

**Fakultät für Physik und Astronomie**  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Diplomarbeit  
im Studiengang Physik

vorgelegt von  
Jan-Bernd Hövener  
aus Münster  
2005

Entwicklung einer Messtechnik zur nicht-invasiven  
Bestimmung des Gesamtgehalts an *N*-Acetyl-*L*-Aspartat im  
Gehirn des Menschen *in vivo*

Die Diplomarbeit wurde von Jan-Bernd Hövener ausgeführt am  
Deutschen Krebsforschungszentrum  
unter der Betreuung von  
Herrn Prof. Dr. Peter Bachert,  
sowie von  
Herrn Prof. Dr. Josef Bille,  
Kirchhoff-Institut für Physik,  
Universität Heidelberg



Lokalisierte  $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopie (MRS) ermöglicht die nicht invasive Messung des Metaboliten *N*-Acetyl-*L*-Aspartat (NAA) *in vivo* im Gehirn des Menschen. Da neuronaler Zellverlust einher geht mit einer Abnahme des NAA-Gehalts, könnte der Verlauf von geirnschädigenden Erkrankungen mit diesem Parameter verfolgt werden. In dieser Arbeit werden neben einem Vorschlag von O. Gonen *et al.* eigene Ansätze zur Bestimmung des gesamt-Gehalts an NAA im Gehirn (WBNA) entwickelt und auf 1,5-T-Ganzkörper-MR-Tomographen implementiert. Die Techniken wurden erfolgreich an Phantomen und Probanden getestet. Im Hinblick auf eine klinische Anwendung wurden zudem verschiedene Methoden der absoluten Quantifizierung entwickelt und experimentell überprüft.

Localised  $^1\text{H}$  MR spectroscopy (MRS) yields a well-resolved signal of *N*-acetyl-*L*-aspartate (NAA) *in vivo* in the human brain. Since NAA is a marker for neuronal cell loss, the progression of degenerative brain diseases may be monitored by determining the whole-brain NAA (WBNA) content. In this study, MRS techniques that permit selective preparation of the whole-brain *in vivo* NAA signal were implemented on clinical whole-body tomographs, following an approach due to O. Gonen *et al.* and own developments. These techniques were successfully tested both on phantoms and volunteers. In addition, in order to obtain a clinically relevant parameter, experiments on different total quantification techniques were performed.



## Liste der verwendeten Abkürzungen

AC	Array Coil, Kopfspule für die MR-Tomographen Magnetom Symphony und Avanto
AMARES	Automatische Fitroutine von jMRUI
AMP	Amplitude
AS	Advanced Shim, Shimmodus an den Tomographen Magnetom Symphony und Avanto
a.u.	Arbitrary units, beliebige Einheiten
AV	1,5-T-MR-Tomograph Avanto
$\vec{B}_0$	Magnetisches Grundfeld der MR-Tomographen
BP	1331-Binomialpulsfolge zur Signalunterdrückung
CHESS	<b>C</b> hemical Shift Selective, Sättigungspuls zur Signalunterdrückung
Cho	Choline
Cr, PCr	Kreatin, Phosphokreatin
EH	Enghalsflasche
EW	Eigenentwicklung, eigenes Werkstück
$f_0$	Grundfrequenz der MR-Tomographen
FID	Free Induction Decay
$G_z$	Magnetfeldgradient in z-Richtung
HF	Hochfrequenz
IR	Inversion Recovery
Imi	Imidazol
jMRUI	Java Magnetic Resonance Interface 2.1 [jMRUI]
Kon	Konfigurationen des verwendeten MR-Tomographen (Typ, Spule)
$M_0$	Gleichgewichtsmagnetisierung
MC	Matrix Coil, Kopfspule für den MR-Tomographen Avanto
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MS	Manueller Shim
NAA	<i>N</i> -Acetyl- <i>L</i> -Aspartat

NEX	Number of excitations, Anzahl der Anregungen
PC	Phasenzyklisierung
PRESS	<b>P</b> oint <b>R</b> ESolved Spectroscopy, lokalisierte Spektroskopiesequenz
SES	Sendespannung
Seq	Sequenz
SP	Sättigungspuls
SR	Saturation Recovery
STEAM	<b>S</b> Timulated Echo <b>A</b> quisition <b>M</b> ode Sequence, lokalisierende Spektroskopiesequenz
SVS	Single-Voxel-Spektroskopie, lokalisierende MRS
SY	1,5-T-MR-Tomograph Magnetom Symphony
$T_1$	Longitudinalrelaxationszeit der Gesamtmagnetisierung
$T_2$	Transversalrelaxationszeit der Gesamtmagnetisierung
$T_2^*$	Transversalrelaxationszeit unter Berücksichtigung von Feldinhomogenitäten
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
TU	Tune Up, Grundeinstellungen der Magnetfeldjustierungen der MR-Tomographen
WBNA	Whole brain NAA, Ganz-Gehirn-NAA
WET	Sättigungspulse zur Wassersignalunterdrückung
WH	Weithalsflasche
$\delta$	Chemische Verschiebung verschiedener Resonanzen in ppm
$\Delta\nu_{1/2}(^1\text{H})$	Linienbreite der Wasserresonanz auf halber Höhe zur Beurteilung des Shims
$\omega_0$	Resonanzfrequenz
$\Delta t_{\text{CHESS}}$	Dauer des CHESS-Sättigungspulses
$\Delta t_{\text{EXC}}$	Dauer der Anregung
$\Delta t_{\text{Gradient}}$	Dauer der Gradienten
$\Delta t_{\text{WET}}$	Dauer der WET-Sättigungspulse

# Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>THEORIE .....</b>	<b>3</b>
II. 1	PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER NMR .....	3
II. 1.1	<i>Quantenmechanische Grundlagen .....</i>	<i>3</i>
II. 1.2	<i>Grundlagen der Kernspinresonanz .....</i>	<i>8</i>
II. 2	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN .....	12
II. 2.1	<i>Das Gehirn .....</i>	<i>12</i>
II. 2.2	<i>Neuronen und Hirn-Stoffwechsel .....</i>	<i>13</i>
II. 2.3	<i>Mit der In-vivo-<sup>1</sup>H-MRS detektierbare Metaboliten des Gehirns des Menschen.....</i>	<i>15</i>
II. 3	BESTIMMUNG DER NAA-KONZENTRATION IM GESAMTEN GEHIRN DES MENSCHEN .....	19
II. 3.1	<i>Anforderungen.....</i>	<i>19</i>
II. 3.2	<i>Präparation der NAA-Resonanz.....</i>	<i>20</i>
II. 3.3	<i>Quantifizierung der NAA-Signalstärke .....</i>	<i>22</i>
<b>III</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
III. 1	DER MR-TOMOGRAPH .....	25
III. 2	PULSSEQUENZEN .....	26
III. 2.1	<i>Single-Voxel-Spektroskopie (SVS).....</i>	<i>28</i>
III. 2.2	<i>Sequenzen ohne Lokalisierung.....</i>	<i>31</i>
III. 3	PHANTOME UND MODELLLÖSUNGEN .....	35
III. 4	QUANTIFIZIERUNGSMETHODEN .....	37
III. 4.1	<i>Quantifizierung mittels Referenzphantom.....</i>	<i>37</i>
III. 4.2	<i>Quantifizierung anhand des Wassersignals .....</i>	<i>38</i>
III. 4.3	<i>Quantifizierung durch zusätzliches NAA.....</i>	<i>38</i>
III. 4.4	<i>Quantifizierung durch Referenzsignal .....</i>	<i>38</i>
III. 5	SOFTWARE FÜR DIE QUANTITATIVE AUSWERTUNG DER NMR-SIGNALE .....	39
III. 5.1	<i>jMRUI.....</i>	<i>39</i>
III. 5.2	<i>ORIGIN .....</i>	<i>41</i>



<b>IV</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>43</b>
IV. 1	KONSTRUKTION VON MESSPHANTOMEN	44
IV. 1.1	<i>Phantomgefäße</i>	44
IV. 1.2	<i>Modelllösungen</i>	53
IV. 2	PULSSEQUENZENTWICKLUNG	70
IV. 2.1	<i>Wasser- und Fettunterdrückung</i>	70
IV. 2.2	<i>WBNAA-Pulssequenzen</i>	76
IV. 3	QUANTIFIZIERUNGSMETHODEN	84
IV. 3.1	<i>Bestimmung der Signalstärke</i>	84
IV. 3.2	<i>Bestimmung der Stoffmenge</i>	89
<b>V</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>95</b>
<b>VI</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>99</b>
<b>VII</b>	<b>REFERENZEN</b>	<b>101</b>

# I Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der  $^1\text{H}$ -Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) als nichtinvasive Methode zur Darstellung von Gehirnmetaboliten *in vivo*. Das Aminosäurederivat *N*-Acetyl-*L*-Aspartat (NAA) ist in größeren Mengen ausschließlich in den Neuronen vorhanden und zeigt eine charakteristische Abnahme bei neuronalem Zellverlust, z.B. bei degenerativen Gehirnerkrankungen. Wenn auch eine genaue funktionelle Zuordnung bislang nicht gelungen ist, wird im Rückschluss dem Metaboliten die Bedeutung eines Markers für die Viabilität oder Integrität von Gehirnzellen zugewiesen [Sul01]. NAA besitzt damit eine große Bedeutung in der lokalisierten Magnetresonanzspektroskopie *in vivo*.

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Methode, die mit der MRS einen globalen Messwert für den NAA-Gehalt im gesamten Gehirn liefert und damit eine frühzeitige Diagnose von Gehirnschädigungen ermöglicht. Diese Zielstellung wird untergliedert in Präparation und Quantifizierung des NAA-Signals, d.h. die Zuordnung zu einer absoluten Größe, der Konzentration. Da im Gegensatz zur lokalisierten Spektroskopie von Hirngewebe bei der globalen MRS die Protonen gesamten Kopf angeregt werden, wird die NAA-Resonanz von Wasser- und Fettsignal beeinträchtigt. Damit ist selektive Signalunterdrückung zwingende Voraussetzung für die Präparation des NAA-Peaks.

Ausgangspunkt ist eine Veröffentlichung von O. Gonen aus dem Jahre 1998 [Gon98], in der eine Technik zur Bestimmung der NAA-Konzentration vorgeschlagen wird. Diese Methode soll neben eigenen Ansätzen an den MR-Tomographen des DKFZ implementiert und an Modellsystemen (sog. Messphantome) und Probanden überprüft werden.



## II Theorie

### II. 1 Physikalische Grundlagen der NMR

#### II. 1.1 Quantenmechanische Grundlagen

„ $|\alpha\rangle$  - da steht drin, wann die Kuh auf der Wiese muht.“

Prof. Jörg Hüfner

In der Quantenmechanik werden physikalische Systeme als Zustände beschrieben, die durch Zustandsvektoren  $|\alpha\rangle$  in einem komplexen Vektorraum  $\mathfrak{H}$  dargestellt werden. Die Dimension dieses Raumes entspricht der physikalischen Natur des Systems, alle Zustände des Systems sind Elemente in diesem Raum, der zu der Menge der Hilberträume zählt. Der Zustand  $|\alpha\rangle$ , der *alle* Informationen des Systems in sich trägt, ist im allgemeinen unbekannt. Zumeist sind jedoch nur einige wenige besondere Eigenschaften des Systems von Interesse.

Den physikalischen Eigenschaften, auch Observablen genannt, wie Energie und Ort, sind im Zustandsraum Operatoren zugeordnet. Die Eigenvektoren dieser Operatoren spannen den gesamten betrachteten Zustandsraum auf; man spricht von einer vollständigen, orthogonalen Basis.

Der Zustandsraum eines Operators  $\hat{A}$  besitzt also eine Basis aus Eigenvektoren  $|a'\rangle$ , durch deren Linearkombination alle möglichen Zustände generiert werden:

$$|\alpha\rangle = \sum_{a'} c_{a'} |a'\rangle = \sum_{a'} |a'\rangle \langle a'|\alpha\rangle \quad (2.1)$$

$\langle a'|\alpha\rangle$  ist das Skalarprodukt zwischen zweier Vektoren im Hilbertraum  $\mathfrak{H}$ , also die Projektion des Eigenzustands  $|a'\rangle$  auf den Zustand  $|\alpha\rangle$ , und liefert die Koeffizienten für die Basisvektoren  $|a'\rangle$ , um den Zustand  $|\alpha\rangle$  darzustellen.

„A measurement always causes the system to jump into an eigenstate of the dynamical variable that is being measured.“ Dirac, 1958

Wird die Observable A am System im Zustand  $|\alpha\rangle$  gemessen, so „springt“ das System aus dem unbekanntem Anfangszustand in einen Eigenzustand  $|a'\rangle$ . Mathematisch wird das Endergebnis dieses Vorgangs durch die Eigenwertgleichung beschrieben:

$$\hat{A}|\alpha\rangle = a'|a'\rangle \quad (2.2)$$

Dass sich ein System erst durch eine Messung in einen definierten Zustand  $|a'\rangle$  begibt, gehört zu den Kernaussagen der Quantenmechanik. Vor der Messung ist lediglich eine Wahrscheinlichkeitsaussage möglich, in welchen Zustand das System durch die Messung gelangen wird:

$$P(|\alpha\rangle \text{ im Zustand } |a'\rangle) = |\langle a'|\alpha\rangle|^2 \quad (2.3)$$

Möglich ist es jedoch, den Erwartungswert einer Observablen anzugeben:

$$\begin{aligned} \langle \hat{A} \rangle &= \langle \alpha | \hat{A} | \alpha \rangle \\ &= \sum_{a'} a' \cdot |\langle a' | \alpha \rangle|^2 \end{aligned} \quad (2.4)$$

gemessener Wert  $a'$       Wahrscheinlichkeit für  $a'$

Die Eigenwerte  $E'$  des Hamiltonoperators  $\hat{H}$  geben die Energien der Eigenzustände an, die das System annehmen kann.

Zwei verschiedene Operatoren  $\hat{A}$ ,  $\hat{B}$  vertauschen (*kommutieren*), wenn die Messung des einen das Ergebnis des andern festlegt, die Eigenvektoren des einen ebenfalls die des anderen sind und damit auch denselben Zustandsraum aufspannen. Die Reihenfolge der Anwendung dieser Operatoren auf einen Zustand hat keinen Einfluss auf das Ergebnis. Da die Eigenvektoren beiden Operatoren gleichermaßen zugeordnet sind, spricht man von *simultanen Eigenvektoren*.

$$\begin{aligned} \hat{A}\hat{B}|\alpha\rangle &= \hat{A}b'|a', b'\rangle \\ &= a'b'|a', b'\rangle \\ &= \hat{B}\hat{A}|\alpha\rangle \end{aligned} \quad (2.5)$$

Man führt einen neuen Operator ein, den Kommutator  $[\hat{A}, \hat{B}] = \hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A}$  :

$$\begin{aligned} [\hat{A}, \hat{B}] | \varphi \rangle &= \hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A} | \varphi \rangle \\ &= \hat{A}\hat{B} | \varphi \rangle - \hat{B}\hat{A} | \varphi \rangle \end{aligned} \quad (2.6)$$

Für simultane Eigenzustände von  $\hat{A}$  und  $\hat{B}$  vertauschen die Operatoren, d.h. der Kommutator verschwindet (ist der Nulloperator):

$$\begin{aligned} [\hat{A}, \hat{B}] | \varphi \rangle &= \hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A} | \alpha, \beta \rangle \\ &= a'b' | a', b' \rangle - b'a' | a', b' \rangle \\ &= 0 \end{aligned} \quad (2.7)$$

## Kernspin und magnetisches Dipolmoment

Besondere Bedeutung kommt im Zusammenhang mit der NMR dem Drehimpulsoperator  $\hat{L}$  zu. Atomkerne mit ungerader Anzahl von Protonen oder Neutronen besitzen einen Eigendrehimpuls, diese Eigenschaft nennt man auch Spin. Ein Spinsystem wird durch die ganz- oder halbzahlige Drehimpulsquantenzahl  $l$  und die magnetische Quantenzahl  $m$  ( $m = -l, -l+1, \dots, l-1, l$ ) und die dazugehörigen kommutierenden Operatoren  $\hat{L}_z$  und  $\hat{L}^2$  beschrieben:

$$\begin{aligned} \hat{L}_z | l, m \rangle &= \hbar m | l, m \rangle \\ \hat{L}^2 | l, m \rangle &= \hbar^2 l(l+1) | l, m \rangle \end{aligned} \quad (2.8)$$

Die in der  $^1\text{H}$ -NMR betrachteten Protonen sind Spin- $1/2$ -Teilchen, und werden daher durch die Eigenwerte und Quantenzahlen  $l = 1/2$ ,  $m = -1/2, +1/2$  beschrieben, die dazugehörigen Operatoren sollen  $\hat{S}_z$  und  $\hat{S}^2$  genannt werden. Den Zuständen  $m = \pm 1/2$  entsprechen zwei unterschiedliche Energieniveaus im Magnetfeld. Der Zustandsraum zur magnetischen Quantenzahl  $l = 1/2$  wird also durch die Eigenzustände  $m = -1/2, +1/2$ , geschrieben  $|+\rangle$  und  $|-\rangle$ , aufgespannt:

$$\begin{aligned}\hat{S}_z | + \rangle &= +\frac{1}{2}\hbar | + \rangle \\ \hat{S}_z | - \rangle &= -\frac{1}{2}\hbar | - \rangle\end{aligned}\quad (2.9)$$

Das in der NMR beobachtete magnetische Moment  $\mu$  für Protonen setzt sich zusammen aus diesem Spinoperator  $\hat{S}$  und dem gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$  :

$$\begin{aligned}\hat{\mu} &= \gamma \hat{S} \\ &= \left( \frac{g \cdot e}{m_p c} \right) \hat{S} \\ &= 2\pi \frac{42,577 \text{ MHz}}{T} \hat{S}\end{aligned}\quad (2.10)$$

Die Energiezustände eines kernmagnetischen Moments im Magnetfeld  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  ergeben sich als Eigenwerte des Hamiltonoperators:

$$\hat{H} = -\hat{\mu} \cdot \vec{B} = \gamma \cdot \hat{S} \cdot \vec{B} = \gamma \cdot \vec{B}_z \cdot \hat{S}_z \quad (2.11)$$

$$\begin{aligned}\hat{H} | \pm \rangle &= \pm \gamma \cdot \vec{B}_z \cdot \hat{S}_z | \pm \rangle = \pm \left( \frac{e \cdot g \cdot \hbar \cdot B_z}{2m_p \cdot c} \right) | \pm \rangle \\ &= \pm \pi \hbar \frac{42,577 \text{ MHz}}{T} B_z | \pm \rangle = \pm \frac{\hbar \omega}{2} | \pm \rangle = E_{\pm} | \pm \rangle\end{aligned}\quad (2.12)$$

Durch elektromagnetische Felder, deren Photonenenergie der Energiedifferenz der beiden Zustände entspricht,  $\Delta E = \hbar \omega$ , kann das System angeregt werden. Die beim darauf folgenden Zerfall ausgesandte Strahlung hat eben diese Energie und liefert damit Informationen über das emittierende System.

**Tab. II.1:** Eigenschaften einiger für die NMR wichtigen Kerne

Isotop	Isotopen- häufigkeit / %	Kernspin $I / \hbar$	gyrom. Verhältnis $\gamma$ / (MHz / T)	$\omega_0$ / MHz bei $B_0 = 1,5$ T	Relative Sensitivität
$^1\text{H}$	99,98	1/2	42,58	63,87	1
$^2\text{H}$	$1,3 \cdot 10^{-4}$	1	6,53	9,8	0,006
$^{13}\text{C}$	1,11	1/2	10,71	16,07	0,016
$^{19}\text{F}$	100	1/2	40,06	60,08	0,833
$^{23}\text{Na}$	100	3/2	11,26	16,89	0,093
$^{31}\text{P}$	100	1/2	17,24	25,85	0,007

Die realen Spins sind meist in Molekülen eingebaut und erfahren durch die Elektronenverteilungen um die Kerne ein verändertes Magnetfeld  $\vec{B}_{loc} = (1 - \sigma) \vec{B}_0$ . Dies äußert sich in verschiedenen Resonanzfrequenzen [chemical shift] und damit auch in der emittierten Strahlung:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \hat{\mu} \cdot \vec{B}_{loc} = -\sum_{i=1}^N \hat{\mu} \cdot (1 - \sigma) \cdot \hat{B}_0 \quad (2.13)$$

Diese vom Kernspinsystem emittierte Strahlung wird von Antennen aufgefangen und in Wechselspannung umgewandelt: Durch Fouriertransformation aus der Zeitdomäne in den Frequenzraum können die unterschiedliche Resonanzfrequenzen aufgeschlüsselt und so Moleküle unterschieden und sogar Rückschlüsse auf die Umgebung der Kernspins gezogen werden. Spezielle Verfahren auf dieser Basis sind in der Chemie etabliert und erlauben die Strukturaufklärung selbst von großen Molekülen. Angegeben werden diese Unterschiede in der Resonanzfrequenz von z.B. Protonen ( $^1\text{H}$ ) in parts per million (ppm) relativ zur Resonanzfrequenz von Tetramethylsilan (TMS).

**Tab. II.2:** Chemische Verschiebung (chemical shift) in ppm ( $10^{-6}$ ) für Metaboliten im Körpergewebe

Metabolit	NAA	Choline	Laktat	Fett	Kreatin
Chemical Shift $\delta$ / ppm	2,01			5,5	
	2,4 – 2,6	3,22	1,33	4,3	3,2
	8,0			1,4	3,9



## II. 1.2 Grundlagen der Kernspinresonanz

### Gesamtmagnetisierung und Besetzungswahrscheinlichkeiten

In makroskopischen Systemen ist nicht mehr der einzelne Spin, sondern vielmehr die resultierende Gesamtheit aller Spinvektoren oder magnetischen Momente von Interesse. Das ist gerechtfertigt, da  $1\text{mm}^3$  Wasser bereits  $6,7 \cdot 10^{19}$  Protonen enthält. Die  $2\ell + 1$  Energieniveaus mit magnetischer Quantenzahl  $m$  einer makroskopischen Probe mit  $N$  Spins und einem Volumen  $V$  in einem Magnetfeld  $\vec{B}_0$  werden durch die Boltzmannstatistik beschrieben. Die Besetzungswahrscheinlichkeit für das Niveau  $|\ell, m\rangle$  beträgt

$$p_m = \frac{1}{Z} e^{-\frac{E_m}{k_B T}} \quad (2.14)$$

mit der Zustandssumme  $Z = \sum_{m=-\ell}^{\ell} e^{-\frac{E_m}{k_B T}}$ . Die makroskopische Magnetisierung in z-Richtung beträgt

$$\begin{aligned} M_0 &= \sum_{i=1}^N \frac{\langle \mu_z \rangle_i}{V} \\ &= N \cdot \gamma^2 \cdot \vec{B}_0 \cdot \frac{\hbar^2 \ell(\ell+1)}{3k_B T \cdot V} \end{aligned} \quad (2.15)$$

Das Besetzungsverhältnis der Energieniveaus  $\frac{N_{|+\rangle}}{N_{|-\rangle}}$  ist also, für Spin- $1/2$ -Kerne,

$$\frac{N_{|+\rangle}}{N_{|-\rangle}} = \frac{e^{-\frac{E_{|+\rangle}}{k_B T}}}{e^{-\frac{E_{|-\rangle}}{k_B T}}} = e^{2\frac{E_{|+\rangle}}{k_B T}} = e^{-\frac{\gamma \hbar B_z}{k_B T}} \quad (2.15)$$

Da die thermische Energie die magnetische Energie um Größenordnungen übertrifft, kann die Gleichung 1.17 taylorentwickelt und damit linearisiert werden:

$$p_m = \frac{1 + \frac{\gamma \hbar m B_0}{k_B T}}{\sum_{m=-\ell}^{\ell} \left( 1 + \frac{\gamma \hbar m B_0}{k_B T} \right)} = \frac{1 + \frac{\gamma \hbar m B_0}{k_B T}}{2\ell + 1} \quad (2.16)$$

Es ergibt sich ein Überschuss von Kernen im Zustand  $|+\rangle$ . Die magnetische Energie ist im Vergleich zur thermischen bei  $\bar{B}_0 = 1\text{T}$  und Raumtemperatur ca.  $8 \cdot 10^5$  mal kleiner und der resultierende Überschuss liegt in der Größenordnung von  $1:10^6$ . Da P linear mit  $\bar{B}_0$  geht und diese Besetzungszahl ein begrenzender Faktor der Sensitivität der NMR ist, werden immer stärkere Magneten entwickelt; der klinische Standard liegt heute bei Magnetfeldstärken von  $1,5\text{T} - 3\text{T}$ , für die Forschung werden z.Zt. Ganzkörpertomographen mit bis zu  $9,4\text{T}$  verwendet.

Damit das im thermischen Gleichgewicht befindliche Spinsystem die HF-Strahlung aufnehmen und damit angeregt werden kann, muss diese die Frequenz aufweisen, die sich aus der Energieniveaudifferenz zwischen den Zuständen ergibt ( $\Delta E = \hbar\omega$ ).

Es gilt also

$$\bar{B}_1 = \bar{B}_1 \begin{pmatrix} \cos(\omega t) \\ \sin(\omega t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

und damit

$$\begin{aligned} \hat{H} &= -\hat{\mu}\bar{B} \\ &= -\gamma\hbar B_1 \begin{pmatrix} \cos(\omega t) \\ \sin(\omega t) \\ 0 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2.18)$$

Die Beschreibung wird wesentlich erleichtert durch die Transformation in das mitrotierende Koordinatensystem  $K'$  ( $x', y', z' = z$ ) das sich mit  $\omega = \gamma B_0$  um die Richtung von  $\bar{B}_0$  dreht. Der im Laborsystem präzedierende Spin steht in diesem Koordinatensystem fest und sieht während der Anregung durch  $\bar{B}_1(t)$  nur noch ein konstantes Magnetfeld, das ihn je nach Dauer der Applikation und Ausrichtung um einen Winkel  $\alpha$  dreht.

$$\frac{d\bar{M}'}{dt} = \bar{M}'(t) \times \gamma\bar{B}_{eff} \quad (2.19)$$

$$\alpha = \omega\bar{B}_1 t_p \quad (2.20)$$

Durch Dauer und Stärke von  $\bar{B}_1(t)$  kann jeder beliebige Auslenkungswinkel realisiert werden. Die während der Anregung aufgenommene Energie wird beim Zerfall in den Grundzustand emittiert und erzeugt in den Empfängerspulen ein Signal, das fouriertransformiert in die Frequenzdomäne die unterschiedlichen Resonanzfrequenzen der Kerne ergibt.

## Anregung und Relaxation

Nach der Anregung mit  $\vec{B}_1(t)$  relaxiert das Spinsystem und kehrt nach einer gewissen Zeit wieder in den Gleichgewichtszustand  $\vec{M}_0$  zurück, in dem es sich zuvor befunden hat. Zur Beschreibung dieser Relaxationsprozesse wird der Gesamtmagnetisierungsvektor  $\vec{M}(t)$  in Bezug auf das  $\vec{B}_0$  in longitudinale und transversale Anteile separiert:  $\vec{M}(t) = \vec{M}_x(t) + \vec{M}_y(t) + \vec{M}_z(t)$ . Die longitudinale Magnetisierung strebt ihrer Ausgangsgröße  $\vec{M}_0$  entgegen, die transversale geht gegen null. Quantitativ beschrieben wurden diese Prozesse 1946 von Bloch: [Blo46]

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1}\end{aligned}\quad (2.21)$$

Die Lösungen werden nach den HF-Pulsen angesetzt, so dass nur noch das Grundfeld  $\vec{B}_0$  die Relaxation beeinflusst. Des Weiteren werden die beiden transversalen Komponenten zu einer komplexen Größe zusammengesetzt  $\vec{M}_r = \vec{M}_x + i\vec{M}_y$ :

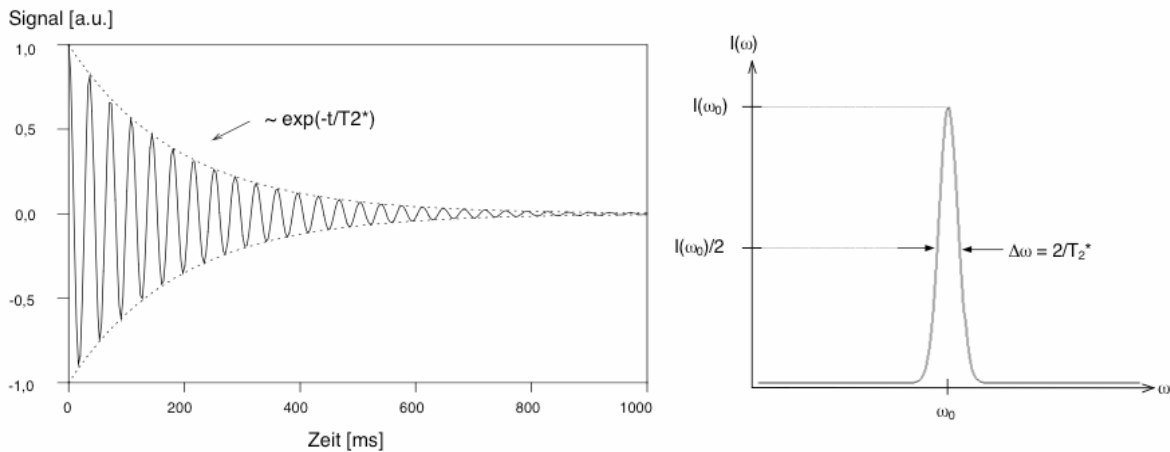
$$\begin{aligned}M_r(t) &= M_r(0) e^{i\omega t} e^{-\frac{t}{T_2}} \\ M_z(t) &= M_0 - (M_0 - M_z(0)) e^{-\frac{t}{T_1}}\end{aligned}\quad (2.22)$$

Durch den thermodynamischen Austausch mit dem „Gitter“, den umgebenden Molekülen und Kernen, relaxiert die Longitudinalkomponente mit der Zerfallskonstante  $T_1$  zu ihrem Gleichgewichtswert. Man spricht von Spin-Gitter-Relaxation. Die transversalen Prozesse hingegen spielen sich auf Spin Ebene ab, die resultierende Gesamtmagnetisierung zerfällt durch das Auseinanderlaufen der einzelnen magnetischen Momente der Spins, es geht die durch die Anregung gewonnene Phaseninformation verloren bis sich die einzelnen Spins schließlich ausgleichen und das resultierende Moment gleich Null ist. Der Vorgang heißt Spin-Spin Relaxation und wird durch lokal unterschiedliche Magnetfelder hervorgerufen. E. Hahn zeigte 1950 mit dem Spinechoexperiment, dass der  $T_2$ -Zerfall zu einem Teil reversibel ist und ein Anteil der Magnetisierung zurückgewonnen werden kann. Die lokalen Störungen werden hierbei auf zwei Ursachen zurückgeführt, auf statische Inhomogenitäten des

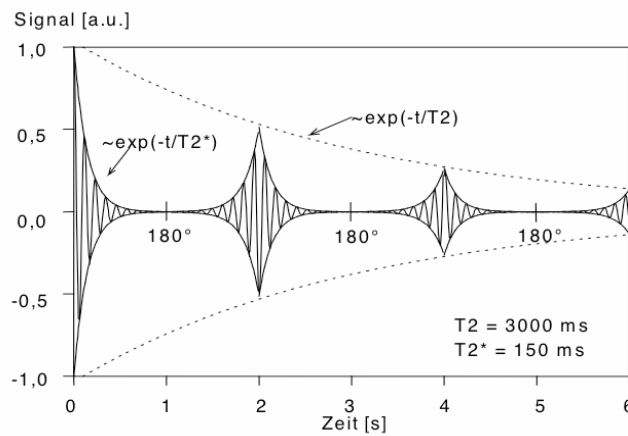
stationären  $\vec{B}_0$  Feldes und Wechselwirkungen der Spins untereinander, die zufällig sind und lokale Störfelder  $\Delta B_{loc}$  erzeugen. Durch Invertierung der Magnetisierung können die durch die statischen Inhomogenitäten hervorgerufenen Signalverluste zurückgewonnen werden. Um beide Effekte zu berücksichtigen wird die Zerfallskonstante  $T_2^*$  eingeführt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + c \cdot \Delta B_{loc} \quad (2.23)$$

Die Zeitkonstanten  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_2^*$  sind gewebespezifisch, durch Wichtungstechniken und paramagnetische Ionen kann ihr Einfluss auf das NMR-Signal verändert werden. Damit können je nach Fragestellung und diagnostischen Erfordernissen z.B.  $T_2^*$ - oder  $T_1$ -gewichtete MR-Bilder aufgenommen werden, die unterschiedliche Aussagen über das Gewebe liefern.



**Abb. II.1:** Wechselspannung an der Empfangsspule bei 1-Puls-Anregung und Fouriertransformation in den Frequenzraum.



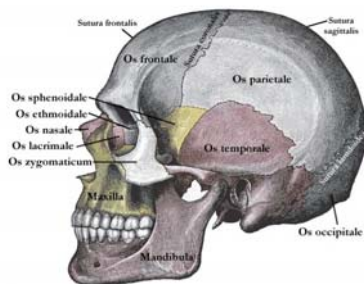
**Abb. II.2:** Wechselspannung an der Empfangsspule beim Spinechoexperiment. Ein Teil der Magnetisierung wird durch Refokussierung mit einem  $180^\circ$ -Puls zurückgewonnen.

## II. 2 Physiologische Grundlagen

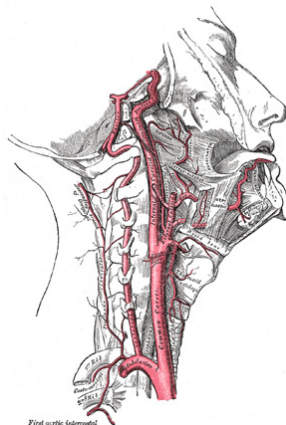
In diesem Kapitel soll ein Überblick über die physiologischen Gegebenheiten des Kopfes gegeben werden, die für die Zielstellung dieser Arbeit von Belang sind.

### II. 2.1 Das Gehirn

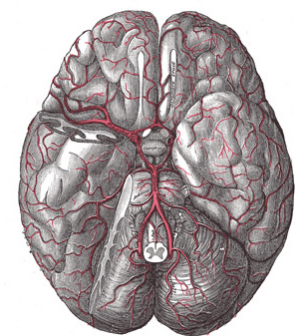
Der knöcherne Schädel des menschlichen Kopfes wird aus 22-30 einzelnen Knochen gebildet, je nach Zählweise und Verwachsung. Der Hirnschädel, wiederum unterteilt in Schädeldach und Schädelbasis, bildet eine stabile Hülle um das Gehirn (Cerebrum), während der Gesichtschädel das Gesicht formt. Um dieses Gerüst sind vielerlei Muskeln, Bindegewebe etc. angelagert, den homogensten Teil bildet das Gehirn. Es ist ein dicht gepacktes Netzwerk aus ca. 100 Milliarden Nervenzellen (Neuronen, graue Gehirnmasse) und ihren verästelten Verbindungen, den Synapsen (weiße Hirnmasse). Umhüllt von zwei weichen (Pia Mater, Arachnoidea) und einer harten Hirnhaut schwimmt diese Masse in einer Flüssigkeit, dem Liquor, der sie lagert und vor Erschütterungen schützt. Diese Flüssigkeit ist der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (Liquor cerebrospinalis), die im äußeren Liquorraum zwischen den beiden weichen Hirnhäuten zirkuliert, in der Zusammensetzung sehr ähnlich; es ist eine wasserklare Flüssigkeit, die nur wenige Proteine und Zellen (hauptsächlich Leukozyten, ca. 3 St. / ml) enthält. Die Funktion als Versorgungsmedium für das Hirn ist umstritten. Als aktivstes Organ des menschlichen Körpers ist das Hirn auf eine starke Blutzufuhr angewiesen. Vier Schlagadern (Arterien) versorgen das Gehirn, die größeren rechte und linke innere Halsschlagader und die kleineren Wirbelarterien [Wik05].



**Abb. II.3:** Aufbau des menschlichen Schädels (Abb. II.3, 4 und 5 nach [Wik05]).



**Abb. II.4:** Blutzufuhr des Kopfes über die seitlichen Schlagadern.



**Abb. II.5:** Verästelungen der Arterien im Gehirn.

Das Gehirn ist der das Verarbeitungszentrum des zentralen Nervensystems (ZNS) für Sinnesreize, diese werden entweder aus entfernt gelegenen Körperteilen gebündelt durch das Rückenmark zum Hirn geleitet oder wie z.B. beim Sehen von der Retina direkt in die entsprechenden Areale gelenkt. Das Gehirn ist der Hauptintegrationsort für lebenswichtige Informationen.

## II. 2.2 Neuronen und Hirn-Stoffwechsel

Besonderes Interesse kommt dem Stoffwechsel der Gehirnzellen (Neuronen) zu. Oftmals gehen krankhafte Veränderungen und Stoffwechselanomalitäten Hand in Hand. Als Beispiel für die Tumordiagnostik sei die lokalisierte MR-Spektroskopie genannt, bei der die Signalverhältnisse von bestimmten Gehirnmolekülen genutzt werden. Von Natur aus ist die MRS auf die Metaboliten begrenzt, die zum einen überhaupt Signal liefern und zum anderen in ausreichender Menge vorhanden sind. Sie bietet jedoch diese Informationen nicht invasiv und *in vivo* an. Geeignete Gehirnmoleküle für den Nachweis mit  $^1\text{H}$ -MRS sind u.a. NAA, Choline und Kreatin. So wurde mit der *In-vivo*-MRS ein Zusammenhang zwischen neuronalem Zellverlust und der NAA-Konzentration aufgezeigt und damit eine neue Meßgröße für pathologische Veränderungen des Gehirns erschlossen. Man spricht von einem Marker für die Integrität oder Viabilität von Gehirnzellen [Arn01, Sul01].

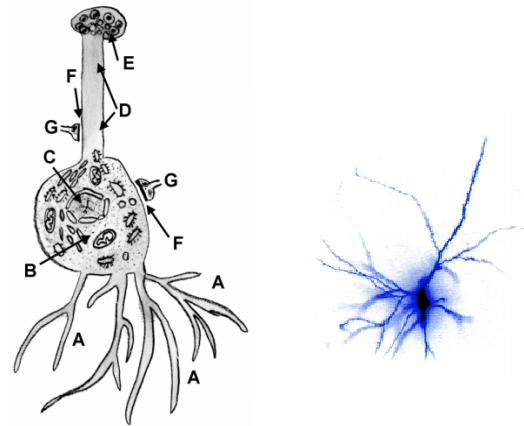


Abb. II.6: Neuronen, schematisch und eingefärbt.

40HDendriten (A) sind feine plasmatische Verästelungen des Zellkörpers, die über Synapsen den Kontakt zu Tausenden anderer Nervenzellen herstellen und von ihnen Erregungen empfangen (Efferenzen einer Nervenzelle). Als 41HSoma (B) bezeichnet man den Zellkörper einer Nervenzelle, also den plasmatischen Bereich um den Zellkern (C) ohne Dendriten und Axon.

Die Weiterleitung der Nervenimpulse an andere Zellen erfolgt über das 42H Axon (Neurit) (D), einem langen, meist unverzweigten Fortsatz der Nervenzellen.

Der Axonhügel am Übergang vom Soma in das Axon erzeugt bei Überschreiten der 43HDepolarisationsschwelle ein elektrisches 44HAktionspotential.

Weitere Aktionspotentiale können erst nach einer Refraktärzeit aufgebaut werden.

Die Aktionspotentiale werden über das Axon (Afferenz einer Nervenzelle) und die Synapse zu anderen Nerven- oder 45HMuskelzellen fortgeleitet.

Das 46HSynapsenendknöpfchen (E) am Ende des Axons enthält kleine Bläschen, die *synaptischen Vesikel*. Sie enthalten Neurotransmitter, die durch den ca. 30 nm breiten *synaptischen Spalt* (F) diffundieren und das Signal chemisch auf die Dendriten nachgeschalteter Zellen übertragen.

Über 47HVarikositäten erfolgt die Übertragung der Nervenimpulse auf das Effektororgan im Falle des 48Hperipheren Nervensystems.

Synapsen anderer Nervenzellen (G) verschalten die Zelle zu einem Netzwerk [Wik05].

Der Bau eines Neurons ist gut bekannt. Es setzt sich aus dem Zellkörper (Soma) und Fortsätzen (Dendriten) zusammen. Im Zellkörper (Cytoplasma) befindet sich der Zellkern (Nucleus) und stark raues endoplasmatisches Reticulum, die Nissl-Schollen. Die Fortsätze (Axone), leiten Reize in Form von Spannungsimpulsen weiter, gegenüber ihrer Umgebung sind sie isoliert durch Schwannsche Zellen, die durch Myelinscheiden verbunden die Fortsätze umhüllen. Durch Zerstörung dieser Myelinscheiden kann die Signalleitung und Versorgung der Zellen gestört werden und sich dabei das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose (MS) entwickeln. Im Verlauf der MS kann ein Abfall der NAA-Konzentration gemessen und der schubartige Verlauf erfasst werden [Fil03, Gon00]. Außerdem konnten Effekte, die durch Radiotherapie hervorgerufen wurden, durch Bestimmung der WBNAA-Konzentration beobachtet werden.

## II. 2.3 Mit der *In-vivo*-<sup>1</sup>H-MRS detektierbare Metaboliten des Gehirns des Menschen

### N-Acetyl-L-Aspartat

N-Acetyl-L-Aspartat (NAA) besteht aus einer Aspartatgruppe, die über ein Stickstoffatom mit einem Acetylrest verbunden ist. Es kommt ausschließlich in Neuronen in recht hoher Konzentration von  $c \approx 14$  mmolar vor. In geringeren Konzentrationen konnte es auch in Nervengewebe außerhalb des Gehirns nachgewiesen werden. Die Assoziation mit neuronaler Viabilität wurde in letzter Zeit durch Patientenstudien teilweise in Frage gestellt [Bar01], so dass NAA nunmehr als ein Maß für die neuronale Integrität angesehen wird [Sul01]. Hochaufgelöste Spektren wässriger NAA-Modelllösungen von NAA zeigen mehrere Signale: Die Methylgruppe liefert das stärkste Signal bei  $\delta = 2,01$  ppm, die Methylengruppe zeigt ein schwächeres Dublett bei  $\delta = 2,4$  ppm und 2,6 ppm und die Amidgruppe ein schwaches Dublett bei  $\delta = 8,0$  ppm.

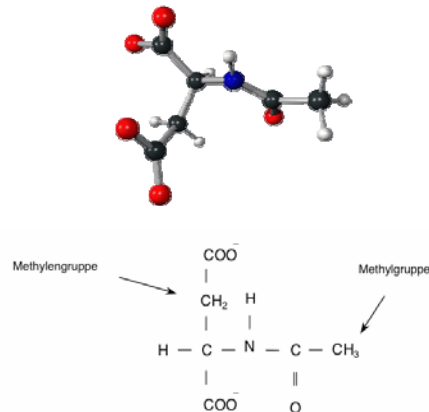


Abb. II.7: N-Acetyl-L-Aspartat, Strukturformel und 3-D Darstellung.

### Kreatin und Phosphokreatin

Kreatin wird sowohl über die Nahrung aufgenommen als auch vom Körper selbst synthetisiert. Phosphokreatin ist ein Energiespeicher in Muskel-, Nerven- und Hirngewebe und dient als Puffer für schnelle Gewinnung von ATP. Die Methylgruppe zeigt eine Resonanz bei  $\delta = 3,02$  ppm und die Methylengruppe bei  $\delta = 3,90$  ppm.

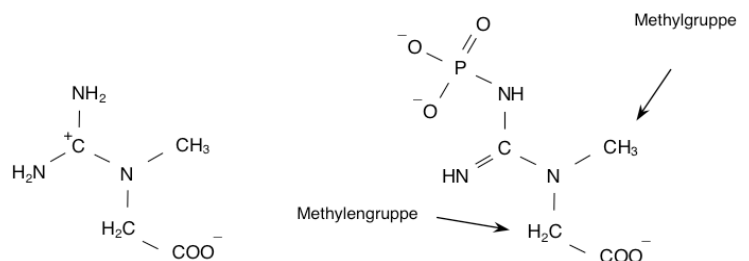


Abb. II.8: Strukturformeln von Kreatin (links) und Phosphokreatin (rechts).



## Cholin-enthaltende Metaboliten

Acetyl- und Phosphorylcholin sind wichtige Anabolien von Cholin. Als Konstituent der Phospholipide (Phosphatidylcholin) ist es ein Hauptbestandteil der Zellmembranen, wird aber in diesem Zustand von der MRS nicht erfasst (Grund: geringe Mobilität). Die Resonanz (Cho) im Spektrum bei  $\delta = 3,22$  ppm rührt von den drei Methylgruppen her. Mitunter wird Cho als Indiz für verstärktes Zellwachstum verwendet.

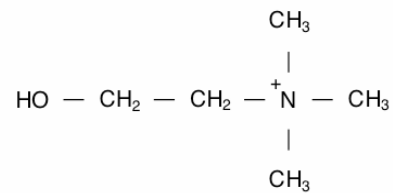


Abb. II.9: Strukturformel von Cholin

## Laktat

Bei anaerober Glycolyse entsteht das Abbauprodukt Laktat. Es zeigt im Spektrum eine Dublettresonanz bei  $\delta = 1,3$  ppm, welche durch die entsprechende Wahl der Echozeiten in PRESS-Sequenzen  $\text{TE} = 135\text{ms} = \frac{1}{J}$ , mit skalarer Kopplungskonstante  $J=7,4\text{Hz}$ , invertiert und somit leichter identifiziert werden kann.

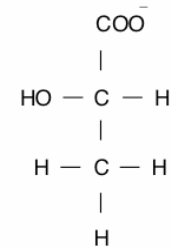


Abb. II.10: Strukturformel von L-Laktat.

## Lipide (freie Fettsäuren)

Besondere Bedeutung kommt in dieser Arbeit der Unterdrückung von Fettsignalen zu. Diese langkettigen Kohlenwasserstoffe finden sich überall im Körper, jedoch im Gehirn nur in Spuren. Bei Ganz-Kopf-



Abb. II.11: Komponenten eines Phosphoglycerids (links) und Strukturformel von Phosphatidat (Diacylglycerin-3-phosphat) (rechts).

Spektroskopie erzeugt das Fett eine breite Resonanz um  $\delta = 1,4$  ppm. Mit auf Fettgewebe lokalisierten Spektroskopiesequenzen oder Fettphantomen lässt sich eine komplexe Unterstruktur aufdecken (Abb. II.11). Fettprotonen liefern nach den Wasserprotonen die stärksten Signale im Spektrum.

Eine Übersicht über die verschiedenen Relaxationszeiten der Protonen in den genannten zerebralen Metaboliten zeigt Tabelle II.3.

**Tab. II.3:** *<sup>1</sup>H-Relaxationszeiten wichtiger Gehirnetaboliten*

<b>Metabolit</b>	<b><math>\delta</math> / ppm</b>	<b>T<sub>1</sub> / ms</b>	<b>T<sub>2</sub> / ms</b>
<b>NAA</b>	2,01	1400	383
	2,4 - 2,6	-	-
	8,0	-	-
<b>Choline</b>	3,22	1300	373
<b>Laktat</b>	1,33	830	315
<b>Fett</b>	5,5	273	-
	1,4	216	55
<b>Kreatin</b>	3,2	1200	203
	3,9	-	-

*Anmerkungen* – Die Relaxationszeiten von Fett wurden im Rahmen dieser Arbeit bestimmt, die übrigen Werte sind aus [Nee00] entnommen.

**Tab. II.4:** Zuordnung der Resonanzen in *In-vivo*-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Gehirns des Menschen [Bec94]

$\delta$ / ppm	Verbindung	molekulare Gruppe	Quelle
0,0 – 1,5	Fettsäuren, neutrale Lipide (Lip)	–CH <sub>2</sub> –, –CH <sub>3</sub> –	[Fra89]
1,33	Laktat (Lac)	–CH <sub>3</sub>	[Wil93]
1,48	Alanin (Ala)	–CH <sub>3</sub>	[Mic91]
2,01	N-Acetyl-L-Aspartat (NAA)	–CH <sub>3</sub>	[Mil99]
2,05	N-Acetyl-L-Aspartyl-Glutamat (NAAG)	–CH <sub>3</sub>	[Pou97]
2,1 - 2,5	Glutamat (Glu), Glutamin (Gln), $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)	–CH <sub>2</sub> –	[Mic91]
2,47 – 2,72	N-Acetyl-L-aspartat (NAA)	CH <sub>2</sub> –	[Mil99]
3,02	(Phospho-) Kreatin ((P)Cr)	–N–CH <sub>3</sub>	[Mil99]
3,22	Cholin-enhaltende Metaboliten (Cho)	–N–(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	[Mil99]
3,26 – 3,4	Taurin (Tau)	–S–CH <sub>2</sub> –	[Mic91]
3,35	scyllo-Inositol (scy-Ins)	S–CH <sub>2</sub> –	[Mic93]
3,43	Glucose (Glc)	–H	[Mic91]
3,58	H 1,3 myo-Inositol (myo-Ins)	–H	[Ros91]
3,7 – 3,9	$\alpha$ -CH Glutamat (Glu), Glutamin (Gln)	$\alpha$ -CH	[Mic91]
3,9	(Phospho-) Kreatin ((P)Cr)	–N–CH <sub>2</sub> –	[Mil99]

## **II. 3 Bestimmung der NAA-Konzentration im gesamten Gehirn des Menschen**

### **II. 3.1 Anforderungen**

Um von NAA im Gehirn einen Parameter für die Viabilität der Gehirnzellen zu erhalten, muss ein Messwert gefunden werden, der den NAA-Gehalt abbildet und dabei interindividuell vergleichbar bleibt. Diese Eigenschaften wird von der Konzentration  $c_{\text{NAA}}$  erfüllt; um sie zu bestimmen sind die folgenden drei Aufgaben zu lösen:

- Präparation der NAA-Resonanz
- Quantifizierung der NAA-Signalstärke
- Bestimmung des Gehirnvolumens

Die ersten beiden Punkte werden in dieser Arbeit behandelt, zur Bestimmung des Gehirnvolumens kann auf etablierte Verfahren, z.B. von MevisLab, Bremen, zurückgegriffen werden.

## II. 3.2 Präparation der NAA-Resonanz

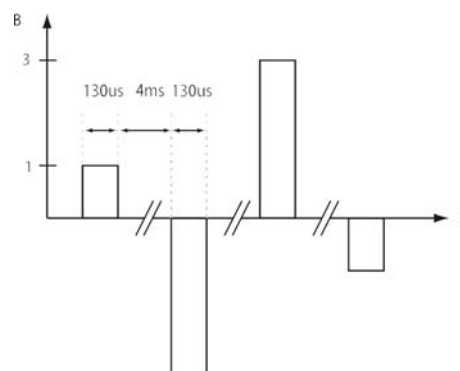
In einem einfachen, nichtlokalisierten Spektrum vom Kopf ist lediglich eine große Wasser- und eine breite Fettresonanz zu sehen. Um das wesentlich schwächere NAA-Signal zu erhalten, werden Unterdrückungsmethoden verwendet, die auf den Unterschieden der Stoffe in Resonanzfrequenz und Relaxation basieren und diese gezielt ausnutzen (Tab. II.5) Im folgenden werden die Methoden der spektralen, relaxationszeitsensitiven und spatialen Unterdrückung näher erläutert.

**Tab. II.5:** MR-Eigenschaften von Protonen in Fett, Wasser und NAA

Stoff	chemical shift $\delta$ / ppm	$T_1$ / ms	$T_2$ /ms	Vorkommen im Kopf
Wasser	4,7	2500	-	Nahezu überall in hoher Konzentration
Freie Fettsäuren	1,4 5,5	216 273	55 -	Muskeln, Bindegewebe, etc., aber nicht in gesundem Gehirngewebe
NAA	2,01 2,5 8,0	1400 - -	383 - -	Ausschließlich in Neuronen

### Frequenzselektive Unterdrückung

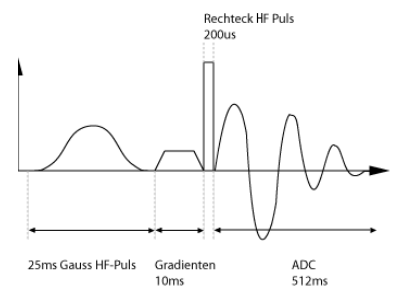
Spektrale Unterdrückung kann entweder durch selektive Anregung oder selektive Sättigung erreicht werden. Für die Anregung ausgewählter Frequenzbereiche wird ein Binominalpuls nach [Hor83] verwendet, der ein spezielles Anregungsprofil im Frequenzraum aufweist (Abb.II.12). Bei der CHESS- (CHEmicalShift-Selective) Technik von [Haa85] wird durch schmalbandige, auf den zu unterdrückenden



**Abb. II.12:** Schematische Darstellung des verwendeten Binominalpulses.

Frequenzbereich abgestimmte HF-Pulse die Magnetisierung der gewünschten Komponente gesättigt, das heißt in die Transversalebene gekippt und anschließend mit Gradienten in dieser Ebene aufgefächert, so dass die resultierende Gesamtmagnetisierung verschwindet. Bei der

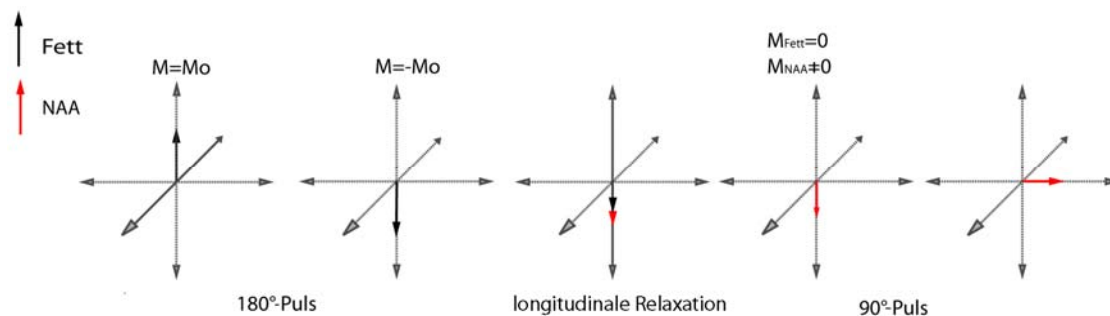
darauf folgenden globalen Anregung ist keine Gesamtmagnetisierung in diesem Frequenzbereich mehr vorhanden, die zum Signal beitragen könnte. In dieser Arbeit wurde neben CHESS die weiterentwickelte Form des Sättigungsprinzips WET nach [Ogg94] angewendet. Der Unterschied der Resonanzfrequenzen von Wasser und NAA ist groß genug, dass die frequenzselektive Unterdrückung eingesetzt werden kann. Dagegen überlagert die intensive Fettresonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm teilweise das NAA-Signal und eine spektrale Unterdrückung ohne Beeinflussung des NAA-Signals ist nur bedingt möglich.



**Abb. II.13:** Zeitliche Abfolge von HF, Gradient und Signalauslese des CHESS-Sättigungsprinzips

### Signalunterdrückung auf der Basis unterschiedlicher Relaxationszeiten

Neben dem Chemical Shift können Unterschiede in den Relaxationszeiten genutzt werden, um Signale zu trennen. Auch hier wird das Prinzip verfolgt, die Gesamtmagnetisierung anzuregen, wenn das nicht gewünschte Signal gleich Null ist. Dazu wird bei der hier verwendeten Methode die Gesamtmagnetisierung global invertiert (Inversion-Recovery, IR) und nach einer gewissen Zeit Inversionszeit  $T_I$  global angeregt; und zwar genau dann, wenn die Magnetisierung bei der longitudinalen Relaxation den Nulldurchgang macht:  $T_I = T_1 \cdot \ln 2$ .



**Abb. II.14:** Prinzip des Inversion-Recovery (IR). Nach dem 90°-Puls trägt die Magnetisierung der Fettprotonen nicht zum Signal bei.

### Unterdrückung von Signalen ausgewählter Geweberegionen

Bei dieser Methode wird durch Kombination von HF-Pulsen und magnetischen Feldgradienten Magnetisierung mittels Schichtselektion gesättigt. Auf diese Weise können stark fetthaltige Regionen „ausgeblendet“ werden.

### **II. 3.3 Quantifizierung der NAA-Signalstärke**

Damit die NAA-Konzentration bestimmt werden kann, muß erstens der NAA-Signalstärke eine absolute Stoffmenge zugeordnet und zweitens das Gehirnvolumen bestimmt werden. Inzwischen stehen Programme zur Verfügung (z.B. MevisLab, Bremen), die eine automatisierte Bestimmung des Gehirnvolumens anhand eines 3D-MR-Datensatzes ermöglichen.

Um die absolute Stoffmenge zu bestimmen, werden verschiedene Methoden zur Auswertung der Signalstärke und deren Eichung entwickelt und experimentell überprüft.

#### **Eichung des NAA-Signals am FID-Wassersignal**

Anhand der Wassersignalstärke einer direkt im Anschluss an die NAA-Messung durchgeführten FID-Messung wird dem NAA-Signal eine relative Signalintensität zugeordnet. Dieses Verfahren ist problematisch, da die Wassersignalstärke für verschiedene Gewebe und interindividuell schwankt.

#### **Referenzphantom-Methode nach Soher [Soh96]**

Nach der NAA-Messung am Probanden wird mit der gleichen Pulssequenz und möglichst identischen Geräteeinstellungen die Messung an einem Phantom mit definierter Stoffmenge wiederholt. Nach einer Korrektur mit den Sendespannungen, die die unterschiedlichen Lasten berücksichtigen soll, dient das Signal der zweiten Messung der Eichung des ersten. Die Schwachstelle dieser Methode ist die bedingte Vergleichbarkeit der beiden Messungen aufgrund der stets bestehenden Unterschiede in der Magnetfeldhomogenität (Shim, Last der Spule (Gewebe vs. Wässrige Lösung), Struktur des menschlichen Kopfes gegenüber der simplen Phantomanordnung etc.).

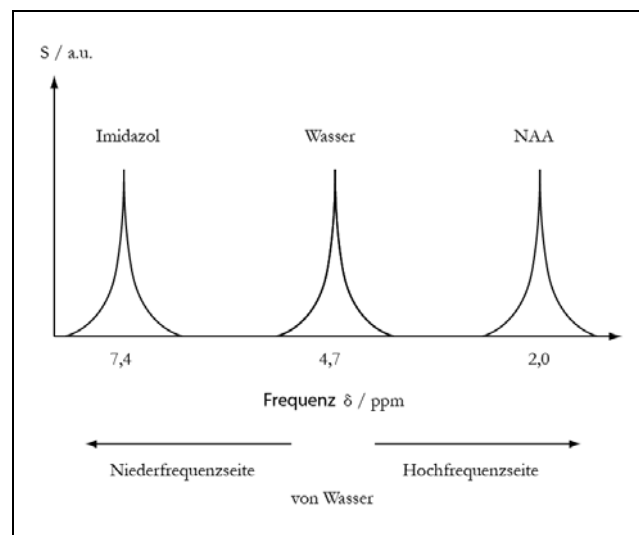
Um diese Probleme zu umgehen, wurden die folgenden beiden Verfahren entwickelt:

### Austauschbares NAA-Referenzphantom

Es wurde ein Aufbau entwickelt, der es erlaubt, ein Referenzphantom zwischen zwei Messungen einzubringen, ohne den Probanden zu bewegen oder die Einstellungen des MR-Tomographen zu verändern. Diese Anordnung besteht aus zwei identischen Phantomen und einer Halterung in der Kopfspule, die eine präzise Platzierung der Phantome erlaubt. Zu Beginn wird für die Magnetfeldjustage ein Phantom ohne NAA in die Halterung gelegt. Nach der ersten NAA-Messung wird es gegen ein Phantom mit einer wässrigen Lösung mit hoher NAA-Konzentration ausgetauscht und die Messung bei gleicher Einstellungen wiederholt. An dem auf diese Weise erhaltenen Signalunterschied kann die Signalstärke des NAA im Gehirn der untersuchten Person geeicht werden.

### Imidazol-Referenzphantom

Um potentielle Fehlerquellen bei wiederholten Messungen zu vermindern, wird während der WBNA-Messung eine zweite Resonanz zur Eichung des NAA-Signals aufgenommen. Aufgrund des Anregungsprofils des Binominalpulses wird Imidazol gewählt, das auf der Niederfeldseite der Wasserresonanz bei  $\delta = 7,4$  ppm liegt und damit denselben spektralen Abstand vom Wasserpeak wie das NAA hat.



**Abb. II.15:** Spektrale Verteilung der Wasser-, Imidazol- und NAA-Resonanzen (schematisch).





# III Material und Methoden

## III.1 Der MR-Tomograph

Das DKFZ verfügt derzeit (2005) über drei 1,5-T-MR-Ganzkörper-Tomographen: Zwei Magnetom Symphony und einem Magnetom Avanto (Hersteller: Siemens Medical Solutions, Siemens AG, Erlangen).

Die Geräte bestehen aus einem heliumgekühlten, supraleitenden Magneten ( $|\vec{B}_0| = 1,5T$ ), Systemen aus Shim- und Gradientenspulen, HF-Sender und -Empfänger (plus verschiedene Antennensysteme wie Body-Resonator, Kopfspule, etc.) und einem Steuerungsrechner. Alle MR-Tomographen erlauben automatische und manuelle Magnetfeldjustierung. Bei den meisten Messungen wurde mit den automatischen Methoden eine erste Feldhomogenisierung vorgenommen, die manuell weiter verbessert wurde. Die Kenngrößen, die der MR-Tomograph für die Güte des Shims ausgibt, sind die Linienbreite  $\Delta\nu_{1/2}({}^1H)$  (in Hz) der Wasserresonanz und  $T_2^*$  (in ms). Die manuellen Einstellungen erlauben die Wahl der Sendefrequenz, der Sendespannung, Shimströme und Justierung der HF-Pulse für die Wassersignalunterdrückung.

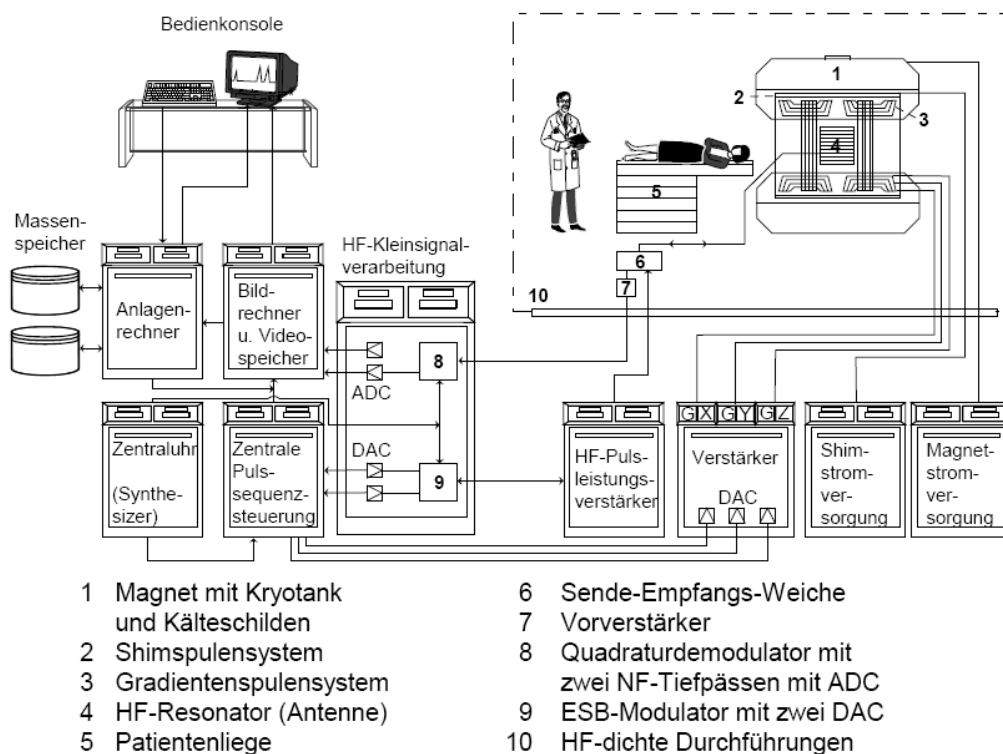


Abb. III.1: Schematischer Aufbau eines MR-Tomographen.

## III. 2 Pulssequenzen

Die Hardwarekomponenten des MR-Tomographen werden über ein Protokoll angesteuert, welches den einzelnen Elementen die Informationen für HF-Pulsform,  $\bar{B}_1$ -Feldstärke, Gradientenstärken etc. übermittelt. Diese Protokolle können innerhalb vorgegebener Grenzen im User Interface verändert werden. Kommerzielle Pulssequenzen in großer Vielfalt sind auf dem MR-Tomographen implementiert, neue können mit IDEA, der C++ Programmierumgebung von Siemens, entwickelt werden.

Für die Entwicklung der WBNAAPulssequenzen wurden zunächst die einzelnen Unterdrückungsmethoden in eigenen Sequenzen implementiert und in Phantomexperimenten und *in vivo* überprüft. Diese Bausteine wurden verschiedenen Ansätzen folgend weiterentwickelt und zu WBNAAPulssequenzen zusammengesetzt.

Tab. III.1 zeigt eine Übersicht der verwendeten Pulssequenzen.

Tab. III.1: *Verwendete Pulssequenzen*

Sequenz	Typ	Entwicklung	Prinzip	Signalunterdrückung
S1	PRESS	Siemens [Bot84]	lokalisiertes Hahn-Spinecho	Wasser WET [Ogg94]
S2	STEAM	Siemens [Fra89]	lokalisiertes stimuliertes Spinecho	Wasser WET
S3	FID	Siemens	globale 1-Puls-Anregung	Wasser WET
S4	FID	EW	FID variabel in Frequenz und Bandbreite	Wasser WET Fett CHESS [Haa85]
S5	IR FID	EW	IR composite [Lev79] Puls mit globaler 1-Puls-Anregung	Wasser: WET, CHESS Fett: IR
S6	BP FID	EW	Anregung mit Binominalpuls [Hor83]	Wasser: WET, CHESS, BP Fett: Binominalpuls
S7	IR BP FID	EW	IR mit Binominalpuls	Wasser: WET, CHESS Fett: IR, Binominalpuls
S8	PC FID			CHESS, BP; PC
S9(c)	PC FID	[Gon98], EW	Vier Zyklen mit wechselnder Phase, IR und Binominalpulsen	CHESS; BP; PC
S10	PC FID			WET, BP; PC

*Anmerkungen* – FID: Free Induction Decay, IR: Inversion-Recovery, BP: 1331-Binominalpuls, PC Phasecycling, EW: Eigenentwicklung. Alle Pulssequenzen bis auf S1 und S2 ohne Lokalisierung.

### III. 2.1 Single-Voxel-Spektroskopie (SVS)

Lokalisierte Spektroskopie kann durch Schnittebenenbildung aus drei Schichten erreicht werden. Drei sinc-förmige HF-Pulse mit simultanen Schichtauswahlgradienten regen nacheinander orthogonale Ebenen an, dadurch wird nur aus dem Schnittvoxel Signal generiert. Die Resonanzfrequenz der Spins erhält durch die Gradienten in Richtung der Koordinatenachsen (z.B.  $z$ ) die Ortsabhängigkeit

$$\omega(z) = \gamma(B_0 + zG_z)(1 - \delta), \quad (3.1)$$

so dass der eingestrahlte HF-Puls mit einem angenähert rechteckigen Frequenzspektrum die Spins in der Schicht mit Dicke  $d$  und Position  $z_0$  und der Resonanzfrequenzen

$$\omega \in \left[ \omega_0 - \left(\frac{d}{2}\right) \gamma G_z, \quad \omega_0 + \left(\frac{d}{2}\right) \gamma G_z \right] \quad (3.2)$$

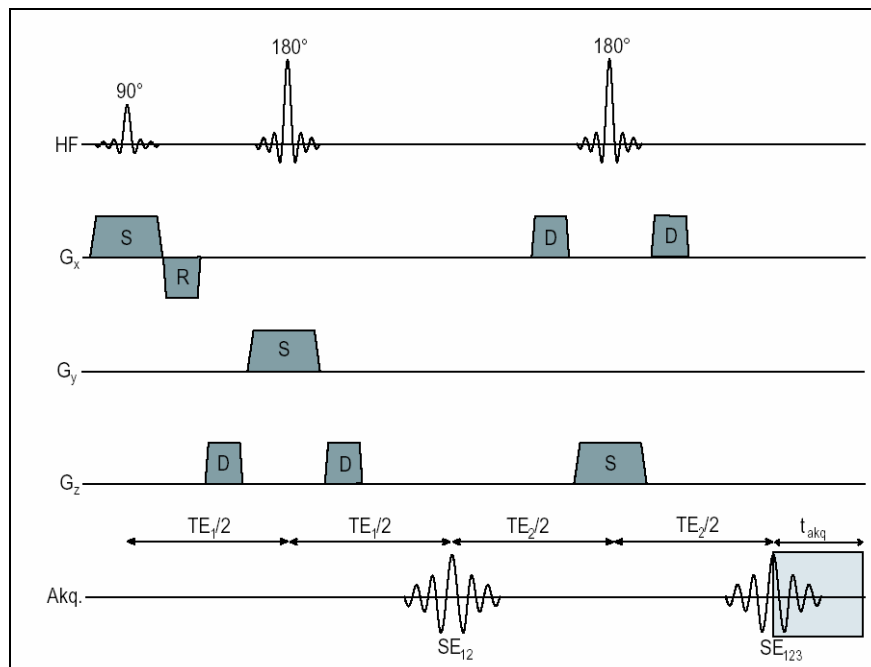
anregt. Aufgrund der Größe der chemischen Verschiebung  $\delta$  im ppm-Bereich von  $\omega_0$  kann ihr Einfluss auf die Schichtdicke  $d$  vernachlässigt werden (das gilt nicht, wenn Kerne mit großer chemischer Verschiebung verwendet werden):

$$\begin{aligned} \omega(z) &= \gamma |\bar{B}_0| (1 - \delta) + \gamma z G_z (1 - \delta) \\ &= \omega_0 (1 - \delta) + \gamma z G_z (1 - \delta) \\ &\approx \omega_0 + \gamma z G_z \\ &\quad \uparrow \\ &\delta \sim 10^{-6} \text{ (Vernachlässigung von Chemical-Shift-Artefakten)} \end{aligned} \quad (3.2)$$

Wasser- oder Fettsignalunterdrückungen werden durch Sättigungspulse unmittelbar vor der eigentlichen Sequenz erzielt, für Wasser mit WET- und für Fett mit CHESS-Pulsen.

### Sequenz S1: PRESS

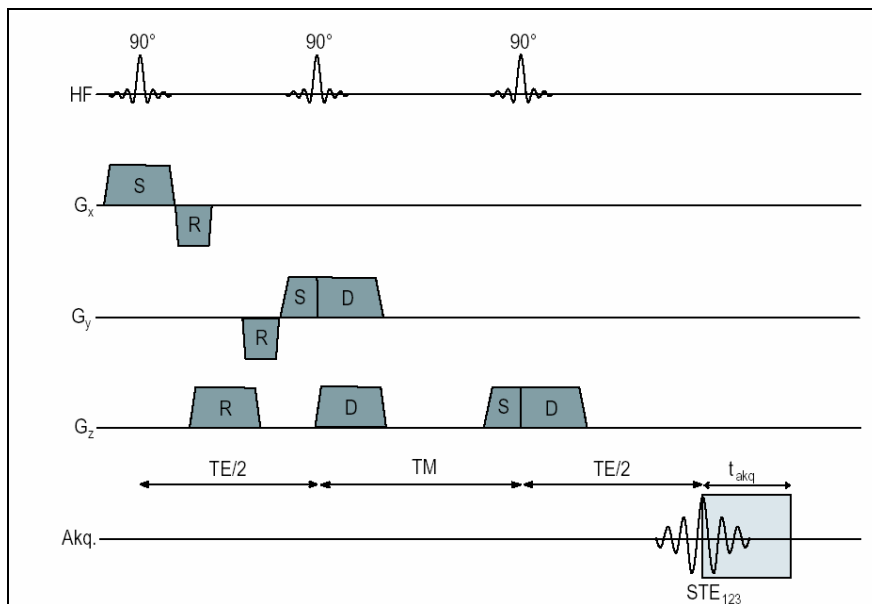
Point **RES**olved Spectroscopy [Bot84] ist die Standardsequenz der lokalisierten  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie. Sie basiert auf der beschriebenen Schnittvoxeltechnik und verwendet einen  $90^\circ$ - und zwei  $180^\circ$ -Pulse für die Anregung von drei Schichtebenen (Abb II.2). Die ersten beiden Pulse erzeugen ein Echo bei  $t = \text{TE}_1$ , darauffolgend der dritte Puls ein zweites bei  $t = \text{TE}_2$ . Die Sequenz eignet sich nur bedingt für Stoffe mit kurzen  $T_2$ -Zeiten.



**Abb. III.2:** Schema der PRESS-Sequenz. Nach den Schichtauswahlgradienten (S) und HF-Pulsen werden Refokussier- (R) und Spoilergradienten (D) geschaltet (SE = Hahn-Spinoecho infolge der drei HF-Pulse).

## Sequenz S2: STEAM

**ST**imulated **E**cho **A**quisition **M**ode Sequence [Fra89] erzeugt die Schnittvoxelanregung durch drei  $90^\circ$ -Pulse. Im Prinzip wird der dritte  $180^\circ$ -Puls aus der PRESS Sequenz weggelassen und der zweite in zwei  $90^\circ$ -Pulse geteilt. Zur Zeit  $TE/2$  nach dem dritten  $90^\circ$ -Puls erscheint das Echo und wird aufgezeichnet (Abb. III.3).



**Abb. III.3:** STEAM-Sequenz (STE = stimuliertes Echo).

## III. 2.2 Sequenzen ohne Lokalisierung

Alle nichtlokalisierenden Sequenzen basieren auf dem grundlegenden Experiment der NMR, der 90°-Anregung und anschließender Auslese. Das Signal wird Free Induction Decay (FID) genannt. Die gesamte Magnetisierung im sensitiven Volumen der Spule wird durch einen HF-Puls mit breitem Anregungsprofil ausgelenkt und anschließend direkt ausgelesen. Selektive Signalunterdrückungspulse werden wie bei lokalisierenden Sequenzen vorangestellt.

### Sequenz S3: FID

Zur Qualitätskontrolle der Spektroskopie ist eine FID-Sequenz des Herstellers auf den MR-Tomographen implementiert. Sie erlaubt verschiedene Einstellungen für die Repetitionszeit TR, Vektorgröße und Bandbreite, außerdem kann eine WET-Wassersignalunterdrückung hinzugeschaltet werden.

### Sequenz S4: FID

Diese Sequenz ist ebenfalls eine FID, erlaubt aber zusätzliche Parametereinstellungen wie die Bandbreite und Frequenz des gaussförmigen Anregungspulses und des CHESS-Sättigungspulses, der somit nicht nur für die Wassersignal-, sondern für beliebige frequenzselektive Unterdrückung verwendet werden kann.

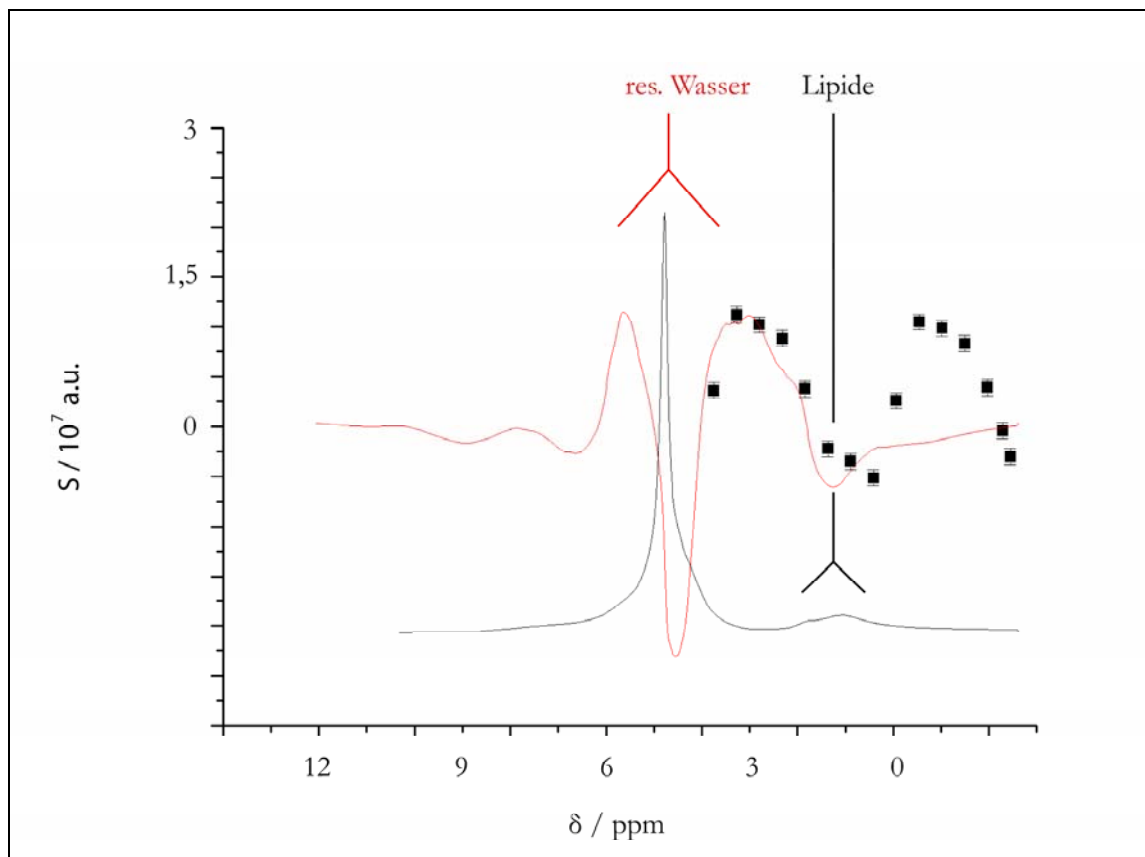
### Sequenzen S5(c): Inversion-Recovery FID

Diese Sequenzen erlauben eine Inversion-Recovery mit variabler Inversionszeit TI und Sättigungspulse zur frequenzselektiven Unterdrückung. S5c verwendet zur Inversion anstatt des einfachen 200- $\mu$ s-180°-Rechteckpulses einen sog. „composite-Puls“ [Lev79], welcher die Genauigkeit der Invertierung in Bezug auf Magnetfeldinhomogenitäten verbessert.



### Sequenz S6: Binominalpuls FID

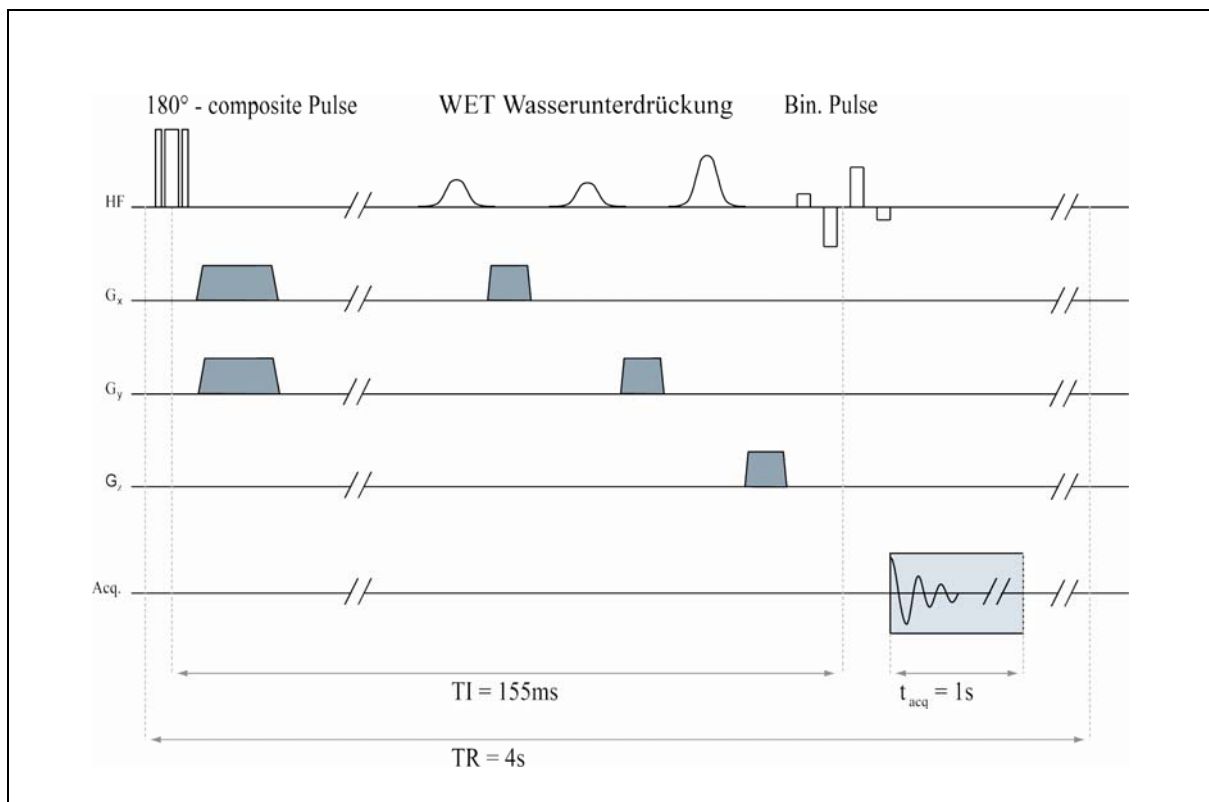
In dieser Sequenz wurde der Binominalpuls aus (II.3.2) verwendet. Sein Anregungsprofil erlaubt eine weitgehende Unterdrückung der Wasserresonanz und auch eine Reduzierung des Fettsignals. Abb. III.5 zeigt das Anregungsprofil.



**Abb. III.4:** Gemessenes Anregungsprofil des Binominalpulses aus S6 (■). Die schwarze Linie zeigt um den Faktor 200 verkleinert das mit S3 aufgenommene *In-vivo*- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Hirn des Probanden. Im Spektrum der Binominalpulssequenz S6 (rote Linie) ist das Anregungsprofil der Pulsfolge deutlich zu erkennen.

### Sequenz S7: Inversion-Recovery mit Binominalpuls

Weder Inversion-Recovery, Binominalpulse noch Sättigungspulse alleine sind in der Lage, Fett und Wasser effektiv genug zu unterdrücken, damit das NAA-Signal sauber präpariert werden kann. Die Sequenz S7 kombiniert daher diese Signalunterdrückungstechniken, um die Wirkung zu maximieren.

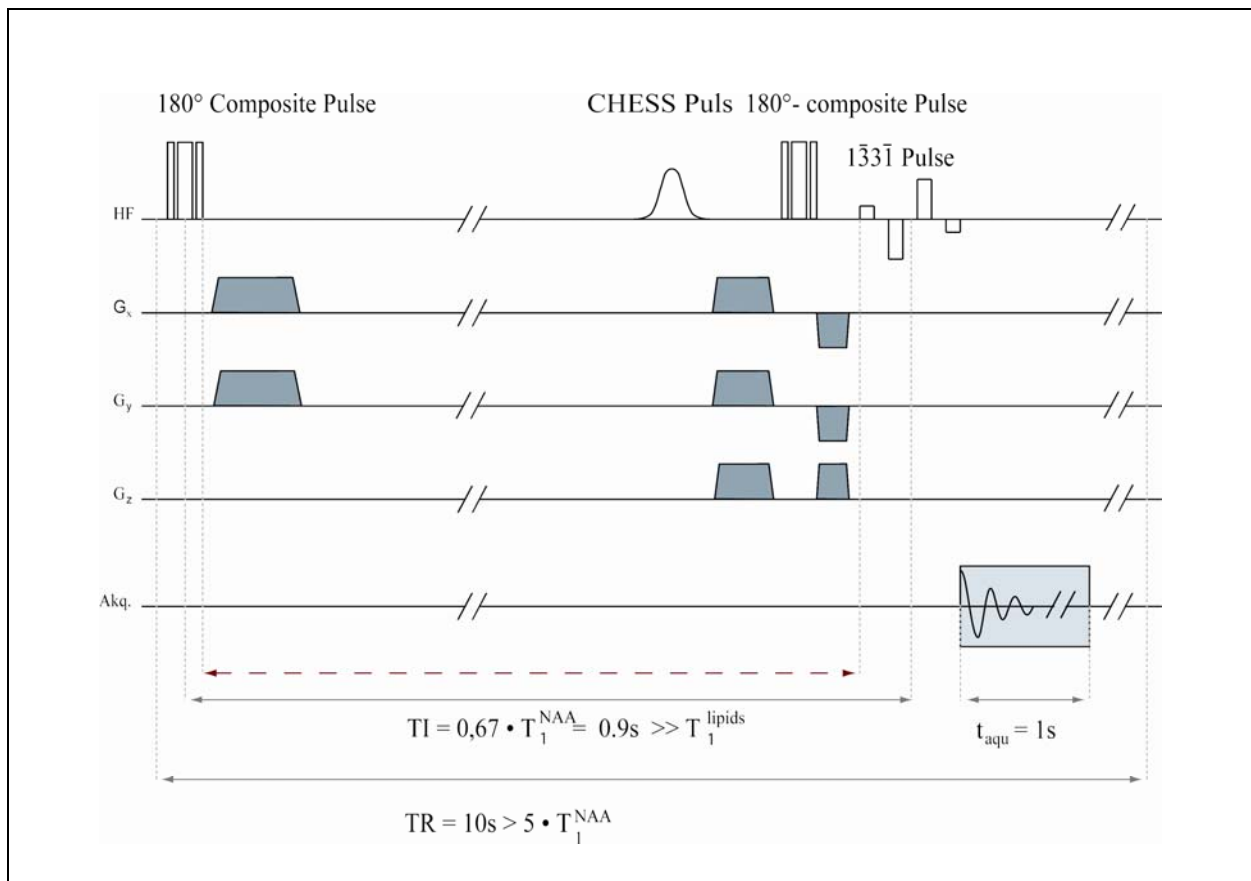


**Abb. III.5:** Inversion-Recovery Sequenz mit Binominalpulsanregung S7.

### Sequenzen S8-10: Phasenzyklisierung (phase cycling PC) FID

Alle Sequenzen aus der PC-Gruppe basieren auf dem Vorschlag von [Gon98]. Die Unterschiede sind:

- S8 verwendet einfache rechteckförmige-180°-HF-Pulse und das Timing nach O. Gonen *et al.*,
- S9(c) verwendet ein verändertes Timing (Abb III.6) und in der (c) Version die composite-180°-Pulse nach Levitt von S5,
- S10 verwendet ebenfalls das angepasste Timing und WET-Wassersignalunterdrückung.



**Abb. III.6:** Die Sequenz S9c. Im Unterschied zur Pulssequenz von Gonen *et al.* (roter Intervall) wird bei der Berechnung der Zeitintervalle die Mitte der Pulse zugrunde gelegt.

### III. 3 Phantome und Modelllösungen

Die in dieser Arbeit verwendeten Phantome sind in Tab. III.2 aufgelistet.

**Tab. III.2:** *Verwendete Phantome*

Phantom	Typ	Hersteller	Material	Volumen/ml	Füllung	pH
P1	WH	EW	PE	2000	H <sub>2</sub> O dest. NaCl 154mmol $\hat{=}$ 0,9%	-
P2	WH	EW	PE	2000	H <sub>2</sub> O dest. NaCl 154mmol $\hat{=}$ 0,9% NAA 7,5mmol	-
P3	SH	EW	PE	125	Sonnenblumenöl	-
P4	SH	EW	PE	250	Sonnenblumenöl	-
P5	WH	Siemens	PE?	2000	H <sub>2</sub> O dest. NaCl 10g NiSO <sub>4</sub> 2,5g	-
P6	WH	Siemens	PE?	2000	H <sub>2</sub> O dest. NaCl 10g NiSO <sub>4</sub> 2,5g	-
P7	WH	Siemens	PE?	2000	H <sub>2</sub> O dest. NaCl 10g NiSO <sub>4</sub> 2,5g	-
P8	IF	Braun	Glas	250	Leitungswasser	-
P9	SH	EW	PE	125	H <sub>2</sub> O dest. NAA 8,76g	6,99
P10	SH	EW	PE	125	H <sub>2</sub> O dest. NAA 1,77g	7,03

<b>P11</b>	SH	EW	PE	125	H <sub>2</sub> O dest. Imidazol 3,46g	7,00
<b>P12</b>	SH	EW	PE	125	H <sub>2</sub> O dest. Imidazol 0,68g	7,00
<b>P13</b>	Kugel	EW	Glas	1000	H <sub>2</sub> O dest. NAA 2,58g	7,00
<b>P14</b>	Kugel	EW	PE	3000	H <sub>2</sub> O dest. NAA 2,62g	7,05
<b>P15</b>	Kugel	EW	PE	100	H <sub>2</sub> O dest. NAA 8,763g	6,99
<b>P16</b>	Kugel	EW	PE	100	H <sub>2</sub> O dest. Imidazol 3,46g	7,00

*Anmerkungen* – WH: Weithalsflasche, SH: Schmalhalsflasche, IF: Infusionsflasche, EW: eigenes Werkstück, PE: Polyethylen.

Die Plastikflaschen bestehen aus Polyethylen, die 100ml Kugeln wurden von der Werkstatt des DKFZ, die 3000-ml-Kugel von Siemens und die 1000-ml-Glasskugel von Schott hergestellt. Die 250ml Glasflasche (P8) ist eine NaCl-Infusionsflasche der Fa. B. Braun, Melsungen AG.

Die Lösungen werden mit abgewogenen Stoffmengen der festen Reinstoffe

- *N*-Acetyl-*L*-Asparaginsäure ≥ 99%, Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz,
- Imidazol ≅ 99%, Fa. Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim, Deutschland

mit klinischer isotonischer Kochsalzlösung und destilliertem Wasser hergestellt. Zur Einstellung des pH-Werts wurden die Lösung mit NaOH und HCl versetzt. Dazu wurden die folgenden Geräte verwendet:

- pH-Meter „QpH 70“, VWR International, Darmstadt
- elektrische Wage „Adventurer“, Ohaus
- Magnetrührer „Stuart“, Bibby Sterilin, Stone, Staffordshire, Großbritannien.

## III. 4 Quantifizierungsmethoden

Die Einstellungen des MR-Tomographen und Positionierung des Probanden etc. haben Einfluss auf die aufgenommenen Signale, weswegen Daten von Experimenten an verschiedenen Tagen nur begrenzt direkt miteinander vergleichbar sind. Das erschwert die absolute Quantifizierung von Resonanzen, also die Eichung der Signalstärke auf eine Stoffmenge, deutlich. Um diese Probleme zu umgehen, sollte die Quantifizierung direkt mit der eigentlichen Messung durchgeführt werden, ohne die Position des Probanden oder des Phantoms und die Einstellungen des MR-Tomographen zu verändern. Diese Überlegungen werden bei den folgenden Verfahren auf verschiedene Weisen berücksichtigt.

### III. 4.1 Quantifizierung mittels Referenzphantom

Das sphärische 3000-ml-Plexiglasphantom (P14) wurde entsprechend der Veröffentlichung von Gonen *et al.* verwendet, um nach der Probandenmessung durch eine erneute NAA-Messung eine Eichkonstante für die Stoffmenge zu bestimmen (nach [Soh96]). Um die unterschiedlichen Lasten zu berücksichtigen werden die Sendespannungen der 180°-Referenzpulse, die der Tomograph automatisch misst, miteinbezogen:

$$\frac{N_V^{NAA}}{V_V^{180^\circ} \cdot S_V^{NAA}} = \frac{N_P^{NAA}}{V_P^{180^\circ} \cdot S_P^{NAA}}$$

$$N_V^{NAA} = N_V^{NAA} \cdot \frac{S_P^{NAA} \cdot V_V^{180^\circ}}{S_P^{NAA} \cdot V_P^{180^\circ}}$$

$$N_V^{NAA} = 15 \text{mmol} \cdot \frac{S_V^{NAA} \cdot V_V^{180^\circ}}{S_P^{NAA} \cdot V_P^{180^\circ}} \quad (3.3)$$

$V_V^{180^\circ}$  = Gehirnvolumen des Probanden

$S_V^{NAA}$  = NAA-Signalstärke des Probanden

$N_V^{NAA}$  = NAA-Stoffmenge des Probanden

$V_P^{180^\circ}$  = Phantomvolumen

$S_P^{NAA}$  = NAA-Signalstärke des Phantoms

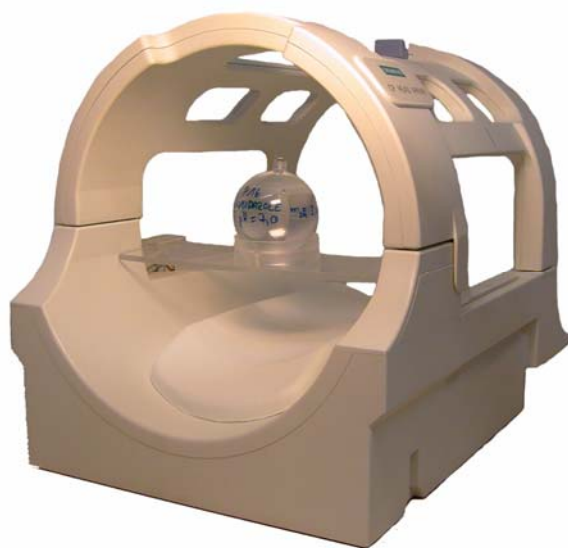
$N_P^{NAA}$  = NAA-Stoffmenge des Phantoms

### III. 4.2 Quantifizierung anhand des Wassersignals

Zusätzlich zum NAA-Signal wurde ein Wasserspektrum mit der Sequenz S3 aufgenommen (TR = 4s, Anzahl der Anregungen = 20). Die Signalstärke des Wassersignals wurde bestimmt und verwendet, um dem NAA-Signal eine Stoffmenge zuzuordnen.

### III. 4.3 Quantifizierung durch zusätzliches NAA

Bei identischem Aufbau und identischen Geräteeinstellungen werden zwei Messungen durchgeführt, die sich um eine bekannte Stoffmenge NAA in der Kopfspule unterscheiden. Hierzu werden in Zusammenarbeit mit der Werkstatt des DKFZ eine Halterung für die Arraykopfspule und zwei sphärische Phantome (P15, P16) gebaut, die hinter dem Kopf des Probanden eine reproduzierbare Positionierung und den einfachen Austausch der Phantome erlaubt (Abb. III.7). Die erste Messung wurde mit dem NAA-Phantom P15



**Abb. III.7:** Arraykopfspule der Tomographen Typ Magnetom Symphony und Avanto mit Phantomaufbau zur *In-vivo*-Quantifizierung von NAA.

( $m_{\text{NAA}}=8,763\text{g}$ ) durchgeführt, vor der zweiten Messung wurde es gegen das Phantom P16 ( $m_{\text{NAA}}=0\text{g}$ ) ausgetauscht. Durch den Signalunterschied der beiden Spektren kann der Signalstärke eine absolute Größe für die NAA-Stoffmenge zugeordnet werden.

### III. 4.4 Quantifizierung durch Referenzsignal

Durch das Imidazolphantom (P16) wurde ein Referenzsignal erzeugt. Da der Binominalpuls ein um die Wasserresonanz symmetrisches Anregungsprofil erzeugt, wurde Imidazol gewählt, dessen Resonanz bei  $\delta = 7,4$  ppm und damit genauso weit ( $\Delta\delta = 2,7$  ppm) vom Wasserpeak entfernt liegt wie das NAA-Signal. Hierzu wurde die Phantomanordnung aus III.4.3 verwendet.

## III. 5 Software für die quantitative Auswertung der NMR-Signale

Neben der Bearbeitung am Terminal des Tomographen erfolgte die Auswertung und Weiterverarbeitung der Spektren am PC mithilfe des Programms jMRUI. Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Tabellenkalkulationsprogramm ORIGIN verwendet.

### III. 5.1 jMRUI

**Java Magnetic Resonance Interface 2.1 [jMRUI]** ging aus dem Projekt 'Advanced Signal Processing for Medical Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy', TMR, FMRX-CT97-0160 hervor. Es unterliegt einer besonderen Lizenz, die eine nichtkommerzielle freie Verwendung erlaubt, und dient der Darstellung und Bearbeitung von NMR-Spektren. Die Rohdaten werden im .rda Format importiert und können in der Zeit- und Frequenzdomäne analysiert werden:

Die **Phasenkorrektur** arbeitet in der Zeitdomäne und erlaubt die Wahl der Phase nullter Ordnung und des ersten Datenpunktes (begin time).

Die **baseline correction** arbeitet in der Frequenzdomäne. Sie bringt keine neuen physikalischen Informationen, doch wird die Darstellung einzelner Resonanzen erleichtert. Dazu wird der Durchschnitt für jeden Punkt im Spektrum, berechnet durch eine wählbare Anzahl von Nachbarpunkten, vom ursprünglichem Signal abgezogen und rückwärts in die Zeitdomäne transformiert. Zumeist werden für die Berechnung des Durchschnitts 10 oder 15 Datenpunkten für den Durchschnitt ausgewählt.

Mit dem **ER Filter** können Teile des Spektrums in der Frequenzdomäne ausgeschnitten und anschließend separat weiter bearbeitet werden. Wiederum wird invers – fouriertransformiert, um das Zeitdomänensignal zu erhalten, das dem ausgewählten Teilspektrum entspricht.

**Apodise** multipliziert eine abfallende Gauss- Gl. (3.4) oder Lorentzfunktion Gl. (3.5) auf das Zeitdomänenspektrum, die Breite der Funktion ist über die Apodisierkonstante Gl. (3.6) einstellbar:



$$f(t) = e^{-\frac{t^2}{2a^2}} \quad (3.4)$$

$$f(t) = \frac{a^2}{\pi t^2 + a^2} \quad (3.5)$$

$$a = \frac{1}{(\text{Apod.} - \text{Konst.} \times \text{Samplingintervall})} \quad (3.6)$$

Eine definierte Anzahl von Datenpunkten vom Anfang oder Ende löscht **truncate** aus dem Zeitdomänen Datensatz. Eine evtl. dadurch entstehende Unstetigkeit ergibt nach der FT eine sinc-förmige Verzerrung der Resonanzlinien.

Durch **zerofilling** wird eine definierte Anzahl an Nullen nach dem letzten Datenpunkt angehängt, was die Darstellung des Frequenzspektrums verbessert.

**Set reference** erlaubt die Anpassung der Frequenzskala an das Spektrum.

Weiterhin bietet jMRUI mehrere Verfahren zur Quantifizierung, von denen **AMARES** (**A**dvanced **m**ethod for **a**ccurate, **r**obust, noninteractive methods exist that are noniterative and **e**fficient spectral fitting, [Van97]) in dieser Arbeit genutzt wurde. AMARES liefert gute Ergebnisse bei ausreichend großen Peaks. Beim Fit komplexer Spektren kann dieser Algorithmus eine frei wählbare Anzahl von einzelnen Lorentz- oder Gaussfunktionen verwenden, um das Spektrum nachzubilden. Die Linienbreiten und erste Datenpunkte (= Flächenintegral der Resonanzlinie) werden ausgegeben.

### III. 5.2 ORIGIN

ORIGIN (Fa. OriginLab, Northampton, USA) ist ebenfalls eine Software zur Datenverarbeitung. Besondere Bedeutung kommt den Fitfunktionen zu, die eigens programmiert und iterativ an Datenpunkte angepasst werden können. Für die Berechnung der Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  wurden die folgenden Funktionen für Saturation Gl. (3.7) bzw. Inversion-Recovery Gl. (3.8) verwendet:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_{1/2}}}) \quad (3.7)$$

$$M_z(t) = M_0(1 - 2e^{-\frac{t}{T_{1/2}}}) \quad (3.8)$$

Außerdem können mit diesem Programm die Signalstärken schwacher Resonanzen bestimmt werden. Bei der hier verwendeten Methode werden die Rohdaten in jMRUI eingelesen, mit Phasenkorrektur, ggf. Baselinekorrektur und ER Filter in eine geeignete Form gebracht und als ASCII Dateien exportiert. In ORIGIN wird ein evtl. vorhandener Offset mit manueller Baselinekorrektur entfernt und das Integral mit der calculus / integrate Funktion bestimmt.



## IV Ergebnisse

Zu jeder Messung werden die Spektren, Pulssequenzparameter und verwendeten Materialien in einer tabellarischen Übersicht aufgeführt. Die Frequenzskala der Abbildungen bezieht sich immer auf den untersten Graphen; wenn vorhanden, ist eine seitliche Verschiebung mehrerer Graphen durch eine dritte Achse aus dem Koordinatenursprung indiziert. Unter den Tabellen finden sich Erläuterungen zu den verwendeten Abkürzungen, die Einträge  $\Delta\nu_{1/2}$  ( $^1\text{H}$ ) (Linienbreite der Wasserresonanz) und  $T_2^*$  werden vom Tomographen zur Charakterisierung des Shims ausgegeben. Intervalle, in denen ein Parameter variiert wird, sind in eckigen Klammern angeben.

## **IV. 1 Konstruktion von Messphantomen**

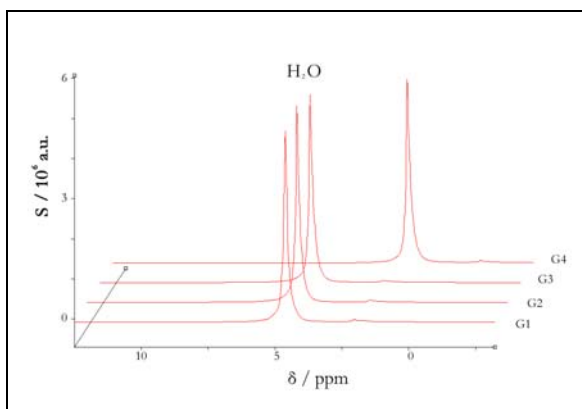
Der Entwicklung geeigneter Messphantome kommt in dieser Arbeit entscheidende Bedeutung zu. Die Vorgabe ist es, für die Erprobung der WBNA-Sequenzen die relevanten Parameter des Kopfes nachzubilden. Dieser Abschnitt wird unterteilt in die Entwicklung der Phantomgefäße und Modelllösungen.

### **IV. 1.1 Phantomgefäße**

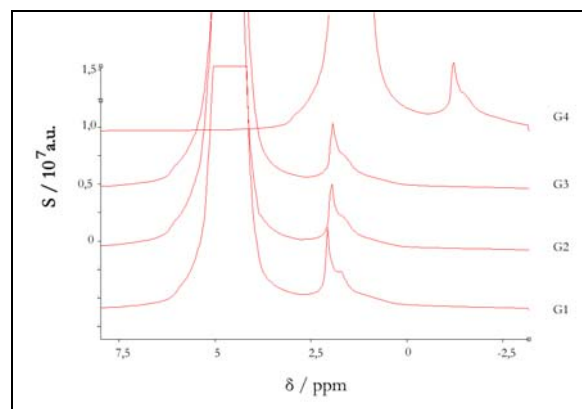
In den mit nicht lokalisierenden Sequenzen (S3 – S8) aufgenommenen Spektren der zylindrischen Phantome (P1 – P12) traten in unterschiedlicher Ausprägung unerwartete Resonanzen auf. Offensichtliche Regelmäßigkeiten in Bezug auf den MR-Tomographen und Phantome, verwendete Pulssequenzen und deren Parametern konnten nicht festgestellt werden. Die Intensitäten des unbekanntes „Signals“ beträgt ca. 3% der Wasserresonanz. In der folgenden Serie der Messreihen 1 – 5 soll neben den Sequenzparametern TR, Sendefrequenz und Shim der Zusammenhang der Signale mit Phantomform, Material und Position untersucht werden. Dazu wurde abwechselnd das 2-l-Plastikphantom P8 und das 250-ml-Glassphantom P5 in verschiedenen Positionen in den Messreihen 1 bis 3 verwendet. Um die Abhängigkeit vom Shim zu untersuchen, wurde jeweils eine Messung ohne und eine mit gut justiertem Magnetfeld aufgenommen. In den Messreihen 4 und 5 wurde das Auftreten dieser Resonanzen und die Abhängigkeit der Signalstärke vom Shim den sphärischen Phantomen P13 (Glas) und P14 (Plastik) untersucht.

### Messreihe 1

Die folgenden Graphen zeigen das Spektrum des liegenden Phantoms P5, aufgenommen mit der FID-Pulssequenz S3 mit unterschiedlichem Repetitionszeiten TR, Sendefrequenz und Shim. Es soll der Einfluss dieser Parameter auf die unerwarteten Resonanzen untersucht werden.



**Abb. IV.1:** *In-vitro*-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren G1 – G4 aufgenommen mit unterschiedlichen Messparametern (Tab. III.1) angegeben. Die Frequenzverschiebung von G4 ist deutlich zu sehen.



**Abb. IV.2:** Vergrößerte Darstellung der Abb. IV.1 mit starken Artefakten bei  $\delta = 2,5$  ppm.

**Tab IV.1:** Pulssequenzparameter zu Messreihe 1

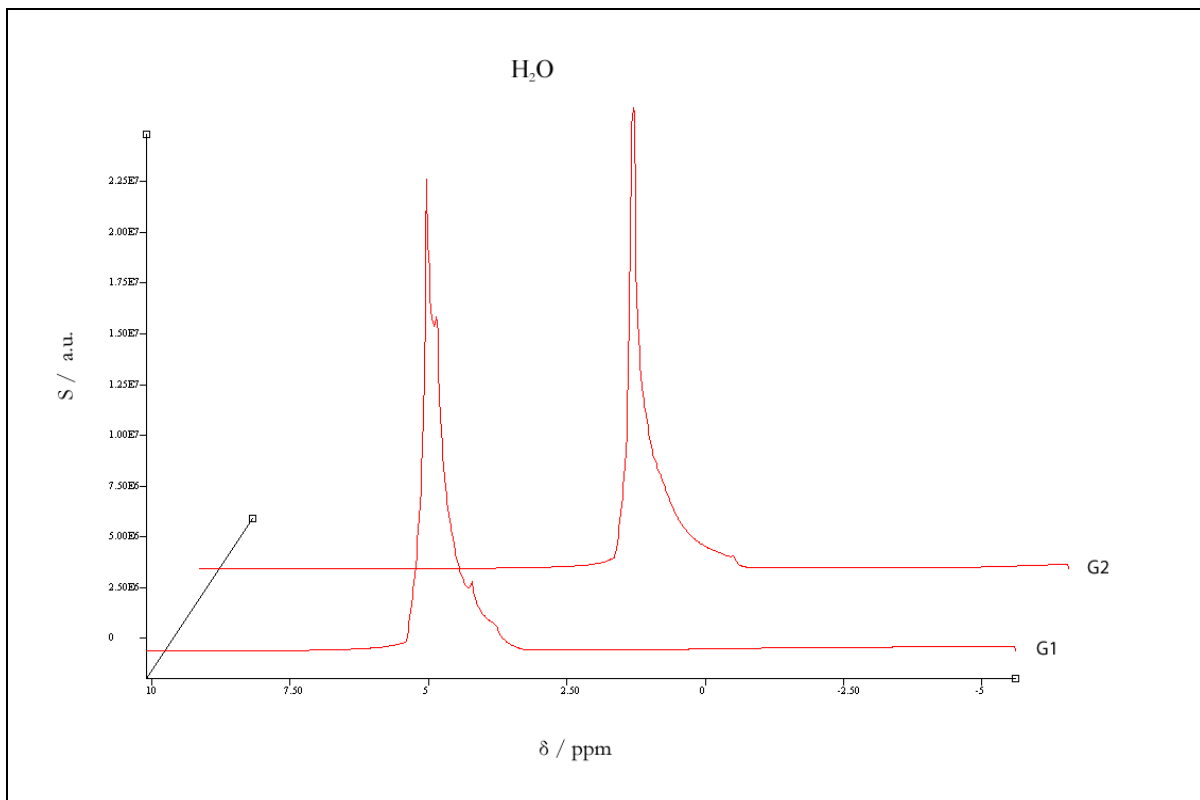
Sequenz	Graph	Kon	Pha	TR /ms	$f$ (HF)	NEX	$\Delta\nu_{1/2}$ ( <sup>1</sup> H) / Hz
S3	G1	AV AC	P5	1500	$f_0$	10	15
S3	G2	AV AC	P5	4000	$f_0$	10	14
S3	G3	AV AC	P5	1060	$f_0$	10	14
S3	G4	AV AC	P5	1060	$f_0 + 200\text{Hz}$	10	14

*Anmerkungen* – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto, AC: Array Coil,  $f$  (HF): Sendefrequenz, NEX: Anzahl der Anregungen.

Die Variation der Parameter zeigt kaum Einfluss auf die Resonanzen. Der größte Unterschied ist in der Form der Resonanz in G1 und G2 zu sehen, zwei Messungen, die sich in der TR unterscheiden und zwischen denen eine Magnetfeldjustage vorgenommen wurde.

**Messreihe 2**

Mit gleicher Pulssequenz wurden die Spektren in Abb. IV.3 vom stehenden Glassphantom P8 aufgenommen. Für das Spektrum G1 wurde der Shim aus der vorigen Messreihe 1, G2 beibehalten, für das Spektrum G2 neu justiert und manuell wieder auf  $\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) = 14\text{Hz}$  eingestellt. Bei der Magnetfeldjustage wurde ebenfalls die Sendefrequenz neu eingestellt ( $f_0^{alt}$  auf  $f_0^{neu}$ ).



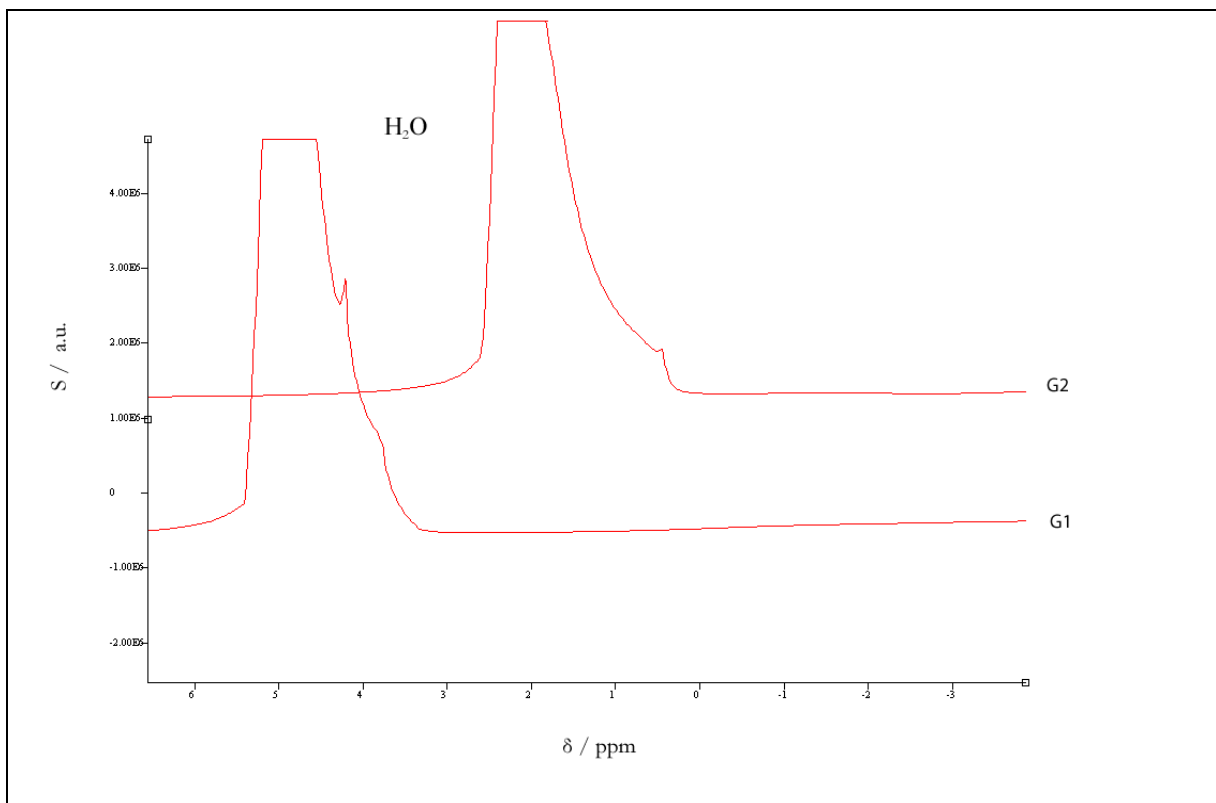
**Abb. IV.3:** Spektren aus Messreihe 2, aufgenommen mit der FID-Pulssequenz S3 von Phantom P6, stehend. Für G1 wurde der Shim aus Messreihe 1 übernommen, für G2 neu justiert und auf  $\Delta\nu_{1/2} = 14\text{Hz}$  eingestellt.

**Tab. IV.2** Pulssequenzparameter zur Messreihe 2

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	TR /ms	$f$ (HF)	NEX	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H})$ / Hz
S3	G1	AV AC	P6 AS	1060	$f_0^{alt}$	10	-
S3	G2	AV AC	P6 AS	1060	$f_0^{neu}$	10	14 Hz

Anmerkungen – AS: Aufrecht stehend,  $f$ (HF): Sendefrequenz, NEX: Anzahl der Anregungen.

Die „Resonanz“ bei  $\delta = 2,5$  ppm und andere Auffälligkeiten aus Messreihe 1 sind in Messreihe 2 verschwunden. Es sind jedoch weiterhin unbekannte Resonanzen vorhanden, die durch Veränderungen des Shims beeinflusst werden. Graph G1 zeigt mehrere Peaks auf der aufsteigenden rechten Flanke der Wasserresonanz, die durch verbesserte Magnetfeldjustage bis auf einen verschwinden (G2). Im Allgemeinen scheint das Spektrum G2 durch die Justage geglättet zu werden.

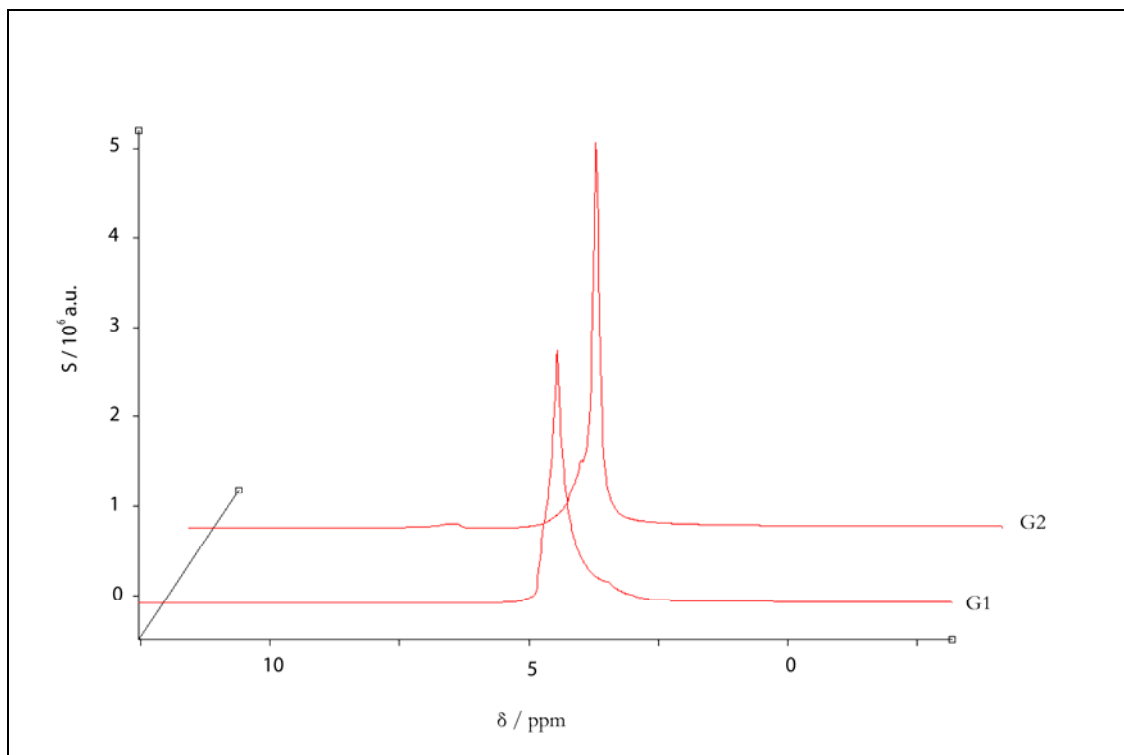


**Abb. IV.4:** Detailansicht von Abb.IV.4: Deutlich ist der Einfluss des Shims auf die Seitenresonanzen zu sehen.



### Messreihe 3

Die folgenden Graphen (Abb. IV.5) zeigen erneut Spektren von Phantom P5, jetzt in stehender Position. Für G1 wurde der Shim aus der vorausgegangenen Messung mit Phantom P8 übernommen, für G2 wurde der Shim angepasst und manuell auf  $\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) = 14\text{Hz}$  justiert.



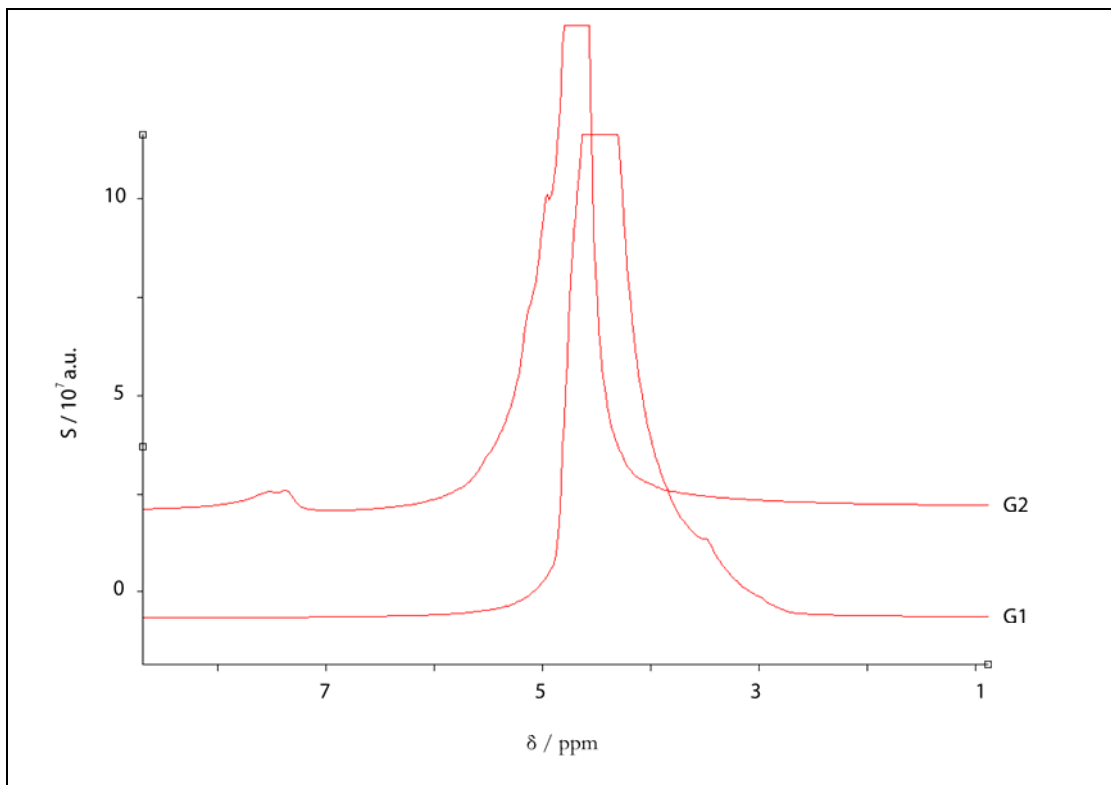
**Abb. IV.5:** Zwei Spektren aus Messreihe 3, Phantom P5, stehend, die bei unterschiedlicher Magnetfeldjustierung (G1 nicht, G2 gut justiert) aufgenommen wurden.

**Tab IV.3:** Pulssequenzparameter zu Messreihe 3

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	TR /ms	$f$ (HF)	NEX	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H})$ / Hz
S3	G1	AV AC	P8, AS	1060	$f_0^{alt}$	10	-
S3	G2	AV AC	P8, AS	1060	$f_0^{neu}$	10	14Hz

*Anmerkungen* – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto, AC: Array Coil, AS: Aufrechtstehend,  $f$  (HF): Sendefrequenz, NEX: Anzahl der Anregungen.

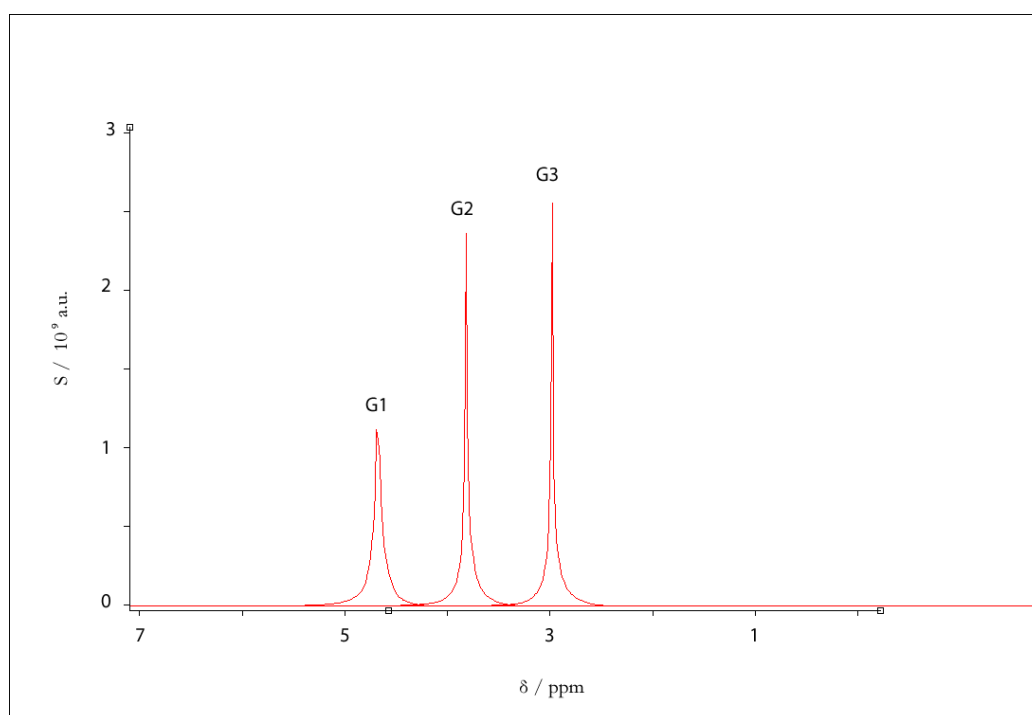
Die beiden Spektren mit identischem Shim, aber verschiedenen Phantomen, G2 aus Messreihe 2 (Abb. IV.3) und G1 aus Messreihe 3 (Abb. IV.5) sind sehr ähnlich. Dagegen weichen die beiden Spektren der Messreihe 3, G1 und G2 in Abb. (IV.5), aufgenommen mit P8, aber unterschiedlichem Shim, deutlich voneinander ab. Auch der Vergleich mit den Spektren aus Messreihe 1 (ebenfalls P8), in liegender Position und mit anderem Shim, lässt keine Ähnlichkeiten erkennen.



**Abb IV.6:** Detailansicht der Abb. IV.5. Im Spektrum G2 erscheint durch die Magnetfeldjustierung eine Resonanz bei  $\delta = 7,5 \text{ ppm}$ .

### Messreihe 4

Das sphärische Plastikphantom P14 wurde mit der FID-Pulssequenz S3 bei drei verschiedenen Magnetfeldjustierungen gemessen (Abb. IV.8). Zusätzlich zum Spektrum wird das Signal in der Zeitdomäne dargestellt (Abb. IV.9) und die Amplitude bei  $t = 0$  (erster Datenpunkt = Flächenintegral der Resonanz) angegeben.



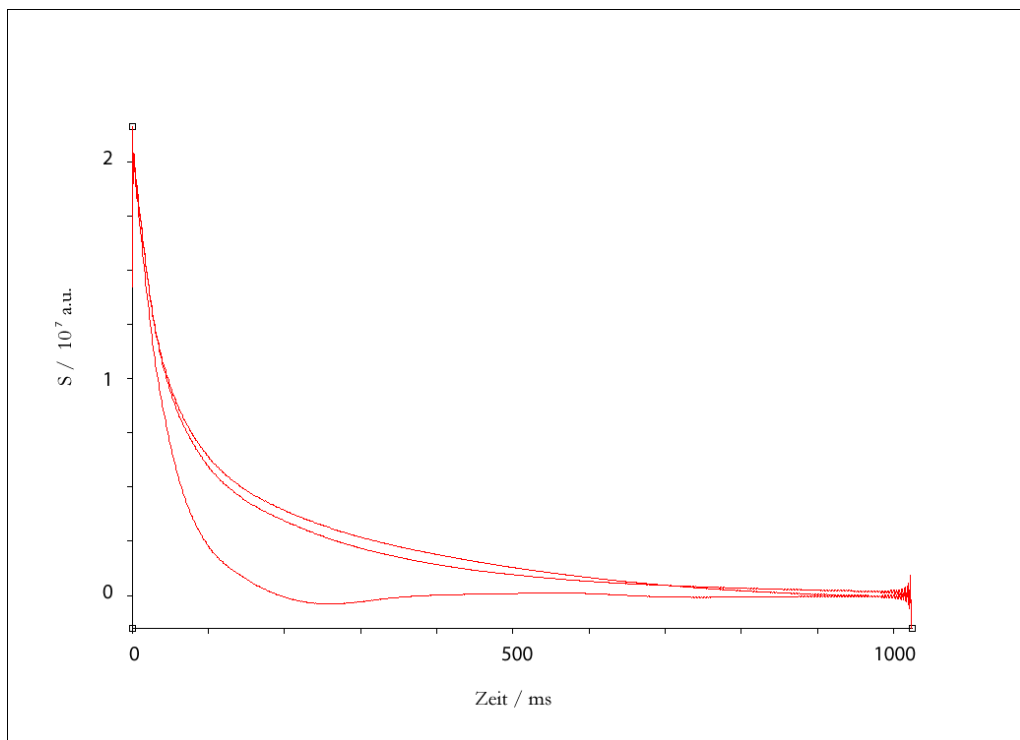
**Abb. IV.7:** Spektren G1 – G3 aufgenommen mit der Sequenz S3 bei verschiedenen Shimeinstellungen nach Tab. IV.4.

**Tab. IV.4:** Pulssequenzparameter zu Messreihe 4

Sequenz	Graph	Kon	Pha	Shim	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	AMP / $10^7$
S3	G1	AV AC	P14	TU	7,7	37	1,43
S3	G2	AV AC	P14	AS	3,2	101	1,44
S3	G3	AV AC	P14	MS	2,9	142	1,43

*Anmerkungen* – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto, AC: Array Coil, TU: Grundeinstellungen (Tune Up), AS: Automatischer Advanced Shim, MS: Manueller Shim, AMP: Amplitude der FID bei  $t = 0$ .

Die drei Spektren G1-G3 zeigen wie erwartet ein von der Shimeinstellung abhängiges Verhalten, die Amplitude des Zeitdomänensignals bleibt konstant.



**Abb. IV. 8:** Zeitdomänensignal der drei Spektren aus Abb. IV.7. Die Schwingungen am Ende des FID treten bei jeder globalen Sequenz auf und konnten bislang nicht erklärt werden.

### Messreihe 5

Die Messungen aus Messreihe 4 wurden mit dem kleineren Glasphantom P13 wiederholt. Die Ergebnisse sind in Abb. IV.9 und IV.10 in der Zeit- und Frequenzdomäne dargestellt.

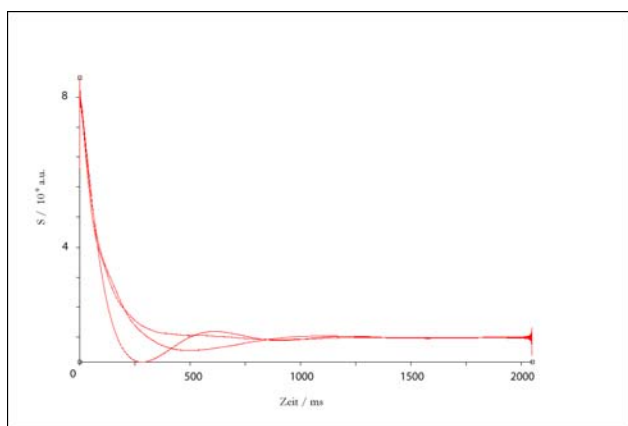


Abb.9: Zeitdomänen Darstellung von Abb IV.10.

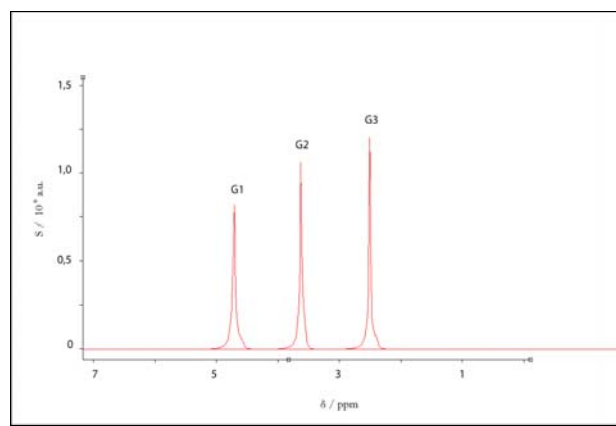


Abb IV.10: Spektren G1 – G3 aufgenommen bei unterschiedlichem Shim (Tab. IV.5).

Tab. IV.5: Pulssequenzparameter zu Messreihe 5

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	Shim	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	AMP / $10^6$
S3	G1	AV AC	P13	TU	5,0	131	5,66
S3	G2	AV AC	P13	AS	5,0	128	5,73
S3	G3	AV AC	P13	MS	3,0	230	5,67

Anmerkungen – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto, AC: Array Coil, TU: Tune Up, AS Advanced Shim, MS: Manueller Shim, AMP: Amplitude des Zeitdomänensignals bei  $t = 0$ .

## IV. 1.2 Modelllösungen

Die WBNAAPulssequenzen sollen an Phantomen getestet werden, es gilt daher die physikalischen Eigenschaften und chemische Zusammensetzung ( $^1\text{H}$ -NMR-detektierbare Metaboliten in wässriger Lösung) möglichst ähnlich denen des Kopfes zu wählen. Da der Fettunterdrückung durch Inversion-Recovery (IR, II.3.1) eine besondere Bedeutung zukommt, mussten die  $T_1$ -Zeiten der einzelnen Resonanzen in den Lösungen gemessen werden.

Zur Ermittlung dieses Parameters wurden die Sequenzen S3 und S5 verwendet. Unter Variation der TI- und TR-Zeiten können mit diesen Sequenzen mittels Inversion Recovery oder Saturation Recovery die Relaxationszeiten bestimmt werden.

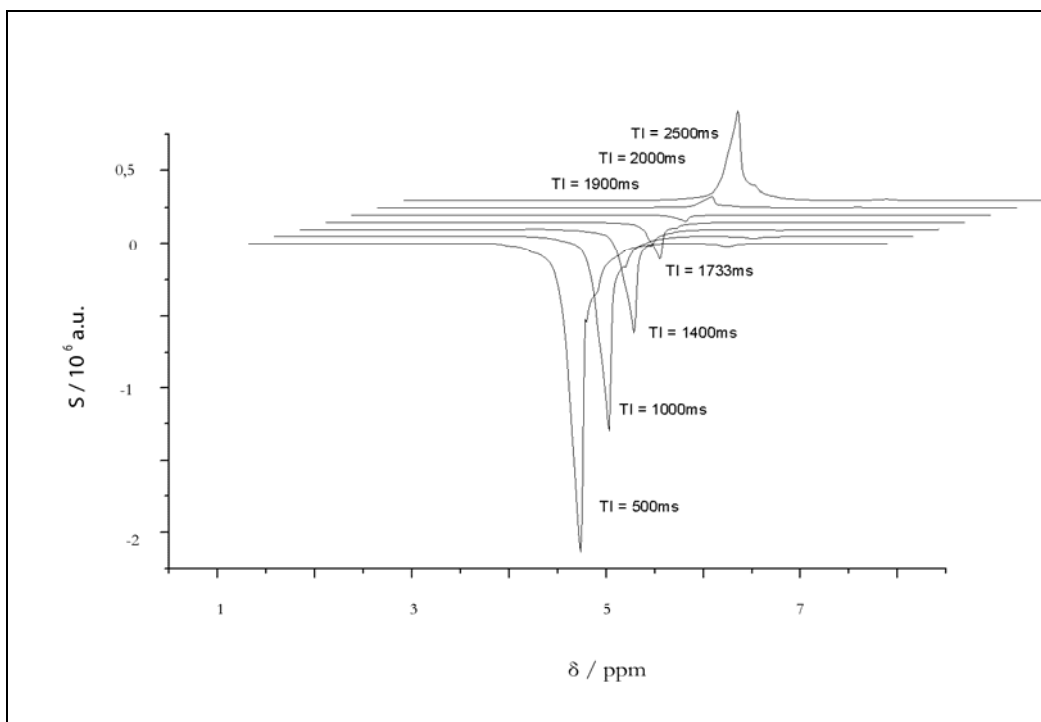
Intensive Signale wurden mit AMARES aus jMRUI ausgewertet, die Signalstärke schwacher Resonanzen wurde mit der Integralfunktion von ORIGIN bestimmt. Die Unsicherheiten werden von AMARES angegeben, für die ORIGIN-Integrale wurde ein Fehler von 5% angenommen. Mit diesen Signalstärken und entsprechenden Fitfunktionen werden die Relaxationszeiten bestimmt. Die Qualität der ORIGIN Fitfunktion wird durch die Summe der quadratischen Abweichungen  $\chi^2$  und dem Korrelationskoeffizienten  $\rho$  angegeben.

Grundsätzlich werden vor jeder Messung fünf Scans ohne Signalauslese durchgeführt, um einen Gleichgewichtszustand der Magnetisierung zu erhalten.

## $T_1$ der Wasserprotonen

### Inversion Recovery

Abb. IV.11 zeigt Spektren vom Phantom P5, aufgenommen mit der Pulssequenz S5 unter Variation von TI. Trotz sorgfältiger Magnetfeldjustage sind auf der rechten Seite der Wasserresonanz Artefakte ähnlich denen aus (IV.1) zu sehen.



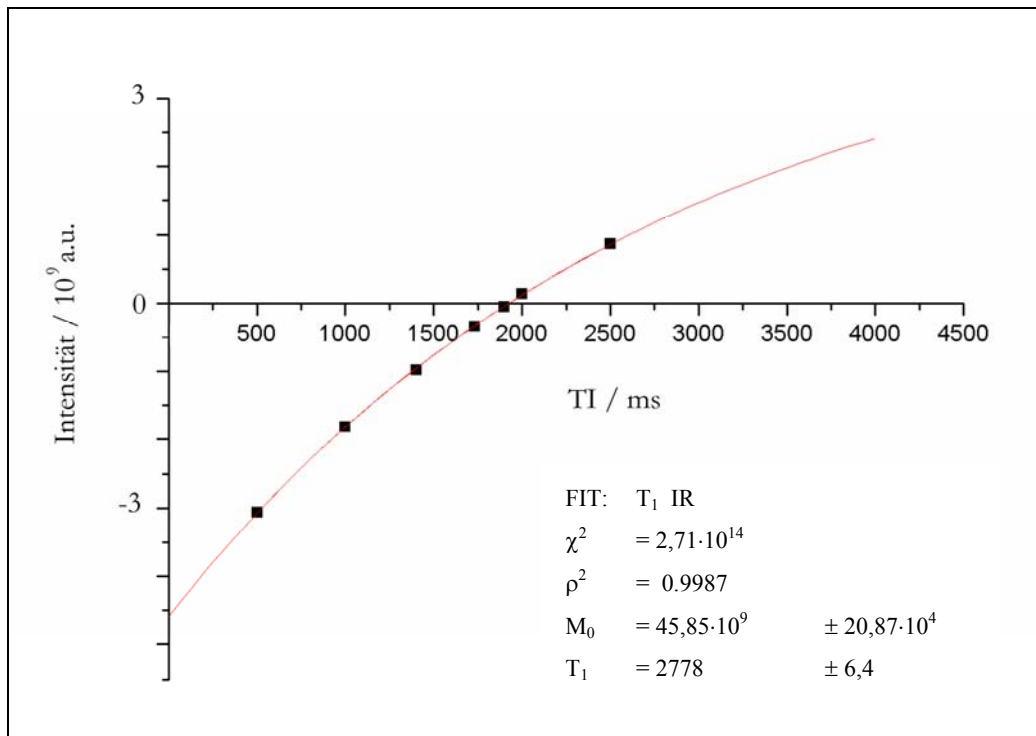
**Abb IV. 11:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, Wasser-Resonanzen zu verschiedenen TI-Zeiten im IR-Experiment (nach Tab. IV.6).

**Tab IV.6:** Sequenzparameter zur  $T_1$ -Bestimmung von Wasser mit IR

Sequenz	Phantom	Kon	TR / ms	TI / ms	NEX	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	$T_1 / \text{ms}$
S5	P5	AV, AC	10000	[500, 2500]	10	14	30	$2778 \pm 6$

Die Intensitäten der Resonanzen wurden mit AMARES aus jMRUI bestimmt und gegen die TI-Zeiten aufgetragen. Der Fit wurde mit ORIGIN nach folgender Funktion berechnet:

$$M_z(TI) = M_0(1 - 2e^{-\frac{TI}{T_1}}) \quad (3.9)$$

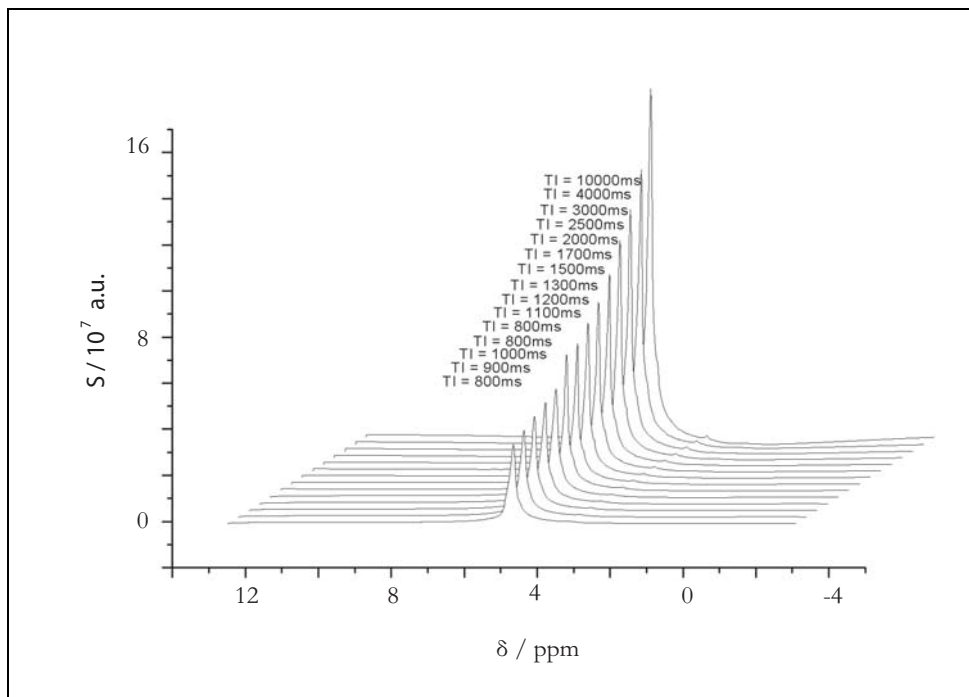


**Abb. IV.12:** Signalintensitäten von Wasser und Fit als Funktion von TI (Gl. 4.1, Abb. IV.11).



### Saturation Recovery

Die Abbildungen IV.14 und IV.15 zeigen die Ergebnisse des Saturation-Recovery-Experiments. Die Spektren wurden mit der Pulssequenz S3 am Phantom P1 aufgenommen, mit jMRUI phasenkorrigiert mit AMARES gefittet. Wegen der hohen Intensität der Resonanzen sind die Fits (AMARES) recht genau. Um kurze TR und gute spektrale Auflösung zu erhalten, wurde die Auslesezeit  $\Delta_{\text{ADC}}$  im Intervall  $\text{TR} \in [800, 1100]\text{ms}$  auf  $\Delta_{\text{ADC}} = 512\text{ ms}$  verkürzt und im Intervall  $\text{TR} \in [1200, 10000]\text{ms}$  wieder auf  $\Delta_{\text{ADC}} = 1024\text{ ms}$  gesetzt. Kürzere TR sind nicht möglich, da die mit  $\Delta_{\text{ADC}} = 256\text{ms}$  aufgenommenen Spektren keine ausreichende Auflösung aufweisen.



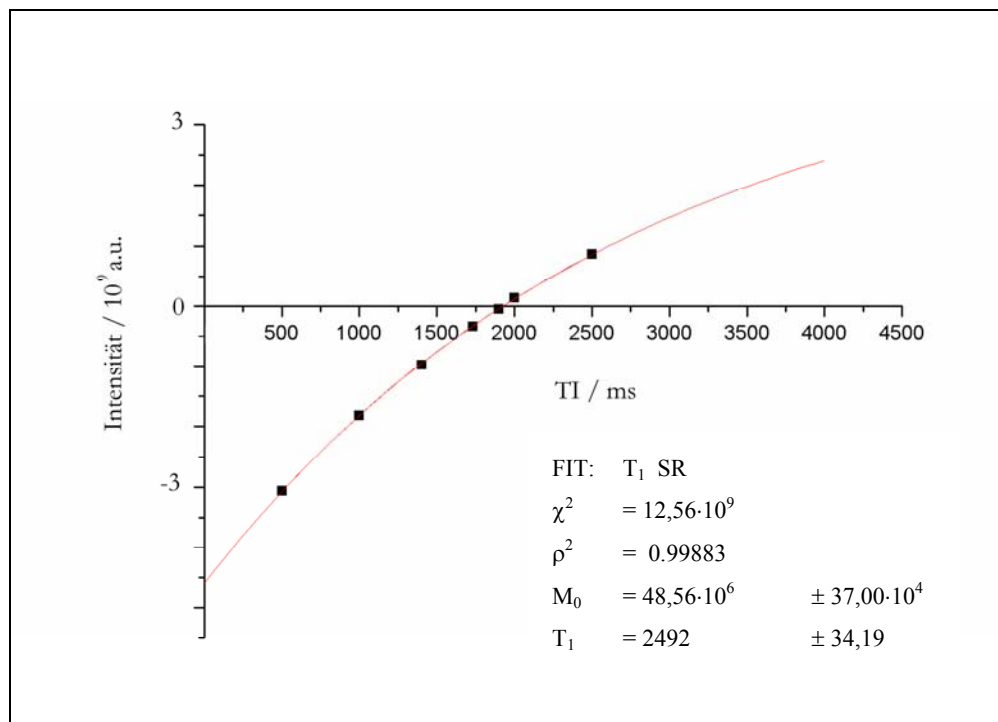
**Abb. IV.13:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, Wasserresonanzen zu verschiedenen TR-Zeiten im SR-Experiment (nach Tab. IV.17).

**Tab IV.7:** Sequenzparameter zur Bestimmung der  $T_1$  Zeit von Wasser mit Saturation Recovery

Sequenz	Phantom	Kon	TR / ms	NEX	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	$T_1 / \text{ms}$
S3	P1	AV, AC	[800, 10000]	20	13	25	$2492,4 \pm 34$

Die mit AMARES bestimmten Signalintensitäten sind in Abb. IV.14 als Funktion von TR aufgetragen. Die Anpassung erfolgt mit ORIGIN und der Funktion

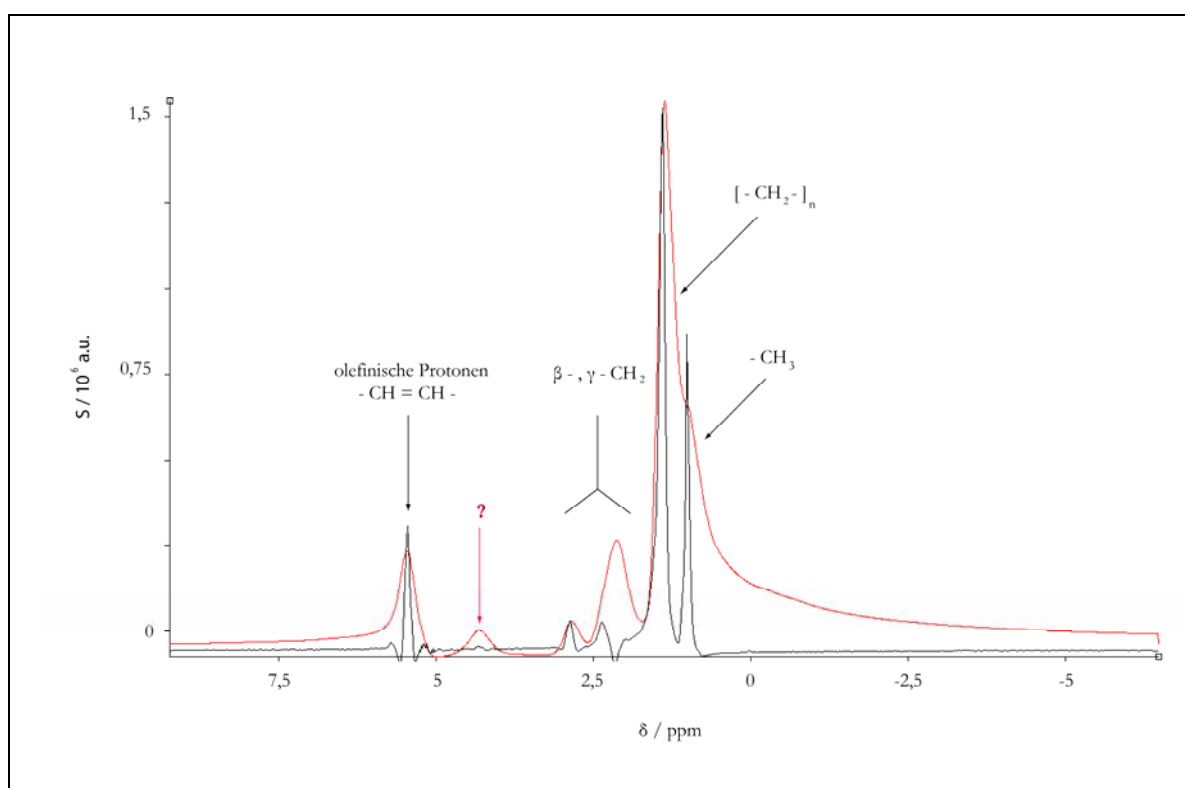
$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (3.10)$$



**Abb. IV.14:** Signalintensitäten von Wasser und Fit als Funktion von TR (Gl. 4.2, Abb. IV.19).

## Bestimmung von $T_1$ von Fettsäure-Protonen

Als langkettige Moleküle mit Einfach- und Doppelbindungen zeigen Fettsäuren (Triacylglyceride) mehr Resonanzen als z.B. Wasser oder NAA. In Abb. IV.15 sind zwei Spektren überlagert, die mit PRESS (S1, schwarz) bzw. 1-Puls-Anregung (S3, rot) vom Phantom P4 aufgenommen wurden. Da ein Shim mit einer einzelnen Resonanz hier nicht möglich war, wurde der Tune-Up Modus des Tomographen verwendet.



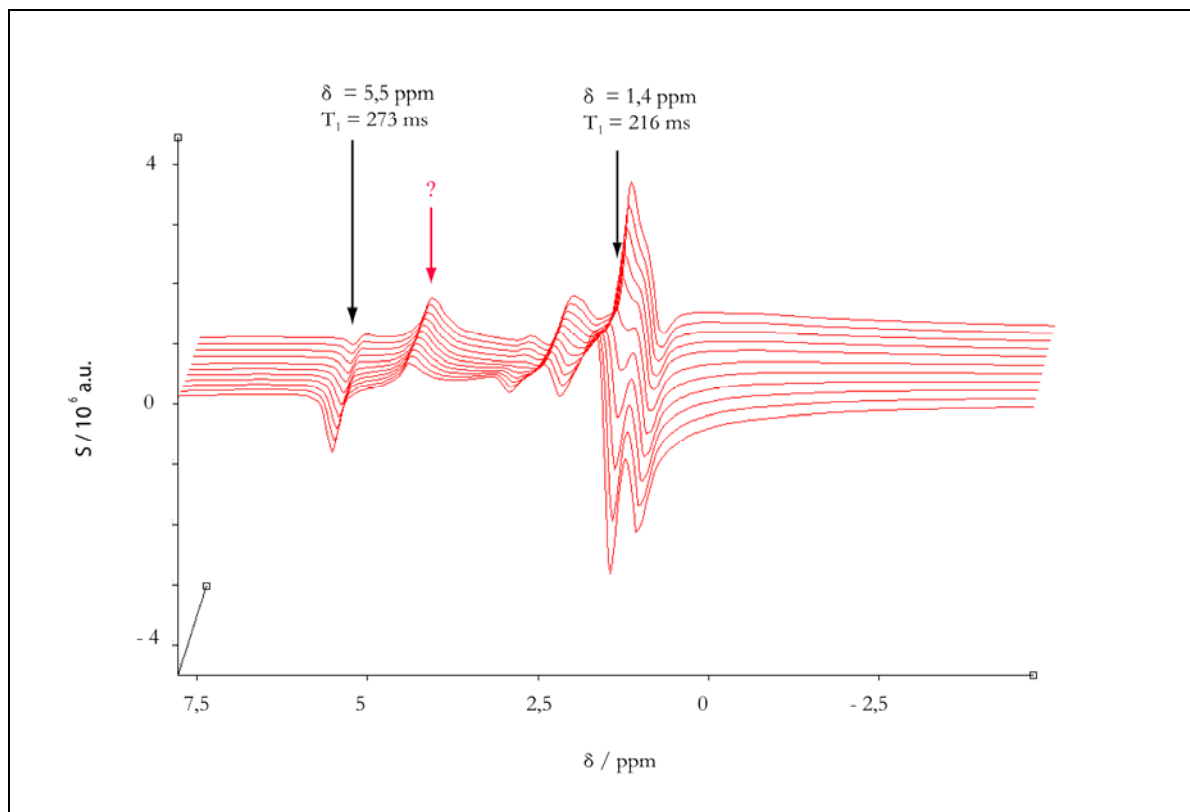
**Abb. IV. 15:** Hochaufgelöstes, lokalisiertes  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (PRESS Sequenz S1, schwarz), und globales Spektrum (S3, rot), übereinander aufgetragen; beide aufgenommen am Phantom P4.

**Tab IV.8:** Pulssequenzparameter zu Abb.IV.15

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	TR / ms	TE / ms	NEX	Voxel / $\text{cm}^3$	Shim
S3	rot	AV, AC	P5	2048	-	10	-	TU
S1	schwarz	AV, AC	P5	1500	135	10	8	TU

*Anmerkungen* – Kon: Gerätekonfigurationen, AV: Avanto, AC: Array Coil, TU: Tune Up, voreingestellte Magnetfeldjustierung.

Die Abb. IV.16 zeigt Spektren des Phantoms P4, aufgenommen mit S5 unter Variation der Inversionszeit  $TI \in [100, 180]$ ms. Mit Inversion und Saturation Recovery wurden die  $T_1$  Zeiten für die Resonanzen bei  $\delta = 1,4$  ppm und  $\delta = 5,5$  ppm ermittelt. Die Signalstärken der Resonanzen bei  $\delta = 5,5$  ppm wurden mit der Integalfunktion von ORIGIN bestimmt.

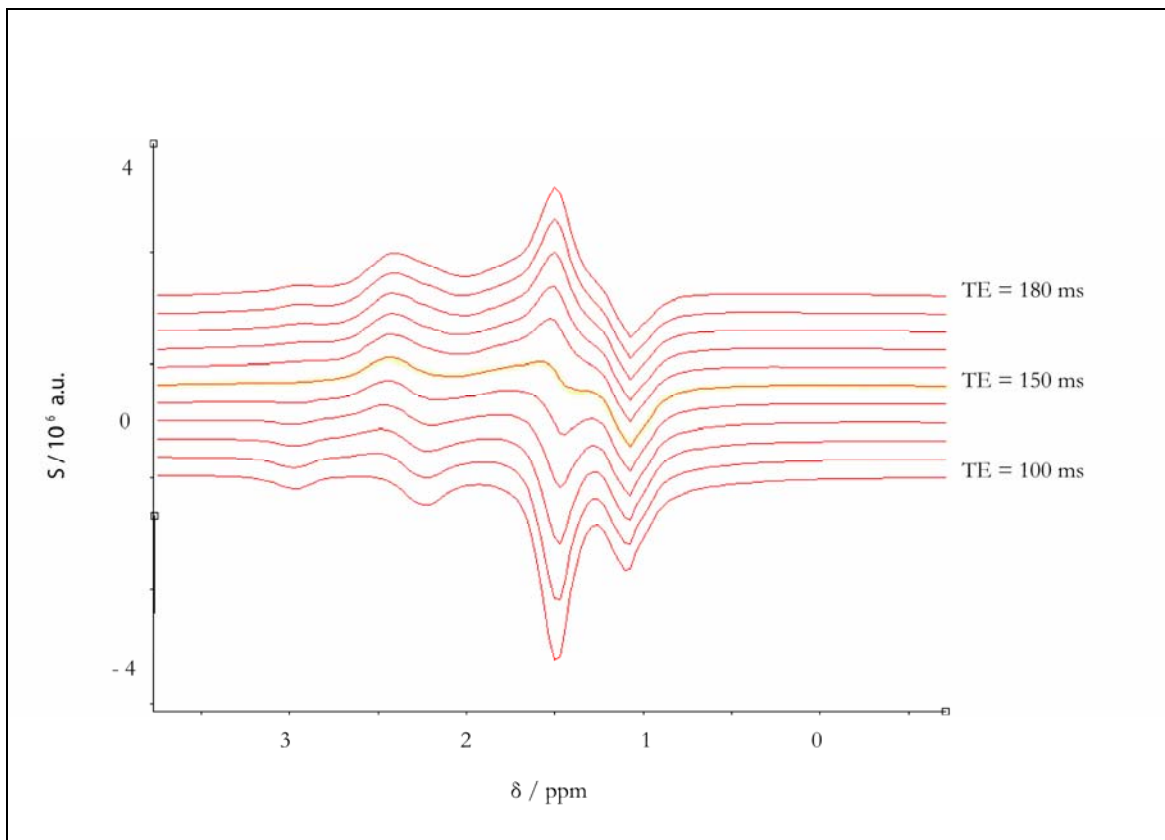


**Abb. IV.16:** Serie von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, aufgenommen mit IR, von Phantom P4 im Bereich des Umschlagpunkts der Magnetisierung,  $TI \in [100, 180]$ ms.

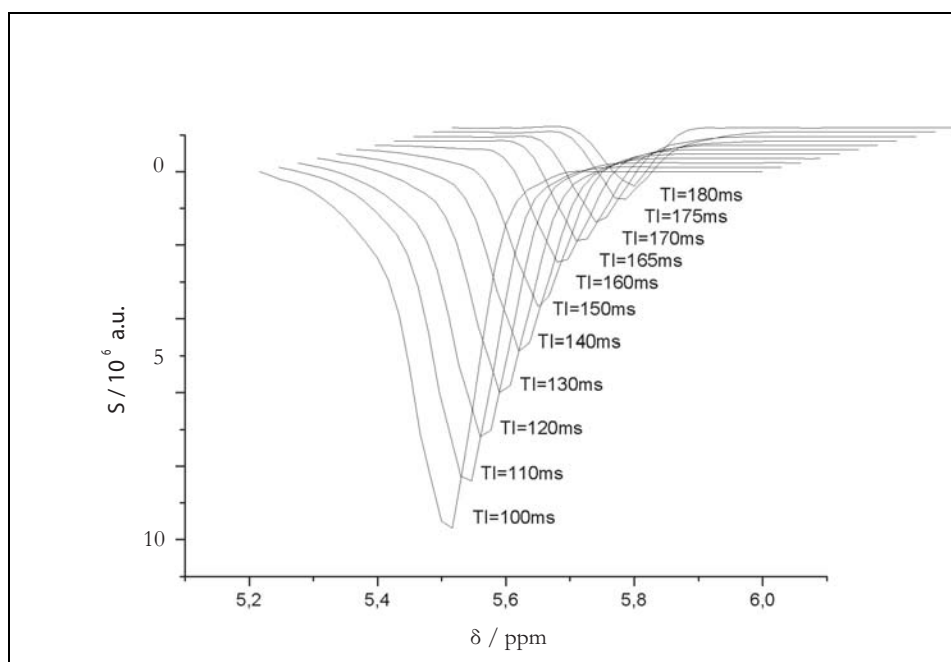
**Tab IV.9:** Sequenzparameter zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeit der Hauptresonanz von Fett

Sequenz	Phantom	Kon	TR / ms	TI / ms	NEX	Shim	$\delta$ / ppm	T1 / ms
S5	P4	AV, AC	1500	[100, 180]	15	Tune Up	1,4	216

Eine Abschätzung für die  $T_1$ -Zeit der Resonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm kann mit Abb. IV.17 vorgenommen werden. Die Magnetisierung ist bei ca.  $t_{M=0} = 150$ ms minimal, das entspricht (wegen  $TI = T_1 \cdot \ln 2$ )  $T_1 = 216$ ms.



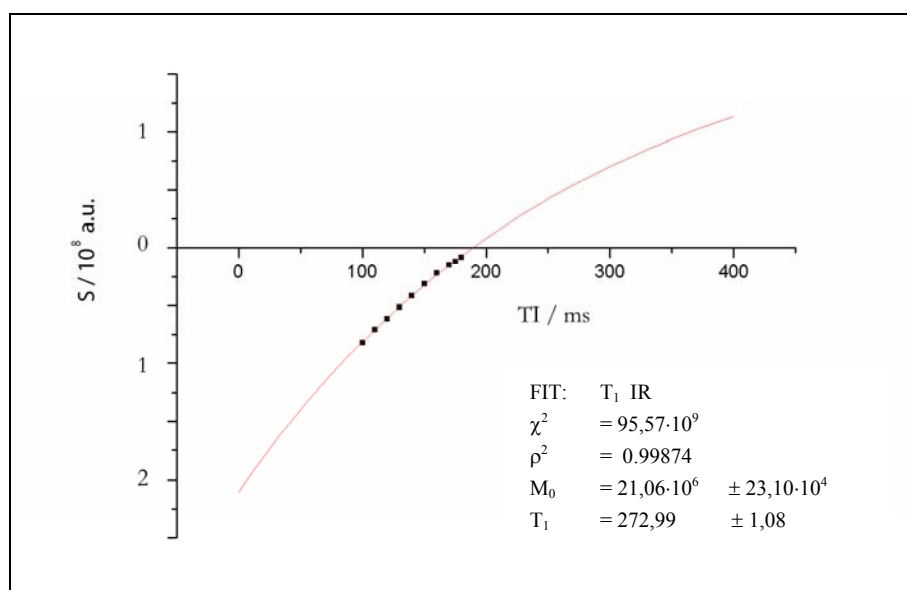
**Abb. IV.17:** Ausschnitt aus Abb. IV.16. Die für die Signalunterdrückungen am besten geeignete TI-Zeit ist gelb markiert ( $TI = 150$ ms  $\Rightarrow T_1 =$  ca. 216ms).

**Bestimmung von  $T_1$  der Fettresonanz bei  $\delta = 5,5$  ppm mit Inversion-Recovery**


**Abb. IV.18:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, Lipid-Resonanzen zu den verschiedenen TI-Zeiten im IR-Experiment (nach Tab. IV.10).

**Tab IV.10:** Sequenzparameter für die  $T_1$ -Bestimmung der Lipidresonanz bei  $\delta = 5,5$  ppm

Sequenz	Pha	Kon	TR / ms	TI / ms	NEX	$\delta$ / ppm	$T_1$ / ms
S5	P2	AV, AC	1500	[100, 180]	15	5,5	$272,9 \pm 1$

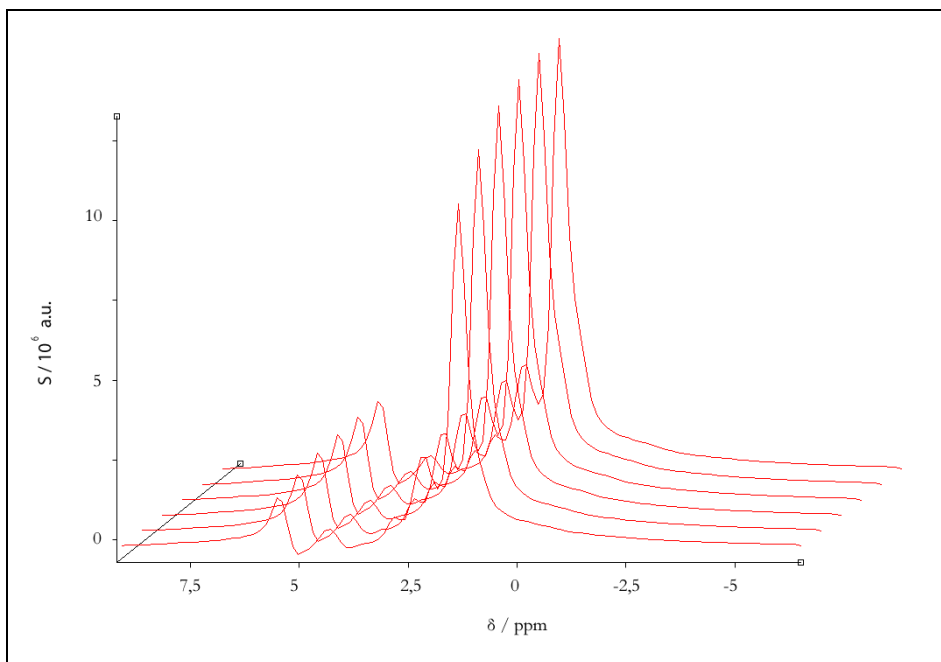


**Abb. IV.19:** Signalintensitäten von Fett und Fit als Funktion von TI (Gl. 4.1, Abb. IV.19).

### Bestimmung von $T_1$ der Fettresonanz bei $\delta = 1,4$ ppm mit Saturation Recovery

Durch die kurze  $T_1$ -Zeit von Fett ist für das Saturation-Recovery-Experiment ein kurzes Ausleseintervall  $\Delta_{ADC}$  nötig. Die  $\Delta_{ADC}$  werden entsprechend den TR maximal gewählt, um die höchstmögliche Auflösung zu erreichen. Dieses Verfahren wurde benutzt, um das  $T_1$  der Fetthauptresonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm zu bestimmen. Bei großen TR ab  $TR = 550$ ms ist die Magnetisierung vor der erneuten Anregung auf über 90% ihrer Ausgangsgröße relaxiert und es ist keine signifikante Steigerung der Signalstärke messbar.

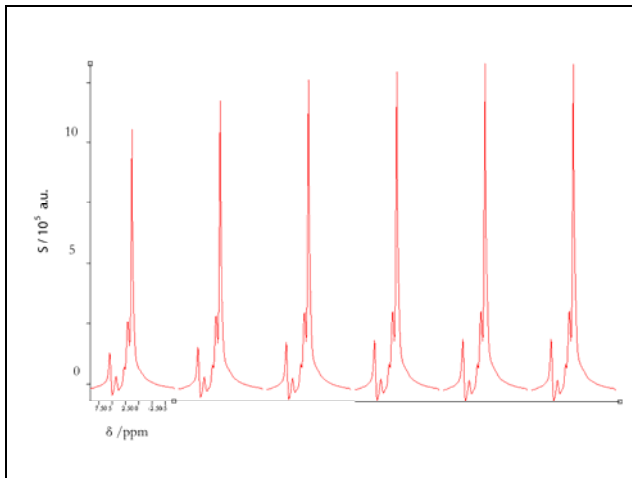
Die folgenden drei Messreihen wurden mit einem  $\Delta_{ADC}$  von  $\Delta_{ADC} = 128$ ms und 256ms aufgenommen.



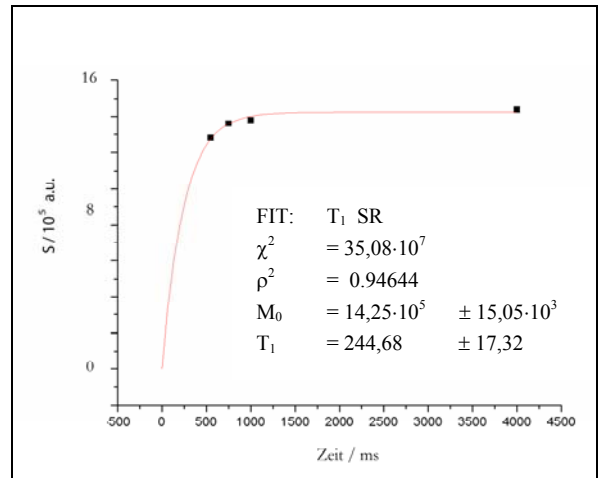
**Abb. IV.19:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, Lipid-Resonanzen zu den verschiedenen TR-Zeiten im SR-Experiment (nach Tab. IV.11).

**Tab IV.11:** Sequenzparameter für die  $T_1$  Bestimmung der Lipidresonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm,  $\Delta_{ADC} = 128$ ms

Sequenz	Pha	Kon	TR / ms	NEX	$\delta$ / ppm	$\Delta_{ADC}$ / ms	$T_1$ / ms
S3	P4	AV, AC	[350, 10000]	30	1,4	128	$216,5 \pm 17$



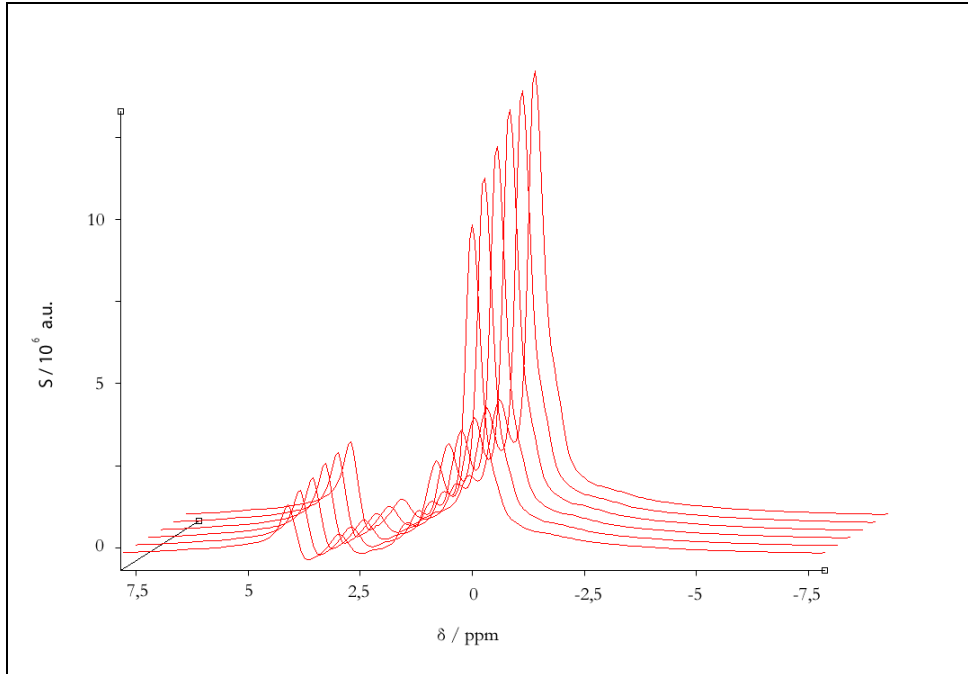
**Abb. IV.20:** Spektren zu Tab. IV.11. Die Darstellung zeigt die Zunahme der Signalstärke mit TI deutlich



**Abb. IV.21:** Signalintensitäten von Wasser und Fit als Funktion von TR (Gl. 4.2, Abb. IV.19).



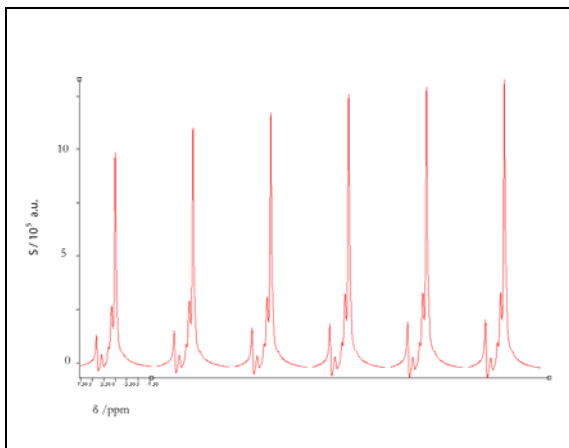
**Bestimmung von  $T_1$  der Fettresonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm mit Saturation Recovery,  $\Delta_{ADC} = 256$ ms**



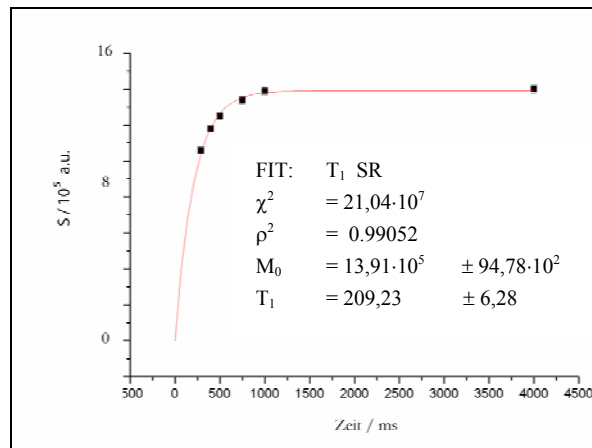
**AbbIV.22:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, Lipid-Resonanzen zu den verschiedenen TR-Zeiten im SR-Experiment (nach Tab. IV.12).

**Tab IV.12:** Sequenzparameter zur  $T_1$ -Zeit Bestimmung der Lipidresonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm,  $\Delta_{ADC} = 256$ ms

Sequenz	Pha	Kon	TR / ms	NEX	$\delta$ / ppm	$\Delta_{ADC}$ / ms	$T_1$ / ms
S3	P4	AV, AC	[290, 4000]	30	1,4	256	209,2 $\pm$ 6



**Abb. IV.23:** Spektren zu Tab. IV.11.

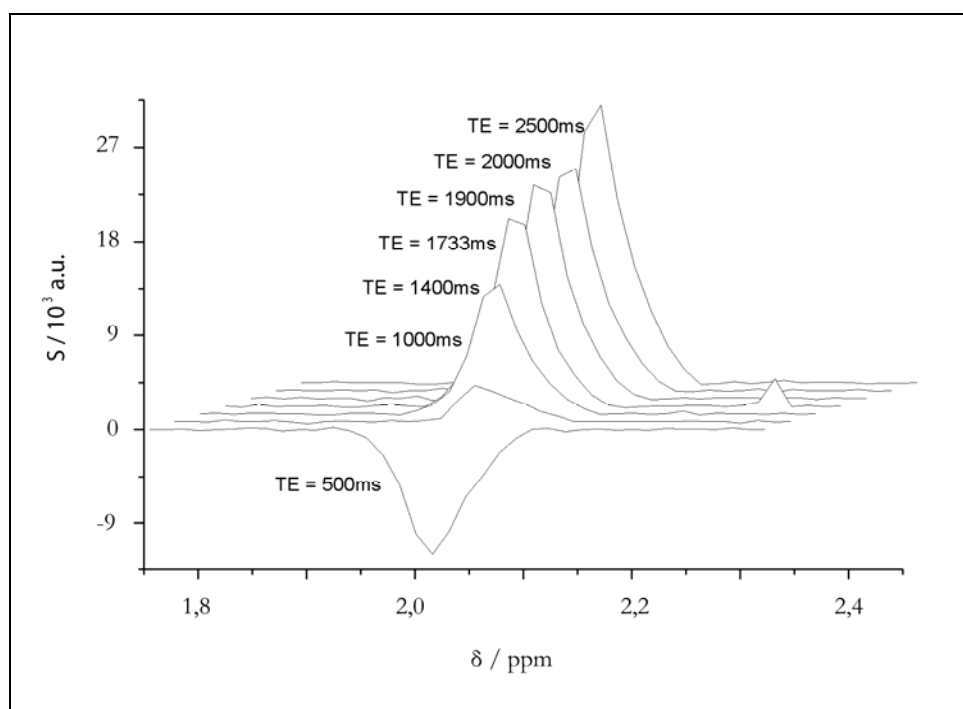


**Abb. IV.24:** Signalintensitäten von Fett und Fit als Funktion von TR (Gl. 4.2, Abb. IV.22).

### Bestimmung von $T_1$ von NAA (-CH<sub>3</sub>)

Die  $T_1$ -Zeit der NAA-Resonanz bei  $\delta = 2,01$  ppm wurde mit den beiden Prinzipien Saturation und Inversion-Recovery bestimmt. Zusätzlich werden die Shimparameter  $\Delta\nu_{1/2}$  und  $T_2^*$  angegeben. Da die Resonanzen im Vergleich zu den vorangegangenen Messungen wesentlich kleiner und schlechter aufgelöst sind, werden die Signalstärken ausschließlich über die ORIGIN Flächenintegrale bestimmt.

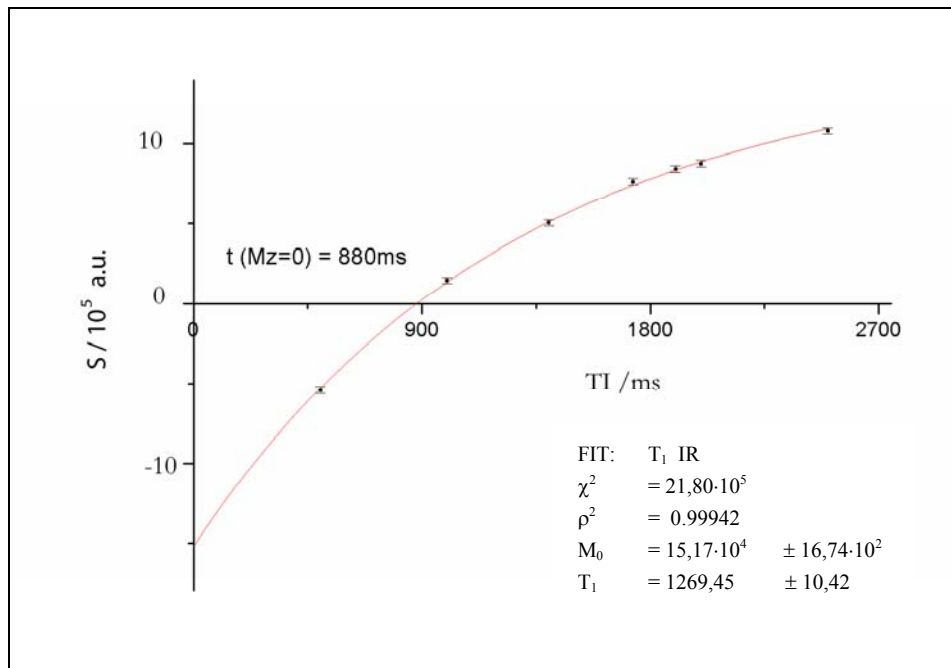
### Bestimmung des $T_1$ von NAA (-CH<sub>3</sub>) mit Inversion Recovery



**Abb. IV.25:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, NAA-Resonanzen zu den verschiedenen TI-Zeiten im IR-Experiment (nach Tab. IV.13).

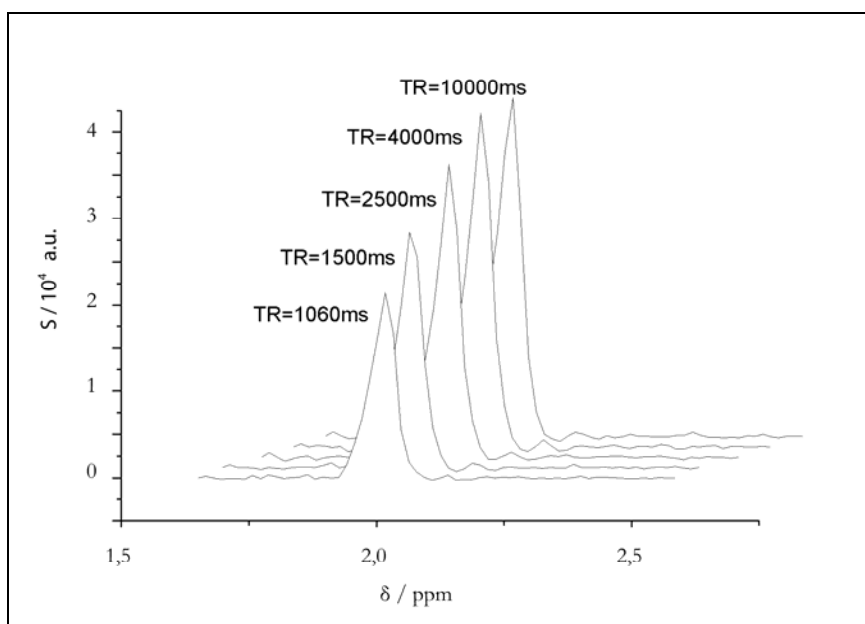
**Tab IV.13:** Übersicht über die verwendeten Sequenzparameter im IR Experiment (Abb. IV.25)

Sequenz	Pha	Kon	TR / ms	TI / ms	NEX	$\Delta\nu_{1/2}$ ( <sup>1</sup> H) / Hz	$T_2^*$ / ms	$T_1$ / ms
S5	P2	AV / AC	10000	[500, 2500]	10	14	30	1268,4 ± 10



**Abb. IV.26:** Signalintensitäten von NAA und Fit als Funktion von TI (Gl. 4.1, Abb. IV.25).

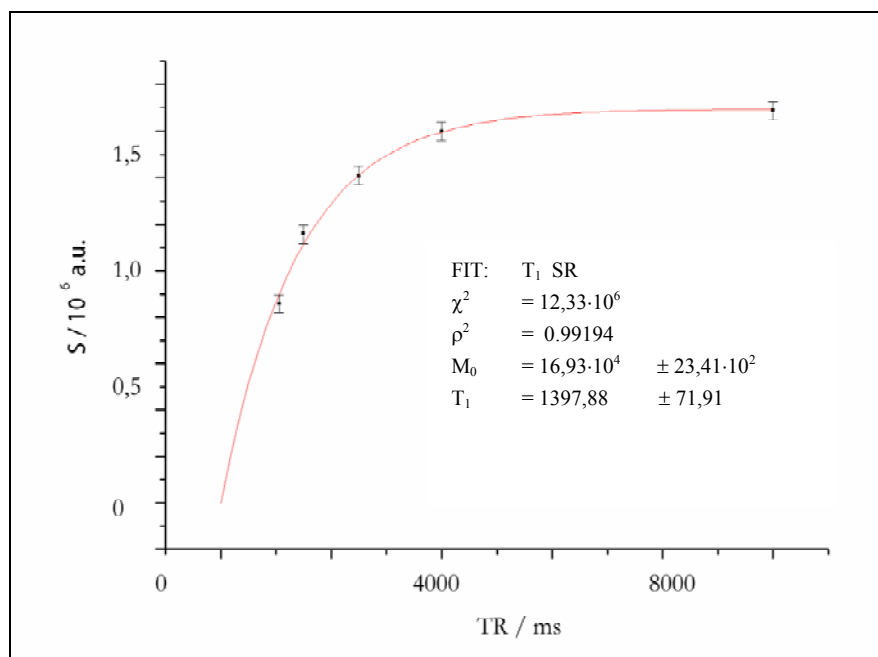
## Saturation Recovery



**Abb. IV.27:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, NAA-Resonanzen zu den verschiedenen TR-Zeiten im SR-Experiment.

**Tab IV.14:** Übersicht über die Sequenzparameter im SR Experiment

Sequenz	Phantom	Kon	TR / ms	TR / ms	NEX	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	$T_1 / \text{ms}$
S3	P2	AV / AC	10000	[500, 2500]	10	14	30	1397.9



**Abb. IV.28:** Signalintensitäten von NAA und Fit als Funktion von TR (Gl. 4.2, Abb. IV.27).

## Messung von $T_2$ von Fettsäureprotonen

Durch Variation der Echozeit TE der PRESS-Pulssequenz kann die  $T_2$ -Abhängigkeit einer Resonanz gezeigt und die Zerfallskonstante bestimmt werden (Abb. IV.29). Da die implementierte Sequenz TE-Variation im Intervall  $TE \in [30, 200]$  zulässt, ist sie zur  $T_2$ -Bestimmung für Metaboliten mit  $T_2 < 400\text{ms}$  geeignet.

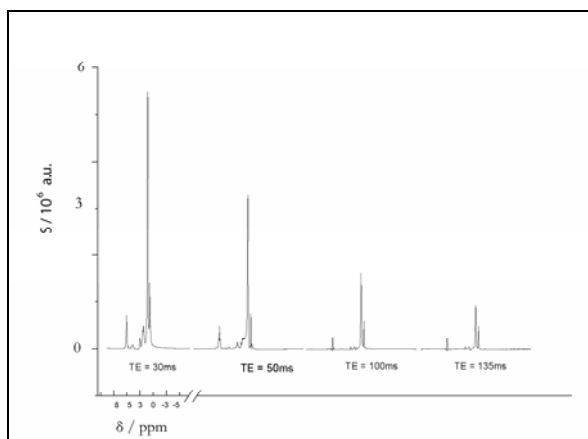
**Tab IV.15:** Sequenzparameter zur Bestimmung der  $T_2$ -Zeit der Fettresonanz bei  $\delta = 1,4\text{ ppm}$

Sequenz	Phantom	Kon	TR / ms	TE / ms	NEX	Shim	$T_2$ / ms
S1	P4	AV / AC	1500	[30, 135]	10	TU	$55,0 \pm 7,7$

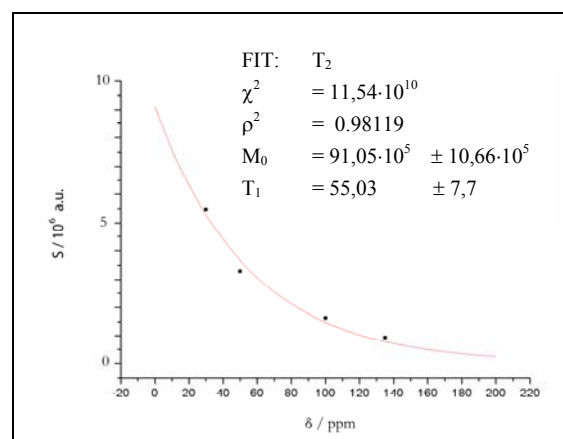
Anmerkungen – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto, TU: Tune Up Shim, NEX: Anzahl der Akquisitionen.

Abb. IV.30 zeigt die Amplitudengrößen als Funktion von  $TE \in [30, 135]\text{ms}$  und den Fit mit der Funktion (3.11)

$$M_z = M_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (3.12)$$



**Abb.IV.29:**  $^1\text{H}$ -NMR-PRESS-Spektren (Tab. IV.15),  $TE \in [30, 135]\text{ms}$ .



**Abb.IV.30:** Signalintensitäten von Fett und Fit als Funktion von TE (Gl. 4.4, Abb. IV.29).

**Tab IV.16:**  $T_1$ -Zeiten verschiedener Metaboliten

<b>Stoff</b>	<b><math>\delta</math> / ppm</b>	<b>Technik</b>	<b><math>T_1</math> / ms</b>
<b>H<sub>2</sub>O</b>	4,7	IR	$2778 \pm 6$
		SR	$2492 \pm 34$
<b>Fett</b>	1,4	IR	216
		SR	$216,5 \pm 17$
			$209,2 \pm 6$
5,5	IR	$272,9 \pm 1$	
<b>NAA</b>	2,0	IR	$1268,4 \pm 10$
		SR	$1397 \pm 72$

## **IV. 2 Pulssequenzentwicklung**

### **IV. 2.1 Wasser- und Fettunterdrückung**

Aufgrund der spezifischen Anforderungen an eine WBNAAPulssequenz (Kap.) werden für die einzelnen Komponenten CHESS, WET- und Binominalpulse eigene Sequenzen entwickelt und an Phantomen und später *in vivo* (an Probanden) getestet.

### CHES

Die Bandbreite der effektiven Unterdrückung durch einen gaussförmigen CHES-Puls der Länge  $\Delta t_{\text{CHES}} = 25\text{ms}$  (II.3) wurde durch Variation der Sendefrequenz im Intervall  $f_{\text{HF}} \in [-80, 200]$  Hz ausgemessen (Abb. IV.31). Die Grundfrequenz beträgt  $f = 63684407\text{Hz}$ , dem Sättigungspuls folgen drei Spoilergradienten mit einer Dauer von  $\Delta t_{\text{Gradient}} = 25\text{ms}$ . Die Signale wurden direkt am MR-Tomographen mit der installierten Software ausgewertet. Als Fehler wurde 5% der Signalstärke angenommen. In Abb. IV.30 sind die Integralwerte als Funktion der Sendefrequenz aufgetragen, überlagert mit einer gaussförmigen Fitfunktion (4.5).

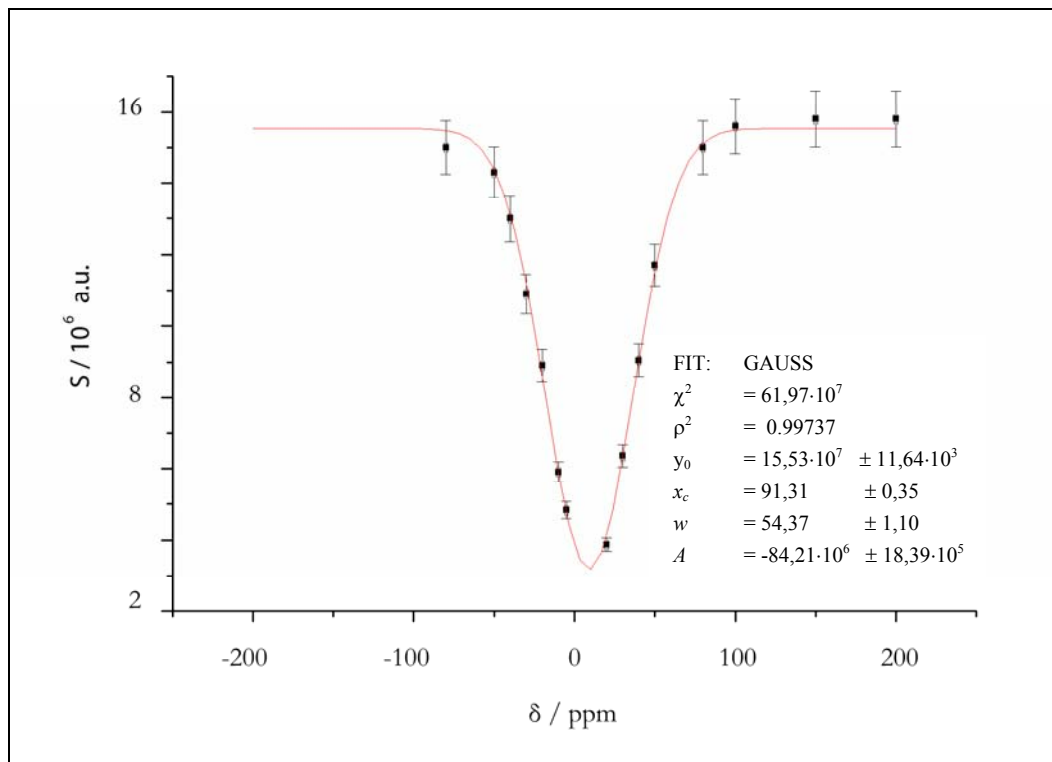


Abb. IV.30: Profil der CHES-Wassersignalunterdrückung mit gaussförmiger Fitfunktion (4.5) und den Fitparametern.

Tab IV.17: Pulssequenzparameter zur Bestimmung des CHES-Anregungsprofils (Abb.IV.30)

Sequenz	Pha	Kon.	TR / ms	$f_{\text{HF}} / \text{Hz}$	NEX	$\Delta t_{\text{EXC}}$	$\Delta t_{\text{CHES}}$	$\Delta v_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$
S4	P1	SY / AC	2000	[-80, 200]	10	1ms	25,6ms	11	38

Anmerkungen – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto,  $f_{\text{HF}}$ : Sendefrequenz, NEX: Anzahl der Anregungen,  $\Delta t_{\text{EXC}}$ : Dauer des Anregungspulses,  $\Delta t_{\text{WET}}$ : Dauer der WET-Pulse.



## WET

Ebenso wie für den CHES-Puls wurde das Anregungsprofil für die WET-Wassersignalunterdrückung gemessen. In Abb. IV.31 sind die Signalstärken der FID-Sequenz S3 als Funktion der Sendefrequenz aufgetragen. Die Daten wurden mit der Gaussfunktion (4.5) angepasst. Die Signalstärken und die Abweichungen wurden mit AMARES aus jMRUI ermittelt.

$$f(x) = \left( \frac{A}{w \cdot \sqrt{\pi/2}} \right) \cdot \exp \left\{ -2 \left( \frac{x - x_c}{w} \right)^2 \right\} + y_0 \quad (4.5)$$

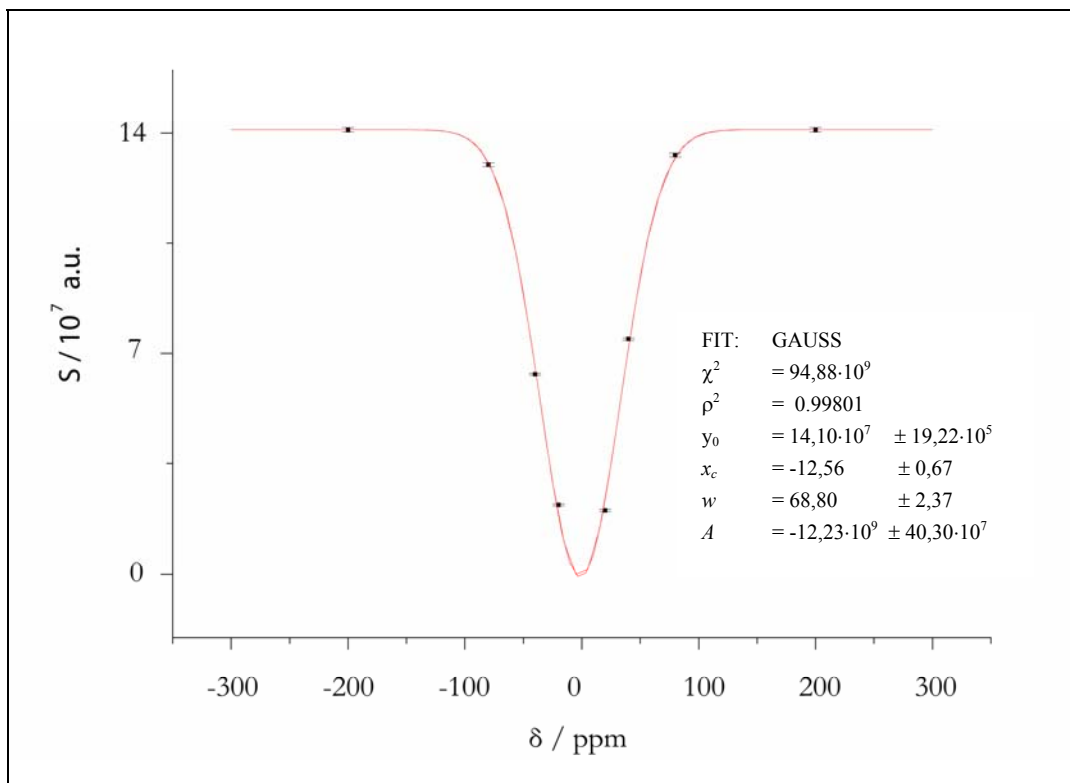


Abb. IV.31: Profil der WET-Wassersignalunterdrückung und Fit mit der Funktion Gl. (4.5).

Tab IV.18: Pulssequenzparameter für die Messung des WET-Anregungsprofils (Abb. IV.31)

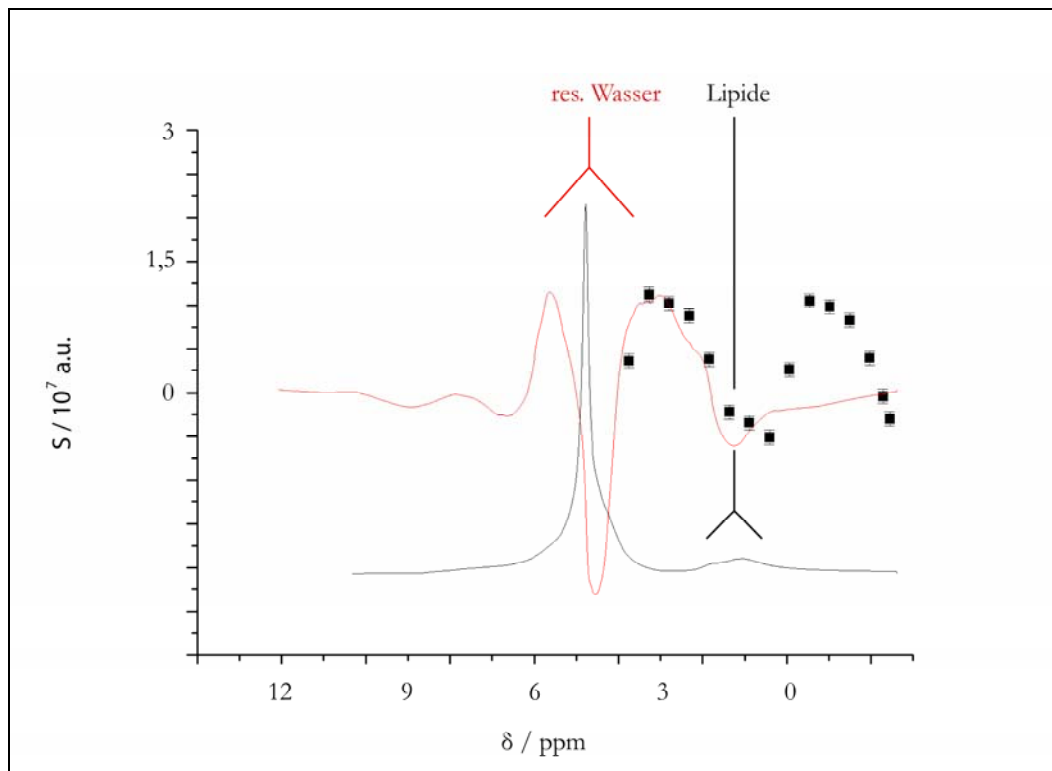
Sequenz	Kon	TR / ms	$f_{\text{HF}}$ / Hz	NEX	$\Delta t_{\text{EXC}}$	$\Delta t_{\text{WET}}$	$\Delta \nu_{1/2} (^1\text{H})$ / Hz	$T_2^*$ / ms
S3	AV / MC	4000	[-200, 200]	10	0,5ms	25,6ms	16,2	28

Anmerkungen – Kon: Konfigurationen, AV: Avanto,  $f_{\text{HF}}$ : Sendefrequenz, NEX: Anzahl der Anregungen,  $\Delta t_{\text{EXC}}$ : Dauer des Anregungspulses,  $\Delta t_{\text{WET}}$ : Dauer der WET-Pulse.

## Binominalpulse

Ebenfalls durch Variation der Sendefrequenz wurde das Anregungsprofil des Binominalpulses (S6) ausgemessen. In Abb. IV.32 ist durch schwarze Quadrate das Anregungsprofil dargestellt, überlagert von *In-vivo*-Spektren, aufgenommen mit der 1-Puls-Sequenz (S3, um den Faktor 200 verringert, schwarz) und dem der Binominalpulssequenz (S6, rot).

Die NAA-Resonanz bei  $\delta = 2,01$  ppm liegt bereits auf der absteigenden Flanke des Anregungsprofils. Wünschenswert wäre ein steilerer Verlauf der Flanke, um mehr NAA-Signal zu erhalten und das Fett trotzdem effektiv zu unterdrücken.



**Abb. IV.32:** Anregungsprofil des Binominalpulses (■) und *In-vivo*-NMR-Spektren von S3 ( / 200) und S6. Das Anregungsprofil stimmen recht gut mit dem Spektrum von S6 überein (rot).

**Tab IV.19:** Pulssequenzparameter zur Bestimmung des Binominalpulsanregungsprofils

Sequenz	Phantom	Konfig.	TR / ms	$f_0$ / Hz	NEX	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H})$ / Hz	$T_2^*$ / ms
S6	P2	AV / AC	2000	[0, 440]	2	13	38

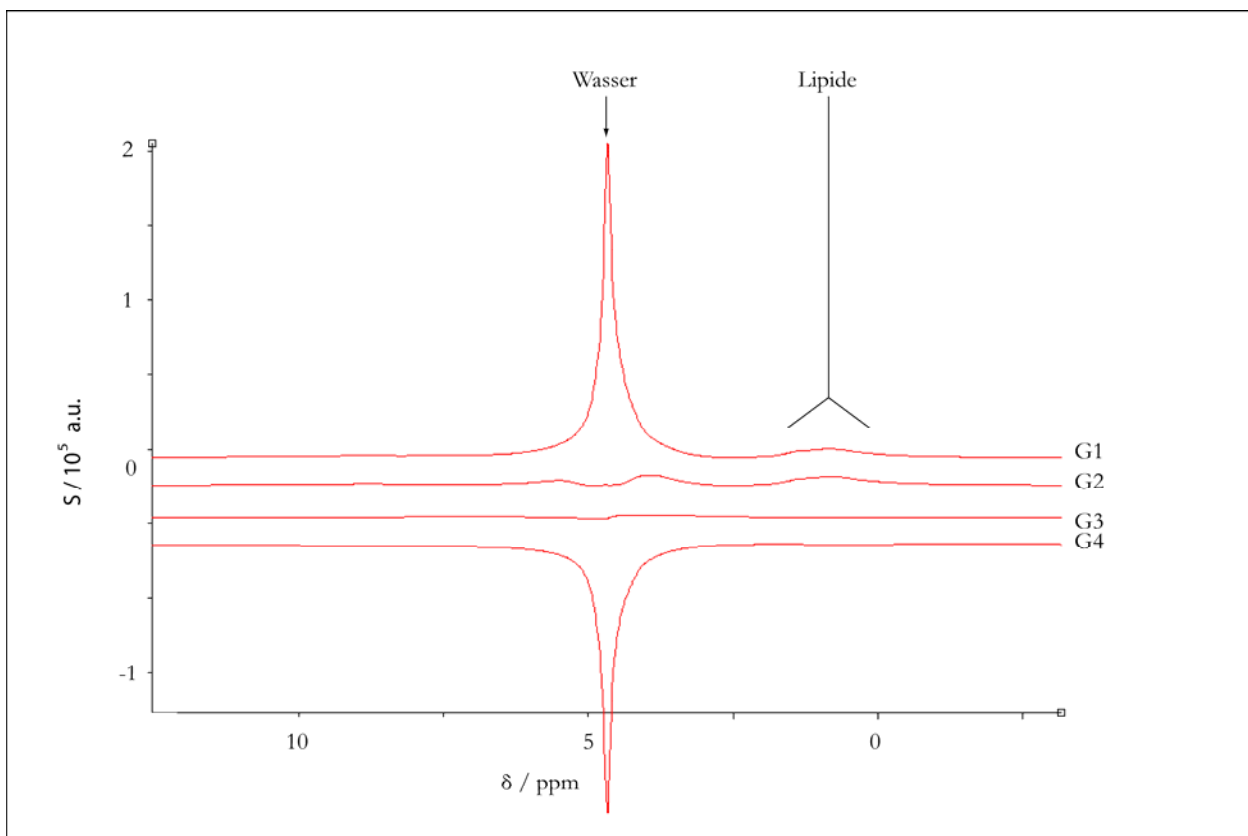
## Test an Probanden

Die Pulsfolgen zur Wassersignalunterdrückung CHESS, WET, Binominalpulse und Inversion-Recovery werden in Experimenten mit gesunden Probanden getestet.

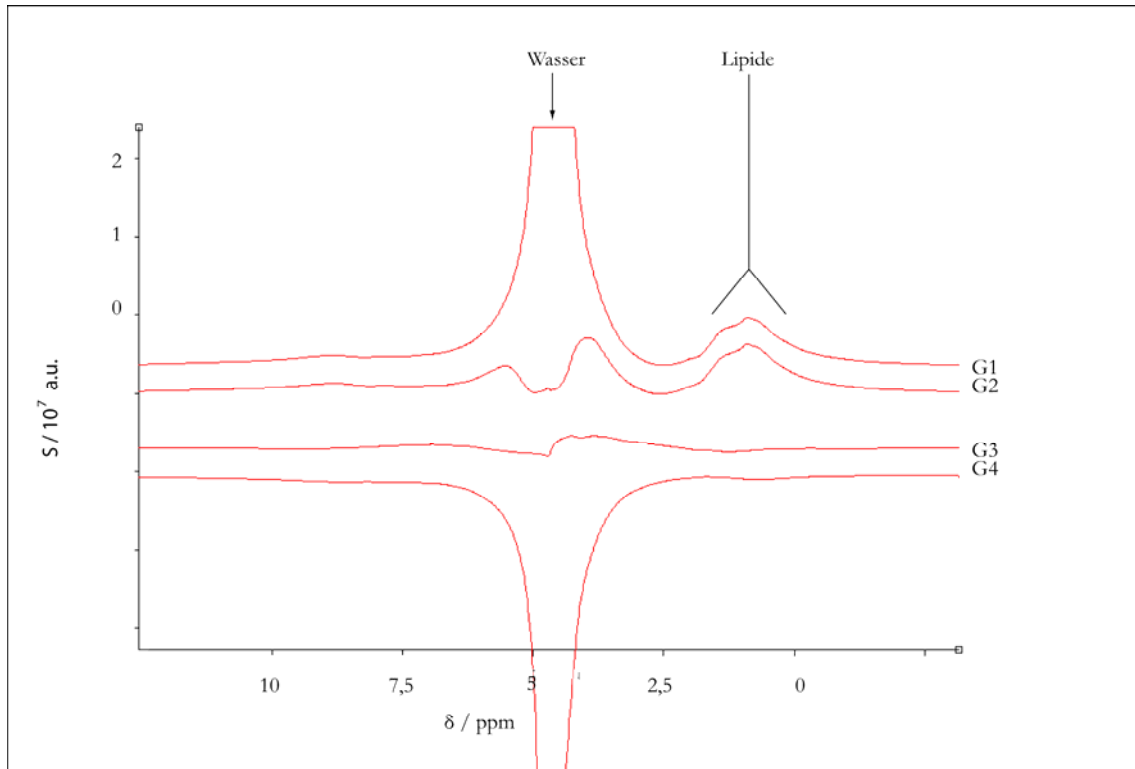
**Tab IV.20:** Pulssequenzparameter für den Test der Sequenzen S3, S5 und S6 am Probanden

Sequenz	Graph	Typ	TR / ms	TI / ms	NEX,	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$
S3	G1	FID	1500	-	20	20	23
S3	G2	FID + WET	1500	-	20	20	23
S6	G3	Binominalpuls.	1500	-	20	20	23
S5	G4	Inversion-Recovery	1500	150	20	20	23

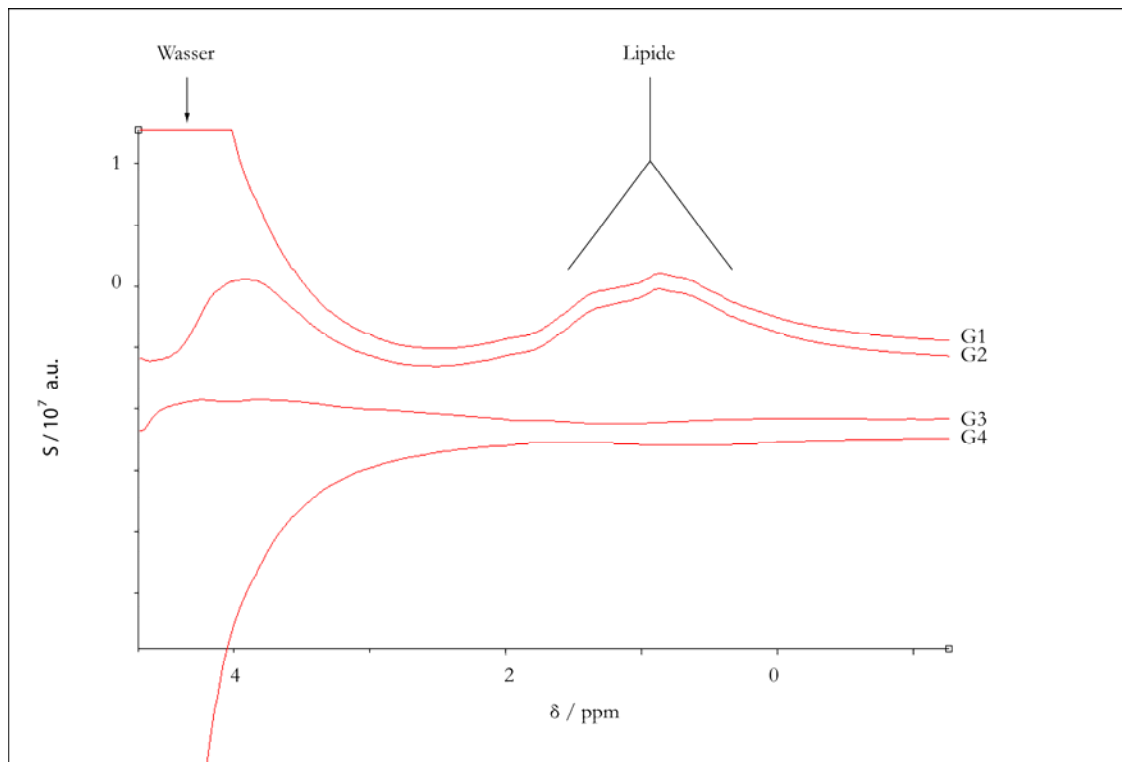
Anmerkungen – SP: Sättigungspuls zur Wassersignalunterdrückung.



**Abb. IV.33:** Die Spektren der Sequenzen aus Tab. IV.20. Zu erkennen ist der Effekt der Wasserunterdrückung (G2, G3) und die Inversion der Wasserresonanz durch Inversion-Recovery (G4).



**Abb. IV.34:** Detaildarstellung aus Abb. IV.33. Die Fettresonanz bei  $\delta = 1,4$  ppm wird von der WET-Wasserunterdrückung nicht beeinflusst (vgl. G1 und G2). Die Sequenzen S5 (IR, G4) und S6 (BP, G3) liefern eine gute Fettsignalunterdrückung.



**Abb. IV.35:** Detaildarstellung aus Abb.34. Nach Signalunterdrückung mittels IR zeigen sich noch schwache Fettresonanzen bei ca.  $\delta = 1,3$  ppm in den Spektren G3 und G4.

## **IV. 2.2    WBNAA-Pulssequenzen**

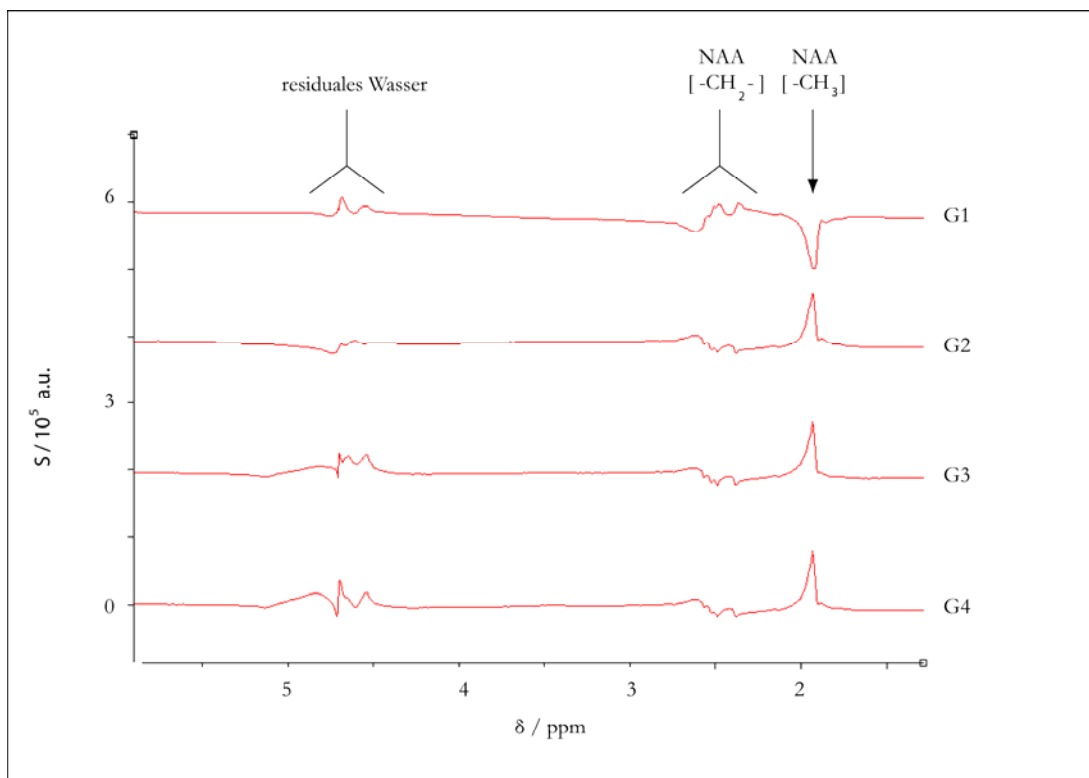
Nach den einzelnen Komponenten der Pulsfolgen wurden die vollständigen WBNAA-Sequenzen an Messphantomen und *in vivo* erprobt. Zur weiteren Charakterisierung wurde die Linienbreite der NAA-Resonanz und das Rauschen der *In-vivo*-Messungen bestimmt. Um Aussagen über die Reproduzierbarkeit und Stabilität der Sequenzen zu treffen, werden vier *In-vivo*-Messreihen ausgewertet und miteinander verglichen.

## Phantomexperimente zur Präparation des NAA-Signals

Die Pulssequenzen S7, S9 und S10 wurden an Phantom P13 getestet. Der Shim war für alle Messungen gleich und lieferte die Linienbreite  $\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) = 3,3\text{Hz}$ ,  $T_2^* = 101\text{ms}$ .

**Tab IV. 21:** Pulssequenzparameter der WBNAA-Sequenzen, für den Test an Phantomen

Sequenz	Graph	Prinzip	Kon	Phantom	NEX	TR / ms	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^*$
S9C	G1	PC	AV AC	P13	4	40	3,3	101
S9	G2	PC	AV AC	P13	4	40	3,3	101
S10	G3	PC	AV AC	P13	4	40	3,3	101
S7	G5	IR BP	AV AC	P13	4	40	3,3	101

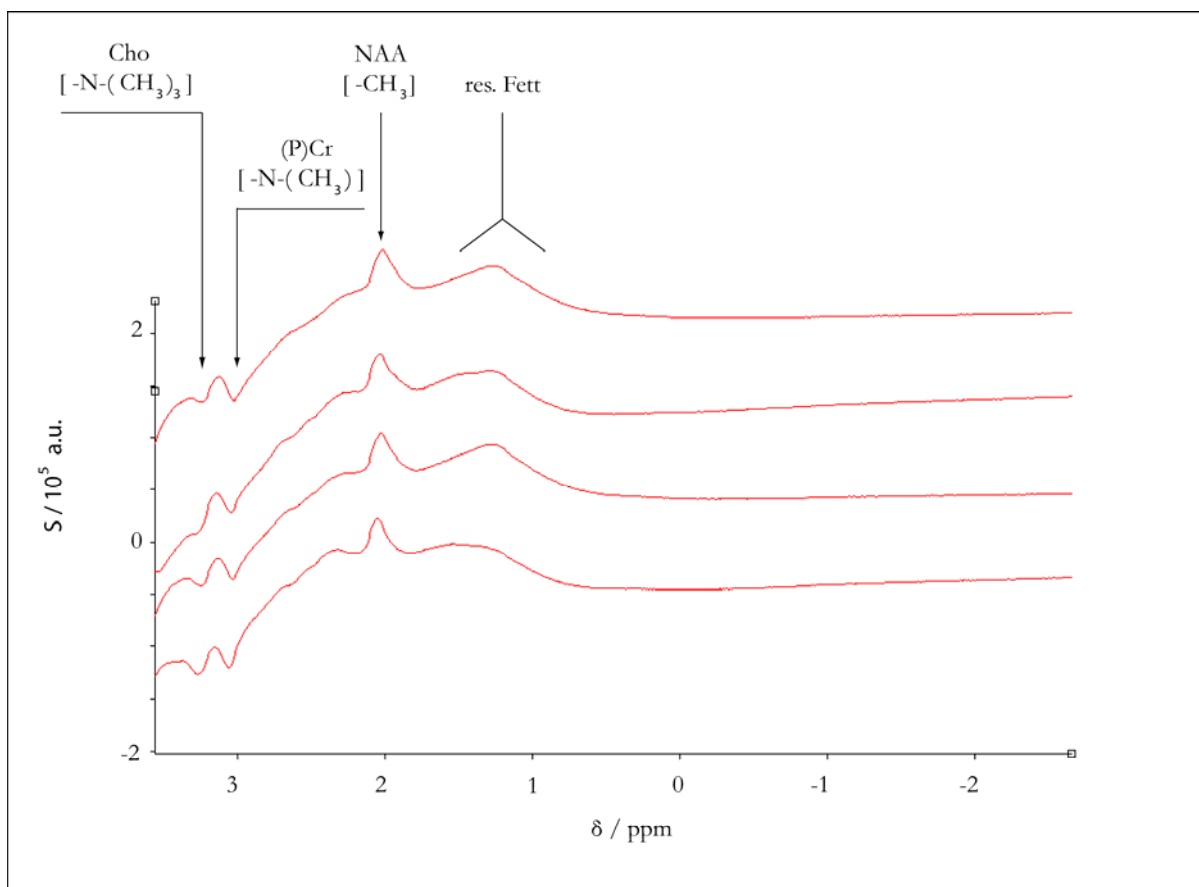


**Abb. IV.36:** *In-vitro*- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren aufgenommen mit den WBNAA-Sequenzen nach Tab. IV.21 mit deutlicher Präparation des NAA-Signals bei  $\delta = 2$  ppm, gemessen am Phantom P13.

## Probandenstudien

Die Probandenstudien wurden unter sorgfältig und unter ärztlicher Anwesenheit durchgeführt. Die Probanden wurden vor der Messung über die Methodik und Vorgehensweise informiert und gaben danach ihr Einverständnis für die Durchführung der MRS-Untersuchung. Die verwendeten Sequenzen basieren auf zertifizierten Siemensprodukten und liegen in allen Belangen weit unter den gesetzlich vorgeschriebenen Grenzwerten für HF-Depositionen. Die Sicherheitsbegrenzungen des MR-Tomographen für die HF-Strahlung können aufgrund der automatischen Überwachung nicht überschritten werden.

Während den Messungen mit den WBNA-Sequenzen wurde der Shim konstant gehalten bei  $\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) = 16,2\text{Hz}$  ( $T_2^* = 28 \text{ ms}$ ). Die Linienbreite der NAA-Resonanzen wurde anschließend mit jMRUI bestimmt.



**Abb. IV.37:** *In-vivo*- $^1\text{H}$ -NMR-WBNA-Spektren eines gesunden Probanden nach Tab. IV.22. Die Resonanzen um  $\delta \approx 3 \text{ ppm}$  werden Cholin (Cho) und Kreatin ((P)Cr) zugeordnet, der Peak um  $\delta \approx 1,4 \text{ ppm}$  ist der Rest nicht vollständig unterdrückten Fettsignals.

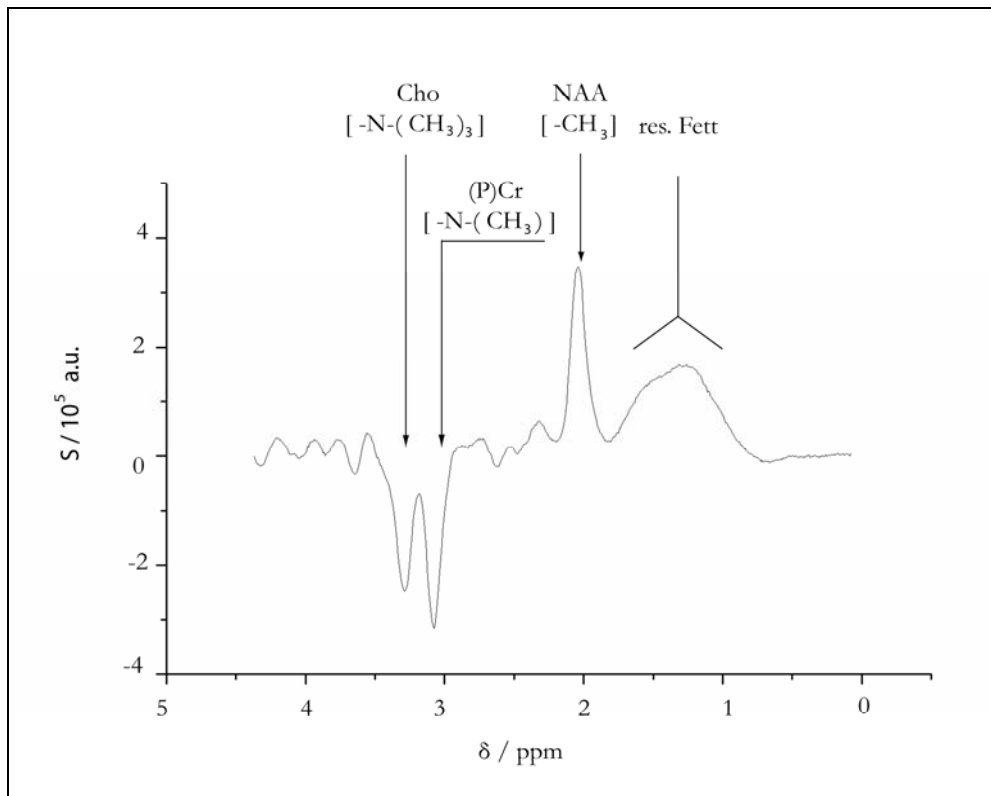
**Tab IV.22:** Pulssequenzparameter für die WBNA-Messungen in vivo

Sequenz	Graph	Technik	Kon	$\Delta\nu_{1/2}$ (NAA) / Hz	NEX	TR /ms	$\Delta\nu_{1/2}$ ( $^1\text{H}$ ) / Hz	$T_2^*$ /ms
S8	G1	PC	AV MC	8,3	4	40	16,2	28
S10	G2	PC	AV MC	8,6	4	40	16,2	28
S9	G3	PC	AV MC	7,0z	4	40	16,2	28
S9c	G4	PC	AV MC	7,3	4	40	16,2	28

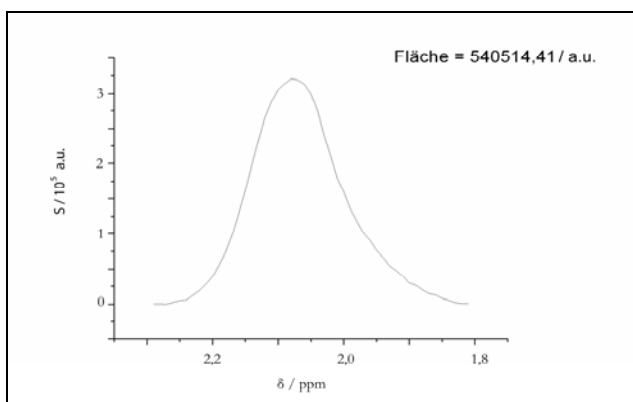
Anmerkungen –  $\Delta\nu_{1/2}$  (NAA): Linienbreite der NAA-Resonanz bei 2,01 ppm, NEX: Anzahl der Akquisitionen, Kon: Konfigurationen, AV: Avanto, MC: Matrix Coil.

Alle Spektren in Abb. zeigen deutlich aufgelöst das NAA-Signal bei  $\delta = 2,01$  ppm. Bei ca.  $\delta = 1,4$  ppm findet sich eine breite Resonanz, die auf residuales Fettsignal zurückzuführen ist. Die zwei phasenverschobenen Resonanzen bei  $\delta = 3,2$  ppm stammen von Cholin und Kreatin; die Invertierung ist auf die Phasenverschiebung, die der Binominalpuls bewirkt, zurückzuführen; zudem befinden sich diese Resonanzen nahe des Anregungsmaximums (vgl. Anregungsprofil in Abb. IV.32). In Abb. IV.38 ist G4 mit manueller Baselinekorrektur aus ORIGIN abgebildet. Um eine Größenordnung für das SNR zu erhalten, wurde die Fläche der Resonanz und das Rauschen um  $\delta = 0$  ppm bestimmt.

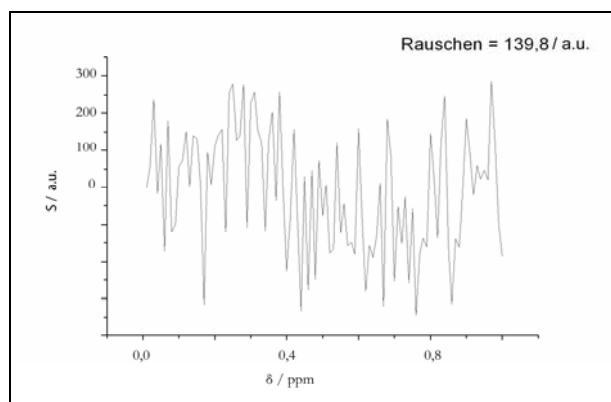




**Abb. IV.38:** *In vivo*- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der WBNA-Sequenz S9c nach Tab. IV.22 (Graph G4 aus Abb.37), nach manueller Baselinekorrektur (ORIGIN).



**Abb. IV.39:** Detailansicht NAA-Resonanz aus Abb. IV.38.



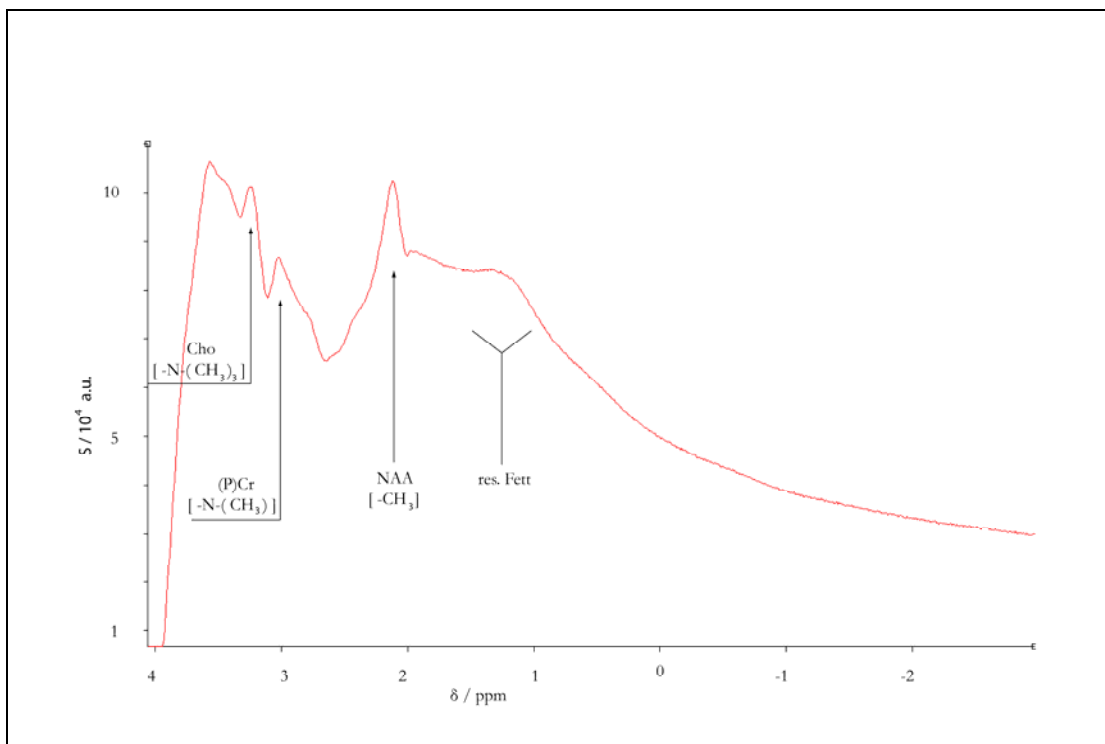
**Abb. IV.40:** Vergrößerter Bereich um  $\delta = 0$  ppm aus Abb. IV.39. Um das Rauschen zu erhalten, wurden die Absolutwerte addiert und durch die Anzahl geteilt.

Die Präparation des *In-vivo*-NAA-Signals ist mit der Sequenz S7 nicht in derselben Qualität wie mit den Phasenzyklisierungssequenzen möglich, wie das Spektrum in Abb. IV.41 im Vergleich mit Abb. IV.37 zeigt.

**Tab IV.23:** Pulssequenzparameter für die WBNA-Messungen mit Sequenz S7

Sequenz	Graph	Prinzip	Kon	Aqu	TR / s	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$
S7	G1	IR BP	AV MC	20	4	16,2	28

Anmerkungen – IR BP: Inversion Recovery (TI = 150ms) Sequenz mit Binominalpulsanregung.



**Abb. IV. 41:** *In-vivo*- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum aufgenommen mit Sequenz S7.

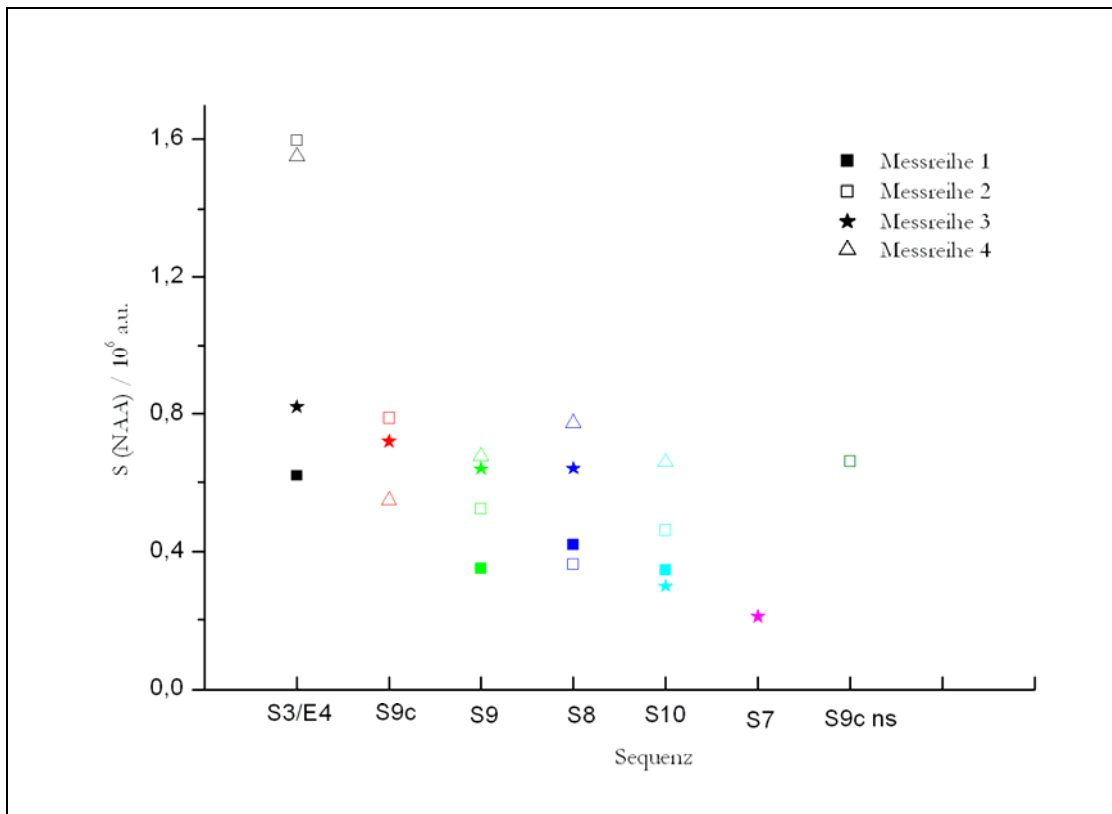
## Statistische Auswertung

Es wurden vier Probandenmessreihen mit den WBNA-Sequenzen aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Abb. IV.42 und Abb. IV.43 dargestellt.

**Tab IV.24:** Pulssequenzparameter der Probandenmessreihen

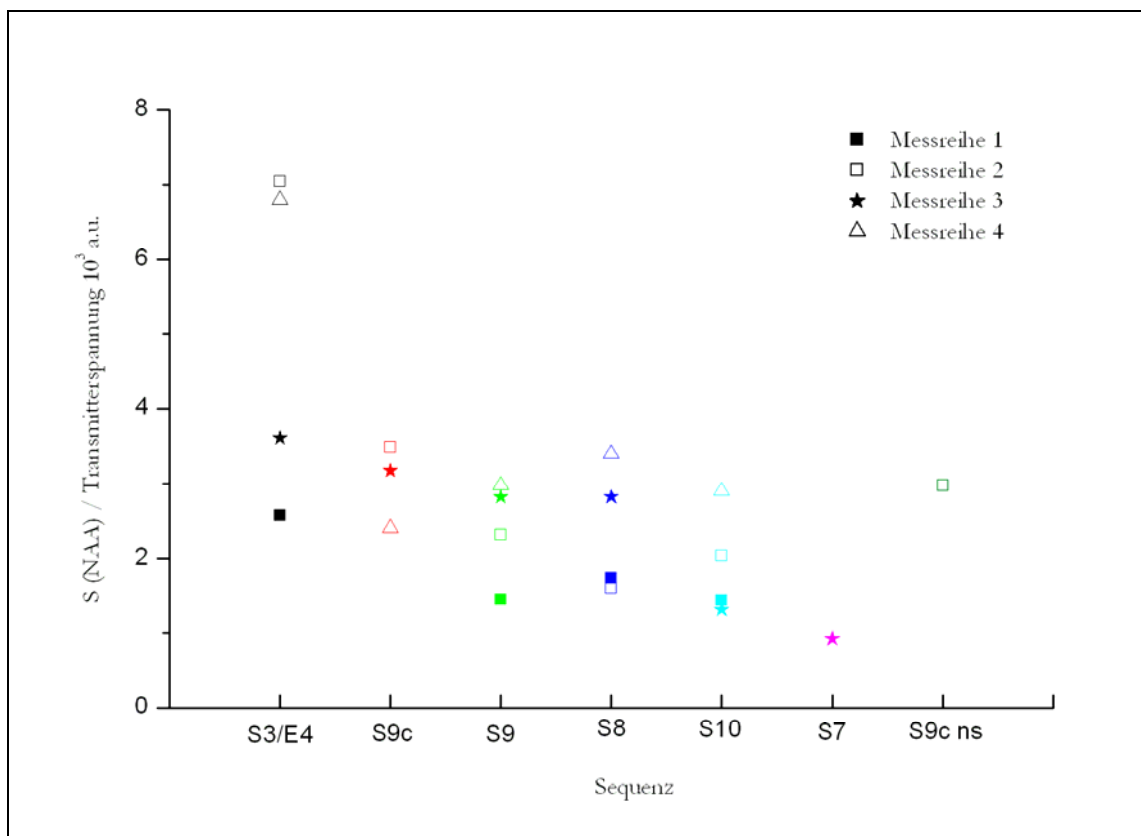
Messreihe	Proband	Kon	Sendespannung [V]	$\Delta v_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$
1	A	Avanto, AC,	241,700	23,0	21
2	B	Avanto, AC	227,300	24,0	25
3	B	Avanto, AC	222,925	19,8	26
4	B	Avanto, MC	228,000	16,2	28

Anmerkungen – Proband A: männlich, 25 Jahre, Proband B: männlich, 26 Jahre.



**Abb. IV.42:** *In-vivo*-NAA- und Wassersignalstärken ( $S_3 / 10^4$ ) aus vier Probandenmessreihen. Für S9c ns wurde das Magnetfeld neu justiert.

Zur Reduzierung unerwünschter Fett- und Wassersignale wurde die Kopfspule bei Proband A aus Messreihe 1 so angebracht, dass sich die Kieferpartie nicht in der Spule befand. Zur Korrektur der verschiedenen HF-Lasten wurde in Abb. IV.43 die Signalstärken durch die Sendespannungen geteilt.



**Abb. IV.43:** NAA-Signalstärken der vier Probandenmessreihen mit Korrektur der Sendespannung. Aus Darstellungsgründen wurde das Signal, das mit Sequenz S3 erhalten wurde, um den Faktor  $10^4$  verringert.

## IV. 3 Quantifizierungsmethoden

Die Präparation der NAA-Resonanz ist mit den implementierten Sequenzen möglich. Damit die NAA-Konzentration im Gehirn ermittelt werden kann, muss die Signalstärke der NAA-Resonanz bestimmt und ihr eine Stoffmenge zugeordnet werden. In den folgenden Messreihen werden verschiedene Techniken zur Signalstärkebestimmung und Quantifizierung untersucht.

### IV. 3.1 Bestimmung der Signalstärke

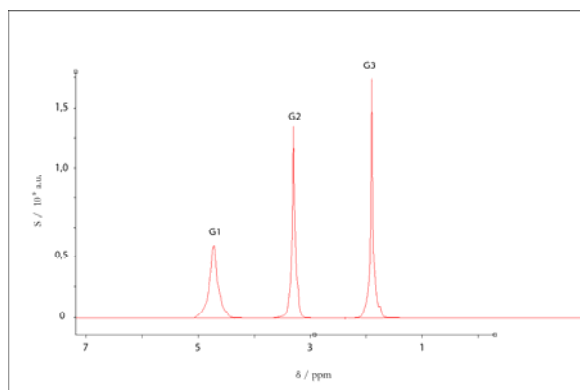
Es wurden die folgenden vier Methoden zur Bestimmung der Signalstärke an der Wasserresonanz getestet und auf ihre Empfindlichkeit gegenüber der Shimeinstellung überprüft:

- Amplitude einer Lorentzfitfunktion in jMRUI AMARES,
- Flächenintegral unter der NAA-Resonanz, berechnet mit ORIGIN,
- Amplitude bei  $t=0$  im FID-Zeitdomänensignal und
- Maximale Amplitude im FID-Zeitdomänensignal.

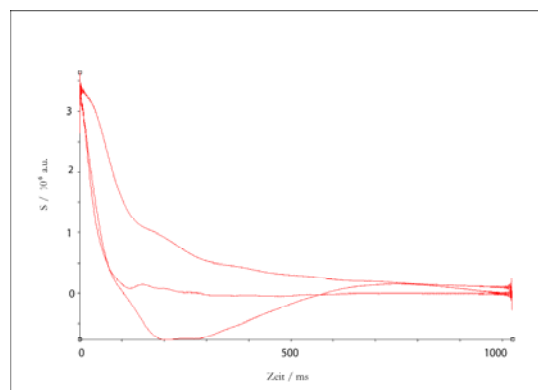
Tab IV.25: Sequenzparameter zur Bestimmung der Signalstärke der Wasserresonanzen aus Abb. IV.44

Seq	Graph	Pha	TR / ms	NEX	Shim	$\Delta\nu_{1/2}$ ( $^1\text{H}$ ) / Hz	$T_2^*$ / ms	AMARES AMP / a.u.	ORIGIN AMP / a.u.	FID <sub>MAX</sub> AMP / a.u.	FID <sub>t=0</sub> AMP / a.u.
S3	G1	P13	4	20	TU	15	34	$6,3 \cdot 10^6$	$3,00 \cdot 10^9$	$4,9 \cdot 10^7$	$2,2 \cdot 10^7$
S3	G2	P13	4	20	AA	5,6	93	$5,9 \cdot 10^6$	$3,07 \cdot 10^9$	$5,1 \cdot 10^7$	$2,2 \cdot 10^7$
S3	G3	P13	4	20	M	5,0	101	$5,5 \cdot 10^6$	$3,16 \cdot 10^9$	$5,3 \cdot 10^7$	$2,3 \cdot 10^7$
STD								0,40	0,08	0,20	0,058

Anmerkungen – Amplituden und Integralwerte in beliebigen Einheiten, STD: Standardabweichung, AMARES AMP: Amplitude der AMARES Fitfunktion, ORIGIN INT: ORIGIN Flächenintegral der Resonanz, AMP FID  $t=0$ : Amplitude des FID in der Zeitdomäne bei  $t=0$ , AMP FID max: Maximale Amplitude des FID in der Zeitdomäne



**Abb. IV.44:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren G1 ( $\Delta\nu_{1/2} = 15\text{Hz}$ ), G2 (5,6Hz) und G3 (5Hz) nach Tab.IV.26 zur Bestimmung der Signalstärke der Wasserresonanz.



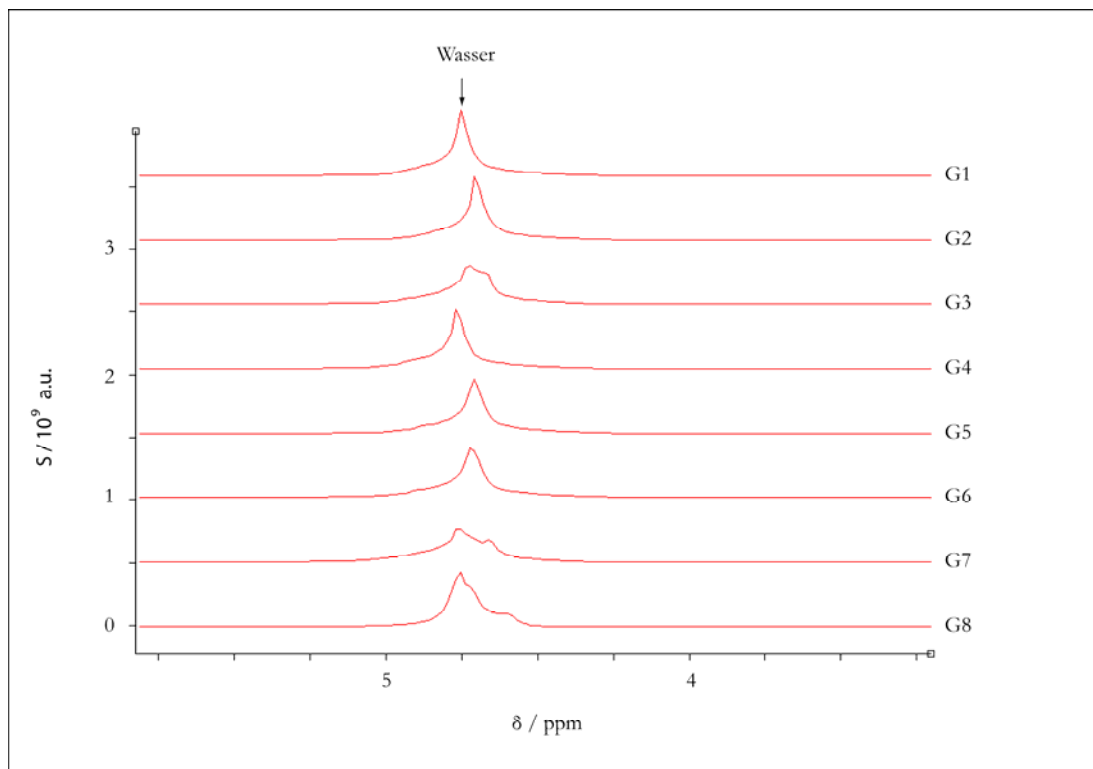
**Abb. IV.45:** Darstellung von Abb. IV.44 in der Zeitdomäne.

Der Wert der FID-Amplitude bei  $t = 0$  erwies sich als zuverlässiges Maß für die Signalstärke. In einer weiteren Messreihe wurde der Einfluss auf die Linienbreite und Form untersucht. Hierfür wurde vor jeder Messung die Magnetfeldjustierung durch das Ausführen der automatischen Shimfunktion verändert.

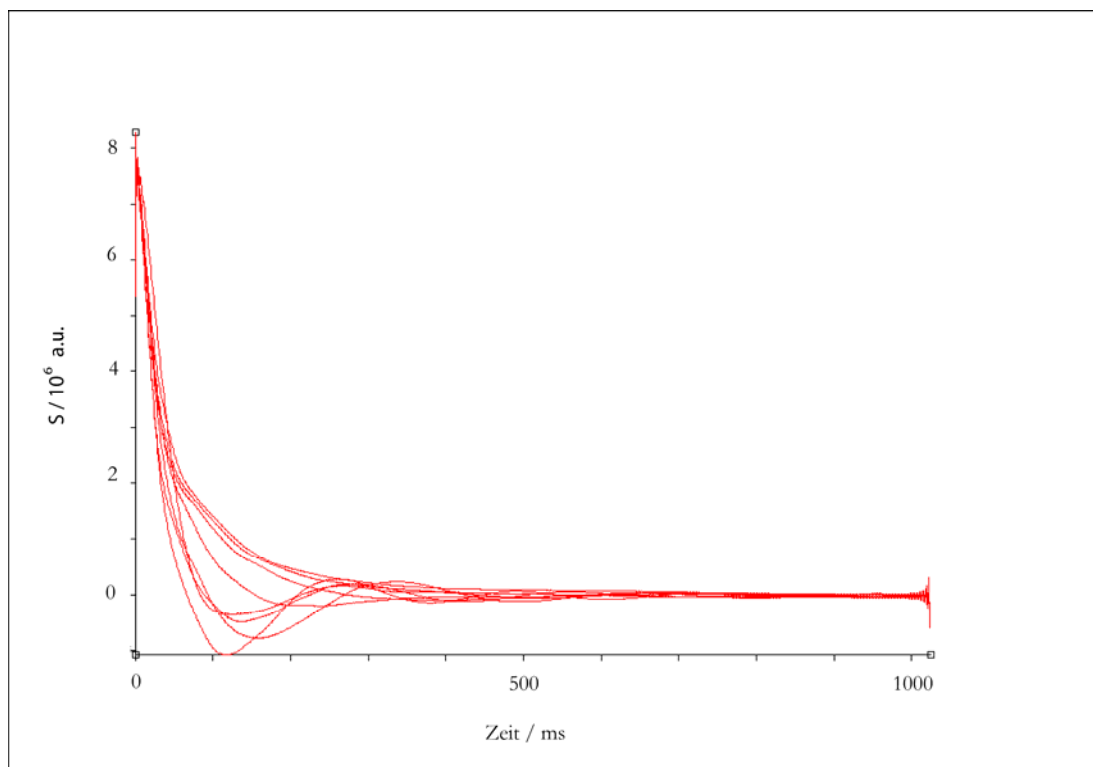
**Tab IV.26:** Sequenzparameter zur Bestimmung der Abhängigkeit der Signalstärke vom Shim (Abb. IV.46)

Sequenz	Graph	Kon	Pha	TR	NEX	Shim	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) /$	$T_2^* /$	AMARES	FID
							Hz	ms	AMP / a.u.	AMP / a.u.
S3	G1	AV, AC	P13	4s	10	TU	10,5	45	$9,2 \cdot 10^6$	$5,5 \cdot 10^6$
S3	G2	AV, AC	P13	4s	10	AS	16	20	$7,5 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$
S3	G3	AV, AC	P13	4s	10	2xAS	10	29	$7,3 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$
S3	G4	AV, AC	P13	4s	10	3xAS	7	31	$7,6 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$
S3	G5	AV, AC	P13	4s	10	5xAS	8	32	$7,3 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$
S3	G6	AV, AC	P13	4s	10	6xAS	14	27	$7,5 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$
S3	G7	AV, AC	P13	4s	10	7xAS	5,6	35	$8,4 \cdot 10^6$	$5,5 \cdot 10^6$
S3	G8	AV, AC	P13	4s	10	12xAS	5	38	$8,1 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$
<b>STD</b>									0,665	0,046

*Anmerkungen* – STD: Standardabweichung, AMARES AMP: Amplitude der AMARES Fitfunktion, AMP FID  $t=0$ : Amplitude der FID in der Zeitdomäne bei  $t=0$ .



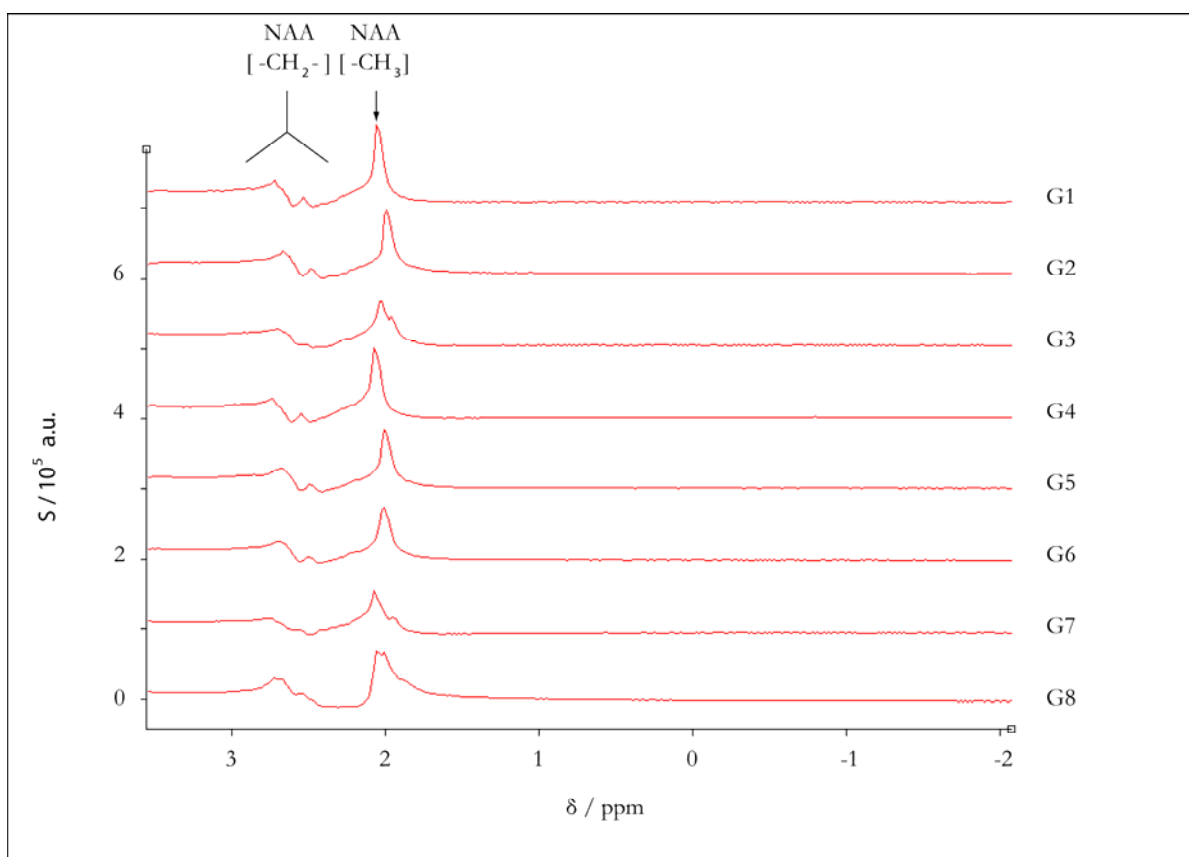
**Abb. IV.46:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren G1 bis G8 nach Tab. IV.26. Die verschiedenen Shimeinstellungen üben großen Einfluss auf die Linienbreite und -form aus.



**Abb. IV.47:** Zeitdomänenarstellung von Abb. IV.46. Gegen  $t = 0$  zeigen alle Amplituden einen sehr ähnlichen Verlauf und weisen eine wesentlich geringere Abweichung auf als die Linienformen.

### Signalstärke der WBNA-Sequenzen

Die Amplitude des Gesamtspektrums ist ein zuverlässiges Maß für die Wassersignalstärke. Anders ist die Situation bei der Bestimmung der NAA-Amplitude. Eine Isolierung der NAA-Resonanz aus dem Gesamtspektrum und eine zuverlässige Bestimmung der Amplitude bei  $t=0$  ist nicht gelungen. Zur Ermittlung der Signalstärke wurde auf jMRUI und die Flächenintegralfunktion von ORIGIN zurückgegriffen.



**Abb IV.48:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren G1 - G8 nach Tab. IV.27. Sie wurden zusammen mit den Wasserspektren aus Abb. IV.46 aufgenommen und zeigen in Abhängigkeit vom Shim ähnliches Verhalten.

Abb. IV.48 zeigt die WBNA- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren G1 - G8 mit Sequenz S9c und Phantom P13. Um eine Abschätzung für den Einfluss des Shims zu erhalten, wurden sie zusammen mit den Wasserspektren aus Abb. IV.46 aufgenommen (d.h. nach dem  $\text{H}_2\text{O}$ -Spektrum G1 wurde ein WBNA-Spektrum G1 aufgenommen, danach FID-Spektrum G2 und WBNA-Spektrum G2 etc.).



**Tab IV.27:** Pulssequenzparameter zur Bestimmung der WBNA-Signalstärke aus Abb.IV.48

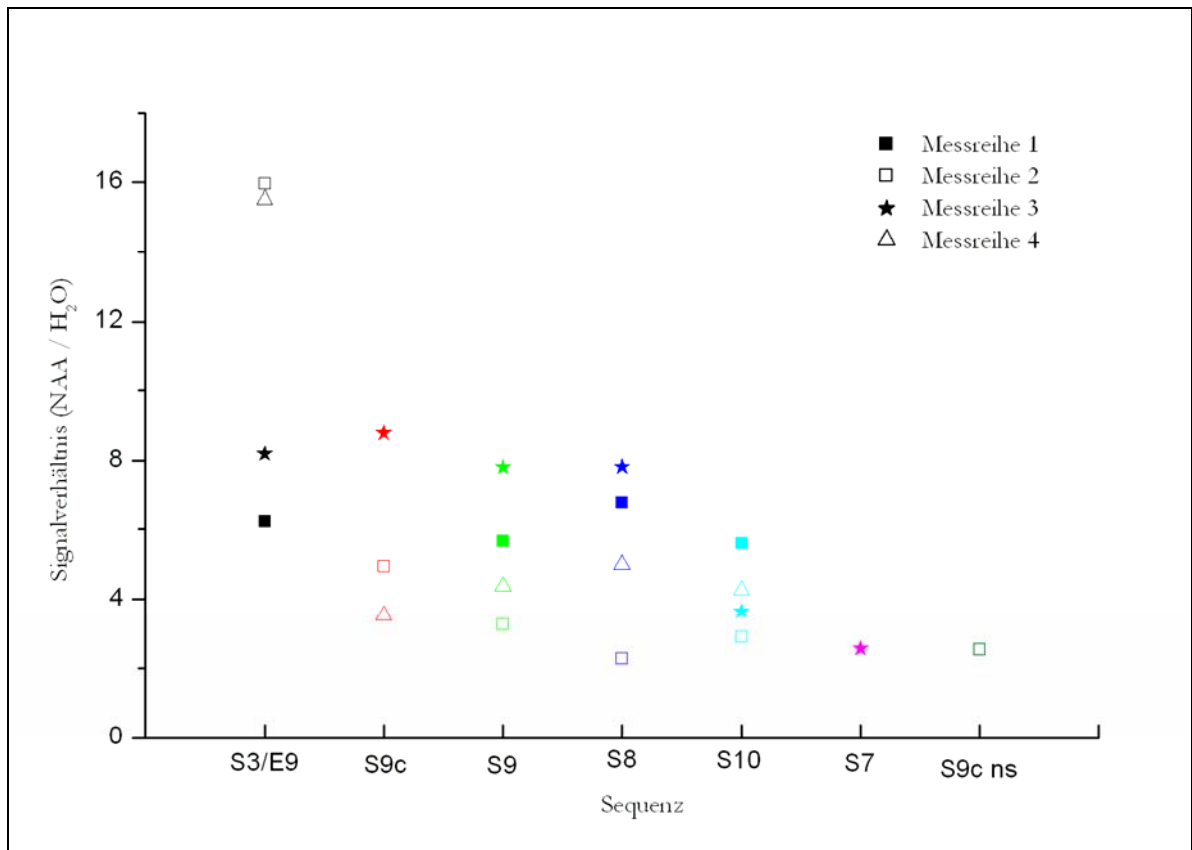
Sequenz	Graph	Kon	Pha	TR / s	NEX	Shim	$\Delta\nu_{1/2}$ ( $^1\text{H}$ ) / Hz	$T_2^*$ / ms	AMARES AMP / a.u.	ORIGIN INT / a.u.
S9c	G1	AV, AC	P13	40	4	TU	10,5	45	1,2	3,3
S9c	G2	AV, AC	P13	40	4	AS	16	20	4,4	1,5
S9c	G3	AV, AC	P13	40	4	2xAS	10	29	8,1	2,6
S9c	G4	AV, AC	P13	40	4	3xAS	7	31	8,6	2,6
S9c	G5	AV, AC	P13	40	4	5xAS	8	32	6,9	2,9
S9c	G6	AV, AC	P13	40	4	6xAS	14	27	6,6	2,1
S9c	G7	AV, AC	P13	40	4	7xAS	5,6	35	9,1	2,7
S9c	G8	AV, AC	P13	40	4	12xAS	5	38	8,1	3,0
<b>STD</b>									2,64	0,56

*Anmerkungen* – STD: Standardabweichung, AMARES AMP: Amplitude der AMARES Fitfunktion, ORIGIN INT: Flächenintegral mit ORIGIN, Shim, 5xAS: Fünfmaliges ausführen des automatischen Advanced Shim.

## IV. 3.2 Bestimmung der Stoffmenge

### Eichung am Wassersignal

Zur Eichung wurde die NAA-Signalstärke durch die Wassersignalstärke geteilt. Die Abweichungen der Signalstärke zwischen den Messreihen konnten dadurch jedoch nicht wesentlich verbessert werden.



**Abb. IV.49:** *In-vivo*-NAA-Signalstärken geteilt durch die Wasserprotonensignalstärke für die Probandenmessreihen 1 – 4.

### NAA-Referenzphantom nach Soher [Soh96]

Zur Eichung des *In-vivo*-NAA-Signals  $S_{iv}$  wurde nach der Probandenmessung ein NAA-Referenzsignal  $S_{Ref}$  mit einem Phantom und der gleichen Pulssequenz gemessen (Methode von Soher *et al.*, [Gon98, Soh96]). Diese Methode wurde zunächst an der Wasserresonanz der Phantommessungen aus Messreihen 4 und 5 aus IV.1 getestet. Es soll die Wassermenge  $N_P(P13)$  des 1-l-Phantoms P13 mit der Signalstärke  $S_{Ref}$  des 3l-Phantoms P4 bestimmt werden.

### Messreihe 4 („Referenz“)

Tab IV.28.: Pulssequenzparameter zu Messreihe 4 (IV.1), 3-l-Referenzphantom

Seq	Graph	Kon	Pha	TR / s	NEX	SES / V	Shim	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	AMP FID <sub>t=0</sub> / a.u.
S3	G1	II MC	P14	4	20	214,3	TU	7,7	37	$1,43 \cdot 10^7$
S3	G2	II MC	P14	4	20	214,3	AS	3,2	101	$1,44 \cdot 10^7$
S3	G3	II MC	P14	4	20	214,3	MS	2,9	142	$1,43 \cdot 10^7$
<b>Durchschnitt</b>										<b><math>1,43 \cdot 10^7</math></b>
<b>STD</b>										<b><math>0,05 \cdot 10^7</math></b>

Anmerkungen – Seq: Sequenz, SES: Sendespannung, TU: Tune Up, AS: Advanced Shim, MS: Manueller Shim, AMP FID : Amplitude des FID bei t=0.

**Messreihe 5 („Proband“)****Tab IV.29:** Sequenzparameter zu Messreihe 5 (IV.1), 1-l-Phantom

Seq	Graph	Kon	Pha	TR / s	NEX	SES / V	Shim	$\Delta\nu_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$	FID <sub>t=0</sub> AMP /a.u.
S3	G1	II MC	P13	4	20	221,42	TU	5,0	131	$5,66 \cdot 10^6$
S3	G2	II MC	P13	4	20	221,42	AS	5,0	128	$5,73 \cdot 10^6$
S3	G3	II MC	P13	4	20	221,42	MS	3,0	230	$5,67 \cdot 10^6$
<b>Durchschnitt</b>										<b><math>5,68 \cdot 10^6</math></b>
<b>STD</b>										<b><math>0,03 \cdot 10^6</math></b>

*Anmerkungen* – Seq: Sequenz, SES: Sendespannung, TU: Tune Up, AS: Advanced Shim, MS: Manueller Shim, AMP FID : Amplitude des FID bei t=0, STD: Standardabweichung

Mit der Gl. (3.3) ergibt sich für den Inhalt  $N_{iv}$  für das „Probandenphantom“ P13:

$$N_{iv}(\text{P13}) = N_{Ref}(\text{P14}) \cdot \frac{S_{iv}(\text{P13}) \cdot V_{iv}(\text{P13})}{S_{Ref}(\text{P14}) \cdot V_{Ref}(\text{P14})} = (1,205 \pm 0,29)l \quad (3.13)$$

Die Unsicherheit für die Füllung der Phantome wurde mit 5% angenommen, die der Sendespannung  $V_{iv/Ref}$  als vernachlässigbar, die geringen Standardabweichungen der Signalstärken wurden mit jeweils 1% abgeschätzt. Es wurde die Gauß'sche Fehlerfortpflanzung angewendet.

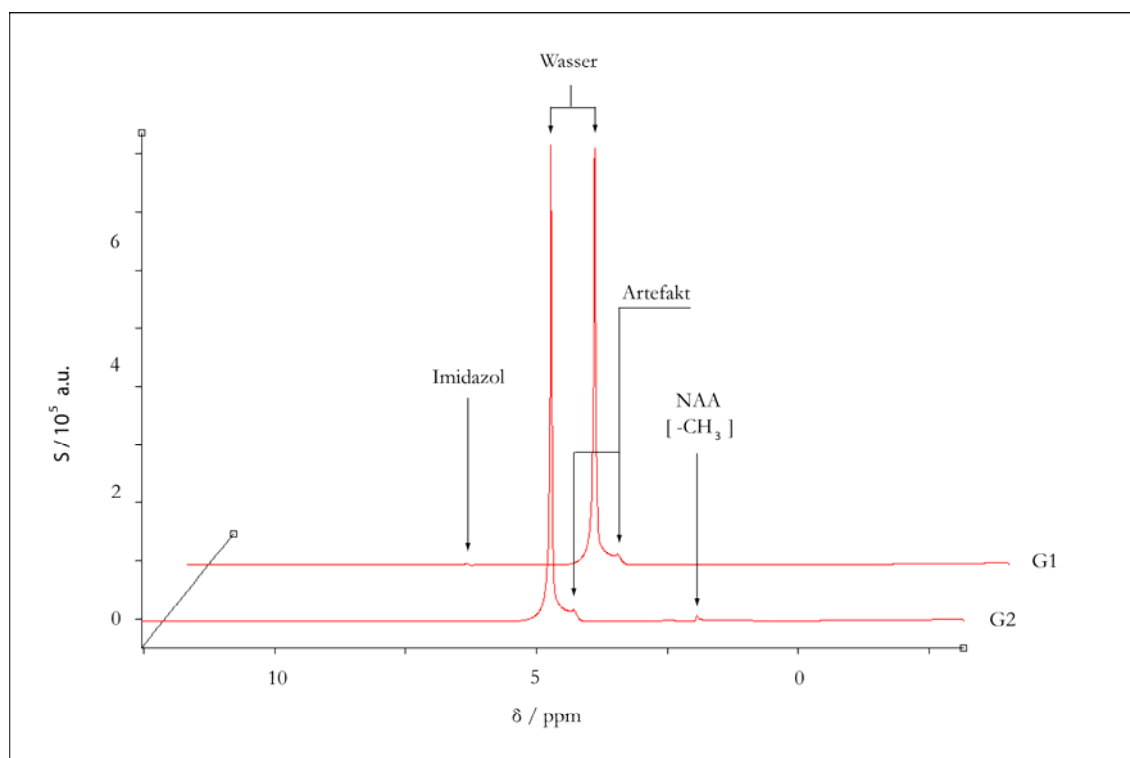
### Austauschbares NAA-Referenzphantom

Durch den Phantomaufbau aus III.3 ist es möglich, zwischen zwei Messungen die Phantome P15 und P16 auszutauschen. Am Signalzuwachs aus der Messung mit P15 kann die Probandenresonanz geeicht werden. Zunächst wurde untersucht, wie sich der Austausch der Phantome auf die Magnetfeldjustierung und das Spektrum auswirkt:

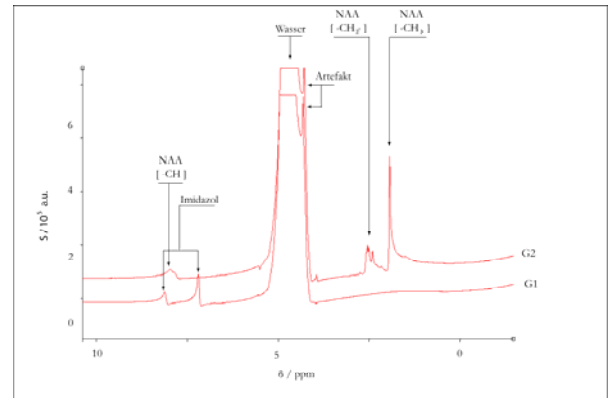
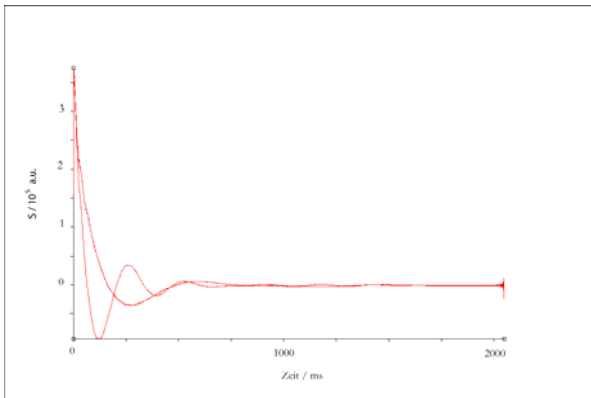
**Tab IV.30:** Pulssequenzparameter zur Überprüfung des Phantomaufbaus (Abb.IV.49)

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	TR / s	NEX	$\Delta\nu_{1/2}$ ( $^1\text{H}$ ) / Hz	$T_2^*$ / ms	FID AMP / a.u.	AMARES AMP / a.u.
S3	G1	AV AC	P16 (IMI)	4	20	7,4	70	$1,60 \cdot 10^5$	$2,99 \cdot 10^5$
S3	G2	AV AC	P15 (NAA)	4	20	4	130	$1,83 \cdot 10^5$	$2,97 \cdot 10^5$

Anmerkungen – AMP FID : Amplitude des FID bei  $t=0$ , AMARES AMP: Von AMARES gefittete Amplitude, Imi: Imidazol.



**Abb. IV.50:** Spektren der Sequenz S3 von P16 (G1) und P15 (G2). Deutlich ist ein Artefakt an der rechten Flanke der Wasserresonanz zu sehen



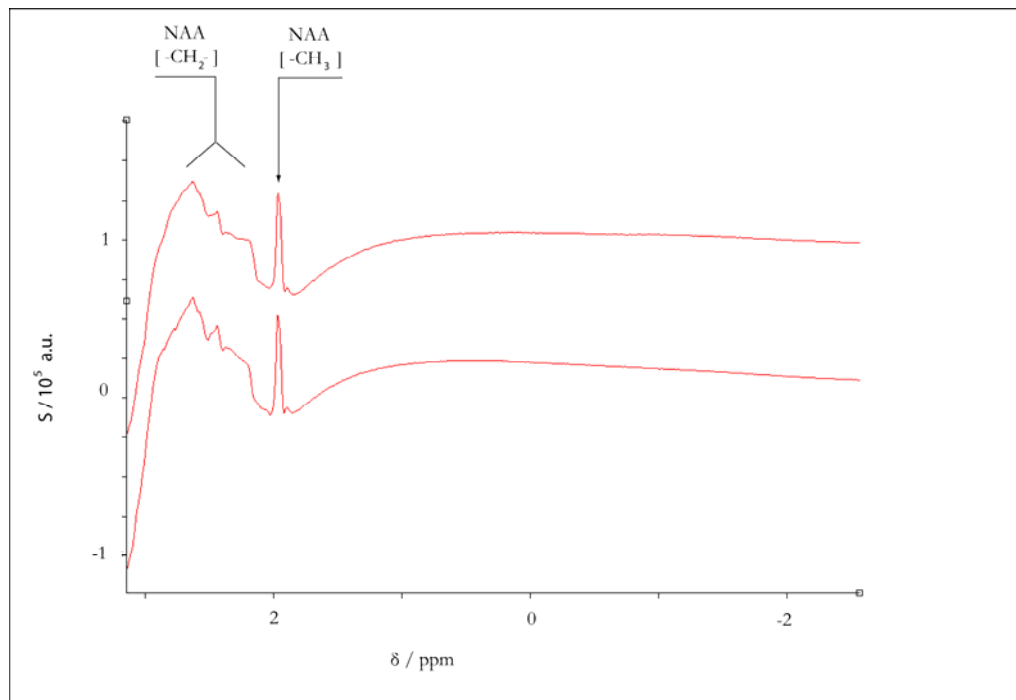
**Abb. IV.51:** Zeitdomänensignal der Spektren aus Abb. IV.49.

**Abb. IV.52:** Vergrößerte Darstellung der Abb. IV.49 mit Imidazol- und NAA-Resonanzen.

In den folgenden Messungen wurde das Quantifizierungsprinzip an Phantom P13 getestet. Es wurden zwei Messungen durchgeführt, G1 aus Abb. mit zusätzlichem NAA-Phantom P15 und G2 ohne zusätzliches NAA mit Phantom P16.

**Tab IV.31:** Quantifizierung mit zusätzlichem NAA

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	TR / s	NEX	$\Delta v_{1/2} (^1\text{H}) / \text{Hz}$	$T_2^* / \text{ms}$
S9c	G1	AV AC	P13, P15	4	20	4	130
S9c	G2	AV AC	P13, P16	4	20	7,4	70



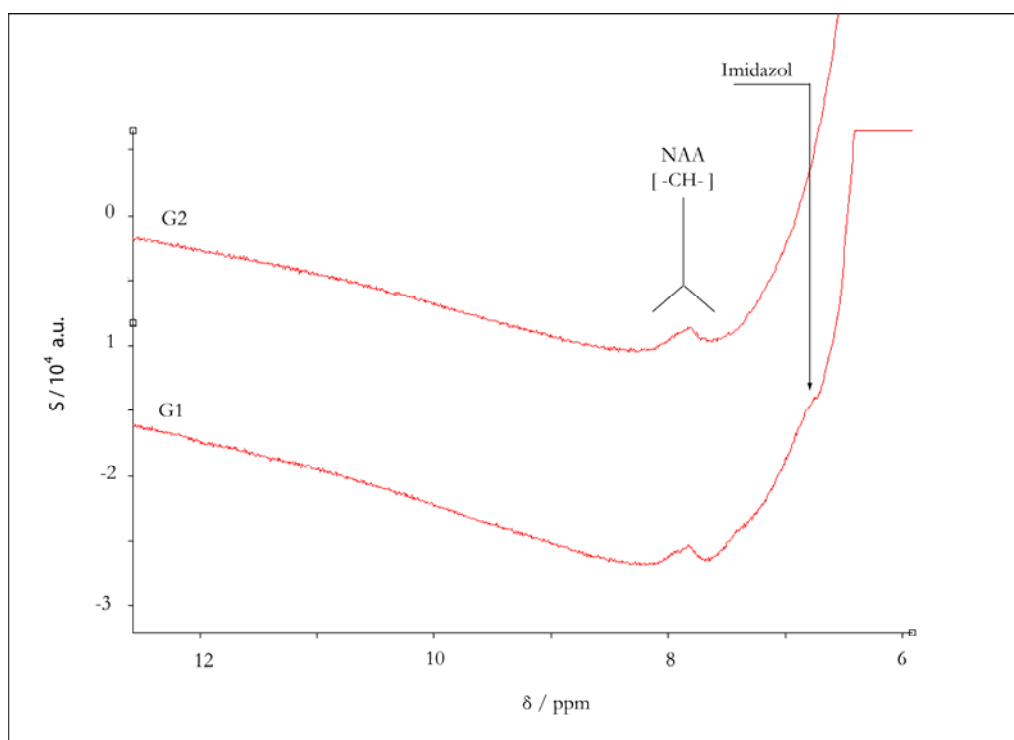
**Abb. IV.53:** Spektrum G1 mit NAA-Phantom P15, G2 mit Imidazolphantom P16.

### Imidazol als Referenz

Für die Eichung des NAA-Signals wurde mit Imidazol ein Referenzsignal bei  $\delta = 7,4$  ppm erzeugt. Zur Kontrolle wurde die Messung anstelle des Imidazolphantoms mit dem NAA-Phantom P15 wiederholt. In Abb. IV.53 sind einige der aufgenommenen Spektren zu sehen, es zeigt sich nur eine schwache Imidazolresonanz bei  $\delta = 7,2$  ppm, die für die Eichung der NAA-Resonanz nicht ausreicht.

**Tab IV.32:** Übersicht über die Pulssequenzparameter zur Imidazolreferenz

Sequenz	Graph	Kon	Phantom	TR / s	NEX	$\Delta\nu_{1/2}$ ( $^1\text{H}$ ) / Hz	$T_2^*$ / ms
S9c	G1	AV AC	P15	4	20	4	130
S9c	G2	AV AC	P16	4	20	7,4	70



**Abb. IV.54:** G1 zeigt einen Ausschnitt des Spektrums von Sequenz S9c ohne Imidazole (mit P15), G2 mit Imidazole (P16). Bei  $\delta = 7,4$  ppm ist nur eine schwache Resonanz zu erkennen.

## V Diskussion

Die Magnetresonanztomographie (MRS) erlaubt als einzige derzeit bekannte Nachweisteknik nicht-invasiv und *in vivo* Einblicke in die biochemischen Stoffwechselfvorgänge im Organismus und hat sich in den letzten Jahren als wichtige diagnostische Methode etabliert. Besonders in der Gehirndiagnostik ist die hochaufgelöste, lokalisierte  $^1\text{H}$ -MRS eine wichtige Modalität, mit der die Resonanzen verschiedener Gehirnetaboliten orts aufgelöst bestimmt werden können. Bei Schädigung von neuronalem Gewebe konnte mit dieser Technik eine lokale Abnahme des Gehirnetaboliten NAA gezeigt werden. Dieses Aminosäurederrivat kommt ausschließlich in intakten Neuronen vor und gewinnt damit als Marker für neuronalen Zellverlust besondere Bedeutung [Sul01].

Mit einem Messwert, der den Gesamtgehalt von NAA im Gehirn abbildet, wären zusätzlich zu der lokalisierten MRS klinische Aussagen möglich. Dieser könnte ein wichtiger diagnostischer Parameter für alle diffusen hirnschädigenden Krankheiten wie Morbus Alzheimer oder Multiple Sklerose werden.

Da im Gegensatz zur lokalisierten MRS bei der globalen Gehirnspektroskopie die Resonanzlinien wesentlich breiter sind und freie Fettsäuren aus Knochenmark, Haut- und Muskelgewebe die NAA-Resonanz überdecken, ist eine effektive Unterdrückung dieser Signale zwingende Voraussetzung für die Darstellung des NAA-Signals des gesamten Gehirns. Zur Bestimmung eines Parameters mit diagnostischer Aussagekraft muss neben der Präparation eine Methode gefunden werden, um der NAA-Signalstärke eine absolute Stoffmenge zuzuordnen.

Im Jahre 1998 wurde von O. Gonen *et al.* [Gon98] eine Technik zur Messung der *In-vivo*-Konzentration von NAA im gesamten Gehirn des Menschen vorgeschlagen. Mit dieser Technik konnte in klinischen Studien der neuronale Zellverlust bei Patienten mit Multiple Sklerose beobachtet werden.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Implementierung dieser Technik an einem Ganzkörper-MR-Tomographen. Neben der eigentlichen Pulssequenzentwicklung und -implementierung umfasste dies die Konstruktion von Modellsystemen (Messphantome), die Entwicklung von zuverlässigen Quantifizierungstechniken und geeigneter Auswertungsmethoden.

Die physikalisch relevanten MR-Eigenschaften der Modellsysteme sollten möglichst jene des menschlichen Kopfes approximieren, um die *In-vitro*-Erprobung der Pulssequenzen zu ermöglichen. Es wurden Messphantome aus verschiedenen Materialien und mit verschiedenen



Formen eingesetzt und deren MR-Eigenschaften experimentell überprüft; wässrige NAA-Modelllösungen wurden in verschiedenen Konzentrationen angesetzt und ihre  $T_1$ -Zeiten bestimmt. Mit den sphärischen Phantomen P13-P16 standen schließlich vier geeignete Modellsysteme zur Verfügung.

Zur Bestimmung der Signalstärken von einzelnen Resonanzen in  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mehrere Methoden eingesetzt; es zeigte sich, dass je nach Intensität der Resonanzen diese Methoden unterschiedlich zuverlässig sind. Für die verhältnismäßig schwache NAA-Resonanz zeigte sich die Flächenintegralfunktion für die quantitative Auswertung am geeignetsten.

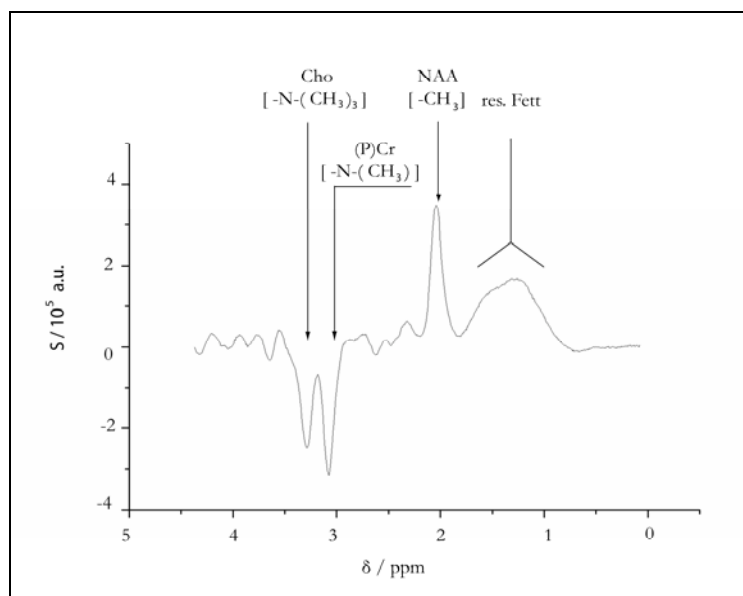
Modifikationen an einzelnen Komponenten der MR-Pulssequenz nach O. Gonen *et al.* wurden an Phantomen und Probanden erprobt und führten zur Verbesserung der ursprünglichen Sequenz. Probandenstudien zeigten jedoch große Abweichungen der NAA-Signalstärken von

bis zu 100%. Die Unsicherheiten im einstelligen Prozentbereich aus der Veröffentlichung von O. Gonen *et al.* [Gon98] für die NAA-Konzentration im Gehirn, die neben den Fehlern für die Signalstärke auch die der Quantifizierung und der Volumenbestimmung des Gehirns einschließt, erscheinen daher zweifelhaft. Unerwartet

zeigten sich in den Spektren neben der NAA-Resonanz die Signale von Cholin und

Kreatin, die als Biomoleküle ebenfalls in den Gehirnmobilismus eingebunden sind. Mit der Bestimmung des Cholin- und Kreatingehalts im ganzen Gehirn sind zwei neue diagnostische Parameter zugänglich, die ohne zusätzlichen Messaufwand zusammen mit der NAA-Konzentration erhalten werden könnten.

Von allen Varianten zeigte die Pulssequenz S9c ( III.2, S. 34 ) mit modifiziertem Timing,  $180^\circ$  - composite Pulsen und WET-Wassersignalunterdrückung die besten Ergebnisse. Alle Sequenzen verfügen über effektive Unterdrückungsmethoden und liefern eine exklusive *In-vivo*-Präparation des NAA-Signals. Eigene Ansätze zur Präparation von NAA mit einer



**Abb. V.1:** *In vivo*- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Kopf eines Probanden; aufgenommen mit Sequenz S9c.

deutlichen Reduzierung der Messzeit wurden entwickelt und erfolgreich an Modellphantomen getestet. Die *In-vivo*-Anwendung erreicht aber noch nicht die Qualität der Sequenzen nach Gonen *et al.* und bedarf weiterer experimenteller Entwicklung.

Um den diagnostischen Parameter, die NAA-Konzentration, zugänglich zu machen, ist die absolute Quantifizierung, also die Zuordnung der Signalstärke des präparierten NAA-Signals zu einer Stoffmenge nötig. Zur Überprüfung der von O. Gonen *et al.* vorgeschlagenen Methode wurde die Wassermenge eines Phantoms quantifiziert und im Rahmen der Ungenauigkeiten von 20% bestimmt. Drei andere Verfahren, die unter Berücksichtigung der Probleme der ersten Methode und mit der Maßgabe, die Unsicherheiten zu vermindern, entwickelt wurden, befinden sich noch in der Entwicklungsphase.

Gelänge die Entwicklung einer einfachen und zuverlässigen Methode, stünde der Parameter „NAA-Konzentration im gesamten Gehirn“ mit einer Aussage über die Viabilität des neuronalen Gewebes für Patientenuntersuchungen zur Verfügung und könnte Einzug in die klinische Routine-Gehirndiagnostik halten.



## VI Zusammenfassung und Ausblick

Das Biomolekül NAA kommt ausschließlich in intakten Gehirnzellen vor und besitzt als Marker für die Viabilität von neuronalem Gewebe Bedeutung in der Diagnostik mit lokalisierter Magnetresonanztomographie (MRS). Mit der Bestimmung der Konzentration von NAA im gesamten menschlichen Gehirn stünde der Diagnostik ein neuer Parameter zur Bewertung des neuronalen Zellverlusts zur Verfügung, mit dem z.B. die Aufdeckung von Strahlentherapieschäden, die Diagnose von Morbus Alzheimer oder die Verlaufskontrolle von Multiple Sklerose ermöglicht würde.

Um diesen Parameter zu erhalten, ist neben der Bestimmung des Gehirnvolumens und der stabilen Präparation des NAA-Signals die absolute Quantifizierung des NAA-Signals nötig. Da die Fett- und Wassersignale die wesentlich schwächere NAA-Resonanz auf global aufgenommenen Gehirnspektren überlagern, ist eine effektive Unterdrückung dieser Signale Voraussetzung für die Präparation der NAA-Signals.

O. Gonen *et al.* [Gon98] gelang im Jahr 1998 die Entwicklung einer Technik zur Bestimmung der NAA-Konzentration im ganzen Gehirn. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde diese Technik weiterentwickelt und in verschiedenen Variationen erfolgreich an den Magnetresonanztomographen des DKFZ implementiert. Mit diesen Pulssequenzen ist eine Präparation des *In-vivo*-NAA-Signals und eine Bestimmung der Signalstärken möglich, jedoch zeigt der Signalstärkenvergleich aus mehreren Probandenstudien große Abweichungen. Die in der Veröffentlichung angegebenen Unsicherheiten der NAA-Konzentration für das gesamte Gehirn im einstelligen Prozent-Bereich erscheinen daher nicht realistisch.

Eigene Ansätze mit deutlich verkürzter Messzeit wurden bis zu erfolgreichen *In-vitro*-Experimenten an Modelllösungen verfolgt. Hierfür wurden Modellsysteme zur Erprobung der Pulssequenzen und der Quantifizierung der Signalstärke entwickelt, deren Anwendung auch für die lokalisierte Spektroskopie denkbar ist. Dies würde einen großen Fortschritt für die Auswertung der Spektren bedeuten, die bislang auf der relativen Quantifizierung durch den Vergleich mit den NMR-Signalintensitäten anderer Metaboliten beruht.

Abgesehen von der Zuordnung der NAA-Signalstärke zur tatsächlichen Stoffmenge, wofür zur Zeit verschiedene Methoden erprobt werden, konnte die von O. Gonen vorgeschlagene Technik erfolgreich implementiert werden und steht jetzt an den MR-Tomographen des DKFZ zur Verfügung. Mit einer geeigneten Quantifizierungsmethode wäre die NAA-Konzentration im Gehirn zugänglich und könnte der klinischen Diagnostik einen neuen Parameter für globalen neuronalen Zellverlust liefern.



## VII Referenzen

- [Arn01] Arnold D, Stefano Nd, Matthews P, Trapp B, N-Acetylaspartate: Usefulness as an indicator of viable neuronal tissue, *Ann Neurol*, **2001**, 50, 6, 823.
- [Bar01] Barker P, N-Acetylaspartate - A neuronal marker?, *Ann Neurol*, **2001**, 49, 4, 423-424.
- [Bec94] Becker G, Lokalisierte Null-, Ein- und Zwei-Quanten  $^1\text{H}$  NMR Spektroskopie am Kernspintomographen, *Dissertation Universität Karlsruhe*, **1994**.
- [Blo46] Bloch F, Nuclear Induction, *Physical Review*, **1946**, 70, 460-474.
- [Bot84] Bottomley P, PRESS, *U.S. Patent*, **1984**.
- [Fil03] Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, Martinelli V, Grossman R, Scotti G, Comi G, Falini A, Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis, *Brain*, **2003**, 126, 433-437.
- [Fra89] Frahm J, Bruhn H, Gyngell M, Merboldt K, Hänicke W, Sauter R, Localised high-resolution proton NMR Spectroscopy using stimulated echoes: Initial applications to human brain *In-vivo*, *Magn Reson Med*, **1989**, 9, 79-93.
- [Gon00] Gonen O, Catalaa I, Babb J, Ge Y, Mannon L, Kolson D, Grossman R, Total brain N-Acetylaspartate: A new measure of disease load in MS, *Neurology*, **2000**, 54, 1, 15.
- [Gon98] Gonen O, Viswanathan A, Catalaa I, Babb J, Udupa J, Grossman R, Total brain N-Acetylaspartate concentration in normal, age-grouped females: Quantitation with non-echo proton NMR spectroscopy, *Magn Reson Med*, **1998**, 40, 684-689.
- [Haa85] Haase A, Frahm J, Hänicke W, Matthaei D,  $^1\text{H}$  NMR chemical shift selective (CHESS) imaging, *Phys Med Biol*, **1985**, 30, 4, 341-344.
- [Hor83] Hore P, Solvent suppression in fourier transform nuclear magnetic resonance, *Journal of Magnetic Resonance*, **1983**, 55, 283-300.
- [jMRUI] Java Magnetic Resonance Interface 2.1, *EU Project "Signal Processing for Medical Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy"*, **2004**.
- [Lev79] Levitt M, Freeman R, NMR population inversion using a composite pulse, *Journal of Magnetic Resonance*, **1979**, 33, 473-476.

- [Mic91] Michaelis T, Merboldt K, Hänicke W, Gyngell M, Bruhn H, Frahm J, On the identification of cerebral metabolites in localised  $^1\text{H}$  NMR spectra of human brain in vivo, *NMR in Biomed*, **1991**, 4, 90.
- [Mic93] Michaelis T, Helms G, Merboldt K, Hänicke W, Bruhn H, Frahm J, Identification of scyllo-inositol in proton NMR spectra of human brain in vivo, *NMR in Biomed*, **1993**, 6, 105-109.
- [Mil99] Miller B, A review of chemical issues in  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy: N-Acetyl-L-aspartate, creatin and choline, *NMR in Biomed*, **1991**, 4, 47.
- [[Nee00]] Neef T, Quantifizierung von Metaboliten in der lokalisierten in-vivo- $^1\text{H}$ - und - $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie, *Diplomarbeit Universität Heidelberg, Fakultät für Physik und Astronomie*, **2000**.
- [Ogg94] Ogg R, Kingsley P, Taylor J, WET, a  $T_1$ - and  $B_1$ - Insensitive Water-Suppression Method for *in Vivo*  $^1\text{H}$  NMR Spectroscopy, *Journal of Magnetic Resonance B*, **1994**, 104, 1-10.
- [Pou97] Pouwels P, Frahm J, Differential distribution on NAA in human brain as determined by quantitative localised proton MRS, *NMR in Biomed*, **1997**, 10, 73.
- [Ros91] Ross B, Biochemical considerations in  $^1\text{H}$  spectroscopy: Glutamate and glutamine, myo-inositol and related metabolites, *NMR in Biomed*, **1991**, 4, 59-63.
- [Soh96] Soher B, Zijl Pv, Duyn J, Barker P, Quantitative proton MR spectroscopic imaging of the human brain, *Magn Reson Med*, **1996**, 35, 356-363.
- [Sul01] Sullivan E, Adalsteinsson E, Spielman D, Hurd R, Pfefferbaum A, N-Acetylaspartate - A marker of neuronal integrity, *Ann Neurol*, **2001**, 50, 6, 823.
- [Van97] Vanhamme L, Boogaart Avd, Huffel SV, Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge, *Journal of Magnetic Resonance*, **1997**, 129, 1, 35-43.
- [Wik05] Wikipedia, [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de), **2005**.
- [Wil93] Wilmann A, Allen P, An analytical and experimental evaluation of STEAM versus PRESS for the observation of the lactate doublet, *Journal of Magnetic Resonance*, **1993**, B101, 102.

# Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben – besonders bei Prof. Bachert für die sehr gute Betreuung und Prof. Bille für die Zweitkorrektur, außerdem meinen Kollegen in den MR-Arbeitsgruppen für die tolle Arbeitsatmosphäre und Zusammenarbeit.

Ein großes Dankeschön gebührt meiner Familie für die Unterstützung im gesamten Studium.





# Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Jan-Bernd Hövener



