrix, 269 mm FOV, 4 mm Schichtdicke) durchgeführt. Die mittlere Schicht wurde in diesem Beispiel parallel zum Hippocampus ausgerichtet. Parallel dazu wurde eine 15 mm dicke MRSI-Schicht mit PRESS-Volumenselektion orientiert. Der MRSI-Datensatz wurde mit 24×24 Phasenkodierschritten, sphärischer k-Raum-Abtastung, 210 mm FOV, TE = 135 ms, TR = 1,8 s und einer Anregung pro Phasenkodierschritt aufgenommen. In einer zweiten Sitzung wurde ein hochaufgelöster anatomischer 3D-Datensatz mit einer MPRAGE-Sequenz (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*, 3D-MRI-Sequenz) mit 154 Schichten und einer räumlichen Auflösung von $(1,05 \text{ mm})^3$ akquiriert.

Die MRSI-Daten wurden räumlich gefiltert (Gauß, 50%), auf eine Matrixgröße von 32×32 Voxel mit Nullen aufgefüllt und in den zwei räumlichen Dimensionen fouriertransformiert. Vor der Fouriertransformation der Zeitdomäne wurden die Signale jedes Voxels mit einer 0,6 Hz Gauß-Linienverbreiterung gefiltert und einem Zerofilling von 512 auf 1024 Datenpunkte unterzogen. Die Intensitäten der Resonanzlinien für Ch, Cr und NAA wurden mit dem FITT-Programm in der Frequenzdomäne quantifiziert (Kap. 3.5.2).

Die hochaufgelösten anatomischen 3D-Daten wurden entsprechend Kap. 3.6 mit den Lokalisierungsschichten koregistriert und in GM, WM und CSF segmentiert. Die segmentierten Daten wurden für die Anregungsprofile der schicht- und volumenselektiven HF-Pulse sowie für das Aufnahmeverfahren der PRESS-Sequenz korrigiert und die Gewebezusammensetzung der Spektroskopievoxel jeweils für die räumliche Verschiebung von Ch, Cr und NAA berechnet.

Zur Demonstration der Auswirkungen der Korrektur für die Profile der volumenselektiven HF-Pulse wurde jeweils ein Metabolitenbild der NAA-Signalintensitäten mit und ohne Profilkorrektur erstellt (Abb. 4.38). Die Metabolitenbilder wurden auf die Auflösung der Anatomiedaten interpoliert und auf eine durch

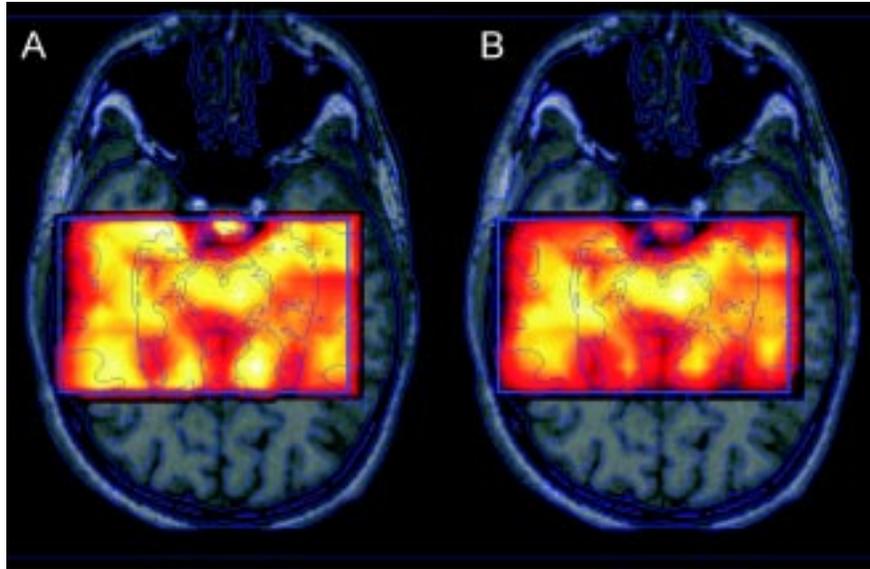


Abb. 4.38: Auswirkungen der Profilkorrektur auf ein mit einer PRESS-Sequenz aufgenommenes NAA-Metabolitenbild. **A**: Metabolitenbild korrigiert für die Profile der volumenselektiven HF-Pulse. **B**: Metabolitenbild ohne Profilkorrektur

die Mitte der Spektroskopieschicht verlaufende Schicht aus dem anatomischen Datensatz projiziert. Das Metabolitenbild ohne Pulsprofilkorrektur (Abb. 4.38 **B**) zeigt, dass die NAA-Signalintensitäten in den Randbereichen des angeregten Volumens im Vergleich zum profilkorrigierten Metabolitenbild signifikant unterbewertet werden.

Dies führt insbesondere beim Vergleich von Absolutkonzentrationen zwischen mehreren gemessenen Personen zu einer großen Fehlervarianz, da das angeregte Volumen selten so positioniert werden kann, dass die interessierenden anatomischen Strukturen an exakt der selben Position innerhalb der VOI liegen.

Um die Auswirkung der Point-Spread-Funktion auf die Gewebezusammensetzung der Spektroskopievoxel zu demonstrieren, sind die Ergebnisse des Segmentierungsprogrammes für den gemessenen Proband in Tab. 4.2 gezeigt.

Es wurden vier Voxel aus unterschiedlichen Regionen der MRSI-Schicht ausgewählt: Aus dem linken (1) und rechten (2) Hippocampus (GM), aus dem weißen Gehirngewebe der Temporallappenregion (3) und aus dem dritten Ventrikel

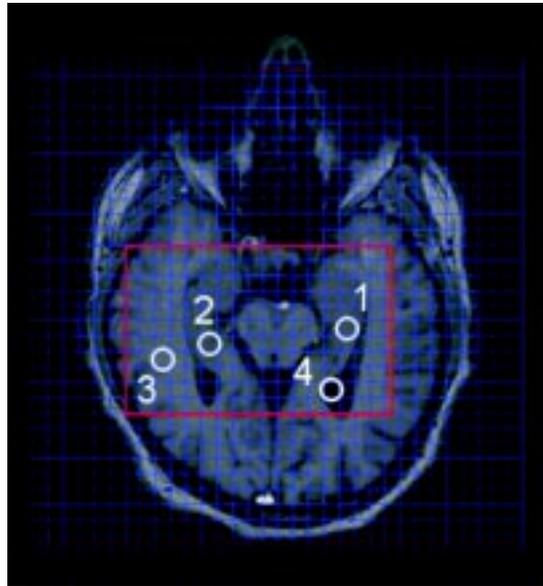


Abb. 4.39: Position der vier ausgewählten Voxel zur Demonstration der Auswirkungen der PSF auf die Segmentierung. Die berechneten Gewebeanteile der vier Voxel sind in Tab. 4.2 angegeben.

Tab. 4.2: Auswirkungen der PSF auf die Ergebnisse der Segmentierung von MRSI-Voxeln. Für vier verschiedene Voxel innerhalb des angeregten Volumens ist jeweils die Zusammensetzung von GM, WM und CSF in Prozent angegeben (s. Abb. 4.39). Die Position des angeregten Volumens wurde für die chemische Verschiebung von NAA, Cr, und Ch korrigiert.

Voxel Position	NAA			Ch			Cr		
	GM	WM	CSF	GM	WM	CSF	GM	WM	CSF
1. Hip. Links GM [21,15]	61,90	30,29	7,81	60,08	31,95	7,97	59,71	32,29	8,00
2. Hip. Rechts GM [12,14]	65,18	27,68	7,14	63,80	28,80	7,40	63,53	29,06	7,42
3. WM [9,13]	15,27	82,88	1,85	16,89	81,46	1,65	17,48	80,93	1,59
4. CSF [20,11]	20,11	6,66	63,23	18,33	15,33	66,34	17,96	15,05	67,00

(CSF) (4). Die Positionen der Voxel in der MRSI-Schicht sind in Abb. 4.39 markiert. Die Berechnungen wurden jeweils für die Verschiebung des angeregten

Volumens für NAA, Cr, und Ch durchgeführt und die prozentuale Gewebezusammensetzung der MRSI-Voxel aufgetragen. Die Position der MRSI-Voxel in der anatomischen Struktur ist für die drei Korrekturen der chemischen Verschiebung identisch. Verändert hat sich nur der Bereich der MRSI-Voxel, die durch die volumenselektiven HF-Pulse angeregt wurden.

Zum einen zeigt sich, dass das Signal aus den beiden im Hippocampus positionierten Voxeln (Abb. 4.39, Positionen 1 und 2) nur zu ca. 60 % aus grauer Gehirnsubstanz stammt. Dies kann nur teilweise durch die gemischte Zusammensetzung des Hippocampus erklärt werden, sondern eher durch die fehlende dritte Dimension des anatomischen Lokalisierungsbildes und das Voxelbleeding durch die Point-Spread-Funktion.

Weiterhin zeigen sich Änderungen in der Gewebezusammensetzung von bis zu 3,7 % in Abhängigkeit von der Korrektur der VOI-Position. Dies gilt nicht nur für Voxel am Rand des angeregten Volumens sondern auch für Positionen in der Mitte des VOI. Aufgrund der stärkeren Gradienten in Schichtselektionsrichtung ist die Verschiebung der gesamten MRSI-Schicht für die drei Metaboliten nur minimal. Der wesentliche Beitrag für diesen Effekt kommt von der räumlichen Verschiebung der nicht optimalen HF-Pulsprofile der PRESS-Volumenselektion in Phasenkodier- und Ausleserichtung, die zu einer unterschiedlichen Gewichtung der umliegenden Voxel durch die Point-Spread-Funktion führt.

4.4.1 Beispielstudie: Quantitative Untersuchung von NAA-Konzentrationen im Hippocampus schizophrener Patienten

Das Segmentierungsverfahren wurde in einer Pilotstudie getestet, die Konzentrationsänderungen der Metaboliten im Hippocampus bei schizophrenen Patienten untersucht. Die Hippocampus-Region ist für die frühe Diagnose von Schizophrenie von großer Bedeutung. Aufgrund neuropathologischer Daten wird vermutet, dass in der neuronalen Architektur des Hippocampus im Verlauf der Gehirnentwicklung Läsionen entstehen, die schließlich die Symptome der Krankheit hervorrufen [Lieb99a]. Sowohl die Ergebnisse verschiedener MRS- und MRSI-

Studien [Bert98a, Call98a, Deic99a, Maie96a, Nasr94a], als auch von MRI-Studien zu strukturellen Abnormalitäten von Hippocampusvolumen oder -asymmetrie sind widersprüchlich [Bert98b, Boge90a, Deic99a, Fuku97a, Wein99a, Zipu94a].

Da die bei psychischen Erkrankungen beobachteten Konzentrationsunterschiede der MRS-messbaren Hirnmetaboliten in der Regel klein sind, ist es wichtig, nach Möglichkeit alle Faktoren auszuschließen, die die Varianz der gemessenen Daten erhöhen.

Die Studie wurde an einer heterogenen Gruppe von 15 Patienten (10 männlich, 5 weiblich) durchgeführt, die die DSM-IV (American Psychiatric Association, 1987) Kriterien für chronische Schizophrenie erfüllen (mittlere Krankheitsdauer: $131,6 \pm 87$ Monate, von 6 bis 285 Monaten). Der Altersbereich der Patienten war 23 bis 47 Jahre (Durchschnittsalter $31,8 \pm 7,1$ Jahre). Alle Patienten wurden am ZI diagnostiziert und waren mindestens über die letzten 6 Monate klinisch stabil, mit einer stabilen antipsychotischen Medikation über mindestens 3 Monate.

Zum Vergleich wurden die MRSI-Daten von 15 gesunden, altersgematchten Kontrollpersonen (8 männlich, 7 weiblich, Altersbereich 21-58 Jahre, Durchschnittsalter: $32,9 \pm 10,7$ Jahre) aufgenommen. Keine der Patienten oder Kontrollpersonen wies Kopfverletzungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, andere neurologische Störungen oder größere strukturelle Veränderungen des Gehirns auf.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg befürwortet, und von allen Teilnehmern wurde nach Aufklärung schriftliche Zustimmung erhalten.

Alle Daten wurden mit dem oben beschriebenen Verfahren gemessen und nachverarbeitet (s. S. 133). Zum interpersonellen Vergleich wurden die gemessenen Signalintensitäten der Metaboliten mit der Transmitterferenzamplitude multipliziert, um die unterschiedliche Spulenlast auszugleichen [Ende97a, Ende00b]. Dadurch erhält man semiquantitative Metabolitenkonzentrationen und kann Metabolitenverhältnisse vermeiden.

Von jeder gemessenen Person wurden im Durchschnitt 15 Voxel aus beiden Hippocampi (von 9 bis 23 Voxel) zur weiteren Berechnung ausgewählt, die in den Anatomiebildern primär graues Gehirngewebe enthalten. Die Auswahl der Vo-

xel erfolge ohne Wissen über die Zugehörigkeit der Person zur Patienten- oder Probandengruppe. Auswahlkriterien waren die anatomische Position innerhalb der Hippocampi und die Qualität der Spektren. Die mit dem FITT-Programm berechneten Integralwerte jeder Metabolitenresonanz wurden mit dem vom Segmentierungsprogramm erstellten VOI-Profilverlauf korrigiert.

Die Korrektur der Metabolitenkonzentrationen (S_0) für den Liquorgehalt wurde mit der Gleichung

$$S = S_0 \left(\frac{1}{1 - \text{CSF}/100\%} \right) \quad (4.24)$$

berechnet. Die Größe CSF entspricht dem Liquorgehalt des MRSI-Voxels in Prozent.

Um die Unterschiede der Metabolitenkonzentrationen in schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen, und um die Auswirkungen der angewendeten Korrekturen zu testen, wurden die Daten auf dreierlei Weise ausgewertet: Zuerst wurden die Werte der NAA-, Cr- und Ch-Intensitäten lediglich mit der Transmitterferenzspannung multipliziert und für jede Person die Mittelwerte der ausgewählten Voxel berechnet. Die Mittelwerte wurden in einer Gruppenstatistik mit einem t-Test bei unabhängigen Stichproben getestet (SPSS™, SPSS Inc., Chicago, USA). Das Verfahren wurde für profilkorrigierte Metabolitenwerte und schließlich für profil- *und* CSF-korrigierte Metabolitenwerte wiederholt.

Die Ergebnisse der Gruppenstatistiken für die NAA-Konzentrationen sind in Abb. 4.40 dargestellt. Aufgrund der semiquantitativen Auswertungsmethode sind alle gezeigten Konzentrationen in willkürlichen Einheiten (a.u.).

Mit der konventionellen Auswertungsmethode ohne zusätzliche Korrekturen ergibt die Gruppenstatistik für NAA keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen ($t = 1,44$, $p = 0,161$, zweiseitig). Die NAA-Mittelwerte der beiden Gruppen sind 1202,78 (SD = 93,93) für die Patienten und 1254,36 (SD = 102,28) für die Kontrollpersonen (Abb. 4.40 **A**).

Werden die Werte noch mit den Anregungsprofilen der volumenselektiven HF-Pulse korrigiert, ergeben sich signifikante Unterschiede der beiden Gruppen (Abb. 4.40 **B**). Die mittleren NAA-Werte der schizophrenen Patienten sind auf einem

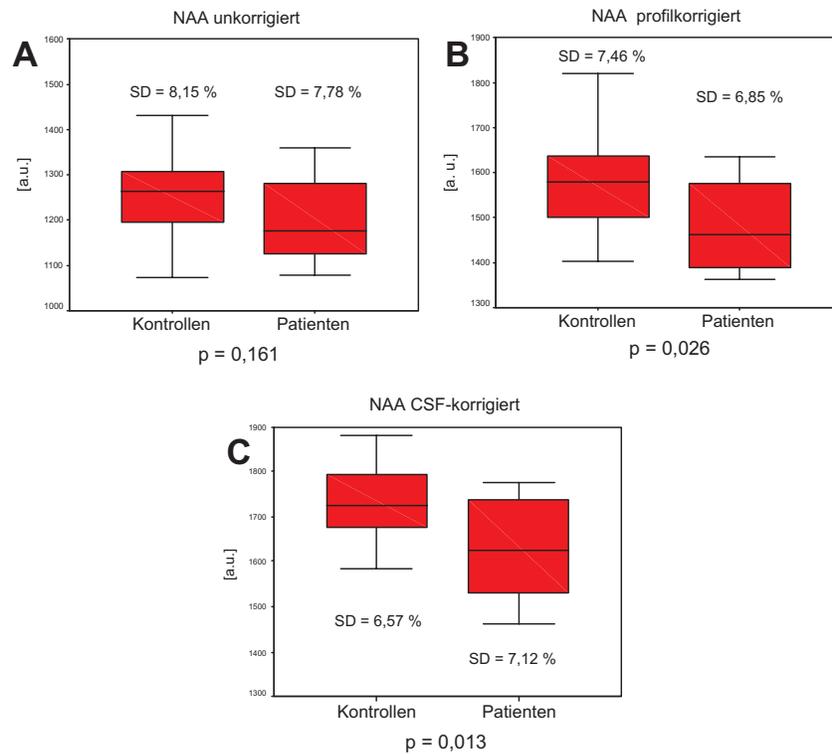


Abb. 4.40: Boxplots der Mittelwerte der NAA-Konzentrationen nach den verschiedenen Korrekturschritten. Der angegebene p-Wert ist das Signifikanzniveau der t-tests, SD beschreibt die Standardabweichung in Prozent des Mittelwertes.

Signifikanzniveau von $p = 0,026$ ($t = 2,34$, zweiseitig) kleiner als die Metabolitenkonzentrationen der Kontrollpersonen. Der Mittelwert jeder Gruppe ist 1488,47 (SD = 102,10) für die Patienten bzw. 1582,89 (SD = 118,10) für die Kontrollpersonen.

Signifikante Ergebnisse mit den offensichtlichsten Gruppenunterschieden ergeben sich, wenn die Metabolitenwerte sowohl für die PRESS-Anregungsprofile als auch für den CSF-Gehalt der MRSI-Voxel korrigiert werden (Abb. 4.40 C). Die Gruppenstatistik für die mittleren NAA-Werte ist signifikant mit $p = 0,013$ ($t = 2,65$, zweiseitig).

Zusätzlich zur steigenden Signifikanz der Gruppenstatistik mit jedem Korrekturschritt zeigt sich, dass die in Prozent vom Mittelwert ausgedrückte Standardab-

weichung mit jeder Korrektur kleiner wird.

Die Gruppenstatistiken für Ch und Cr ergeben für keine der verwendeten Methoden signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen ($p = 0,68$ für Ch CSF-korrigiert und $p = 0.89$ für Cr CSF-korrigiert).

Kapitel 5

Zusammenfassung und Diskussion

Das große Potential der ^{31}P - und ^1H -MR-spektroskopischen-Bildgebung liegt in der nicht-invasiven Beobachtung von Stoffwechselfvorgängen *in vivo*. Dieses Potential bei Untersuchungen am Menschen im klinischen Tomographen auszuschöpfen, ist eine wissenschaftliche Herausforderung, bei der es gilt, innovativ sowohl auf dem Gebiet der Datenakquisition als auch der Datenauswertung bestehende Limitationen zu überwinden und neue Methoden zu entwickeln. Ziel aller Entwicklungen ist es, das Spektrum der Anwendungsmöglichkeiten zu vergrößern, sowie die praktische Anwendbarkeit und Interpretierbarkeit dieser Methode zu verbessern. Dementsprechend gliedert sich die vorliegende Arbeit in zwei Bereiche:

Erstens wurden Möglichkeiten zur ^{31}P -Signalverstärkung durch ^1H - ^{31}P -Polarisationstransfer am klinischen Tomographen untersucht. Mit der RINEPT-Sequenz können die viel größeren Unterschiede in den Besetzungszahlen der Energieniveaus der ^1H -Übergänge durch simultan eingestrahelte breitbandige HF-Pulse auf die ^{31}P -Niveaus übertragen werden. Dieser Polarisationsstransfer durch skalare Kopplung ist aus der hochauflösenden NMR bekannt, wurde aber bisher kaum an klinischen Tomographen eingesetzt [Gone97a]. Es konnte gezeigt werden, dass heteronuklearer Polarisationsstransfer durch RINEPT an einem mit einem zweiten HF-Kanal ausgestatteten klinischen Tomographen möglich ist. Die Messparameter wurden in Experimenten an Modell-Lösungen optimiert und erste *In-vivo*-Experimente durchgeführt. Für den klinischen Einsatz wurde zur orts aufgelösten

Messung eine 3D-MRSI-RINEPT-Sequenz mit sphärischem Aufnahmeverfahren zur Akquisition von Datensätzen mit $12 \times 12 \times 12$ Voxeln entwickelt (Kap. 3.4 & Anhang B).

Zweitens beschäftigt sich diese Arbeit mit Konzepten der Datenauswertung, die den gemessenen Spektren die biochemische Aussagekraft verleihen. Durch die Evaluation und Anpassung von Fitmethoden konnte die Auswertung von MRSI-Daten vereinfacht werden. Mit der Entwicklung von Algorithmen zur Gewebebestimmung der Voxel wurden Korrekturen der MRSI-Daten eingeführt, die die Varianz der Messwerte beim interpersonellen Vergleich verringern und damit die Aussagekraft klinischer MRSI-Studien erhöhen.

5.1 RINEPT an Modell-Lösungen

Zur Untersuchung der Signalverstärkung durch RINEPT wurden Messungen an hochkonzentrierten Lösungen von (MDPA) und (PE) durchgeführt. MDPA wurde untersucht, da es im Gegensatz zu den *In-vivo*- ^{31}P -MR-messbaren Metaboliten eine signifikante skalare ^1H - ^{31}P -Kopplung über nur zwei Bindungslängen mit $J_{\text{AK}} = 21$ Hz, und keine skalare Kopplung der Protonen untereinander besitzt. Es wurde daher eine einfachere Realisierung der Experimente und größere Signalverstärkung durch Polarisationstransfer erwartet. PE andererseits gehört zu den *In-vivo*- ^{31}P -MR-messbaren Metaboliten mit einer heteronuklearen Kopplungskonstanten $J_{\text{AK}} = 6,48$ Hz. Hinzu kommen homonukleare Kopplungen der Protonen des Spinsystems untereinander von $J_{\text{AA1}} = 6,90$ Hz und $J_{\text{AA2}} = 3,25$ Hz, die die Abhängigkeit des Polarisationstransfers von den Messparametern beeinflussen. Das Signal im ^{31}P -Spektrum hat für beide Metaboliten Triplet-Struktur.

Die Verstärkung durch RINEPT hängt im Wesentlichen von zwei Zeitparametern ab: Die Echozeit TE1 bestimmt die tatsächliche, durch Umordnung der Besetzung der Energieniveaus erreichte Verstärkung der Resonanzen der untersuchten Spinsysteme. Durch die Refokussierungszeit TE2 wird dagegen die relative Phase der MR-Signale des Multipletts beeinflusst. Beide Zeitparameter sind von den Kopplungskonstanten der beteiligten Spins abhängig.

Zur Optimierung der Echozeit wurden die hochkonzentrierten Lösungen mit INEPT bei Variation von TE1 gemessen. Bei optimalem TE1 ergibt sich für beide Substanzen eine Signalverstärkung der äusseren Linien des Triplets. Aufgrund des Fehlens des Refokussierungs-Pulses haben sie entsprechend der in Kap. 1 beschriebenen Theorie eine relative Phase von 180°. Die mittlere Linie des Triplets ist unabhängig von TE1 und der Wahl des Experiments (INEPT o. 90°-HF-Anregung).

Die Refokussierungszeit TE2 wurde bestimmt, indem die Lösungen unter Verwendung der im INEPT-Experiment bestimmten Echozeiten TE1 und unter Variation der Refokussierungszeit TE2 mit RINEPT gemessen wurden. Es zeigte sich, dass für beide Substanzen der relative Phasenunterschied der Komponenten des Triplets bei keiner Refokussierungszeit TE2 vollständig aufgehoben ist. Trotzdem ergibt sich nach ¹H-Entkopplung eine deutliche Signalverstärkung gegenüber einer 90°-HF-Anregung in Abhängigkeit von TE2.

Die durch die Experimente am Flüssigkeitsphantom bestimmten optimalen Messparameter und die Verstärkung gegenüber 90°-HF-Anregung sind für MDPA (Kap. 4.1.1):

$$\begin{aligned} \text{TE1} &= 12 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms} \\ \text{TE2} &= 10 \text{ ms} \pm 1 \text{ ms} \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{MDPA}} = 0,29 \pm 0,03, \end{aligned} \quad (5.1)$$

wobei sich die Verstärkung $\eta_{\text{RINEPT}}^{\text{MDPA}}$ durch Vergleich des ¹H-entkoppelten MDPA-Signals nach RINEPT mit dem MDPA-Signal nach einem 90°-Puls mit zusätzlichem NOE-Puls unter Verwendung derselben Messparameter (TR = 5 s, 2 Akquisitionen) ergibt.

Für PE erhält man (Kap. 4.1.3):

$$\begin{aligned} \text{TE1} &= 40 \text{ ms} \pm 5 \text{ ms} \\ \text{TE2} &= 32 \text{ ms} \pm 5 \text{ ms} \quad \Rightarrow \quad \eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PE}} = 0,66 \pm 0,02. \end{aligned} \quad (5.2)$$

Um das S/N für die Auswertung des PE-Signals zu verbessern, wurden die Phantommessungen mit TR = 5 s und 4 Akquisitionen durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass mit RINEPT an den untersuchten Spinsystemen eine Signalverstärkung am klinischen Tomographen möglich ist. Insbesondere ist

die Verstärkung des PE-Signals trotz der kleinen Kopplungskonstanten mit 66% gegenüber dem Signal der 90°-HF-Anregung mit NOE-Verstärkung größer als die Verstärkung des MDPa-Signals. Bei diesen Experimenten wurden jedoch noch keine Relaxationseffekte berücksichtigt, und der zu erwartende Signalverlust bei RINEPT durch T_2 -Relaxation ist bei *In-vivo*-Messungen größer.

Zur Überprüfung der Funktionsweise der INEPT- und RINEPT-Sequenzen wurden die Messungen am Flüssigkeitsphantom mit Ergebnissen von Modellrechnungen verglichen. Dazu wurden die Auswirkungen der Sequenzen auf die untersuchten Spinsysteme mit Hilfe der GAMMA-Bibliotheken simuliert (Kap. 4.1.2 & 4.1.4). Diese Simulationen werden numerisch durch Matrixoperationen an komplexen Spinsystemen ausgeführt, wie sie in Kap. 1 für ein aus zwei Spins bestehendes System beschrieben wurden.

Obwohl die Spinsysteme in den Modellrechnungen teilweise vereinfacht wurden - Vernachlässigung der geminalen ^1H - ^1H -Kopplungen, der intramolekularen Rotation (Rotomere) und der sehr schwachen heteronuklearen Kopplung der ^{31}P -Spins mit weit entfernten Protonen - zeigen die Simulationen eine gute Übereinstimmung der Zeitparameter mit den Messungen.

Die bei der Simulation ermittelte Signalverstärkung für MDPa stimmt mit den am Flüssigkeitsphantom gemessenen Werten überein. Für PE wurde durch Simulation allerdings lediglich eine Verstärkung von

$$\eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PE}^{\text{sim}}} = 0,23 \quad (5.3)$$

beobachtet. Da die in Kap. 4.2.1 durchgeführten Messungen der Relaxationskonstanten T_1 und T_2 für PE in der Modellösung ein sehr langes T_1 ergaben, und die Messungen an PE mit 4 Akquisitionen durchgeführt wurden, lag der Schluss nahe, dass diese Diskrepanz zwischen Messung und Simulation auf Relaxationseffekte zurückzuführen ist, die daher weiter untersucht wurden.

5.1.1 Relaxationseffekte

Während die Spin-Spin-Relaxation aufgrund der langen T_2 -Relaxationszeiten im Flüssigkeitsphantom nur geringen Einfluss auf die Signalverstärkung durch Po-

larisationstransfer hat, hat die longitudinale Relaxation über die Repetitionszeit TR sowohl Auswirkungen auf die Signalintensität bei der 90° -HF-Anregung, als auch bei der RINEPT-Sequenz. Falls für die Repetitionszeit nicht $TR \gg T_1$ gilt, kommt es in Experimenten mit mehreren Akquisitionen zu Signalverlusten, da die Spinsysteme nicht vollständig relaxieren können. Der Signalverlust für ein Experiment zur Messung des ^{31}P -Signals nach 90° -HF-Anregung ist dabei von der longitudinalen Relaxationskonstante der ^{31}P -Spins T_1^{P} abhängig. Er kann minimiert werden, indem das System statt mit einem 90° -Puls mit dem Ernstwinkel ($\alpha_{\text{opt}}(TR)$) angeregt wird.

Da die Signalverstärkung durch Polarisationsstransfer von den Besetzungszahlunterschieden der ^1H -Niveaus bestimmt wird, ist der TR -abhängige Signalverlust des RINEPT-Experiments sowohl von T_1^{P} , als auch von der longitudinalen Relaxationszeit der Protonen T_1^{H} abhängig.

Bildet man den Quotienten der TR -abhängigen Signale der RINEPT-Sequenz gegenüber der Ernstwinkelanregung (E_{TR}), so erhält man einen Ausdruck für die Verstärkung durch Polarisationsstransfer im Vergleich zur optimalen 1-Puls-Sequenz in Abhängigkeit von TR (s. Gl. 4.20). In diese Gleichung geht neben den Relaxationskonstanten T_1^{H} und T_1^{P} auch die TR -unabhängige RINEPT-Verstärkung $E = \eta_{\text{RINEPT}} + 1$ für $TR \rightarrow \infty$ ein.

Ist die Relaxationszeit der beteiligten Protonen kleiner als die der ^{31}P -Spins ($T_1^{\text{H}} < T_1^{\text{P}}$), so hat E_{TR} ein relativ breites Plateau mit einer maximalen Verstärkung bei $TR_{\text{opt}} \approx 1,8 T_1^{\text{H}}$. Die Signalverstärkung durch RINEPT geht in diesem Bereich noch über die theoretische durch Polarisationsstransfer mögliche Signalverstärkung hinaus ($E_{\text{TR}}(TR_{\text{opt}}) > E$, s. Abb. 4.34 **B**).

Die Verstärkungsfunktion $E_{\text{TR}}(TR)$ wurde an PE durch Aufnahme des RINEPT-Signals und des Signals nach Ernstwinkelanregung bei Variation von TR gemessen. Eine maximale Verstärkung wurde bei $TR_{\text{opt}} = 4$ s mit

$$\eta_{\text{opt}} = E_{\text{TR}}(TR_{\text{opt}}) - 1 = 0,56 \pm 0,01 \quad (5.4)$$

erreicht (s. Abb. 4.36 **B**).

Die Parameter E und T_1^{H} wurden durch Anpassung der theoretischen Verstärkungsfunktion abgeschätzt. Für die Verstärkung durch Polarisationsstransfer an

PE ergibt sich nun in guter Übereinstimmung mit den Modellrechnungen (s. Gl. 5.3)

$$\eta_{\text{RINEPT}}^{\text{PE}} = E - 1 = 0,22 \pm 0,05. \quad (5.5)$$

Für die longitudinale Relaxationskonstante der Protonen des PE-Moleküls ergibt sich aus der Kurvenanpassung $T_1^{\text{H}} = 2,02 \pm 0,09 \text{ s}$.

Die Ergebnisse zeigen, dass neben der Signalverstärkung durch Polarisations-transfer auch eine weitere Signalverstärkung durch Optimierung der Messparameter auf die in der Regel kürzeren Relaxionszeiten der Protonen T_1^{H} erreicht werden kann. Weiterhin kann man RINEPT dazu verwenden, auf indirekte Weise T_1^{H} zu bestimmen.

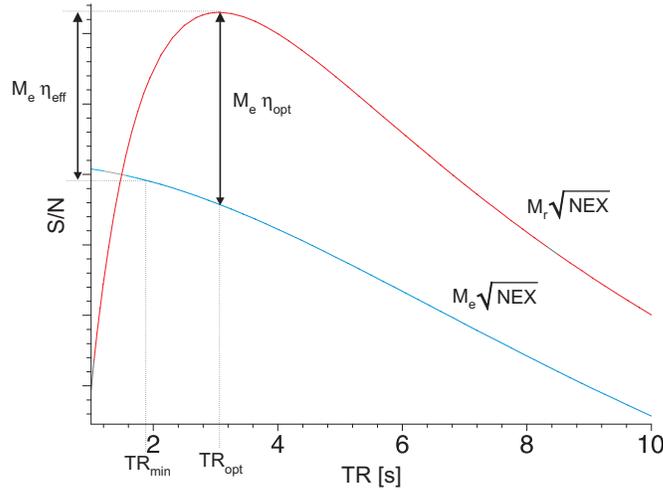


Abb. 5.1: Vergleich von S/N beim RINEPT-Experiment (M_r) mit der Ernstwinkelanregung (M_e) bei konstant gehaltenener Messzeit ($TA = \text{konst.}$) als Funktion von TR ($T_1^{\text{P}} > T_1^{\text{H}}$). Die Größe $NEX = TA/TR$ bezeichnet die Anzahl der Akquisitionen. TR_{opt} ist die Repetitionszeit mit der maximalen RINEPT-Signalverstärkung ($M_r/M_e = \eta_{\text{opt}} + 1$) und TR_{min} ist die minimal mögliche Repetitionszeit aufgrund von SAR-Limitierungen.

Allerdings ist für *In-vivo*-Messungen nicht TR sondern die totale Messzeit TA und die bei dieser Messzeit erhaltene Qualität der Spektren (S/N) von Bedeutung. Daher muss die durch RINEPT erzielbare Signalverstärkung nicht bei gleichem

TR, sondern bei gleichem TA mit der Ernstwinkelanregung verglichen werden. S/N ist abhängig von der gemessenen Signalintensität und der Wurzel aus der Anzahl der aufgenommenen Akquisitionen (NEX). Der theoretische Verlauf von S/N bei konstant gehaltener Messzeit ist in Abb. 5.1 für das RINEPT-Experiment und die Ernstwinkelanregung als Funktion von TR aufgetragen.

Die Signalintensität von mit der Ernstwinkelanregung aufgenommenen Spektren nimmt bei gleicher Anzahl von Akquisitionen mit kleinerem TR ab (s. Abb. 4.35 A). Da aber bei kleinerem TR umso mehr Akquisitionen bei gleicher Messzeit aufgenommen werden können, wird das optimale S/N bei der Ernstwinkelanregung durch Verwendung von minimalem TR erreicht (Abb. 5.1).

Da RINEPT im Gegensatz zur Ernstwinkelanregung mit 90°- und 180°-Pulsen arbeitet, erreicht S/N bei kleiner werdendem TR einen Maximalwert bei TR_{opt} und fällt danach stark ab. Will man die effektive Signalverstärkung η_{eff} der RINEPT-Sequenz bestimmen, muss das Signal bei optimalem TR ($M_r(TR_{\text{opt}})$) mit dem Signal der Ernstwinkelanregung bei minimal möglichem TR ($M_e(TR_{\text{min}})$) verglichen werden. Es ist dann

$$\eta_{\text{eff}} = \frac{M_r(TR_{\text{opt}})}{M_e(TR_{\text{min}})} - 1 < \eta_{\text{opt}}. \quad (5.6)$$

Die minimale Repetitionszeit TR_{min} wird im Experiment vor allem durch die Länge und Leistung der WALTZ-¹H-Entkopplung bestimmt, die im Rahmen der für *In-vivo*-MR-Untersuchungen vorgeschriebenen spezifischen Absorptionsrate (SAR) liegen muss.

5.2 RINEPT *in vivo*

In Kap. 4.3 wurden die Ergebnisse einer *In-vivo*-RINEPT-Messung an einem Probanden vorgestellt. In der Messung wurden zum Vergleich zwei ³¹P-Spektren aufgenommen: Ein ¹H-entkoppeltes Spektrum nach Ernstwinkelanregung mit zusätzlichem NOE-Puls und ein RINEPT-Spektrum, ebenfalls ¹H-entkoppelt. Es wurden unlokalisierete Sequenzen verwendet, da durch die lange Messzeit der 3D-MRSI-Sequenzen (≈ 50 min) ein direkter Vergleich zweier Messungen nicht mög-

lich ist. Für die Messparameter TE1 und TE2 wurden die in den Phantommessungen bestimmten optimalen Parameter für PE verwendet. Ansonsten waren alle Messparameter gleich ($TR = 2$ s, $NEX = 64$). Die aufgrund der SAR-Limitierungen minimal mögliche Repetitionszeit war $TR_{\min} = 1,7$ s.

Das mit RINEPT aufgenommene Spektrum zeigt, dass trotz der für ^{31}P -Messungen extrem langen Echozeit ($TE2 = 32$ ms), die Resonanzen der Phosphomono- und -diester besser zu erkennen sind als im mit Ernstwinkel aufgenommenen Spektrum (s. Abb. 4.37). Dies liegt im Widerspruch zu Literaturwerten, die T_2 -Zeiten von 11 ms bis 33 ms für die PME- und PDE-Resonanzen angeben [Lara93a, Graa98a]. Für diese T_2 -Zeiten wären selbst nach Verstärkung durch Polarisationstransfer bei $TE2 = 32$ ms nur noch 6 % - 20 % des ursprünglichen Signals erhalten. Für die beiden PDE-Resonanzen (GPE, GPC) muss bei der gefundenen Signalstärke T_2 größer als 100 ms sein, während der Signalverlust bei PME auf T_2 -Effekte zurückzuführen sein könnte.

Die Resonanzen der Metaboliten ohne skalare ^{31}P - ^1H -Kopplung sind hingegen stark unterdrückt und das breite Signal der Phospholipide, das das Spektrum nach Ernstwinkel Anregung dominiert, ist vollständig verschwunden.

Damit wurde gezeigt, dass heteronuklearer Polarisationstransfer *in vivo* möglich ist und eine deutliche Verbesserung der Sensitivität und Spezifität der Messung erzielt werden kann.

Die Resonanzlinien wurden mit VARPRO (Kap. 3.5.5) abgeschätzt und das Verhältniss der Intensitäten nach RINEPT und Ernstwinkel Anregung gebildet. Dabei ergab sich für die Verstärkungsfaktoren

$$\begin{aligned}\eta_{\text{PME}} &= -0,58 \pm 0,05, \\ \eta_{\text{GPE}} &= 0,55 \pm 0,39, \\ \eta_{\text{GPC}} &= 0,34 \pm 0,20.\end{aligned}\tag{5.7}$$

Es ist allerdings schwierig, mit Hilfe der ermittelten Intensitätswerte dieser Spektren etwas über die tatsächliche Verstärkung durch die RINEPT-Sequenz auszusagen. Aufgrund der Überlagerung mit der breiten Resonanz der Phospholipide ist die Anpassung der PME- und PDE-Resonanzlinien im mit Ernstwinkel Anregung aufgenommenen Spektrum mit einem großen Fehler behaftet. Weiterhin

sind die Auswirkungen der Relaxation bei den *In-vivo*-Messungen noch weitgehend ungeklärt. Das relativ breite PME-Resonanzband konnte in den Messungen nicht aufgelöst werden. Es muss noch geklärt werden, ob diese Resonanzband im RINEPT-Experiment vom PE-Signal dominiert wird, oder aus einer Überlagerung mehrerer Resonanzen (PE, PC) besteht. Dominiert das PE-Signal, so kann die Breite der Resonanz auf ein kürzeres T_2 und damit auf einen größeren Signalverlust durch Spin-Spin-Relaxation während der Refokussierungszeit TE_2 beim RINEPT-Experiment hindeuten. Falls die PME-Resonanz auch im RINEPT-Experiment aus mehreren Linien besteht, muss untersucht werden, ob es zu Signalverminderung durch die relative Phase der einzelnen Linien kommt. Auch ergeben die Literaturwerte für PME tendenziell kürzere T_1^P -Zeiten und längere T_1^H -Zeiten als für PDE [Roth89a, Lara93a, Graa98a, Gone97a]. Dies kann zu einer Verkleinerung des RINEPT-Signals im Vergleich zur Ernstwinkelanregung und zu einer Verschiebung der optimalen Repetitionszeit (TR) führen (s. Kap. 4.2.2).

Es muss betont werden, dass aufgrund der großen Variation der Literaturwerte für die *In-vivo*-Relaxationskonstanten auch die Wahl der optimalen Repetitionszeit $TR_{opt} = 2$ s und des Ernstwinkels $\alpha_{opt} = 60^\circ$ nur grobe Schätzungen darstellen. Zur weiteren Bestimmung der durch RINEPT erhaltenen Verstärkung und zur Vorbereitung für den klinischen Einsatz müssen in Zukunft noch folgende methodische Arbeiten durchgeführt werden:

- Bestimmung der longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten der ^{31}P -Signale der Phosphomono- und -diestersignale *in vivo* durch entsprechende Experimente mit ^1H -Entkopplung.
- Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeiten T_1^H der am Polarisationstransfer beteiligten Protonen. Diese können auf indirekte Weise durch das RINEPT-Experiment bestimmt werden, falls die Relaxationskonstanten der beteiligten ^{31}P -Spins ausreichend gut bekannt sind. Dadurch wird es möglich, TR_{opt} und α_{opt} zu bestimmen und die Verstärkung des RINEPT-Experiments durch Polarisationstransfer zu berechnen.
- Zur Absolutquantifizierung der Resonanzen in der ^{31}P -MR-Spektroskopie wird in der Regel ein externes Referenzphantom verwendet. Bei Messun-

gen mit RINEPT ist dies umso wichtiger, da ausser den PME- und PDE-Resonanzen keine Linien zur Verhältnisbildung in den Spektren auftauchen. Übliche Substanzen zur Herstellung eines Referenzphanoms sind Hexamethylphosphotriamid (HMTP: $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{P}$) und MDPA. HMTP hat gegenüber MDPA den Vorteil, dass es durch seine grosse chemische Verschiebung ausserhalb der Bandbreite der *In-vivo*- ^{31}P -Spektren liegt und daher auch bei hochkonzentrierter Lösung keinen Einfluss auf die *In-vivo*-Messungen hat (Störung der Baseline oder Sättigung des ADC). Bei Verwendung von MDPA als externe Referenz kann dafür auf die gesonderte Messung zur Aufnahme des Signals des Referenzphantoms verzichtet werden. Bevor ein externes Referenzphantom verwendet werden kann, muss der Einfluss der RINEPT-Sequenz auf die Signale des Referenzphantoms untersucht werden.

5.3 Auswertung und Segmentierung von MRSI-Daten

Der zweite Schwerpunkt der Arbeit lag auf der Entwicklung und Bewertung von Methoden zur Datennachverarbeitung (Postprocessing). Dazu wurden in Kap. 3 verschiedene Algorithmen zur Quantifizierung von ^1H - und ^{31}P -MRSI-Spektren untersucht. Wichtigstes Kriterium war dabei die Automatisierung der Auswertung der grossen Anzahl von anfallenden Spektren. Die Vergleiche zeigen, dass Algorithmen, die ohne *A-priori*-Informationen auskommen („black box“), zwar eine schnelle und voll automatisierte Auswertung der Spektren gewährleisten, die Ergebnisse aber häufig zwar mathematisch korrekt sind, aber nicht den physikalischen Erwartungen entsprechen (LPSVD: Kap. 3.5.4).

Für die ^1H -MRSI wurden mit dem FITT-Programm (Kap. 3.5.2) [Sohe98a, Youn98a, Youn98b], das sehr genaue sequenzspezifische *A-priori*-Informationen verwendet, gute Resultate erzielt. Da ein grundlegender Teil des Algorithmus auf der Annahme beruht, dass die Linienbreiten aller Resonanzen im Spektrum gleich sind, kann das Programm nicht für die Auswertung in der ^{31}P -Spektroskopie eingesetzt werden.

Zur Auswertung von ^{31}P -Spektren eignet sich die VARPRO-Routine, die ebenfalls mit *A-priori*-Informationen arbeitet (Kap. 3.5.5). Da der Quellcode des Programmes frei erhältlich ist, konnte die Methode zur Auswertung von MRSI-Spektren modifiziert werden.

Durch die Segmentierung von hochaufgelösten morphologischen MRI-Datensätzen und Koregistrierung der Informationen zu MRSI-Daten war es weiterhin möglich, die zum Metabolitensignal beitragenden Gewebeanteile in MRSI-Voxeln aus dem menschlichen Gehirn zu bestimmen (Kap. 3.6). Diese verbesserte Methode zur Datennachverarbeitung eignet sich sowohl für die ^1H -, als auch für die ^{31}P -MRSI, da die MRSI-Voxel aufgrund ihrer Größe aus einer Mischung von WM, GM und CSF bestehen. Insbesondere kann damit eine CSF-Korrektur der Metabolitensignale realisiert werden, die den interpersonellen Vergleich der gemessenen relativen Metabolitenkonzentrationen ermöglicht.

Durch Verwendung der robusten Segmentierungs- und Koregistrierungs-Algorithmen von SPM99 bietet das Programm eine vollständig automatische Methode zur Bestimmung der Gewebeanteile in MRSI-Voxeln und kann für 2D- und 3D-Sequenzen, sowie für Sequenzen mit volumenselektiven Anregungspulsen verwendet werden.

Das Programm korrigiert die segmentierten Daten bezüglich der räumlichen Fehlabbildung durch die chemische Verschiebung und berechnet die Gewebeanteile der MRSI-Voxel durch individuelle Faltung der segmentierten hochaufgelösten MRI-Daten mit der PSF des verwendeten MRSI-Akquisitionsschemas. Bei Sequenzen mit volumenselektiven HF-Pulsen wird zusätzlich eine Korrektur der Daten bezüglich der nicht-optimalen Intensitätsverteilung im angeregten Volumen durchgeführt.

Die Ergebnisse (Kap. 4.4) zeigen, dass die eingeführten Korrekturen bezüglich der PSF und der HF-Anregungsprofile bei der Bestimmung von Gewebanteilen in MRSI-Voxeln nicht vernachlässigt werden dürfen.

Das Segmentierungsprogramm wurde im Rahmen einer klinischen ^1H -MRSI-Studie zur Untersuchung von Konzentrationsänderungen der Metaboliten im Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt. Zum Vergleich wurden die MRSI-

Daten sowohl mit konventionellen Methoden, als auch mit den durch das Segmentierungsprogramm möglichen Korrekturen (CSF-Korrektur & HF-Profil-Korrektur) ausgewertet. Es zeigt sich, dass durch die zusätzlichen Korrekturen der Daten die Sensitivität der Auswertung gesteigert und die Varianz der Messdaten verringert wird [Webe01a]. Dadurch wird die Detektion auch von kleinen Konzentrationsunterschieden zwischen Gruppen von Patienten und gesunden Probanden, die bei psychischen Erkrankungen beobachtet werden, möglich.

Das Spektrum der Anwendungsmöglichkeiten der MRSI ist aus technischer und klinischer Sicht noch lange nicht ausgeschöpft. Mit der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die *In-vivo*- ^{31}P -MRSI des Gehirns durch Polarisationstransfer und effektive Datenaufnahme (3D) einen Schritt weiter zu bringen, sowie die Auswertung sowohl von ^1H - als auch ^{31}P -Spektren durch effektive, automatisierte Fitalgorithmen zu objektivieren und durch Kombination mit segmentierten MR-Bildern zu verbessern.

Anhang

Anhang A: Technische Daten des Kernspintomographen

MAGNETOM VISION

Hersteller: Siemens AG, Medizinische Technik, Erlangen

Magnet

Feldstärke: 1,4938 T AS (actively shielded)

Homogenität: 5 ppm innerhalb einer 50 cm-Kugel

Feldstabilität: < 0,1 ppm/h

Gradientensystem

Feldstärke: 25 mT/m \pm 2 %

Schaltzeit: 25 ms pro mT/m

Auflösung: 16 bit

Spulentyp: AS (active shielded) Spule

Linearität: RMS Definition innerhalb 45 cm-Kugel
1 % für x, y; 0,7 % für z

HF-System

Frequenz: 63,6 MHz

Sender

Auflösung: 12 bit (2)

Spitzenleistung: 15 kW

Tastenverhältnis: Gating < 30 %
HF 4 % bei max. Leistung

Empfänger

Verstärkung: 25 - 110 dB

Rauschzahl: < 0,7 dB

Dynamik: > 90 dB

Datenaufnahmesystem

Auflösung: 16 bit (2)

Taktrate: 1 ms

Bildrechner

Parallel processing, 8 RISC - Prozessoren, 64 bit, superscalar (Grundausbau MRC)

Rechenleistung: ca. 500 MIPS

Speicher (RAM): 576 MB

Bildrekonstruktion: < 0,1 s

Steuerrechner

SUN SPARC 10 32 Bit Architektur, multiprozessorfähig

Speicher (RAM): 64 MB

Systemsteuerung

Multiprozessorsystem 32 bit

Speicher (RAM): 8 MB

Signal-Rausch-Verhältnis

Körperresonator: 26 (trans., sag. und cor.)

CP Kopfspule: 100 (trans., sag. und cor.)

CP Wirbelsäulenspule: 40 (trans., sag. und cor.)

bei Messung mit der Sequenz FLASH_2D_10B130,
Matrixgröße 256 x 256, nach Siemens
Tune-up-Vorschrift.

Anhang B: PARGEN Sequenzprogrammierung

Die Entwicklung und Programmierung von Messsequenzen für den MR-Tomographen Magnetom Vision erfolgt mit dem mitgelieferten Programm PARGEN (PARAmeter GENerator) [Siem92a]. Im folgenden sollen am Beispiel der 3D-MRSI-RINEPT-Sequenz (s. Kap. 3.4) die wesentlichen Abschnitte einer Sequenz erläutert werden.

Grundsätzlich werden Messsequenzen vom Programm PARGEN in einer nur vom MR-Tomographen lesbaren Form abgespeichert. Will der Sequenzprogrammierer Änderungen an einer Sequenz vornehmen, so übersetzt PARGEN die maschinenlesbare Sequenz in einen Sequenztext, der mit Hilfe eines Editors geändert und dann nach einigen Vorüberprüfungen durch PARGEN wieder als Sequenz abgespeichert werden kann. Der Sequenzanwender hat dann an der Steuerkonsole des Tomographen die Möglichkeit, die so abgespeicherten Sequenzen über ein sogenanntes Dialogfenster in die Hardwaresteuerung des Tomographen zu laden und

damit die Messung auszulösen.

Der Sequenztext unterteilt sich in mehrere Blöcke. Zu Beginn der Sequenz wird im available- und dialog-Block festgelegt, welche Parameter der Anwender innerhalb vorgegebener Grenzen variieren darf. Es schließen sich die dps-, gradampl-, msc-, external- und adj-Blöcke an, die die Datennachverarbeitung, Gradientenkalibrierung, Meßkontrolle, das Einbinden externer Hochfrequenzpulse und die Abstimmparameter festlegen. Die eigentliche Meßsequenz, d.h. die zeitliche Abfolge von Gradienten, Hochfrequenzpulsen und Datenakquisitionen, wird in der Timingtable festgelegt. Hier stehen in verschiedenen Spalten die Länge der jeweiligen Zeitelemente in ms, die Hochfrequenzpulse (z.B. SRF01), die Datenausleseintervalle sowie die Gradientenpulse und -tabellen (z.B. PULS01, TAB01) in Phasenkodier-, Readout- und Schichtselektionsrichtung.

Das gesamte Timing ist in Schleifenstrukturen unterteilt, die die Anzahl der Wiederholungen innerhalb der Schleife bestimmen. So wird z.B. der Timingblock innerhalb der do /LINES-Schleife genau sooft durchlaufen, wie es vom Sequenzanwender im Dialogfenster als Anzahl der Phasenkodierschritte festgelegt wurde. Neben den festen enthält die Sequenz aber auch variable Zeitelemente (z.B. TRFIL01), die vor jedem Sequenzstart je nach Größe der eingestellten Dialogparameter berechnet werden. Am Ende der Sequenz findet man in der rftable, der gradtable und der pulsetable die Daten der Hochfrequenzpulse sowie der Gradiententabellen und -pulse. Werden die Hochfrequenzpulse durch ihren Flipwinkel und ihre Phase definiert, so sind die Gradienten durch die Gradientenstärke und die Rampenlänge festgelegt. Bei den Gradiententabellen wird zusätzlich noch ein Algorithmus bestimmt, der die Reihenfolge der Phasenkodierschritte angibt.

In der 3D-MRSI-RINEPT-Sequenz werden für das sphärische Aufnahmeverfahren externe Gradiententabellen im letzten Teil der Sequenz angegeben. Sämtliche Phasenkodierschritte werden über die LINES-Schleife gesteuert (114 Schritte). Aufgrund der Limitierung von externen Gradiententabellen auf 128 Einträge wurden die drei Gradiententabellen (für jede Raumrichtung) unterteilt und die eigentliche Messung innerhalb der LINES-Schleife 8-mal wiederholt.

Die Ansteuerung des Zweiten HF-Kanals erfolgt über osc0- und osc1-Pulse in der

Timingtabelle. Ein osc0-Puls fordert zum einen den Steuerrechner des Zweiten Kanals auf, den nächsten in der dort gespeicherten HF-Puls-Liste stehenden Puls zu senden, zum anderen setzt die Pulslänge ein Zeitfenster, in dem der Verstärker des zweiten HF-Kanals senden kann. Ein osc1-Puls fordert den Steuerrechner des Zweiten Kanals zum Zurücksetzen der HF-Pulsliste auf.

```

=====
!
!      sequence      loaded from file      ... appl/sequence/wwf/31p_3dcsi_rinept.wkc!
!      compatible version NUM/3
!      saving date      22:39:26    25/05/2000
!      owner            USER
!
=====
!
!comment= 3DSI: l-s sampl, sizeof(12*12*12) TE_min= 3.2ms, FOV= 270, Lines= 114
!
!===== global parameters =====
!
! .available directives are controlling the possible features
! that are available with this sequence file
!
!available /sequence_type= spectroscopy
!available /file_access_optimization= no
!available /slice_shift= no
!available /filter /hanning= no
!available /filter /external= no
!available /filter /default= none
!available /interpolations /sinc= no
!available /interpolations /default= none
!available /matrix /reduced_2d_phase_coding= optional
!available /matrix /reduced_3d_phase_coding= never
!available /matrix /half_fourier_phase= never
!available /matrix /half_fourier_frequency= never
!available /matrix /frequency_oversampling= optional
!available /matrix /2d_phase_coding_oversampling= optional
!available /matrix /3d_phase_coding_oversampling= never
!available /adc_adjustment= no
!
! .dialog parameters for the dialog choices in NUMARIS
!
!dialog /sequence_string= si3dls
!dialog /matrix_size /min= 128/max= 512/inc= base2/def= 512
!dialog /lines /min= 114/max= 114/inc= 1/def= 114
!dialog /columns /min= 128/max= 256/inc= base2/def= 256
!dialog /acquisitions /min= 1/max= 128/inc= 1/def= 1
!dialog /flip_angle_alpha /none
!dialog /3d_part_thickness /none
!dialog /3d_partitions /none
!dialog /3d_os_partitions /none
!dialog /tr /num= 1 /min= 400000/max= 900000/inc= 100/def= 800000
!dialog /ti /num= 1 /min= 4000/max= 800000/inc= 50/def= 10000
!dialog /te /num= 1 /min= 3000/max= 40000/inc= 100/def= 12000
!dialog /te /num= 2 /min= 30000/max= 270000/inc= 100/def= 39000
!dialog /te /num= 3 /min= 80000/max= 270000/inc= 100/def= 89000
!dialog /te /num= 4 /min= 120000/max= 270000/inc= 100/def= 129000
!dialog /te /num= 5 /min= 160000/max= 270000/inc= 100/def= 169000
!dialog /te /num= 6 /min= 200000/max= 270000/inc= 100/def= 209000
!dialog /te /num= 7 /min= 240000/max= 270000/inc= 100/def= 249000
!dialog /te /num= 8 /min= 270000/max= 310000/inc= 100/def= 279000

```

```
.dialog /td /none
.dialog /rsat_regions /min= 0/max= 6/inc= 1/def= 0
.dialog /rsat_thick /min= 10.000/max= 150.000/inc= 1.000/def= 40.000
.dialog /tsat_regions /none
.dialog /tsat_thick /none
.dialog /csats /none
.dialog /msats /min= 0/max= 1/inc= 1/def= 1
.dialog /slices /min= 1/max= 1/inc= 1/def= 1
.dialog /slice_thick /min= 30.000/max= 500.000/inc= 1.000/def= 270.000
.dialog /slice_dist /min= 1.000/max= 1.000/inc= 0.010/def= 1.000
.dialog /fov /min= 40.000/max= 500.000/inc= 1.000/def= 270.000
.dialog /fov_aspect_ratio /min= 1.000/max= 1.000/inc= 0.125/def= 1.000
.dialog /fov_pc /min= 40.000
.dialog /msma= no
.dialog /offcenter= no
.dialog /oblique_slices /single= yes
.dialog /oblique_slices /double= yes
.dialog /preparing_scans /min= 1/max= 8/inc= 1/def= 4
.dialog /gating_ratio /min= 0.100/max= 1.000/inc= 0.100/def= 0.200
.dialog /phases /none
.dialog /retro_gating= no
.dialog /rf_band_width /none
.dialog /dwell_time /none
.dialog /flow_sensitivity= 0.000000
.dialog /ir_type= imag
.dialog /voi_pos_sag /none
.dialog /voi_pos_cor /none
.dialog /voi_pos_tra /none
.dialog /voi_size_sag /none
.dialog /voi_size_cor /none
.dialog /voi_size_tra /none
.dialog /phase_images= yes
.dialog /measure_repeats /min= 0/max= 127/inc= 1/def= 0
!
! .dps (Data Processing System) directives for the
! preprocessing in the HOST & SMI
!
.dps /calc_algo= se
.dps /coil_sensitivity_correction= no
.dps /timeout_factor= 4.000000
.dps /real_time_data_rate= 1.000000
!
!
! .gradampl the logical reference gradient amplitudes in [mT/m]
! for matrix size 256, FOV 500mm, slice thickness 10mm
!
.gradampl /gp= 1.317535
.gradampl /gr= 1.317535
.gradampl /gs= 1.317535
.gradampl /gs_min= none
.gradampl /gs_max= 4.000000
!
! .msc parameters for the Measurement and Sequence Controller
!
.msc /gradient_delay_correction= yes
.msc /coil_coordinate_transformation= no
.msc /switch_delay_correction= no
.msc /switch_pal_disable= yes
.msc /gp= normal
```

```

.msc /gr= normal
.msc /gs= normal
!
!
.external /srf_filename= none
.external /spl_macro_filename= /usr/mrphys/wwf/si3d_std.spl
|/usr/mrphys/wwf/31P_3d.spl
.external /filter_filename= none
.external /adc_trigger_raster_name= none
.external /interpol_raster_pc= none
.external /interpol_raster_ro= none
.external /interpol_raster_ss= none
.external /table_shapes_filename= /usr/mrphys/wwf/si3d_31p_2.xgr
.external /reconstruction_table_pc= none
.external /reconstruction_table_ro= none
.external /reconstruction_table_ss= none
!
.adj /readout_time= 256000
.adj /receiver_256 /column_pos=      129
.adj /receiver      /columns=        512
.adj /receiver_256 /line_pos=        129
.adj /receiver      /lines=           1
.adj /receiver_256 /3d_partition_pos=  9
.adj /receiver      /partitions=      1
.adj /receiver      /abandon_max_thick= 100.000
.adj /receiver      /fix_gain=        117.000
.adj /receiver      /slices=          all
.adj /lpf_frequency= calculated
.adj /adc_256       /column_pos=      0
.adj /adc           /columns=         0
.adj /adc_256       /line_pos=        0
.adj /adc           /lines=           0
.adj /adc_256       /3d_partition_pos= 0
.adj /adc           /partitions=      0
!
!
!===== sequence timing =====!
.timingtable
!TIME/ | RF-Cabinet |   SPL   |      Gradient references      | SYNC-| RELATIVE
! usec |  01 |  02 | macro | phasecode| readout | selection| Bits|  Time
.grad_rastertime= 10
    0          _vardef                      0
    0          _varini(                      0
          OFFLINE,                          !
          NONE,                              !
          5,3,                               !
          5,2)                              !
    0          _ini_spec                      0
    0          _obj_spec                      0
    0          _prepspec                      0
.do /offset /rep= 1
    1000                      osc1          1000
    3000                      4000
    256000          _rcvoff(                260000
          OFFCOR)                          !
    3000                      263000
    1000                      264000
.enddo                      !offset correction measurement
.do /fixed /rep= 1
    1000                      1000
    750                      tab02      tab05          1750

```

```

210500                                212250
  750                                213000
210500      tab26      tab29          423500
  750                                424250
210500      tab08      tab11          634750
  750                                635500
210500      tab32      tab35          846000
  750                                846750
210500      tab14      tab17          1057250
  750                                1058000
210500      tab38      tab41          1268500
  750                                1269250
210500      tab20      tab23          1479750
  750                                1480500
210500      tab44      tab47          1691000
.enddo                                !fixed loop
.do /lines
.do /acquisitions
.do /prepare
.do /slices
.t_marker /begin_tr
.reltime= 0
  1000                                1000
  1000                                osc1      2000
  8500                                10500
  750      tab26      tab25      tab27  11250
  500                                11750
  250                                osc0      12000
  1000                                osc0      13000
  250                                13250
tefil01                                !
.if /msat
  250                                osc0      13500
  1000 srf01                          osc0      14500
  250                                osc0      14750
.endif
tefil01                                !
  250                                osc0      15000
  1000 srf02                          osc0      16000
  250                                osc0      16250
  300                                16550
.t_marker /begin_ti /num= 1
  200                                16750
tifil01                                !
  250                                osc0      17000
  1000 srf03                          osc0      18000
  250                                osc0      18250
tifil01                                !
.t_marker /end_ti /num= 1
  750      tab02      tab01      tab03  19000
  500                                19500
256000      _rosa(                      osc0      275500
                ALT_STD)
  50000      puls03      puls01      puls02  325500
206450                                531950
trfil01                                !
.reltime= 0
.rf /alternate
.t_marker /end_tr
  1000                                1000
  9500                                osc1      10500

```

```

750          tab29      tab28      tab30          11250
500
250
1000          osc0      12000
250          osc0      13000
tefil01          13250
.if /msat
250          osc0      13500
1000 srf01      osc0      14500
250          osc0      14750
.endif
tefil01          !
250          osc0      15000
1000 srf02      osc0      16000
250          osc0      16250
300          16550
200          16750
tifil01          !
250          osc0      17000
1000 srf03      osc0      18000
250          osc0      18250
tifil01          !
750          tab05      tab04      tab06          19000
500          19500
256000          _rosa(      osc0      275500
                  ALT_STD)
50000          puls03      puls01      puls02          325500
206450          531950
trfil01          !
.rf /alternate
.reltime= 0
1000          1000
9500          osc1      10500
750          tab32      tab31      tab33          11250
500          11750
250          osc0      12000
1000          osc0      13000
250          13250
tefil01          !
.if /msat
250          osc0      13500
1000 srf01      osc0      14500
250          osc0      14750
.endif
tefil01          !
250          osc0      15000
1000 srf02      osc0      16000
250          osc0      16250
300          16550
200          16750
tifil01          !
250          osc0      17000
1000 srf03      osc0      18000
250          osc0      18250
tifil01          !
750          tab08      tab07      tab09          19000
500          19500
256000          _rosa(      osc0      275500
                  ALT_STD)
50000          puls03      puls01      puls02          325500
206450          531950

```

```

trfil01
.rf /alternate
.reftime= 0
1000
9500
750          tab35      tab34      tab36      osc1      10500
500          tab35      tab34      tab36      osc0      11250
250          tab35      tab34      tab36      osc0      11750
1000        tab35      tab34      tab36      osc0      12000
250        tab35      tab34      tab36      osc0      13000
13250
tefil01
.if /msat
250          osc0      13500
1000 srf01   osc0      14500
250          osc0      14750
.endif
tefil01
250          osc0      15000
1000 srf02   osc0      16000
250          osc0      16250
300          osc0      16550
200          osc0      16750
tifil01
250          osc0      17000
1000 srf03   osc0      18000
250          osc0      18250
tifil01
750          tab11      tab10      tab12      osc0      19000
500          tab11      tab10      tab12      osc0      19500
256000      _rosa(
              ALT_STD)  osc0      275500
50000      puls03      puls01      puls02      osc0      325500
206450      puls03      puls01      puls02      osc0      531950
trfil01
.rf /alternate
.reftime= 0
1000
9500
750          tab38      tab37      tab39      osc1      10500
500          tab38      tab37      tab39      osc0      11250
250          tab38      tab37      tab39      osc0      11750
1000        tab38      tab37      tab39      osc0      12000
250        tab38      tab37      tab39      osc0      13000
13250
tefil01
.if /msat
250          osc0      13500
1000 srf01   osc0      14500
250          osc0      14750
.endif
tefil01
250          osc0      15000
1000 srf02   osc0      16000
250          osc0      16250
300          osc0      16550
200          osc0      16750
tifil01
250          osc0      17000
1000 srf03   osc0      18000
250          osc0      18250
tifil01
750          tab14      tab13      tab15      osc0      19000

```

```

500
256000          _rosa(
                  ALT_STD)          osc0  275500
50000          puls03  puls01  puls02          !
206450          325500
trfil01          531950
.rf /alternate          !
.reltime= 0
1000
9500
750          tab41  tab40  tab42          osc1  1000
500          10500
250          11250
1000          11750
250          osc0  12000
tefil01          osc0  13000
.if /msat          13250
250          !
1000 srf01          osc0  13500
250          osc0  14500
.endif          osc0  14750
tefil01          !
250          osc0  15000
1000 srf02          osc0  16000
250          osc0  16250
300          16550
200          16750
tifil01          !
250          osc0  17000
1000 srf03          osc0  18000
250          osc0  18250
tifil01          !
750          tab17  tab16  tab18          19000
500          19500
256000          _rosa(
                  ALT_STD)          osc0  275500
50000          puls03  puls01  puls02          !
206450          325500
trfil01          531950
.rf /alternate          !
.reltime= 0
1000
9500
750          tab44  tab43  tab45          osc1  1000
500          10500
250          11250
1000          11750
250          osc0  12000
tefil01          osc0  13000
.if /msat          13250
250          !
1000 srf01          osc0  13500
250          osc0  14500
.endif          osc0  14750
tefil01          !
250          osc0  15000
1000 srf02          osc0  16000
250          osc0  16250
300          16550
200          16750
tifil01          !

```

```

    250                                osc0      17000
    1000 srf03                          osc0      18000
    250                                osc0      18250
tifil01                                !
    750                                tab20     tab19     tab21     19000
    500                                19500
    256000                               _rosa(   osc0      275500
                                ALT_STD)    !
    50000                               puls03   puls01   puls02   325500
    206450                               531950
trfil01                                !
.rf /alternate
.reltime= 0
    1000                                1000
    9500                                osc1     10500
    750                                tab47     tab46     tab48     11250
    500                                11750
    250                                osc0     12000
    1000                                osc0     13000
    250                                13250
tefil01                                !
.if /msat
    250                                osc0     13500
    1000 srf01                          osc0     14500
    250                                osc0     14750
.endif
tefil01                                !
    250                                osc0     15000
    1000 srf02                          osc0     16000
    250                                osc0     16250
    300                                16550
    200                                16750
tifil01                                !
    250                                osc0     17000
    1000 srf03                          osc0     18000
    250                                osc0     18250
tifil01                                !
    750                                tab23     tab22     tab24     19000
    500                                19500
    256000                               _rosa(   osc0     275500
                                ALT_STD)    !
    50000                               puls03   puls01   puls02   325500
    206450                               531950
trfil01                                !
.     !slices
.     !prepare
.     !acquisitions
    0                                _averag( 531950
                                SETY_STD)  !
.     !lines
    0                                _3dspcal 531950
.end /timingtable
!
!===== rf types definitions =====!
.rftable
! Name | Slice | Flip | Phase | Alt. | Scale | Supp- | Family name | Pulse |
! (type) | (position) | angle | angle | code | pt | pts | (Calc. Algo.) | Zero |
srf01  I    180   0    +-    1    500 rectangular
srf02  I    90   90   +-    2    500 rectangular
srf03  I    180   0    +-    3    500 rectangular
.end /rftable

```

```

!
!
!
!===== gradient table definitions =====!
.gradtable
!TAB-| Steps |          Amplitudes | Calc| Ramp Up | Ramp Down | Pulse|
!Name|through| First  | Last  | Offset| algo|algo | time |algo | time |Zero |
tab01 lines  15.03160 -15.0316  0 wp01 norm   500 norm   500
tab02 lines  15.03160 -15.0316  0 wp02 norm   500 norm   500
tab03 lines  15.03160 -15.0316  0 wp03 norm   500 norm   500
tab04 lines  15.03160 -15.0316  0 wp04 norm   500 norm   500
tab05 lines  15.03160 -15.0316  0 wp05 norm   500 norm   500
tab06 lines  15.03160 -15.0316  0 wp06 norm   500 norm   500
tab07 lines  15.03160 -15.0316  0 wp07 norm   500 norm   500
tab08 lines  15.03160 -15.0316  0 wp08 norm   500 norm   500
tab09 lines  15.03160 -15.0316  0 wp09 norm   500 norm   500
tab10 lines  15.03160 -15.0316  0 wp10 norm   500 norm   500
tab11 lines  15.03160 -15.0316  0 wp11 norm   500 norm   500
tab12 lines  15.03160 -15.0316  0 wp12 norm   500 norm   500
tab13 lines  15.03160 -15.0316  0 wp13 norm   500 norm   500
tab14 lines  15.03160 -15.0316  0 wp14 norm   500 norm   500
tab15 lines  15.03160 -15.0316  0 wp15 norm   500 norm   500
tab16 lines  15.03160 -15.0316  0 wp16 norm   500 norm   500
tab17 lines  15.03160 -15.0316  0 wp17 norm   500 norm   500
tab18 lines  15.03160 -15.0316  0 wp18 norm   500 norm   500
tab19 lines  15.03160 -15.0316  0 wp19 norm   500 norm   500
tab20 lines  15.03160 -15.0316  0 wp20 norm   500 norm   500
tab21 lines  15.03160 -15.0316  0 wp21 norm   500 norm   500
tab22 lines  15.03160 -15.0316  0 wp22 norm   500 norm   500
tab23 lines  15.03160 -15.0316  0 wp23 norm   500 norm   500
tab24 lines  15.03160 -15.0316  0 wp24 norm   500 norm   500
tab25 lines  -15.0316  15.03160  0 wp01 norm   500 norm   500
tab26 lines  -15.0316  15.03160  0 wp02 norm   500 norm   500
tab27 lines  -15.0316  15.03160  0 wp03 norm   500 norm   500
tab28 lines  -15.0316  15.03160  0 wp04 norm   500 norm   500
tab29 lines  -15.0316  15.03160  0 wp05 norm   500 norm   500
tab30 lines  -15.0316  15.03160  0 wp06 norm   500 norm   500
tab31 lines  -15.0316  15.03160  0 wp07 norm   500 norm   500
tab32 lines  -15.0316  15.03160  0 wp08 norm   500 norm   500
tab33 lines  -15.0316  15.03160  0 wp09 norm   500 norm   500
tab34 lines  -15.0316  15.03160  0 wp10 norm   500 norm   500
tab35 lines  -15.0316  15.03160  0 wp11 norm   500 norm   500
tab36 lines  -15.0316  15.03160  0 wp12 norm   500 norm   500
tab37 lines  -15.0316  15.03160  0 wp13 norm   500 norm   500
tab38 lines  -15.0316  15.03160  0 wp14 norm   500 norm   500
tab39 lines  -15.0316  15.03160  0 wp15 norm   500 norm   500
tab40 lines  -15.0316  15.03160  0 wp16 norm   500 norm   500
tab41 lines  -15.0316  15.03160  0 wp17 norm   500 norm   500
tab42 lines  -15.0316  15.03160  0 wp18 norm   500 norm   500
tab43 lines  -15.0316  15.03160  0 wp19 norm   500 norm   500
tab44 lines  -15.0316  15.03160  0 wp20 norm   500 norm   500
tab45 lines  -15.0316  15.03160  0 wp21 norm   500 norm   500
tab46 lines  -15.0316  15.03160  0 wp22 norm   500 norm   500
tab47 lines  -15.0316  15.03160  0 wp23 norm   500 norm   500
tab48 lines  -15.0316  15.03160  0 wp24 norm   500 norm   500
.end /gradtable
!
!===== gradient pulse definitions =====!
.pulsetable
!Pulse| pulse | Ramp Up | Ramp Down | Pulse|
!Name |amplitude|algo | time |algo | time |Zero |

```

```
puls01 #2.000000 norm    1000 norm    1000
puls02 #-1.000000 norm    1000 norm    1000
puls03 #-1.000000 norm    1000 norm    1000
.end /pulsetable
!
!===== Shape/Algorithm table definitions =====!
.shpalgodeftable
!Algo |          Family Name          |
!Name | ( Shape/Algorithm Name ) |
wp01  linear_si3d_1col
wp02  linear_si3d_1lin
wp03  linear_si3d_1par
wp04  linear_si3d_2col
wp05  linear_si3d_2lin
wp06  linear_si3d_2par
wp07  linear_si3d_3col
wp08  linear_si3d_3lin
wp09  linear_si3d_3par
wp10  linear_si3d_4col
wp11  linear_si3d_4lin
wp12  linear_si3d_4par
wp13  linear_si3d_5col
wp14  linear_si3d_5lin
wp15  linear_si3d_5par
wp16  linear_si3d_6col
wp17  linear_si3d_6lin
wp18  linear_si3d_6par
wp19  linear_si3d_7col
wp20  linear_si3d_7lin
wp21  linear_si3d_7par
wp22  linear_si3d_8col
wp23  linear_si3d_8lin
wp24  linear_si3d_8par
.end /shpalgodeftable
!
.end
```

Anhang C: GAMMA Simulationsprogramme

Die Simulation von NMR-Sequenzen an definierten Spinsystemen mit GAMMA wurde in Kap. 3.7 beschrieben. Im Folgenden wird das Programm zur Simulation der RINEPT-Sequenz mit ^1H -Entkopplung dargestellt. Das Programm besteht aus drei Schleifen, die über die zu simulierenden Spinsysteme und die beiden Echozeiten TE1 und TE2 laufen. Jeder berechnete FID wird in eine Textdatei geschrieben. Zusätzlich wird noch eine von MATLAB (Kap. 3.2) lesbare Matrix mit der Signalintensität der ^{31}P -Spektren in Abhängigkeit von (TE1, TE2) ausgegeben.

```
#include <gamma.h>

int main (int argc, char* argv[])
{
```

```

const int t2pts = 2048;           // Punkte im FID
double t2dt = 0.0005;           // Abstand der Punkte (SW 2000 Hz)
string innames[1];               // Name des Spinsystems
string infiles[1];
innames[0] = "Spinsystem";      // Name des Spinsystems
infiles[0] = "Spinsystem.sys";
row_vector data(t2pts);          // Speicher für FID/Spektrum 31P
row_vector dataH(t2pts);        // Speicher für FID/Spektrum 1H
row_vector data_all(t2pts);

double te=23.0;                  // Parameter TE1
double first=5.0;
double last=60.0;
double step=5.0;
double te2=first;                // Parameter TE2
double first2=5.0;
double last2=60.0;
double step2=5.0;
int snum;                         // Zähler
spin_system sys;                 // Variable für Spinsystem
gen_op sigma0;                   // Dichtematrix im thermischen Gleichgewicht
int k;                             // Zähler
FILE *fp3;                       // Variablen für Ausgabedatei
char *fname2;
char glob;                        // Prompt
char soutput;                    // Prompt

fname2=(char*) calloc(256,1);
if (argc>5) {                     // Echozeiten als Übergabeparameter
    printf("%d %d\n",atoi(argv[1]),atoi(argv[2]));
    first=atof(argv[1]);
    last =atof(argv[2]);
    step=atof(argv[3]);
    first2=atof(argv[4]);
    last2 =atof(argv[5]);
    step2 =atof(argv[6]);
}
int xsize = (int) ((last - first)/step)+1; // Größe der Signalmatrix
int ysize = (int) ((last2 - first2)/step2)+1;
cout << "matsize " << xsize << "x" << ysize << "\n";
matrix sigmat(xsize,ysize,0), pmat;
cout << "te: " << first << "-" << last <<
    " te2: " << first2 << "-" << last2 << "\n";
cout << "global Output? ";
cin >> glob ;
cout << "output Spectra? ";
cin >> soutput;
for(int j=0;j<1;j++)             // Schleife über Spinsysteme
{
    cout << "working on " << innames[j] << "\n";
    sys.read(infiles[j]);
    string IsoD="31P";           // Detektion Phosphor
    string IsoP="1H";           // Detektion Protonen
    string IsoDec="1H";         // Entkopplung Protonen

    snum=9;
                                // Dichtematrix im thermischen Gleichgewicht
    gen_op sigma0 = sigma_eq(sys);
}

```

```

gen_op H = Hcs(sys)+HJw(sys); // Hamiltonian mit Kopplung (schwach)
gen_op Hdec= Hcs(sys) + HJd(sys, IsoDec);
gen_op detect = Fp(sys,IsoD); // Detektions-Operator 31P
gen_op detectH = Fp(sys,IsoP); // Detektions-Operator 1H

// Definition der Operatoren für HF-Pulse
gen_op h1_90y=Iypuls_U(sys,"1H",90.0);
gen_op h1_180y=Iypuls_U(sys,"1H",180.0);
gen_op h1_180x=Ixpuls_U(sys,"1H",180.0);
gen_op h1_90x=Ixpuls_U(sys,"1H",90.0);
gen_op p31_90x=Ixpuls_U(sys,"31P",90.0);
gen_op p31_90y=Iypuls_U(sys,"31P",90.0);
gen_op p31_180x=Ixpuls_U(sys,"31P",180.0);
gen_op p31_180y=Iypuls_U(sys,"31P",180.0);
te=first;
while(te <= last){ // Schleife über TE1
    te2=first2;
    while (te2 <= last2){ // Schleife über TE2
        double d1= te /2000.0;
        double d2= d1;
        double d3= te2 /2000.0;
        double d4= d3;

        gen_op Udelay1 = prop(H,d1); // Zeitentwicklungs-Operatoren
        gen_op Udelay2 = prop(H,d2);
        gen_op Udelay3 = prop(H,d3);
        gen_op Udelay4 = prop(H,d4);
        //cout << "90°";
        gen_op sigma1=evolve(sigma0,h1_90y); // 90° 1H
        gen_op sigma2 = evolve(sigma1,Udelay1);
        // cout <<" - 180° ";
        gen_op sigma3=evolve(sigma2,h1_180x);
        gen_op sigma4=evolve(sigma3,p31_180y); // 180° 1H-31P
        gen_op sigma5 = evolve(sigma4,Udelay2);
        //cout << " - 90";
        //sigma5 = Ixpuls(sys,sigma4,90);
        gen_op sigma6=evolve(sigma5,h1_90x); // 90° 1H-31P
        gen_op sigma7=evolve(sigma6,p31_90x);
        gen_op sigma8=evolve(sigma7,Udelay3);
        //cout << " - 180°";
        gen_op sigma9=evolve(sigma8,h1_180x); // 180° 1H-31P
        gen_op sigma10=evolve(sigma9,p31_180y);
        gen_op sigma11=evolve(sigma10,Udelay4);

        //cout << "- Acquiring\n";
        FID(sigma11,detect,Hdec,t2dt,t2pts,data); // entkoppeltes 31P-FID
        FID(sigma11,detectH,H,t2dt,t2pts,dataH); // 1H-FID
        data=data+dataH;
        exponential_multiply(data); // Apodisierung
        acquire1D ACQ(detect, Hdec); // Transitions-Tab.
        const TTable1D tratab = ACQ.table(sigma11);
        //cout << tratab;
        complex summe = 0; // Summe der entkoppelten Signale
        for(int i=0;i<=tratab.size();i++) {
            summe += tratab.I(i);
        }
        int px=(int) ((te-first)/step); // Position in Matrix (TE1, TE2)
        int py=(int) ((te2-first2)/step2);
        cout <<"TE: " << te <<" TE2: " << te2 << " |";
        cout << px <<"x" << py <<" " << norm(summe) <<" \r";
        cout.flush();
    }
}

```

```

sigmat.put(summe, px, py); // Schreibe Summe in Matrix
if (glob == 'y') {
    cout << "31P Linien:\n";
    cout << ACQ.table(sigma11)<< "\n"; // 31P-Linien
    acquire1D ACQH(detectH, H); // 1H-Linien
    cout << "1H Linien:\n";
    cout << ACQH.table(sigma11)<< "\n";
}

if (j==0) data_all = data; else data_all += data; // Schreibe FID
snum+=1;
if (soutput == 'y') {
    sprintf(fname2,"%s_rd%d%s",innames[j].c_str(),snum,".txt");
    cout << fname2 << " TE: " << te <<" TE2: " <<te2 << "\n";
    fp3=fopen(fname2,"wt");
    for (k=0;k<data.size();k++) {
        fprintf(fp3,"%8.5f \t", (data.getRe(k)));
        fprintf(fp3,"%8.5f \n", (data.getIm(k)));
    }
    fclose(fp3);
}
if (glob == 'y'){
    data = FFT(data); // Ausgabe in Gnuplot
    GP_1D("spec.asc", data, 0 ,1000, -1000);
    GP_1Dplot("spec.gnu", "spec.asc");
    cout << "\n\n";
}
te2 += step2;
}
te += step;
}
cout << "Done with " << innames[j] << "\n";
}
cout << "\nWriting rinept.mat: "<< sigmat.cols()<<"x"<< sigmat.rows();
MATLAB("rinept.mat","sigmat",sigmat); // Ausgabe in MATLAB
double acqtime=t2dt*t2pts;
cout <<" ... done ACQtime: " << acqtime << "\n" ;
cout << "Spectrometer Frequency: " << sys.spectrometer_frequency()<< "\n";
}

```


Literaturverzeichnis

- [Ashb97a] Ashburner, J. and Friston, K. 1997. *Multimodal image coregistration and partitioning—a unified framework*. Neuroimage **6**(3): 209-17
- [Bach90a] Bachert-Baumann, P., Ermark, F., Zabel, H.-J., Sauter, R., Semmler, W., Lorenz, W.J. 1990. *In-vivo Nuclear Overhauser Effect in 31P-1H Double-Resonance Experiments in a 1.5-T Whole-Body MR System*. Magn Reson Med. **15**: 165-172
- [Bach91a] Bachert-Baumann, P., Ermark, F., Zabel, H.-J., Sauter, R., Semmler, W., Lorenz, W.J. 1991. *Proton-Phosphor-Doppelresonanz-MR-Spektroskopie am Kernspin-Tomographen*. Z. Med. Phys. **1**: 169-172
- [Bach92a] Bachert, P., Bellemann, M.E. 1992. *Kinetics of the In-vivo 31P-1H Nuclear Overhauser Effect of the Human Calf Muscle Phosphocreatine Resonance*. J Magn Reson. **100**: 146-156
- [Bach92b] Bachert, P., Bellemann, M.E., Layer, G., Koch T., Semmler, W., Lorenz, W.J. 1992. *In-vivo 1H, 31P-1H and 13C-1H Magnetic Resonance Spectroscopy of Malignant Histiocytoma and Skeletal Muscle Tissue in Man*. MR Biomed. **5**: 161-170
- [Bach97a] Bachert, P. 1997. *Kinetics of Heteronuclear Cross-Relaxation in Dipolar Coupled-Spin Systems: Applications to In Vivo Measurements*. Concepts Magn Reson. **9**: 227-45
- [Beer94a] de Beer, R. 1994. *Quantitative In Vivo NMR*. Lecture notes c59, U. Delft. Verfügbar bei http://dutnsic.tn.tudelft.nl:8080/c59_to_html/c59.html

- [Bert98a] Bertolino, A., Callicott, J.H., Elman, I., Mattay, V.S., Tedeschi, G., Frank, J. A., Breier, A. and Weinberger, D. R. 1998. *Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study*. Biol Psychiatry **43**(9): 641-8
- [Bert98b] Bertolino, A., Callicott, J.H., Nawroz, S., Mattay, V.S., Duyn, J.H., Tedeschi, G., Frank, J.A., Weinberger, D.R. 1998. *Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with schizophrenia*. Neuropsychopharmacology **18**(1): 1-9
- [Blüm98a] Blüml, S., Tan, J., Adataia, N. 1998. *Cerebral Glycerophosphorylcholine and Ethanolamine Concentrations are Elevated in Young Schizophrenics*. Proc. 6th Annual Meeting ISMRM Sydney: 736
- [Boge90a] Bogerts, B., Ashtari, M., Degreef, G., Alvir, J.M., Bilder, R.M. and Lieberman, J.A. 1990. *Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia*. Psychiatry Res **35**(1): 1-13
- [Boog97a] van den Boogaart, A. 1997. *MRUI MANUAL V. 96.3. A user's guide to the Magnetic Resonance User Interface Software Package*. Delft Technical University Press, Delft. ISBN: 90-9010509-3.
- [Bott87a] Bottomley, P.A., Herfkens, R.J., Smith, L.S., Bashore, T.M 1987. *Altered phosphate metabolism in myocardial infarction: P-31 MR spectroscopy*, Radiology **167**: 703-707
- [Bove97a] Bovée, W.M. 1997 *Spectroscopic Localisation and Imaging Methods*. Syllabus, 14th Annual Scientific Meeting of the ESMRMB
- [Brow82a] Brown, T.R., Kincaid, B.M., Ugurbil, K. 1982. *NMR chemical shift imaging in three dimensions*. Proc. Natl. Acad. Sci. **79**: 3523-3526
- [Buru80a] Burum, D.P., Ernst, R.R. 1980. *Net polarization transfer via J-ordered state for signal enhancement of low sensitivity nuclei*. J Magn Reson. **39**: 163-168

- [Cala93a] Calabrese, G., Deicken, R.F., Fein, G., Merrin, E.L., Schoenfeld, F., and Weiner, M.W. 1993. *³¹Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenia*. *Biological Psychiatry* **32**: 26-32
- [Call98a] Callicott, J.H., Egan, M.F., Bertolino, A., Mattay, V.S., Langheim, F.J., Frank, J.A. and Weinberger, D.R. 1998. *Hippocampal N-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia: a possible intermediate neurobiological phenotype*. [published erratum appears in *Biol Psychiatry* 1999 Jan 15;45(2):following 244]. *Biol Psychiatry* **44**(10): 941-50
- [Deic91a] Deicken, R., Hubesch, B., Jensen, P., Sappey-Marinier, D., Krell, P., Wisniewski, A., Vanderburg, D., Parks, R., Fein, G., and Weiner, M.W. 1991. *Alterations in brain phosphate metabolite concentrations in patients with HIV infection*. *Archives of Neurology* **48**: 203-9
- [Deic99a] Deicken, R. F., Pegues, M. and Amend, D. 1999. *Reduced hippocampal N-acetylaspartate without volume loss in schizophrenia*. *Schizophr Res* **37**(3): 217-23
- [Ende93a] Ende, G. Dissertation 1993. *Doppel-Resonanz in der ¹H-³¹P und ¹H-¹³C In-vivo-MR- Spektroskopie: Dynamische Kernpolarisation und Entkopplung*. Universität Heidelberg
- [Ende93b] Ende, G., Bachert, P., Lorenz, W.J. 1993. *Quantification of the Effects of Composite-Pulse ¹H-Decoupling on In-vivo ³¹P MR Spectra of the Human Calf Muscle*. *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*, New York: 1143
- [Ende97a] Ende, G.R., Laxer, K D., Knowlton, R. C., Matson, G.B., Schuff, N., Fein, G. and Weiner, M. W. 1997. *Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging*. *Radiology* **202**(3): 809-17
- [Ende00a] Ende, G., Braus, D. F., Walter, S., Weber-Fahr, W. and Henn, F. A. 2000. *The hippocampus in patients treated with electroconvulsive*

- therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study.* Arch Gen Psychiatry **57**: 937 - 943
- [Ende00b] Ende, G., Braus, D.F., Walter, S., Weber-Fahr, W., Soher, B., Maudsley, A. A. and Henn, F. A. 2000. *Effects of age, medication, and illness duration on the N-acetyl aspartate signal of the anterior cingulate region in schizophrenia.* Schizophr Res **41**(3): 389-95
- [Erns87a] Ernst, R. R., Bodenhausen G. and Wokaun A. 1987. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Oxford Science Publications: 125
- [Fuku97a] Fukuzako, H., Yamada, K., Kodama, S., Yonezawa, T., Fukuzako, T., Takenouchi, K., Kajiya, Y., Nakajo, M. and Takigawa, M. 1997. *Hippocampal volume asymmetry and age at illness onset in males with schizophrenia.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **247**(5): 248-51
- [Garw97a] Garwood, M. 1997. *Principles of Spectroscopic Localization.* Syllabus, 5th Annual Meeting, ISMRM, Vancouver, 250-59
- [Gone94a] Gonen, O., Mohebbi, A., Stoyanova, T.R., Brown, T.R. 1994. *Dual interleaved 1H and proton-decoupled-31P In-vivo chemical shift imaging of human brain.* Magn Reson Med **32**: 104-9
- [Gone97a] Gonen, O. Mohebbi, A., Stojanova and R. Brown, T.R. 1997. *In Vivo Phosphorus Polarization Transfer and Decoupling from Protons in Three-Dimensional Localized Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Human Brain.* Magn Reson Med. **37**: 301-6
- [Graa98a] de Graaf, R. 1998. *In vivo NMR spectroscopy.* John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, GB. ISBN: 0-471-98365-9
- [Günt92a] Günther, H. 1992. *NMR-Spektroskopie.* Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. ISBN: 3-13-487503-9. S. 36ff, 103ff
- [Hall84a] Hall, L.D., Rajanayagam, V., Sukumar, S. 1984. *Chemical-Shift Resolved Tomography Using Four-Dimensional FT-Imaging.* J Magn Reson. **61**: 188

- [Heth01a] Hetherington, H.P., Spencer, D.D., Vaughan, J.T. and Pan, J.W. 2001. *Quantitative ^{31}P spectroscopic imaging of human brain at 4 Tesla: Assessment of gray and white matter differences of phosphocreatine and ATP*. Magn Reson Med **45**(1): 46-52
- [Hins83a] Hinshaw, W.S., Lent, A.H. 1983 *An introduction to NMR imaging: From the bloch equation to the imaging equation*. IEE Proc. **71**: 338-50
- [Hugg92a] Hugg, J.W., Duijn, J.H., Matson, G.B., Maudsley, A.A., Husted, C.A., and Weiner, M.W. 1993. *Lateralization of human focal epilepsy by ^{31}P magnetic resonance spectroscopic imaging*. Neurology **43**: 2011-2018
- [Hugg93] Hugg, J.W., Laxer, K.D., Matson, G.B., Maudsley, A.A., Tsuruda, J.S., Gelinas, D.F., and Weiner M.W. 1992 *Elevated lactate and alkalosis in chronic human brain infarction observed by ^1H and ^{31}P MR Spectroscopic Imaging (MRSI)* J. Cerebral Blood Flow Metabolism **12**, 734-44
- [Hugg96a] Hugg, J.W., Maudsley, A.A., Weiner, M.W. and Matson G. . 1996. *Comparison of k -Space Sampling Schemes for Multidimensional MR Spectroscopic Imaging*. Magn Reson Med. **36**: 469-73
- [Hull01a] Hull, W.E., Zentrale Spektroskopie des DKFZ Heidelberg. Persönliche Mitteilung.
- [Jens99a] Jensen, J.E., Drost, D.J., Williamson, P.C., Menon, R.S. 1999. *Comparing In-Vivo Brain ^{31}P Spectroscopy: 1.5T ^1H -Decoupled vs. 4.0T ^1H -Coupled in Normal Human Volunteers*. Proc. 7th Annual Meeting, ISMRM, Philadelphia, p 1419
- [Kres88a] Krestel, E. (Hrsg.) 1988. *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. Siemens-Aktiengesellschaft, Berlin, Münchenq
- [Lara93a] Lara, R.S., Matson, G.B., Hugg, J.W., Maudsley, A.A., Weiner M.W. 1993. *Quantitation of in vivo phosphorus metabolites in human brain*

- with magnetic resonance spectroscopic imaging (MRSI)*. Magn Reson Imaging **11**(2): 273-8
- [Laxe92a] Laxer, K.D., Hubesch, B., Sappey-Mariniere, D., and Weiner, M.W. 1992. *Increased pH and inorganic phosphate in temporal seizure foci, demonstrated by 31P MRS*. Epilepsia **33**(4): 618-23
- [Levi81a] Levitt, M.H. and Freeman, R. 1981. *Composite Pulse Decoupling*. J Magn Reson. **43**: 502-507
- [Li96a] Li, C.W., Negendank, W.G., Murphy-Boesch, J., Padavic-Shaler, K., Brown, T.R. 1996. *Molar Quantification of hepatic Metabolites In-vivo in Proton-decoupled, Nuclear Overhauser Effect Enhanced 31P MR Spectra Localized by Three-dimensional Chemical Shift Imaging*. MR Biomed. **9**: 141-155
- [Lieb99a] Lieberman, J.A. 1999. *Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective*. Biol Psychiatry **46**(6): 729-39
- [Luyt89a] Luyten, P.R., Groen, J.P., Vermeulen, J.W., den Hollander, J.A. 1989. *Experimental Approaches to Image Localized Human 31P MR Spectroscopy*. Magn Reson Med. **11**: 1-21
- [Maie96a] Maier, M. and Ron, M. A. 1996. *Hippocampal age-related changes in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study*. Schizophr Res **22**(1): 5-17
- [Marc91a] Marcei, T.H. and Brooker, H. R. 1991. *Essential considerations for spectral localization using indirect gradient encoding of spatial information*. J Magn Reson. **92**: 64-72
- [Mats99a] Matson, G.B., Vermathen, P., Hill, T. C. 1999. *A practical double-tuned 1H/31P quadrature birdcage headcoil optimized for 31P operation*. Magn Reson Med. **42**(1): 173-82

- [Maud83a] Maudsley, A.A., Hilal, S.K., Perman, W.H., and Simon, H.E. 1983 *Spatially Resolved High Resolution Spectroscopy by 'Four-Dimensional' NMR*. J Magn Reson. **51**: 147-152
- [Maud94a] Maudsley, A.A., Matson, G.B., Hugg J.W. and Weiner, M.W. 1994. *Reduced Phase Encoding in Spectroscopic Imaging*. Magn Reson Med. **31**: 6 45-51
- [McNa94a] McNamara, R., Arias-Mendoza, F., Brown, T.R. 1994. it Investigation of broad resonances in ^{31}P NMR spectra of the human brain In-vivo. NMR Biomed. **7**: 237-242
- [Mend96a] Arias-Mendoza, F., Javaid, T., Stoyanova, R., Brown ,T.R., Gonen, O. 1996. Heteronuclear multivoxel spectroscopy of In-vivo human brain: two-dimensional proton interleaved with three-dimensional ^1H -decoupled phosphorus chemical shift imaging. NMR Biomed. **9**: 105-113
- [Moon90a] Moonen, C. T. and van Zijl, P. C. 1990. *Highly effective water suppression for in vivo proton NMR spectroscopy (DRYSTEAM)*. J Magn Reson. **88**: 28-41
- [Murp93a] Murphy-Boesch, J., Stoyanova, R., Srinivasan, R., Willard, T., Vigneron, D., Nelson, S., Taylor, J.S., and Brown, T.R. 1993. *Proton-Decoupled ^{31}P Chemical Shift Imaging of the Human Brain in Normal Volunteers*. NMR Biomed. **6**: 173-180
- [Nair97a] Nair, T. R., Christensen, J. D., Kingsbury, S. J., Kumar, N. G., Terry, W. M. and Garver, D. L. 1997. *Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia*. Psychiatry Res **74**(3): 141-50
- [Nasr94a] Nasrallah, H. A., Skinner, T. E., Schmalbrock, P. and Robitaille, P. M. 1994. *Proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study*. Br J Psychiatry **165**: 481-485

- [Nege96a] Negendank, W. et al. 1996. *Phospholipid metabolites in 1H-decoupled 31P MRS In-vivo in human cancer: implications for experimental models and clinical studies*. Anticancer. Res. **16**: 1539-44
- [Neuh89a] Neuhaus, D., Williamson, M.P. 1989. *The nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*. VCH, New York
- [Nogg71a] Noggle, J.H., Schirmer, R.E. 1971. *The Nuclear Overhauser Effect*. Academic Press, New York
- [Nunn81a] Nunnally, R.L. and Bottomley, P.A. 1981. *Assessment of Pharmacological Treatment of Myocardial Infarction by Phosphorus-31 NMR with Surface Coils* Science **211**: 177-80
- [Over53a] Overhauser, A.W. 1953. *Polarization of Nuclei in Metals*. Phys. Rev. **92**: 411-15, 1953.
- [Pett94a] Pettegrew, J.W., Panchalingam, K., Klunk, W.E., McClure, R.J., Muenz. 1994. *Alterations of cerebral metabolism in probable Alzheimer's disease: a preliminary study*. LR Neurobiol. Aging Jan-Feb; **15**(1): 117-32
- [Reis90a] Reiser, M., Semmler, W. (Hrsg.) 1990. *Magnetresonanztomographie*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong
- [Ross94a] Ross, B., Michaelis, T. 1994. *Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy*. Magn Resonance Quart **10**: 191-247
- [Ross96a] Ross, B. 1996. *New and Novel Aspects of Brain Physiology*. Proc. 4th Annual Meeting, ISMRM, New York, p 108
- [Roth89a] Roth, K. 1989. *Noninvasive Quantitation of Phosphorus Metabolites in Human Tissue by NMR Spectroscopy*. J Magn Reson. **81**: 299-311
- [Shak83a] Shaka, A.J., Keeler, J. and Freeman, R. 1983. *Evaluation of a New Broadband Decoupling Sequence: WALTZ-16*. J Magn Reson. **53**: 313-40

- [Schu94a] Schuff, N., Ehrhardt, J.C., Weiner, M.W. 1994. *Efficient Data Acquisition for 2D Spectroscopic Imaging Using Hexagonal k-Space Sampling*. Proc. 2nd SMR, p 1177
- [Siem92a] Siemens Medical Systems 1992. *Sequence Generator PARGEN - NUMARIS 2A2.5 Software*. Erlangen.
- [Smit99a] Smith, S.A. 1999 *GAMMA Users Manual* Verfügbar bei <http://gamma.magnet.fsu.edu>
- [Slic89a] Slichter, C.P. 1989. *Principles of Magnetic Resonance*. Springer Series in Solid State Sciences 1, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hongkong
- [Sohe98a] Soher, B.J., Young, K., Govindaraju, V., Maudsley, A.A. 1998. *Automated spectral analysis III: application to in vivo proton MR spectroscopy and spectroscopic imaging*. Magn Reson Med. **40**(6): 822-31
- [Sull98a] Sullivan, E V., Mathalon, D.H., Lim, K.O., Marsh, L. and Pfefferbaum, A. 1998. *Patterns of regional cortical dysmorphology distinguishing schizophrenia and chronic alcoholism*. Biol Psychiatry 43(2): 118-31
- [Vion94a] Vion-Dury, J., Meyerhoff, D.J., Cozzone, P.J., Weiner, M.W. 1994. *What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy?* J. Neurol. **241**: 354-71
- [Wang98a] Wang, Y. and Li, S.J. 1998. *Differentiation of metabolic concentrations between gray matter and white matter of human brain by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy*. Magn Reson Med **39**(1): 28-33
- [Webe00a] Weber-Fahr, W., Ende, G., Braus, D.F., Walter, S., Ruf, M., Buechel, C., Henn, F.A. 2000. *Effects of Tissue Segmentation on MRSI Results in the Hippocampal Region*. Proc. 8th Annual Meeting ISMRM Denver: 1940

- [Webe01a] Weber-Fahr, W., Ende, G., Braus, D.F., Bachert, P., Buechel, C. 2001. *A new Method for Image Guided, CSF-Corrected Evaluation of MRSI Data Corroborates Discrete Abnormalities in Hippocampal NAA*. Eingereicht bei Neuroimage
- [Wein99a] Weinberger, D. R. 1999. *Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia*. Biol Psychiatry **45**(4): 395-402
- [Wick92a] Wicklow, K., Sauter, R., Schneider, M., Kolem, H. 1992. *1H-31P Double Resonance MRS of the Human Liver: Comparison of Different 1H Decoupling Schemes*. Proceedings, 11th Annual Meeting, SMRM, Berlin, Works in Progress S. 3312
- [Wrig95a] Wright, I.C., McGuire, P K., Poline, J. B., Travers, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. and Friston, K. J. 1995. *A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia*. Neuroimage **2**(4): 244-52
- [Youn98a] Young, K., Soher, B.J., Maudsley A.A. 1998. *Automated spectral analysis II: application of wavelet shrinkage for characterization of non-parameterized signals*. Magn Reson Med. **40**(6): 816-21
- [Youn98b] Young, K., Govindaraju, V., Soher, B.J., Maudsley A.A. 1998. *Automated spectral analysis I: formation of a priori information by spectral simulation*. Magn Reson Med. **40**(6): 812-5
- [Zipu94a] Zipursky, R.B., Marsh, L., Lim, K.O., DeMent, S., Shear, P.K., Sullivan, E.V., Murphy, G.M., Csernansky, J.G. and Pfefferbaum, A. 1994. *Volumetric MRI assessment of temporal lobe structures in schizophrenia*. Biol Psychiatry **35**(8): 501-16

Danksagung

Zum Abschluss ein herzliches Dankeschön allen Personen, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Peter Bachert danke ich für die Ermöglichung und Betreuung der Arbeit. Sein nachhaltiges Interesse hat mich besonders erfreut und motiviert. Ich danke auch Herrn Prof. Dr. Josef Bille, dass er so freundlich war, das Zweitgutachten zu übernehmen.

Herr Prof. Dr. Dr. Fritz A. Henn gab mir die Möglichkeit, diese Arbeit an seinem Institut anzufertigen, wofür ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Gabriele Ende für ihre Betreuung und Motivation. Mit ihrer großen experimentellen Erfahrung und dem Gespür für notwendige Entwicklungen bei der klinischen Anwendung der MR-Spektroskopie hat sie einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen der Arbeit geleistet.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. Dieter F. Braus möchte ich mich für seine fachkundige Unterstützung bei Fragestellungen der Medizin, der fMRI und der Visionsentwicklung bedanken.

Auch Herr Matthias Ruf war mir mit seinem reichhaltigen Erfahrungsschatz bei vielen Problemen eine große Hilfe. Sein unvergleichlicher Erfindergeist und sein Improvisationstalent haben mich immer wieder beeindruckt. Insbesondere bedanken möchte ich mich für seine ausgeklügelten Phantomentwicklungen und seine Anregungen hinsichtlich der ästhetischen Gestaltung meiner Arbeit.

Eine große Hilfe bei allen Fragestellungen war die Kooperation mit der NMR-Arbeitsgruppe am VA Medical Center in San Francisco. Insbesondere danke ich Dr. Brian Soher für die Entwicklung und Hilfe beim FITT-Programm, Dr. Norbert Shuff für seine Programme zur Berechnung von Gradiententabellen und Dr. Gerald Matson dafür, dass ich die von ihm entwickelte Birdcage-Spule noch

vor Abgabe der Arbeit in Betrieb nehmen konnte.

Herr Dr. William Hull entschlüsselte durch aufwendige Simulationen die hochaufgelösten ^1H -Spektren. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Herzlichen Dank auch allen Mitstreitern der NMR-Arbeitsgruppen am ZI und am DKFZ für das schöne Arbeitsklima, die kollegiale Unterstützung und die Geduld bei gelegentlichen Probandenmessungen.

Für die LATEX-Starthilfe und Problem-Hotline danke ich Dr. Elmar Böhmer, Dr. Claudia Daniels, Steffen Sammet, Leif Schröder und Dr. Oliver Thilmann.

Ganz besonders möchte ich Verena Münzenmay danken, die mir durch ihr Verständnis und ihre geduldige Unterstützung viel Kraft gibt.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden und Mitbewohnern für ihre Nachsicht in ausgedehnten Phasen der sozialen Inkompetenz sowie für das Geleit bei den ersten Kontakten eines Legasthenikers mit der neuen deutschen Rechtschreibung danken.